

# CAPÍTULO 3

## ANTECEDENTES

### 3.1 CLASIFICACIÓN DE CICLOS ORGANOCATALÍTICOS

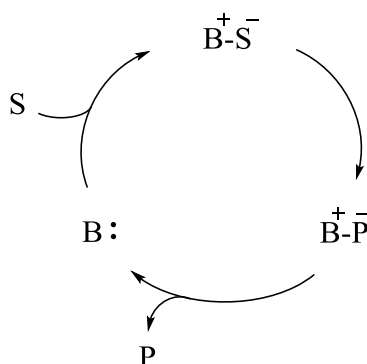
Los ciclos organocatalíticos pueden proceder por un estado de transición que involucran interacciones catalizador-sustrato más fuertes o más débiles que aquellas mediadas por complejos metálicos quirales. Los ciclos catalíticos con interacciones catalizador-sustrato más fuertes se conocen comúnmente como procesos de “catálisis covalente” e involucran a una especie activada covalentemente unida al organocatalizador. En la segunda categoría, conocida como “catálisis no covalente”, la especie de interés es activada a través de interacciones como puentes de hidrógeno o pares iónicos.<sup>4</sup> A continuación se da una breve ejemplificación de ambos tipos de interacciones catalizador-sustrato. La primera categoría representada por la formación de enaminas en el estado de transición y la segunda por la formación de puentes de hidrógeno con tioureas.

#### 3.1.1 CATÁLISIS COVALENTE: FORMACIÓN DE ENAMINAS

Todas las transformaciones enzimáticas tienen una contraparte sintética. Las aldolasas tipo I son responsables de la condensación aldólica entre cetonas y aldehídos de manera enantioselectiva a través de un estado de transición por enaminas. Inicialmente este mecanismo no fue aceptado debido a una brecha de información entre químicos y bioquímicos. No obstante, el funcionamiento de las aldolasas tipo I por enaminas se volvió

ampliamente aceptado a partir del año 2000, dando paso a una amplia utilización de aminas en organocatalizadores asimétricos. Actualmente una gran variedad de organocatalizadores utiliza aminas primarias y secundarias para llevar a cabo reacciones asimétricas, incluyendo la reacción de Michael.<sup>9,10</sup>

Durante el proceso organocatalítico el grupo amino funciona como una base de Lewis. Por lo tanto, se considera que el catalizador (B:) inicia el ciclo catalítico a través de la adición nucleofílica al sustrato (S). El complejo resultante entonces reacciona y se libera el producto (P), permitiendo que el catalizador comience un nuevo ciclo **Figura 5.**<sup>11</sup>

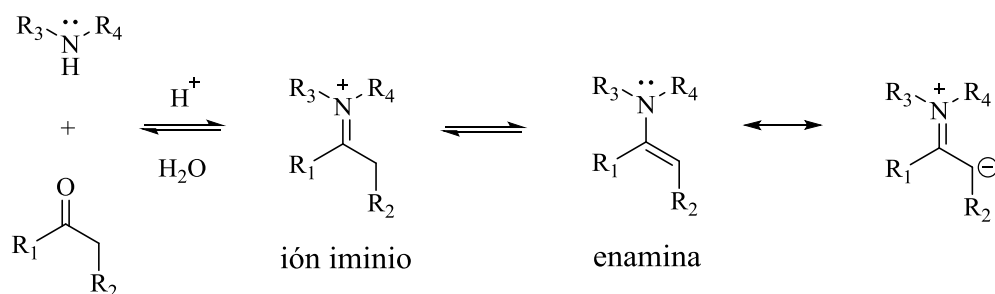


**Figura 5.** Ciclo organocatalítico para una base de Lewis

Las enaminas se encuentran entre los nucleófilos de carbono neutros más reactivos, exhibiendo velocidades de reacción comparables con algunos nucleófilos con carga, tal como enolatos. Las enaminas reaccionan fácilmente con electrófilos ligeramente conjugados como los son carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados y alquenos con grupos nitro o sulfonilo. A pesar de su versatilidad como nucleófilos las enaminas son sensibles a la hidrólisis y su formación está limitada por la utilización de aldehídos y cetonas como materiales de partida. En general, las

enaminas más nucleofílicas son aquellas donde el par de electrones sin compartir del nitrógeno tiene una mejor deslocalización. Para lograr esta deslocalización se requiere del traslape efectivo del par sin compartir con el enlace  $\pi$  C=C, haciendo que la hibridación del nitrógeno y la estructura de la amina jueguen un papel crucial en su reactividad. La reactividad de las enaminas sigue el orden: enaminas derivadas de la pirrolidina > enaminas derivadas de aminas acíclicas > enaminas derivadas de la piperidina. Este orden puede explicarse en base al hecho de que el nitrógeno de la pirrolidina tiene una hibridación  $sp^2$  y la molécula es casi plana, mientras que en la piperidina la estructura más estable es una estructura de bote, haciendo el traslape del par sin compartir con el enlace C=C menos eficaz en comparación con una amina acíclica. Por lo tanto, no es sorprendente que algunos de los aminocatalizadores más exitosos estén basados en el esqueleto de la pirrolidina.<sup>6</sup>

La formación catalítica de enaminas resulta del ataque de un grupo amino primario o secundario a una cetona o aldehído, seguida de la formación de un ión imino y culminando en la desprotonación del carbono  $\alpha$  al grupo  $^+N=C$ . Una vez formada la enamina esta puede reaccionar con un electrófilo para formar un nuevo enlace C-C (**Figura 6**).<sup>6</sup>



**Figura 6.** Formación de enaminas

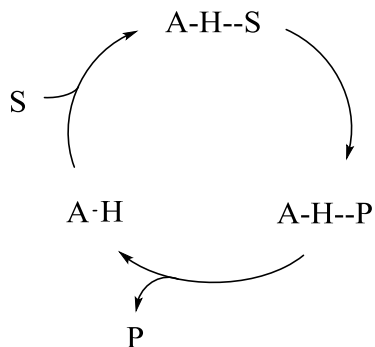
En la síntesis enantioselectiva la enamina puede controlar el acercamiento del electrófilo ya sea por impedimento estérico o dándole direccionalidad al electrófilo con la ayuda de un grupo adicional activante. Este tipo de activantes son por lo general donadores de puentes de hidrógeno o algún grupo ácido unido directamente al esqueleto del organocatalizador aminado.<sup>6</sup> A este tipo de organocatalizadores que activan simultáneamente tanto al nucleófilo como al electrófilo, se les conoce como organocatalizadores bifuncionales y su aplicación se describe en la sección 3.2.

Además de grupos adicionales, la catálisis ácida puede facilitar la formación de las enaminas. Con aminas suficientemente básicas la catálisis ácida no es necesaria para la formación de la enamina; sin embargo, con aminas menos básicas se requiere de aditivos ácidos para lograr su formación. Este tipo de catálisis ha sido ampliamente estudiada por varios grupos demostrando que, dependiendo de la naturaleza del aditivo ácido, se puede mejorar la eficiencia de la reacción. En general, al aumentar la fuerza de los derivados del ácido acético tanto la velocidad como la enantioselectividad de la reacción mejoran. Por otra parte, se observa que el uso de ácidos inorgánicos más fuertes no permite que proceda la reacción. Esta última observación se explica en base al hecho de que el uso de un ácido facilita la formación del ión iminio; sin embargo, la posterior abstracción de un hidrógeno- $\alpha$  es un paso clave en el proceso catalítico y no puede proceder en presencia de un ácido fuerte. La catálisis básica también ha sido estudiada con la finalidad de entender qué tanto se puede favorecer la formación de la enamina a pesar de comprometer la formación del ión iminio. La obtención de óptimos resultados mediante el uso de la catálisis ácida o básica dependen inherentemente de la naturaleza del organocatalizador estudiado.<sup>6</sup>

### 3.1.2 CATÁLISIS NO COVALENTE: FORMACIÓN DE PUENTES DE HIDRÓGENO CON TIOUREAS

La formación de puentes de hidrógeno entre un electrófilo y un donador de puentes de hidrógeno disminuye la densidad electrónica de la especie electrofílica, activándola para un ataque nucleofílico. Este tipo de activaciones es principalmente utilizado por enzimas en procesos biológicos tales como la adición a grupos carbonilo, procesos pericíclicos y la transferencia de grupos acilo y fosforilo. Sin embargo, a pesar de que los puentes de hidrógeno son utilizados por biomoléculas para la activación de electrófilos, la naturaleza raramente los utiliza para propósitos de catálisis enantioselectiva. Algunas de las pocas enzimas que catalizan reacciones altamente enantioselectivas a través de puentes de hidrógeno son las aldolasas tipo II responsables de catalizar enantioselectivamente reacciones aldólicas entre la dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y aldehídos. Además de llevar a cabo este proceso biológico, las aldolasas tipo II pueden reconocer una gran variedad de aldehídos como sustratos, incluyendo aldehídos sintéticos. Esto ha permitido que se lleven a cabo reacciones enantioselectivas de aceptores proquirales y resoluciones cinéticas de aldehídos  $\alpha$ -sustituidos quirales utilizando esta clase de enzimas. Actualmente la utilización de donadores de puentes de hidrógeno quirales ha emergido como una clase muy importante para la síntesis enantioselectiva.<sup>12</sup>

La formación de puentes de hidrógeno puede ser identificada como una interacción del sustrato con un ácido de Brønsted. Esta clasificación considera que el catalizador (A-H) inicia el ciclo catalítico mediante una interacción por puentes hidrógeno con el sustrato (S). El complejo resultante entonces reacciona y se libera el producto (P), permitiendo que el catalizador comience un nuevo ciclo (**Figura 7**).<sup>11</sup>



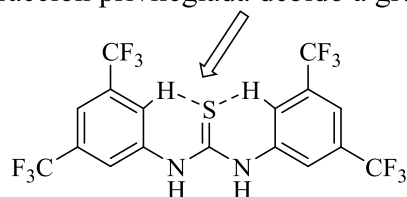
**Figura 7.** Ciclo organocatalítico de un ácido de Brønsted por puentes de hidrógeno

Algunas estructuras se han identificado como privilegiadas para la síntesis asimétrica no covalente; permitiendo la activación del electrófilo a través de la formación de dos puentes de hidrógeno simultáneos, tal como lo es el caso de las tioureas. Estas interacciones dobles dan la ventaja de aumentar la fuerza y la direccionalidad relativas a un puente de hidrógeno único. Además, las tioureas pueden modificarse fácilmente permitiendo hacer un ajuste fino a las propiedades estéricas y electrónicas del catalizador.<sup>12</sup> Así mismo, las tioureas pueden ser utilizadas para reconocer ácidos carboxílicos, ácidos sulfónicos, nitratos, nitroalcanos, entre otros, a través de la formación de enlaces de hidrógeno múltiples; haciéndolas útiles para una amplia gama de procesos organocatalíticos.<sup>3</sup>

Las tioureas que contienen sustituyentes electro-atractores en la posiciones meta y para de anillos aromáticos directamente unidos a ambos nitrógenos, tienen un efecto significativo en la cinética de la reacción. Esto se explica en base a la conformación rígida que le dan a la estructura, minimizando la penalización entrópica sobre la complejación con electrófilos.<sup>13</sup> Para que un catalizador de puentes de hidrógeno sea efectivo debe unirse más eficientemente con el estado de transición y no con los reactivos iniciales ni consigo mismo. Un grupo funcional que ha probado ser especialmente útil es el grupo  $CF_3$  al disminuir la

autoasociación del catalizador, aumentando la acidez de los hidrógenos y volviendo la estructura más rígida (**Figura 8**).<sup>3</sup>

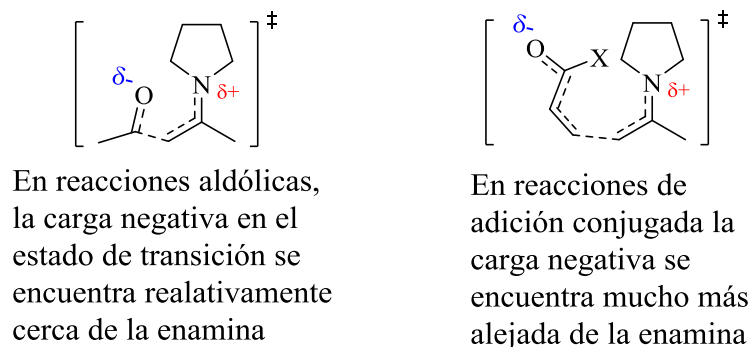
Interacción privilegiada debido a grupos  $\text{CF}_3$



**Figura 8.** Optimización de tioureas utilizando grupos  $\text{CF}_3$

## 3.2 CATALIZADORES BIFUNCIONALES

Para reacciones que involucran adiciones conjugadas, como lo es la adición de Michael, es necesario utilizar organocatalizadores bifuncionales. Esto se debe al hecho de que la carga del electrófilo en el estado de transición se encuentra más alejada del nucleófilo que en reacciones tales como la aldólica y la de Mannich. Por lo tanto, agregar un segundo grupo activante permite fijar al electrófilo lo suficientemente cerca del nucleófilo para que pueda llevarse a cabo una reacción (**Figura 9**).<sup>6</sup>



**Figura 9.** Estados de transición en reacciones aldólicas y reacciones de adición conjugada

La mayoría de los organocatalizadores bifuncionales cuentan con un ácido de Brønsted y una base de Lewis, siendo posible la activación simultánea del electrófilo y el nucleófilo. Esta activación simultánea permite aumentar la velocidad la reacción y que se pueda definir el grado de enantioselectividad en base al orden del estado de transición, al estar ambos reactivos sostenidos en una forma espacial determinada.<sup>14</sup> Otra ventaja de los organocatalizadores bifuncionales es su capacidad de tener un reconocimiento multipunto de



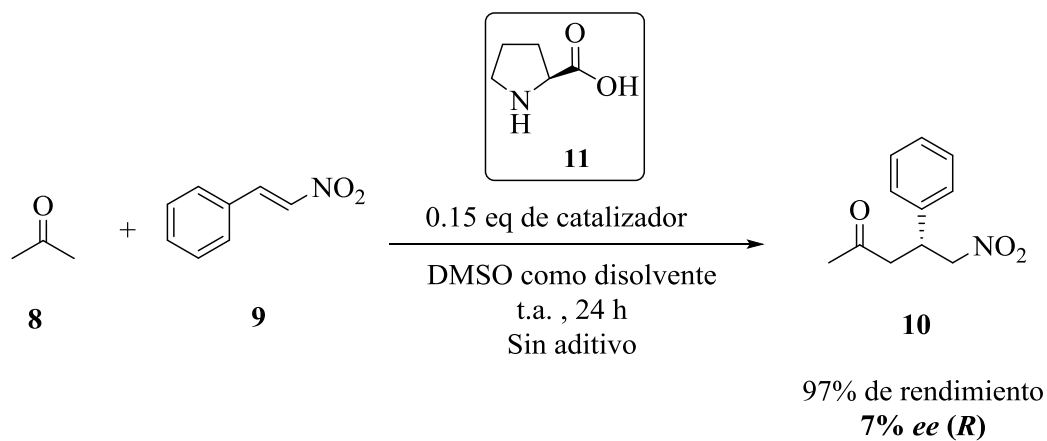
los sustratos, emulando el funcionamiento de enzimas y siendo por ende capaces de reconocer a una amplia gama de compuestos como sustratos para la catálisis asimétrica.<sup>15</sup>

Los  $\alpha$ -aminoácidos representan los catalizadores bifuncionales quirales más simples al tener tanto un grupo carboxílico como un grupo amino básico y poseer una alta pureza enantiomérica. La habilidad del grupo prolina para funcionar como un organocatalizador quiral se descubrió aproximadamente en la década de los 70's; sin embargo, los estudios exhaustivos con prolina para la generación de enlaces C-C quirales comenzó a partir del año 2000. El mecanismo mediante el cual la prolina funciona como un organocatalizador bifuncional involucra la formación de una enamina nucleofílica como intermediario al darse la condensación entre la amina secundaria y el sustrato cetónico, Simultáneamente se da la formación de puentes de hidrógeno entre el electrófilo y el ácido carboxílico.<sup>12</sup>

Las tioureas bifuncionales contienen, además del grupo tiourea, y un grupo funcional ácido o básico adicional, catalizando reacciones enantioselectivas para un número de electrófilos con diferentes estructuras. Las tioureas bifuncionales funcionan principalmente con base a su habilidad de generar puentes de hidrógeno dobles. Las tioureas bifuncionales más estudiadas hacen uso de grupos amino primarios y secundarios para la adición directa de cetonas y aldehídos a nitroalcanos. Especialmente la utilización de tioureas conectadas a un aminoácido ha sido objeto de muchos estudios en la síntesis asimétrica debido a las excelentes enantioselectividades resultantes.<sup>16</sup> A continuación se presenta la investigación de 5 grupos con respecto al uso de organocatalizadores bifuncionales en la reacción de Michael entre acetona y nitroestireno.

### 3.2.1 PROLINA COMO ORGANOCATALIZADOR BIFUNCIONAL EN LA REACCIÓN DE MICHAEL

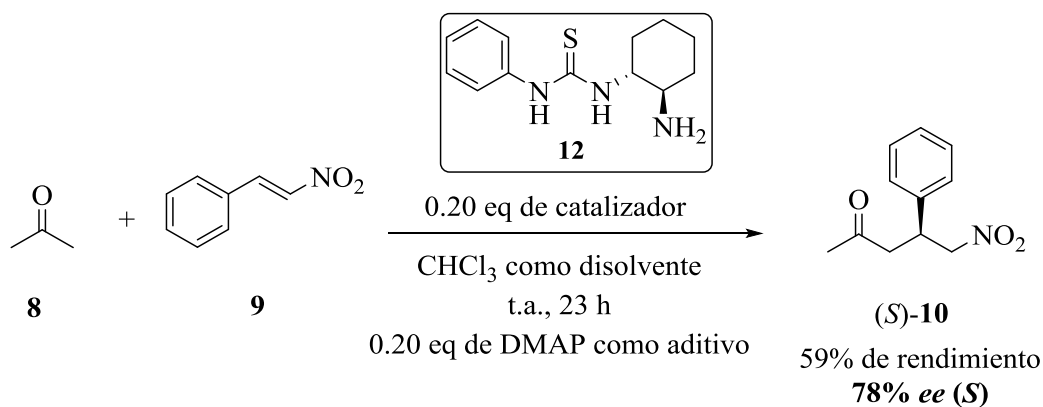
El grupo de Martin<sup>17</sup> propuso en el 2001 la utilización del aminoácido L-prolina **11** como organocatalizador bifuncional en la reacción de Michael. A pesar de que la enantioselectividad de la reacción resultó estar por debajo del 10% *ee*, la reacción procedió con un excelente rendimiento. Las condiciones de reacción se basaron en un estudio previo del mismo grupo en el cual se utilizó a la L-prolina como organocatalizador en la reacción aldólica y la reacción de Mannich. El mejor resultado obtenido bajo las condiciones óptimas se muestra en el **Esquema 1**.



**Esquema 1.** Uso de prolina como organocatalizador en la adición de Michael

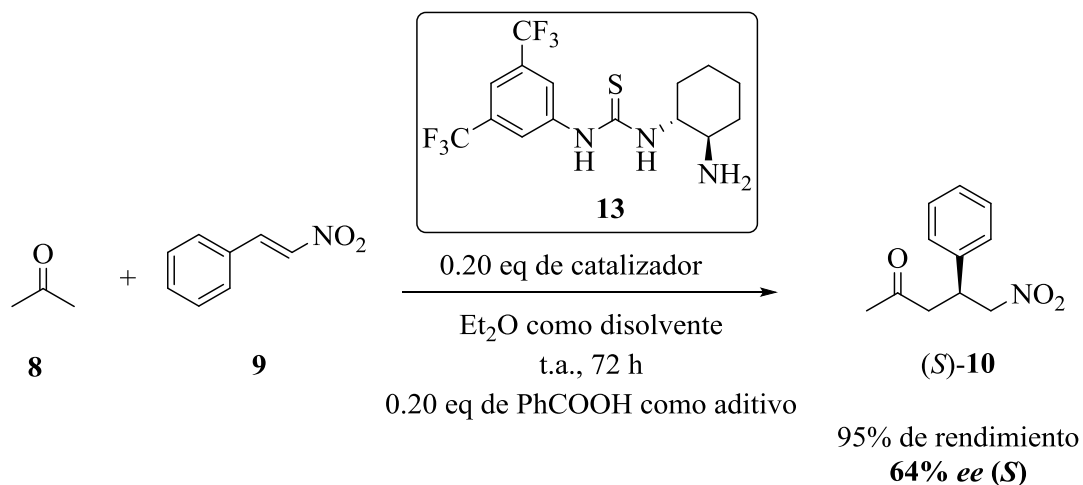
### 3.2.2 AMINOTIOUREAS COMO ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES EN LA REACCIÓN DE MICHAEL

El grupo de Chan<sup>18</sup> realizó estudios con aminotioureas primarias obteniendo resultados óptimos con el organocatalizador **12**. La optimización de las condiciones de reacción se realizaron utilizando isobutiraldehído y nitroestireno como sustratos, probando 12 diferentes disolventes con un amplio rango de polaridades y 10 diferentes aditivos tanto ácidos como básicos. Una vez encontradas las condiciones de reacción óptimas se prosiguió a probar el organocatalizador utilizando diferentes sustratos. El mejor resultado obtenido bajo las condiciones óptimas se muestra en el **Esquema 2**.



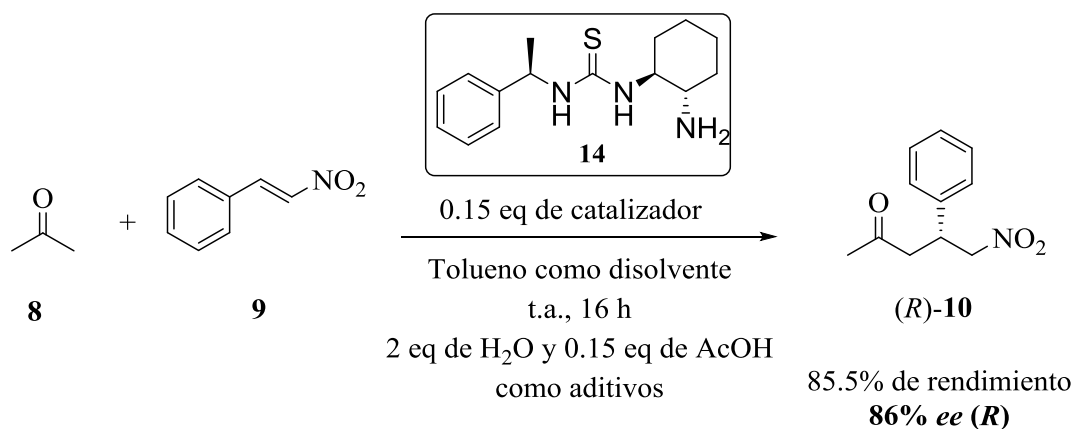
**Esquema 2.** Aminotiourea primaria **12** como catalizador para la adición conjugada de Michael entre acetona y nitroestireno

El grupo de Luo<sup>19</sup> realizó un estudio en el efecto que tienen diferentes tipos de donadores de puentes de hidrógeno en reacciones de adición conjugada. El grupo no optimizó condiciones de reacción para ninguno de los 9 organocatalizadores reportados. Sin embargo, probaron el efecto de un aditivo ácido (ácido benzoico) y un aditivo básico (imidazol) en la reacción. Los resultados obtenidos con el catalizador **13** resultaron ser óptimos bajo la utilización del aditivo ácido. El mejor resultado obtenido bajo las condiciones óptimas se muestra en el **Esquema 3**.



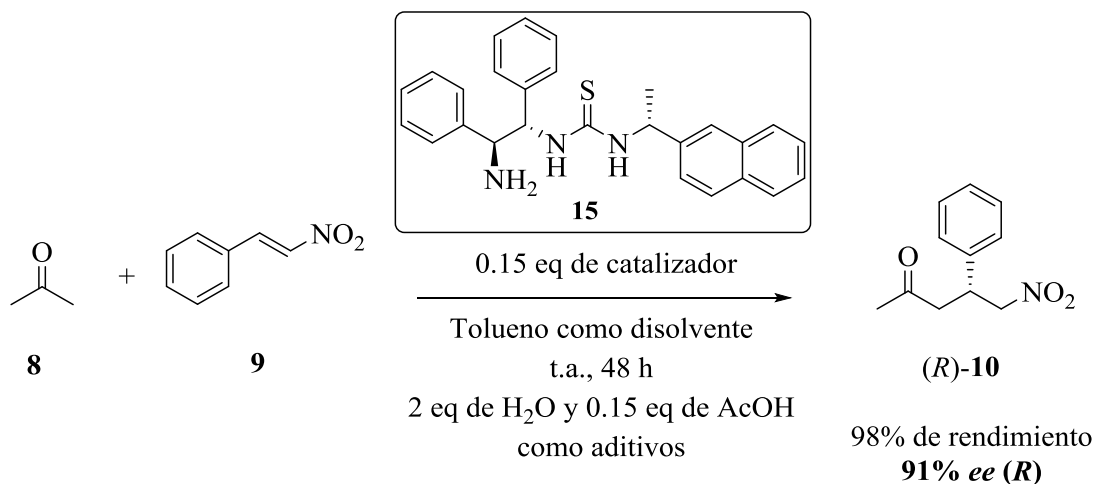
**Esquema 3.** Aminotiourea primaria **13** como catalizador para adición conjugada de Michael entre acetona y nitroestireno

El grupo de Schmatz publicó en 2006<sup>8</sup> el uso del organocatalizador **14** como una opción para obtener el aducto de Michael entre acetona y nitroestireno en buenos rendimientos y enantioselectividades. El grupo hizo una optimización de las condiciones de reacción buscando un disolvente y un aditivo óptimo. El uso de una mezcla de aditivos dio paso a menores tiempos de reacción, sin modificar los rendimientos ni enantioselectividad. El mejor resultado obtenido bajo las condiciones óptimas se muestra en el **Esquema 4**.



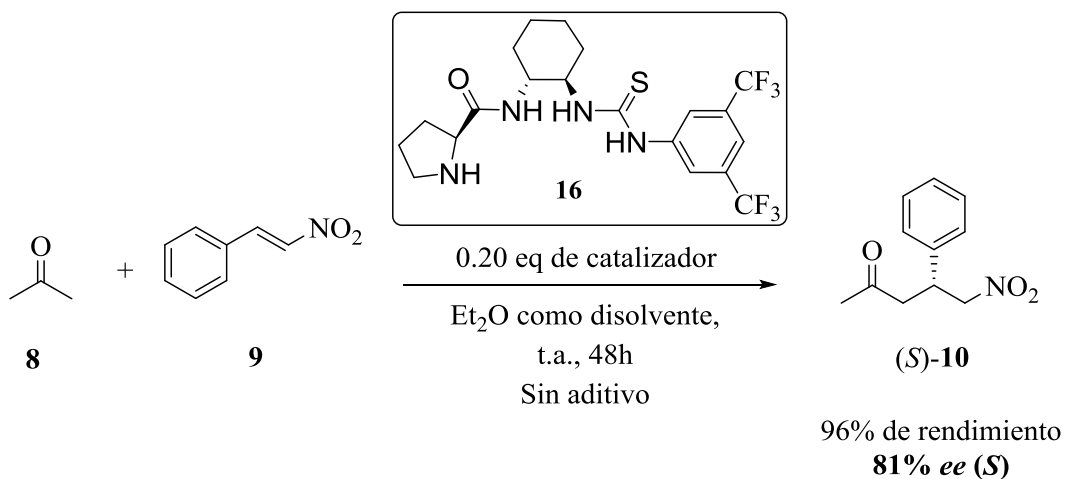
**Esquema 4.** Aminotiourea primaria **14** como organocatalizador para adición conjugada de Michael entre acetona y nitroestireno

Posteriormente, el mismo grupo publicó en 2007<sup>20</sup> un estudio que comparaba el funcionamiento de prolinamidotioureas contra el funcionamiento de aminotioureas primarias. El uso de los catalizadores con prolina dieron como resultado mezclas racémicas del producto de adición de Michael, por lo que se descartó su uso en el estudio y se prosiguió a la optimización de las condiciones de reacción para el organonocatalizador **15**. El mejor resultado obtenido bajo las condiciones óptimas se muestra en el **Esquema 5**.



**Esquema 5.** Aminotiourea primaria **15** como organocatalizador para adición conjugada de Michael entre acetona y nitroestireno

El grupo de Xu<sup>21</sup> estudió el efecto del esqueleto carbonado y la configuración estérica del mismo, en prolinamidotioureas utilizando ciclohexano (*R,R*) y (*S,S*) y 1,2-difeniletano (*R,R*) y (*S,S*). Los 4 catalizadores se probaron en condiciones estándar y se prosigió a la optimización del organocatalizador **16**. Para la optimización se analizó el efecto de disolventes, aditivos y temperaturas en los rendimientos y enantioselectividades de la reacción. El mejor resultado obtenido bajo las condiciones óptimas se muestra en el **Esquema 6**.



**Esquema 6.** Prolinamidotiourea **16** como organocatalizador para adición conjugada de Michael entre acetona y nitroestireno

### 3.3 ESTUDIOS COMPUTACIONALES DEL ESTADO DE TRANSICIÓN

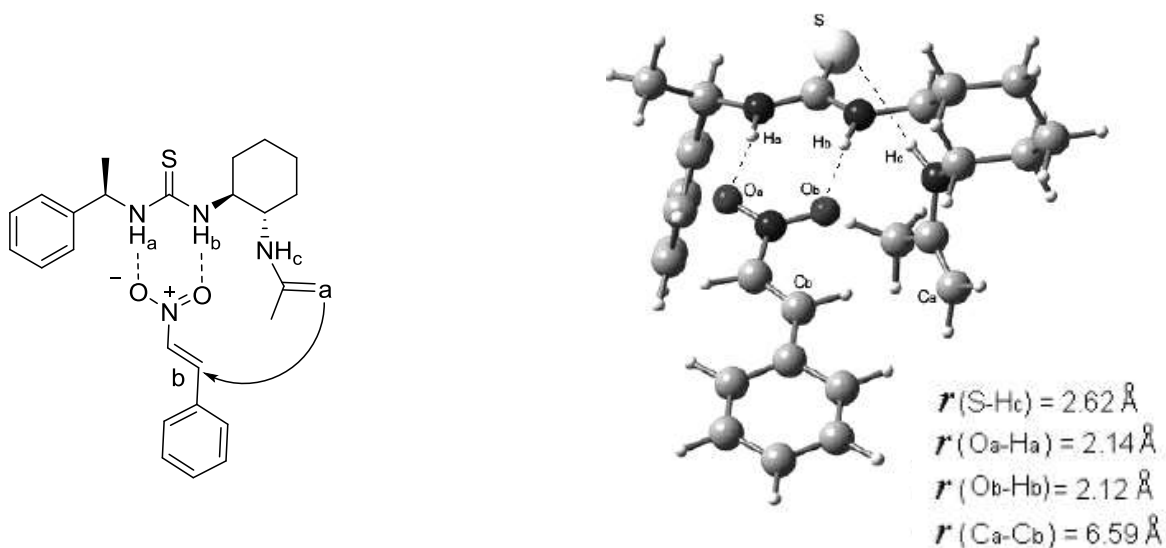
Ha habido mucha discusión en la literatura con respecto a la forma en que las moléculas se ordenan en el estado de transición para definir la enantioselectividad de la reacción. La mayoría de los artículos antes de 2006 muestran la coordinación de ambos hidrógenos de la tiourea con ambos oxígenos del nitroestireno.<sup>14, 22-24</sup> Posteriormente, se comenzaron a llevar a cabo estudios computacionales en los cuales se consideraba la coordinación única de un oxígeno del nitroestireno con ambos hidrógenos de la tiourea.<sup>8, 20, 25</sup> Los resultados obtenidos por el grupo de Schmatz en 2006<sup>8</sup> se discuten a continuación. Estos resultados son especialmente interesantes ya que definen el momento a partir del cual se comienza a considerar la coordinación de un solo oxígeno con ambos hidrógenos de la tiourea como la geometría más estable en el estado de transición.

Los estudios teóricos se llevaron a cabo mediante cálculos cuánticos basados en la teoría de densidad funcional (DFT) utilizando el programa Gaussian03. Los cálculos se consideraron en el vacío por lo que no se agregó ningún campo de fuerza adicional para simular al disolvente, una suposición válida en el caso de este estudio ya que al haberse utilizado tolueno como disolvente, este no debería tener ningún efecto en la polaridad del estado de transición. El método elegido fue el funcional de intercambio de Becke, Lee, Yang y Parr, B3LYP, con el conjunto de base 6-31G(d) para optimizar completamente las estructuras. Posteriormente, se hicieron cálculos con los siguientes funcionales y sets de bases con la finalidad de evaluar la influencia de la difusión (d) y la polarización (p) de los puentes de hidrógeno: B3LYP/6-31G(d, p), B3LYP/6-31+G(d) y B3LYP/6-31+G(d, p). Los estudios demostraron que las funciones de polarización en los puentes de hidrógeno son



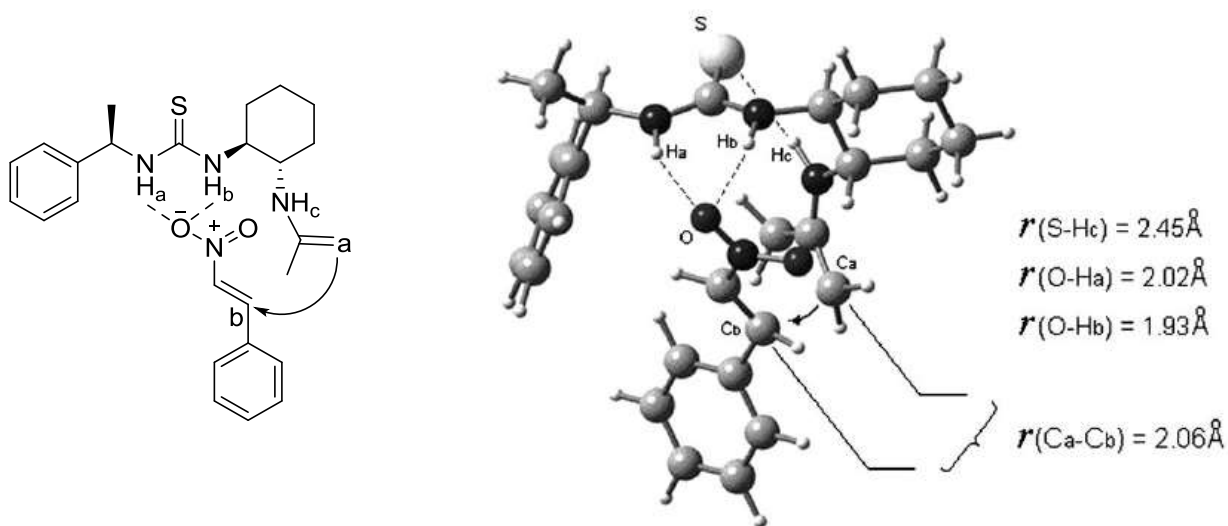
insignificativas, ya que los átomos afectados no juegan un papel importante en la formación del enlace C-C; mientras que las funciones de difusión son decisivas en la descripción del centro reactivo.<sup>8</sup>

Al considerar que ambos oxígenos se coordinan a la tiourea del organocatalizador **14**, las distancias resultantes son demasiado grandes para que se pueda llevar a cabo la formación del enlace C-C. El carbono de la enamina ( $C_a$ ) con respecto al carbono  $\beta$  al nitro estireno ( $C_b$ ) se encuentran a una distancia de 6.59 Å, superando por 5.05 Å la longitud promedio de un enlace C-C. El estudio demostró también que el hidrógeno de la amina primaria se coordina con el azufre de la tiourea para dar paso a una geometría más rígida en la molécula (**Figura 10**).<sup>8</sup>

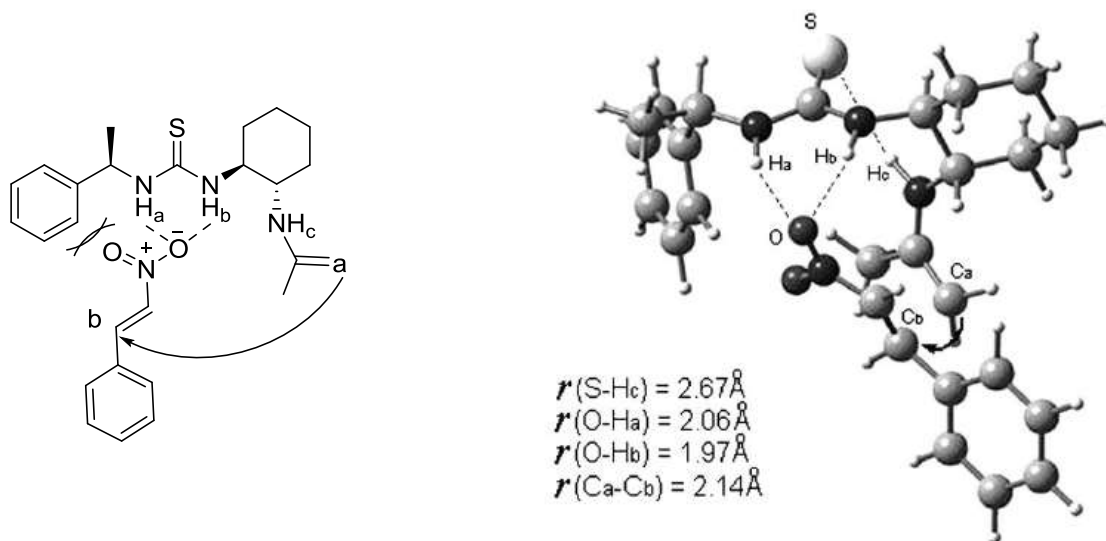


**Figura 10.** Estado de transición considerando la coordinación de los hidrógenos de la tiourea con ambos oxígenos del nitroestireno

Posteriormente, se realizó el cálculo considerando únicamente la coordinación de un átomo de oxígeno con ambos hidrógenos de la tiourea, obteniendo como resultado la disminución de todas las distancias entre las interacciones por puentes de hidrógeno y entre el C<sub>a</sub>-C<sub>b</sub>. Tanto el ataque por la cara *Re* como el ataque por la cara *Si* fueron computados. El ataque por la cara *Re* resultó en distancias menores y en un menor impedimento estérico entre el nitroestireno y el anillo aromático del sustituyente de la tiourea. Este resultado está en acuerdo con los resultados obtenidos experimentalmente, al observarse la formación del enantiómero (*R*) en excelentes enantioselectividades. Los estados de transición se muestran cada uno en la **Figura 11** y en la **Figura 12** respectivamente.<sup>8</sup>



**Figura 11.** Estado de transición considerando la coordinación de los hidrógenos de la tiourea con ambos oxígenos del nitroestireno por la cara *Re*



**Figura 12.** Estado de transición considerando la coordinación de los hidrógenos de la tiourea con ambos oxígenos del nitroestireno por la cara *Si*

Por ende, los resultados obtenidos por el grupo de Schmatz son una clara evidencia de que el estado de transición ocurre mediante la única coordinación de un oxígeno con ambos hidrógenos de la tiourea. Así mismo, se demuestra que la estereoquímica de la molécula es definida por interacciones adicionales entre el sustrato y el organocatalizador, siendo en este caso el impedimento estérico con respecto a la cara *Si* el responsable de definir la estereoquímica de la reacción.<sup>8</sup>