

Reacciones asimétricas organocatalizadas en ausencia de disolvente: una estrategia para hacer más “verde” la organocatálisis

José G. Hernández¹ y Eusebio Juaristi¹

ABSTRACT (Solvent-free asymmetric organocatalyzed reactions: a strategy towards a greener organocatalysis)

According with the principles of “green” chemistry, asymmetric organocatalysis aims to become a sustainable strategy to catalyze a wide range of chemical transformations. Furthermore, during the last decade the application of solvent-free methodologies has transformed asymmetric organocatalysis into an even “greener” alternative, avoiding the use of volatile, toxic and expensive reaction media. In this article, we review some recent salient examples of solvent-free strategies that have converted asymmetric organocatalysis into a more sustainable synthetic methodology.

KEYWORDS: Asymmetric organocatalysis, green chemistry, solvent-free reactions, ball-milling

Introducción

Desde el renacimiento de la organocatálisis a inicios de la década pasada, esta área ha experimentado un crecimiento vertiginoso que la ha convertido en uno de los campos de trabajo con mayor desarrollo dentro de la química orgánica. Actualmente, la organocatálisis junto a la catálisis mediante metales y a la biocatálisis constituyen los tres pilares de la catálisis asimétrica (figura 1).

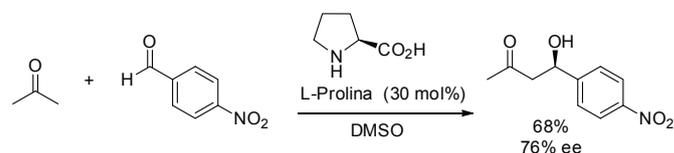
El hecho de que los procesos organocatalíticos empleen moléculas orgánicas para favorecer la activación de sustratos sin que se involucre un átomo metálico en el núcleo activo del catalizador, convierte a la organocatálisis en una opción “verde” para llevar a cabo transformaciones químicas. Es así, como desde el primer ejemplo reportado por List, Barbas y Lerner (2000) de una reacción aldólica intermolecular organocatalizada por L-prolina, fue evidente que además de la novedad de usar una molécula orgánica como catalizador, este descubrimiento también correspondía a un proceso “verde”. Por una parte, la economía atómica de la reacción aldólica directa se ve incrementada en un proceso organocatalítico debido a que no requiere del uso de enolatos preformados. Además, la ausencia de metales en las reacciones organocatalizadas las convierte en metodologías menos tóxicas o riesgosas, y en muchos casos más económicas debido a que en comparación con los metales preciosos o de transición, compuestos orgánicos como la L-prolina son usualmente más estables, menos costosos, más seguros y fáciles de aplicar a una gran cantidad de sustratos. Todos estos aspectos sumados al hecho de que la L-prolina fue usada por List, Lerner y Barbas (2000) como



Figura 1. Los tres pilares de la catálisis asimétrica.

catalizador quiral en cantidades subestequiométricas demuestran que la reacción aldólica asimétrica satisface varios de los atributos esenciales asociados con la química “verde” (esquema 1).

Sin embargo, durante los últimos diez años se han realizado grandes esfuerzos para convertir las reacciones organocatalizadas en procesos mucho más sostenibles. En su

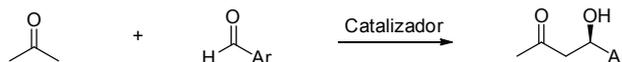


- 1) Economía atómica
- 2) Metodología libre de metales
- 3) Síntesis química menos peligrosa
- 4) Uso de materiales renovables (e.g., el catalizador)
- 5) Catalizador selectivo en cantidades subestequiométricas

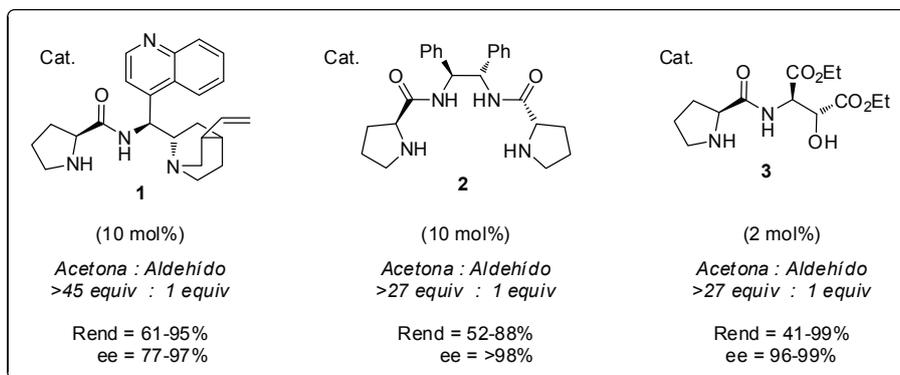
Esquema 1. Atributos “verdes” de la reacción aldólica asimétrica organocatalizada por la L-prolina.

¹ Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Apartado 14-740, 07000 México, D.F., México.

Correo electrónico: juaristi@relaq.mx



Esquema 2. Reacciones aldólicas organocatalizadas usando un exceso de acetona.



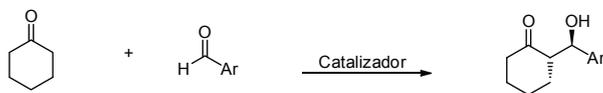
mayoría las mejoras han estado dirigidas hacia el desarrollo de organocatalizadores más selectivos, el diseño de técnicas de activación más eficientes, la aplicación de reacciones multicomponente, la implementación de procesos en flujo continuo, la inmovilización de organocatalizadores para facilitar su recuperación y reuso, la optimización de los protocolos de purificación y la búsqueda de medios de reacción (ej. disolventes) más seguros. En relación con esta última estrategia, destacan los trabajos empleando como medio de reacción líquidos iónicos, fluidos supercríticos, agua o carbonatos cíclicos. Sin embargo, a pesar de las bondades asociadas a cada uno de estos medios de reacción todos presentan desventajas relacionadas con su proceso de síntesis, reciclaje, toxicidad, o costo, entre otras (Hernández y Juaristi, 2012a).

Reacciones asimétricas organocatalizadas en ausencia de disolvente

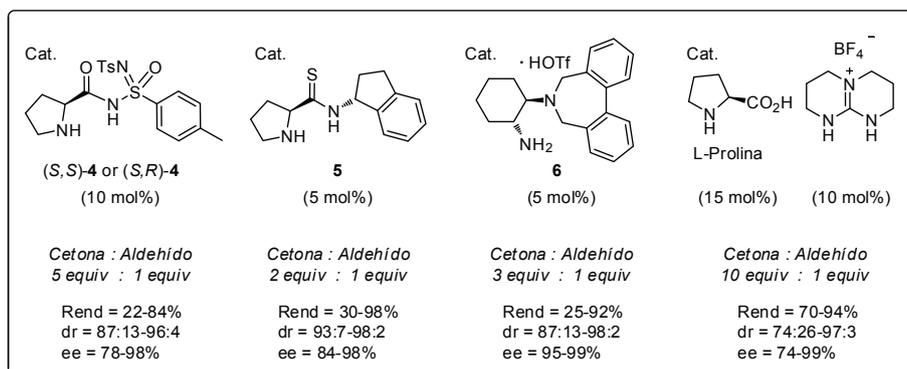
Una manera de evitar los inconvenientes relacionados con el uso de disolventes orgánicos u otros medios de reacción ha sido el desarrollo de metodologías en ausencia de disolvente. En ese sentido, se sabe que en las reacciones aldólicas organocatalizadas entre cetonas y aldehídos es posible

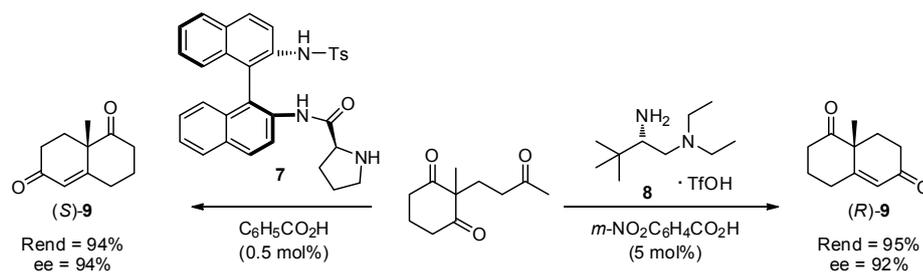
eliminar el disolvente orgánico al emplear un gran exceso de cetona, que actúa entonces simultáneamente como nucleófilo y como medio de reacción. En particular, Samanta *et al.* (2005), Tang *et al.* (2005) y Chen *et al.* (2008) reportaron la reacción aldólica entre aldehídos aromáticos y acetona (27-45 equiv.) en ausencia de disolvente. Bajo estas condiciones de reacción, los organocatalizadores **1-3** generaron los productos aldólicos con buen rendimiento y excelente enantioselectividad. Inclusive, en el caso de la prolinamida (**1**) la reacción en ausencia de disolvente superó los resultados de ensayos empleando disolventes tradicionales como CHCl_3 , CH_2Cl_2 , THF, DMF o agua (esquema 2).

Una alternativa mucho más “verde” consiste en el uso de cantidades casi equimolares de los reactivos de partida en la reacción aldólica. Uno de los primeros ejemplos fue reportado por Worch *et al.* (2009) cuando las (*S,S*)- y (*S,R*)-sulfonimidamidas (**4**) catalizaron la reacción aldólica en ausencia de disolvente, empleando únicamente cinco equivalentes de ciclohexanona. La reacción generó los aductos aldólicos con muy buenos rendimientos y con buena a excelente estereoselectividad. Asimismo, Almași y colaboradores (2009) evaluaron una serie de prolinamidas y prolinatioamidas como organocatalizadores de la reacción entre

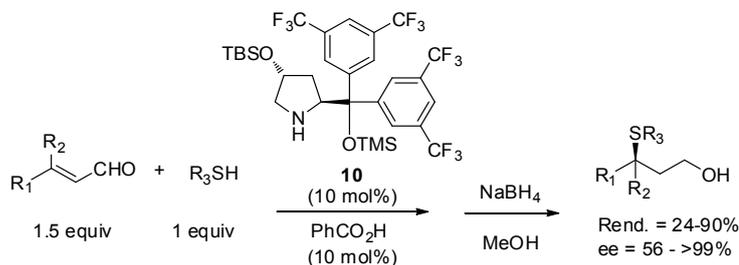


Esquema 3. Ejemplos de reacciones aldólicas organocatalizadas en ausencia de disolvente.





Esquema 4. Reacción aldólica asimétrica intramolecular organocatalizada en ausencia de disolvente.



Esquema 5. Adición conjugada asimétrica en ausencia de disolvente.

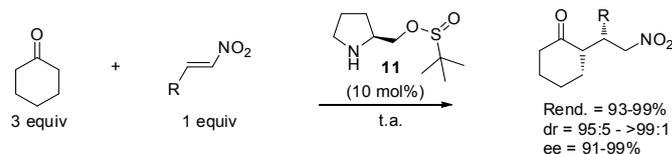
aldehídos aromáticos y varias cetonas. En particular, la prolina (5) demostró ser un excelente catalizador cuando se emplearon sólo dos equivalentes de ciclohexanona. Recientemente, Lygo *et al.* (2011) y Castañeda-Martínez *et al.* (2011) también reportaron reacciones aldólicas en ausencia de disolvente, usando tres y 10 equivalentes de nucleófilo, respectivamente. Ambos procesos generaron los productos aldólicos *anti* con buena diastereo- y enantioselectividad al usar como organocatalizadores la diamina (6) o la L-prolina (esquema 3).

Asimismo, la versión intramolecular de la reacción aldólica conocida como anulación de Robinson y hoy considerada como la referencia histórica de los procesos organocatalizados (Hajos, 1971, 1974; Eder, 1971), también ha sido estudiada en ausencia de disolvente. Por ejemplo, Bradshaw *et al.* (2009, 2011) y Zhou *et al.* (2012) reportaron la reacción aldólica intramolecular usando como organocatalizadores la binam-prolinamida (7) (2 mol%) y la diamina quirale (8) (10 mol%), respectivamente. Ambos procedimientos generaron las cetonas cíclicas con buen rendimiento y notable enantioselectividad. En particular, estas metodologías fueron aplicadas exitosamente en la obtención de la cetona de Wieland-Miescher (9), un reconocido síntón en la síntesis total de productos naturales (Bradshaw y Bonjoch, 2012) (esquema 4).

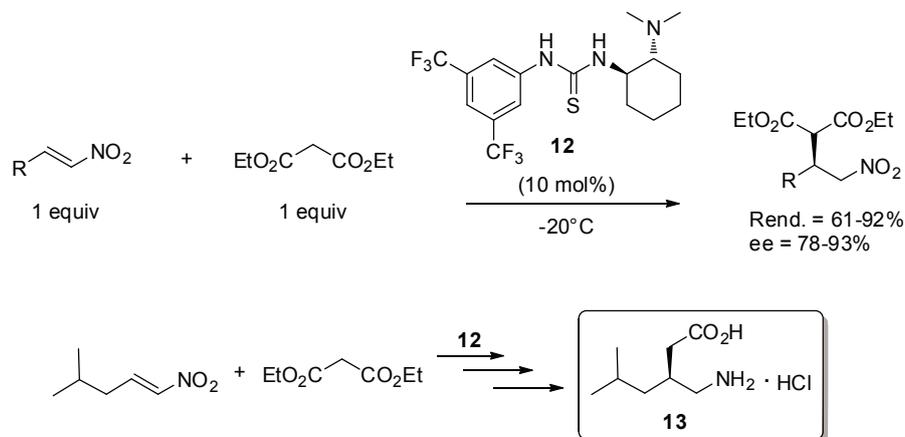
Además de la reacción aldólica, otras reacciones asimétricas organocatalizadas han sido llevadas a cabo en ausencia de disolvente. Éste es el caso de la adición conjugada de tioles a aldehídos α,β -insaturados organocatalizada por el compuesto 10 (10 mol%). La reacción usando sólo un pequeño exceso de los aldehídos (1.5 equiv) generó los correspondientes sulfuros quirales con excelente enantioselectividad (>99% ee), (Ishino y Oriyama, 2007) (esquema 5).

Más recientemente se han reportado adiciones de Michael en ausencia de disolvente. Por una parte, Zeng y Zhong (2009) emplearon el organocatalizador 11 en la reacción entre la ciclohexanona y diferentes nitroolefinas. Luego de examinar diferentes disolventes, se observó que la adición transcurre en menor tiempo y con mayor rendimiento al llevar a cabo la reacción sin disolvente. En particular, usando sólo un ligero exceso del nucleófilo (3.0 equiv) y 10 mol% del catalizador 11 la reacción generó los aductos de Michael con excelente rendimiento y con alta diastereo- y enantioselectividad (esquema 6).

Asimismo, en 2011 Liu *et al.* reportaron la adición asimétrica tipo Michael del malonato de dietilo a nitroalquenos, organocatalizada por la tiourea 12 (10 mol%). La reacción se llevó a cabo en ausencia de disolvente mediante agitación mecánica tradicional, y empleando cantidades equimolares de los sustratos. Luego de 24 h a -20°C se obtuvieron los correspondientes productos de la adición con buenos rendimientos y alta enantioselectividad. La versatilidad de esta metodología fue puesta de manifiesto en la etapa clave de la síntesis de la pregabalina, un derivado del ácido δ -aminobutírico, el cual es valioso como un medicamento anticonvulsivo en el tratamiento del dolor neuropático. En particular,



Esquema 6. Adición de Michael de la ciclohexanona a β -nitroestirenos en ausencia de disolvente.



Esquema 7. Adición de Michael enantioselectiva en ausencia de disolvente. Aplicación del organocatalizador **12** en la síntesis asimétrica del clorhidrato de la pregabalina (**13**).

la reacción permitió la formación del clorhidrato de la pregabalina (**13**) con alta enantioselectividad (ee 98%) (esquema 7).

Todos los ejemplos descritos anteriormente corresponden a reacciones organocatalizadas en donde la principal activación ocurre a través de la formación de un enlace covalente entre el catalizador quiral y uno de los sustratos (organocatálisis covalente) (Berkessel y Groeger, 2005). Sin embargo, recientemente Fochi *et al.* (2012) reportaron la primera reacción organocatalizada en ausencia de disolvente, en donde la activación transcurre a través de la formación de enlaces de hidrógeno entre el organocatalizador quiral y los sustratos (organocatálisis no covalente). En ese trabajo, el organocatalizador bifuncional **14** permitió la formación de derivados de la triptamina con buenos rendimientos y con alta estereoselectividad, mediante la adición asimétrica de nitroalcanos a arilsulfonilindoles (esquema 8).

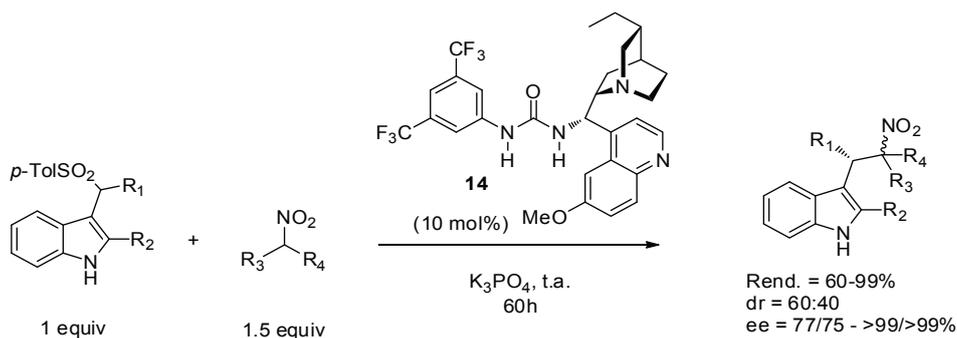
Reacciones organocatalizadas en ausencia de disolvente usando la molienda de bolas de alta velocidad

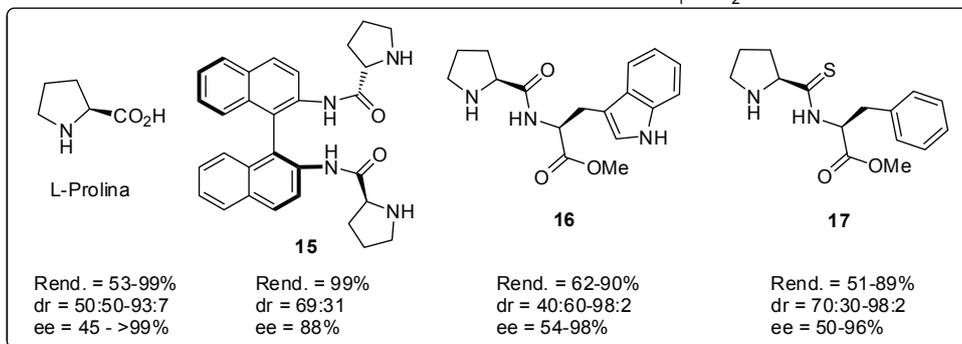
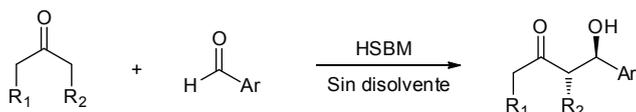
En los años recientes, el avance vertiginoso en el campo de las reacciones en ausencia de disolvente se ha alcanzado en gran parte gracias a una técnica de activación mecanoquímica conocida como molienda de bolas de alta velocidad (HSBM) por sus siglas en inglés (*High-Speed Ball Milling*).

Esta técnica es realizada en molinos de bolas y se limitó inicialmente a la maceración y pulverización de muchos minerales y otros materiales. Sin embargo, actualmente la técnica HSBM se aplica como estrategia de activación de muchas reacciones químicas, incluidos los procesos organocatalíticos asimétricos.

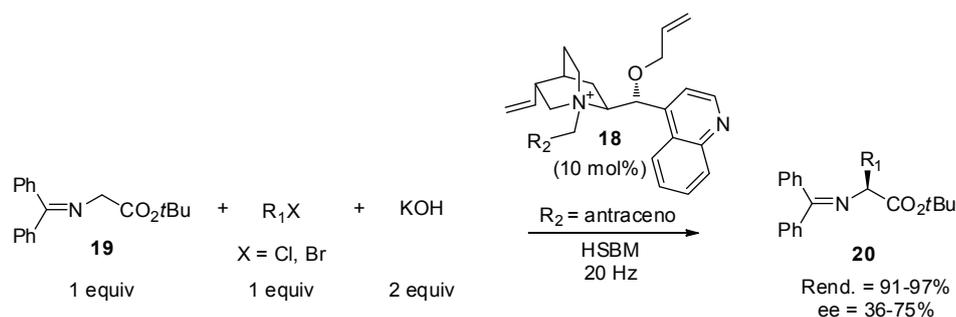
La aplicación de la técnica HSBM en procesos organocatalizados fue introducida por Rodríguez y colaboradores (2006, 2007) cuando se demostró que la reacción aldólica catalizada por L-prolina podía llevarse a cabo en un molino planetario de bolas en ausencia de disolvente y empleando una relación prácticamente equimolar entre cetona y aldehído (esquema 9). En comparación con la misma reacción usando agitación mecánica tradicional, el proceso fue mucho más rápido y procedió con mejor estereoselectividad. De igual manera, Guillena *et al.* (2007, 2008) han reportado que prolinamidas derivadas de (*S_s*)-binam **15** catalizan la reacción aldólica enantioselectiva en ausencia de disolvente empleando la técnica de activación HSBM (esquema 9). Más recientemente, Hernández y Juaristi (2011a, 2011b, 2012b) reportaron la reacción aldólica en ausencia de disolvente entre cetonas y varios aldehídos aromáticos catalizada por el (*S,S*)-dipéptido **16** y el (*S,S*)-tiodipéptido **17**. En general, la reacción en el molino de bolas procedió eficientemente generando los aductos aldólicos con buena diastereo- y enantioselectividad (esquema 9).

Esquema 8. Adición enantioselectiva organocatalizada en ausencia de disolvente.





Esquema 9. Reacciones aldólicas organocatalizadas usando la técnica HSBM en ausencia de disolvente.



Esquema 10. Alquilación asimétrica organocatalizada usando la técnica HSBM.

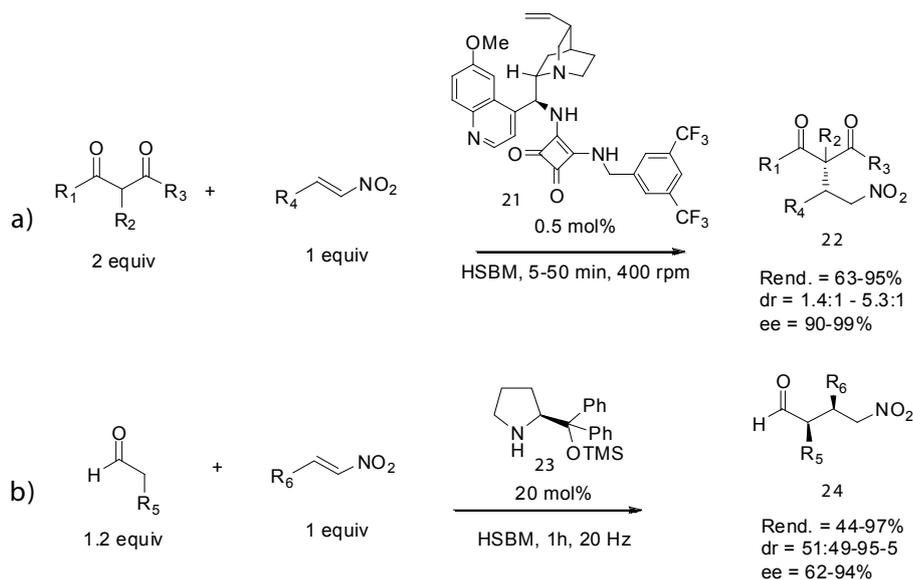
Además de la reacción aldólica, otros procesos organocatalizados también han sido llevados a cabo usando la técnica HSBM. Por ejemplo, en el año 2012 Nun *et al.* desarrollaron una alquilación enantioselectiva en ausencia de disolvente usando como organocatalizador la sal de amonio quiral (**18**) (10 mol%). Específicamente, la reacción entre la base de Schiff derivada de la glicina (**19**) y diferentes electrófilos generó los productos alquilados **20**, derivados de α -aminoácidos, con excelentes rendimientos y con enantioselectividad moderada (esquema 10).

Asimismo, la versión asimétrica de la reacción de Michael organocatalizada también ha sido descrita usando la técnica de activación mecanoquímica HSBM. Recientemente Wang *et al.* (2012) reportaron la adición de compuestos dicarbonílicos a nitroolefinas usando como organocatalizador una pequeña cantidad de la escaramida (**21**) (0.5 %mol). La reacción en ausencia de disolvente generó los correspondientes aductos (**22**) con buenos rendimientos y con alta estereoselectividad (esquema 11a). De manera independiente, Veverková y colaboradores (2012) emplearon el α,α -difenílprolinol silil éter (**23**) (20 mol%) como organocatalizador de la reacción de Michael entre aldehídos alifáticos y nitroalquenos en ausencia de disolvente. Luego de evaluar el proceso usando agitación mecánica tradicional y un molino de bolas, se determinó que la reacción empleando la técnica HSBM genera los productos de adición en menor tiempo de reacción y con mejor rendimiento y selectividad (esquema 11b).

Recientemente, Štrukil *et al.* (2012) reportaron la síntesis cuantitativa de mono- y bis-tioureas a partir de la reacción de diaminas con isotiocyanatos usando un molino de bolas. En particular, la bis-tiourea quiral (**25**) obtenida con esta metodología fue evaluada como organocatalizador en la reacción de Morita-Baylis-Hillman empleando la técnica de activación HSBM. A pesar de que la enantioinducción alcanzada con el catalizador **25** fue baja, éste es el primer reporte de una metodología que emplea la molienda de bolas de alta velocidad durante la preparación del catalizador, para la posterior evaluación de su actividad organocatalítica.

Conclusión

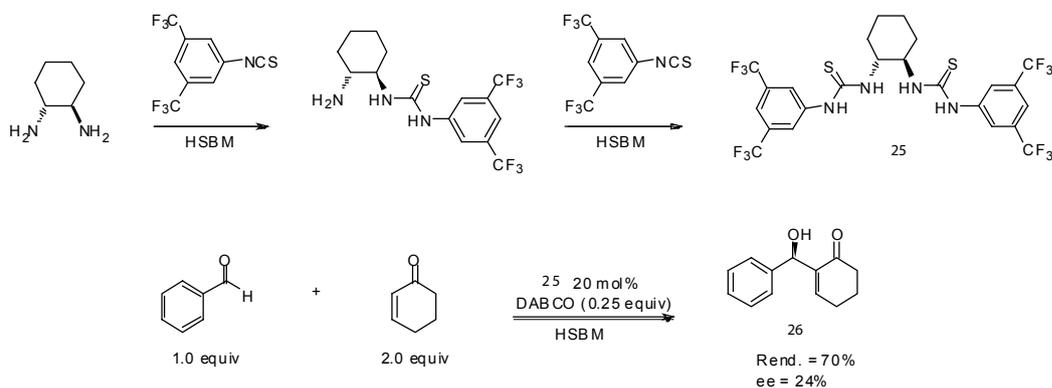
Sin lugar a dudas, la química verde y la organocatálisis representan avances notables en la química del siglo XXI. A pesar del hecho de que estas dos áreas aún se encuentran en su "infancia", ambas han contribuido ya significativamente en el progreso de la ciencia y en particular de la síntesis orgánica durante la última década. En particular, los procesos organocatalíticos son considerados alternativas "verdes" principalmente con base en que evitan del uso de metales peligrosos y en cambio usan como catalizadores moléculas orgánicas más seguras. Es pues indiscutible que las reacciones organocatalizadas en ausencia de disolventes tóxicos, volátiles, corrosivos y costosos son una manera sencilla y contundente de contribuir al desarrollo de la organocatálisis asimétrica de una manera sostenible.



Esquema 11. Reacciones de Michael organocatalizadas en ausencia de disolvente usando la técnica HSBM.

Referencias

- Almaši, D., Alonso, D. A., Balaguer, A.-N., Nájera, C., Water versus solvent-free conditions for the enantioselective inter- and intramolecular aldol reaction employing L-prolinamides and L-prolinethioamides as organocatalysts, *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 1123-1131, 2009.
- Berkessel, A., Groeger, H., On the structure of the book, and a few general mechanistic considerations, *Asymmetric Organocatalysis* (pp. 9-12). Weinheim, Alemania: WILEY-VCH, 2005.
- Bradshaw, B., Bonjoch, J., The Wieland-Miescher ketone: a journey from organocatalysis to natural product synthesis, *Synlett*, 337-356, 2012.
- Bradshaw, B., Etxebarria-Jardí, G., Bonjoch, J., Viózquez, S. F., Guillena, G., Nájera, C., Efficient solvent-free Robinson annulation protocols for the highly enantioselective synthesis of the Wieland-Miescher ketone and analogues, *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 2482-2490, 2009.
- Bradshaw, B., Etxebarria-Jardí, G., Bonjoch, J., Viózquez, S. F., Guillena, G., Nájera, C., Synthesis of (S)-8a-methyl-
- 3,4,8,8a-tetrahydro-1,6-(2*H*,7*H*)-naphthalenedione via *N*-tosyl-(*S*_a)-binam-L-prolinamide organocatalysis, *Org. Synth.*, **88**, 330-341, 2011.
- Castañeda-Martínez, A., Poladura, B., Rodríguez-Solla, H., Concellón, C., del Amo, V., Direct aldol reactions catalyzed by a heterogeneous guanidinium salt/proline system under solvent-free conditions, *Org. Lett.*, **13**, 3032-3035, 2011.
- Chen, J.-R., An, X.-L., Zhu, X.-Y., Wang, X.-F., Xiao, W.-J., Rational combination of two privileged chiral backbones: highly efficient organocatalysts for asymmetric direct aldol reactions between aromatic aldehydes and acyclic ketones, *J. Org. Chem.*, **73**, 6006-6009, 2008.
- Eder, U., Sauer, G. R., Wiechert, R., DE 2014757, 1971.
- Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R., New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **10**, 496-497, 1971.
- Fochi, Mariafrancesca, Gramigna, L., Mazzanti, A., Duce, S., Fantini, S., Palmieri, A., Petrini, M., Bernardi, L., Solvent-free non-covalent organocatalysis: enantioselective



Esquema 12. Síntesis y aplicación de la tio-urea quiral **25** como organocatalizador de la reacción Morita-Baylis-Hillman usando la técnica HSBM.

- addition of nitroalkanes to alkylideneindolenines as a flexible gateway to optically active tryptamine derivatives, *Adv. Synth. Catal.*, **354**, 1373-1380, 2012.
- Guillena, G., Hita, M. C., Nájera, C. Vióquez, S. F. Solvent-free asymmetric direct aldol reactions organocatalysed by recoverable (*S_a*)-binam-L-prolinamide, *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2300-2304, 2007.
- Guillena, G., Hita, M. C., Nájera, C. Vióquez, S. F., A highly efficient solvent-free asymmetric direct aldol reaction organocatalyzed by recoverable (*S*)-binam-L-prolinamides. ESI-MS Evidence of the enamine-iminium formation, *J. Org. Chem.*, **73**, 5933-5943, 2008.
- Hajos, Z. G., Parrish, D. R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry, *J. Org. Chem.*, **39**, 1615-1621, 1974.
- Hajos, Z. G., Parrish, D. R., DE 2102623, 1971.
- Hernández, J. G., Juaristi, E., Asymmetric aldol reaction organocatalyzed by (*S*)-proline-containing dipeptides: improved stereoinduction under solvent-free conditions, *J. Org. Chem.*, **76**, 1464-1467, 2011a.
- Hernández, J. G., Juaristi, E., Efficient ball-mill procedure in the 'green' asymmetric aldol reaction organocatalyzed by (*S*)-proline-containing dipeptides in the presence of water, *Tetrahedron*, **67**, 6953-6959, 2011b.
- Hernández, J. G., Juaristi, E., Recent efforts directed to the development of more sustainable asymmetric organocatalysis, *Chem. Commun.*, **48**, 5396-5409, 2012a.
- Hernández, J. G., Juaristi, E., Solvent-free asymmetric aldol reaction organocatalyzed by (*S*)-proline-containing thio-dipeptides under ball-milling conditions, *Tetrahedron*, **68**, 92-97, 2012b.
- Ishino, T., Oriyama, T., Solvent-free organocatalytic asymmetric conjugate addition of thiols to α,β -unsaturated aldehydes, *Chem. Lett.*, **36**, 550-551, 2007.
- List, B., Lerner, R. A., Barbas III, C. F., Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395-2396, 2000.
- Liu, J.-M., Wang, X., Ge, Z.-M., Sun, Q., Cheng, T.-M., Li, R.-T., Solvent-free organocatalytic Michael addition of diethyl malonate to nitroalkenes: the practical synthesis of Pregabalin and δ -nitrobutyric acid derivatives, *Tetrahedron*, **67**, 636-640, 2011.
- Lygo, B., Davison, C., Evans, T., Gilks, J. A. R., Leonard, J., Roy, C.-E., Highly enantioselective aldol reactions using a *tropos* dibenz[*c,e*]azepine organocatalyst, *Tetrahedron*, **67**, 10164-10170, 2011.
- Nun, P., Pérez, V., Calmès, M., Martínez, J., Lamaty, F., Preparation of chiral amino esters by asymmetric phase-transfer catalyzed alkylations of Schiff bases in a ball mill, *Chem. Eur. J.*, **18**, 3773-3779, 2012.
- Rodríguez, B., Rantanen, T., Bolm, C., Solvent-free asymmetric organocatalysis in a ball mill, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**, 6924-6926, 2006.
- Rodríguez, B., Bruckmann, A., Bolm, C., A highly efficient asymmetric organocatalytic aldol reaction in a ball mill, *Chem. Eur. J.*, **13**, 4710-4722, 2007.
- Samanta, S., Liu, J., Dodda, R., Zhao, C.-G., *C*₂-Symmetric bisprolinamide as a highly efficient catalyst for direct aldol reaction, *Org. Lett.*, **7**, 5321-5323, 2005.
- Štrukil, V., Igrc, M. D., Eckert-Maksić, M., Friščić, T., Click mechanochemistry: quantitative synthesis of "ready to use" chiral organocatalysts by efficient two-fold thiourea coupling to vicinal diamines, *Chem. Eur. J.*, **18**, 8464-8473, 2012.
- Tang, Z., Yang, Z.-H., Chen, X.-H., Cun, L.-F., Mi, A.-Q., Jiang, Y.-Z., Gong, L.-Z., A highly efficient organocatalyst for direct aldol reactions of ketones with aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 9285-9289, 2005.
- Veverková, E., Poláčková, V., Liptáková, L., Kázmerová, E., Mečiarová, M., Toma, Š., Šebesta, R., Organocatalyst efficiency in the Michael additions of aldehydes to nitroalkenes in water and in a ball-mill, *ChemCatChem*, **4**, 1013-1018, 2012.
- Wang, Y.-F., Chen, R.-X., Wang, K., Zhang, B.-B., Li, Z.-B., Xu, D.-Q., Fast, solvent-free and hydrogen-bonding-mediated asymmetric Michael addition in a ball mill, *Green Chem.*, **14**, 893-895, 2012.
- Worch, C., Bolm, C., Use of prolyl sulfonimidamides in solvent-free organocatalytic asymmetric aldol reactions, *Synlett*, 2425-2428, 2009.
- Zeng, X., Zhong, G., Prolinol sulfinyl ester derivatives: organocatalytic Michael addition of ketones to nitroolefins under neat conditions, *Synthesis*, 1545-1550, 2009.
- Zhou, P., Zhang, L., Luo, S., Cheng, J.-P., Asymmetric synthesis of Wieland-Miescher and Hajos-Parrish ketones catalyzed by an amino-acid-derived chiral primary amine, *J. Org. Chem.*, **77**, 2526-2530, 2012.