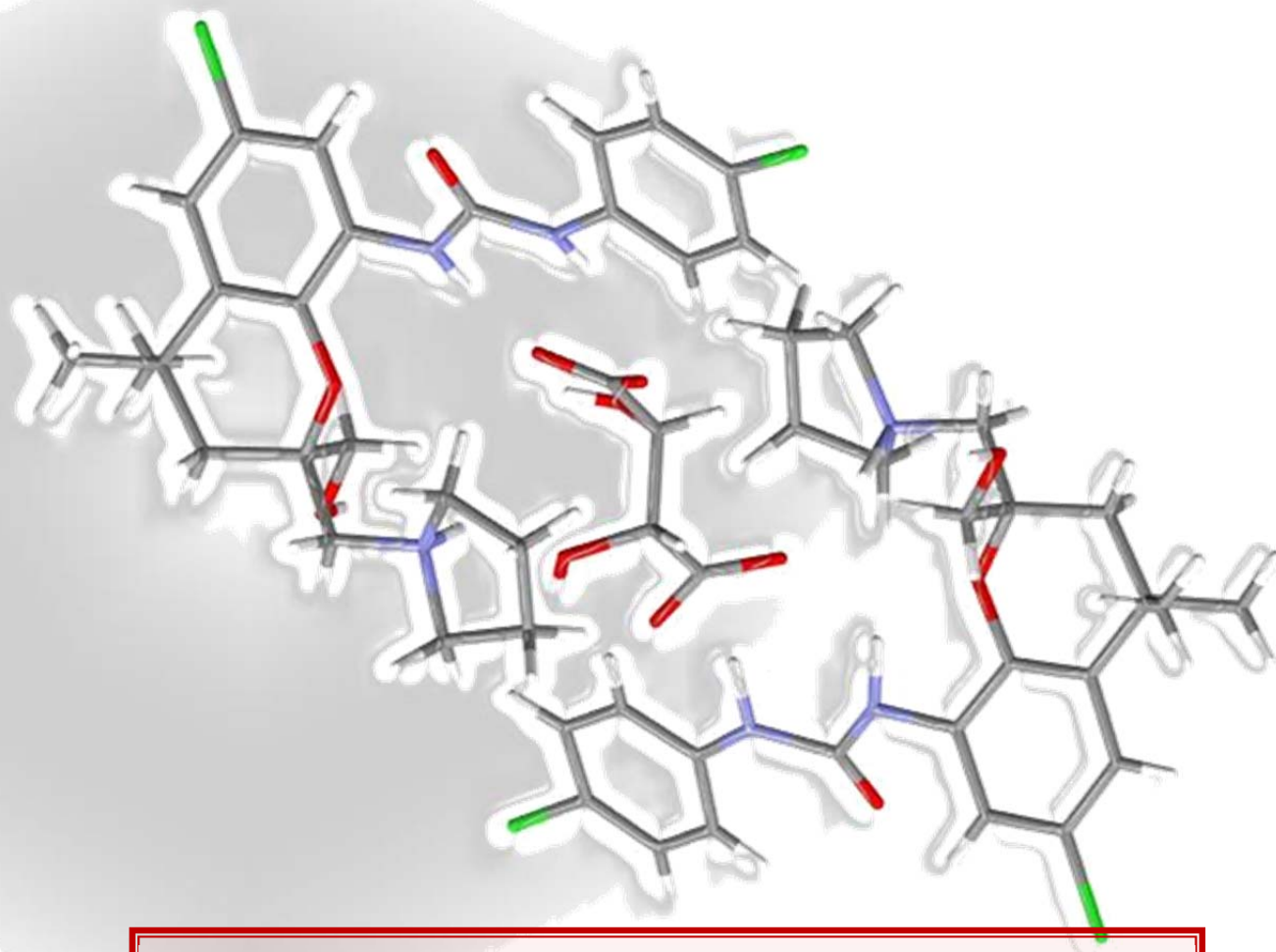




VNIVERSIDAD  
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA



**QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.  
ORGANOCATALIZADORES Y RECEPTORES CON  
ESTRUCTURA DE AGUJERO OXIANIÓNICO**

*Supramolecular Chemistry. Organocatalysts and receptors with  
oxyanion hole structure*

TESIS DOCTORAL

**Omayra Hernández Rubio**

2019



**VNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QVÍMICAS**

**DEPARTAMENTO DE QVÍMICA ORGÁNICA**



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**QUÍMICA SUPRAMOLECULAR. ORGANOCATALIZADORES Y RECEPTORES  
CON ESTRUCTURA DE AGUJERO OXIANIÓNICO**

*Supramolecular Chemistry. Organocatalysts and receptors with oxyanion hole  
structure*

Tesis Doctoral presentada por Omayra Hernández Rubio para optar al título de Doctora Internacional en Ciencia y Tecnología Químicas por la Universidad de Salamanca.

En Salamanca, Julio de 2019.

Omayra Hernández Rubio



**D. Joaquín Rodríguez Morán**, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca, y **Dña. Laura Marcos Monleón**, contratada doctora de la Universidad de Salamanca,

**AUTORIZAN**

La presentación, para su lectura, de la Tesis Doctoral titulada **“QUÍMICA SUPRAMOLECULAR. ORGANOCATALIZADORES Y RECEPTORES CON ESTRUCTURA DE AGUJERO OXIANIÓNICO”**, realizada por Dña. Omayra Hernández Rubio, bajo su dirección, en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste a los efectos legales, expiden y firman el presente documento en Salamanca, a 10 de Julio de 2019.

Fdo.: Joaquín Rodríguez Morán

Fdo.: Laura Marcos Monleón



La presente Tesis Doctoral está elaborada en el formato de compendio de artículos según la normativa aprobada por la Comisión de Doctorado y Posgrado de la Universidad de Salamanca el 15 de febrero de 2013 y consta de las siguientes publicaciones:

**Bifunctional organocatalysts based on a carbazole scaffold for the synthesis of the Hajos-Wiechert and Wieland-Miescher ketones.**

Omayra H. Rubio <sup>a</sup>, Ángel L. Fuentes de Arriba <sup>a,\*</sup>, Laura M. Monleón <sup>a</sup>, Francisca Sanz <sup>b</sup>, Luis Simón <sup>a,c</sup>, Victoria Alcázar <sup>d</sup>, Joaquín R. Morán <sup>a \*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Orgánica, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, 37008, Salamanca, España. <sup>b</sup> Servicio de Rayos X de la Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, 37008, Salamanca, España. <sup>c</sup> Departamento de Ingeniería Química de la Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, 37008, Salamanca, España. <sup>d</sup> Departamento de Química e Ingeniería medioambiental de la Universidad Politécnica de Madrid, José Gutiérrez Abascal 2, 28006, Madrid, España.

*Tetrahedron*, **2015**, *71*, 1297-1303.

Índice de impacto = 2,377 (JCR, 2017) (posición 23/57); 2,645 (JCR, 2015) (posición 22/59). Citas recibidas = 4, una de ellas en una revista localizada dentro del primer cuartil de las de su misma categoría (ACS Catalysis).

**A molecular receptor selective for zwitterionic alanine.**

Omayra H. Rubio,<sup>a</sup> Rachid Taouil,<sup>a</sup> Francisco M. Muñiz,<sup>\*b</sup> Laura M. Monleón,<sup>a</sup> Luis Simón,<sup>c</sup> Francisca Sanz<sup>d</sup>, Joaquín R. Morán<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Orgánica, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, 37008, Salamanca, España. <sup>b</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Concepción, Edmundo Larenas 129, PO Box 160-C, Concepción, Chile. <sup>c</sup> Departamento de Ingeniería Química de la Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, 37008, Salamanca, España. <sup>d</sup> Servicio de Rayos X de la Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, 37008, Salamanca, España.

*Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 477-485.

Índice de impacto = 3,423 (JCR, 2017) (posición 16/57). Citas recibidas = 5, tres de ellas en revistas localizadas dentro del primer cuartil de las de su misma categoría (Angewandte

Chemie International Edition; Chemical Reviews; Spectrochimica Acta-Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy)

**A cleft type receptor which combines an oxyanion hole with electrostatic interactions.**

Omayra H. Rubio,<sup>a</sup> Sara del Mazo,<sup>a</sup> Laura M. Monleón,<sup>a</sup> Luis Simón,<sup>b</sup> Álvaro G. Temprano,<sup>c</sup> Joaquín R. Morán<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Orgánica, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, 37008, Salamanca, España. <sup>b</sup> Departamento de Ingeniería Química de la Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, 37008, Salamanca, España. <sup>c</sup> Servicio de Rayos X de la Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, 37008, Salamanca, España.

*Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 4571-4578.

Índice de impacto = 3,423 (JCR, 2017) (posición 16/57). Citas recibidas = 3, una de ellas en una revista localizada dentro del primer cuartil de las de su misma categoría (Dalton Transactions).



**D. Joaquín Rodríguez Morán**, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca, y **Dña. Laura Marcos Monleón**, contratada doctora de la Universidad de Salamanca,

**AUTORIZAN**

Que la Tesis Doctoral titulada **“QUÍMICA SUPRAMOLECULAR. ORGANOCATALIZADORES Y RECEPTORES CON ESTRUCTURA DE AGUJERO OXIANIÓNICO”** sea presentada por compendio de artículos (Comisión de Doctorado y Posgrado, 15 de febrero de 2013).

Y para que así conste a los efectos legales, expiden y firman el presente documento en Salamanca, a 1 de Julio de 2019.

Fdo.: Joaquín Rodríguez Morán

Fdo.: Laura Marcos Monleón



Dña. Omayra Hernández Rubio ha sido beneficiaria de una ayuda destinada a financiar la contratación predoctoral de personal investigador de la Universidad de Salamanca durante cuatro años (enero 2014- enero 2018).



*A mis abuelos Germán y Virginia, el  
principal motor de mi vida.  
Por su amor incondicional y por la  
confianza que siempre han tenido en  
mí.*



## **AGRADECIMIENTOS**

*Gracias a todas las personas que han contribuido a que este trabajo haya salido adelante. A todos los que me han ayudado a crecer tanto intelectual como personalmente. Gracias.*

*A Quino. Gracias por tu constante orientación y dedicación; han sido vitales en el desarrollo del mismo. Gracias por los conocimientos y la experiencia. Mi más sincero reconocimiento.*

*A Laura. Porque el laboratorio llegó a ser mi segunda casa y después de tantos años de trabajo, han sido muchos los momentos compartidos. Gracias por tanta ayuda, por tus consejos y por el apoyo demostrado en todo momento, tanto en lo profesional como en lo personal.*

*A Simón. Por todos los consejos y, principalmente, por ayudarme a gestionar mi estancia doctoral en Holanda, una gran experiencia. Gracias por ese gran y tan necesario empujón.*

*A Josefa. Gracias por demostrarme que el compañerismo va más allá de lo profesional, por estar en todo momento a mi lado y por ofrecermelo una mano amiga para seguir adelante de la mejor forma posible. Porque siempre es de agradecer contar con quien te brinde apoyo tanto en los buenos como en los malos momentos. Por ser un referente de esfuerzo y de trabajo bien hecho.*

*A mis compañeros de departamento. Gracias por haber hecho que el día a día haya sido más llevadero y constructivo.*

*Sin olvidarme de Ángel y David. Ojalá hubiéramos podido compartir más tiempo en el laboratorio. Estoy segura de que hubiera aprendido todavía más cosas. Gracias por vuestra ayuda incesante, por vuestro compañerismo y por vuestros consejos.*

*A Muñiz y a Victoria. Porque aportáis la dosis de alegría y optimismo necesaria para llevar a cabo el trabajo bien hecho, suponiendo un estímulo en el día a día del laboratorio*

*Gracias al Máster de Química porque me dio la oportunidad de conocer a personas excepcionales. Rubén, Patricia y Milton. Por todos estos años de amistad, de momentos de risas y, los menos, de llantos. Porque no hay nada como avanzar en el camino con la compañía adecuada. Amigos de verdad que te dan la mano para ayudarte a superar obstáculos y celebrar cada logro. Gracias por vuestra paciencia, por vuestro apoyo y por vuestro espíritu alegre.*

*A todos los amigos que me ha regalado mi paso por el laboratorio de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca: Rachid, Fran, Ángel, María, Álvaro, José. Porque formáis una gran parte de este trabajo. Personas en las que he encontrado el apoyo y la motivación para continuar en los momentos más bajos y la energía para celebrar cada éxito.*

*A mi familia y amigos. Gracias por confiar en mí y apoyarme a lo largo de esta larga e intensa etapa de mi vida profesional. Los comienzos nunca son sencillos pero se simplifican enormemente si cuentas con personas que te invitan a superar cada barrera y te ayudan a alcanzar tus metas. Y en especial, a mis padres, por ser mis modelos de vida. Porque gracias a ellos he llegado hasta aquí.*

*A todos, gracias. Gracias y mil veces gracias.*





# **INDICE**

<b>INTRODUCCIÓN. LA QUÍMICA SUPRAMOLECULAR</b>	<b>1</b>
1. Conceptos fundamentales de Química Supramolecular	9
2. Ensamblajes supramoleculares	15
3. Diseño de receptores	21
4. Antecedentes en el grupo de investigación con compuestos que presentan estructura de agujero oxianiónico	21
<b>OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
<b>CAPÍTULO 1. ORGANOCATALIZADORES CON ESTRUCTURA DE AGUJERO OXIANIÓNIC</b>	<b>31</b>
1. Introducción	33
1.1. La organocatálisis	37
1.1.1. Modos de activación	44
1.2. Organocatalizadores	45
1.2.1. La prolina	45
1.2.2. Aminas primarias	48
1.3. Reacción aldólica	54
1.3.1. Reacción aldólica intramolecular	54
1.3.2. Reacción aldólica intermolecular	61
1.4. Antecedentes en nuestro grupo de investigación	64
1.4.1. Antecedentes con organocatalizadores para la reacción aldólica	68
2. <i>Bifunctional organocatalysts based on a carbazole scaffold for the synthesis of the Hajos-Wiechert and Wieland-Miescher ketones</i>	73
2.1. Resumen en español	73
2.2. Publicación	75
3. Conclusiones	83

<b>CAPÍTULO 2. RECEPTORES MOLECULARES PARA AMINOÁCIDOS Y DERIVADOS</b>	<b>85</b>
1. Introducción	<b>87</b>
1.1. Los aminoácidos	<b>87</b>
1.2. Receptores moleculares para aminoácidos y sus derivados	<b>102</b>
1.3. Antecedentes en nuestro grupo de investigación	<b>111</b>
2. <i>A molecular receptor selective for zwitterionic alanine</i>	<b>121</b>
2.1. Resumen en español	<b>121</b>
2.2. Publicación	<b>123</b>
3. <i>A cleft type receptor which combines an oxyanion hole with electrostatic interactions</i>	<b>133</b>
3.1. Resumen en español	<b>133</b>
3.2. Publicación	<b>135</b>
4. Conclusiones	<b>143</b>

Introducción.  
La Química Supramolecular

---



La Química Supramolecular<sup>1</sup> surge en los años 60 con los trabajos de los norteamericanos Charles John Pedersen<sup>2</sup> y Donald James Cram<sup>3</sup> y del francés Jean-Marie Lehn,<sup>4</sup> científicos que recibieron el Premio Nobel de Química en 1987 por el desarrollo de la Química Supramolecular como un nuevo campo de la Química. Concretamente, por el estudio de complejos selectivos "receptor-huésped" en los que una molécula reconoce y se une de forma selectiva a un determinado receptor. Este campo de la Química ha evolucionado notoriamente a lo largo del tiempo otorgándole un nuevo Premio Nobel en 2016 a los científicos Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart y Bernard L. Feringa por el diseño y la síntesis de máquinas moleculares, moléculas con movimientos controlables que pueden realizar una tarea cuando se aplica energía, haciendo así realidad la propuesta que Richard Feynman planteaba sobre la construcción de máquinas que pudieran operar a escalas moleculares o atómicas.<sup>5</sup>

Aunque los complejos moleculares nacieron en la década de los 60, el concepto de Química Supramolecular no se introdujo hasta 1978, cuando en uno de sus trabajos<sup>4c</sup> Lehn la definió como *la química de los enlaces intermoleculares que estudia las estructuras y funciones de entidades formadas por dos o más especies químicas; es decir, la química más allá de la molécula*.<sup>6</sup>

Esta disciplina surge como resultado natural del proceso de imitación que durante siglos ha llevado a cabo el hombre sobre los fenómenos que ha observado en la Naturaleza, pues la asociación no covalente entre moléculas es muy común en los sistemas biológicos. Un claro ejemplo lo representa el ADN, cuyo proceso de replicación<sup>7</sup> tiene lugar gracias al carácter no covalente de los enlaces de hidrógeno que mantienen unidas las dos hebras del ADN. En el momento de la replicación, dichos enlaces de hidrógeno permiten que las hebras se separen, sirviendo cada una de ellas de molde para la síntesis de una nueva cadena complementaria de la cadena molde, de forma que cada nueva doble hélice contiene una de las cadenas del ADN original. Otro ejemplo lo encontramos en el sistema inmune, que se basa en el reconocimiento antígeno-anticuerpo. La especificidad de las enzimas (grupo de proteínas que presentan propiedades catalíticas notables, consiguiendo acelerar reacciones específicas que tienen lugar a nivel biológico mediante la disminución de la energía de activación de dichas reacciones<sup>8</sup>) también se basa en una rigurosa identificación supramolecular del centro activo de la enzima

<sup>1</sup> (a) Lehn, J.-M., *Supramolecular Chemistry: concepts and perspectives*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, **1995**. (b) Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D.; Vögtle, F., *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon, Oxford, U. K., **1996**. (c) Lehn, J.-M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 151-159. (d) Steed, J. W.; Atwood, J. L., *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH Verlag, **2009**.

<sup>2</sup> (a) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495-2496. (b) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036. (c) Pedersen, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021-1027. (d) Izatt, R. M. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2380-2384. (e) Kolesnichenko, I. V.; Anslyn, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2385-2390.

<sup>3</sup> (a) Moran, J. R.; Karbach, S.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5826-5828. (b) Cram, D. J.; Karbach, S.; Kim, Y. H.; Baczynskyj, L.; Kallemeyn, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2575-2576. (c) Cram, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009-1112.

<sup>4</sup> (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. (c) Lehn, J.-M. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 49-57. (d) Lehn, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89-112.

<sup>5</sup> Feynman, R. P. *Engineering and Science* **1960**, *23*, 22-36.

<sup>6</sup> Lehn, J.-M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 4763-4768.

<sup>7</sup> Goodman, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 10493-10495.

<sup>8</sup> Cornish-Bowden, A., *Fundamentals of Enzyme Kinetics*, Wiley-Blackwell, 4th edition, London **2012**.

por parte del sustrato. Y así existen infinidad de ejemplos que el hombre ha tomado como modelo para sintetizar compuestos supramoleculares y desarrollar la Química Supramolecular.

Las bases de la Química Supramolecular se encuentran en tres conceptos establecidos a principios del siglo pasado:

- **Fijación.** Paul Ehrlich planteó en 1898 una idea basada en que para que las moléculas puedan interactuar químicamente, se tienen que fijar a lugares que se encuentran impedidos estéricamente.<sup>9</sup> En 1908 le concedieron el Premio Nobel en Fisiología y Medicina por sus contribuciones a la comprensión del sistema inmunológico.
- **Reconocimiento.** En 1894, Hermann Emil Fischer introdujo el concepto de llave y cerradura (*key and lock*) para explicar el funcionamiento de las enzimas, las cuales reconocen selectivamente al sustrato por presentar una geometría específica en el centro activo, tal y como una llave encaja en su cerradura.<sup>10</sup> En 1902 le fue concedido el Premio Nobel de Química.
- **Coordinación.** Alfred Werner introdujo este concepto para interpretar los compuestos de coordinación de los metales.<sup>11</sup> En 1913 le otorgaron el Premio Nobel de Química.

Más tarde, Cram introdujo los conceptos de receptor y sustrato<sup>12</sup> o bien, anfitrión y huésped (*host-guest*) para denominar a las moléculas que se asocian entre sí para formar una supramolécula, siendo el receptor una molécula de mayor tamaño que posee una cavidad en la que se puede introducir total o parcialmente la molécula huésped.

Cuando el receptor presenta una cavidad intramolecular se le denomina *endoreceptor* o *cavitando* y su complejo con el huésped se conoce como *cavitato* (figura 1). Tal es el caso de los éteres corona y las ciclodextrinas, ya que ambos tipos de receptores presentan cavidades donde se reconoce molecularmente al sustrato. Por el contrario, cuando la interacción del receptor con el huésped ocurre externamente se habla de *exoreceptor* o *clatrando* y origina asociados con el huésped conocidos como *clatratos*. Es el caso del ADN, donde las dos hebras se asocian frontalmente. Este tipo de interacción de naturaleza frontal suele darse generalmente cuando no existen diferencias apreciables entre las dimensiones del receptor y del huésped. Así por ejemplo, ambas hebras del ADN poseen la misma longitud.

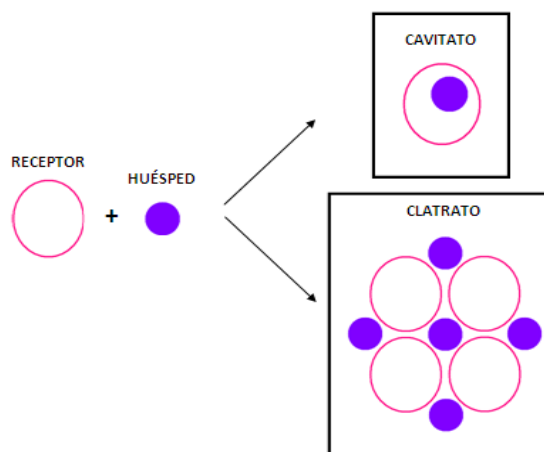
---

<sup>9</sup> Ehrlich, P. *Münchener Medizinische Wochenschrift* **1901**, 2123-2124.

<sup>10</sup> (a) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985-2993. (b) Lemieux, R. U.; Spohr, U. *Adv Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 1-20.

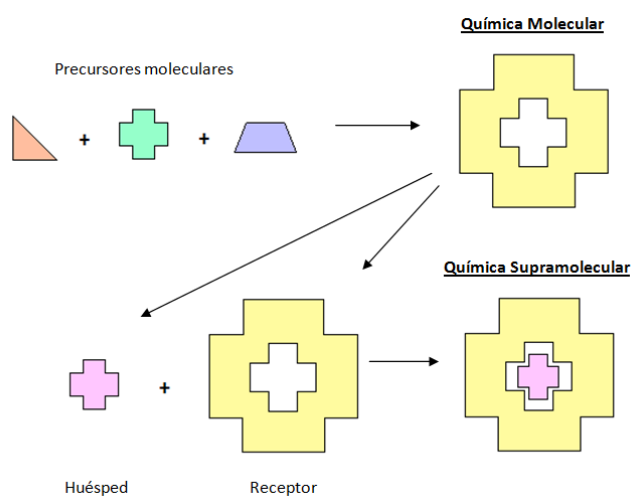
<sup>11</sup> Werner, A. *Vierteljahrsschrift der Zürcher Naturforschenden Gesellschaft* **1891**, 36, 129-169.

<sup>12</sup> Cram, D. J.; Cram, J. M. *Science* **1974**, 183, 803-809.



**Figura 1.** Representación esquemática de los tipos de asociados supramoleculares.

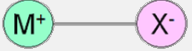
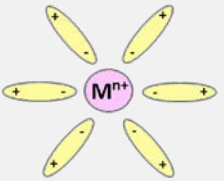
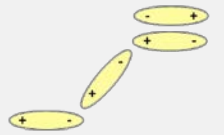

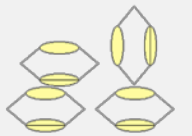
La Química Supramolecular puede interpretarse como una extensión de la Química Molecular, la cual se fundamenta en el desarrollo de síntesis orgánicas basadas en la formación y ruptura de enlaces covalentes entre los átomos para la obtención de estructuras más complejas, hacia una Química más allá de la molécula, que estudia la unión de moléculas mediante enlaces no covalentes para formar agregados supramoleculares. Dichos agregados se definen como ensamblajes moleculares unidos por medio de interacciones intermoleculares.



**Figura 2.** Comparación entre la Química Molecular y la Química Supramolecular.

No obstante, hay que tener en cuenta una diferencia importante entre ambas disciplinas, como es el hecho de que, en general, los enlaces en Química Supramolecular son más débiles que en Química Molecular (tabla 1), por lo que las especies supramoleculares son termodinámicamente menos estables, cinéticamente más lábiles y dinámicamente más flexibles que las moléculas.

**Tabla 1.** Energías relativas de los diferentes tipos de interacciones no covalentes, así como las debidas a enlaces covalentes carbono-carbono y carbono-hidrógeno.

Interacción	Energía (KJ mol <sup>-1</sup> )	Ilustración
C – H	410	
C – C	350	
C = C	620	
Ión - Ión	200 – 300	
Ión - Dipolo	50 – 200	
Dipolo - Dipolo	5 – 50	
Enlace de hidrógeno	4 – 120	
Catión - π	5 – 80	
π - π	0 – 50	
Van der Waals	< 5	

Sin embargo, las interacciones no covalentes presentes en cada agregado poseen un efecto sinérgico permitiendo así modificar la fortaleza del complejo preparado<sup>13</sup> y pudiéndose hablar de enlaces no covalentes fuertes.

Las interacciones no covalentes se pueden clasificar en dos grupos de acuerdo al tipo de fuerza existente en la unión, dando lugar a las fuerzas intermoleculares repulsivas o atractivas. Éstas últimas, a su vez, se pueden dividir en tres grandes grupos en función de su naturaleza: interacciones coulombianas o iónicas, interacciones de Van der Waals y enlaces de hidrógeno. Estos últimos son, en realidad, interacciones electrostáticas de tipo dipolo-dipolo, que se establecen entre un átomo de hidrógeno unido a la molécula mediante un enlace covalente altamente polarizado y un átomo pequeño con carácter fuertemente electronegativo. Se estudian como un grupo independiente debido a su especial fortaleza y características.

<sup>13</sup> Hancock, R. D.; Martell, A. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1875-1914.



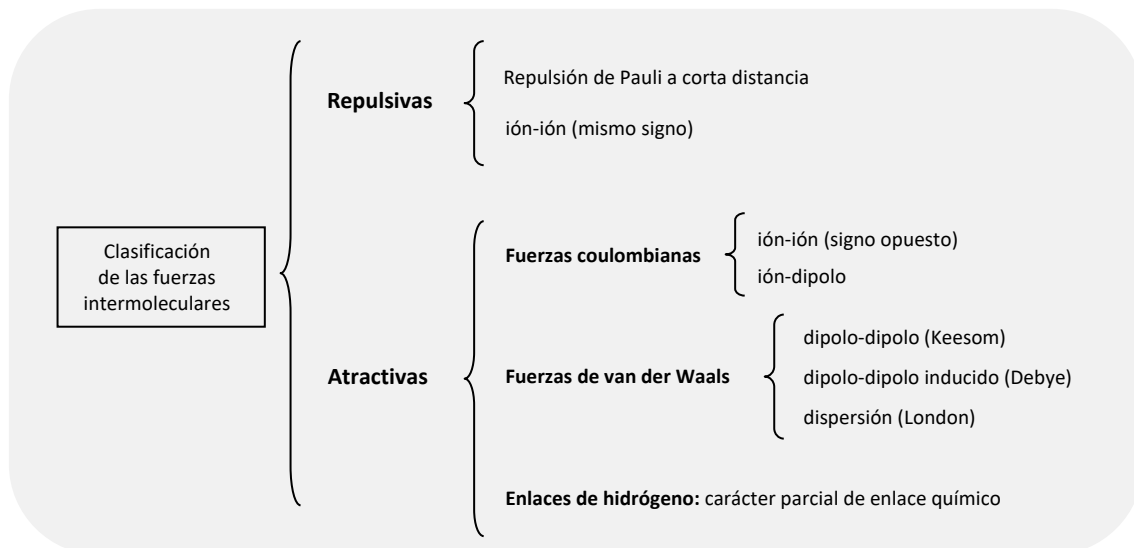


Figura 3. Clasificación de las fuerzas intermoleculares.

Dentro de las interacciones iónicas, podemos diferenciar dos tipos:

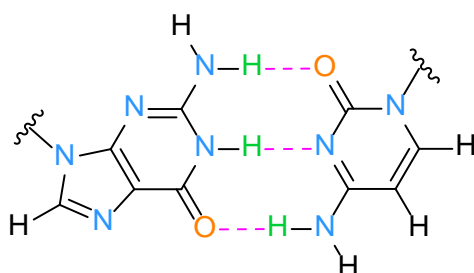
- **Ión-ión o par iónico.** Estas interacciones tienen lugar entre dos especies cargadas de forma opuesta y que están en contacto. Es muy común encontrar sistemas que forman complejos supramoleculares mediante este tipo de interacciones. Por ejemplo, los grupos carboxilato y fosfato de péptidos y nucleótidos (huésped) pueden formar agregados estables con macrociclos de tipo poliaza o ciclodextrinas (anfitrión) mediante la formación de puentes salinos.
- **Ión-dipolo.** En este tipo de interacciones están involucrados una especie covalente polar y una cargada y el ejemplo clásico que las ilustra sería el de los complejos que forman los éteres corona con el catión sodio, donde la interacción se establece entre los átomos de oxígeno del éter y el ión cargado positivamente.

Por lo que respecta a las interacciones de Van der Waals, surgen a partir de la distribución de electrones entre las especies que se encuentran cercanas. En este caso, la fuerza de la interacción depende de la polarizabilidad de las moléculas implicadas, estableciéndose interacciones más fuertes cuanto más polarizables sean éstas. Dentro de este grupo de interacciones, destacan los siguientes tipos:

- **Interacciones Keesom.** Se producen cuando las moléculas susceptibles de interactuar a cierta distancia poseen dipolos permanentes y alineados de manera atractiva. Los sistemas que más frecuentemente participan en la formación de este tipo de interacciones dipolares son aquellos que presentan en su estructura grupos neutros polares, como grupos carbonilo (C=O), nitro (NO<sub>2</sub>), amino (NH<sub>2</sub>) o nitrilo (CN).
- **Interacciones Debye.** Se trata de un tipo de interacción de Van der Waals que se produce entre un dipolo permanente del tipo de los descritos en el apartado anterior y un dipolo inducido generado en una molécula no polar pero polarizable.

→ **Interacciones de London.** Constituyen aquellas interacciones que se producen entre dos moléculas no polares pero polarizables.

Finalmente, los enlaces de hidrógeno son aquellas interacciones no covalentes que tienen lugar entre un átomo electronegativo (O, N o F en la especie aceptora) y un átomo de hidrógeno unido covalentemente a otro átomo electronegativo (O, N o F en la especie donadora, parcialmente negativa). Este tipo de interacciones fueron descubiertas por Latimer y Rodebush en 1920.<sup>14</sup> Presentan una energía de enlace en el rango de 4-120 kJ mol<sup>-1</sup>. Además, si se tiene en cuenta que los enlaces de hidrógeno que poseen geometría lineal son los más fuertes, dicho requisito de direccionalidad determina que este tipo de interacciones sean las de mayor importancia en Química Supramolecular, ya que son las responsables de la formación de complejos altamente organizados y estables, como los que se forman entre los pares de bases nitrogenadas del ADN (figura 4).



**Figura 4.** Enlaces de hidrógeno establecidos entre un par de bases nitrogenadas en el ADN, en los que los grupos carbonilo y los átomos de nitrógeno trisustituidos actúan como aceptores y los grupos amino, como donadores de enlace de hidrógeno.

Por tanto, las interacciones no covalentes y, particularmente, los enlaces de hidrógeno tienen un papel determinante en el estudio de la Química Supramolecular, dado que representan uno de los modos de unión más típicos de las estructuras supramoleculares. Además, muchas enzimas, como las proteasas, presentan como rasgo estructural importante dos NHs en el centro activo que pueden formar dos fuertes enlaces de hidrógeno lineales con el grupo carbonilo de un huésped, propiedad crucial para la estabilización del estado de transición de la reacción catalizada por la enzima que permite la disminución de la energía de activación necesaria para que se lleve a cabo la reacción de ataque nucleófilo al carbonilo. Este tipo de estructura se denomina en la bibliografía *oxyanion-hole* y, por lo tanto, el estudio de la Química Supramolecular no sería completo sin tener en cuenta la existencia del **agujero oxianiónico**.<sup>15</sup>

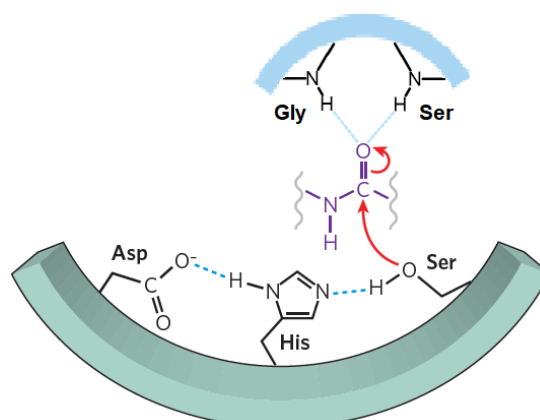
Los NHs que utilizan las enzimas para formar este tipo de estructura provienen de las amidas de la cadena proteica de la enzima, tal como se muestra en la figura 5,<sup>16</sup> siendo necesarios una gran cantidad de aminoácidos para mantener la estabilidad de la estructura, ya que algunos de ellos están implicados en la formación y estabilización de la estructura tridimensional necesaria para generar la cavidad del agujero oxianiónico, otros participan en la

<sup>14</sup> Latimer, W.; Rodebush, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1920**, *42*, 1419-1433.

<sup>15</sup> Yang, H.; Wong, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5808-5810.

<sup>16</sup> Sinnot, M., *Comprehensive Biological Catalysis*, Vol. 1, Ed. Wharton, C. W., Academic Press, London, **1998**.

reacción catalizada por la enzima (los que forman parte del centro activo) y otros dan lugar a reacciones ácido-base que intervienen de forma secundaria en el mecanismo de la reacción.

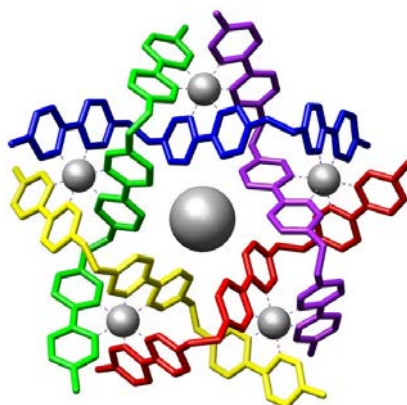


**Figura 5.** Agujero oxianiónico de una enzima de la familia de las serin-proteasas.

### Conceptos fundamentales en Química Supramolecular

La Química Supramolecular es un campo de la ciencia extensivamente interdisciplinar que estudia las características químicas, físicas y biológicas de las supramoléculas y se basa en diferentes conceptos:

- **Autoensamblaje molecular** (*molecular self-assembly*).<sup>17</sup> Consiste en la preparación de sistemas químicos sin ninguna orientación facilitada por una fuente externa salvo la de proporcionar un entorno adecuado. Las moléculas tienden a ensamblarse de forma organizada a través de interacciones no covalentes (figura 6).



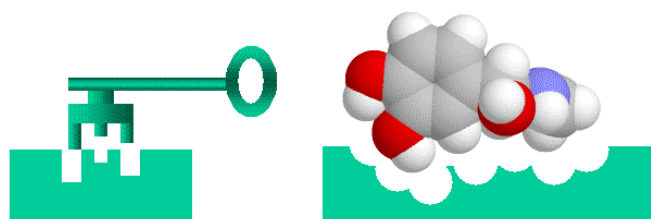
**Figura 6.** Representación del autoensamblaje que tiene lugar en la reacción del ligando tris-bipy y el  $\text{FeCl}_2$  y que consiste en cinco ligandos que envuelven a cinco iones  $\text{Fe(II)}$  en una doble hélice encerrando en su interior a un ión cloruro.<sup>18</sup>

<sup>17</sup> Ariga, K.; Hill, J. P.; Lee, M. V.; Vinu, A.; Charvet, R.; Acharya, S. *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2008**, *9*, artículo 014109 (96 pp).

<sup>18</sup> Hasenknopf, B; Lehn, J.-M.; Kneisel, B. O.; Baum, G.; Fenske, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1838-1840.

El autoensamblaje puede dividirse en autoensamblaje intermolecular, que da lugar a un conjunto supramolecular, o intramolecular, comúnmente conocido como plegado. El autoensamblaje permite la obtención de estructuras complejas como las micelas, las membranas, las vesículas o los cristales líquidos.

→ **Reconocimiento molecular y complejación.**<sup>19</sup> Gracias a todas las investigaciones llevadas a cabo a lo largo del último siglo, se pudo acuñar el término de Reconocimiento Molecular<sup>20</sup> para describir un conjunto de fenómenos controlados por interacciones específicas de naturaleza no covalente, pudiéndose definir como un proceso que involucra tanto la unión como la selección de un sustrato por una molécula receptora.<sup>21</sup> Las interacciones intermoleculares constituyen las bases de los fenómenos de reconocimiento altamente específicos esenciales en los procesos biológicos: reacción, transporte, regulación, etc., que ocurren en los sistemas vivos,<sup>22</sup> tales como la unión de un sustrato a una proteína receptora, las reacciones enzimáticas, la asociación inmunológica antígeno-anticuerpo,<sup>23</sup> la transcripción y traducción del código genético, la entrada de un virus al interior de una célula, las señales para la inducción del sistema de neurotransmisores o la estabilización selectiva del estado de transición en las reacciones enzimáticas,<sup>24</sup> entre otras. Todos estos procesos están relacionados con la característica que presentan algunas moléculas de reconocer a otras (figura 7).



**Figura 7.** Representación del modelo de la llave-cerradura que explica el reconocimiento molecular de un sustrato por parte de un huésped.

→ **Síntesis dirigida por una plantilla (template-directed synthesis).** Si además de la unión selectiva que se establece entre un determinado sustrato y un receptor, dicho receptor posee reactividad produciendo transformaciones químicas en el sustrato, podría emplearse como reactivo o catalizador, dando lugar a la disciplina conocida como Organocatálisis.

<sup>19</sup> Suckling, C. *Experientia* **1991**, *47*, 1093-1095.

<sup>20</sup> Gellman, S. H. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1231-1734.

<sup>21</sup> Aoyama, Y., *Supramolecular Chemistry*, Eds. Balzani, V.; De Cola, L., Kluwer, Dordrecht, **1992**, p. 27.

<sup>22</sup> Lehn, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1304-1319.

<sup>23</sup> Mian, I.; Bradwell, A.; Olson, A. *J. Mol. Biol.* **1991**, *217*, 133-151.

<sup>24</sup> Kraut, J. *Science* **1988**, *242*, 533-540.

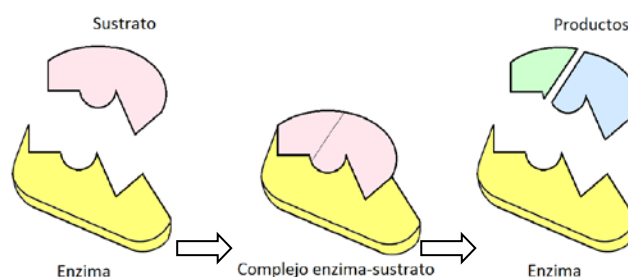


Figura 8. Representación esquemática de una reacción organocatalítica.

- **Arquitecturas moleculares entrelazadas mecánicamente** (*mechanically-interlocked molecular architectures*).<sup>25</sup> Consisten en moléculas que están vinculadas únicamente como consecuencia de su topología pudiendo existir interacciones no covalentes entre sus componentes. Algunos ejemplos de arquitecturas moleculares entrelazadas pueden ser los catenanos, los rotaxanos o los nudos moleculares.

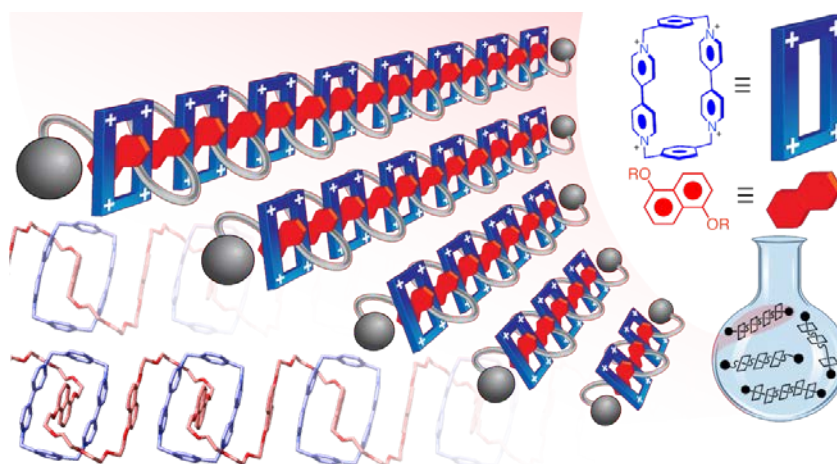


Figura 9. Representación de una arquitectura molecular.

- **Química covalente dinámica** (*dynamic covalent chemistry*).<sup>26</sup> En esta disciplina los enlaces covalentes se rompen y se forman en una reacción reversible bajo control termodinámico. Mientras que los enlaces covalentes son claves para el proceso, el sistema se orienta por fuerzas no covalentes para formar las estructuras de menor energía.
- **Técnicas de impresión molecular** (*molecular imprinting techniques*).<sup>27</sup> Se trata de un proceso a través del cual se sintetiza un receptor a partir de pequeñas moléculas empleando una especie molecular adecuada que sirve de plantilla. Después de la síntesis, la plantilla se elimina dejando sólo el receptor. La plantilla empleada para llevar a cabo la síntesis del receptor puede ser sutilmente diferente a la del huésped al que se unirá finalmente dicho receptor. En su forma más sencilla, la impresión utiliza

<sup>25</sup> Ikeda, T.; Stoddart, J. F. *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2008**, *9*, artículo 014104 (7 pp).

<sup>26</sup> Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 898-852.

<sup>27</sup> Dickert, F. L.; Hayden, O. T. *Anal. Chem.* **1999**, *18*, 192-199.

solamente interacciones estéricas, pero los sistemas más complejos también incorporan enlaces de hidrógeno y otras interacciones para mejorar la fuerza y la especificidad de unión.

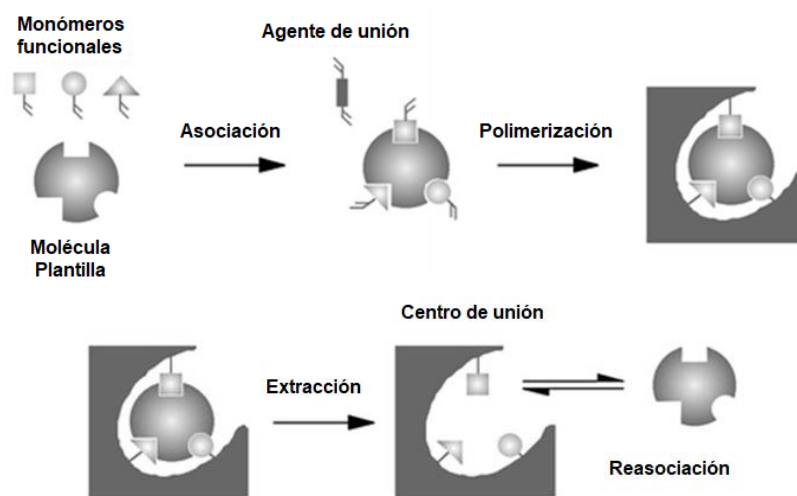


Figura 10. Representación esquemática de la impresión molecular.

→ **Máquinas moleculares.** Consisten en sacar a los sistemas moleculares del estancamiento de equilibrio y llevarlos a estados llenos de energía en los que sus movimientos se pueden controlar, permitiendo así el desarrollo de una tarea cuando se les aplica energía. Para que esto ocurra, es indispensable que la máquina posea dos partes diferenciadas que se muevan una con respecto a la otra.

El primer paso hacia una máquina molecular lo dio Jean-Pierre Sauvage en 1983,<sup>28</sup> cuando logró la conexión de dos moléculas con forma de anillo entre sí para formar una cadena denominada catenano (figura 11, izquierda).

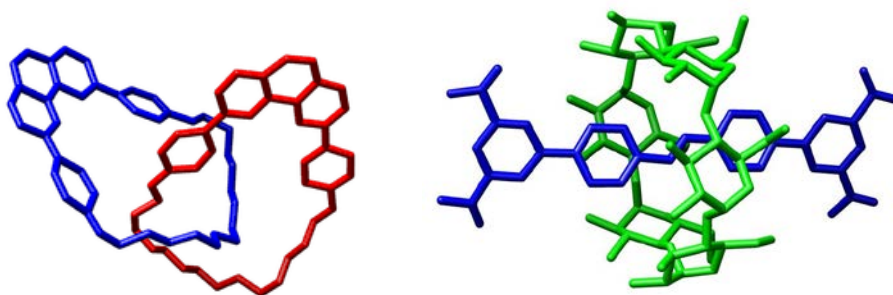


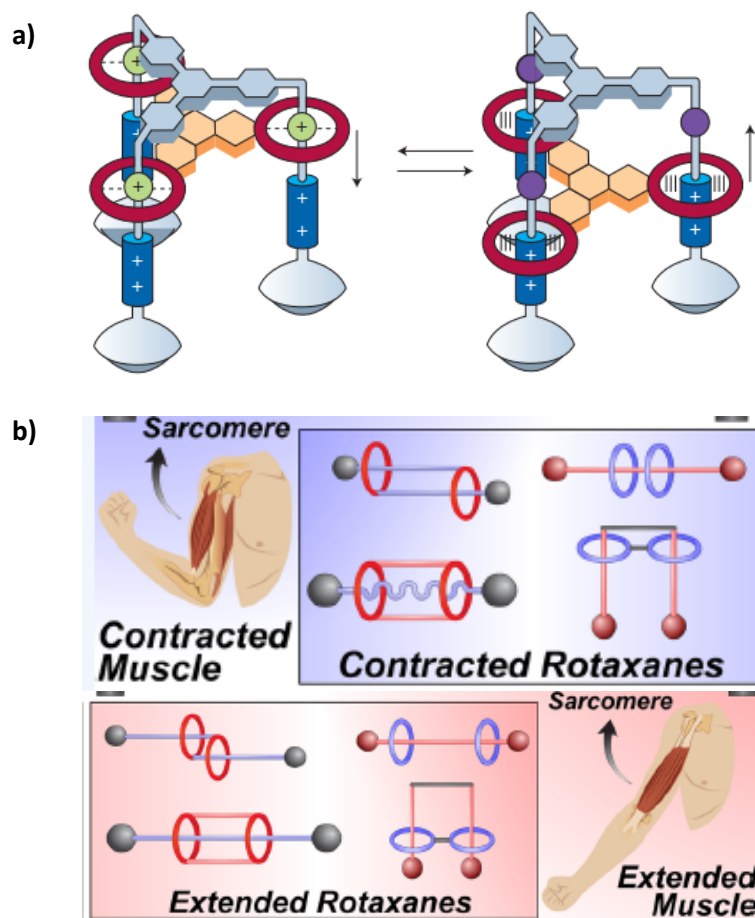
Figura 11. Estructura cristalina de un catenano (izquierda) y un rotaxano (derecha).

El segundo paso lo dio Fraser Stoddart en 1991, cuando desarrolló un rotaxano enroscando un anillo molecular sobre un fino eje molecular y demostrando que el anillo era capaz de moverse a lo largo del eje<sup>29</sup> (figura 11, derecha). Entre los

<sup>28</sup> Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3043-3045.

<sup>29</sup> (a) Philp, D.; Stoddart, J. F. *Synlett*, **1991**, 445-458. (b) Ashton, P. R.; Grognez, M.; Slawin, A. M. Z.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6235-6238. (c) Anelli, P. L.; Spencer, N.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5131-5133. (d) Ashton, P. R.; Philp, D.; Spencer, N.; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1677-1679.

desarrollos basados en rotaxanos figuran un ascensor molecular<sup>30</sup> y un músculo molecular (figura 12).<sup>31</sup>



**Figura 12.** Representación gráfica de un ascensor molecular (a) y de un músculo molecular (b).

Aunque a lo largo de la historia de las máquinas moleculares se han desarrollado diferentes dispositivos mecánicos a escala molecular, tales como hélices,<sup>32</sup> engranajes,<sup>33</sup> frenos,<sup>34</sup> interruptores<sup>35</sup> o torniquetes,<sup>36</sup> fue Bernard Feringa el primero en desarrollar un motor molecular unidireccional,<sup>37</sup> cuando en 1999 obtuvo una pala de rotor molecular apta para girar continuamente en la misma dirección (figura 13).

<sup>30</sup> Badjic, J. D.; Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Stoddart, J. F. *Science* **2004**, *303*, 1845-1849.

<sup>31</sup> (a) Jimenez, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3284-3287. (b) Jimenez-Molero, M. C.; Dietrich-Buchecker, C.; Sauvage, J.-P. *Chem. Commun.* **2003**, 1613-1616. (c) Bruns, C. J.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2186-2199.

<sup>32</sup> (a) Akkerman, O. S.; Coops, J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, *86*, 755-761. (b) Akkerman, O. S. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, *89*, 673-679.

<sup>33</sup> (a) Cozzi, F.; Guenzi, A.; Johnson, C. A.; Mislow, K.; Hounshell, W. D.; Blount, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 957-958. (b) Clayden, J.; Pink, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1937-1939.

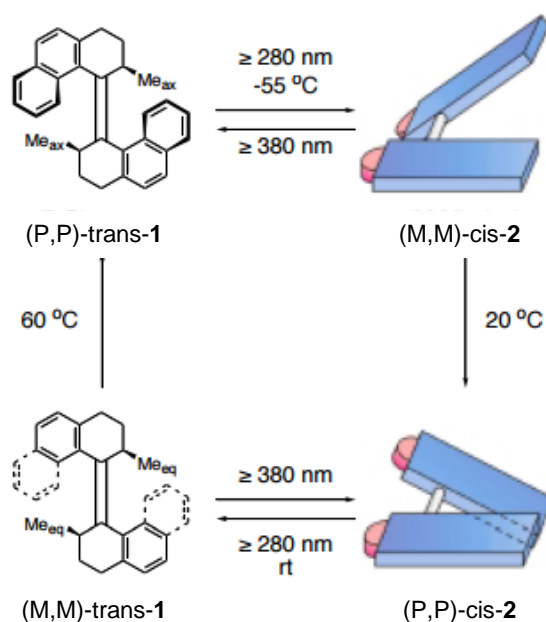
<sup>34</sup> Kelly, T. R.; Bowyer, M. C.; Bhaskar, K. V.; Bebbington, D.; Garcia, A.; Lang, F.; Kim, M. H.; Jette, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3657-3658.

<sup>35</sup> Huck, N. P. M.; Jager, W. F.; de Lange, B.; Feringa, B. L. *Science* **1996**, *273*, 1686-1688.

<sup>36</sup> Bedard, T. C.; Moore, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10662-10671.

<sup>37</sup> Koumura, N.; Zijlstra, R. W. J.; van Delden, R. A.; Harada, N.; Feringa, B. L. *Nature* **1999**, *401*, 152-155.





**Figura 13.** Rotor molecular unidireccional sintetizado por Bernard Feringa.

Mediante el empleo de motores moleculares, este investigador ha logrado hacer girar objetos que son 10.000 veces más grandes que el propio motor.<sup>38</sup> Además, Bernard Feringa ha llevado a cabo el diseño de un nanocoche.<sup>39</sup>



**Figura 14.** Representación a gran escala de la estructura atómica del nanocoche de cuatro ruedas motrices diseñado por Feringa.

→ **Sistemas biomiméticos.**<sup>40</sup> Muchos sistemas supramoleculares sintéticos están diseñados para imitar las funciones de los sistemas biológicos. Estas arquitecturas biomiméticas pueden usarse para conocer tanto el modelo biológico como la implementación sintética. Ejemplos de estos compuestos son sistemas catalíticos, diseño de proteínas o sistemas fotoelectroquímicos.

<sup>38</sup> Eelkema, R.; Pollard, M. M.; Vicario, J.; Katsonis, N.; Ramon, B. S.; Bastiaansen, C. W. M.; Broer, D. J.; Feringa, B. L. *Nature* **2006**, *440*, 163.

<sup>39</sup> Kudernac, T.; Ruangsupapichat, N.; Parschau, M.; Macia, B.; Katsonis, N.; Harutyunyan, S. R.; Ernst, K-H.; Feringa, B. L. *Nature* **2011**, *479*, 208-211.

<sup>40</sup> Zhang, S. *Nature Biotech.* **2003**, *21*, 1171-1178.



## Ensamblajes supramoleculares

A lo largo del estudio de la Química Supramolecular, los químicos han desarrollado una serie de unidades estructurales y funcionales que se emplean para diseñar arquitecturas moleculares más complejas.

- **Ciclodextrinas:** Representan la primera generación dentro de la familia de los receptores moleculares macrocíclicos. Están formadas por moléculas de azúcar unidas en forma de anillos (oligosacáridos cíclicos). Se componen de 5 o más unidades de  $\alpha$ -D-glucopiranosido y contienen un número de monómeros de glucosa que va desde 6 a 8 unidades en un anillo, creando una estructura con forma de toroide con la abertura más grande y pequeña expuesta a los grupos hidroxilo secundario y primario, respectivamente. Debido a esta disposición, el interior de esta estructura no llega a ser hidrofóbico, pero sí menos hidrofílico que el medio acuoso, por lo que es capaz de albergar otras moléculas hidrofóbicas. Además, la parte exterior es suficientemente hidrofílica para proporcionar a las ciclodextrinas solubilidad en medio acuoso. La formación del asociado modifica las propiedades físicas y químicas del huésped, principalmente en términos de solubilidad acuosa.

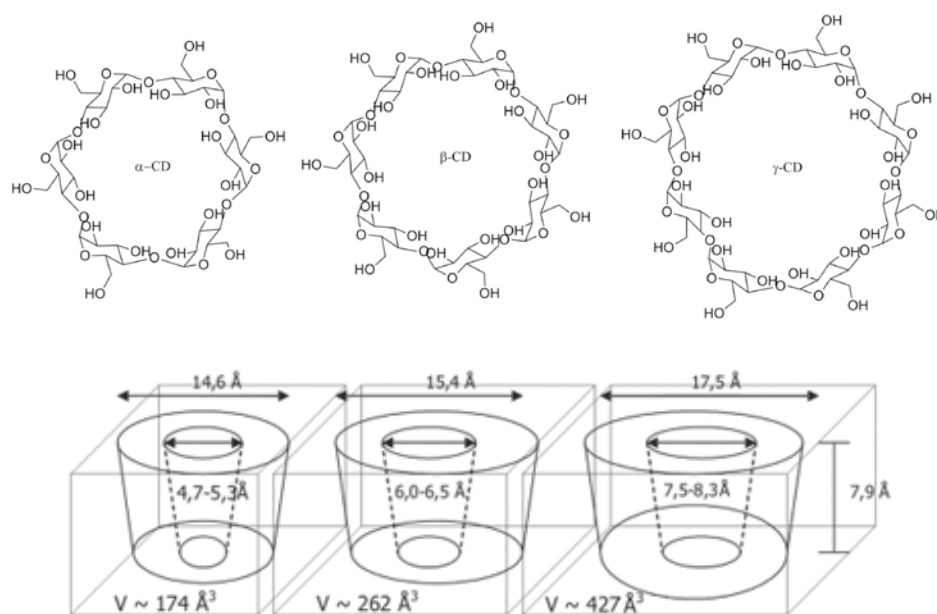


Figura 15. Estructura y dimensiones de  $\alpha$ -,  $\beta$ -  $\gamma$ -ciclodextrinas.

- **Éteres corona:** Corresponden a la segunda generación de receptores moleculares macrocíclicos. Fueron descubiertos por Pedersen en 1960 y se trata de compuestos químicos cíclicos que consisten en un anillo que contiene varios grupos éter. Los más comunes son oligómeros de óxido de etileno, donde la unidad que se repite es el óxido de etileno.

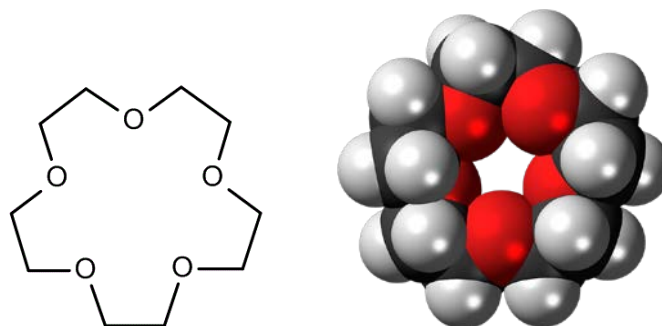


Figura 16. Estructura de un éter 15-corona-5 y su homólogo 3D.

- **Criptandos:** Fueron desarrollados por Lehn.<sup>4</sup> Consisten en ligandos multidentados que poseen dos o más ciclos con afinidad por una variedad de cationes. El término criptando implica que encierra sustratos en una cripta. Estas moléculas son los análogos tridimensionales de los éteres corona, pero los anillos son de mayor tamaño, son más selectivos, constan de nitrógeno y oxígeno como átomos donadores y atrapan a los iones con mayor fuerza. Los complejos resultantes son lipofílicos. Un caso particular de los criptandos son los **sepulcratos**, los cuales sólo contienen grupos NH y N como donadores.

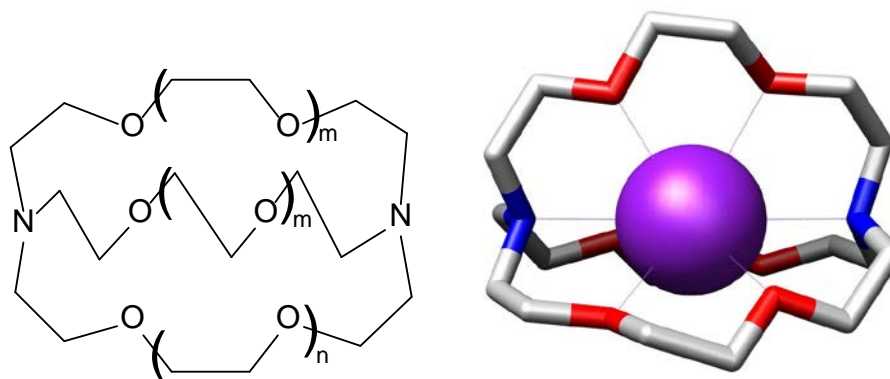
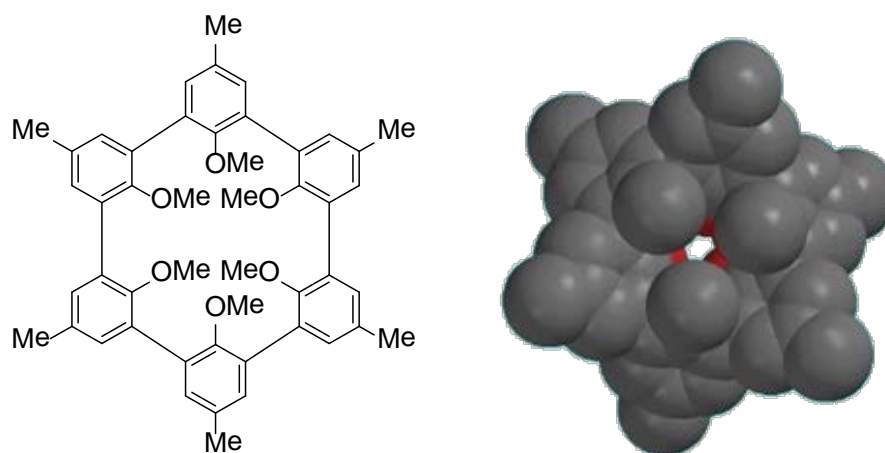


Figura 17. Fórmula general de un criptando (en función de los valores que tomen  $m$  y  $n$  el criptando será selectivo para un catión u otro) y estructura del 2,2,2-Criptando que encapsula un catión de potasio.

- **Esferandos:** Fueron desarrollados por Donald Cram.<sup>41</sup> Su estructura consiste en la unión de anillos aromáticos entre sí, caracterizándose por su alta rigidez estructural y su ordenamiento octaédrico.

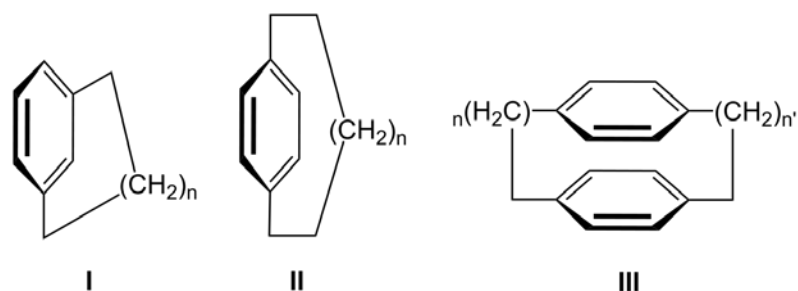
<sup>41</sup> (a) Cram, D. J.; Kaneda, T.; Helgeson, R. C.; Lein, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6752-6754. (b) Trueblood, K. N.; Knobler, C. B.; Maverick, E.; Helgeson, R. C.; Brown, S. B.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5594-5596.



**Figura 18.** Representación esquemática de un esferando y su homólogo 3D. Los anillos aromáticos se alternan por encima y por debajo del plano formando una esfera.

A partir de estos tres tipos de macrociclos básicos (éteres corona, criptandos y esferandos) se han desarrollado combinaciones de unos con otros dando lugar a diferentes estructuras como los cripto esferandos.

→ **Ciclofanos:**<sup>42</sup> Macrociclos formados por fragmentos aromáticos unidos a través de una cadena alifática que forma un puente entre dos anillos aromáticos adyacentes no polares pero fácilmente polarizables. La alta polarizabilidad de los fragmentos aromáticos hace que estos receptores hospeden moléculas en medios acuosos principalmente mediante interacciones de Van der Waals con una contribución de interacciones hidrofóbicas.



**Figura 19.** Estructura de diferentes ciclofanos: (I)  $[n]$ -metaciclofanos, (II)  $[n]$ -paraciclofanos y (III)  $[n,n']$ -ciclofanos.

Un tipo de ciclofanos son los **calixarenos**, donde los anillos aromáticos presentes son fenoles. Cuando todos los grupos  $-OH$  se orientan hacia el mismo extremo, se establecen enlaces de hidrógeno dando lugar a una cavidad cónica rígida.

<sup>42</sup> Jeppesen, J. O.; Nielsen, M. B.; Becher, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5115-5131.

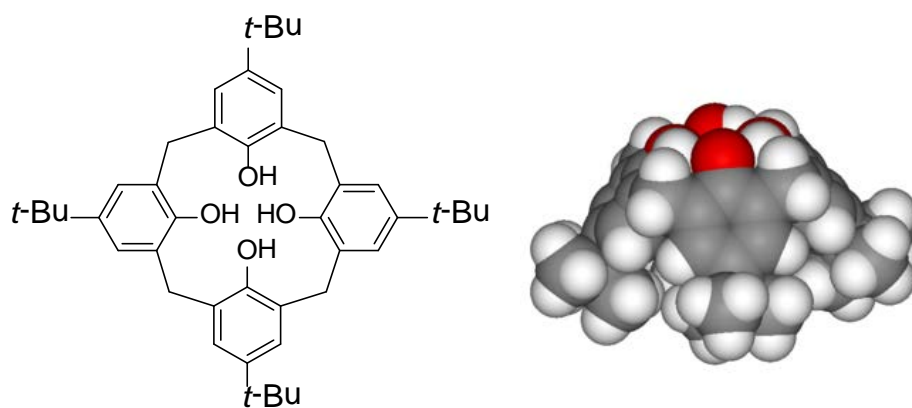


Figura 20. Estructura de p-terc-butilcalix[4]areno y su homólogo 3D.

→ **Cucurbiturilos:** Macrociclos moleculares formados por la unión de monómeros de glicolurilo mediante puentes metileno.

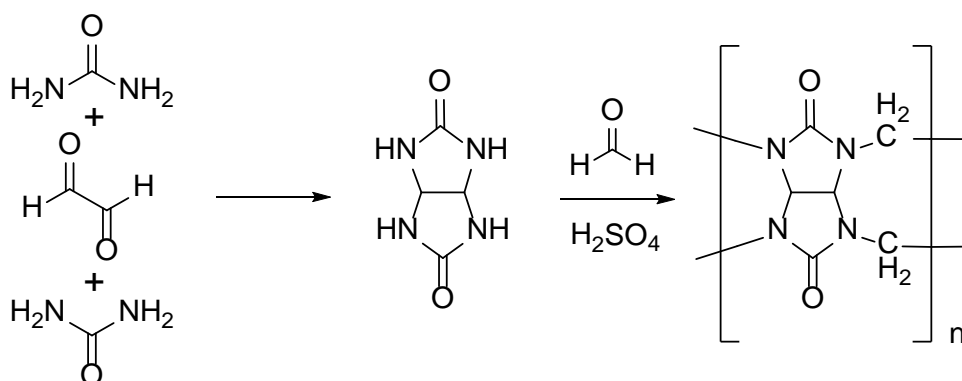


Figura 21. Síntesis<sup>43</sup> de cucurbiturilos.

Los átomos de oxígeno se sitúan a lo largo de los bordes de la banda y están orientados hacia el interior, formando una cavidad parcialmente cerrada.

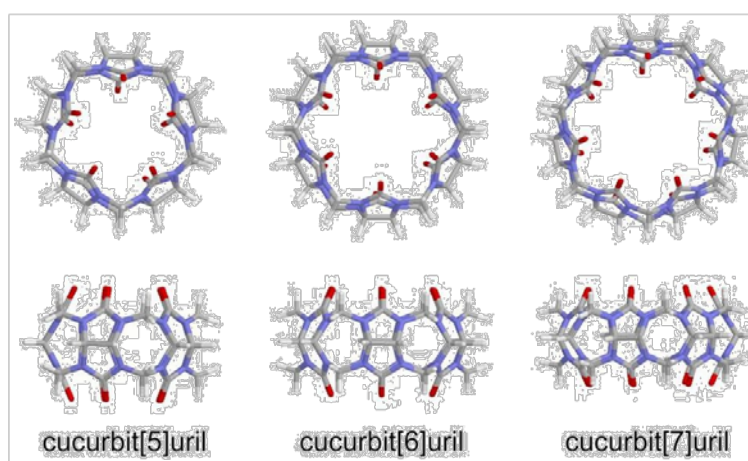
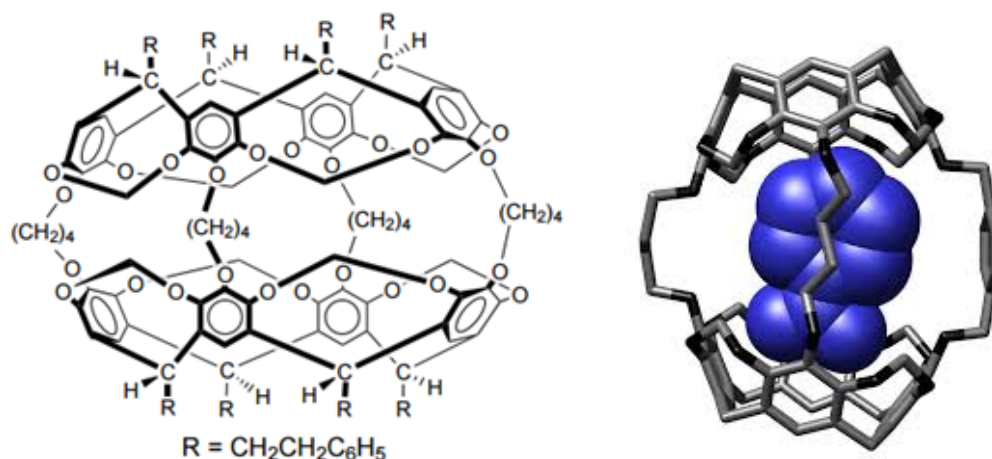


Figura 22. Estructura de diferentes cucurbiturilos.

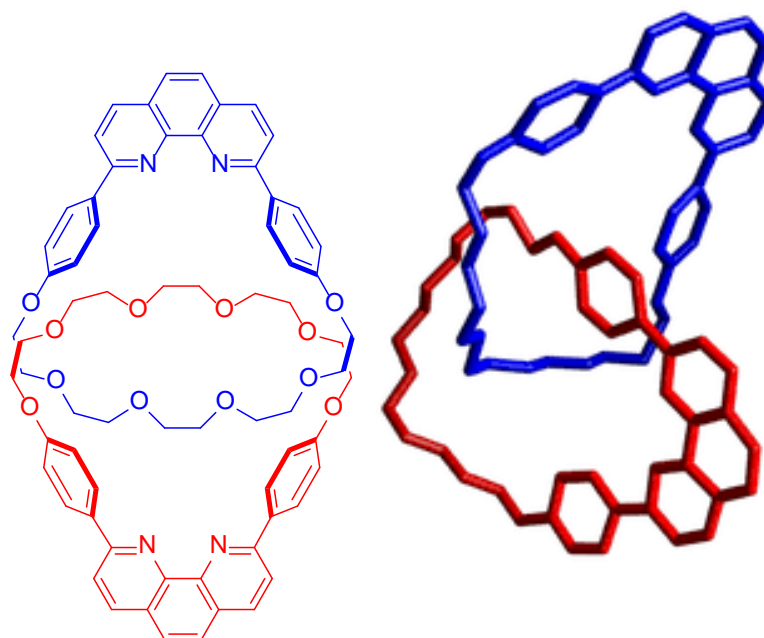
<sup>43</sup> Lee, J.W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H.-J.; Kim, K. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621-630.

- **Carcerandos:** Receptores que encapsulan totalmente al huésped para que no escape, incluso a altas temperaturas. Por el contrario, los **hemicarcerandos** forman complejos estables con el huésped a temperatura ambiente pero permiten la entrada y salida del mismo de la cavidad a altas temperaturas.



**Figura 23.** Estructura de un hemicarcerando sintetizado por Cram<sup>44</sup> y estructura de un hemicarcerando que encapsula un nitrobenzeno.

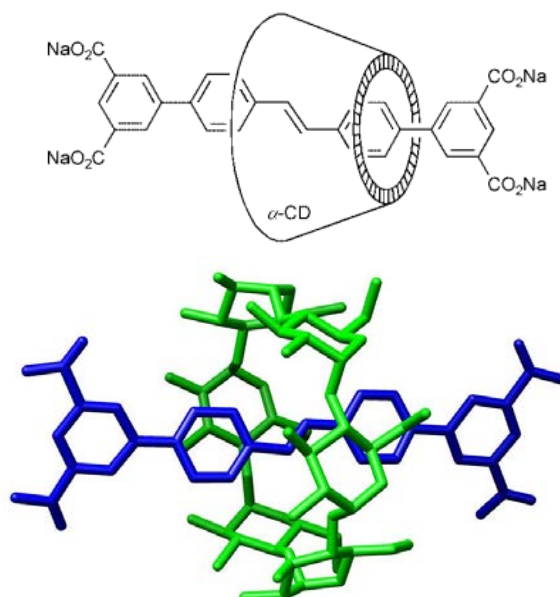
- **Catenanos:**<sup>28</sup> Estructuras moleculares mecánicamente entrelazadas compuestas por dos o más macrociclos, de forma que los anillos entrelazados no se pueden separar sin romper los enlaces covalentes de los macrociclos.



**Figura 24.** Estructura cristalina del primer catenano sintetizado por Sauvage y colaboradores y su homólogo cristalino.<sup>28</sup>

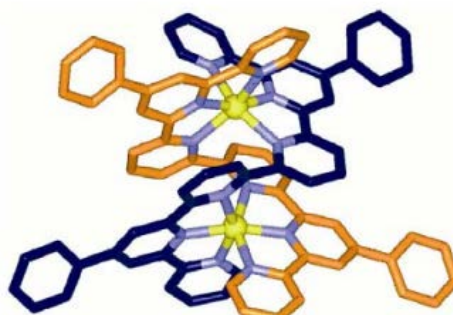
<sup>44</sup> Yoon, J.; Sheu, C.; Houk, K. N.; Knobler, C. B.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9323-9339.

→ **Rotaxanos:**<sup>29</sup> Arquitecturas moleculares mecánicamente entrelazadas que consisten en una molécula con forma de mancuerna que se inserta a través de un macrociclo. Los dos componentes de un rotaxano están cinéticamente atrapados ya que los extremos de las mancuernas (*stopper*) están constituidos por moléculas voluminosas que son más grandes que el diámetro interior del macrociclo, lo que evita su disociación.



**Figura 25.** Estructura cristalina de un rotaxano con un macrociclo de  $\alpha$ -ciclodextrina y su homólogo cristalino.<sup>45</sup>

→ **Helicatos:**<sup>46</sup> Este concepto fue utilizado en 1987 por Jean Marie Lehn. Consiste en un complejo formado por dos o más hebras orgánicas enrolladas y coordinadas alrededor de una serie de cationes que definen el eje de la hélice.



**Figura 26.** Dihelicato de Cu (II) con ligandos polipiridínicos.<sup>47</sup>

<sup>45</sup> Stanier, C. A.; O'Connell, M. J.; Clegg, W.; Anderson, H. L. *Chem. Commun.* **2001**, 493-494.

<sup>46</sup> (a) Lehn, J.-M.; Rigault, A.; Siegel, J.; Harrowfield, J.; Chevrier, B.; Moras, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1987**, *84*, 2565-2559. (b) Atwood, J. L., *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Ed. Pergamon, Oxford, **1996**, vol. 9, cap. 6. (c) Piguet, C.; Bernardinelli, G.; Hopfgartner, G. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2005-2062.

<sup>47</sup> Chotalia, R.; Constable, E. C.; Neuburger, M.; Smith, D. R.; Zehnder, M. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, *22*, 4207-4216.

## **Diseño de los receptores**

El presente trabajo persigue el diseño de receptores selectivos para determinados huéspedes con importancia biológica o industrial, de manera que puedan ser empleados en aplicaciones tales como organocatálisis de reacciones orgánicas con interés sintético o resolución de mezclas racémicas.

Con el fin de diseñar un receptor que sea selectivo para un huésped concreto, hay que tener en cuenta tres aspectos importantes: los efectos quelato y macrocíclicos, el concepto de complementariedad (requisitos estéreos y electrónicos entre el receptor y el huésped) y la pre-organización de acogida. Para ello, lo primero que hay que valorar son ciertos parámetros relacionados con el huésped como son el tamaño, la carga, los átomos donadores presentes, etc.

La clave de este proceso radica en la organización. Las interacciones receptor-huésped ocurren a través de sitios de enlace. El tipo y el número de sitios de enlace del receptor se deben elegir de manera que sean complementarios a los del huésped. Para ello, se utiliza un esqueleto orgánico de un tamaño acorde al del huésped y se funcionaliza de acuerdo a las necesidades de los sitios de enlace del mismo. Hay que tener en cuenta que los sitios de unión deben de estar espaciados para minimizar interacciones entre ellos pero, a la vez, deben disponerse de tal manera que puedan interactuar simultáneamente con el huésped. Cuantas más interacciones favorables haya, más fuerte será el asociado que se forme.

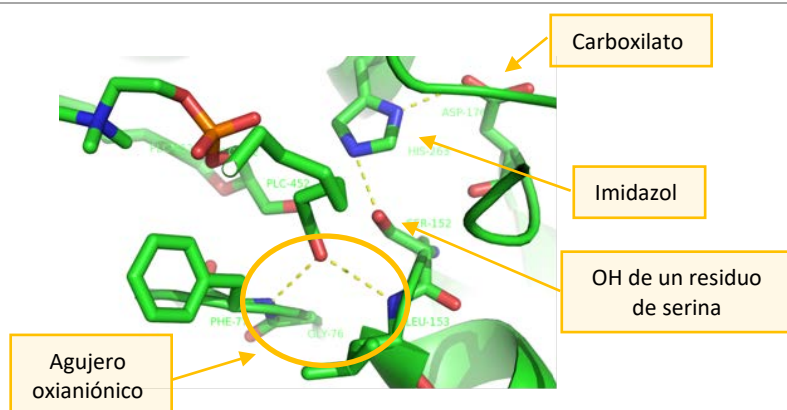
Además, los complejos más estables se obtienen generalmente con receptores que están pre-organizados para la unión con un huésped, esto es, aquellos en los que no hay un reordenamiento que resulte desfavorable para la unión desde el punto de vista entrópico y entálpico, reduciéndose de esta forma la energía libre total de la complejación.

La naturaleza del esqueleto del receptor juega también un papel fundamental en el comportamiento del huésped.

## **Antecedentes en el grupo de investigación con compuestos que presentan estructura de agujero oxianiónico**

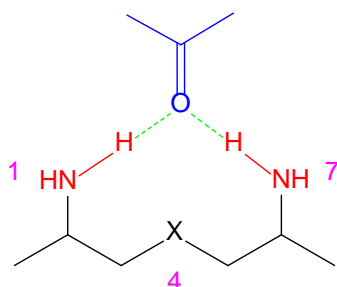
Como ya se comentó al inicio del capítulo, muchas enzimas presentan como rasgo estructural importante un agujero oxianiónico formado por dos NHs en el centro activo que pueden formar dos fuertes enlaces de hidrógeno lineales con el grupo carbonilo de un huésped.

Es por ello que, a la hora de abordar el diseño de los catalizadores, nos propusimos como primer requisito que los compuestos diseñados fueran capaces de asociar los sustratos de un modo similar al mecanismo que utilizan las enzimas para catalizar las reacciones, generando, inicialmente, un complejo con el sustrato.



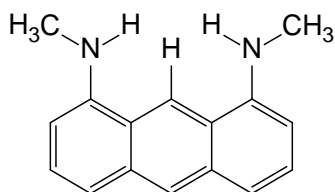
**Figura 27.** *Agujero oxianiónico de una enzima de la familia de las serín-proteasas que asocia el carbonilo del huésped mediante dos enlaces de hidrógeno lineales que forman los NHs de los residuos de fenilalanina-77 y leucina-153.*

En los últimos años, en nuestro grupo de investigación hemos buscado fragmentos estructurales sencillos que permitan la generación de los citados enlaces de hidrógeno lineales con un grupo carbonilo. La forma más sencilla de imitar el agujero oxianiónico es la utilización de una urea o una tiourea debido a que las ureas o tioureas de aminas primarias presentan una conformación mayoritaria en la que los dos grupos NH son paralelos y pueden establecer dos enlaces de hidrógeno con un grupo carbonilo. Los modelos moleculares muestran que los dadores de enlace de hidrógeno deben encontrarse en una geometría 1-7, tal como se muestra en la figura 28, para que dos dadores de enlaces de hidrógeno formen enlaces lineales con los pares de electrones no enlazantes del oxígeno de un grupo carbonilo.



**Figura 28.** *Geometría adecuada para la formación de dos enlaces de hidrógeno lineales con un grupo carbonilo.*

Por otra parte, a la hora de diseñar un receptor, resulta ser de una gran importancia tener en cuenta la naturaleza del grupo central X tanto para poder imitar correctamente el agujero oxianiónico natural como para que los enlaces de hidrógeno formados sean fuertes. Si, por ejemplo, se elige el CH de un antraceno, un esqueleto rígido, este grupo produciría repulsiones estéricas entre los NHs de las aminas y el carbonilo del huésped (figura 29), debilitando el complejo y no siendo, por tanto, la solución ideal.

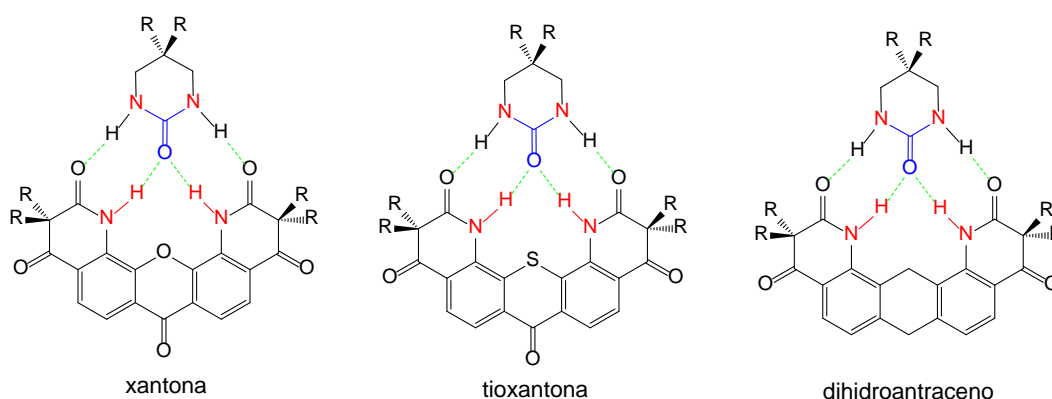


**Figura 29.** *Receptor para carbonilos con esqueleto de antraceno.*



Tampoco sería lo ideal colocar en la posición X una agrupación que fuese un buen aceptor de enlaces de hidrógeno, ya que eso podría debilitar igualmente el asociado por formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares.

Para resolver estos problemas, en nuestro grupo de investigación se han estudiado receptores en los que el grupo X es un oxígeno, un azufre o un metileno, trabajando con esqueletos tipo xantona, tioxantona y dihidroantraceno, respectivamente, según muestra la figura 30. Los análogos de agujeros oxianiónicos desarrollados muestran distancias entre los dadores de enlaces de hidrógeno similares a las de las enzimas,<sup>48</sup> presentando una separación entre los NHs que forman la cavidad próxima a los 4,3 Å, que es la distancia que suelen exhibir los NHs de los enzimas que cuentan con este tipo de estructura.<sup>49</sup>

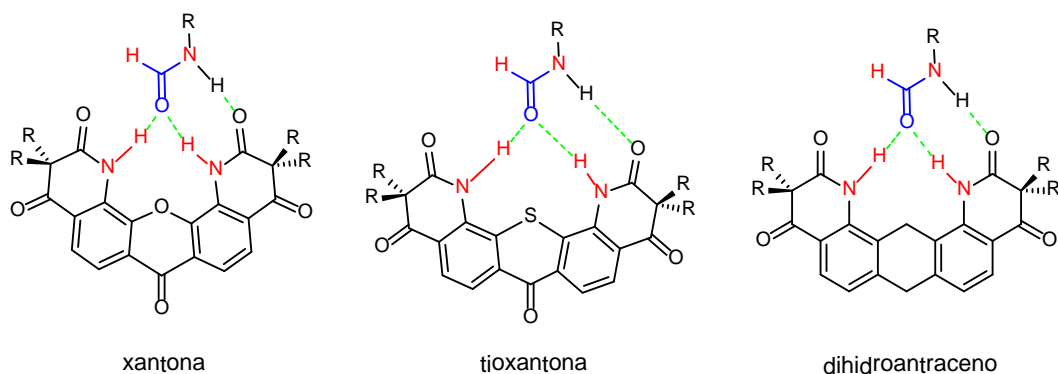


**Figura 30.** Esqueletos estudiados en nuestro laboratorio para simular agujeros oxianiónicos de las enzimas y enlaces de hidrógeno que se establecen con ureas cíclicas.

En cuanto a los huéspedes estudiados, ureas cíclicas y amidas han mostrado buenas constantes de asociación. Los mejores resultados en la asociación de ureas se obtuvieron con el receptor que presenta el grupo metileno, que exhibió en acetona una constante de asociación de  $K_{as} = 8 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ , mientras que la peor constante de asociación se obtuvo con la xantona, que sólo asocia con un valor de  $K_{as} = 1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ . Este bajo valor de la constante de asociación para la xantona puede deberse a la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los NHs de las amidas y el oxígeno de la posición central de la xantona. Sin embargo, cuando se emplearon formamidas como huéspedes, que carecen de un segundo N-H, encontramos que la xantona ofrecía los mejores resultados en cloroformo ( $K_{as} = 7 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ ) por lo que llegamos a la conclusión de que, al menos en este esqueleto, los enlaces de hidrógeno intramoleculares no eran muy importantes y que debía ser la geometría global de la molécula la que decidiría cuál era el mejor receptor, tal como se muestra en la figura 31.

<sup>48</sup> (a) Martín, M.; Raposo, C.; Almaraz, M.; Crego, M.; Caballero, C.; Grande, M.; Morán, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2386-2388. (b) Almaraz, M.; Raposo, C.; Martín, M.; Caballero, M. C.; Morán, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3516-3517. (c) Muñiz, F. M.; Simón, L.; Alcázar, V.; Raposo, C.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Morán, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5350-5354. (d) Simón, L.; Muñiz, F. M.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Alcázar, V.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1763-1768.

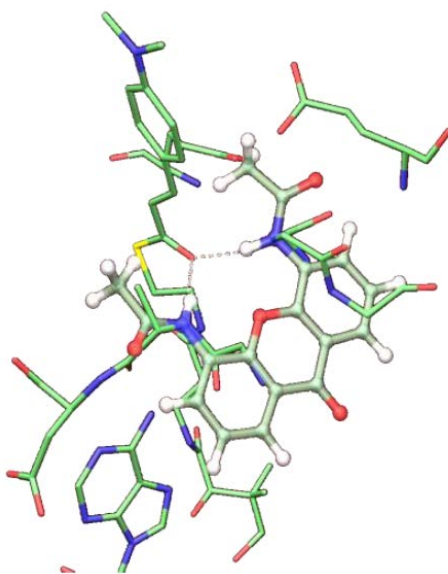
<sup>49</sup> (a) Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1831-1840. (b) Simón, L.; Goodman, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1905-1913.



**Figura 31.** Asociados de los receptores con formamidas, en los que se ha exagerado la geometría de estas moléculas para mostrar las deformaciones que se producen debido a los heteroátomos.

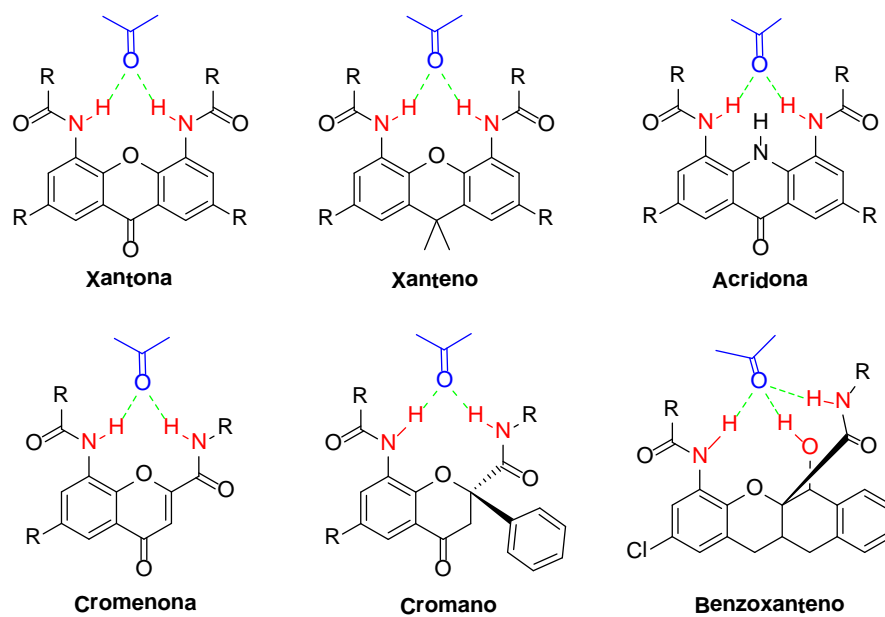
De acuerdo con las constantes de asociación medidas, se descartó el receptor con el átomo de azufre en la posición central.

La figura 32 muestra lo bien que se superpone el agujero oxianiónico de la enzima enoil CoA hidratasa, en el que se ha alojado un tiocinamato de acetil CoA, con el de la xantona que hemos sintetizado.



**Figura 32.** Agujero oxianiónico de la enzima enoil CoA hidratasa y su superposición con el receptor con esqueleto de xantona.

En la figura 33 se muestran otros receptores moleculares con esqueleto de xantona o análogos que se han sintetizado en nuestro grupo de investigación para imitar el agujero oxianiónico de una enzima.



**Figura 33.** Esqueletos de receptores moleculares utilizados en nuestro grupo de investigación para simular el agujero oxianiónico de una enzima.



## Objetivos

---



Con el presente trabajo se pretende profundizar en dos de las disciplinas de la Química Supramolecular: la organocatálisis y el reconocimiento molecular.

Por un lado, se propone el desarrollo de nuevos catalizadores enantioselectivos basados en la combinación de grupos amino sobre un esqueleto quiral con sulfonamidas para estudiar, posteriormente, su actividad catalítica tanto en reacciones aldólicas intramoleculares como intermoleculares, haciendo especial hincapié en las reacciones de obtención de las cetonas de Hajos-Wiechert y Wieland-Miescher, por ser éstas materiales de partida para la obtención de diversos compuestos de interés farmacológico y comercial.

Por otro lado, se plantea el desarrollo y estudio de diferentes receptores moleculares que permitan el reconocimiento enantioselectivo de aminoácidos y derivados de manera que sea posible llevar a cabo la resolución de las mezclas racémicas de los mismos por transporte a través de membranas apolares.

En ambos casos, se parte de una misma idea: diseñar compuestos que posean la estructura de agujero oxianiónico (similar al que poseen muchas enzimas).





# Capítulo 1. Organocatalizadores con estructura de agujero oxianiónico

---

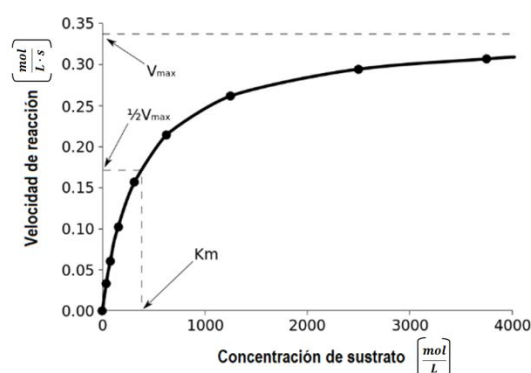


## 1. INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de las primeras enzimas,<sup>50</sup> los químicos han intentado desarrollar moléculas que las imiten, reto que hasta la fecha ha entrañado una gran dificultad.<sup>51</sup>

La primera hipótesis sobre el funcionamiento de las enzimas se debe a Emil Fischer, que hizo la comparación con la llave y la cerradura en 1894.<sup>10</sup> La propuesta de Fischer, aunque bien encaminada, no daba una idea clara de cómo desarrollar un compuesto sintético que tuviera una actividad similar a la de un enzima.

Más tarde, en 1913, Michaelis y Menten demostraron experimentalmente el mecanismo de acción de las enzimas mediante un estudio cinético en el que evidenciaban que la reacción transcurría a través de un complejo entre la enzima y su sustrato.<sup>52</sup> Dedujeron así las ecuaciones que hoy en día continúan utilizándose. Las cinéticas (gráfico 1.1) muestran cómo la velocidad de la reacción es proporcional a la concentración del complejo enzima-sustrato y que la formación de dicho asociado es fundamental para que se genere la catálisis enzimática.



**Gráfico 1.1.** Cinética enzimática donde  $V_{max}$  corresponde a la velocidad máxima que se alcanza cuando la enzima se satura de sustrato y  $K_m$  a la constante de Michaelis-Menten (concentración donde la velocidad de la reacción enzimática es la mitad de la  $V_{max}$ ).

Por ello, los primeros receptores artificiales fueron encaminados a formar un asociado con el sustrato<sup>53</sup> mediante interacciones no covalentes como enlaces de hidrógeno, pares iónicos, interacciones  $\pi$ - $\pi$ , fuerzas de Van der Waals, etc. Así, se desarrollaron macrociclos como receptores capaces de asociar cationes metálicos (modelo de los macrociclos naturales

<sup>50</sup> Payen, A.; Persoz, J. F. *Ann. Chim. Phys.* **1858**, 53, 73-92.

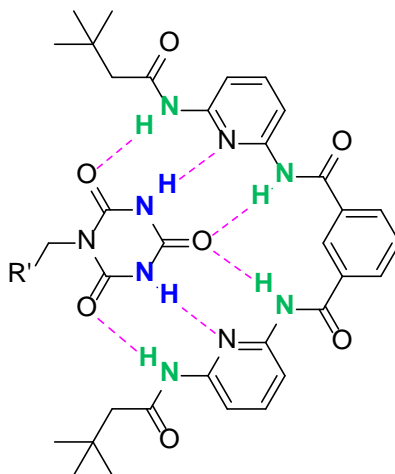
<sup>51</sup> (a) Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferrán, A.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1660-1733. (b) Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferrán, A.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1734-1787.

<sup>52</sup> (a) Michaelis, L.; Menten, M. L. *Biochem. Z.* **1913**, 49, 333-369. (b) Briggs, G.; Haldane, J. *Biochem. J.* **1925**, 19, 339-339. (c) Michaelis, L.; Menten, M. L.; Johnson, K.; Goody, R. *Biochemistry* **2011**, 50, 8264-8269.

<sup>53</sup> (a) Chao, Y.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 1015-1017. (b) Tsao, B. L.; Pieters, R. J.; Rebek Jr., J. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2210-2213. (c) Mattei, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1555-1588. (d) Breslow, R.; Dong, S. D. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997-2012.

como los ionóforos, los grupos hemo o las porfirinas),<sup>54</sup> ciclofanos macrocíclicos,<sup>55</sup> criptandos<sup>56</sup> o ciclodextrinas.<sup>57</sup>

Más recientemente, los trabajos de Hamilton y Diederich, entre otros autores,<sup>58</sup> han popularizado los receptores basados en enlaces de hidrógeno (figura 1.1) similares a los que se proponen en este trabajo. Por tanto, los organocatalizadores podrían considerarse enzimas artificiales en las que se imita sólo el centro activo.



**Figura 1.1.** Asociación entre un barbitúrico y un receptor de Hamilton mediante seis enlaces de hidrógeno.

Sin embargo, el simple hecho de asociar el sustrato no garantiza actividad catalítica, sino más bien al contrario, ya que la formación del asociado conlleva la transformación del sustrato en una molécula más estable y con un peso molecular mayor, haciendo así que esté más impedida y que experimente menos choques eficaces, lo que, en consecuencia, disminuye su reactividad.

Para justificar la mayor reactividad del complejo entre la enzima y su sustrato, se han propuesto un conjunto de hipótesis<sup>59</sup> que se describen a continuación:

**1. Efecto entrópico:**<sup>60</sup> Es muy conocido en Química gracias a la cantidad de ejemplos de asistencia anquimérica que se conocen. La proximidad entre el sustrato y el reactivo tiene una clara ventaja en la entropía de activación de una reacción.<sup>61</sup> En el ejemplo de la figura 1.2 se

<sup>54</sup> (a) Curtis, N. F.; House, D. A. *Chem. Ind.* **1961**, 42, 1708-1709. (b) Curry, J. D.; Busch, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 592-594. (c) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017-7036.

<sup>55</sup> Cram, D. J.; Bauer, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5971-5979.

<sup>56</sup> (a) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 34, 2885-2888. (b) Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 34, 2889-2892.

<sup>57</sup> Breslow, R.; Campbell, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3085-3085.

<sup>58</sup> (a) Chang, S.-K.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1318-1319. (b) García-Tellado, F.; Goswami, S.; Chang, S.-K.; Geib, S. J.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7393-7394. (c) Faraoni, R.; Castellano, R. K.; Gramlich, V.; Diederich, F. *Chem. Commun.* **2004**, 370-371.

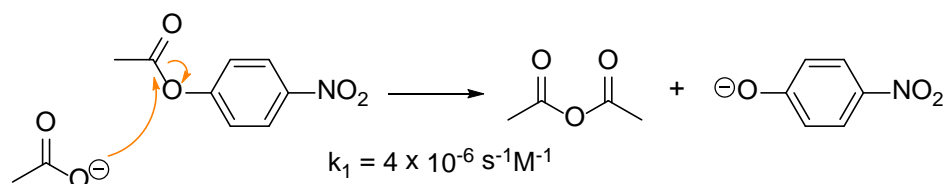
<sup>59</sup> (a) García-Viloca, M.; Gao, J.; Karplus, M.; Truhlar, D. G. *Science* **2004**, 303, 186-195. (b) Warshel, A.; Sharma, P. K.; Kato, M.; Xiang, Y.; Liu, H.; Olsson, M. H. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3210-3235. (c) Masgrau, L.; Roujeinikova, A.; Johannissen, L. O.; Hothi, P.; Basran, J.; Ranaghan, K. E.; Mulholland, A. J.; Sutcliffe, M. J.; Scrutton, N. S.; Leys, D. *Science* **2006**, 312, 237-241.

<sup>60</sup> Dugas, H.; Penney C. *Bioorganic Chemistry: A Chemical Approach to Enzyme Action*, Springer, 1st edition, **1981**.

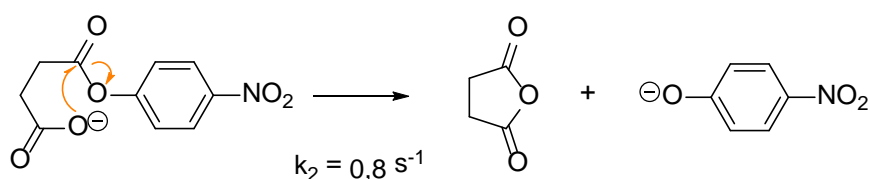
<sup>61</sup> Page M.I.; Jencks W.P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, 1678-1683.

puede ver el gran incremento de la velocidad de reacción que se produce cuando el nucleófilo se encuentra dentro de la molécula. El incremento de velocidad alcanzado en estas condiciones es casi del orden de  $10^6$ , de forma que la concentración que habría tenido que tener el acetato para que la velocidad de reacción fuese igual habría sido de  $2 \times 10^5$  M.

### Intermolecular



### Intramolecular



**Figura 1.2.** Incremento de la reactividad en una reacción cuando el ataque del nucleófilo es intramolecular.

2. **Complementariedad electrostática:** La presencia de iones en la enzima que compensan las cargas generadas en el estado de transición puede generar un gran efecto catalítico. De hecho, es posible que sea uno de los factores de mayor importancia de acuerdo con los cálculos teóricos.<sup>62</sup>

3. **Combinación de efectos ácidos y básicos:** Las transferencias de protón son claves en los mecanismos enzimáticos, ya que los dadores y aceptores de protones activan los nucleófilos, electrófilos y grupos salientes necesarios para que se produzcan las reacciones químicas.<sup>63</sup>

4. **Efecto túnel:** En algunas enzimas, la velocidad de reacción es mayor que la energía de activación calculada y, en estos casos, se supone que existe un efecto túnel.<sup>64</sup> La enzima triptamina deshidrogenasa es un ejemplo en el que se ha confirmado este efecto.<sup>65</sup>

5. **Hipótesis de Pauling:** Propone que el aumento de la velocidad de una reacción enzimática se debe a la estabilización del estado de transición por interacción con la enzima (gráfico 1.2).<sup>66</sup>

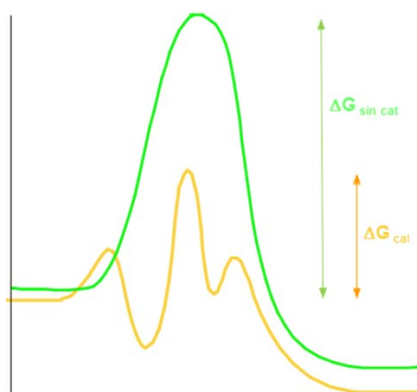
<sup>62</sup> Warshel, A.; Sharma, P.K.; Kato, M.; Xiang, Y.; Liu, H.; Olsson, M. H. M. *Chem. Rev.* **2006**, 3210-3235.

<sup>63</sup> Richard, J. P. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 1555-1565.

<sup>64</sup> (a) Garcia-Viloca, M.; Gao, J.; Karplus, M.; Truhlar, D. G. *Science* **2004**, 303, 186-195. (b) Olsson, M. H.; Siegbahn, P. E.; Warshel, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2820-2828.

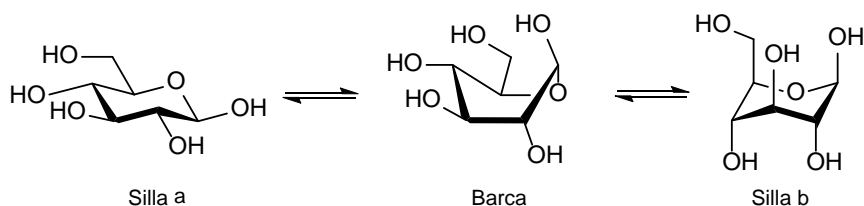
<sup>65</sup> Masgrau, L.; Roujeinikova, A.; Johannissen, L. O.; Hothi, P.; Basran, J.; Ranaghan, K. E.; Mulholland, A. J.; Sutcliffe, M. J.; Scrutton, N. S; Leys, D. *Science* **2006**, 237-241.

<sup>66</sup> (a) Pauling, L. *Nature* **1948**, 161, 707-708. (b) IUPAC, Compendium of Chemical Terminology "transition state theory" (the "Gold Book") **1997**.



**Gráfico 1.2.** Diagrama que explica la hipótesis de Pauling. La actividad catalítica de una enzima se justifica por la estabilización del estado de transición del asociado formado con la enzima.

**6. Tensión en un enlace:** Si un determinado enlace soporta tensión en el asociado, dicho enlace debe reaccionar con mayor facilidad, al igual que los enlaces carbono-carbono en el ciclopropano son más reactivos que en el propano. Éste puede ser el caso de la lisozima, que cataliza la hidrólisis de un polisacárido. La conformación fundamental de la glucosa que experimenta la hidrólisis es una silla en el estado fundamental, mientras que, en el complejo con la enzima, la conformación corresponde a una barca (figura 1.3), siendo esta nueva conformación más reactiva que la silla original.



**Figura 1.3.** La conformación de la glucosa cambia de silla a barca en presencia de lisozima.

No obstante, las enzimas son compuestos relativamente flexibles y, en general, resulta poco probable que puedan inducir mucha tensión en un enlace determinado, tal como ha demostrado Warshel.<sup>67</sup>

**7. "Orbital steering"** (orientación de los orbitales):<sup>68</sup> En 1970, D. E. Koshland sugirió que uno de los factores implicados en el gran aumento de la velocidad observado en las reacciones enzimáticas, era la capacidad de la enzima para orientar los átomos reactivos de una manera óptima con respecto a las colisiones aleatorias que ocurren en las reacciones químicas normales.

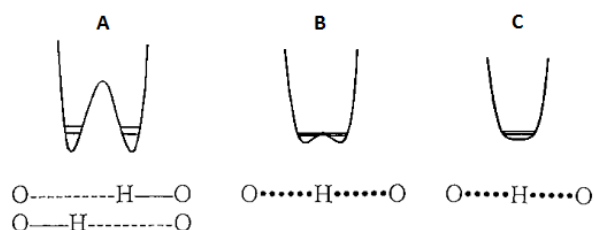
**8. Formación de enlaces de hidrógeno de baja barrera (LBHB):** En su trabajo, Cleland y Kreevoy<sup>69</sup> propusieron que la actividad enzimática se relaciona con la formación de enlaces de

<sup>67</sup> Warshel, A.; Levitt, M. *J. Mol. Biol.* **1976**, 227-249.

<sup>68</sup> (a) Storm, D. R.; Koshland (Jr), E. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1970**, 66, 445-452. (b) Dafforn, A.; Koshland (Jr), D. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, 68, 2463-2467. (c) Port, G. N. J.; Richards, W. G. *Nature* **1971**, 231, 312-313.

<sup>69</sup> (a) Cleland, W. W.; Kreevoy, M. M. *Science* **1994**, 264, 1887-1890. (b) Nichols, D. A.; Hargis, J. C.; Sanishvili, R.; Jaishankar, P.; Defrees, K.; Smith, E. W.; Wang, K. K.; Prati, F.; Renslo, A. R.; Woodcock, H. L.; Chen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 8086-8095.

hidrógeno de baja barrera, ya que éstos pueden estabilizar el estado de transición. En este tipo de enlaces, los valores de  $pK_a$  de los átomos dador y receptor de enlaces de hidrógeno deben ser similares y ambos átomos deben encontrarse a una distancia inferior a los 2,5 Å, lo que permite que el átomo de hidrógeno esté equidistante e igualmente compartido entre ellos. Además, este tipo de enlaces de hidrógeno son particularmente fuertes, ya que mientras que los enlaces de hidrógeno convencionales suelen presentar energías de alrededor de 5 kcal/mol, los enlaces de baja barrera se encuentran entre 25-30 kcal/mol. La figura 1.4 muestra cómo sería el diagrama energético en los posibles tipos de enlaces de hidrógeno.



**Figura 1.4.** Diagrama energético en los distintos tipos de enlaces de hidrógeno según la propuesta de Cleland y Kreevoy. El tipo A corresponde a un enlace de hidrógeno convencional, el B corresponde a baja barrera y el C corresponde a un enlace de hidrógeno excepcionalmente fuerte con un único mínimo.

No obstante, los efectos anteriores no son excluyentes entre sí, de manera que es perfectamente posible que la actividad enzimática corresponda a una combinación de varios de ellos.

### 1.1. LA ORGANOCATÁLISIS

La Organocatálisis se define como la aceleración de reacciones químicas mediante la utilización de cantidades subestequiométricas de moléculas orgánicas de bajo peso molecular que no poseen elementos metálicos. Se ha convertido en un área de gran importancia dentro de la Química Orgánica debido a las ventajas que ofrece con respecto a los métodos bioorgánicos y a los basados en metales.

La historia de las reacciones organocatalíticas tiene una gran importancia desde la aparición de la vida en el Universo, ya que se cree que jugó un papel determinante en la formación de unidades prebióticas tales como los azúcares.

Desde el comienzo de la síntesis química, las moléculas orgánicas se han utilizado como catalizadores. El descubrimiento de la primera reacción organocatalítica se le atribuye a J. Von Liebig, quien en 1860<sup>70</sup> observó por accidente que el cianógeno se transformaba en oxamida en presencia de una disolución acuosa de acetaldehído.

<sup>70</sup> Von Liebig, J. *Annalen der Chemie und Pharmacie* **1860**, *113*, 246-247.

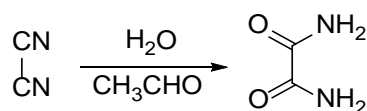


Figura 1.5. Transformación del cianógeno en oxamida.

El descubrimiento de las enzimas y de las funciones enzimáticas tuvo un impacto importante en el desarrollo de la catálisis asimétrica. La primera reacción asimétrica la descubrió Pasteur, quien observó que el hongo *Penicillium glauca* producía una descarboxilación más rápida en uno de los enantiómeros de una disolución racémica de tartrato amónico que en el otro.<sup>71</sup>

A principios de 1900, Georg Breding llevó a cabo esta misma descarboxilación asimétrica pero bajo condiciones no enzimáticas, lo cual motivó el estudio del origen químico de la actividad enzimática que se observaba en los organismos. Posteriormente, estudió la reacción de descarboxilación en presencia de diferentes alcaloides quirales permitiéndole establecer la ecuación cinética para esta resolución. Breding<sup>72</sup> también realizó la primera reacción asimétrica de formación de un enlace C-C en presencia de alcaloides (figura 1.6). Este logro se relaciona asimismo con el trabajo de Rosenthaler,<sup>73</sup> quien preparó mandelonitrilo mediante la adición de cianuro de hidrógeno (HCN) a benzaldehído en presencia de la enzima emulsina.

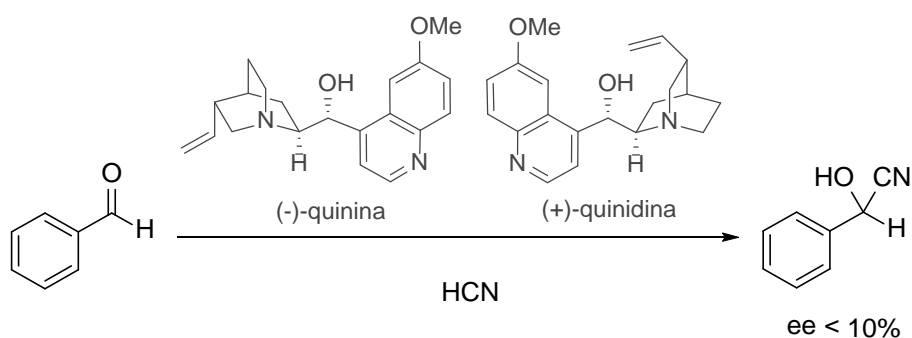


Figura 1.6. Obtención de mandelonitrilo en presencia de alcaloides.

Sin embargo, hay que señalar que los excesos enantioméricos en estas reacciones eran inferiores al 10%. Quizás por eso, en los primeros años las reacciones asimétricas se consideraron una mera curiosidad académica.

A finales de 1920, Vavon y Peignier,<sup>74</sup> en Francia, y Wegler,<sup>75</sup> en Alemania, realizaron estudios independientes sobre la resolución acilativa cinética de alcoholes secundarios racémicos. Demostraron que la brucina y la estricnina eran capaces de producir excesos enantioméricos en la esterificación de ácidos *meso*-dicarboxílicos o en la resolución cinética de alcoholes secundarios, aunque la enantioselectividad seguía siendo baja.

<sup>71</sup>(a) Pasteur, L. "Mémoire sur la fermentation de l'acide tartrique" *C. R. Séances Acad. Sci.* **1858**, *46*, 615-618. (b) Pasteur, L. en "Note relative au *Penicillium glaucum* et la dissymétrie moléculaire dese produits organiques naturels" Ed. Pasteur Valery-Radot, L., *Euvres de Pasteur*, Vol. 2, París, **1992**, pp. 159-164.

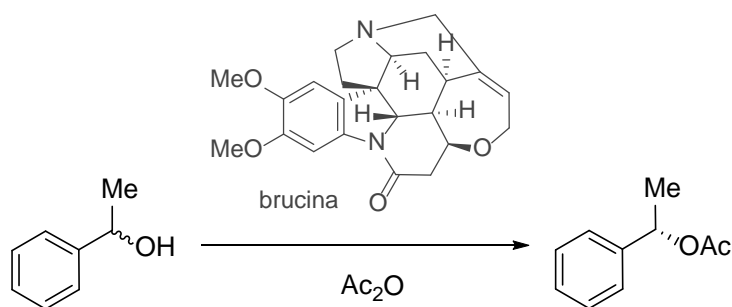
<sup>72</sup>Breding, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7-23.

<sup>73</sup>Rosenthaler, L. *Biochem. Z.* **1908**, *14*, 238-253.

<sup>74</sup>Vavon, M. M.; Peignier, P. *Bull. Soc. Fr.* **1929**, *45*, 293.

<sup>75</sup>Wegler, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *498*, 62-76.

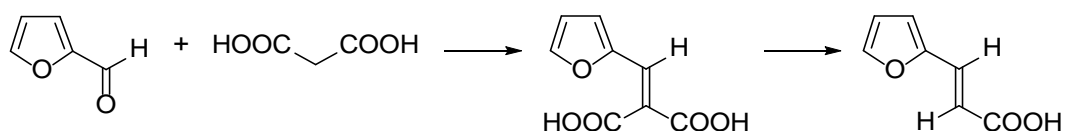




**Figura 1.7.** Resolución cinética de alcoholes secundarios catalizada por brucina.

También es destacable el trabajo de Wolfgang Langenbeck,<sup>76</sup> quien estudió reacciones que imitaban las funciones enzimáticas usando aminoácidos y pequeños péptidos.

Una de las primeras reacciones descubiertas susceptibles de ser organocatalizadas fueron las de tipo enamina. En 1909, Dakin<sup>77</sup> observó que en la reacción de condensación de Knoevenagel de aldehídos y ácidos carboxílicos o ésteres con grupos metileno activados, los aminoácidos podían desempeñar el papel de las aminas como catalizadores.



**Figura 1.8.** Reacción de Knoevenagel catalizada por distintos aminoácidos.

En 1950, Prelog<sup>78</sup> estableció el concepto de síntesis asimétrica y consiguió llevar a cabo reacciones más eficientes basándose en los estudios realizados previamente por Breiding acerca de la síntesis asimétrica de cianhidrinas.

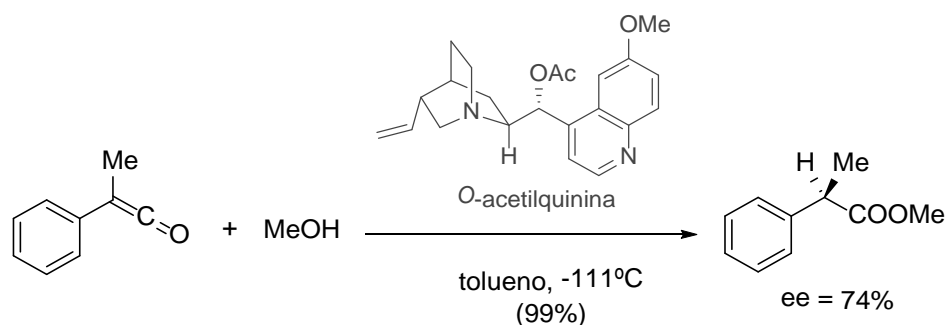
A finales de 1950, Pracejus<sup>79</sup> obtuvo excesos enantioméricos del 74% usando *O*-acetilquinina como catalizador (figura 1.9) en la conversión de metil fenil cetena en (-)-2-fenilpropionato de metilo.

<sup>76</sup> (a) Langenbeck, W. *Die Organische Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten*, Springer-Verlag, **1949**. (b) Lukowczyk, B. *J. Pract. Chem.* **1959**, *8*, 372-378. (c) Langenbeck, W. *Fortschritte der Chemischen Forschung*, Springer-Verlag, Berlin, **1966**.

<sup>77</sup> Dakin, H. D. *J. Biol. Chem.* **1909**, *7*, 49-55.

<sup>78</sup> Prelog, V.; Wilhelm, M. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1634-1660.

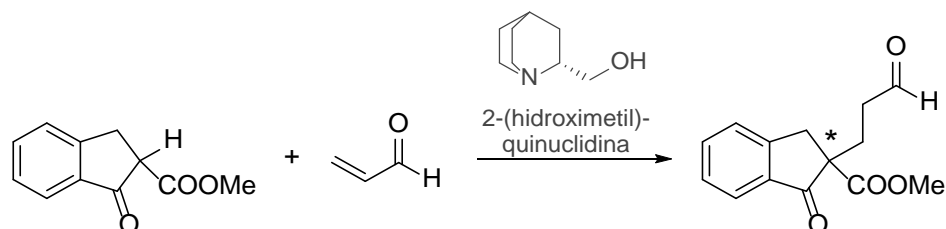
<sup>79</sup> Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22.



**Figura 1.9.** Conversión de metil fenil cetena en (-)-2-fenilpropionato de metilo.

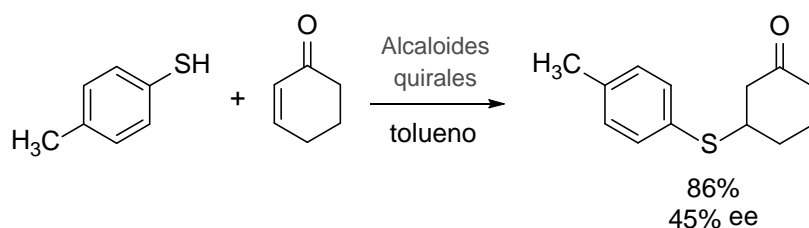
Este hecho hizo que se investigaran otras posibles reacciones para catalizadores derivados de la cincona.

Bergson y Långström<sup>80</sup> realizaron la primera adición de Michael asimétrica de  $\beta$ -cetoésteres a acroleína usando 2-(hidroximetil)-quinuclidina como catalizador.



**Figura 1.10.** Adición de Michael catalizada por R-(+)-2-(hidroximetil)-quinuclidina llevada a cabo por Bergson y Langström.

Wynberg *et al.*<sup>81</sup> estudiaron el uso de alcaloides de la cincona como catalizadores quirales tipo base de Lewis/nucleófilo, demostrando que éstos eran muy versátiles y podían promover una amplia variedad de adiciones 1,2- y 1,4- de una gran cantidad de nucleófilos a compuestos carbonílicos.



**Figura 1.11.** Adiciones 1,4- llevadas a cabo por Wynberg.

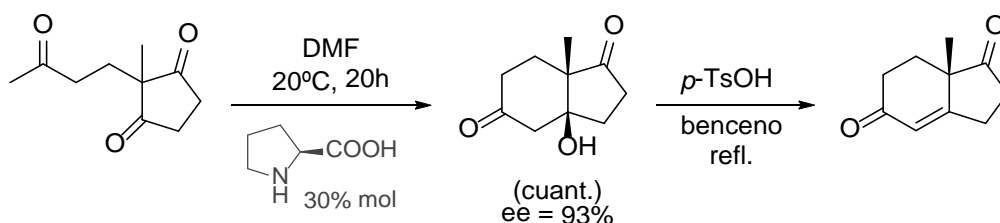
Se observó que la cincona natural tenía más actividad catalítica y selectividad que los derivados de la misma. Además, este mismo autor propuso que los alcaloides naturales de la cincona eran bifuncionales ya que empleaban tanto el amino terciario como el grupo hidroxilo

<sup>80</sup> Langström, B; Bergson, G. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 3118-3119.

<sup>81</sup> (a) Helder, R.; Arends, R.; Bolt, W.; Hiemstra, H.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 25, 2181-2182. (b) Wynberg, H. *Top. Stereochem.* **1986**, 16, 87-129.

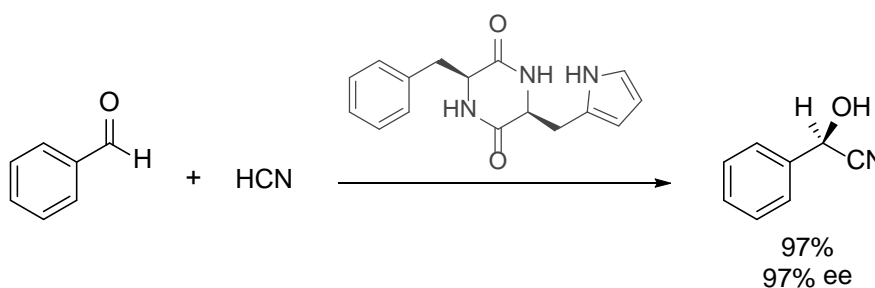
para activar y orientar al nucleófilo y al electrófilo, respectivamente, alcanzando una catálisis asimétrica óptima.

A principios de 1970 tuvo lugar otro hecho importante en la historia de la Organocatálisis: el descubrimiento de la catálisis llevada a cabo por *L*-prolina en las anulaciones de Robinson. La reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert<sup>82</sup> permitió el acceso a varios intermedios fundamentales en la síntesis de productos naturales y ofreció una síntesis enantioselectiva de la cetona de Wieland-Miescher.<sup>83</sup>



**Figura 1.12.** Condensación aldólica intramolecular catalizada por *L*-prolina.

El final de los años 70 y el principio de los años 80 supusieron un punto de inflexión en la Organocatálisis con el desarrollo de organocatalizadores más eficaces y el descubrimiento de nuevas reacciones organocatalíticas. Durante este periodo comenzaron a desarrollarse una gran cantidad de reacciones que procedían a través de mecanismos tipo par iónico y que no habían sido estudiadas desde el punto de vista de la Organocatálisis. Por ejemplo, Inoue<sup>84</sup> desarrolló dicetopiperazinas quirales como ácidos de Brønsted quirales para reacciones de hidrocianación asimétricas, sentando las bases para las reacciones de hidrocianación altamente eficientes de aldiminas desarrolladas años después por los grupos de Lipton y Jacobsen.<sup>85,86</sup>



**Figura 1.13.** Reacción de hidrocianación asimétrica catalizada por dicetopiperazinas quirales.

<sup>82</sup> (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.

<sup>83</sup> Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A.; Di Grandi, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.

<sup>84</sup> (a) Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181-185. (b) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Heidelberg, **1999**.

<sup>85</sup> Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911.

<sup>86</sup> Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.

Así, en 1998, Jacobsen<sup>87</sup> describió la utilización de tioureas quirales como grupos activantes por medio de enlaces de hidrógeno para catalizar la adición de cianuro a *N*-alquilimidinas, generando aminonitrilos que posteriormente se pueden hidrolizar hasta los valiosos aminoácidos.

El desarrollo de reacciones de transferencia de fase eficaces data de mediados de los años 80, cuando varios investigadores de la empresa *Merck* descubrieron que los sistemas 2-fenil-1-indanona sustituidos podían ser alquilados con excesos enantioméricos de hasta el 94% en presencia de cantidades catalíticas de haluros de *N*-bencilcinconio sustituidos.<sup>88</sup>

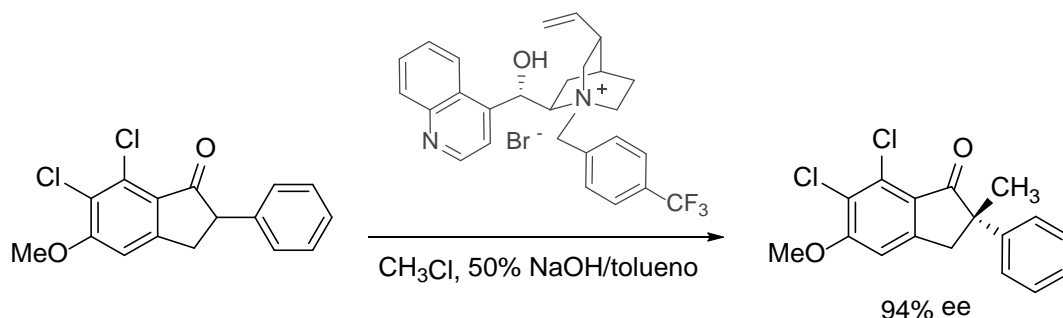


Figura 1.14. Alquilación asimétrica de sistemas fenil indanona.

Hay que mencionar, además, las reacciones de cicloadición mediadas por aminas quirales llevadas a cabo por Kagan<sup>89</sup> (figura 1.15), así como los primeros ejemplos de oxidación enantioselectiva de chalconas usando poliaminoácidos bajo condiciones bi- y trifásicas, la llamada reacción de Julià<sup>90</sup> (figura 1.16).

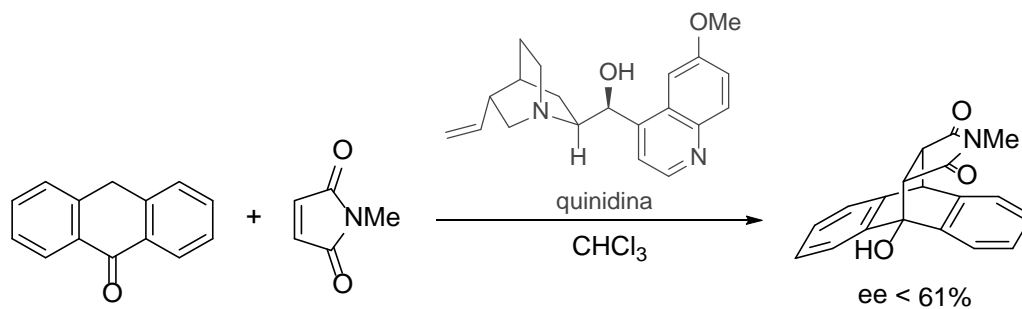


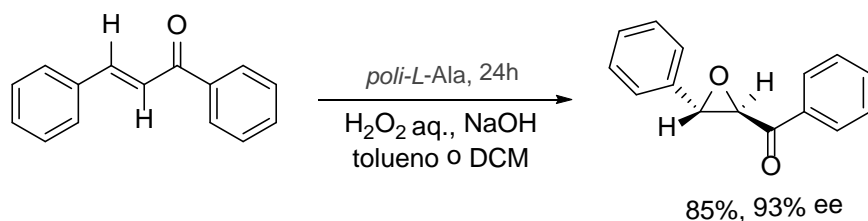
Figura 1.15. Reacciones de cicloadición llevadas a cabo por Kagan.

<sup>87</sup> Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315-5316.

<sup>88</sup> (a) Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447. (b) Hughes, D. L.; Dolling, U. H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745-4752.

<sup>89</sup> Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019.

<sup>90</sup> (a) Julià, S.; Masana, J.; Vega, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 929-931. (b) Julià, S.; Guixer, J.; Masana, J.; Rocas, J.; Colonna, S.; Annuziata, R.; Molinari, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1317-1324. (c) Berkessel, A.; Gasch, N.; Glaubitz, K.; Koch, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3839-3842.



**Figura 1.16.** Oxidación de chalconas en presencia de poliaminoácidos.

O'Donnell,<sup>91</sup> Lygo<sup>92</sup> y Corey<sup>93</sup> contribuyeron notablemente al desarrollo de la utilización de sales de amonio cuaternarias quirales para llevar a cabo la alquilación enantioselectiva de gliciliminas y metilenos activados.<sup>94</sup>

No fue, sin embargo, hasta el año 2000, cuando dos nuevas publicaciones provocaron el resurgimiento de la Organocatálisis asimétrica. En la primera de ellas, List, Lerner y Barbas<sup>95</sup> describían reacciones aldólicas intermoleculares cruzadas catalizadas por *L*-prolina. En la segunda, Ahrendt, Borths y MacMillan<sup>96</sup> estudiaban la reacción de Diels-Alder entre aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados y diferentes dienos catalizada por una imidazolidinona quiral.

Una vez establecidas las bases de la Organocatálisis, su uso creció notablemente debido a las numerosas ventajas que ofrece tanto a los investigadores que trabajan en el tema como a los que explotan las tecnologías resultantes. En este caso, la comunidad que se dedicaba a la síntesis química reconoció rápidamente las ventajas fundamentales de la Organocatálisis, como son la facilidad y el bajo coste que supone llevar a cabo las reacciones en el laboratorio y el potencial para abrir nuevas líneas de investigación y de conocimientos académicos.

Antes de 1998, la catálisis asimétrica implicaba casi exclusivamente el uso de catalizadores quirales basados en metales, los cuales permitían llevar a cabo una gran cantidad de oxidaciones, reducciones, activación de enlaces  $\pi$  y reacciones catalizadas por ácidos de Lewis. Aunque el impacto de los catalizadores basados en metales en la síntesis química no se puede subestimar, algunos sistemas organometálicos pueden ser caros, tóxicos y/o sensibles al aire y a la humedad.

La llegada de la organocatálisis supuso un modo complementario de catálisis que conllevaba un ahorro en el coste, de tiempo y de energía, un procedimiento experimental más fácil y una reducción de residuos químicos. Estos beneficios derivaban de tres factores:

- En primer lugar, muchas moléculas orgánicas son, por lo general, insensibles al oxígeno y a la humedad del aire, por lo que no se requiere el uso de atmósferas inertes, reactores especiales o reactivos y disolventes ultra-secos.

<sup>91</sup> O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Hostettler, C.; Schwesinger, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8775-8778.

<sup>92</sup> (a) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595-8598. (b) Lygo, B.; Allbutt, B.; James, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5629-5632.

<sup>93</sup> (a) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415. (b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347-5350.

<sup>94</sup> Siva, A.; Murugan, E. J. *Mol Catal A: Chem.* **2006**, *248*, 1-9.

<sup>95</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

<sup>96</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.

- En segundo lugar, se dispone de una gran variedad de reactivos orgánicos procedentes de fuentes biológicas que se encuentran como un único enantiómero. Algunos ejemplos son los aminoácidos, los alcaloides, los carbohidratos o los hidroxiácidos. Por lo tanto, los organocatalizadores son baratos y accesibles, permitiéndonos llevar a cabo reacciones tanto a pequeña escala como a nivel industrial.
- En tercer lugar, la mayoría de las moléculas orgánicas usadas como organocatalizadores no son tóxicas ni perjudiciales para el medioambiente, aumentando la seguridad de la catálisis en todos los ámbitos de investigación, tanto biológica como química, incluyendo la industria y las instituciones académicas.

La combinación de estos factores redujo sustancialmente los costes para los investigadores interesados en el desarrollo de catalizadores enantioselectivos. Por ello, este campo pasó a ser el centro de atención de investigadores de todo el mundo. De hecho, el aumento de la competencia ayudó a acelerar el ritmo de la innovación y del descubrimiento.

Algunos críticos sugieren que el uso de estos organocatalizadores para aplicaciones industriales podría estar limitado por bajos rendimientos, en comparación con los catalizadores organometálicos. Sin embargo, para cualquier proceso catalítico a gran escala, las principales consideraciones a tener en cuenta son el coste, los residuos generados y la seguridad. Puesto que los organocatalizadores son, por lo general, más baratos que los catalizadores basados en metales, se pueden usar cantidades mayores de los primeros que de los segundos por un mismo precio. Además, es bien conocido en la industria que la eliminación de impurezas tóxicas provenientes del catalizador puede tener un mayor impacto económico que el propio rendimiento del catalizador.

Con respecto a las aplicaciones industriales, los organocatalizadores son de gran utilidad en la Química Farmacéutica, la cual precisa de métodos rápidos y ampliamente aplicables para construir nuevos fármacos.

### 1.1.1. Modos de activación<sup>97</sup>

La identificación de ciertos modos generales de activación del sustrato por el catalizador ha permitido proponer nuevos patrones de reactividad y modelos satisfactorios que explican la transferencia de la quiralidad. En términos generales, podemos establecer dos grandes categorías en función del intermedio de reacción generado: la catálisis covalente y la catálisis no covalente (figura 1.17).

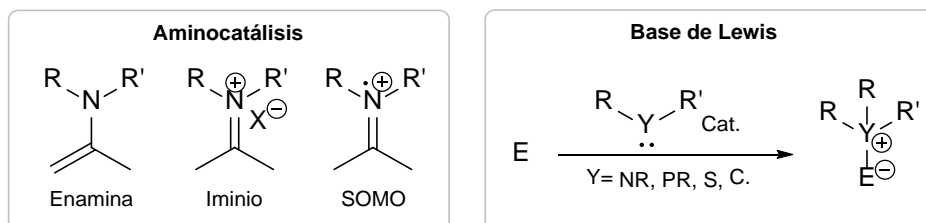
La mayoría de las reacciones organocatalíticas tienen lugar por medio de la formación de un aducto covalente entre el sustrato y el catalizador, formando así un complejo activado. Las reacciones de aminas son ejemplos típicos de este tipo, en las que aminoácidos, péptidos, alcaloides y moléculas sintéticas que poseen nitrógenos se usan como catalizadores quirales.

---

<sup>97</sup> Brière, J.-F., Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696-1707.

Sin embargo, existe un número creciente de reacciones asimétricas organocatalíticas que transcurren a través de un mecanismo no covalente, las cuales son aceleradas mediante pequeñas interacciones. Este tipo de catálisis incluye la formación de un asociado entre el catalizador y el sustrato tipo *host/guest* muy similar a la forma en la que actúan las enzimas, agrupando los reactivos en un centro activo sin formación de enlaces covalentes.

### CATÁLISIS COVALENTE



### CATÁLISIS NO COVALENTE

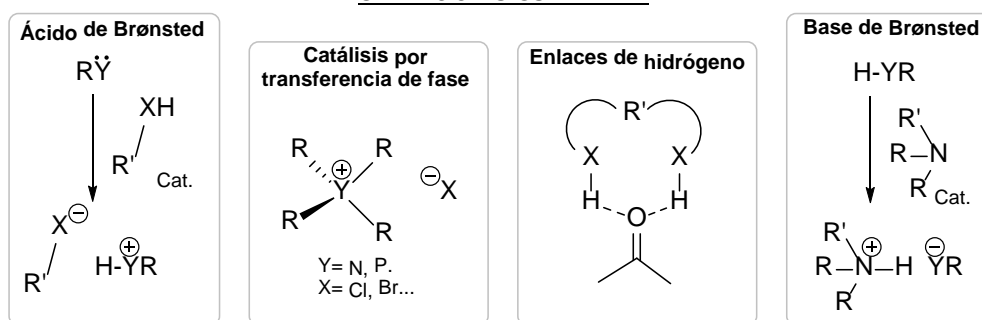


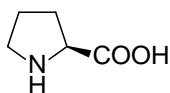
Figura 1.17. Modos de activación organocatalíticos.

## 1.2. ORGANOCATALIZADORES

Existen gran variedad de moléculas orgánicas que se han empleado como catalizadores asimétricos: diversos ligandos empleados en la Química Organometálica pueden funcionar como catalizadores asimétricos por sí solos, además, otros tipos de organocatalizadores presentan características y mecanismos similares a los de los catalizadores bioorgánicos y, a menudo, intentan imitar el comportamiento de las enzimas. Otras veces, son compuestos presentes en la naturaleza, como los alcaloides de la cincona, los aminoácidos y sus derivados, pequeñas moléculas formadas a base de péptidos, etc.

### 1.2.1. La prolina

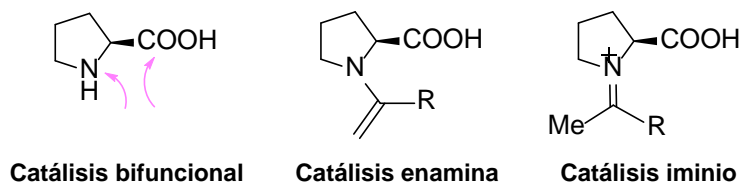
La prolina es un  $\alpha$ -aminoácido no esencial que se ha convertido en una molécula importante en catálisis asimétrica debido a su eficacia en una gran variedad de transformaciones enantioselectivas tales como reacciones aldólicas, reacciones de Mannich de cetonas, aldehídos y aminas, adiciones de Michael de cetonas y aldehídos o adiciones a iminas, entre otras reacciones.



**Figura 1.18.** Estructura de la L-prolina.

La reactividad y la enantioselectividad de las reacciones catalizadas por la prolina son comparables a las de las reacciones catalizadas por las enzimas aldolasas, dado que el reconocimiento del sustrato, la estabilización del estado de transición y la formación del producto resultante se producen de forma similar en ambos casos. Debido a estas semejanzas, Movassaghi y Jacobsen<sup>98</sup> han considerado a la prolina como “la enzima más simple”.

La prolina es un catalizador bifuncional, pues posee 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. Adicionalmente, la prolina puede comportarse como ligando bidentado quiral pudiendo formar complejos metálicos activos catalíticamente. Es el único aminoácido natural que posee la particularidad de su anillo pirrolidínico con una amina secundaria, lo cual hace que el valor de  $pK_a$  del grupo amino aumente en comparación con los aminoácidos primarios y que induzca una mejor nucleofilia cuando se compara con otros aminoácidos, pudiendo formar iones iminio y enaminas con compuestos carbonílicos mucho más rápidamente que otras aminas. Por lo tanto, existen diferentes formas mediante las cuales la prolina es capaz de llevar a cabo su actividad catalítica: puede ser una catálisis bifuncional, una catálisis vía enamina o una catálisis vía ión iminio (figura 1.19).



**Figura 1.19.** Modos de catálisis de la prolina.

La diferencia más importante de la prolina con respecto a otros aminoácidos es su efectividad en la aminocatálisis de tipo base de Lewis que facilita las transformaciones basadas en grupos iminio y enamina. Este efecto se debe a que el grupo carboxílico contribuye a la aminocatálisis de la prolina como co-catalizador ácido de Brønsted.

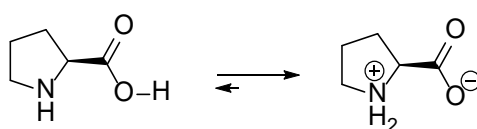
La excelente enantioselectividad de la prolina como catalizador puede deberse a la formación de un estado de transición altamente organizado con un armazón de enlaces de hidrógeno. Debido a este comportamiento propio de la prolina como organocatalizador, en las dos últimas décadas se ha producido un aumento importante en el número de publicaciones que estudian diversas reacciones y metodologías de reacción en las que la prolina se ha empleado exitosamente como catalizador para alcanzar el resultado químico deseado.

<sup>98</sup> Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904-1905.



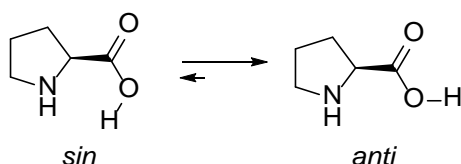
Las reacciones en las que interviene la prolina como catalizador no requieren, por norma general, condiciones inertes y pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente y a escala industrial. Otra ventaja importante de la prolina es que es soluble en agua y puede recuperarse por extracción acuosa. Además, no es un catalizador tóxico, es barato y fácilmente disponible en ambas formas enantioméricas.

No obstante, 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. Uno de ellos es su baja solubilidad en disolventes orgánicos, usados en gran cantidad de reacciones químicas en las que la prolina podría resultar útil. Debido a que se encuentra en forma *zwitteriónica*, normalmente se requiere la utilización de disolventes muy polares, como son la dimetilformamida (DMF) o el dimetilsulfóxido (DMSO) para llevar a cabo las reacciones.



**Figura 1.20.** Equilibrio que muestra la forma *zwitteriónica* de la prolina.

Según el mecanismo de Houk y List,<sup>99</sup> el grupo carboxilo de la prolina participa activando el grupo carbonilo que actúa como electrófilo. Si dicho mecanismo fuera cierto, la protonación del reactivo intermedio se produciría a partir del ácido carboxílico *sin*. Sin embargo, está comprobado que los ácidos carboxílicos *anti* son más estables debido a efectos estereoelectrónicos.<sup>100</sup>



**Figura 1.21.** Conformaciones posibles del protón del grupo carboxilo de la prolina.

Además, 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.

Finalmente, 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.

<sup>99</sup> Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 5766-5768.

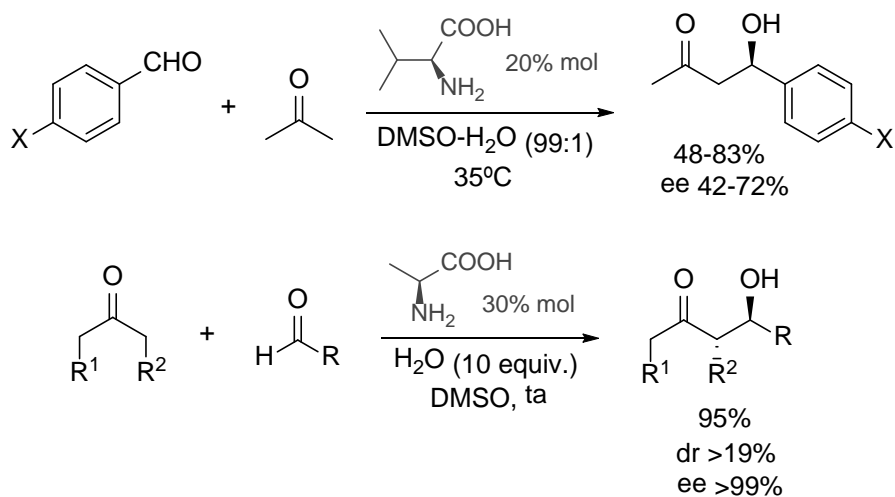
<sup>100</sup> (a) Dale, J. *Stereochemistry and Conformational Analysis*, Chemie, Weinheim, **1978**. (b) Fausto, R., Batista de Carvalho, A. E.; Teixeira-Dias, J. J. C.; Ramos, M. N. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1989**, *85*, 1945-1962.

### 1.2.2. Aminas primarias

Recientemente, ha aumentado el interés por la utilización de aminas primarias quirales como catalizadores debido a que promueven reacciones aldólicas, adiciones de Michael,  $\alpha$ -aminaciones y reacciones de cicloadición. En la síntesis asimétrica catalizada por aminas primarias, el grupo amino se emplea, normalmente, para formar los intermedios enamina que activan la nucleofilia y facilitan la reacción. Además, el efecto electrónico y el impedimento estéreo se utilizan comúnmente para permitir un entorno multifuncional y mejorar la estereoselectividad. Los químicos han logrado desarrollar diversos catalizadores de aminas primarias para síntesis asimétrica.

El primer estudio organocatalítico asimétrico sobre reacciones aldólicas intermoleculares utilizando aminas primarias lo llevaron a cabo List y Barbas en 1999.<sup>95</sup> En general, eran derivados de aminoácidos: histidina, valina, tirosina y fenilalanina; pero dichas aminas primarias dieron rendimientos nulos. En un trabajo posterior, llevado a cabo por Yamamoto *et al.*,<sup>101</sup> se estudió la reactividad y la selectividad de diferentes diaminas en la condensación aldólica de acetona con 4-nitrobenzaldehído o con benzaldehído.

En 2005 y de forma independiente, Amedjkouh<sup>102</sup> y Córdova *et al.*<sup>103</sup> comprobaron que los aminoácidos con grupos amino primarios, tales como la alanina, la valina, la isoleucina, el ácido aspártico y la serina, podían catalizar reacciones aldólicas intermoleculares asimétricas con un excelente stereocontrol, obteniéndose los correspondientes productos aldólicos con rendimientos de hasta el 98% y con excesos enantioméricos superiores al 99%.



**Figura 1.22.** Reacciones aldólicas intermoleculares asimétricas catalizadas por aminoácidos con grupos amino primarios.

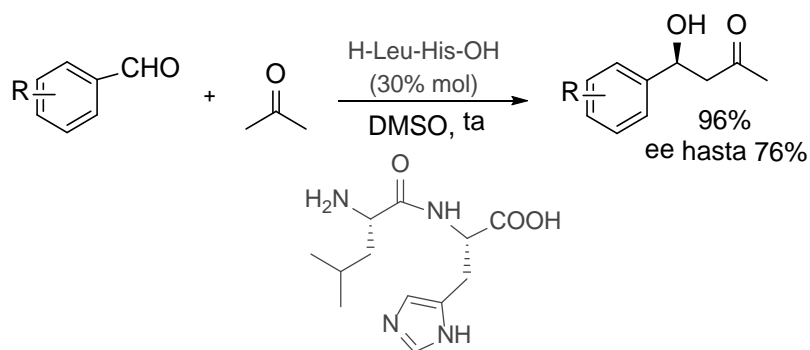
<sup>101</sup> Nakadai, M.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8167-8177.

<sup>102</sup> Amedjkouh, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1411-1414.

<sup>103</sup> (a) Córdova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Liao, W. W. *Chem. Commun.* **2005**, 3586-3588. (b) Bassan, A.; Zou, W.; Reyes, E.; Himó, F.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 7028-7032.

Se demostró que el agua jugaba un papel beneficioso en las reacciones aldólicas catalizadas por aminoácidos con grupos amino primarios, pudiendo ayudar a la formación de la enamina cediendo protones.

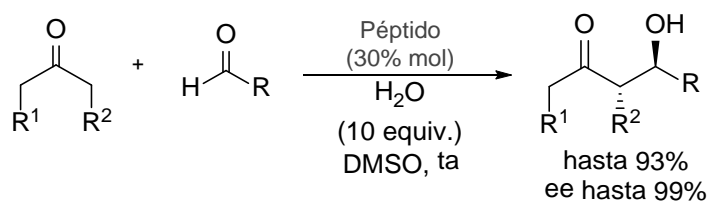
En ese mismo año, Tsogoeva y Wei<sup>104</sup> demostraron que los péptidos compuestos por aminas primarias eran catalizadores potentes en reacciones aldólicas asimétricas entre la acetona y aldehídos aromáticos.



**Figura 1.23.** Reacción aldólica catalizada por la amina primaria del péptido H-Leu-His-OH.

Se obtuvieron buenos rendimientos (hasta un 96%) y excesos enantioméricos (hasta un 76%) con aldehídos aromáticos deficientes en electrones en presencia del dipéptido H-Leu-His-OH.

Seguidamente, Zou *et al.*<sup>105</sup> demostraron que péptidos simples y sus análogos con grupos aminos primarios como residuos catalíticos eran catalizadores eficaces en las reacciones aldólicas asimétricas intermoleculares de cetonas cíclicas y aldehídos alcanzando altas estereoselectividades y obteniendo los correspondientes productos aldólicos con un exceso enantiomérico de hasta el 99%.



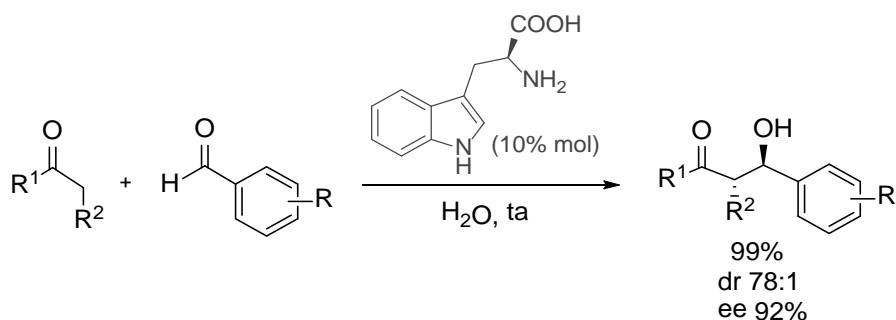
**Figura 1.24.** Reacción aldólica catalizada por péptidos.

En 2006, Jiang *et al.*<sup>106</sup> desarrollaron reacciones aldólicas organocatalíticas altamente enantioselectivas entre cetonas cíclicas y aldehídos aromáticos catalizadas por un aminoácido hidrofóbico natural con un grupo amino primario, empleando agua como disolvente.

<sup>104</sup> Tsogoeva, S.; Wei, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1947-1951.

<sup>105</sup> Zou, W.; Ibrahim, I.; Dziedzic, P.; Sundén, H.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4946-4948.

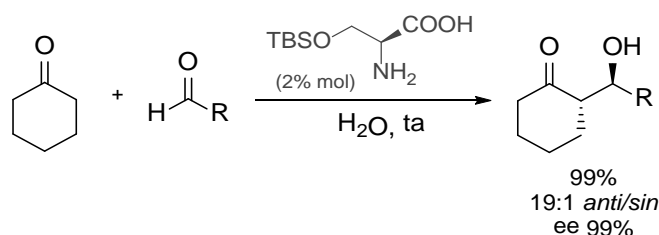
<sup>106</sup> Jiang, Z.; Liang, Z.; Wu, X.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 2801-2803.



**Figura 1.25.** Reacción aldólica catalizada por L-triptófano en agua.

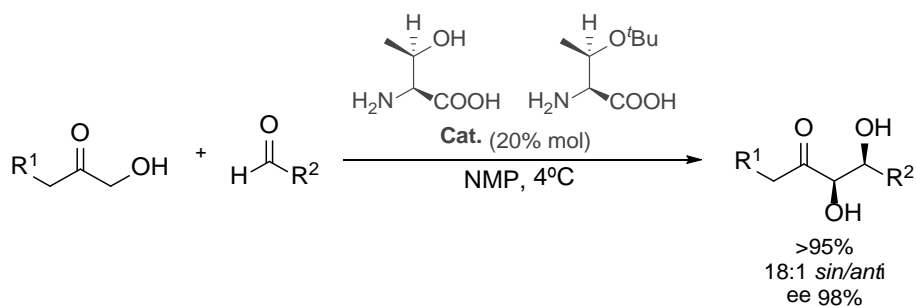
Este proceso se llevó a cabo en condiciones suaves para obtener compuestos  $\beta$ -hidroxicarbonílicos con buenos rendimientos (hasta un 99%) y con buena enantio- (hasta 92%) y diastereoselectividad (hasta un 78:1).

Wu *et al.*<sup>107</sup> también demostraron que los aminoácidos primarios derivados de la treonina son organocatalizadores eficaces para las reacciones aldólicas asimétricas de la ciclohexanona en agua.



**Figura 1.26.** Reacción aldólica asimétrica catalizada por aminoácidos con grupos amino primarios derivados de la treonina en agua.

En 2007, Ramasastry *et al.*<sup>108</sup> desarrollaron con éxito reacciones aldólicas altamente enantioselectivas con  $\alpha$ -hidroxicetonas no modificadas mediante el empleo de aminoácidos que contienen aminas primarias como catalizadores. Las reacciones proporcionan *sin*-1,2-dioles enantioméricamente enriquecidos con buenos rendimientos (por encima del 95%), altas enantioselectividades (98% ee) y buena diastereoselectividad (hasta 18:1 *sin* / *anti*).

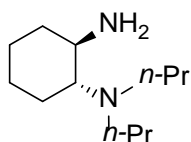


**Figura 1.27.** Reacción aldólica enantioselectiva con  $\alpha$ -hidroxicetonas.

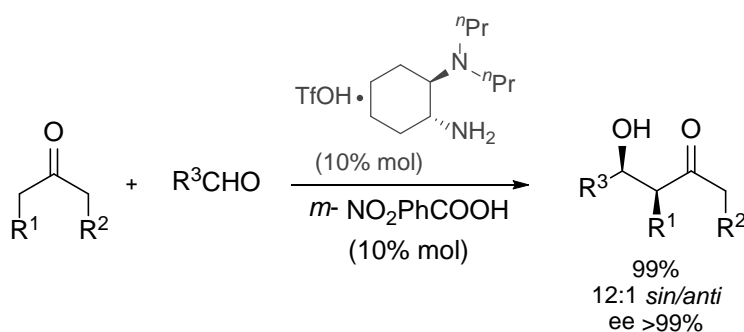
<sup>107</sup> Wu, X.; Jiang, Z.; Shen, H. -M.; Lu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 812-816.

<sup>108</sup> Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288-289.

Posteriormente, el grupo de investigación de Sanzhong Luo<sup>109</sup> dio a conocer las reacciones aldólicas asimétricas de cetonas alifáticas lineales con aldehídos aromáticos en presencia de un catalizador sencillo con una amina primaria quiral. Desarrollaron, con muy buenos resultados, varias diaminas cuyos grupos amino eran uno primario y otro terciario. Se utilizó el compuesto quiral basado en el esqueleto de la ciclohexanodiamina obteniéndose el mejor resultado con la *trans*-*N,N*-dipropilciclohexanodiamina (figura 1.28 y 1.29).

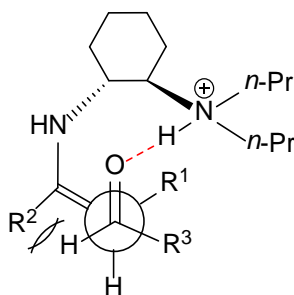


**Figura 1.28.** *Trans*-*N,N*-dipropilciclohexano 1,2-diamina.



**Figura 1.29.** Reacción aldólica asimétrica de cetonas alifáticas lineales catalizada por aminas primarias quirales.

Para explicar la diastereoselectividad *sin* observada, los autores propusieron un estado de transición de (*Z*)-enamina. La amina terciaria protonada sirve como un dador directo de enlaces de hidrógeno, lo que decide la enantioselectividad del proceso (figura 1.30).



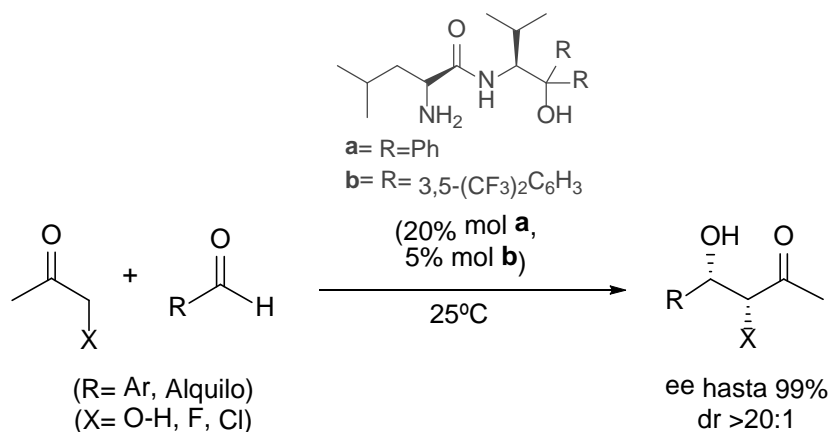
**Figura 1.30.** Estado de transición propuesto para la reacción de cetonas acíclicas.

Para obtener actividad catalítica resultó esencial la adición de un equivalente de un ácido fuerte tal como ácido triflico (TfOH) y de otro menos ácido como el ácido *m*-nitrobenzoico. Otro dato interesante es cómo afectan las sustituciones del grupo amino terciario, observándose que si se sustituye con dos grupos metilos la discriminación estérica es pobre. Sin embargo, si se utilizan alquilos lineales no ramificados de longitud mayor de tres

<sup>109</sup> Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Cheng, J. -P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074-3075.

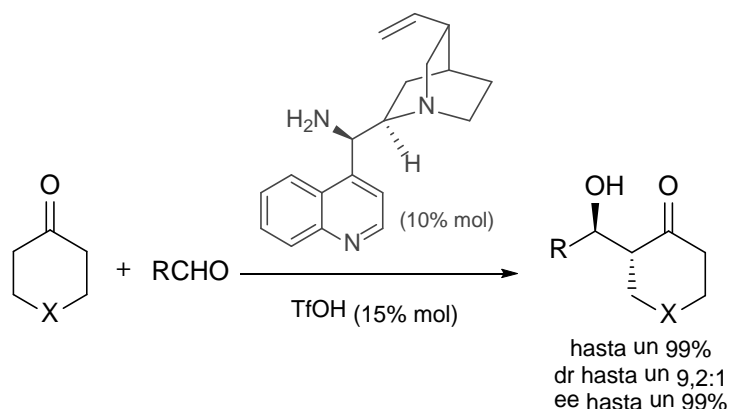
carbonos, todos ellos presentan un exceso enantiomérico similar y cercano al 94%. Por el contrario, la utilización de la amina terciaria sustituida por alquilo ramificados afecta negativamente tanto al rendimiento como a la enantioselectividad.

Wu *et al.*<sup>110</sup> diseñaron dos catalizadores multifuncionales derivados de aminas primarias para reacciones aldólicas *syn*. Estos catalizadores se pueden preparar fácilmente a partir de *L*-valina, proporcionando excelente diastereoselectividad (por encima de 20:1) y enantioselectividad (hasta 99%).



**Figura 1.31.** Reacciones aldólicas *syn* asimétricas y los catalizadores empleados.

En ese mismo año, Zheng *et al.*<sup>111</sup> demostraron la eficacia de una amina quiral primaria derivada de cincona para reacciones aldólicas organocatalíticas altamente enantioselectivas de cetonas cíclicas con aldehídos.



**Figura 1.32.** Reacción aldólica enantioselectiva catalizada por derivados de la cincona con aminas primarias.

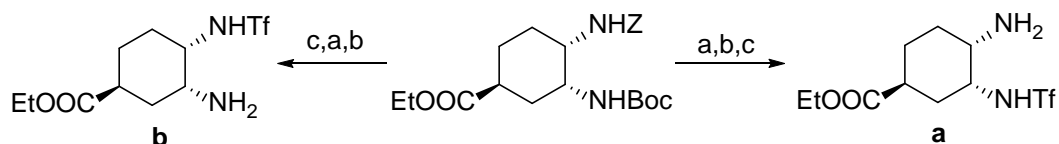
La posibilidad de introducir un cambio de selectividad en los productos de las reacciones aldólicas asimétricas fue abordada por Maruoka *et al.*<sup>112</sup> en el año 2008, con dos catalizadores diferentes obtenidos de una misma fuente quiral: la ciclohexanodiamina (figura 1.33). Con sólo

<sup>110</sup> Xu, X. -Y.; Wang, Y. -Z.; Gong, L. -Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4247-4249.

<sup>111</sup> Zheng, B. -L.; Liu, Q. -Z.; Guo, C. -S.; Wang, X. -L.; He, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2913-2915.

<sup>112</sup> Nakayama, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17666-17667.

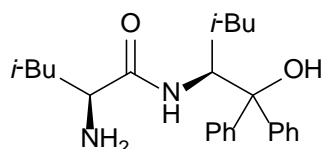
tres pasos de síntesis se puede obtener el organocatalizador **a**, mientras que la inversión de los citados pasos de síntesis permite obtener el catalizador **b** que genera el otro enantiómero. La utilización de estos dos organocatalizadores en las reacciones aldólicas, tanto con cetonas cíclicas como acíclicas, proporciona muy buenos rendimientos junto con una alta selectividad.



Reactivos y condiciones: (a) MsOH, CH<sub>3</sub>CN; (b) Tf<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N; (c) Pd/ C, H<sub>2</sub>.

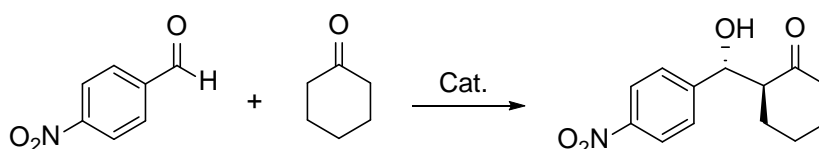
**Figura 1.33.** Síntesis de los catalizadores **a** y **b**.

En 2009, el grupo de Chao-Shan Da<sup>113</sup> desarrolló un nuevo catalizador (figura 1.34) preparado a partir de aminoácidos naturales, baratos y comercialmente disponibles. Demostraron que este catalizador, junto al co-catalizador 2,4-dinitrofenol, constituía un sistema catalítico quiral eficaz para reacciones aldólicas entre diversas cetonas y aldehídos aromáticos en medio orgánico, proporcionando alta diastereo- y enantioselectividad.



**Figura 1.34.** Catalizador diseñado por el grupo de Chao-Shan Da.

En 2011, el grupo de Zheng<sup>114</sup> desarrolló una serie de organocatalizadores derivados de la cincona para la reacción aldólica intermolecular de ciclohexanona con 4-nitrobenzaldehído. Estas reacciones dieron lugar a los productos aldólicos esperados con un exceso enantiomérico de hasta un 92% y una diastereoselectividad de 99:1.



**Figura 1.35.** Reacción aldólica catalizada por derivados de la cincona.

<sup>113</sup> Ma, X.; Da, C.-S.; Yi, L.; Jia, Y.-N.; Guo, Q.-P.; Che, L.-P.; Wu, F.-C.; Wang, J.-R.; Li, W.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1419-1424.

<sup>114</sup> Huang, W.-B.; Liu, Q.-W.; Zheng, L.-Y.; Zhang, S.-Q. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 191-197.

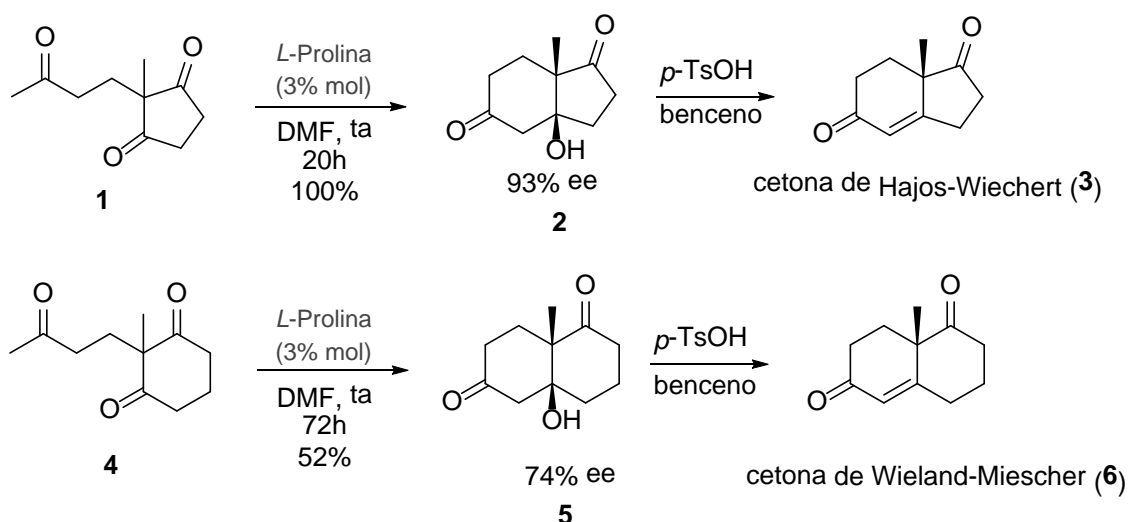
### 1.3. REACCIÓN ALDÓLICA ORGANOCATALÍTICA

#### 1.3.1. Reacción aldólica intramolecular: la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert

En 1960 el interés por la síntesis de esteroides de un modo eficaz y económico se incrementó notoriamente motivado por el éxito comercial de los agentes anticonceptivos y otros esteroides farmacológicamente activos como la cortisona. Hasta ese momento, la mejor opción para sintetizar esteroides era el proceso Marker,<sup>115</sup> una secuencia de reacciones que partían de la diosgenina y permitían obtener, entre otros, la cortisona y la noretindrona. Poco después aparecieron otras rutas sintéticas alternativas.

A principios de 1970 se investigó, por primera vez, la prolina en la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert,<sup>82</sup> una ciclación aldólica intramolecular asimétrica.

Hajos y Parrish (*Hoffmann La Roche*)<sup>82a</sup> estudiaron la reacción aldólica intramolecular catalizada por la prolina de las tricetonas **1** y **4** para dar los aldoles **2** y **5** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (figura 1.36). La posterior deshidratación de los aldoles en medio ácido permitía obtener los productos de la condensación aldólica **3** y **6**.

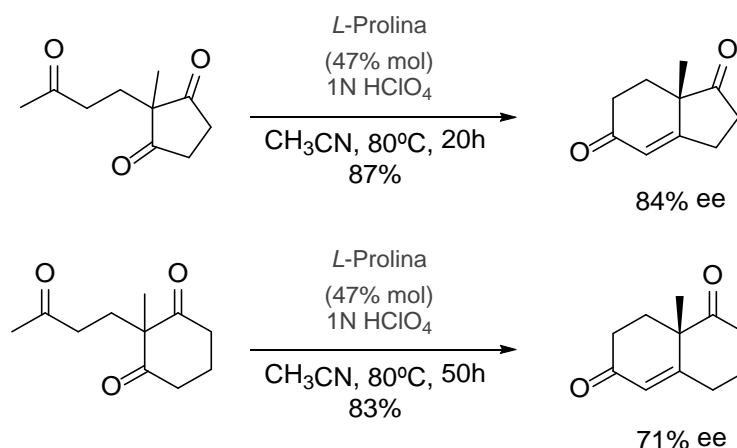


**Figura 1.36.** Reacciones de ciclación intramolecular llevadas a cabo por Hajos y Parrish con L-prolina.

Como demostraron Eder, Sauer y Wiechert (*Schering*),<sup>82b</sup> los productos de la condensación aldólica **3** y **6** se pueden obtener directamente de las tricetonas **1** y **4** si la ciclación se lleva a cabo en presencia de prolina (10-200% mol) y un co-catalizador ácido (figura 1.37).

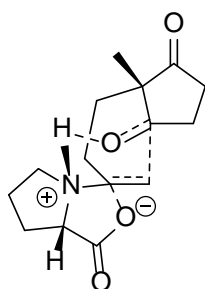
<sup>115</sup> Lehmann, P. A.; Bolivar, A.; Quintero, R. *J. Chem. Educ.* **1973**, *50*, 195-199.





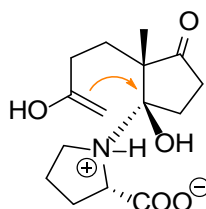
**Figura 1.37.** Reacciones de ciclación intramolecular llevadas a cabo por Eder, Sauer y Wiechert con *L*-prolina.

La catálisis asimétrica vía enamina fue el primer mecanismo propuesto por Hajos y Parrish para esta reacción. Éste consistía en la formación de un intermedio tipo enamina protonado y un anillo de oxazolidinona (figura 1.38).



**Figura 1.38.** Primer modelo de Hajos y Parrish.

Al mismo tiempo que sus resultados se consideraron un ejemplo de un modelo simplificado de sistemas biológicos en los que la *L*-prolina jugaba el papel de una enzima, Hajos y Parrish rechazaban este mecanismo proponiendo un mecanismo alternativo que consistía en la activación de uno de los grupos carbonilo enantiotópicos del anillo como carbinolamina que, a continuación, sufría el ataque nucleofílico del enol de la cadena lateral (figura 1.39).



**Figura 1.39.** Segundo modelo de Hajos y Parrish.

Este modelo era consistente con la baja incorporación del isótopo <sup>18</sup>O al producto de reacción que se observaba cuando la reacción se llevaba a cabo en presencia de agua enriquecida en <sup>18</sup>O. Sin embargo, el mecanismo de Hajos fue rechazado por Jung debido a que

se producía la retención de la configuración en un proceso tipo  $S_N2$ . Jung<sup>116</sup> y, posteriormente, Eschenmoser *et al.*<sup>117</sup> fueron los primeros que propusieron un mecanismo en el que estaba implicada una molécula de *L*-prolina en la formación de una enamina en la cadena lateral. Agami *et al.*<sup>118</sup> propusieron el modelo de la figura 1.40, en el que intervenía una segunda molécula de prolina. A esta conclusión se llegó debido a que cuando se llevaban a cabo reacciones con prolinas parcialmente racémicas, no se encontraba una respuesta lineal en los excesos enantioméricos de los productos obtenidos. Esta falta de linealidad se atribuía a que eran dos las moléculas de prolina que interactuaban en el estado de transición. Una de las moléculas de prolina se ocupaba de la formación de la enamina mientras que la otra actuaba como mediadora de la transferencia de protón a través del ácido carboxílico de la prolina. Estudios cinéticos y un efecto no lineal observado en la catálisis asimétrica explicaron la implicación de dos moléculas de prolina en el paso determinante de la enantioselectividad.

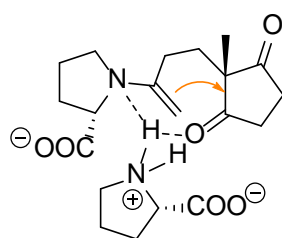


Figura 1.40. Modelo de Agami.

Otro posible mecanismo propuesto por Swaminathan<sup>119</sup> se basaba en una catálisis heterogénea sobre la cara de la prolina cristalina, según un mecanismo ácido/base concertado y apoyado por la observación de que la prolina a menudo no se disuelve completamente en disolventes orgánicos. Sin embargo, el hecho de que en algunos casos las reacciones catalizadas por la prolina son homogéneas llevó a desechar esta idea (figura 1.41).

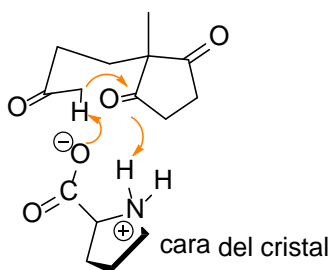


Figura 1.41. Modelo de Swaminathan.

Basándose en cálculos mecanocuánticos, Houk *et al.*<sup>120</sup> propusieron un nuevo modelo que explicaba fácilmente la enantioselectividad observada. Este mecanismo es el más aceptado hasta el momento.

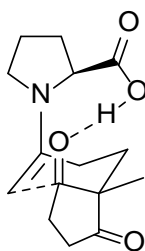
<sup>116</sup> Jung, M. E. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3-31.

<sup>117</sup> Brown, K. L.; Damm, L.; Dunitz, J. D.; Eschenmoser, A.; Hobi, R.; Kratky, C. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3108-3135.

<sup>118</sup> Agami, C.; Puchot, C. *J. Mol. Catal.* **1986**, *38*, 341-343.

<sup>119</sup> Rajagopal, D.; Moni, M. S.; Subramanian, S.; Swaminathan, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1631-1634.

<sup>120</sup> (a) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17. (b) Zhu, H.; Clemente, F. R.; Houk, K. N.; Meyer, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1632-1633.



**Figura 1.42.** Modelo de Houk y List.<sup>121</sup>

El mecanismo completo de esta reacción<sup>99</sup> se recoge en la figura 1.43. Transcurre a través de la formación de una enamina, que es el verdadero nucleófilo. Inicialmente, el compuesto carbonílico acíclico reacciona con el grupo amino de la prolina para generar la enamina, la cual produce un ataque nucleofílico enantioselectivo sobre uno de los grupos carbonilo del anillo que está siendo activado por el grupo carboxilo de la prolina mediante un enlace de hidrógeno (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 grupo iminio para producir el aldol y permitir la recuperación del catalizador.

<sup>121</sup> List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839-5842.

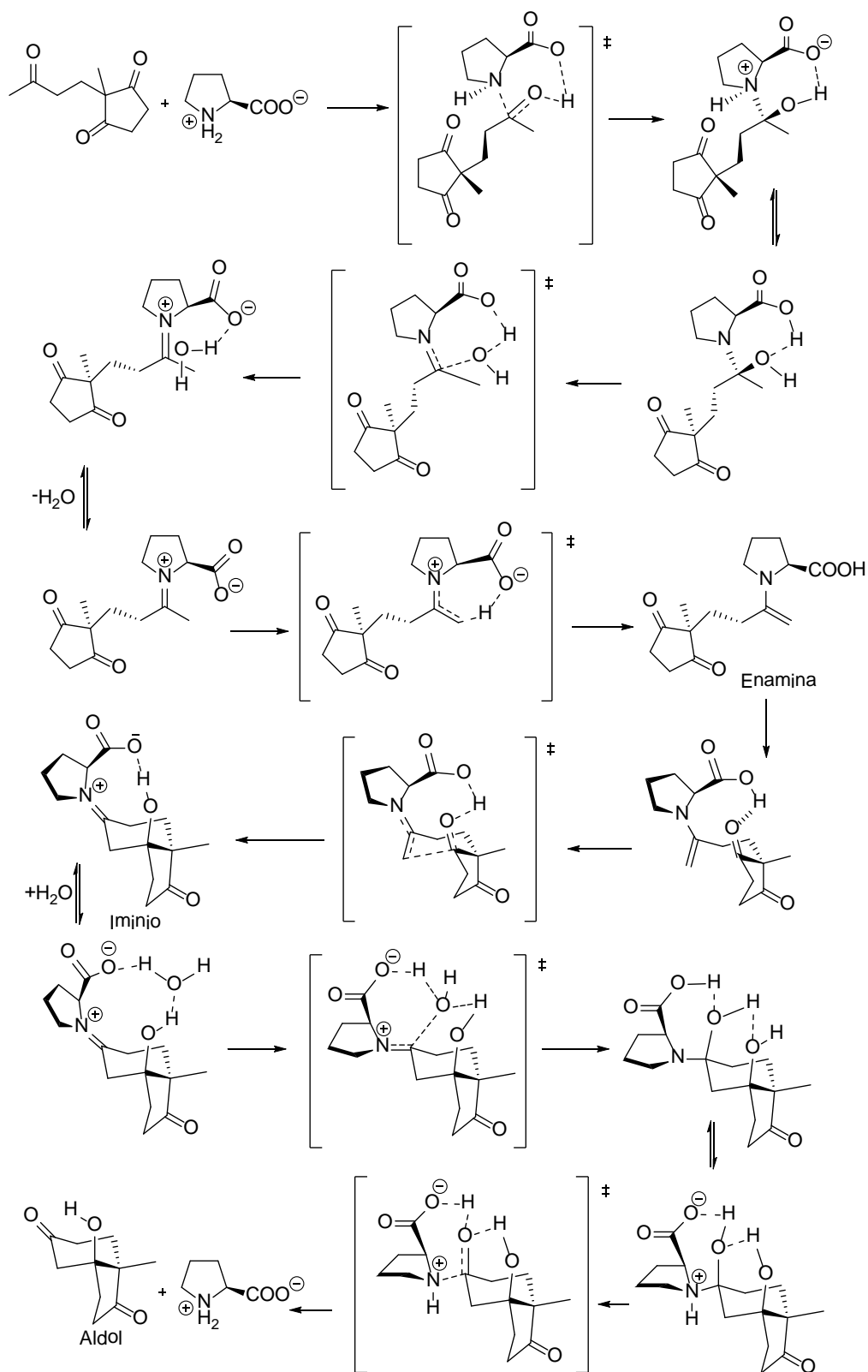
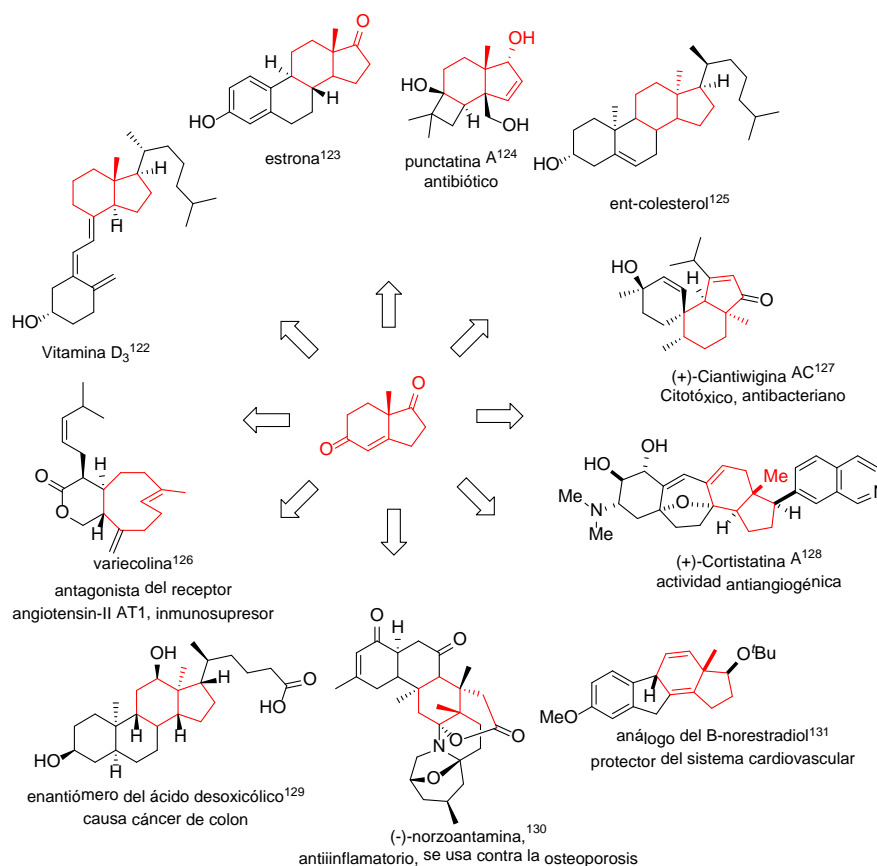


Figura 1.43. Mecanismo propuesto por Houk para la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

## Productos naturales o de interés comercial que se pueden obtener a partir de las cetonas de Hajos-Wiechert y Wieland-Miescher

La reacción aldólica enantioselectiva que se pretende estudiar constituye una de las herramientas más importantes en Química Orgánica puesto que da lugar a multitud de compuestos de interés biológico. Muchos de los productos que se pueden obtener, como las cetonas de Hajos-Wiechert y de Wieland-Miescher (representadas en el centro de las figuras 1.44 y 1.45, respectivamente) cuya síntesis estereoselectiva se tratará en este trabajo, constituyen un material de partida de alto valor para la síntesis de distintos compuestos de interés farmacéutico y comercial. Una pequeña muestra de diferentes productos que pueden ser preparados a partir de estas dos cetonas se presenta a continuación:



**Figura 1.44.** Compuestos con actividad biológica obtenidos a partir de la cetona de Hajos-Wiechert.

<sup>122</sup> Daniewski, A. R.; Kiegiel, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5534-5535.

<sup>123</sup> Danishefsky, S.; Cain, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5282-5284.

<sup>124</sup> Paquette, L. A.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3841-3842.

<sup>125</sup> Rychnovsky, S. D.; Mickus, D. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2732-2736.

<sup>126</sup> Molander, G. A.; Quirnbach, M. S.; Silva, L. F.; Spencer, K. C.; Balsells, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2257-2260.

<sup>127</sup> Reddy, T. J.; Bordeau, G.; Trimble, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5585-5588.

<sup>128</sup> (a) Lee, H. M.; Nieto-Oberhuber, C.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16864-16866. (b) Frie, J. L.; Jeffrey, C. S.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5394-5397.

<sup>129</sup> Katona, B. W.; Rath, N. P.; Anant, S.; Stenson, W. F.; Covey, D. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9298-9307.

<sup>130</sup> Tietze, L. F.; Wiegand, J. M.; Vock, C. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4107-4112.

<sup>131</sup> (a) Murata, Y.; Yamashita, D.; Kitahara, K.; Minasako, Y.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 1400-1403. (b) Yamashita, D.; Murata, Y.; Hikage, N.; Takao, K.-i.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 1404-1406.

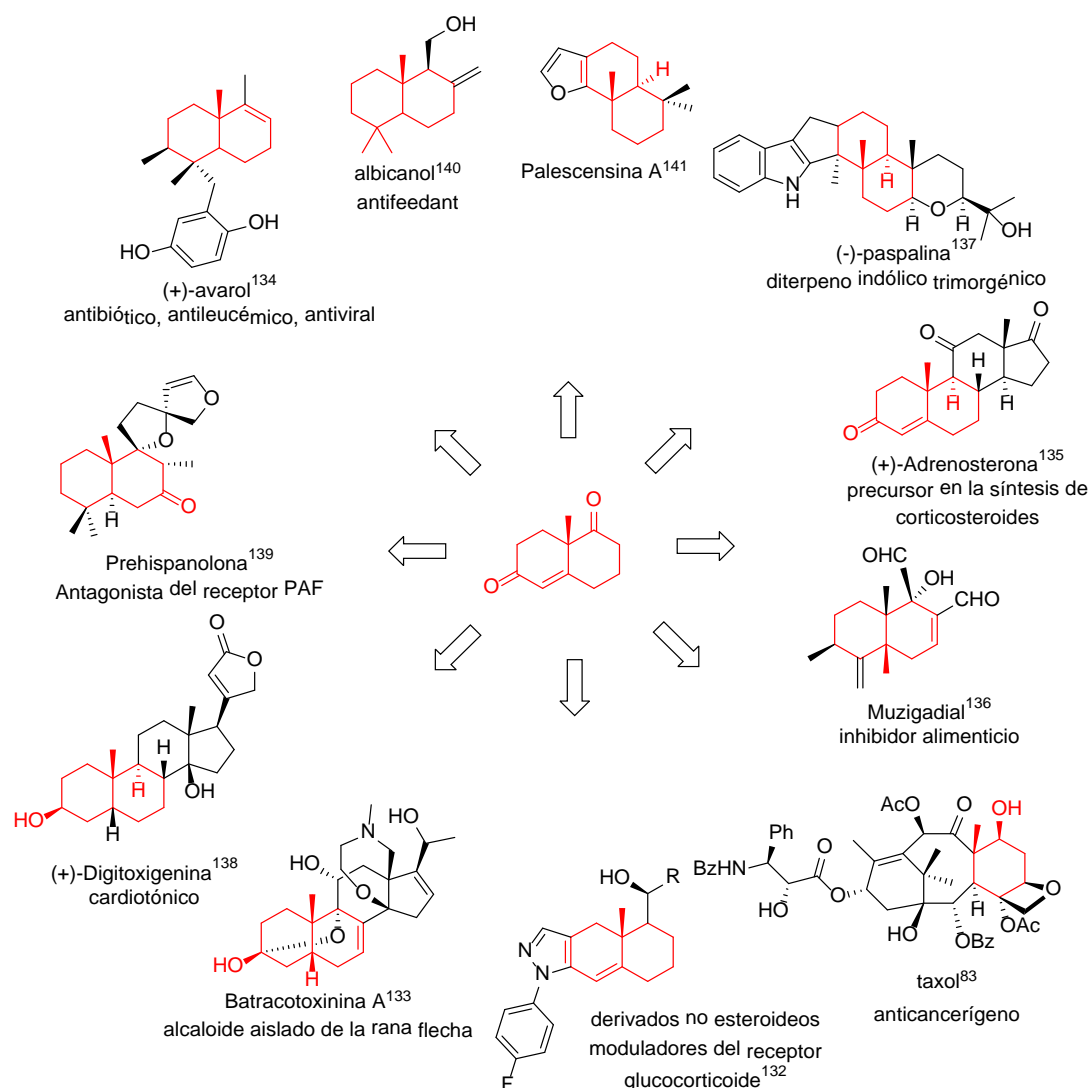


Figura 1.45. Compuestos con actividad biológica obtenidos a partir de la cetona de Wieland-Miescher.

<sup>132</sup>Shah, N.; Scanlan, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5199-5203.

<sup>133</sup>Kurosu, M.; Marcin, L. R.; Grinsteiner, T. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6627-6628.

<sup>134</sup>An, J.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8775-8779.

<sup>135</sup>Dzierba, C. D.; Zandi, K. S.; Mollers, T.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4711-4712.

<sup>136</sup>Bosch, M. P.; Camps, F.; Coll, J.; Guerrero, A.; Tatsuoka, T.; Meinwald, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 773-784.

<sup>137</sup>Smith, A. B.; Leenay, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5761-5768.

<sup>138</sup>Stork, G.; West, F.; Lee, H. Y.; Isaacs, R. C. A.; Manabe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10660-10661.

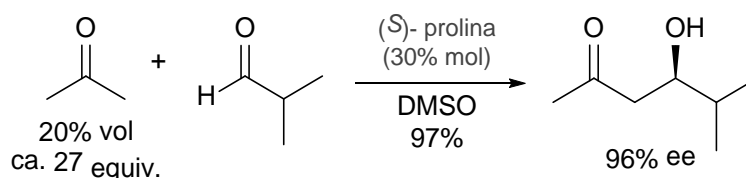
<sup>139</sup>Cheung, W. S.; Wong, H. N. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11001-11016.

<sup>140</sup>(a) Shishido, K.; Tokunaga, Y.; Omachi, N.; Hiroya, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1093-1094. (b) Shishido, K.; Tokunaga, Y.; Omachi, N.; Hiroya, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2481-2486.

<sup>141</sup>Smith, A. B.; Mewshaw, R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3685-3689.

### 1.3.2. Reacción aldólica intermolecular

La reacción aldólica intermolecular directa entre dos compuestos carbonílicos es esencial en el metabolismo de azúcares. Las aldolasas de tipo I catalizan este proceso mediante un mecanismo vía enamina. Los primeros estudios bioorgánicos (Reymond *et al.*<sup>142</sup>) proponían como modelos de aldolasas moléculas pequeñas y simples de aminoácidos o aminas, pero también sistemas amina-anticuerpos. Estos estudios han sido muy importantes y han aportado nuevos conocimientos sobre la catálisis vía enamina en la síntesis asimétrica. Así, el estudio de los anticuerpos tipo aldolasa y la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert condujeron al desarrollo de la primera reacción aldólica intermolecular directa catalizada por la prolina. Inicialmente, se demostró que, aunque la prolina no reaccionaba de forma productiva con aldehídos (sólo bajo ciertas condiciones<sup>143</sup>), la reacción intermolecular entre una cetona y un aldehído era posible si se usaba exceso de la cetona que actuaba como dador. Por ejemplo, la acetona reacciona con el isobutiraldehído en DMSO produciendo el correspondiente aldol con buen rendimiento y exceso enantiomérico.



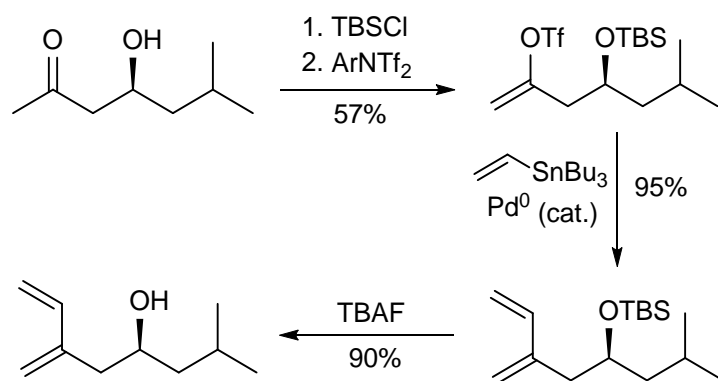
**Figura 1.46.** Reacción de acetona con isobutiraldehído.

Otros muchos aldehídos se han empleado en reacciones aldólicas con acetona catalizadas por prolina. En general, los aldehídos aromáticos proporcionan aldoles con excesos enantioméricos en torno al 70%<sup>95</sup> y con rendimientos variables (entre el 54 y 94%). Cuando se usan aldehídos  $\alpha$ -sustituidos se obtienen enantioselectividades y rendimientos más altos. Con aldehídos terciarios se consiguen excesos enantioméricos excepcionalmente altos, superiores al 99%; mientras que los aldehídos no sustituidos en  $\alpha$  son una clase de sustratos difíciles que no proporcionan los correspondientes productos aldólicos bajo condiciones estándar. Sin embargo, estos aldoles se han empleado en la síntesis de algunos productos naturales interesantes como puede ser la feromona natural (S)-ipsenol (figura 1.47).<sup>144</sup>

<sup>142</sup> Reymond, J.-L.; Chen, Y. J. *Org. Chem.* **1995**, 60, 6970-6979.

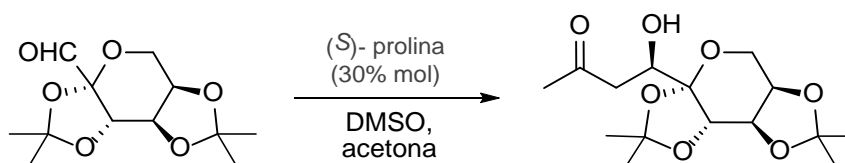
<sup>143</sup> Córdova, A.; Notz, W.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 301-303.

<sup>144</sup> List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 573-575.



**Figura 1.47.** Síntesis de la feromona natural (S)-ipsenol a partir de una  $\beta$ -hidroxicetona sintetizada usando (S)-Pro como catalizador.

Recientemente, las reacciones aldólicas catalizadas por la prolina también se han aplicado a la síntesis altamente diastereoselectiva de derivados de azúcares complejos.<sup>145</sup>



**Figura 1.48.** Síntesis diastereoselectiva de un derivado de azúcar complejo.

Una limitación general del método viene impuesta por las propiedades de la cetona. Así, generalmente, para que la reacción tenga interés, se requiere un gran exceso de cetona, que sea de bajo peso molecular y barata, como por ejemplo acetona, butanona o ciclohexanona.

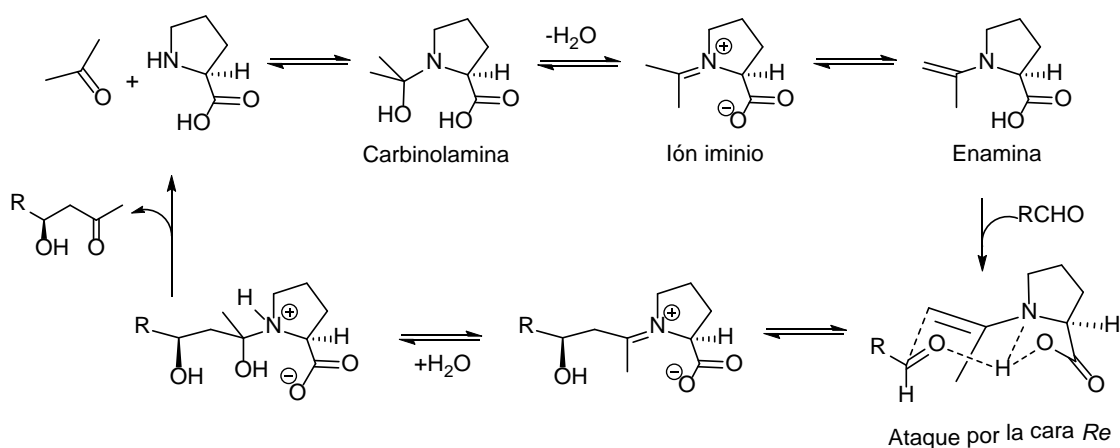
Por otra parte, muchas reacciones aldólicas intermoleculares catalizadas por la prolina se han repetido con éxito, utilizando únicamente prolina soportada en poli(etilenglicol).<sup>146</sup>

El mecanismo inicialmente propuesto para las reacciones aldólicas intermoleculares catalizadas por la prolina se basaba en el ya establecido mecanismo de las aldolasas tipo I. Los grupos funcionales activos catalíticamente en las aldolasas de tipo I son un grupo  $\epsilon$ -amino de un residuo de lisina y un conjunto de co-catalizadores de Brønsted.

<sup>145</sup> Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Robles, R.; Mota, A. J.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2749-2754.

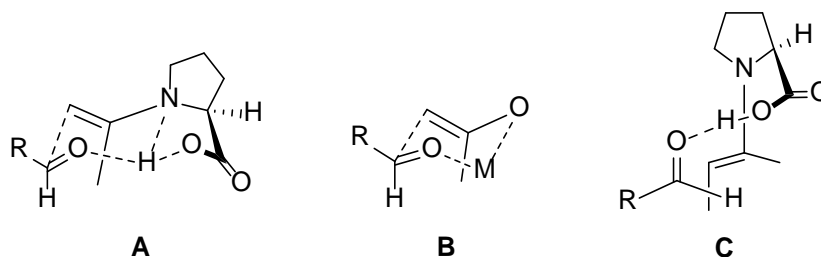
<sup>146</sup> (a) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267. (b) Benaglia, M.; Celentano, G.; Cozzi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 171-173.





**Figura 1.49.** Mecanismo de las reacciones aldólicas intermoleculares catalizadas por la prolina.

La enantioselectividad se explica con el estado de transición **A** (figura 1.50), que inicialmente se describió como una versión del modelo clásico de Zimmermann-Traxler **B** sin metal, el cual explica satisfactoriamente las estereoselectividades de reacciones aldólicas de enolatos metálicos. Además, el modelo **A** es similar al estado de transición calculado por Houk para la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (figura 1.50). Sin embargo, de acuerdo con estos cálculos, un enlace de hidrógeno N-H no disminuye la energía del estado de transición por lo que el modelo **A** se descartó proponiendo uno nuevo **C**, el cual se superpone al estado de transición calculado para la reacción aldólica intramolecular catalizada por la prolina.



**Figura 1.50.** Estados de transición propuestos para las reacciones aldólicas intermoleculares.

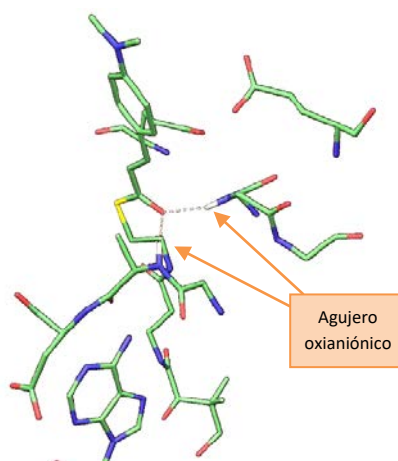
El mecanismo de reacción propuesto en la figura 1.49 se ha confirmado usando cálculos DFT.<sup>147</sup> Además, la validez del estado de transición **C** también se ha demostrado usando predicciones DFT seguidas por una verificación experimental de estereoselectividades de las reacciones aldólicas catalizadas por la prolina.

<sup>147</sup> (a) Arnó, M.; Domingo, L. R. *Theor. Chem. Acc.* **2002**, *108*, 232-239. (b) Rankin, K. N.; Gauld, J. W.; Boyd, R. J. *J. Phys. Chem. A.* **2002**, *106*, 5155-5159.

#### 1.4. ANTECEDENTES EN NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN

Dado que diseñar una molécula que intente combinar todos los factores que conducen a la catálisis enzimática es sumamente complicado, en nuestro caso hemos decidido estudiar las ideas del asociado más estable en el estado de transición y la reducción de entropía si el ataque se produce desde dentro de la molécula o supramolecularmente. Creemos que estas ideas permiten simplificar en la medida de lo posible el catalizador artificial, ya que, para imitar a la enzima, el complejo enzima-sustrato debe formarse imperativamente y, en consecuencia, solo hay que hacer un diseño del receptor que favorezca el asociado en el estado de transición. Si además el asociado presenta un nucleófilo adecuado, tendríamos un ataque intramolecular, favorecido entrópicamente.

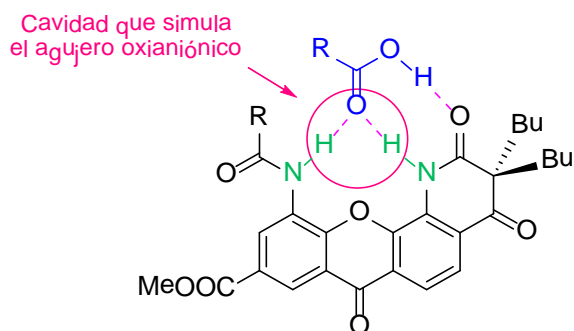
Respecto a los motivos que pueden hacer que el asociado sea más estable en el estado de transición que en el estado fundamental, hay que destacar la generación de enlaces de hidrógeno más estables. Según se discutió en el apartado anterior, las enzimas hidrolíticas utilizan esta estrategia en el agujero oxianiónico del sitio activo, en el que se forman dos fuertes enlaces de hidrógeno lineales en el estado de transición. La figura 1.51 muestra el agujero oxianiónico de una de estas enzimas.



**Figura 1.51.** Agujero oxianiónico de la enzima enoil CoA hidratasa, en la que se ha alojado un tiocinamato del acetil coenzima A.

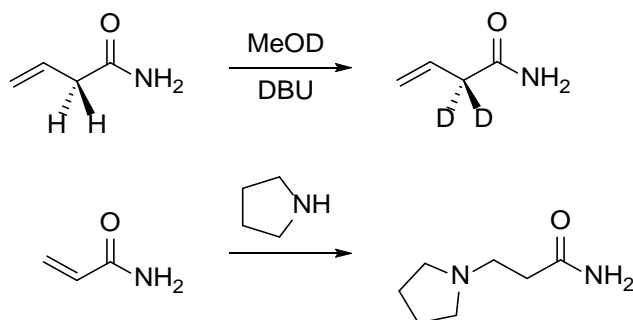
Como ya se indicaba en la introducción, los primeros catalizadores que se prepararon en nuestro grupo de investigación con estructura de agujero oxianiónico presentaban un esqueleto de xantona como se muestra en la figura 1.52.<sup>148</sup>

<sup>148</sup> Crego, M. "Síntesis de Receptores Moleculares con Actividad Catalítica" *Tesis Doctoral*, 1994, Universidad de Salamanca.



**Figura 1.52.** Asociado entre un ácido carboxílico y un receptor con esqueleto de xantona que muestra una estructura de agujero oxianiónico.

Los catalizadores con esqueleto de xantona permitieron acelerar hasta en un factor de 8 (empleando *tert*-octilimino-tris(dimetilamino)forforano como base) la reacción de deuteración en  $\alpha$  de amidas y hasta en un factor de 3,8 (en presencia de DBU como base) la adición conjugada de aminas y tioles a amidas insaturadas tipo acrilamida. Estas reacciones se muestran en la figura 1.53.<sup>149</sup>



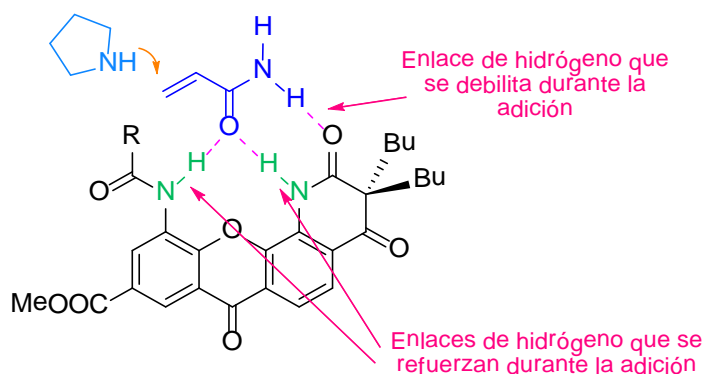
**Figura 1.53.** Reacciones que se aceleran en presencia del catalizador con esqueleto de xantona mostrado en la figura anterior.

Creemos que la formación de los enlaces de hidrógeno en el asociado es la responsable del incremento de reactividad de los sustratos ya que, en estas reacciones, los carbonilos deben ganar carga negativa en los estados de transición y, en consecuencia, los enlaces de hidrógeno del asociado se hacen más fuertes. Asociar mejor al estado de transición que al sustrato es la base de la hipótesis de Pauling para justificar la actividad catalítica de las enzimas,<sup>150</sup> hipótesis que se ha confirmado muchas veces siendo bien conocido el hecho de que las enzimas asocian mejor a los estados de transición que a sus sustratos.

Un efecto similar se produciría con nuestro receptor, aunque hay que destacar que de los tres enlaces de hidrógeno formados en el asociado con la acrilamida sólo los dos enlaces de hidrógeno con el carbonilo de la amida se reforzarían en un estado de transición con carga negativa; por el contrario, el tercer enlace de hidrógeno generado por el NH de la acrilamida con el receptor se debilitaría, y tendría un efecto de retardo en el proceso. Este efecto se muestra en la figura 1.54.

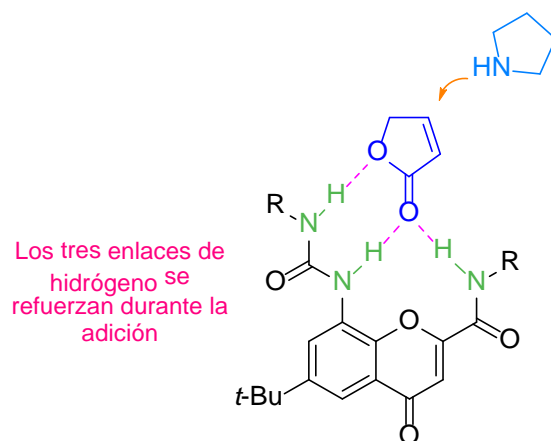
<sup>149</sup> Crego, M.; Raposo, C.; Mussons, M<sup>a</sup> L.; Caballero, M<sup>a</sup> C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1929-1932.

<sup>150</sup> Pauling, L. *Am. Sci.* **1948**, *36*, 51-58.



**Figura 1.54.** Enlaces de hidrógeno que se refuerzan y que se debilitan en el estado de transición de una adición conjugada de pirrolidina a acrilamida en presencia de un catalizador con esqueleto de xantona.

Para evitar este efecto, desarrollamos catalizadores basados en un esqueleto de cromenona,<sup>151</sup> donde el receptor actúa únicamente como dador en la formación de los enlaces de hidrógeno. Estos receptores, como se puede ver en la figura 1.55, asocian lactonas insaturadas mediante la formación de tres enlaces de hidrógeno. La adición nucleofílica de una amina a una de estas lactonas insaturadas cuando está asociada por el receptor refuerza los tres enlaces de hidrógeno y, en consecuencia, la actividad catalítica de este receptor es mejor que en el caso de las xantonas.

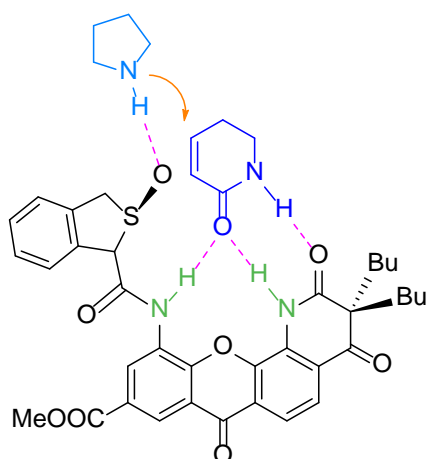


**Figura 1.55.** Receptor de lactonas insaturadas con esqueleto de cromenona que presenta una buena actividad catalítica en adiciones conjugadas de aminas.

Sin embargo, ninguno de los catalizadores anteriores presenta grupos quirales, por lo que no favorecen la generación de un único enantiómero en las reacciones que catalizan. Para desarrollar catalizadores enantioselectivos, que resultan mucho más valiosos, incluimos asistentes quirales en la estructura del receptor. La figura 1.56 muestra uno de estos catalizadores que es efectivo en adiciones conjugadas a lactamas insaturadas.<sup>152</sup>

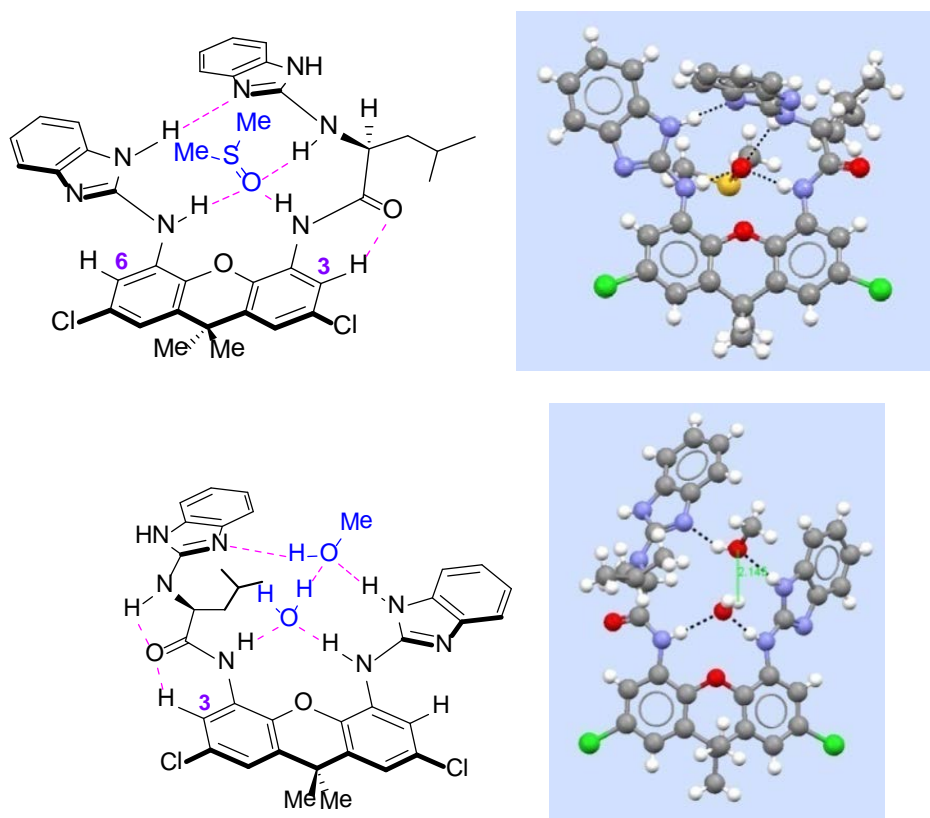
<sup>151</sup> (a) Raposo, C.; Almaraz, M.; Martín, M.; Caballero, M<sup>a</sup> C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6947-6950. (b) Raposo, C.; Almaraz, M.; Martín, M.; Alcázar, V.; Caballero, M<sup>a</sup> C.; Morán, J. R. *Chem. Lett.* **1997**, 173-174.

<sup>152</sup> Simón, L.; Muñiz, F. M.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Alcázar, V.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1763-1768.



**Figura 1.56.** Catalizador enantioselectivo para la adición de aminas a lactamas insaturadas con esqueleto de xantona y estructura de agujero oxianiónico.

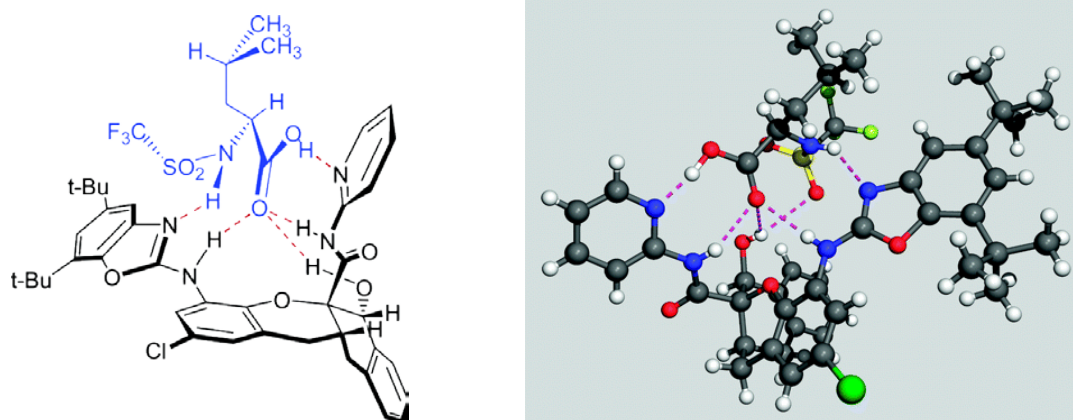
Por otra parte, hemos conseguido demostrar que la geometría de nuestros receptores es la adecuada para simular agujeros oxianiónicos, ya que en los estudios de difracción de rayos X estos compuestos suelen cristalizar con una molécula de agua, metanol o dimetilsulfóxido en su cavidad, tal como se muestra en la figura 1.57, formando los correspondientes enlaces de hidrógeno característicos del agujero oxianiónico.<sup>153</sup>



**Figura 1.57.** Estudios de difracción de rayos X de receptores que muestran en su cavidad moléculas de DMSO (arriba) y agua y metanol (abajo).

<sup>153</sup> Muñiz, F. M.; Alcázar, V.; Sanz, F.; Simón, L.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Morán, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6179-6185.

La utilización de huéspedes adecuados también permite obtener cristales que, una vez estudiados por difracción de rayos X, muestran en la cavidad del receptor el carbonilo del huésped, como se indica en el ejemplo de la figura 1.58.<sup>154</sup>



**Figura 1.58.** Estudio de difracción de rayos X del asociado de un receptor con agujero oxianiónico y el huésped que ocupa la cavidad.

Los modelos de agujeros oxianiónicos anteriores muestran en su estructura amidas o ureas, que son grupos relativamente básicos. Debido al interés actual por la obtención de biocombustibles,<sup>155</sup> hemos buscado un agujero oxianiónico que pueda trabajar en condiciones fuertemente ácidas. El motivo es que los ácidos sulfónicos lipófilos son prometedores como catalizadores para la transesterificación de triglicéridos con metanol<sup>156</sup> y creemos que un agujero oxianiónico formado por ácidos sulfónicos debería mostrar una actividad catalítica mayor.

#### 1.4.1. Antecedentes con organocatalizadores para la reacción aldólica

El hecho de que la prolina o las prolinamidas puedan generar elevadas inducciones asimétricas tanto en reacciones aldólicas inter como intramoleculares nos pareció de gran interés, por lo que se realizó un estudio mecanístico de estos procesos.<sup>157</sup> Mientras que el mecanismo de reacción con la prolina se encuentra razonablemente bien descrito en la bibliografía por Houk,<sup>120,158</sup> no creemos que sea el mismo caso el de las prolinamidas. La gran diferencia de acidez entre los ácidos carboxílicos y las amidas justifica, en nuestra opinión, que ambos mecanismos sean distintos. En nuestro estudio hemos encontrado las siguientes diferencias:

<sup>154</sup> Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1155-1157.

<sup>155</sup> Leung, D. Y. C.; Wu, X.; Leung, M. K. H. *Appl. Energy* **2010**, *87*, 1083-1095.

<sup>156</sup> (a) Fuentes de Arriba, Á. L.; Simón, L.; Alcázar, V.; Cuellar, J.; Lozano-Martínez, P.; Morán, J. R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2681-2690. (b) Morán, J. R.; Cuellar, J.; Fuentes de Arriba, Á. L. *ES2393352*, **2013**.

<sup>157</sup> (a) Fuentes de Arriba, Á. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcázar, V.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4841-4845. (b) Fuentes de Arriba, Á. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcázar, V.; Sanz, F.; Muñiz, F. M.; Morán, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2979-2985.

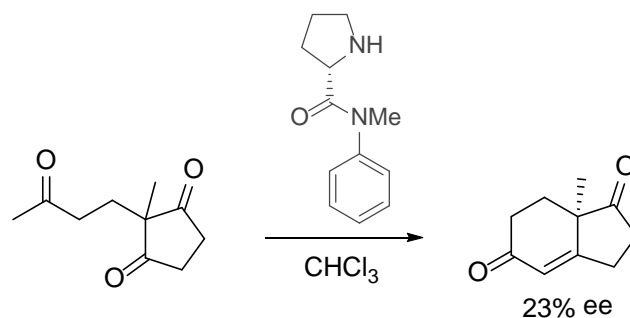
<sup>158</sup> Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911-12912.

- 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 benceno, cloroformo o metanol teniendo, por tanto, un comportamiento similar al de las 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, ya que en caso contrario el alcóxido obtenido en la condensación aldólica conduciría a una barrera mucho mayor. Sin embargo, las prolinamidas (como las descritas por C. Nájera)<sup>159</sup> 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 procesos<sup>160</sup> (produce un exceso enantiomérico del 17%). En este último caso, resulta difícil entender cuál es la ventaja en la transferencia de protón, dado que la protonación del alcóxido obtenido 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 prolinol<sup>161</sup> 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 laboratorio, se confirman los resultados descritos en la bibliografía a través de estudios realizados con el éster butílico de la prolina:<sup>157 a</sup> la asistencia quiral es pobre, pero la velocidad de reacción en cloroformo es, al menos, diez veces mayor que en el caso de las prolinamidas.
- Otro hecho curioso, y que aún no ha sido explicado, es que las reacciones catalizadas por prolina o sus ésteres generan, mayoritariamente, un mismo enantiómero, correspondiendo el ataque por la cara más impedida de la prolina, mientras que si se utilizan grupos más voluminosos como las metilfenilprolinamidas (figura 1.59), 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 resulta obvio cuál es el mecanismo por el que lo hacen.

<sup>159</sup> (a) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2467-2472. (b) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Balaguer, A.-N.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1123-1131.

<sup>160</sup> Drauz, K.; Kleeman, A.; Martens, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 584-608.

<sup>161</sup> Nagasawa, K.; Takahashi, H.; Hiroi, K.; Yamada, S. I. *J. Pharm. Soc. Japan* **1975**, *95*, 33-45.



**Figura 1.59.** 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.<sup>157a</sup>

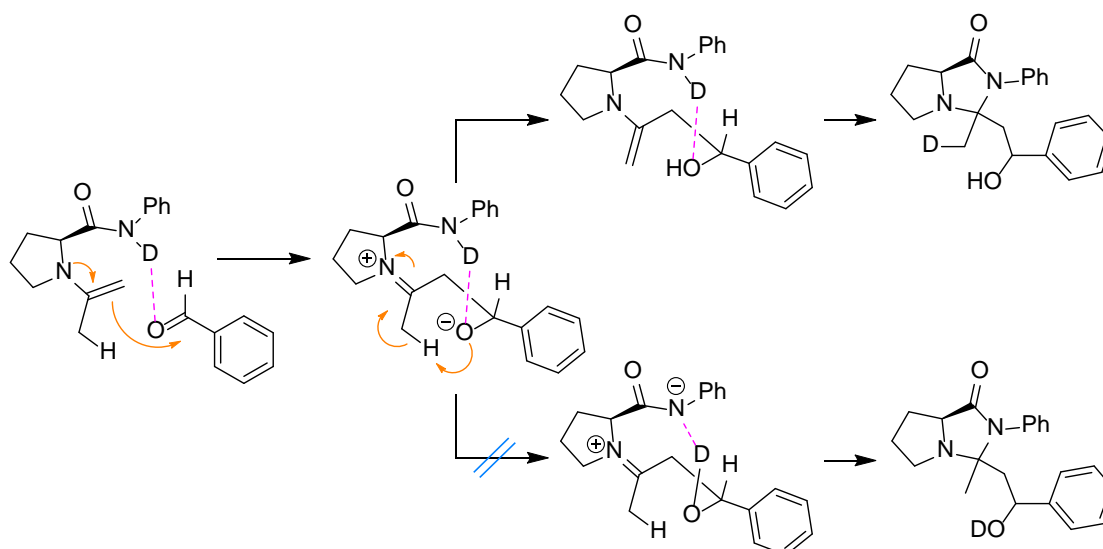
- Seebach<sup>162</sup> ha puesto también de manifiesto que en las reacciones aldólicas intermoleculares entre aldehídos y cetonas catalizadas por prolina, la condensación se produce siempre en el carbono más sustituido de la cetona, pese a la presencia de tensión alílica cuando la enamina se genera 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.
- Por último, el propio Houk<sup>120b</sup> ha publicado recientemente, junto con Meyer, un estudio de los efectos isotópicos observados tras preparar la cetona de Hajos-Wiechert enriquecida con el isótopo <sup>13</sup>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.

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, dependen de estos procesos. Un modelo correcto debe ser capaz de acomodar la existencia de intermedios como las oxazolidinonas, que nuestro grupo y otros han observado, y esclarecer su papel en la reacción, así como contemplar que estos fenómenos tengan lugar a través de rutas alternativas por medio de intermedios poco polares cuando se emplean disolventes incapaces de estabilizar las cargas generadas.

Estas diferencias nos han permitido proponer un mecanismo para las reacciones catalizadas por prolinamidas, el cual se muestra en la figura 1.60.<sup>157b</sup>

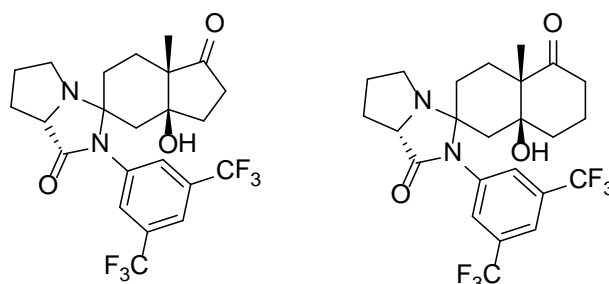
<sup>162</sup> Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R.; Prikoszovich, W.; Linder, B. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425-471.





**Figura 1.60.** Mecanismo propuesto para la reacción aldólica enantioselectiva catalizada por prolinamidas.

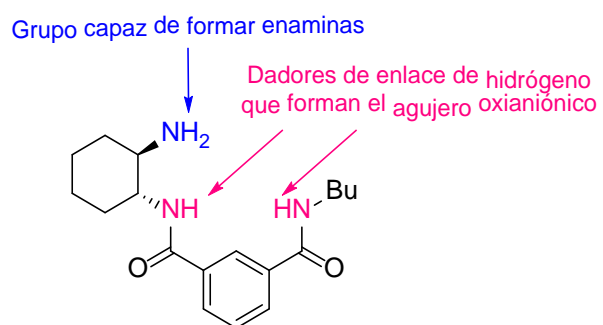
Nuestro estudio nos ha permitido obtener las estructuras de las imidazolidinonas intermedias que se generan en las reacciones de obtención de las cetonas de Hajos-Wiechert y Wieland-Miescher. Estos compuestos se muestran en la figura 1.61.<sup>157b</sup>



**Figura 1.61.** Compuestos intermedios obtenidos en las reacciones de obtención de las cetonas de Hajos-Wiechert y Wieland-Miescher.

También hemos conseguido desarrollar catalizadores más enantioselectivos combinando ciclohexanodiaminas con agujeros oxaniónicos formados por derivados del ácido isoftálico. Uno de estos catalizadores se muestra en la figura 1.62.<sup>163</sup>

<sup>163</sup> Fuentes de Arriba, Á. L.; Seisdedos, D. G.; Simón, L.; Alcázar, V.; Raposo, C. Morán, J. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8303-8306.



**Figura 1.62.** Catalizador que combina una amina quiral con un agujero oxianiónico y ofrece buenos resultados en las reacciones de formación de las cetonas de Hajos-Wiechert y Wieland-Miescher.

## Organocatalizadores bifuncionales basados en el esqueleto de carbazol para la síntesis de las cetonas de Hajos-Wiechert y Wieland-Miescher

Omayra H. Rubio, Ángel L. Fuentes de Arriba, Laura M. Monleón, Francisca Sanz, Luis Simón, Victoria Alcázar, Joaquín R. Morán.

*Tetrahedron*, **2015**, *71*, 1297-1303.

**Resumen:** *En este trabajo se han sintetizado diferentes organocatalizadores con esqueleto de carbazol que contienen una amina quiral y un agujero oxianiónico y se han empleado en la obtención de las cetonas de Hajos-Wiechert y Wieland-Miescher, obteniéndose buenos resultados ( $ee \geq 99\%$ ). Se ha analizado tanto la activación vía enamina como la habilidad donadora de enlaces de hidrógeno de estos catalizadores preparando una serie de catalizadores que se diferencian en la naturaleza de la amina [(R,R)-ciclohexanodiamina o L-prolina], en el grupo funcional donador de enlaces de hidrógeno (amida o sulfonamida) y en el número de enlaces NH. Los resultados obtenidos están avalados por los estudios de modelización y la estructura de rayos X.*

Se han preparado dos grupos de catalizadores: unos derivados de ciclohexanodiamina (esquemas 1 y 2, catalizadores **1-4**) y otros derivados de la prolina (esquema 3, catalizadores **19** y **20**). La idea fundamental es que los catalizadores combinen un agujero oxianiónico con la catálisis vía enamina.

Para evaluar su actividad catalítica en reacciones aldólicas se han llevado a cabo experimentos en los que se emplea la cetona en concentración 1 M con un 5% mol de catalizador y un 5% mol de ácido en  $CDCl_3$  a una temperatura de 20°C. La conversión se estimó mediante la integración de las señales correspondientes en los espectros de RMN  $^1H$ , mientras que los excesos enantioméricos se determinaron mediante HPLC quiral.

De los resultados obtenidos en la reacción aldólica intramolecular que conduce a la cetona de Hajos-Wiechert en presencia de los catalizadores derivados de ciclohexanodiamina (tabla 1) se concluye que el agujero oxianiónico y el número de grupos NH así como su carácter ácido juegan un papel fundamental aumentando la enantioselectividad de la reacción. Cuando la reacción se realiza en presencia de un ácido fuerte, la velocidad de reacción disminuye considerablemente, lo que se podría relacionar con la protonación del grupo NH básico, proceso que impide la formación de la enamina.

Al llevar a cabo esta misma reacción en presencia de los catalizadores derivados de la prolina (tabla 2), se observó que cuando no se emplean aditivos ácidos, el catalizador **19** genera resultados similares a los anteriores. Sin embargo, al utilizar una pequeña cantidad de ácido fórmico o decanoico, la velocidad de reacción es dos veces mayor que sin aditivo y el exceso enantiomérico mejora considerablemente ( $> 99\%$ ), alcanzándose un resultado excelente. Por el contrario, la utilización de TFA como aditivo ácido inhibe la actividad catalítica.

Empleando las condiciones que mejores resultados proporcionó en la obtención de la cetona de H-W (catalizador **19** en presencia de ácido fórmico), se llevó a cabo la reacción aldólica intramolecular que conduce a la cetona de Wieland-Miescher, obteniendo prácticamente el producto enantioméricamente puro ( $ee \geq 99\%$ ).

Los estudios de modelización llevado a cabo con el catalizador **19** están de acuerdo con los resultados experimentales.

La evaporación de una disolución del catalizador **19** en presencia de ácido fórmico permitió la obtención de cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X (figura 3), lo que nos permitió confirmar la presencia del agujero oxianiónico en el receptor.

La comparación de los resultados obtenidos con ambos grupos de catalizadores permite concluir que los que presentan la unidad de prolina en su estructura son más eficientes que los que derivan de la ciclohexanodiamina. Dicha afirmación pudo, además, corroborarse a partir de la evaluación de la capacidad donadora en la formación de enlaces de hidrógeno de ambos compuestos por medición de su constante de asociación con óxido de trifenilarsina.



# Bifunctional organocatalysts based on a carbazole scaffold for the synthesis of the Hajos–Wiechert and Wieland–Miescher ketones

Omayra H. Rubio<sup>a</sup>, Ángel L. Fuentes de Arriba<sup>a,\*</sup>, Laura M. Monleón<sup>a</sup>, Francisca Sanz<sup>b</sup>, Luis Simón<sup>a,c</sup>, Victoria Alcázar<sup>d</sup>, Joaquín R. Morán<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Organic Chemistry Department, University of Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, E-37008, Salamanca, Spain

<sup>b</sup>X-Ray Service, University of Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, E-37008, Salamanca, Spain

<sup>c</sup>Chemical Engineering Department, University of Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, E-37008, Salamanca, Spain

<sup>d</sup>Department of Chemical and Environmental Engineering, Polytechnic University of Madrid, José Gutiérrez Abascal 2, E-28006, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 9 September 2014

Received in revised form 17 December 2014

Accepted 22 December 2014

Available online 10 January 2015

### Keywords:

Bifunctional organocatalysis  
Intramolecular aldol reaction  
Enantioselectivity  
Enamine catalysis  
Oxyanion hole

## ABSTRACT

Several bifunctional organocatalysts based on a carbazole scaffold containing a chiral amine and a synthetic oxyanion-hole have been synthesized and successfully applied to the synthesis of the Hajos–Wiechert and Wieland–Miescher ketones (up to 99% ee). Both enamine activation and H-bonding donor ability of these catalysts were evaluated by preparing catalysts differing in the nature of the amine [(*R,R*)-cyclohexanediamine or *L*-proline], the H-bond donor functional group (sulfonamide or amide) and the number of NH bonds. Modeling studies and an X-ray structure fully support the obtained results.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Natural enzymes are a continuous source of inspiration for the design of new organocatalysts,<sup>1</sup> and, in this context, bifunctional organocatalysts have proved to be very efficient catalysts for many reactions.<sup>2</sup> One of the most studied reactions in organocatalysis is the aldol reaction,<sup>3</sup> being the Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert cyclization one of the first examples of asymmetric organocatalysis.<sup>4</sup> Here, we report the synthesis of a series of carbazole-derived organocatalysts developed to promote the enantioselective intramolecular aldol reaction leading to the Hajos–Wiechert and Wieland–Miescher ketones.

In our design, the same principles as enzymatic catalysis were followed, in particular the action mode of aldolases of type I and peptidases. Natural aldolases catalyze aldol reactions thanks to enamine mechanism;<sup>5</sup> usually, a lysine residue forms an enamine with the carbonyl group acting as donor moiety, increasing the HOMO energy. On the other hand, natural peptidases use a different approach.<sup>6</sup> They preferentially bind and stabilize the high-energy tetrahedral intermediate, which resembles the transition state of the

reaction,<sup>7</sup> by setting two or three H-bonds in the active site.<sup>8</sup> Usually, two (or more) backbone amide protons point into the active site cavity creating what is called an 'oxyanion hole'. Trying to mimic the mode of action of natural aldolases and peptidases, a series of bifunctional organocatalysts based on a carbazole framework have been designed and synthesized. Typical catalysts of this family are capable of donating two or more hydrogen bonds (synthetic oxyanion holes) and to carry out catalysis via enamine mechanism.

Carbazole is a very promising building block for the synthesis of anion receptors, providing a rigid platform for the attachment of the appropriate recognition sites.<sup>9</sup> Recently, we have reported the synthesis and binding properties of two novel carbazole receptors derived from 3,6-di-*tert*-butyl-9*H*-carbazole-1,8-disulfonic acid.<sup>10</sup> This easily available starting material was further functionalized to afford the corresponding sulfonamides that showed a very high affinity for halide ions (with binding constants up to  $7.9 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ ). Besides, X-ray structures of the complexes indicated that both sulfonamide groups defined a cleft with sulfonamide NH protons pointing into the binding cavity. From these observations, it is expected that a similar arrangement to that of the enzyme oxyanion hole, can be achieved.<sup>11</sup>

## 2. Results and discussion

Chiral amines derived from 1,2-diaminocyclohexane have proved their efficiency as organocatalysts for the aldol reaction.<sup>12</sup> So, for the

\* Corresponding authors. Tel.: +34 923 294481; fax: +34 923 294574; e-mail addresses: [angelfuentes@usal.es](mailto:angelfuentes@usal.es) (Á.L. Fuentes de Arriba), [romoran@usal.es](mailto:romoran@usal.es) (J.R. Morán).

enamine-based catalysis, we first considered (*R,R*)-cyclohexanediamine, which we have previously employed with good results.<sup>13</sup>

Combining both strategies (synthetic oxyanion hole and enamine catalysis) on a rigid carbazole platform, organocatalysts **1–4** were prepared starting from the readily available 3,6-di-*tert*-butyl-9*H*-carbazole (**5**).<sup>14</sup> These compounds share, as a common motif, the diaminocyclohexane moiety but differ in the number and acidity of the NHs defining the oxyanion hole. This will allow us to estimate the contribution of their hydrogen bond ability in catalysis (Fig. 1).

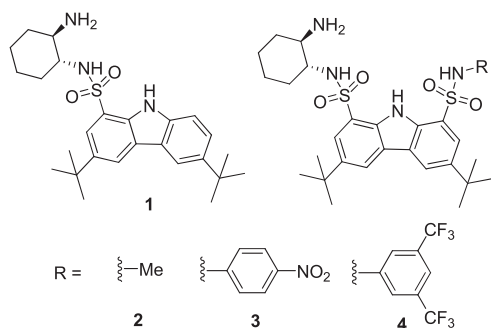
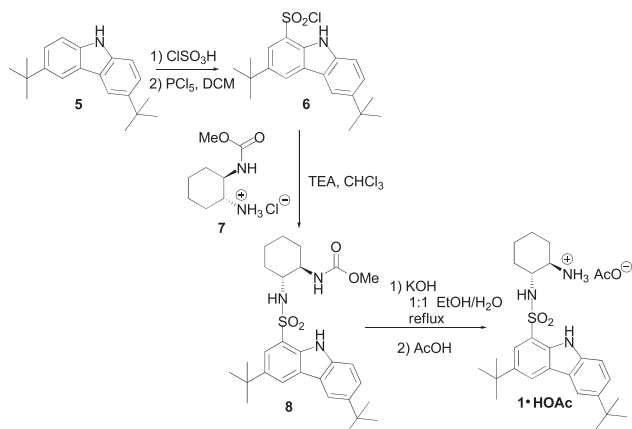
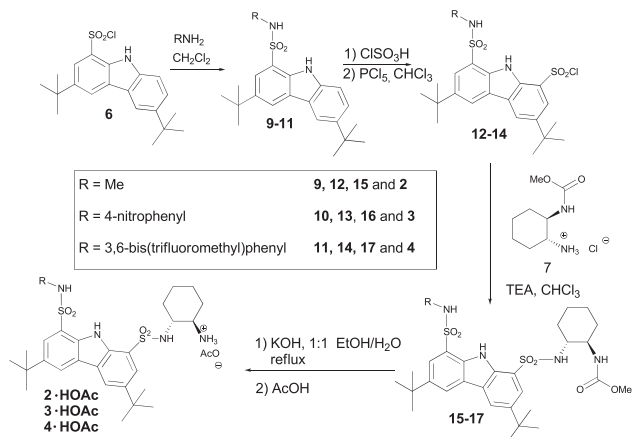


Fig. 1. Structures of organocatalysts **1–4** prepared from (*R,R*)-cyclohexanediamine.

The preparation of the receptors **1–4** is shown in Schemes 1 and 2. Starting from the di-*tert*-butyl-9*H*-carbazole **5**, monosulfonation was quantitatively achieved by treatment with equimolar amounts of chlorosulfonic acid and phosphorus pentachloride. The monosulfonyl chloride **6** was then treated with the bis[2-(methoxycarbonylamino)cyclohexanaminium]monochloride **7**<sup>13</sup> to afford, after deprotection, the receptor **1** as its acetate salt (Scheme 1).



Scheme 1. Synthesis of the receptor **1**, as its acetate salt.



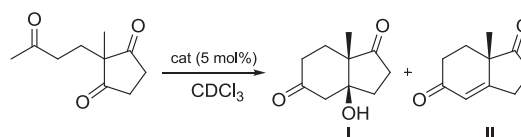
Scheme 2. Synthesis of the receptors **2–4**, as acetate salts.

For the non-symmetrically sulfonated receptors **2–4**, the synthetic route is shown in Scheme 2; once the monosulfonamides (**9–11**) had been obtained, sulfonation at the C-8 position and then reaction with the cyclohexanediamine derivative **7**, gave the bis sulfonamides **15–17**. Basic hydrolysis of the methyl carbamates afforded the desired receptor derivatives **2–4** (Scheme 2).

The catalytic activity of these compounds was evaluated in the intramolecular aldol reaction leading to the Hajos–Wiechert ketone (HW),<sup>15</sup> which has a huge interest as a starting material for the synthesis of important pharmaceutical compounds.<sup>16</sup> As it seems that under acidic conditions enantioselectivity is enhanced (probably because imidazolidinone formation is prevented),<sup>17</sup> experiments were carried out in the presence of an acid. Results are summarized in Table 1.

Table 1

Results<sup>a</sup> for the Hajos–Wiechert ketone synthesis catalyzed by compounds (**1–4**) in the presence of an acid



Entry	Cat.	Acid	Conv. <sup>b</sup> [%]			Time [h]	ee <sup>c</sup> [%]
			I	II	Tot.		
1	<b>1</b>	AcOH	35	9	44	164	81
2	<b>2</b>	AcOH	40	3	43	257	85
3	<b>3</b>	AcOH	65	25	90	116	93
4	<b>4</b>	AcOH	48	46	94	114	96
5	<b>4</b>	TFA	4	0	4	124	—
6	<b>4</b>	L-(+)-Tartaric acid	9	7	16	124	95
7	<b>4</b>	D-(+)-Tartaric acid	48	12	60	120	98

<sup>a</sup> Reaction conditions: ketone (1 M), catalyst (5 mol%), acid (5 mol%), CDCl<sub>3</sub>, temperature (20 °C).

<sup>b</sup> Conversion was estimated by integration of the corresponding signals (<sup>1</sup>H NMR).

<sup>c</sup> Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC.

According to the results, the oxyanion hole seems to play an important role increasing the enantioselectivity of the reaction. When a third acidic NH is introduced in the carbazole scaffold, the ee improves from 81% to 96% (Table 1, entries 1 and 4). In addition, the enantioselectivity is related to the acidic character of the NH: the best ee is obtained with catalyst **4**, which incorporates a bis(trifluoromethyl)aniline moiety (96% ee, Table 1, entry 4).<sup>18</sup> Acids other than acetic acid were explored but no increase in enantioselectivity could be achieved; when the reaction was run in presence of a strong acid as TFA (Table 1, entry 5), the reaction rate diminished sharply, which could be attributed to the protonation of the basic amine acting as the nucleophile, thus preventing enamine formation. The use of a chiral acid as L-tartaric acid (Table 1, entry 6) did not lead to an increase in selectivity either.

Trying to further improve the results, the cyclohexanediamine unit was replaced by L-proline: proline itself and a number of related catalysts have been reported to give high enantioselectivities in aldol reactions through enamine mechanism.<sup>3g,15a,d,h,19</sup> In catalysts **18–20** (Fig. 2), the synthetic oxyanion hole is formed by a prolinamide and a sulfonamide moieties, while enamine formation is assisted by the basic pyrrolidine ring (Fig. 2).

These compounds were prepared starting from 2,7-dichlorocarbazole (**21**),<sup>20</sup> followed by mononitration and chlorosulfonation. The sulfonyl chloride **23** was reacted with the corresponding amines to give the nitrosulfonamides. Then, reduction of the nitro group and treatment with the acid chloride of proline hydrochloride afforded the desired compounds. Because catalyst **18** (the one combining the bis(trifluoromethyl)aniline moiety and the

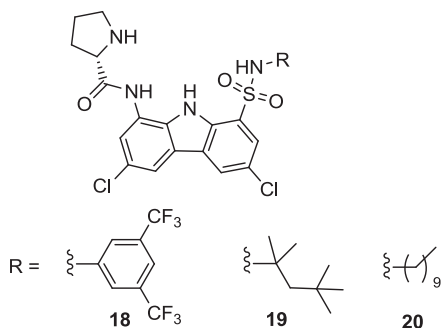
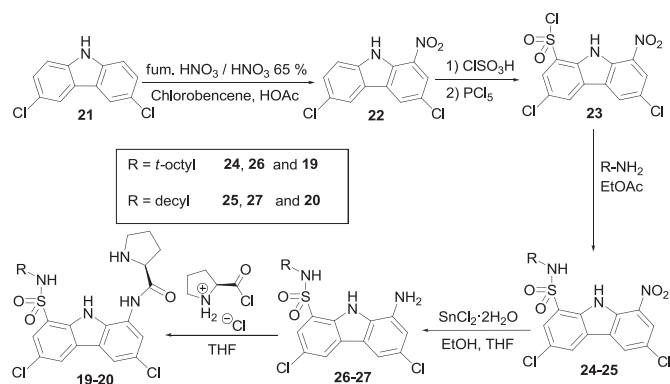


Fig. 2. Structures of organocatalysts **18–20** prepared from L-proline.

proline unit) was not soluble enough, catalysts **19** and **20** with long alkyl chains were synthesized (Scheme 3).



Scheme 3. Synthesis of the receptors **19** and **20**.

The results of their catalytic activity in the synthesis of the Hajos–Wiechert ketone are shown in Table 2.

**Table 2**  
Results<sup>a</sup> for the Hajos–Wiechert and Wieland–Miescher ketones synthesis catalyzed by compounds **19** and **20**

Entry	Cat.	Acid	n	Conv. <sup>b</sup> [%]			Time [h]	ee <sup>c</sup> [%]
				I	II	Tot.		
1	<b>19</b>	—	1	38	56	94	242	97
2	<b>19</b>	HCOOH	1	21	74	95	120	99.6
3	<b>19</b>	Decanoic acid	1	50	24	74	96	99.2
4	<b>19</b>	TFA	1	3	—	3	68	47
5	<b>20</b>	HCOOH	1	22	22	44	164	98.8
6	<b>19</b>	HCOOH	2	15	75	90	130	99.9

<sup>a</sup> Reaction conditions: ketone (1 M), catalyst (5 mol %), acid (5 mol %), CDCl<sub>3</sub>, temperature (20 °C).

<sup>b</sup> Conversion was estimated by integration of the corresponding signals (<sup>1</sup>H NMR).

<sup>c</sup> Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC.

Catalyst **19** without addition of any additive (Table 2, entry 1) afforded the HW ketone almost with the same ee as catalysts used in Table 1 in the presence of the acid additives. However, when formic acid was added, ee improved reaching >99% (Table 2, entry 2). This is, to our knowledge, the best result obtained to date for this reaction. Additionally, reaction rate was two times faster than without additive (Table 2, entries 1 and 2). While decanoic acid

leads to a similar ee than formic acid (Table 2, entries 2 and 3), TFA strongly inhibits the catalytic activity.

The same conditions reported for entry 2 (Table 2) were used to prepare the Wieland–Miescher ketone (WM),<sup>4</sup> in an almost enantiomerically pure form (ee ≥99.9%) (Table 2, entry 6).

A comparison between the results of Tables 1 and 2, indicates that the compounds incorporating the proline unit are superior to the cyclohexanediamine derivatives. We evaluated the hydrogen-bonding donor ability of both types of compounds by measuring their association constants with triphenylarsine oxide, an H-bond acceptor that we had previously employed.<sup>21</sup> NMR titrations afforded association constants of 110 M<sup>-1</sup> and 210 M<sup>-1</sup> for compounds **4** and **19**, respectively.

Slow evaporation from a solution of catalyst **19** with formic acid allowed us to obtain crystals suitable for X-ray analysis. X-ray diffraction analysis (Fig. 3) showed a cleft defined by the central carbazole NH and the amide NH, where one of the formate oxygens was bound. The other formate oxygen was H-bonded to the sulfonamide NH and to the protonated pyrrolidine NH of a neighbor molecule. It is very likely that when interacting with a neutral carbonyl group, the sulfonamide rotating around the C–S bond, may also interact with the C=O oxygen. Indeed, the X-ray structure could be overlaid over the active-center structure of the 3-pronged oxyanion-hole in enzyme acetylcholinesterase, revealing that both structures show a similar disposition of the H-bond donors (Fig. 3).

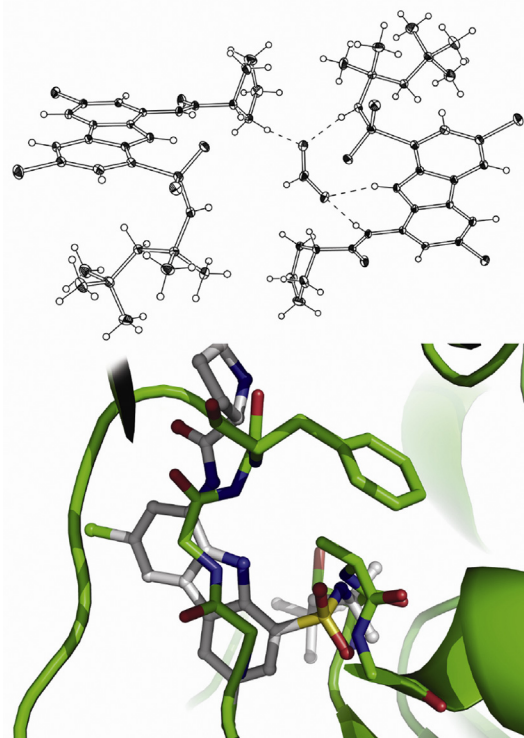


Fig. 3. X-ray crystal structure of the complex of catalyst **19** with formic acid (top) and its overlay with a pdb 2C4H structure (bottom). In the ORTEP representation two molecules of the catalyst are shown to illustrate all the interactions with the formate guest.

To put some light on the reasons for the high enantioselectivity, we performed DFT calculations on the reaction mechanism. Calculations were performed with Gaussian09 Rev.B.01<sup>22</sup> program using M06-2X<sup>23</sup> functional combined 6-31G (d,p) basis set.<sup>24</sup> To reduce computational time, a model for the catalyst **19** was used, in which Cl atoms and *tert*-octyl groups were replaced by H atoms and a methyl group, respectively. Geometry optimizations to the



transition states were calculated in the gas phase; once they were located, single point energies were calculated using PCM solvation model for chloroform<sup>25</sup> with a cavity defined by the solvent accessible surface. Since Gibbs free energy corrections might lead to unreliable results,<sup>26</sup> zero-point corrections to the energy obtained in the gas phase were added to the single-point energies obtained with the solvation model.

The transition-state structures corresponding to the major and minor enantiomers are shown in Fig. 4. The energy differences (4.5 kcal/mol for the HW ketone and 2.0 kcal/mol for the WM ketone) were in reasonable agreement with the high enantiomeric excess obtained in the experiments. The major enantiomer for both HW and WM ketones corresponded to an *anti* arrangement for the enamine double bond, whereas the minor enantiomer transition states presented a *syn* relationship. As described by Clemente and Houk<sup>27</sup> for the reaction catalyzed by L-proline, in the minor enantiomer the enamine is forced out of planarity (dihedrals 21.2° and 39.7° for HW ketone and 20.8° and 37.6° for WM ketone, compared to 2.5° and 15.6° for HW ketone and 2.9° and 8.6° for WM ketone in the most stable transition states; ideally, planar enamine would imply 0° dihedral degrees). Additionally, the ketone methyl group was directed towards the sulfonamide group of the catalyst in the transition-state structures leading to the minor enantiomer, which may also contribute to the energy difference (Fig. 4).

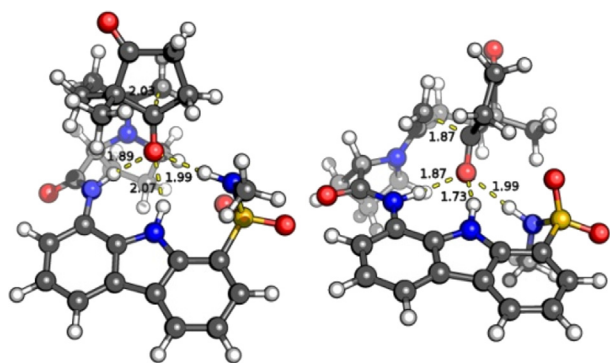


Fig. 4. Transition-state structures for the major (right) and minor (left) enantiomers of the Hajos–Wiechert ketone. (Similar structures are shown for the Wieland–Miescher ketone in the Supplementary data.)

### 3. Conclusion

In conclusion, several bifunctional organocatalysts, bearing a nucleophile amine group and an oxyanion-hole moiety, have been synthesized. They have been tested in the preparation of the Hajos–Wiechert and Wieland–Miescher ketones with excellent enantioselectivities up to  $\geq 99\%$  ee. Modeling studies fully justified the results. Research for extending the utility of these catalysts in the intermolecular aldol reaction is currently underway.

## 4. Experimental section

### 4.1. General

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) spectra were recorded at room temperature on a Bruker Advance DRX. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in parts per million with the solvent signal as internal standard unless otherwise stated (CHCl<sub>3</sub>, 7.26 ppm for <sup>1</sup>H NMR, CDCl<sub>3</sub>, 77.0 ppm for <sup>13</sup>C NMR; CH<sub>3</sub>OD, 3.31 ppm for <sup>1</sup>H NMR, CD<sub>3</sub>OD, 49.0 ppm for <sup>13</sup>C NMR; DMSO, 2.50 for <sup>1</sup>H NMR, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 39.0 ppm for <sup>13</sup>C NMR). Coupling constants (*J*) are reported in Hertz. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet.

Melting points were determined using a Leica Galen III microscope and a Stuart Scientific SM3P capillary apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded for the samples as films with a Nicolet IR100 spectrometer. Mass spectra were recorded with an Applied Biosystems QSTAR XL.

All reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Solvents of technical quality were distilled prior to use. Analytical thin layer chromatography was performed using pre-coated aluminum-backed plates and visualized by UV. For column chromatography, silica gel (70–200  $\mu$ m) was used.

Enantiomeric excesses (ee) of the products were determined by chiral HPLC in an Agilent 1100 equipment using a Daicel Chiralpak IC column, with a length of 250 mm and a width of 4.6 mm. Hexane/isopropanol 8:2 was used as eluent. Detection was done by UV at 210 nm.

A suitable single crystal of catalyst **19**·HCOOH was mounted on glass fiber for data collection on a Bruker Kappa APEX II CCD diffractometer. Data were collected at 298 K using Cu K $\alpha$  radiation ( $\lambda=1.54178$  Å) and  $\omega$  scan technique, and were corrected for Lorentz and polarization effects. Structure solution, refinement and data output were carried out with the SHELXTL™ program package. The structures were solved by direct methods combined with difference Fourier synthesis and refined by full-matrix least-squares procedures, with anisotropic thermal parameters in the last cycles of refinement for all non-hydrogen atoms. It should be noticed that some hydrogen atoms from the solvent molecules are shown in the structural formula of the complexes, though they were not located by X-ray diffraction. Crystallographic data (excluding structure factors) for the structure reported in this paper have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre as Supplementary data n°: CCDC 869554.

### 4.2. Synthesis of compounds 1–4

The synthesis of the above compounds was carried out starting from the 3,6-di-*tert*-butyl-9*H*-carbazole-1-sulfonyl chloride (**6**).

**4.2.1. 3,6-Di-*tert*-butyl-9*H*-carbazole-1-sulfonyl chloride (**6**).** 60 mL of a 0.6 M solution of chlorosulfonic acid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added dropwise at 0 °C to a solution of 3,6-di-*tert*-butyl-9*H*-carbazole **5**<sup>14</sup> (10.0 g, 35.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200.0 mL) with stirring. Then, PCl<sub>5</sub> (7.9 g, 37.9 mmol) was added and the reaction mixture was stirred. The progress of the reaction was monitored by <sup>1</sup>H NMR analysis of aliquots of the reaction mixture. When no more starting material was observed (<sup>1</sup>H NMR), the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue of POCl<sub>3</sub> was eliminated by treatment with toluene and evaporation under reduced pressure to afford quantitatively the compound **6**, which was used without further purification.

**4.2.2. 2-(3,6-Di-*tert*-butyl-9*H*-carbazole-1 sulfonylamido) cyclohexanaminium acetate (**1**).** The amine chlorhydrate **7**<sup>13</sup> bis[2-(methoxycarbonylamino)cyclohexanaminium]monochloride, (1.0 g, 4.8 mmol) was finely powdered and dissolved in CHCl<sub>3</sub> (20.0 mL). Then, triethylamine (2.0 mL, 14.4 mmol) was added, followed by addition of solid 3,6-di-*tert*-butyl-9*H*-carbazole-1-sulfonyl chloride **6** (1.0 g, 2.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature until the reaction was complete (TLC). The mixture was next washed with HCl (2.0 M) and extracted with diethylether. The organic layer was separated and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting residue was purified by column chromatography with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and EtOAc as eluents, to afford 530 mg (38%) of the methyl 2-(3,6-di-*tert*-butyl-9*H*-carbazole-1-sulfonylamido)cyclohexylcarbamate **8**.

Then, compound **8** (530 mg, 1.0 mmol) was dissolved in a H<sub>2</sub>O/EtOH mixture (8.0 mL, 1:1 v/v). Solid KOH (2.5 g, 1.0 mmol) was



added and the reaction mixture was stirred under reflux. The progress of the reaction was monitored by TLC. When the reaction was complete, the mixture was poured onto glacial HOAc and crushed ice and repeatedly extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford 309 mg of the desired compound as a white solid (60%), mp 166–168 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +60.4$  (c 1.0 in  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (film) 3417, 3208, 2928, 2851, 1611, 1567, 1468, 1380, 1298, 1149;  $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$  (400 MHz, MeOD) 0.80–0.92 (1H, m), 1.00–1.06 (1H, m), 1.09–1.21 (1H, m), 1.21–1.35 (1H, m), 1.31–1.51 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.55–1.65 (1H, m), 1.91 (3H, s), 2.00–2.09 (1H, m), 2.82 (1H, td,  $J$  11.6, 4.0 Hz), 3.02 (1H, td,  $J$  10.8, 4.4 Hz), 7.52 (2H, d,  $J$  1.2 Hz), 7.92 (1H, d,  $J$  1.8 Hz), 8.15 (1H, d,  $J$  1.2 Hz), 8.40 (1H, d,  $J$  1.8 Hz);  $\delta_{\text{C}}/\text{ppm}$  (100 MHz, MeOD) 23.9, 24.8, 25.7, 31.5, 32.0, 32.3, 32.4, 35.6, 35.8, 55.8, 57.3, 112.1, 117.3, 122.5, 122.6, 123.3, 123.4, 126.0, 127.3, 135.4, 140.2, 143.0, 144.3, 179.7; HRMS (ESI):  $\text{MH}^+$ , found 456.2680, calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  456.2679.

**4.2.3.  $N^1$ -(2-Aminocyclohexyl)-3,6-di-tert-butyl- $N^8$ -methyl-9H-carbazole-1,8-disulfonamide (2).** 3,6-Di-tert-butyl-9H-carbazole-1-sulfonyl chloride, **6** (1.0 g, 2.6 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) and methylamine (7.0 mL, 157.8 mmol) was added. The reaction was stirred until all the starting material was completely dissolved, next poured onto a mixture of HCl (50 mL, 2.0 M) and crushed ice and filtered. The solid was completely dried under reduced pressure affording compound **9** (800 mg, 81%), which could be used without further purification in the following reaction.

**3,6-Di-tert-butyl- $N$ -methyl-9H-carbazole-1-sulfonamide 9** (800 mg, 2.1 mmol) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (64.0 mL) and cooled to 0 °C. Then, 34.6 mL of a 0.1 M solution of  $\text{ClSO}_3\text{H}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  were added dropwise until the reaction was complete. The progress of the reaction was monitored by  $^1\text{H}$  NMR analysis.  $\text{PCl}_5$  (667 mg, 3.2 mmol) was added next and the new reaction mixture was stirred. When all the starting material was transformed, as revealed by  $^1\text{H}$  NMR, the  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was evaporated under vacuum. To ensure complete removal of  $\text{POCl}_3$ , the crude residue was treated with toluene. Additional evaporation of the solvent afforded compound **12** (940 mg, 95%), which was used in the following reaction without further purification.

The amine chlorhydrate **7**<sup>13</sup> (768 mg, 3.7 mmol) was finely powdered and dissolved in  $\text{CHCl}_3$  (17.0 mL). Next TEA (370  $\mu\text{L}$ , 2.7 mmol) was added, followed by addition of solid 3,6-di-tert-butyl-8-( $N$ -methylsulfamoyl)-9H-carbazole-1-sulfonyl chloride, **12** (768 mg, 1.6 mmol). The reaction mixture was stirred and monitored by TLC. When the reaction was complete, the mixture was washed with a 2.0 M HCl solution (25 mL). The organic layer was separated and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was purified by column chromatography with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (9:1) as eluents to afford compound **15** (430 mg, 44%).

Next, compound **15** (430 mg, 0.7 mmol) was dissolved in a solution of KOH (1.8 g, 0.7 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  (5.0 mL, 1:1 v/v). The reaction mixture was stirred under reflux and the progress of the reaction monitored by TLC. When the reaction was complete, the mixture was poured onto glacial HOAc and crushed ice, washed with a 4%  $\text{NaHCO}_3$  solution, and extracted with diethylether. The organic layer was separated and dried (anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), the solvent removed under vacuum and the residue purified by column chromatography with EtOAc and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (8:2) as eluents, affording the desired compound **2** as a light yellow solid (240 mg, 56%). Mp 149–151 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +12.2$  (c 1.0 in  $\text{CHCl}_3$ );  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (film) 3429, 2962, 2871, 1651, 1489, 1327, 1288, 1152, 1074;  $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.98–1.20 (4H, m), 1.35–1.60 (2H, m), 1.47 (18H, s), 1.52–1.61 (1H, m), 1.85–1.93 (1H, m), 2.47–2.63 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.79–2.93 (1H, m), 7.94 (1H, d,  $J$  1.6 Hz), 7.99 (1H, d,  $J$  1.7 Hz),

8.29 (1H, d,  $J$  1.6 Hz), 8.30 (1H, d,  $J$  1.7 Hz);  $\delta_{\text{C}}/\text{ppm}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 19.6, 24.1, 24.4, 24.9, 28.7, 31.8, 34.9, 54.3, 120.3, 121.2, 121.4, 122.8, 123.7, 124.4, 124.6, 124.7, 133.9, 134.0, 142.9, 143.2; HRMS (ES):  $\text{MH}^+$ , found 549.2539, calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$  549.2564.

**4.2.4.  $N^1$ -(2-Aminocyclohexyl)-3,6-di-tert-butyl- $N^8$ -(4-nitrophenyl)-9H-carbazole-1,8-disulfonamide (3).** *p*-Nitroaniline (850 mg, 6.2 mmol) was added to a solution of 3,6-di-tert-butyl-9H-carbazole-1-sulfonyl chloride **6** (2.2 g, 5.6 mmol) in the minimum amount of  $\text{CHCl}_3$ . The resulting mixture was stirred and pyridine (895.8  $\mu\text{L}$ , 11.2 mmol) was added next until a neutral pH was achieved. When the reaction was complete, as revealed by TLC, MeOH was added and the resulting mixture was washed with HCl solution (2 M). The organic layer was separated and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as eluent, affording compound **10** (2.2 g, 80%).

Following the same procedures already described, 3,6-di-tert-butyl- $N$ -(4-nitrophenyl)-9H-carbazole-1-sulfonamide **10** (2.0 g, 4.2 mmol) was first chlorosulfonated to give compound **13**, which was then reacted with **7**. Work up under similar conditions to those reported for compound **2**, afforded a crude residue, which was purified by column chromatography with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (9:1) as eluents to afford 1.4 g (2.9 mmol, 69%) of the compound **16**. The above compound **16** (1.4 g, 2.9 mmol) was dissolved in a solution of KOH (6.0 g, 107 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  (20.0 mL, 1:1 v/v) and the reaction mixture was stirred under reflux. When TLC analysis revealed that the reaction was complete, the mixture was poured onto glacial HOAc and crushed ice and filtered (1.0 g, 48%). The precipitate was dried and neutralized as previously described for **2** affording the sulfonamide **3**. Mp 225–230 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +88.2$  (c 1.0 in DMSO);  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  (film) 2918, 2854, 1595, 1487, 1471, 1390, 1283, 1100, 1073, 987;  $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 0.80–0.95 (1H, m), 1.00–1.15 (3H, m), 1.25–1.45 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.50–1.60 (1H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.48–2.50 (3H, s), 2.65–2.75 (1H, m), 3.04–3.13 (1H, m), 6.95 (2H, d,  $J$  8.1 Hz), 7.78 (2H, d,  $J$  8.1 Hz), 7.88 (2H, s), 8.39 (1H, s), 8.55 (1H, s);  $\delta_{\text{C}}/\text{ppm}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 23.1, 23.8, 29.9, 30.2, 31.6, 31.7, 34.6, 34.7, 53.4, 55.8, 108.4, 119.0, 119.2, 119.5, 122.1, 122.2, 122.5, 122.9, 124.6, 124.9, 127.8, 133.1, 133.8, 135.9, 141.9, 146.2, 158.5; HRMS (ESI):  $\text{MH}^+$ , found 656.2547, calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$  656.2571.

**4.2.5. 2-(8-{ $N$ -[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]sulfamoyl}-3,6-di-tert-butyl-9H-carbazole-1-sulfonamido)cyclohexanaminium acetate (4).** A solution of 3,6-di-tert-butyl-9H-carbazole-1-sulfonyl chloride **6** (13.5 g, 35.8 mmol) and pyridine (5.7 mL, 69.9 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL) was treated with 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline (6.0 mL, 38.7 mmol) and heated under reflux for 105 min. Then, the reaction mixture was extracted with EtOAc and washed with HCl (2 M). The organic layer was separated, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and the solvent was removed under vacuum yielding 10.8 g of a crude residue, which was purified by column chromatography with hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and diethylether as eluents, to afford 5.9 g of the pure compound **11**. Another 4.4 g of the desired compound **11** were obtained from crystallization (diethylether/hexanes) of an enriched chromatography fraction (7.4 g), resulting in an overall weight for compound **11** of 10.3 g (50%).

The sulfonyl chloride **14** was prepared quantitatively from the sulfonamide **11** (5.9 g, 10.4 mmol) by successive treatment with  $\text{ClSO}_3\text{H}$  and  $\text{PCl}_5$  according to the same experimental procedure already described. The compound **14** thus obtained was reacted with **7** (2.2 g, 10.4 mmol) according to the reported experimental conditions described in the case of compounds **2** and **3**. The crude residue was purified by column chromatography with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (8:2) as eluents to afford the compound **17** (5.0 g, 60%).

The above compound **17** (4.6 g, 5.8 mmol) was deprotected as previously described to afford compound **4** as acetate salt, which was purified by column chromatography with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and MeOH as eluents (2.3 g, 49%). Mp 225–227 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  –8.9 (c 1.0 in MeOH);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (film) 3397, 2925, 2846, 1710, 1573, 1465, 1369, 1284, 1142;  $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 0.75–0.90 (2H, m), 0.95–1.05 (1H, m), 1.10–1.20 (1H, m), 1.25–1.35 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.40–1.45 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.55–1.65 (1H, m), 1.94 (3H, s), 2.01–2.10 (1H, m), 2.88 (1H, td, *J* 11.1, 4.01 Hz), 3.11 (1H, td, *J* 11.0, 4.1 Hz), 7.24 (1H, s), 7.53 (2H, s), 7.94 (1H, d, *J* 1.4 Hz), 7.99 (1H, d, *J* 1.4 Hz), 8.40 (1H, d, *J* 1.4 Hz), 8.47 (1H, d, *J* 1.4 Hz);  $\delta_{\text{C}}/\text{ppm}$  (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 22.8, 24.6, 25.4, 30.9, 31.8, 32.1, 35.8, 35.9, 55.8, 56.8, 114.5, 115.1, 121.2, 122.3, 123.3, 123.5, 124.4, 124.8, 124.9, 125.6, 126.2, 133.1 (q,  $^2J_{\text{CF}}$  33.8 Hz), 135.3, 135.5, 144.3, 144.6, 147.3, 178.2; HRMS (ESI): MH<sup>+</sup>, found 747.2432, calcd for C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 747.2468.

4.2.6. (*S*)-*N*-[3,6-Dichloro-8-[*N*-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)sulfamoyl]-9*H*-carbazol-1-yl]pyrrolidine-2-carboxamide (**19**). 3,6-Dichlorocarbazole **21**<sup>20</sup> (10 g, 42.4 mmol) was suspended in chlorobenzene (100 mL) and acetic acid (10 mL) and heated until it was completely dissolved. Then, a mixture of fuming HNO<sub>3</sub> and aqueous HNO<sub>3</sub> 65% (4 mL, 1:1 v/v) was added dropwise to the stirred solution. 1-Nitro-3,6-chlorocarbazole **22** precipitated from the reaction media almost instantaneously as a yellow solid, which was filtered and washed with hexane (8.9 g, 75%). This compound was used in the next step without further purification. Then, compound **22** (8.9 g, 31.7 mmol) was suspended in a mixture of methylene chloride (250 mL) and ether (9 mL) and a solution of chlorosulfonic acid (20 mL) in methylene chloride (85 mL) was added dropwise to the strongly stirred solution at room temperature. After 20 min, the reaction was poured onto ice (40 g) and filtered, affording 8.5 g (74%) of the corresponding sulfonic acid as a yellow solid, which was used in the next reaction without further purification. Mp 234–237 °C;  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (film) 3401, 2927, 2850, 1526, 1477, 1344, 1278, 1146;  $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.88 (1H, d, *J* 1.9 Hz), 8.32 (1H, d, *J* 2.0 Hz), 8.38 (1H, d, *J* 1.9 Hz), 8.60 (1H, d, *J* 2.0 Hz); HRMS (ESI): MH<sup>+</sup>, found 360.9434, calcd for C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SCl<sub>2</sub> 360.9447.

A solution of the above compound (8.5 g, 23.5 mmol) in methylene chloride (200 mL) was treated with PCl<sub>5</sub> (9.8 g, 47.1 mmol). Once gas evolution ceased, the sulfonyl chloride was filtered (5.0 g, 56%). The dried chlorosulfonic acid **23** (4.5 g, 11.9 mmol) was added to a solution of *tert*-octylamine (6 mL, 37.4 mmol) in ethyl acetate (150 mL). After 20 min, the reaction mixture was poured onto aqueous hydrochloric acid (2 M, 40 mL) and petroleum ether (100 mL). Compound **24**, a yellow solid, was filtered (5.2 g, 93%) and used in the next reaction without further purification. Mp 179–181 °C;  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (film) 3437, 2922, 2847, 1531, 1456, 1376, 1279, 1204, 1048, 882;  $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.06 (9H, s), 1.43 (6H, s), 1.65 (2H, s), 7.88 (1H, d, *J* 1.9 Hz), 8.33 (1H, d, *J* 2.0 Hz), 8.39 (1H, d, *J* 1.9 Hz), 8.60 (1H, d, *J* 2.0 Hz); HRMS (ESI): M+*tert*-octylamine+Na<sup>+</sup>, found 623.2468, calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SCl<sub>2</sub>+C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>N+Na 623.2196.

The sulfonamide **24** (5.0 g, 10.6 mmol) was suspended in EtOH (30 mL) and THF (25 mL) with SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (7.5 g, 33.2 mmol) and the reaction mixture was refluxed for 45 min. Then, it was cooled down and ethyl acetate (200 mL) and saturated aqueous sodium carbonate (20 mL) were added. More solid sodium carbonate was added until the reaction mixture showed a basic pH. Filtration of tin salts and evaporation of the solvent yielded 4.5 g of compound **26** (96%) as a yellow solid, which was used in the next reaction without further purification. Mp 108–110 °C;  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (film) 3300, 2919, 2848, 1703, 1468, 1294, 1125, 1026, 999;  $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (9H, s), 1.22 (6H, s), 1.57 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.82 (1H, d, *J* 1.6 Hz), 8.05 (1H, d, *J* 1.6 Hz), 9.33 (1H, s); HRMS (ESI): MNa<sup>+</sup>, found 464.0925, calcd for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SCl<sub>2</sub>Na 464.0937.

The above compound **26** (4.3 g, 9.7 mmol) was dissolved in dry THF (40 mL) at 0 °C under argon atmosphere. Then, the acid chloride of proline hydrochloride<sup>15e</sup> (3 g, 17.6 mmol) was added with strong stirring. After 20 min, the reaction mixture was poured onto cold water (40 mL) and sodium carbonate (10 mL saturated solution). The mixture was extracted with ethyl acetate and the organic phase was washed with water (×3). After evaporation, the residue was chromatographed over silica gel (100 g) eluting with ethyl acetate to yield 3.7 g of the pure compound **19** (71%). This compound could be further purified by crystallization as its formate by addition of 2 equiv of formic acid in methanol/chloroform mixtures. Mp 179–181 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  –12.6 (c 6.8, CHCl<sub>3</sub>);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (film) 3338, 3202, 2942, 2858, 1677, 1541, 1482, 1307, 1145, 1015;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.90 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.53 (2H, br s), 1.73–1.88 (2H, m), 2.00–2.15 (1H, m), 2.20–2.35 (1H, m), 3.10–3.25 (2H, m), 4.05 (1H, br s), 5.18 (1H, br s), 7.06 (1H, br s), 7.26 (1H, d, *J* 1.8 Hz), 7.68 (1H, d, *J* 1.4 Hz), 7.88 (1H, d, *J* 1.8 Hz), 8.04 (1H, d, *J* 1.4 Hz), 10.18 (1H, br s);  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 26.2, 29.1, 29.2, 30.9, 31.3, 31.4, 31.5, 47.3, 55.4, 59.1, 60.8, 116.5, 118.3, 123.3, 124.1, 124.2, 124.4, 125.3, 125.5, 125.8, 126.3, 130.5, 133.6, 173.8; HRMS (EI, NH<sub>3</sub>): MH<sup>+</sup>, found 539.1621, calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SCl<sub>2</sub> 539.1645.

4.2.7. *N*-[3,6-Dichloro-8-(*N*-decylsulfamoyl)-9*H*-carbazol-1-yl]pyrrolidine-2-carboxamide (**20**). This compound was prepared according to the same procedure described for compound **19** but treating the dried sulfonyl chloride **23** (8.5 g, 25.3 mmol) with decylamine (6.0 mL, 30.0 mmol) instead of the former *tert*-octylamine. 11 g (90%). Mp 154–156 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  –19.8 (c 1.0 in CHCl<sub>3</sub>);  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  (film) 3267, 2924, 2843, 1653, 1552, 1461, 1386, 1310, 1149;  $\delta_{\text{H}}/\text{ppm}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.85 (3H, t, *J* 7.1 Hz), 1.00–1.40 (16H, m), 1.70–1.80 (2H, m), 1.95–2.05 (1H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 2.85–2.95 (2H, m), 3.00–3.10 (2H, m), 3.95–4.00 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.94 (1H, s);  $\delta_{\text{C}}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14.0, 22.6, 26.4, 31.8, 43.1, 47.3, 60.7, 109.6, 116.3, 118.3, 123.1, 124.0, 124.4, 125.3, 125.6, 130.2, 130.6, 135.1; HRMS (ESI): MH<sup>+</sup>, found 567.1970, calcd for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>SCl<sub>2</sub> 567.1958.

## Acknowledgements

The authors would like to thank the Spanish ‘Ministerio de Ciencia e Innovación’ (CTQ2010-19906/BQU), Junta de Castilla y León (SA223A11–2) and the UE (European Re-integration Grant PERG04-GA-2008-239244) for their support in this work. OHR acknowledges the University of Salamanca for a predoctoral grant and ALFA acknowledges a fellowship from the Spanish ‘Ministerio de Educación’. The authors are also grateful to Dr. César Raposo and Dr. Francisco M. Muñiz.

## Supplementary data

Copies of <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, IR, and MS spectra and of HPLC profiles for the enantiomeric excess determinations are included. Modeling studies are also incorporated. Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.12.079>.

## References and notes

- (a) Breslow, R. In *Artificial Enzymes*; Breslow, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005; (b) List, B. In *Biocatalysis and Organocatalysis: Asymmetric Synthesis Inspired by Nature*, ChemInform; Vol. 38, 25. <http://dx.doi.org/10.1002/chin.200725278>. (c) Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 20678–20685.
- For examples on bifunctional organocatalysts, see: (a) Quigley, C.; Rodríguez-Docampo, Z.; Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2012**, 1443–1445; (b) Probst, N.; Madarász, A.; Valkonen, A.; Pápai, I.; Rissanen, K.; Neuvonen, A.; Pihko, P. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8495–8499; (c) Mailhol, D.; Duque, M. d. M. S.; Raimondi, W.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Adv. Synth.*

- Catal.* **2012**, 354, 3523–3532; (d) Kucherenko, A. S.; Siyutkin, D. E.; Nigmatov, A. G.; Chizhov, A. O.; Zlotin, S. G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3078–3086; (e) Siau, W.-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 1298–1310.
- Some bifunctional organocatalysts used in aldol reaction: (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395–2396; (b) Chen, F.; Huang, S.; Zhang, H.; Liu, F.; Peng, Y. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9585–9591; (c) Chen, J.-R.; Li, X.-Y.; Xing, X.-N.; Xiao, W.-J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8198–8202; (d) Chen, J.-R.; Lu, H.-H.; Li, X.-Y.; Cheng, L.; Wan, J.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4543–4545; (e) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Chem.—Eur. J.* **2009**, 15, 6678–6687; (f) Corma, A.; Boronat, M.; Climent, M. J.; Iborra, S.; Montón, R.; Sabater, M. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13, 17255–17261; (g) Guillena, G.; Nájera, C.; Vióquez, S. F. *Synlett* **2008**, 3031–3035; (h) Ji, C.; Peng, Y.; Huang, C.; Wang, N.; Jiang, Y. *Synlett* **2005**, 986–990; (i) Kumar, A.; Singh, S.; Kumar, V.; Chimni, S. S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2731–2742; (j) Pearson, A. J.; Panda, S. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3969–3975; (k) Wakchaure, V. N.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 4136–4139; (l) Siyutkin, D. E.; Kucherenko, A. S.; Frolova, L. L.; Kuchin, A. V.; Zlotin, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1320–1324; (m) Tzeng, Z.-H.; Chen, H.-Y.; Reddy, R. J.; Huang, C.-T.; Chen, K. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2879–2888; (n) Wang, F.; Xiong, Y.; Liu, X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2665–2668; (o) Yang, Y.; He, Y.-H.; Guan, Z.; Huang, W.-D. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2579–2587; (p) Zhu, X.; Lin, A.; Fang, L.; Li, W.; Zhu, C.; Cheng, Y. *Chem.—Eur. J.* **2011**, 17, 8281–8284; (q) Chen, X.-H.; Yu, J.; Gong, L.-Z. *Chem. Commun.* **2010**, 6437–6448.
  - Brandshaw, B.; Bonjoch, J. *Synlett* **2012**, 337–356.
  - Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1352–1375.
  - (a) Blow, D. M. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 145–152; (b) Blow, D. M.; Birktoft, J. J.; Hartley, B. S. *Nature* **1969**, 221, 337–340; (c) Sigler, P. B.; Blow, D. M.; Matthews, B. W.; Henderson, R. J. *Mol. Biol.* **1968**, 35, 143–164.
  - (a) Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1520–1543; (b) Pauling, L. *Chem. Eng. News* **1946**, 24, 1375–1377.
  - (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; (e) Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sáez, S.; Raposo, C.; Morán, J. R. *ARKIVOC* **2007**, 47–64; (f) Bernardi, L.; Fochi, M.; Franchini, M. C.; Ricci, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2911–2922.
  - (a) Jiao, C.-X.; Niu, C.-G.; Huan, S.-Y.; Shen, Q.; Yang, Y.; Shen, G.-L.; Yu, R.-Q. *Talanta* **2004**, 64, 637–643; (b) Yu, M.; Lin, H.; Lin, H. K. *Supramol. Chem.* **2008**, 20, 357–361; (c) Curiel, D.; Más-Montoya, M.; Sánchez, G.; Orenes, R. A.; Molina, P.; Tárraga, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4811–4814; (d) Gale, P. A. *Chem. Commun.* **2008**, 4525–4540; (e) Wang, T.; Bai, Y.; Ma, L.; Yan, X.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1751–1755; (f) Mahapatra, A. K.; Hazra, G.; Sahoo, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, <http://dx.doi.org/10.3762/bjoc.6.12>; (g) Piątek, P.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16073–16076; (h) Kato, Y.; Conn, M. M.; Rebek, J., Jr. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1995**, 92, 1208–1212; (i) Han, F.; Chi, L.; Liang, X.; Ji, S.; Liu, S.; Zhou, F.; Wu, Y.; Han, K.; Zhao, J.; James, T. D. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1333–1336; (j) Hiscock, J. R.; Caltagirone, C.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; Gale, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1781–1783.
  - 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.
  - (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.
  - (a) Liu, Y.; Wang, J.; Sun, Q.; Li, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3584–3587; (b) Raj, M.; Parashari, G. S.; Singh, V. K. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1284–1288; (c) Nakayama, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17666–17667; (d) Luo, S.; Xu, H.; Chen, L.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1775–1778; (e) Luo, S. Z.; Xu, H.; Li, J. Y.; Zhang, L.; Cheng, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3074–3075; (f) 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; (g) 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.
  - Fuentes de Arriba, Á. L.; Seisdedos, D. G.; Simón, L.; Alcázar, V.; Raposo, C.; Morán, J. R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8303–8306.
  - Yang, X.; Lu, R.; Gai, F.; Xue, P.; Zhan, Y. *Chem. Commun.* **2010**, 1088–1090.
  - (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Balaguer, A.-N.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1123–1131; (b) Davies, S. G.; Russell, A. J.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3190–3200; (c) Davies, G.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Chem. Commun.* **2005**, 3802–3804; (d) D'Elia, V.; Zwacknagl, H.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3262–3265; (e) Fuentes, Á. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcázar, V.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4841–4845; (g) Kriis, K.; Kanger, T.; Laars, M.; Kailas, T.; Muurisepp, A.-M.; Pehk, T.; Lopp, M. *Synlett* **2006**, 1699–1702; (h) Lacoste, E.; Vaique, E.; Berlande, M.; Pianet, I.; Vincent, J.-M.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 167–177; (i) Limbach, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3843–3847; (j) Rajagopal, D.; Narayanan, R.; Swaminathan, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4887–4890.
  - Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2249–2293 and references therein.
  - Fuentes de Arriba, Á. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcázar, V.; Sanz, F.; Muñiz, F. M.; Morán, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2979–2985.
  - (a) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Chem.—Eur. J.* **2003**, 9, 407–414; (b) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187–1198.
  - (a) Bradshaw, B.; Etxebarria-Jardi, G.; Bonjoch, J.; Vióquez, S. F.; Guillena, G.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2482–2490; (b) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2467–2472; (c) Akahane, Y.; Inomata, K.; Endo, Y. *Heterocycles* **2009**, 77, 1065–1078; (d) Akahane, Y.; Inomata, K.; Endo, Y. *Heterocycles* **2011**, 82, 1727–1737.
  - Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3501–3504.
  - Muñiz, F. M.; Alcázar, V.; Fuentes de Arriba, A. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Morán, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5050–5052.
  - Gaussian, R. B.; Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J.; Frisch, M. J. *R. B. Gaussian 09; Gaussian: Wallingford CT*, 2009.
  - (a) Zhao, H.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acta* **2007**, 120, 215–241; (b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 157–167.
  - (a) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 650–654; (b) McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 5639–5648.
  - Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999–3094.
  - Simón, L.; Goodman, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 689–700.
  - Clemente, F. R.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11294–11302.



### 3. CONCLUSIONES

En este trabajo se han diseñado una serie de catalizadores bifuncionales, caracterizados por contener un grupo amino nucleófilo y una estructura de “agujero oxianiónico”, y se han probado en reacciones aldólicas intra- e intermoleculares.

Tras un estudio exhaustivo, se observa que la enantioselectividad viene determinada por el carácter ácido del grupo NH y por el co-catalizador ácido involucrado en la formación de la enamina. Además, el “agujero oxianiónico” juega un papel importante incrementando el exceso enantiomérico de las reacciones.

Por otro lado, se ha demostrado que cuando el grupo nucleófilo es una pirrolidina y se le añade un aditivo ácido, el exceso enantiomérico en la reacción de obtención de la cetona de Hajos-Wiechert alcanza valores >99% y la velocidad se duplica, siendo la conversión, después de 120 horas, del 95%. En estas mismas condiciones, se alcanzó un ee  $\geq 99,9\%$  en la obtención de la cetona de Wieland-Miescher. Por lo tanto, estos catalizadores son altamente eficaces para la preparación de las cetonas de Hajos-Wiechert y Wieland-Miescher.

Sin embargo, los resultados obtenidos para las reacciones intermoleculares no son tan buenos, ya que el mayor exceso enantiomérico alcanzado es del 44%.

Por lo tanto, se puede concluir que los catalizadores preparados no son del todo eficaces en este tipo de reacciones.

Finalmente, cabe destacar que, de acuerdo al estudio de difracción de rayos X, la estructura del catalizador **19**, el cual proporciona los mejores resultados, presenta una cavidad adecuada para su utilización como agujero oxianiónico.



## Capítulo 2. Receptores moleculares para aminoácidos y derivados

---





## 1. INTRODUCCIÓN

El Reconocimiento Molecular<sup>164</sup> es un proceso que se basa en un conjunto de fenómenos controlados por interacciones específicas y de naturaleza no covalente. Para que se lleve a cabo la formación de un complejo estable, se tiene que producir tanto la selección de un sustrato como la unión de la molécula receptora al huésped mediante sitios de unión complementarios con el mismo.<sup>21</sup> Las interacciones intermoleculares de este tipo constituyen la base de los procesos de reconocimiento altamente específicos esenciales en los procesos biológicos: reacción, transporte, regulación, etc., que ocurren en los sistemas vivos,<sup>22</sup> tales como la unión de un sustrato a una proteína receptora, reacciones enzimáticas, asociación inmunológica antígeno-anticuerpo,<sup>23</sup> transcripción y traducción del código genético, entrada de un virus al interior de una célula, señales para la inducción del sistema de neurotransmisores o estabilización selectiva del estado de transición en las reacciones enzimáticas, entre otras<sup>24</sup> Todos estos procesos están relacionados con la posibilidad que presentan unas moléculas de reconocer a otras.

En general, el Reconocimiento Molecular viene definido por la energía involucrada en la asociación y selección de un sustrato. Es un fenómeno que va más allá de la simple asociación de dos entidades químicas para cumplir un propósito, ya que implica la existencia de un conjunto bien definido de interacciones y requerimientos espaciales entre ambas especies.<sup>165</sup>

La principal razón que hace de los aminoácidos<sup>166</sup> unos huéspedes tan atractivos para la formación de complejos supramoleculares estables es su gran importancia desde el punto de vista bioquímico, ya que están implicados en la consecución de multitud de procesos biológicos llevados a cabo en los organismos vivos. Esto es, los aminoácidos son los monómeros de las proteínas, las cuales tienen gran importancia biológica puesto que son los instrumentos moleculares mediante los que se expresa la información genética.

### 1.1. LOS AMINOÁCIDOS

Los aminoácidos son sustancias químicas que constituyen el componente básico de las proteínas, polímeros formados a partir de la unión de aminoácidos mediante enlaces covalentes. Son compuestos orgánicos que presentan un grupo amino y un grupo ácido en su estructura. Debido a las características ácido-base aportadas por estos dos grupos funcionales, a un valor de pH próximo a la neutralidad (pH fisiológico), el aminoácido se encuentra en forma de *zwitterión*: al transferirse el protón del grupo ácido al grupo amino, dichos grupos se encuentran ionizados, de forma que en la molécula existe una separación efectiva de carga siendo, no obstante, la carga neta del aminoácido nula.

---

<sup>164</sup> Para una revisión de este campo de la Química Orgánica, véase el número dedicado a él en *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1231-1734.

<sup>165</sup> Lehn, J. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1961-1966.

<sup>166</sup> Nelson, D. L.; Cox M. M. *Lenhinger. Principios de Bioquímica*, Omega **2005**, pp. 75-80.

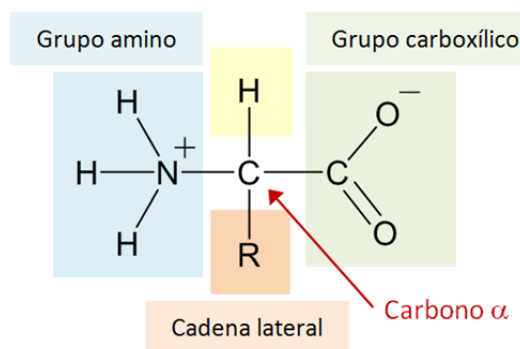


Figura 2.1. Estructura básica de los aminoácidos.

El valor concreto de pH al que esto ocurre es diferente para cada aminoácido y es lo que se denomina *punto isoeléctrico* (figura 2.2).

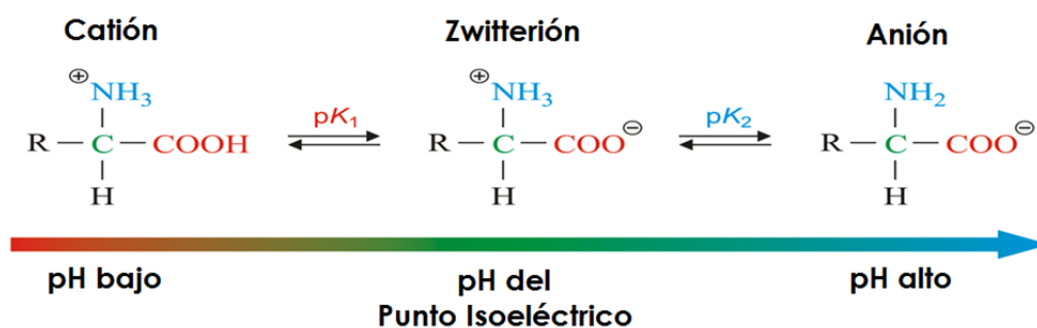


Figura 2.2. Comportamiento ácido-base de los aminoácidos en función del valor del pH.

La forma neutra (zwitterión) se comporta como una base en medio ácido captando protones, mientras que en medio básico cede protones, comportándose como un ácido. Este hecho determina el comportamiento de los aminoácidos como *moléculas anfóteras*.

La presencia de los grupos amonio y carboxilato hace que estos compuestos sean esencialmente sólidos iónicos solubles en agua e insolubles en disolventes orgánicos.<sup>167</sup>

Un tipo de aminoácidos con especial importancia a nivel biológico son los denominados  $\alpha$ -aminoácidos debido a que presentan el grupo amino en el carbono  $\alpha$  del carboxilato, lo que implica que los grupos carboxilo y amino se encuentran unidos al mismo átomo de carbono. Este grupo de aminoácidos son los que forman parte de las cadenas proteicas de los seres vivos, por lo que se denominan también *aminoácidos proteínogénicos* (figura 2.3).<sup>168</sup>

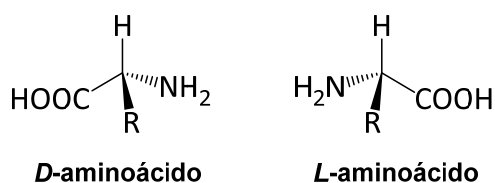
<sup>167</sup> Smith, B. D. in *Synthetic receptors for biomolecules: Design, principles and applications*, Roy. Soc. Chem. **2015**.

<sup>168</sup> (a) Mckee, T.; Mckee, J. R. *Bióquímica: las bases moleculares de la vida*, Mc Graw Hill, 5ª Edición, pp. 125-139, **2014**. (b) Murray, R. *Harper's illustrated biochemistry*, New York: McGraw-Hill Medical, **2009**.



síntesis de la porfirina, que conduce al grupo hemo en los mamífero y a la clorofila en las plantas; o el ácido 4-aminobenzoico (PABA), que resulta esencial para el metabolismo de algunas bacterias (vitamina B<sub>10</sub>), aunque no en el caso de los seres humanos y en forma de su sal potásica se emplea para el tratamiento de ciertos tratamientos fibróticos de la piel.

Excluyendo el caso de la glicina, en todos los demás  $\alpha$ -aminoácidos, el carbono  $\alpha$  es un centro quiral por estar unido a cuatro grupos diferentes (un grupo carboxilo, un grupo amino, un hidrógeno y un grupo R que constituye la denominada *cadena lateral* del aminoácido). Por tanto, los aminoácidos pueden aparecer en forma de dos estereoisómeros que, al ser imágenes especulares no superponibles entre sí, se denominan enantiómeros y se designan con la nomenclatura *D* y *L* (figura 2.5). Los aminoácidos naturales presentan la configuración *L*.



**Figura 2.5.** Estructura y configuración de los  $\alpha$ -aminoácidos (a excepción de la prolina, cuya cadena lateral es cíclica).

Esta distinción entre ambos enantiómeros de los aminoácidos es esencial para sus aplicaciones biológicas, ya que únicamente el enantiómero *L* es el que forma parte de las proteínas en los seres vivos.

Entre los aminoácidos naturales, los denominados *aminoácidos esenciales* presentan una mayor importancia en nutrición, dado que éstos no se pueden sintetizar en el organismo y, por ello, deben ser suministrados en la dieta. Un problema importante de ello es el del aminoácido limitante, que implica que, aunque la dieta sea rica en proteínas, si alguno de los aminoácidos que se requieren para el metabolismo se encuentra en cantidades muy limitadas o insuficientes (aminoácido limitante), la pequeña concentración del mismo limita e impide la biosíntesis de nuevas proteínas en la cantidad suficiente para el buen funcionamiento del organismo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la dieta sólo se pueden ingerir aminoácidos con configuración *L*, ya que los aminoácidos con estereoquímica *D* presentan toxicidad y no son, por tanto, adecuados para su ingesta en la dieta.<sup>170</sup>

No obstante, además de la gran importancia ya descrita para los *L*-aminoácidos, sus enantiómeros pueden presentar también interesantes aplicaciones comerciales. En general, los *D*-aminoácidos son compuestos poco abundantes en los seres vivos, por lo que no se suelen obtener de fuentes naturales, sino que se suele recurrir a su preparación química.

Desde que Miller<sup>171</sup> mostró en 1953 que los *D*-aminoácidos formaban parte de la atmósfera primitiva de la tierra, su interés ha ido en aumento. Por una parte, se ha encontrado que el procesamiento de la comida puede producir una pequeña racemización de los

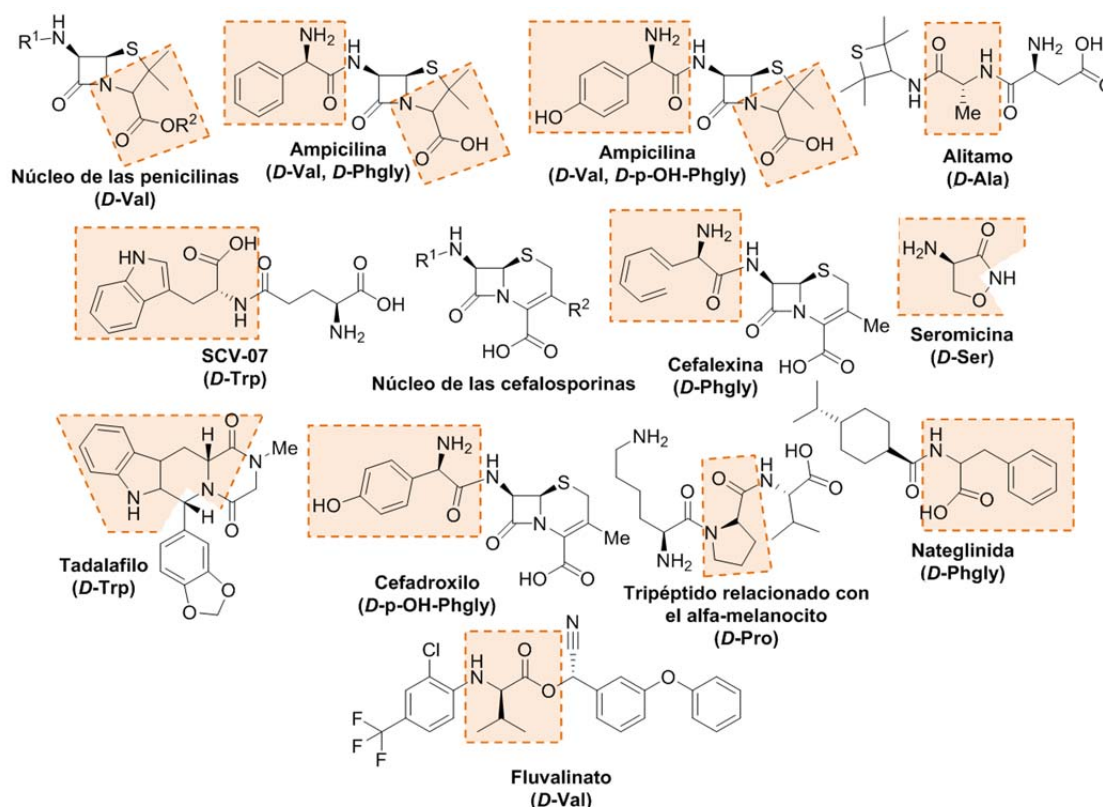
<sup>170</sup> (a) Yoshimura, T.; Esak, N. *J. Biosci. Bioeng.* **2003**, *96*, 103-109. (b) Yoshimura, T.; Goto, M. *FEBS Journal* **2008**, *275*, 3527-3537.

<sup>171</sup> Miller, S. L. *Science* **1953**, *117*, 528-529.

aminoácidos.<sup>172</sup> Por este motivo, resulta importante disponer de aminoácidos de configuración contraria a la natural, permitiendo así el estudio de su impacto en la salud de los animales. El desarrollo de métodos cada vez más eficientes para el análisis de estos *D*-aminoácidos ha hecho posible encontrar estos compuestos en una gran cantidad de seres vivos,<sup>173</sup> y no como contaminantes sino como compuestos esenciales para su metabolismo.

Muchos seres vivos disponen de enzimas capaces de isomerizar pequeñas cantidades de aminoácidos.<sup>11</sup> Estas enzimas transforman el aminoácido en un intermedio aniónico abstrayendo el protón de la posición alfa. La reprotonación del  $\alpha$ -carbono de dicho intermedio regenera el aminoácido de configuración contraria.

Además, existe un elevado interés por los aminoácidos con configuración *D* debido a la gran cantidad de antibióticos comerciales (figura 2.6), tales como la penicilina y las cefalosporinas, que presentan fragmentos de *D*-aminoácidos en su estructura.<sup>174</sup>



**Figura 2.6.** Antibióticos comerciales que presentan *D*-aminoácidos en su estructura.

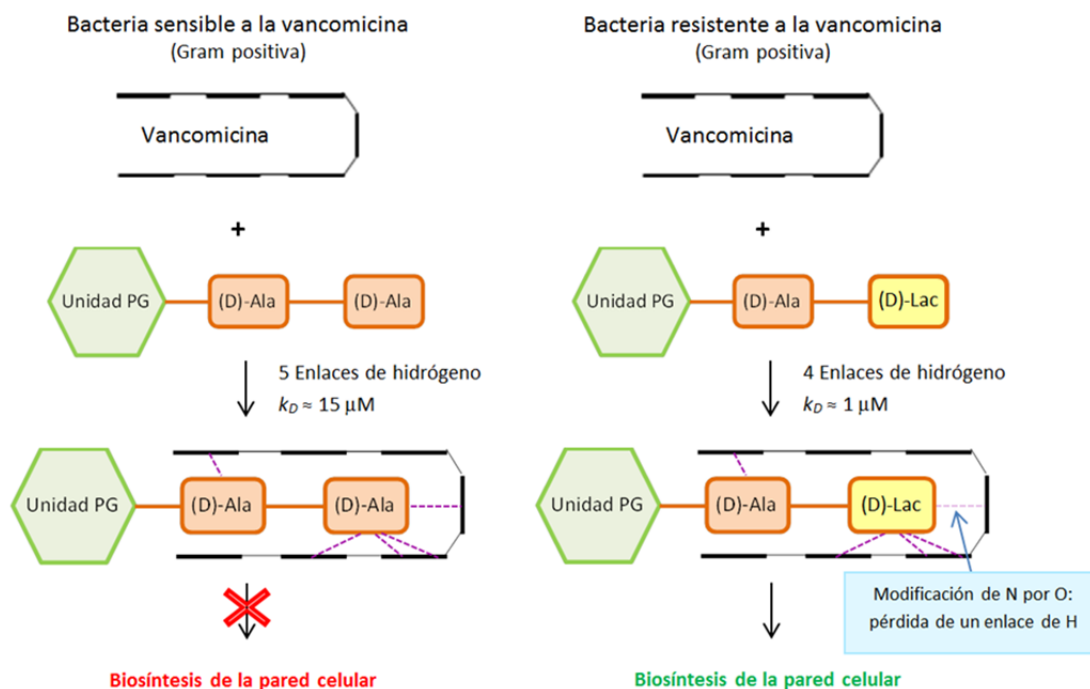
Sin embargo, éstos no se pueden obtener por fermentaciones puesto que presentan la configuración contraria a la natural.

<sup>172</sup> Friedman, M. J. *Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 3457-3479.

<sup>173</sup> Konno, R.; Brückner, H.; D'Aniello, A.; Fisher, G.; Fujii, N.; Homma, H. in *D-Amino Acids: A New Frontier in Amino Acids and Protein Research – Practical Methods and Protocols*, Nova Science, New York, **2007**.

<sup>174</sup> Gao, X.; Ma, Q.; Zhu, H. *Appl. Micro. Biotech.* **2015**, *99*, 3341-3349.





**Figura 2.8.** Mecanismo de acción de la vancomicina.

También los antibióticos  $\beta$ -lactámicos basan su actividad en un mecanismo similar, ya que actúan gracias a que la enzima bacteriana transpeptidasa implicada en la biosíntesis de la pared celular los reconoce como sustratos por su analogía estructural con el dipéptido *D*-Ala-*D*-Ala.

Otros *D*-aminoácidos de interés son la *D*-serina, el *D*-aspártico y el *N*-metil *D*-aspártico, que son antagonistas del receptor del ácido *L*-glutámico,<sup>176</sup> por lo que afectan al sistema nervioso central.

Los derivados de *D*-aminoácidos se utilizan también como desodorantes (*D*-cicloserina),<sup>177</sup> debido a que impiden que crezcan las bacterias que generan el mal olor; como espermicidas (gramicidina S);<sup>178</sup> como antitumorales (actinomicina D y dactinomicina D);<sup>179</sup> o como inmunosupresores para impedir el rechazo de órganos transplantados (ciclosporina y sus derivados).<sup>180</sup>

Otros compuestos de interés comercial en cuya síntesis se emplean *D*-aminoácidos son los edulcorantes como el alitamo,<sup>181</sup> el pesticida fluvalinato,<sup>182</sup> así como el tadalafilo y sus

<sup>176</sup> Moloney, M. G. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 205-219.

<sup>177</sup> Hayden, P. J.; Goldman, V. S. to the Guillete Company, "Deodorant composition containing *D*-amino acid", *U.S. Pat.* 6,060,043, **2000**.

<sup>178</sup> Bourinbaiar, A. S.; Coleman, C. F. *Arch. Virol.* **1997**, *142*, 2225-2235.

<sup>179</sup> (a) Lee, M. W. to Magainin Pharmaceuticals Inc., "Analogues of magainin peptides containing *D*-amino acids", *U.S. Pat.* 5,792,831, **1998**. (b) Abrão, R. A.; de Andrade, J. M.; Tiezzi, D. G.; Marana, H. R. C.; Candido dos Reis, F. J.; Clagnan, W. S. *Gynecol. Oncol.* **2008**, *108*, 149-153.

<sup>180</sup> Thali, M. *Mol. Med. Today* **1995**, *1*, 287-291.

<sup>181</sup> (a) Brennan, T. M.; Hendrick, M. E. to Pfizer Inc., "Branched amides of *L*-aspartyl-*D*-amino acid dipeptides", *U.S. Pat.* 4,894,464, **1990**. (b) Sweeny, J. G.; D'Angelo, L. L.; Ricks, E. A.; Iacobucci, G. A. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, *43*, 1969-1976.

<sup>182</sup> Fitch, W. L.; Sjolander, A. C.; Miller, W. W. *J. Agric. Food Chem.* **1988**, *36*, 764-766.

análogos,<sup>183</sup> popularmente conocido como *cialis* y utilizado en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

Por otra parte, los péptidos basados en *D*-aminoácidos son mucho más estables a la hidrólisis que sus análogos con la configuración natural, por lo que resultan mucho más atractivos en el desarrollo de medicamentos que no se degraden fácilmente durante el metabolismo.<sup>184</sup> Un dato interesante es que estos compuestos todavía presentan reconocimiento por los anticuerpos.<sup>185</sup>

Por último, la *D*-fenilalanina ha encontrado aplicación como analgésico y como antidepresivo en animales de sangre caliente y en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.<sup>186</sup>

Por todo ello, la obtención enantioselectiva de los aminoácidos posee un elevado interés industrial y, puesto que el enantiómero de configuración no natural puede isomerizarse fácilmente en presencia de ácido sulfúrico al de configuración contraria, la utilización de un receptor molecular altamente enantioselectivo hacia una configuración determinada del aminoácido puede ser la solución ideal en combinación con una síntesis clásica que genere el receptor racémico de manera económica.

Además de los aminoácidos naturales, los *aminoácidos no naturales*<sup>187</sup> presentan un gran interés en Química Orgánica sintética, ya que pueden utilizarse como material de partida quiral para la síntesis de productos naturales, como auxiliares quirales, catalizadores o ligandos.<sup>188</sup> Estos aminoácidos no naturales también se han utilizado en el campo de la ingeniería genética, incorporándose a la síntesis de proteínas<sup>189</sup> y otras moléculas bioactivas para estudiar su comportamiento, al no ser degradados tan rápidamente por las enzimas tipo proteasa.

Teniendo todo esto en cuenta, es evidente que resulta imprescindible contar con rutas sintéticas de aminoácidos que sean enantioselectivas y permitan obtener sólo un enantiómero mediante procedimientos de bajo coste.

Los principales procedimientos utilizados en la **obtención de aminoácidos** son la extracción de fuentes naturales, la síntesis química, la fermentación y la catálisis enzimática.

<sup>183</sup> (a) Argiolas, A.; Deghenghi, R. to Asta Medica AG, "Peptides for treatment of erectile dysfunction", *U.S. Pat. 6,211,156*, **2001**. (b) Coward, R. M.; Carson, C. C. *Ther. Clin. Risk Manage.* **2008**, *4*, 1315-1330.

<sup>184</sup> Hamamoto, K.; Kida, Y.; Zhang, Y.; Shimizu, T.; Kuwano, K. *Microbiol. Immunol.* **2002**, *46*, 741-749.

<sup>185</sup> Tugyi, R.; Uray, K.; Iván, D.; Fellinger, E.; Perkins, A.; Hudecz, F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 413-418.

<sup>186</sup> Heller, B. "D-Phenylalanine treatment", *U.S. Pat. 4,355,044*, **1982**.

<sup>187</sup> El término aminoácido no natural se suele aplicar a aminoácidos que no forman parte de las proteínas, bien porque difieran en la configuración absoluta o en la estructura química respecto a los aminoácidos proteogénicos. No obstante, algunos de ellos están presentes en la naturaleza: véase D'Arrigo, P.; Cerioli, L.; Servi, S.; Viani, F.; Tessaro, D. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1606-1616.

<sup>188</sup> (a) Loffet, A. *J. Pep. Sci.* **2002**, *8*, 1-7. (b) Kee, S.; Jois, S. D. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 1209-1224. (c) Sun, H.; Zaneta, C. J.; Yang, C. Y.; Xu, L.; Liu, L.; Tomita, Y.; Pan, H.; Yoshioka, Y.; Krajewski, K.; Roller, P. P.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16686-16687. (d) Wang, L.; Schultz, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 34-66. (e) Hughes, A. B. in *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, Origins and Synthesis of Amino Acids*, Wiley, **2009**.

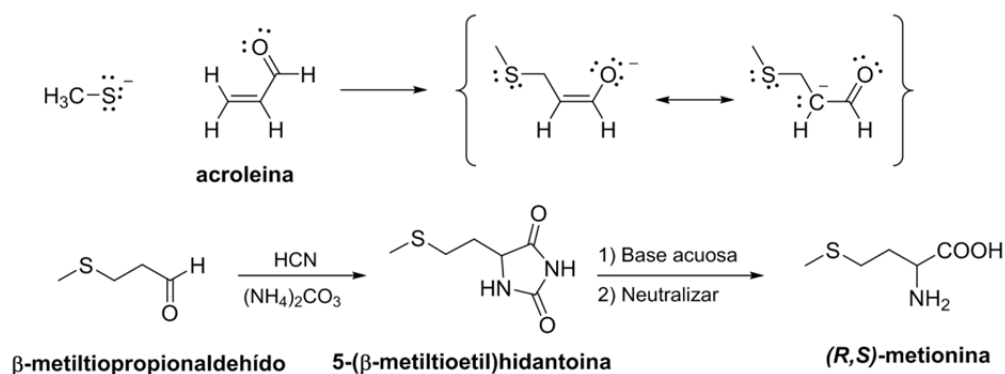
<sup>189</sup> Hendrickson, T. L.; de Crécy-Lagard, V.; Schimmel, P. *Ann. Rev. Biochem.* **2004**, *73*, 147-176.



El procedimiento de *extracción de aminoácidos de fuentes naturales* implica la hidrólisis de las proteínas correspondientes con ácido clorhídrico, obteniéndose una mezcla muy compleja de aminoácidos de la que resulta complicado purificar un único compuesto.<sup>190</sup> El ácido glutámico es una excepción debido a que su clorhidrato resulta especialmente insoluble en ácido clorhídrico concentrado. Sin embargo, en el caso de la fenilalanina, por ejemplo, no es posible utilizar un proceso sencillo y es necesario recurrir a una costosa cromatografía de intercambio iónico que consume grandes cantidades de agua desionizada.

Aunque existen numerosas *síntesis enantioselectivas de aminoácidos*, estos procedimientos no pueden competir en precio con la obtención de los *L*-aminoácidos a partir de fermentaciones. La excepción son los casos en los que no existen problemas de enantiomería, como ocurre en la obtención de glicina.

Un caso excepcional lo constituye la metionina. La alimentación de las aves de corral, cuya dieta habitual se basa en la ingesta de maíz, conduce a una carencia de este aminoácido.<sup>191</sup> Debido a que éstas poseen una enzima que racemiza la metionina, pueden asimilar los dos enantiómeros del aminoácido. Por este motivo, el aminoácido se obtiene como racémico por síntesis química a partir de acroleína,<sup>192</sup> tal como se muestra en la figura 2.9. En este caso, la síntesis química es más económica que las fermentaciones teniendo en cuenta que no es necesario llevar a cabo la etapa de la resolución racémica.



**Figura 2.9.** Síntesis química de la metionina.

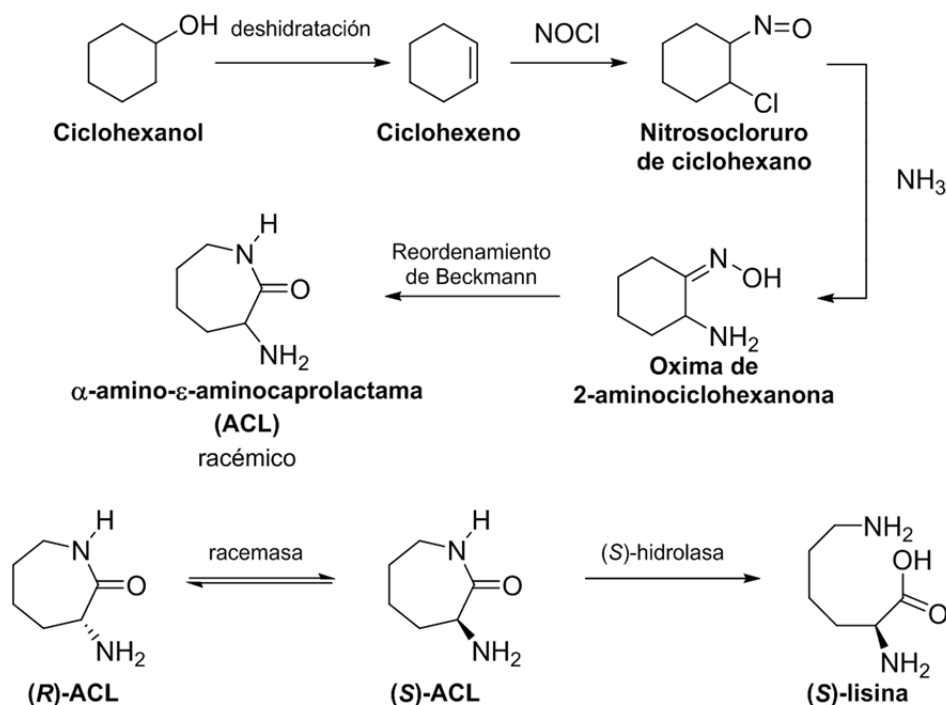
Un caso similar es el de la lisina, que se obtiene también por síntesis química debido a que se han encontrado enzimas que permiten la obtención del enantiómero *L* de una forma sencilla. La figura 2.10 muestra la preparación industrial de la lisina a partir de caprolactama.<sup>193</sup>

<sup>190</sup> (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.

<sup>191</sup> Maynard, L. A.; Loosli, J. K.; Hintz, H. F.; Warner, R. G. en *Nutrición Animal*, McGraw-Hill **1981**, México.

<sup>192</sup> Weissemel, K.; Arpe, H. J. en *Química orgánica industrial*, Reverté **1981**.

<sup>193</sup> Ault, A. *J. Chem. Educ.* **2004**, *81*, 347-355.



**Figura 2.10.** Síntesis industrial de la lisina.

Esta meritoria síntesis se lleva a cabo a partir del económico ciclohexanol, que se puede obtener, a su vez, por hidrogenación del fenol. La eliminación de agua genera ciclohexeno y éste reacciona, en uno de los pasos clave de la síntesis, con cloruro de nitrosilo para generar el cloronitroso derivado del ciclohexano, que presenta ya uno de los átomos de nitrógeno de la futura lisina. La sustitución del átomo de cloro con amoníaco permite introducir el segundo átomo de nitrógeno, mientras que el reordenamiento de Beckmann forma ya el esqueleto carbonado de la lisina. Esta secuencia de reacciones produce un precursor de la lisina que es racémico y habría sido un procedimiento industrialmente inútil si no se hubiesen encontrado dos enzimas que son la clave para que el proceso sea rentable. La primera de ellas es una hidrolasa, que únicamente permite la hidrólisis de la aminocaprolactama de configuración natural, generando así ya la lisina natural, mientras que la otra enzima permite la rápida racemización de la aminocaprolactama, de forma que ambos enantiómeros generan únicamente el aminoácido de configuración natural, tal como se muestra en la figura 2.10.

Sin embargo, estos casos no son extrapolables para el resto de los aminoácidos, ya que en la mayoría de los casos, no existe un método sencillo para obtener únicamente uno de los dos enantiómeros por síntesis química, sino que los procedimientos químicos comúnmente utilizados conducen a la mezcla racémica y no existe ningún método sencillo para separar los enantiómeros. Es por ello que se suele recurrir a su obtención por medio de procesos fermentativos, que sí conducen únicamente a la síntesis de *L*-aminoácidos.

Una alternativa atractiva para obtener otros aminoácidos enantioméricamente puros consiste en llevar a cabo la síntesis tradicional como la de Strecker,<sup>194</sup> Erlenmeyer<sup>195</sup> o

<sup>194</sup> Strecker, A *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27-45.

<sup>195</sup> Erlenmeyer, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, *275*, 1-8.

Büchner,<sup>196</sup> y combinarla con una resolución sencilla del racémico. La figura 2.11 muestra las síntesis tradicionales de aminoácidos racémicos.

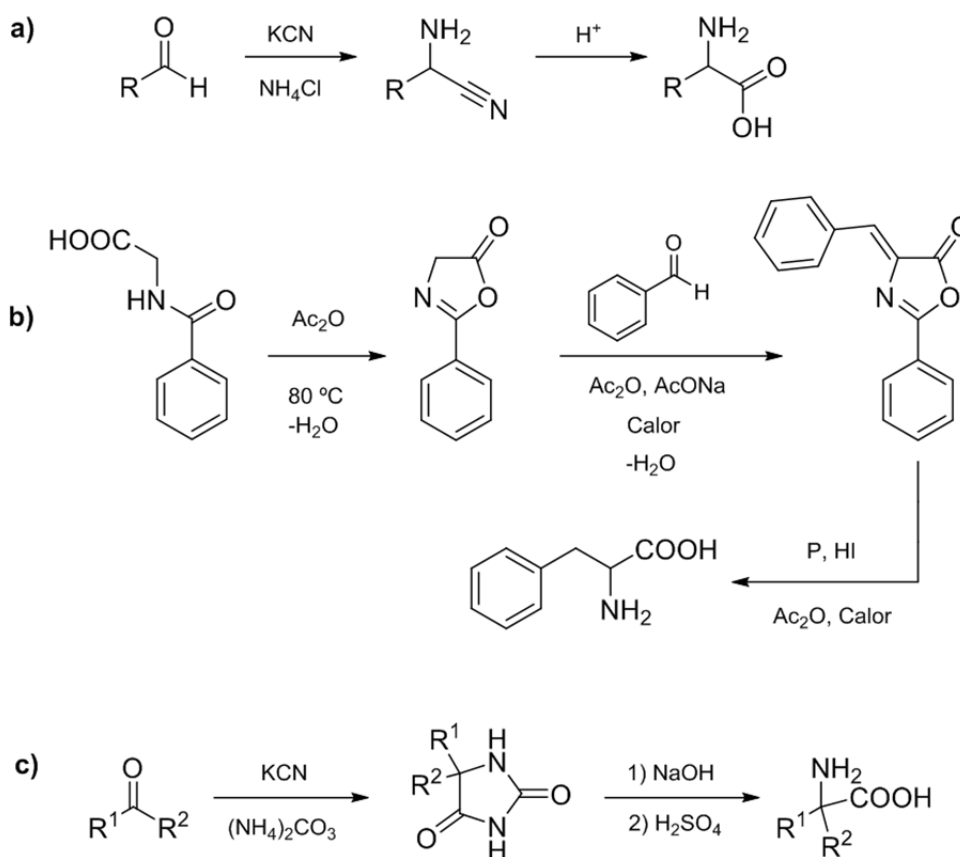


Figura 2.11. Síntesis tradicionales de aminoácidos racémicos.

Uno de los procedimientos más ampliamente utilizados para llevar a cabo la *resolución de mezclas racémicas*<sup>197</sup> es el conocido como resolución química, en el cual se separan los enantiómeros de la mezcla racémica mediante su conversión en una mezcla de diastereoisómeros a través de la interacción entre la mezcla racémica y un compuesto quiral que recibe el nombre de *agente de resolución*. Teniendo en cuenta que los complejos diastereoisoméricos poseen propiedades físicas diferentes, se pueden separar mediante cristalización<sup>198</sup> o, cuando ésta no es posible, por cromatografía<sup>199</sup> en presencia de fases estacionarias quirales o, en su defecto, de fases estacionarias impregnadas con el agente de resolución, que permite la formación de los complejos diastereoisoméricos por interacción con la mezcla racémica a resolver.

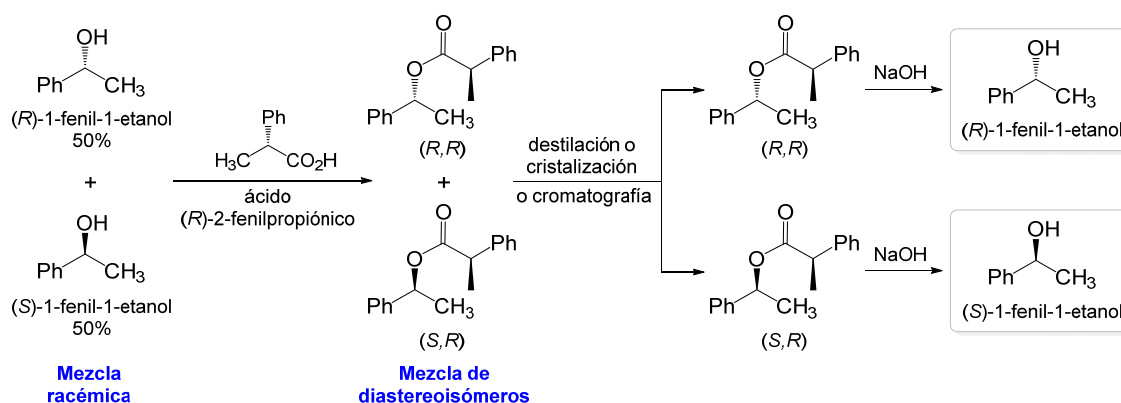
<sup>196</sup> Büchner, E.; Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *8*, 2377-2379.

<sup>197</sup> (a) Baba, S.; Poulin, J. C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4275-4277. (b) Sellergren, B. *J. Chromatogr. A* **2001**, *906*, 227-252.

<sup>198</sup> (a) Kozma, D. in *CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation*, CRC Press, Washington, D.C., **2002**. (b) Kozma, D.; Marthi, K. in *Optical Resolutions: Theory and Practice*, Scientific Update, **2006**. (c) Faigl, F.; Fogassy, E.; Nógrádi, M.; Pálovics, E.; Schindler, J. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 519-536.

<sup>199</sup> Belov, Y. P.; Aksinenko, A. Y.; Blessington, B.; Newman, A. H. *Chirality* **1998**, *8*, 122-125.

Una vez separados los diastereoisómeros por cristalización o cromatografía, hay que eliminar el agente de resolución para obtener cada uno de los enantiómeros puros, tal y como aparece representado en la figura 2.12 a modo de ejemplo para un caso concreto.

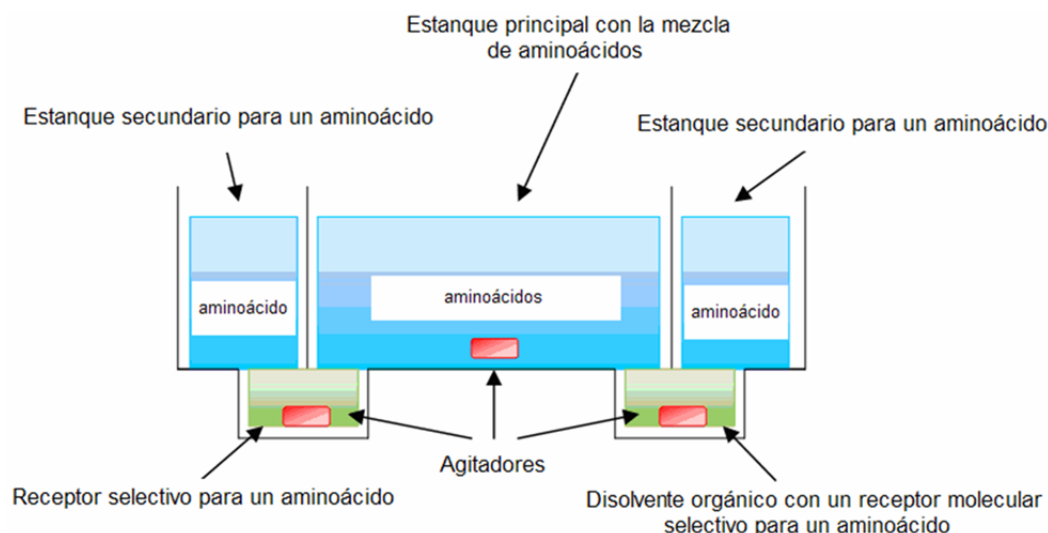


**Figura 2.12.** Resolución de una mezcla racémica mediante la interacción con un agente de resolución generando la correspondiente mezcla diastereoisomérica, la cual se separa mediante cristalización o cromatografía.

En el presente trabajo se pretende resolver la mezcla racémica de  $\alpha$ -aminoácidos mediante el uso de receptores adecuados. Para ello, buscaremos la formación de un asociado entre el aminoácido cuya mezcla racémica se quiera resolver y algún fragmento específicamente diseñado de la estructura del receptor mediante el establecimiento de interacciones no covalentes, de forma que sólo uno de los dos enantiómeros del aminoácido dé lugar a la asociación o que la asociación sea más fuerte con uno de los dos enantiómeros. Posteriormente, el enantiómero asociado (o más fuertemente asociado) podrá extraerse, unido al receptor, a un disolvente orgánico como el cloroformo, y una vez separado, bastará con romper el asociado para tener el enantiómero puro del aminoácido y recuperar, a su vez, el receptor inalterado. Esta idea resulta muy atractiva dado que conseguir un receptor con unas características suficientemente buenas en cuanto a la asociación de aminoácidos y cuya síntesis química no resulte demasiado costosa sería el punto de partida para emplearlo en la separación de mezclas racémicas a mayor escala en la denominada máquina de Cram.

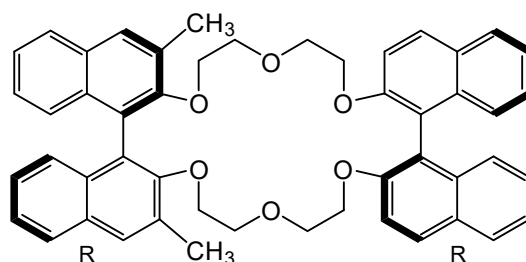
Este dispositivo (figura 2.13)<sup>200</sup> se basa en el transporte de uno de los enantiómeros de la mezcla racémica de aminoácidos desde un compartimento principal a otro secundario a través de membranas apolares mediante la utilización de receptores que sean lo suficientemente enantioselectivos como transportadores para que, esencialmente, sólo asocien un enantiómero del aminoácido. Un cambio en el pH del segundo estanque evita que tenga lugar el transporte en sentido contrario.

<sup>200</sup> Cram, D. J. in *The Design of Molecular Hosts, Guests and their Complexes*, Chemistry Nobel Lecture **1987**.



**Figura 2.13.** Esquema de la máquina de Cram.

Esta extracción enantioselectiva tiene su origen en el reconocimiento molecular. El receptor diseñado en el grupo de Cram constaba de dos unidades de binaftilo conectadas a través de una unidad de éter corona: el receptor ( $R,R$ ) asociaba preferentemente los aminoácidos con la configuración  $D$ , mientras que el ( $S,S$ ) presentaba una mayor afinidad por los  $L$ -aminoácidos.



**Figura 2.14.** Receptor diseñado y preparado en el grupo de Cram.

La utilización de la máquina de Cram requiere el empleo de los dos enantiómeros del receptor molecular. En caso contrario, el transporte de uno solo de los aminoácidos habría reducido la concentración de éste en el estanco principal, favoreciendo a continuación el transporte del aminoácido de configuración contraria y reduciéndose así la enantioselectividad del proceso. La utilización de los dos enantiómeros permite resolver este inconveniente.

Como se puede observar, la idea es sencilla y, en principio, no muy costosa de llevar a cabo experimentalmente. Sin embargo, hay una serie de problemas que dificultan el uso de la máquina de Cram, como son los relacionados con la carencia de receptores sintéticos lo suficientemente enantioselectivos ya no sólo para asociar aminoácidos en su estructura, sino para que tengan, además, el suficiente reconocimiento quiral como para poder extraer uno de los enantiómeros del aminoácido de una fase acuosa a un disolvente orgánico. Otro problema adicional sería la poca solubilidad que presentan los aminoácidos en disolventes orgánicos, los cuales no son capaces de estabilizar las cargas presentes en los grupos amonio y carboxilato de los aminoácidos mediante la formación de enlaces de hidrógeno, tal y como sí ocurre en un

medio acuoso. Por otra parte, aunque existen receptores moleculares que extraen los aminoácidos a disolventes orgánicos como el cloroformo, resulta difícil obtener enantioselectividades elevadas debido a que la geometría de ambos enantiómeros de cada aminoácido es relativamente similar.

Es por ello que en este trabajo nos hemos planteado abordar la preparación y el estudio de nuevos receptores moleculares enantioselectivos que puedan ser útiles en una futura máquina de Cram, lo cual abarataría el coste en la resolución de las mezclas racémicas de aminoácidos, que se podrían obtener por síntesis química.

Para el diseño de los receptores que se van a sintetizar en este trabajo con el objetivo ya comentado, se tomará como referencia la bibliografía<sup>201</sup> acerca de receptores enantioselectivos para aminoácidos que permiten la extracción de estos compuestos desde una fase acuosa al cloroformo, algunos de los cuales se representan en la figura 2.15. Sin embargo, por lo general las enantioselectividades obtenidas no han sido suficientemente elevadas como para su utilización en la máquina de Cram.

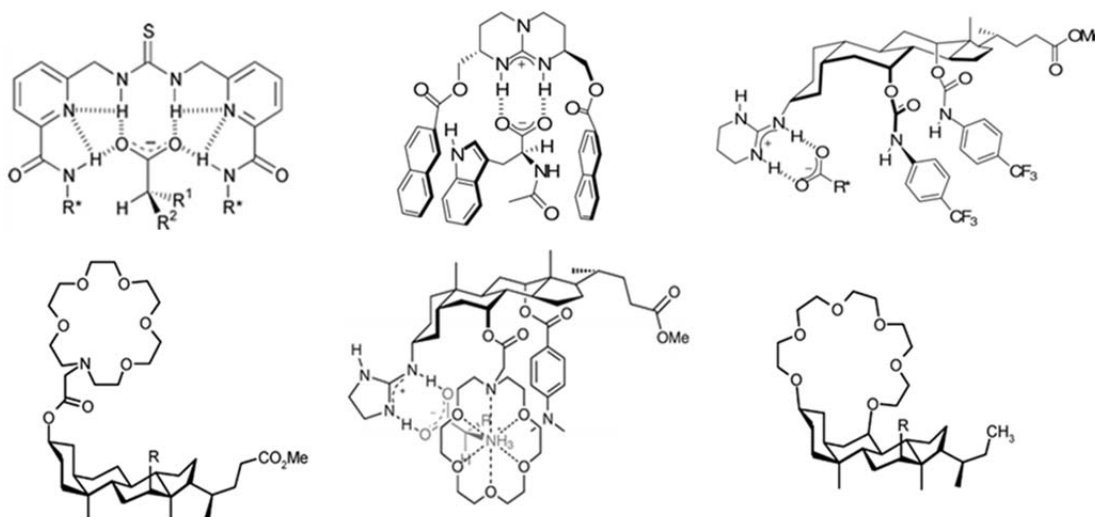


Figura 2.15. Receptores moleculares enantioselectivos para aminoácidos.

Por otro lado, en los últimos años se han empezado a emplear péptidos como tratamiento para ciertas enfermedades.<sup>202</sup> Este tipo de compuestos poseen un interés farmacológico muy elevado, como por ejemplo en la síntesis de nuevas líneas de antineoplásicos, antibióticos, citostáticos, inmunosupresores, etc. Sin embargo, hasta el momento se han obtenido pocos resultados,<sup>203</sup> ya que el organismo los metaboliza con relativa facilidad y su concentración en el torrente sanguíneo no es lo suficientemente elevada como

<sup>201</sup> (a) Galan, A.; Andreu, D.; Echavarren, A. M.; Prados, P.; de Mendoza, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1511-1512. (b) Graham, M.; Kyne, A.; Mark, E.; Light, A.; Mike, B.; Hursthouse, A.; de Mendoza, J.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc.: Perkin Trans. 1* **2001**, 1258-1263. (c) Lawless, L. J.; Blackburn, A. G.; Ayling, A. J.; Perez-Payan, M. N.; Davis, A. P. *J. Chem. Soc.: Perkin Trans. 1* **2001**, 1329-1341. (d) Tamminen, J.; Kolehmainen, E. *Molecules* **2001**, *6*, 21-46. (e) Karbarz, M.; Romanski, J. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 3616-3623.

<sup>202</sup> (a) Krieger, D. *Science* **1983**, *222*, 975-985. (b) Bryson, J. W.; Betz, S. F.; Lu, H. S.; Suich, D. J.; Zhou, H. X.; O'Neil, K. T.; Degrado, W. F. *Science* **1995**, *270*, 935-941.

<sup>203</sup> Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244-1267.

para mantener una concentración mínima efectiva y por lo tanto, no producen un efecto farmacológico adecuado. Es por ello que se ha comenzado a desarrollar un interés creciente en la preparación de aminoácidos no proteínogénicos, los cuales, posteriormente, se emplean para la síntesis de nuevos péptidos. En comparación con el péptido al que pretenden emular, presentan mayor estabilidad metabólica, mayor afinidad y selectividad por el receptor y, al mismo tiempo, presentan una actividad farmacológica mejorada (figura 2.16).<sup>204</sup>

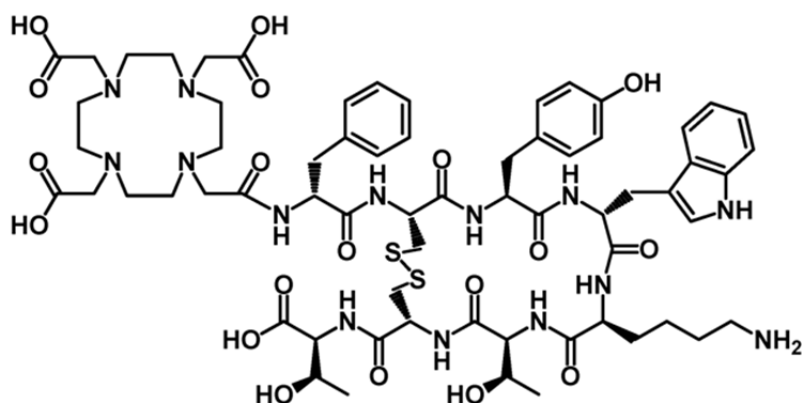


Figura 2.16. Péptido empleado para el tratamiento del cáncer.<sup>205</sup>

Estas ventajas hacen que cada vez se recurra más a la síntesis de estos nuevos aminoácidos (figura 2.17), pero nuevamente nos encontramos con la limitación de que se obtienen mezclas racémicas, siendo necesario separar los enantiómeros correspondientes para, posteriormente, formar el péptido con la estereoquímica adecuada.

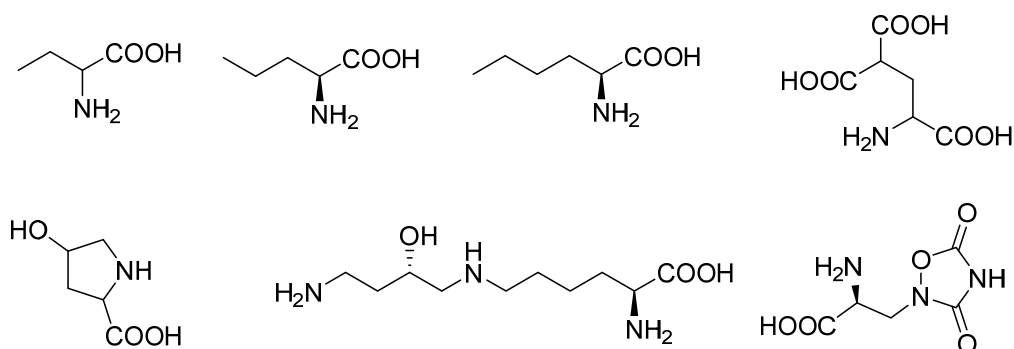


Figura 2.17. Aminoácidos no proteínogénicos que se podrían obtener fácilmente en forma enantioméricamente pura combinando la síntesis tradicional con la máquina de Cram.

Nuevamente, al igual que en el caso de los aminoácidos naturales, una estrategia útil en este sentido podría ser la obtención de aminoácidos no proteínogénicos como la mezcla racémica y, posteriormente, la resolución de dicha mezcla mediante la máquina de Cram.

<sup>204</sup> Veber, D.; Freidinger, R. *Trends Neurosci.* **1985**, *8*, 392-396.

<sup>205</sup> Jamous, M.; Haberkorn, U.; Mier, W. *Molecules* **2013**, *18*, 3379-3409.

## 1.2. RECEPTORES MOLECULARES PARA AMINOÁCIDOS Y SUS DERIVADOS

Los aminoácidos son esenciales en los procesos de reconocimiento molecular que tienen lugar en la Naturaleza. Tanto la síntesis de proteínas como los asociados antígeno-anticuerpo se llevan a cabo gracias a interacciones intermoleculares en las que intervienen aminoácidos. Además, los aminoácidos presentan varios grupos funcionales en un volumen pequeño, lo que hace que puedan establecer muchos enlaces de hidrógeno simultáneamente, favoreciéndose así su asociación con un receptor adecuado. En consecuencia, los aminoácidos son compuestos populares en el área del Reconocimiento Molecular. Debido a que los aminoácidos son compuestos quirales, para que un receptor molecular sea capaz de asociar sólo uno de los dos enantiómeros de un aminoácido concreto, es fundamental que presente enantioselectividad.

La bibliografía recoge una gran cantidad de receptores moleculares para aminoácidos tanto a pH 7 como en medio ácido o básico, además de para derivados de aminoácidos sustituidos en el nitrógeno o en el oxígeno (figura 2.18),<sup>206</sup> algunos de ellos basados en estructuras macrocíclicas.<sup>207</sup>

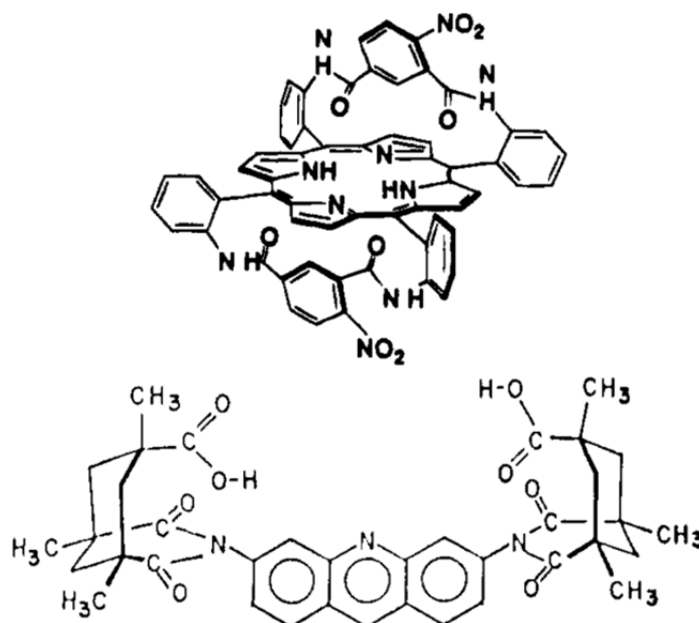


Figura 2.18. Receptores que presentan enantioselectividad para aminoácidos neutros.

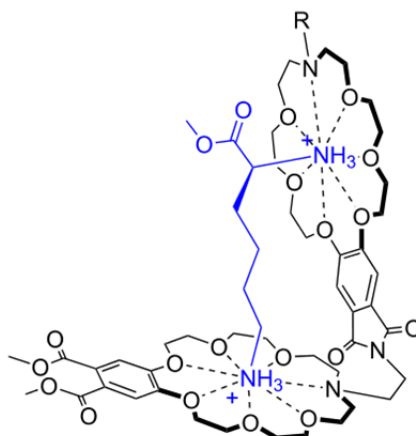
Los éteres corona se pueden incluir también en este apartado. La aparición de estos compuestos facilitó mucho la asociación de los aminoácidos ya que estos compuestos asocian muy bien el grupo amonio de la mayoría de los aminoácidos, tal como se muestra en la figura 2.19. La idea básica es la misma: el macrociclo conduce a una estructura más rígida en la que no se pierden muchos grados de libertad en la formación del complejo, por lo que éste resulta

<sup>206</sup> (a) Helgeson, R. C.; Koga, K.; Timko, J. M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3021-3023. (b) Rebek, Jr. J.; Nemeth, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6738-6739. (c) Tabushi I.; Kuroda, Y.; Mizutani, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4514-4518. (d) Alcazar, V.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1521-1523. (e) Kuroda, Y.; Kato, Y.; Higashioji, T.; Hasegawa, J.; Kawanami, S.; Takahashi, M.; Shiraiishi, N.; Tanabe, K.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10950-10958.

<sup>207</sup> Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3313-3361.

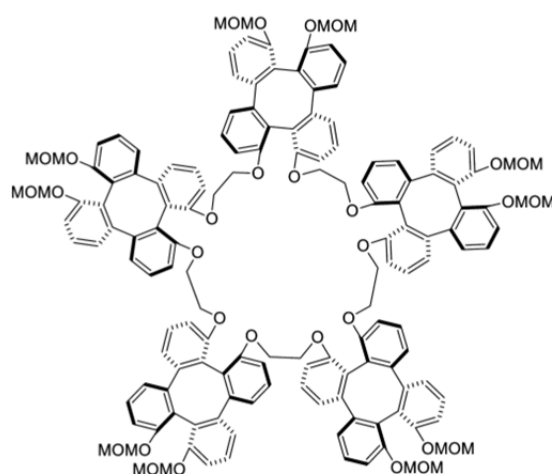


favorecido. En el caso de los éteres corona, el factor es de 80.000 con respecto al poliéter acíclico correspondiente.



**Figura 2.19.** Éteres corona asociando grupos amonio.

Sin embargo, debido a que el grupo carboxilato de los aminoácidos libres es muy polar y el éter corona no tiene dadores de enlace de hidrógeno para asociarlo, los éteres corona se suelen utilizar para asociar los ésteres metílicos de los aminoácidos. La figura 2.20 muestra un éter corona quiral que puede llevar a cabo la discriminación entre los enantiómeros de varios aminoácidos en forma de los correspondientes ésteres metílicos.<sup>208</sup>

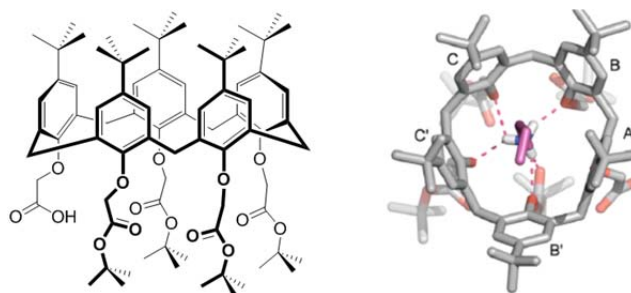


**Figura 2.20.** Receptor enantioselectivo para ésteres metílicos de aminoácidos.

Otro tipo de macrociclo son los calixarenos, los cuales han permitido asociar aminas primarias.<sup>209</sup> En la figura 2.21 se muestra cómo un calixareno, gracias a que en su estructura posee un grupo carboxilo, puede encapsular una amina que presente la estructura adecuada.

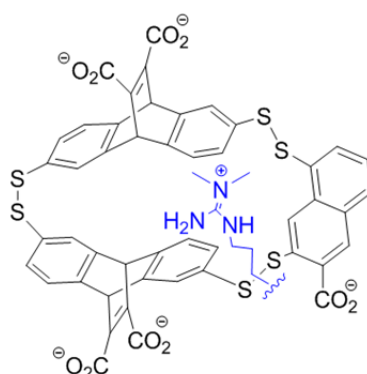
<sup>208</sup> Cheng, C.; Cai, Z.; Peng, X.; Wong, H. J. *Org. Chem.* **2013**, *78*, 8562-8573.

<sup>209</sup> Capici, C.; Gattuso, G.; Notti, A.; Parisi, M. F.; Pappalardo, S.; Brancatelli, G.; Geremia, S. J. *Org. Chem.* **2012**, *77*, 9668-9675.



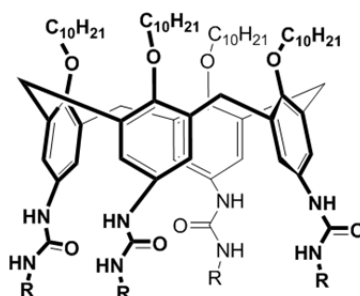
**Figura 2.21.** Calixareno (izquierda) y el complejo que forma con una amina primaria (derecha).

Las interacciones entre el catión amonio y las nubes  $\pi$  de los anillos aromáticos son aparentemente las responsables de la estabilización del complejo. Estas interacciones son también las que se encargan de la formación de los complejos de otros ciclofanos que no presentan la estructura de calixareno, tal como se muestra en la figura 2.22.<sup>210</sup>



**Figura 2.22.** Complejo entre un ciclofano y un catión con estructura de guanidinio estabilizado por interacciones catión- $\pi$ .

Puesto que los calixarenos son capaces de formar asociados con grupos amonio, resulta lógico que se hayan utilizado también para asociar aminoácidos, ya que es suficiente con estabilizar el grupo carboxilo con grupos urea, los cuales son buenos dadores de enlaces de hidrógeno, para que el calixareno se vuelva un buen receptor de aminoácidos. La figura 2.23 muestra un receptor de este tipo.<sup>211</sup>

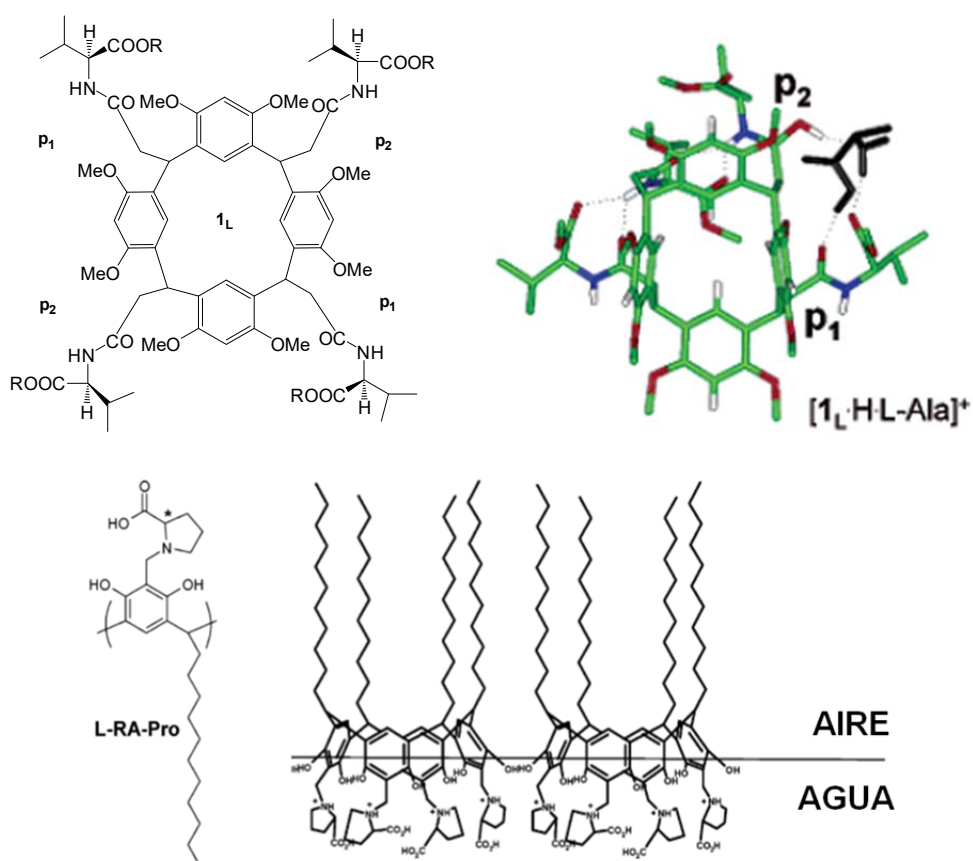


**Figura 2.23.** Receptor de aminoácidos con estructura de calixareno.

<sup>210</sup> James, L. I.; Beaver, J. E.; Rice, N. W.; Waters, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6450-6455.

<sup>211</sup> Castellano, R. K.; Nuckolls, C.; Rebek Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11156-11163.

Similares a los calixarenos son los resorcinarenos, en los que la presencia de más enlaces entre los anillos aromáticos permite obtener receptores más rígidos que, potencialmente, pueden mostrar constantes de asociación mayores. La figura 2.24 muestra (arriba) un resorcinareno<sup>212</sup> que asocia aminas y, debido a su poder para formar complejos con aminas, también consigue asociar aminoácidos y (abajo) un receptor que gracias a las prolina quirales que forman parte de su estructura muestra un buen reconocimiento enantioselectivo para la fenilalanina.<sup>213</sup> En este último caso, el reconocimiento enantioselectivo se produce en la interfase.



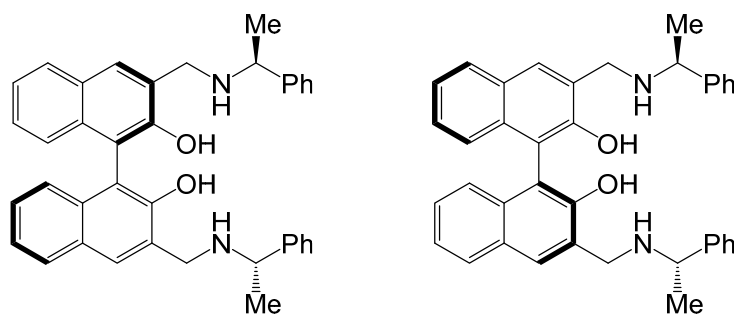
**Figura 2.24.** Receptores moleculares con esqueleto de resorcinareno: (a) receptor (izquierda) y su complejo de inclusión con alanina (derecha) y (b) receptor que genera monocapas capaces de reconocer enantioselectivamente aminoácidos como la fenilalanina.

Otros macrociclos que no presentan los fragmentos anteriores (figura 2.25) también han mostrado también buenos resultados en la asociación de aminoácidos.

<sup>212</sup> Botta, B.; Botta, M.; Filippi, A.; Tafi, A.; Monache, G.; Speranza, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7658-7659.

<sup>213</sup> Shahgaldian, P.; Pielers, U.; Hegner, M. *Langmuir* **2005**, *21*, 6503-6507.

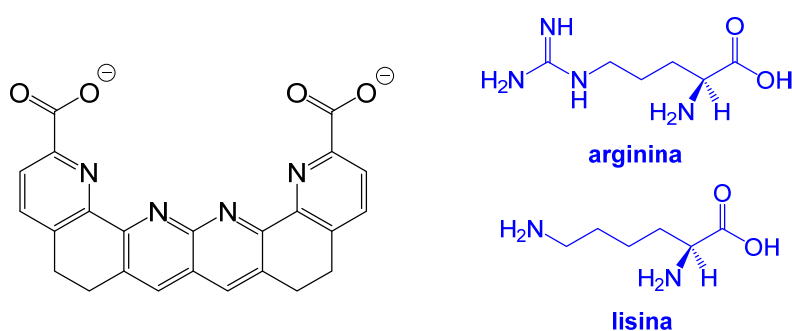




**Figura 2.27.** Receptores básicos para el reconocimiento enantioselectivo de N-derivados de aminoácidos.

Sin embargo, son escasos los receptores para los aminoácidos en su estado natural. En disolución acuosa, los aminoácidos zwitteriónicos se encuentran fuertemente solvatados y, por este motivo, son difíciles de extraer a un disolvente orgánico en el que se pierden la mayoría de los enlaces de hidrógeno que se formaban en el agua. Por este motivo, hemos encontrado un número limitado de receptores en la bibliografía que reconozcan este tipo de compuestos.

Por otro lado, las fuerzas electrostáticas son cruciales en Reconocimiento Molecular. Así, la utilización de receptores con grupos carboxílicos permite reconocer a su vez aminoácidos que presenten cadenas laterales básicas como la arginina y la lisina. La figura 2.28 muestra uno de estos receptores en los que las fuerzas electrostáticas son las principales responsables de la formación del asociado.<sup>217</sup>



**Figura 2.28.** Receptor (izquierda) para los aminoácidos arginina y lisina (derecha).

Actualmente, pueden encontrarse bastantes referencias bibliográficas sobre receptores aniónicos<sup>218</sup> basados en dichas fuerzas y capaces de trabajar en agua, lo cual es un hecho importante para algunas de sus aplicaciones, ya que los medios biológicos son acuosos. Por ejemplo, muchos receptores de carboxilato<sup>219</sup> se basan en grupos amonio.

<sup>217</sup> Bell, T. W.; Khasanov, A. B.; Drew, M. G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14092-14103.

<sup>218</sup> Kataev, E. A.; Müller, C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 137-167.

<sup>219</sup> (a) Fitzmaurice, R. J.; Kyne, G. M.; Douheret, D.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 841-864. (b) Stoikov, I. I.; Agafonova, M. N.; Yakimova, L. S.; Antipin, I. S.; Konovalov, A. I. in *Molecular Recognition*, Chapter 1, Editor: J. A. McEvoy, Nova Science Publishers, **2011**. (c) Schneider, H. J.; Agrawal, P.; Yatsimirsky, A.-K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6777-6800. (d) Shome, M.; Mishra, N. *Ind. J. Adv. Chem. Sci.* **2016**, *4*, 56-67.

En el caso de las aminas macrocíclicas,<sup>220</sup> los resultados obtenidos han sido de gran relevancia, especialmente cuando se emplean grupos guanidinio,<sup>221</sup> los cuales, aparte de combinar el efecto electrostático con dos fuertes enlaces de hidrógeno lineales, presentan la ventaja de que la geometría de estos complejos se puede predecir más fácilmente.

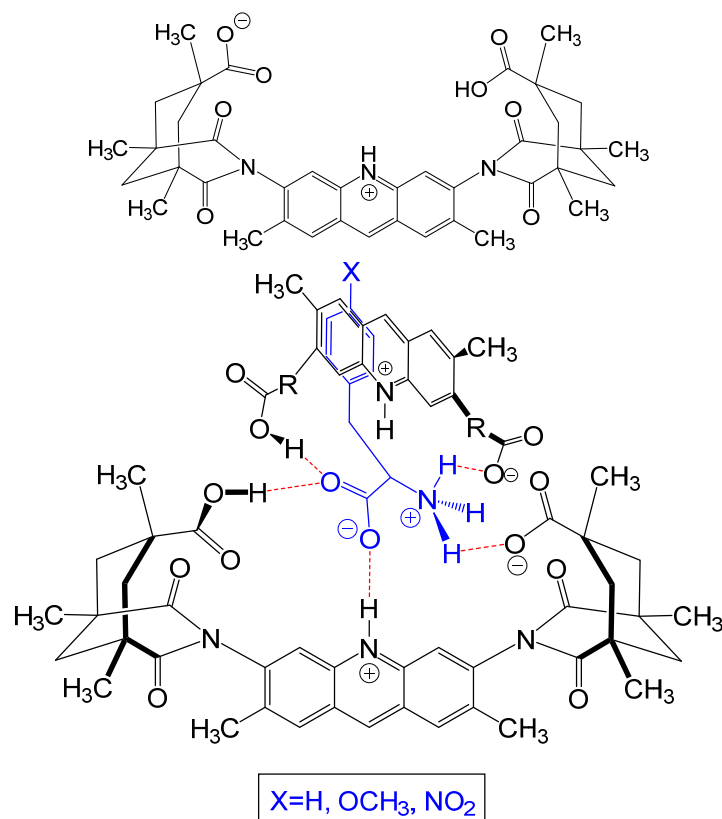
Sin embargo, aunque la utilización de efectos hidrofóbicos o fuerzas electrostáticas genera buenos resultados, en la mayoría de los casos no permite llevar a cabo una predicción satisfactoria de cuál va a ser el enantiómero que se asocie preferentemente. Por el contrario, la utilización de receptores basados en enlaces de hidrógeno facilita mucho esta predicción, debido a que los enlaces de hidrógeno son fuerzas muy direccionales que permiten formar asociados con estructuras rígidas, en los que resulta fácil saber cuál es el enantiómero que encaja mejor en la cavidad.

El primer caso de receptor para aminoácidos en forma zwitteriónica se debe a Rebek (figura 2.29).<sup>206b, 222</sup> Se trata de un receptor que incorpora como espaciador un esqueleto de acridina y que presenta unidades hidrofóbicas, iónicas y aromáticas. Todas estas características favorecen el reconocimiento de aminoácidos que poseen cadenas laterales aromáticas como la fenilalanina, lo que permite su extracción de fases acuosas a pH neutro mediante la formación de un complejo ternario; es decir, dos moléculas de receptor se unen a la molécula de fenilalanina tal y como se muestra en la figura 2.29.

<sup>220</sup> (a) Dietrich, B.; Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M.; Sessions, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1282-1283. (b) Breslow, R.; Rajagopalan, R.; Schwarz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2905-2907. (c) Kimura, E.; Sakonaka, A.; Yatsunami, T.; Kodama, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3041-3045. (d) Hosseini, M. W.; Lehn, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3525-3527. (e) Dhaenens, M.; Lehn, J.-M.; Vigneron, J.-P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1379-1381. (f) Cudic, P.; Vigneron, J.-P.; Lehn, J.-M.; Cesario, M.; Prangé, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2479-2484. (g) Dieng, P. S.; Sirlin, C. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 3334-3348.

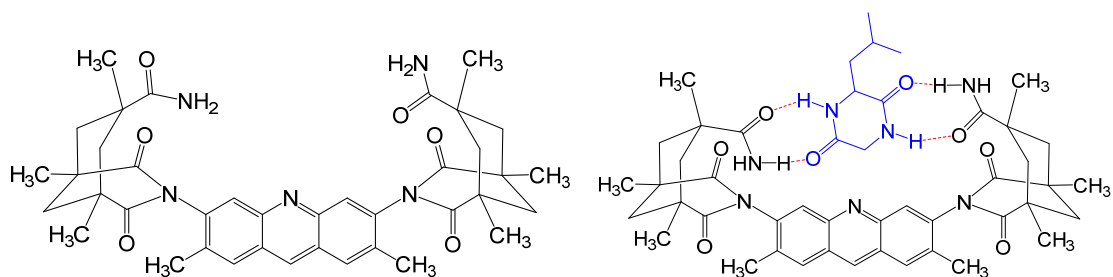
<sup>221</sup> (a) Dietrich, B.; Fyles, T. M.; Lehn, J.-M.; Pease, L. G.; Fyles, D. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 934-936. (b) Müller, G.; Riede, J.; Schmidtchen, F. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1516-1518. (c) Echavarren, E.; Galán, A.; De Mendoza, J.; Salmerón, A.; Lehn, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 685-693. (d) Echavarren, E.; Galán, A.; Lehn, J.-M.; De Mendoza, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4994-4995. (e) Gleich, A.; Schmidtchen, F. P.; Mikulcik, P.; Müller, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 55-57. (f) Kurzmeier, H.; Schmidtchen, F. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3749-3755. (g) Schmidtchen, F. P.; Berger, M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1609-1646. (h) Blondeau, P.; Segura, M.; Perez-Fernandez, R.; De Mendoza, J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 198-210. (i) Gamez, P.; Mooibroek, T. J.; Test, S. J.; Reedijk, J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 435-444. (j) Jadhav, V. D.; Schmidtchen, F. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1077-1087.

<sup>222</sup> (a) Rebek, J.; Marshall, L.; Wollak, R.; Parris, K.; Killoran, M.; Askew, B.; Nemeth, D.; Islam, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7476-7481. (b) Rebek, J.; Askew, B.; Nemeth, D.; Parris, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2432-2434.



**Figura 2.29.** Receptor de Rebek y complejo ternario que forma con la fenilalanina.<sup>222d</sup>

Además, la diamida derivada de este receptor (figura 2.30) ha proporcionado buenos resultados en la asociación de dicetopiperacinas mediante la formación de un complejo binario. Resulta evidente la idea de que estando los aminoácidos en su forma zwitteriónica se van a producir interacciones electrostáticas con el receptor, pero hay que tener también en cuenta la existencia de interacciones por enlaces de hidrógeno.



**Figura 2.30.** Receptor para dicetopiperacinas que muestra una magnífica enantioselectividad para estos derivados de aminoácidos.<sup>222a</sup>

La gran ventaja del modelo de Rebek es que resulta fácil comprender el motivo de la gran enantioselectividad que presenta su receptor. Las dicetopiperacinas ópticamente activas presentan los dos sustituyentes del mismo lado de la molécula, de tal forma que estos sustituyentes se alejan del cuerpo del complejo en uno de los enantiómeros, obteniéndose un complejo fuerte, mientras que en el otro enantiómero chocan con el cuerpo del complejo, debilitándolo.

En este sentido, otros receptores que han dado buenos resultados son los guanidinos de Mendoza.<sup>221d, 223</sup> El receptor de este autor se adapta a un modelo de tres puntos<sup>224</sup> combinando un grupo guanidinio que asocia al carboxilato del aminoácido (interacción electrostática y enlace de hidrógeno) con un aza-éter corona que asocia el amonio (los éteres corona son buenos complejantes de cationes por formación de enlaces de hidrógeno). Además, se consigue una selectividad adicional hacia aminoácidos con anillos aromáticos por la interacción de tipo  $\pi$ -stacking de la cadena lateral aromática del aminoácido con el anillo de naftaleno del receptor (tercer punto de anclaje). La figura 2.31 muestra uno de estos receptores desarrollados por J. de Mendoza.

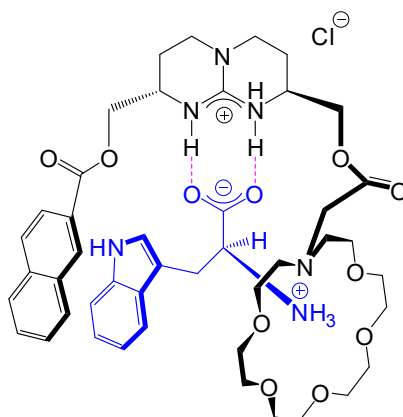


Figura 2.31. Complejo entre el receptor de J. de Mendoza y el triptófano.

Otro caso interesante es el receptor de Liu (figura 2.32),<sup>225</sup> pues en este caso, la estabilización no se consigue por enlaces de hidrógeno ni por interacciones electrostáticas, sino por interacciones de London con el interior de la ciclodextrina. En particular, esta ciclodextrina es capaz de discriminar entre los enantiómeros de la leucina, favoreciendo la asociación de la *L*-leucina en un factor de 33.

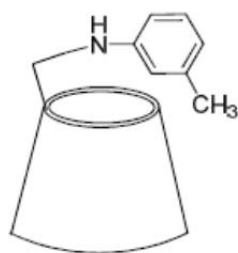


Figura 2.32. Receptor molecular con estructura de ciclodextrina que discrimina entre los enantiómeros de la leucina.

<sup>223</sup> (a) Galan, A.; Andreu, D.; Echavarren, A.; Prados, P.; De Mendoza, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1511-1512. (b) Breccia, P.; Van Gool, M.; Pérez-Fernández, R.; Martín-Santamaría, S.; Gago, F.; Prados, P.; De Mendoza, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8270-8284. (c) Lu, G.; Liu, F.; He, W.; Wang, Z.; Hu, H.; Prados, P.; De Mendoza, J. *Chin. J. Chem.* **2010**, *17*, 508-515.

<sup>224</sup> Ogston, A. G. *Nature* **1948**, *162*, 963.

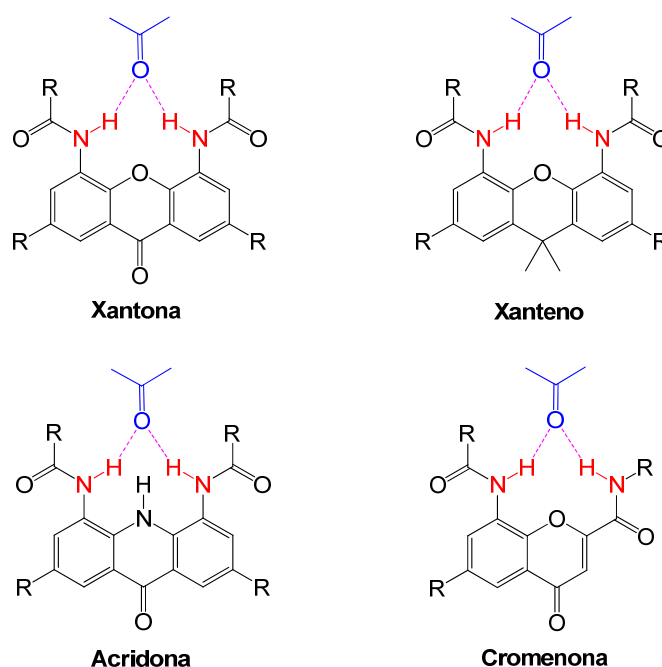
<sup>225</sup> Liu, Y.; Han, B.; Li, B.; Zhang, Y.; Zhao, P.; Chen, Y.; Wada, T.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1444-1454.



De manera general, muchos compuestos que presentan en su estructura grupos dadores como fenoles, amidas, ureas o tioureas y que, por lo tanto, son capaces de formar enlaces de hidrógeno con los carboxilatos,<sup>226</sup> pueden actuar como receptores de aminoácidos.

### 1.3. ANTECEDENTES EN NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN

En nuestro grupo de investigación ya hemos desarrollado receptores moleculares enantioselectivos para aminoácidos. Los asociados que se forman se basan esencialmente en la formación de enlaces de hidrógeno entre el huésped y el receptor, el cual presenta una geometría parecida a la del agujero oxianiónico de las enzimas. Estos análogos de agujero oxianiónico muestran distancias entre los dadores de enlaces de hidrógeno próximas a 4,3 Å, que es una distancia similar a la que suelen exhibir los NHs de las enzimas que presentan este tipo de estructura.<sup>48a-d, 49e-f</sup> Algunos de estos esqueletos se indican en la figura 2.33.

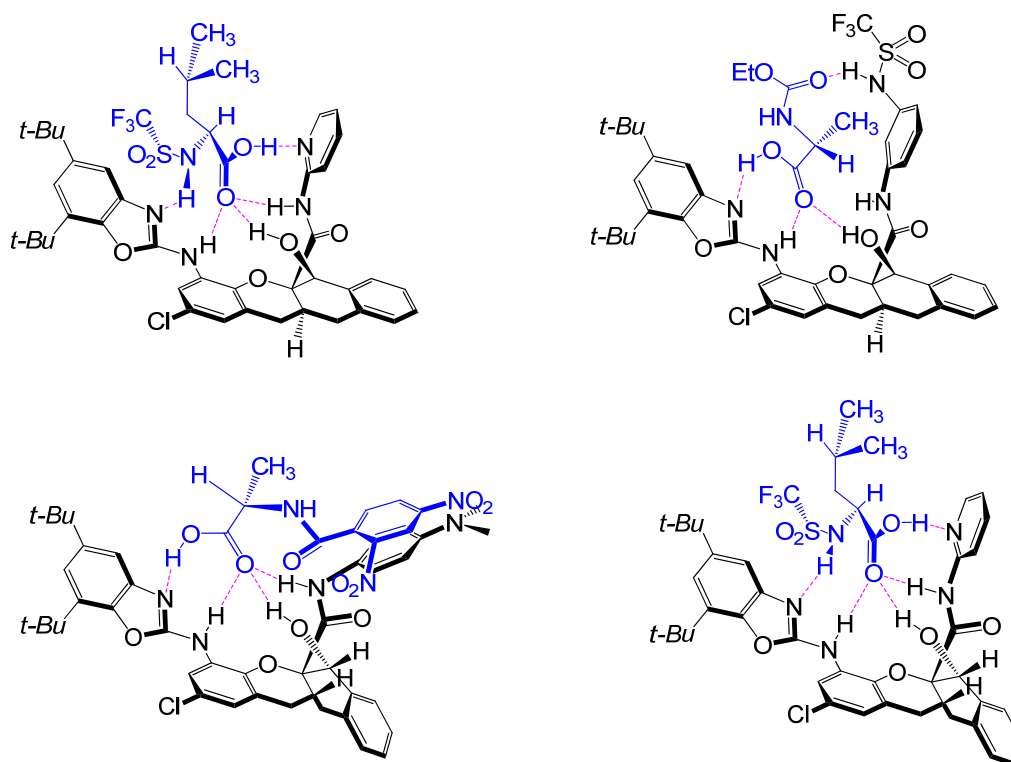


**Figura 2.33.** Esqueletos utilizados en nuestro grupo de trabajo para simular el agujero oxianiónico de una enzima.

Aunque los esqueletos anteriores han dado buenos resultados en la asociación de ácidos, amidas, lactonas y, en general, de compuestos carbonílicos, son receptores planos en los que no resulta fácil reproducir la estructura tridimensional de una enzima. Por este motivo, hemos intentado desarrollar estructuras que simulen los agujeros oxianiónicos de las enzimas

<sup>226</sup> (a) Kyne, G. M.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; De Mendoza, J.; Kilburn, J. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, *1*, 1258-1263. (b) Roussel, C.; Roman, M.; Andreoli, F.; del Rio, A.; Faure, R.; Vanthuyne, N. *Chirality* **2006**, *18*, 762-771. (c) Liu, H.-L.; Zhu, H.-P.; Hou, X.-L.; Pu, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4172-4175. (d) Jung, H.; Nandhakumar, R.; Yoon, H.; Lee, S.; Kim, S. M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1289-1294. (e) Kondo, S.; Nagamine, M.; Karasawa, S.; Ishihara, M.; Unno, M.; Yano, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 943-950. (f) Ghosn, M. W.; Wolf, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6799-6803.

sobre un esqueleto tridimensional. En este sentido, el esqueleto del benzoxanteno<sup>154, 227</sup> mostrado en la figura 2.34 ha resultado muy adecuado para discriminar enantioselectivamente entre los enantiómeros de varios huéspedes ya que presenta una geometría ideal, mostrando dos caras completamente distintas en la molécula y siendo capaz, gracias a ello, de lograr extracciones enantioselectivas con preferencias superiores a 10:1 para uno de los enantiómeros.

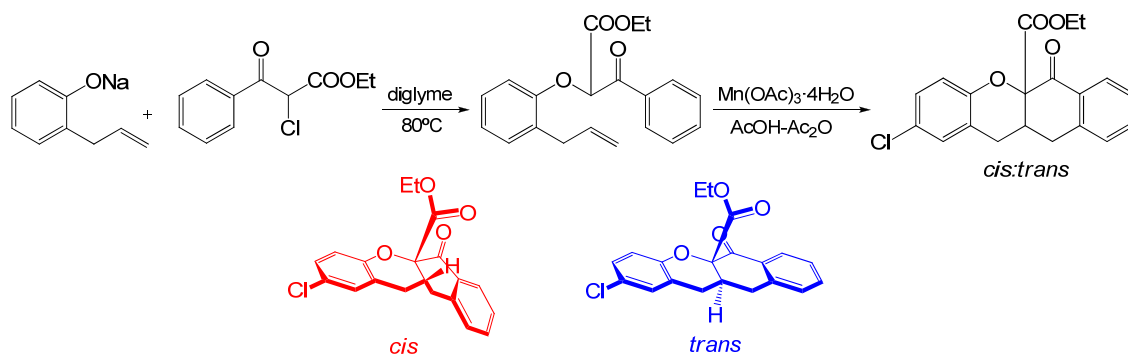


**Figura 2.34.** Receptores con esqueleto de *cis* y *trans* benzoxanteno y sus complejos con derivados de aminoácidos.

La enantioselectividad de estos receptores es fácil de explicar, ya que gracias a la formación de cuatro enlaces de hidrógeno entre el receptor y el sustrato se genera un asociado rígido en el que la cadena lateral del aminoácido encuentra espacio sólo en el asociado fuerte, mientras que experimenta repulsiones estéricas en el débil.

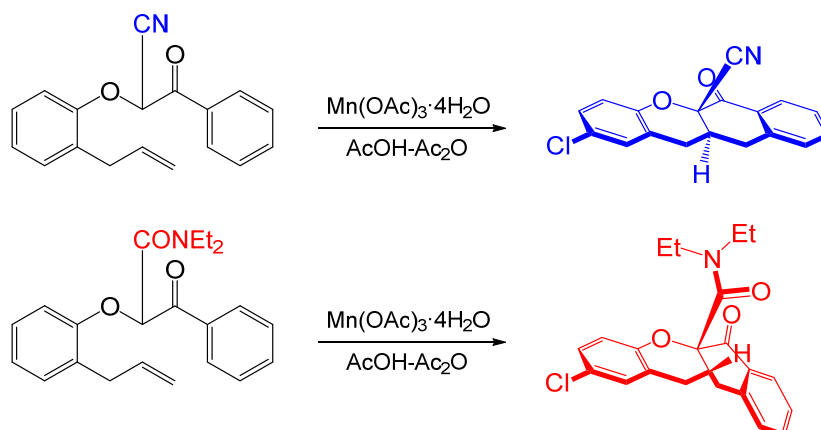
Sin embargo, los receptores con esqueleto de benzoxanteno son difíciles de sintetizar en grandes cantidades. El problema radica en que se obtienen a través de una doble ciclación radicalaria promovida por manganeso III, que genera la mezcla 1:1 de los dos posibles estereoisómeros con fusiones *cis* y *trans* entre los anillos (figura 2.35).

<sup>227</sup> (a) Pérez, E. M.; Oliva, A. I.; Hernández, J. V.; Simón, L.; Morán, J. R.; Sanz, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5853-5856. (b) 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. (c) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Chem. Commun.* **2004**, 426-427. (d) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1698-1702. (e) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Ruiz-Valero, C.; Morán, J. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6883-6885. (f) Oliva, A. I.; Simón, L.; Muñiz, F. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3755-3762.



**Figura 2.35.** Preparación de los receptores con esqueleto de benzoxanteno donde se muestra la obtención de los dos posibles estereoisómeros en el proceso de ciclación oxidativa.

Aunque se han intentado favorecer tanto las estructuras de tipo *cis* como *trans* durante el proceso de ciclación, el resultado siempre ha sido negativo ya que, o bien se obtenían las mezclas 1:1, o bien, modificando los sustratos, se generaban mezclas complejas de difícil análisis, tal como se muestra en la figura 2.36.

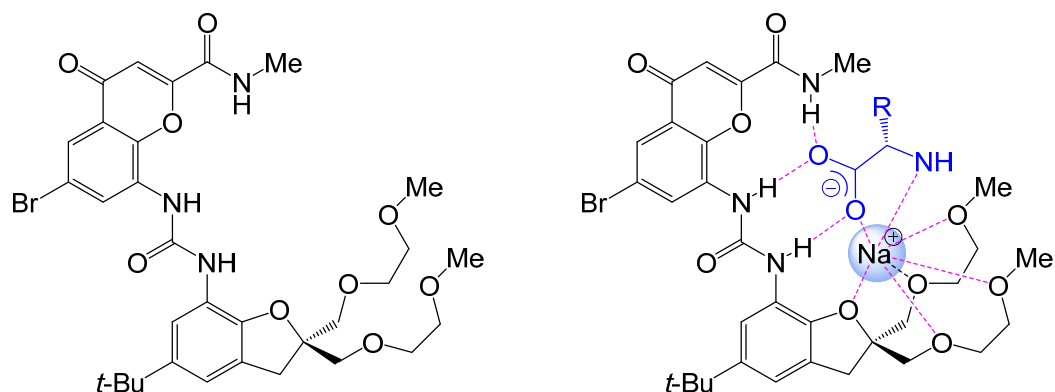


**Figura 2.36.** Experimentos llevados a cabo para la obtención de benzoxantenos con una única estereoquímica en la fusión de los anillos.

Por otra parte, la asociación de los aminoácidos en su forma natural, que debe tener muchas más aplicaciones que la asociación de derivados artificiales, ha sido especialmente difícil. El problema es que, como ya se ha comentado anteriormente, los aminoácidos son extraordinariamente hidrófilos y muy insolubles en disolventes orgánicos, por lo que la asociación en un medio como el cloroformo está muy desfavorecida.

Ninguno de los receptores mostrados anteriormente es capaz de extraer aminoácidos zwitterionicos del agua a una disolución de cloroformo. El problema fundamental radica en que estos receptores son eficientes como dadores de enlace de hidrógeno y por ello deben asociar bien el carboxilato del aminoácido, pero no son adecuados para la asociación del grupo amonio primario del aminoácido. La consecuencia es que el aminoácido prefiere seguir solvatado en la fase acuosa.

Para mejorar la afinidad de estos receptores por el grupo amonio del aminoácido, se intentaron incluir aminas o poliéteres en el esqueleto. Es el caso del receptor que se muestra en la figura 2.37,<sup>228</sup> el cual presenta un esqueleto de benzofurano funcionalizado con dos poliéteres y que resultó ser útil como receptor de sales sódicas de ácidos y aminoácidos lipófilos.



**Figura 2.37.** Receptor sintetizado en nuestro grupo y complejo formado con una sal sódica de un aminoácido.

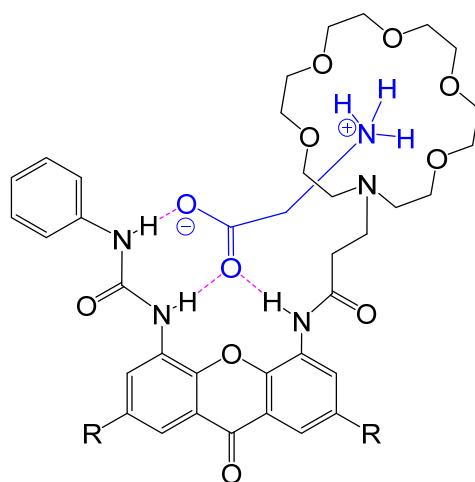
Sin embargo, la presencia de los dos grupos éter con libre rotación supone un inconveniente debido a que la existencia de tantos grados de libertad y reducida rigidez del receptor contribuyen a aumentar el coste entrópico relacionado con la asociación<sup>229</sup> además de favorecer la adaptación del receptor para asociar ambos enantiómeros, por lo que con este receptor no se consiguió la asociación de aminoácidos en su estado zwitteriónico. Por otro lado, para el problema que nos ocupa, ambos poliéteres son equivalentes y sería necesario introducir un rasgo diferenciador entre ellos para crear un receptor enantioselectivo.

La introducción de un éter corona en el receptor sí que condujo a mejores resultados debido a que este grupo es capaz de asociar el grupo amonio del aminoácido de forma muy eficiente. Así, el receptor de la figura 2.38 sí es capaz de extraer aminoácidos zwitteriónicos del agua al cloroformo gracias a las dos cavidades que presenta, una adecuada para el carboxilato y otra para el grupo amonio.<sup>230</sup>

<sup>228</sup> Pérez Payán, M<sup>a</sup> N. "Síntesis de receptores de sales sódicas y potásicas de carboxilatos", *Trabajo de Grado*, Universidad de Salamanca, **1994**.

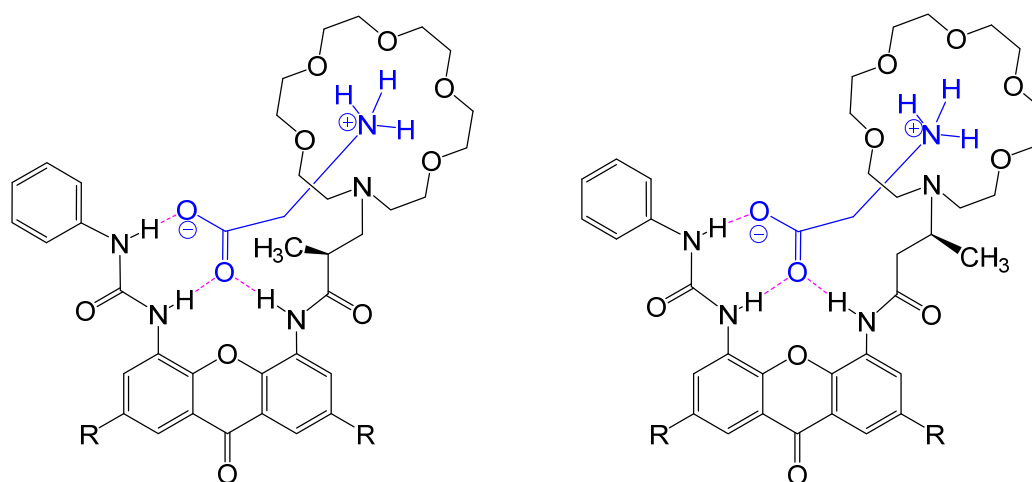
<sup>229</sup> Steed, J. W.; Atwood, J. L. in *Supramolecular Chemistry*, 2<sup>a</sup> ed.; John Wiley & Sons: Chichester, **2009**.

<sup>230</sup> Hernández, J.; Muñiz, F.; Oliva, A.; Simón, L.; Pérez, E.; Morán, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6983-6985.



**Figura 2.38.** Receptor molecular desarrollado en nuestro laboratorio que permite la extracción de aminoácidos del agua al cloroformo.

Sin embargo, el receptor de la figura anterior no es capaz de diferenciar entre los enantiómeros de una mezcla racémica de aminoácidos, ya que no presenta centros quirales. Para conseguir esta discriminación, se intentaron incluir centros quirales en la molécula, pero el resultado fue que la presencia de grupos más voluminosos en el espaciador entre el xanteno y el éter corona suponía tal disminución de la afinidad por el aminoácido, que el receptor ya no era capaz de extraer este huésped de la fase acuosa (figura 2.39).



**Figura 2.39.** Receptores moleculares quirales que presentan el éter corona, pero que no tienen suficiente afinidad para extraer los aminoácidos zwitterionicos del agua al cloroformo.

Recientemente se ha sintetizado un receptor tripodal (figura 2.40) que presenta en su estructura un agujero oxianiónico y que incorpora un anillo en el esqueleto de benzofurano de tal modo que se introduce asimetría en la molécula.<sup>231</sup>

<sup>231</sup> Fuentes de Arriba, Á. L.; Gómez Herrero, A.; Rubio, O. H.; Monleón, L. M.; Simón, L.; Alcázar, V.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 493-501.

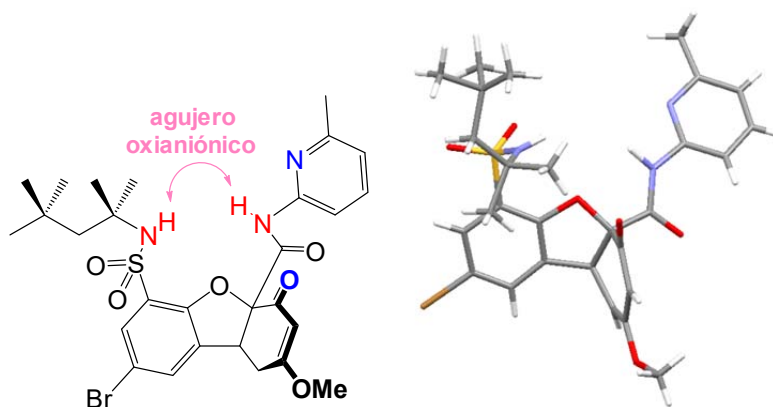


Figura 2.40. Receptor tripodal sintetizado en nuestro grupo.

El receptor enantioméricamente puro se ha empleado en la extracción enantioselectiva de derivados de aminoácidos alcanzando relaciones enantioméricas moderadas con preferencias de 2,5:1 para uno de los enantiómeros.

En un intento de mejorar los resultados obtenidos, se diseñaron dos nuevos receptores basados en las premisas anteriores.

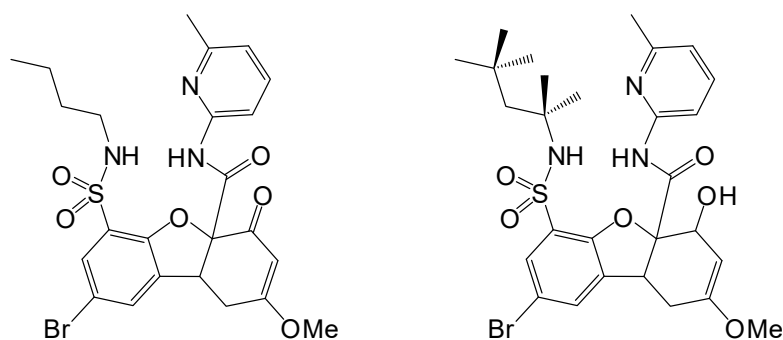
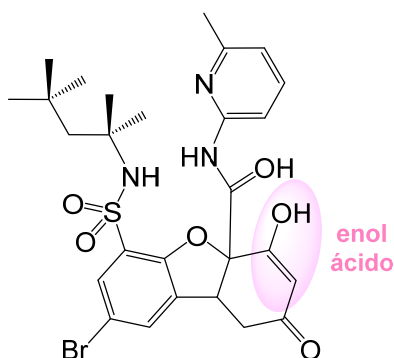


Figura 2.41. Nuevos receptores sintetizados en nuestro grupo.

En el primero de ellos (figura 2.41, izquierda), la sustitución del grupo *t*-octilo por un butilo no produjo mejoras en las constantes de asociación relativas, por lo que parece que el impedimento estérico del grupo *t*-octilo es necesario para que exista un buen reconocimiento enantioselectivo. En el segundo (figura 2.41, derecha), la reducción de la cetona permite generar un grupo hidroxilo capaz de establecer más enlaces de hidrógeno con el huésped. Sin embargo, los valores obtenidos para las constantes relativas de asociación no fueron muy elevados.

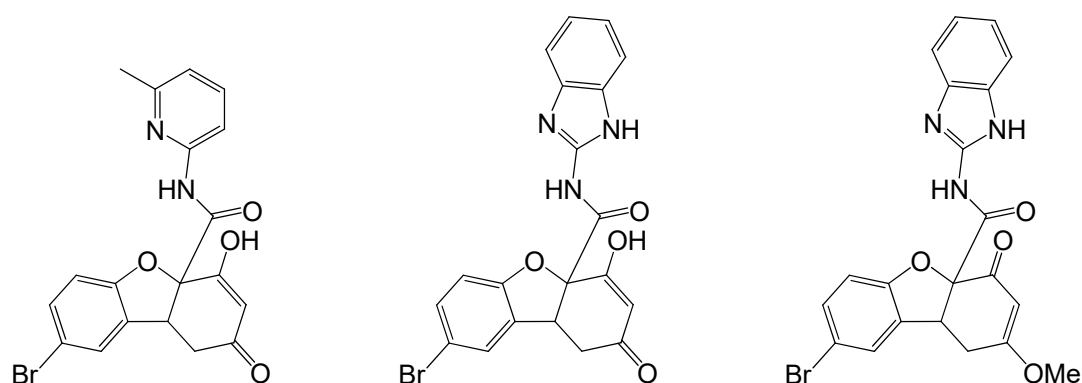
Sí que resultó mucho más interesante la obtención del receptor enólico de la figura 2.42, puesto que al poseer este grupo una acidez similar a la de un ácido carboxílico, permite establecer interacciones mucho más fuertes. Además, ofrece la posibilidad de llevar a cabo su separación enantioselectiva por extracción líquido-líquido con aminoalcoholes quirales o por cristalización con aminas quirales como la cinchonina. Una vez resuelta su mezcla racémica, dicho receptor ha mostrado interesantes propiedades en la extracción enantioselectiva de derivados de aminoácidos, con preferencias cercanas a 4:1.



**Figura 2.42.** Receptor para agonistas y antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos.

Además, este receptor ha mostrado una buena selectividad enantiomérica en la extracción enantioselectiva de  $\beta$ -adrenérgicos comerciales,<sup>232</sup> siendo capaz de discriminar entre los enantiómeros de la mezcla racémica de dichos compuestos. En concreto, la selectividad más alta encontrada para este tipo de compuestos ha mostrado un valor de 13,9 para el bambuterol.

Aprovechando el conocimiento adquirido de los receptores derivados de benzofurano, se sintetizaron nuevos compuestos derivados de los anteriores.



**Figura 2.43.** Receptores sintetizados en nuestro grupo.

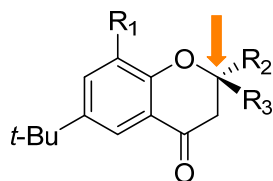
La existencia del grupo enólico en la molécula nos permitió realizar la resolución de la mezcla racémica de los receptores por cristalización con cinchonidina. Afortunadamente, obtuvimos cristales de calidad suficiente para su análisis por difracción de rayos X, lo que nos ha permitido conocer su estructura exacta, así como su configuración absoluta.

La forma enólica del receptor que contiene la unidad de benzimidazol (figura 2.43, centro) 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.<sup>233</sup>

<sup>232</sup> Fuentes de Arriba, Á. L.; Simón, L.; Rubio, O. H.; Monleón, L. M.; Alcázar, V.; Sanz, F.; Raposo, C. A.; Morán, J. R. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12582-12585.

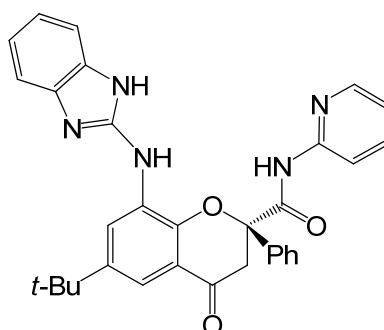
<sup>233</sup> Fuentes de Arriba, Á. L.; Rubio, O. H.; Simón, L.; Alcázar, V.; Monleón, L. M.; Sanz, F.; Morán, J. R. *Tetrahedron: Asymm.* **2017**, *28*, 819-823.

Paralelamente, se ha desarrollado un nuevo esqueleto con estructura de cromanona que presenta un centro quiral en la zona en la que se forma el asociado (figura 2.44).



**Figura 2.44.** Esqueleto de fenilcromanona que puede permitir la asociación enantioselectiva de aminoácidos por presentar un centro quiral en su estructura.

Sobre el esqueleto de fenilcromanona, se incluyeron un aminobencimidazol y una amidopiridina, ambos grupos muy activos en la formación de enlaces de hidrógeno y que prometían la asociación de derivados de aminoácidos (figura 2.45).<sup>234</sup>



**Figura 2.45.** Receptor con estructura de fenilcromanona que permite la asociación de derivados de aminoácidos.

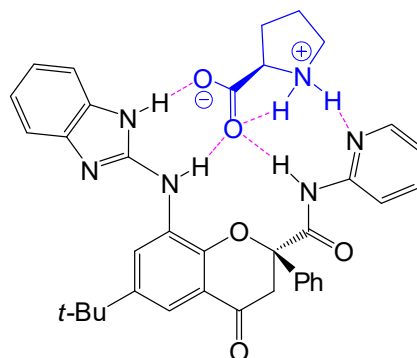
El receptor se sintetizó en su forma racémica y se confirmó que asociaba carbamoil derivados de aminoácidos, mostrando pequeñas discriminaciones quirales. También se ensayó la asociación de aminoácidos zwitteriónicos, comenzando con fenilalanina y leucina, debido a que son los aminoácidos más lipófilos. Los experimentos se llevaron a cabo añadiendo los dos aminoácidos enantioméricamente puros a la disolución del receptor en deuterocloroformo. Sin embargo, los resultados fueron siempre negativos, dado que la afinidad del aminoácido por el receptor era insuficiente para que prefiriese la formación del asociado a su propia estructura cristalina. Se llevó a cabo también la adición a la disolución del receptor de disoluciones saturadas de los dos aminoácidos anteriores enantioméricamente puros para estudiar la posible extracción de la fase acuosa a la del cloroformo, pero tampoco se consiguió este objetivo.

Los resultados fueron mejores con prolina. Este aminoácido presenta un grupo amino secundario y, por este motivo, resulta más adecuado para la cavidad del receptor. La *L*-prolina sí que se extrajo de la disolución acuosa al cloroformo, observándose en el espectro de RMN <sup>1</sup>H el desdoblamiento de las señales del receptor debido a la formación de dos complejos

<sup>234</sup> Romero Arenas, A. "Receptores quirales con estructura de cromo para el reconocimiento enantioselectivo de  $\alpha$ -aminoácidos" *Trabajo de Grado*, Universidad de Salamanca, 2015.



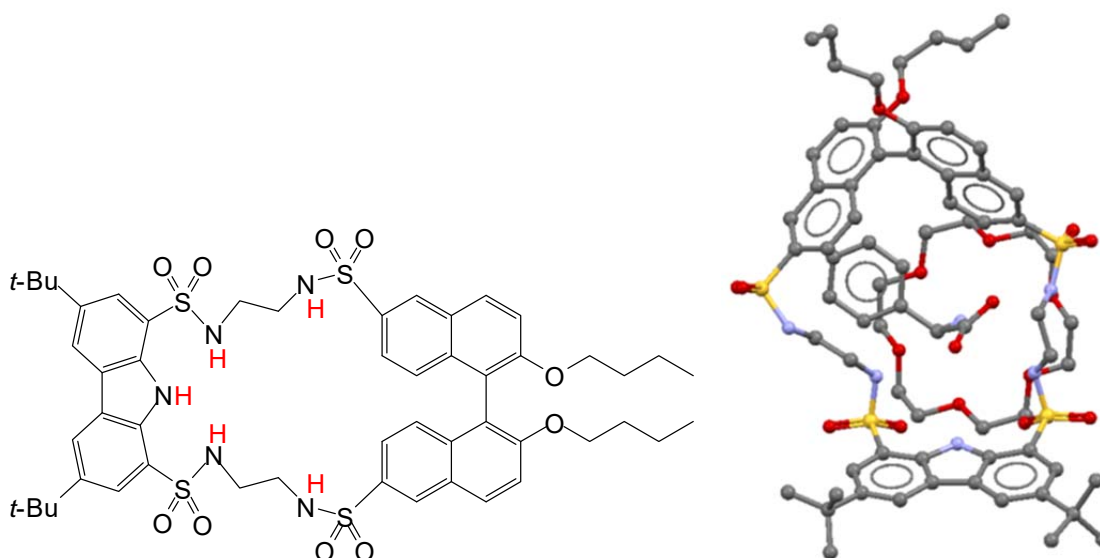
diastereoméricos. La figura 2.46 muestra la estructura que esperamos para el asociado entre la prolina y el receptor.



**Figura 2.46.** Estructura propuesta para el asociado entre la prolina y el receptor con el aminobenzimidazol.

Pese a los prometedores resultados obtenidos con el receptor anterior en la asociación de la prolina, no consideramos adecuado continuar estudiando este compuesto. El motivo fundamental resultó ser el elevado precio de su síntesis. El clorobenzimidazol que se requiere para preparar este receptor cuesta 23 euros/gramo. Este es un precio muy elevado teniendo en cuenta que el resto de la síntesis transcurría con un rendimiento bajo, debido a la etapa de la introducción de la aminopiridina, que se obtenía con un rendimiento de solo el 13%.

Otro compuesto que ha mostrado resultados prometedores es el caso de un receptor quiral con la estructura macrocíclica que se muestra en la figura 2.47.<sup>235</sup>



**Figura 2.47.** Receptor macrocíclico enantioselectivo para la fenilglicina y estructura de rayos X del complejo ternario correspondiente en presencia de éter corona

<sup>235</sup> García Turiel, M. "Receptores carbazólicos con funciones sulfonamida para la asociación de aniones", *Trabajo de Grado*, Universidad de Salamanca, 2013.



### Un receptor molecular selectivo para la alanina zwitteriónica

Omayra H. Rubio, Rachid Taouil, Francisco M. Muñiz, Laura M. Monleón, Luis Simón, Francisca Sanz, Joaquín R. Morán.

*Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 477-485.

**Resumen:** *En este trabajo se ha sintetizado un receptor molecular uniendo un aza-éter corona a un esqueleto de cromano el cual simula el agujero oxianiónico de las enzimas. Con este receptor se ha conseguido formar un complejo apolar con la alanina zwitteriónica a través de la formación de hasta siete enlaces de hidrógeno. Este complejo permite la extracción de la alanina desde una fase acuosa a otra orgánica formada por cloroformo. Paralelamente, se ha probado la extracción de otros aminoácidos observando que se extraen poco o nada de la fase acuosa. Debido a la naturaleza quiral del receptor, se produce la extracción enantioselectiva de la alanina en disolución acuosa al cloroformo. El estudio de rayos X combinado con los efectos anisotrópicos, los estudios NOE y de dicroísmo circular han permitido determinar la configuración absoluta tanto del complejo fuerte como del complejo débil. Los estudios de modelización también avalan estas estructuras. La presencia del agujero oxianiónico en la estructura se ha confirmado mediante el estudio de rayos X.*

La preparación del receptor **1** se muestra en el esquema 1. La disolución del mismo en metanol en presencia de *L*-alanina permite la obtención de cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X, observando que ambos complejos diastereoméricos se encuentran en una proporción 1:1 formando un cuasi-racemato. Mientras que el (*S*)-receptor aloja al grupo metilo de la cadena lateral del aminoácido en la cavidad formada por el éter corona y el aminofenilo, el (*R*)-receptor aloja a este grupo metilo junto a la metilamida del receptor. Un estudio similar con *D,L*-alanina condujo a cristales en los que el (*S*)-receptor se combina con *L*-alanina y el (*R*)-receptor lo hace con *D*-alanina. La cristalización del receptor racémico con glicina mostró una estructura similar a la que posee el complejo fuerte con la alanina. Los estudios de difracción de rayos X muestran que el impedimento estereo existente desestabiliza el complejo débil que se forma.

La resolución de la mezcla racémica del receptor se llevó a cabo mediante cromatografía preparativa impregnando la sílice con una disolución acuosa diluida de *L*-alanina y las medidas de poder rotatorio y dicroísmo circular realizadas con las dos muestras separadas obtenidas confirmaron que la separación se había llevado a cabo correctamente.

La selectividad del receptor por la alanina se confirmó a partir de un estudio de extracción en el que se añadía una disolución del mismo en cloroformo a una disolución acuosa saturada con alanina racémica y otros aminoácidos.

Para corroborar la preferencia de la cavidad del receptor por el metilo de la alanina, se preparó un receptor análogo que carecía de la unidad de éter corona y se realizó un estudio de selectividad similar al anterior, obteniendo en este caso resultados negativos.





Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 477

## A molecular receptor selective for zwitterionic alanine†

Omayra H. Rubio,<sup>a</sup> Rachid Taouil,<sup>a</sup> Francisco M. Muñiz,<sup>\*b</sup> Laura M. Monleón,<sup>a</sup> Luis Simón,<sup>c</sup> Francisca Sanz<sup>d</sup> and Joaquín R. Morán<sup>a</sup>

A molecular receptor has been synthesized joining an aza-crown ether with a chiral chromane which mimics the oxyanion hole of the enzymes. With this receptor an apolar host–guest complex with zwitterionic alanine has been achieved through the formation of up to seven H-bonds. This complex allows the extraction of aqueous alanine to a chloroform phase, while other natural amino acids are poorly extracted or are not extracted at all. Due to the chiral nature of the receptor, enantioselective extraction from the aqueous alanine solution to a chloroform phase takes place. X-Ray analysis combined with anisotropic effects, NOE and CD studies revealed the absolute configuration of both strong and weak complexes. Modelling studies also support the proposed structures. The presence of an oxyanion-hole motif in this structure was corroborated by X-ray diffraction studies.

Received 13th October 2016,  
Accepted 30th November 2016

DOI: 10.1039/c6ob02237e

www.rsc.org/obc

### Introduction

Amino acids are scientifically and technically important compounds. Despite being small molecules, they are essential in nature as building blocks of biological molecules and as a source for chirality and molecular recognition.<sup>1</sup> They are also attractive guests,<sup>2</sup> since they are able to experience many H-bonds due to the large functional group density they exhibit. Natural amino acids in their zwitterionic state are highly polar compounds. Hydrogen-bond formation strongly stabilizes the charges in the amino acid groups, yielding good water solubility. On the contrary, they show low solubility in organic solvents, which lack H-bond donor abilities. Therefore, the association of amino acids in a low polarity organic solvent is a challenging issue. Accordingly, most of the enantioselective receptors for amino acids found in the literature associate amino acid derivatives and not the natural zwitterionic amino acid. Nevertheless, the literature shows many ingenious receptors for amino acids in the supramolecular chemistry<sup>3</sup> of

natural products and in water-soluble receptors.<sup>4</sup> Our group has also been successful in the preparation of several receptors for both zwitterionic amino acids and their derivatives.<sup>5</sup>

The three-point interaction model<sup>6</sup> implies that chiral recognition requires the establishment of at least three non-equivalent interactions between the two molecules involved. In the case of zwitterionic amino acids, the carboxylate group provides the first binding site.<sup>7</sup> The recognition of the ammonium function provides the second anchoring point to the receptor. Crown ethers have been extensively used for their ability to bind ammonium cations, and many synthetic receptors capable of associating amino acids in organic apolar solvents incorporate such ethers combined with H-bond donors.<sup>8,9</sup> The third point may come from a steric interaction due to the amino acid side chain.<sup>8a,b,n</sup>

In this paper, a chromane fragment including different substituents capable of forming H-bonds (Fig. 1) is linked with an

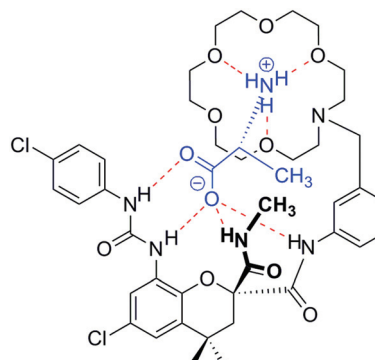


Fig. 1 Structure of the associate of receptor 1 with zwitterionic alanine.

<sup>a</sup>Organic Chemistry Department, University of Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, 37008 Salamanca, Spain

<sup>b</sup>Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemical Sciences, University of Concepción, Edmundo Larenas 129, PO Box 160-C, Concepción, Chile.  
E-mail: muno\_iz@yahoo.es

<sup>c</sup>Engineering Chemistry Department, University of Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, 37008 Salamanca, Spain

<sup>d</sup>X-Ray Diffraction Service, University of Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, 37008 Salamanca, Spain

† Electronic supplementary information (ESI) available: NMR, IR and HMR spectra, X-ray diffraction data and modelling studies. CCDC 1502523–1502525. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c6ob02237e

aza-18-crown-6 ether to provide a molecular receptor **1**, which forms an oxyanion hole for the association of zwitterionic amino acids and a small cavity suitable to be filled with the methyl group of an alanine side chain.

Despite being a non-essential amino acid, alanine is of great importance in the diet, since it can regulate the amount of glucose<sup>10</sup> in the blood.<sup>11</sup> L-Alanine supplements are used in cases of hypoglycaemia to prevent the organism from suffering low blood sugar or insulin shocks and. Alanine supplements in the diet may also improve health.<sup>12</sup>

## Results and discussion

The structure of receptor **1** is shown in Fig. 1. Modelling studies<sup>13</sup> suggest the formation of four H-bonds with the amino acid carboxylate group, while three more H-bonds stabilize the ammonium group inside the aza-crown ether cavity.

The preparation of receptor **1** was carried out using *p*-chlorophenol and dimethyl chloromalonate as shown in Scheme 1. Phenoxy malonate **3** obtained from the reaction of these two compounds was then alkylated with chloroisobutene. The olefin, compound **4**, cyclizes with Eaton's reagent<sup>14</sup> to provide the chromane skeleton **5**.

Nitration, reduction and treatment of the resulting amine with chlorophenyl isocyanate yield the crucial H-bond donors of the urea moiety. Monohydrolysis of the malonate in compound **7** followed by coupling of the acid with 3-aminobenzyl alcohol using the anhydride method yield benzyl alcohol (compound **9**), which undergoes aminolysis with methylamine.

The resulting methylamide **10** experiences a significant change in the urea conformation, which can be detected in its <sup>1</sup>H NMR spectrum due to the strong shielding of the H-7

proton, which moves from 7.51 ppm in the ester **9** to only 6.49 ppm in the methylamide **10** (Fig. 2).

The benzyl alcohol, once transformed in the chloride with thionyl chloride, can be linked with the aza-crown ether to yield the expected receptor **1**. It has not been possible to crystallize the free receptor **1**. However, the purification of this compound can be easily achieved once dissolved in methanol after the addition of L-alanine.

The <sup>1</sup>H NMR spectrum of this mixture in deuterated methanol showed initially the splitting of the receptor **1** signals, due to the formation of two diastereomeric complexes. After a few minutes, the signals of both compounds disappeared due to its precipitation and only the impurities could be detected. After filtering, the crystals show a sharp melting point at 220 °C. Nevertheless, the <sup>1</sup>H NMR spectrum in deuterated chloroform reveals the presence of the two diastereomeric complexes in a 1/1 ratio. In the spectrum of this mixture, all eight NHs show up as different signals, which we were able to assign with the COSY and ROESY spectra (see the ESI†).

Crystallization from chloroform/methanol mixtures provided crystals suitable for X-ray analysis (Fig. 3).

The structure obtained in the X-ray study showed the presence of both diastereomeric complexes in the crystal in a 1/1 ratio forming a quasi-racemate in which both enantiomers of

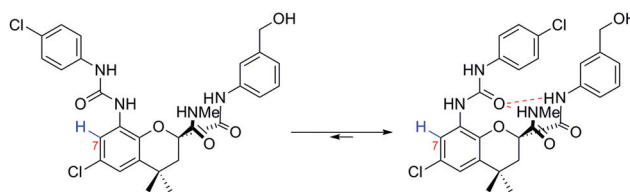
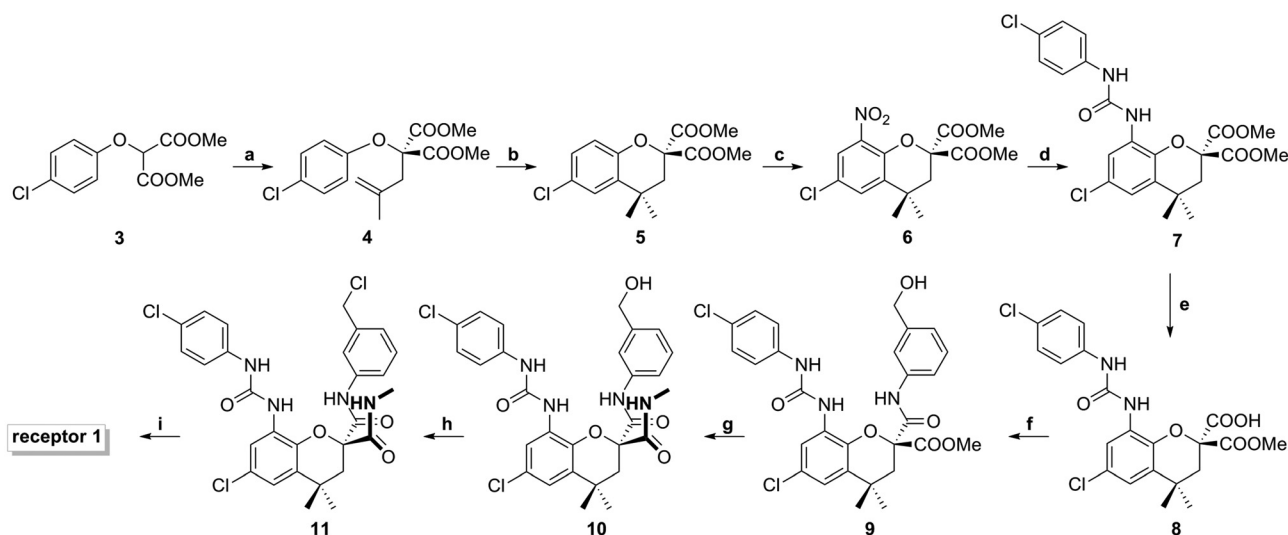


Fig. 2 Conformational equilibrium in the methylamide **10**.



Scheme 1 Preparation of receptor **1** [(a) Na/MeOH, 3-chloro-2-methyl-1-propene; (b) MeSO<sub>3</sub>H, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; (c) HNO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) (1) Zn, AcOH, (2) *p*-chlorophenyl isocyanate, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (e) LiOH, MeOH; (f) DCC, (3-aminophenyl)methanol, CHCl<sub>3</sub>; (g) MeNH<sub>2</sub>, MeOH; (h) SOCl<sub>2</sub>; (i) 1-aza-18-crown-6, CHCl<sub>3</sub>].

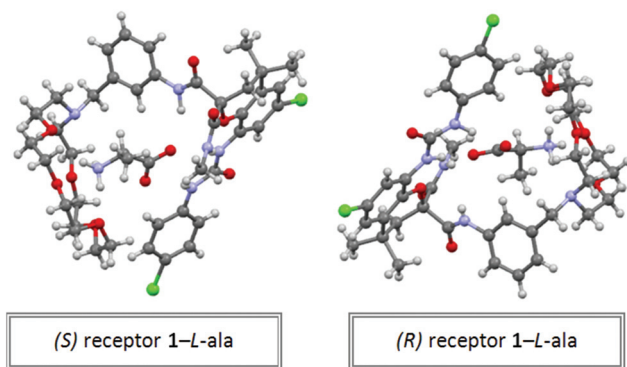


Fig. 3 X-ray structure of the quasi-racemate formed between racemic receptor **1** and L-alanine.

receptor **1** alternate. The (*S*) receptor **1** presents the L-alanine methyl group in a cavity formed by the crown ether and aminophenylmethanol; on the other side, the (*R*) receptor **1** places the L-alanine methyl group close to the receptor **1** methylamine in an apparent *exo* position. A similar experiment carried out with D,L-alanine yielded crystals with a similar melting point (218 °C), but in this case, the X-ray analysis (Fig. 4) shows the presence of two enantiomeric complexes, in which the (*S*) receptor **1** combines with L-alanine, while the (*R*) receptor **1** combines with D-alanine forming “l” complexes.

The crystallization of these two enantiomeric “l” complexes points to a certain degree of chiral discrimination, the “l” complex being more stable than the “u” complex. Indeed, dissolution of the previous crystals in deuteriochloroform reveals the presence of two different sets of signals in the <sup>1</sup>H NMR spectrum for both receptor **1** and alanine, due to slow breaking and forming complexes on the <sup>1</sup>H NMR time scale. These two sets of signals can be assigned to the two diastereomeric “l” and “u” complexes, the intensity of the more stable “l” complex being three times larger than that of the corresponding “u” type (see the ESI†). The different absorptions of the alanine methyl groups are in good agreement with the proposed structures, since this methyl group lies in the shielding cone of the aminomethylphenyl fragment in the “l” complex

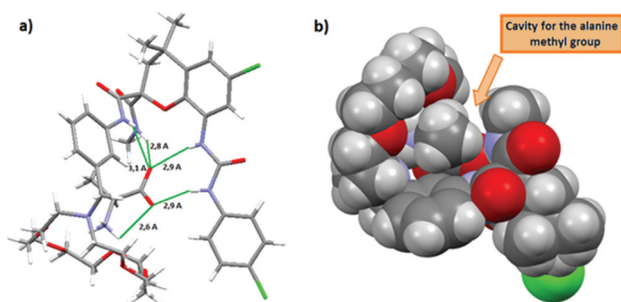


Fig. 4 (a) X-ray structure of the complex between racemic receptor **1** and racemic alanine (only the complex between the (*S*) receptor **1** and L-Ala is shown for simplicity); (b) space filling representation of receptor **1** showing the cavity generated for the association of alanine.

and is therefore shielded at 1.02 ppm, compared to the weak absorption of this methyl group in the “u” complex at 1.27 ppm. The ROESY spectrum of the strong complex shows a correlation of the alanine methyl group with one of the aromatic protons of the aminomethylphenyl fragment, showing the proximity of these groups in the associate. Meanwhile, in the weak complex a similar correlation is obtained between the alanine methyl group and the methylamide.

Crystallization of the racemic receptor **1** with glycine provides again crystals with a very similar melting point (221 °C). The structure obtained by an X-ray analysis of these crystals is shown in Fig. 5, and is very similar to the “l” strong complex with alanine. The H-bond distances of 3.00 Å and 2.89 Å with the NHs of the urea moiety, 3.20 Å with the NH of the benzylamide and 2.80 Å with the NH of the methylamide are also similar in the alanine strong complex.

Since the structure of the weak “u” complex is different, with the H-bond distances of 2.87 Å and 2.96 Å with the NHs of the urea moiety, 2.94 Å with the NH of the phenylamide and 3.02 Å with the NH of the methylamide, there are probably steric interactions which reduce the stability of the “u” complex, due to collision between the alanine methyl group and the methylamide. Therefore, the cavity of receptor **1** seems to be ideally suited to host the alanine methyl group in the “l” geometry.

Amino acids with larger side chains are expected to undergo steric hindrance in their complexes and therefore, they should show reduced stability. Attempts to crystallize receptor **1** with phenylalanine, leucine, valine and cysteine yielded only oily compounds.

Since it was not possible to crystallize a single enantiomer of receptor **1** using amino acids as guests, we tried to resolve the racemic mixture of receptor **1** with preparative TLC using chromatographic plates impregnated with L-alanine. This procedure has yielded good results for previous hosts.<sup>15</sup> Even if the surfaces of the “l” and “u” complexes of the racemic

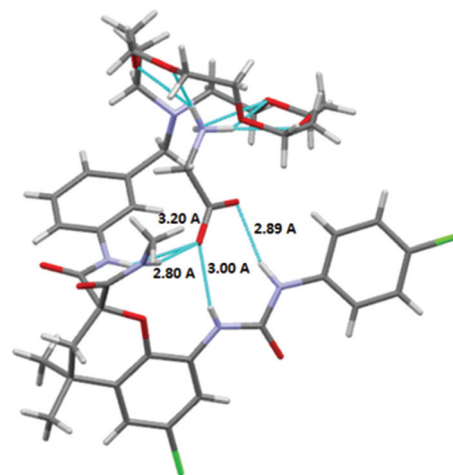


Fig. 5 X-ray structure of the complex between racemic receptor **1** and glycine.

receptor **1** with L-alanine are very similar and, therefore, identical  $R_f$ s are expected, the fact that one complex is three times more stable than the other should help the separation. Indeed, the presence of alanine in the TLC plates strongly increases the  $R_f$  of receptor **1**, when eluted with methylene chloride/isopropanol mixtures, yielding finally two different spots for the two diastereomeric complexes.

Scratching the silica of both spots and eluting it with a mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /isopropanol yielded in both cases the complexes of receptor **1** with L-alanine.

Washing again the chloroform solution with water five times allows the isolation of the oily free receptor **1** enantiomers.

The CD spectra of these compounds confirm both the presence of two different enantiomers and their absolute configuration. Fig. 6 shows the good agreement between the experimental CD spectra and the corresponding modeling studies (see details in the ESI†).

The fit of the alanine methyl group within the cavity of the "I" associate suggested a good selectivity for this amino acid. A study was undertaken with aqueous saturated solutions of racemic alanine and other amino acids. Extraction with a  $10^{-2}$  M chloroform solution of racemic receptor **1** allowed a direct assessment of the selectivity of the extraction, since the four possible complexes can be detected in the solutions and proton integration of the  $^1\text{H}$  NMR spectra yielded the corresponding concentrations (Table 1).

Polar amino acids like serine, aspartic acid, glutamic acid and tryptophan are not even extracted with receptor **1**. Nevertheless, more lipophilic amino acids like leucine (entry 1), cysteine (entry 4), phenylalanine (entry 2) and valine (entry 3) are also extracted to the chloroform solution in the presence of receptor **1**, although in all cases, there is a clear preference for alanine despite the fact that this amino acid is less lipophilic than the previous ones.

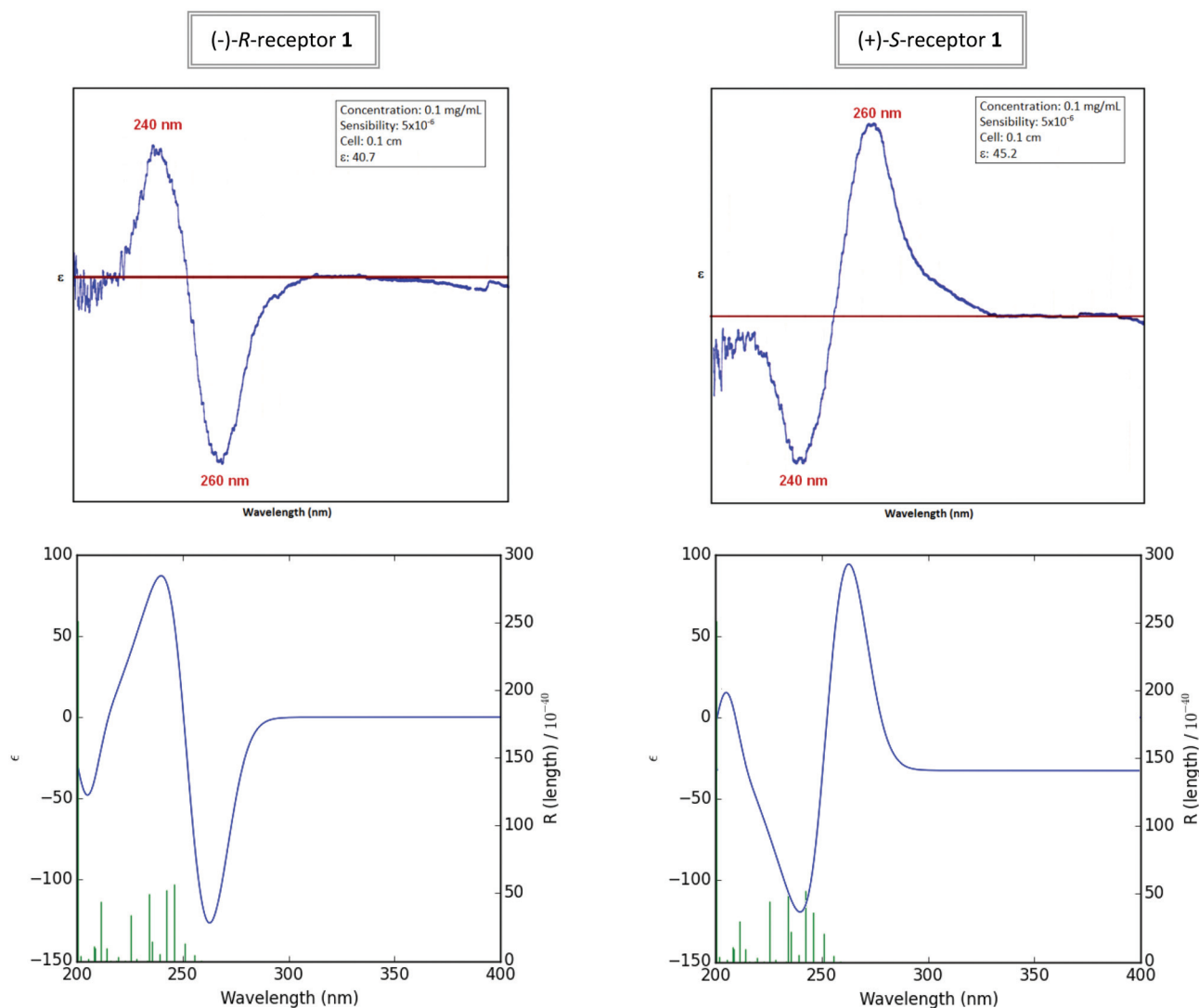
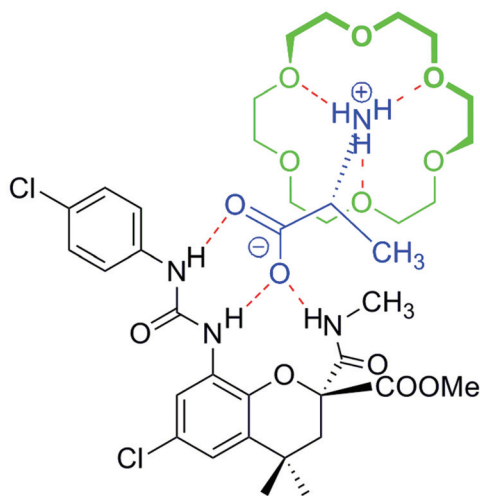


Fig. 6 Experimental CD spectra of receptor **1** enantiomers (above; solvent:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; concentration:  $0.1 \text{ mg mL}^{-1}$ ) and the corresponding calculated spectra (below).



**Table 1** Chiral recognition of receptor **1** (CDCl<sub>3</sub>, 20 °C) and several amino acids ( $K_{rel}$ ) and selectivity in the extraction of amino acids (CDCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, 20 °C) compared to alanine with receptor **1** (R1- $K_{sel}$ ) and with receptor **2** (R2- $K_{sel}$ ). The last column shows the increased preference for the alanine complexation in the absence of the lipophilicity of the amino acid

Entry	Amino acid	$K_{rel}$	R1- $K_{sel}$	R2- $K_{sel}$	R1- $K_{sel}$ /R2- $K_{sel}$
1	Leucine	5.0	2.0	0.10	20
2	Phenylalanine	1.7	3.0	0.19	16
3	Valine	1.3	11.0	0.56	20
4	Cysteine	0.6	2.0	0.08	25



**Fig. 7** Structure of receptor **2** and the ternary complex formed with 18-crown-ether and alanine.

To illustrate the large preference that the cavity of receptor **1** shows for alanine, an additional study was carried out with a combination of 18-crown-6 ether and receptor **2** (Fig. 7), prepared from compound **7** by treatment with methylamine. A similar experiment to the one previously described for receptor **1** at the same concentrations showed large preferences for the extraction of the most apolar amino acid (Table 1). No chiral discriminations were detected with receptor **2** in the extraction of amino acids.

## Conclusions

The racemic receptor **1** can be readily prepared from commercially available starting materials, linking a chromane, which acts as a multiple H-bond donor, with an aza-crown ether, that provides a suitable cavity for an ammonium group. This receptor shows an oxyanion hole observed in its X-ray structure and the presence of a complementary surface with alanine allowed the formation of an apolar host-guest complex by H-bond interactions. Due to this preference for alanine, this amino acid can be extracted exclusively from an aqueous solution in the presence of polar natural amino acids and selectively in

the presence of lipophilic amino acids. Alanine also provides an easy way to resolve the racemic receptor mixture, making use of preparative TLCs impregnated in the amino acid. The structure of both diastereomeric complexes has been analysed by <sup>1</sup>H NMR, circular dichroism and modelling studies, showing steric hindrance as the main source for the receptor **1** selectivity.

## 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 films or in Nujol and frequencies are given in cm<sup>-1</sup>. Melting points are given in °C. NMR spectra were recorded on 200 MHz and 400 MHz spectrometers. <sup>1</sup>H NMR chemical shifts are reported in ppm with tetramethylsilane (TMS) as an internal standard. Data for <sup>1</sup>H are reported as follows: chemical shift (in ppm), number of hydrogen atoms, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, br s = broad singlet) and coupling constant (in Hz). Splitting patterns that could not be clearly distinguished are designated as multiplets (m). Data for <sup>13</sup>C NMR are reported in ppm and hydrogen multiplicity is included. High-resolution mass spectral analyses (HRMS) were performed using ESI ionization and a quadrupole TOF mass analyzer. Column chromatographies were performed on 0.060–0.200 mm, 60 Å silica gel.

**Dimethyl 2-(4-chlorophenoxy)malonate (3).** Commercial *p*-chlorophenol (200 g, 1.56 mol) was treated with a KOH solution (103 g, 1.56 mol) in methanol (300 mL) and once it was all dissolved, methanol was eliminated under reduced pressure. The crude potassium salt thus obtained was dissolved in a mixture of bis(2-methoxyethyl)ether (500 mL) and toluene (200 mL) and the resulting mixture was distilled to remove water from the medium. Then, dimethyl chloromalonate (260 g, 1.56 mol) was added drop-wise using an addition funnel over the mixture obtained after the distillation described. Once the addition was complete, the reaction was worked up. Water and hexane were added to the mixture, the phases were separated and the organic one was steam distilled. The distillate was then cooled in an ice bath and filtered to recover the precipitate formed, corresponding to compound **3** (300 g, 75% yield), which can be purified by recrystallization with a MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mixture. Mp 75–80 °C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.65 (6H, s), 5.19 (1H, s), 6.89 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 9.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 53.6 (2CH<sub>3</sub>), 77.0 (CH), 117.0 (2CH), 128.1 (C), 129.9 (2CH), 155.5 (C), 165.9 (2C); IR (film) 750, 826, 1005, 1113, 1215, 1445, 1486, 1584, 1768, 1742, 2949 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>NaCl 281.0187, found 281.0193 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Dimethyl 2-(4-chlorophenoxy)-2-(2-methylallyl)malonate (4).** Sodium methoxide was prepared first by dissolving sodium

(6.7 g, 0.29 mol) in absolute methanol (150 mL). Then, compound 3 (75 g, 0.29 mol) and 3-chloro-2-methyl-1-propene (31.6 mL, 0.29 mol) were consecutively added to the reaction mixture while it was heated in an oil bath at 80–90 °C. The resulting mixture was heated under vigorous stirring for an hour and then, it was cooled to room temperature, poured onto a 2 M aqueous solution of HCl and extracted with hexane. The organic phase was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was eliminated under reduced pressure. Compound 4 (93 g, 100% yield) was isolated as a viscous light yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.76 (3H, s), 3.00 (2H, s), 3.75 (6H, s), 4.80 (1H, s), 4.90 (1H, s), 6.65 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 9.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 23.8 (CH<sub>3</sub>), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 53.3 (2CH<sub>3</sub>), 86.1 (C), 116.1 (CH<sub>2</sub>), 119.5 (2CH), 127.9 (C), 129.5 (2CH), 139.5 (C), 153.9 (C), 168.2 (2C); IR (film) 827, 911, 1073, 1225, 1441, 1495, 1594, 1751, 2949 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>Cl 313.0837, found 313.0846 (M + H)<sup>+</sup>, 335.0657 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Dimethyl 6-chloro-4,4-dimethylchroman-2,2-dicarboxylate (5).** Methanesulfonic acid (428 mL, 6.59 mol) was dried with P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (130 g, 0.92 mol) and heated in an oil bath at 150 °C until all the P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> was dissolved. Then, the mixture was cooled to 60 °C and compound 4 (93 g, 0.29 mol) was added dropwise using an addition funnel, keeping the temperature of the reaction mixture below 60 °C. Once the addition was complete, the mixture was slowly poured onto iced water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was consecutively washed with an NH<sub>3</sub> aqueous solution until it attains a basic pH and then with water. Then it was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered and the solvent was eliminated under reduced pressure. Compound 5 (56 g, 62% yield) was isolated as a white solid. Mp 85–90 °C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.26 (6H, s), 2.46 (2H, s), 3.81 (6H, s), 6.96 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.10 (1H, dd, *J* = 2.5, 8.7 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 2.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 30.6 (C), 30.9 (2CH<sub>3</sub>), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 53.6 (2CH<sub>3</sub>), 80.5 (C), 119.1 (CH), 126.1 (CH), 127.0 (C), 127.9 (CH), 132.2 (C), 150.0 (C), 168.6 (2C); IR (film) 825, 1060, 1222, 1278, 1431, 1487, 1762, 2959 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>NaCl 335.0657, found 335.0660 (M + Na)<sup>+</sup>, 313.0863 (M + H)<sup>+</sup>.

**Dimethyl 6-chloro-4,4-dimethyl-8-nitrochroman-2,2-dicarboxylate (6).** Fuming HNO<sub>3</sub> (1.526 g mL<sup>-1</sup>) (5.3 mL, 128 mmol) was added onto a solution of compound 5 (10 g, 32 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Once the addition was complete, the reaction mixture was poured onto iced water and the phases were separated. The organic phase was then washed with water, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered and the solvent was eliminated under reduced pressure, which led to 8 g (70% yield) of compound 6 as a deep yellow solid. Mp 108–112 °C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.30 (6H, s), 2.52 (2H, s), 3.82 (6H, s), 7.41 (1H, d, *J* = 2.6 Hz), 7.68 (1H, d, *J* = 2.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 30.7 (2CH<sub>3</sub>), 31.3 (C), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 53.9 (2CH<sub>3</sub>), 81.1 (C), 123.7 (CH), 126.5 (C), 130.5 (CH), 136.0 (C), 144.0 (C), 152.5 (C), 167.5 (2C); IR (film) 841, 1061, 1144, 1217, 1242, 1427, 1457, 1550, 1750,

2952, 3084 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>7</sub>NaCl 380.0507, found 380.0508 (M + Na)<sup>+</sup>, 358.0690 (M + H)<sup>+</sup>.

**Dimethyl 6-chloro-8-(3-(4-chlorophenyl)ureido)-4,4-dimethylchroman-2,2-dicarboxylate (7).** Compound 6 (8 g, 22.4 mmol) was slowly added, in portions, onto a suspension of Zn (10.9 g, 166.8 mmol) in acetic acid (36.5 mL), as the reaction occurs violently and is strongly exothermic. After the addition was complete, the reaction mixture was filtered to remove the solid mass of Zn and the filtrate was poured onto iced water and filtered again to recover the white solid which precipitates, this corresponds to the desired intermediate amine (7.3 g). This amine was then dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and treated with *p*-chlorophenyl isocyanate (3.4 g, 22.4 mmol) and when all the solid was dissolved, the solvent was eliminated under reduced pressure to isolate compound 7 (8.1 g, 75% yield) as a white solid. Mp 190–195 °C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.21 (6H, s), 2.44 (2H, s), 3.78 (6H, s), 6.78 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.20 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.38 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.07 (1H, br s, NH), 8.16 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 8.47 (1H, br s, NH); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 30.8 (2CH<sub>3</sub>), 31.0 (C), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (2CH<sub>3</sub>), 81.0 (C), 117.5 (CH), 118.5 (CH), 120.2 (2CH), 122.2 (C), 124.0 (C), 127.7 (C), 129.1 (2CH), 130.1 (C), 131.9 (C), 138.1 (C), 167.5 (C), 168.8 (2C); IR (film) 671, 812, 1056, 1208, 1441, 1538, 1652, 1755, 3320 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub> 481.0928, found 481.0927 (M + H)<sup>+</sup>, 503.0752 (M + Na)<sup>+</sup>.

**6-Chloro-8-(3-(4-chlorophenyl)ureido)-2-(methoxycarbonyl)-4,4-dimethylchroman-2-carboxylic acid (8).** Compound 7 (8.1 g, 16.8 mmol) was suspended in methanol (64 mL), treated with LiOH·H<sub>2</sub>O (0.7 g, 16.8 mmol) and heated in an oil bath at 80 °C under an argon atmosphere until all the solid was dissolved. Then the solvent was eliminated under reduced pressure and the crude product obtained was dissolved in ethyl acetate and washed with a 2 M aqueous solution of HCl. The resulting organic phase was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtered and the solvent was eliminated under reduced pressure. 6.2 g (79% yield) of compound 8 were isolated as a white solid. Mp 170–178 °C; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.19 (3H, s), 1.25 (3H, s), 2.40 (1H, d, *J* = 13.0 Hz), 2.50 (1H, d, *J* = 13.0 Hz), 3.77 (3H, s), 6.78 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.19 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 2.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 30.6 (C), 31.0 (2CH<sub>3</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 53.6 (CH<sub>3</sub>), 80.9 (C), 117.2 (CH), 118.6 (CH), 120.2 (2CH), 127.2 (C), 127.6 (C), 128.9 (2CH), 129.5 (C), 131.8 (C), 137.8 (C), 138.3 (C), 169.2 (2C), 169.7 (C); IR (film) 827, 1076, 1162, 1232, 1442, 1572, 1723, 1777, 2968 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI) Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>NaCl<sub>2</sub> 489.0591, found 489.0586 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Methyl 6-chloro-8-(3-(4-chlorophenyl)ureido)-2-((3-(hydroxymethyl)phenyl)carbamoyl)-4,4-dimethylchroman-2-carboxylate (9).** *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide (1.7 g, 8.2 mmol) was added to a solution of compound 8 (4.0 g, 8.6 mmol) in chloroform (100 mL). After 2 minutes of continuous stirring at room temperature, 3-aminobenzyl alcohol (1.0 g, 8.1 mmol) was added, following the progress of the reaction by recording the <sup>1</sup>H NMR spectra of aliquots directly obtained from the reaction medium. When the reaction was over, the crude product was

dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  6 : 4 mixture as the eluent), isolating 3.9 g (79% yield) of compound **9** as a vitreous solid.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.24 (3H, s), 1.30 (3H, s), 2.53 (2H, dd,  $J = 14.3$  Hz), 3.76 (3H, s), 4.61 (2H, s), 6.96 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.19 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.56 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.06 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.51 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 30.2 (C), 31.3 (2 $\text{CH}_3$ ), 40.5 ( $\text{CH}_2$ ), 64.5 ( $\text{CH}_2$ ), 82.4 (C), 120.6 (2CH), 123.9 (2CH), 126.1 (CH), 127.9 (C), 128.3 (C), 128.8 (C), 129.1 (3CH), 129.3 (2CH), 133.3 (C), 137.5 (C), 137.7 (C), 137.9 (C), 142.1 (C), 151.9 (C), 166.1 (C), 169.8 (C); IR (film) 1123, 1541, 1606, 1670, 1730, 3299  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{NaCl}_2$  594.1169, found 594.1167 (M + Na) $^+$ .

**6-Chloro-8-(3-(4-chlorophenyl)ureido)-N-(3-(hydroxymethyl)phenyl)-N,4,4-trimethylchroman-2,2-dicarboxamide (10).**

Compound **9** (3.9 g, 6.8 mmol) was added onto a mixture of methylamine (2.0 mL, 40% aqueous solution) and methanol (5.0 mL). When the reaction was over ( $^1\text{H}$  NMR), the solvent was eliminated under reduced pressure, isolating 3.6 g (93% yield) of compound **10** as a vitreous solid.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.30 (3H, s), 1.34 (3H, s), 2.41 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 2.60 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 2.89 (3H, d,  $J = 4.7$  Hz), 4.62 (2H, s), 6.49 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.71 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.57 (1H, s), 10.7 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 27.2 ( $\text{CH}_3$ ), 30.5 (2 $\text{CH}_3$ ), 31.3 (C), 41.6 ( $\text{CH}_2$ ), 65.0 ( $\text{CH}_2$ ), 81.1 (C), 119.6 (CH), 120.4 (CH), 120.2 (2CH), 123.6 (CH), 124.1 (CH), 124.5 (CH), 126.4 (C), 126.8 (C), 127.6 (C), 129.0 (2CH), 129.3 (CH), 131.9 (C), 137.4 (C), 138.1 (C), 142.2 (C), 144.7 (C), 154.7 (C), 168.6 (C), 170.3 (C); IR (film): 1223, 1541, 1606, 1684, 3312  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{NaCl}_2$  593.1329, found 593.1325 (M + Na) $^+$ , 571.1500 (M + H) $^+$ .

**6-Chloro-N-(3-(chloromethyl)phenyl)-8-(3-(4-chlorophenyl)ureido)-N,4,4-trimethylchroman-2,2-dicarboxamide (11).**

Compound **10** (3.6 g, 6.3 mmol) was dissolved in thionyl chloride (3.0 mL) and this latest compound was then eliminated under reduced pressure. The crude product thus obtained was purified by crystallization in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and 2.8 g (75% yield) of compound **11** were isolated. Mp 184–185  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.34 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.38 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 2.67 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 2.92 (3H, d,  $J = 4.6$  Hz), 4.50 (2H, s), 6.35 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.16 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.32 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 7.78 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.55 (1H, s), 11.95 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 30.4 (C), 31.4 (2 $\text{CH}_3$ ), 43.0 ( $\text{CH}_2$ ), 46.0 ( $\text{CH}_2$ ), 81.4 (C), 120.2 (2CH), 120.7 (CH), 120.9 (CH), 122.3 (CH), 122.7 (CH), 125.5 (C), 126.7 (CH), 127.4 (C), 127.7 (C), 129.0 (2CH), 129.5 (CH), 132.4 (C), 137.5 (C), 137.8 (C), 138.6 (C), 142.3 (C), 154.3 (C), 168.0 (C), 170.1 (C); IR (film) 1236, 1554, 1586, 1670, 3182, 3331  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4\text{NaCl}_3$  611.0990, found 611.0996 (M + Na) $^+$ .

**N-(3-((1,4,7,10,13-Pentaoxa-16-azacyclooctadecan-16-yl)methyl)phenyl)-6-chloro-8-(3-(4-chlorophenyl)ureido)-N,4,4-trimethylchroman-2,2-dicarboxamide (receptor 1).** 1-Aza-18-crown-6 (1.2 g, 4.6 mmol) was added onto a solution of compound **11** (2.1 g, 3.6 mmol) in chloroform (20 mL). The resulting reaction mixture was heated for 3 h at 60  $^\circ\text{C}$  in an oil bath under continuous stirring and then it was washed with water. The phases were separated and the organic one was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered and the solvent was eliminated under reduced pressure. 1.9 g of receptor **1** (64% yield) were isolated as a vitreous solid.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.33 (3H, s), 1.35 (3H, s), 2.51 (2H, s), 2.74 (4H, t,  $J = 5.6$  Hz), 2.87 (3H, d,  $J = 4.6$  Hz), 3.57–3.64 (20H, m), 3.65 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.23 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.50 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.37 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.32 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 30.3 ( $\text{CH}_3$ ), 30.4 ( $\text{CH}_3$ ), 31.1 (C), 42.7 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 (2 $\text{CH}_2$ ), 59.8 ( $\text{CH}_2$ ), 70.3 (10 $\text{CH}_2$ ), 81.3 (C), 119.6 (CH), 120.0 (2CH), 121.2 (CH), 123.1 (CH), 124.0 (CH), 125.9 (CH), 126.1 (C), 126.8 (C), 127.2 (C), 128.6 (2CH), 128.8 (CH), 132.1 (C), 136.9 (C), 138.0 (C), 143.4 (C), 154.4 (2C), 167.8 (C), 169.9 (C); IR (film) 1125, 1236, 1313, 1495, 1541, 1599, 1697, 3306  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_5\text{O}_9\text{Cl}_2$  816.3137, found 816.3167 (M + H) $^+$ .

**Methyl 6-chloro-8-(3-(4-chlorophenyl)ureido)-4,4-dimethyl-2-(methylcarbamoyl)chroman-2-carboxylate (receptor 2).** A solution of compound **7** (400 mg, 0.83 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was treated with an excess of methylamine (290  $\mu\text{L}$ , 3.32 mmol, 40% aqueous solution) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. Then the solvent was eliminated under reduced pressure and the crude product thus obtained was purified by column chromatography (9 : 1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtAcO}$  mixture as the eluent), isolating 210 mg (53% yield) of the desired compound, receptor **2**, as a vitreous solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 1.22 (3H, s), 1.27 (3H, s), 2.28 (1H, d,  $J = 14.3$  Hz), 2.65 (1H, d,  $J = 14.3$  Hz), 2.85 (3H, d,  $J = 4.7$  Hz), 3.80 (3H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.02 (1H, br s), 7.24 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.93 (1H, br s), 8.05 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.07 (1H, br s);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 30.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.2 ( $\text{CH}_3$ ), 31.1 (C), 40.8 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_3$ ), 81.8 (C), 118.3 (CH), 119.2 (CH), 120.5 (2CH), 127.5 (2C), 128.0 (C), 128.9 (2CH), 132.4 (C), 137.3 (C), 138.3 (C), 152.8 (C), 167.4 (C), 170.5 (C); IR (film) 670, 868, 1050, 1157, 1226, 1542, 1665, 1750, 3311  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}_2$  480.3, found 480.1056 (M + H) $^+$ , 502.0907 (M + Na) $^+$ .

## Acknowledgements

The authors would like to thank the University of Salamanca (project 184113) and the Government of Chile (FONDECYT No. 1151440) for financial support. O. H. R. wishes to thank the University of Salamanca for a predoctoral fellowship. The authors also thank Cesar Raposo from the mass spectrometry



service and Anna Lithgow from the NMR service of the NUCLEUS Platform of the University of Salamanca. We acknowledge the employment of the University of Salamanca server housing service. We thank A. López García and J. A. González Ramos for IT support.

## Notes and references

- (a) K. Ghosh and A. Majumdar, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 24499–24506; (b) A. Fujihara, *J. Mass Spectrom.*, 2016, **51**, 257–260.
- S. Bozkurt, M. B. Turkmen and C. Soykan, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2016, **84**, 35–41.
- H.-J. Schneider, P. Agrawal and A. K. Yatsimirsky, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 6777–6800.
- E. A. Kataev and C. Müller, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 137–167.
- (a) E. M. Pérez, A. I. Oliva, J. V. Hernández, L. Simón, J. R. Morán and F. Sanz, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 5853–5856; (b) A. I. Oliva, L. Simón, J. V. Hernández, F. M. Muñiz, A. Lithgow, A. Jiménez and J. R. Morán, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2002, **2**, 1050–1052; (c) J. Hernández, F. M. Muñiz, A. Oliva, L. Simón, E. Pérez and J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 6983–6985; (d) A. I. Oliva, L. Simón, F. M. Muñiz, F. Sanz and J. R. Morán, *Chem. Commun.*, 2004, 426–427; (e) A. I. Oliva, L. Simón, F. M. Muñiz, F. Sanz, C. Ruiz-Valero and J. R. Morán, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 6883–6885; (f) A. I. Oliva, L. Simón, F. M. Muñiz, F. Sanz and J. R. Morán, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1155–1157; (g) A. I. Oliva, L. Simón, F. M. Muñiz, F. Sanz and J. R. Morán, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 3755–3762; (h) J. V. Hernández, A. I. Oliva, L. Simón, F. M. Muñiz, M. Grande and J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 4831–4833; (i) A. L. Fuentes de Arriba, A. G. Herrero, O. H. Rubio, L. M. Monleón, L. Simón, V. Alcazar, F. Sanz and J. R. Morán, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 493–501; (j) L. de Juan Fernández, A. L. Fuentes de Arriba, L. M. Monleón, O. H. Rubio, V. Alcázar Montero, L. Simón Rubio and J. Rodríguez Morán, *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, 1541–1547.
- (a) L. H. Easson and E. Stedman, *J. Biochem.*, 1933, **27**, 1257–1266; (b) A. G. Ogston, *Nature*, 1948, **162**, 963; (c) A. D. Vadim, *Chirality*, 1997, **9**, 99–102.
- (a) V. Amendola, L. Fabbri and L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 3889–3915; (b) S. K. Dey, A. Basu, R. Chutia and G. Das, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 26568–26589.
- (a) A. Galán, D. Andreu, A. M. Echavarren, P. Prados and J. deMendoza, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 1511–1512; (b) A. Metzger, K. Gloe, H. Stephan and F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 2051–2055; (c) L. J. Lawless, A. G. Blackburn, A. J. Ayling, M. N. Perez-Payan and A. P. Davis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 1329–1341; (d) J. Tamminen and E. Kolehmainen, *Molecules*, 2001, **6**, 21–46; (e) H. Tsukube, H. Fukui and S. Shinoda, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 7583–7585; (f) R. J. Fitzmaurice, G. M. Kyne, D. Douheret and J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 841–864; (g) B. Escuder, A. E. Rowan, M. C. Feiters and R. J. M. Nolte, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 291–300; (h) T. Schrader and A. D. Hamilton, *Functional synthetic receptors*, Wiley-VCH, 2005; (i) A. Moghimi, B. Maddah, A. Yari, M. Shamsipur, M. Boostani, M. Fall Rastegar and A. R. Ghaderi, *J. Mol. Struct.*, 2005, **752**, 68–77; (j) A. M. Costero, G. M. Rodríguez-Muñiz, S. Gil, S. Peransi and P. Gaviña, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 110–116; (k) P. Raizada, J. Tomar and U. Sharma, *J. Indian Chem. Soc.*, 2011, **88**, 505–511; (l) A. Späth and B. König, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2010, **6**, 32; (m) N. Bernier, C. V. Esteves and R. Delgado, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 4860–4868; (n) J. R. Avilés-Moreno, M. M. Quesada-Moreno, J. J. López-González and B. Martínez-Haya, *J. Phys. Chem. B*, 2013, **117**, 9362–9370; (o) L. Mendoza, J. Escorihuela, B. Altava, M. Burguete and L. Santiago, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 5450–5459; (p) M. Karbarz and J. Romanski, *Inorg. Chem.*, 2016, **55**, 3616–3623.
- (a) G. M. Lein and D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 448–455; (b) F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 5161–5168; (c) C. Seel, A. Galan and J. de Mendoza, *Top. Curr. Chem.*, 1995, **175**, 101–132; (d) M. Barboiu, C. T. Supuran, C. Luca, G. Popescu and C. Barboiu, *Liebigs Ann. Chem.*, 1996, **6**, 959–963; (e) M. A. Hossain and H.-J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 11208–11209; (f) M. D. Barboiu, N. D. Hovnanian, C. Luca and L. Cot, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 9221–9232; (g) H.-J. Schneider and A. Yatsimirsky, *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2000; (h) S. Sasaki, A. Hashizume, D. Citterio, E. Fujii and K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 7243–7245; (i) K. Tsubaki, H. Tanaka, H. Morikawa and K. Fuji, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 3195–3199; (j) D. P. Weimann, H. D. F. Winkler, J. A. Falenski, B. Kokschi and C. A. Schalley, *Nat. Chem.*, 2009, **1**, 573–577; (k) A. Späth and B. König, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 1859–1873; (l) M. Karakaplan, D. Ak, M. Colak, S. O. Kocakaya, H. Hosgoren and N. Pirinccioglu, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 349–358.
- R. A. Shalwitz, N. V. Reo, N. N. Becker, A. C. Hill, C. S. Ewy and J. J. Ackerman, *J. Biol. Chem.*, 1989, **264**, 3930–3934.
- W. A. Müller, G. R. Faloona and R. H. Unger, *J. Clin. Invest.*, 2001, **50**, 2215–2218.
- A. A. Walter, A. E. Smith, K. L. Kendall, J. R. Stout and J. T. Cramer, *J. Strength Cond. Res.*, 2010, **24**, 1199–1207.
- M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene,

- J. E. Knox, B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian 09*, 2009.
- 14 P. E. Eaton, G. R. Carlson and J. T. Lee, *J. Org. Chem.*, 1973, **38**, 4071–4073.
- 15 (a) A. G. Temprano, L. M. Monleón, O. H. Rubio, L. Simón, A. B. Pérez, F. Sanz and J. R. Morán, *Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 1325–1331; (b) F. Gómez Herrero, O. H. Rubio, L. M. Monleón, A. L. Fuentes de Arriba, L. Simón and J. R. Morán, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 3906–3912.



**Un receptor que combina un agujero oxianiónico con interacciones electrostáticas.**

Omayra H. Rubio, Sara del Mazo, Laura M. Monleón, Luis Simón, Álvaro G. Temprano, Joaquín R. Morán.

*Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 4571-4578.

**Resumen:** *Se ha preparado un receptor para ácidos carboxílicos que combina una estructura de agujero oxianiónico con fuerzas electrostáticas. Para evaluar la geometría tanto del receptor libre como la de los asociados que forma con diferentes ácidos carboxílicos, se ha realizado un estudio de difracción de rayos X. Se han observado diferentes patrones en la formación de los enlaces de hidrógeno en los asociados entre el receptor y los huéspedes.*

La preparación del receptor **1** se muestra en el esquema 1. La lenta evaporación de una disolución del mismo en cloroformo:metanol permitió la obtención de cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X (figura 1).

Este receptor establece interacciones con los ácidos carboxílicos. Al añadir a una disolución del mismo en cloroformo un ácido carboxílico, se observa el desplazamiento de las señales en el espectro de RMN, sobre todo, las de la pirrolidina. El uso de ácidos carboxílicos quirales, como el ácido (*L*)-mandélico, conduce a la mezcla diastereomérica de asociados entre el huésped y cada uno de los enantiómeros del receptor.

Para realizar los estudios de asociación, se eligió como disolvente metanol empleando el yoduro del receptor y el huésped como carboxilato de tetraalquilamonio. Los estudios se llevaron a cabo en tubos de RMN para analizar de forma sencilla los resultados a través de los espectros de RMN  $^1\text{H}$ .

Empleando acetato de tetraetilamonio como huésped, se observó la formación de un complejo fuerte ( $K_{as} = 9,0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ) en el que se reduce el ángulo de torsión entre la urea y el anillo del clorofenilo. Además, el apantallamiento de las señales de la pirrolidina, del grupo metilo de la pirrolidina y del hidroximetilo indica la transferencia del protón o la formación de un enlace de hidrógeno entre el catión pirrolidinio y el grupo carboxilato. Al utilizar como huésped la sal de tetraetilamonio de ácido mandélico, se obtuvo un complejo más débil ( $K_{as} = 4,0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ) debido al impedimento estérico del huésped y a su bajo  $pK_a$ . Los desplazamientos observados para las señales del receptor en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  son menores debido a un cambio más pequeño en el ángulo diédrico entre la urea y el anillo aromático. Finalmente, el empleo de la *p*-clorofenilurea de la valina como huésped condujo a un resultado similar al anterior ( $K_{as} = 4,3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ).

La importancia de las interacciones electrostáticas se estudió mediante una valoración competitiva entre el yoduro del receptor y el diéster precursor en su síntesis con el acetato de tetraetilamonio, observándose que sólo el primero genera asociados debido a las interacciones electrostáticas a las que puede dar lugar.

También se llevó a cabo un completo estudio de cristalización de los asociados entre el receptor y diferentes ácidos carboxílicos más o menos complejos. Así, la cristalización de la sal del complejo con dinitrobenzoato permitió confirmar la existencia de un agujero oxianiónico (figura 4). Y a partir de la utilización de diferentes ácidos carboxílicos quirales se pudo observar la gran variedad de patrones en la formación de enlaces de hidrógeno que pueden establecerse con el receptor dependiendo del huésped utilizado. Cuando se cristalizó el receptor con ácido (*L*)-mandélico (figura 5) o con la *p*-clorofenilurea de (*L*)-isoleucina se obtuvieron cristales con un único enantiómero del receptor y el huésped, mientras que al utilizar ácido (*L*)-láctico (figura 7) o tosil-(*L*)-alanina (figura 8) como huéspedes, dentro del mismo cristal se observan los dos enantiómeros del receptor. Cuando se emplea ácido (*L*)-tartárico como huésped, se observan cristales nuevamente diferentes, en los cuáles cada carboxilato asocia un enantiómero del receptor (figura 9).



## PAPER



Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 4571

Received 20th March 2017,  
Accepted 3rd May 2017

DOI: 10.1039/c7ob00679a

rscl.li/obc

## A cleft type receptor which combines an oxyanion hole with electrostatic interactions†

Omayra H. Rubio,<sup>a</sup> Sara del Mazo,<sup>a</sup> Laura M. Monleón,<sup>a</sup> Luis Simón,<sup>b</sup> Álvaro G. Temprano<sup>c</sup> and Joaquín R. Morán<sup>\*a</sup>

A receptor for carboxylic acids which combines an oxyanion-hole structure with electrostatic forces has been prepared. X-ray diffraction studies have been carried out to evaluate the geometry of both the free receptor and its associated species with several carboxylic acids and many different arrangements have been discovered for the H-bond pattern in the associated species.

### Introduction

Electrostatic forces are crucial in molecular recognition. There is now quite established literature about anion receptors<sup>1</sup> based on such forces which are able to operate well in water, which is important for some of their applications, as biological media are aqueous solutions. For example, many carboxylate<sup>2</sup> receptors are based on ammonium groups. Relevant results have been obtained in the case of macrocyclic amines<sup>3</sup> and especially good results have been obtained by making use of guanidinium groups,<sup>4</sup> which apart from combining the electrostatic effect with two strong linear H-bonds present the additional advantage that the geometry of these complexes can be more easily predicted. On the other hand, the geometry shown by enzymes in the oxyanion hole<sup>5</sup> provides two strong linear H-bonds with a single oxygen atom, maximizing the collaboration effect due to the H-bonds. Many different scaffolds have been proposed to mimic the oxyanion hole of enzymes such as ureas and thioureas,<sup>6</sup> which are probably the simplest oxyanion hole mimics.<sup>7</sup> However, many other groups have also been used such as isophthalic and pyridine dicarboxylic acids,<sup>8</sup> TADDOL,<sup>9</sup> BINOL,<sup>9c,10</sup> oxazolines,<sup>11</sup> biphenylenol,<sup>12</sup> *etc.*<sup>13</sup> We have developed organocatalysts that resemble the oxyanion-hole moiety employing amido groups connected by xanthone and chromenone scaffolds, which show a H-bond donor distance around 4.5 Å,<sup>14</sup> much closer than that of other

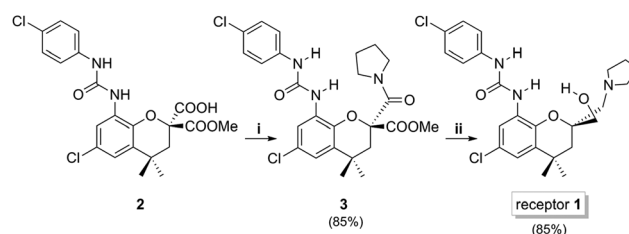
organocatalysts to the distance between NH groups in natural oxyanion holes.<sup>15</sup> However, planar skeletons like xanthone and chromenone only provide two H-bonds in the oxyanion hole. The chromane skeleton with a tetrahedral carbon atom in position C-2 may provide three H-bonds with the carbonyl oxygen, improving therefore the guest association.

In this paper we explore the possibilities of a receptor that combines the oxyanion-hole motif with a strong electrostatic interaction between an ammonium group from the host and the carboxylate from the guest.

### Results and discussion

Receptor **1** and its preparation are shown in Scheme 1. The synthesis is simple from the known chromane **2**, already described by our group.<sup>16</sup> Treatment of **2** with TEA, pivaloyl chloride and pyrrolidine followed by reduction of both the ester and the amide groups with lithium and aluminum hydride yields the desired receptor **1**.

The detailed geometry of receptor **1**, shown in Fig. 1, can be deduced from the X-ray diffraction studies of a suitable crystal. This structure shows the urea group almost coplanar with the chromane chlorophenyl ring and a strong intramolecular H-bond between the hydroxymethyl group and the pyrrolidine



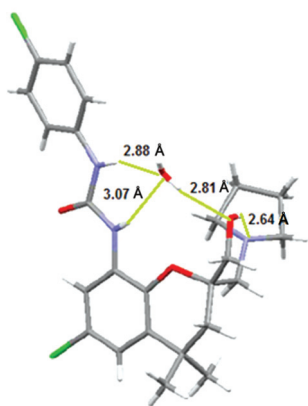
**Scheme 1** Preparation of receptor **1** [(i1)  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; (i2)  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; (i3) pyrrolidine,  $\text{CHCl}_3$ ; (ii)  $\text{LiAlH}_4$ , anh. THF].

<sup>a</sup>Organic Chemistry Department, University of Salamanca, Plaza de los Caídos, 1-5, E-37008, Salamanca, Spain. E-mail: romoran@usal.es

<sup>b</sup>Chemical Engineering Department, University of Salamanca, Spain

<sup>c</sup>X-Ray Diffraction Service, University of Salamanca, Spain

† Electronic supplementary information (ESI) available: Synthesis and characterization of receptor **1**; determination of association constants; DFT geometry optimizations and X-ray diffraction studies CCDC 1533701–1533707. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c7ob00679a

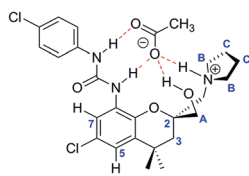


**Fig. 1** Solid state structure of receptor **1** with a water molecule in the cavity (only the (S) enantiomer is shown for simplicity; the shown H-bond distances have been measured between non-H-atoms).

nitrogen (2.64 Å). A single water molecule occupies the oxyanion hole with H-bonds between the water oxygen and both urea NHs (with distances of 2.88 Å and 3.07 Å, respectively) and with the hydroxymethyl group (2.81 Å), the water molecule acting in this case as the hydrogen bond donor. The bulky pyrrolidine group, which occupies the pseudoaxial position, is not involved in intermolecular interactions with this water molecule, as revealed by a 4.01 Å distance between its nitrogen and the water oxygen.

Receptor **1** readily binds carboxylic acids. Adding a carboxylic acid to a chloroform solution of receptor **1** results in large shifts of the receptor  $^1\text{H-NMR}$  signals. Particularly, the pyrrolidine  $\beta$ -proton (H-C) $^1\text{H}$  chemical shifts at 1.75 ppm in the free receptor move to 1.95 ppm in the associated species with acetic acid, while the  $\alpha$ -protons (H-B) at 2.60 ppm and 2.85 ppm move to 3.09 ppm and 3.26 ppm, respectively. Based on these results, we propose the structure in Fig. 2, which shows the possible H-bonds formed in the associated species.

The employment of enantiomerically pure chiral acids yields diastereomeric complexes when combined with the racemic receptor **1**. For example, the addition of small portions of (L)-mandelic acid to a deuteriochloroform solution of receptor **1** results in the splitting of signals of the racemic receptor **1**. Most interesting data correspond to the absorptions of the aromatic H-7, the chromane  $\text{CH}_2$  (H-3), the hydroxymethyl  $\text{CH}_2$  (H-A) and the NHs of the urea moiety. Nevertheless, poor chiral recognition [ $K_{\text{rel}} = 4.3 (\pm 20\%)$ ] can be deduced from the plots of the signal shifts.



**Fig. 2** Proposed structure for the associated species between receptor **1** and acetic acid.

The assessment of the association constants of these complexes is a difficult task in deuteriochloroform since no saturation is observed even after the addition of a significant excess of the chiral acid. Furthermore, the chemical shifts keep on moving even after adding the second guest equivalent, which may indicate the existence of several equilibria with different stoichiometries. This is not surprising for charged complexes in a non-polar environment like chloroform.<sup>17</sup> Therefore, methanol was selected as a highly competitive solvent. To simplify the evaluation of the data and separate the proton transfer step from the complex formation, receptor **1** was used as the corresponding salt and the guest as the tetraalkylammonium carboxylate. Both the receptor **1** hydroiodide and hexafluorophosphate can be easily prepared just by treating a chloroform solution of the racemic receptor **1** with an aqueous solution of hydroiodic or hexafluorophosphoric acids. Despite the ionic nature of receptor **1** salts, the compounds are apolar and remain essentially in the chloroform solution.

The addition of tetraethylammonium acetate to a deuterio-methanol solution of receptor **1** hydroiodide resulted in changes of the  $^1\text{H-NMR}$  chemical shifts. In particular, the signal of the aromatic H-7 proton is deshielded from 7.84 ppm (1H, d,  $J = 2$  Hz) to 7.95 ppm, while H-5 is shielded from 7.10 ppm (d,  $J = 2$  Hz) to 6.98 ppm. These changes are consistent with a reduction of the torsion angle between the urea and the chlorophenyl ring: a higher degree of conjugation explains H-5 shielding, while the proximity between the urea oxygen and H-7 justifies its deshielding. Shielding of the pyrrolidine signals [ $\beta$ -protons from 3.48 ppm (4H, broad) to 2.87 ppm and  $\alpha$ -protons from 2.02 ppm to 1.83 ppm], the pyrrolidine methylene group over C-2 (from 3.69 ppm to 3.07 ppm) and the hydroxymethyl group signal [from 3.87 ppm and 3.71 ppm (AB system) to a 3.77 ppm (singlet)] indicates partial proton transfer or H-bonding from the pyrrolidinium cation to the carboxylate group.

Graphical representation of the signal of proton H-7 against the tetraethyl acetate concentration (see the ESI†) afforded a  $K_{\text{ass}} = 9.0 \times 10^3 \text{ M}^{-1} (\pm 20\%)$  (Table 1, entry 1) for the association constant indicating a strong complex, taking into account the competitive nature of the solvent.

**Table 1** Association constants of receptor **1** hydroiodide with different guests<sup>a</sup>

Entry	Guest	$K_{\text{ass}} (\text{M}^{-1})$
1		$9.0 \times 10^3$
2		$4.0 \times 10^3$
3		$4.3 \times 10^3$

<sup>a</sup> Solution in MeOD, 20 °C.

The importance of the electrostatic interaction in the formation of this complex has been assessed by a competitive titration in deuteromethanol between receptor **1** hydroiodide and the diester derivative precursor of compound **2** with tetraethylammonium acetate. Only the hydroiodide, with the appended electrostatic group, associates with the guest.

Receptor **1** hydroiodide has also been titrated with more complex acids. Fig. 3a shows the expected geometry for the associated species with a hydroxy acid like mandelic acid. The geometry is similar to that with acetic acid, but we expected an intramolecular H-bond in mandelic acid between the  $\alpha$ -hydroxyl group and the carboxylate.

The titration of receptor **1** hydroiodide with mandelic acid tetraethylammonium salt showed similar effects in the proton chemical shifts as those observed with acetic acid. However, the displacements were smaller: H-7 and H-5 finish the titration at 7.89 ppm and 7.01 ppm, respectively, revealing probably a smaller change in the dihedral angle between the urea and the aromatic ring, while the pyrrolidine protons are shielded less than in the previous complex to 1.81 ppm ( $\alpha$ ) and 3.20 ppm ( $\beta$ ), in agreement with lower carboxylate basicity ( $pK_a$  for mandelic acid = 3.41 (ref. 18) *versus*  $pK_a$  for acetic acid = 4.76 (ref. 19)). Both the lower value for the  $pK_a$  of mandelic acid and its larger volume, which introduces steric hindrance in the complex, explain well the smaller association constant found in this case [ $K_{\text{ass}} = 4.0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}(\pm 20\%)$ ] (Table 1, entry 2).

The association constant with the chlorophenyl urea of valine shows a very similar value to the previous one [ $K_{\text{ass}} = 4.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}(\pm 20\%)$ ] (Table 1, entry 3) and the observed shifts for receptor  $^1\text{H-NMR}$  signals are also similar. For example, H-7 and H-5 finish the titration at 7.91 ppm and 7.00 ppm, respectively, showing again a small twist in the urea with respect to the chlorophenyl ring. Fig. 3b shows the expected geometry for the associated species with the chlorophenyl urea of valine.

The iodide shows a higher affinity for receptor **1** than the hexafluorophosphate. The association constant of iodide can be measured in a non-competitive solvent like chloroform using the hexafluorophosphate as the host and shows a value of  $K_{\text{ass}} = 1.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ . The same experiment carried out in a competitive solvent like methanol shows no association of iodide.

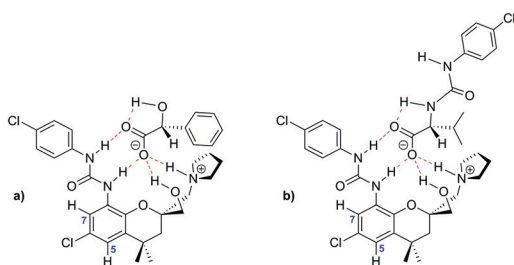


Fig. 3 Expected geometries for the associated species of receptor **1** with mandelic acid (a) and valine chlorophenyl urea (b) in solution.

While no good crystals have been obtained from the acetate complex, it has been possible to achieve an X-ray structure from the dinitrobenzoate. The resulting structure is shown in Fig. 4 and reveals that in the crystalline state the structure is similar but not exactly as expected. As proposed, there are two Watson–Crick like H-bonds (around 2.90 Å) between the urea and the dinitrobenzoate carboxylate, and the oxyanion-hole structure is provided by an additional H-bond with the pyrrolinium cation, with a short distance between the heteroatoms of 2.82 Å. Nevertheless, the bulky pyrrolidylmethyl substituent occupies the axial position on the chromane ring, while the smaller equatorial hydroxymethyl group does not point to the carboxylate, but to the oxygen atom of the guest nitro group (2.87 Å). This is possibly an effect of the solid state, in which the hydroxymethyl group has the chance to choose a different partner to establish a more effective H-bond.

In an attempt to resolve the racemic mixture of receptor **1**, (*L*)-mandelic acid was allowed to slowly crystallize from a receptor **1** chloroform/methanol solution. The X-ray study of these crystals shows that only one of the enantiomers of receptor **1** forms the associated species, which presents a structure (Fig. 5) slightly different from the one proposed for the solution (Fig. 3). In this case, the bulky pyrrolidylmethyl group occupies the expected equatorial position on the chromane ring, while the hydroxymethyl is the axial substituent.

The carboxylate group sets, as previously proposed, two linear H-bonds corresponding to a Watson–Crick arrangement with the receptor **1** urea (2.78 Å and 2.88 Å, respectively). One of the carboxylate oxygens is placed in the oxyanion hole, setting two almost linear H-bonds with the urea (2.88 Å) and the pyrrolidine ammonium group (2.83 Å). Unlike the proposed structure in Fig. 3, this same carboxylate oxygen also forms an intramolecular H-bond with the hydroxyl group of mandelic acid (2.68 Å). The receptor hydroxymethyl group is also placed near this carboxylate oxygen (2.94 Å). Although this distance is compatible with a fourth H-bond, this may not be

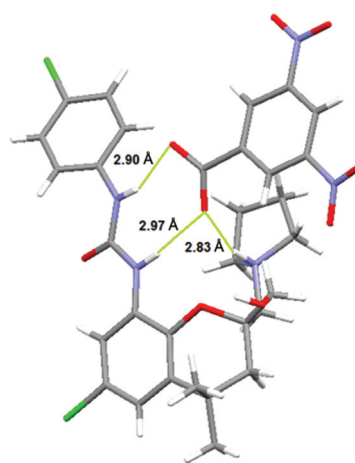
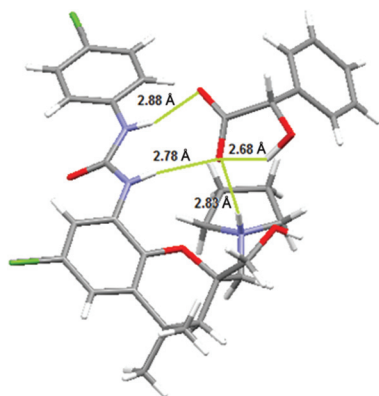


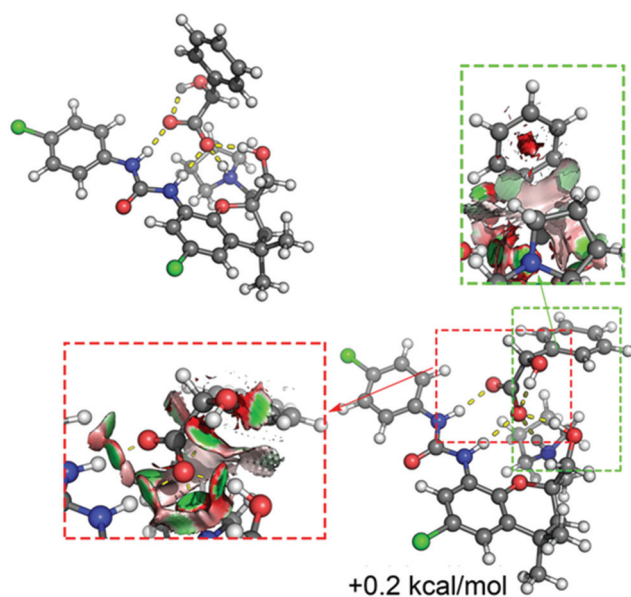
Fig. 4 X-ray structure of the dinitrobenzoyl derivative of receptor **1** (the shown H-bond distances have been measured between non-H-atoms).



**Fig. 5** X-ray structure of the associated species of  $(-)(S)$ -receptor **1** and  $(L)$ -mandelic acid (the shown H-bond distances have been measured between non-H-atoms).

the case since it is even closer to the urea of a neighboring receptor molecule (2.80 Å). Surprisingly, the other carboxylate oxygen only presents a single H-bond with the urea (2.78 Å).

To check whether there is an innate preference for the arrangement found in the solid state with respect to the one proposed in Fig. 3 or it is simply an effect of more efficient packing, we performed DFT geometry optimizations for the complexes of both substrate conformers (Fig. 6, see details in the ESI†).<sup>20</sup> The structure in Fig. 3, in which the H-bonds are balanced between the carboxylate oxygens, is only slightly more stable (0.2 kcal mol<sup>-1</sup>) than the solid state structure, despite not having the option for the hydroxymethyl group to form an H-bond with the urea of the next cell unit molecule,



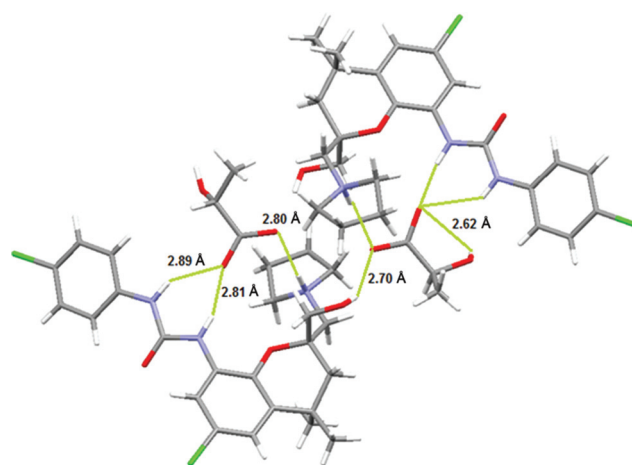
**Fig. 6** DFT optimized structures for the complex in Fig. 4 (above) and the complex found in the crystal structure (below). The insets show the results for the NCI analysis, where green spots correspond to favorable non-covalent interactions.

as occurs in the crystal. Indeed, a non-covalent interaction index analysis<sup>21</sup> reveals the formation of the fourth intermolecular H-bond with the carboxylate. In addition, this analysis reveals a possible cation- $\pi$  interaction between the phenyl group of mandelic acid and the pyrrolidine  $\alpha$ -protons, which also contributes to stabilize this structure in the solid state.

Nevertheless, both previous cases have been lucky choices since Nature can find, at least in the solid state, many other geometries to obtain an energy minimum from the H-bonds in the complex. For example, in another attempt to resolve the racemic mixture of receptor **1**, crystals with  $(L)$ -lactic acid were obtained. This structure is shown in Fig. 7 and it presents both enantiomers of receptor **1** in the same crystal with the optically pure lactic acid.

Nevertheless, the H-bond pattern is completely different from the expected one in both diastereomeric structures. In the  $(S,S)$  structure, one of the lactate oxygens forms two H-bonds with the two urea NHs (2.89 Å and 2.81 Å, respectively) while the other sets a single H-bond with the pyrrolidinium ion (2.80 Å). The hydroxymethyl group does not participate in the association of this carboxylate, but prefers to hydrogen bond a neighboring lactate group with a short bond (2.70 Å). Despite the proximity of its own carboxylate group, the lactic acid hydroxyl does not associate this group, as it prefers a conformation at a right angle with the carboxylate and hydrogen bonds the urea carbonyl oxygen of another receptor molecule (2.69 Å). In the  $(R,S)$  diastereomer the geometry is similar but here the  $(L)$ -lactate hydroxyl group prefers the intramolecular H-bond with its carboxyl group oxygen (2.62 Å). The geometries of both diastereomers are so similar that they fit in the same crystal as in the case of the pseudoracemates.<sup>22</sup>

Tosyl- $(L)$ -alanine also provides diastereomers with racemic receptor **1** which crystallize together. However, the H-bond pattern is surprisingly different from that obtained with  $(L)$ -lactic acid. These last crystals show a structure in which two



**Fig. 7** X-ray structure for the associated species of racemic receptor **1** and  $(L)$ -lactic acid (the shown H-bond distances have been measured between non-H-atoms).

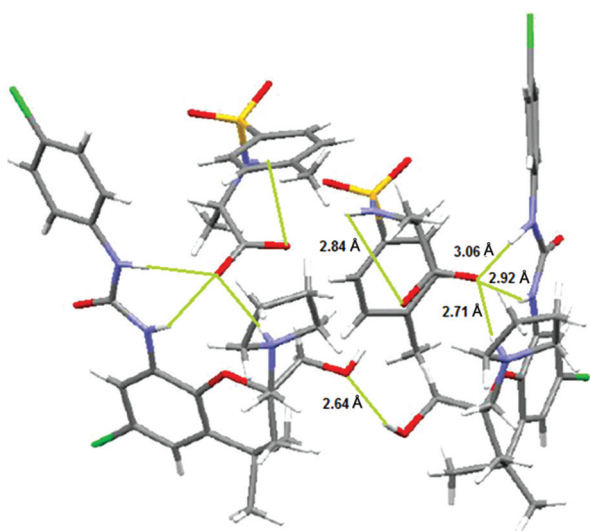


tosyl-(L)-alanine molecules are packed inside a cavity formed with the two receptor **1** enantiomers. These two receptor molecules are hydrogen bonded through the hydroxymethyl groups, which form a very short H-bond of only 2.64 Å, taking into account the fact that they are non-charged oxygens (Fig. 8).

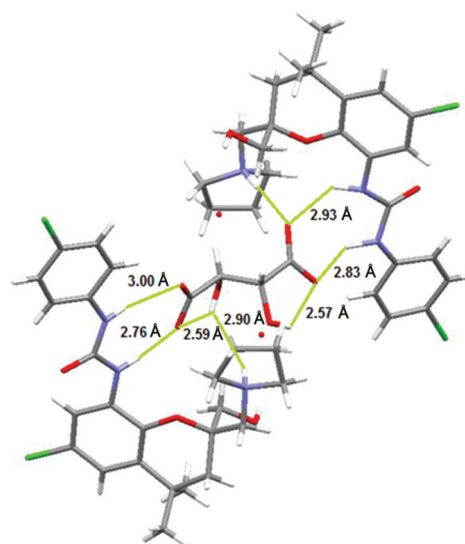
Both the (*S,S*) diastereomer and the (*R,S*) diastereomer show very similar geometries, showing a single tosyl-(L)-alanine carboxylate oxygen hydrogen bonded with the pyrrolidinium cation (2.71 Å) and both urea NHs (3.06 Å and 2.92 Å, respectively). The other carboxyl oxygen is hydrogen bonded with its own tosyl amide (2.84 Å). The hydroxymethyl group is responsible for the link between both hydroxyl groups of the neighboring receptor molecules (2.64 Å).

(L)-Tartaric acid offers yet a different arrangement (Fig. 9). It is again useless for the resolution of the racemic mixture of receptor **1**, since the tartaric acid's pure enantiomer crystallizes associating a different receptor enantiomer in each carboxylate.

Both enantiomeric receptors form Watson–Crick like H-bonds between their ureas and the tartaric acid carboxylates [with distances of 3.00 Å and 2.76 Å, respectively in the (*R,S*) diastereomer and of 2.83 Å and 2.93 Å for the (*S,S*) diastereomer]. In both cases the tartaric acid hydroxyl groups set intramolecular H-bonds with the carboxylate oxygens [2.59 Å in the (*R,S*) diastereomer and 2.57 Å in the (*S,S*) diastereomer]. The biggest difference between both associated species is that whereas in the (*S,S*) diastereomer the pyrrolidinium nitrogen forms a short H-bond with the carboxylate oxygen, in the (*R,S*) structure the pyrrolidinium lies far away from the carboxylate (at 3.65 Å) and prefers to link with the β tartaric acid hydroxyl group with a distance of 2.90 Å. The hydroxymethyl groups of both receptor molecules point away from the carboxylates.



**Fig. 8** X-ray structure for the associated species between tosyl-(L)-alanine and racemic receptor **1** (the shown H-bond distances have been measured between non-H-atoms).



**Fig. 9** X-ray structure of the associated species formed between racemic receptor **1** and (L)-tartaric acid (the shown H-bond distances have been measured between non-H-atoms).

Finally, crystallization of the racemic receptor **1** with the chlorophenyl urea of (L)-isoleucine provides, as observed for (L)-mandelic acid, crystals formed with a single receptor **1** enantiomer, (+)(*R*)-receptor **1**. However, in this case both enantiomerically pure receptors can be prepared from this crystallization, since from the mother liquor, it is possible to obtain (–)(*S*)-receptor **1** (see the ESI† for details). Unfortunately, we were not able to obtain crystals of enough good quality for an X-ray diffraction study of these associated species.

## Conclusions

A receptor for carboxylic acids has been prepared, which combines an oxyanion-hole structure with electrostatic forces. The solid state structure of the associated species shows many different arrangements for the H-bond pattern, combining Watson–Crick like structures between the urea NHs and the guest carboxylates, with cases in which the urea prefers to hydrogen bond a single carboxylate oxygen. The pyrrolidinium group used to be hydrogen bonded to the carboxylate oxygen, but it can also bind a non-charged oxygen of the guest.

## 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 or in nujol and frequencies are given in  $\text{cm}^{-1}$ . Melting points are given in  $^{\circ}\text{C}$ . NMR spectra were recorded on 200 MHz and 400 MHz spectrometers.  $^1\text{H}$  NMR chemical shifts are reported in ppm with

tetramethylsilane (TMS) as an internal standard. Data for  $^1\text{H}$  are reported as follows: chemical shift (in ppm), number of hydrogen atoms, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, br s = broad singlet) and coupling constant (in Hz). Splitting patterns that could not be clearly distinguished are designated as multiplets (m). Data for  $^{13}\text{C}$  NMR are reported in ppm and hydrogen multiplicity is included. High-resolution mass spectral analyses (HRMS) were performed using ESI ionization and a quadrupole TOF mass analyzer.

**Methyl 6-chloro-8-(3-(4-chlorophenyl)ureido)-4,4-dimethyl-2-(pyrrolidine-1-carbonyl) chromane-2-carboxylate (3).** Acid 2 (1.15 g, 2.5 mmol) was suspended in chloroform (15 mL) and TEA (687  $\mu\text{L}$ , 5.0 mmol) was added while the mixture was stirred. Once the solid was dissolved, the resulting mixture was treated with pivaloyl chloride (728  $\mu\text{L}$ , 6.0 mmol). After stirring for 15 minutes, the solvent and the excess of chloride were eliminated under reduced pressure and the crude product (1.4 g, 2.5 mmol) obtained was dissolved in chloroform (15 mL) and treated with pyrrolidine (0.4 mL, 4.93 mmol) keeping the mixture under stirring for 10 minutes. Then, the mixture was washed with a 2M aqueous solution of HCl to acidic pH and with a saturated aqueous solution of NaCl. The organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and filtered and the solvent was eliminated under reduced pressure. 1.1 g (85% yield) of compound 3 were isolated as a white solid. Mp: 235–238  $^\circ\text{C}$ ; IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 813, 1047, 1156, 1227, 1439, 1542, 1624, 1705, 1754, 2930, 3354;  $^1\text{H}$  NMR(200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (3H, s); 1.24 (3H, s); 1.69–1.88 (4H, m); 2.38 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz); 2.51 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz); 3.29–3.55 (4H, m); 3.78 (3H, s); 6.66 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz); 7.21 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz); 7.37 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz); 7.98 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 23.2 ( $\text{CH}_2$ ); 27.0 ( $\text{CH}_2$ ); 30.5 ( $\text{CH}_3$ ); 30.6 ( $\text{CH}_3$ ); 40.5 ( $\text{CH}_2$ ); 47.3 ( $\text{CH}_2$ ); 48.7 ( $\text{CH}_2$ ); 53.8 ( $\text{CH}_3$ ); 82.9 (C); 118.9 (CH); 119.4 (CH); 120.6 (2CH); 127.6 (C); 127.9 (C); 129.0 (2C); 129.1 (2CH); 133.1 (C); 137.8 (C); 138.9 (C); 153.2 (C); 165.8 (C); 170.4 (C). HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}_2\text{Na}$ : 542.1220, found 542.1217 ( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$ .

**1-(6-Chloro-2-(hydroxymethyl)-4,4-dimethyl-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)chroman-8-yl)-3-(4-chlorophenyl)urea (receptor 1).**  $\text{LiAlH}_4$  (0.3 g, 8.0 mmol) was suspended in THF anhydrous and compound 3 (0.6 g, 1.2 mmol) was added. The resulting mixture was refluxed for 30 seconds. A solution of a 1:1 THF :  $\text{H}_2\text{O}$  mixture was added drop-wise, as the reaction occurs violently and is strongly exothermic, to obtain a white slurry of aluminum hydroxide. Afterwards, ethyl acetate was added and the solid was filtered. The solvent was eliminated under reduced pressure obtaining 0.5 g (85% yield) of receptor 1 as a white solid. Mp: 165–169  $^\circ\text{C}$ . IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 739, 831, 1201, 1305, 1441, 1495, 1544, 1609, 1707, 2964, 3350.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26 (3H, s); 1.34 (3H, s); 1.53 (1H, d,  $J = 14.1$  Hz); 1.64 (1H, d,  $J = 14.1$  Hz); 1.66–1.70 (4H, m); 2.53–2.55 (2H, m); 2.75–2.76 (2H, m); 2.91 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz); 3.10 (1H, d,  $J = 13.8$  Hz); 3.68 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz); 3.85 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz); 6.88 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz); 7.22 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz); 7.35 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz); 7.90 (1H, broad s, NH); 8.08 (1H, d,  $J =$

2.5 Hz); 8.10 (1H, broad s, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 23.8 (2 $\text{CH}_2$ ); 31.0 ( $\text{CH}_3$ ); 31.3 (C); 32.1 ( $\text{CH}_3$ ); 43.2 ( $\text{CH}_2$ ); 56.0 (2 $\text{CH}_2$ ); 62.8 ( $\text{CH}_2$ ); 70.3 ( $\text{CH}_2$ ); 78.5 (C); 117.5 (CH); 119.1 (CH); 120.9 (2CH); 126.9 (C); 128.1 (C); 128.9 (2CH); 129.9 (C); 133.6 (C); 137.3 (C); 138.5 (C); 152.6 (C). HRMS (ESI): calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2$ : 478.1659, found 478.1666 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

**((6-Chloro-8-(3-(4-chlorophenyl)ureido)-2-(hydroxymethyl)-4,4-dimethylchroman-2-yl)methyl)pyrrolidin-1-ium iodide (HI-receptor 1).** A chloroform solution of the racemic receptor 1 (22.7 mg, 0.047 mmol) was treated with 2 mL of a 1 M aqueous solution of HI. The phases were separated and the organic layer was washed several times with water to remove the excess of acid. Finally, the organic layer was dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and the solvent was eliminated under reduced pressure. HI-receptor 1 (23 mg, 81%) was isolated as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.58 (6H, s); 1.65 (2H, d,  $J = 13.9$  Hz); 1.77 (2H, d,  $J = 15.5$  Hz); 2.10 (2H, broad); 2.30 (2H, broad); 2.85–3.85 (4H, broad); 3.43–3.63 (2H, broad); 4.03–4.28 (2H, broad); 6.89 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz); 7.22 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz); 7.62 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz); 8.23 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz); 8.48 (1H, s, NH); 9.33 (1H, s, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 23.5 (2 $\text{CH}_2$ ); 31.2 (2 $\text{CH}_3$ ); 42.4 (2 $\text{CH}_2$ ); 58.2 (C); 62.3 (2 $\text{CH}_2$ ); 65.8 ( $\text{CH}_2$ ); 119.0 (CH); 119.3 (CH); 120.3 (C and 2 $\text{CH}_2$ ); 127.7 (2C); 128.9 (2CH); 129.8 (C); 133.4 (C); 137.9 (C); 138.4 (C); 153.4 (C).

## Acknowledgements

The authors would like to thank the University of Salamanca (project 184113) for financial support. O. H. R. wishes to thank the University of Salamanca for a predoctoral fellowship. The authors also thank Cesar Raposo from the mass spectrometry service and Anna Lithgow from the NMR service of the NUCLEUS Platform of the University of Salamanca. We acknowledge the employment of the University of Salamanca server housing service.

## Notes and references

- 1 E. A. Kataev and C. Müller, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 137–167.
- 2 (a) R. J. Fitzmaurice, G. M. Kyne, D. Douheret and J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2002, 841–864; (b) I. I. Stoikov, M. N. Agafonova, L. S. Yakimova, I. S. Antipin and A. I. Konovalov, in *Molecular Recognition*, ed. J. A. McEvoy, Nova Science Publishers, 2011, ch. 1; (c) H. J. Schneider, P. Agrawal and A.-K. Yatsimirsky, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 6777–6800; (d) M. Shome and N. Mishra, *Indian J. Adv. Chem. Sci.*, 2016, **4**, 56–67.
- 3 (a) B. Dietrich, M. W. Hosseini, J. M. Lehn and R. B. Sessions, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 1282–1283; (b) R. Breslow, R. Rajagopalan and J. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 2905–2907; (c) E. Kimura, A. Sakonaka, T. Yatsunami and M. Kodama M, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 3041–3045; (d) M. W. Hosseini and J.-M. Lehn, *J. Am.*

- Chem. Soc.*, 1982, **104**, 3525–3527; (e) M. Dhaenens, J.-M. Lehn and J.-P. Vigneron, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1993, 1379–1381; (f) P. Cudic, J.-P. Vigneron, J.-M. Lehn, M. Cesario and T. Prangé, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 2479–2484; (g) P. S. Dieng and C. Sirlin, *Int. J. Mol. Sci.*, 2010, **11**, 3334–3348.
- 4 (a) B. Dietrich, T. M. Fyles, J.-M. Lehn, L. G. Pease and D. L. Fyles, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 934–936; (b) G. Müller, J. Riede and F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1988, **27**, 1516–1518; (c) E. Echavarren, A. Galán, J. De Mendoza, A. Salmerón and J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, 1988, **71**, 685–693; (d) E. Echavarren, A. Galán, J.-M. Lehn and J. De Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 4994–4995; (e) A. Gleich, F. P. Schmidtchen, P. Mikulcik and G. Müller, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 55–57; (f) H. Kurzmeier and F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 3749–3755; (g) F. P. Schmidtchen and M. Berger, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1609–1646; (h) P. Blondeau, M. Segura, R. Perez-Fernandez and J. De Mendoza, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 198–210; (i) P. Gamez, T. J. Mooibroek, S. J. Test and J. Reedijk, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 435–444; (j) V. D. Jadhav and F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 1077–1087.
- 5 (a) R. Henderson, *J. Mol. Biol.*, 1970, **54**, 341–354; (b) J. D. Robertus, J. Kraut, R. A. Alden and J. J. Birktoft, *Biochemistry*, 1972, **11**, 4293–4303; (c) J. D. Robertus, J. Kraut, R. A. Alden and J. J. Birktoft, *Biochemistry*, 1972, **11**, 4293–4303; (d) J. Kraut, *Annu. Rev. Biochem.*, 1977, **46**, 331–358; (e) M. Marquart, J. Walter, J. Deisenhofer, W. Bode and R. Huber, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, 1983, **39**, 480–490; (f) J. A. Wells, B. C. Cunningham, T. P. Graycar and D. A. Estell, *Philos. Trans. R. Soc., A*, 1986, **317**, 415–423; (g) P. Bryan, M. W. Pantoliano, S. G. Quill, H.-Y. Hsiao and T. Poulos, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1986, **83**, 3743–3745; (h) P. Carter and J. A. Wells, *Nature*, 1988, **332**, 564–568; (i) A. M. Brzozowski, U. Derewenda, Z. S. Derewenda, G. G. Dodson, D. M. Lawson, J. P. Turkenburg, F. Bjorking, B. Huge-Jensen, S. A. Patkar and L. Thimble, *Nature*, 1991, **351**, 491–494; (j) K. H. G. Verschuere, F. Seljée, H. J. Rozeboom, K. H. Kalk and B. W. Dijkstra, *Nature*, 1993, **363**, 693–698; (k) P. Grochulski, F. Bouthillier, R. J. Kazlauskas, A. N. Serreji, J. D. Schrag, E. Ziomek and M. Cygler, *Biochemistry*, 1994, **33**, 3494–3500; (l) M. Harel, D. M. Quinn, H. K. Nair, I. Silman and J. L. Sussman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 2340–2346; (m) D. A. Kraut, P. A. Sigala, B. Pybus, C. W. Liu, D. Ringe, G. A. Petsko and D. Herschlag, *PLoS Biol.*, 2006, **4**, e99.
- 6 (a) V. Amendola, L. Fabbri and L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 3889–3915; (b) S. K. Dey, A. Basu, R. Chutia and G. Das, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 26568–26589.
- 7 (a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.*, 2003, **32**, 289–296; (b) T. Okino, Y. Hoashi and Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 12672–12673; (c) B.-J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y.-C. Chen, L.-S. Ding and Y. Wua, *Synlett*, 2005, 603–606; (d) A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. Waymouth and J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 13798–13799; (e) Y. Hoashi, T. Okino and Y. Takemoto, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 4032–4035; (f) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu and Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 119–125; (g) J. Song, Y. Wang and L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6048–6049; (h) J. C. Stephen, *Chem. – Eur. J.*, 2006, **12**, 5418–5427; (i) D. A. Yalalov, S. Tsogoeva and S. Schmatz, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 826–832; (j) Y.-L. Shi and M. Shi, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 2129–2135; (k) M. P. Sibi and K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 8064–8065; (l) B. Vakulya, S. Varga and T. Soós, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 3475–3480.
- 8 (a) S. K. Chang and A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 1318–1319; (b) F. Garcia-Tellado, S. Goswami, S. K. Chang, S. J. Geib and A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 7393–7394.
- 9 (a) D. Seebach, A. K. Beck and A. Heckel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 92–138; (b) A. N. Thadani, A. R. Stankovic and V. H. Rawal, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, **101**, 5846–5850; (c) V. B. Gondi, M. Gravel and V. H. Rawal, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 5657–5660; (d) N. Momiyama and H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 1080–1081; (e) D. Harriman and G. Deslongchamps, *J. Mol. Model.*, 2006, **12**, 793–797; (f) J. D. McGilvra, A. K. Unni, K. Modi and V. H. Rawal, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 6130–6133; (g) X. Zhang, H. Du, Z. Wang, Y. D. Wu and K. Ding, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 2862–2869; (h) M. Rueping, E. Sugiono and S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 759–764.
- 10 (a) N. T. McDougal and S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 12094–12095; (b) K. Matsui, S. Takizawa and H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 3680–3681.
- 11 (a) S. Rajaram and M. S. Sigman, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 5473–5475; (b) K. H. Jensen and M. S. Sigman, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 4748–4750.
- 12 T. R. Kelly, P. Meghani and V. S. Ekkundi, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3381–3384.
- 13 M. S. Taylor and E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 1520–1543.
- 14 (a) L. Simón, F. M. Muñiz, S. Sáez, C. Raposo, F. Sanz and J. R. Morán, *Helv. Chim. Acta*, 2005, **88**, 1682–1701; (b) L. Simón, F. M. Muñiz, S. Sáez, C. Raposo and J. R. Morán, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 4821–4830; (c) L. Simón, F. M. Muñiz, S. Sáez, C. Raposo and J. R. Morán, *ARKIVOC*, 2007, **iv**, 47–64; (d) F. M. Muñiz, V. A. Montero, A. L. Fuentes de Arriba, L. Simón, C. Raposo and J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 5050–5052; (e) L. Simón, F. M. Muñiz, S. Sáez, C. Raposo and J. R. Morán, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 2397–2403; (f) L. Simón, F. M. Muñiz, Á. Fuentes de Arriba, V. Alcázar, C. Raposo and J. R. Morán, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 1763–1768; (g) Á. L. Fuentes de Arriba, A. G. Herrero, O. H. Rubio, L. M. Monleon, L. Simon Rubio, V. Alcázar, F. Sanz and J. R. Moran, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 493–501; (h) O. H. Rubio, Á. L. Fuentes de Arriba,

- L. M. Monleón, F. Sanz, L. Simón, V. Alcázar and J. R. Morán, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 1297–1303; (i) A. G. Temprano, L. M. Monleón, O. H. Rubio, L. Simón, A. B. Pérez, F. Sanz and J. R. Morán, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 1325–1331.
- 15 (a) L. Simón and J. M. Goodman, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 1831–1840; (b) L. Simón and J. M. Goodman, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 1905–1913.
- 16 O. H. Rubio, R. Taouil, F. M. Muñiz, L. M. Monleón, L. S. Rubio, F. Sanz and J. R. Morán, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 477–485.
- 17 F. M. Muñiz, V. Alcázar, F. Sanz, L. Simón, Á. L. Fuentes de Arriba, C. Raposo and J. R. Morán, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 6179–6185.
- 18 J. Bjerrum, G. Schwarzenbach and L. G. Sillen, *Stability Constants. Part 1: Organic Ligands*, The Chemical Society, Spec. Pub. No. 6, London, 1958.
- 19 D. H. Ripin and D. A. Evans, (4 November 2005), “pK<sub>a</sub> Table” (PDF), archived from the original (PDF) on 22 July 2015, retrieved 19 July 2015.
- 20 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 21 (a) E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen and W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 6498–6506; (b) J. Contreras-García, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. N. Beratan and W. Yang, *J. Chem. Theory Comput.*, 2011, **7**, 625–632.
- 22 K. A. Wheeler, R. C. Grove, R. E. Davis and W. S. Kassel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **47**, 78–81.



#### 4. CONCLUSIONES

Se han preparado dos nuevos receptores con esqueleto de cromano para la asociación de ácidos carboxílicos y aminoácidos. Estos receptores son capaces de generar un agujero oxianiónico a través de la formación de enlaces de hidrógeno con el huésped. Además, se ha reforzado la asociación con la incorporación en los esqueletos de los receptores de grupos funcionales capaces de unirse al huésped a través de otro tipo de interacciones débiles adicionales como interacciones electrostáticas.

El receptor que incluye un éter corona en su estructura presenta selectividad para la extracción de alanina desde una fase acuosa a una orgánica al presentar una pequeña cavidad que aloja el grupo metilo de la cadena lateral del aminoácido. No obstante, el receptor también es capaz de extraer otros aminoácidos hidrofóbicos (leucina, fenilalanina, valina, cisteína) del agua al cloroformo y las extracciones fueron en todos los casos enantioselectivas en mayor o menor medida ( $K_{rel} \leq 5$ ).

El receptor que incluye una unidad de pirrolidina permite la asociación de diferentes especies siguiendo patrones diferentes en cada caso mediante la formación de enlaces de hidrógeno.

Los estudios de difracción de rayos X y la comparación de los datos espectroscópicos con los estudios de modelización molecular han permitido confirmar la geometría propuesta para los asociados de los receptores preparados con los huéspedes quirales elegidos.

Se ha llevado a cabo la resolución de las mezclas racémicas de los receptores preparados bien por cristalización con huéspedes quirales o por CCF preparativa empleando sílice impregnada con el agente de resolución quiral.

