

**Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea**

**Facultad de Ciencias Químicas/Kimika Zientzien Fakultatea**

***Grado en Química***

TRABAJO FIN DE GRADO

**Síntesis enantio-y diastereocontrolada de  
hidantoínas 5,5-disustituidas mediante la reacción  
aldólica organocatalítica.**

**Autora:** June Maria Izquierdo Arruferia

**Dirigido por:** Aitor Landa Álvarez

San Sebastián, Julio de 2018

## Abreviaturas y acrónimos

Listado de símbolos, abreviaturas y acrónimos empleados en esta memoria.

*	Quiral/Centro de simetría
Ar	Arilo/Aromático
BB <sup>*</sup>	Base de Brønsted quirál
Bn	Bencilo
Cat.	Catalizador
DCM	Diclorometano
DMAP	Dimetilamino piridina
<i>dr</i>	Relación diastereomérica
E	Electrófilo
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
equiv.	Equivalente químico
Et	Etilo
EtOH	Etanol
Et <sub>2</sub> O	Éter de dietilo
EtOAc	Acetato de etilo
EWG	Grupo electrón-atrayente
h	Hora(s)
Hex	Hexano
HOMO	Orbital molecular ocupado de más energía
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido sulfúrico
HNO <sub>3</sub>	Ácido nítrico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
LDA	Diisopropilamida de litio
LUMO	Orbital molecular no ocupado de más baja energía
Me	Metilo
MeOH	Metanol
min	Minutos
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenilo

pk <sub>a</sub>	Constante de disociación ácida
R	Radical (grupo)
Rdto.	Rendimiento
t.a.	Temperatura ambiente
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol
THF	Tetrahidrofurano
TMCS	Trimetilclorosilano
tr	Tiempo de retención

# ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	6
<b>1. Introducción</b> .....	8
1.1. Diseño de los nucleófilos .....	15
1.2. Diseño de catalizadores .....	19
1.3. Reacción aldólica .....	20
<b>2. Objetivos y plan de trabajo</b> .....	33
<b>3. Resultados y discusión</b> .....	35
3.1. Desarrollo experimental .....	37
<b>4. Conclusiones</b> .....	46
<b>5. Desarrollo experimental</b> .....	48
5.1. Materiales y técnicas utilizadas .....	48
5.1.1. Reactivos químicos .....	48
5.1.2. Disolventes .....	48
5.1.3. $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN .....	48
5.1.4. Cromatografía .....	49
5.1.5. Varios .....	49
5.2. Procedimientos .....	50
5.2.1. Síntesis de los productos de partida .....	50
5.2.1.1. Síntesis del 5-bencil-2-tioxoimidazolidin-4-ona .....	50
5.2.1.2. Síntesis de las 2-tioxoimidazolidin-4-onas .....	50
5.2.1.3. Síntesis de las 1 <i>H</i> -imidazol-4(5 <i>H</i> )-onas .....	52
5.2.2. Adiciones conjugadas de las imidazolonas al benzaldehído promovidas por el catalizador <b>C4</b> .....	55
5.2.2.1. Procedimiento general para la adición conjugada asimétrica de las 1 <i>H</i> -imidazol-4(5 <i>H</i> )-onas <b>1a-e</b> al benzaldehído .....	55
5.2.2.2. Procedimiento general para las reacciones racémicas .....	55
5.2.3. Síntesis de los catalizadores .....	58
5.2.3.1. Síntesis de los catalizadores <b>C3</b> y <b>C4</b> .....	58
<b>6. Espectros de <math>^1\text{H}</math> y <math>^{13}\text{C}</math> RMN y cromatogramas HPLC</b> .....	64
6.1. Síntesis de las 2-tioxoimidazolidin-4-onas .....	64
6.2. Síntesis de las 1 <i>H</i> -imidazol-4(5 <i>H</i> )-onas <b>1a-e</b> .....	68
6.3. Adición conjugada de las imidazolonas <b>2a-e</b> al benzaldehído promovidas por el catalizador <b>C4</b> .....	73

6.4. Síntesis del catalizador <b>C4</b> .....	78
Cromatograma de HPLC <b>2a</b> .....	81

## Resumen:

El trabajo de fin de grado aquí expuesto, se ha realizado en el departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Química de Donostia bajo la supervisión del Dr. Aitor Landa Álvarez. El proyecto se sitúa en el marco de catálisis asimétrica y el objetivo principal es realizar por primera vez reacciones aldólicas asimétricas y organocatalíticas mediante la adición de nuevos derivados de *N*<sub>1</sub>-acil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-onas al benzaldehído promovidas por un catalizador bifuncional tipo base de Brønsted/enlace de hidrogeno quiral. Durante este trabajo de grado, se ha puesto casi a punto la reacción aldólica mencionada consiguiéndose un buen rendimiento y selectividad.

## Summary:

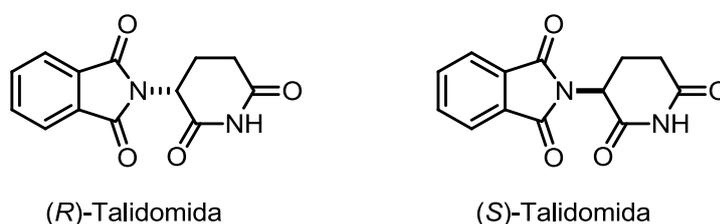
The end of degree work presented here has been carried out in the Organic Chemistry I Department of the Faculty of Chemistry of Donostia under the supervision of Dr. Aitor Landa Álvarez. The project is located within the framework of asymmetric catalysis and the main objective is to perform for the first time asymmetric and organocatalytic aldol reactions through the addition of new derivatives of *N*<sub>1</sub>-acyl-1*H*-imidazole-4(5*H*)-ones to benzaldehyde. The reaction is promoted by a Brønsted base/hydrogen bond donor chiral bifunctional catalyst. During this degree work, the aforementioned aldol reaction under the best reaction conditions was achieved with good yield and selectivity.

## **Capítulo 1: Introducción**

## 1. Introducción

La formación de nuevos enlaces carbono-carbono de forma estereocontrolada juega un papel fundamental en la síntesis orgánica moderna.<sup>1</sup> Esto es debido principalmente a que la pureza óptica de una molécula es ahora un requisito indispensable para la comercialización de nuevos productos farmacéuticos.<sup>2</sup>

Un ejemplo interesante es la Talidomida (Figura 1), un compuesto con un poderoso efecto sedante y antináusea prescrito para embarazadas en los primeros meses de gestación.<sup>3</sup> En Europa en los años 50, se administrada en su forma racémica y se comprobó que este producía malformaciones en un número muy elevado de recién nacidos. Estudios posteriores demostraron que el sedante activo era el enantiómero *R* y que los efectos teratogénicos estaban causados por el enantiómero *S*, que tenía un pequeño efecto sedante. Adicionalmente, se ha demostrado que la talidomida, aún administrada en forma enantioméricamente pura, racemiza *in vivo*, generando el enantiómero indeseado.



**Figura 1: Enantiómeros de la talidomida.**

Debido a este contratiempo y a otros, en los últimos años se ha llevado a cabo una intensa investigación encaminada al desarrollo de métodos eficientes para la preparación de compuestos ópticamente activos.<sup>4</sup> Se han desarrollado principalmente

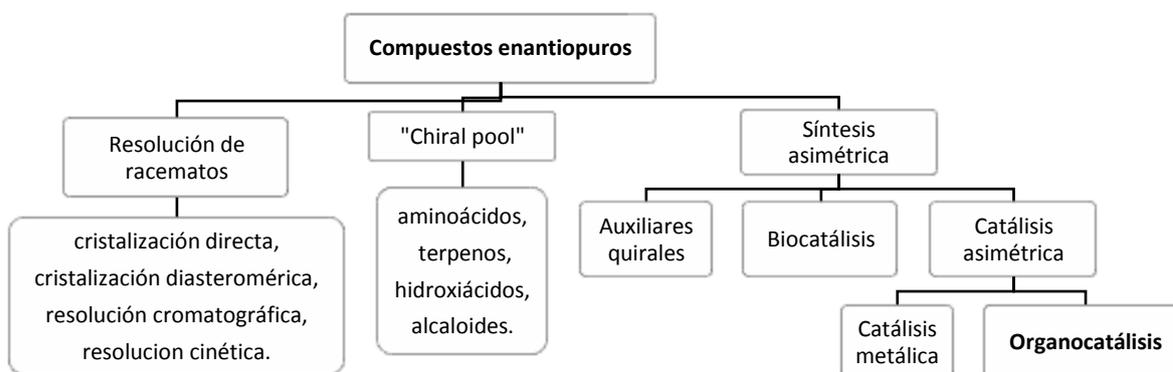
<sup>1</sup> a) Trost and, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy, and Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Elsevier Science Limited, **1991**. b) Knochel P.; Molander, G. A. *Comprehensive Organic Synthesis*, Elsevier Science, **2014**.

<sup>2</sup> a) McConathy, J.; Owens, M. J. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* **2003**, *5*, 70–73. b) Hutt, A. J.; Valentova, J. *Universitas Comeniana. Acta Facultatis Pharmaceuticae* **2003**, *50*, 7–23. c) Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 105–110. d) Smith, S. W. *Toxicol. Sci.* **2009**, *110*, 4–30. e) Kasprzyk-Hordern, B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4466–4503. Para un análisis sobre los orígenes de la quiralidad molecular, consultar: Cintas, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4016–4024.

<sup>3</sup> a) Kim, J. H.; Scialli, A. R. *Toxicol. Sci.* **2011**, *122*, 1–6. b) González, B.; Hernández, L. *Medicina Clínica* **2007**, *128*, 133–137. c) Maruotti, N.; Cantatore, F. P.; Ribatti, D. *Reumatismo* **2006**, *58*, 187–190.

<sup>4</sup> Desde los años 90, la comercialización de fármacos enantioméricamente puros ha superado el porcentaje de los fármacos racémicos. a) Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 105–110. En el año 2006, más del 80% de los fármacos aprobados por la FDA fueron

tres estrategias básicas: la resolución de racematos, los métodos basados en “chiral pool” (fuentes quirales naturales) y la síntesis asimétrica.



**Esquema 1: Métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.**

### a) Resolución de racematos:

El método histórico para la producción de compuestos ópticamente activos ha sido la resolución de racematos.<sup>5</sup> Los principales métodos para la separación de racematos son la cristalización, resolución cromatográfica, resolución cinética y resolución cinética dinámica. Los primeros tres procedimientos presentan la limitación de que posee un máximo rendimiento teórico del 50%. Sin embargo, con la resolución cinética dinámica<sup>6</sup> (DKR) que combina la resolución cinética con una racemización de un sustrato quiral, todo el material racémico de partida puede convertirse en un único enantiómero.

### b) Métodos basados en el “chiral pool”:

El “chiral pool” se basa en emplear como sustancias de partida compuestos enantiopuros de origen natural (carbohidratos, aminoácidos, terpenos...), cuya quiralidad se retiene en los productos finales.<sup>7</sup> El principal inconveniente de esta

---

enantioméricamente puros. b) A. N. Thayer, *Chem. Eng. News* **2007**, *9*, 105–110. c) *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action* (Lin, G.-Q. & You, Q.-D. & Chen, J.-F. ed., John Wiley & Sons, Inc.) 2011. d) *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, Vol. 3 (Luch, A. ed., Springer Heidelberg Dordrecht London New York) 2012. Pages 413–436.

<sup>5</sup> Para revisiones generales sobre la resolución de racematos, ver: a) Synoradzki, L.; Bernas, U.; Ruśkowski, P. *Org. Prep. Proced. Inc.* **2008**, *40*, 163–200. b) Anderson, N. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 800–813.

<sup>6</sup> Para revisiones generales sobre la resolución cinética dinámica, ver: a) Pellissier, H. *Chirality from Dynamic Kinetic Resolution*, **2011**, RSC, Cambridge. b) Matute, B. M. *An. Quim.* **2006**, *102*, 46–52.

<sup>7</sup> a) *Total Synthesis of Natural Products: The ‘Chiron’ Approach* (Hanessian, S. ed., J. E. Pergamon, Oxford, UK) 1983. a) Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952. b) Hanessian, S. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*,

aproximación es la disponibilidad por lo general de un único enantiómero de las sustancias de partida, siendo el contrario normalmente extremadamente caro o no asequible. A pesar de este problema y de la presencia de otros métodos para el acceso a compuestos quirales, esta aproximación es valiosa y ha sido ampliamente utilizada cuando ello es posible.

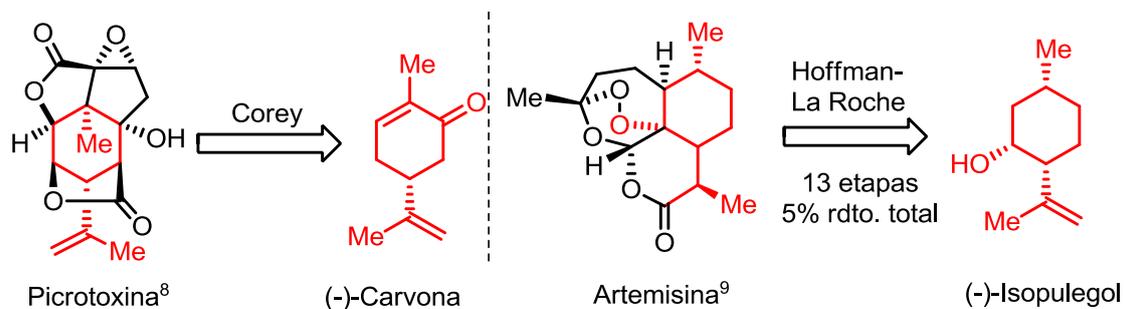


Figura 2: Síntesis de compuestos con actividad biológica basadas en la estrategia del “Chiral pool”.

### c) Síntesis asimétrica:

Por último, la estrategia más poderosa para la producción de compuestos enantioméricamente enriquecidos es la síntesis asimétrica.<sup>8</sup> Se puede definir como la obtención estereoselectiva de compuestos quirales a partir de otros aquirales. Esta estrategia engloba todos los procesos químicos en los que se generan, al menos, un nuevo centro estereogénico de forma estereocontrolada. El control de la configuración de los nuevos centros estereogénicos puede controlarse empleando auxiliares quirales, métodos biocatalíticos o por una catálisis quiral no enzimática (catálisis asimétrica).

#### c.1. Utilización de auxiliares quirales:

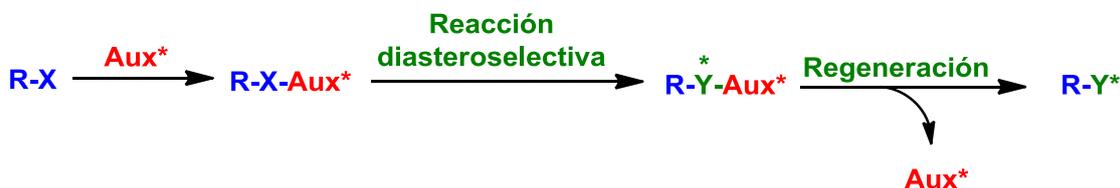
Los auxiliares quirales son compuestos enantioméricamente puros que se unen de forma covalente al sustrato aquiral que va a reaccionar.<sup>9</sup> Este reactivo

1189–1204. c) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5368–5373. d) Nugent, W. A.; Rajanbabu, T. V.; Burk, M. J. *Science* **1993**, *259*, 479–483. Para una revisión del “chiral pool” para la síntesis total de terpenos, ver: e) Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11753–11795.

<sup>8</sup> a) *Asymmetric Synthesis* (Aitken, R. A. & Kilényi, S. N. ed., Chapman & Hall. Cambridge) 1992 b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Jacobsen, E. N. & Pfaltz, A. & Yamamoto, H. ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York) 2000. c) *Fundamentals of Asymmetric Catalysis* (Walsh, P. J. & Kozlowski, M. C., ed., University Science Books) 2009. d) *Asymmetric Synthesis Vol. I-II* (Christmann, M. & Bräse, S. ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGa A) 2012.

<sup>9</sup> Para revisiones generales sobre auxiliares quirales, ver: a) Roos, G. *KeyChiral Auxiliary Applications*, **2014**, Academic Press, New York. b) Glorious, F.; Gnass, Y. *Synthesis* **2006**, *12*, 1899–1930. c) Roos, G. *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, **2002**, Academic Press, New York. d) Helmchen, G.;

produce una reacción diastereoselectiva sobre el sustrato modificado quiral y una vez terminada la reacción asimétrica, el auxiliar quiral se elimina del producto de reacción, lo que permite su regeneración (Esquema 2).



Esquema 2: Esquema general del mecanismo de los auxiliares quirales.

Un buen auxiliar quiral requiere las siguientes características:

- La etapa diastereoselectiva de formación de  $R-Y^*-Aux^*$  se tiene que producir con muy buen stereocontrol.
- La eliminación del auxiliar quiral debe ocurrir bajo condiciones suaves de reacción y sin racemización.
- El auxiliar quiral debe de ser barato, fácil de sintetizar y debe haber accesibilidad a los dos enantiómeros del auxiliar quiral.

Aunque se requieren dos pasos adicionales, este método constituye una herramienta importante en síntesis asimétrica, ya que la mayoría de los auxiliares quirales derivan de compuestos naturales relativamente baratos.

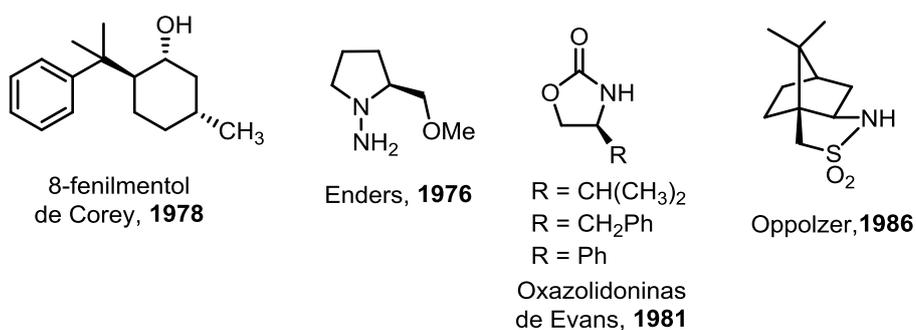


Figura 3: Ejemplos de auxiliares quirales representativos.

Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumann, E. *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*, 1995, Thieme-Verlag, Stuttgart. f) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, 1995, Wiley, New York.

### **c.2. Biocatálisis:**

En el caso de la biocatálisis el inductor de asimetría en la reacción puede ser una enzima, cultivos celulares e incluso microorganismos.<sup>10</sup> Aunque las condiciones de reacción son suaves y el empleo de catalizadores compatibles con el medioambiente hace atractivo este método, su alta especificidad por los sustratos y la imposibilidad de revertir la estereopreferencia natural, dificultan su uso generalizado.

### **c.3. Catálisis asimétrica:**

En el caso de síntesis asimétrica, la estereoquímica de la reacción está controlada mediante un catalizador<sup>11</sup> que induce la quiralidad (catálisis asimétrica). El modo en el que estos catalizadores inducen esta quiralidad es semejante al de las enzimas, ya que el catalizador interacciona de forma reversible con el sustrato formando una especie de “bolsillo quiral” en el estado de transición, favoreciendo así la formación de un enantiómero frente a otro.

En función de la naturaleza metálica o no-metálica del catalizador, la catálisis asimétrica puede dividirse en catálisis organometálica y organocatálisis.

#### **c.3.1. Catálisis organometálica:**

La catálisis organometálica<sup>12</sup> utiliza como especies catalíticas complejos metal-ligando orgánico quirales. Por un lado, los orbitales d vacíos de los metales de transición (Fe, Cu, Pd...) tienen la capacidad de activar bases de Lewis (cetonas, aldehídos, iminas) y acelerar la reacción mediante coordinación (catálisis mediante ácidos de Lewis) (Figura 4). Por otro lado, los ligandos quirales juegan un papel fundamental en la discriminación de los posibles estados de transición favoreciendo la selectividad del proceso.

---

<sup>10</sup> Para revisiones y libros, ver: a) García, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313–354. b) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Ojima, I. ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA) 2010. Pages: 269–342. c) Bornscheuer, U. T.; Huisman, G. W.; Kazlauskas, R. J.; Lutz, S.; Moore, J. C.; Robins, K. *Nature* **2012**, *485*, 185–194. d) Díaz, A.; Lavandera, I., Gotor, V. *Curr. Green Chem.* **2015**, *2*, 192–211. e) Albarrán, J.; González, D.; Gotor, V. *Biocatal. Biotransform.* **2018**, *36*, 102–130. f) Xue, Y.-P.; Cao, C.-H.; Zheng, Y.-G. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1516–1561.

<sup>11</sup> La catálisis es el proceso por el cual una reacción química es acelerada por la acción de una cantidad relativamente pequeña de una especie química, llamado catalizador, sin que esta sea consumida durante la reacción.

<sup>12</sup> *Fundamentals of Organometallic Catalysis* (Steinborn, D. ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA) 2011.

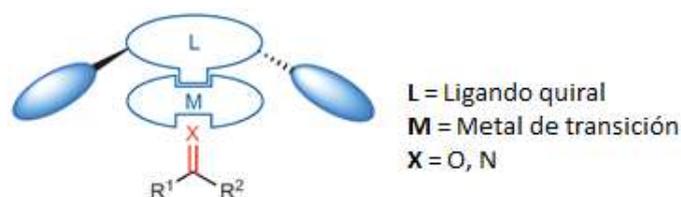


Figura 4: Catálisis ácido de Lewis (Interacción coordinativa).

Se han descrito muchos ligandos orgánicos quirales pero solo un grupo relativamente pequeño de compuestos llamados “ligandos privilegiados” han demostrado tener una amplia aplicabilidad en reacciones asimétricas con altos niveles de selectividad.

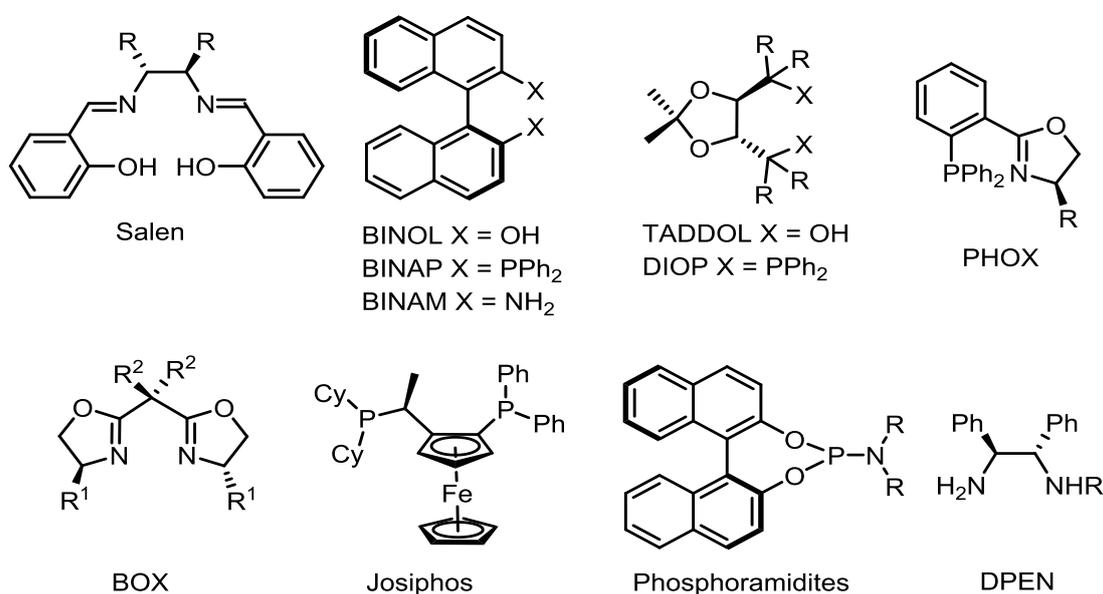


Figura 5: Ejemplos de ligandos quirales.

### c.3.2. Organocatálisis:

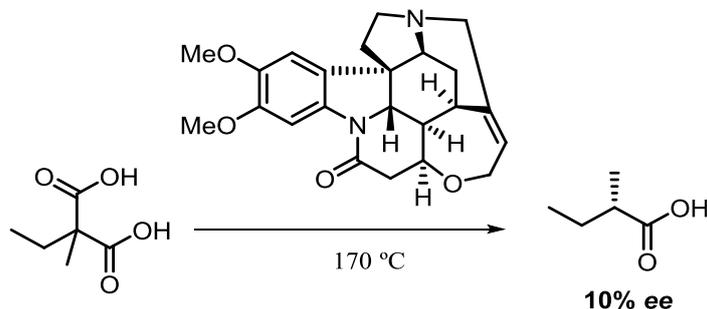
El campo de la organocatálisis, es decir, el empleo de catalizadores puramente orgánicos en cantidades subestequiométricas, ha experimentado un auge extraordinario en los últimos años principalmente por la facilidad de manejo y por la accesibilidad de los catalizadores en ambas formas enantioméricas.<sup>13</sup>

Aunque el término “organocatálisis” no se implantó hasta el año 2001 por MacMillan,<sup>14</sup> la metodología en sí se descubrió casi un siglo antes. En 1904, Mackwald llevó

<sup>13</sup> a) Kaur, J.; Chauhan, P.; Singh, S.; Chimni, S. S. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1–18. b) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, **2005**, Wiley-VCH, Weinheim. c) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.

<sup>14</sup> Paras, N. A.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370–4371.

a cabo la descarboxilación de un derivado del ácido malónico en presencia de Brucina para dar el ácido 2-metilbutílico con un 10% de exceso enantiomérico (Esquema 3).<sup>15</sup>



**Esquema 3: Descarboxilación enantioselectiva del ácido 2-etil-2-metilmalónico.**

En la Figura 6 se representa una selección de organocatalizadores típicos desarrollados principalmente en los últimos 20 años.<sup>16</sup> Los catalizadores **C1** y **C2** se utilizan por lo general en reacciones de adición de compuestos carbonílicos enolizables a distintos electrófilos mediante activación vía enamina<sup>17</sup> y en adiciones de nucleófilos principalmente a enales activados vía ión iminio,<sup>18</sup> respectivamente. En estos dos casos, la interacción entre sustrato y catalizador ocurre a través de enlaces covalentes.<sup>19</sup> El TADDOL, **C3**, actúa mediante activación del dador o el aceptor mediante enlaces de hidrógeno, a través de enlaces no covalentes.<sup>20</sup> Los alcaloides de cinchona derivados de la quinina, **C4**, se usan por lo general como bases quirales

<sup>15</sup> a) Marckwald, W. *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 349–354. Para una revisión reciente sobre reacciones descarboxilativas enantioselectivas utilizando organocatalizadores, ver: b) Nakamura, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 394–405.

<sup>16</sup> Para una revisión reciente sobre aislamiento e identificación de intermedios catalíticos en organocatálisis, ver: Holland, M. C.; Gilmour, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862–3871.

<sup>17</sup> Para revisiones sobre catálisis vía enamina, ver: a) Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011. b) Guillena, G.; Ramon, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1465–1492. c) Mukherjee, S.; Woon, J.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569. d) P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 29–75.

<sup>18</sup> Para revisiones generales sobre la catálisis vía ión iminio, ver: a) Lelais, G.; Mac Millan, D. W. C. *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 79–87. b) Pihko, P. M.; Majander, I.; Erkkilä, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470. c) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett*, **2008**, *12*, 1759–1772. d) Brazier, J. B.; Tomkinson, N. C. O. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 281–347.

<sup>19</sup> Abbasov, M. E.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1318–1327.

<sup>20</sup> a) Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, *424*, 146–146. Para una revisión general de catálisis asimétrica mediada por enlaces de hidrogeno, ver: b) Yu, X.; Wang, W. *Chem. - An Asian J.* **2008**, *3*, 516–532.

terciarias (bases de Brønsted)<sup>21</sup> o como catalizadores nucleofílicos quirales, y además sirven como base para catalizadores de transferencia de fase (PTC), **C5**.<sup>22</sup>

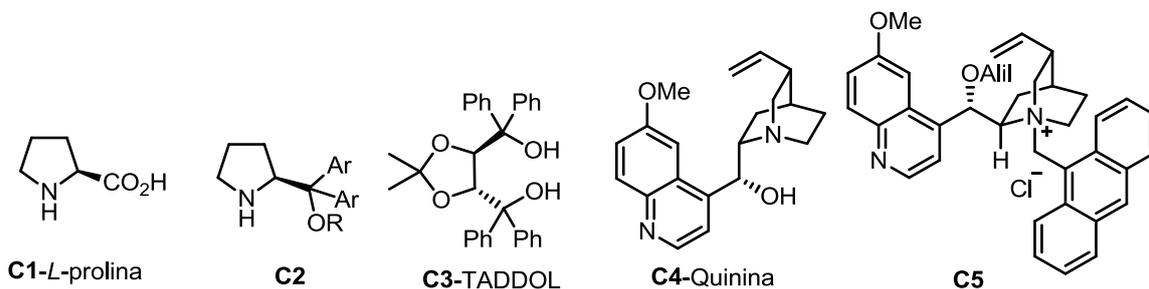


Figura 6: Selección de organocatalizadores típicos.

### 1.1. Diseño de los nucleófilos:

Es bien conocido que los hidrógenos contiguos a un grupo electrón-atrayente presentan un valor de  $pK_a$  menor que los que no se encuentran en esa posición. Esto se debe a que el carbanión formado por la desprotonación del metileno se estabiliza por resonancia con el grupo electroatrayente. Obviamente, la estabilización por resonancia adicional hace que dicho carbono sea más ácido que el adyacente a un único grupo electroatrayente.

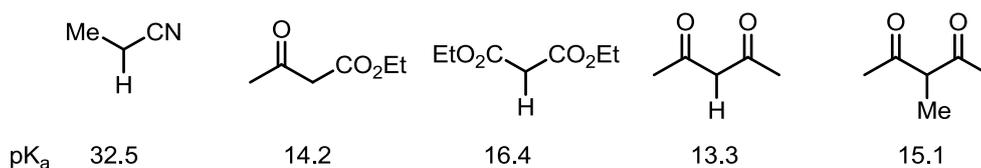
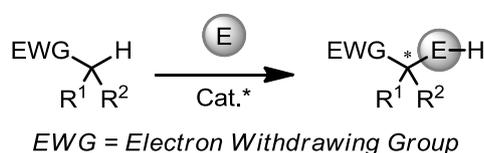


Figura 7: pK<sub>a</sub> de metilenos activados por uno o dos grupos electroatrayentes.

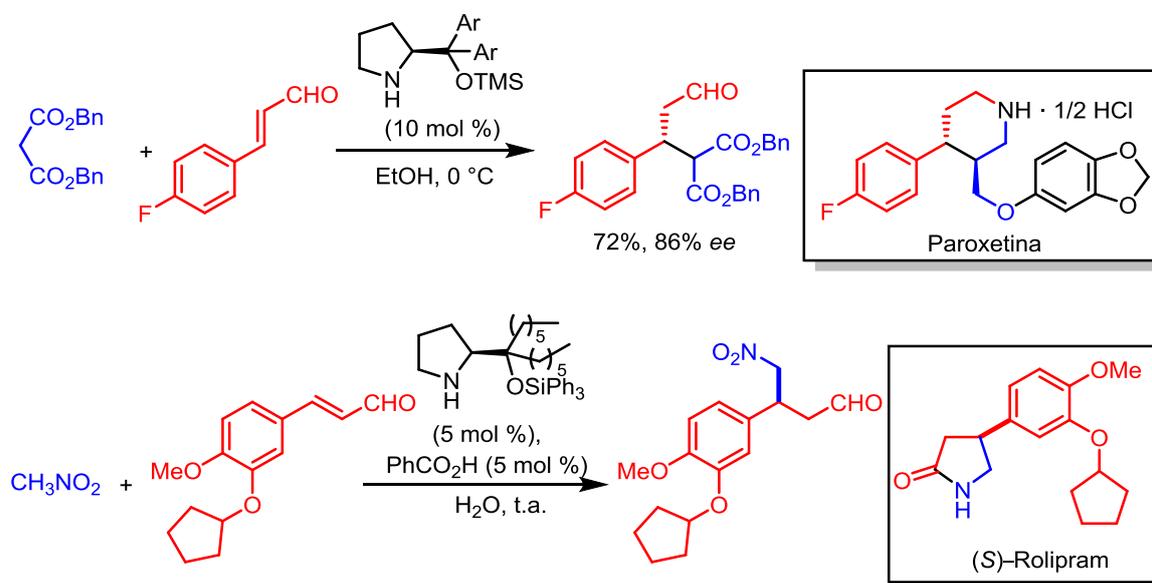
Por otro lado, durante los últimos años, la búsqueda de metilenos activos<sup>23</sup> que permitan un acceso más directo a estructuras que estén presentes en compuestos

<sup>21</sup> a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653. b) Teng, B.; Lim, W.; Tan, C.-H. *Synlett* **2017**. c) “Asymmetric Organocatalysis 2, Brønsted Base and Acid Catalysis, and Additional Topics”: Science of Synthesis (Ed.: K. Maruoka), Thieme, Stuttgart, 2012.

<sup>22</sup> Maruoka, K. *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, **2008**, Wiley-VCH, Weinheim.

<sup>23</sup> Capaces de ser desprotonados fácilmente bajo condiciones suaves de enolización.

naturales o estructuras sintéticas interesantes ha sido ampliamente estudiado (Esquema 4).<sup>24</sup>



Esquema 4

Entre los pronucleófilos cíclicos más destacados podríamos destacar las 4*H*-oxazol-5-onas comúnmente conocidas como azlactonas<sup>25</sup> (compuestos ampliamente utilizados como materiales de partida para la síntesis de derivados de  $\alpha$ -aminoácidos), las 5*H*-oxazol-4-onas o oxazolonas (precursoras de ácidos  $\alpha$ -alquil- $\alpha$ -hidroxicarboxílicos) introducidos por Trost<sup>26</sup> entre otras (Figura 8). Todos estos pronucleófilos muestran características muy interesantes: 1) fáciles de desprotonar en el carbono  $\alpha$  al carbonilo debido a la formación de un intermedio enólico aromático (excepto en el caso de las rodaninas); 2) fácil acceso a compuestos cuaternarios ( $R^1 \neq H$ ) una vez realizada la adición al electrófilo; 3) debido a la naturaleza cíclica del pronucleófilo el enolato resultante está fijado, lo que facilita el control de la estereoselectividad; y 4) una vez hidrolizados los aductos de adición, fácil acceso a los

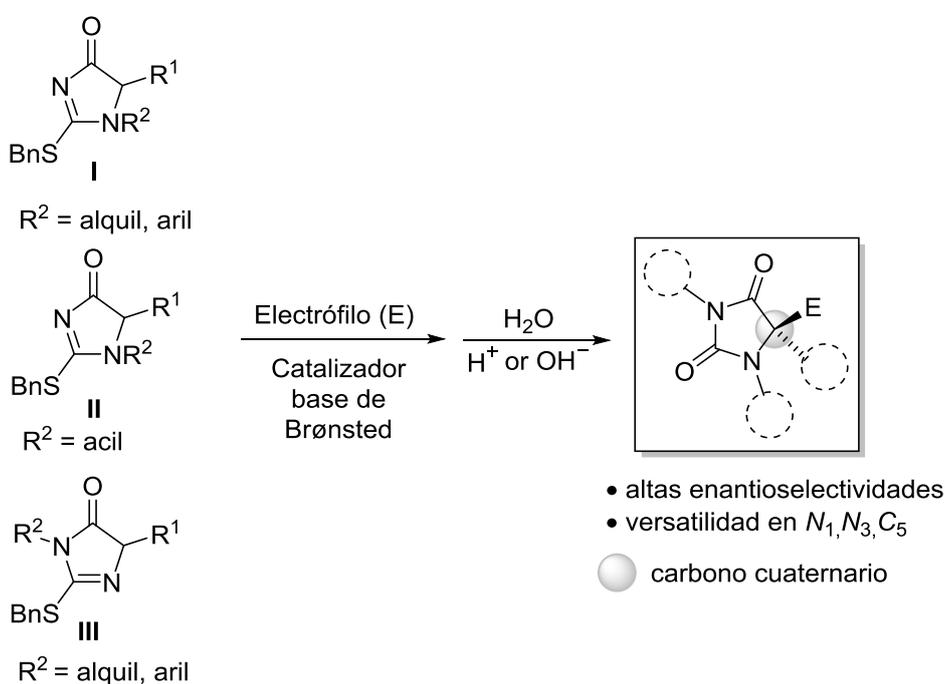
<sup>24</sup> Síntesis de la Paroxetina, ver: a) Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305–4309. Síntesis del (S)-Rolipram, ver: b) Palomo, C.; Landa, A.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Puente, Á.; Vera, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431–8435.

<sup>25</sup> Para una revisión sobre azalactonas, ver: a) Fisk, J. S.; Mosey, R. A.; Tepe, J. *J. Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1432–1440. Para las primeras versiones organometálicas, ver: b) Trost, B. M.; Jakel, C.; Plietker, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4438–4439. c) Trost, B. M.; Dogra, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7256–7257. d) Trost, B. M.; Ariza, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10727–10737.

<sup>26</sup> Trost, B. M.; Dogra, K.; Franzini, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1944–1945.



aceptores de Michael.<sup>28</sup> Estos compuestos han permitido la construcción eficiente de un carbono asimétrico cuaternario en la posición  $\alpha$  al grupo carbonilo y un acceso directo a derivados de  $\alpha$ -aminoácidos cuaternarios *N*-sustituidas (alquil, aril, alil) e hidantoínas 5,5-disustituidas con aplicaciones potenciales en biomedicina (Esquema 6). Los compuestos de tipo I muestran un inconveniente ya que térmicamente no son estables y se descomponen parcialmente a temperatura ambiente pasadas unas horas o bien durante la purificación por cromatografía con columna de gel de sílice, siendo necesario mantenerlos a temperaturas inferiores de  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  para que no se descompongan.



**Esquema 6**

Estos heterociclos, de igual manera que los pronucleófilos cíclicos mostrados en la Figura 8 presentan la característica de ser fácilmente desprotonados en el carbono  $\alpha$  al carbonilo bajo condiciones suaves de enolización debido a la formación de un intermedio enólico aromático (Figura 9).

<sup>28</sup> a) Etxabe, J.; Izquierdo, J.; Landa, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6883-6886. b) Izquierdo, J.; Etxabe, J.; Duñabeitia, E.; Landa, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7217-7227.

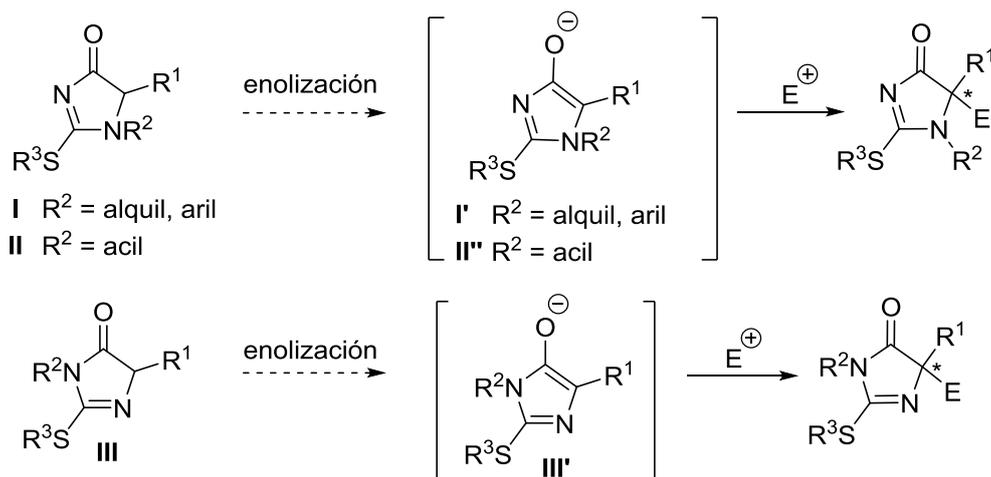


Figura 9: Modelos de imidazolonas con varios patrones de sustitución y su enolización.

## 1.2. Diseño de catalizadores:

Tomando como referencia el comportamiento de las enzimas, cuya eficiencia es debida a la presencia de múltiples posiciones activas que trabajan de una manera sinérgica, en las últimas décadas la síntesis de catalizadores multifuncionales que mimetizan la activación enzimática ha sido objeto de intenso estudio. Entre estos catalizadores, podríamos destacar los organocatalizadores con dos funcionalidades diferentes y complementarias capaces de potenciar de una manera simultánea la nucleofilia y la electrofília en los reactivos de partida (activación cooperativa). De esta manera, se disminuye la diferencia energética entre los orbitales HOMO y LUMO del nucleófilo y electrófilo disminuyendo la energía de activación y aumentando la eficacia de la reacción (Figura 10).<sup>29</sup>

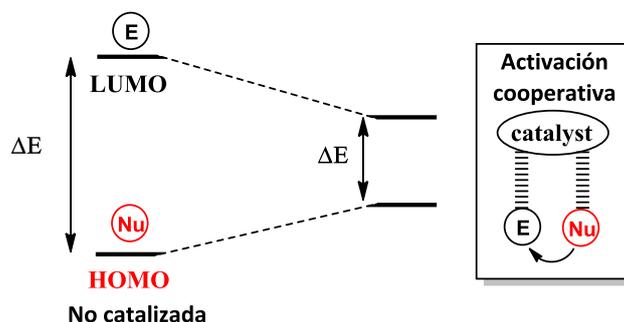
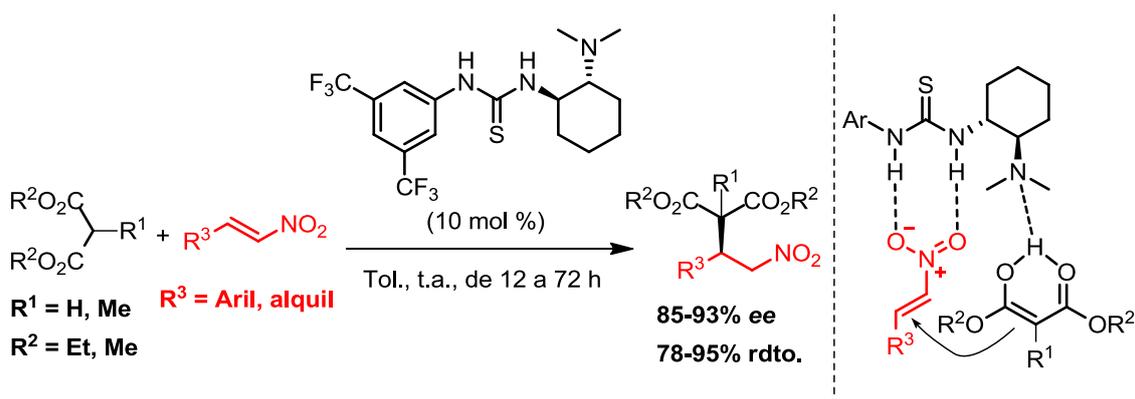


Figura 10: Interacción de la catálisis cooperativa bifuncional.

<sup>29</sup> a) Lu, L.-Q.; An, X.-L.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Synlett* **2012**, 490–508. b) *Cooperative Catalysis: Designing Efficient Catalysts for Synthesis* (Peters, R. ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA) 2015.

Basándose en este concepto, en 2003 Takemoto y colaboradores<sup>30</sup> describieron el primer organocatalizador bifuncional de tipo base de Brønsted/tiourea y lo aplicaron en una adición de Michael altamente enantioselectiva de malonatos de dimetilo a nitroolefinas (Esquema 7). El mecanismo de reacción propuesto por los autores implica la formación de un complejo de transición trimolecular donde el nitroalqueno es activado por el grupo tiourea mediante dos enlaces de hidrógeno y el grupo dimetilamino promueve la activación del nucleófilo por desprotonación.



Esquema 7: Reacción de Michael catalizada por la tiourea bifuncional de Takemoto.

### 1.3. Reacción aldólica

En las últimas décadas la reacción de adición aldólica se ha convertido en uno de las herramientas sintéticas más valiosas para la formación de enlaces carbono-carbono.<sup>31</sup>

Esta reacción fue descrita por primera vez en el laboratorio en el siglo XVIII, cuando de forma independiente el químico francés Charles A. Wurtz<sup>32</sup> y el químico y

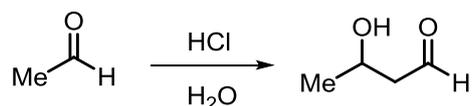
<sup>30</sup> a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673. El grupo de Chen demostró la eficacia de la catálisis bifuncional empleando la tiourea de Takemoto en la reacción de Michael enantioselectiva entre tioles aromáticos y compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados: b) Li, B.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.; Ding, L.; Wu, Y. *Synlett* **2005**, 603–606. Para una revisión reciente sobre catalizadores bifuncionales base de Brønsted/tiourea, ver: c) Fang, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185–1197.

<sup>31</sup> a) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203–331. b) Heathcock, C. H. (1991). "The Aldol Reaction: Acid and General Base Catalysis". In Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis 2*. Elsevier Science. pp. 133–179. c) *Modern Aldol Reactions*, Vol. 1, 2 (Ed.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, 2004. d) Carreira, E. M.; Fettes, A.; Martl, C. (2006). "Catalytic Enantioselective Aldol Addition Reactions". *Org. React.* **67**: 1–216. *Classics in Stereoselective Synthesis* (Ed.: E.M. Carreira and L. Kvaerno), Wiley-VCH, Weinheim, 2009, 103–152.

<sup>32</sup> Wurtz, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, *17*, 436–442. b) Wurtz, A. *J. Prakt. Chem.* **1872**, *5*, 457–464. c) Wurtz, A. *Hebd. C. R.; Seances Acad. Sci.* **1872**, *74*, 1361-1367. e) A. Wurtz, *Chem. Ber.* **1872**, *5*, 326–327.

compositor ruso Alexander Borodin<sup>33</sup> combinaron aldehídos “enolizables” en presencia de ácidos o bases.

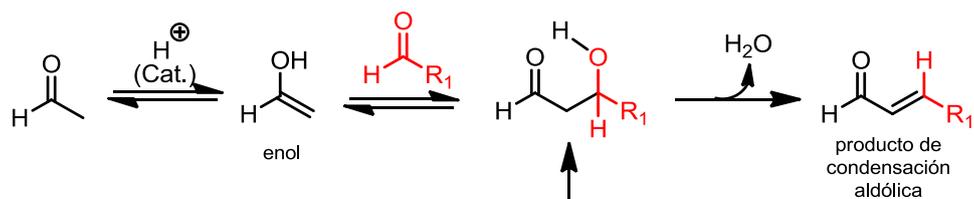
El término “reacción aldólica” fue concebido por Wurtz en la descripción del producto de autocondensación del acetaldehído debido a que el producto de adición contenía los grupos funcionales aldehído y alcohol.



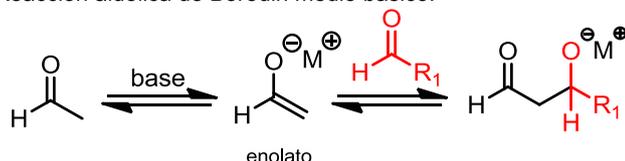
**Esquema 8: Reacción aldólica de Wurtz.**

La reacción aldólica implica la reacción entre un compuesto carbonílico enolizable, que actúa como nucleófilo en forma de enol o de enolato, y otro compuesto carbonílico, aldehído o cetona, que actúa como electrófilo rindiendo como producto de adición un compuesto β-hidroxycarbonílico. Este producto de adición, bajo determinadas condiciones de reacción, podría experimentar in situ un proceso de deshidratación para dar lugar a un compuesto carbonílico α, β-insaturado (Esquema 9). La importancia de esta reacción se debe a que los aldoles (derivados 1,3-dioxigenados) constituyen un elemento estructural clave en la síntesis de precursores de productos naturales.

Reacción aldólica de Wurtz medio ácido:



Reacción aldólica de Borodin medio básico:



**Esquema 9: Esquema general de la reacción aldólica en medios ácidos y básicos.**

En 1893, Collie y colaboradores descubrieron de forma fortuita que el ácido deshidroacético puede transformarse en orcinol (Esquema 10).<sup>34</sup> Con una increíble

<sup>33</sup> Borodin, A. J. *Prakt. Chem.* **1864**, 93, 413–425.

intuición y perspicacia, no solo propusieron la estructura correcta del orcinol, sino que también propusieron el intermedio tricetónico.

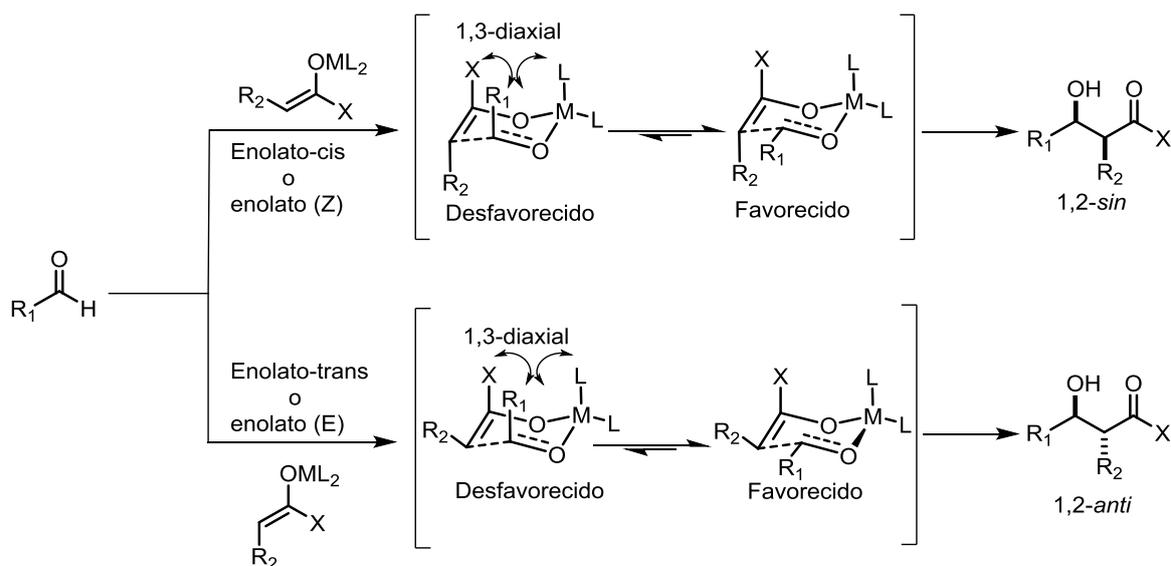


**Esquema 10: Reacción de Collie.**

Para explicar el transcurso estereoquímico de este tipo de reacciones el modelo mecanístico mas aceptado ha sido el de Zimmerman-Traxler.<sup>35</sup> En 1957 descubrieron que los enolatos (*Z*) daban generalmente productos *sin*-diastereoisoméricos y viceversa, es decir, la geometría del enolato determinaba la diastereoselectividad de la reacción. Este modelo ha permitido explicar la selectividad diastereofacial que se observan en muchas reacciones de este tipo. Propusieron que la reacción tiene lugar a través de un estado de transición cíclico de seis eslabones en la cual el aldehído se coordina reversiblemente con el metal del enolato como se indica en el Esquema 11. Por un lado, en el ataque de un enolato (*Z*) al aldehído se pueden dibujar dos estados de transición alternativos. Si en el estado de transición el grupo voluminoso  $R^1$  del aldehído se coloca en posición ecuatorial, se genera una interacción *gauche* desestabilizante. Este estado de transición es el que conduce al aldol *sin*. Alternativamente, si el grupo voluminoso  $R^1$  del aldehído se coloca en posición axial, se genera un estado de transición que conduce al aldol *anti* pero que presenta una interacción estérica desestabilizante de tipo 1,3-diaxial entre el grupo  $R^1$  del aldehído y el grupo X del enolato. La interacción 1,3-diaxial es más desestabilizante que la interacción *gauche* y por esta razón, en condiciones de control cinético, el aldol mayoritario es el de configuración relativa *sin*. Por otro lado, en el caso de enolatos (*E*) el estado de transición más favorecido también se da cuando el grupo voluminoso  $R^1$  del aldehído se coloca en posición ecuatorial. El cambio de configuración en la geometría del enolato explica la formación preferente del aldol *anti*.

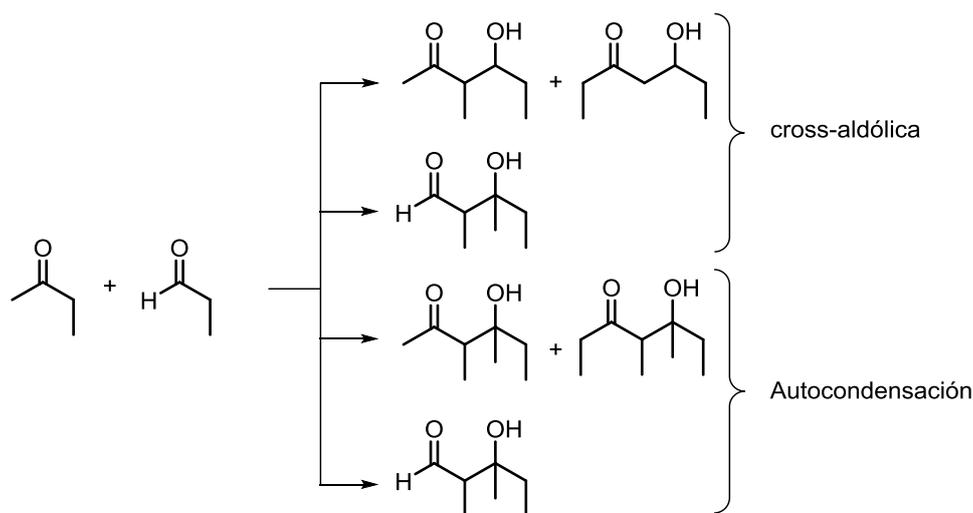
<sup>34</sup> a) Collie, N.; Myers, W. S. *J. Chem. Soc.* **1893**, 63, 122–128. b) Bentley, R. (1999). "John Norman Collie: Chemist and Mountaineer". *J. Chem. Educ.* **76**:41. doi:10.1021/ed076p41.

<sup>35</sup> H.E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920–1923



**Esquema 11: Modelo mecanístico de Zimmerman-Traxler.**

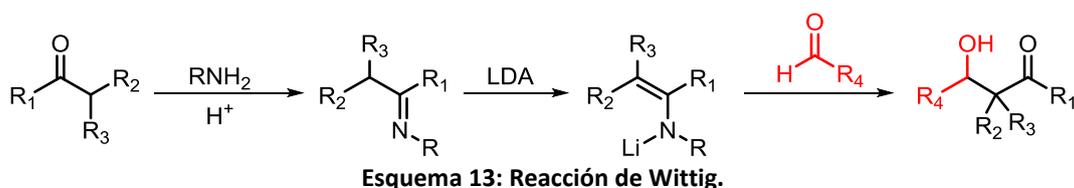
Uno de los principales problemas de la reacción aldólica directa es que genera por lo general reacciones secundarias no deseadas: la deshidratación, condensación aldólica cruzada y autocondensaciones.



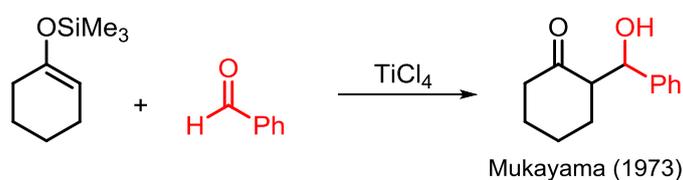
**Esquema 12: Reacción cross-aldólica, cross-aldólica directa y reacción de autocondensación.**

Una solución particular para evitar estos problemas fue descrita en el año 1963 por Wittig<sup>36</sup> y colaboradores. El procedimiento descrito consistió en transformar un aldehído enolizable en una imina que luego fue transformada en la correspondiente enamina por desprotonación con diisopropilamida de litio (LDA). La enamina de litio resultante fue adicionada a un aldehído y su posterior hidrólisis dio lugar únicamente al  $\beta$ -hidroxialdehído deseado.

<sup>36</sup> Wittig, G.; Frommelt, H. D.; Suchanek, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 683–684.



Un hito importante en la reacción aldólica fue descrito en 1973 por Mukayama y colaboradores.<sup>37</sup> Con el objetivo de esquivar los problemas mencionados anteriormente, emplearon como nucleófilos silil enol éteres derivados de aldehídos o esteres y los adicionaron a compuestos carbonílicos mediados por una cantidad estequiométrica de un ácido de Lewis ( $\text{TiCl}_4$ ). La coordinación del ácido de Lewis con el grupo carbonilo del benzaldehído, facilita el ataque del enolato debido a que los orbitales d vacíos del Ti le quitan densidad electrónica convirtiéndolo en un mejor electrófilo. Este tipo de reacción evitó la obtención de sub-productos no deseados.

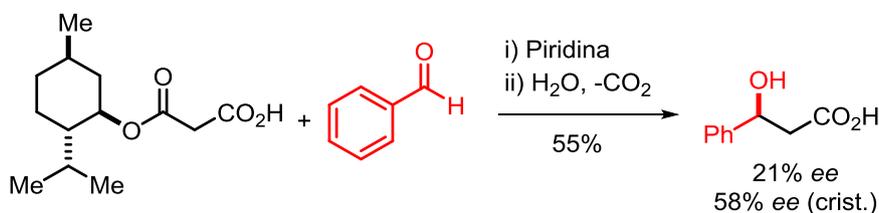


**Esquema 14: Reacción aldólica de Mukayama.**

En ese mismo año House describió por primera vez la reacción cross-aldólica directa empleando enolatos líticos como nucleófilos en condiciones básicas.<sup>38</sup>

#### Reacción aldólica asimétrica:

En 1938 Mckenzie realizó la primera reacción aldólica empleando auxiliares quirales (Esquema 15). Describió la adición del  $\alpha$ -metil malonato al benzaldehído que proporcionó el ácido propanóico en un 21% de *ee*. La modesta selectividad fue atribuida a la flexibilidad conformacional que muestran los enolatos de ester.

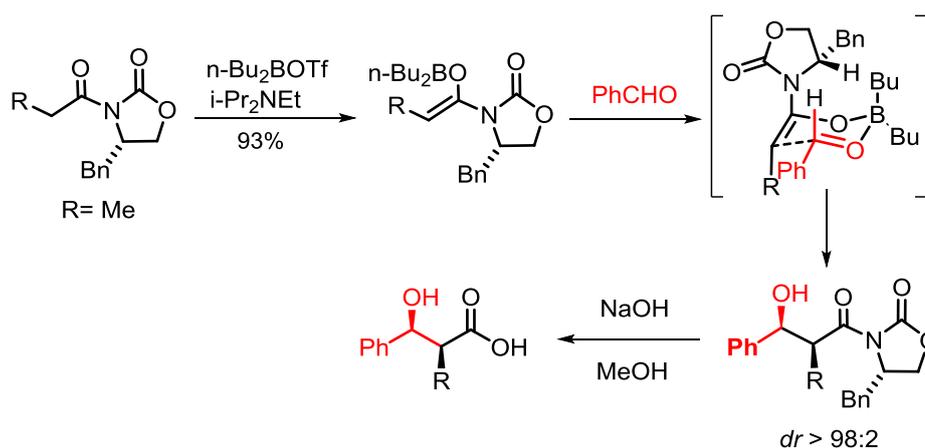


**Esquema 15: Reacción aldólica de Mckenzie.**

<sup>37</sup> a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.*, **1973**, 1011–1014. b) Matsuo, J.-I.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9109–9118.

<sup>38</sup> House, H. O.; Crumrine, D. S.; Teranishilb, A. Y.; Olmstead, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3310–3324.

En 1981 el grupo de D. Evans<sup>39</sup> llevo a cabo reacciones aldólicas con una gran enantio y diastereoselectividades empleando oxazolidinonas como inductores quirales (sistema imídico quiral). Estos compuestos heterocíclicos obtuvieron una gran popularidad por su facilidad sintética, las altas diastereoselectividades observadas en muchas transformaciones asimétricas y por la fácil hidrólisis del sustrato modificado. Su principal inconveniente es la necesidad de usar cantidades estequiométricas del inductor quiral y su posterior eliminación.



Esquema 16: Reacción aldólica de Evans.

Otro inconveniente de esta metodología es que no permite conseguir adiciones aldólicas altamente estereoselectivas cuando se emplean enolatos de acetato ( $R = \text{H}$ ). Soluciones particulares a este gran inconveniente, han sido los trabajos de Nagao empleando tiazilodinastionas en combinación con  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  y N-etil piperidina,<sup>40</sup> y los trabajos de Braun,<sup>41</sup> Helmchen,<sup>42</sup> Yamamoto o Palomo,<sup>43</sup> utilizando por lo general esteres y amidas quirales.

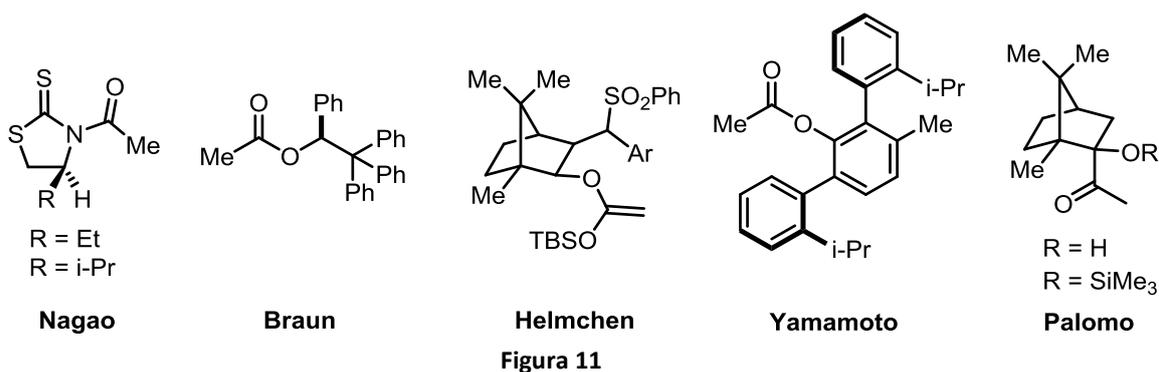
<sup>39</sup> Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.

<sup>40</sup> Nagao, Y.; Hagiwara, Y.; Kumagai, T.; Ochiai, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391–2393.

<sup>41</sup> Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 24–37.

<sup>42</sup> Helmchen, G.; Leikauf, U.; Taufer-Knöpfel, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 874–875.

<sup>43</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; Aizpurua, J.M.; González, A.; García, J.M., Landa, C.; Odriozola, I.; Anthony Linden, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8193–8200.



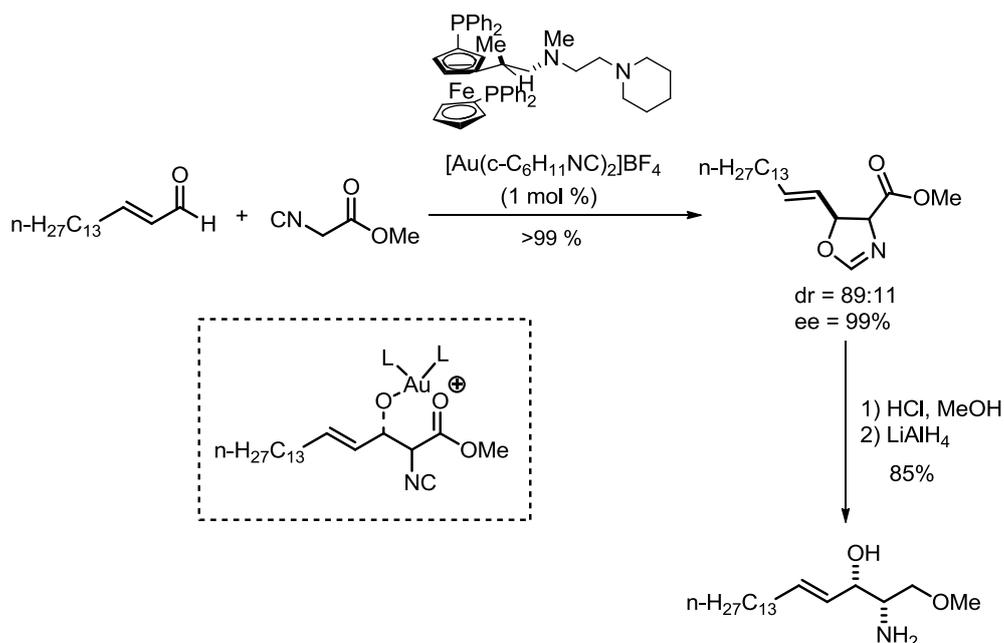
### Síntesis asimétrica:

Como hemos comentado en la introducción, la síntesis asimétrica constituye una de las herramientas más versátiles y atractivas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros. La reacción aldólica asimétrica es el procedimiento más importante para sintetizar compuestos  $\beta$ -hidroxicarbonilos en su forma ópticamente activa. En los últimos años, se han diseñado y utilizado de manera exitosa numerosos catalizadores quirales tanto de naturaleza metálica como no-metálica.<sup>44</sup>

El primer ejemplo de la reacción aldólica asimétrica y catalítica en la que la formación del enolato se realizó en presencia de un aldehído enolizable hay que atribuírsela a Hayashi y colaboradores en 1986.<sup>45</sup> Realizaron la adición del  $\alpha$ -isocianoacetato a aldehídos, catalizados por 1 mol % de un complejo quiral de oro. Este tipo de reacción supuso un gran avance en la investigación de las adiciones aldólicas asimétricas ya que permitía efectuar la reacción directamente sin necesidad de enolización previa de uno de los compuestos carbonílicos, tal como se había hecho hasta la fecha.

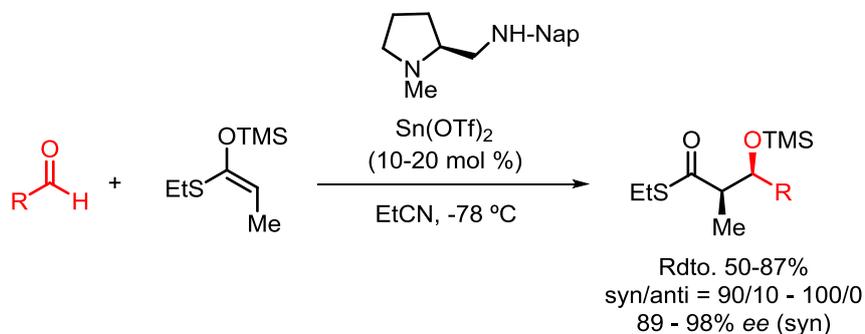
<sup>44</sup> Yamashita, Y.; Yasukawa, T.; Yoo, W.; Kitanosono, T.; Kobayashi, S. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, DOI: 10.1039/c7cs00824d.

<sup>45</sup> Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6406–6407.



**Esquema 17: Reacción aldólica asimétrica y catalítica de Hayashi.**

Tres años después al trabajo de Hayashi, Mukaiyama y colaboradores<sup>46</sup> describieron de forma efectiva la primera reacción aldólica catalítica enantioselectiva entre silil enol éteres de tioeteres de acetato y propionato (*E*) a aldehídos, empleando catalizadores de complejos de estaño y diaminas quirales.



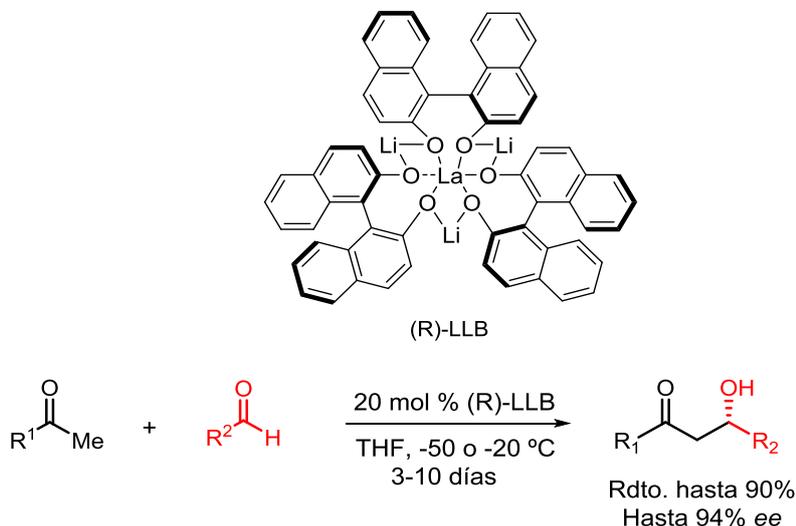
**Esquema 18: Reacción aldólica asimétrica y catalítica de Mukayama.**

Otro hito importante en la reacción aldólica catalítica y enantioselectiva la constituye el trabajo de Shibasaki y colaboradores en 1997.<sup>47</sup> Diseñaron un catalizador heterobimetálico (*R*)-LLB, que contenía un centro ácido de Lewis capaz de activar el grupo carbonilo del aldehído y un centro básico capaz de formar un enolato quiral metálico en la cetona. De esta manera, fueron capaces de activar simultáneamente el

<sup>46</sup> Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **1990**, 129–132.

<sup>47</sup> a) Yamada, Y. M. A.; Sasai, N. Y. H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1871–1873. b) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187–2209.

nucleófilo y electrófilo utilizando un mismo catalizador (catálisis cooperativa).<sup>48</sup> Adicionaron metilcetonas a aldehídos, utilizando como disolvente THF y a temperaturas de entre -50 a -20 °C, para dar, después de 3-10 días de reacción, β-hidroxicetonas con buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos.



**Esquema 19: Reacción aldólica catalítica de Shibasaki.**

### Organocatálisis:

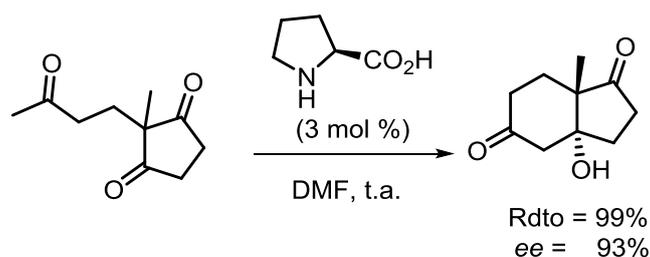
A principios de los años 70, Hajos y Parrish<sup>49</sup> por un lado y Wiechert<sup>50</sup> por otro describieron independientemente la reacción aldólica intramolecular promovida por 20 mol % de la L-prolina (Esquema 20). Se mostró por primera vez la formación reversible de una enamina nucleófila como intermedio clave en el ciclo catalítico, marcando un punto de inicio de lo que hoy es conocida como aminocatálisis asimétrica.<sup>51</sup> La reacción pudo ser aplicada a nivel industrial y permitió la obtención de intermedios importantes para la síntesis de productos naturales.

<sup>48</sup> a) Allen, A. E.; MacMillan D. W. C. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633–658. b) Delaney, J. P.; Brozinski, H. L.; Henderson, L. C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2951–2960. c) Afewerki, S.; Córdova, A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13512–13570.

<sup>49</sup> Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.

<sup>50</sup> Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497.

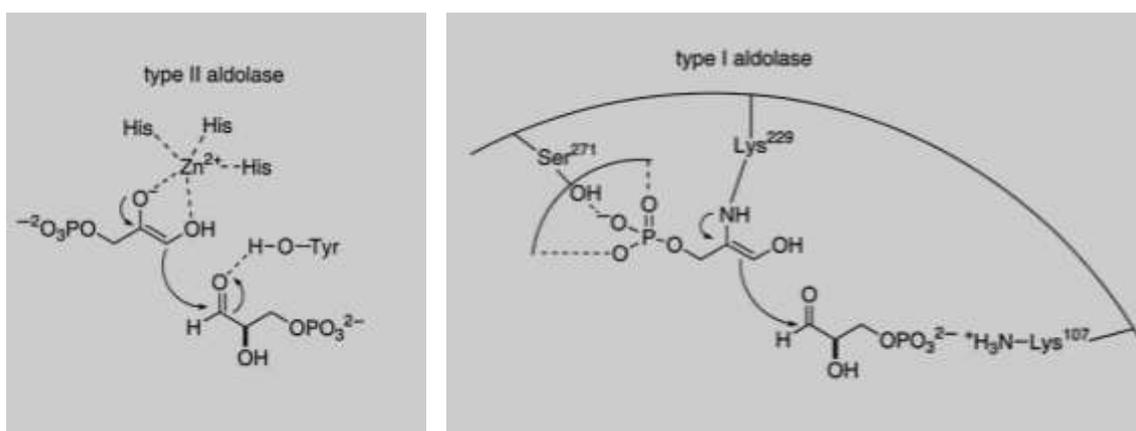
<sup>51</sup> Para revisiones generales sobre la catálisis vía ion iminio, ver: a) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 79–87. b) Pihko, P. M.; Majander, I.; Erkkila, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470. c) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett*, **2008**, *12*, 1759–1772. d) Brazier, J. B.; Tomkinson, N. C. O. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 281–347. e) *Lewis base catalysis in Organic Chemistry* (Vedejs, E. & Denmark, S. E. ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA) 2016. Pages 805–856. Para revisiones generales sobre la catálisis vía enamina, ver: f) Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011. g) Pihko, P. M.; I. Majander, I.; Erkkila, A. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 29–75. h) *Lewis base catalysis in Organic Chemistry* (Vedejs, E. & Denmark, S. E. ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA) 2016. Pages 857–902.



**Esquema 20: Reacción organocatalítica de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.**

No fue hasta el año 2000, cuando el potencial de la reacción aldólica catalizada por moléculas orgánicas quirales con peso molecular relativamente pequeño, fue reconocido por la comunidad científica.

Las aldolasas son enzimas multifuncionales que catalizan la adición aldólica estereoselectiva directa de  $\alpha$ -hidroxicetonas enolizables a  $\alpha$ -hidroxialdehídos. Las aldolasas se han clasificado en dos grupos en base a su mecanismo, aldolasas de tipo I y de tipo II (Esquema 21). Por un lado, las aldolasas de tipo II, utilizan  $Zn^{2+}$  como ácido de Lewis ayudando a generar el enolato metálico correspondiente del fosfato de dihidroxiacetona y un residuo de tirosina-113' como ácido de Brønsted activando el  $\alpha$ -hidroxialdehído. Por otro lado, las aldolasas de tipo I catalizan la reacción aldólica mediante la formación de una enamina entre un fosfato de dihidroxiacetona y un residuo de lisina.

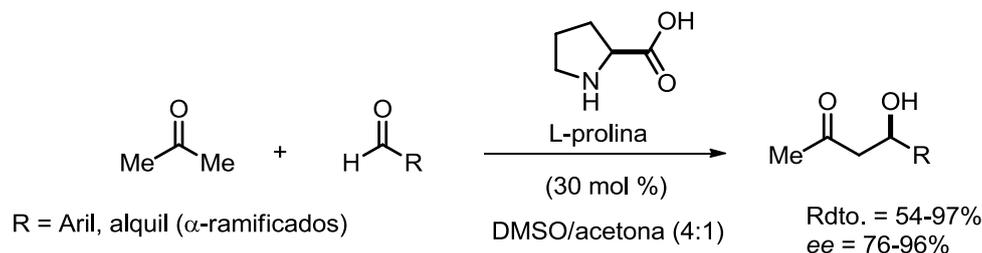


**Esquema 21: Modo de acción de las aldolasas tipo I y II.**

Barbas y List<sup>52</sup> basándose en la biocatálisis de las aldolasas tipo I, describieron la primera reacción aldólica intermolecular directa entre la acetona y aldehídos aromáticos y  $\alpha$ -ramificados catalizada por 30 % mol de L-prolina. Los aductos de

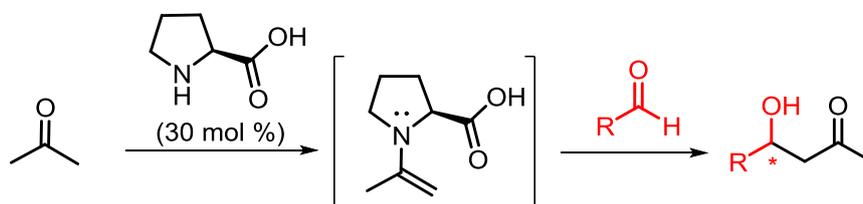
<sup>52</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

adición se obtuvieron con rendimientos y enantioselectividades desde buenas a excelentes.



**Esquema 22: Reacción aldólica intermolecular catalizada por la L-prolina.**

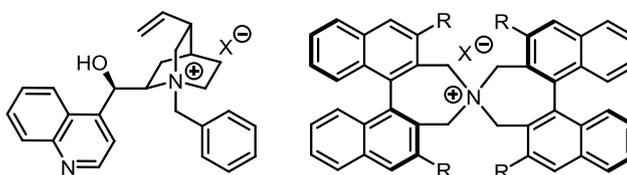
Se propuso que el mecanismo de reacción transcurría a través de la activación de la acetona mediante la formación de una enamina quiral.



**Esquema 23: Reacción aldólica a través de la formación de una enamina quiral.**

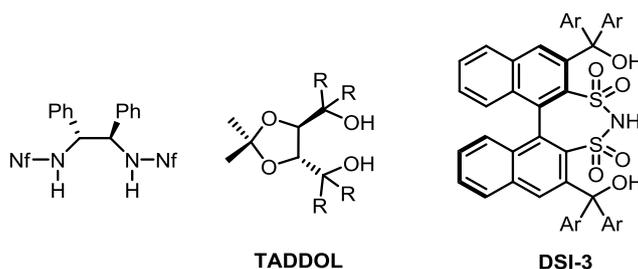
Este descubrimiento supuso uno de los impulsos más significativos en la reacción aldólica asimétrica utilizando catalizadores puramente orgánicos. Posteriormente a estos trabajos otros autores han desarrollado diversos catalizadores orgánicos altamente eficientes para la reacción aldólica asimétrica. La Figura 12 muestra algunos de los más representativos.

Catálisis por transferencia de fase (PTC):<sup>53</sup>

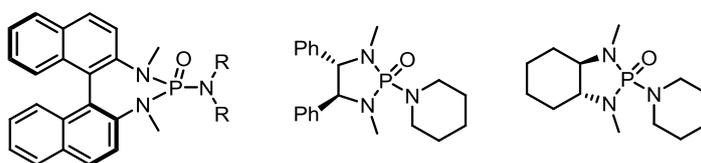


<sup>53</sup> a) Ando, A.; Miura, T.; Tatematsu, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1507–1510. b) Chen, C. T.; Chao, S. D.; Yen, K. C.; Chen, C. H.; Chou, I. C.; Hon, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11341–11342. c) Horikawa, M.; Busch-Petersen J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3843–3846. d) Ooi, T.; Doda K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1273–1276.

Donadores de H:<sup>54</sup>



Fosforamidas quirales:<sup>55</sup>



Bases de Lewis quirales:<sup>56</sup>

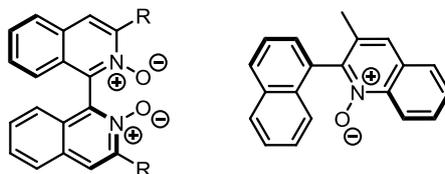


Figura 12: Catalizadores orgánicos eficientes para las reacciones aldólicas asimétricas.

<sup>54</sup> a) Zhuang, W.; Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3284–3289. b) McGilvra, J. D.; Unni, A. K.; Modi K.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6130–6133. c) Gondi, V. B.; Hagihara K.; Rawal, V. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 776–779. d) García-García, P; Lay, F.; Rabalakos, C.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366. e) Cheon C. H.; Yamamoto, H.; *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2476–2479. f) Sai, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7091–7094. g) Wang, P.-S.; Li, K.-N.; Zhou, X.-L.; Wu, X.; Han, Z.-Y. Guo, R.; Gong, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6234–6238.

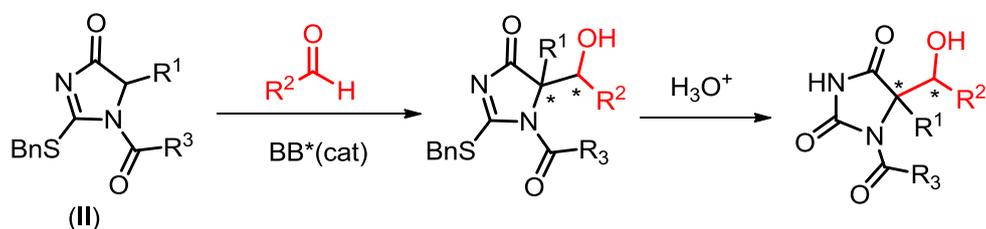
<sup>55</sup> Nakajima, M.; Yokota, T.; Saito, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 61–64. b) Kotani, S.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *Synlett* **2006**, 1116–1118. c) Kotani, S.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3122–3132.

<sup>56</sup> a) Denmark, S. E.; Wynn, T.; Beutner, G. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405–13407. b) Denmark S. E.; Heemstra, J. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2303–2306. c) Denmark, S. E.; Pham, S. M.; Stavenger, R. A.; Su, X.; Wong K.-T.; Nishigaichi, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3904–3922.

## **Capítulo 2: Objetivos y plan de trabajo**

## 2. Objetivos y plan de trabajo

Basándonos en los antecedentes de las reacciones aldólicas organocatalíticas descritas en la introducción y en las investigaciones recientes en nuestro laboratorio en la adición de Michael asimétrica de derivados de 1*H*-imidazol-4(5*H*)-onas a distintos electrófilos (ver Esquema 6) promovidas por catalizadores bifuncionales, nos hemos planteado como objetivo de este trabajo de grado utilizar las *N*<sub>1</sub>-acil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-onas (II) como pronucleófilos en la reacción aldólica asimétrica. Además, las imidazolonas obtenidas podrían transformarse fácilmente mediante hidrólisis ácida en hidantoínas cuaternarias ópticamente activas, compuestos de especial interés presentes en una gran variedad de compuestos con actividad biológica relevante.



Esquema 24

## **Capítulo 3: Resultados y discusión**

### 3. Resultados y discusión

Dentro de la enorme diversidad de heterociclos nitrogenados existentes en la naturaleza, las hidantoínas (2,4-imidazolidindionas) son de especial interés por estar presentes en gran cantidad de productos con actividad biológica.<sup>57</sup>

Las hidantoínas también son interesantes desde un punto de vista químico. Las hidantoínas 5-sustituidas se han utilizado como estructuras base para el reconocimiento molecular,<sup>58</sup> como auxiliares quirales en síntesis orgánica<sup>59</sup> o como constituyentes de polímeros ópticamente activos<sup>60</sup> y complejos metálicos.<sup>61</sup>

En particular, las hidantoínas  $\beta$ -hidroxi 5-sustituidas y  $\beta$ -hidroxi 5,5-disustituidas son componentes estructurales de una gran cantidad de productos biológicamente activos, tales como las *N*-arilbiciclohidantoínas utilizadas como moduladores de receptores androgénicos,<sup>62</sup> las  $\beta$ -hidroxi 1-(3,5-diclorofenil)-2,5-hidantoínas utilizadas en el tratamiento de enfermedades inflamatorias,<sup>63</sup> medicamentos contra la pérdida de masa y potencia muscular (GLGP-0492)<sup>64</sup> o como herbicidas y reguladores del crecimiento de las plantas ((+)-hidantocidina)<sup>65</sup> (Figura 13).

---

<sup>57</sup> a) Para una revisión sobre la química de las hidantoínas, ver: Meusel, M.; Gütschow, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 391–443. b) Meusel, M.; Gütschow, M. *Organic Preparations and Procedures Int.* **2004**, *36*, 391–443.

<sup>58</sup> Famulok, M.; Jeong, K. S.; Deslongchamps, G.; Rebek Jr. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 858–860.

<sup>59</sup> Feng, C.; Cuifen, L.; Junqi, N.; Zuxing, C.; Guichun, Y. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2016**, *32*, 219–225.

<sup>60</sup> a) Faghihi, K.; Zamani, K.; Mirsamie, A.; Reza Sangi, M. *Eur. Polym. J.* **2003**, *39*, 247–254. b) Faghihi, K.; Naghavi, H. *J. Appl. Polym. Sci.* **2005**, *96*, 1776–1782.

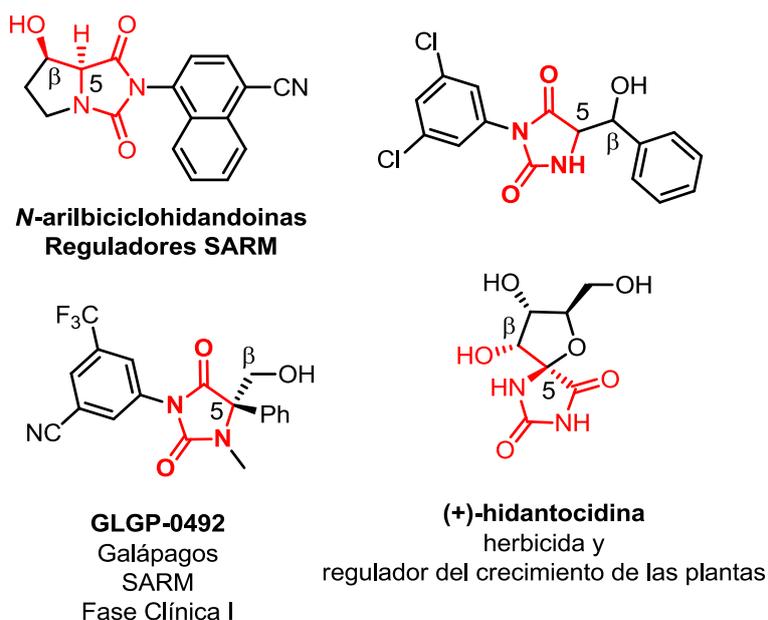
<sup>61</sup> Ambroladze, L. N.; Turkadze, T. D.; Moseshvili, I. Z. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2008**, *53*, 714–717.

<sup>62</sup> Brouillette, Y.; Sujol, G.; Martinez, J.; Lisowski, V. *Synthesis* **2009**, *3*, 389–394.

<sup>63</sup> Kelly, T. A.; Bormann, B. J.; Frye, L. L.; Wu, J-P. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., U.S., 655644, 12 Mar 2002.

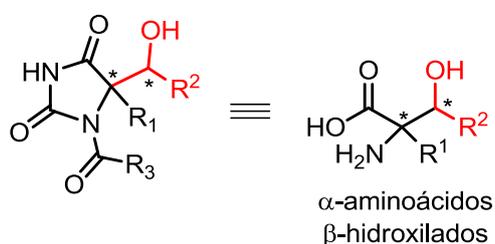
<sup>64</sup> Cozzoli, A.; Capogrosso, R. F.; Sblendorio, V. T.; Dinardo, M. M.; Jagerschmidt, C.; Namour, F.; Camerino, G. M.; De Luca, A. *Pharmacol. Res.* **2013**, *72*, 9–24.

<sup>65</sup> Tien Q. Pham, T. Q.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6369–6377.



**Figura 13: hidantoínas  $\beta$ -hidroxi 5-sustituidas y hidantoínas  $\beta$ -hidroxi 5,5-disustituidas biológicamente activas.**

Además las hidantoínas  $\beta$ -hidroxi 5-sustituidas estructuralmente se pueden considerar aminoácidos enmascarados y, como tales, sirven como precursores de  $\alpha$ -aminoácidos  $\beta$ -hidroxilados no naturales, compuestos de especial interés en la síntesis de precursores de productos naturales.



**Figura 14: hidantoínas  $\beta$ -hidroxi 5-sustituidas como precursores de  $\alpha$ -aminoácidos  $\beta$ -hidroxilados.**

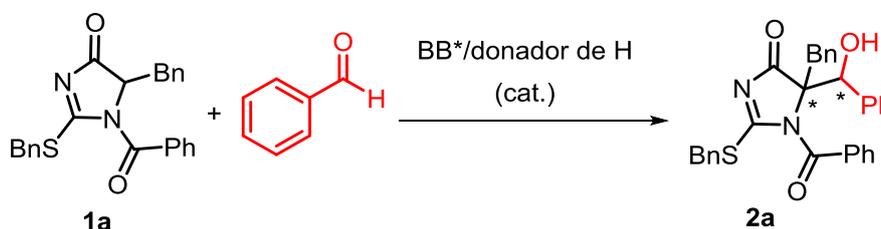
Basándonos en estos antecedentes y en las investigaciones en nuestro laboratorio, nos hemos planteado como objetivo adicionar las nuevas 1*H*-imidazol-4(5*H*)-onas (II) y las 1*H*-imidazol-5(4*H*)-onas (III) a aldehídos aromáticos y alifáticos. De funcionar bien la reacción, podríamos acceder de forma sencilla a distintas hidantoínas  $\alpha$ -cuaternarias y  $\alpha$ -aminoácidos cuaternarios  $\beta$ -hidroxilados.

En base a los objetivos mencionados, en los siguientes apartados se aborda en primer lugar la síntesis de distintas  $N_1$ -acil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-onas para posteriormente estudiar la viabilidad de la reacción aldólica organocatalítica entre

estos heterociclos y el benzaldehído, empleando un catalizador bifuncional quiral del tipo base de Brønsted/enlaces de hidrógeno.

### 3.1. Desarrollo experimental:

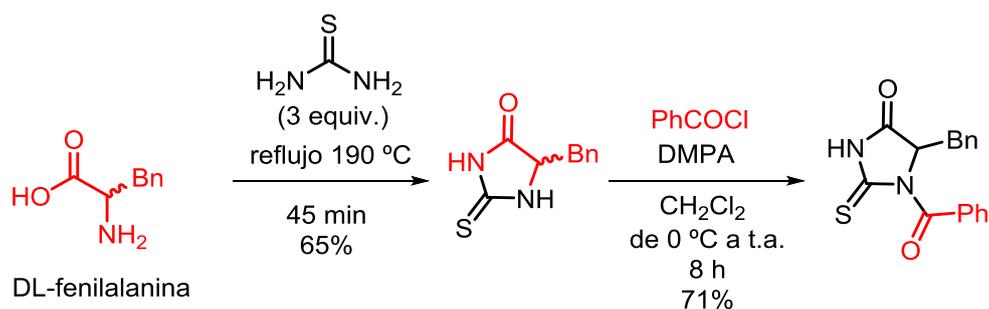
Teniendo en cuenta que la  $N_1$ -acil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona **1a** resulto ser la más reactiva en la reacción de Michael sobre nitroalquenos (ver referencia 30b), se estudió en primer lugar como modelo de reacción la adición entre esta imidazolona **1a** y el benzaldehído. Para ello, se pensó en llevar a cabo la reacción empleando una cantidad subestequiométrica de catalizadores bifuncionales de tipo base de Brønsted/donador de H disponibles en el laboratorio (Esquema 25).



Esquema 25

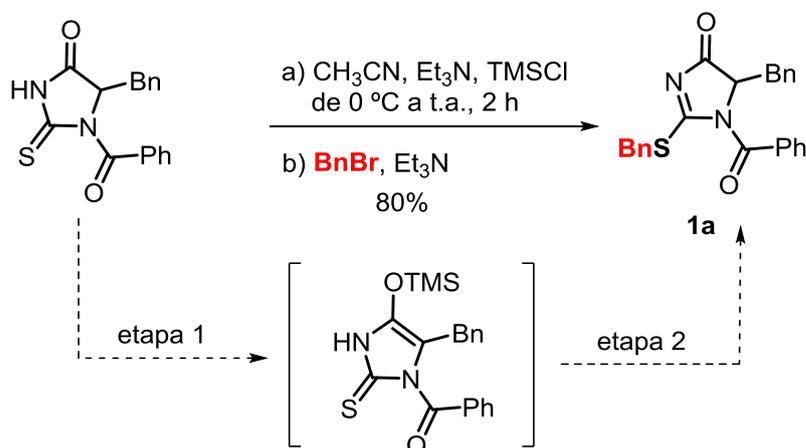
La síntesis de la  $N_1$ -acil-imidazolona **1a** se realizó en cuatro etapas como se muestra en los esquemas 26 y 27.

En primer lugar, la preparación de la tiourea cíclica se llevó a cabo con buen rendimiento mediante la condensación entre la fenilalanina racémica y 3 equivalentes de la tiourea tal y como se había realizado previamente en nuestro grupo de trabajo. Una vez obtenida la tiourea cíclica, en segundo lugar, se procedió a la preparación de la  $N_1$ -benzoil-tiohidantoina mediante una acilación del enolato con el correspondiente cloruro de benzoílo (Esquema 26). Así, sobre una suspensión de la tiourea cíclica y 1.05 equivalentes de la dimetilamino piridina (DAMP) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriada a 0 °C, se goteó a la misma temperatura una disolución del cloruro de benzoílo (1.05 equivalentes.) en el mismo disolvente. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiental, y fue agitada vigorosamente durante 8 horas, lo que dio lugar a la correspondiente  $N_1$ -benzoil-tiohidantoina con un rendimiento del 71%.



Esquema 26

Por último, después de la *O*-sililación con trimetilclorosilano y trietilamina,<sup>66</sup> el crudo de reacción se trató tras dos horas de reacción nuevamente con Et<sub>3</sub>N y bromuro de bencilo (2 equiv.). Tras realizar la hidrólisis del enolato *O*-silidado se obtuvo la *N*<sub>1</sub>-benzoil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona **1a** como un sólido blanco estable a temperatura ambiente con un rendimiento global del 37% en cuatro etapas.

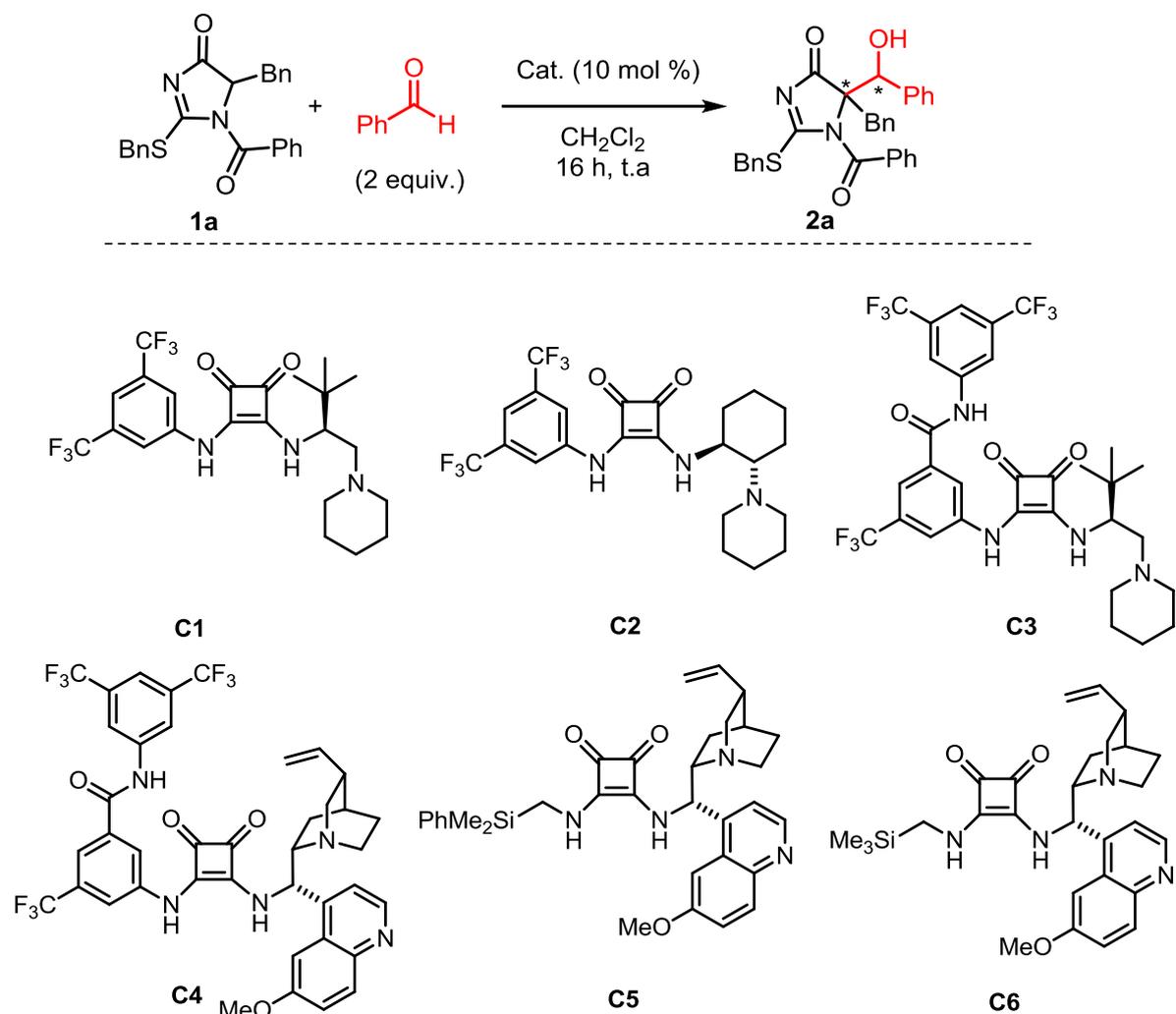


Esquema 27: Síntesis del *N*<sub>1</sub>-acil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona **1a**.

Una vez preparado el producto de partida **1a**, evaluamos el comportamiento de este con el benzaldehído comercial utilizando catalizadores bifuncionales de tipo base de Brønsted/donador de H disponibles en el laboratorio. Tal como se muestra en la Tabla 1, la reacción aldólica a temperatura ambiente y utilizando una carga de catalizador de un 10 mol %, transcurre con conversiones y excesos enantioméricos variables y con una diastereoselectividad buena en todos los casos. En el caso de la quinina se observa una conversión completa tras 24 h de reacción, sin embargo, el exceso enantiomérico fue solo de un 10% (entrada 1). Los catalizadores bifuncionales del tipo del catalizador de Takemoto (ver Esquema 7) proporcionaron resultados similares, conversiones inferiores al 90%, buenas diastereoselectividades y excesos

<sup>66</sup> Esta etapa es necesaria para evitar la obtención del producto *O*-benzilado.

enantioméricos entorno al 60% (entradas 2 y 3). El resultado más satisfactorio, se obtuvo al emplear el catalizador **C4** (entrada 5) que condujo al aducto deseado con una conversión del 90% tras 48 horas de reacción, utilizando un 10 mol % del catalizador y con un exceso enantiomérico del 83% y una diastereoselectividad de 9:1. Bajo las mismas condiciones de reacción, pero a una temperatura de 0 °C solamente se consiguió una conversión del 35% (entrada 6). El catalizador **C3**, que resultó ser el mejor en la reacción de *N*<sub>1</sub>-benzoyl-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona a nitroalquenos rindió resultados inferiores al catalizador **C4** (entrada 4). Catalizadores multifuncionales portadores de grupos sililo en su estructura resultaron ser menos activos y selectivos (entradas 7 y 8).

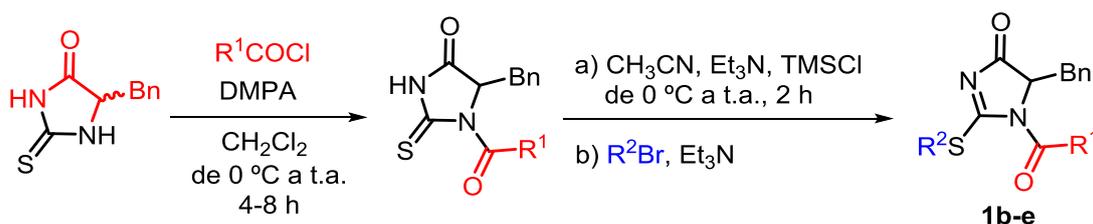


**Tabla 1: Evaluación del catalizador en la adición aldólica entre la imidazolona 1a y el benzaldehído.**

entry	Cat. (10 mol %)	T(°C)	t(h)	Conv. (%) <sup>[b]</sup>	<i>dr</i> <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[d]</sup>
1	<b>Quinina</b>	t.a	16	100	>10:1	10
2	<b>C1</b>	t.a	48	90	>10:1	55
3	<b>C2</b>	t.a	16	76	>10:1	66
4	<b>C3</b>	t.a	16	95	>10:1	47
5	<b>C4</b>	t.a	48	90 (73)	9:1	83
6	<b>C4</b>	0	48	35	--	--
7	<b>C5</b>	t.a	16	75	>10:1	70
8	<b>C6</b>	t.a	16	30	>10:1	--

<sup>[a]</sup> Reacción llevada a cabo a temperatura ambiente a escala de 0.1 mmol en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 10 mol % de catalizador. <sup>[b]</sup> Determinado por <sup>1</sup>H RMN. El resultado entre paréntesis corresponde al rendimiento de reacción después de la cromatografía en columna <sup>[c]</sup> Determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) en el crudo de reacción y por HPLC. <sup>[d]</sup> Determinado por HPLC.

En este punto decidimos modificar la estructura de la *N*<sub>1</sub>-acil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona **1** con el objetivo de hacerla más reactiva y voluminosa. Para lo cual, decidimos modificar el grupo benzoilo de la posición *N*<sub>1</sub> y el grupo bencilo unido al azufre añadiéndoles grupos electroatrayentes. Se siguió el mismo procedimiento experimental que para la formación del compuesto **1a** (ver Esquemas 26 y 27). En la Tabla 2 se han resumido los resultados logrados a lo largo de las tres reacciones involucradas.

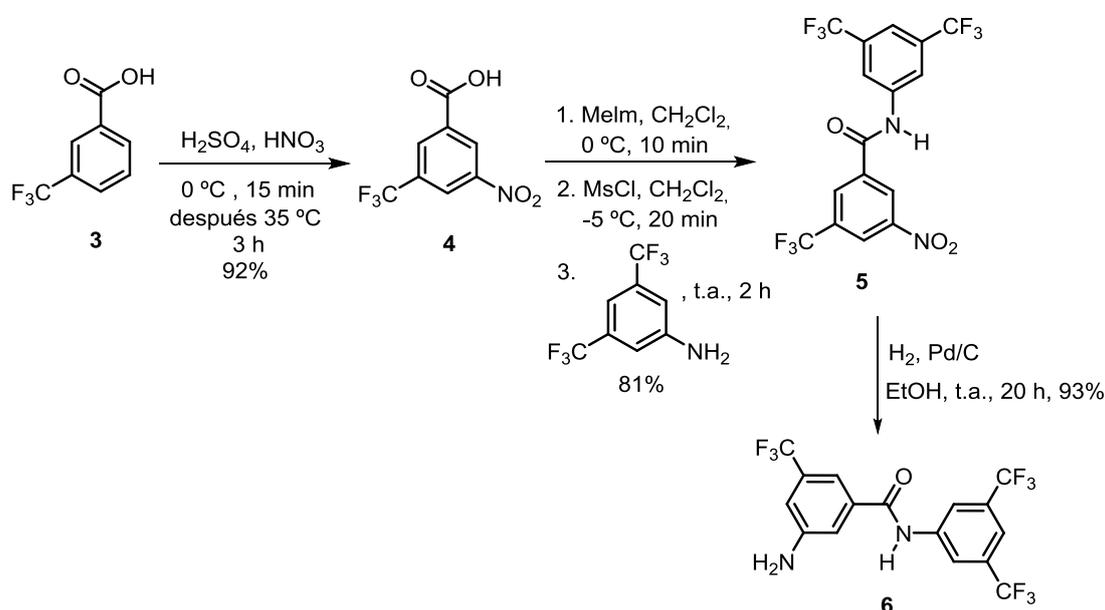


**Tabla 2: Preparación de las *N*<sub>1</sub>-acil imidazolonas 1b-e.**

		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rdto. (%) <sup>[a]</sup> Etapa 1	Rdto. (%) <sup>[a]</sup> Etapa 2
1	<b>1b</b>	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	68	85
2	<b>1c</b>	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	72	79
3	<b>1d</b>	3,5-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Bn	78	80
4	<b>1e</b>	3,5-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3,5-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	78	89

<sup>[a]</sup> El rendimiento se refiere al peso del producto tras la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Para llevar a cabo la continuación de nuestros estudios primero procedimos a sintetizar cantidad suficiente del catalizador **C4**. La preparación del **C4** se ejecutó según la ruta sintética mostrada en los esquemas 28 y 29. En primer lugar, se sintetizó la amida requerida **6** de acuerdo con el procedimiento experimental descrito en la bibliografía.<sup>67</sup> Para ello en primera instancia se sintetizó el ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico **4** a partir de la nitración en posición meta del compuesto comercial **3**.<sup>68</sup> El acoplamiento peptídico entre la 3,5-bis(trifluorometil)anilina y el ácido **4** rindió la amida **5** con un rendimiento de 81%. Seguidamente se redujo el grupo nitro mediante una hidrogenación catalítica con Pd/C para obtener el compuesto **6** (Esquema 28).



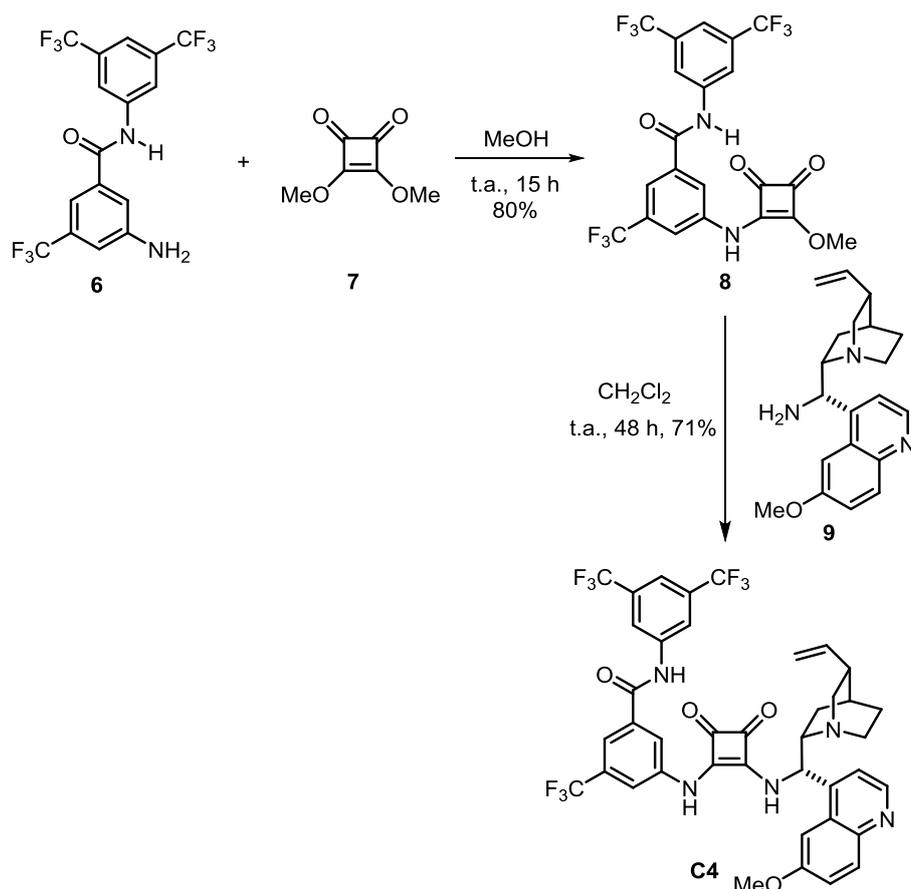
Esquema 28

A continuación se realizó el acoplamiento entre la benzamida **6** y el ester escuárico **7** sin mayores problemas con un rendimiento de 80% después de lavar el sólido blanco obtenido con MeOH.<sup>69</sup> Finalmente la agitación del aminoéster escuárico **8** y la aminoquinina **9** durante 48 h en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  rindió el catalizador **C4** como un sólido blanco con un rendimiento del 71% después de disgregar en  $\text{Et}_2\text{O}$  (Esquema 29).

<sup>67</sup> Badiola, E.; Olaizola, I.; Vázquez, A.; Vera, S.; Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8185–8195.

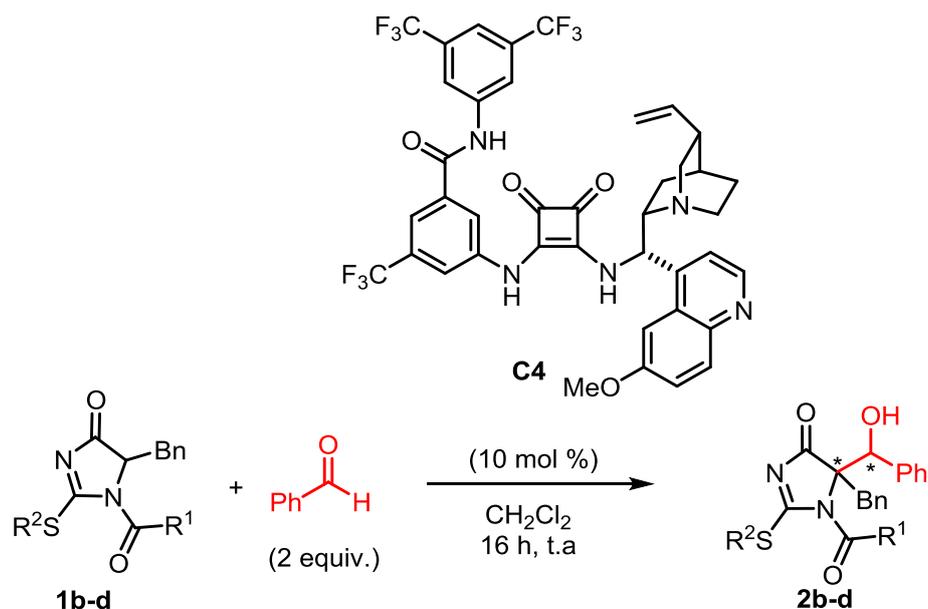
<sup>68</sup> Shirai et al. *PCT Int. Appl.* **2008**, *341*, 12, 762–763.

<sup>69</sup> Adapted from: Qian, Y.; Ma, G.; Lv, A.; Zhu, H.-L.; Zhao J.; Rawal, V. H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3004–3006.



Esquema 29

Llegados a este punto se procedió a estudiar el alcance de la versión asimétrica entre las distintas *N*<sub>1</sub>-acil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-onas **1b-d** y el benzaldehído siguiendo el procedimiento previamente descrito. Las conversiones fueron completas transcurridas 16 h cuando se emplearon las imidazolonas **1c** y **1d** (entradas 2 y 3). La sustitución en posición orto ( $R^1 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4$ ) produjo una variación apreciable en la reactividad (entrada 1, conversión 77%). Sin embargo, la modificación del carácter electrónico del grupo benzoilo mediante la introducción de grupos electrón-atrayentes no tuvo un efecto beneficioso en cuanto a la selectividad. Solamente en el caso de **1d** (entrada 3,  $R^1 = 3,5\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_3$ ) se obtuvo un resultado similar al obtenido entre **1a** y el benzaldehído utilizando el catalizador **C4** (83% *ee* vs 84% *ee*).

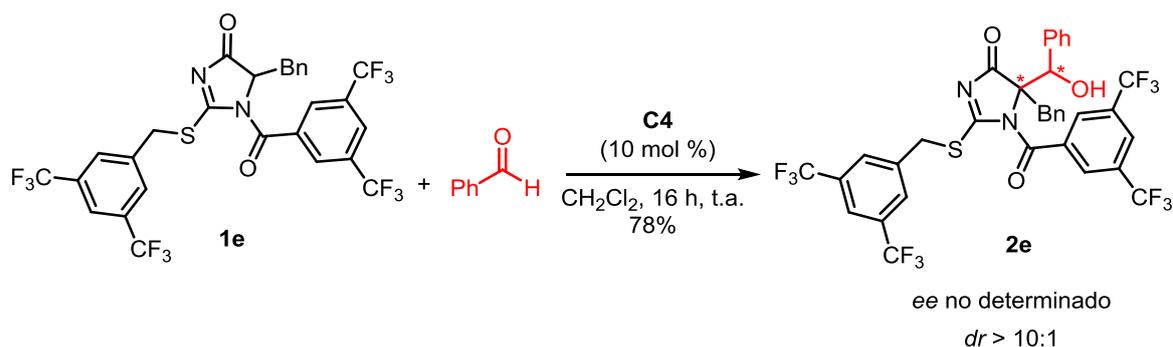


**Tabla 3: Adición aldólica de las  $N_1$ -acil-1H-imidazol-4(5H)-onas **1b-d** al benzaldehído.<sup>[a]</sup>**

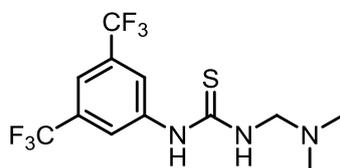
entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	t (h)	Conv. (%) <sup>[b]</sup>	dr <sup>[c]</sup>	ee (%) <sup>[d]</sup>
1	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	16	77 (62)	9:1	58
2	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	16	100 (81)	8:1	77
3	3,5-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Bn	16	100 (79)	>10:1	84

<sup>[a]</sup> Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.2 mmoles. <sup>[b]</sup> Conversión y dr de la reacción estimadas por <sup>1</sup>H RMN (300 MHz). Los resultados entre paréntesis corresponden a los rendimientos de reacción después de la cromatografía en columna. <sup>[c]</sup> Determinado por espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz) en el crudo de reacción y por HPLC. <sup>[d]</sup> Exceso enantiomérico determinado por HPLC (Columna: Chiralpak IA, eluyente Hex/<sup>i</sup>Pr 80:20).

Para intentar mejorar los resultados obtenidos decidimos realizar una última reacción aldólica asimétrica en las mismas condiciones de reacción, esta vez con la  $N_1$ -acil-1H-imidazol-4(5H)-ona **1e** más impedida estéricamente y más activa debido a los grupos electroatrayentes presentes en el grupo benzilo del tiol y en el grupo benzoilo (Esquema 30). El aducto **2e** se obtuvo con una conversión total transcurridas 16 horas pero debido a su gran tamaño y su nula interacción con los grupos quirales de las columnas no se pudo determinar su enantioselectividad por HPLC. Al no interactuar el aducto **2e** con los grupos quirales de la columna (columnas IC, AD-H, IA, AS-H, IB, AY-H), los picos de los enantiómeros y los diastereoisómeros nos salen siempre juntos con el frente del disolvente, incluso utilizando una proporción de eluyente de 99% hexano, 1% isopropanol.



La preparación de los aductos racémicos, se realizó siguiendo el mismo procedimiento general para la reacción de adición asimétrica descrita arriba, empleando un 10 mol % del catalizador aquiral que se muestra en la Figura 15.



**Figura 15**

Por falta de tiempo, decidimos parar el trabajo de la memoria en este punto y como trabajo futuro, quedaría:

- 1- La modificación de la imidazolona, por ejemplo introduciendo otros grupos electrón atractores como el grupo NO<sub>2</sub>, CN u otros para mantener la reactividad y mejorar la coordinación con el catalizador para obtener enantioselectividades superiores al 90%.
- 2- Estudiar el alcance de la reacción con otros aldehídos alifáticos y aromáticos.
- 3- Debido a que todos los aductos **2a-e** son sólidos cristalinos, la determinación de la configuración absoluta y relativa de uno de ellos mediante difracción de Rayos X.
- 4- La transformación de los aductos **2a-e** obtenidos en los correspondientes β-hidroxihidantoínas 5,5-disustituidas y en los correspondientes α-aminoácidos cuaternarios β-hidroxilados.

## **Capítulo 4: Conclusiones**

## 4. Conclusiones

I. Se ha desarrollado por primera vez la reacción aldólica asimétrica con enantioselectividades y rendimientos satisfactorios entre las  $N_1$ -acil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-onas y el benzaldehído promovidas por bases quirales de tipo base de Brønsted/donores de H bifuncionales.

II. Se ha observado que los sustituyentes voluminosos y electroatrayentes en el anillo aromático del grupo acilo ( $R = CF_3$ ) aumentan la reactividad del pronucleófilo obteniendo una conversión total de la reacciones en menos tiempo y con buenas selectividades.

## Conclusions

I. The asymmetric aldol reaction promoted by chiral bifunctional Brønsted base/H bond donor between  $N_1$ -acyl-1*H*-imidazole-4(5*H*)-ones and benzaldehyde has been developed for the first time with good yields and enantioselectivities.

II. It has been observed that voluminous and electroatrant substituents in the aromatic ring of the acyl group ( $R = CF_3$ ), increase the reactivity of the pronucleophile obtaining a total conversion of the reactions in less time and with good selectivities and yields.

## **Capítulo 5: Desarrollo experimental**

## 5. Desarrollo experimental

### 5.1. Materiales y técnicas utilizadas

#### 5.1.1. Reactivos químicos

Los reactivos químicos de partida se adquirieron de diferentes casas comerciales (Aldrich, Merck, Acros, Fluka, Alfa Aesar, TCI, etc.) y se utilizaron sin purificación a no ser que se especifique lo contrario.

#### 5.1.2. Disolventes

Los disolventes utilizados como eluyentes en cromatografía fueron purificados por destilación. El tetrahidrofurano y el éter dietílico se anhidizaron mediante calefacción a reflujo sobre sodio y benzofenona instantes antes de su utilización. El diclorometano y el acetonitrilo se secaron mediante destilación sobre  $\text{CaH}_2$  instantes antes de su utilización.

La eliminación de los disolventes a presión reducida se efectuó en rotavapores Büchi R-200 y R-210.

#### 5.1.3. $^1\text{H}$ Y $^{13}\text{C}$ RMN

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN con observación de protones a 200 y 300 MHz fueron registrados en espectrómetros Bruker Advance-DPX-300 y Bruker Advance-500, y los de  $^{13}\text{C}$ -RMN en los mismos espectrómetros a 50 y 75 MHz respectivamente. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN con observación de protones a 500 MHz fueron registrados en un espectrómetro Bruker Ultrashield™ 500. El disolvente empleado fue cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) cuando no se especifique lo contrario; los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades  $\delta$  (ppm) respecto a una referencia interna de tetrametilsilano; los de  $^{13}\text{C}$ -RMN respecto al  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77.2$  ppm).

Para la descripción de las señales se han utilizado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), dd (doble doblete), dt (doble triplete), dq (doble cuadruplete), td (triple doblete), tt (triple triplete), ddd (doble doble doblete) y bs (señal ancha).

El procesado y editado de los espectros registrados se realizó mediante el programa *MestReNova 8.1*.

#### 5.1.4. Cromatografía

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en capa fina realizadas sobre placas de gel de sílice (Merck, Kieseigel 60 F-254) y el revelado se realizó con luz ultravioleta ( $\lambda = 254 \text{ nm}$  y  $210 \text{ nm}$ ) y/o por calefacción en contacto con la disolución preparada mezclando  $\text{H}_2\text{O}$  (300 mL),  $\text{KMnO}_4$  (3.0 g),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20.0 g) y una disolución acuosa de  $\text{NaOH}$  al 5 % (5 mL).

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se realizó bajo presión empleando gel de sílice Rocc 230-400 mesh (0.040-0.063 mm) como fase estacionaria, y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas (acetato de etilo, hexano, etc.) como eluyentes.

Para la medida del exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se empleó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) de forma analítica, con los cromatógrafos Hewlett Packard 1050 y Waters 600E equipados con detector UV de haz de diodos (DAD) y monocromador. Las columnas de fase estacionaria quiral empleadas fueron de la marca Daicel Chiralpak de tipo IA. Para la fase móvil se usaron disolventes (hexano, *i*PrOH, EtOH) de pureza válida para HPLC. Las muestras se prepararon disolviendo 2 mg de compuesto en 2 mL de *i*PrOH y se filtraron previamente a la inyección con filtros de  $0.20 \mu\text{m}$  de porosidad.

#### 5.1.5. Varios

Las microdestilaciones se llevaron a cabo en un destilador de bolas Kugelrohr Bichi GKR-50.

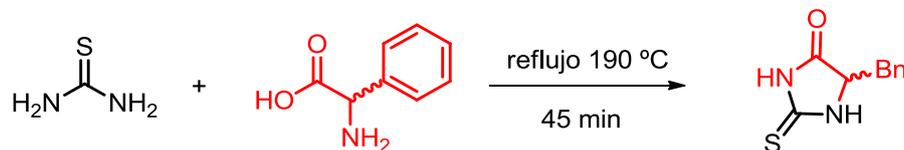
Las reacciones que requieren condiciones anhidras se llevaron a cabo bajo atmósfera de Ar en matraces previamente secados con ayuda de un decaador.

Para la determinación del exceso enantiomérico (*ee*) realizada por análisis en Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) se utilizó como patrón la correspondiente muestra racémica.

## 5. 2. Procedimientos

### 5.2.1. Síntesis de los productos de partida

#### 5.2.1.1. Síntesis del 5-bencil-2-tioxiimidazolidin-4-ona



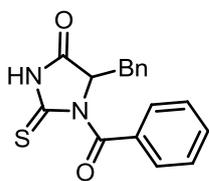
La mezcla de la tiourea (1 equiv., 40 mmol, 6.60 g) y DL-fenilalanina (3 equiv., 120 mmol, 9.19 g) se fundió a 190 °C y se dejó a la misma temperatura durante 45 minutos. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se disolvió en una mezcla de H<sub>2</sub>O (100 mL) y AcOEt (100 mL), se separó la fase orgánica y se lavó con agua (2 x 50 ml) y finalmente se decantó y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente a presión reducida condujo a la correspondiente tiourea que se purificó después de disgregar con Et<sub>2</sub>O.

#### 5.2.1.2. Síntesis de las 2-tioxiimidazolidin-4-onas



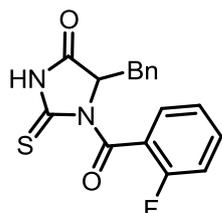
Sobre una disolución de la 5-bencil-2-tioxiimidazolidin-4-ona (1 equiv., 1 mmol, 0.2 g) en diclorometano seco (4 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió el correspondiente cloruro de bencilo (1.1 equiv., 1.1 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 10 minutos y a continuación se adicionó 1.05 equivalentes de DMAP (1.05 mmol, 0.13 g). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 4-8 horas. Transcurrido ese tiempo, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el crudo de reacción fue purificado directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con Hex/EtOAc de 90:10 a 80:20).

### 5-bencil-1-benzoil-2-tioxoimidazolidin-4-ona



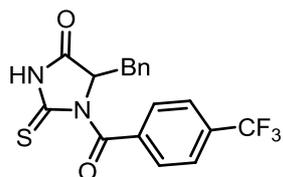
Se preparó a partir de la 5-bencil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (1 equiv., 9.7 mmol, 2 g) y el cloruro de benzoilo (1.1 equiv., 10.7 mmol, 1.2 mL) siguiendo el procedimiento general. El crudo se purificó por cromatografía con columna de silica gel para obtener el producto deseado. Solido blanco. Rendimiento: 2.14 g, 71%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.64 – 7.04 (m, 10H), 5.30 (dd,  $J = 5.7, 3.1$  Hz, 1H), 3.61 – 3.44 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 180.27, 171.72, 169.84, 133.82, 133.35, 133.03, 129.90, 129.87, 129.08, 128.01, 127.98, 64.23, 34.02.

### 5-bencil-1-(2-fluorobenzoil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona



Se preparó a partir de la 5-bencil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (1 equiv., 9.7 mmol, 2 g) y el cloruro de 2-fluorobenzoilo (1.1 equiv., 10.7 mmol, 1.2 mL) siguiendo el procedimiento general. El crudo se purificó por cromatografía con columna de silica gel para obtener el producto deseado. Solido blanco. Rendimiento: 2.16 g, 68%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41 – 7.08 (m, 9H), 5.27 (dd,  $J = 6.0, 2.8$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 14.2, 6.0$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J = 14.2, 2.8$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 178.90, 171.01, 164.86, 160.82, 157.49, 132.96, 129.41, 129.22, 128.51, 127.52, 123.94, 115.74, 115.46, 63.94, 34.57.

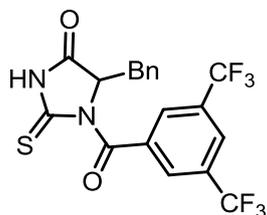
### 5-bencil-2-tioxo-1-(4-(trifluorometil)benzoil)imidazolidin-4-ona



Se preparó a partir de la 5-bencil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (1 equiv., 9.7 mmol, 2 g) y el cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (1.1 equiv., 10.7 mmol, 1.2 mL) siguiendo el procedimiento general. El crudo se purificó por cromatografía con columna de silica gel para obtener el producto deseado. Solido blanco. Rendimiento: 2.64 g, 72%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.27 (s, 1H), 7.59 – 6.97 (m, 9H), 5.21 (dd,  $J = 5.8, 2.9$

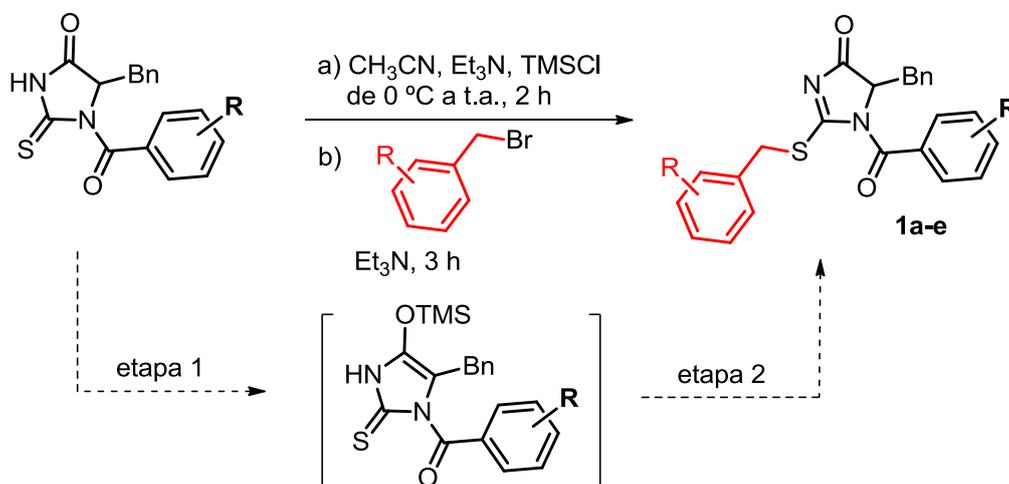
Hz, 1H), 3.56 – 3.36 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 180.00, 171.84, 168.77, 136.85, 133.69, 129.78, 129.71, 129.23, 128.15, 125.08, 125.03, 64.12, 33.89.

### 5-bencil-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona



Se preparó a partir de la 5-bencil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (1 equiv., 9.7 mmol, 2 g) y el cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)benzoilo (1.1 equiv., 10.7 mmol, 1.2 mL) siguiendo el procedimiento general. El crudo se purificó por cromatografía con columna de silica gel para obtener el producto deseado. Solido blanco. Rendimiento: 3.38 g, 78%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.99 – 7.05 (m, 8H), 5.29 (dd,  $J = 6.5, 2.2$  Hz, 1H), 3.61 (dd,  $J = 14.5, 2.2$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 14.5, 6.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179.75, 171.26, 167.15, 135.43, 133.44, 129.72, 129.48, 129.44, 128.60, 125.92, 124.64, 121.02, 63.94, 33.75.

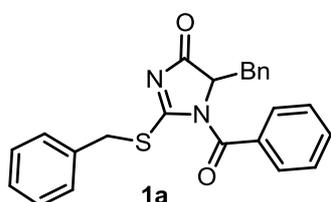
#### 5.2.1.3. Síntesis de las 1*H*-imidazol-4(5*H*)-onas



Sobre una disolución enfriada a 0 °C de la correspondiente 2-tioxoimidazolidin-4-ona (1 equiv., 1 mmol) en acetronitrilo anhídrido (4 mL), se añadieron 2 equivalentes de trietilamina (1.2 mmol, 0.165 mL) y 1.2 equivalentes de TMSCl (1.2 mmol, 0.150 mL). La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se adicionaron 4 equivalentes de

triethylamina (4 mmol, 0.552 mL) y 2 equivalentes del correspondiente bromuro de bencilo (2 mmol) y la suspensión resultante se dejó agitando durante aproximadamente 3 horas (se monitorizó por TLC, eluyente: AcOEt/Hex 1:5). Transcurrido el tiempo, el crudo de reacción se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente fue evaporado bajo presión reducida, obteniéndose el crudo de reacción que fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: AcOEt/Hex 1:5).

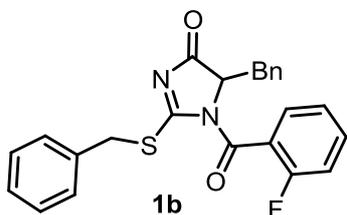
#### 5-bencil-1-benzoil-2-(benciltio)-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona (1a)



El compuesto **1a** se preparó a partir del 5-bencil-1-benzoil-2-tioimidazolidin-4-ona (1 equiv., 1.5 mmol, 0.58 g) y bromuro de bencilo (2 equiv., 3 mmol, 0.356 mL) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco.

Rendimiento: 0.48 g, 80%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.76 – 7.00 (m, 15H), 5.06 (dd, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.31 (dd, *J* = 14.3, 2.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 14.3, 6.1 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 185.38, 184.56, 166.94, 135.01, 133.26, 133.14, 132.78, 129.30, 129.22, 128.93, 128.60, 127.98, 127.71, 127.49, 65.22, 38.05, 35.71.

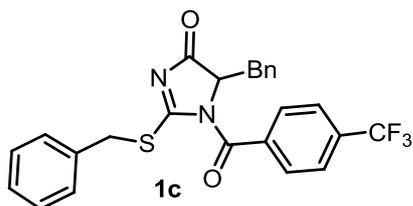
#### 5-bencil-2-(benciltio)-1-(2-fluorobenzoil)-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona (1b)



El compuesto **1b** se preparó a partir del 5-bencil-1-(2-fluorobenzoil)-2-tioimidazolidin-4-ona (1 equiv., 1.5 mmol, 0.5 g) y bromuro de bencilo (2 equiv., 3 mmol, 0.356 mL) siguiendo el procedimiento general. Sólido amarillo. Rendimiento: 0.53 g, 85%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz,

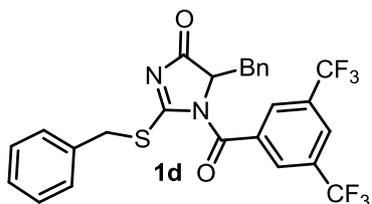
CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.68 – 6.98 (m, 14H), 4.81 (ddd, *J* = 5.9, 3.0, 0.7 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 14.2, 5.8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 185.60, 184.83, 163.42, 160.89, 157.56, 135.50, 134.94, 134.83, 133.70, 130.47, 130.45, 130.01, 129.94, 129.35, 129.32, 128.47, 128.25, 125.78, 125.74, 122.83, 122.63, 117.61, 117.60, 117.33, 117.33, 65.08, 38.69, 37.14.

### 5-bencil-2-(benciltio)-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-imidazol-4(5H)-ona (1c)



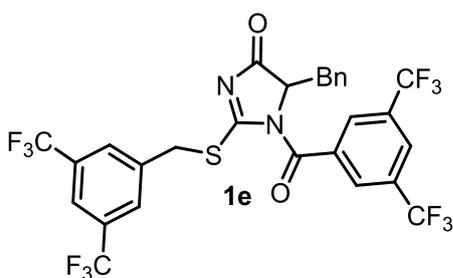
El compuesto **1c** se preparó a partir del 5-bencil-2-tioxo-1-(4-(trifluorometil)benzoil)imidazolidin-4-ona (1 equiv., 1 mmol, 0.4 g) y bromuro de bencilo (2 equiv., 2 mmol, 0.238 mL) siguiendo el procedimiento general. Solido amarillo. Rendimiento: 0.40 g, 79%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.75 – 6.89 (m, 14H), 4.92 (dd,  $J = 6.0, 3.1$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 14.3, 3.1$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 14.3, 6.0$  Hz, 1H).

### 5-bencil-2-(benciltio)-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-imidazol-4(5H)-ona (1d)



El compuesto **1d** se preparó a partir del 5-bencil-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona (1 equiv., 1 mmol, 0.4 g) y bromuro de bencilo (2 equiv., 2 mmol, 0.238 mL) siguiendo el procedimiento general. Solido amarillo. Rendimiento: 0.43 g, 80%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.06 – 6.92 (m, 13H), 4.96 (dd,  $J = 6.2, 3.3$  Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.40 (dd,  $J = 14.4, 3.4$  Hz, 1H), 3.25 (dd,  $J = 14.4, 6.3$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  184.08, 183.77, 164.13, 134.69, 134.47, 133.79, 132.59, 132.13, 129.36, 129.22, 129.08, 128.90, 128.25, 128.14, 126.40, 64.79, 38.92, 35.90.

### 5-bencil-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-2-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)tio)-1H-imidazol-4(5H)-ona (1e)

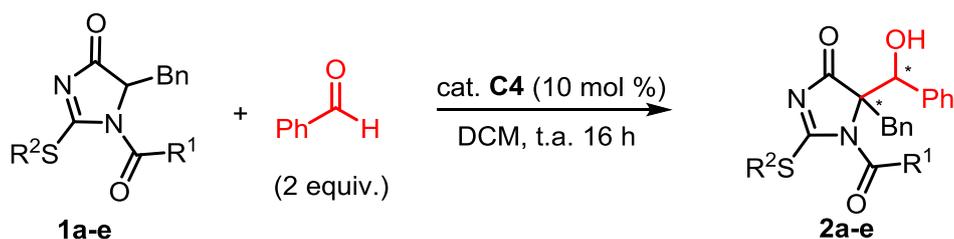


El compuesto **1e** se preparó a partir del 5-bencil-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-2-tioxoimidazolidin-4-ona (1 equiv., 1 mmol, 0.4 g) y el 3,5-bis(trifluorometil)bencil bromuro (2 equiv., 2 mmol, 0.366 mL) siguiendo el procedimiento general. Solido amarillo. Rendimiento: 0.60 g, 89%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08 – 6.85 (m, 11H), 4.97 (dd,  $J = 6.1, 3.4$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 14.0$  Hz,

1H), 3.33 (dd,  $J = 14.4, 3.4$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 14.4, 6.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.46, 182.96, 164.03, 137.96, 134.53, 133.27, 132.43, 129.61, 129.10, 129.03, 128.78, 128.23, 126.54, 122.11, 65.10, 37.12, 36.23.

## 5.2.2. Adiciones conjugadas de las imidazolonas al benzaldehído promovidas por el catalizador C4.

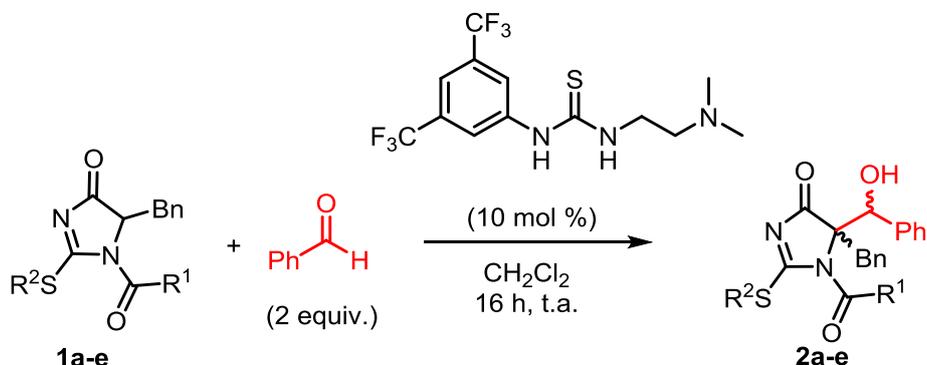
### 5.2.2.1. Procedimiento general para la adición conjugada asimétrica de las 1H-imidazol-4(5H)-onas (1a-e) al benzaldehído.



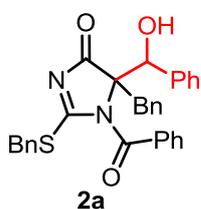
A una mezcla de la correspondiente imidazolona **1a-e** (1 equiv., 0.1 mmol) y el **C4** en diclorometano (0.7 mL) a temperatura ambiente se adicionó el benzaldehído (2 equiv., 0.2 mmol). La suspensión resultante se mezcló a la misma temperatura hasta que desaparece la imidazolona de partida, monitorizando la reacción por  $^1\text{H}$ -RMN. La mezcla se purificó sin previo tratamiento por cromatografía de columna de sílice obteniendo los aductos deseados **2a-e**.

### 5.2.2.2. Procedimiento general para las reacciones racémicas.

Las reacciones racémicas se realizaron siguiendo el procedimiento de la versión asimétrica a temperatura ambiente y usando un catalizador aquiral para ello.



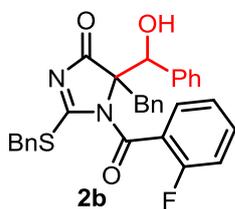
**5-bencil-1-benzoil-2-(benciltio)-5-(hidroxi(fenil)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (2a).**



El compuesto **2a** se preparó a partir del 5-bencil-1-benzoil-2-(benciltio)-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona **1a** (1 equiv., 1 mmol, 0.51 g) y el benzaldehído (2 equiv., 2 mmol, 0.2 mL) siguiendo el procedimiento general. El crudo se purificó por cromatografía por columna de silica

gel para obtener el producto deseado en forma de solido blanco (eluyendo con Hex/EtOAc de 80:20). Rendimiento: 0.35 g, 70%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.09 – 6.98 (m, 20H), 6.20 (s, 1H), δ 4.51 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 13 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 182.65, 165.23, 158.81, 137.27, 136.24, 134.72, 133.67, 130.84, 130.33, 129.58, 129.20, 128.98, 128.51, 128.31, 128.21, 127.35, 40.33, 36.27, 34.61.

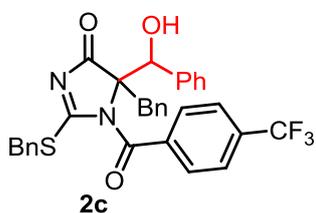
**5-bencil-2-(benciltio)-1-(2-fluorobenzoil)-5-(hidroxi(fenil)metil)-1H-imidazol-4(5H)-ona (2b).**



El compuesto **2b** se preparó a partir del 5-bencil-2-(benciltio)-1-(2-fluorobenzoil)-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona **1b** (1 equiv., 1 mmol, 0.53 g) y el benzaldehído (2 equiv., 2 mmol, 0.2 mL) siguiendo el procedimiento general. El crudo se purificó por cromatografía con

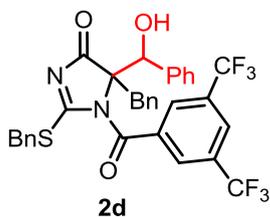
columna de silica gel para obtener el producto deseado en forma de solido blanco (eluyendo con Hex/EtOAc de 80:20). Rendimiento: 0.32 g, 62%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.94 – 6.93 (m, 19H), 6.21 (s, 1H), δ 4.49 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 182.07, 163.99, 162.82, 160.53, 158.54, 136.79, 135.68, 134.92, 134.80, 134.25, 132.63, 130.41, 129.19, 129.09, 128.82, 128.69, 128.13, 127.88, 127.72, 126.92, 124.15, 117.29, 116.99, 79.10, 39.81, 34.30.

**5-bencil-2-(benciltio)-5-(hidroxi(fenil)metil)-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-imidazol-4(5H)-ona (2c).**



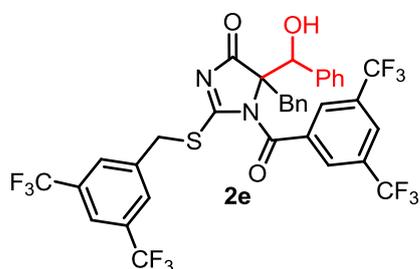
El compuesto **2c** se preparó a partir del 5-bencil-2-(benciltio)-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-imidazol-4(5H)-ona **1c** (1 equiv., 1 mmol, 0.57 g) y el benzaldehído (2 equiv., 2 mmol, 0.2 mL) siguiendo el procedimiento general. El crudo se purificó por cromatografía con columna de silica gel para obtener el producto deseado en forma de solido blanco (eluyendo con Hex/EtOAc de 80:20). Rendimiento: 0.46 g, 81%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.14 – 6.97 (m, 19H), 6.23 (s, 1H), 4.51 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.12 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.83 (d,  $J = 13$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.07, 163.99, 162.82, 160.53, 158.54, 136.79, 135.68, 134.92, 134.80, 134.25, 132.63, 130.41, 129.19, 129.09, 128.82, 128.69, 128.13, 127.88, 127.72, 126.92, 124.15, 117.29, 116.99, 79.10, 39.81, 34.30.

**5-bencil-2-(benziltio)-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-5-(hidroxi(fenil)metil)-1H-imidazol-4(5H)-ona (2d)**



El compuesto **2d** se preparó a partir del 5-bencil-2-(benciltio)-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-imidazol-4(5H)-ona **1d** (1 equiv., 1 mmol, 0.54 g) y el benzaldehído (2 equiv., 2 mmol, 0.2 mL) siguiendo el procedimiento general. El crudo se purificó por cromatografía con columna de silica gel para obtener el producto deseado en forma de solido blanco (eluyendo con Hex/EtOAc de 80:20). Rendimiento: 0.51 g, 79 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08 – 6.92 (m, 18 H), 6.21 (s, 1H), 4.54 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.78 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H).

**5-bencil-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoi)-2-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)tio)-5-(hidroxi(fenil)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (2e)**



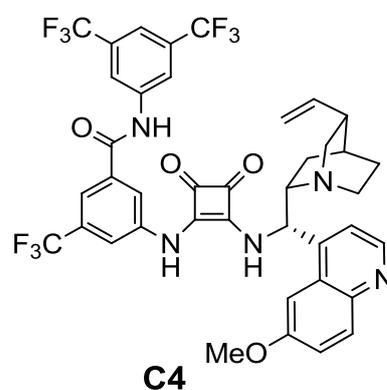
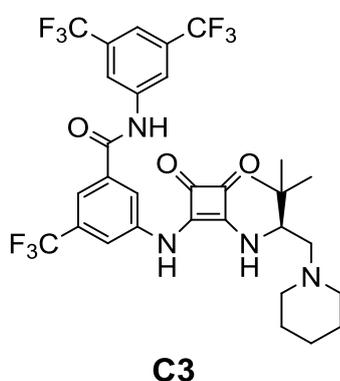
El compuesto **1e** se preparó a partir del 5-bencil-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoi)-2-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)tio)-1H-imidazol-4(5H)-ona) **2e** (1 equiv., 0.5 mmol, 0.34 g) y el benzaldehído (2 equiv., 1 mmol, 0.1 mL)

siguiendo el procedimiento general. El crudo se purificó por cromatografía con columna de silica gel para obtener el producto deseado en forma de solido amarillo (eluyendo con Hex/EtOAc de 80:20). Rendimiento: 0.3 g, 78%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.44 – 6.73 (m, 16H), 6.22 (s, 1H), 4.60 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.06 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.70 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.01, 162.06, 158.39, 139.85, 134.79, 133.63, 132.67, 132.11, 130.04, 129.49, 128.72, 128.43, 127.92, 127.19, 126.74, 79.63, 39.79, 33.46.

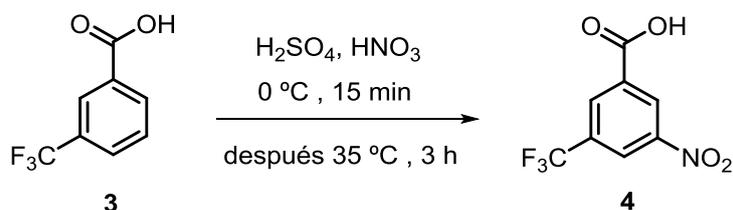
### 5.2.3. Síntesis de los catalizadores:

Los catalizadores **C1**, **C2**, **C5**, **C6**... estaban disponibles en el laboratorio y los catalizadores **C3** y **C4** se sintetizaron siguiendo procedimientos experimentales descritos en nuestro laboratorio previamente.

#### 5.2.3.1. Síntesis de los catalizadores C3 y C4.

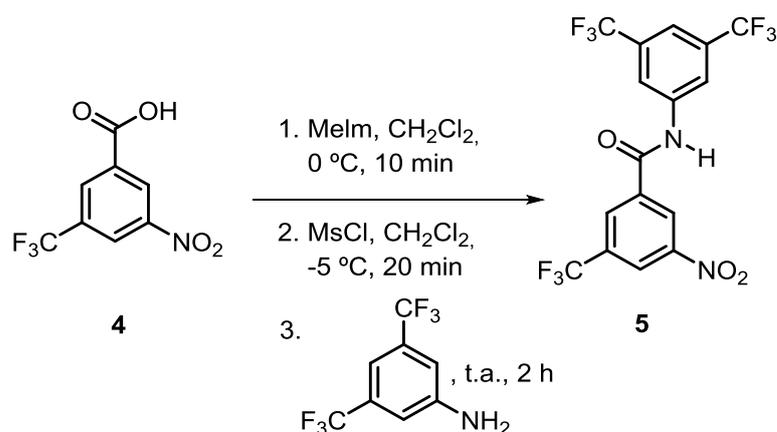


Primera etapa:



Sobre una solución de ácido 3-(trifluorometil) benzoico **3** (1 equiv., 21 mmol, 4 g) en ácido sulfúrico concentrado (17.8 equiv., 375 mmol, 20 mL) enfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmosfera de argón, se adicionó gota a gota ácido nítrico concentrado (4.75 equiv., 96 mmol, 4 mL). La mezcla de adición se dejó agitando durante 15 min y a continuación se subió la temperatura a  $35\text{ }^\circ\text{C}$  y se mantuvo agitando 3 h. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y sobre ella se añadieron cuidadosamente 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  (reacción exotérmica). El sólido formado se filtró limpiándolo con agua. A continuación, el sólido amarillento obtenido se disolvió en AcOEt y se lavó en un embudo de decantación con agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y el disolvente fue evaporado a presión reducida, lo que dio origen a un sólido blanco que fue utilizado en la siguiente reacción sin más purificación. Rendimiento: 4.54 g, 92%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.14 (s, 1H) 9.10 (s, 1H), 8.79 – 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

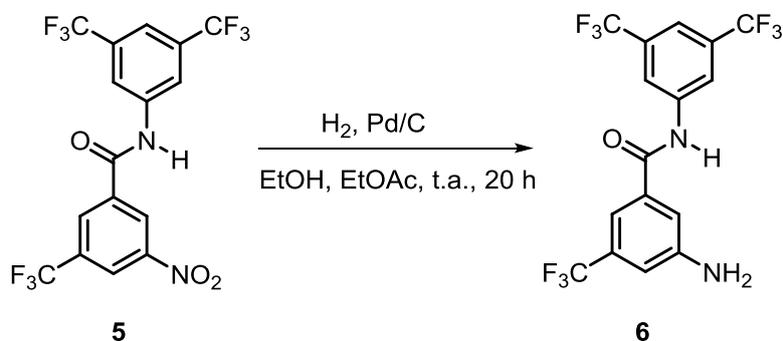
Segunda etapa:



Sobre una disolución del ácido 3-nitro-5-(trifluorometil) benzoico **4** (1 equiv., 17 mmol, 4 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) enfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  se adicionó gota a gota 1-metilimidazol (Melm) (2.5 equiv., 42.5 mmol, 3.4 mL). Una vez finalizada la adición, la mezcla de

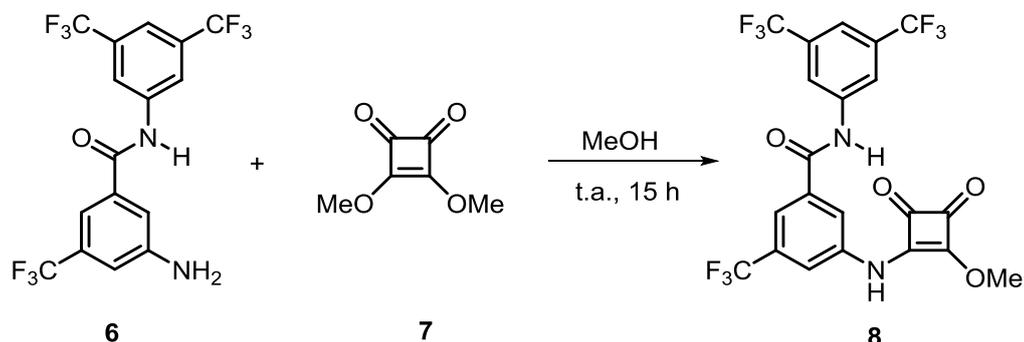
reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 10 min. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a -5 °C y se añadió sobre ella una disolución de cloruro de metanosulfonilo (1.5 equiv., 5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL). Después de mantener agitando la mezcla de reacción durante 20 min, se añadió la 3,5-bis(trifluorometil)anilina (1 equiv., 17 mmol, 2.6 mL) disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL). La mezcla de adición se dejó agitando durante 15 min y a continuación se subió la temperatura a temperatura ambiente y se mantuvo agitando 2 h. Posteriormente sobre la mezcla de reacción se añadieron 170 mL de H<sub>2</sub>O obteniéndose un precipitado blanco que fue disuelto con AcOEt (170 mL). La fase orgánica se decantó y se separó y fue lavada con una disolución saturada de NaCl (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y evaporó a presión reducida, lo que dio origen a un sólido blanco, que se purificó mediante trituración con dietil éter. Rendimiento: 6.14 g, 81%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9.10 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.43 (s, 2H), 7.72 (s, 1H).

Tercera etapa:



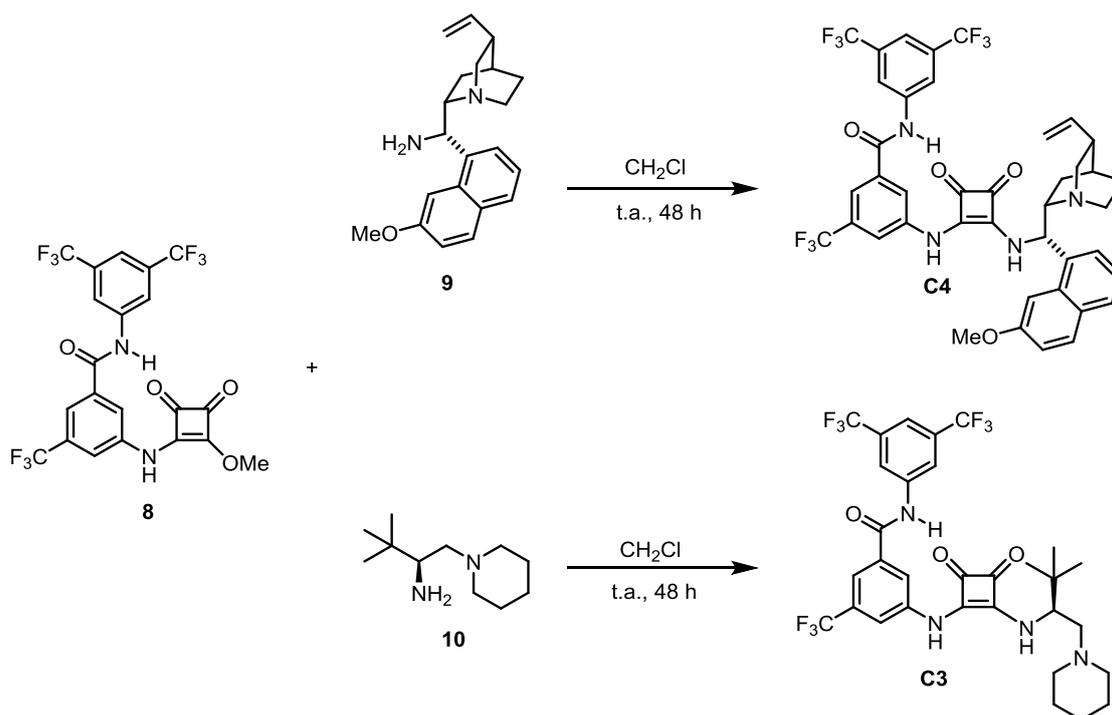
La benzamida obtenida en la etapa anterior **5** (1 equiv., 10 mmol, 4.5 g) se disolvió en una mezcla de EtOH (34 mL) y EtOAc (2 mL) y a continuación se adicionó Pd/C (10 % w/w), 10 % en peso (0.45 g). La mezcla de reacción se mantuvo agitando bajo una atmosfera de hidrógeno (1 atm) y a temperatura ambiente durante 20 h. Después se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm y el sólido obtenido después de evaporar el disolvente orgánico, se trituró con diclorometano dando lugar al producto puro **6** en forma de sólido blanco. Rendimiento: 3.87 g, 93%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.40 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.12 (s, 1H).

Cuarta etapa:



A una solución de 3,4-dimetoxi-3-ciclobutano-1,2-diona **7** (1 equiv., 3.6 mmol, 0.5 g) en MeOH (7.2 mL) se añadió la anilina elaborada en la etapa anterior **6** (1 equiv., 3.6 mmol, 1.5 g) bajo atmosfera de argón y a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 h. Transcurrido el tiempo, el precipitado blanco obtenido se filtró y el filtrado se lavó con MeOH obteniendo el correspondiente ester escuárico **8** como un sólido blanco. Rendimiento: 1.52 g, 80%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$ : 10.30 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.51 (s, 3H).

Quinta etapa:



Por último, sobre el compuesto **8** obtenido en la etapa anterior (1.1 equiv., 1.37 mmol, 0.72 g) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se añadió la 9-amino-(9-deoxi) epiquinina **9** (1 equiv., 1.21 mmol, 0.4 g) o la 3,3-dimetil-1-(piperidin-1-il) butan-2-amina **10** (1 equiv., 1.21 mmol, 0.23 g) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 48 h. El precipitado resultante se trituró con Et<sub>2</sub>O y se filtró logrando los catalizadores **C4** y **C3** en forma de solido blanco.

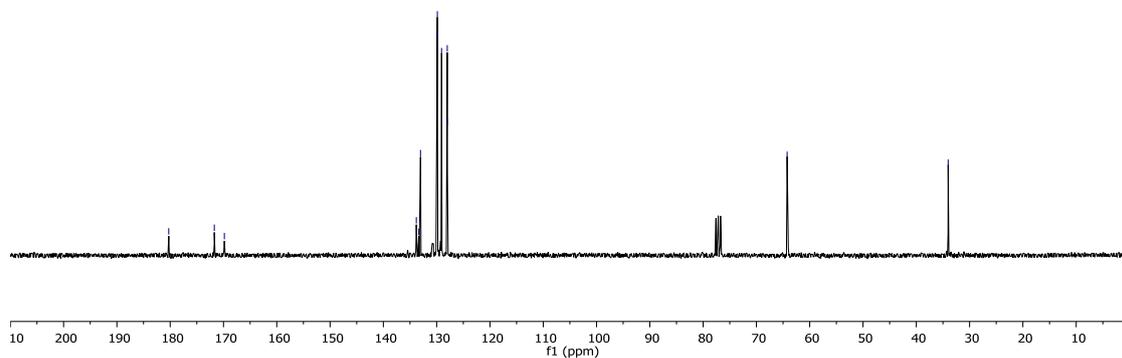
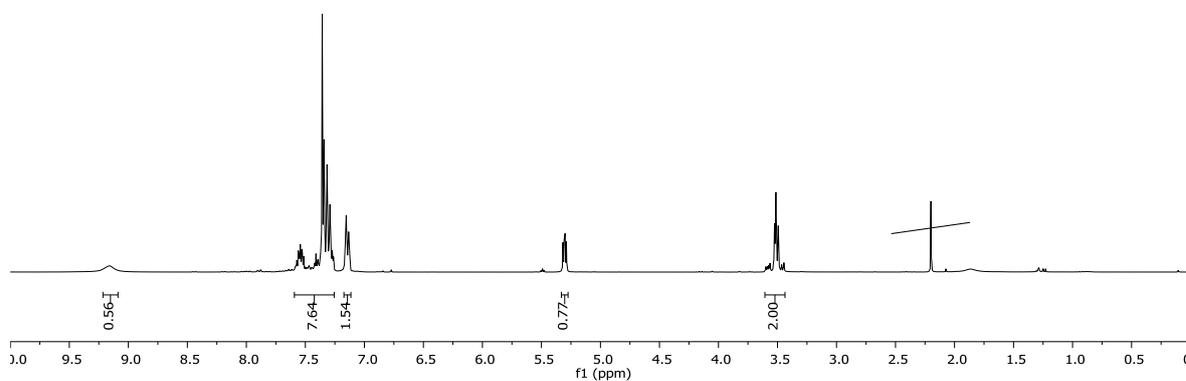
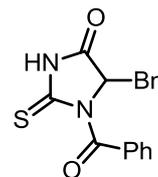
Catalizador **C4**: Rendimiento: 0.7 g, 71%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.94 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 4.5 Hz, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.22 – 5.82 (m, 2H), 5.30 – 4.81 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.56 – 3.06 (m, 3H), 2.85 – 2.55 (m, 2H), 2.28 (q, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 1.84 – 1.34 (m, 4H), 0.68 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 184.6, 180.1, 168.5, 164.4, 163.0, 157.9, 147.8, 144.3, 143.1, 142.1, 140.7, 140.3, 136.0, 131.5, 130.9, 130.5, 127.5, 125.1, 121.2, 120.0, 118.0, 117.5, 116.8, 114.3, 101.5, 58.9, 55.8, 55.7, 40.2, 39.4, 38.3, 38.0, 27.3, 26.0.

## **Capítulo 6: Espectros de RMN y cromatogramas de HPLC**

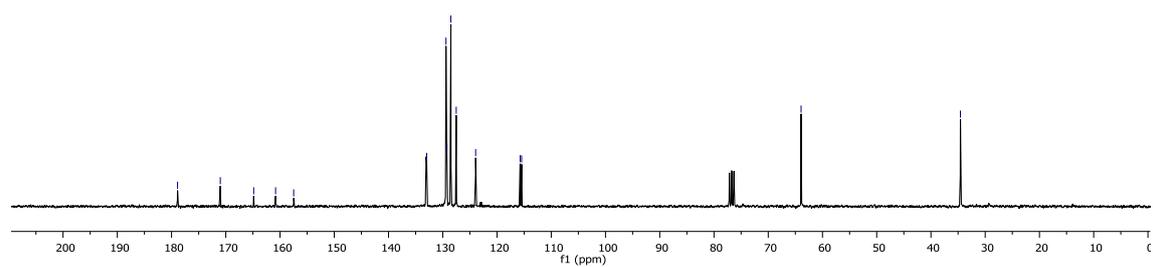
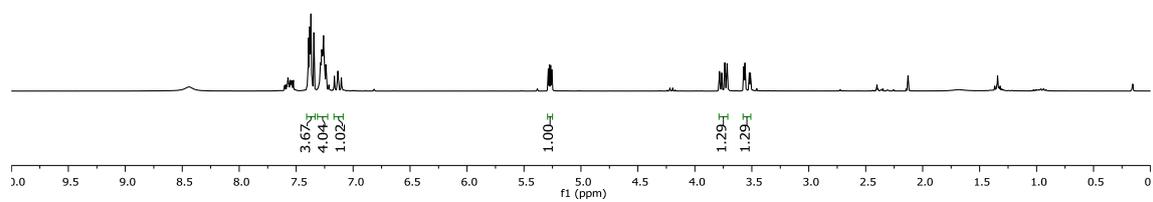
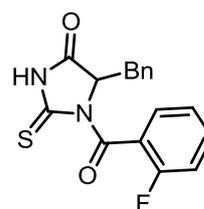
## 6. Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN y cromatogramas de HPLC

### 6.1. Síntesis de las 2-tioimidazolidin-4-onas

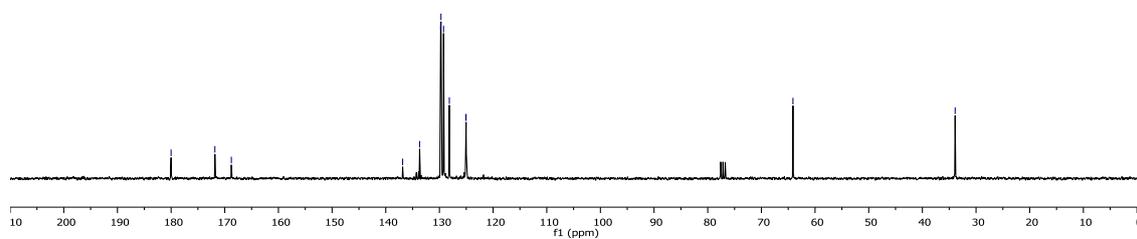
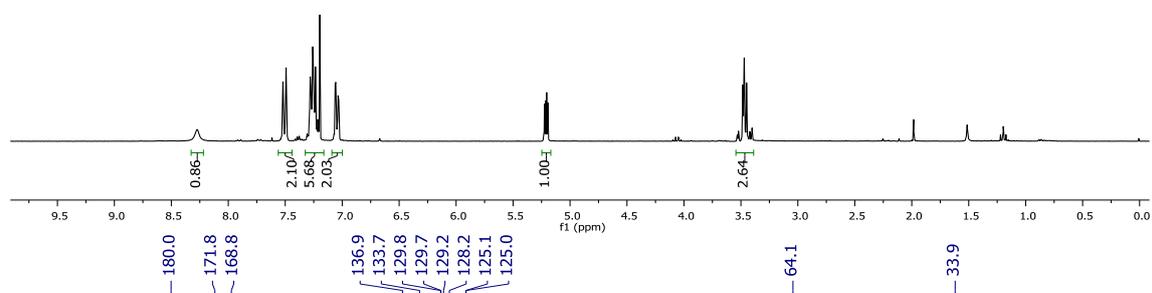
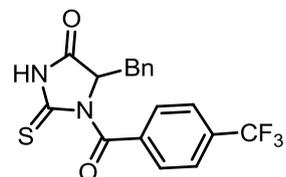
#### 5-bencil-1-benzoil-2-tioimidazolidin-4-ona



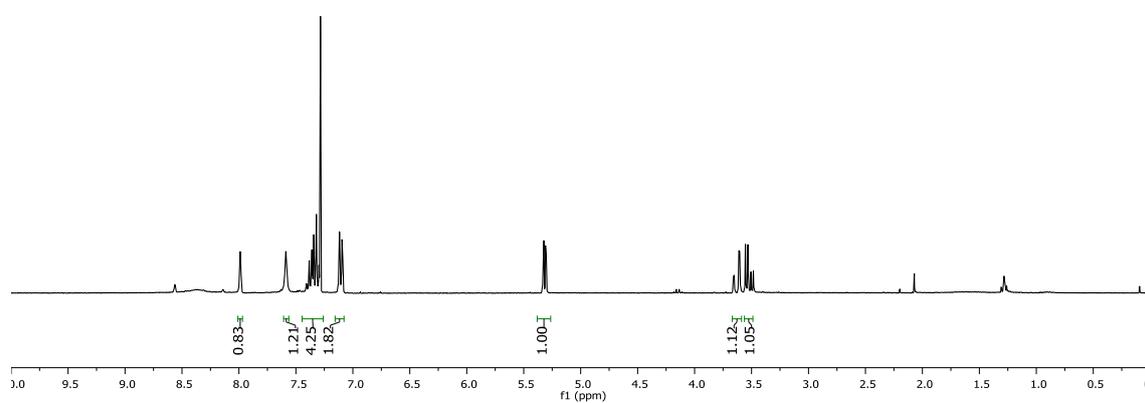
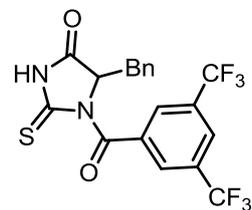
# 5-bencil-1-(2-fluorobenzoyl)-2-tioimidazolidin-4-ona



5-bencil-2-tioxo-1-(4-(trifluorometil)benzoi)imidazolidin-4-ona

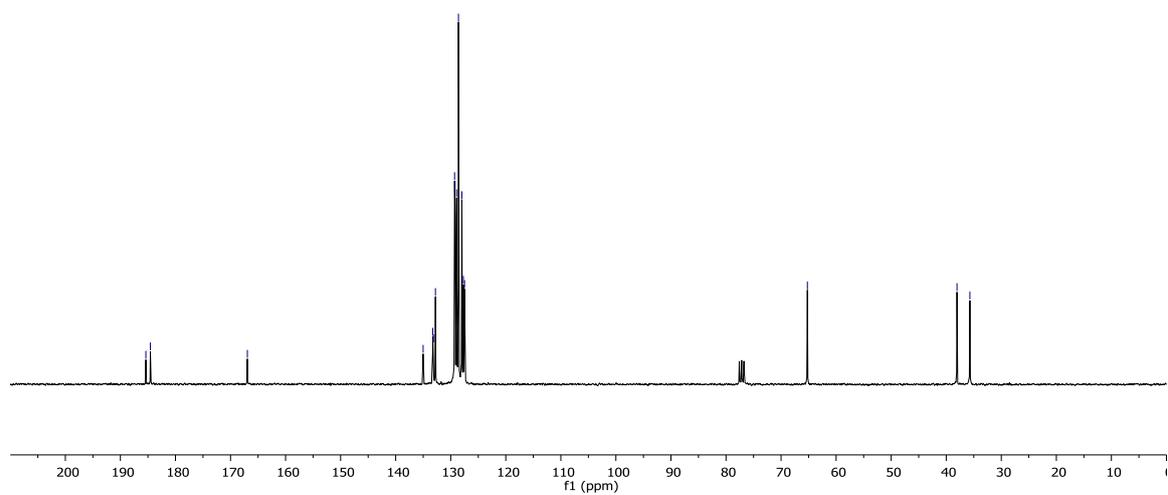
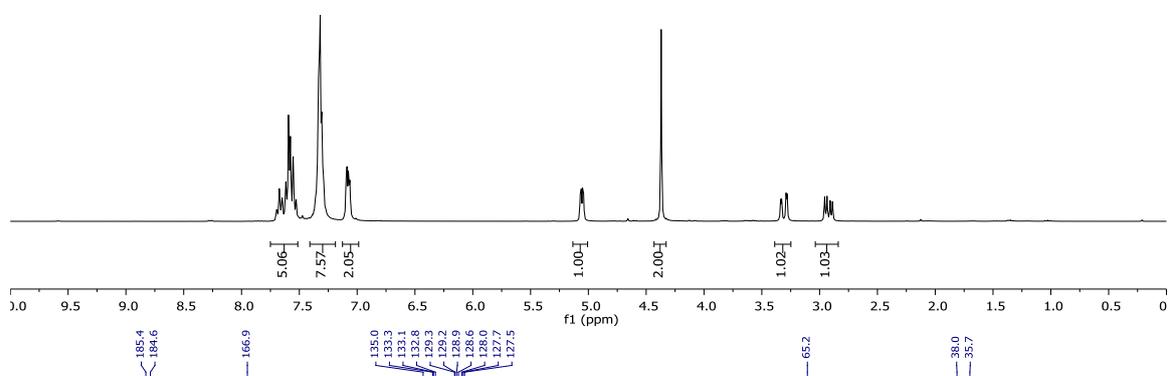
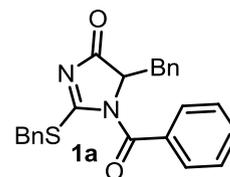


# 5-bencil-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoyl)-2-tioimidazolidin-4-ona

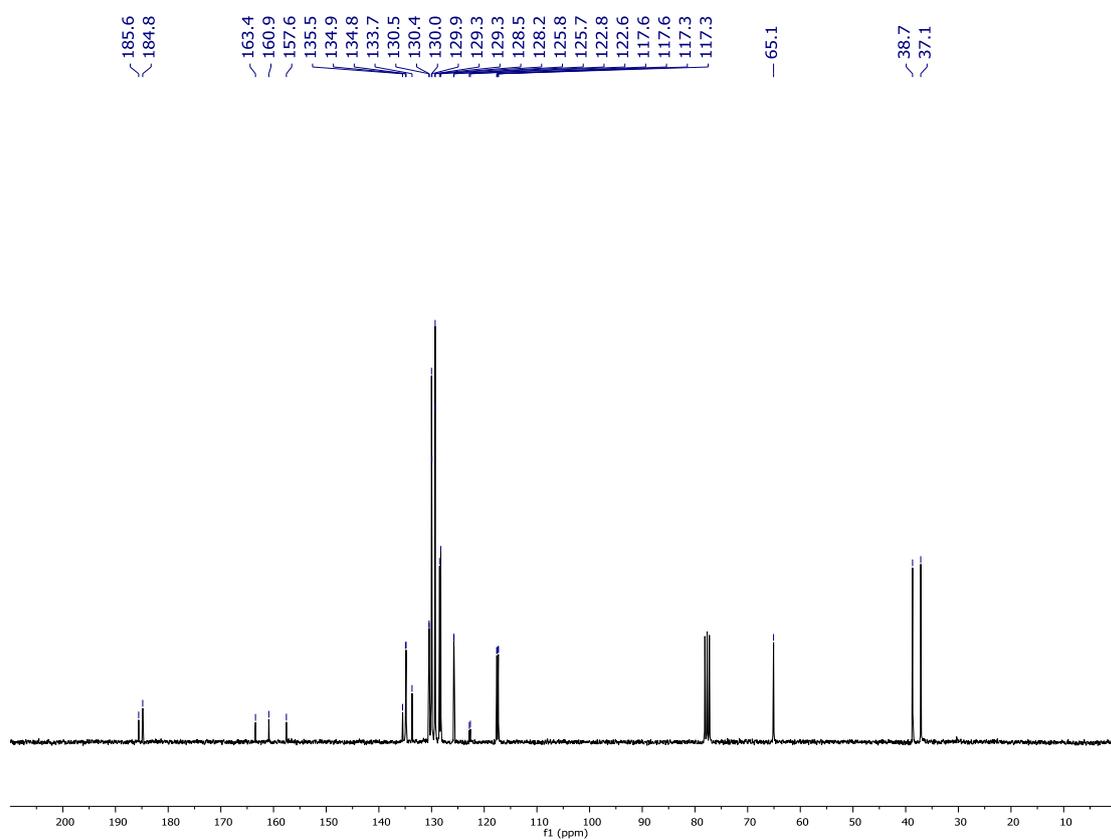
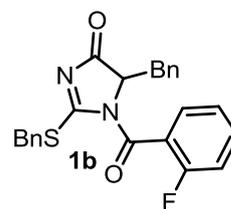
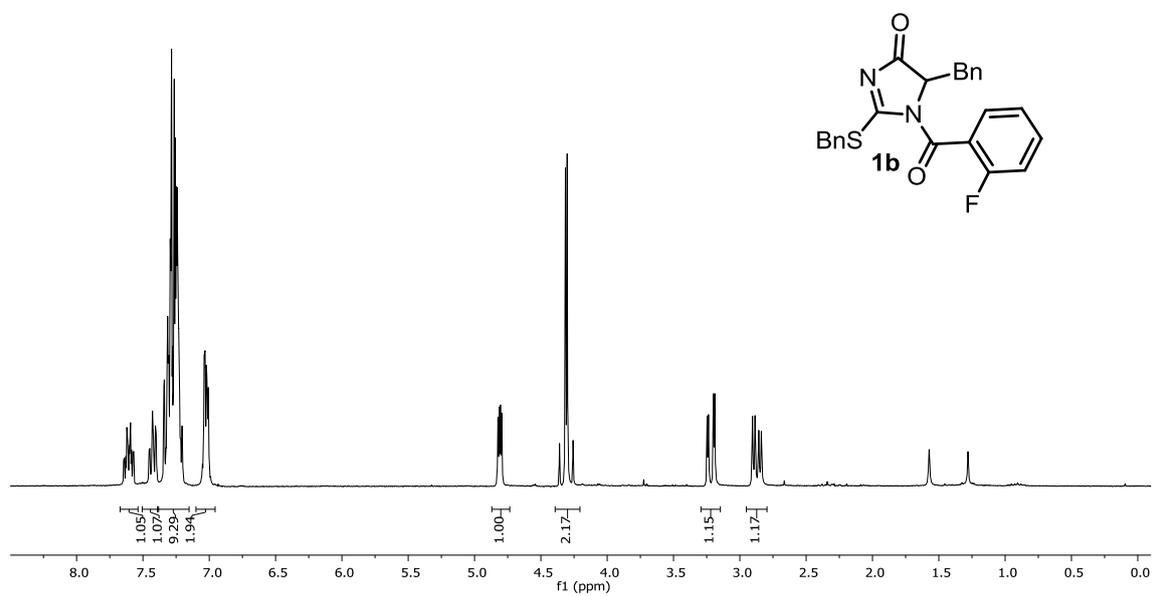


## 6.2. Síntesis de las 1*H*-imidazol-4(5*H*)-onas 1a-e

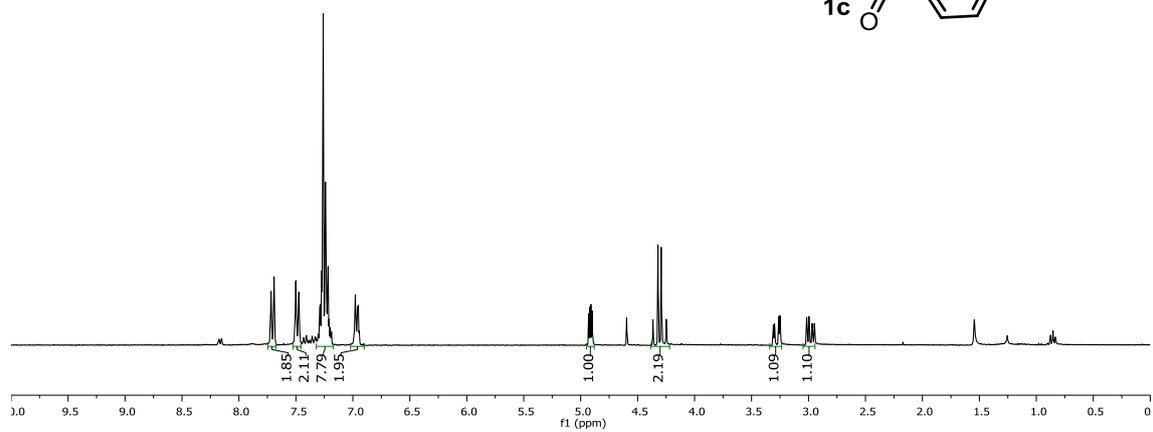
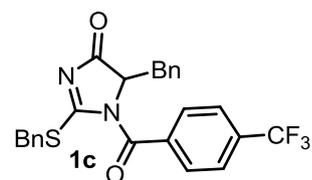
### 5-bencil-1-benzoil-2-(benciltio)-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona (1a)



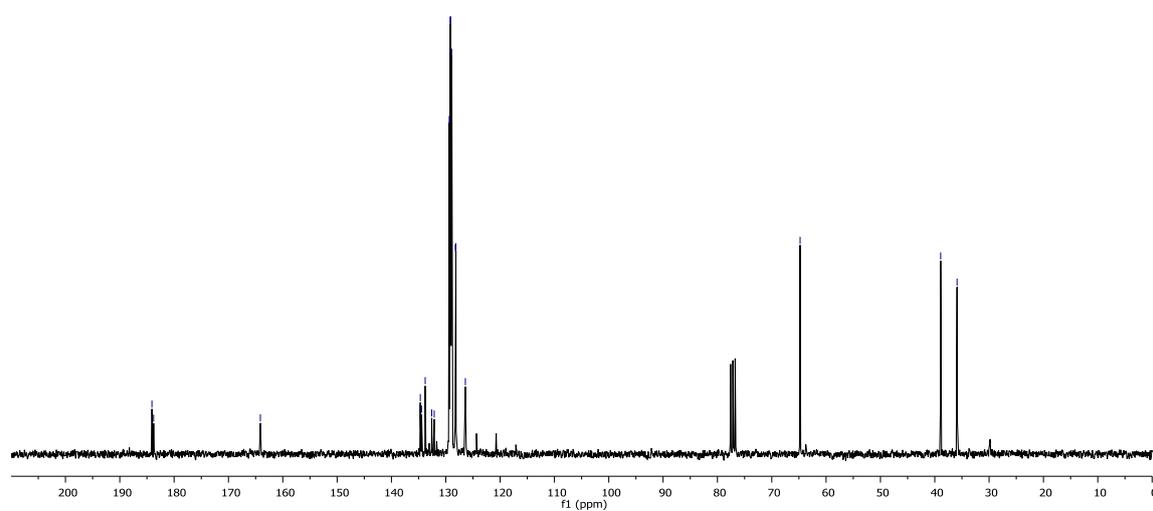
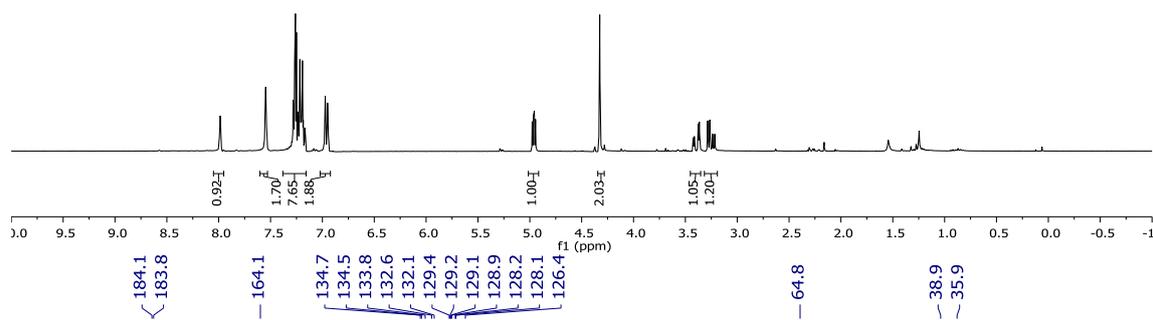
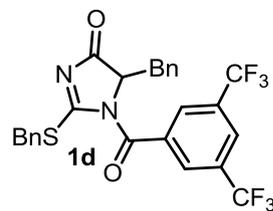
5-bencil-2-(bencilthio)-1-(2-fluorobenzoyl)-1H-imidazol-4(5H)-ona (1b)



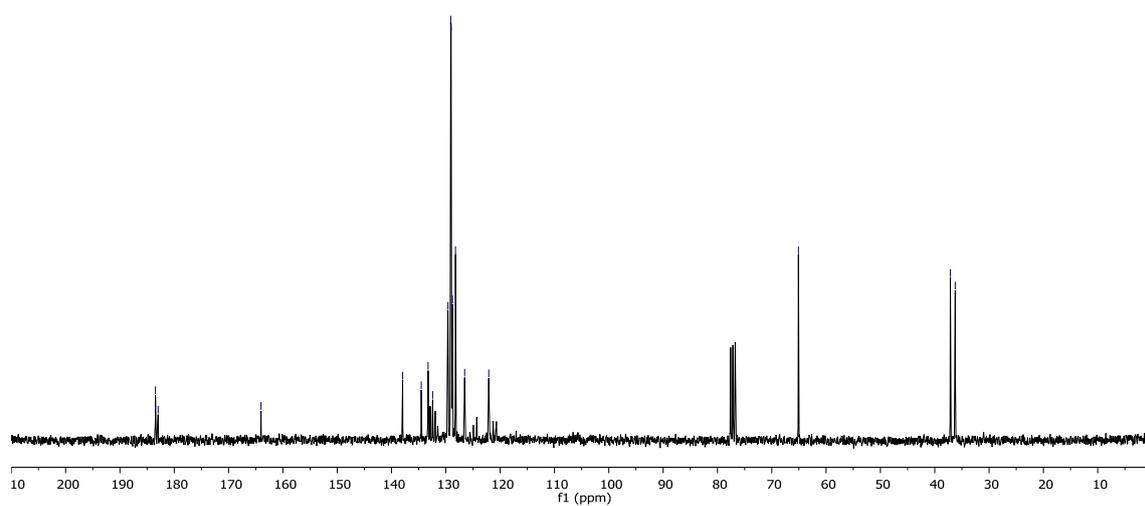
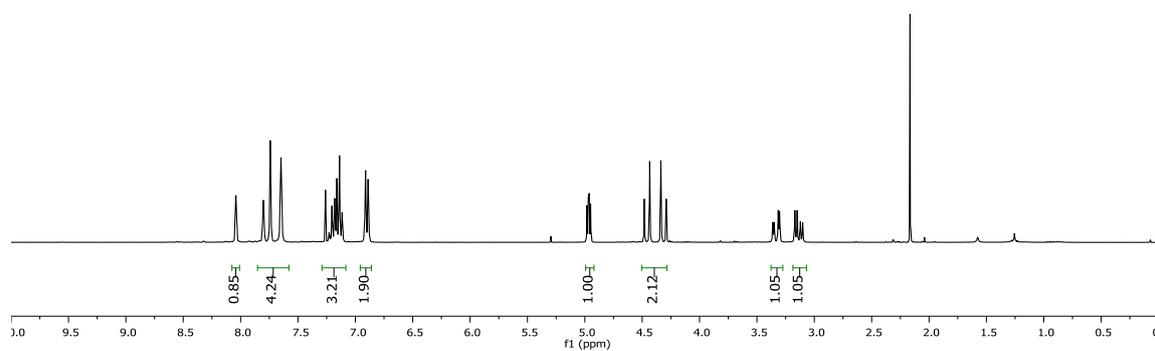
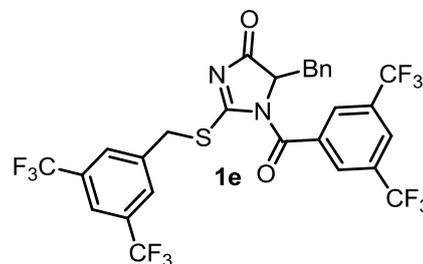
5-bencil-2-(benciltio)-1-(4-(trifluorometil)benzoi)-1H-imidazol-4(5H)-ona (1c)



5-bencil-2-(benciltio)-1-(4-(trifluorometil)benzoi)-1H-imidazol-4(5H)-ona (1d)

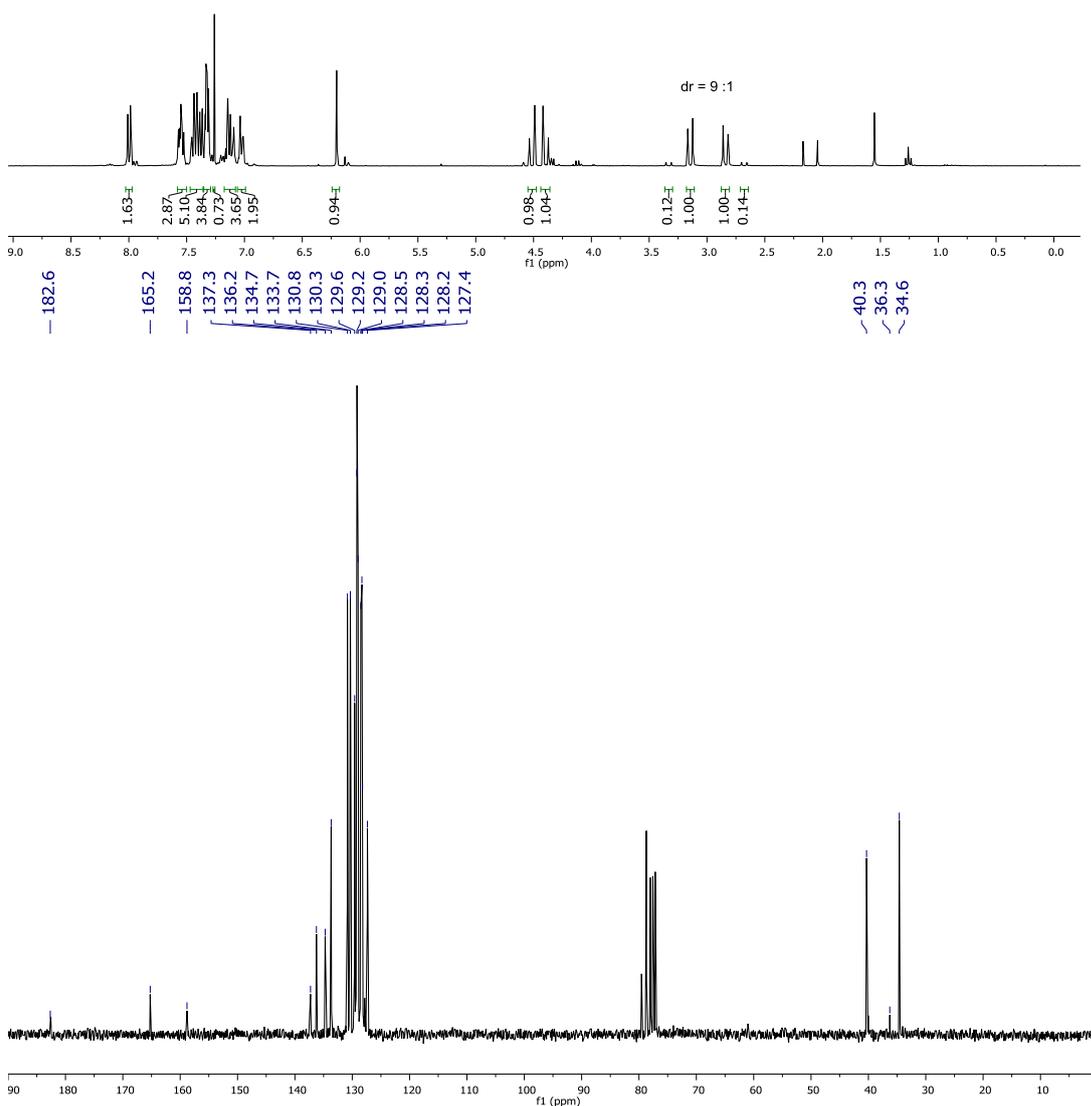
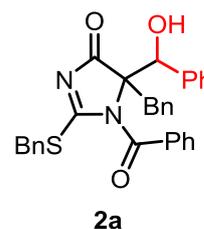


**5-bencil-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoyl)-2-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)tio)-1H-imidazol-4(5H)-ona (1e)**

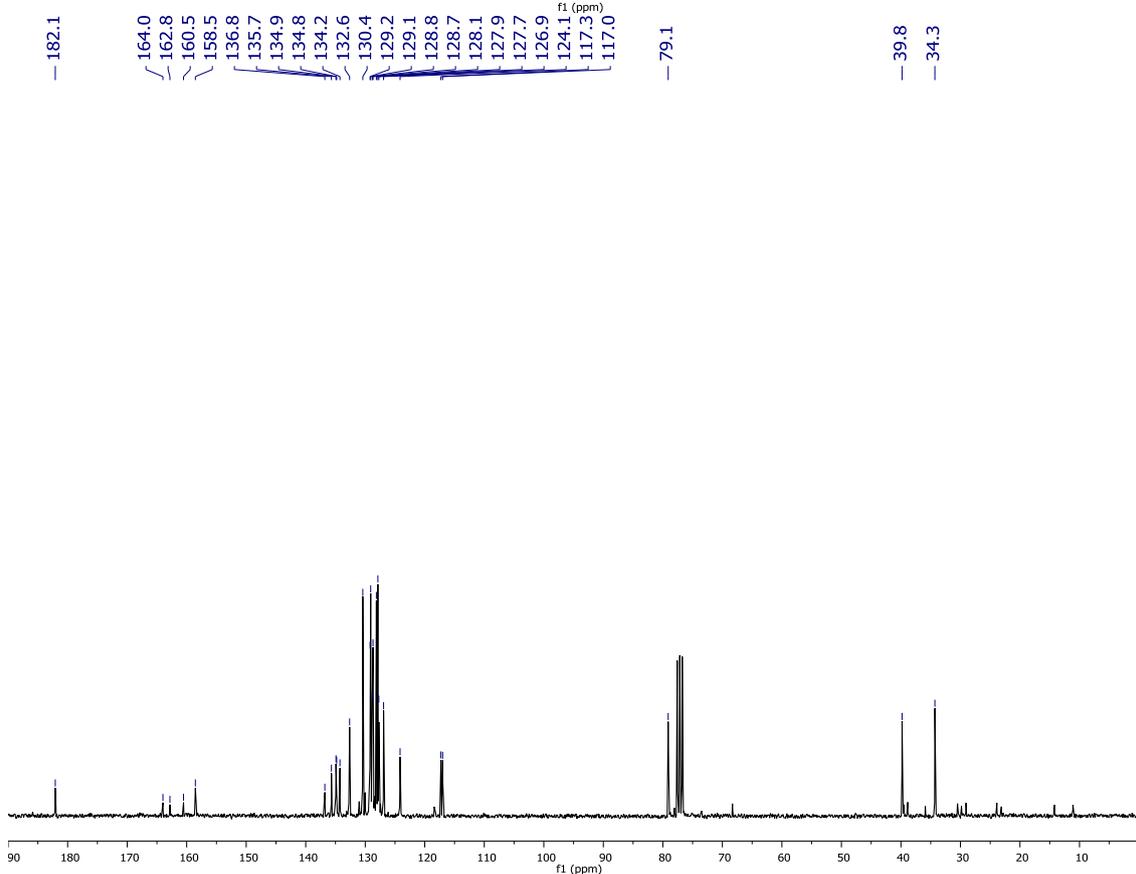
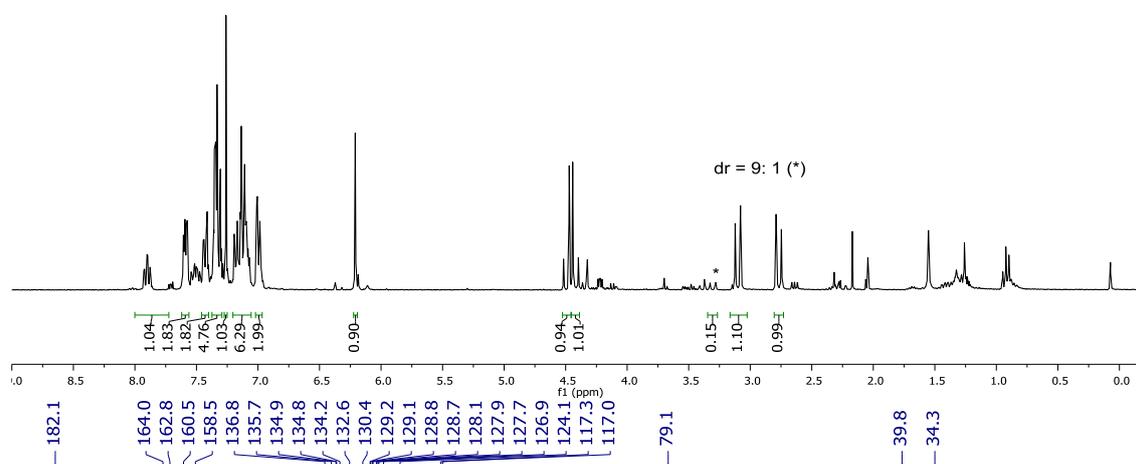
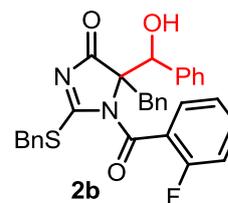


### 6.3. Adición conjugada de las imidazolonas (2a-e) al benzaldehído promovidas por el catalizador C4.

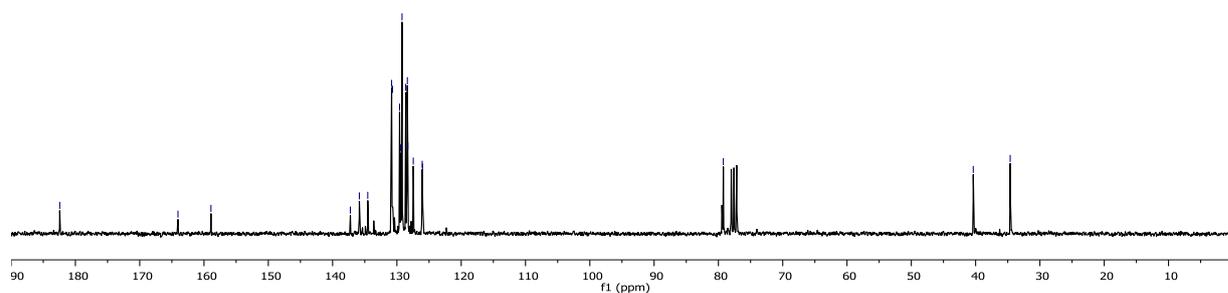
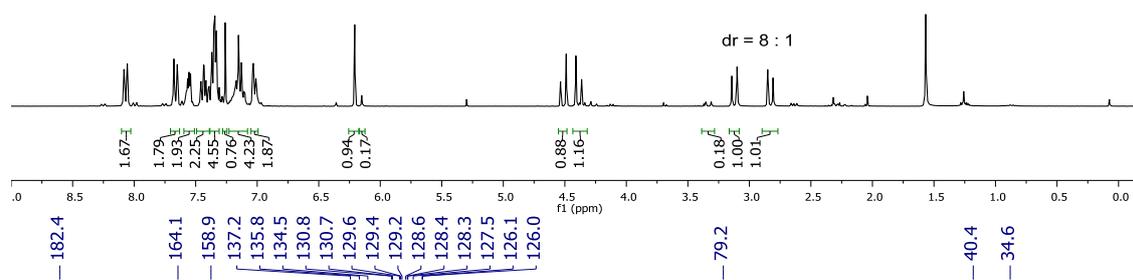
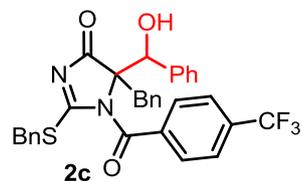
#### 1-benzoil-5-bencil-2-(benciltio)-5-(hidroxi(fenil)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (2a)



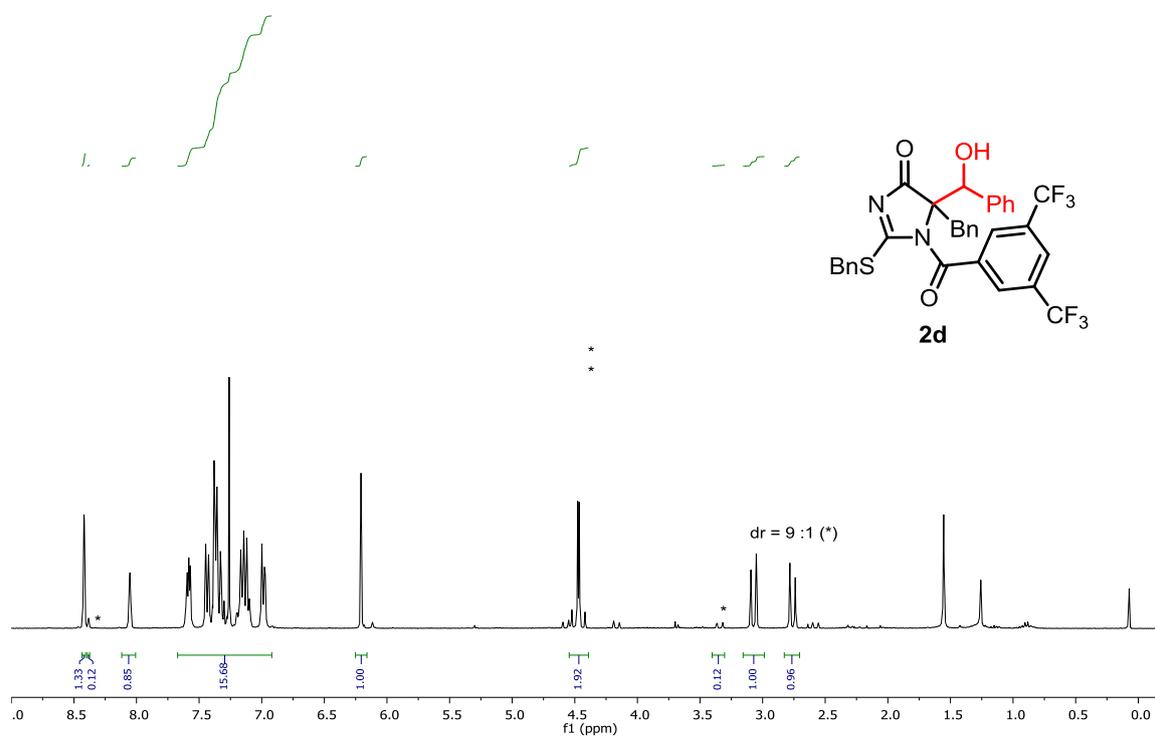
5-bencil-2-(benciltio)-1-(2-fluorobenzoi)-5-(hidroxi(fenil)metil)-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona (2b)



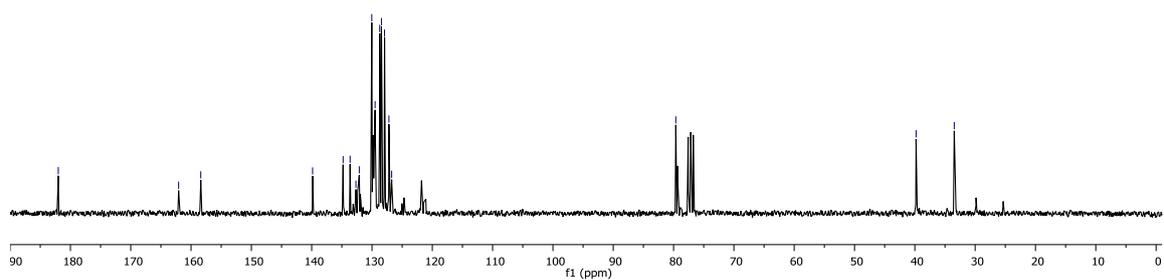
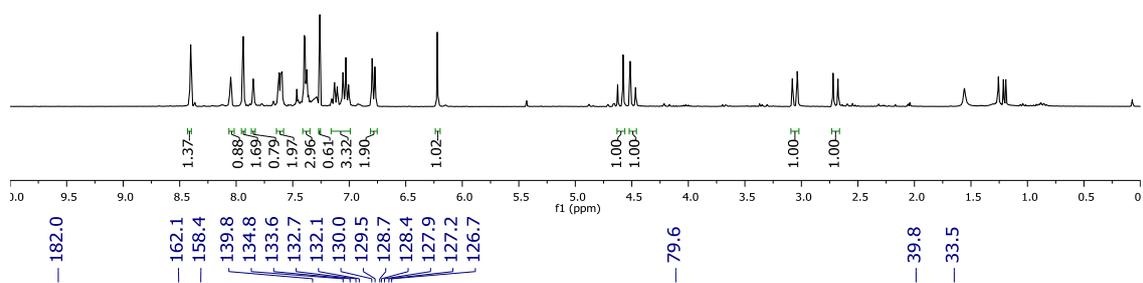
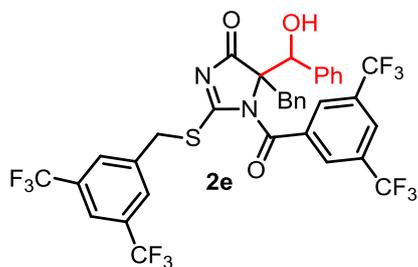
**5-bencil-2-(benciltio)-5-(hidroxi(fenil)metil)-1-(4-(trifluorometil)benzoil)-1H-imidazol-4(5H)-ona (2c)**



**5-bencil-2-(benziltio)-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-5-(hidroxi(fenil)metil)-1H-imidazol-4(5H)-ona (2d)**

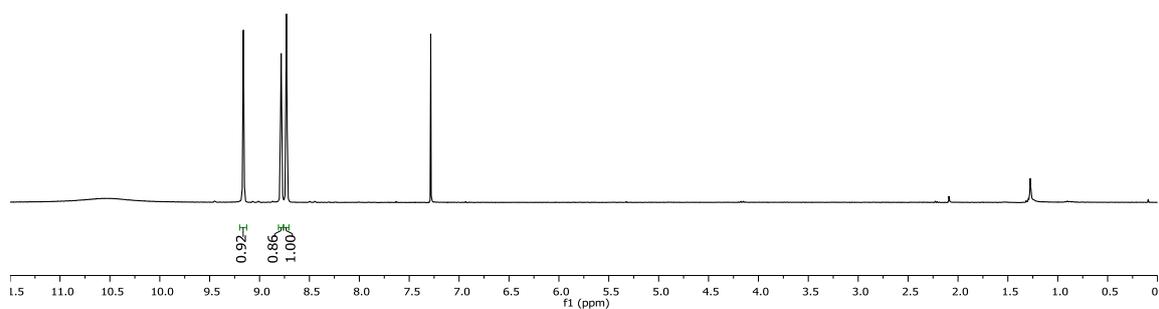
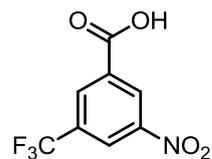


**5-bencil-1-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-2-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)tio)-5-(hidroxi(fenil)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (2e)**

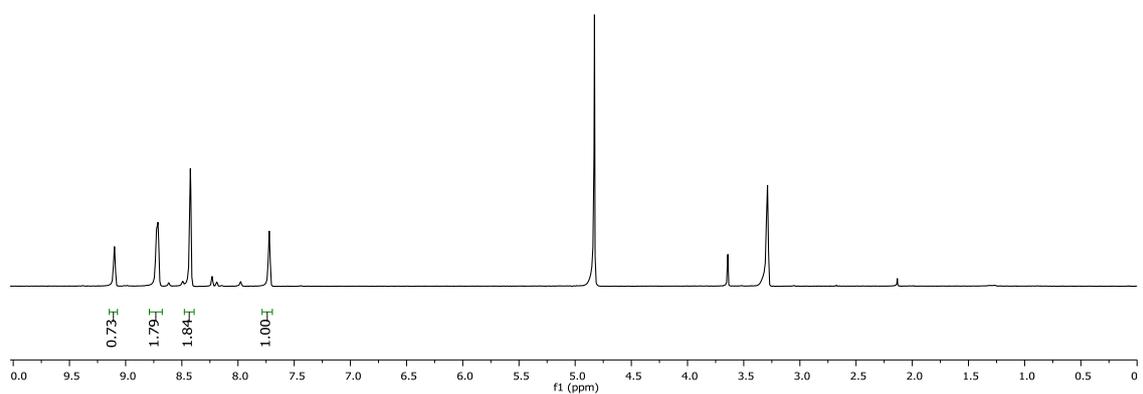
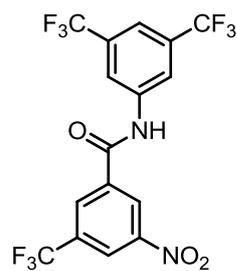


#### 6.4. Síntesis del catalizador C4.

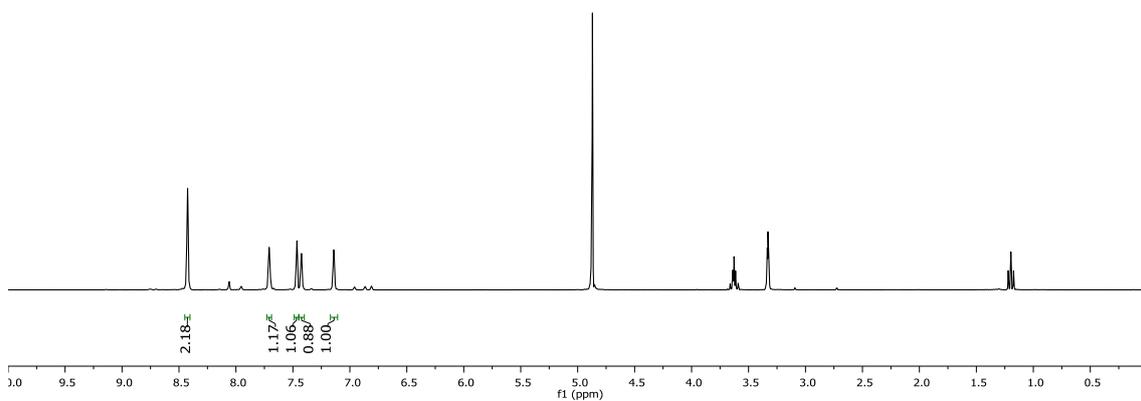
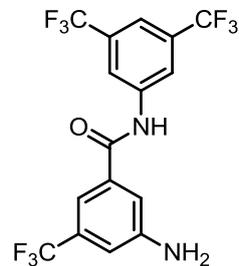
##### Ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (4)



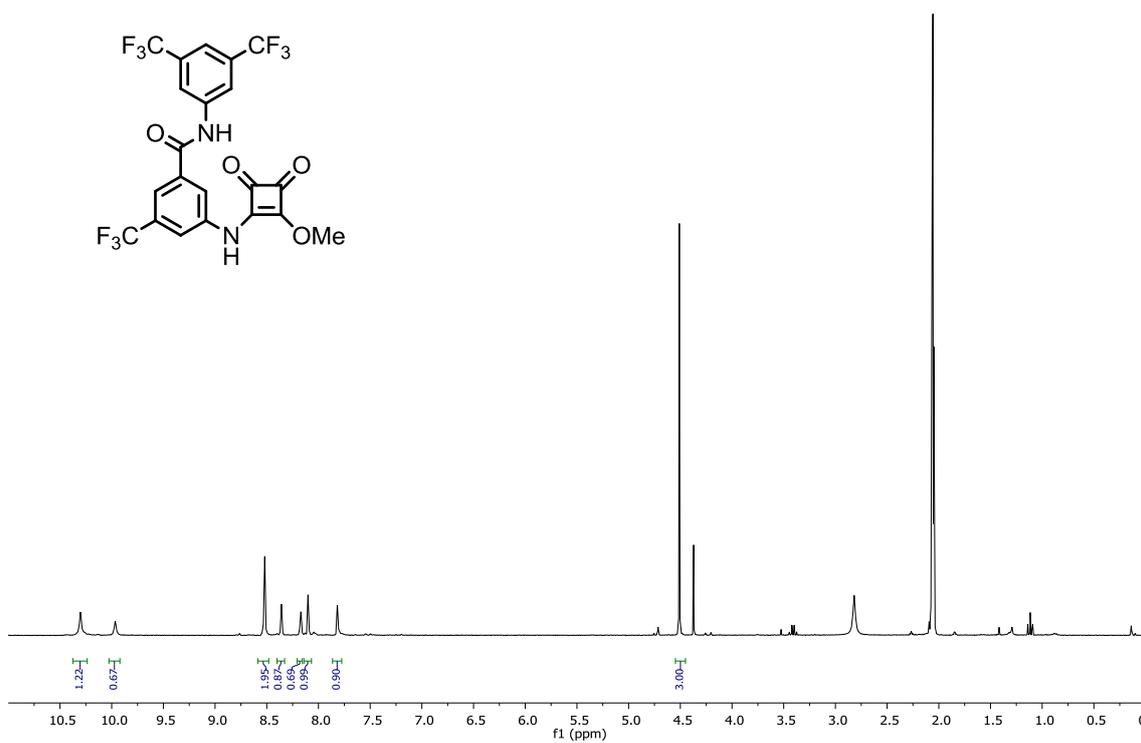
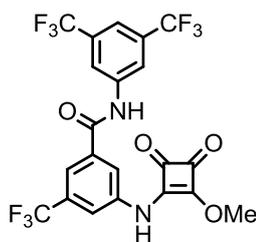
##### *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamida (5)



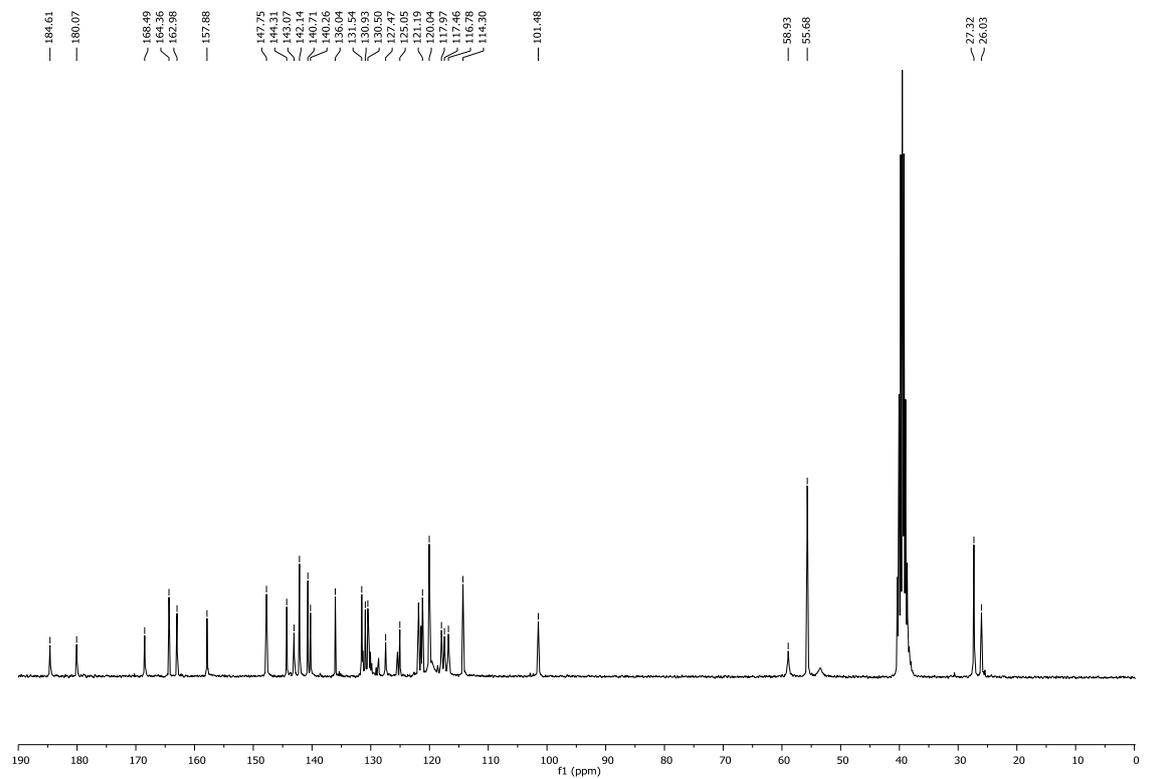
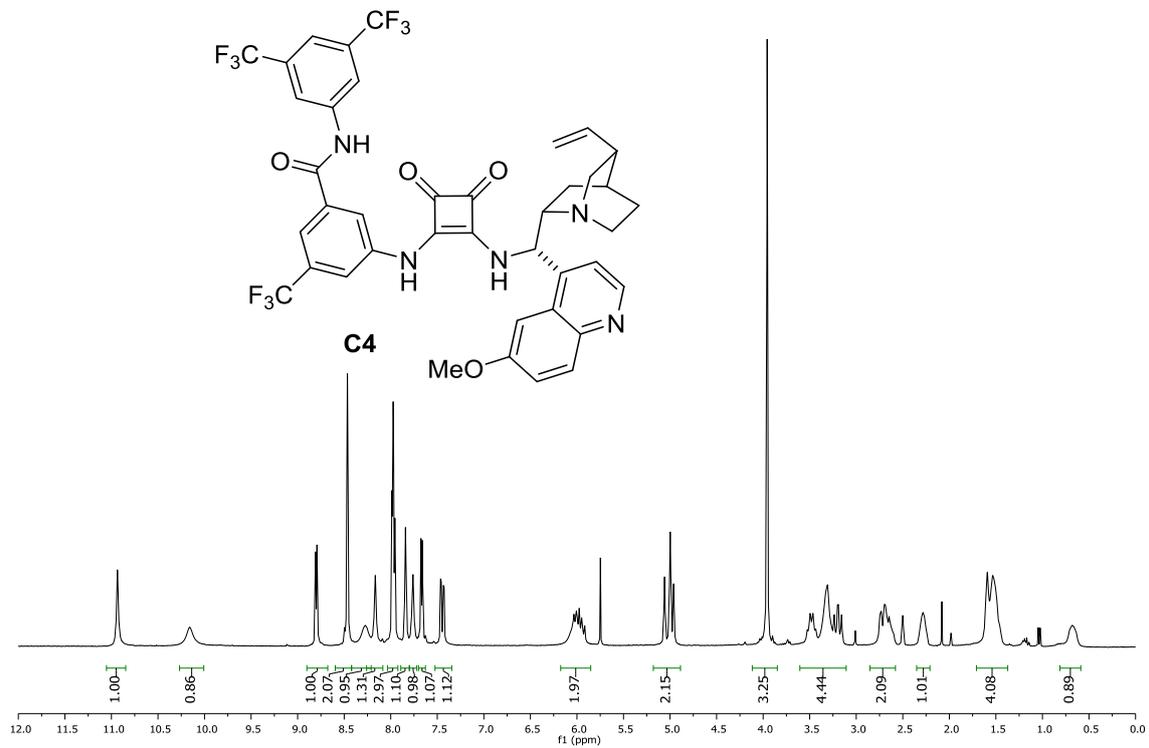
**3-amino-N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida (6)**



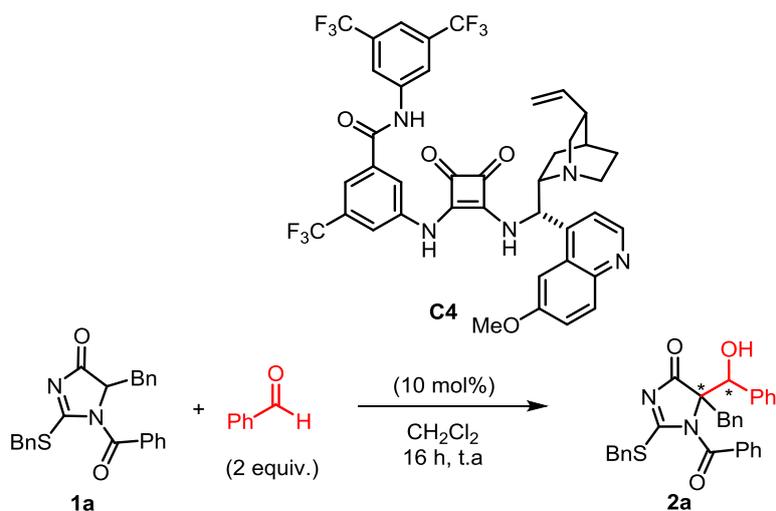
**N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-5-(trifluorometil)benzamida (8)**



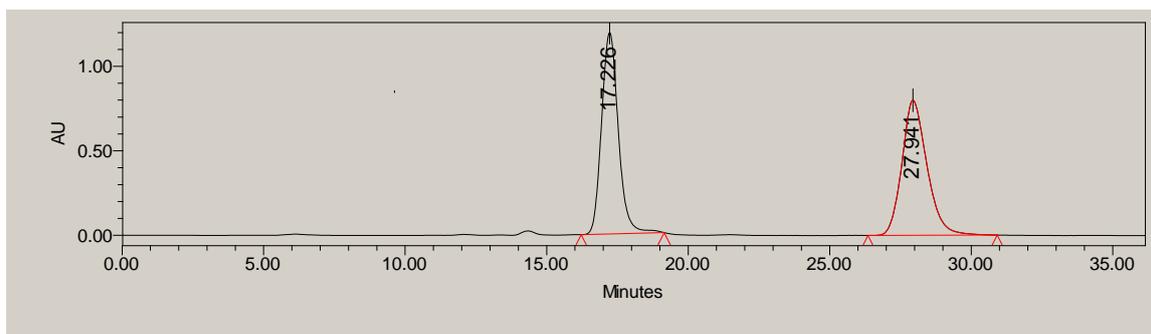
# Catalizador C4



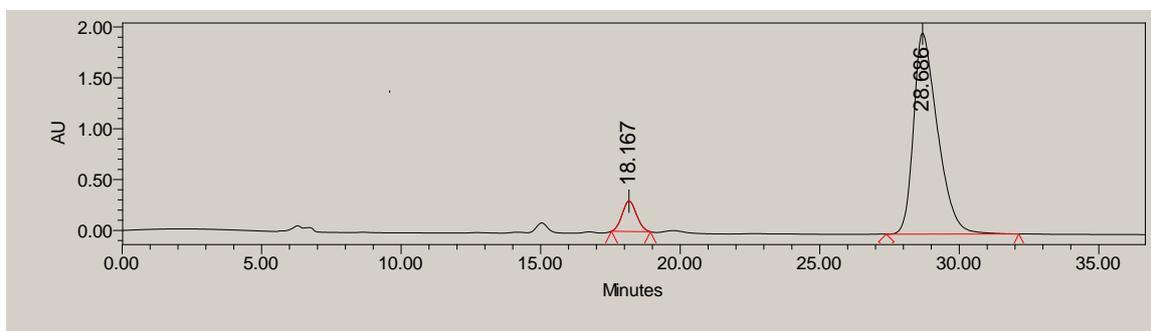
**Cromatograma de HPLC (2a):**



Column IA Hex/i-PrOH 80:20 Flujo = 0.5 mL/min



	tr (min)	Área (%)
1	17.226	50.00
2	27.941	50.00



	tr (min)	Área (%)
1	18.167	8.32
2	28.686	91.68

