



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO
NACIONAL**

**UNIDAD ZACATENCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**“Diseño y síntesis de líquidos iónicos quirales derivados de
aminoácidos y su aplicación como organocatalizadores en
reacciones orgánicas asimétricas”**

TESIS

Que presenta

L.Q.I. LUIS ARTURO OBREGÓN ZÚÑIGA

Para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS

**EN LA ESPECIALIDAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS**

Director de la tesis: Dr. Eusebio Juaristi y Cosío

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN), bajo la dirección del Dr. Eusebio Juaristi y Cosío y con el apoyo económico de una beca (No. 283367) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Durante el desarrollo de la presente Tesis Doctoral se generaron las siguientes publicaciones:

1. *trans*-Hexahydrobenzoxazolidinones in the enantioselective synthesis of β 2-amino acids containing proteinogenic side chains.

Bandala, Y.; Reyes-Rangel, G.; Obregón-Zúñiga, A.; Cruz-Hernández, C.; Corzo, G.; Juaristi, E. *E. J. Org. Chem.* **2014**, 2275-2283.

2. Structural features of *N*-benzylated- β -amino acid methyl esters essential for enantiodifferentiation by lipase B from *Candida antarctica* in hydrolytic reactions.

Rangel., H; Carrillo-Morales, M.; Galindo, J. M.; Castillo, E.; Obregón-Zúñiga, A.; Juaristi, E.; Escalante, J. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2015**, 26, 325-332.

3. Improving the catalytic performance of (*S*)-proline as organocatalyst in asymmetric aldol reactions in the presence of solvate ionic liquids: involvement of a supramolecular aggregate.

Obregón-Zúñiga, A.; Milán, M.; Juaristi, E. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1108-1111.

4. Chiral imidazolium ionic liquids derived from (*S*)-prolinamine as organocatalysts in the asymmetric Michael reaction and Michael-aldol cascade reaction under solvent-free conditions.

Obregón-Zúñiga, A.; Guerrero-Robles, M.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2692-2697.

5. (*2S,4R*)-Hyp-(*S*)-Phe-OMe dipeptide supported on imidazolium tagged molecules as recoverable organocatalyst for asymmetric aldol reactions using water as reaction medium.

Obregón-Zúñiga, A.; Juaristi, E. *Tetrahedron.* **2017**, 73, 5373-5380.

Algunos resultados de esta Tesis Doctoral fueron presentados en los siguientes congresos y conferencias:

- 45th Western Regional Meeting of the American Chemical Society, San Marcos, California, Estados Unidos, del 6 al 8 de noviembre de 2015.

“Synthesis of imidazolium chiral ionic liquids derived from (S)-prolinamine and their application in asymmetric Michael reaction”.

Arturo Obregón-Zúñiga, Marco Guerrero-Robles y Eusebio Juaristi.

- 51° Congreso Mexicano de Química y 35° Congreso Nacional de Educación Química, Pachuca de Soto, Hidalgo, México, del 28 de septiembre al 1 de octubre de 2016.

“Líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados de (S)-prolinamina como organocatalizadores en la reacción de Michael asimétrica y la reacción cascada Michael-aldólica asimétrica en condiciones libres de disolvente”.

Luis Arturo Obregón Zúñiga, Marco Guerrero Robles y Eusebio Juaristi.

- 14th Latin American Conference on Physical Organic Chemistry, Concón, Chile, del 7 al 11 de mayo de 2017.

“Improving the catalytic performance of (S)-proline as organocatalyst in asymmetric aldol reactions in the presence of solvate ionic liquids: involvement of a supramolecular aggregate”.

Eusebio Juaristi, Arturo Obregón Zúñiga y Mario Milán.

- IV Congreso Internacional de Química e ingeniería Verde, Monterrey, Nuevo León, México, del 6 al 8 de septiembre de 2017.

“Mejorando la actividad organocatalítica de la (S)-prolina en reacciones aldólicas asimétricas empleando líquidos iónicos solvato a través de un agregado supramolecular”.

Arturo Obregón-Zúñiga, Mario Milán y Eusebio Juaristi.

- IV Congreso Internacional de Química e ingeniería Verde, Monterrey, Nuevo León, México, del 6 al 8 de septiembre de 2017.

“Nuevos líquidos iónicos quirales de imidazolio como organocatalizadores en la reacción de Michael asimétrica y en la reacción cascada Michael-aldólica”.

Arturo Obregón-Zúñiga, Mario Guerrero-Robles y Eusebio Juaristi

DEDICATORIAS.

A **Dios**, por darme el aliento cada día y por dotarme siempre de la paciencia y la sabiduría en cada etapa crucial de mi vida.

A mis padres, **Oscar Obregón Fuentes** y **Elvia Leticia Zúñiga**, por ser mis pilares y mi motor, ya que nunca me han abandonado a lo largo de toda mi preparación académica, y han gozado mis triunfos y consolado mis derrotas. Gracias a ustedes he llegado hasta aquí y soy quien soy. Los amo.

A mis hermanos **Claudia, Oscar** y **Alberto Obregón Zúñiga**, por siempre creer en mí y animarme a ser mejor cada día, tanto a nivel personal como profesional. Gracias por ser ejemplos de superación en mi vida.

A mi novia **Judith Castillo**, por su amor, paciencia y ánimos durante todo este tiempo juntos. Gracias por estar a mi lado, en las buenas y sobre todo, en las malas.

AGRADECIMIENTOS.

- Al Dr. Eusebio Juaristi, por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación y brindarme su apoyo, dirección y confianza durante el desarrollo de este trabajo en el campo de los líquidos iónicos.
- A los miembros del jurado, por sus observaciones, críticas y tiempo dedicado a este trabajo, todo con el fin de mejorarlo.
- A la Dra. Claudia Gabriela Ávila Ortiz, por su amistad, compartirme sus conocimientos, asesorarme y aconsejarme durante mi estancia en este grupo de investigación. Además, por su valiosa contribución en la obtención de análisis elementales.
- A la Q.F.B. Gloria Reyes Rangel, por su apoyo y consejos. Además, por sus enseñanzas cuando fui aspirante al programa de doctorado, las cuales me sirvieron durante todo mi posgrado.
- Al Q. Omar Sánchez Antonio, por su apoyo en la obtención de muestras de MS-TOF y por su amistad, la cual hizo más ligero este camino de más de cinco años.
- Al I.Q. Rogelio Isaac Delgado Venegas, por su gran amistad durante casi 5 años y su invaluable apoyo en la realización de los cálculos ADFT y modelados.
- A la Q.F.B. Teresa Cortez Picasso, por su invaluable apoyo en la obtención de espectros de RMN de 500 MHz y 270 MHz.
- Al M. en C. Víctor M. González Díaz, por su apoyo en la obtención de espectros de RMN de 400 MHz.
- Al I.Q. Geiser Cuéllar, por su apoyo en la obtención de espectros de MS-TOF.
- Al Sr. Alejandro Contreras Bustos, por su ayuda en la preparación de material de laboratorio.
- Al Sr. Oscar Vargas Sánchez, por su apoyo en la preparación de material de laboratorio.
- Al Sr. Antonio Gómez, por su apoyo en la destilación de disolventes.

-
-
- Al personal de la Biblioteca de Química: Alicia Hernández, Alejandra Rodríguez y Gonzalo Trejo, por su excelente apoyo, atención y servicio.
 - A Gloria León Maturano, por su gran apoyo secretarial y excelente asistencia en todos los trámites de la coordinación académica.
 - A mis compañeros del grupo de investigación: Gloria, Gaby, Carlos Cruz, Perla, Martín, Mario, Omar, Eduardo y Carlos González.

INDICE

Resumen	3
Abstract	6
Abreviaturas y acrónimos	9
Indice de compuestos	11
1. Introducción	
1.1. Líquidos iónicos	13
1.2. Clasificación general de los líquidos iónicos	16
1.3. Líquidos iónicos quirales	21
2. Antecedentes generales	
2.1. Quiralidad y enantiomerismo	24
2.2. Aminoácidos	27
2.3. Síntesis asimétrica	30
2.4. Organocatálisis	33
2.5. Líquidos iónicos quirales en organocatálisis asimétrica	36
3. Objetivos	
3.1. Objetivos generales	39
3.2. Objetivos específicos	39
4. Parte I. Síntesis de líquidos iónicos de imidazolio derivados del dipéptido (2<i>S</i>,4<i>R</i>)-Hyp-(<i>S</i>)-Phe-OMe como organocatalizadores reciclables para la reacción aldólica asimétrica en agua	
4.1. Antecedentes de la reacción aldólica organocatalizada	40
4.2. Reacción aldólica organocatalizada por líquidos iónicos quirales	43
4.3. Diseño y síntesis de los líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados del péptido (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-Hyp-(<i>S</i>)-Phe-OMe	47
4.4. Evaluación de los líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados del péptido (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-Hyp-(<i>S</i>)-Phe-OMe en la reacción aldólica asimétrica	51
4.5. Conclusiones	59
5. Parte II. Síntesis de líquidos iónicos de imidazolio derivados de (<i>S</i>)-prolinamina como organocatalizadores en la reacción de Michael asimétrica y la reacción en cascada Michael-aldólica en condiciones libres de disolvente	
5.1. Antecedentes de la reacción de Michael organocatalizada	60
5.2. Reacción de Michael organocatalizada por líquidos iónicos quirales	63
5.3. Reacciones en cascada iniciadas por reacciones de Michael	66
5.4. Líquidos iónicos quirales en reacciones en cascada	68

5.5.	Diseño y síntesis de los líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados de (S)-prolinamina	69
5.6.	Evaluación de los líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados (S)-prolinamina en la reacción de Michael asimétrica	70
5.7.	Evaluación de los líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados (S)-prolinamina en la reacción en cascada Michael-aldólica	75
5.8.	Pruebas de reciclaje de los líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados (S)-prolinamina en la reacción de Michael asimétrica y en la reacción en cascada Michael-aldólica	77
5.9.	Conclusiones	82
6.	Parte III. Mejora del desempeño catalítico de la (S)-prolina como organocatalizador en la reacción aldólica asimétrica en presencia de líquidos iónicos solvato a través de un agregado supramolecular	
6.1.	La (S)-prolina como organocatalizador	83
6.2.	Empleo de aditivos para potencializar a la (S)-prolina	85
6.3.	Líquidos iónicos solvato y sus aplicaciones	89
6.4.	Organocatálisis múltiple vs. organocatálisis multifuncional	91
6.5.	Síntesis de líquidos iónicos solvato	93
6.6.	Evaluación de la (S)-prolina en la reacción aldólica asimétrica en presencia de líquidos iónicos solvato	94
6.7.	Análisis espectroscópico y por cálculos teóricos del agregado supramolecular entre (S)-prolina y líquidos iónicos solvato	101
6.8.	Conclusiones	107
7.	Conclusiones generales	108
8.	Parte experimental	111
9.	Bibliografía	130
10.	Anexos	135

Resumen

En el presente trabajo de tesis se describe el diseño y la síntesis de líquidos iónicos quirales derivados de aminoácidos, principalmente de la (S)-prolina, y su evaluación en reacciones asimétricas, incluyendo la reacción aldólica, la reacción de Michael y la reacción en cascada Michael-aldólica.

En la primera parte, se reporta la síntesis de líquidos iónicos de imidazolio derivados de dipéptidos como organocatalizadores en reacciones aldólicas asimétricas en agua. Los dipéptidos, principalmente los derivados de (S)-prolina, se han empleado con éxito en la reacción aldólica asimétrica. De esta manera, la finalidad de incorporar un fragmento de imidazolio a estas moléculas y transformarlas en líquidos iónicos, consistió en poderlas convertir en organocatalizadores activos en medios acuosos, aunado a que podrían ser recuperadas y reutilizadas, lo cual es una de las diversas virtudes de los líquidos iónicos. Así, se empleó como dipéptido modelo el (S)-Pro-(S)-Phe-OMe, el cual previamente había sido probado en nuestro grupo y mostró un excelente desempeño en la reacción aldólica asimétrica. Para incorporar un fragmento de imidazolio al dipéptido, se empleó la *trans*-hidroxiprolina, para así tener el dipéptido (4*R*,2*S*)-Hyp-(S)-Phe-OMe, el cual se funcionalizó a través del grupo hidroxilo. Para esta funcionalización se utilizó una cadena hidrocarbonada denominada espaciador, anclada mediante un grupo éster entre el fragmento de dipéptido y el de imidazolio. Se evaluaron dos espaciadores de diferentes longitudes: uno corto con el fragmento acetilo y otro largo con hexanoilo. Además, se evaluaron dos diferentes aniones como contraión: el bromuro (anión que provee carácter hidrofílico a los líquidos iónicos) y el hexafluorofosfato (anión que provee carácter hidrofóbico a los líquidos iónicos). Luego de sintetizar los líquidos iónicos con espaciadores de acetilo, se descubrió que estos son inestables y se hidrolizan con la humedad del ambiente, o incluso más rápidamente en presencia de disolventes con carácter nucleofílico. Este proceso de hidrólisis parece transcurrir mediante el ataque de una molécula nucleofílica en el grupo éster, debido a que este grupo se vuelve muy electrofílico por el efecto electroattractor que ejerce el grupo imidazolio en la posición alfa. Por otra parte, los líquidos iónicos con espaciador hexanoilo resultaron ser bastante estables a la hidrólisis y pudieron ser probados en las reacciones aldólicas acuosas. Luego de comparar los dos líquidos iónicos con el espaciador de hexanoilo, el de bromuro contra el de hexafluorofosfato, resultó que este último fue el que mejores resultados dio en la reacción aldólica asimétrica acuosa, entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído. Además, se evidenció que la adición de un aditivo ácido, como el ácido *p*-nitrobenzoico, incrementa la velocidad y selectividad de la reacción. Luego de optimizar variables como la carga de catalizador, los equivalentes de cetona, así como diversos disolventes y aditivos ácidos, se probó el catalizador con varios sustratos, tanto cetonas como aldehídos aromáticos, y se encontró que pudieron alcanzarse resultados excelentes, de hasta 94% de rendimiento, relaciones

diastereoméricas de hasta 98:2 y relaciones enantioméricas de hasta 97:3. Por último, cabe destacar que se buscó reciclar el organocatalizador y se encontró que podía usarse fácilmente hasta en 6 ciclos sin mostrar una pérdida en la estereoselectividad de la reacción.

La segunda parte de esta tesis reporta la síntesis de líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados de (S)-prolinamina, así como su empleo como organocatalizadores quirales en la reacción de Michael y la reacción en cascada Michael-aldólica asimétrica en condiciones libres de disolvente. Existen dos aspectos a destacar en esta segunda parte respecto al trabajo comentado en la primera parte: primero, el uso de (S)-prolinamina en lugar de (S)-prolina ya que la primera presenta un desempeño excepcional en las reacciones de Michael. En contraste, la (S)-prolina es más eficiente en reacciones aldólicas. Segundo, los catalizadores de (S)-prolinamina se diseñaron con un tamaño menor respecto a los derivados dipeptídicos descritos en la primera parte de esta tesis, de manera tal que su peso molecular fue menor y con ello la cantidad de masa requerida, lo que dio lugar a un catalizador más eficiente. Estos líquidos iónicos contienen un espaciador de acetilo, que ahora resultó estable a la hidrólisis ya que está anclado como grupo amida (al grupo amino de la (S)-prolinamina) en vez de un grupo éster. De esta forma, el fragmento imidazolio quedó unido en la posición alfa del grupo amida. Al igual que en la primera parte, se evaluaron diversos aniones para los líquidos iónicos: el anión bromuro, el hexafluorofosfato y el bis-((trifluorometil)sulfonil)amiduro, estos últimos de carácter hidrofóbico. Se encontró que los líquidos iónicos perfluorados catalizaron la reacción de Michael entre ciclohexanona y β -nitroestireno con resultados similares, pero superiores al líquido iónico con bromuro como contraión. Sin embargo, cabe destacar que para que la reacción procediera rápidamente, debió emplearse ácido *p*-nitrobenzoico como aditivo ácido. Finalmente, el líquido iónico de hexafluorofosfato fue elegido como el mejor debido a que el costo de éste es menor comparado con el de bis-((trifluorometil)sulfonil)amiduro. Posteriormente, se optimizaron condiciones, analizando diversas variables (equivalentes de ciclohexanona, cantidad de catalizador, disolventes y tipo de aditivo ácido), para llevar a cabo un estudio de la reacción de Michael con diversas cetonas y β -nitroestirenos. Se encontró que el organocatalizador puede activar la reacción entre diversas ciclohexanonas y β -nitroestirenos sustituidos con rendimientos de hasta 99%, relaciones diastereoméricas de hasta 93:7 y relaciones enantioméricas de hasta 95:5. De este modo, motivados por el excelente desempeño del líquido iónico frente a ciclohexanonas, se llevó a cabo la reacción en cascada Michael-aldólica entre ciclohexanona y bencilidenpiruvato, la primera en su tipo catalizada por líquidos iónicos quirales, que da lugar a compuestos bicíclicos análogos a alcaloides tropánicos. De esta manera, empleando las condiciones optimizadas se obtuvo el producto cascada como un solo par enantiomérico en un 50% de rendimiento y con una relación enantiomérica 91:9. Por último, se llevó a cabo un estudio de

reciclaje del catalizador, tanto en la reacción en cascada como en la reacción de Michael estándar, y se encontró que, aunque la estereoselectividad de la reacción se mantuvo constante hasta el tercer ciclo, el rendimiento decayó rápidamente debido a la pérdida del organocatalizador en los procesos de precipitación y decantación.

En la tercera parte de esta tesis se describe una estrategia para mejorar la actividad organocatalítica de la (*S*)-prolina en la reacción aldólica asimétrica, en presencia de líquidos iónicos solvato mediante la formación de un agregado supramolecular. Específicamente, se utilizó a la (*S*)-prolina como organocatalizador en la presencia de líquidos iónicos solvato como co-catalizadores. Los líquidos iónicos solvato son compuestos que se desarrollaron muy recientemente y se han empleado como electrolitos en baterías. Consisten en la unión de una glima con una sal de litio, de manera que la glima se coordina al litio formando un macrocatión. Cabe destacar que los líquidos iónicos solvato presentan un carácter débil de ácido de Lewis, por lo que se eligieron como complemento de la (*S*)-prolina, en la activación de electrófilos. Para este estudio se sintetizaron cuatro líquidos iónicos solvato utilizando como glimas triglima y tetraglima, así como perclorato de litio y bis-((trifluorometil)sulfonyl)amiduro de litio como sales de litio. Posteriormente, se encontró que el agua incrementa notablemente la eficiencia de la reacción, aunque utilizada en exceso también puede perjudicarla. De esta manera, se optimizaron las condiciones en la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído, como son cantidad idónea de agua, cantidad de (*S*)-prolina y de líquido iónico solvato, equivalentes de ciclohexanona, y tipo de líquido iónico solvato. Posteriormente, se llevó a cabo un estudio con diferentes cetonas y aldehídos aromáticos, obteniéndose rendimientos de hasta el 94%, relaciones diastereoméricas de hasta 96:4 y relaciones enantioméricas de hasta 99:1. Finalmente, se llevó a cabo un estudio espectroscópico para determinar cómo funciona este sistema catalítico, encontrándose mediante RMN de ⁷Li e IR, que el carboxilato de la prolina se coordina al macrocatión glima-Li. Por último, a través de cálculos teóricos de DFT se confirmó este resultado, además de que se modelaron intermediarios que revelaron el papel crucial que desempeña el agua en el proceso de estereoinducción. Se comprobó así la intervención de la organocatálisis múltiple mediante un agregado supramolecular.

Abstract

In this thesis, the design and synthesis of chiral ionic liquids derived from amino acids, mainly (S)-proline, and their evaluation in asymmetric reactions, including the aldol reaction, the Michael reaction, and a Michael cascade reaction are described.

In the first part of this thesis, we report the synthesis of imidazolium ionic liquids derived from chiral dipeptides as organocatalysts in asymmetric aldol reactions in water. In particular, (S)-proline dipeptidic derivatives have been used successfully in the asymmetric aldol reaction. The main reason for the incorporation of an imidazolium fragment into these molecules with the concomitant transformation into ionic liquids consisted in their potential as organocatalysts that would be active in aqueous media. Furthermore, the resulting organocatalysts could in principle be recovered and reused, which is one of several virtues of ionic liquids. As a representative example, (S)-Pro-(S)-Phe-OMe, which had previously been tested in our group and proved to have an excellent performance in the organocatalyzed asymmetric aldol reaction, was used in this work. In order to be able to incorporate an imidazolium fragment into this dipeptide, *trans*-hydroxyproline was employed to afford dipeptide (4*R*,2*S*)-Hyp-(S)-Phe-OMe, which could be functionalized through the hydroxyl group. To this end, a hydrocarbon spacer chain anchored by an ester group, was incorporated between the dipeptide framework and the imidazolium fragment. Two spacers of different length were examined: the first consisting of an acetyl fragment and the second incorporating a hexanoyl chain. In addition, two different counteranions were considered: bromide (an anion that provides hydrophilic character to ionic liquids) and hexafluorophosphate (an anion that provides hydrophobic character to ionic liquids). As it turned out, the ionic liquids with an acetyl spacer were found to be unstable and hydrolyzed with humidity present in the laboratory environment, or even more rapidly in the presence of nucleophilic solvents. This hydrolysis appears to occur through the attack of a nucleophilic molecule on the ester group, because this group becomes very electrophilic due to the electron-withdrawing effect exerted by the imidazolium group in the alpha position. By contrast, the ionic liquids containing the hexanoyl spacer proved to be quite stable towards hydrolytic conditions, and therefore they were tested in aqueous aldol reactions. Comparison of the two ionic liquids containing the hexanoyl spacer, i.e. bromide versus hexafluorophosphate as counteranions, showed that the latter gives the best results in the aqueous asymmetric aldol reaction between cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde. In addition, it was found that the addition of a Brønsted acidic additive, such as *p*-nitrobenzoic acid, increases the rate and selectivity of the reaction. After the optimization of variables such as catalyst loading, number of ketone equivalents, solvent, and acidic additives, the catalysts were tested with several different substrates, including ketones and aromatic aldehydes, finding excellent results of up to 94% yield could be achieved, diastereomeric ratios up to 98:2, and up to 97:3

enantiomeric ratios. Finally, it should be noted that the recycling of the organocatalyst was feasible up to 6 cycles without any significant loss in the stereoselectivity of the reaction.

The second part of this thesis deals with the preparation of chiral imidazolium ionic liquids derived from (*S*)-prolinamide as chiral organocatalysts in the Michael addition reaction, and in the asymmetric Michael-aldol cascade reaction under solvent free conditions. There are two main aspects to be highlighted in this second part, relative to the work reported in the first part: first, the use of (*S*)-prolinamide instead of (*S*)-proline, as a consequence of the former's exceptional performance in the Michael addition reaction. By contrast, it is well established that (*S*)-proline works best in aldol reactions. Second, the (*S*)-prolinamide catalysts were designed with a smaller molecular size, so that their molecular weight was lower and consequently the amount of organocatalyst required was smaller, which resulted in a more efficient catalyst. These novel ionic liquids contain now an acetyl spacer but prove stable to hydrolysis because they are anchored by means of an amide group rather than an ester group. As in the first part of this thesis, various anions were evaluated: bromide, hexafluorophosphate, and *bis*-((trifluoromethyl)sulfonyl)amide, the latter two presenting hydrophobic character. Hydrophobic ionic liquids were found to catalyze the Michael addition reaction between cyclohexanone and β -nitrostyrene with similar results, but proved more efficient than the bromide ionic liquid. Furthermore, it should be noted that for the reaction to proceed rapidly, *p*-nitrobenzoic acid should be used as the Brønsted acid additive. Finally, the ionic liquid containing hexafluorophosphate as counteranion was selected as most convenient because its cost is lower relative to the cost of *bis*-((trifluoromethyl) sulfonyl)amide. Subsequently, reaction conditions were optimized by modifying various variables, namely the number of cyclohexanone equivalents, amount of catalyst, solvent nature, and type of acid additive, before the study of the Michael addition reaction was carried out with different ketones and β -nitrostyrenes. It was found that the organocatalyst can activate the reaction with various cyclohexanones and several substituted β -nitrostyrenes in yields up to 99%, diastereomeric ratios up to 93:7 and enantiomeric ratios up to 95:5. Thus, taking advantage of the observed excellent performance of the ionic liquid toward cyclohexanones, the Michael-aldol cascade reaction between cyclohexanone and benzylidenepyruvate, the first of its kind catalyzed by chiral ionic liquids, was carried out, affording bicyclic compounds analogous to tropane alkaloids. Thus, under the optimized reaction conditions the cascade product was obtained as a single mixture of two enantiomers in 50% yield and with a 91:9 enantiomeric ratio. Finally, a catalyst recycling study was explored both in the cascade reaction and in the model Michael reaction, finding that although the stereoselectivity of the reaction was maintained up to the third cycle, the yield declined rapidly owing to a loss of the organocatalyst in the work-up procedure.

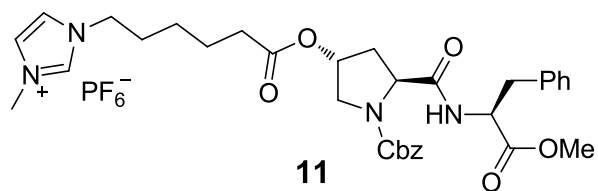
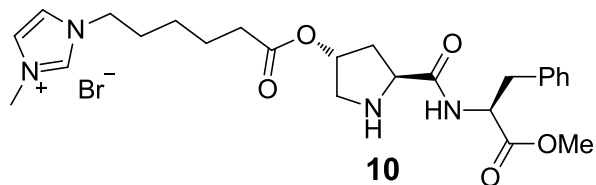
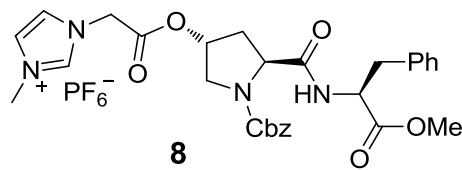
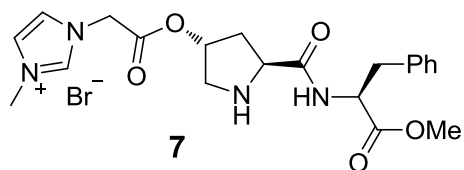
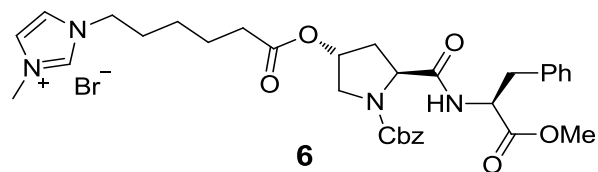
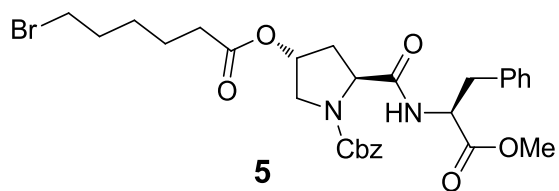
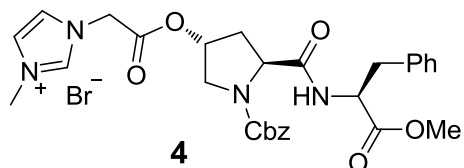
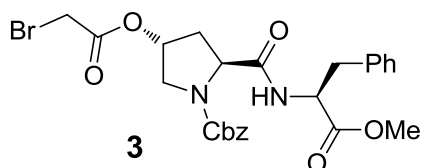
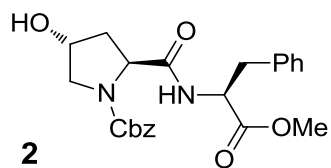
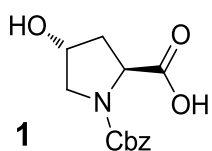
In the third part of this thesis, an improvement in the organocatalytic efficiency of (S)-proline in the asymmetric aldol reaction was accomplished when in the presence of solvate ionic liquids by means of supramolecular aggregate formation. In particular, (S)-proline was employed as an emblematic organocatalyst in the presence of solvate ionic liquids as co-catalysts. Solvate ionic liquids are recently developed compounds that have been used mainly as electrolytes in batteries. They consist of a mixture of a glyme and a lithium salt, so that the glyme coordinates the lithium ion forming a macrocation. It is noteworthy that solvate ionic liquids possess Lewis acid character and therefore they were chosen as a complement to (S)-proline to potentially activate electrophiles. Four solvate ionic liquids were prepared in this study: triglyme and tetraglyme were used as glymes, and lithium perchlorate and lithium *bis*-((trifluoromethyl)sulfonyl)amide were chosen as lithium salts. Subsequently, it was found that water improves the performance of the reaction remarkably, but could also decrease the yield when used in excess. Thus, the reaction conditions for the asymmetric aldol reaction between cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde (suitable amount of water, amount of (S)-proline and kind of solvate ionic liquid, and number of equivalents of cyclohexanone) were optimized and then a study was carried out with different ketones and aromatic aldehydes affording reaction yields of up to 94%, diastereomeric ratios up to 96:4, and enantiomeric ratios up to 99:1. A spectroscopic study was performed in order to establish how this catalytic system works, and it was found by ⁷Li NMR and IR that the carboxylate moiety of the proline segment is coordinated to the glyme-Li macrocation. DFT theoretical calculations confirmed the experimental observations and were able to model the reaction intermediates revealing the crucial role of water in the stereoinductive process, thus confirming the intervention of a supramolecular aggregate between (S)-proline, cyclohexanone, and the solvate ionic liquid that is in line with the experimentally observed stereoselectivity.

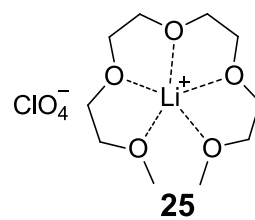
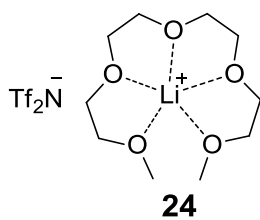
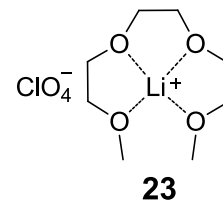
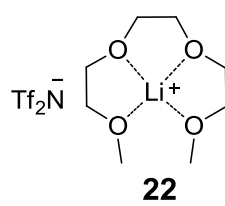
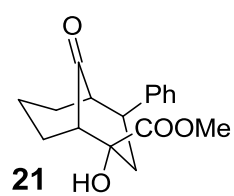
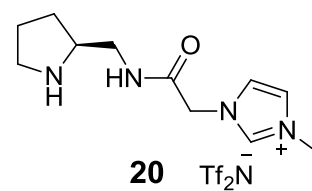
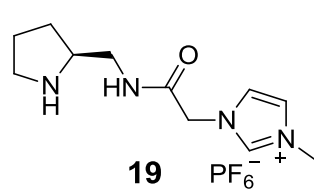
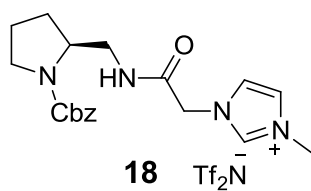
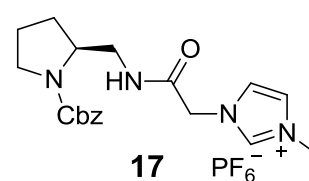
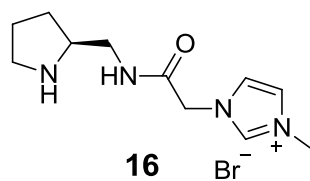
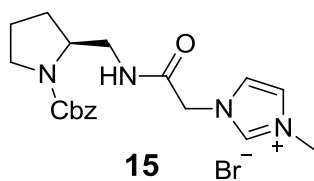
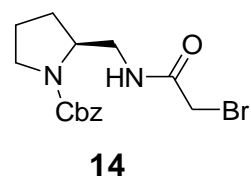
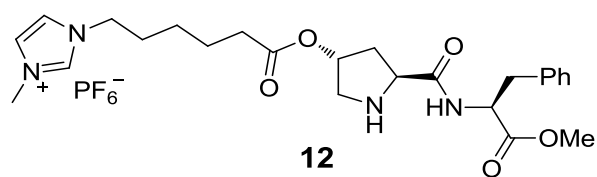
Abreviaturas y acrónimos

AcOEt	Acetato de etilo
ADFT	Teoría Auxiliar de los Funcionales de la Densidad
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BINOL	1,1'-Bi-2-naftol
BMI	1-Butil-3-metilimidazolio
Bn	Bencilo
Cat	Organocatalizador quirral
Cbz	Benciloxicarbonil
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CIL	Líquido iónico quirral
δ	Desplazamiento químico en ppm
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
E	Electrófilo
EDG	Grupo electrodonador
ee	Exceso enantiomérico
Equiv.	Equivalentes
Et ₃ N	Trietilamina
EWG	Grupo electroattractor
FT	Transformada de Fourier
G3	Triglima
G4	Tetraglima
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficacia
HSBM	Molino de bolas de alta velocidad
Hyp	Hidroxiprolina
IPA	Isopropanol
IR	Espectroscopía de infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento en Hz
LI	Líquido iónico
MeCN	Acetonitrilo
MS-TOF	Espectrometría de masas por tiempo de vuelo
Naph	Naftil
NTf ₂	Bis(trifluorometanosulfonil)amiduro
Nu	Nucleófilo
p.f.	Punto de fusión

Ph	Fenilo
Phe	Fenilalanina
PIL	Líquido iónico prótico
<i>p</i> -NBA	Ácido 4-nitrobenzoico
Pro	Prolina
PS	Poliestireno
rd	Relación diastereomérica
re	Relación enantiomérica
RMN	Resonancia magnética nuclear
SIL	Líquido iónico solvato
SOMO	Orbital molecular semiocupado
t.a.	Temperatura ambiente
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tetraaril-1,3-dioxolano-2,2-disustituido-4,5-dimetanol
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TSIL	Líquido iónico de tarea específica
ZIL	Líquido iónico zwitteriónico

Indice de compuestos





1. Introducción

1.1. Líquidos iónicos

Los líquidos iónicos (LIs) pueden definirse como sales orgánicas con puntos de fusión menores a 100 °C. Esta propiedad física permite diferenciarlos de las sales inorgánicas, las cuales presentan puntos de fusión altos como el cloruro de sodio (p.f.: 801 °C).¹ Debido a esta propiedad, los LIs se conocen también con el nombre de sales fundidas y están constituidos por un catión orgánico (los más comunes son imidazolio, piridinio, amonio y fosfonio) y un anión (generalmente halógenos como el cloruro, el bromuro, o el yoduro; así como aniones inorgánicos más voluminosos como AlCl_4^- , BF_4^- , PF_6^- , e incluso aniones orgánicos como carboxilatos o sulfonatos). Debido a su constitución, los LIs también se conocen como “sales orgánicas líquidas”. En la Figura 1 se ilustran los principales iones constituyentes de los LIs.

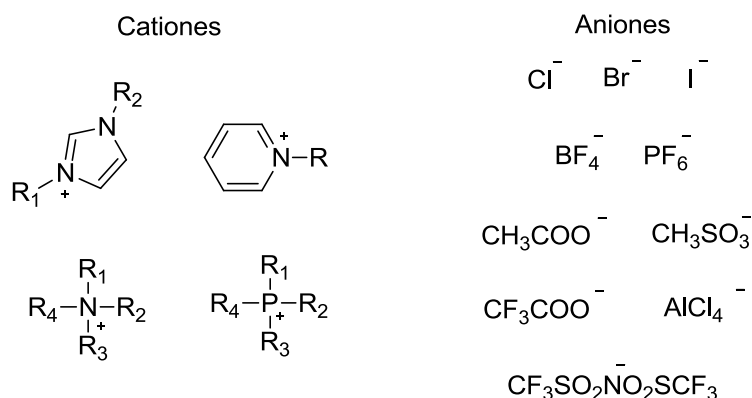


Figura 1. Iones comúnmente encontrados en los líquidos iónicos

Los LIs son compuestos que han atraído la atención de la comunidad científica, debido a que presentan varias propiedades únicas e interesantes: (1) en contraste con los compuestos orgánicos volátiles (VOCs, por sus siglas en inglés) los LIs son relativamente no-volátiles, (2) son no-flamables, (3) son buenos disolventes para una amplia variedad de compuestos orgánicos e inorgánicos, (4) son considerados como disolventes polares no-coordinantes, (5) son disolventes versátiles y complejos que tienen la habilidad de interactuar mediante la formación de enlaces de hidrógeno, interacciones $\pi-\pi$, interacciones $n-\pi$, fuerzas de dispersión, interacciones dipolares, interacciones electrostáticas e interacciones hidrofóbicas, (6) generalmente son inmiscibles en disolventes orgánicos no polares y/o en agua, (7) pueden llegar a ser disolventes “de diseño” muy apreciados, como se comentará más adelante.²

Todas estas propiedades de los LIs han hecho que tengan una amplia gama de aplicaciones,³ las cuales se resumen en la Figura 2:



Figura 2. Aplicaciones de los líquidos iónicos

Cabe señalar que aunque las aplicaciones mencionadas anteriormente son recientes, los LIs son antiguos. El primer LI, el nitrato de etilamonio ($\text{EtNH}_3^+\text{NO}_3^-$), fue sintetizado en 1914 por Paul Walden.⁴ Este LI tiene un punto de fusión bastante bajo, p.f.: 12-14 °C, lo cual lo clasifica como un líquido iónico de temperatura ambiente (RTIL, por sus siglas en inglés), clasificación que engloba LIs que tienen puntos de fusión menores a 25 °C.⁵ A pesar de este descubrimiento, no fue hasta 1982 que Wilkes *et al.* reportaron los primeros LIs derivados de imidazolio,⁶ así como su aplicación como electrolito en baterías y como catalizador en la reacción de Friedel-Crafts.⁷ A pesar de que el tetracloroaluminato de 1-etil-3-metilimidazolio resultó bastante relevante en cuanto a sus aplicaciones, tenía el inconveniente de ser sensible a la humedad, ya que el agua descompone el anión AlCl_4^- en $\text{Al}(\text{OH})_3$ y $\text{Al}(\text{OH})_4^-$, lo cual limitó drásticamente su empleo. Fue unos años más tarde, en 1992 cuando Wilkes y Zaworotko desarrollaron los primeros LIs estables a la humedad. Esto se consiguió al cambiar el anión tetracloroaluminato por tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, nitrato, sulfato y acetato.⁸ Este desarrollo dio lugar a una amplia aplicación de los LIs como disolventes no volátiles. Efectivamente, esto convirtió a los LIs de imidazolio en los más empleados y estudiados. Posteriormente, en el año 2001, Rogers y colaboradores describieron el diseño racional de los LIs para aplicaciones específicas.⁹ El mismo grupo de investigación sintetizó varios LIs con

un fragmento de tiourea como cadena lateral, que tiene la función de extraer y remover metales pesados como Hg^{2+} y Cd^{2+} en soluciones acuosas. Es a partir de este descubrimiento que surgió la era de los líquidos iónicos de aplicación específica (TSIL, por sus siglas en inglés). Es por este motivo, que los TSIL se ganaron el nombre de "disolventes de diseño", debido a que, tanto el catión como el anión de un LI pueden modificarse para acceder a una función específica. Así, las propiedades físicas y químicas de un LI (punto de fusión, densidad, viscosidad, toxicidad, conductividad, biodegradabilidad, entre otras), pueden alterarse y modificarse a voluntad para obtener un LI "a la medida".¹⁰

De acuerdo con Rogers *et al.* la evolución de los LIs puede resumirse en tres generaciones: la primera generación, comprende los cloroaluminatos desarrollados por Wilkes. La segunda generación incluye a los LIs estables a la humedad sintetizados por Zaworotko y Wilkes. Por último, la tercera generación engloba a los TSILs desarrollados por Rogers y colaboradores.¹¹ En la Figura 3 se muestran ejemplos representativos de las generaciones mencionadas anteriormente.

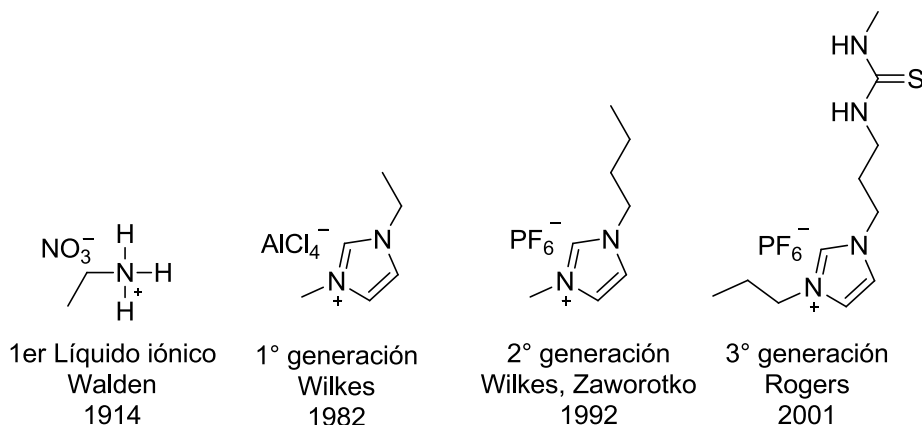


Figura 3. Evolución de los líquidos iónicos

1.2. Clasificación general de los líquidos iónicos

Debido a que los LIs son “disolventes de diseño”, existe efectivamente una combinación prácticamente infinita de cationes y aniones disponible para producir estas moléculas. Además de la naturaleza de los iones, la introducción de grupos funcionales puede modificar el comportamiento de los LIs. Por este motivo, existen 12 clases de LIs, los cuales se describirán a continuación.¹²

1. Líquidos iónicos neutros

Como su nombre lo indica, se trata de LIs que están formados por un catión y un anión, dando una carga global de "0" en el compuesto; además, no presentan grupos funcionales que les confieran propiedades ácidas o básicas de Brønsted (Figura 4). Los líquidos iónicos neutros son los LIs más abundantes y conocidos. Se caracterizan por tener bajos puntos de fusión, bajas viscosidades y buena estabilidad tanto térmica como electroquímica, lo cual les permite ser utilizados como disolventes inertes en una amplia gama de reacciones.¹³

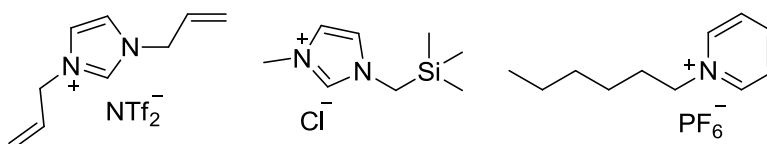


Figura 4. Ejemplos de líquidos iónicos neutros

2. Líquidos iónicos ácidos

Conocidos también como LIs ácidos de Brønsted, son LIs que incorporan grupos capaces de donar un protón (Figura 5). Esta característica hace que estos compuestos presenten acidez elevada y una gran solubilidad en agua, lo cual permite que sean utilizados como catalizadores ácidos en medios acuosos.¹²

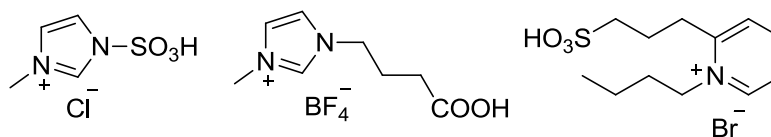


Figura 5. Ejemplos de líquidos iónicos ácidos

3. Líquidos iónicos básicos

En contraste con la clasificación anterior, estos LIs incorporan grupos funcionales básicos (Figura 6), lo cual les permite ser usados como reactivos alcalinos versátiles,¹⁴ en particular en medios acuosos.¹⁵

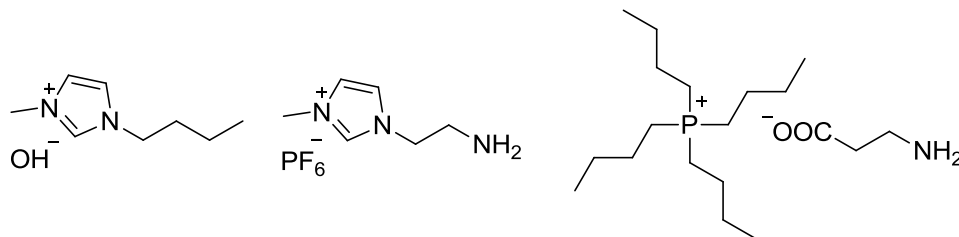


Figura 6. Ejemplos de líquidos iónicos básicos

4. Líquidos iónicos zwitteriónicos

Los Líquidos Iónicos Zwitteriónicos (ZILs, por sus siglas en inglés) son una combinación de las dos clasificaciones anteriores, ya que presentan un grupo ácido y uno básico dentro del mismo ión, presentando así una carga positiva y una negativa dentro de la misma molécula. Tienen la característica de ser similares a los lípidos, debido a que poseen un fragmento hidrofóbico y una parte iónica.¹⁶ Existen ZILs más complejos, con 4 cargas en total, siendo mitad zwitteriónicos y mitad neutros (Figura 7).¹⁷

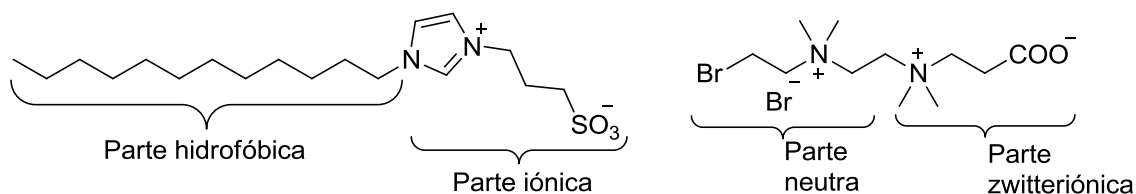


Figura 7. Ejemplos de líquidos iónicos zwitteriónicos

5. Líquidos iónicos con aniones anfotéricos

Como su nombre lo indica, son LIs que incorporan grupos con la capacidad de aceptar o donar protones. Ejemplos de estos aniones son el bisulfato y el dihidrógeno fosfato.¹²

6. Líquidos iónicos de tarea específica

Los TSILs, también conocidos como líquidos iónicos funcionalizados, se mencionaron en la sección anterior y son los que dieron origen a la tercera generación de LIs. Son sales orgánicas que presentan un grupo funcional unido

covalentemente, en el catión o en el anión, el cual desempeña una función específica (Figura 8). Estos LIs son difíciles de preparar y por ello su síntesis requiere mayor tiempo.¹² Sin embargo, sus aplicaciones son muy amplias, pudiendo funcionar como quelantes de metales pesados,⁹ sensores electroquímicos,¹⁸ adsorbentes,¹⁹ compuestos fotoactivos,²⁰ entre otros.

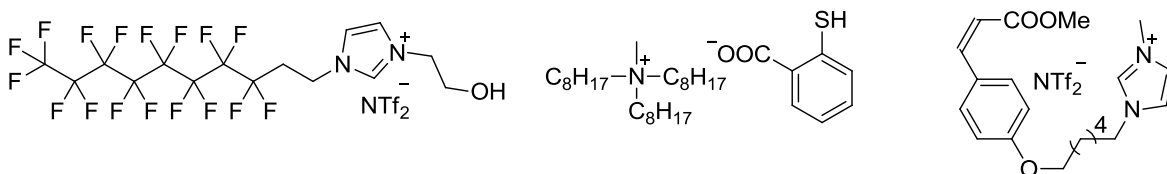


Figura 8. Ejemplos de líquidos iónicos de tarea específica

7. Líquidos iónicos próticos

Los líquidos iónicos próticos (PILs, por sus siglas en inglés) se distinguen fácilmente del resto de los LIs por su método de preparación: se obtienen a través de la reacción de protonación estequiométrica de una amina o base orgánica mediante un ácido, ya sea orgánico o inorgánico. Otra característica distintiva es que estos LIs poseen un protón ácido disponible en el catión (Figura 9). Se distinguen de los LIs ácidos en que el protón ácido de los PILs siempre está unido al átomo básico, usualmente nitrógeno. Los PILs presentan baja estabilidad térmica en comparación con el resto de los LIs. Sin embargo, poseen la cualidad única de ser destilables como los disolventes moleculares.²¹

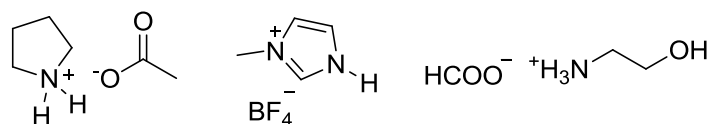


Figura 9. Ejemplos de líquidos iónicos próticos

8. Líquidos iónicos soportados

A pesar de que los líquidos iónicos pueden recuperarse del medio crudo de reacción gracias a su naturaleza iónica, lo cierto es que una parte de ellos acaba perdiéndose en los procesos de recuperación. Es por este motivo que se desarrollaron los líquidos iónicos soportados, que son LIs unidos covalentemente a un soporte sólido (Figura 10). Esta clase de compuestos puede separarse del crudo de reacción mediante una simple filtración. Además, permiten reducir considerablemente la cantidad requerida de LI, lo que se traduce en una mayor actividad y ciclos de reciclaje.²² La variedad disponible de esta clase de LIs es enorme, lo cual se debe a la diversidad de soportes sólidos que pueden emplearse: sílica,²³ poliestireno,²⁴ nanotubos de carbono,²⁵ nanopartículas magnéticas,²⁶ entre otros.

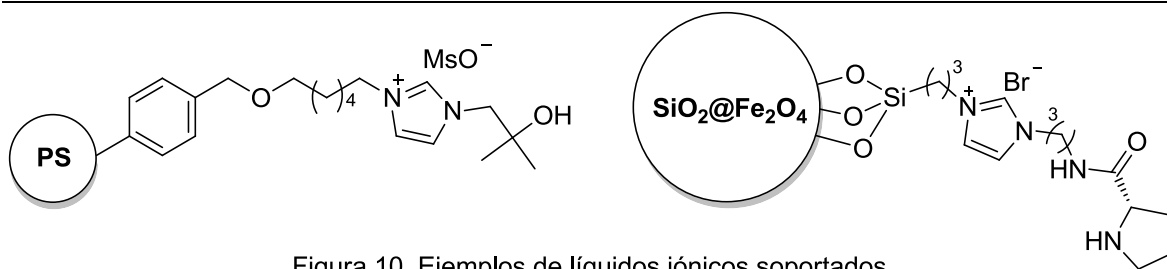


Figura 10. Ejemplos de líquidos iónicos soportados

9. Líquidos poli-iónicos

También conocidos como líquidos iónicos polimerizados, consisten en un esqueleto polimérico que contiene un fragmento de líquido iónico como unidad repetitiva (Figura 11). Sus aplicaciones en el campo de la ciencia de los materiales son muy diversas, debido a que combinan las propiedades de los LIs (conductividad iónica, estabilidad térmica, intercambio aniónico versátil y estabilidad química) con la de los polímeros (estabilidad mecánica, capacidad de procesamiento, durabilidad y diseño de la arquitectura macromolecular).²⁷

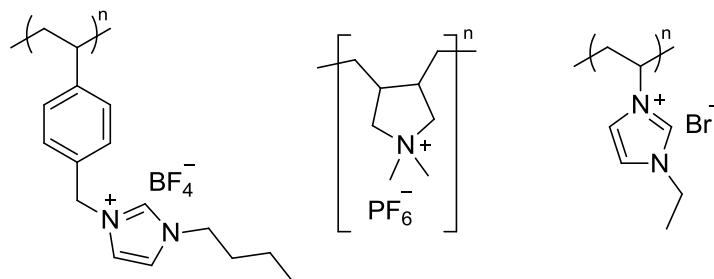


Figura 11. Ejemplos de líquidos poli-iónicos

10. Líquidos bio-iónicos

Esta clase comprende los LIs que presentan propiedades biológicas y que pueden ser usados como fármacos. Existen dos tipos: los fármacos que son transformados en LIs,²⁸ y los LIs que exhiben propiedades biológicas (Figura 12).²⁹ Entre las ventajas que presentan estos LIs respecto a los fármacos convencionales, destacan su mayor solubilidad en agua, su mayor biodisponibilidad y la eliminación del polimorfismo, por tratarse de compuestos líquidos o sólidos amorfos.³⁰

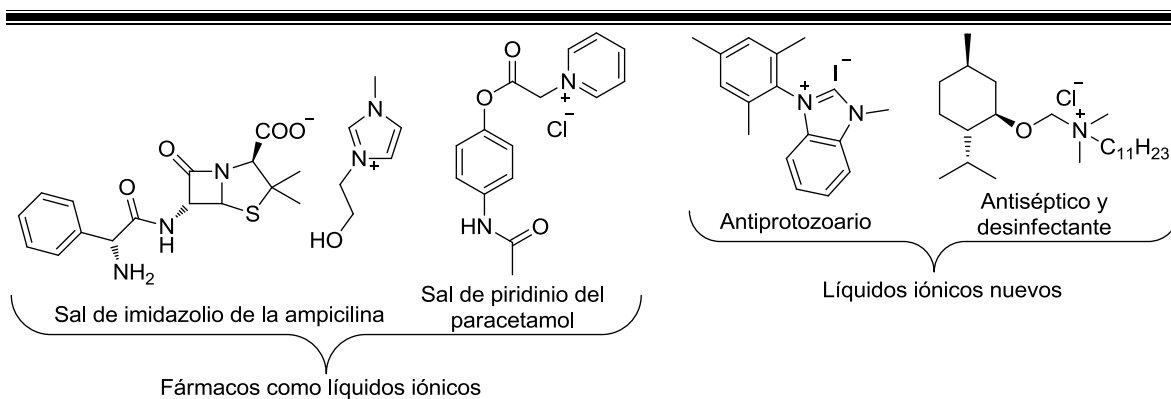


Figura 12. Ejemplos de líquidos bio-iónicos

11. Líquidos iónicos solvato

Los líquidos iónicos solvato (SIL, por sus siglas en inglés) son una clase de LIs descubiertos en el año 2011.³¹ Consisten en mezclas equimolares de oligoéteres, conocidos como glimas, con ciertas sales de metales alcalinos, lo que conduce a la formación de compuestos del tipo $[X(\text{glima})]^+ Y^-$, donde el metal alcalino X^+ está fuertemente coordinado por la glima, formando un macrocatión, y dando así a estas mezclas el carácter de LI (Figura 13).³² Los SIL son objeto de estudio en la parte III de la sección de resultados y discusión de este trabajo de tesis, por lo que se abordan con más detalle en la sección 6.3.

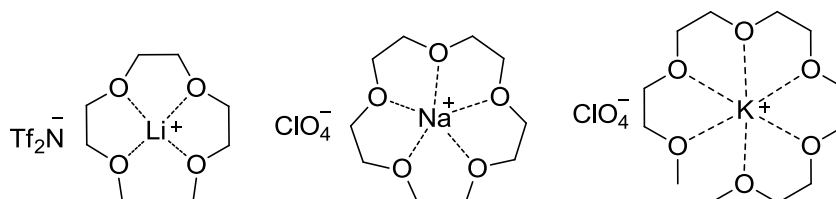


Figura 13. Ejemplos de líquidos iónicos solvato

12. Líquidos iónicos quirales

1.3. Líquidos iónicos quirales

Los líquidos iónicos quirales (CILs, por sus siglas en inglés) son LIs que incorporan un fragmento quiral en su estructura. Este puede estar presente en el catión, en el anión o en ambos iones, denominándose a estos últimos líquidos iónicos doblemente quirales.³³ En la figura 14 se muestra ejemplos de cada uno de estos tipos de CILs.

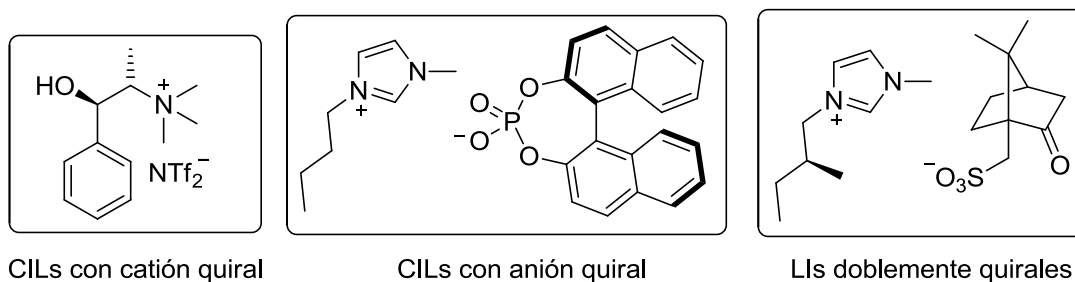
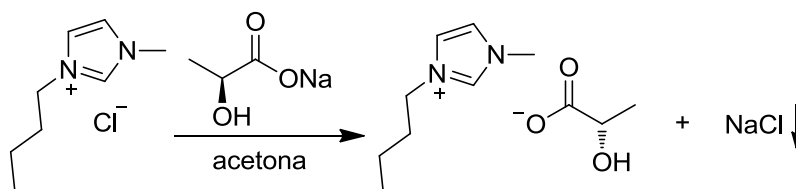
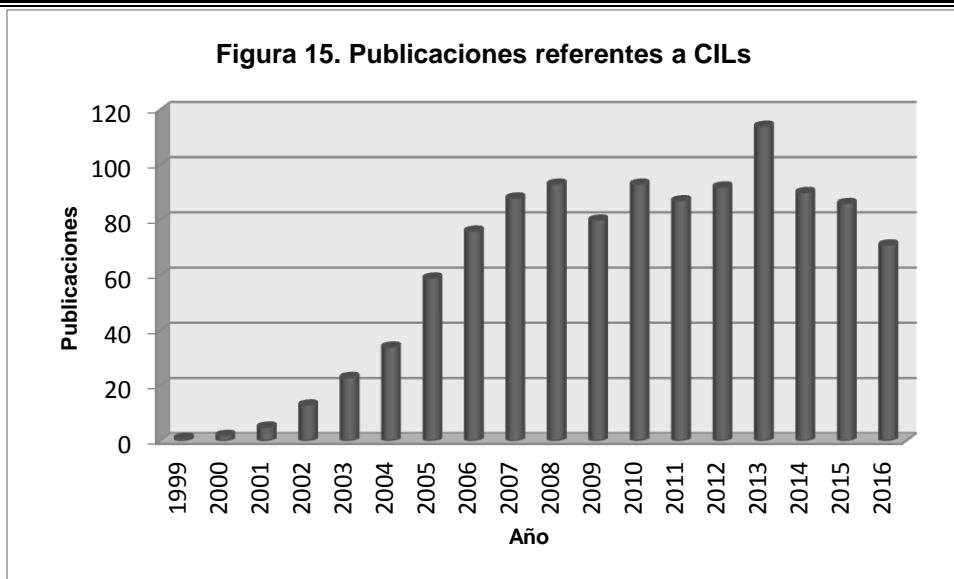


Figura 14. Tipos de líquidos iónicos quirales

Los CILs pueden prepararse de dos maneras: mediante síntesis asimétrica o mediante el uso de sustratos quirales, siendo este último método el más empleado. El primer CIL fue sintetizado por Seddon en 1999, se trató del (S)-lactato de 1-butil-3-metilimidazolio,³⁴ que fue sintetizado a partir de BMImCl y (S)-lactato de sodio en acetona, lo cual condujo a un intercambio aniónico y generó NaCl como subproducto (Esquema 1). La purificación es sencilla: únicamente se filtra el NaCl y se evapora la acetona.



A partir de este momento y con el surgimiento de la 3^o generación de LIs en el 2001, el desarrollo y aplicación de los CILs se incrementó rápidamente, manteniéndose prácticamente constante desde hace 10 años (Figura 15).³⁵

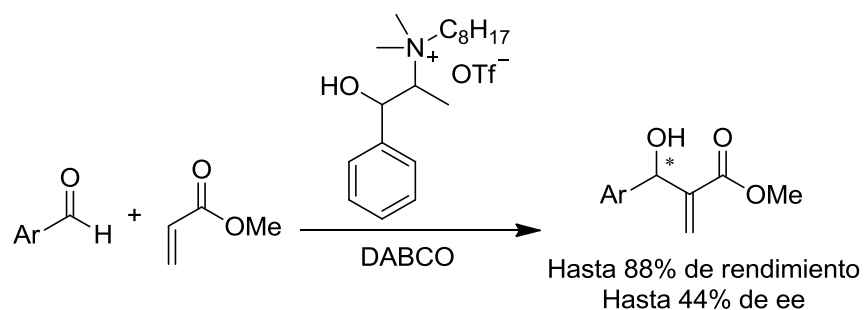


Actualmente, las aplicaciones de los CILs son muy diversas, por lo cual se resumen en la Figura 16.³⁶



Figura 16. Aplicaciones de los líquidos iónicos quirales

Entre las aplicaciones de CILs en síntesis asimétrica, el primer ejemplo de enantioinducción llevada a cabo por un CIL fue reportado por Vo-Thanh *et al.* en el año 2004, donde emplearon un CIL derivado de efedrina como medio de reacción en una reacción Baylis-Hillman para obtener el producto con un 44% de ee (Esquema 2).³⁷ Posteriormente, esta contribución en el campo de la síntesis asimétrica dio lugar al empleo de los CILs en otras transformaciones enantioselectivas; tema que culminó con la aplicación en organocatálisis asimétrica, como se verá más adelante.



Esquema 2. Primera reacción en la que se empleó un CIL como inductor de quiralidad

2. Antecedentes generales

2.1. Quiralidad y enantiomerismo

La quiralidad es una propiedad netamente geométrica que presentan algunas moléculas. De manera sencilla, una molécula es quiral cuando no es superponible con su imagen en el espejo, y es aquiral cuando sí lo es. Un ejemplo común de quiralidad son las manos izquierda y derecha de una persona, de ahí que el término quiral provenga del término *keir* (del griego *kheir*, que significa mano).³⁸ Para poder asegurar que una molécula sea quiral o no, es necesario determinar los cuatro elementos de simetría molecular mostrados en la Figura 17.³⁹

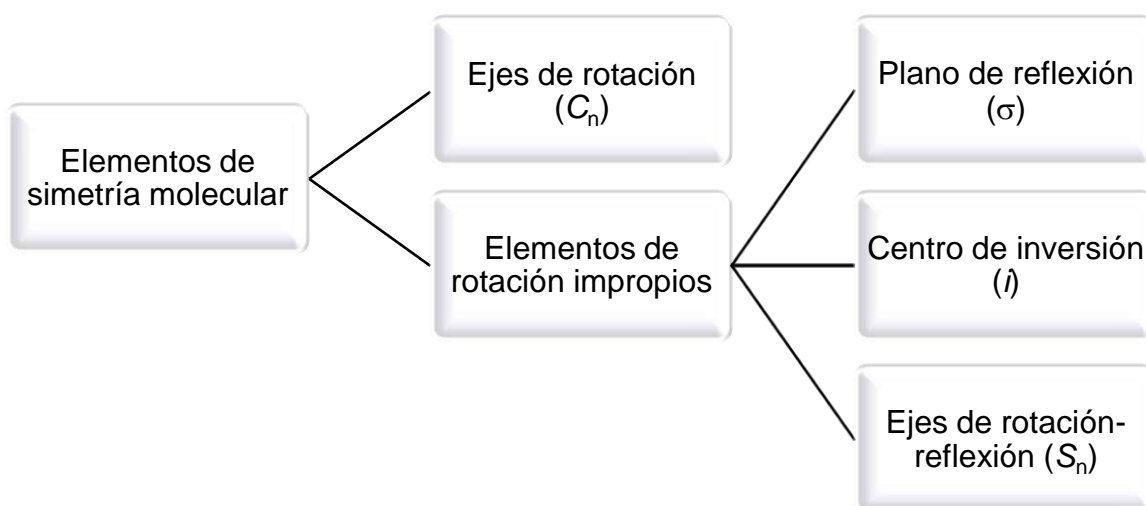


Figura 17. Elementos de simetría molecular

En este punto es importante señalar la diferencia entre los términos quiral y asimétrico.⁴⁰ Todas las moléculas quirales son disimétricas, esto significa que carecen de elementos de rotación impropios (σ , i y S_n). Sin embargo, una molécula disimétrica pudiera poseer uno o más C_n , lo que no ocasionaría que ambas imágenes especulares fueran superponibles (Figura 18).

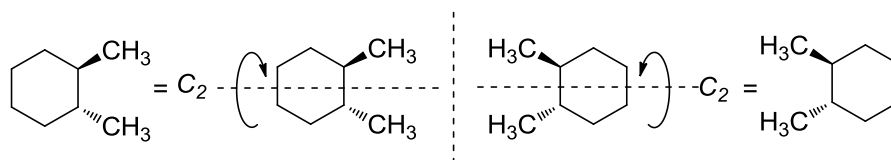


Figura 18. Ejemplos de moléculas disimétricas que aunque tienen un C_2 , no son superponibles

Por otro lado, una molécula asimétrica es una molécula quiral que no presenta elementos de rotación impropios ni C_n , es decir, no posee ningún elemento de simetría (Figura 19).

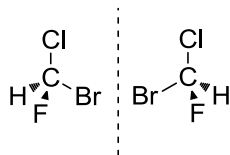


Figura 19. Ejemplo de una molécula asimétrica

A cada una de las imágenes especulares no superponibles de un compuesto quiral se le conoce como enantiómero (del griego *enántios* = opuesto, y *méros* = parte). Los enantiómeros presentan propiedades físicas y químicas idénticas, excepto en ambientes quirales. Así, la desviación del plano de la luz polarizada (determinada en un polarímetro) es una de las propiedades que permite distinguirlos, ya que cada enantiómero desvía la luz polarizada con la misma magnitud, pero en diferente dirección (+/-). Cabe señalar que las mezclas equimolares de dos enantiómeros (conocidas como mezclas racémicas o racematos) no mostrarán actividad óptica, debido a que el efecto en la rotación óptica de un enantiómero será cancelado por el otro.⁴¹

En la mayoría de las veces, la quiralidad en una molécula resulta de la presencia de un carbono tetraédrico con 4 sustituyentes diferentes, como en el caso de la Figura 19.⁴² Por este motivo se le conoce como centro estereogénico o específicamente carbono asimétrico o carbono estereogénico. Así, un centro estereogénico se define como "un átomo unido a varios grupos de tal naturaleza que el intercambio de dos grupos producirá un isómero con una disposición espacial distinta (estereoisómero)".⁴³

Cuando se tiene más de un carbono asimétrico en una molécula, pueden surgir los diastereoisómeros (o diastereómeros), los cuales se definen como estereoisómeros que no son imágenes especulares y que tampoco son superponibles (Figura 20). A diferencia de los enantiómeros, los diastereoisómeros presentan propiedades físicas y químicas distintas. Cabe señalar que los isómeros *cis* y *trans* de los alquenos se consideran también diastereómeros aunque no contengan centros estereogénicos.⁴⁰

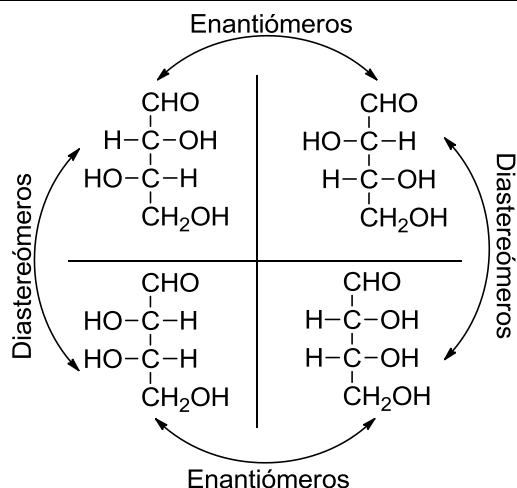


Figura 20. Relaciones entre enantiómeros y diastereómeros

Finalmente, cabe destacar que la quiralidad es una propiedad sumamente importante, porque las moléculas que constituyen a los organismos vivos están generalmente presentes como un solo enantiómero. A esta propiedad se le conoce como homoquiralidad.⁴⁴ Es así que tenemos proteínas constituidas exclusivamente por L-aminoácidos y polisacáridos constituidos mayoritariamente por D-monosacáridos.⁴⁵ Por consiguiente, los receptores biológicos, que son proteínas, son capaces de diferenciar compuestos enantioméricos debido a una discriminación diastereomérica. Debido a esto, los enantiómeros pueden tener diferentes respuestas biológicas (Figura 21):⁴⁶

1. Un enantiómero puede tener la actividad biológica mientras que el otro es inactivo.
2. Ambos enantiómeros pueden presentar el mismo comportamiento a nivel biológico.
3. Ambos enantiómeros producen la misma respuesta, pero en diferente magnitud.
4. Ambos enantiómeros producen efectos biológicos distintos.

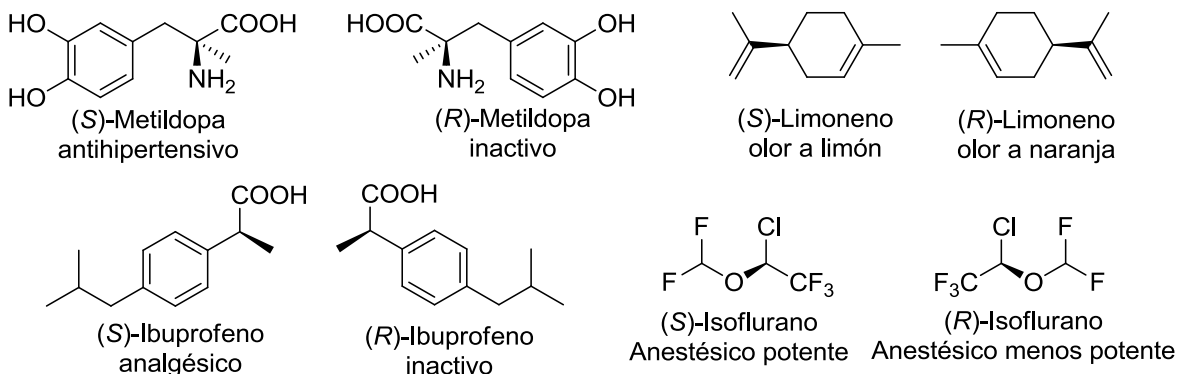


Figura 21. Pares de enantiómeros y sus respuestas biológicas

2.2. Aminoácidos

Los aminoácidos son moléculas orgánicas que poseen al menos un grupo amino y un grupo carboxílico. Estas moléculas pueden ser ramificadas y presentar otros grupos funcionales, como anillos aromáticos, heterociclos, grupos hidroxilo, etc. De acuerdo a esto, el número concebible de aminoácidos es prácticamente infinito. A pesar de esto, se cree que existen aproximadamente 500 aminoácidos en la naturaleza.⁴⁷ Sin embargo, de todos estos aminoácidos naturales, tan solo 20 son los que mayoritariamente se encuentran conformando las proteínas de todos los seres vivos. Estos 20 aminoácidos codificables exhiben dos características en común: todos son α -aminoácidos y todos son (S)-estereoisómeros (excepto la glicina que no es quiral y la cisteína que es (R)) como consecuencia de las reglas de secuencia de Cahn, Ingold y Prelog para compuestos quirales.⁴⁸ Por otro lado, los aminoácidos codificables se dividen en aminoácidos polares (Figura 22) y apolares (Figura 23), dependiendo de los sustituyentes que poseen.⁴⁹

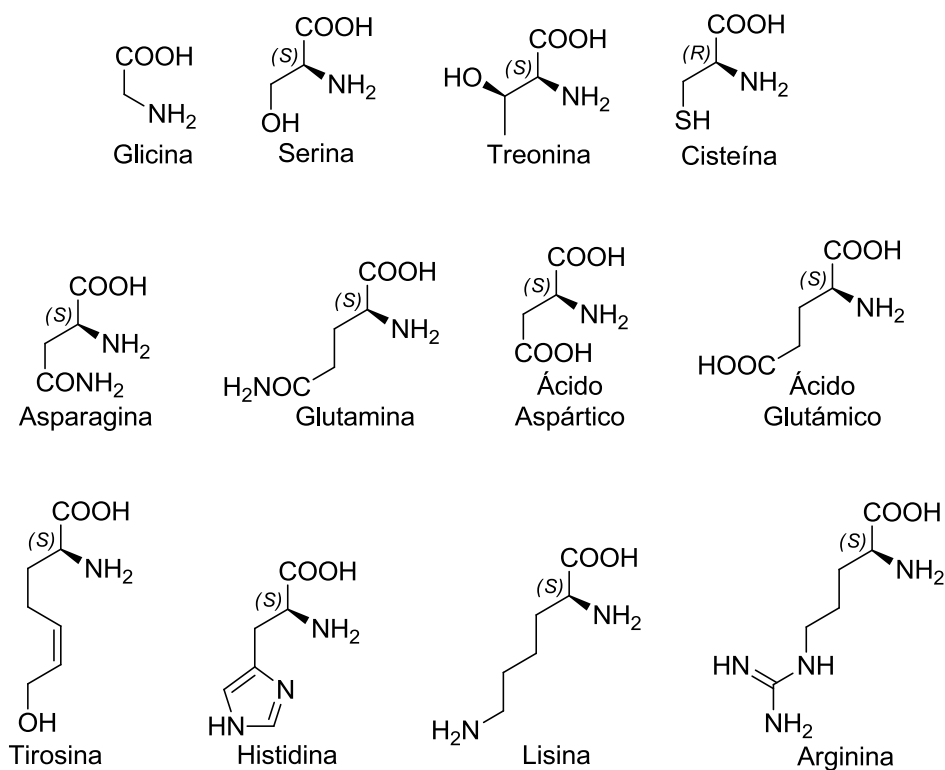


Figura 22. Aminoácidos polares

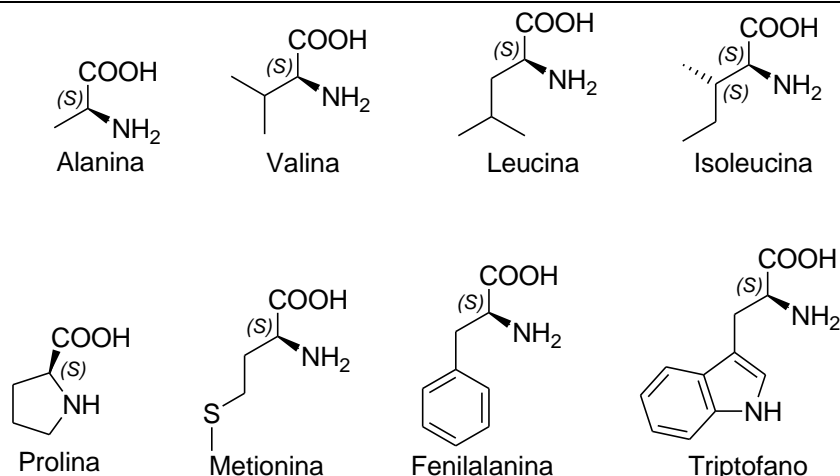


Figura 23. Aminoácidos apolares

Por otra parte, un α -aminoácido se refiere a que el grupo amino se encuentra en el carbono α al grupo carboxilo, o el C2 tomando la nomenclatura IUPAC.⁵⁰ En este aspecto, los aminoácidos pueden clasificarse en α , β o γ , dependiendo de la posición que ocupa el grupo amino respecto al grupo ácido (Figura 24).

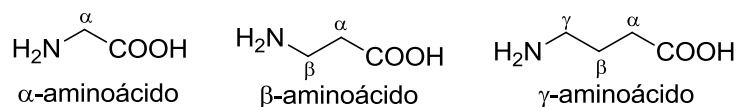


Figura 24. Clasificación de los aminoácidos por la posición del grupo amino

Debido a que los aminoácidos incorporan en su estructura un grupo amino (básico) y un grupo carboxilo (ácido), pueden actuar como donadores o aceptores de protones. En particular, el grupo carboxílico puede transferir su protón al grupo amino, a través de una reacción ácido-base intramolecular, y formar un zwitterión. La forma zwitteriónica es la más común en los aminoácidos en un valor de pH cercano al neutro. A valores bajos de pH predomina la forma catiónica, mientras que a valores altos de pH la forma aniónica es la más abundante. La forma neutra es prácticamente inexistente (Figura 25).⁴⁹

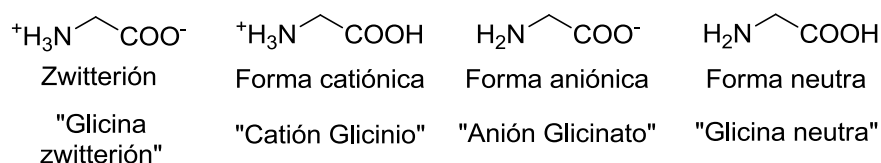


Figura 25. Formas iónicas de los aminoácidos

Los aminoácidos codificables son de una gran importancia biológica debido a que son los monómeros que constituyen a las proteínas. Estos aminoácidos se unen unos con otros mediante reacciones de condensación, formando un enlace peptídico, el cual es un enlace amida.⁵¹ Las moléculas formadas por la unión de dos aminoácidos se denominan dipéptidos; las que están formadas por tres aminoácidos se llaman tripéptidos, y así sucesivamente (Figura 26). A estas moléculas pequeñas se les conoce como oligopéptidos, mientras que a las cadenas más grandes se les llama polipéptidos. No existe un consenso sobre cuál es la frontera entre un oligo- y un polipéptido. Por otro lado, las proteínas son polipéptidos cuya estructura presenta plegamientos específicos, que dan lugar a funciones especiales.⁴⁹

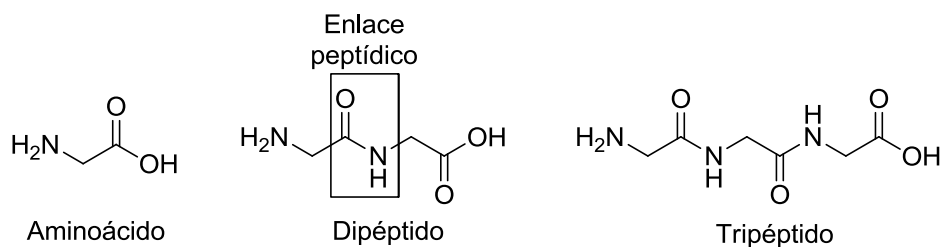
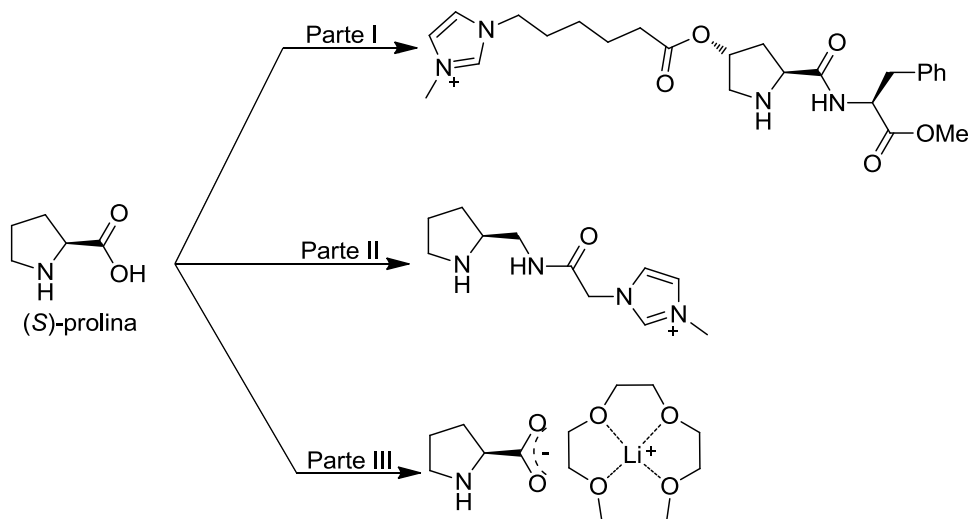


Figura 26. Enlace peptídico y relación entre un aminoácido y oligopéptidos

Finalmente, cabe señalar que la importancia de los aminoácidos utilizados en este trabajo de tesis, especialmente de la (*S*)-prolina, radica en que fueron empleados como materiales de partida (acervo de quiralidad, como se verá en la siguiente sección) para la preparación de los líquidos iónicos quirales usados como organocatalizadores (Esquema 3).



Esquema 3. Empleo de la (*S*)-prolina como acervo de quiralidad para la síntesis de líquidos iónicos quirales

2.3. Síntesis asimétrica

La síntesis asimétrica, también conocida como síntesis estereoselectiva, se define como una reacción química (o una secuencia de reacciones) en la cual se forman uno o más elementos nuevos de quiralidad en una molécula sustrato, lo que produce productos estereoméricos (enantioméricos o diastereoméricos) en diferentes cantidades.⁵²

Como se mencionó en la sección 2.1 de esta tesis, los enantiómeros dan lugar a un reconocimiento muy específico por parte de los receptores biológicos,⁴⁶ de ahí que surja la necesidad de llevar a cabo la obtención de sustancias quirales de alta pureza enantiomérica, en especial las moléculas del área farmacéutica y de alimentos.

Aunque el primer ejemplo de síntesis asimétrica fue llevado a cabo en 1889 por Fischer y Hirschberger,⁵³ esta área tuvo un lento desarrollo debido a las limitantes tecnológicas de la época, principalmente la imposibilidad de analizar la enantioselectividad de las reacciones. Fue hasta 1951 que se dio un gran impulso gracias a Bijvoet *et al.* quienes pudieron asignar la primera configuración absoluta de una molécula con ayuda de la cristalografía de rayos-X.⁵⁴ Posteriormente, en 1966, otra aportación definitiva fue hecha por Gil-Av y colaboradores, quienes reportaron la primera separación de enantiómeros por cromatografía de gases, lo cual permitió analizar la enantioselectividad de las reacciones asimétricas.⁵⁵ Es a partir de este momento que surge el desarrollo de diversas metodologías para llevar a cabo síntesis enantioselectivas, lo cual ha convertido este campo en un área cada vez más competitiva. En este contexto, existen 6 condiciones para que una síntesis asimétrica sea de utilidad práctica:⁵⁶

1. Debe ser muy selectiva ($\geq 85\%$).
2. El nuevo centro de quiralidad se debe separar limpiamente del resto de la molécula.
3. El agente quiral auxiliar se debe recuperar en un buen rendimiento y sin racemizarse.
4. El reactivo quiral auxiliar debe ser fácilmente accesible en alto exceso enantiomérico.
5. La reacción se debe realizar con buen rendimiento químico.
6. Es importante considerar la proporción entre agente auxiliar y producto con nuevo centro de quiralidad; por esta razón el mejor agente auxiliar quiral es un buen catalizador.

Las metodologías para llevar a cabo síntesis asimétrica son las siguientes:

- Síntesis empleando el acervo de quiralidad

El acervo de quiralidad consiste en productos naturales accesibles y que contengan centros asimétricos definidos, como materias primas. Estos

compuestos deben de tener un alto grado de pureza enantiomérica y poseer diversos grupos funcionales que permitan su transformación en otros compuestos de interés. De esta manera, los productos obtenidos a partir del acervo de quiralidad serán generalmente enantioméricamente puros.⁵⁷ El acervo de quiralidad es bastante diverso y abarca aminoácidos, hidroxiácidos, carbohidratos, terpenos y alcaloides (Figura 27).

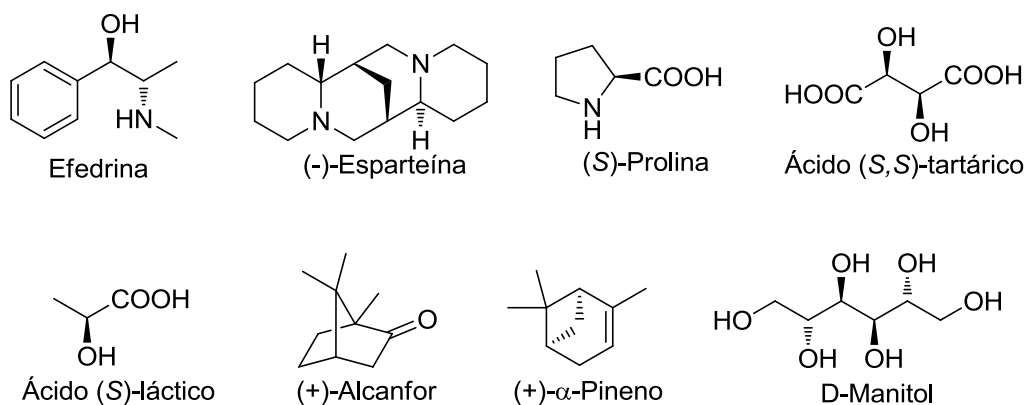


Figura 27. Compuestos que se emplean como acervo de quiralidad

- Síntesis asimétrica empleando auxiliares quirales

Los auxiliares quirales son compuestos enantioméricamente puros, que se unen a un sustrato a través de un grupo funcional y determinan el curso estereoquímico de una reacción. En la mayoría de los casos, el auxiliar quiral se introduce antes de la reacción estereoselectiva y se remueve después de esta.⁵⁸ A pesar del empleo de cantidades estequiométricas del auxiliar quiral y de los pasos adicionales de síntesis, es decir para su incorporación y para su remoción, este tipo de metodología sigue siendo muy empleada hoy en día debido a la confiabilidad con la que se puede generalmente predecir la estereoquímica de los productos. Así, se ha desarrollado una amplia variedad de auxiliares quirales, que pueden ser removidos fácilmente de los productos diastereoméricos. En la Figura 28 se muestran algunos auxiliares quirales que son accesibles comercialmente y muy utilizados.

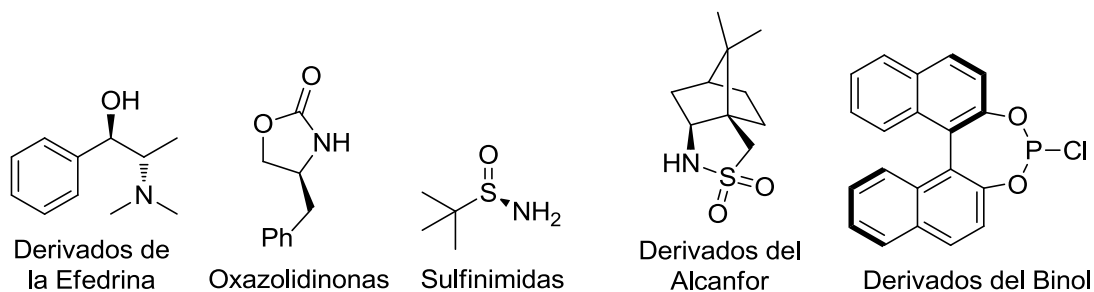


Figura 28. Compuestos empleados como auxiliares quirales

- Biocatálisis

Esta metodología emplea compuestos biológicos como catalizadores, abarcando desde enzimas hasta células vivas (bacterias y levaduras, principalmente), para llevar a cabo transformaciones químicas enantioselectivas. Esta estrategia tiene la ventaja de generar productos enantiopuros mediante condiciones de reacción suaves.⁵⁹ Sin embargo, la alta especificidad de los agentes biológicos puede ser también un problema, ya que requieren ciertas condiciones de operación y sustratos muy específicos.

- Catálisis organometálica asimétrica

También conocida como catálisis organometálica enantioselectiva, este tipo de metodología consiste en el empleo de compuestos de coordinación quirales como catalizadores. Presenta la ventaja de que la relación producto quiral/catalizador quiral es muy alta, por lo que cada molécula de catalizador induce la formación enantioselectiva de cientos o miles de moléculas quirales.⁶⁰ La quiralidad del catalizador proviene del ligando quiral, siendo la parte más importante en el diseño del catalizador. Así, algunos de ellos se han denominado ligandos privilegiados, debido a que son versátiles en una amplia gama de reacciones (Figura 29).⁶¹

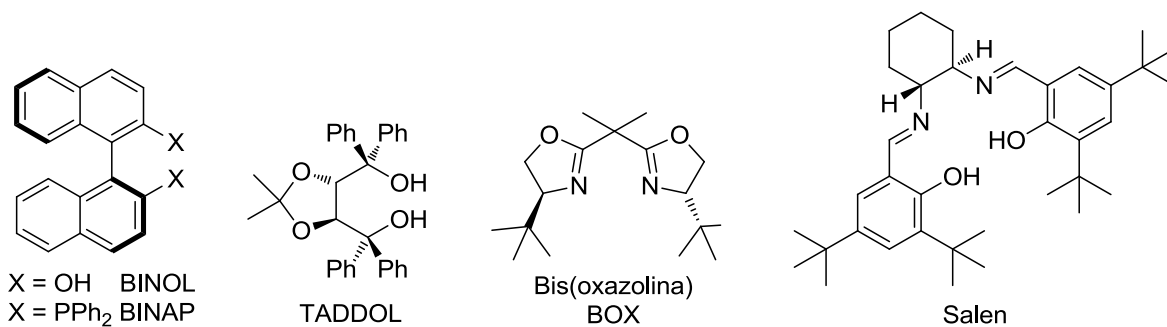


Figura 29. Ligandos privilegiados en catálisis asimétrica

- Organocatálisis asimétrica

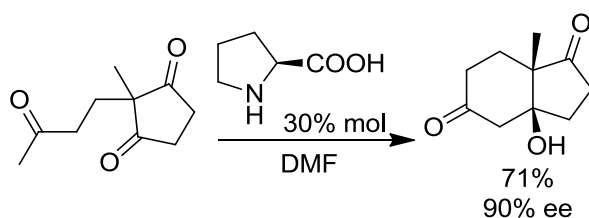
Esta metodología, tema central de este trabajo de tesis, consiste en llevar a cabo una reacción catalizada por moléculas orgánicas quirales, en ausencia de metales. Se discutirá con mayor profundidad en la sección siguiente.

2.4. Organocatálisis

La organocatálisis se define como “la aceleración de una reacción química a través de la adición de una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico (organocatalizador), que no contiene un átomo metálico”.⁶² Cuando el organocatalizador es quiral y presenta la característica de generar mayoritariamente un estereoisómero del producto, se le denomina organocatálisis estereoselectiva. La organocatálisis es un área particular de la catálisis, que también incluye la catálisis a través de complejos metálicos quirales y la biocatálisis (ver arriba). Cabe destacar que los organocatalizadores presentan ventajas muy significativas, como son:⁶³

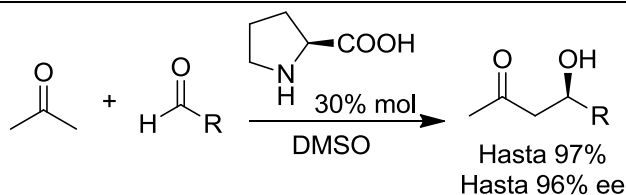
- Alta estabilidad hacia el agua y el oxígeno, característica que la mayoría de los catalizadores organometálicos carecen.
- Usualmente son fáciles de preparar (suelen provenir del acervo de quiralidad) y de manejar (no requieren de tratamientos especiales como las enzimas).
- Presentan menor toxicidad que los catalizadores organometálicos. Por ello, son atractivos para la preparación de fármacos y alimentos.

Aunque la organocatálisis es un área de la química con menos de veinte años de edad, sus raíces datan del año 1896, cuando Emil Knoevenagel encontró que aminas primarias y secundarias eran capaces de catalizar la condensación aldólica de β -cetoésteres o malonatos con aldehídos y cetonas. Años después, en 1910, Dakin llevó el trabajo de Knoevenagel un paso más allá, reportando que los aminoácidos primarios, como aminas primarias, eran capaces también de catalizar la condensación de Knoevenagel.⁶⁴ Posteriormente, en la década de los setenta, Hajos, Parrish, Wiechert, Eder y Sauer reportaron simultáneamente la reacción aldólica intramolecular enantioselectiva catalizada por la (S)-prolina, reacción que lleva su nombre (Esquema 4).⁶⁵



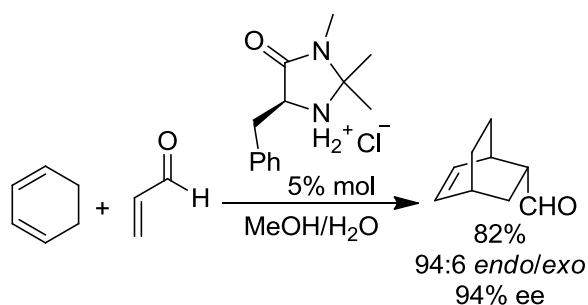
Esquema 4. Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert

A pesar de estos estudios, fue hasta el año 2000 que nació formalmente la organocatálisis asimétrica con el trabajo de List, Lerner y Barbas, quienes demostraron el uso de la (S)-prolina como catalizador para la reacción aldólica intermolecular vía enamina (Esquema 5).⁶⁶



Esquema 5. Reacción aldólica intermolecular catalizada por (S)-prolina

Casi al mismo tiempo, MacMillan *et al.* publicaron un trabajo donde describieron la reacción de Diels-Alder estereoselectiva catalizada por imidazolidinonas quirales (Esquema 6).⁶⁷



Esquema 6. Reacción de Diels-Alder organocatalizada por imidazolidinonas

De esta manera, el trabajo de List, Lerner y Barbas demostró la versatilidad de la reacción de Hajos-Parrish,⁶⁶ mientras que el de MacMillan dio visibilidad a la organocatálisis, presentando los beneficios de esta nueva área. A partir de entonces, el área de la organocatálisis ha continuado creciendo y desarrollándose rápidamente en el campo de la química orgánica y en especial de la síntesis asimétrica.

Algo muy interesante de los organocatalizadores es que se pueden considerar como una versión simplificada de las enzimas, tanto en su estructura como en su mecanismo.⁶⁸ Existen dos tipos de organocatálisis, cada uno definido por el tipo de interacción entre el catalizador y el sustrato: la organocatálisis covalente y la no covalente.⁶⁹ Dentro de estos tipos de organocatálisis, encontramos diversos modos de activación: catálisis vía enamina, vía ión iminio, catálisis SOMO, vía enlace de hidrógeno y catálisis por contraión (Figura 30).⁶³ Cuando un catalizador puede activar un sustrato empleando tanto una interacción covalente como una no covalente, se dice que es un catalizador bifuncional o de doble activación.

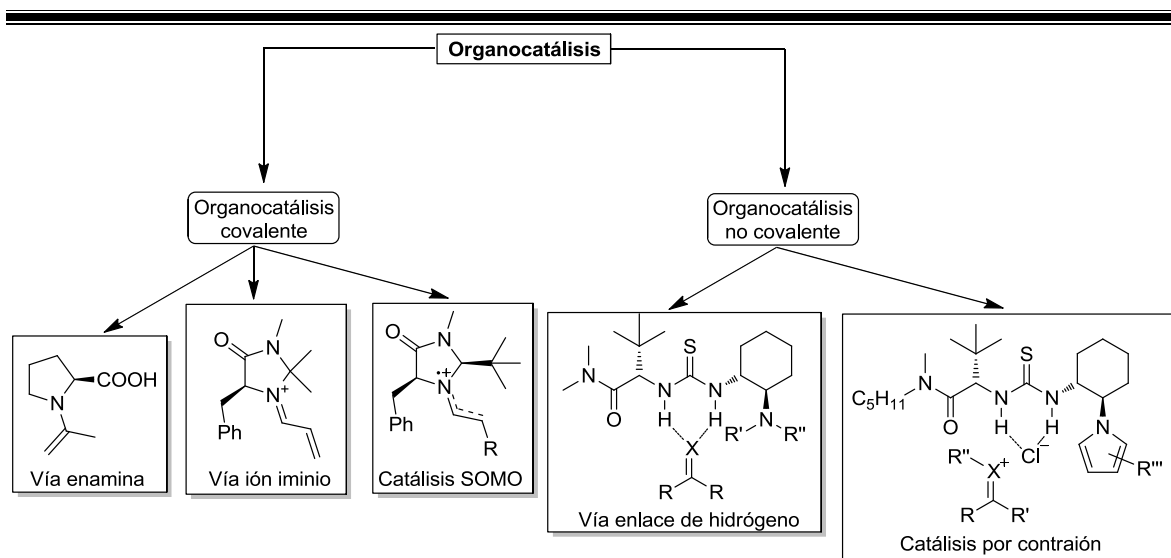
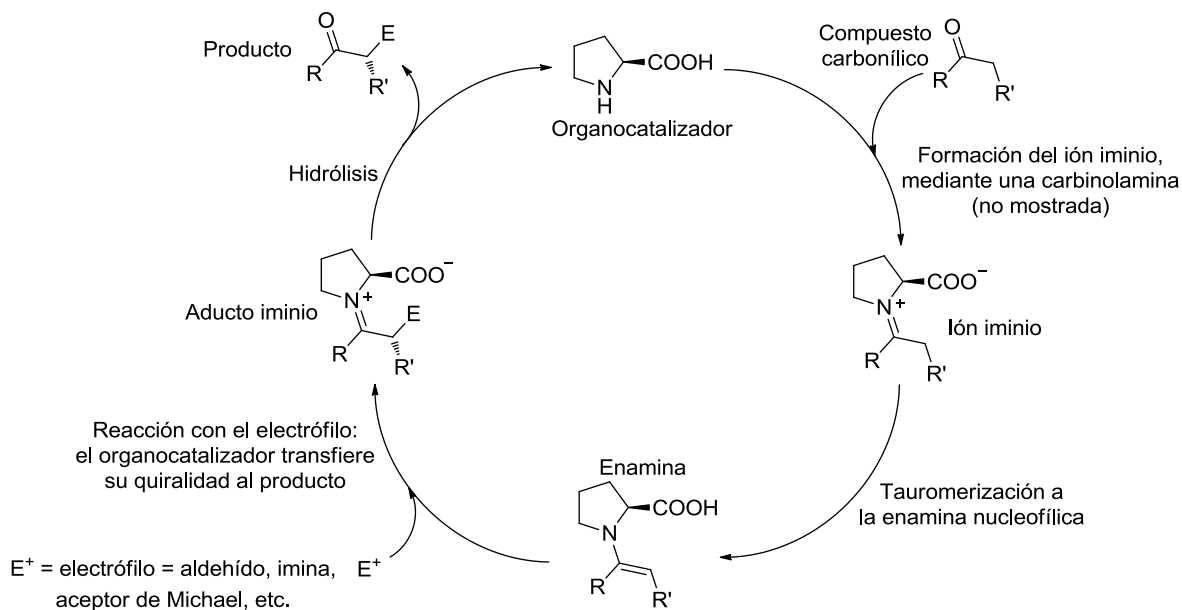


Figura 30. Tipos de organocatálisis y los diferentes modos de activación

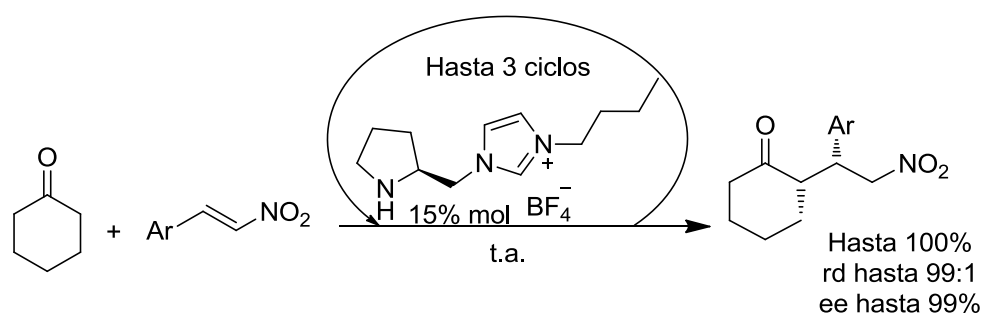
El modo de activación más estudiado y más pertinente en este trabajo de tesis, es la activación vía enamina. El mecanismo general es el siguiente: el organocatalizador, usualmente una amina primaria o secundaria, reacciona con un compuesto carbonílico para formar un ión iminio, a través de una carbinolamina, el cual se tautomeriza a una enamina. Esta enamina, formada en cantidades subestequiométricas, puede reaccionar con una amplia gama de sustratos electrofílicos, incluyendo aldehídos, iminas, aceptores de Michael y halogenuros de alquilo. Una vez formado el aducto iminio, este sufre una hidrólisis para liberar el producto y regenerar el organocatalizador (Esquema 7).⁷⁰



Esquema 7. Mecanismo general de la organocatálisis vía enamina

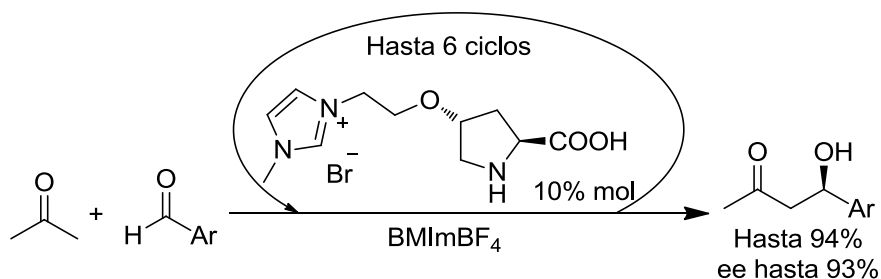
2.5. Líquidos iónicos quirales en organocatálisis asimétrica

Como se mencionó en la introducción (sección 1.3), la primera inducción quiral llevada a cabo con LIs se realizó en el año 2004.³⁷ En ese primer reporte, el CIL se empleó como un disolvente quiral y no propiamente como un organocatalizador. Dos años después, inspirados por los trabajos en organocatálisis llevados a cabo con la (*S*)-prolina y derivados, el grupo de Luo y Cheng desarrolló el primer CIL como organocatalizador, para la reacción de Michael asimétrica entre ciclohexanona y nitroestirenos.⁷¹ Además de esto, demostraron que este organocatalizador podía reciclarse hasta tres veces sin mostrar una pérdida en el rendimiento y estereoselectividad del producto (Esquema 8).



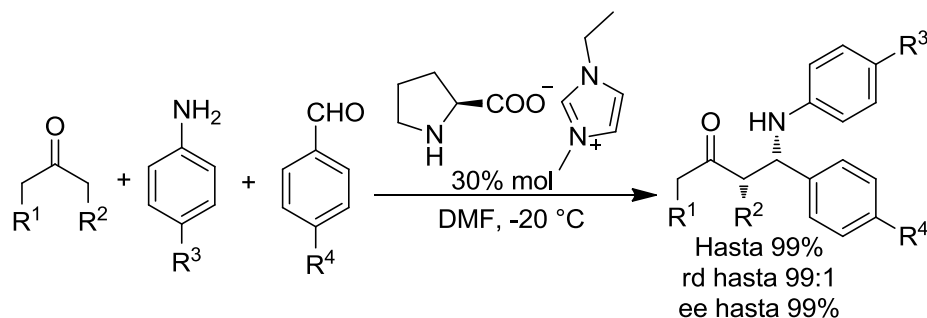
Esquema 8. Primera reacción organocatalizada por un CIL

Es así como el área de la organocatálisis con CILs emergió, impulsada por las ventajas que presentan estos compuestos como organocatalizadores: altamente selectivos, reusables y además, que se pueden emplear en una amplia gama de disolventes o en ausencia de ellos. Debido a esto, no es de extrañar que los CILs se hayan empleado en una gran variedad de reacciones asimétricas. Así, en el año 2007, se desarrolló el primer CIL como organocatalizador para la reacción aldólica asimétrica, empleando BMImBF₄ como disolvente. Este sistema organocatalítico pudo utilizarse hasta seis veces, manteniéndose prácticamente constante la enantioselectividad del proceso y con solo una ligera disminución en el rendimiento del producto en cada ciclo (Esquema 9).⁷²



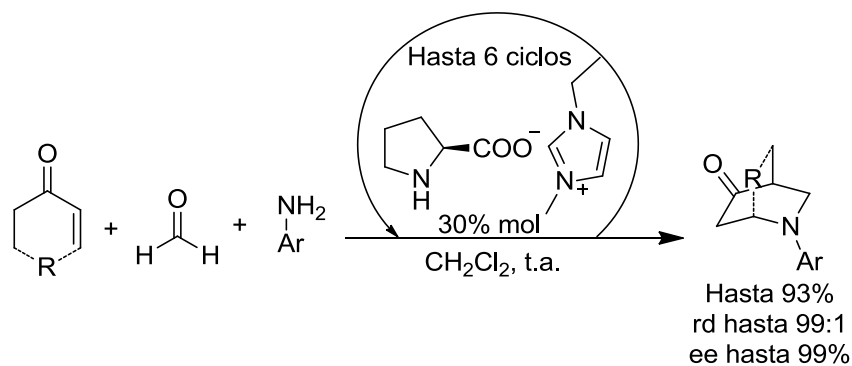
Esquema 9. Primera reacción aldólica organocatalizada por un CIL

Otra ejemplo interesante es la reacción de Mannich, la cual en su versión asimétrica, y “one-pot”, fue catalizada por un CIL, el (S)-prolinato de 1-etil-3-metilimidazolio. Con este organocatalizador se obtuvieron muy altos rendimientos y estereoselectividad, siendo el único inconveniente que no pudo ser reciclado por emplear DMF como disolvente (Esquema 10).⁷³



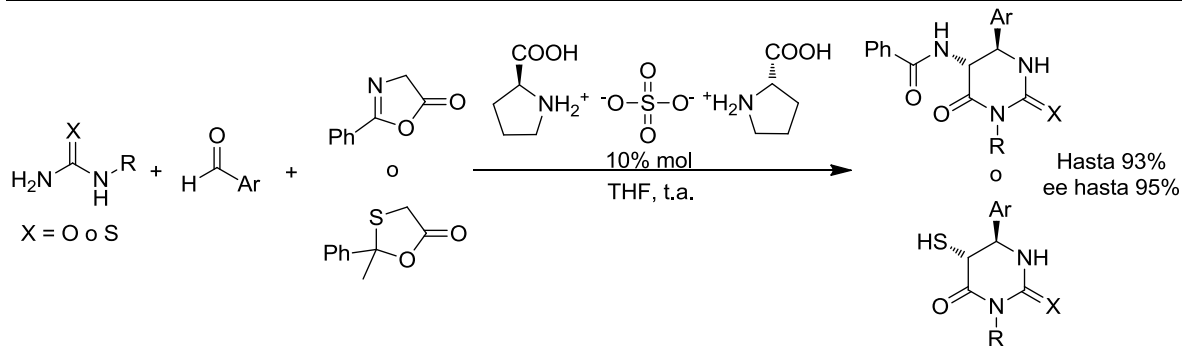
Esquema 10. Reacción de Mannich one-pot organocatalizada por un CIL

Este mismo CIL se empleó para llevar a cabo una transformación bastante distinta: la reacción aza Diels-Alder. A diferencia del ejemplo anterior, este se llevó a cabo en un disolvente apolar y por ello, el CIL pudo reutilizarse hasta 6 ciclos, observándose solo una pequeña disminución en la enantioselectividad de la reacción. Asimismo, se obtuvieron excelentes rendimientos y estereoselectividad, lo que demuestra que los CILs pueden ser también versátiles en las reacciones que pueden catalizar (Esquema 11).⁷⁴



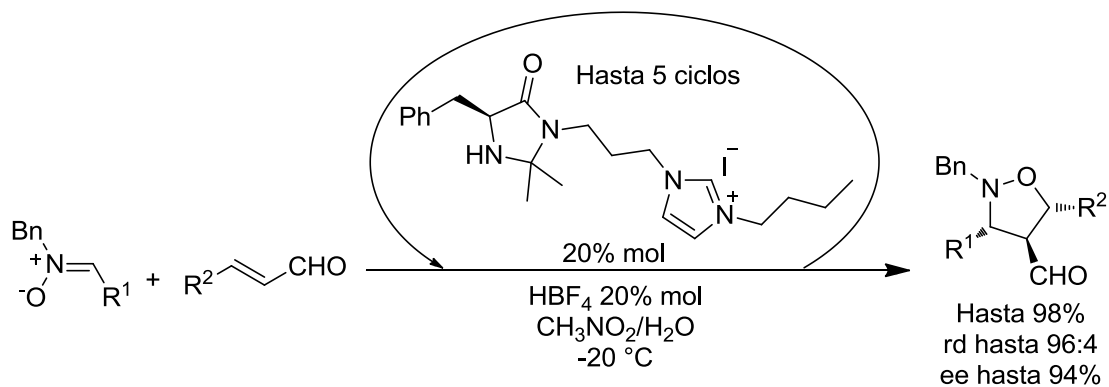
Esquema 11. Reacción aza Diels-Alder organocatalizada por un CIL

En este contexto, la reacción multicomponente de Biginelli permite acceder a compuestos heterocíclicos con actividad farmacológica, principalmente antihipertensiva, por lo cual existe un gran interés en obtener estos productos con una alta pureza enantiomérica. Tal es así que el CIL sulfato de (S)-prolinio, un PIL de muy bajo costo, sintetizado mediante la neutralización de dos moléculas de (S)-prolina con ácido sulfúrico, sirvió de organocatalizador para este proceso. Como sustratos se utilizaron dos diferentes compuestos carbonílicos, además de emplear ureas/tioureas, por lo cual se obtuvieron una amplia variedad de productos con excelentes rendimientos y enantioselectividad (Esquema 12).⁷⁵



Esquema 12. Reacción de Biginelli organocatalizada por un CIL de bajo costo

Hasta este momento, todos los CILs que se han mostrado son derivados de la (S)-prolina. Sin embargo, pueden obtenerse CILs derivados de otros compuestos importantes para acceder a diferentes reactividades. Tal es el caso del CIL derivado de la imidazolidinona de MacMillan, el cual se empleó como organocatalizador en una cicloadición 1,3-dipolar entre nitronas y enales. Se obtuvieron como productos isoxazolidinas con tres centros de quiralidad con buenos rendimientos y muy buenas estereoselectividades. Además, el organocatalizador pudo reutilizarse hasta cinco veces mostrando solo una pequeña disminución en el rendimiento y enantioselectividad de los productos (Esquema 13).⁷⁶



Esquema 13. Cicloadición 1,3-dipolar organocatalizada por un CIL derivado de imidazolidinona

Como se aprecia, los CILs son compuestos altamente versátiles que pueden servir como organocatalizadores en diversas reacciones asimétricas. Esto se debe a que son compuestos “de diseño”, por lo cual pueden sintetizarse para poder acceder a la estructura y reactividad deseada, lo cual los convierte en compuestos muy interesantes y por tal motivo fueron objeto de estudio en este trabajo de tesis.

3. Objetivos

3.1 Objetivos generales

Diseñar y sintetizar líquidos iónicos quirales a partir de materias primas renovables y enantiopuras, como son los aminoácidos. Posteriormente, evaluar su desempeño como organocatalizadores quirales en las reacciones aldólica, de Michael y la reacción en cascada Michael-aldólica.

3.2 . Objetivos particulares

Parte I. Diseñar y sintetizar líquidos iónicos quirales soportando el dipéptido (2*S*,4*R*)-Hyp-(*S*)-Phe-OMe en un fragmento de imidazolio, mediante el uso de espaciadores hidrocarbonados de dos longitudes distintas. Posteriormente, evaluar estos líquidos iónicos como organocatalizadores reciclables en la reacción aldólica asimétrica en agua.

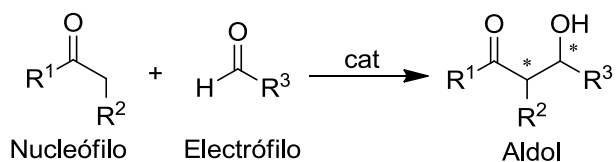
Parte II. Llevar a cabo la síntesis de líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados de (*S*)-prolinamina, de manera que sean aptos para catalizar la reacción asimétrica de Michael. Estos catalizadores serán más pequeños y de menor peso que los diseñados en la Parte I, además de ser reciclables y de ser capaces de catalizar una reacción cascada: la reacción en cascada Michael-aldólica enantioselectiva.

Parte III. Emplear por primera vez los líquidos iónicos solvato como aditivos en la reacción aldólica asimétrica catalizada por (*S*)-prolina, con la finalidad de crear una catálisis cooperativa de alta eficacia.

4. Parte I. Síntesis de líquidos iónicos de imidazolio derivados del dipéptido (2*S*,4*R*)-Hyp-(*S*)-Phe-OMe y su aplicación como organocatalizadores reciclables para la reacción aldólica asimétrica en agua

4.1. Antecedentes de la reacción aldólica asimétrica organocatalizada

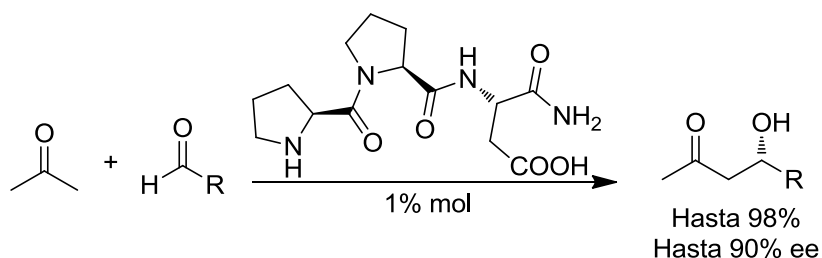
La reacción aldólica es uno de los métodos más importantes para la formación de enlaces C-C en los compuestos orgánicos. Tiene la particularidad de que emplea dos compuestos carbonílicos como materias primas, permite la formación de un grupo hidroxilo y hasta dos nuevos centros estereogénicos en la nueva molécula. Normalmente, uno de los compuestos es una cetona, la cual funciona como nucleófilo, mientras que el otro un aldehído, el cual funge como electrófilo (Esquema 14).⁷⁷



Esquema 14. Reacción aldólica organocatalizada

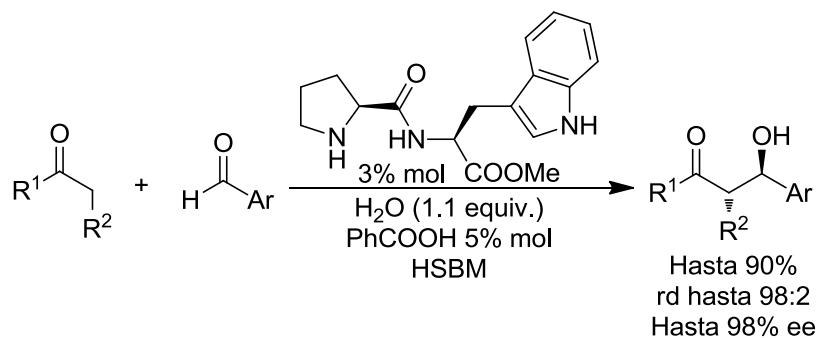
Como se mencionó anteriormente (sección 2.4), aunque la primera reacción aldólica asimétrica organocatalizada, fue la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert,⁶⁵ fue realmente con la reacción aldólica asimétrica reportada por List, Lerner y Barbas que surge la organocatálisis asimétrica.⁶⁶ A partir de este momento, diversas publicaciones surgieron para llevar la organocatálisis a otro nivel, siendo la reacción aldólica uno de los mayores objetos de estudio en esta área.⁷⁸

A pesar de que la prolina es un organocatalizador emblemático para la reacción aldólica asimétrica, presenta ciertas desventajas: es muy poco soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos debido a su alta polaridad, y además es requerida en altas concentraciones debido a las reacciones colaterales parásitas que puede presentar en presencia de la enamina (por ejemplo, formación de oxazolidinona), lo cual limita su aplicabilidad.⁷⁹ Una manera de solucionar este problema consiste en sintetizar derivados de la prolina más lipofílicos, los cuales por ende, deben ser superiores a la prolina, tanto en rendimiento como en estereoselectividad, para justificar el coste sintético. Dentro de estos derivados se tienen a los péptidos de (*S*)-prolina, los cuales sirvieron para solucionar los inconvenientes inherentes a la prolina misma. Aunque los primeros péptidos utilizados como organocatalizadores fueron reportados en el año 2003,⁸⁰ fue hasta el año 2005 que el grupo de Wennemers desarrolló un péptido (tripéptido) catalíticamente superior a la (*S*)-prolina (Esquema 15).⁸¹



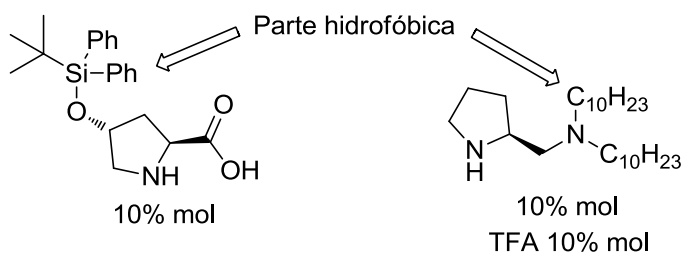
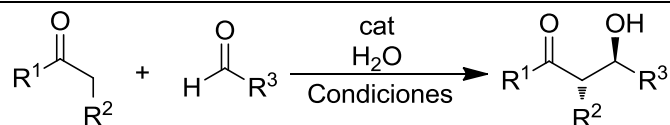
Esquema 15. Primer péptido catalíticamente superior a la (S)-prolina

Dentro del contexto del coste sintético, lo más adecuado es que el péptido que servirá como organocatalizador sea un dipéptido. Es por ello que Juaristi y colaboradores desarrollaron dipéptidos altamente eficientes, y que además, pueden ser empleados en condiciones libres de disolvente.⁸² Por si fuera poco, su eficiencia puede ser incrementada en presencia de 1.1 equivalentes de agua (Esquema 16).⁸³



Esquema 16. Dipéptido como un organocatalizador altamente eficiente

Por otra parte, además del diseño y uso de organocatalizadores más eficientes que la prolina, el empleo de disolventes acuosos es un objetivo muy deseable dentro del campo de estudio de la reacción aldólica, si es que no pueden conseguirse condiciones libres de disolvente, debido a que el agua es un disolvente con un bajo impacto ambiental.⁸⁴ Los primeros organocatalizadores funcionales en agua para la reacción aldólica asimétrica, fueron desarrollados simultáneamente por dos grupos en el año 2006.⁸⁵ Estos organocatalizadores derivados de la prolina tienen la característica en común de incorporar una parte hidrofóbica, lo que les permite interactuar tanto con los reactivos orgánicos como con el medio (Esquema 17). Cabe destacar que el agua además de haber servido como un medio de reacción inocuo, ayudó a incrementar el rendimiento y estereoselectividad de la reacción, lo cual aumenta el interés en desarrollar organocatalizadores eficientes en este medio.



Productos aldólicos:
Hasta 92%
rd hasta 95:5
ee hasta 99%

Productos aldólicos:
Hasta 99%
rd hasta 91:9
ee hasta 99%

Esquema 17. Primeros organocatalizadores para la reacción aldólica asimétrica en agua

Finalmente, en vista de que los LIs son sales orgánicas, que poseen un centro cargado y cadenas hidrocarbonadas, estos tienen las cualidades necesarias para desempeñarse como organocatalizadores asimétricos para la reacción aldólica en medios acuosos, como se verá a continuación.

4.2. Reacción aldólica organocatalizada por líquidos iónicos quirales

Dado que la reacción aldólica ha sido ampliamente estudiada, no es de extrañar que exista una gran variedad de CILs que permiten catalizar esta reacción. Como se mencionó en la sección 2.5, la primera reacción aldólica organocatalizada por CILs fue reportada en el año 2007.⁷² Desde entonces, se han sintetizado diversos CILs que catalizan la reacción aldólica de manera excepcional, tanto en condiciones libres de disolvente como en medios acuosos. Esto se debe a que los CILs son sales orgánicas que están formadas por tres partes principales: la parte activa o sitio catalítico, un espaciador hidrocarbonado y la parte iónica (Figura 31). Esto les permite exhibir diversas interacciones tanto con sustratos apolares como polares.

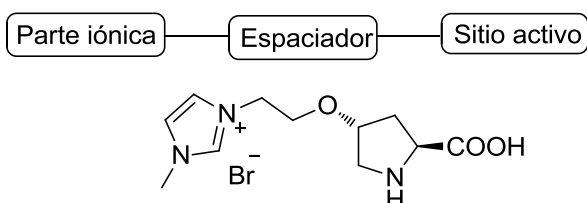
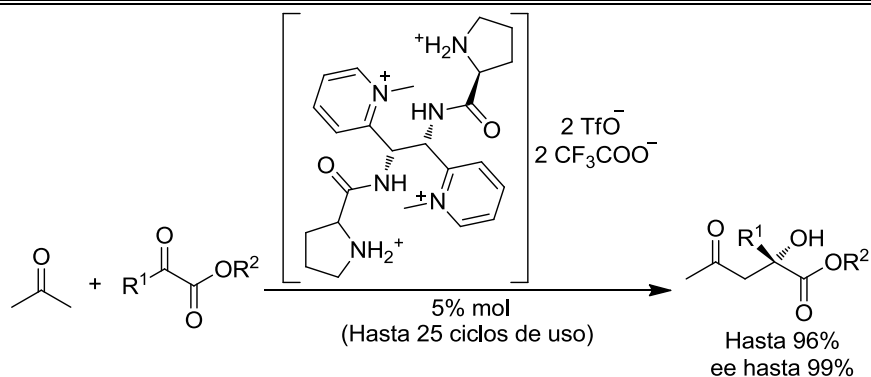


Figura 31. Estructura general de un CIL empleado como organocatalizador

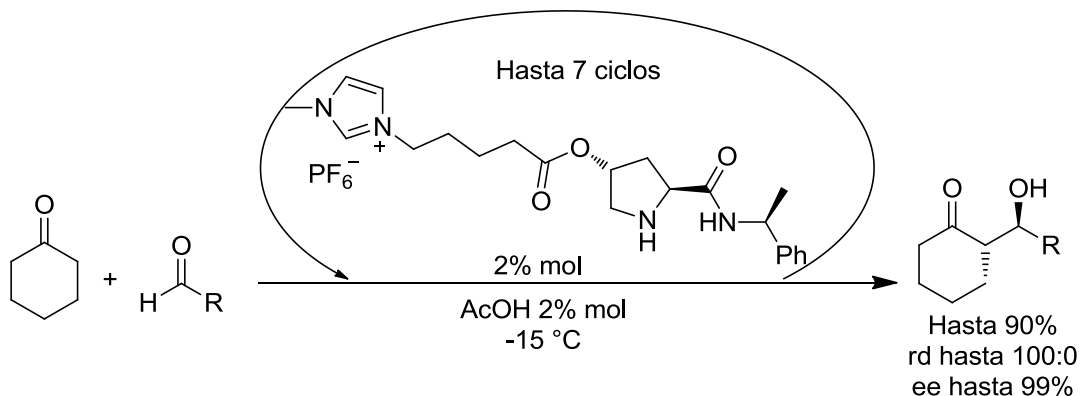
A continuación se mostrarán algunos ejemplos recientes de la literatura, describiendo CILs empleados como organocatalizadores en reacciones aldólicas asimétricas en condiciones libres de disolvente (“neat”).

En el año 2015, el grupo de Zlotin desarrolló un CIL de piridinio derivado de (S)-prolina que fue empleado para catalizar la reacción aldólica asimétrica entre acetona y diferentes cetoésteres, para obtener ceto-hidroxiésteres en condiciones libres de disolvente.⁸⁶ Cabe destacar que una sola carga de catalizador pudo reutilizarse hasta 25 veces, repitiendo la misma reacción o cambiando los sustratos, reteniendo la eficiencia catalítica (Esquema 18).



Esquema 18. CIL de piridinio empleado como organocatalizador en la síntesis asimétrica de ceto-hidroxiésteres

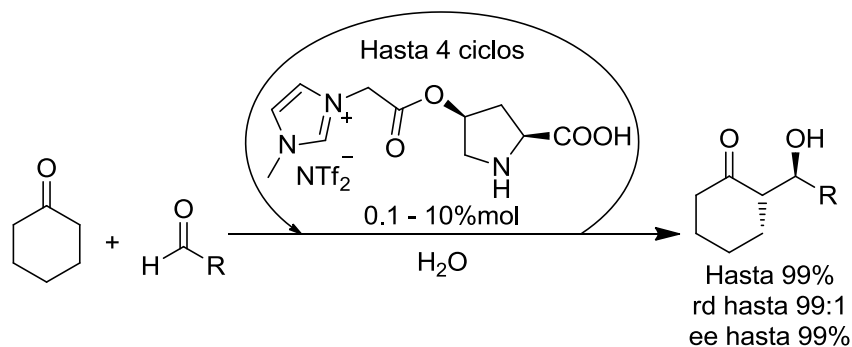
Posteriormente, en el año 2016, el grupo de Singh sintetizó un CIL de imidazolio para catalizar la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona y aldehídos aromáticos en ausencia de disolvente.⁸⁷ Este catalizador pudo ser reutilizado hasta 7 veces, con una sola carga de 2% mol, sin mostrar una pérdida tanto en rendimiento como en estereoselectividad (Esquema 19).



Esquema 19. Reacción aldólica asimétrica sin disolvente catalizada por CIL de imidazolio

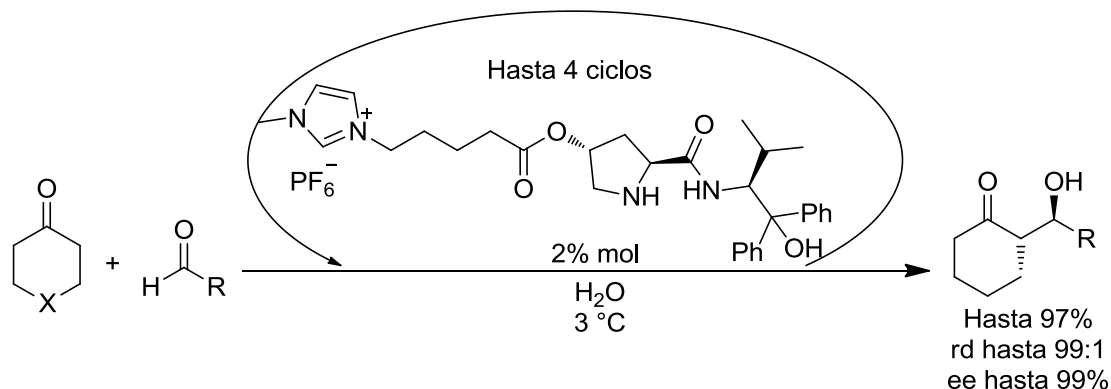
En cuanto a reacciones aldólicas asimétricas en medios acuosos catalizadas por CILs, existen también diversos reportes ya que como se mencionó en la sección anterior, el agua además de ser un disolvente con un bajo impacto ambiental, puede aumentar el rendimiento y estereoselectividad de la reacción aldólica. Además, el medio acuoso facilita el reciclaje de los CILs, ya que estos al ser sales permanecen disueltos en el agua, mientras que el producto crudo puede ser extraído con disolventes apolares para así purificarlo y reutilizar el medio acuoso con el organocatalizador.⁸⁸ Precisamente, dos años después de que se desarrollara el primer CIL para la reacción aldólica asimétrica, el grupo de

Trombini y Lombardo desarrolló una variante del CIL preparado por Zhou y Wang para ser empleado como organocatalizador en agua. Sorprendentemente, este organocatalizador pudo ser usado en una concentración de hasta 0.1% mol en algunos sustratos y pudo reciclarse hasta 4 veces sin mostrar una disminución en su eficiencia (Esquema 20).⁸⁹



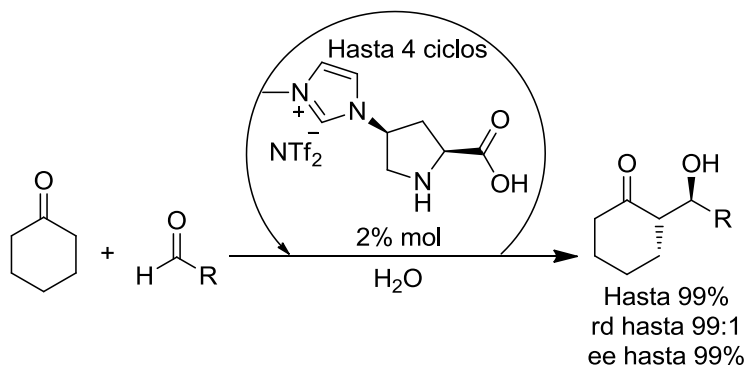
Esquema 20. Reacción aldólica asimétrica en agua catalizada por un CIL eficiente

El grupo de Zlotin también ha desarrollado diversos CILs altamente eficientes en medios acuosos. Uno de sus CILs más destacados es uno estructuralmente similar al desarrollado por Lombardo y Trombini, con la diferencia de tener un espaciador más grande y un fragmento de difenilvalinol unido a la prolina. Este organocatalizador dio excelentes resultados con diversas cicloalcanonas y aldehídos aromáticos, en una concentración de 2% mol. Además, pudo reciclarse hasta 4 veces sin presentar una pérdida en la estereoselectividad de la reacción (Esquema 21).⁹⁰



Esquema 21. CIL desarrollado por Zlotin *et al.* para la síntesis de aldoles enantiopuros

Finalmente, existen casos muy particulares de CILs que no incorporan un espaciador, como el desarrollado recientemente por Easwar, el cual básicamente es una prolina con un grupo imidazolio en la posición 4, de tal manera que solo se tiene un sitio activo y una parte iónica. Este organocatalizador mostró un excelente desempeño en la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona y aldehídos aromáticos. Además, pudo reciclarse hasta 4 veces sin perder eficiencia en la estereoselectividad (Esquema 22).⁹¹

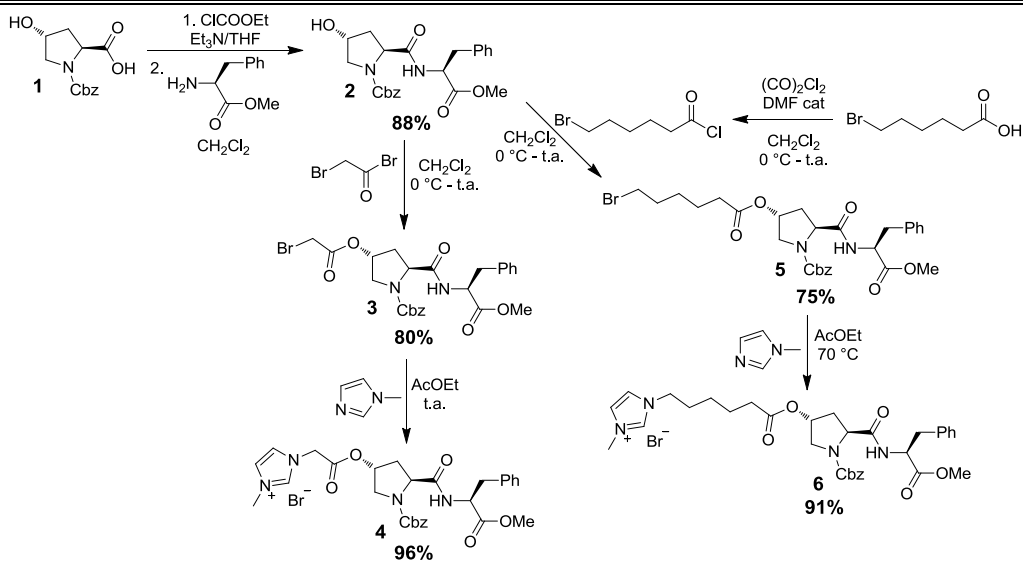


Esquema 22. CIL sin espaciador como organocatalizador para la reacción aldólica asimétrica en agua

4.3. Diseño y síntesis de los líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados del péptido (2*S*,4*R*)-Hyp-(*S*)-Phe-OMe

Tomando en cuenta los antecedentes, en esta parte del trabajo de tesis se decidió llevar a cabo la síntesis de CILs de imidazolio que presentaran un dipéptido como sitio activo, debido a que son excelentes organocatalizadores para la reacción aldólica asimétrica, por lo que nuestro diseño consistió en combinar uno de los mejores dipéptidos desarrollados en nuestro grupo: el dipéptido (*S*)-Pro-(*S*)-Phe-OMe,⁸² con un espaciador y un fragmento de imidazolio como parte iónica, siendo similares a los CILs desarrollados por Zlotin *et al.*⁹⁰ De esta manera, lo que buscábamos conseguir era un organocatalizador eficiente en la reacción aldólica asimétrica en un medio acuoso. Dado que la prolina no tiene un sitio extra de funcionalización, esta se cambió por la *trans*-4-hidroxirolina ((2*S*,4*R*)-Hyp) de tal manera que el espaciador pudiera anclarse a través del grupo hidroxilo. Por lo cual, los CILs que se presentan aquí son derivados del dipéptido (2*S*,4*R*)-Hyp-(*S*)-Phe-OMe. También, cabe señalar que decidimos que nuestros CILs tuvieran un espaciador de etanoilo o de hexanoilo, debido a que la mayoría de los CILs que funcionan como organocatalizadores para la reacción aldólica incorporan un espaciador de pentanoilo, por lo que nos darían mayor información acerca del efecto que la longitud pudiera tener.

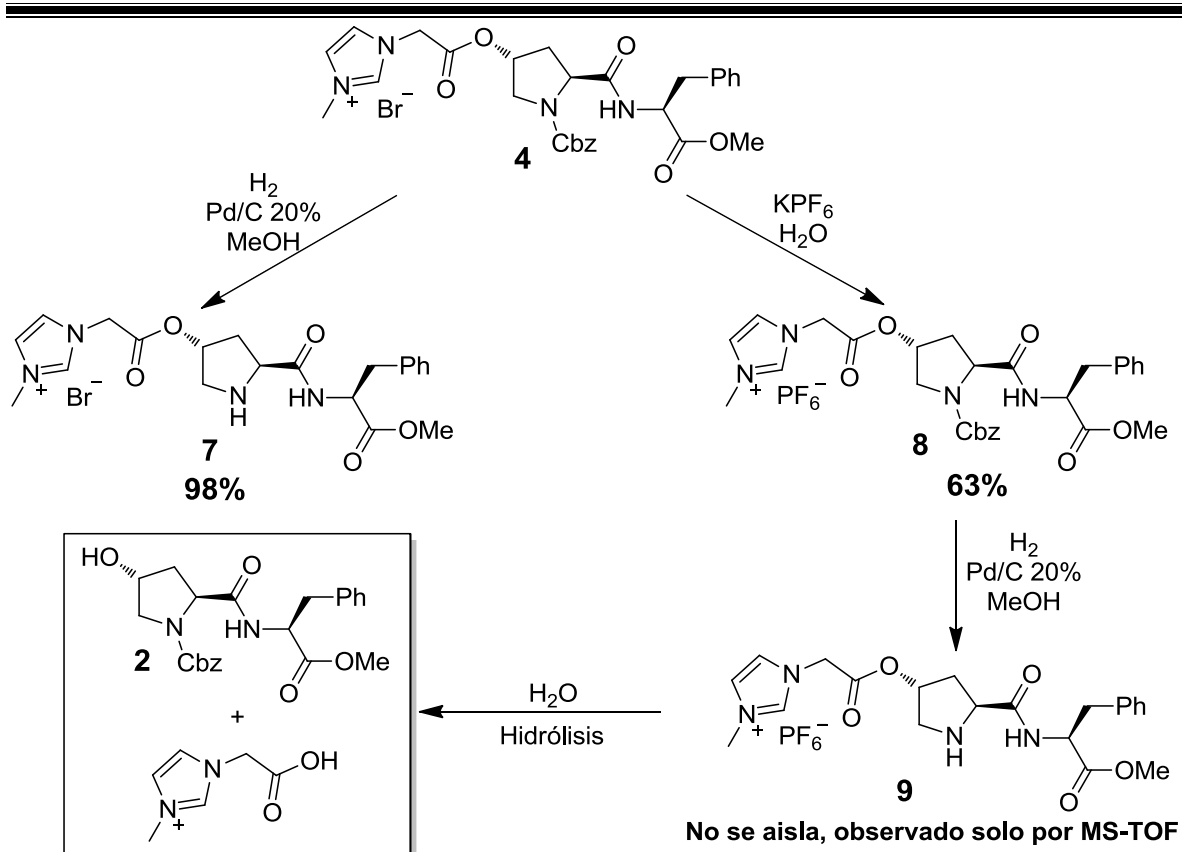
La ruta sintética seguida para la preparación de nuestros CILs se presenta en el Esquema 23: partiendo de la *trans*-hidroxirolina protegida con Cbz (compuesto **1**), ésta se hizo reaccionar con cloroformiato de etilo para formar un anhídrido carbónico mixto, el cual al ser una forma activada de un ácido carboxílico, permitió el acoplamiento con el éster metílico de la fenilalanina, para obtener el dipéptido **2**, con un 88% de rendimiento. El siguiente paso consistió en acoplar los espaciadores: por un lado, el dipéptido **2** se hizo reaccionar con bromuro de bromoacetilo para obtener así la bromoamida **3** en un 96% de rendimiento. Hecho esto, el compuesto **3** se hizo reaccionar con 1-metilimidazol para así obtener en 96% de rendimiento el compuesto **4**, el cual es el precursor de los CILs con espaciador de etanoilo. Por otra parte, tomando de nuevo el dipéptido **2**, pero ahora haciéndolo reaccionar con el cloruro de 6-bromohexanoilo (obtenido a partir del ácido 6-bromohexanoico en presencia de cloruro de oxalilo y DMF en cantidades catalíticas), se obtuvo la bromoamida **5** con un 75% de rendimiento. Posteriormente, el bromuro **5** se sometió a una reacción con 1-metilimidazol a 70 °C para dar el compuesto **6** en un 91%, el cual es el precursor de los CILs con el espaciador de hexanoilo.



Esquema 23. Ruta sintética seguida para la preparación de los precursores de los CILs con espaciador etanoilo y hexanoilo

Además de examinar el efecto de la longitud del espaciador, se decidió evaluar dos diferentes aniones para los CILs: el ión bromuro y el ión hexafluorofosfato. El uso de un anión de distinta naturaleza puede modificar drásticamente las propiedades del LI. En este caso, los iones halogenuro hacen que un LI sea hidrosoluble pero higroscópico, mientras que los aniones perfluorados le brindan al LI un carácter hidrofóbico.

Para llevar a cabo la preparación de los CILs con el espaciador de etanoilo, se siguió la ruta que se presenta en el Esquema 24. Tomando como material de partida el compuesto **4**, y luego de someterlo a una reacción de hidrogenólisis con Pd/C como catalizador, se logró obtener el CIL **7** en un 98% de rendimiento. Por otro lado, para poder obtener el CIL con el anión hexafluorofosfato, se trató el compuesto **4** con hexafluorofosfato de potasio para llevar a cabo una reacción de metátesis y así obtener el compuesto **8** en un 63% de rendimiento. Finalmente, el compuesto **8** se sometió a una hidrogenólisis para remover el grupo protector. Sin embargo, cuando se purificó la reacción se encontró que el producto era el dipéptido **2**.



Esquema 24. Ruta sintética seguida para la síntesis de los CILs con espaciador de etanoilo

Al llevar a cabo un análisis del crudo de la reacción por espectrometría de masas de alta resolución, se encontró que el CIL **9** sí se forma, aunque también se observaron las masas del dipéptido **2** y del fragmento de imidazolio con el espaciador, lo cual sugiere que el CIL sufre una hidrólisis por el grupo éster que soporta al dipéptido (Figura 32). Por otro lado, al analizar el CIL **7** por RMN y MS-TOF después de unos días, se comprobó que éste también sufre la misma descomposición. Con esta evidencia, creemos que la hidrólisis es provocada por el grupo imidazolio en posición α al éster, que actúa como grupo electroattractor volviendo más electrofílico al éster. Por este motivo, estos CILs son demasiado sensibles a la humedad y a la presencia de disolventes nucleofílicos, por lo que se descartaron para su evaluación en la reacción aldólica asimétrica en agua.

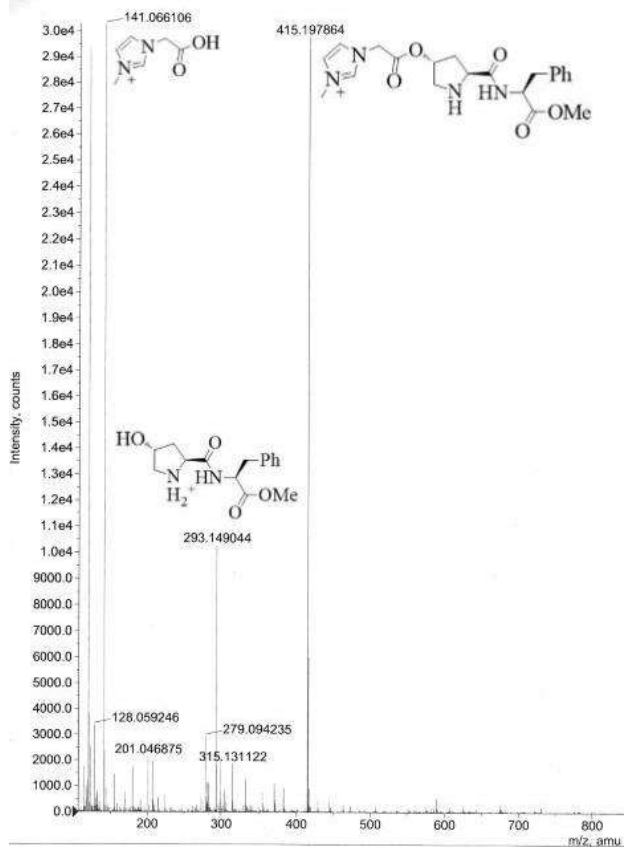
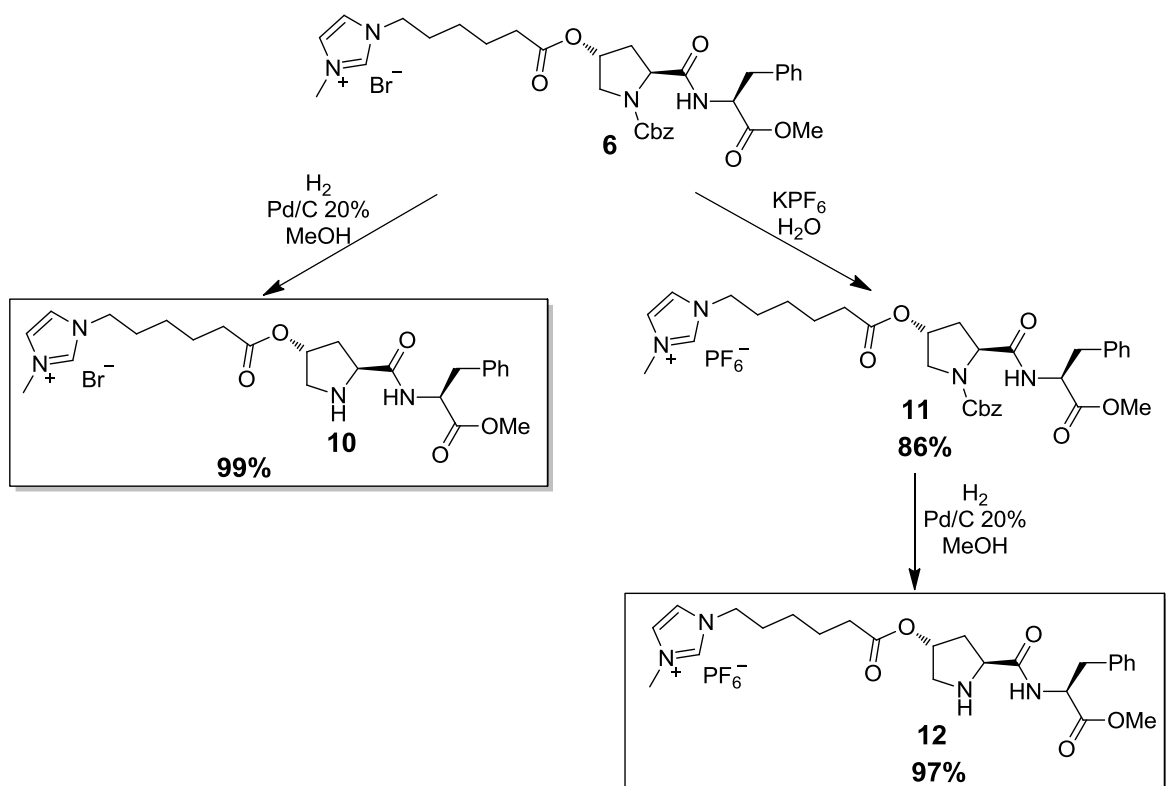


Figura 32. Espectro MS-TOF donde se muestra la hidrólisis del compuesto **10**

Para realizar la síntesis de los CILs con el espaciador de hexanoilo se llevaron a cabo las reacciones que se describen en el Esquema 25: partiendo del compuesto **6**, se le removió el grupo protector Cbz mediante hidrogenólisis, para obtener el CIL **10** en un 99% de rendimiento. Por otra parte, para acceder al derivado con hexafluorofosfato, se llevó a cabo un intercambio aniónico con hexafluorofosfato de potasio en medio acuoso. Se obtuvo el compuesto deseado **11** en 86% de rendimiento. Finalmente, el compuesto **11** se sometió a una hidrogenólisis con Pd/C, para así obtener el CIL **12** en un 97% de rendimiento. Los CILs **10** y **12**, a diferencia de los análogos **7** y **9**, resultaron completamente estables a la humedad del medio ambiente y a la presencia de otros disolventes nucleofílicos como metanol. Por ello, resultaron completamente aptos para ser evaluados en la reacción aldólica asimétrica en agua (ver abajo).



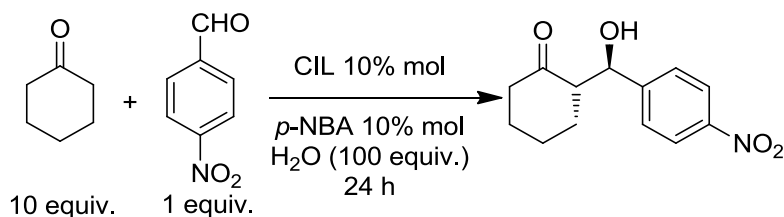
Esquema 25. Ruta sintética seguida para la síntesis de los CILs con espaciador de hexanoilo

4.4. Evaluación de los líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados del péptido (2*S*,4*R*)-Hyp-(*S*)-Phe-OMe en la reacción aldólica asimétrica

Primeramente, se evaluó el desempeño de los CILs **10** y **12** en la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído. En estas primeras pruebas se exploraron dos variables: la presencia de agua como disolvente y el uso de aditivo ácido, *p*-NBA (Tabla 1). Cuando se emplearon en condiciones sin disolvente y sin aditivo ácido, ambos CILs dieron rendimiento y estereoselectividad muy similares (Tabla 1, entradas 1 y 5). Cuando se añadió *p*-NBA se notó una diferencia en la eficiencia de ambos catalizadores: el CIL **12** mostró los mismos resultados, tanto en rendimiento como en estereoselectividad, que sin aditivo (Tabla 1, comparar entradas 5 y 6); mientras que el CIL **10** mantuvo su rendimiento y enantioselectividad, pero vio mermada drásticamente la diastereoselectividad (Tabla 1, entrada 2). Cuando se usó únicamente agua como disolvente, pero sin aditivo, con el CIL **10** el rendimiento disminuyó ligeramente aunque la estereoselectividad fue muy similar a la obtenida en condiciones sin disolvente y sin aditivo (Tabla 1, comparar entradas 1 y 3). Finalmente, cuando se empleó en conjunto aditivo ácido y agua como disolvente, se encontró evidencia de un efecto sinérgico. En el caso del CIL **10**, el rendimiento y diastereoselectividad fueron muy similares a los obtenidos en la prueba en ausencia de aditivo y disolvente, sin embargo la enantioselectividad se incrementó notablemente (Tabla 1, comparar entradas 1 y 4). Sin embargo, el CIL **12** mostró los mejores resultados, manteniendo un alto rendimiento de producto aldólico, aunado a que se mejoró drásticamente la estereoselectividad (Tabla 1, entrada 7). Por este motivo, el CIL **12** fue seleccionado para continuar la optimización de condiciones.

En este momento, se decidió establecer la cantidad óptima de CIL y de aditivo ácido. Dado que el aditivo y el catalizador tienden a trabajar en conjunto, se optó por mantenerlos en una relación 1:1. Considerando que en todas las pruebas anteriores se había usado un 10% mol de CIL, se decidió monitorear la magnitud del efecto al aumentar la cantidad de CIL y *p*-NBA a 15% mol (Tabla 2, entrada 3). Sin embargo, no se observó ningún beneficio respecto a usar 10% mol (Tabla 2, entrada 2). Cuando se emplearon 5% mol de ambos compuestos, se consiguió una ligera mejora en diastereoselectividad (Tabla 2, entrada 1), por lo cual, se concluyó que 5% mol es la cantidad óptima, tanto de CIL **12** como de *p*-NBA.

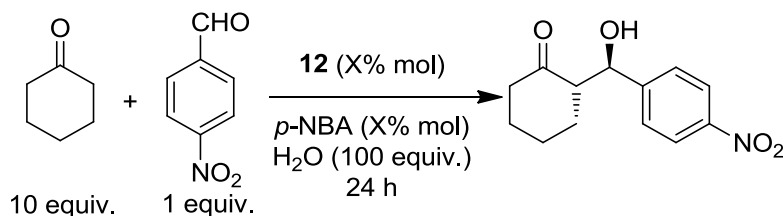
Tabla 1. Evaluación de los CILs **10** y **12** como organocatalizadores, utilizando agua como disolvente y *p*-NBA como aditivo ácido en la reacción aldólica asimétrica



entrada	CIL	agua	<i>p</i> -NBA	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	10	No	No	95	83:17	84:16
2	10	No	Si	96	54:46	80:20
3	10	Si	No	85	80:20	82:18
4	10	Si	Si	95	86:14	94:6
5	12	No	No	96	79:21	86:14
6	12	No	Si	95	74:26	88:12
7	12	Si	Si	95	93:7	94:6

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del aldol por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

Tabla 2. Evaluación de la cantidad óptima de CIL **12** y de *p*-NBA requerida para la reacción aldólica asimétrica

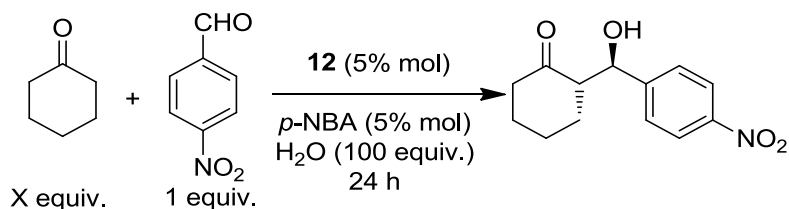


entrada	CIL 12 y <i>p</i> -NBA (% mol)	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	5	95	94:6	94:6
2	10	95	92:8	94:6
3	15	94	91:9	94:6

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del aldol por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

A continuación, se decidió evaluar la cantidad mínima óptima de ciclohexanona que podía emplearse (Tabla 3). Es importante señalar que la estereoselectividad de la reacción fue prácticamente constante e independiente de la cantidad de ciclohexanona. En cuanto al rendimiento, este empezó a disminuir por debajo de los 4 equivalentes (Tabla 3, entradas 1 y 2), por lo cual, esta cantidad de ciclohexanona fue seleccionada como la cantidad óptima (Tabla 3, entrada 3).

Tabla 3. Evaluación de la cantidad mínima requerida de ciclohexanona para la reacción aldólica asimétrica

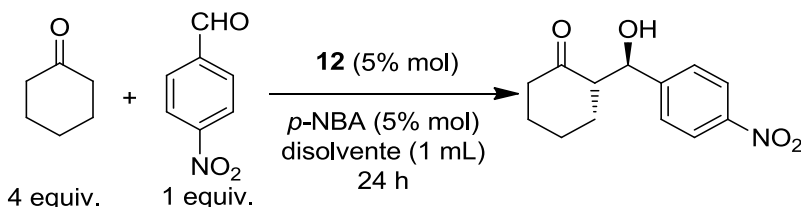


entrada	ciclohexanona (equiv.)	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	1	80	92:8	93:7
2	2	85	93:7	94:6
3	4	93	95:5	95:5
4	6	94	93:7	95:5
5	8	93	93:7	94:6
6	10	94	94:6	94:6

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del aldol por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

Aunque los resultados obtenidos al utilizar agua como disolvente habían sido bastante satisfactorios, se decidió estudiar el efecto que podrían tener otros disolventes en el desempeño de la reacción (Tabla 4). Se encontró que los disolventes orgánicos (polares, polares próticos y apolares) condujeron a resultados más pobres, tanto en rendimiento como en estereoselectividad (Tabla 4, comparar entradas 1 a 4 con entrada 6). En cuanto al uso de LIs como disolvente, se examinó el hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio (Tabla 4, entrada 6), encontrando que dio lugar al producto aldólico con el mismo rendimiento que el obtenido en agua (Tabla 4, comparar entradas 5 y 6). Sin embargo, la estereoselectividad disminuyó al nivel de la obtenida con disolventes orgánicos (Tabla 4, comparar entrada 5 con entradas 1 a 4). Finalmente, cuando se probó una solución saturada de cloruro de sodio en agua como disolvente (Tabla 4, entrada 7), se obtuvo una mejor estereoselectividad respecto a las obtenidas con compuestos orgánicos (Tabla 4, comparar entradas 1 a 5 con entrada 7), mas no superior a la obtenida con agua, por lo cual esta se mantuvo como el disolvente más adecuado (Tabla 4, comparar entradas 6 y 7).

Tabla 4. Evaluación de distintos disolvente en la reacción aldólica asimétrica

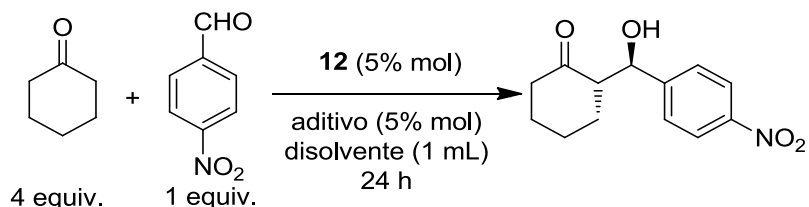


entrada	disolvente	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	MeOH	68	84:16	87:13
2	Tolueno	89	86:14	86:14
3	DMF	61	77:23	81:19
4	THF	85	84:16	82:18
5	BMIImPF ₆	92	83:17	78:22
6	Agua	93	95:5	95:5
7	Solución saturada de NaCl	75	90:10	94:6

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del aldol por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

Considerando que el aditivo ácido juega un papel crucial en el desempeño de la reacción aldólica, fue conveniente determinar el efecto que podían ejercer otros aditivos ácidos (Tabla 5). El ácido benzoico y salicílico dieron resultados muy similares en estereoselectividad comparados con el *p*-NBA, aunque con un rendimiento menor (Tabla 5, comparar entradas 1 y 3 con entrada 2). Por otro lado, con los ácidos acético y fórmico se encontraron estereoselectividades semejantes a las observadas con ácidos aromáticos aunque el producto aldol se obtuvo con menor rendimiento (Tabla 5, comparar entradas 4 y 5 con entradas 1 a 3). Con la finalidad de inducir un incremento en la estereoselectividad, se probaron también aditivos ácidos quirales, en este caso los dos enantiómeros del ácido mandélico (Tabla 5, entradas 6 y 7). Sin embargo, no se observaron cambios significativos, ni en rendimiento ni en estereoselectividad (Tabla 5, comparar entradas 6 y 7 con entradas 1 a 3). Por último, al probar un ácido más fuerte como aditivo, en particular el ácido oxálico, se encontró un rendimiento muy bajo acompañado también con la diastereoselectividad más baja observada en esta serie de experimentos (Tabla 5, entrada 8). Como conclusión de estos ensayos, se conservó el *p*-NBA como el aditivo ácido óptimo (Tabla 5, entrada 2).

Tabla 5. Evaluación de distintos aditivos ácidos en la reacción aldólica asimétrica

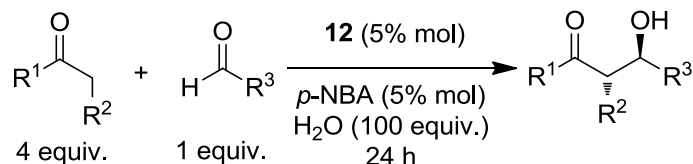


entrada	aditivo	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	Ácido benzoico	88	94:6	94:6
2	<i>p</i> -NBA	92	95:5	95:5
3	Ácido salicílico	86	94:6	94:6
4	Ácido acético	80	94:6	95:5
5	Ácido fórmico	75	94:6	95:5
6	Ácido (<i>S</i>)-mandélico	90	94:6	94:6
7	Ácido (<i>R</i>)-mandélico	91	94:6	93:7
8	Ácido oxálico	10	85:15	94:6

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del aldol por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

Habiendo optimizado los parámetros principales de la reacción, se decidió evaluar este sistema catalítico con diversas cetonas y aldehídos para comprobar el alcance de la reacción (Tabla 6). Cuando se empleó ciclohexanona ante diversos aldehídos aromáticos (Tabla 6, entradas 1 a 11), se obtuvieron estereoselectividades de buenas a excelentes (rd de 85:15 a 98:2 y re de 82:18 a 97:3). En cuanto a los rendimientos, estos fueron buenos en la mayoría de los casos, principalmente en los aldehídos aromáticos que contaban con grupos electroattractores (Tabla 6, entradas 2, 4, y 6 a 8). Por otro lado, los aldehídos neutros o con grupos electrodonadores dieron resultados que van de pobres a modestos (Tabla 6, entradas 1, 3, 5, y 9 a 11), esto debido a su reducida electrofilicidad. Respecto a la reacción de otras cetonas cíclicas con *p*-nitrobenzaldehído, la ciclopentanona procedió con buen rendimiento, pero con baja estereoselectividad (Tabla 6, entrada 12), mientras que la cicloheptanona dio el producto aldólico racémico y en bajo rendimiento, aunque la reacción procedió con una buena diastereoselectividad (Tabla 6, entrada 13). En cuanto a las cetonas alifáticas, la acetona dio un rendimiento y enantioselectividad moderados (Tabla 6, entrada 14), mientras que la hidroxiacetona dio un resultado muy pobre, con bajo rendimiento y sin estereoselectividad (Tabla 6, entrada 15). Finalmente, la acetofenona y la 2-pentanona no reaccionaron (Tabla 6, entradas 16 y 17).

Tabla 6. Evaluación de diversos sustratos en la reacción aldólica asimétrica

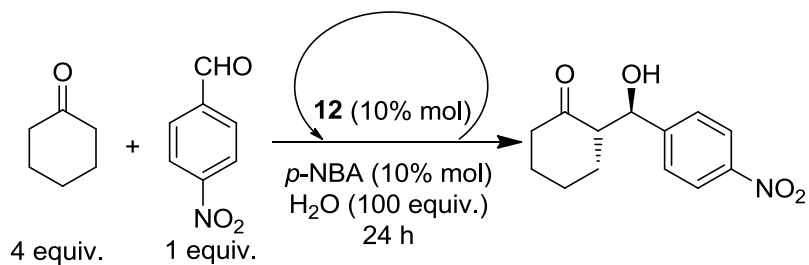


entrada	R ¹	R ²	R ³	rendimiento (%) ^a	rd ^b	re ^c
1		-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅	52	94:6	84:16
2		-(CH ₂) ₄ -	4-CN-C ₆ H ₄	94	96:4	93:7
3		-(CH ₂) ₄ -	4-Me-C ₆ H ₄	41	96:4	82:18
4		-(CH ₂) ₄ -	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	90	94:6	94:6
5		-(CH ₂) ₄ -	4-Ph-C ₆ H ₄	36	93:7	92:8
6		-(CH ₂) ₄ -	2-Cl-C ₆ H ₄	75	95:5	96:4
7		-(CH ₂) ₄ -	4-Br-C ₆ H ₄	72	95:5	92:8
8		-(CH ₂) ₄ -	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	70	98:2	97:3
9		-(CH ₂) ₄ -	1-Naph	16	89:11	92:8
10		-(CH ₂) ₄ -	2-MeO-C ₆ H ₄	49	85:15	91:9
11		-(CH ₂) ₄ -	2-Furil	15	91:9	92:8
12		-(CH ₂) ₃ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	82	33:67 ^d	75:25 ^e
13		-(CH ₂) ₅ -	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	42	85:15	57:43
14	Me	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	48	-	80:20
15	Me	OH	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	12	47:53 ^d	54:46 ^e
16	Ph	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	nr	-	-
17	Et	Me	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	nr	-	-

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del aldol por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. Producto mayoritario: diastereómero *anti*. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral. er para el isómero *anti*. d) Producto mayoritario: diastereómero *syn*. e) er para el enantiómero (2*S*,1'*S*).

Como se señaló en la sección 4.2., una ventaja de los CILs que los hace muy atractivos desde el punto de vista de la química sustentable, consiste en la posibilidad de que sean reutilizados, especialmente cuando son empleados en medio acuoso. Así en este trabajo se evaluó el reciclamiento del CIL **12**, encontrándose que pudo ser reutilizado hasta el quinto ciclo con solo una pequeña disminución en la estereoselectividad. Sin embargo, se observó que el rendimiento disminuye drásticamente hasta alcanzar apenas 45% en el quinto ciclo. Esta disminución en el rendimiento de la reacción se debe a la pérdida de una pequeña cantidad de CIL en cada extracción, por ello, para solucionar este problema se incrementó la cantidad de CIL y *p*-NBA a un 10% mol. Con esto se consiguió llegar hasta un sexto ciclo de reciclaje, y aunque el rendimiento disminuyó en cada ciclo, este fue mucho más elevado al obtenido con 5% mol (Tabla 7).

Tabla 7. Evaluación del reciclaje del CIL **12** en el medio acuoso en la reacción aldólica asimétrica



ciclo	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	93	95:5	93:7
2	89	95:5	94:6
3	88	95:5	93:7
4	81	93:7	92:8
5	77	94:6	93:7
6	72	94:6	94:6

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del aldol por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

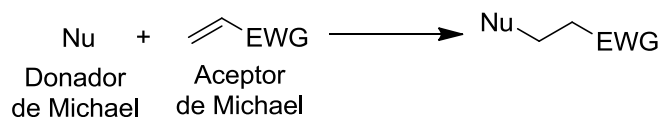
4.5. Conclusiones

Se prepararon cuatro líquidos iónicos quirales (CILs) de imidazolio derivados del dipéptido (2*S*,4*R*)-Hyp-(*S*)-Phe-OMe: dos con un espaciador de etanoilo y dos con un espaciador de hexanoilo. Los dos CILs que incorporaban el espaciador de etanoilo mostraron ser altamente inestables frente a la humedad y a los disolventes nucleófilos, por lo cual no se evaluaron como organocatalizadores de la reacción aldólica asimétrica. En contraste, los dos CILs con el espaciador de hexanoilo fueron notablemente estables a la hidrólisis y resultaron ser organocatalizadores eficientes de la reacción aldólica asimétrica. De estos dos CILs, el que incorpora el anión hexafluorofosfato exhibió el mejor desempeño en presencia de *p*-NBA como aditivo ácido (ambos a 5% mol). En las reacciones aldólicas con ciclohexanona como sustrato carbonílico, se obtuvieron los productos aldólicos en rendimientos que van de moderados a excelentes y con estereoselectividades que varían de buenas a excelentes. Por último, se evaluó el reciclaje del CIL, alcanzándose hasta seis ciclos sin ninguna disminución en la estereoselectividad de la reacción.

5. Parte II. Síntesis de líquidos iónicos de imidazolio derivados de (S)-prolinamina como organocatalizadores en la reacción de Michael asimétrica y en la reacción en cascada Michael-aldólica asimétrica en condiciones libres de disolvente

5.1. Antecedentes de la reacción de Michael organocatalizada

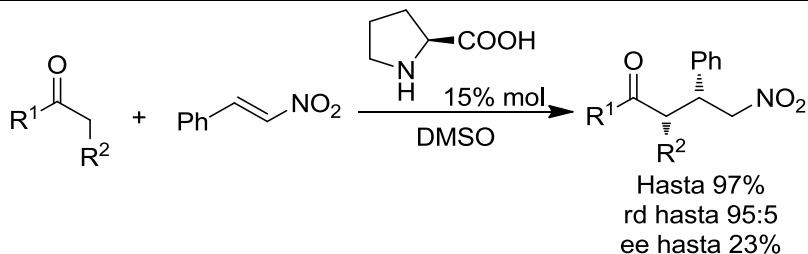
La reacción de Michael, también conocida como adición de Michael, es considerada como uno de los métodos más poderosos y confiables con el que cuentan los químicos para llevar a cabo la formación de enlaces carbono-carbono. De manera general, consiste en una adición conjugada que ocurre entre un nucleófilo, llamado donador de Michael, y olefinas electrodeficientes, denominadas aceptores de Michael (Esquema 26).⁹²



Esquema 26. Esquema general de la reacción de Michael

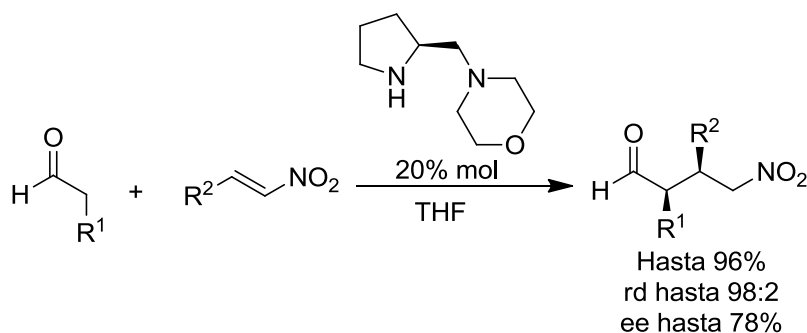
Debido a la gran variedad de nucleófilos y de grupos electrodonadores que pueden emplearse, la reacción de Michael es una reacción orgánica sumamente versátil.

Como se mencionó en la sección 2.4, la organocatálisis covalente se fundamenta en la utilización de enaminas como equivalentes reactivos de compuestos carbonílicos. Dado que las enaminas poseen una menor nucleofilicidad que otros nucleófilos, tales como enolatos, aminas, tioles, etc, se requiere que el aceptor de Michael posea un grupo fuertemente electroattractor. Es por ello que la reacción de Michael más estudiada en organocatálisis es la llevada a cabo entre compuestos carbonílicos y nitroalquenos, la cual presenta un elevado potencial sintético debido a la versatilidad del grupo nitro.⁹³ Es así que la primera reacción de Michael organocatalizada fue reportada por List, al emplear (S)-prolina como organocatalizador, obteniendo altos rendimientos y diastereoselectividad, pero enantioselectividad bastante baja (Esquema 27).⁹⁴



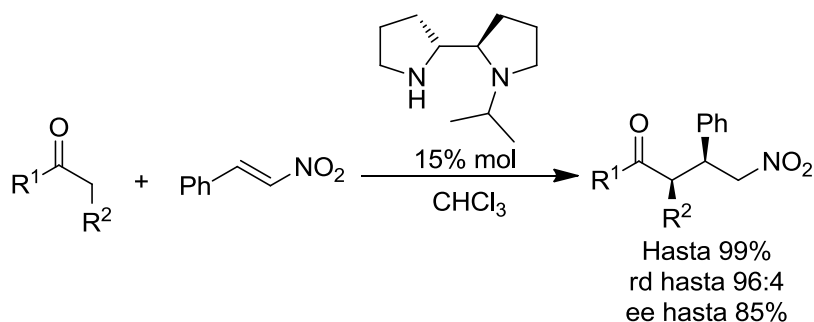
Esquema 27. Primera reacción de Michael asimétrica organocatalizada

Con este resultado, se comprobó que la prolina no es un organocatalizador adecuado para la reacción de Michael. Debido a esto, unos meses después Barbas desarrolló un organocatalizador derivado de la (*S*)-prolina mucho más eficiente para llevar a cabo la reacción de Michael entre aldehídos y nitroalquenos. Con él se obtuvieron excelentes rendimientos y diastereoselectividad, y buena enantioselectividad (Esquema 28).⁹⁵



Esquema 28. Organocatalizador de Barbas derivado de prolina para la reacción de Michael

Posteriormente, el grupo de Alexakis desarrolló una diamina quiral derivada también de la (*S*)-prolina para catalizar la reacción de Michael asimétrica entre β -nitroestireno y aldehídos o cetonas, obteniendo excelentes resultados (Esquema 29).⁹⁶



Esquema 29. Organocatalizador de Alexakis para la reacción de Michael asimétrica

La característica en común que tienen los organocatalizadores exitosos es que poseen el fragmento de prolinamina, la cual tiene la disposición adecuada para lograr fijar al estireno, y de esta manera incrementar la enantioselectividad del proceso (Figura 33). Además, cuando se incrementa la acidez del protón de la prolinamina, por ejemplo convirtiendo el grupo amino en un grupo sulfonamido, se puede lograr incrementar aún más la estereoselectividad del proceso debido a una mayor disponibilidad del protón para interactuar con el estireno mediante un enlace de hidrógeno (Esquema 30).⁹⁷

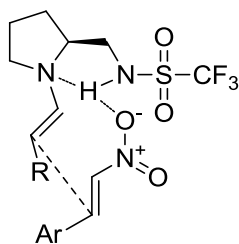
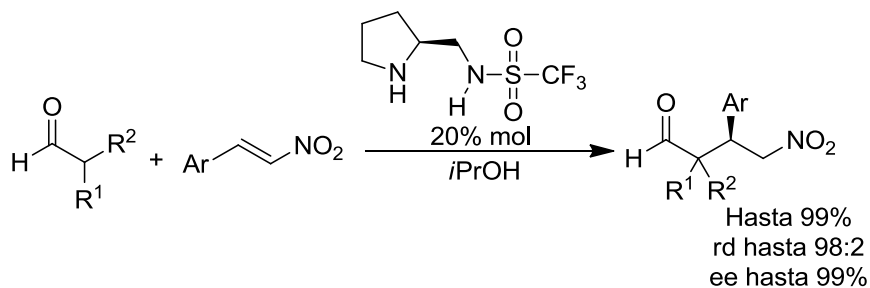


Figura 33. Modelo que visualiza la efectividad del fragmento de prolinamina



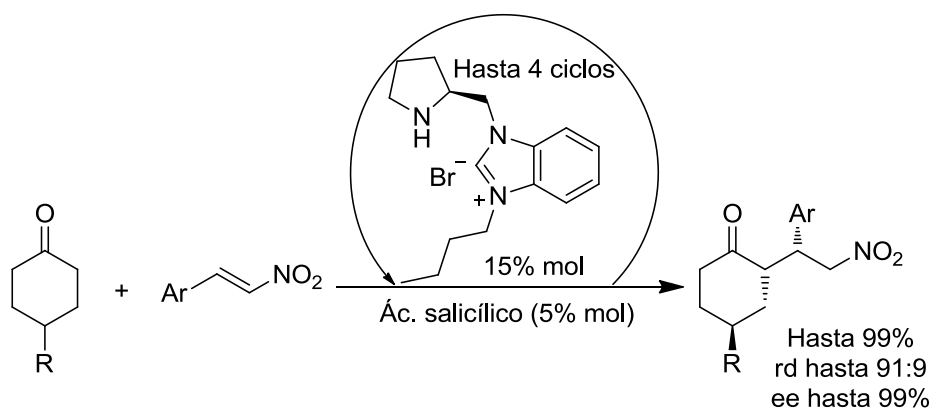
Esquema 30. Organocatalizador de prolinamina para reacción de Michael altamente estereoselectiva

Así pues, el fragmento de prolinamina es crucial para el desarrollo de un organocatalizador eficiente para la reacción de Michael asimétrica.

5.2. Reacción de Michael organocatalizada por líquidos iónicos quirales

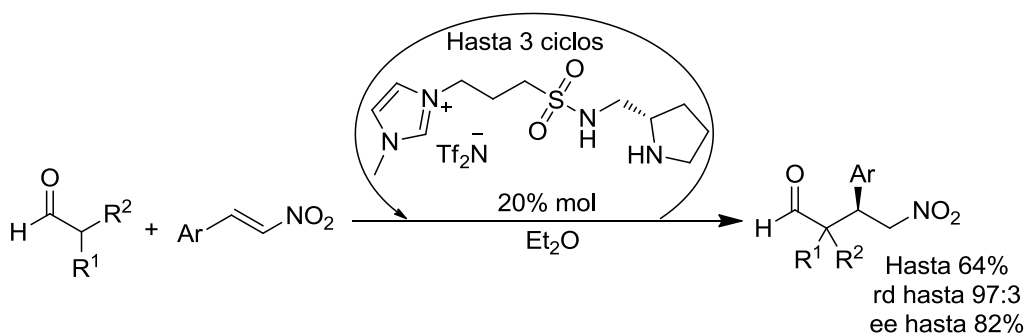
Como se mencionó en la sección 2.5, el primer CIL usado como organocatalizador fue empleado en la reacción de Michael.⁷¹ Este CIL poseía un fragmento de (*S*)-prolinamina acoplado directamente a un núcleo de imidazolio. Hasta el día de hoy, diversos CILs se han desarrollado para lograr una reacción de Michael más eficiente; por ello, a continuación se mostrarán algunos de los ejemplos más destacados de la literatura.

El grupo de Luo y Cheng, que había desarrollado el primer CIL como organocatalizador, reportó en el año 2007 un CIL de benzimidazolio incorporando un fragmento de (*S*)-prolinamina como organocatalizador para la desimetrización enantioselectiva de ciclohexanonas proquirales a través de una reacción asimétrica de Michael. Los rendimientos y enantioselectividades fueron excelentes, mientras que las diastereoselectividades fueron muy buenas, tomando en cuenta que se generan tres centros de quiralidad en una sola reacción. Además, el CIL pudo reciclarse exitosamente hasta 4 veces (Esquema 31).⁹⁸



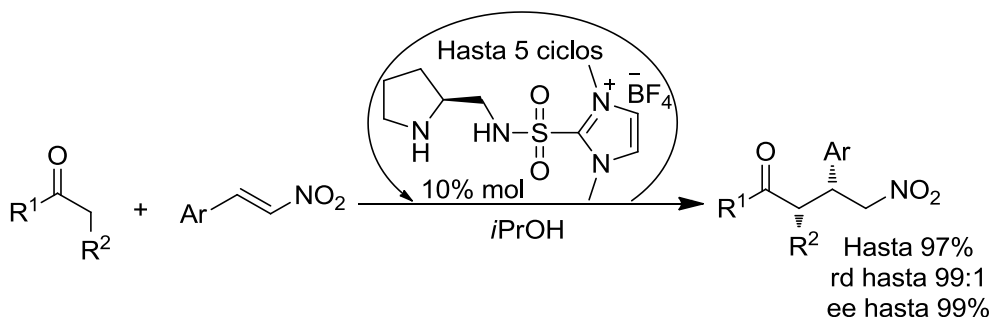
Esquema 31. CIL empleado en la desimetrización asimétrica de cetonas via una reacción de Michael

En este contexto, el grupo de A. Headley ha sido uno de los más activos en el desarrollo de CILs como organocatalizadores en la reacción de Michael. Tomando como inspiración el organocatalizador de (*S*)-*N*-triflil-prolinamina, este grupo se dio a la tarea de desarrollar un CIL análogo. Debido a la acidez del protón de la prolinamina, este catalizador pudo ser empleado en la reacción de Michael entre aldehídos y nitroolefinos sin necesidad de un aditivo ácido. Además, este CIL pudo reutilizarse en 3 ciclos de reacción sin mostrar una disminución en el rendimiento y estereoselectividad de la reacción (Esquema 32).⁹⁹



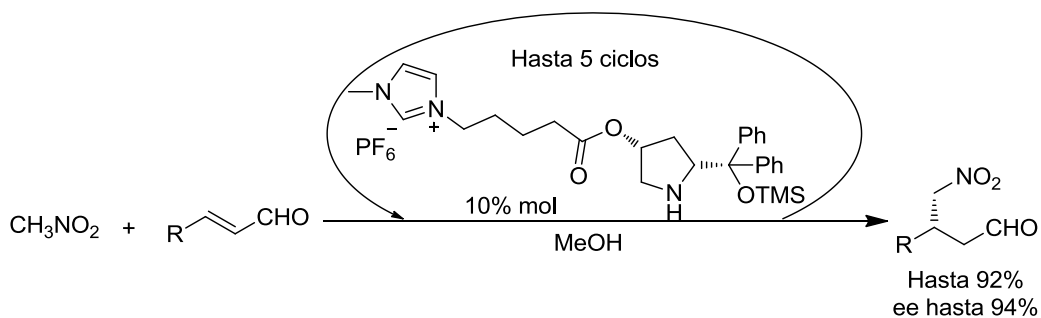
Esquema 32. CIL como organocatalizador de la reacción de Michael asimétrica sin uso de aditivo ácido

Años más tarde, el mismo grupo perfeccionó su organocatalizador, eliminando el espaciador entre el grupo imidazolio y el grupo sulfonamido. De esta manera, este nuevo CIL fue superior a su antecesor en todos los aspectos: dio rendimientos mayores, mejores estereoselectividades y además, pudo reciclarse hasta 5 veces con solo una pequeña disminución en el rendimiento de la reacción (Esquema 33).¹⁰⁰



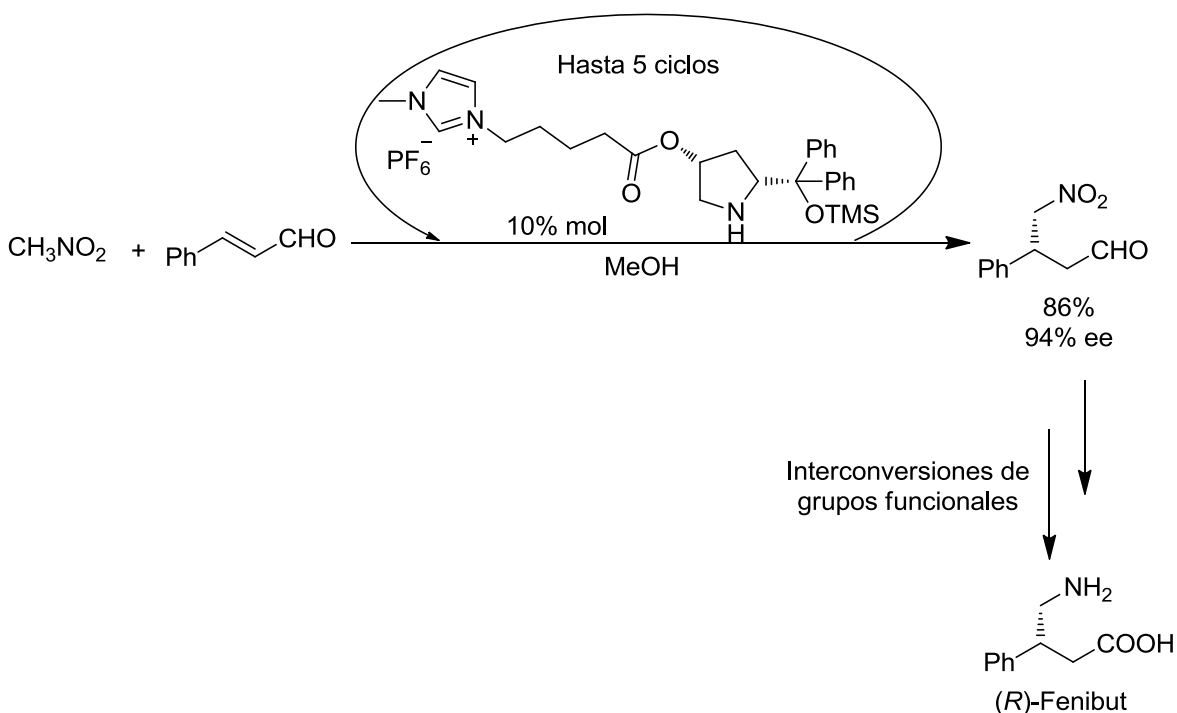
Esquema 33. CIL sin espaciador como organocatalizador de la reacción de Michael asimétrica

Un caso especial de organocatalizadores para la reacción de Michael son los derivados del α,α -difenilprolinol. Estos organocatalizadores, a diferencia de los derivados de (*S*)-prolinamina, presentan la particularidad de funcionar únicamente con aldehídos. Sin embargo, pueden dar lugar a otro tipo de reactividades como es catalizar a través de un ión iminio además de vía enamina. Basados en esto, el grupo de S. Zlotin, llevó a cabo la síntesis de un CIL derivado del α,α -difenilprolinol con el cual se pudo catalizar la reacción de Michael entre aldehídos α,β -insaturados y nitrometano. Esta reacción transcurre vía ión iminio y debido a esto, el aldehído α,β -insaturado funge como aceptor de Michael. Los resultados obtenidos fueron bastante buenos, tanto en rendimiento como en enantioselectividad, además que se pudo reutilizar el organocatalizador hasta por 5 ciclos (Esquema 34).¹⁰¹



Esquema 34. CIL derivado del α,α -difenilprolinol como organocatalizador en la reacción de Michael asimétrica

Como una aplicación adicional, el grupo de Zlotin empleó este CIL para llevar a cabo la síntesis de un precursor del fármaco (*R*)-fenibut con excelente rendimiento y alta enantioselectividad. De igual manera, se pudo reciclar el organocatalizador hasta por 5 veces (Esquema 35).¹⁰¹



Esquema 35. Reacción de Michael asimétrica catalizada por CIL para la síntesis de (*R*)-fenibut

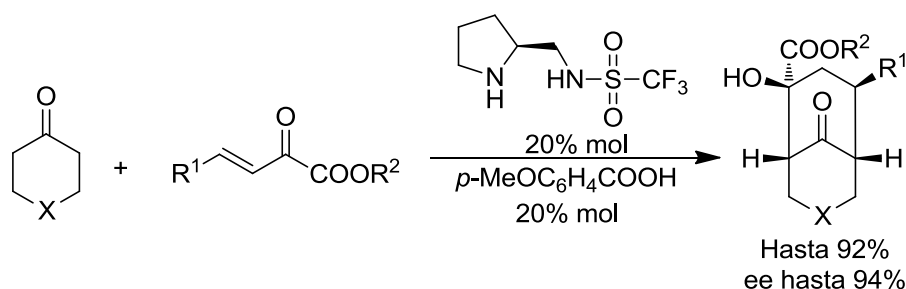
Como puede apreciarse, los CILs derivados de la (*S*)-prolinamina pueden aplicarse exitosamente en reacciones de Michael asimétricas. Por último, cabe destacar que mediante la reacción de Michael asimétrica pueden obtenerse productos de alto valor agregado, como fármacos, de forma enantiopura.

5.3. Reacciones en cascada iniciadas por reacciones de Michael

Además de facilitar la preparación de derivados de alto valor en síntesis, la reacción de Michael posee una gran importancia en las reacciones en cascada, ya que en muchos casos representa la reacción inicial en éstas. Una reacción en cascada, también llamada dominó o tándem, se define como un proceso químico que comprende al menos dos reacciones consecutivas, de tal manera que la reacción consecutiva solamente ocurre en virtud de la funcionalidad química formada en el paso anterior.¹⁰² La gran ventaja de las reacciones en cascada es que permiten la construcción de estructuras complejas, normalmente cíclicas, en un solo paso. Además, si la reacción en cascada es asimétrica pueden obtenerse productos complejos incorporando varios centros de quiralidad con elevada estereoselectividad.

Existe una amplia variedad de reacciones en cascada en la literatura,¹⁰³ de las cuales la gran mayoría son iniciadas por reacciones de Michael. Por este motivo, a continuación se mencionan algunos ejemplos destacados de reacciones en cascada y que son catalizadas por compuestos derivados de (*S*)-prolinamina.

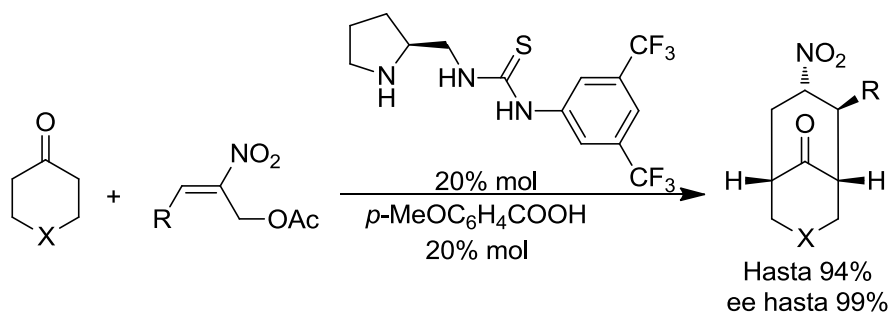
Empleando el organocatalizador de (*S*)-*N*-triflil-prolinamina, el grupo de Tang llevó a cabo una reacción en cascada entre cicloalcanonas y bencilidenpiruvatos para obtener productos bicíclicos con cuatro centros estereogénicos. Por si fuera poco, el producto pudo aislarse como un solo par enantiomérico con alta enantioselectividad. Esta reacción se define como una reacción en cascada Michael-aldólica asimétrica (Esquema 36).¹⁰⁴



Esquema 36. Reacción cascada Michael-aldólica organocatalizada

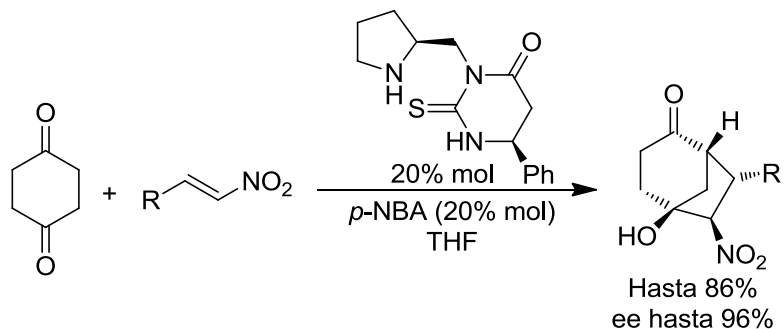
El mismo grupo de Tang empleó una tiourea derivada de (*S*)-prolinamina para llevar a cabo una reacción en cascada entre cicloalcanonas y acetatos *E*-2-nitroalílicos. Con esto, lograron obtener compuestos bicíclicos con cuatro centros estereogénicos y con muy buena enantioselectividad. A pesar de la similitud estructural entre los productos de esta publicación y la anterior, el mecanismo de

esta última es distinto, ya que se trata de una reacción en cascada Michael-Michael (Esquema 37).¹⁰⁵



Esquema 37. Reacción cascada Michael-Michael organocatalizada

En este contexto, hace un par de años, Kokotos *et al.* llevaron a cabo una reacción en cascada Michael-Henry entre 1,4-ciclohexanodiona y *trans*- β -nitroestirenos para obtener compuestos bicíclicos con cuatro centros estereogénicos. Estos productos se obtuvieron con rendimientos moderados a buenos y con enantioselectividades excelentes. En cuanto al organocatalizador empleado, se trata de una tiohidantoína con un fragmento de (*S*)-prolinamina (Esquema 38).¹⁰⁶

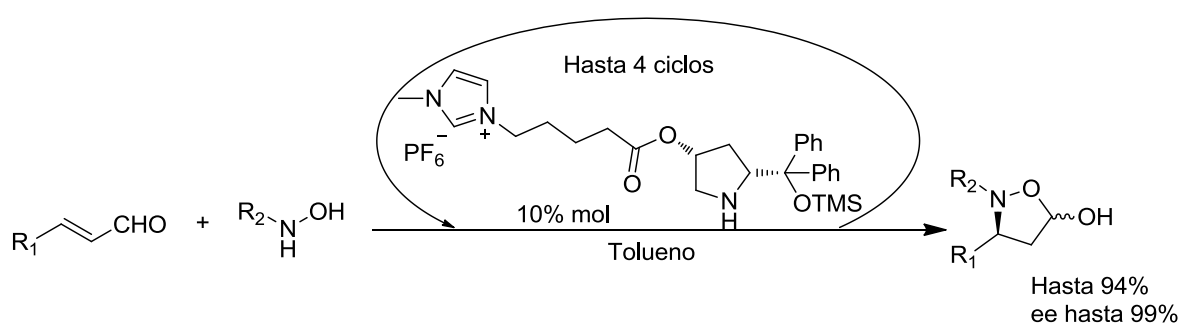


Esquema 38. Reacción cascada Michael-Henry organocatalizada

Con base en lo anterior, se puede decir que la reacción de Michael asimétrica constituye un punto de partida esencial para muchas reacciones en cascada asimétricas, que permiten acceder a compuestos cíclicos con varios estereocentros, por lo cual pueden sintetizarse moléculas complejas y enantiopuras en un solo paso.

5.4. Líquidos iónicos quirales en reacciones en cascada

A pesar de los grandes logros que se han alcanzado en la reacción de Michael catalizada con CILs (rendimientos muy elevados y excelentes estereoselectividades), estos compuestos prácticamente no se han explotado en reacciones tipo cascada. De hecho, cabe señalar que hasta la fecha el único ejemplo en la literatura de una reacción en cascada asimétrica catalizada por un CIL, fue descrito por el grupo de Zlotin en el año 2010. En este trabajo se utilizó un CIL derivado de α,α -difenilprolinol para catalizar la reacción aza-Michael-acetalización intramolecular entre aldehídos α,β -insaturados e hidroxilaminas *N*-protegidas. Los productos obtenidos son oxazolidinas con dos centros de quiralidad, que se obtienen en rendimientos que van de buenos a excelentes y enantioselectividades que van de moderadas a excelentes. Además, el CIL pudo reutilizarse hasta cuatro veces sin perder eficiencia catalítica (Esquema 39).¹⁰⁷ Es importante señalar que el centro estereogénico generado durante la acetalización intramolecular se forma sin control estereoquímico, por lo cual únicamente un centro asimétrico presenta una quiralidad definida.

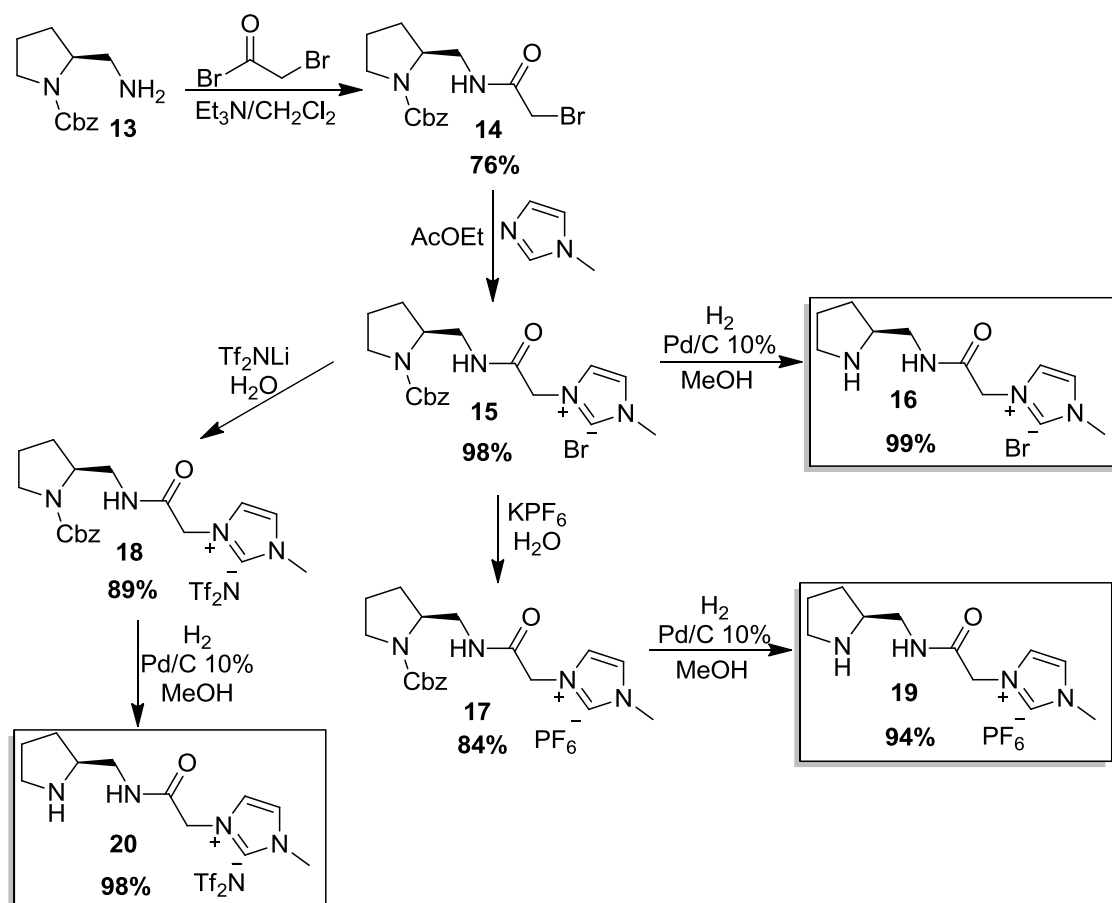


Esquema 39. Reacción en cascada aza-Michael-acetalización intramolecular organocatalizada por CIL

Dada la escasez de reportes en la literatura describiendo reacciones tipo cascada asimétrica organocatalizadas por un CIL, decidimos desarrollar un CIL derivado de (*S*)-prolinamina capaz de catalizar la reacción de Michael asimétrica, así como y una reacción en cascada asimétrica.

5.5. Diseño y síntesis de líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados de (S)-prolinamina.

Para llevar a cabo la síntesis de los CILs de imidazolio derivados de (S)-prolinamina, se partió de (S)-prolinamina protegida con Cbz (compuesto **13**), la cual se preparó a partir de (S)-prolina a través de una metodología previamente desarrollada en nuestro grupo de investigación.¹⁰⁸ Así, el compuesto **13** se sometió a una acetilación con bromuro de bromoacetilo para obtener la bromoamida **14** en 76% de rendimiento. Posteriormente, la bromoamida **14** se hizo reaccionar con 1-metilimidazol para obtener la sal de imidazolio **15** en 98% de rendimiento. Hecho esto, el imidazolio **15** se sometió a una reacción de hidrogenólisis para obtener el primer CIL de interés, el bromuro quiral **16**, con un rendimiento del 99%. Por otra parte, al someter el compuesto **15** a reacciones de metátesis con sales alcalinas (KPF₆ o Tf₂NLi) en medio acuoso, se obtuvieron los análogos, el hexafluorofosfato (compuesto **17**) y el bis(trifluorometanosulfonyl)-amiduro (compuesto **18**) en 84% y 89% de rendimiento, respectivamente. Finalmente, se removió el grupo protector de ambos compuestos **17** y **18**, por medio de hidrogenólisis para así obtener los CILs **19** y **20** con rendimientos del 94% y 98%, respectivamente (Esquema 40).



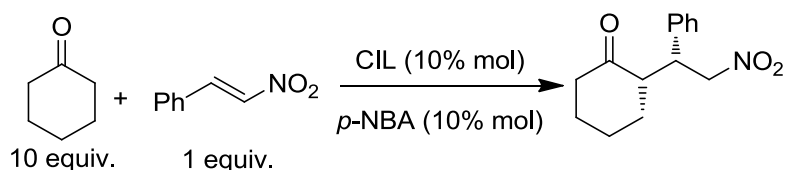
Esquema 40. Ruta de síntesis para la obtención de los CILs de imidazolio derivados de (S)-prolinamina

5.6. Evaluación de los líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados (S)-prolinamina en la reacción de Michael asimétrica

Cabe señalar que los CILs sintetizados, se diseñaron para que tuvieran un fragmento activo de (S)-prolinamina, un espaciador corto y una cierta acidez en el protón de la prolinamina (por ser parte del grupo amida), así como una parte iónica formada por el fragmento de imidazolio. Además, se decidió utilizar tres diferentes aniones para conferirle propiedades distintas al CIL: el anión bromuro para darle un carácter hidrofílico y los aniones perfluorados para hacerlos hidrofóbicos.

Primero que nada, se llevó a cabo una comparación entre los tres CILs sintetizados **16**, **19** y **20**, en particular evaluando su desempeño en la reacción de Michael asimétrica entre ciclohexanona y *trans*- β -nitroestireno (Tabla 8). Primero se probó el CIL **16** en condiciones libres de disolvente (empleando la cetona en exceso para producir un medio líquido y homogéneo); sin embargo, se observó que el rendimiento y la diastereoselectividad de la reacción fueron bajos (Tabla 8, entrada 1). Para solucionar este problema, se añadió *p*-NBA como aditivo ácido, con lo cual se consiguió incrementar el rendimiento de la reacción al doble, aunque la estereoselectividad no mejoró (Tabla 8, entrada 2). Por otro lado, los CILs **19** y **20** se emplearon en presencia del aditivo ácido (*p*-NBA al 10%), encontrándose resultados muy similares, tanto en rendimiento como en estereoselectividad (Tabla 8, entradas 3 y 4). Sin embargo, se eligió el CIL **19** como el óptimo, debido a que este presenta un menor costo sintético comparado con el CIL **20** (la sal KPF₆ es más económica que la sal Tf₂NLi) (Tabla 8, entrada 3).

Tabla 8. Evaluación de los CILs **16**, **19** y **20** en la reacción de Michael asimétrica entre ciclohexanona y β -nitroestireno



entrada	CIL	rendimiento (%) ^a	rd (<i>syn/anti</i>) ^b	re (<i>syn</i>) ^c
1	16	44	70:30	87:13
2	16	86	70:30	86:14
3	19	92	90:10	89:11
4	20	95	91:9	88:12

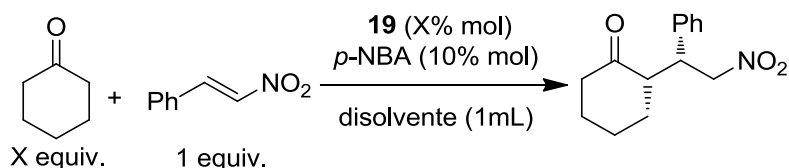
a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto Michael por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

A continuación, se llevó a cabo la evaluación de tres variables que pudieran influenciar el desempeño de la reacción de Michael asimétrica: el disolvente, la concentración de catalizador y la cantidad de ciclohexanona (Tabla 9). Primeramente, se exploraron distintos disolventes (Tabla 9, entradas 1 a 8), encontrándose que prácticamente todos los disolventes dieron la misma estereoselectividad, pero rendimientos más bajos en comparación con las condiciones en ausencia de disolvente (Tabla 9, comparar entradas 2 a 6 contra entrada 1). También, se examinó al LI **19** como disolvente (Tabla 9, entradas 7 y 8), encontrándose la misma estereoselectividad que bajo las condiciones en ausencia de disolvente (Tabla 9, comparar entradas 7 y 8 en comparación con la entrada 1). De esta manera, se decidió que las condiciones libres de disolvente son las mejores (Tabla 9, entrada 1).

La siguiente variable evaluada fue la cantidad de CIL utilizada (Tabla 9, entradas 1 y 9 a 11). Hasta ese momento, se había estado usando 10% mol de **19** (Tabla 9, entrada 1) obteniéndose buenos resultados; sin embargo, cuando se incrementó la cantidad de **19** al 15% mol se observó una ligera disminución en la estereoselectividad de la reacción, posiblemente ocasionada por una saturación del organocatalizador (Tabla 9, entrada 9). Cuando se probaron cantidades menores de CIL, 5% mol y 2.5% mol (Tabla 9, entradas 10 y 11, respectivamente), se mantuvo la estereoselectividad respecto a cuando se emplea 10% mol de **19**, pero la reacción procede con un rendimiento mucho menor (Tabla 9, comparar entradas 10 y 11 contra entrada 1). Es así, que la cantidad óptima de CIL resultó ser 10% mol (Tabla 9, entrada 1).

Por último, se procedió a optimizar la cantidad de ciclohexanona (Tabla 9, entradas 1 y 12 a 16). La estereoselectividad se mantuvo prácticamente constante al emplear solo 6 equivalentes de ciclohexanona (Tabla 9, comparar entradas 1, 12 y 13), pero al emplear una cantidad menor el rendimiento de la reacción disminuyó (Tabla 9, entradas 14 a 16). Así que, se decidió que las condiciones óptimas de reacción son: 10% mol de CIL, 6 equivalentes de ciclohexanona y sin disolvente (Tabla 9, entrada 13).

Tabla 9. Evaluación de las condiciones de reacción para la optimización de la reacción de Michael asimétrica catalizada por el CIL **19**



entrada	disolvente	CIL 19 (% mol)	cetona (equiv.)	rendimiento (%) ^a	rd (<i>syn/anti</i>) ^b	re (<i>syn</i>) ^c
1	-	10	10	92	90:10	90:10
2	H ₂ O	10	10	60	85:15	84:16
3	MeOH	10	10	28	90:10	87:13
4	DMF	10	10	70	90:10	88:12
5	CH ₂ Cl ₂	10	10	74	90:10	88:12
6	tolueno	10	10	75	90:10	85:15
7	BMIImPF ₆	10	10	60	90:10	90:10
8	BMIImBr	10	10	37	89:11	88:12
9	-	15	10	88	88:12	87:13
10	-	5	10	75	91:9	89:11
11	-	2.5	10	60	91:9	90:10
12	-	10	8	92	88:12	86:14
13	-	10	6	92	90:10	90:10
14	-	10	4	85	88:12	87:13
15	-	10	2	76	89:11	90:10
16	-	10	1	72	90:10	90:10

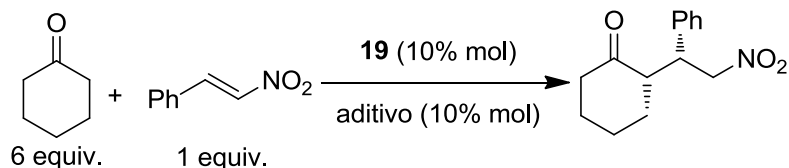
a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto Michael por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

Dado que el aditivo ácido de Brønsted juega un papel importante en el desempeño de la reacción, principalmente en el rendimiento, se decidió explorar otros ácidos y determinar su influencia en la reacción de Michael asimétrica (Tabla 10). Inicialmente se analizaron ácidos aromáticos: el *p*-NBA que se había usado hasta este momento y el ácido benzoico (Tabla 10, entradas 1 y 2). Este último, dio resultados muy similares al *p*-NBA, aunque ligeramente menos satisfactorios (Tabla 10, entrada 2). Posteriormente, se analizaron ácidos alifáticos como son el ácido fórmico y el ácido acético (Tabla 10, entradas 3 y 4). El ácido fórmico dio estereoselectividades similares a las obtenidas con el ácido benzoico, pero en un rendimiento menor (Tabla 10, entrada 3), mientras que el ácido acético dio rendimientos y enantioselectividades menores (Tabla 10, entrada 4).

Por otra parte, para evaluar el posible efecto de la quiralidad en el aditivo, se probaron los dos enantiómeros del ácido mandélico (Tabla 10, entradas 5 y 6). Sin embargo, no se observó ningún efecto destacable, ya que ambos enantiómeros

dieron resultados muy similares a los obtenidos con ácido benzoico, tanto en rendimiento como en estereoselectividad (Tabla 10, comparar entradas 5 y 6 con la entrada 2). Finalmente, ácidos más fuertes como el ácido oxálico o el ácido trifluoroacético no dieron reacción alguna (Tabla 10, entradas 7 y 8, respectivamente). Así, después de este estudio se concluyó que el *p*-NBA es el aditivo ácido de elección (Tabla 10, entrada 1).

Tabla 10. Evaluación de distintos aditivos ácidos en la reacción de Michael asimétrica



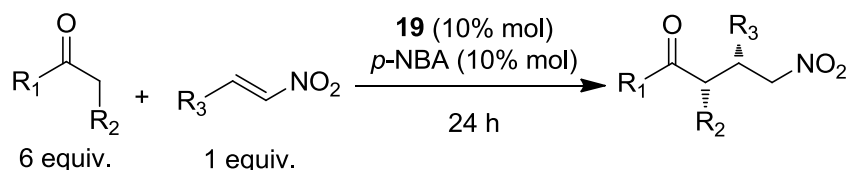
entrada	aditivo	rendimiento (%) ^a	rd (<i>syn/anti</i>) ^b	re (<i>syn</i>) ^c
1	<i>p</i> -NBA	92	90:10	90:10
2	Ác. benzoico	88	88:12	85:15
3	Ác. fórmico	76	88:12	86:14
4	Ác. acético	43	90:10	73:23
5	Ác. (<i>S</i>)-mandélico	89	90:10	87:13
6	Ác. (<i>R</i>)-mandélico	89	90:10	86:14
7	Ác. oxálico	-	-	-
8	TFA	-	-	-

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto Michael por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

Una vez que habían sido optimizadas las principales variables de la reacción, se probaron diferentes cetonas y *trans*-β-nitroestirenos para evaluar el alcance del CIL en la reacción de Michael asimétrica (Tabla 11). Cuando se empleó ciclohexanona como sustrato carbonílico, se obtuvieron productos Michael con excelentes rendimientos (85 - 99%), relaciones diastereoméricas de buenas a excelentes (85:15 a 93:15) y relaciones enantioméricas de moderadas a excelentes (65:35 a 95:5) (Tabla 11, entradas 1 a 8). Cuando se emplearon otras cicloalcanonas, como la ciclohexanona y la cicloheptanona, la reacción no procedió (Tabla 11, entradas 9 y 10, respectivamente). En el caso de cetonas alifáticas, la acetona dio un rendimiento prácticamente cuantitativo, pero un producto racémico (Tabla 11, entrada 12). En cuanto a la acetofenona y la 3-pentanona, no sufrieron transformación alguna (Tabla 11, entradas 13 y 14). Considerando que el organocatalizador se desempeña eficientemente en la reacción de Michael con la ciclohexanona, se probó también un derivado de ciclohexanona: el monoetilen acetal de la 1,4-ciclohexanodiona (Tabla 11, entrada

11). Dado que esta cetona es un sólido, se agregó un poco de diclorometano para lograr la disolución de los reactivos. Así, el producto Michael de esta cetona con *trans*- β -nitroestireno como sustrato aceptor dio un excelente rendimiento y estereoselectividades similares a las obtenidas en los otros productos Michael derivados de ciclohexanona (Tabla 11, comparar entrada 11 contra entradas 1 a 8).

Tabla 11. Evaluación de diversos sustratos en la reacción de Michael asimétrica



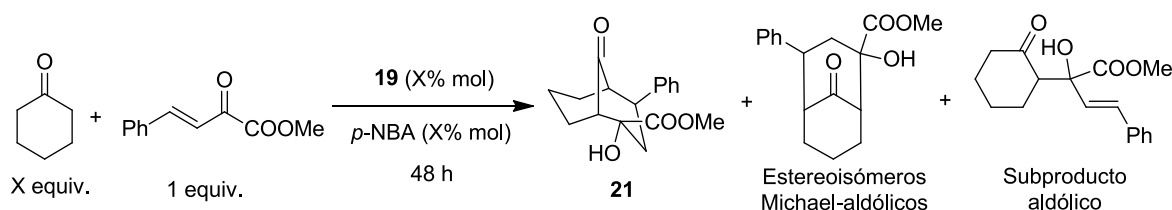
entrada	R ¹	R ²	R ³	rendimiento (%) ^a	rd (<i>syn/anti</i>) ^b	re (<i>syn</i>) ^c
1	-(CH ₂) ₄ -		2-Cl-C ₆ H ₄	97	93:7	94:6
2	-(CH ₂) ₄ -		2-MeO-C ₆ H ₄	99	94:6	92:8
3	-(CH ₂) ₄ -		2-Br-C ₆ H ₄	99	93:7	89:11
4	-(CH ₂) ₄ -		2-F-C ₆ H ₄	94	85:15	95:5
5	-(CH ₂) ₄ -		4-MeO-C ₆ H ₄	92	91:9	84:16
6	-(CH ₂) ₄ -		4-Cl-C ₆ H ₄	96	91:9	90:10
7	-(CH ₂) ₄ -		4-BnO-C ₆ H ₄	85	88:12	65:35
8	-(CH ₂) ₄ -		4-Me-C ₆ H ₄	95	89:11	91:9
9	-(CH ₂) ₃ -		C ₆ H ₅	-	-	-
10	-(CH ₂) ₅ -		C ₆ H ₅	-	-	-
11 ^d	-(CH ₂) ₂ C [O(CH ₂) ₂ O-]CH ₂ -		C ₆ H ₅	85	88:12 ^e	90:10
12	Me	H	C ₆ H ₅	99	-	55:45
13	Et	Me	C ₆ H ₅	-	-	-
14	Ph	H	C ₆ H ₅	-	-	-

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto Michael por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral. d) Reacción realizada con 2 equiv. de cetona y en 0.1 mL de CH₂Cl₂ para disolver los reactivos sólidos. e) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

5.7. Evaluación de los líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados (S)-prolinamina en la reacción en cascada Michael-aldólica

Luego de probar el CIL **19** como organocatalizador en la reacción de Michael asimétrica, decidimos explorar la posibilidad de aplicarlo en una reacción en cascada. Dado que nuestro CIL reacciona selectivamente con ciclohexanonas y lo hace con buen rendimiento y alta estereoselectividad, se decidió buscar una reacción en cascada que involucre a este sustrato. Así, se eligió la reacción en cascada Michael-aldólica llevada a cabo por Tang *et al.* entre ciclohexanona y bencilidenpiruvato de metilo.¹⁰⁴ Para empezar, se llevaron a cabo tres pruebas variando la concentración de catalizador y los equivalentes de ciclohexanona (Tabla 12). Inicialmente, se emplearon las condiciones óptimas que habían sido encontradas para la reacción de Michael asimétrica entre ciclohexanona y *trans*- β -nitroestirenos (Tabla 12, entrada 1). Con ello, se logró obtener el producto cascada Michael-aldólico (compuesto **21**) en un 50% de rendimiento. Al incrementar la concentración de catalizador al 20% mol no se observó ningún cambio en el rendimiento y estereoselectividad de la reacción (Tabla 12, entrada 2). Por último, al incrementar también los equivalentes de ciclohexanona a 10 junto con 20% mol de CIL, tampoco se observó una mejora en el resultado de la reacción en cascada (Tabla 12, entrada 3). Por este motivo, las condiciones óptimas de la reacción en cascada Michael-aldólica fueron las mismas que para la reacción de Michael asimétrica (Tabla 12, entrada 1). Es importante destacar que el producto cascada **21** se obtuvo con 50% de rendimiento, pero además, se forman los siguientes subproductos: 14% de otros estereoisómeros del producto **21**, así como un 16% del subproducto aldólico (Tabla 12), lo que da un total de 80% de conversión.

Tabla 12. Optimización de las condiciones de reacción para la reacción en cascada Michael-aldólica asimétrica catalizada por el CIL **19**



entrada	CIL 19 y <i>p</i> -NBA (% mol)	cetona (equiv.)	Rendimiento 21 (%) ^a	re ^b
1	10	6	50	91:9
2	20	6	52	89:11
3	20	10	50	88:12

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto cascada Michael-aldólico por CC.

b) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

Aunque el resultado obtenido puede parecer decepcionante, cabe señalar que se lograron avances significativos respecto a la publicación hecha por el grupo de Tang: (1) la cantidad de catalizador empleada es menor, 10% mol contra 20% mol, y (2) la cantidad de ciclohexanona requerida se logró disminuir de 48 equivalentes, empleados por Tang *et al.*, a solo 6 equivalentes.

Por otra parte, el producto bicíclico posee una importancia sintética valiosa, ya que es un análogo estructural de los alcaloides tropánicos, los cuales son compuestos con actividades biológicas de gran importancia, como fármacos (Figura 34, atropina y escopolamina) y como narcóticos (Figura 34, cocaína y ecgonina). De esta manera la metodología descrita puede servir como punto de partida para preparar análogos de estas moléculas.

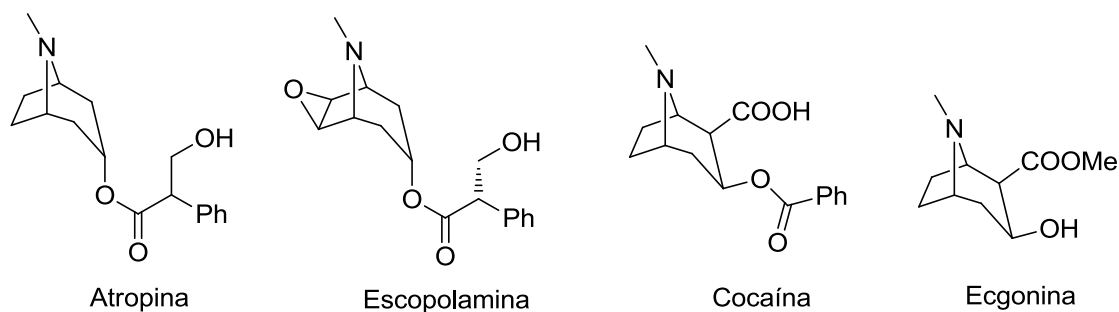


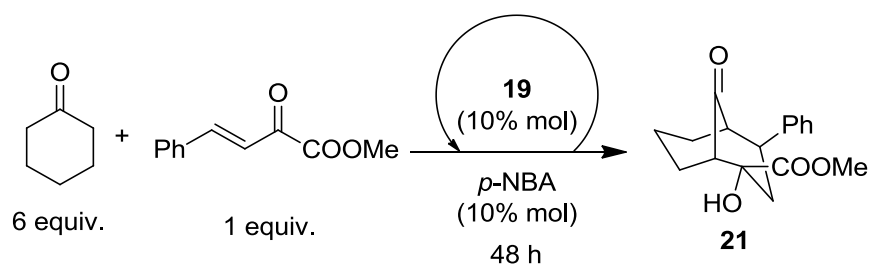
Figura 34. Alcaloides tropánicos con actividad biológica de importancia

Por último, como se mencionó en la sección 5.4, hasta el momento solamente existe una reacción en cascada catalizada por CILs reportada en la literatura. Sin embargo, se trata de una reacción totalmente diferente y el CIL empleado es derivado del α,α -difenilprolinol. Por ello, podemos decir que la nuestra sería la segunda reacción en cascada catalizada por CILs y la primera reacción en cascada Michael-adólica catalizada por CILs derivados de (S)-prolinamina.

5.8. Pruebas de reciclaje de los líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados (S)-prolinamina en la reacción de Michael asimétrica y en la reacción en cascada Michael-aldólica

Debido a que la capacidad de reciclaje es una característica que le da un valor agregado a los CILs, decidimos evaluar el reciclaje del CIL **19** en la reacción en cascada Michael-aldólica (Tabla 13), observándose que la estereoselectividad de la reacción se mantiene hasta el tercer ciclo, aunque el rendimiento disminuye drásticamente en cada ciclo.

Tabla 13. Pruebas de reciclaje del CIL **19** en la reacción en cascada Michael-aldólica



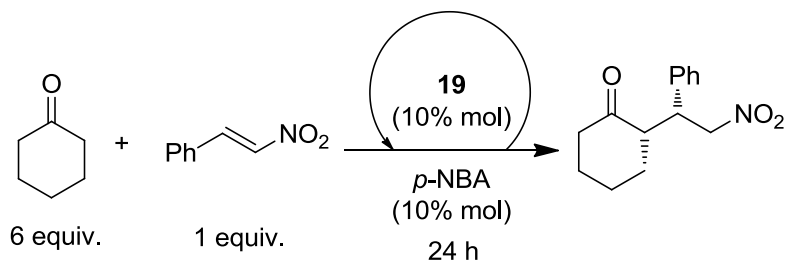
ciclo	rendimiento (%) ^a	re ^b
1	50	91:9
2	21	91:9
3	10	90:10

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto cascada Michael-aldólico por CC.

b) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

En cuanto al reciclaje del CIL en la reacción de Michael asimétrica, se observó un comportamiento similar al encontrado en la reacción en cascada (Tabla 14).

Tabla 14. Pruebas de reciclaje del CIL **19** en la reacción de Michael asimétrica



ciclo	rendimiento (%) ^a	rd (<i>syn/anti</i>) ^b	re (<i>syn</i>) ^c
1	93	91:9	90:10
2	63	90:10	88:12
3	40	88:12	86:14

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto Michael por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

Con la finalidad de encontrar una explicación a este comportamiento, se tomaron espectros de masas de alta resolución de la fase etérea obtenida de la reacción de Michael asimétrica (el crudo de reacción se trató con éter etílico, con esto se precipitó el CIL y se decantó la fase etérea que contenía el producto), tanto en modo positivo como negativo. En modo positivo se encontró el producto Michael y el ión molecular correspondiente al CIL (Figura 35). Por otro lado, en modo negativo se observó el anión hexafluorofosfato del CIL (Figura 36).

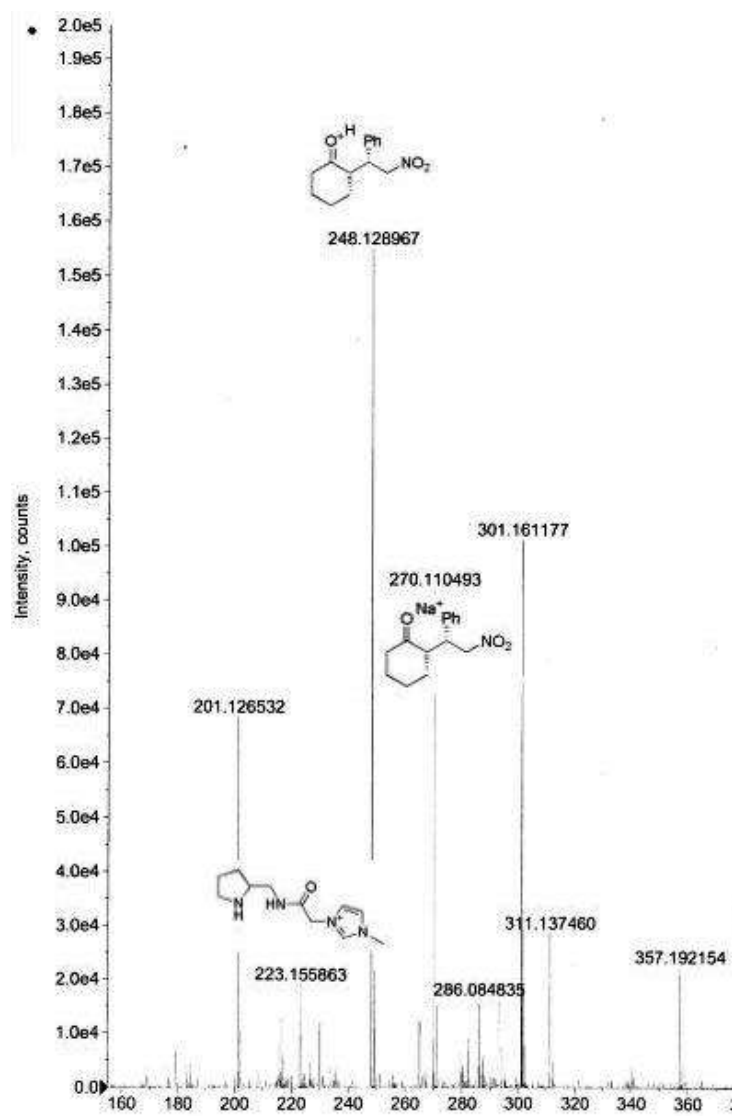


Figura 35. MS-TOF en modo positivo de la fase etérea obtenida de la reacción de Michael asimétrica

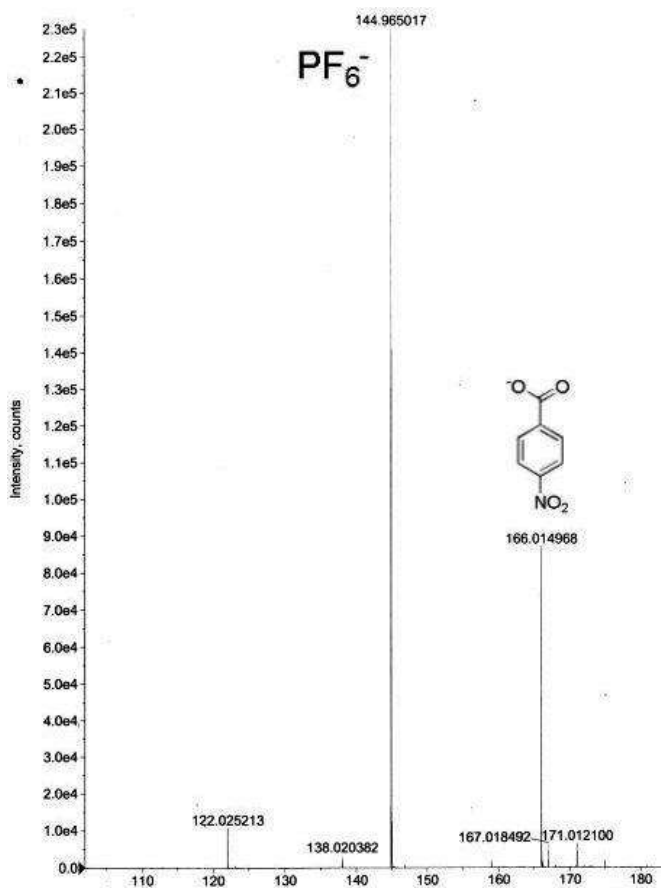
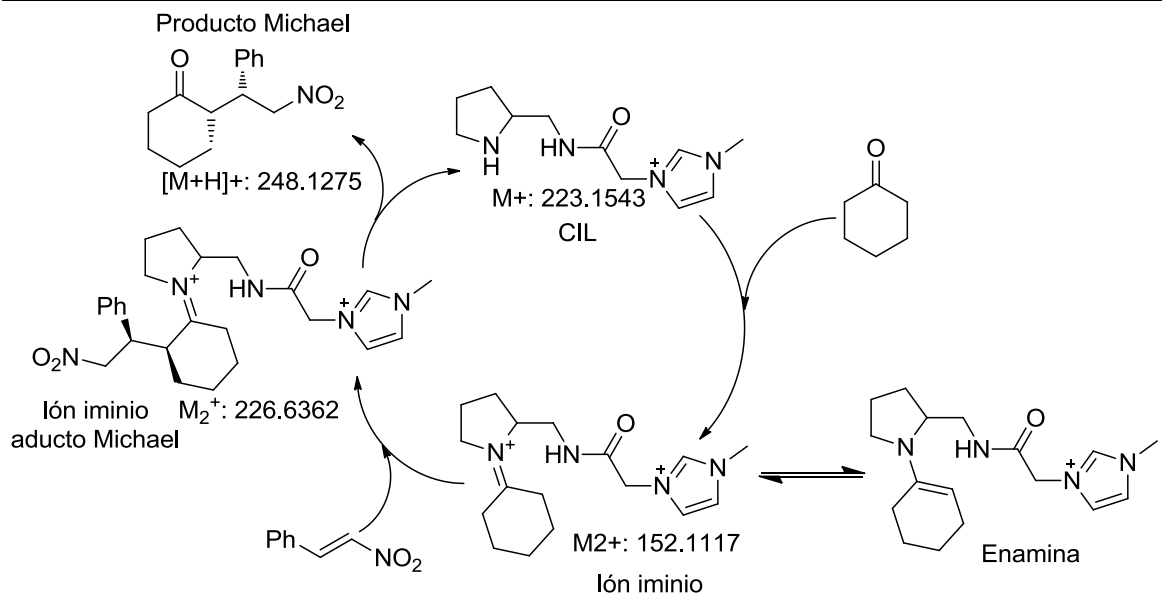


Figura 36. MS-TOF en modo negativo de la fase etérea obtenida de la reacción de Michael asimétrica

De esta manera pudimos darnos cuenta de que el rendimiento de la reacción disminuye debido a una pérdida de CIL en la fase etérea en cada ciclo de reciclaje. Esta observación concuerda también con los resultados obtenidos en la Tabla 9, cuando se llevó a cabo la evaluación de la cantidad de CIL, ya que al disminuir la cantidad de CIL el rendimiento de la reacción también disminuye, pero la estereoselectividad se mantiene intacta (Tabla 9, comparar entradas 1, 10 y 11).

Finalmente, empleando también espectrometría de masas de alta resolución, se logró observar los iones moleculares de moléculas que forman parte del mecanismo de reacción. Así, pudimos construir el siguiente mecanismo de reacción para la reacción de Michael asimétrica catalizada por el CIL **19** (Esquema 41).



Esquema 41. Mecanismo de reacción elaborado mediante MS-TOF de la reacción de Michael asimétrica

5.9. Conclusiones

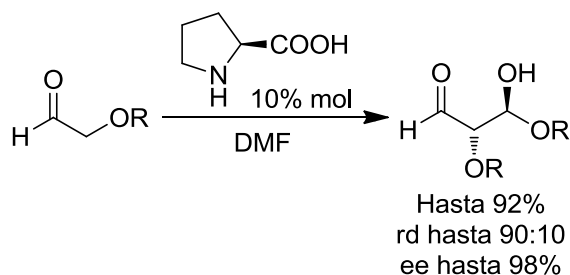
Se sintetizaron tres nuevos CILs de imidazolio derivados de (S)-prolinamina, los cuales se probaron en la reacción de Michael asimétrica entre ciclohexanona y *trans*- β -nitroestirenos. Se obtuvieron rendimientos de moderados a excelentes y estereoselectividades de buenas a excelentes. Es importante señalar que es la primera vez que se emplea un CIL para catalizar una reacción en cascada Michael-aldólica, entre ciclohexanona y bencilidenpiruvato de metilo. El producto cascada se obtuvo en un rendimiento moderado y con una buena estereoselectividad. Por último, se llevó a cabo el reciclaje del CIL, tanto en la reacción de Michael asimétrica como en la reacción en cascada Michael-aldólica, encontrándose que el organocatalizador pudo reutilizarse hasta 3 veces sin observarse una pérdida en la estereoselectividad de la reacción.

6. Parte III. Mejora del desempeño catalítico de la (S)-prolina como organocatalizador en la reacción aldólica asimétrica en presencia de líquidos iónicos solvato a través de un agregado supramolecular

6.1. La (S)-prolina como organocatalizador

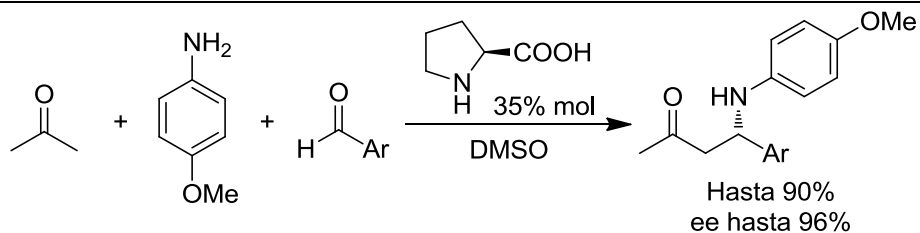
La (S)-prolina desde su primera aplicación como organocatalizador en la reacción aldólica asimétrica,⁶⁶ se ha convertido en una molécula representativa y emblemática de la organocatálisis asimétrica, ya que es una molécula natural, simple (estructuralmente hablando) y accesible. Por ello, no es de extrañar que se haya empleado en diversas reacciones orgánicas con éxito. A continuación, se ilustran algunas reacciones destacadas en donde la (S)-prolina se ha utilizado exitosamente como organocatalizador.

En un ejemplo destacado, el grupo de MacMillan empleó la (S)-prolina como organocatalizador para catalizar la reacción entre α -oxoaldehídos para obtener tetrasas con buena diastereoselectividad y excelente estereoselectividad (Esquema 42).¹⁰⁹ Dada la importancia biológica de los productos, esta síntesis de carbohidratos a través de la reacción aldólica organocatalizada por (S)-prolina resulta de gran interés.



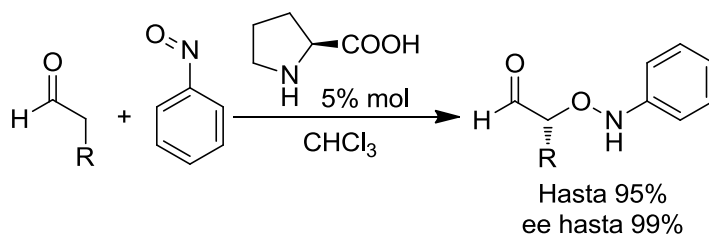
Esquema 42. (S)-prolina como organocatalizador para la síntesis asimétrica de tetrasas

Otra reacción en la que la (S)-prolina ha sido empleada con éxito, es la reacción de Mannich asimétrica, la cual es desde el punto de vista mecanístico, similar a la reacción aldólica. La reacción de Mannich resulta muy interesante cuando se lleva a cabo como una reacción de tres componentes: cetona, aldehído y amina. En este contexto, List llevó a cabo esta reacción empleando (S)-prolina en DMSO en el sistema acetona, *p*-anisidina y diferentes aldehídos aromáticos, obteniendo buenos resultados (Esquema 43).¹¹⁰



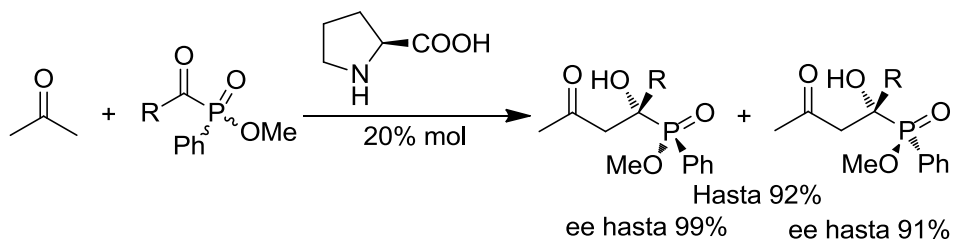
Esquema 43. (S)-prolina como organocatalizador para la reacción de Mannich de tres componentes

Por otra parte, la α -oxiaminación es una reacción interesante que consiste en hacer reaccionar un compuesto carbonílico con nitrosobenceno, de manera que este último se enlaza al carbono α a través del oxígeno. Aquí, la primera versión asimétrica organocatalizada fue llevada a cabo por MacMillan *et al.* empleando (S)-prolina como catalizador, con excelentes resultados (Esquema 44).¹¹¹



Esquema 44. (S)-prolina como organocatalizador para la α -oxiaminación de aldehídos

Por último, hace unos años, Zhao y colaboradores llevaron a cabo una reacción aldólica asimétrica entre acetona y α -acilfosfinatos. Lo interesante de esta reacción es que al generar el carbono estereogénico en el producto aldólico, el átomo de fósforo también se convierte en un centro estereogénico. Cabe señalar que aunque la diastereoselectividad fue 50:50 en todos los casos, debido a que no se pudo controlar la estereoselectividad en el átomo de fósforo, la enantioselectividad obtenida para ambos pares enantioméricos fue superior al 61% de ee (Esquema 45).¹¹²



Esquema 45. (S)-prolina como organocatalizador para síntesis de ceto-hidroxfosfinatos

6.2. Empleo de aditivos para incrementar la eficiencia de la (S)-prolina

Como se comentó en la sección 4.1, a pesar de que la (S)-prolina es un excelente organocatalizador, presenta ciertas desventajas como son: su baja solubilidad en disolventes orgánicos y la participación de reacciones laterales que obligan a que la prolina sea utilizada en altas concentraciones.⁷⁹ La estrategia más empleada para minimizar estos problemas, consiste en la síntesis de organocatalizadores derivados de (S)-prolina, que no presenten dichas desventajas. Por ejemplo, esta estrategia es la que se usó en la parte I y II de esta tesis, al preparar CILs derivados de este aminoácido.¹¹³ Sin embargo, el costo principal de esta estrategia radica en el hecho de tener que llevar a cabo la síntesis, generalmente laboriosa, de estos derivados. Una alternativa consiste en el uso de aditivos o co-catalizadores que ayuden a mejorar el desempeño de la (S)-prolina al interaccionar con ella, usualmente a través del grupo carboxílico. Esta interacción supramolecular hace que el protón del grupo carboxílico se vuelva más ácido y de esta manera pueda interactuar más libremente con el electrófilo, lo que conduce a una mayor estereoselectividad de la reacción (Figura 37).¹¹⁴ Cabe señalar también que al existir una interacción entre el grupo ácido carboxílico y el aditivo se obtienen dos beneficios adicionales: se evita la formación de la oxazolidinona y se incrementa la solubilidad del organocatalizador.

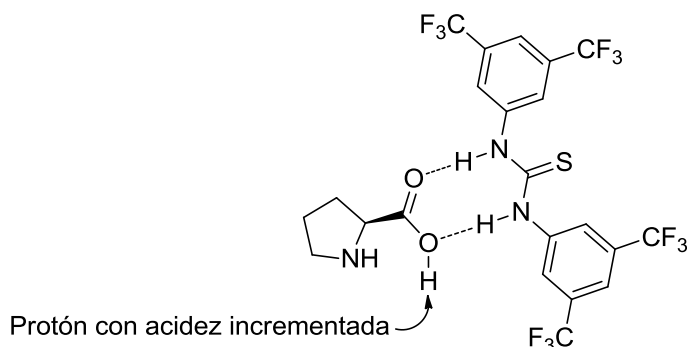
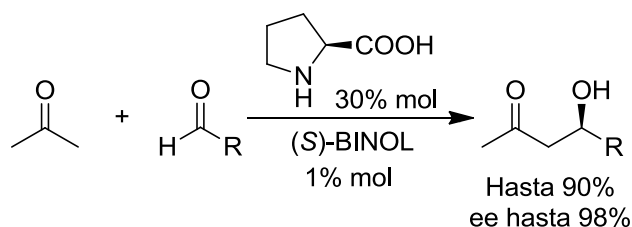


Figura 37. Complejo supramolecular (S)-prolina-tiourea

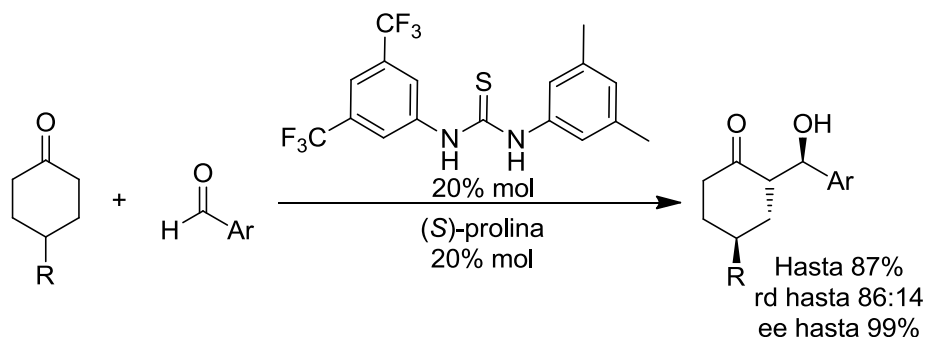
Así pues, se ha reportado el empleo de diversos aditivos ácidos de tipo Brønsted, entre los que destacan los dioles quirales, las tioureas, las sales de guanidinio y las sales de isotiouronio.

De especial interés son los dioles quirales, en particular ambos enantiómeros del BINOL y el TADDOL, o derivados de este último. Así, en el año 2006, Shan y Zhou lograron llevar a cabo la reacción aldólica asimétrica entre acetona y aldehídos aromáticos en ausencia de disolvente, incrementando la enantioselectividad de la reacción con solo 1% mol de (S)-BINOL como aditivo (Esquema 46).¹¹⁵



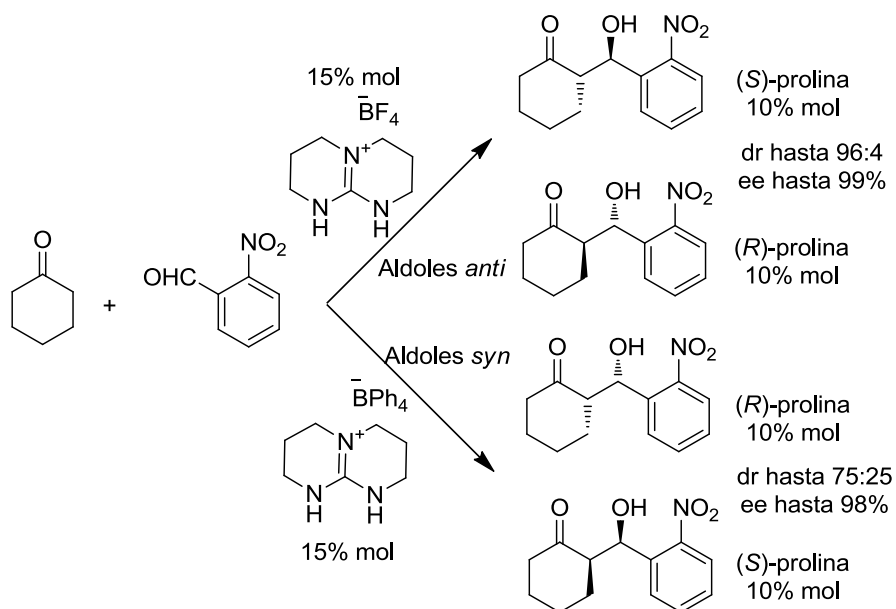
Esquema 46. Sistema catalítico (S)-prolina-(S)-BINOL para la reacción aldólica

En cuanto al uso de tioureas como aditivo, Moyano y colaboradores lograron llevar a cabo desimetrizaciones de ciclohexanonas 4-sustituídas, al hacerlas reaccionar a través de una reacción aldólica con aldehídos aromáticos. Para ello probaron diversas tioureas como aditivos en reacciones catalizadas por la (S)-prolina, logrando obtener muy buenos rendimientos y estereoselectividades (Esquema 47). Cabe señalar que la (S)-prolina por si sola no cataliza esta reacción. Además, estudios por fluorescencia demostraron la existencia de una interacción entre el carboxilo de la (S)-prolina y la tiourea (Figura 37).¹¹⁶



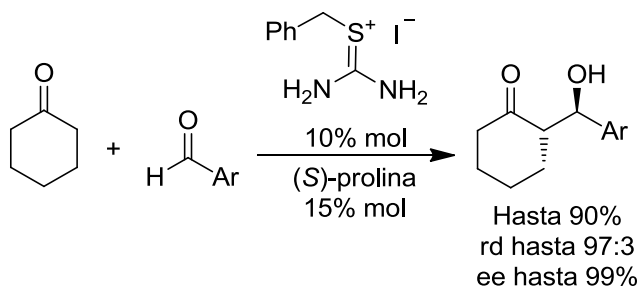
Esquema 47. Sistema catalítico (S)-prolina-tiourea para desimetrizaciones de ciclohexanonas

En el año 2011 Concellón y del Amo describieron el uso de sales de guanidinio como aditivos.¹¹⁷ Estos compuestos permitieron llevar a cabo la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona y aldehídos aromáticos con excelentes resultados, tanto en rendimiento como estereoselectividad. Además, la reacción se pudo llevar a cabo sin agitación. En una publicación posterior, el mismo grupo reportó la obtención del diastereoisómero *syn* al emplear un anión más voluminoso como contraión de la sal de guanidinio. De esta manera fue posible obtener los 4 estereoisómeros posibles de los productos aldólicos, utilizando combinaciones de organocatalizador ((S)- o (R)-prolina) y de aditivo (tetrafluoroborato de guanidinio o tetrafenilborato de guanidinio) (Esquema 48).¹¹⁸



Esquema 48. Sistema catalítico prolina-guanidinio para la obtención de los 4 estereoisómeros de los aldoles

Por último, las sales de isotiuronio, compuestos que representan alternativas a las tioureas, pero que son más simples y accesibles, fueron empleadas recientemente por Cho y Kim como aditivos en la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona y aldehídos aromáticos catalizada por la (S)-prolina. Gracias a estos aditivos, se obtuvieron aldoles sin necesidad de agitación, con estereoselectividades comparables a las obtenidas con sales de guanidinio (Esquema 49).¹¹⁹

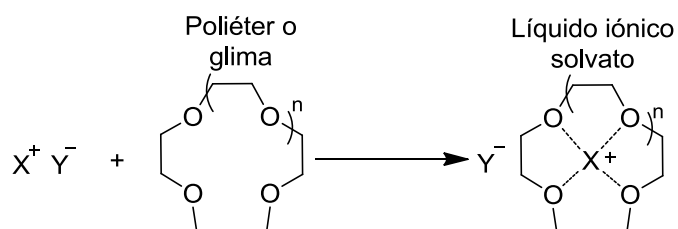


Esquema 49. Sistema catalítico (S)-prolina-isothiuronio para la reacción aldólica asimétrica

Como puede apreciarse, el uso de aditivos en la organocatálisis con (S)-prolina permite mejorar el rendimiento y estereoselectividad de las reacciones. Además, es posible acceder a otros estereoisómeros del producto tan solo cambiando la combinación de cocatalizadores, sin recurrir a la síntesis de un organocatalizador específico.

6.3. Líquidos iónicos solvato y sus aplicaciones

Los SILs son una clase de LIs descubiertos en el 2011 por el grupo de Watanabe,³¹ y que consisten en mezclas equimolares de glimas con ciertas sales de metales alcalinos, principalmente de litio, lo que conduce a la formación de compuestos del tipo $[X(\text{glima})]^+Y^-$, donde el metal alcalino está fuertemente coordinado por la glima, formando un macrocatión, y dandolés así a estas mezclas el carácter de LI (Esquema 50).



X = catión de metal alcalino n = 0, 1 o 2
Y = anión de ácido fuerte o anión poco coordinante

Esquema 50. Formación y estructura general de un SIL

Dado que los SILs se sintetizan mediante la simple disolución con calentamiento de una sal en una glima, al principio se tenía la duda de si se trata de soluciones concentradas o si en realidad eran compuestos nuevos. Sin embargo, la diferencia en las propiedades físicas de los SILs respecto a las sustancias puras que los conforman, aunado a la evidencia por espectrometría de masas de la formación del macrocatión, revelaron que en realidad se trataba de una nueva familia de LIs.¹²⁰

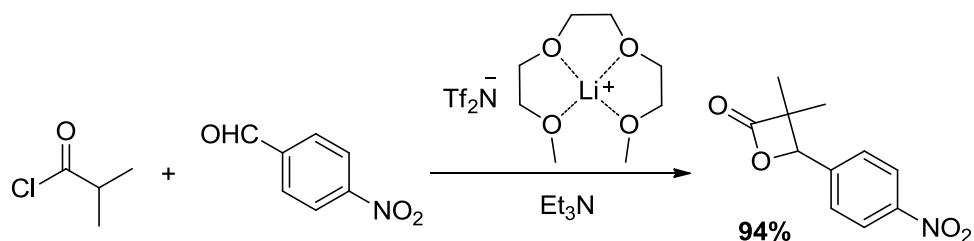
Para que una mezcla entre un ligando y una sal pueda ser clasificada como un SIL, debe de cumplir con los siguientes 5 requisitos:³²

1. Formar un compuesto solvato entre el ion y el ligando(s) (macroión) en una cierta relación estequiométrica.
2. Estar formada completamente de iones complejos (solvatos) y sus contraiones en estado fundido.
3. No mostrar las propiedades fisicoquímicas de las sustancias precursoras puras (ligandos y sales) bajo las condiciones de uso.
4. Tener un punto de fusión menor a 100 °C, para cumplir con el requisito de ser LIs.
5. Tener una presión de vapor despreciable bajo las condiciones típicas de utilización.

Como existen una gran cantidad de ligantes y la naturaleza del anión también influye en la formación de un LI, Watanabe *et al.* se dieron a la tarea de estudiar diversas mezclas de ligandos y sales, encontrando que los ligandos óptimos para formar SILs son las glimas (triglima, tetraglima y pentaglima). En cuanto a los aniones, los ideales son el perclorato y el bis(trifluorometanosulfonyl)amiduro. El tetrafluoroborato y el hexafluorofosfato pueden ser también buenos contraiones.³²

Por otro lado, en cuando a la formación del macrocatión existe también una relación óptima entre el tamaño de la glima y el catión. Es así que la triglima únicamente es apta para coordinar iones litio, mientras que la tetraglima puede coordinar eficazmente al litio y al sodio. Por último, la pentaglima puede formar macrocationes estables con litio, sodio y potasio.¹²¹

La aplicación principal de los SILs es como medio conductor en baterías de litio de alta duración.¹²² Hasta hace poco esta era la única aplicación de estos compuestos, por lo que su uso en síntesis no había sido descrito. Recientemente, el grupo de Henderson probó por primera vez los SILs en una reacción orgánica. Considerando que presentan un carácter de ácido de Lewis débil, Henderson y colaboradores emplearon diversos LIs como disolventes para llevar a cabo reacciones electrocíclicas, en particular reacciones Diels-Alder y cicloadiciones [2+2] con muy buenos resultados (Esquema 51).¹²³



Esquema 51. Cicloadición [2+2] llevada a cabo en un SIL como disolvente

Considerando por un lado que los SIL presentan propiedades de ácidos de Lewis y por otro, que no ha sido reportado su empleo en organocatálisis asimétrica, decidimos explorar la posibilidad de emplear los SILs como aditivos para la reacción aldólica asimétrica catalizada por (S)-prolina.

6.4. Organocatálisis múltiple vs. organocatálisis multifuncional

Actualmente, existen dos estrategias para llevar a cabo organocatálisis: la organocatálisis multifuncional y la múltiple. La organocatálisis multifuncional fue la primera en ser desarrollada y es la más difundida: consiste en el diseño, síntesis y empleo de un organocatalizador con varios grupos funcionales, los cuales permiten activar a los sustratos y además, orientarlos en la posición y distancia óptimas para que la reacción sea rápida y eficiente (Figura 39). En contraste, la organocatálisis múltiple, consiste en emplear al menos dos moléculas distintas que participen en el mismo proceso de activación de sustratos a través de enlaces no covalentes (interacciones supramoleculares) entre los sustratos y entre ellas. Consecuentemente, no hay necesidad de unir ambas moléculas en la formación de un nuevo organocatalizador (Figura 39).¹²⁴

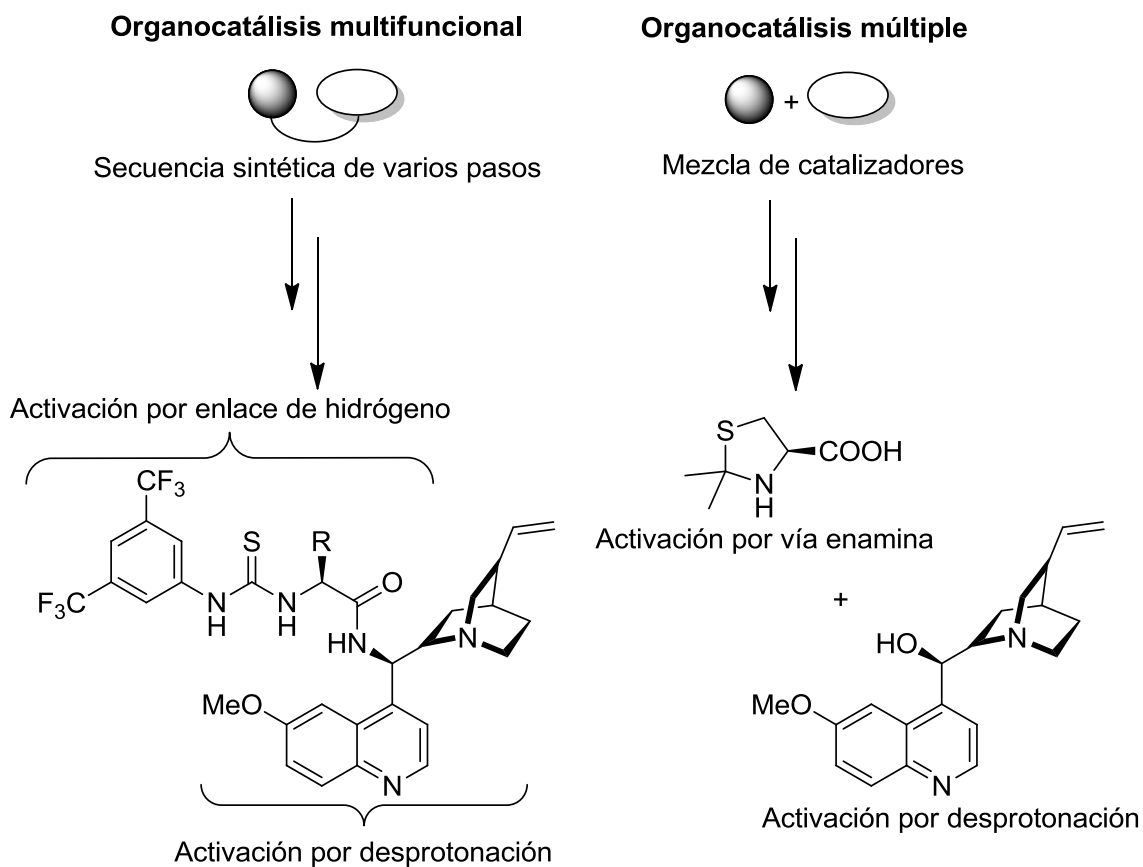


Figura 39. Comparativa entre organocatálisis multifuncional y organocatálisis múltiple

A continuación se muestra una tabla comparativa entre ambos tipos de organocatálisis (Tabla 15).¹²⁴

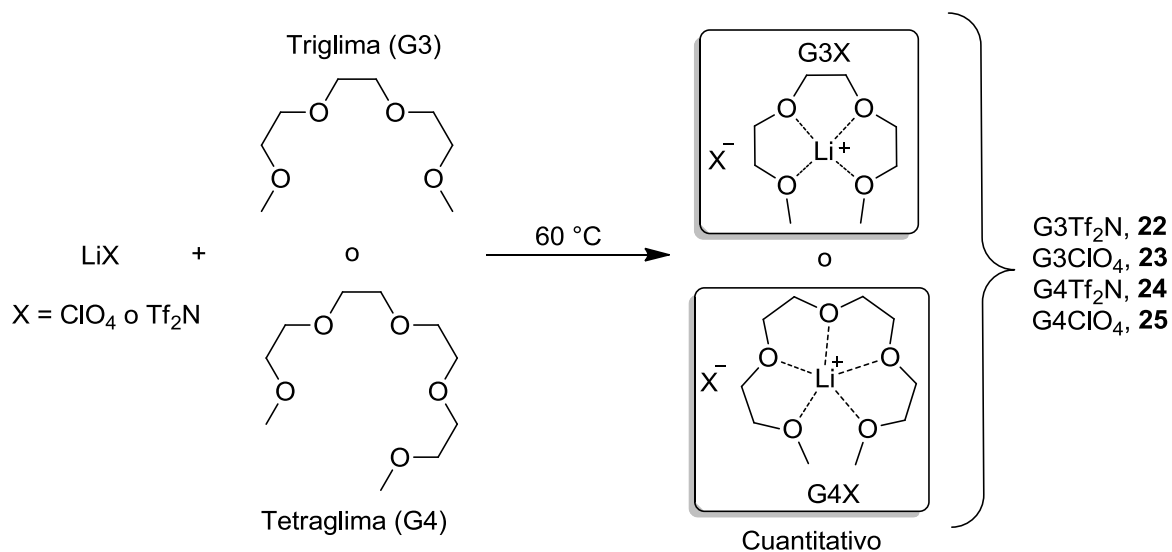
Tabla 15. Cualidades de la organocatálisis multifuncional y la organocatálisis múltiple

	Tipo de catálisis	
	Organocatálisis multifuncional	Organocatálisis múltiple
Característica	Diferentes grupos funcionales están presentes en la molécula y ejercen una activación múltiple	Diferentes moléculas se combinan sin la formación de enlaces covalentes
Preparación de catalizadores	La síntesis puede requerir reacciones químicas laboriosas, manipulación de grupos funcionales y/o varios pasos	Las moléculas que actúan como catalizadores son accesibles comercialmente o se preparan con facilidad
Búsqueda de nuevos catalizadores	Una optimización teórico y empírica de la estructura conduce a mejores organocatalizadores	Optimización multidimensional de las moléculas participantes mediante una aproximación combinatoria
Alcance de la reacción	Altas estereoselectividades y elevada complejidad estructural a cambio de un alcance de sustratos reducido	La combinación de diversos catalizadores ofrece mayores oportunidades de desarrollar nuevas reacciones

Cabe señalar que hasta el momento, en la parte I y II de resultados de esta tesis, se ha empleado la organocatálisis multifuncional. Sin embargo, la optimización de la eficacia de la (S)-prolina con aditivos corresponde a la organocatálisis múltiple, por lo cual se decidió explorar esta estrategia en esta tercera parte de esta tesis, empleando los líquidos iónicos solvato como aditivos.

6.5. Síntesis de líquidos iónicos solvato

Antes de todo, se llevó a cabo la síntesis de cuatro SILs, obtenidos mediante la combinación de dos sales de litio (LiClO_4 y LiNTf_2) y dos glimas (triglima y tetraglima). Estos SILs (**22**: G3ClO_4 , **23**: $\text{G3Tf}_2\text{N}$, **24**: G4ClO_4 , **25**: $\text{G4Tf}_2\text{N}$) se obtuvieron luego de mezclar cantidades equimolares de la sal de litio y de la glima (calentando a $60\text{ }^\circ\text{C}$ por toda la noche para garantizar la disolución completa) en rendimientos cuantitativos (Esquema 52).



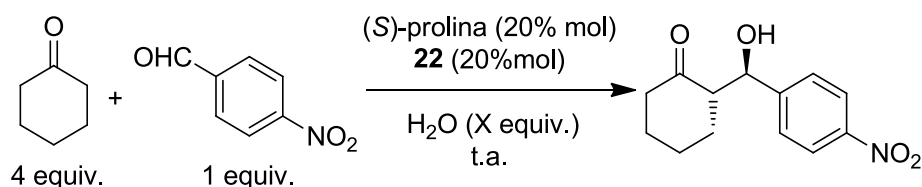
Esquema 52. Preparación de los líquidos iónicos solvato empleados

Estos SILs se sintetizaron con el objeto de evaluar el efecto que pudiera ejercer el tamaño de la glima y el tipo de anión.

6.6. Evaluación de la (S)-prolina en la reacción aldólica asimétrica en presencia de líquidos iónicos solvato

Para optimizar las condiciones de reacción, se seleccionó al SIL **22** como modelo con (S)-prolina (ambos en un 20% mol) en la reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído. Los primeros ensayos se llevaron a cabo con 4 equivalentes de ciclohexanona y en ausencia de disolvente. Rápidamente se hizo evidente que la presencia de agua influye en el resultado de la reacción, impactando tanto en el tiempo de reacción como en la estereoselectividad. Por este motivo, la primera variable a optimizar fue la cantidad de agua para obtener el mejor resultado (Tabla 16). En la práctica, al emplear menos de un equivalente de agua, la reacción procede rápidamente pero con una relación diastereomérica de alrededor 9:1 (Tabla 16, entradas 1 y 2). Por otro lado, cuando se empleó más de un equivalente de agua, la diastereoselectividad rondó alrededor de 85:15, pero el tiempo de reacción se incrementó 4 veces (Tabla 16, entradas 4 a 6). Es así que la cantidad adecuada de agua fue 1 equivalente, con lo cual se alcanzó un tiempo de reacción óptimo y la mejor estereoselectividad (Tabla 16, entrada 3).

Tabla 16. Determinación de la cantidad óptima de agua en la reacción aldólica asimétrica catalizada por el SIL **22** y (S)-prolina



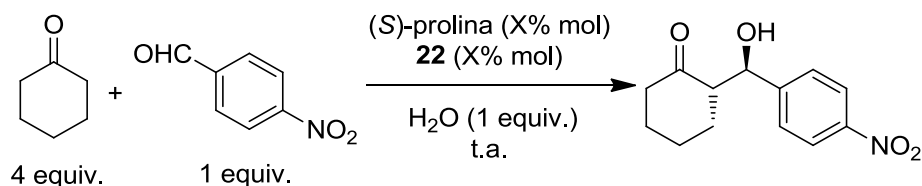
entrada	H ₂ O (equiv.)	tiempo (h)	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	0.5	16	97	89:11	97:3
2	0.7	16	92	91:9	98:2
3	1	16	92	93:7	98:2
4	2	72	90	85:15	97:3
5	4	72	89	82:18	97:3
6	8	72	80	90:10	97:3

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto aldólico por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

A continuación, se decidió determinar la cantidad mínima requerida de SIL y de (S)-prolina (Tabla 17). Dado que se anticipaba un efecto cooperativo entre ambas moléculas, éstas se mantuvieron en una relación 1:1. Se probaron concentraciones desde 30% mol hasta 1.5% mol. Cabe destacar que tanto el rendimiento como la estereoselectividad de la reacción se mantuvieron altas hasta

3% mol (Tabla 17, entradas 1 a 5). Sin embargo, cuando se empleó 1.5% mol de la mezcla catalítica, el rendimiento de la reacción disminuyó notablemente, aunque la estereoselectividad solo disminuyó un poco (Tabla 17, entrada 6). En consecuencia, la cantidad óptima de (*S*)-prolina y SIL fue de tan solo el 3% mol (Tabla 17, entrada 5).

Tabla 17. Optimización de la cantidad de SIL **22** y (*S*)-prolina en la reacción aldólica asimétrica

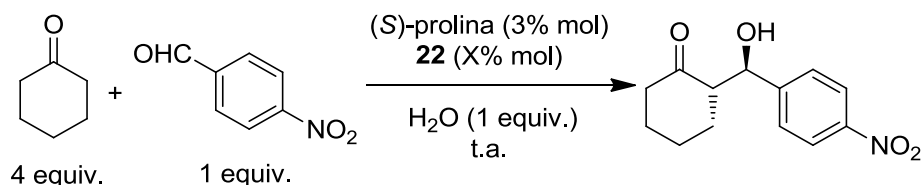


entrada	(<i>S</i>)-prolina y G3Tf ₂ N (% mol)	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	30	92	93:7	98:2
2	20	92	93:7	98:2
3	10	95	93:7	97:3
4	5	90	94:6	98:2
5	3	92	94:6	98:2
6	1.5	64	89:11	95:5

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto aldólico por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

Como se había usado una relación 1:1 entre (*S*)-prolina y el SIL, se decidió estudiar el efecto de la concentración del SIL teniendo la cantidad óptima de (*S*)-prolina (3% mol) (Tabla 18). Se encontró que al emplear solo 1.5% mol de SIL, la eficiencia de la reacción disminuyó, tanto en rendimiento como estereoselectividad (Tabla 18, entrada 1). Por otro lado, cuando se usaron 6% mol de SIL, no se observó un efecto benéfico respecto a usar 3% mol (Tabla 18, entrada 3). Se concluye entonces que la situación óptima se logra al mantener una relación 1:1 entre la (*S*)-prolina y el SIL (Tabla 18, entrada 2).

Tabla 18. Evaluación de la cantidad utilizada de SIL **22**, manteniendo la concentración de (S)-prolina constante en 3% mol, en la reacción aldólica asimétrica

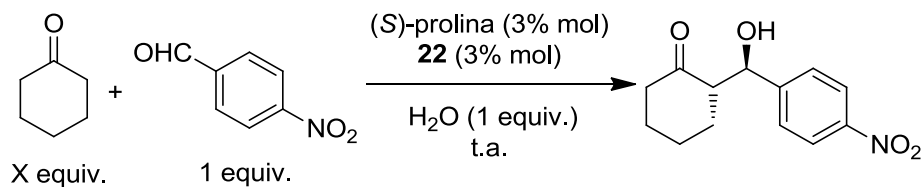


Entrada	22 (% mol)	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	1.5	88	90:10	96:4
2	3	92	94:6	98:2
3	6	94	92:8	97:3

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto aldólico por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

Finalmente, se decidió determinar el número óptimo de equivalentes de ciclohexanona en la reacción (Tabla 19). Hasta este momento se habían estado usando 4 equivalentes y se observó que al incrementar a 5 equivalentes no se obtenía una mejoría en el rendimiento o estereoselectividad de la reacción (Tabla 19, comparar entradas 1 y 2). Sin embargo, al emplear menos equivalentes de ciclohexanona, el rendimiento comenzó a disminuir, aunque la estereoselectividad de la reacción se mantuvo (Tabla 19, entradas 3 a 5). Así, la cantidad óptima de ciclohexanona parece ser 4 equivalentes, por lo que se conservó esta cantidad (Tabla 19, entrada 2).

Tabla 19. Evaluación de los equivalentes óptimos de ciclohexanona en la reacción aldólica asimétrica

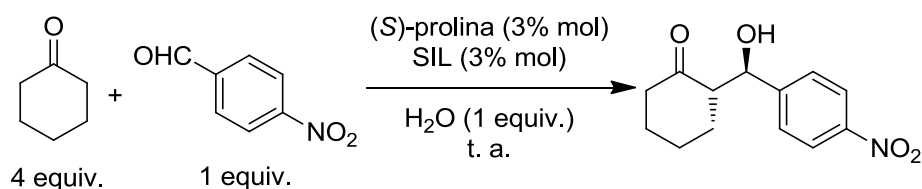


entrada	ciclohexanona (equiv.)	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	5	92	93:7	96:4
2	4	92	94:6	98:2
3	3	86	94:6	97:3
4	2	80	95:5	97:3
5	1	44	95:5	98:2

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto aldólico por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

Se procedió entonces a evaluar los SILs sintetizados encontrando que los SILs derivados de triglima dan lugar a mayores estereoselectividades que los de tetraglima (Tabla 20, comparar entradas 1 y 2 contra entradas 3 y 4). Esto debido probablemente a que la triglima genera macrocationes más estables lo que permite una interacción más eficiente con la prolina. Por otro lado, los SILs que presentan anión perclorato dieron lugar a rendimientos menores que los de bis(trifluorometanosulfonil)amiduro (Tabla 20, comparar entradas 1 y 3 contra 2 y 4). Esto se debe a que el Tf₂N es un anión menos coordinante que el perclorato, por lo cual permite que el macrocatión interactúe más eficientemente con la prolina. En conclusión, el mejor SIL para catalizar la reacción aldólica es **22** (Tabla 20, entrada 1), mientras que el peor es **25** (Tabla 20, entrada 4). Por otro lado, para demostrar el rol crucial del SIL y el agua en el proceso, se probaron algunos blancos de reacción (Tabla 20, entradas 5 a 7). Al emplear solo (*S*)-prolina como catalizador se obtuvo un rendimiento muy bajo acompañado de una baja diastereoselectividad (Tabla 20, entrada 5). Al añadir un equivalente de agua, el rendimiento se incrementó así como la diastereoselectividad, mas no a los niveles alcanzados con el SIL (Tabla 20, entrada 6). Finalmente, al emplear (*S*)-prolina y SIL sin la presencia de agua, se obtuvo un rendimiento prácticamente cuantitativo, pero con una estereoselectividad similar a la obtenida con prolina en presencia de agua (Tabla 20, comparar entradas 7 y 6). Es así que, se demostró que existe un efecto sinérgico entre agua, SIL y (*S*)-prolina que permite acceder a un elevado rendimiento y excelente estereoselectividad (Tabla 20, entrada 1).

Tabla 20. Evaluación de los distintos líquidos iónicos solvato en la reacción aldólica asimétrica, así como de los blancos de reacción

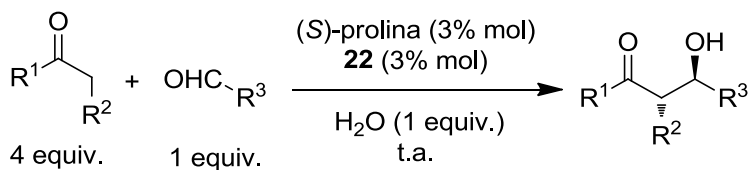


entrada	SIL	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	22	94	94:6	98:2
2	23	84	93:7	98:2
3	24	96	90:10	96:4
4	25	87	89:11	96:4
5 ^d	-	18	64:36	88:12
6	-	67	82:18	92:8
7 ^d	22	99	80:20	90:10

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto aldólico por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral. d) Reacciones en ausencia de agua.

A continuación se llevó a cabo el estudio del alcance de la reacción con diversos sustratos (Tabla 21). Cuando se empleó ciclohexanona como donador con distintos aldehídos aromáticos como aceptores, se encontró que la estereoselectividad es excelente en todos los casos (rd mayores a 84:16 y re mayores a 95:5) (Tabla 21, entradas 1 a 10). En cuanto al rendimiento, va de bueno a excelente en aldehídos con grupos electroattractores (Tabla 21, entradas 1 a 4), mientras que en aldehídos con grupos electrodonadores el rendimiento va de moderado a pobre (Tabla 21, entradas 6 a 10). Por otro lado, otras cicloalcanonas como la ciclopentanona, proceden con excelente rendimiento y enantioselectividad, pero una muy baja diastereoselectividad (Tabla 21, entrada 11). En cuanto a cetonas alifáticas, como la acetona, esta dio un buen rendimiento y una enantioselectividad moderada (Tabla 21, entrada 12). Finalmente, para comprobar la versatilidad del método, se llevó a cabo la reacción modelo, pero en presencia de (*R*)-prolina, obteniéndose los mismos valores de rendimiento y estereoselectividad, pero para el enantiómero correspondiente (Tabla 21, entrada 13). Con esto, pudieron obtenerse ambos enantiómeros *anti* con alta pureza enantiomérica.

Tabla 21. Evaluación de distintos sustratos en la reacción aldólica asimétrica



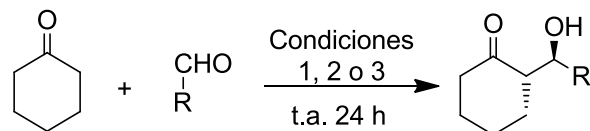
entrada	R ¹	R ²	R ³	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti/syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
1	-(CH ₂) ₄ -		4-CN-C ₆ H ₄	94	94:6	99:1
2	-(CH ₂) ₄ -		3-NO ₂ -C ₆ H ₄	89	96:4	99:1
3	-(CH ₂) ₄ -		2-Cl-C ₆ H ₄	70	96:4	96:4
4	-(CH ₂) ₄ -		4-Br-C ₆ H ₄	73	93:7	98:2
5	-(CH ₂) ₄ -		2-CF ₃ -C ₆ H ₄	30	94:6	95:5
6	-(CH ₂) ₄ -		2-MeO-C ₆ H ₄	49	92:8	97:3
7	-(CH ₂) ₄ -		C ₆ H ₅	36	92:8	97:3
8	-(CH ₂) ₄ -		4-Me-C ₆ H ₄	12	84:16	96:4
9	-(CH ₂) ₄ -		1-Naph	61	94:6	98:2
10	-(CH ₂) ₄ -		4-Ph-C ₆ H ₄	36	90:10	97:3
11	-(CH ₂) ₃ -		4-NO ₂ -C ₆ H ₄	92	44:56	92:8
12	Me	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	84	-	74:26
13 ^d	-(CH ₂) ₄ -		4-NO ₂ -C ₆ H ₄	92	94:6	98:2 ^e

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto aldólico por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral. d) Reacción llevada a cabo con (*R*)-prolina. e) Enantiómero del aldol *anti* obtenido con (*S*)-prolina.

Finalmente, para resaltar la mayor eficiencia de la reacción aldólica con el sistema (*S*)-Pro-SIL, se probaron otras condiciones de reacción en aldehídos con diferente reactividad (Tabla 22): (1) reacción aldólica con (*S*)-prolina al 3% mol en ausencia de disolvente, (2) reacción aldólica con (*S*)-prolina y hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio, ambos al 3% mol, y (3) reacción aldólica bajo las condiciones óptimas: (*S*)-prolina y SIL **22** al 3% mol con 1 equivalente de agua. Es importante destacar que las condiciones 1 y 2 dieron malos resultados (Tabla 22), tanto en rendimiento como en estereoselectividad, sin importar la reactividad del aldehído, mientras que al usar las condiciones 3 la reactividad del aldehído se hace más evidente al impactar en el rendimiento de la reacción (Tabla 22, condiciones 3). Por último, cabe señalar que con estos experimentos se demostró que el

mecanismo de reacción por el cual el SIL interviene es muy distinto al de los LIs de imidazolio (Tabla 22, condiciones 2), ya que al ser empleados a la misma concentración, los LIs de imidazolio no presentan una mejoría considerable en la reacción aldólica respecto al uso de (S)-prolina únicamente (Tabla 22, comparar condiciones 1 y 2).

Tabla 22. Reacciones aldólicas asimétricas llevadas a cabo en tres distintas condiciones entre ciclohexanona y aldehídos de distinta reactividad



4 equiv. 1 equiv.

Cond. 1: (S)-prolina 3% mol

Cond. 2: (S)-prolina y BMLmPF₆ al 3% mol

Cond. 3: (S)-prolina y **22** al 3% mol, 1 equiv. H₂O

grupo	R	cond.	rendimiento (%) ^a	rd (<i>anti</i> / <i>syn</i>) ^b	re (<i>anti</i>) ^c
EWG	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1	18	64:36	88:12
	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	2	27	58:42	93:7
	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	3	94	94:6	98:2
	4-CN-C ₆ H ₄	1	20	50:50	68:32
	4-CN-C ₆ H ₄	2	11	50:50	85:15
	4-CN-C ₆ H ₄	3	94	94:6	98:2
Neutro	C ₆ H ₅	1	43	72:28	75:25
	C ₆ H ₅	2	30	69:31	58:42
	C ₆ H ₅	3	36	92:8	97:3
	1-Naph	1	17	71:29	76:24
	1-Naph	2	14	68:32	81:19
	1-Naph	3	61	94:6	98:2
EDG	4-Ph-C ₆ H ₄	1	19	66:34	78:22
	4-Ph-C ₆ H ₄	2	22	59:41	96:4
	4-Ph-C ₆ H ₄	3	36	90:10	97:3
	2-MeO-C ₆ H ₄	1	29	58:42	82:18
	2-MeO-C ₆ H ₄	2	20	52:48	91:9
	2-MeO-C ₆ H ₄	3	49	94:6	97:3

a) Rendimiento determinado luego de la purificación del producto aldólico por CC. b) Determinado mediante RMN de ¹H del crudo de reacción. c) Determinado por HPLC con fase estacionaria quiral.

6.7. Análisis espectroscópico y por cálculos teóricos del agregado supramolecular entre (S)-prolina y líquidos iónicos solvato

Habiendo demostrado el efecto positivo del SIL como aditivo en la optimización de la reacción aldólica asimétrica catalizada por la (S)-prolina, nos dimos a la tarea de elucidar la estructura del sistema catalítico (S)-Pro-SIL. Primeramente, se llevaron a cabo estudios por medio de RMN de ^7Li para observar el entorno del litio del SIL durante el transcurso de la reacción (Figura 40). Así, primero se adquirió un espectro de resonancia para el SIL **22** puro, observándose una señal en -1.47 ppm (Figura 40a). Cuando se añadió una cantidad equimolar de (S)-prolina y se logró una disolución homogénea, se adquirió otro espectro de RMN de ^7Li encontrándose que la señal de -1.47 ppm sufre un desplazamiento bastante significativo hacia frecuencias más altas, lo que sugiere que efectivamente la (S)-prolina interactúa con el litio, posiblemente a través del grupo carboxilo (Figura 40b). Sin embargo, se observaron dos señales muy juntas en $+0.28$ ppm y $+0.44$ ppm (y que no coalescen al incrementar la temperatura de adquisición del espectro) lo que indica la formación de dos especies entre la prolina y el SIL. Creemos que estas dos señales corresponden a la formación de dos especies diastereoméricas que se producen mediante la interacción del anión del SIL con los N-H diastereotópicos en el grupo amonio de la prolina (Figura 41). Es probable que la visualización de estas especies diastereoméricas sea posible por la alta viscosidad del medio, lo que permite que el equilibrio entre ambas especies sea lento. Esto se comprobó al añadir un equivalente de agua a la mezcla de (S)-Pro-SIL, lo cual disminuye la viscosidad y provoca que solo se observe una señal en $+0.48$ ppm (Figura 40c). Finalmente, cuando se añadió una cantidad equimolar de ciclohexanona, para llevar a cabo la formación de la enamina con la (S)-prolina, se observó que la señal prácticamente no modificó su desplazamiento y se volvió más fina (Figura 40d). Esto revela que la formación de la enamina no altera la interacción formada desde un inicio entre la prolina y el SIL.

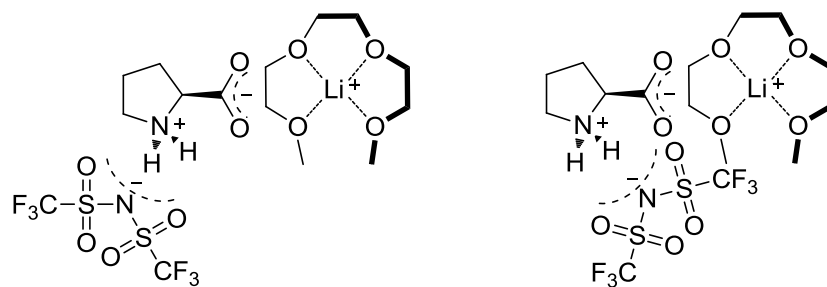


Figura 41. Posibles especies diastereoméricas formadas entre (S)-prolina y el SIL **22**

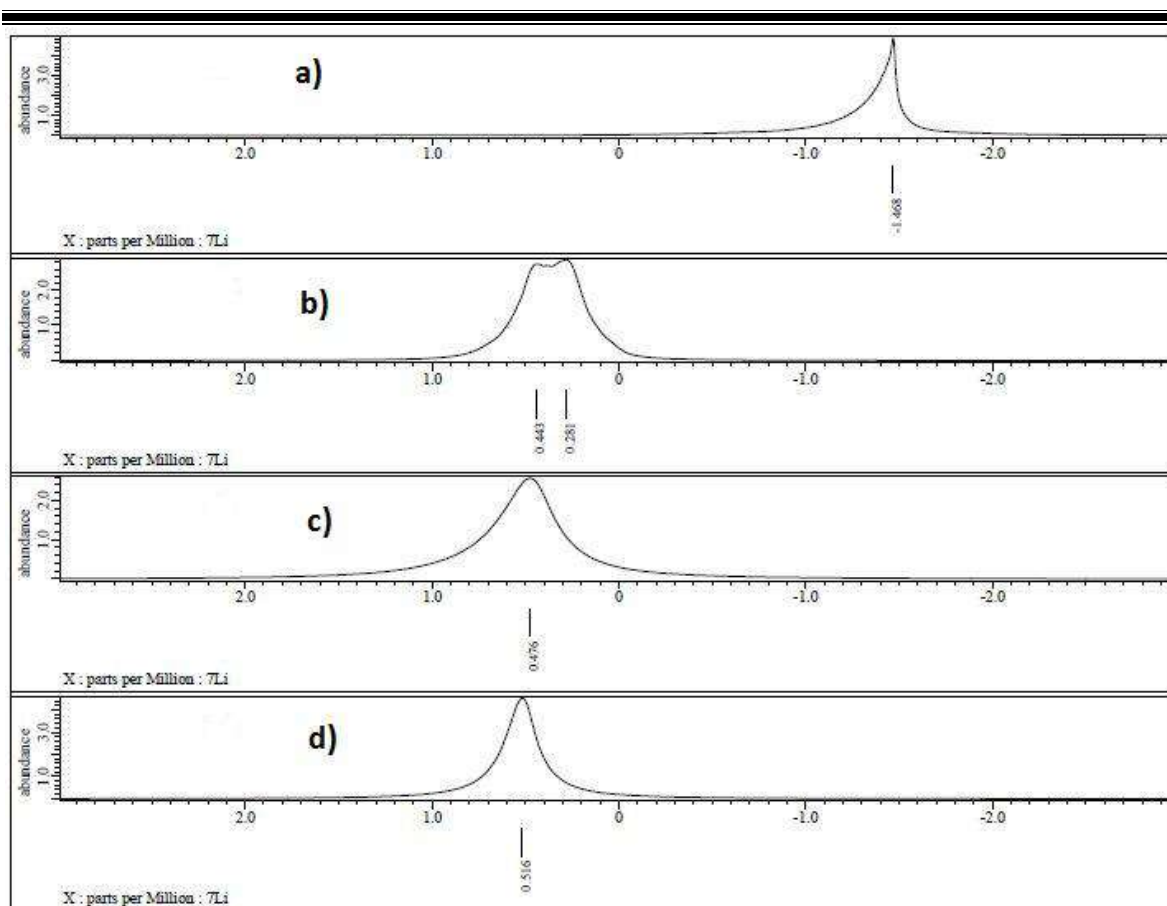


Figura 40. Espectros de RMN de ^7Li para el estudio del entorno del litio del SIL. a) SIL. b) SIL con (S)-prolina. c) SIL con (S)-prolina y 1 equivalente de agua. d) SIL en presencia de (S)-prolina con 1 equiv. de agua y de ciclohexanona.

Posteriormente, con la finalidad de evaluar la estabilidad de la especie formada por (S)-Pro y el SIL durante la reacción aldólica, se añadió 1 equivalente de *p*-nitrobenzaldehído a la mezcla de la Figura 40d, observando que tanto al inicio, como luego de 48 horas de reacción, el espectro de RMN de ^7Li no muestra cambios en el desplazamiento químico de la señal de la especie (Figura 42). Es pues evidente que la especie formada, (S)-Pro-SIL, se mantiene estable durante toda la reacción aldólica.

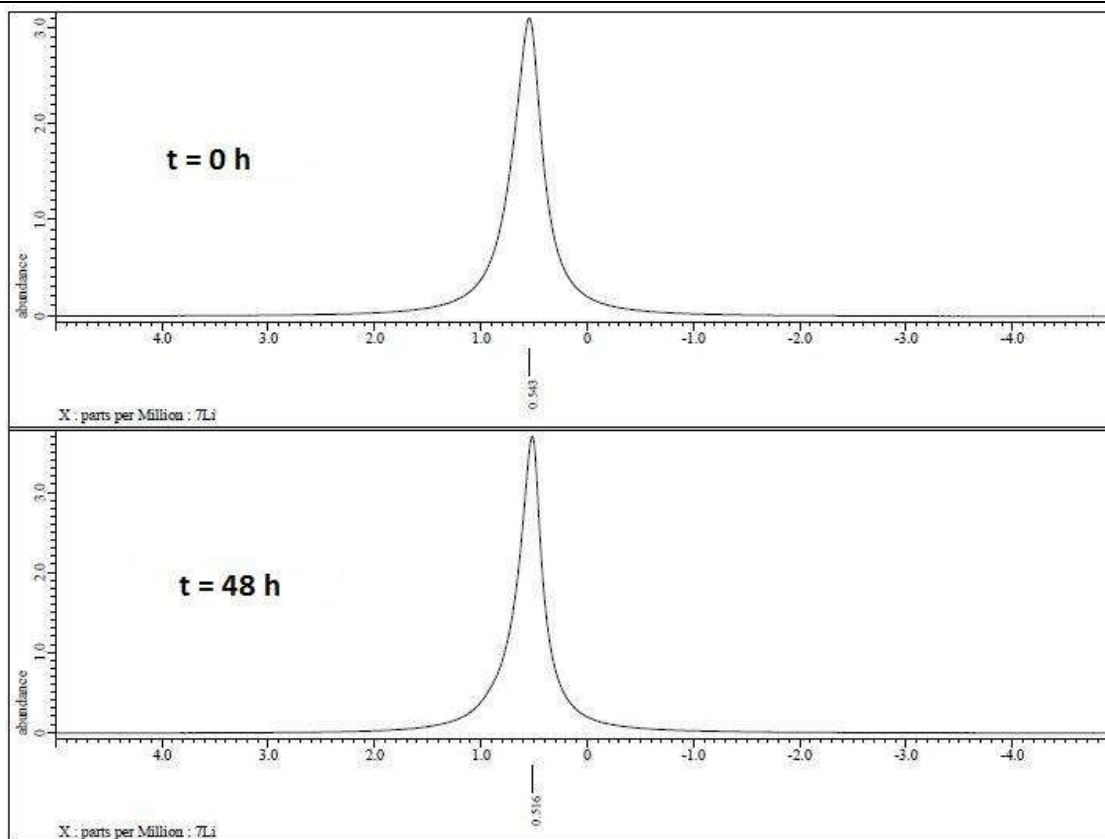


Figura 42. Espectros de RMN de ${}^7\text{Li}$ de la mezcla de reacción aldólica.

Luego de evaluar el entorno del litio mediante RMN de ${}^7\text{Li}$, y con la finalidad de comprobar que efectivamente el grupo carboxilo se encuentra interactuando con el catión litio del SIL, se llevó a cabo un estudio mediante espectroscopía de infrarrojo (Figura 43). Primeramente, se adquirió un espectro IR de la (S)-prolina pura (Figura 43a). Las bandas de interés son: 1612 cm^{-1} para el grupo carboxilato, 1548 cm^{-1} para el grupo amonio y 1374 cm^{-1} para el estiramiento C-O del grupo carboxilato.¹²⁵ Cuando la (S)-prolina se mezcló con el SIL **22**, se observó que las bandas en 1612 y 1548 cm^{-1} sufren una reducción en su intensidad, mientras que la banda de 1374 cm^{-1} desaparece, dando lugar a una nueva en 1350 cm^{-1} , la banda del estiramiento S=O debida al anión del SIL (Figura 43b).¹²⁵ Este cambio en el IR de la prolina, está en concordancia con el efecto observado en RMN de ${}^7\text{Li}$ (Figura 40b), ya que la reducción en la intensidad de las bandas del caboxilato y del grupo amonio confirman la interacción con el SIL: el carboxilato con el macrocatión y el grupo amonio con el anión del SIL. Posteriormente, al añadir agua a la mezcla, se observó que la banda del grupo amonio desaparece y la intensidad de la banda del grupo carboxilato disminuye aún más (Figura 43c). Esta observación en el IR apoya lo observado en RMN de ${}^7\text{Li}$, ya que cuando desaparece la banda del grupo amonio se observa una sola señal en RMN de ${}^7\text{Li}$

(Figura 40c), ya que se sospechaba que el grupo amonio era responsable de la formación de las especies diastereoméricas en RMN de ^7Li (Figuras 40b y 41). Por último, para confirmar que el grupo carboxilato persiste en esta forma y no como un ácido carboxílico, se añadió un equivalente de ácido clorhídrico concentrado (Figura 43d) observando que la banda de 1633 cm^{-1} prácticamente desaparece y da lugar a la aparición de una banda en 1731 cm^{-1} , característica de un ácido carboxílico.¹²⁵ Es así, que se concluyó que el grupo carboxilato de la (S)-prolina persiste en esta forma a lo largo de toda su interacción con el SIL.

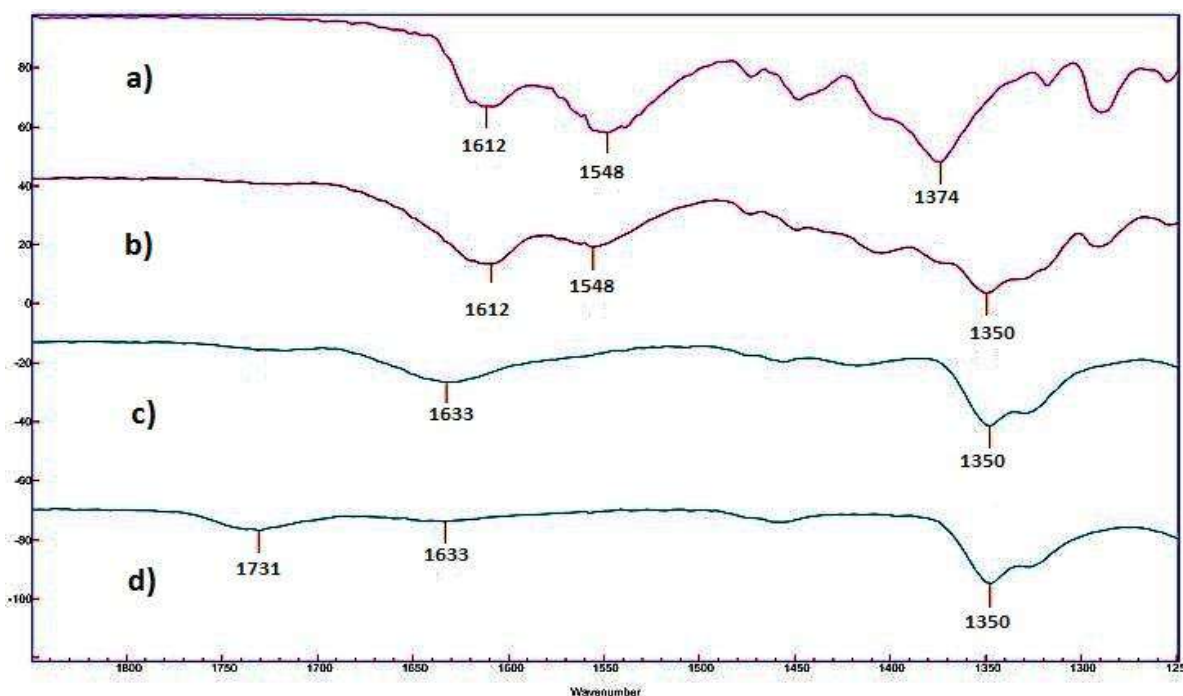


Figura 43. Espectros de infrarrojo para el estudio del grupo carboxilo de la (S)-prolina. a) (S)-prolina. b) (S)-prolina con SIL en relación 1:1. c) (S)-prolina en presencia de SIL y agua en relación equimolar. d) mezcla c) luego de la adición de 1 equiv. de HCl concentrado.

Con esta evidencia espectroscópica, se decidió llevar a cabo un modelado molecular del agregado (S)-Pro-SIL empleando el software deMon2k con las siguientes características: nivel de teoría ADFT, PBE como funcional, DZVP como base y GEN-A2 como función auxiliar.¹²⁶ Con esto, se obtuvo la Figura 44, la cual muestra una interacción entre el grupo carboxilato de la prolina con el macrocatión del SIL. Además, el anión del SIL se encontró interaccionando mediante un enlace de hidrógeno con el grupo amonio de la prolina. Todo esto coincide con lo observado experimentalmente, tanto en RMN de ^7Li como en IR. Finalmente, se llevó a cabo además un modelado del estado de transición que involucra una

molécula de agua y que nos dio una idea de su papel en la reacción. Así, se encontró el estado de transición que se muestra en la Figura 45, el cual muestra que la molécula de agua interacciona mediante enlaces de hidrógeno, con el grupo carboxilato de la prolina por un lado, y por el otro con el grupo carbonilo del aldehído. Se genera así un estado de transición rígido, que además de activar al aldehído sustrato, lo orienta de modo que una cara proquiral reaccione preferentemente lo que explica la alta estereoselectividad alcanzada con este sistema catalítico.

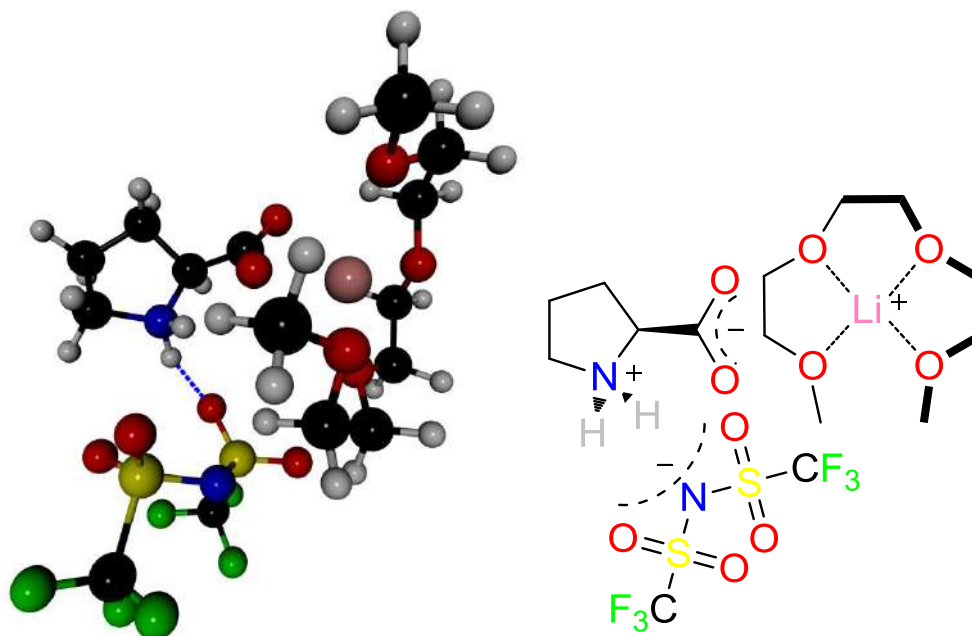


Figura 44. Estructura optimizada mediante ADFT del agregado supramolecular (S)-Pro-SIL

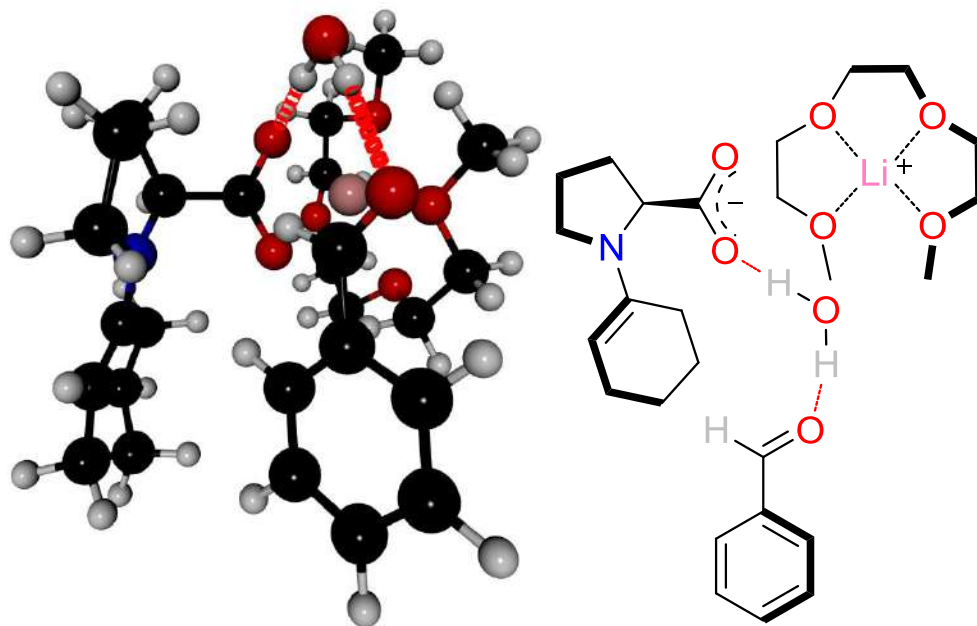


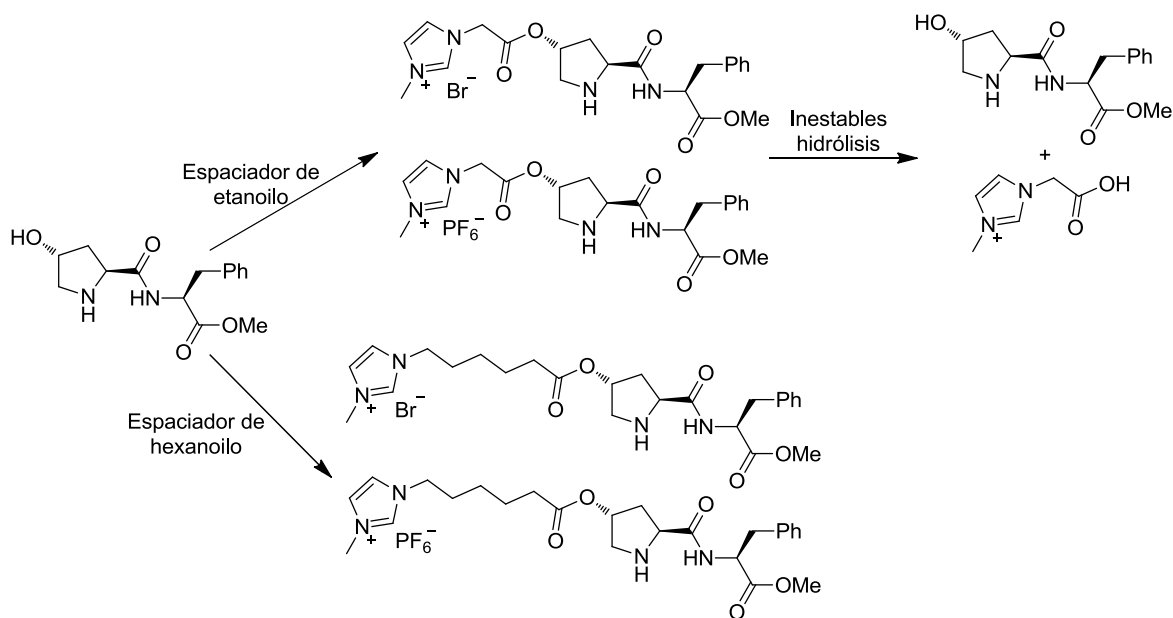
Figura 45. Estado de transición diastereomérico que muestra el efecto cooperativo entre la (*S*)-prolina, el SIL y una molécula de agua

6.8. Conclusiones

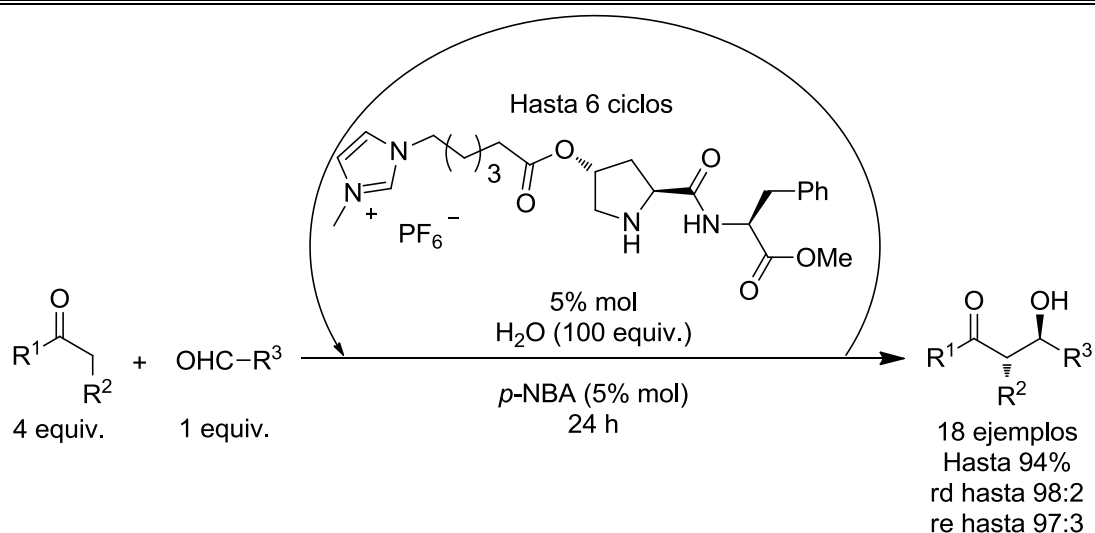
Se demostró que la eficiencia de la (*S*)-prolina como organocatalizador, en la reacción aldólica asimétrica, mejora significativamente con el uso de líquidos iónicos solvato y agua como aditivos, ya que permite acceder a tiempos de reacción más cortos, cargas bajas de catalizador y aditivo (3 %mol) y elevadas estereoselectividades. Este efecto ocurre mediante la formación de un agregado supramolecular entre estas tres moléculas, unidas principalmente mediante una atracción electrostática entre el grupo carboxilato de la prolina y el macrocatión del SIL, el cual se observó mediante RMN de ^7Li e IR. Además, de acuerdo a cálculos teóricos en el nivel de teoría ADFT, el agua parece unirse con uno de sus hidrógenos mediante enlace de hidrógeno al grupo carboxilato mientras que con el otro hidrógeno, se enlaza al carbonilo del aldehído lo que permite acceder a un estado de transición rígido que explica la alta estereoselectividad obtenida en los productos aldólicos (rd de hasta 96:4 y re de hasta 99:1).

7. Conclusiones generales

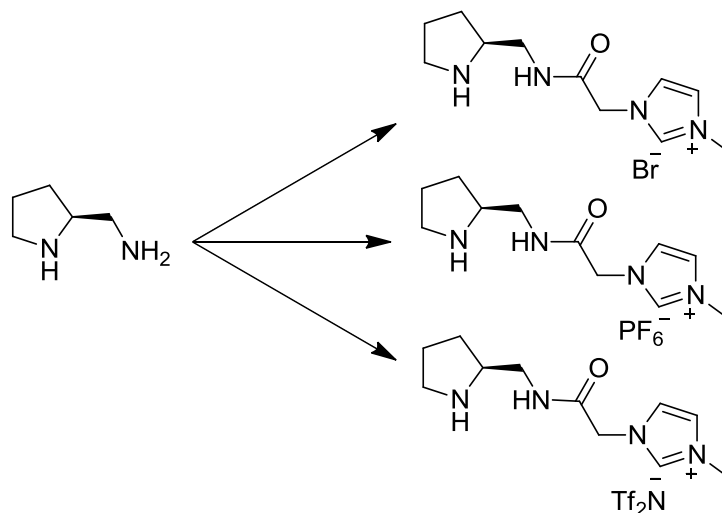
Parte I. Se sintetizaron cuatro líquidos iónicos quirales que contienen el dipéptido (2*S*,4*R*)-Hyp-(*S*)-Phe-OMe y un fragmento del ión imidazolio, empleando espaciadores hidrocarbonados de dos distintas longitudes: un espaciador de etanoilo y otro de hexanoilo. Sin embargo, los CILs de etanoilo resultaron ser inestables a la humedad y a la presencia de disolventes nucleofílicos, por lo que solo se evaluaron los CIL con el espaciador hexanoilo.



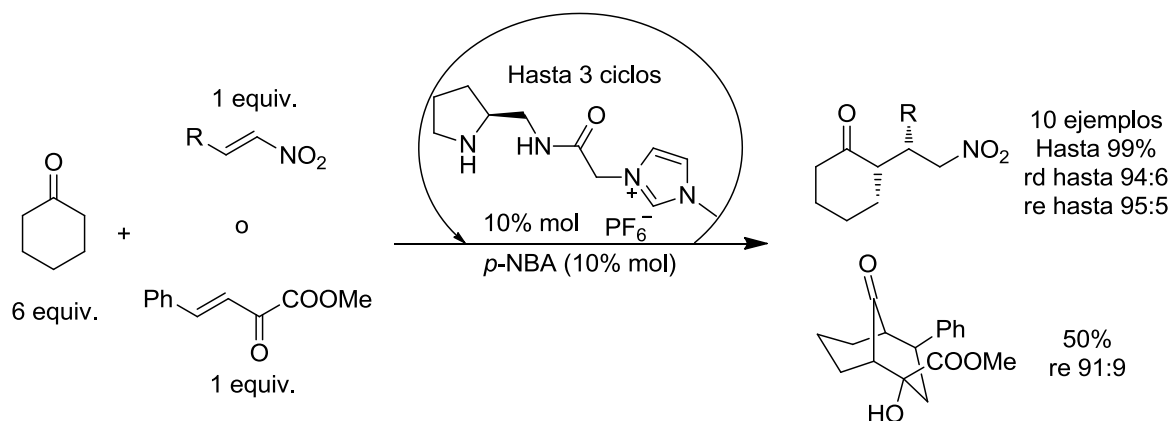
El líquido iónico de hexanoilo con el anión hexafluorofosfato resultó ser el mejor organocatalizador para la reacción aldólica asimétrica en agua. Se alcanzaron excelentes rendimientos y estereoselectividades. Además, este CIL pudo reciclarse hasta 6 veces sin perder estereoselectividad.



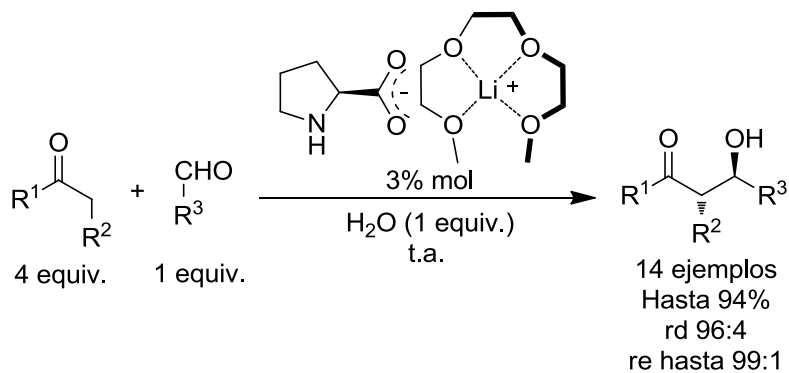
Parte II. Se llevó a cabo la síntesis de líquidos iónicos quirales de imidazolio derivados de (*S*)-prolinamina, con tres distintos aniones, como organocatalizadores para la reacción de Michael asimétrica.



El CIL con el anión hexafluorofosfato fue el más eficiente para catalizar la reacción de Michael asimétrica con excelente rendimiento y estereoselectividad (con ciclohexanona como cetona donadora) en condiciones libres de disolvente. Además, la reacción en cascada Michael-aldólica entre ciclohexanona y bencilidenpiruvato de metilo se llevó a cabo con un rendimiento moderado y buena enantioselectividad. Cabe destacar que el catalizador pudo reutilizarse hasta 3 veces en ambas reacciones sin presentar una pérdida en la estereoselectividad de la reacción.



Parte III. Se emplearon por primera vez los líquidos iónicos solvato como aditivos en la reacción aldólica asimétrica organocatalizada por (S)-prolina. Se logró alcanzar elevadas enantioselectividades gracias a una catálisis cooperativa de alta eficacia involucrando un complejo supramolecular entre la (S)-prolina, el SIL y el agua.



8. Parte experimental

El material empleado: barras magnéticas de agitación, cánulas, matraces, embudos de adición y columnas de vidrio fueron secados en la estufa a 150 °C antes de utilizarse. La cromatografía en placa fina se llevó a cabo en cromatofolios marca Merck de sílica gel 60 F₂₅₄, utilizando UV y vapores de yodo como reveladores. La purificación mediante cromatografía en columna se realizó con sílica gel Merck de 230-400 mesh y disolventes de grado técnico. Los disolventes empleados para las reacciones fueron grado analítico. En cuanto a los disolventes para reacciones anhidras, estos se destilaron antes de su uso bajo atmósfera de nitrógeno: el CH₂Cl₂ con P₂O₅ y el THF con sodio metálico y benzofenona como indicador de humedad.

Los espectros de RMN de ¹H, ¹³C y ⁷Li fueron obtenidos en un equipo JEOL-ECA 500 a 500.16, 125.76 y 194.38 MHz, respectivamente, y en un equipo Bruker 400 Avance III HD a 399.78 y 100.52 MHz, para ¹H y ¹³C respectivamente. Se indica la temperatura en aquellos compuestos que se adquirieron con calentamiento, debido a la presencia de efecto dinámico. Se utilizaron CDCl₃ y DMSO-*d*₆ como disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos están expresados en ppm con respecto a la referencia interna de tetrametilsilano (TMS). Para indicar la multiplicidad de las señales, se utilizan las abreviaturas siguientes: simple (s), simple ancha (sa), doble (d), doble de dobles (dd), triple (t), cuádruple (c), quintuple (quint), séxtuple (sext), séptuple (sept), múltiple (m).

Los espectros de masas de alta resolución se adquirieron en un equipo HPLC 1100 acoplado a MSDTOF Agilent Series HR-MSTOF modelo 1969 A.

Los espectros en el Infrarrojo fueron obtenidos en un equipo ATR Varian FT-IR Serie 640-IR.

Los análisis elementales se obtuvieron en un analizador elemental CHNS-O Thermo Finningan mod. Flash 112.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Electrothermal utilizando un tubo capilar abierto y no están corregidos.

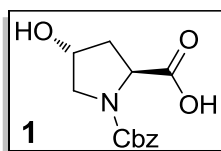
Las rotaciones ópticas se obtuvieron en un equipo Anton Paar MCP 100, utilizando una celda de 0.1 dm y de 2 mL. Las concentraciones están expresadas en g/dL. Para la determinación se empleó la línea D del Sodio (589 nm) a 25 °C. La concentración de la muestra y el disolvente empleado en la determinación se indican en cada uno de los compuestos.

En las reacciones aldólica y Michael, la determinación de la relación diastereomérica se obtuvo por medio del espectro RMN de ¹H del crudo de reacción. Para la reacción aldólica se integraron las señales del hidrógeno base del grupo hidroxilo para la pareja de diastereoisómeros *anti* y *syn*. Para la reacción

de Michael, se integraron los hidrógenos base del grupo fenilo para la pareja *syn* y *anti*. Para el caso de los excesos enantioméricos, se purificaron los productos aldólicos y Michael por cromatografía en columna. Una vez puros, se inyectaron en un equipo Dionex HPLC Ultimate 3000 provisto con un detector UV/Visible con arreglo de diodos, utilizando longitudes de onda en 210 y 254 nm. Se emplearon columnas quirales Chiralpak AD-H, OD-H y AS-H como fase estacionaria y como fase móvil mezclas de hexano/isopropanol. Los excesos enantioméricos se determinaron a partir de las áreas correspondientes al par enantiomérico en el cromatograma.

PARTE I

Ácido (2S,4R)-1-((benciloxi)carbonil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico, **1**.

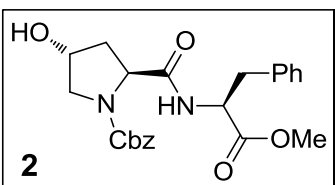


En un matraz de tres bocas provisto con un agitador magnético y dos embudos de adición, se colocó la *trans*-hidroxiprolina (10 g, 76.3 mmol) disuelta en solución de NaOH 2.1 M (50mL). Después se colocó el matraz en un baño de hielo y se añadió lenta y simultáneamente a través de los embudos cloroformiato de bencilo (12 mL, 83.9 mmol) y más solución 2.1M de NaOH (55mL). Hecho esto, se dejó en agitación por una hora y luego a temperatura ambiente por dos días. Terminada la reacción, se lavó con AcOEt (3x50 mL), se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a sequedad en el rotavapor. Por último, se dejó el matraz en la bomba de vacío hasta peso constante para obtener el compuesto **1** como un sólido chicloso transparente, con un rendimiento del 88% (17.853 g). Las propiedades espectroscópicas del compuesto **1** concuerdan con las reportadas en la literatura.¹²⁷

Experimental: $[\alpha]_{25}^D = -81.7$ (c = 1.08, CHCl₃). Literatura: $[\alpha]_{25}^D = -79.4$ (c = 1.0, CHCl₃).

MS-TOF: m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₃H₁₅NO₅Na: 288.0842, encontrado: 288.0842.

(2S,4R)-Bencil 4-hidroxi - **2** - (((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil) pirrolidin-1-carboxilato, **2**.



En un matraz de 250 mL, se colocaron el compuesto **1** (4.0 g, 15.08 mmol), trietilamina (2.3 mL, 16.58 mmol) y un agitador magnético. Posteriormente, se agregó THF seco (88 mL), se purgó con nitrógeno y se colocó en un baño de hielo. Hecho esto, se adicionó cloroformiato de etilo (1.5 mL, 15.84 mmol) gota a gota a través de una jeringa y se dejó reaccionar 20 minutos a 0° C. Luego, se adicionó una solución del éster metílico de la fenilalanina (3.25 g, 15.08 mmol), trietilamina (2.3 mL, 16.58 mmol) y DMF (8mL) en CH₂Cl₂ seco (60 mL) gota a gota por medio de una jeringa por 10 minutos. Así, se dejó reaccionar 2 horas a 0 °C y luego 18 horas a temperatura ambiente. Terminada la reacción, se llevó a cabo una filtración a vacío y el sólido se lavó con THF (80 mL). Hecho esto, se concentró el filtrado y se le añadió agua (40 mL) y se extrajo con AcOEt (3x60 mL). Posteriormente, la fase orgánica se lavó con HCl 1N (1x40 mL), luego con solución saturada de NaHCO₃ (1x40 mL) y por último con salmuera (1x40 mL). Finalmente, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó el disolvente a sequedad en el rotavapor y se recristalizó el producto en hexano/AcOEt para obtener el producto **2** como un

sólido blanco en un 88% de rendimiento (5.65 g). p.f.: 114 - 116 °C. $[\alpha]_{25}^D = -28.7$ (c = 1.0, CHCl₃).

IR (FT, ATR, ν): 3424, 3275, 2974, 1751, 1686, 1660, 1538, 1437, 1361, 1211, 1172, 1112, 1077 cm⁻¹.

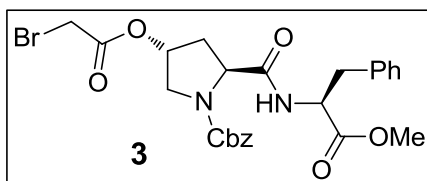
RMN ¹H (500.16 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 7.83 (sa, 1H, NH), 7.35-7.05 (m, 10H, Ph), 5.02 (d, 1H, *J* = 12.7 Hz, PhCH₂O), 4.99 (d, 1H, *J* = 12.7 Hz, PhCH₂O) 4.65 (sa, 1H, OH), 4.51 (q, 1H, *J* = 7.1 Hz, NCHCO), 4.33 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, NHCHCO), 4.21 (sa, 1H, CHOH), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (dd, 1H, *J* = 4.9 Hz, *J* = 11.0 Hz, NCHHCH), 3.34 (dd, 1H, *J* = 4.9 Hz, *J* = 11.0 Hz, NCHHCH), 3.00 (dd, 2H, *J* = 6.4 Hz, *J* = 14.1 Hz, PhCH₂CH), 2.02 (m, 1H, CHCHHCH), 1.84 (m, 1H, CHCHHCH).

RMN ¹³C (125.76 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 172.4, 172.1, 155.0, 137.7, 137.6, 129.5, 128.7, 128.6, 128.1, 127.7, 126.9, 68.8, 66.6, 59.4, 55.6, 54.0, 52.1, 37.5, 30.5.

Análisis elemental: calculado para C₂₃H₂₆N₂O₆: C, 64.78; H, 6.15; N, 6.57, encontrado: C, 65.14; H, 6.12; N, 6.50.

MS-TOF: m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₃H₂₇N₂O₆: 427.1864, encontrado: 427.1865.

(2S,4R)-Bencil 4 - (2-bromoacetoxi) - 2 - (((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato, 3.



En un matraz de 50 mL equipado con un embudo de adición, se colocaron el compuesto **2** (0.5 g, 1.17 mmol), trietilamina (0.2 mL, 1.41 mmol) y CH₂Cl₂ (10 mL) y un agitador magnético. Luego, se añadió en el embudo de adición una solución

de bromuro de bromoacetilo (0.11 mL, 1.29 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Posteriormente, se colocó el matraz en un baño de hielo y al llegar a 0 °C se añadió el contenido del embudo gota a gota por 15 minutos. Hecho esto se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 6 horas y pasado este tiempo se añadieron agua (10 mL) y solución saturada de NH₄Cl (5 mL) y se separaron las fases. Hecho esto, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL), se mezclaron las fases orgánicas y se lavaron con HCl 1N (1x20 mL) y solución saturada de tartrato de sodio y potasio (1x20 mL). Por último, se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro, se concentró y se purificó por CC empleando hexano/AcOEt 7:3 - 1:1 como eluyente, para obtener el compuesto **3** como un líquido viscoso ligeramente amarillo en un 80% de rendimiento (0.515 g). $[\alpha]_{25}^D = -9.5$ (c = 1.2, CHCl₃).

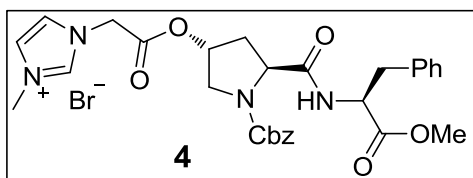
IR (FT, ATR, ν): 3320, 3029, 2954, 1738, 1703, 1530, 1497, 1416, 1353, 1274, 1208, 1170, 1113, 1061 cm⁻¹.

RMN ^1H (500.16 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): δ 7.99 (sa, 1H, NH), 7.32-7.11 (m, 10H, Ph), 5.18 (sa, 1H, CHOH), 5.02 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, PhCH $_2$ O), 4.97 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz, PhCH $_2$ O), 4.51 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz, NCHCO), 4.37 (t, 1H, $J = 7.4$ Hz, NHCHCO), 3.95 (sa, 1H, BrCHHCO), 3.65 (dd, 1H, $J = 4.9$ Hz, $J = 12.0$ Hz, NCHHCH), 3.57-3.50 (m, 1H, NCHHCH), 3.55 (s, 3H, OCH $_3$), 3.28 (sa, 1H, BrCHHCO), 2.99 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 14.4$ Hz, PhCH $_2$ CH), 2.91 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 14.4$ Hz, PhCH $_2$ CH), 2.23 (m, 1H, CHCHHCH), 2.06 (m, 1H, CHCHHCH).

RMN ^{13}C (125.76 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): δ 172.5, 172.0, 171.8, 154.7, 137.6, 137.3, 129.5, 128.7, 128.6, 128.1, 127.7, 127.0, 72.8, 66.8, 60.5, 58.9, 54.0, 52.8, 52.1, 37.4, 36.4.

MS-TOF: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para C $_{25}$ H $_{28}$ N $_2$ O $_7$ Br: 547.1074, encontrado: 547.1079.

Bromuro de 1-(2-(((2R,4S)-1-((benciloxi)carbonil)-5-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il) carbamoil) pirrolidin-3-il) oxi)-2-oxoetil)-3-metil-1H-imidazol-3-olio, 4.



En un matraz de 25 mL equipado con una barra de agitación, se le agregó una solución del compuesto **3** (0.5 g, 0.91 mmol) en AcOEt (2 mL). Luego, se añadió 1-metilimidazol (0.11 mL, 1.37 mmol) y se dejó reaccionar a

temperatura ambiente y con agitación constante por 24 horas. Terminada la reacción, el producto crudo precipitó como líquido amarillo viscoso, se decantó y se lavó con AcOEt (3x0.5 mL), para remover el exceso de 1-metilimidazol. Posteriormente, se disolvió el crudo en MeOH (1 mL) y se precipitó con éter dietílico (10 mL). Hecho esto, la mezcla heterogénea se dejó en reposo por 90 minutos para asegurar la precipitación completa. Por último, se decantó el producto puro y se secó en la bomba de vacío a peso constante, para obtener el compuesto **4** como un sólido amarillo claro higroscópico en un 96% (0.55 g). p.f.: 97 - 98 °C. $[\alpha]_{25}^D = -13.39$ (c = 1.12, MeOH).

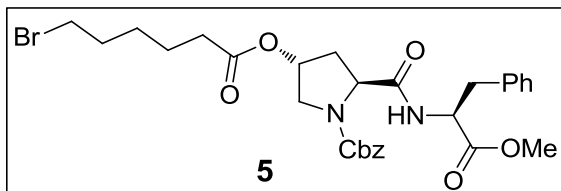
IR (FT, ATR, ν): 3463, 3152, 3033, 2954, 1745, 1698, 1561, 1539, 1497, 1418, 1353, 1201, 1172, 1123, 1061 cm^{-1} .

RMN ^1H (399.78 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): δ 9.10 (s, 1H, $^+\text{NCHN}$), 8.05 (d, 1H, $J = 7.22$ Hz, NH), 7.66 (d, 2H, $J = 10.4$ Hz, $^+\text{NCHCHN}$), 7.35-7.10 (m, 10H, Ph), 5.30 (sa, 1H, CHOH), 5.21 (s, 2H, NCH $_2$ CO), 5.06 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, PhCH $_2$ O), 4.99 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, PhCH $_2$ O), 4.53 (q, 1H, $J = 7.7$ Hz, NCHCO), 4.43 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, NHCHCO), 3.91 (sa, 3H, CH $_3$ N), 3.71 (dd, 1H, $J = 5.2$ Hz, $J = 12.4$ Hz, NCHHCH), 3.61 (m, 1H, NCHHCH), 3.57 (s, 3H, OCH $_3$), 3.14 (m, 1H, PhCHHCH), 2.97 (m, 1H, PhCHHCH), 2.35 (m, 1H, CHCHHCH), 2.13 (m, 1H, CHCHHCH).

RMN ^{13}C (100.52 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C): δ 172.0, 171.8, 166.5, 154.7, 138.5, 137.6, 137.3, 129.5, 128.8, 128.7, 128.3, 127.8, 127.0, 124.3, 124.0, 74.8, 67.0, 58.9, 54.1, 52.6, 52.2, 50.4, 37.5, 36.6, 36.2.

MS-TOF: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_7$: 549.2344, encontrado: 549.2335.

(2S,4R)-Bencil 4-((6-bromohexanoil)oxi)-2-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato, 5.



En un matraz de 10 mL con un agitador magnético, se le agregó una solución de ácido 6-bromohexanoico (0.192 g, 0.985 mmol), DMF (2 gotas) en CH_2Cl_2 seco (2 mL). Luego, se purgó con nitrógeno y se colocó el matraz en un

baño de hielo. Hecho esto, se agregó cloruro de oxalilo (0.1 mL, 1.182 mmol) gota a gota a través de una jeringa, se retiró el baño de hielo y se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 3 horas. Posteriormente, se concentró en el rotavapor para remover el exceso de cloruro de oxalilo. Luego, el cloruro de acilo crudo se disolvió en CH_2Cl_2 seco (6 mL) y se añadió en un embudo de adición. En otro matraz de 25 mL con un agitador magnético, se colocó una solución del compuesto **2** (0.4 g, 0.938 mmol), trietilamina (0.16 mL, 1.126 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL). Hecho esto, se colocó este matraz en un baño de hielo, se le colocó el embudo de adición y una vez que se alcanzaron los 0 °C, se añadió gota a gota el cloruro de acilo por 20 minutos y después se dejó reaccionar por 18 horas a temperatura ambiente. Terminada la reacción, se agregó agua (10 mL) y solución saturada de NH_4Cl (5 mL) y se separaron las fases. Hecho esto, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL), se mezclaron las fases orgánicas y se lavaron con HCl 1N (1x20 mL) y solución saturada de tartrato de sodio y potasio (1x20 mL). Por último, se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por CC empleando hexano/ AcOEt 7:3 - 1:1 como eluyente, para obtener el compuesto **5** como un líquido viscoso ligeramente amarillo en un 75% de rendimiento (0.424 g). $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = -5.83$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

IR (FT, ATR, ν): 3322, 2946, 1735, 1705, 1529, 1415, 1353, 1252, 1206, 1171, 1120, 1064 cm^{-1} .

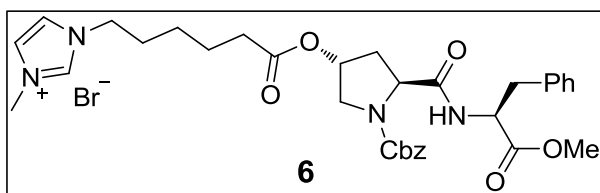
RMN ^1H (399.78 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C): δ 7.95 (sa, 1H, NH), 7.32-7.12 (m, 10H, Ph), 5.13 (sa, 1H, CHOH), 5.03 (d, 2H, $J = 12.6$ Hz, PhCH_2O), 4.97 (d, 2H, $J = 12.6$ Hz, PhCH_2O), 4.52 (q, 1H, $J = 7.7$ Hz, NCHCO), 4.38 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz, NHCHCO), 3.63 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, $J = 12.1$ Hz, NCHHCH), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (m, 1H, NCHHCH), 3.41 (dt, 2H, $J = 6.6$ Hz, $J = 18.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 3.01 (dd, 2H, $J = 6.1$ Hz, $J = 14.0$ Hz, PhCH_2CH), 2.92 (dd, 2H, $J = 6.1$ Hz, $J = 14.0$ Hz,

PhCH₂CH), 2.38-2.18 (m, 3H, CH₂CH₂CO y CHCHHCH), 2.05 (m, 1H, CHCHHCH), 1.78 (m, 1H, CHHCH₂Br), 1.58-1.48 (m, 2H, CHHCH₂Br y CHHCH₂CO), 1.45-1.36 (m, 2H, CHHCH₂CO y CH₂CHHCH₂), 1.31 (m, 1H, CH₂CHHCH₂).

RMN ¹³C (100.52 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 173.1, 172.0, 171.9, 154.9, 137.5, 137.3, 129.4, 128.8, 128.7, 128.2, 127.7, 127.0, 72.5, 66.9, 61.3, 58.9, 54.0, 52.8, 52.2, 37.5, 36.4, 34.2, 32.4, 25.5, 24.8.

MS-TOF: m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₆N₂O₇Br: 603.1700, encontrado: 607.1696.

Bromuro de 1-(6-(((2*R*,4*S*)-1-((benciloxi)carbonil)-5-(((*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il) carbamoil) pirrolidin-3-il)oxi)-6-oxohexil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-olio, 6.



En un matraz de 10 mL equipado con una barra de agitación y un condensador, se le agregó una solución del compuesto **5** (0.567 g, 0.94 mmol) en AcOEt (2 mL). Luego, se añadió 1-metilimidazol (0.11 mL,

1.41 mmol). Después, se calentó a 70 °C y dejó reaccionar por 48 horas. Terminada la reacción, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el producto crudo precipitó como un líquido amarillo viscoso, se decantó y se lavó con AcOEt (3x0.5 mL), para remover el exceso de 1-metilimidazol. Posteriormente, se disolvió el crudo en MeOH (1 mL) y se precipitó con éter dietílico (10 mL). Hecho esto, la mezcla heterogénea se dejó en reposo por 90 minutos para asegurar la precipitación completa. Por último, se decantó el producto puro y se secó en la bomba de vacío a peso constante, para obtener el compuesto **6** como un sólido blanco higroscópico en un 91% (0.585 g). p.f.: 48 - 50 °C. [α]₂₅^D = -21.3 (c = 1.2, MeCN).

IR (FT, ATR, ν): 3464, 3149, 3032, 1731, 1702, 1681, 1562, 1543, 1417, 1354, 1206, 1167, 1125, 1064 cm⁻¹.

RMN ¹H (399.78 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 9.06 (s, 1H, ⁺NCHN), 8.00 (d, 1H, *J* = 6.77 Hz, NH), 7.65 (sa, 1H, ⁺NCHCHN), 7.61 (sa, 1H, ⁺NCHCHN), 7.42-7.03 (m, 10H, Ph), 5.15 (sa, 1H, CHOH), 5.04 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, PhCH₂O), 5.02 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, PhCH₂O), 4.54 (q, 1H, *J* = 7.7 Hz, NCHCO), 4.38 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, NHCHCO), 4.16 (m, 2H, CH₂CH₂N⁺), 3.86 (sa, 3H, CH₃N), 3.65 (dd, 1H, *J* = 5.0 Hz, *J* = 12.1 Hz, NCHHCH), 3.57 (sa, 3H, OCH₃), 3.55-3.48 (m, 1H, NCHHCH), 3.01-2.91 (m, 2H, PhCH₂CH), 2.35-2.17 (m, 3H, CH₂CH₂CO y CHCHHCH), 2.08

(m, 1H, CHCHHCH), 1.81 (m, 2H, CH₂CH₂N), 1.56 (m, 2H, CH₂CH₂CO), 1.32 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

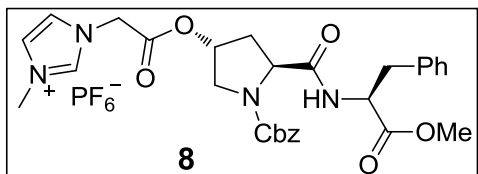
RMN ¹³C (100.52 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 172.9, 172.0, 171.9, 154.8, 137.6, 137.4, 137.1, 129.5, 128.8, 128.7, 128.2, 127.7, 127.0, 124.2, 122.9, 72.6, 66.9, 59.0, 54.1, 52.8, 52.2, 49.5, 37.5, 36.5, 36.4, 33.9, 29.4, 25.5, 24.2.

MS-TOF: m/z [M]⁺ calculado para C₃₃H₄₁N₄O₇: 605.2970, encontrado: 605.2968.

Método general 1: reacción de metátesis, preparación de compuestos 8 y 11.

En un matraz de 10 mL con una barra de agitación, se disolvieron 0.2 mmol de la sal de imidazolio (compuestos 4 y 6) en agua (2 mL). Luego, a esta solución se le agregó KPF₆ (40.5 mg, 0.22 mmol) y la reacción se volvió turbia. Luego de 12 horas de reacción, el producto precipitó y la mezcla de reacción se decantó. Por último, se lavó el producto con agua (2x1 mL) y se secó en bomba de vacío hasta peso constante.

Hexafluorofosfato de 1-(2-(((2*R*,4*S*)-1-((beciloxi)carbonil)-5-(((*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il) carbamoil) pirrolidin-3-il) oxi)-2-oxoetil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-olio, 8.



Se siguió el método general 1 para obtener el compuesto 8 como un sólido blanco ceroso en un 63% de rendimiento (87 mg). p.f.: 67 - 69 °C. [α]₂₅^D = -13.5 (c = 1.10, MeOH).

IR (FT, ATR, ν): 2956, 2925, 1748, 1699, 1688, 1525, 1418, 1354, 1202, 1175, 1123, 1175 cm⁻¹.

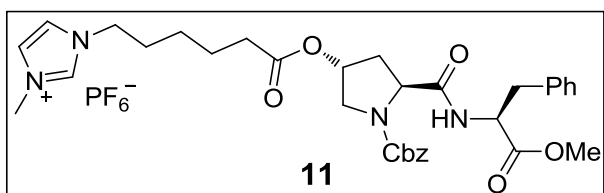
RMN ¹H (399.78 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 9.00 (sa, 1H, ⁺NCHN), 7.96 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, NH), 7.63 (sa, 2H, ⁺NCHCHN), 7.38-7.103 (m, 10H, Ph), 5.30 (sa, 1H, CHOH), 5.17 (sa, 2H, NCH₂CO), 5.07 (d, 2H, *J* = 12.6 Hz, PhCH₂O), 5.00 (d, 2H, *J* = 12.6 Hz, PhCH₂O), 4.55 (q, 1H, *J* = 7.7 Hz, NCHCO), 4.41 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, NHCHCO), 3.72 (dd, 1H, *J* = 5.2 Hz, *J* = 12.1 Hz, NCHHCH), 3.63 (m, 1H, NCHHCH), 3.58 (sa, 3H, OCH₃), 3.10 (m, 2H, PhCH₂CH), 2.32 (m, 1H, CHCHHCH), 2.14 (m, 1H, CHCHHCH).

RMN ¹³C (100.52 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 172.0, 171.7, 166.5, 154.7, 138.4, 137.6, 137.3, 129.5, 128.8, 128.7, 128.3, 127.9, 127.0, 124.2, 124.0, 74.8, 67.0, 58.9, 54.0, 52.5, 52.2, 50.3, 37.5, 36.6, 36.2.

RMN ³¹P (161.83 MHz, DMSO-*d*₆): δ -142.73 (hept, *J*_{P-F} = 709.6 Hz).

MS-TOF: m/z $[M]^+$ calculado para $C_{29}H_{33}N_4O_7$: 549.2344, encontrado: 549.2344.
 m/z $[M]^-$ calculado para PF_6^- : 144.9647, encontrado: 144.9645.

Hexafluorofosfato de 1-(6-(((2*R*,4*S*)-1-((benciloxi)carbonil)-5-(((*S*)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il) carbamoil)pirrolidin-3-il)oxi)-6-oxohexil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-olio, 11.



Se siguió el método general 1 para obtener el compuesto **11** como un sólido blanco en un 86% de rendimiento (129 mg). p.f.: 53 - 56 °C. $[\alpha]_{25}^D = -20.5$ ($c = 1.03$, MeCN).

IR (FT, ATR, ν): 2949, 1732, 1698, 1568, 1529, 1498, 1417, 1355, 1207, 1169, 1125 cm^{-1} .

RMN 1H (399.78 MHz, $DMSO-d_6$, 120 °C): δ 8.95 (sa, 1H, ^+NCHN), 7.96 (d, 1H, $J = 6.77$ Hz, NH), 7.62 (sa, 1H, ^+NCHCHN), 7.58 (sa, 1H, ^+NCHCHN), 7.35-7.13 (m, 10H, Ph), 5.15 (sa, 1H, CHOH), 5.06 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, $PhCH_2O$), 5.00 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz, $PhCH_2O$), 4.55 (q, 1H, $J = 7.7$ Hz, NCHCO), 4.39 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz, NHCHCO), 4.13 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, $CH_2CH_2N^+$), 3.85 (sa, 3H, CH_3N), 3.66 (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz, $J = 12.0$ Hz, NCHHCH), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (m, 1H, NCHHCH), 2.95 (m, 2H, $PhCH_2CH$), 2.27 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH_2CH_2CO), 2.21 (dd, 1H, $J = 3.8$ Hz, $J = 8.6$ Hz, CHCHHCH), 2.13-2.03 (m, 1H, CHCHHCH), 1.81 (quint, 2H, $J = 7.45$ Hz, CH_2CH_2N), 1.56 (quint, 2H, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_2CO), 1.29 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$).

RMN ^{13}C (100.52 MHz, $DMSO-d_6$, 120 °C): δ 172.8, 172.0, 171.8, 154.9, 137.6, 137.4, 137.1, 129.5, 128.8, 128.7, 128.2, 127.8, 127.0, 124.2, 122.9, 72.6, 66.9, 59.0, 54.0, 52.8, 52.1, 49.5, 37.5, 36.3, 36.2, 33.9, 29.4, 25.5, 24.1.

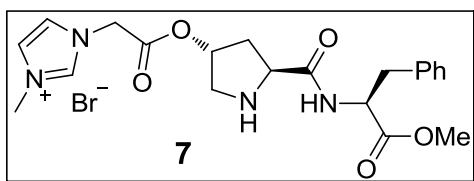
RMN ^{31}P (161.83 MHz, $DMSO-d_6$): δ -142.75 (hept, $J_{P-F} = 709.6$ Hz).

Análisis elemental: calculado para $C_{33}H_{41}F_6N_4O_7P$: C, 52.80; H, 5.51; N, 7.46, encontrado: C, 52.62; H, 5.60; N, 7.73.

MS-TOF: m/z $[M]^+$ calculado para $C_{33}H_{41}N_4O_7$: 605.2970, encontrado: 605.2969.
 m/z $[M]^-$ calculado para PF_6^- : 144.9647, encontrado: 144.9643.

Método general 2: reacción de hidrogenólisis, preparación de compuestos 7, 10 y 12.

En un matraz de 25 mL con un agitador magnético, se colocaron 0.5 mmol del compuesto a desproteger (compuestos **4**, **6** o **11**), 20% en peso de Pd/C y MeOH (5 mL). Luego, se purgó con hidrógeno y se dejó reaccionar en agitación constante a temperatura ambiente y bajo atmósfera de hidrógeno por 24 horas. Terminada la reacción, se filtró el crudo sobre celita y se evaporó el disolvente. Por último, se secó el producto en bomba de alto vacío hasta peso constante.

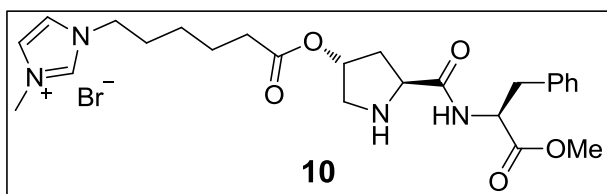
Bromuro de 1 - (2 - (((3*R*,5*S*) - 5 - (((*S*) - 1 - metoxi - 1 - oxo - 3 - fenilpropan - 2 - il)carbamoil)pirrolidin-3-il)oxi)-2-oxoetil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-olio, 7.

Se siguió el método general 2 para obtener el compuesto **7** como un líquido viscoso ligeramente amarillo en un 98% de rendimiento (0.243 g). $[\alpha]_{25}^D = -26.8$ ($c = 1.03$, MeOH).

RMN ^1H (399.78 MHz, CDCl_3): δ 9.92 (s, 1H, $^+\text{NCHN}$), 8.13 (d, 1H, $J = 8.58$ Hz, NHCO), 7.62 (s, 1H, $^+\text{NCHCHN}$), 7.44 (s, 1H, $^+\text{NCHCHN}$), 7.26-7.19 (m, 3H, Ph), 7.12-7.06 (m, 2H, Ph), 5.47 (s, 2H, NCH_2CO), 4.79 (m, 1H, NCHCO), 4.25 (sa, 1H, CHOH), 4.03 (s, 3H, CH_3N), 3.89 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, NHCHCO), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.16 (dd, 1H, $J = 5.6$ Hz, $J = 13.8$ Hz, PhCHHCH), 3.04-2.91 (m, 2H, PhCHHCH y NCHHCH), 2.73-2.54 (sa, 1H, NH), 2.49 (dd, 1H, $J = 3.2$ Hz, $J = 12.5$ Hz, NCHHCH), 2.15 (dd, 1H, $J = 8.8$ Hz, $J = 13.8$ Hz, CHCHHCH), 1.60 (m, 1H, CHCHHCH).

RMN ^{13}C (100.52 MHz, CDCl_3): δ 174.9, 172.2, 166.8, 138.4, 136.2, 129.3, 128.6, 127.1, 124.0, 123.1, 73.2, 59.6, 55.4, 53.6, 52.5, 50.3, 39.9, 38.2, 36.9.

MS-TOF: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5$: 415.1976, encontrado: 415.1976.

Bromuro de 1 - (6 - (((3*R*,5*S*) - 5 - (((*S*) - 1 - metoxi - 1 - oxo - 3 - fenilpropan - 2 - il)carbamoil)pirrolidin-3-il)oxi)-6-oxohexil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-olio, 10.

Se siguió el método general 2 para obtener el compuesto **10** como un sólido blanco ceroso higroscópico en un 99% de rendimiento (0.273 g). $[\alpha]_{25}^D = -13.4$ ($c = 1.07$, EtOH).

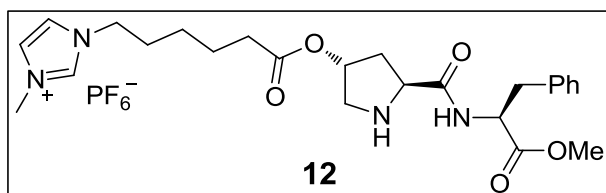
IR (FT, ATR, ν): 3389, 3249, 3060, 3028, 2945, 1728, 1662, 1569, 1515, 1434, 1382, 1169 cm^{-1} .

RMN ^1H (399.78 MHz, CDCl_3): δ 10.36 (sa, 1H, $^+\text{NCHN}$), 8.02 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, NHCO), 7.46-7.39 (m, 2H, $^+\text{NCHCHN}$), 7.26-7.20 (m, 3H, Ph), 7.12-7.05 (m, 2H, Ph), 5.06 (t, 1H, $J = 3.8$ Hz, CONHCHCO), 4.84-4.75 (m, 1H, CHOH), 4.39-4.31 (ddd, 2H, $J = 1.8$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 4.06 (s, 3H, CH_3N), 3.86 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz, NHCHCO), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.19 (dd, 1H, $J = 5.6$ Hz, $J = 13.8$ Hz, PhCHHCH), 3.00 (m, 2H, PhCHHCH y NCHHCH), 2.60 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz, $J = 13.1$ Hz, NCHHCH), 2.35-2.25 (sa, 1H, NH), 2.28 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.24-2.15 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 14.5$ Hz, CHCHHCH), 1.93 (quint, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.80-1.70 (m, 1H, CHCHHCH), 1.63 (quint, 2H, $J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.37 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

RMN ^{13}C (100.52 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 172.9, 172.1, 137.8, 136.1, 129.3, 128.6, 127.2, 123.4, 122.1, 76.4, 59.7, 52.8, 52.5, 52.3, 49.8, 38.1, 37.0, 36.8, 34.0, 30.0, 25.5, 24.1.

MS-TOF: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5$: 471.2602, encontrado: 471.2604.

Hexafluorofosfato de 1- (6- (((3*R*,5*S*)-5- (((*S*)-1- metoxi -1- oxo -3- fenilpropan -2- il) carbamoyl) pirrolidin -3- il) oxi) -6- oxohexil) -3- metil-1*H*-imidazol-3-olio, **12.**



Se siguió el método general 2 para obtener el compuesto **12** como un sólido ceroso ligeramente amarillo en un 97% de rendimiento (0.299 g). $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +6.83$ ($c = 0.97$, MeCN).

IR (FT, ATR, ν): 3350, 3164, 2954, 1729, 1660, 1572, 1514, 1440, 1362, 1200, 1169 cm^{-1} .

RMN ^1H (399.78 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (s, 1H, $^+\text{NCHN}$), 7.98 (d, 1H, $J = 8.58$ Hz, NHCO), 7.28-7.19 (m, 5H, $^+\text{NCHCHN}$ y Ph), 7.15-7.07 (m, 2H, Ph), 5.08 (s, 1H, CHOH), 4.78 (m, 1H, CONHCHCO), 4.11 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 3.86 (m, 4H, NCHCO y CH_3N), 3.72 (s, 3H, CH_3O), 3.19 (dd, 1H, $J = 5.4$ Hz, $J = 13.8$ Hz, PhCHHCH), 3.08-2.94 (m, 2H, PhCHHCH y NCHHCH), 2.65 (dd, 1H, $J = 3.4$ Hz, $J = 13.0$ Hz, NCHHCH), 2.36-2.17 (m, 4H, NH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ y CHCHHCH), 1.87 (quint, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.75 (m, 1H, CHCHHCH), 1.60 (quint, 2H, $J = 7.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.31 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

RMN ^{13}C (100.52 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 173.1, 172.1, 136.2, 136.1, 129.3, 128.6, 127.2, 123.7, 122.2, 76.3, 59.7, 52.8, 52.6, 52.5, 49.8, 38.1, 36.1, 36.2, 33.8, 29.5, 25.4, 23.9.

RMN ^{31}P (161.83 MHz, CDCl_3): δ -143.22 (hept, $J_{\text{P-F}} = 712.1$ Hz).

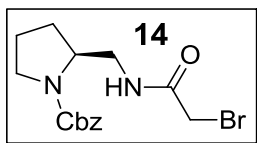
MS-TOF: m/z [M]⁺ calculado para C₂₅H₃₅N₄O₅: 471.2602, encontrado: 471.2603.
m/z [M]⁻ calculado para PF₆⁻: 144.9647, encontrado: 144.9648.

Método general 3: procedimiento general para las reacciones aldólicas asimétricas reciclables en agua catalizadas por líquidos iónicos quirales.

En un vial limpio y seco se colocaron 0.025 mmol del líquido iónico quiral, *p*-NBA (4.2 mg, 0.025 mmol), el aldehído (0.5 mmol), la cetona (2.0 mmol) y agua (0.9 mL). Hecho esto, se dejó reaccionar a temperatura ambiente y por 24 horas o hasta que no se observó materia prima por CCF. Terminada la reacción, se extrajo con AcOEt (3x1 mL), y la fase acuosa se sometió a un nuevo ciclo de reacción al añadir los reactivos y el aditivo. Finalmente, la fase orgánica se purificó por CC, usando sílica como fase estacionaria y mezclas hexano/AcOEt 9:1 - 1:1 como fase móvil, para obtener los productos aldólicos puros.

PARTE II

(S)-Bencil 2-((2-bromoacetamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato, **14**.



En un matraz de 100 mL provisto con agitador magnético y un embudo de adición, se agregaron (*S*)-prolinamina (4.637 g, 19.79 mmol) y trietilamina (3.0 mL, 21.7 mmol) disueltos en CH₂Cl₂ (20 mL). Luego, en el embudo de adición se agregó bromuro de bromoacetilo (1.90 mL, 21.7 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (20 mL). Posteriormente, se colocó el matraz en un baño de hielo y al alcanzar los 0 °C, se agregó gota a gota el bromuro de bromoacetilo. Después de esto, se dejó reaccionar con agitación constante a temperatura ambiente por 24 horas. Finalmente, se removió el disolvente a vacío y se purificó el producto por CC usando hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, para así obtener el compuesto **14** como un líquido amarillo viscoso en un 76% de rendimiento (5.30 g). [α]₂₅^D = -46.69 (c = 1.037, MeOH).

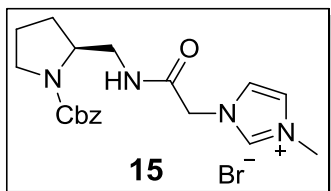
IR (FT, ATR, ν): 3350 3298, 2952, 2880, 1659, 1536, 1409, 1358 cm⁻¹.

RMN ¹H (399.78 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 7.37-7.25 (m, 5H, Ph), 5.08 (s, 2H, NCH₂Ph), 3.98 (sa, 2H, BrCH₂CO), 3.97 (sa, 1H, NH), 3.81 (s, 1H, NCHCH₂), 3.43-3.18 (m, 4H, NCH₂CH y NCH₂CH₂), 1.93-1.69 (m, 4H, CH₂CH₂).

RMN ¹³C (100.52 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 172.6, 155.0, 137.8, 128.8, 128.1, 127.9, 66.5, 62.2, 57.5, 47.0, 41.8, 28.9, 23.4.

MS-TOF: m/z [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₀N₂O₃Br: 355.0652, encontrado: 355.0655.

Bromuro de (S)-1-(2-(((1-((benciloxi)carbonil)pirrolidin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-3-metil-1H-imidazol-3-olio, 15.



En un matraz de 50 mL con un agitador magnético, se colocó el compuesto **14** (5.538 g, 15.59 mmol) disuelto en AcOEt (30 mL). Luego, se agregó 1-metilimidazol (1.50 mL, 18.7 mmol) y se dejó reaccionar con agitación constante a temperatura ambiente por 18 horas.

Terminada la reacción, el producto crudo precipitó como un líquido amarillo viscoso, se decantó y se lavó con AcOEt (3x2 mL), para remover el exceso de 1-metilimidazol. Posteriormente, se disolvió el crudo en MeOH (4 mL) y se precipitó con éter dietílico (40 mL). Hecho esto, la mezcla heterogénea se dejó en reposo por 90 minutos para asegurar la precipitación completa. Por último, se secó el producto en bomba de alto vacío hasta peso constante para así obtener el compuesto **15** como un sólido crema higroscópico en un 98% de rendimiento (6.688 g). p.f.: 63 - 66 °C. $[\alpha]_{25}^D = -14.48$ (c = 1.05, MeOH).

IR (FT, ATR, ν): 3206, 3062, 2878, 1681, 1563, 1412, 1358 cm^{-1} .

RMN ^1H (399.78 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): δ 8.98 (s, 1H, NCHN), 8.15 (sa, 1H, NHCO), 7.58 (m, 1H, NCHCHN $^+$), 7.56 (m, 1H, $^+$ NCHCHN), 7.36-7.26 (m, 5H, Ph), 5.07 (s, 2H, CH $_2$ Ph), 4.93 (s, 2H, NCH $_2$ CO), 3.96-3.91 (m, 1H, NCHCH $_2$), 3.88 (s, 3H, NCH $_3$), 3.43-3.29 (m, 4H, NCH $_2$ CH y NCH $_2$ CH $_2$), 1.94-1.71 (m, 4H, CH $_2$ CH $_2$).

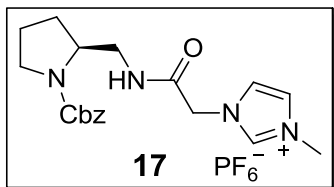
RMN ^{13}C (100.52 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): δ 165.6, 155.2, 138.2, 137.7, 128.9, 128.2, 127.9, 124.1, 123.7, 66.6, 57.3, 51.5, 47.0, 42.4, 36.4, 28.8, 23.4.

MS-TOF: m/z [M] $^+$ calculado para C $_{19}$ H $_{25}$ N $_4$ O $_3$: 357.1921, encontrado: 357.1924.

Método general 4: reacción de metátesis, preparación de compuestos 17 y 18.

En un matraz de 50 mL con una barra de agitación, se disolvió el compuesto **15** (1.0 g, 2.287 mmol) en agua (23 mL). Luego, a esta solución se le agregaron 2.515 mmol de la correspondiente sal (KPF $_6$ o LiNTf $_2$) y la reacción se volvió turbia. Luego de 4 horas de reacción, el producto precipitó y la mezcla de reacción se decantó. Por último, se lavó el producto con agua (2x10 mL) y se secó en bomba de vacío hasta peso constante.

Hexafluorofosfato de (S) -1- (2- (((1-((benciloxi) carbonil) pirrolidin -2-il)metil)amino)-2-oxoetil)-3-metil-1H-imidazol-3-olio, 17.



Se siguió el método general 4 para obtener el compuesto **17** como un sólido blanco en un 84% de rendimiento (0.968 g). p.f.: 51 - 55 °C. $[\alpha]_{25}^D = -13.56$ (c = 1.01, MeOH).

IR (FT, ATR, ν): 1674, 1544, 1415, 1360, 1343, 1178,

1107 cm^{-1} .

RMN ^1H (399.78 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): δ 8.97 (s, 1H, NCHN), 8.10 (sa, 1H, NHCO), 7.60 (dt, $J_1 = 10.6$, $J_2=J_3 = 1.9$ Hz, 1H, $^+\text{NCHCHN}$), 7.37-7.18 (m, 5H, Ph), 5.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.90 (s, 2H, NCH_2CO), 3.98-3.91 (m, 1H, NCHCH_2), 3.90 (s, 3H, NCH_3), 3.47-3.30 (m, 3H, $\text{NCH}_2\text{-CH}$ y NCHHCH_2), 3.30-3.19 (m, 1H, NCHHCH_2), 1.95-1.71 (m, 4H, CH_2CH_2).

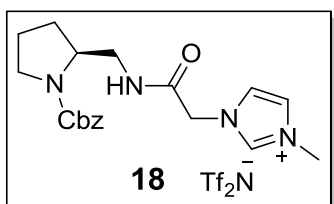
RMN ^{13}C (100.52 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): δ 165.5, 155.1, 138.3, 137.8, 128.9, 128.2, 127.9, 124.2, 123.7, 66.6, 57.4, 51.5, 47.0, 42.4, 36.4, 28.8, 23.4.

RMN ^{31}P (161.83 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): δ -142.7 (hept, $J_{\text{P-F}} = 710.8$ Hz).

Análisis elemental: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{P}$: C, 45.42; H, 5.02; N, 11.15, encontrado: C, 45.39; H, 4.76; N, 10.91.

MS-TOF: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$: 357.1921, encontrado: 357.1919.
 m/z $[\text{M}]^-$ calculado para PF_6^- : 144.9647, encontrado: 144.9647.

Bis ((trifluorometil) sulfonil) amiduro de (S) -1- (2-(((1-((benciloxi) carbonil) pirrolidin -2- il) metil) amino)-2-oxoetil) -3- metil -1H- imidazol -3- olio, 18.



Se siguió el método general 4 para obtener el compuesto **18** como un líquido viscoso color ámbar en un 89% de rendimiento (1.297 g). $[\alpha]_{25}^D = -12.7$ (c = 0.393, MeOH).

IR (FT, ATR, ν): 1681, 1592, 1416, 1346, 1177, 1133

cm^{-1} .

RMN ^1H (399.78 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): δ 8.99 (s, 1H, NCHN), 8.11 (sa, 1H, NHCO), 7.61 (dt, $J_1 = 10.9$, $J_2=J_3 = 1.8$ Hz, 1 H, $^+\text{NCHCHN}$), 7.36-7.25 (m, 5H, Ph), 5.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.91 (s, 2H, NCH_2CO), 3.95-3.91 (m, 1H, NCHCH_2), 3.90 (s, 3H, NCH_3), 3.48-3.31 (m, 3H, NCH_2CH y NCHHCH_2), 3.31-3.20 (m, 1H, NCHHCH_2), 1.95-1.70 (m, 4H, CH_2CH_2).

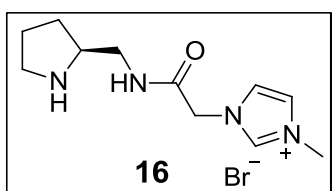
RMN ^{13}C (100.52 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): δ 165.4, 155.0, 138.4, 137.8, 128.8, 128.2, 127.9, 124.2, 123.7, 66.6, 57.4, 51.5, 47.0, 41.3, 36.4, 28.9, 23.4.

MS-TOF: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$: 357.1921, encontrado: 357.1927.
m/z $[\text{M}]^-$ calculado para $\text{C}_2\text{F}_6\text{NO}_4\text{S}_2$: 279.9178, encontrado: 279.9182.

Método general 5: reacción de hidrogenólisis, preparación de compuestos **16**, **19** y **20**.

En un matraz de 25 mL con un agitador magnético, se colocaron 1.0 mmol del compuesto a desproteger (compuestos **15**, **17** o **18**), 10% en peso de Pd/C y MeOH (10 mL). Luego, se purgó con hidrógeno y se dejó reaccionar en agitación constante a temperatura ambiente y bajo atmosfera de hidrógeno (presión atmosférica a la altura de la ciudad de México) por 24 horas. Terminada la reacción, se filtró el crudo sobre celita y se evaporó el disolvente. Por último, se secó el producto en bomba de alto vacío hasta peso constante.

Bromuro de (S) -3- metil -1- (2- oxo -2- ((pirrolidin -2- ilmetil)amino)etil) -1H-imidazol-3-olio, **16**.



Se siguió el método general 5 para obtener el compuesto **16** como un aceite amarillo altamente higroscópico en un 99% de rendimiento (0.299 g). $[\alpha]_{25}^{\text{D}}$ = -6.34 ($c = 1.467$, MeOH).

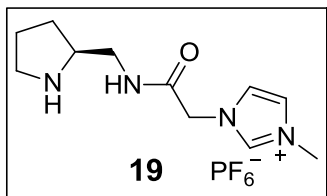
IR (FT, ATR, ν): 3404, 3222, 3149, 3062, 2949, 2870, 1681, 1563, 1410, 1172 cm^{-1} .

RMN ^1H (500.16 MHz, DMSO- d_6): δ 9.09 (s, 1H, NCHN), 8.57 (sa, 1H, NHCO), 7.67 (s, 2H, $^+\text{NCHCHN}$), 4.97 (s, 2H, NCH_2CO), 3.85 (s, 3H, NCH_3), 3.45 (sa, 1H, NH), 3.11 (m, 1H, NCHCH_2), 3.11-3.05 (m, 2H, CHCH_2CO), 2.85-2.70 (m, 2H, NCH_2CH_2), 1.81-1.54 (m, 3H, CHHCH_2), 1.29 (m, 1H, CHHCH_2).

RMN ^{13}C (125.76 MHz, DMSO- d_6): δ 165.5, 138.2, 124.2, 123.5, 57.9, 51.1, 46.1, 43.9, 36.3, 29.2, 25.2.

MS-TOF: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$: 223.1553, encontrado: 223.1550.

Hexafluorofosfato de (S) -3- metil -1- (2- oxo -2- ((pirrolidin -2- ilmetil)amino)etil) -1H- imidazol -3- olio, 19.



Se siguió el método general 5 para obtener el compuesto **19** como un sólido ceroso ligeramente amarillo en un 93% de rendimiento (0.342 g). p.f.: 58 - 61 °C. $[\alpha]_{25}^D = -5.00$ (c = 1.60, MeOH).

IR (FT, ATR, ν): 3419, 3169, 2965, 2875, 1678, 1567, 1429, 1364, 1260, 1178 cm^{-1} .

RMN ^1H (399.78 MHz, DMSO- d_6): δ 9.05 (sa, 1H, NCHN), 8.54 (sa, 1H, NHCO), 7.66 (sa, 2H, NCHCHN), 4.96 (sa, 2H, NCH₂CO), 3.89 (s, 3H, NCH₃), 3.45 (sa, 1H, NH), 3.18-3.00 (m, 3H, NCHCH₂ y CHCH₂CO), 2.86-2.73 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.86-1.56 (m, 3H, CHHCH₂), 1.39-1.17 (m, 1H, CHHCH₂).

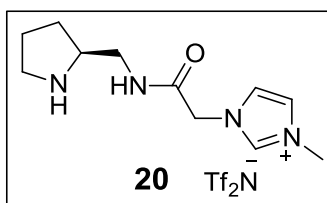
RMN ^{13}C (100.52 MHz, DMSO- d_6): δ 165.48, 138.24, 124.29, 123.52, 57.91, 51.06, 46.19, 44.09, 36.31, 29.30, 25.34.

RMN ^{31}P (161.83 MHz, DMSO- d_6): δ -143.0 (hept, $J_{\text{P-F}} = 710.8$ Hz).

MS-TOF: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para C₁₁H₁₉N₄O: 223.1553, encontrado: 223.1554.

m/z $[\text{M}]^-$ calculado para PF₆: 144.9647, encontrado: 144.9647.

Bis ((trifluorometil) sulfonil) amiduro de (S) -3- metil -1- (2- oxo -2- ((pirrolidin -2- ilmetil)amino)etil) -1H- imidazol-3-olio, 20.



Se siguió el método general 5 para obtener el compuesto **20** como un aceite viscoso color ámbar en un 98% de rendimiento (0.493 g). $[\alpha]_{25}^D = -8.5$ (c = 0.4, MeOH).

IR (FT, ATR, ν): 3382, 3126, 2964, 1667, 1570, 1423, 1346, 1176, 1133, 1052 cm^{-1} .

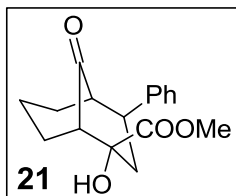
RMN ^1H (399.78 MHz, DMSO- d_6): δ 9.02 (sa, 1H, NCHN), 8.39 (sa, 1H, NHCO), 7.67-7.60 (m, 2H, NCHCHN⁺), 4.92 (sa, 2H, NCH₂CO), 3.84 (sa, 3H, NCH₃), 3.31-3.15 (m, 1H, NCHCH₂), 3.13 (s, 1H, CH₂NHCH), 3.10-2.98 (m, 2H, CHCH₂CO), 2.79-2.68 (m, 2H, NCH₂CH₂), 1.99-1.51 (m, 3H, CHHCH₂), 1.29-1.21 (m, 1H, CHHCH₂).

RMN ^{13}C (100.52 MHz, DMSO- d_6): δ 165.4, 138.2, 124.3, 123.5, 121.3, 118.7, 57.8, 51.0, 46.3, 44.4, 36.3, 29.4, 25.5.

MS-TOF: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para C₁₁H₁₉N₄O: 223.1553, encontrado: 223.1554.

m/z $[\text{M}]^-$ calculado para C₂F₆NO₄S₂: 279.9178, encontrado: 279.9176.

(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-metil 2-hidroxi-8-oxo-4-fenilbicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato, 21.



En un vial seco se colocaron el compuesto **20** (18.5 mg, 0.05 mmol), *p*-NBA (8.3 mg, 0.05 mmol), bencilidenpiruvato (95 mg, 0.5 mmol) y ciclohexanona (0.31 mL, 3.0 mmol). Hecho esto, se dejó reaccionar a temperatura ambiente y por 48 horas. Terminada la reacción, se añadió éter dietílico (3x1 mL) para precipitar el líquido iónico quiral. El líquido iónico se separó por decantación, y se sometió a un nuevo ciclo de reacción al añadir los reactivos y *p*-NBA. Finalmente, la fase etérea se purificó por CC, usando sílica como fase estacionaria y mezclas hexano/AcOEt 9:1 - 1:1 como fase móvil, para obtener el compuesto **21** como un sólido blanco en un 50% de rendimiento (72 mg). p.f.: 125 - 128 °C. $[\alpha]_{25}^D = +12.16$ (c = 0.51, CHCl₃).

IR (FT, ATR, ν): 3385, 2942, 2858, 1731, 1701, 1452, 1264, 1244 cm⁻¹.

RMN ¹H (500.16 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.19 (m, 4H), 7.17-7.11 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 8.9, 15.41 Hz, 1H), 2.93 (sa, 1H), 2.74 (sa, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.30-2.06 (m, 5H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 1H).

RMN ¹³C (125.76 MHz, CDCl₃): δ 216.57, 173.21, 146.95, 128.31, 127.72, 126.13, 82.29, 56.25, 53.00, 50.61, 46.90, 37.33, 37.26, 30.92, 18.75.

MS-TOF: m/z [M+Na]⁺ calculado para C₁₇H₂₀O₄Na: 311.1254, encontrado: 311.1258.

Método general 6: reacción de Michael asimétrica reciclable catalizada por líquidos quirales derivados de (S)-prolinamina.

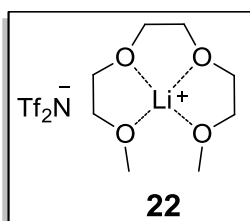
En un vial seco se colocaron 0.05 mmol del líquido iónico quiral, *p*-NBA (8.3 mg, 0.05 mmol), el β -nitroestireno (0.5 mmol), y la cetona (3.0 mmol). Hecho esto, se dejó reaccionar a temperatura ambiente y por 24 horas o hasta que no se observó materia prima por CCF. Terminada la reacción, se añadió éter dietílico (3x1 mL) para precipitar el líquido iónico quiral. El líquido iónico se separó por decantación, y se sometió a un nuevo ciclo de reacción al añadir los reactivos y el aditivo. Finalmente, la fase etérea se purificó por CC, usando sílica como fase estacionaria y mezclas hexano/AcOEt 9:1 - 6:4 como fase móvil, para obtener los productos Michael puros.

PARTE III

Método general 7: síntesis de líquidos iónicos solvatos, compuestos **22**, **23**, **24** y **25**.

En un recipiente adecuado seco, se mezclaron cantidades equimolares de la glima (triglima o tetraglima, G3 o G4, respectivamente) y de la sal de litio (LiClO_4 o LiNTf_2). Posteriormente, se selló el recipiente, se purgó con nitrógeno, se calentó a $60\text{ }^\circ\text{C}$ y se dejó reaccionar toda la noche. Finalmente, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se obtuvieron de esta manera los líquidos iónicos solvato sin requerir purificación. Estos compuestos fueron caracterizados por medio de MS-TOF, tanto en modo positivo (macrocatión glima-litio), como en negativo (anión de la sal de litio).

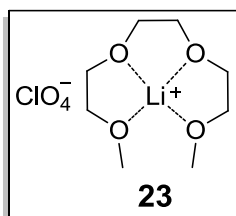
Complejo de 2,5,8,11-tetraoxadodecano y bis((trifluorometil)sulfonil)amiduro de litio (G3NTf₂), **22**.



Se siguió el método general 7 para obtener el compuesto **22** como un líquido incoloro y viscoso, con un rendimiento cuantitativo.

MS-TOF: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{LiO}_4$: 185.1360, encontrado: 185.1359. m/z $[\text{M}]^-$ calculado para $\text{C}_2\text{F}_6\text{NO}_4\text{S}_2$: 279.9178, encontrado: 279.9182.

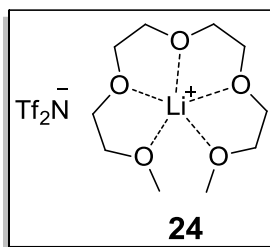
Complejo de 2,5,8,11-tetraoxadodecano y perclorato de litio (G3ClO₄), **23**.



Se siguió el método general 7 para obtener el compuesto **23** como un sólido ceroso de color crema, con un rendimiento cuantitativo.

MS-TOF: m/z $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{LiO}_4$: 185.1360, encontrado: 185.1361. m/z $[\text{M}]^-$ calculado para ClO_4 : 98.9491, encontrado: 98.9516.

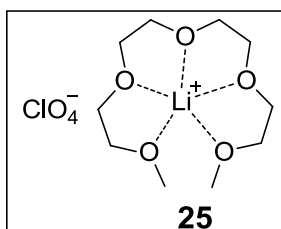
Complejo de 2,5,8,11,14 - pentaoxapentadecano y bis ((trifluorometil) sulfonil) amiduro de litio (G4NTf₂), 24.



Se siguió el método general 7 para obtener el compuesto **24** como un líquido incoloro y viscoso, con un rendimiento cuantitativo.

MS-TOF: m/z [M]⁺ calculado para C₁₀H₂₂LiO₅: 229.1622, encontrado: 229.1625. m/z [M]⁻ calculado para C₂F₆NO₄S₂: 279.9178, encontrado: 279.9176.

Complejo de 2,5,8,11,14-pentaoxapentadecano y perclorato de litio (G4ClO₄), 25.



Se siguió el método general 7 para obtener el compuesto **25** como un líquido incoloro y viscoso, con un rendimiento cuantitativo.

MS-TOF: m/z [M]⁺ calculado para C₁₀H₂₂LiO₅: 229.1622, encontrado: 229.1619. m/z [M]⁻ calculado para ClO₄: 98.9491, encontrado: 98.9510.

Método general 8: reacción aldólica asimétrica catalizada por (S)-prolina y líquidos iónicos solvato.

En un vial limpio y seco se colocaron 3% mol del líquido iónico solvato, 3% mol de (S)-prolina, 1 equivalente del benzaldehído sustituido, 4 equivalentes de ciclohexanona y 1 equivalente de agua. Hecho esto se dejó reaccionar por 14 horas o hasta que no se observó materia prima por CCF. Finalmente, el crudo de reacción se purificó por CC, usando sílica como fase estacionaria y mezclas hexano/AcOEt 9:1 - 1:1 como fase móvil, para obtener los productos aldólicos puros.

9. Bibliografía

- ¹ Rogers, R.D.; Seddon, K.R. *Science* **2003**, *302*, 792-793
- ² Ding, J.; Armstrong, D.W. *Chirality* **2005**, *17*, 281-292.
- ³ Kokorin, A. *Ionic Liquids Applications and Perspectives*. InTech: Croacia, **2011**.
- ⁴ Walden, P. *Bull. Acad. Imper. Sci. St. Petersburg* **1914**, *8*, 405-422.
- ⁵ Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2083
- ⁶ Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 1263-1264.
- ⁷ Boon, J.; Levisky, J. A.; Pflug, J. L.; Wilkes, J. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 480-483.
- ⁸ Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965-967.
- ⁹ Visser, A. E.; Swatloski, R. P.; Reichert, W. M.; Mayton, R.; Sheff, S.; Wierzbicki, A.; Davis, J. H.; Rogers, R. D. *Chem. Commun.* **2001**, 135-136.
- ¹⁰ Obregón-Zúñiga, A.; Juaristi, E. "Ionic Liquids: Green Alternative for Catalysis and Drug Development". En *Green Chemistry: from Academia to Industry*; Richardson, P., Ed., Springer: Estados Unidos, **2017**.
- ¹¹ Hough, W. L.; Smiglak, M.; Rodríguez, H.; Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Daly, D. T.; Pernak, J.; Grisel, J. E.; Carliss, R. D.; Soutullo, M. D.; Davis, J. H.; Rogers, R. D. *New. J. Chem.* **2007**, *31*, 1429-1436.
- ¹² Hajipour, A.L.; Refiee, F. *Org. Prep. Proc. Int.* **2015**, *47*, 249-308.
- ¹³ Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. *Appl. Catal. A.* **2010**, *373*, 1-56.
- ¹⁴ Cai, Y.; Peng, Y.; Song, G. *Catal. Lett.* **2006**, *109*, 61-64.
- ¹⁵ Zhang, J.; Zhang, S.; Dong, K.; Zhang, Y.; Shen, Y.; Lv, X. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4021-2026.
- ¹⁶ Gao, X.P.; Lu, F.; Dong, B.; Zhou, T.; Liu, Y.Z.; Zheng, L.Q. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 63732-63737.
- ¹⁷ Blesic, M.; Gilmore, B.F.; Holbrey, J.D.; Jacquemin, J.; Level, G.; Nockemann, P.; Stella, L. *Green. Chem.* **2017**, *19*, 4007-4011.
- ¹⁸ Ismaiel, A.A.; Aroua, M.K.; Yusoff, R. *Sensors.* **2014**, *14*, 13102-13113.
- ¹⁹ Adamer, V.; Laus, G.; Griesser, U.J.; Schottenberger, H. *Z. Naturforsch. B Chem. Sci.* **2013**, *68*, 1154-1162.
- ²⁰ Avó, J.; Cunha-Silva, L.; Lima, J.C.; Parola, A.J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2582-2585.
- ²¹ a) Greaves, T.L.; Drummond, C.J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 206-237. b) Greaves, T.L.; Drummond, C.J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11379-11448.
- ²² Giacalone, F.; Gruttadauria, M. *ChemCatChem.* **2016**, *8*, 664-684.
- ²³ Montroni, E.; Lombardo, M.; Quintavalla, A.; Trombini, C.; Gruttadauria, M.; Giacalone, F. *ChemCatChem.* **2012**, *4*, 1000-1006.
- ²⁴ Shinde, S.S.; Patil, S.N. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9264-9271.
- ²⁵ Han, L.; Li, H.; Choi, S.-J.; Park, M.-S.; Lee, S.-M.; Kim, Y.-J.; Park, D.-W. *Appl. Catal. A* **2012**, *429-430*, 67-72.
- ²⁶ Kong, Y.; Tan, R.; Zhao, L.; Yin, D. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2422-2433.
- ²⁷ Qian, W.; Texter, J.; Yan, F. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1124-1159.
- ²⁸ Marrucho, I.M.; Branco, L.C.; Rebelo, L.P.N. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2014**, *5*, 527-546.

-
- ²⁹ Gravel, J.; Schmitzer, A.R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1051-1071.
- ³⁰ Egorova, K.S.; Gordeev, E.G.; Ananikov, V.P. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7132-7189.
- ³¹ Yoshida, K.; Nakamura, M.; Kazue, Y.; Tachikawa, N.; Tsuzuki, S.; Seki, S.; Dokko, K.; Watanabe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13121-13129.
- ³² Mandai, T.; Yoshida, K.; Ueno, K.; Dokko, K.; Watanabe, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 8761-8772.
- ³³ a) Baudequin, C.; Brégeon, D.; Levillain, J.; Guillen, F.; Plaquevent, J.-C.; Gaumont, A.-N. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2005**, *16*, 3921-3945. b) Machado, M.Y.; Dorta, R. *Synthesis.* **2015**, 2473-2475.
- ³⁴ Earle, M. J.; McCormac, P. B.; Seddon, K. R. *Green Chem.* **1999**, *1*, 23-25.
- ³⁵ Búsqueda hecha en Sci-finder™ con el término "chiral ionic liquids".
- ³⁶ Payagala, T.; Armstrong, D.W. *Chirality.* **2012**, *24*, 17-53.
- ³⁷ Pegot, B.; Vo-Thanh, G.; Gori, D.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6425-6428.
- ³⁸ Brand, D.J.; Fisher, J. *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 1035-1038.
- ³⁹ Cotton, F.A. *Chemical Applications of Group Theory.* John Wiley & Sons: New York, **1990**.
- ⁴⁰ Juaristi, E. "Quiralidad", En *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional.* El Colegio Nacional: México, **2007**.
- ⁴¹ Juaristi, E. "Propiedades Fisicoquímicas de las Moléculas Quirales". En *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional.* El Colegio Nacional: México, **2007**.
- ⁴² a) van't Hoff, J.H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1875**, *23*, 295. b) Le Bel, J.A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, *22*, 337.
- ⁴³ Mislow, K.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319-3328.
- ⁴⁴ Buschmann, H.; Thede, R.; Heller, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4033-4036.
- ⁴⁵ Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1836-1845.
- ⁴⁶ Sheldon, R.A. *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds.* CRC Press, **1993**.
- ⁴⁷ Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 816-828.
- ⁴⁸ Cahn, R.S.; Ingold, C.K.; Prelog, V. *Experientia.* **1956**, *12*, 81-94.
- ⁴⁹ Fleck, M.; Petrosyan, A.M. *Salts of Amino Acids: Crystallization, Structure and Properties.* Springer International: Suiza, **2014**.
- ⁵⁰ IUPAC. Nomenclature and Symbolism for Amino Acids and Peptides. <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/AminoAcid>. **1983**, último acceso 21/09/17.
- ⁵¹ Rodnina, M.V.; Beringer, M.; Wintermeyer, W. *Trends. Biochem. Sci.* **2007**, *32*, 20-26.
- ⁵² IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology - the Gold Book.* Versión en línea corregida 2.3.3. <http://goldbook.iupac.org/html/S/S05990.html>, "stereoselective synthesis", **2014**
- ⁵³ Fischer, E.; Hirschberger, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1889**, *22*, 365-376.
- ⁵⁴ Bijvoet, J.M.; Peerdeman, A.F.; van Bommel, A.J. *Nature.* **1951**, *168*, 271-272.
- ⁵⁵ Gil-Av, E.; Feibush, B.; Charles-Sigler, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 1009-1015.

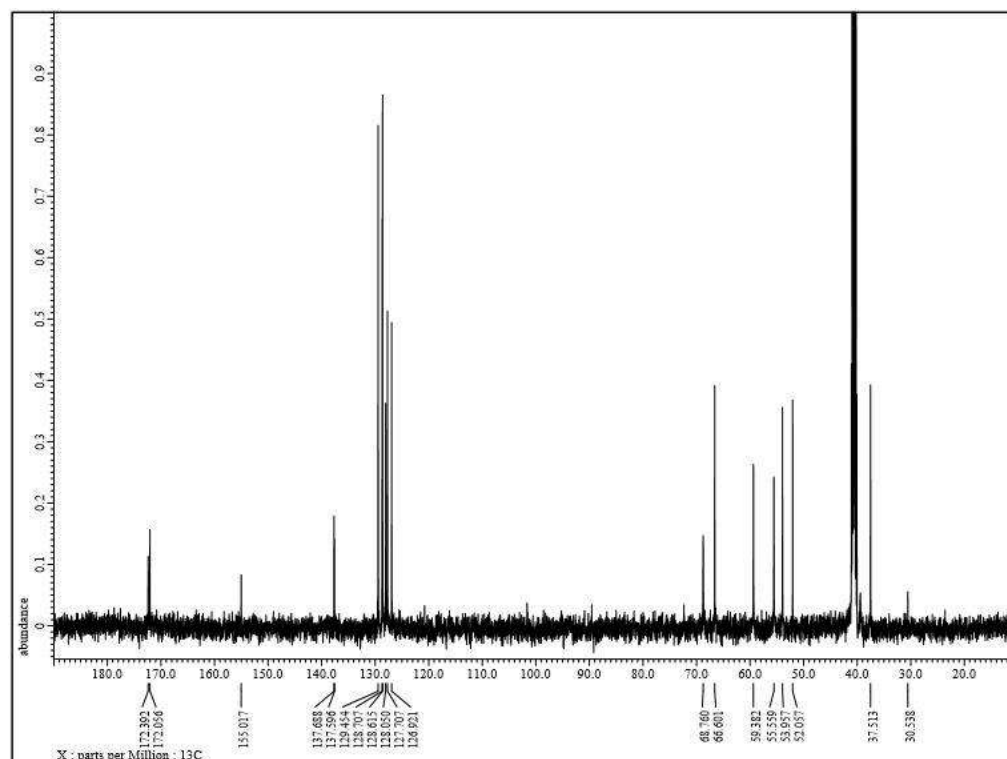
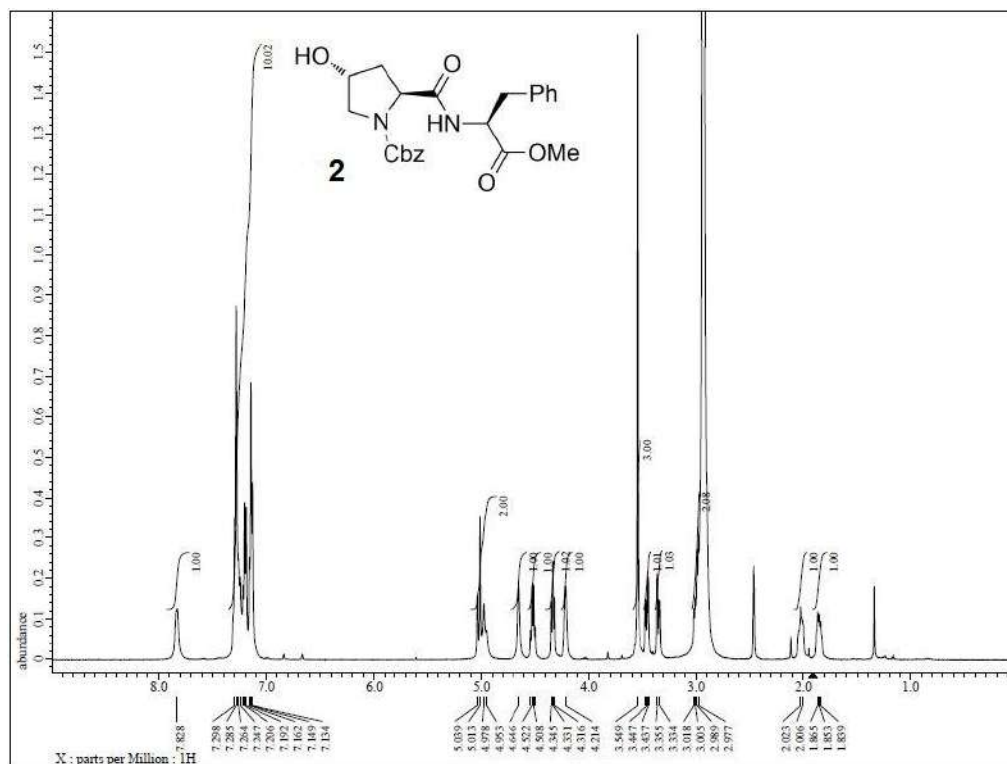
-
- ⁵⁶ Eliel, E.L. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1503-1513.
- ⁵⁷ Blaser, H.U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935-952.
- ⁵⁸ Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899-1930.
- ⁵⁹ Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*, Springer-Verlag: Berlín, **2011**.
- ⁶⁰ Juaristi, E. "Síntesis Asimétrica Vía un Catalizador Quiral", En *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*, El Colegio Nacional: México, **2007**.
- ⁶¹ Yoon, T.P.; Jacobsen, E.N. *Science*. **2003**, *299*, 1691-1693.
- ⁶² Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.
- ⁶³ MacMillan, D.W.C. *Nature*. **2008**, *455*, 304-307.
- ⁶⁴ List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730-1734.
- ⁶⁵ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.
- ⁶⁶ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- ⁶⁷ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- ⁶⁸ Movassaghi, M.; Jacobsen, E.N. *Science*. **2002**, *298*, 1904-1905.
- ⁶⁹ Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, **2005**.
- ⁷⁰ List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819-824.
- ⁷¹ Luo, S.; Mi, X.; Zhang, L.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093-3097.
- ⁷² Zhou, L.; Wang, L. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 628-629.
- ⁷³ Zheng, X.; Qian, Y.-B.; Wang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 515-522.
- ⁷⁴ Zheng, X.; Qian, Y.-B.; Wang, Y. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 567-570.
- ⁷⁵ Yadav, L.D.S.; Rai, A.; Rai, V.K.; Awasthi, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1420-1429.
- ⁷⁶ Shen, Z.-L.; Goh, K.K.K.; Wong, C.H.A.; Loo, W.-Y.; Yang, Y.-S.; Lu, J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5856-5858.
- ⁷⁷ Zlotin, S.G.; Kucherenko, A.S.; Beletskaya, I.P. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 737-784.
- ⁷⁸ Trost, B.M.; Brindle, C.S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600-1632.
- ⁷⁹ a) Seebach, D.; Beck, A.K.; Badine, D.M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A.M.; Hobi, R. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 425-471. b) Zotova, N.; Franzke, A.; Armstrong, A.; Blackmond, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100-15101.
- ⁸⁰ a) Martin, H.J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1901-1902. b) Kofoed, J.; Nielsen, J.; Reymond, J.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2445-2447.
- ⁸¹ Krattiger, P.; Kovasy, R.; Revell, J.D.; Ivan, S.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1101-1103
- ⁸² Hernández, J.G.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1464-1467.
- ⁸³ Hernández, J.G.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6953-6959.
- ⁸⁴ Mlynarski, J.; Bas, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 577-587.
- ⁸⁵ a) Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958-961. b) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda,

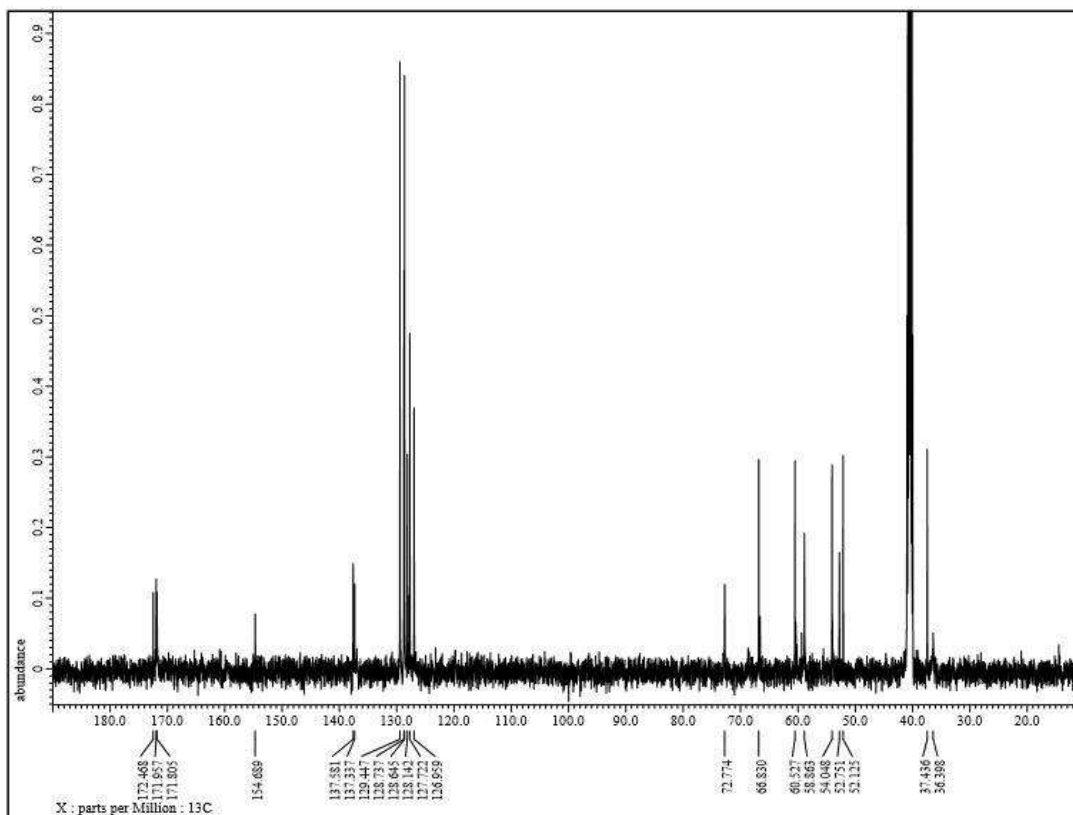
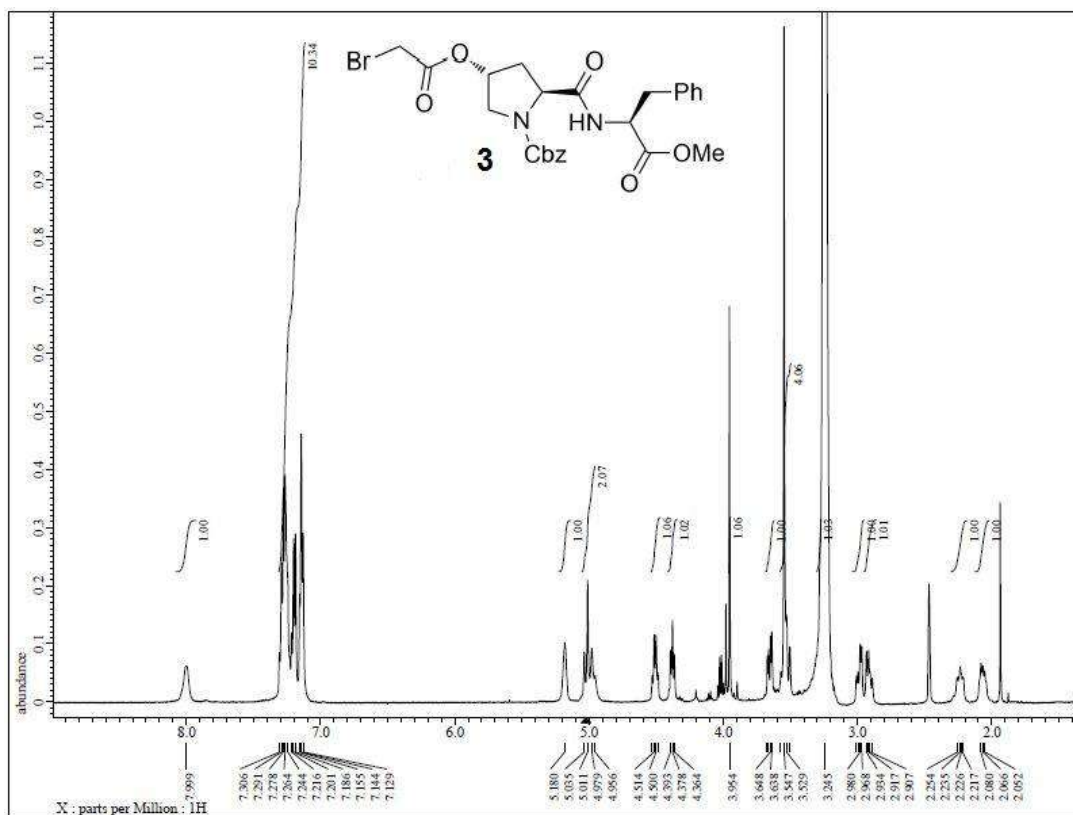
-
- H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C.F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734-735.
- ⁸⁶ Lisnyak, V.G.; Kucherenko, A.S.; Valeev, E.F.; Zlotin, S.G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9570-9577.
- ⁸⁷ Yadav, G.D.; Singh, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 100459-100466
- ⁸⁸ Qiao, Y.; Headley, A.D. *Catalysts.* **2013**, *3*, 709-725.
- ⁸⁹ Lombardo, M.; Easwar, S.; Pasi, F.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 276-282.
- ⁹⁰ Siyutkin, D.E.; Kucherenko, A.S.; Zlotin, S.G. *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 513-518.
- ⁹¹ Bhati, M.; Upadhyay, S.; Easwar, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1788-1793.
- ⁹² Vicario, J.L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065-2092.
- ⁹³ Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123-3135.
- ⁹⁴ List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H.J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425.
- ⁹⁵ Betancort, J.M.; Barbas III, C.F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737-3740.
- ⁹⁶ Alexakis, A.; Andrey, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611-3614.
- ⁹⁷ Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369-1371.
- ⁹⁸ Luo, S.; Zhang, L.; Mi, X.; Qiao, Y.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9350-9352.
- ⁹⁹ Ni, B.; Zhang, Q.; Headley, A.D. *Green Chem.* **2007**, *9*, 737-739.
- ¹⁰⁰ Ni, B.; Zhang, Q.; Dhungana, K.; Headley, A.D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1037-1040.
- ¹⁰¹ Maltsev, O.V.; Kucherenko, A.S.; Beletskaya, I.P.; Tartakovskiy, V.A.; Zlotin, S.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2927-2933.
- ¹⁰² Tietze, L.F.; Beifuss, U. *Angew. Chem Int. Ed.* **1993**, *32*, 131-163.
- ¹⁰³ a) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M.R.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581. b) Gouedranche, S.; Raimondi, W.; Bugaut, X.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Synthesis.* **2013**, *45*, 1909-1930.
- ¹⁰⁴ Cao, C.-L.; Sun, X.-L.; Kang, Y.-B.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4151-4154.
- ¹⁰⁵ Cao, C.-L.; Zhou, Y.-Y.; Zhou, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Li, Y.-X.; Li, G.-Y.; Sun, J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11384-11389.
- ¹⁰⁶ Tsakos, M.; Elsegood, M.R.J.; Kokotos, C.G. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2219-2221.
- ¹⁰⁷ Maltsev, O.V.; Kucherenko, A.S.; Chimishkyan, A.L.; Zlotin, S.G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2659-2670.
- ¹⁰⁸ Vega-Peñalosa, A.; Sánchez-Antonio, O.; Escudero-Casao, M.; Tasnádi, G.; Fülöp, F.; Juaristi, E. *Synthesis* **2013**, *45*, 2458-2468.
- ¹⁰⁹ Northrup, A.B.; Mangion, I.K.; Hettche, F.; MacMillan, D.W.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152-2154.
- ¹¹⁰ List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.
- ¹¹¹ Brown, S.P.; Brochu, M.P.; Sinz, C.J.; MacMillan, D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808-10809.
- ¹¹² Samanta, S.; Perera, S.; Zhao, C.-G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1101-1106.
- ¹¹³ a) Obregón-Zúñiga, A.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5373-5380. b) Obregón-Zúñiga, A.; Guerrero-Robles, M.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2692-2697.

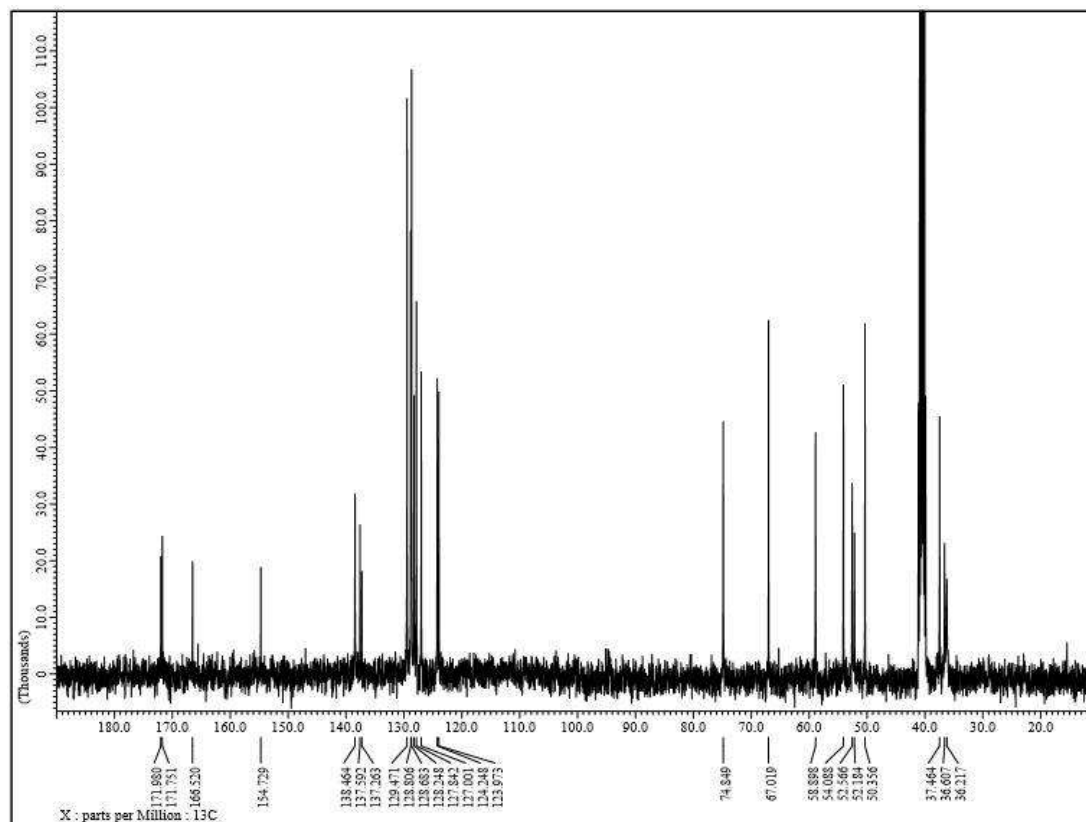
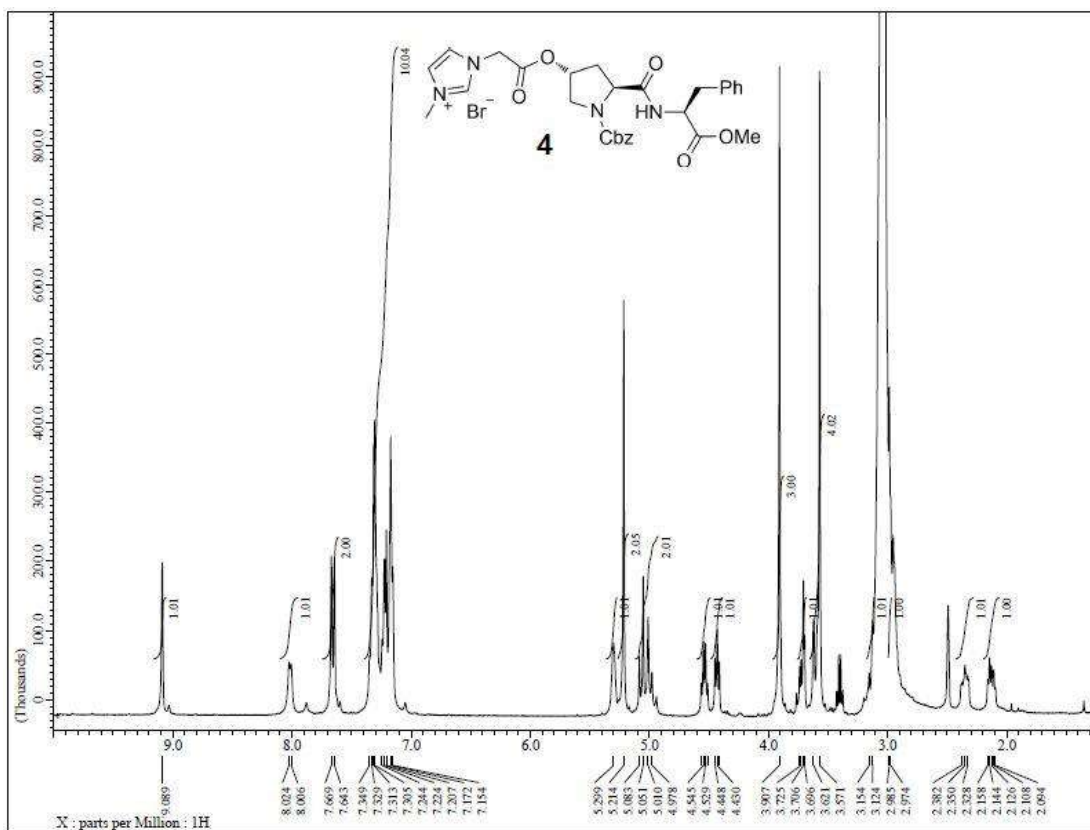
-
-
- ¹¹⁴ El-Hamdouni, N.; Companyó, X.; Ríos, R.; Moyano, A. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 1142-1148.
- ¹¹⁵ Zhou, Y.; Shan, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9510-9512.
- ¹¹⁶ Companyó, X.; Valero, G.; Crovetto, L.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6564-6568.
- ¹¹⁷ Martínez-Castañeda, A.; Poladura, B.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3032-3035.
- ¹¹⁸ Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10375-10381.
- ¹¹⁹ Cho, E.; Kim, T.H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6470-6473.
- ¹²⁰ Ueno, K.; Yoshida, K.; Tsuchiya, M.; Tachikawa, N.; Dokko, K.; Watanabe, M. *J. Phys. Chem. B.* **2012**, *116*, 11323-11331.
- ¹²¹ Mandai, T.; Yoshida, K.; Tsuzuki, S.; Nozawa, R.; Masu, H.; Ueno, K.; Dokko, K.; Watanabe, M. *J. Phys. Chem. B.* **2015**, *119*, 1523-1534.
- ¹²² a) Dokko, K.; Tahikawa, N.; Yamauchi, K.; Tsuchiya, M.; Yamazaki, A.; Takashima, E.; Park, J.-W.; Ueno, K.; Seki, S.; Serizawa, N.; Watanabe, M. *J. Electrochem. Soc.* **2013**, *160*, A1304-A1310. b) Tatara, R.; Tachikawa, N.; Kwon, H.-M.; Ueno, K.; Dokko, K.; Watanabe, M. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1053-1055. c) Li, Z.; Zhang, S.; Terada, S.; Ma, X.; Ikeda, K.; Kamei, Y.; Zhang, C.; Dokko, K.; Watanabe, M. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2016**, *8*, 16053-16062.
- ¹²³ Eyckens, D.J.; Champion, M.E.; Fox, B.L.; Yoganantharajah, P.; Gibert, Y.; Welton, T.; Henderson, L.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 913-917.
- ¹²⁴ Piovesana, S.; Schietroma, D.M.S.; Bella, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6216-6232.
- ¹²⁵ Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Determinación Estructural por Métodos Espectroscópicos*. Springer-Verlag Ibérica: Barcelona, **1998**.
- ¹²⁶ Koster, A.M.; Geudtner, G.; Calaminici, P.; Casida, M.E.; Domínguez, V.D.; Flores-Moreno, R.; Gamboa, G.U.; Goursot, A.; Heine, T.; Ipatov, A.; Janetzko, F.; del Campo, J.M.; Reveles, J. U.; Vela, A.; Zúñiga-Gutiérrez, B.; Salahub, D.R. deMon2k, Version 3, The deMon developers, Cinvestav, Mexico City, **2011**.
- ¹²⁷ Zhang, D.; Yuan, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2480-2488.

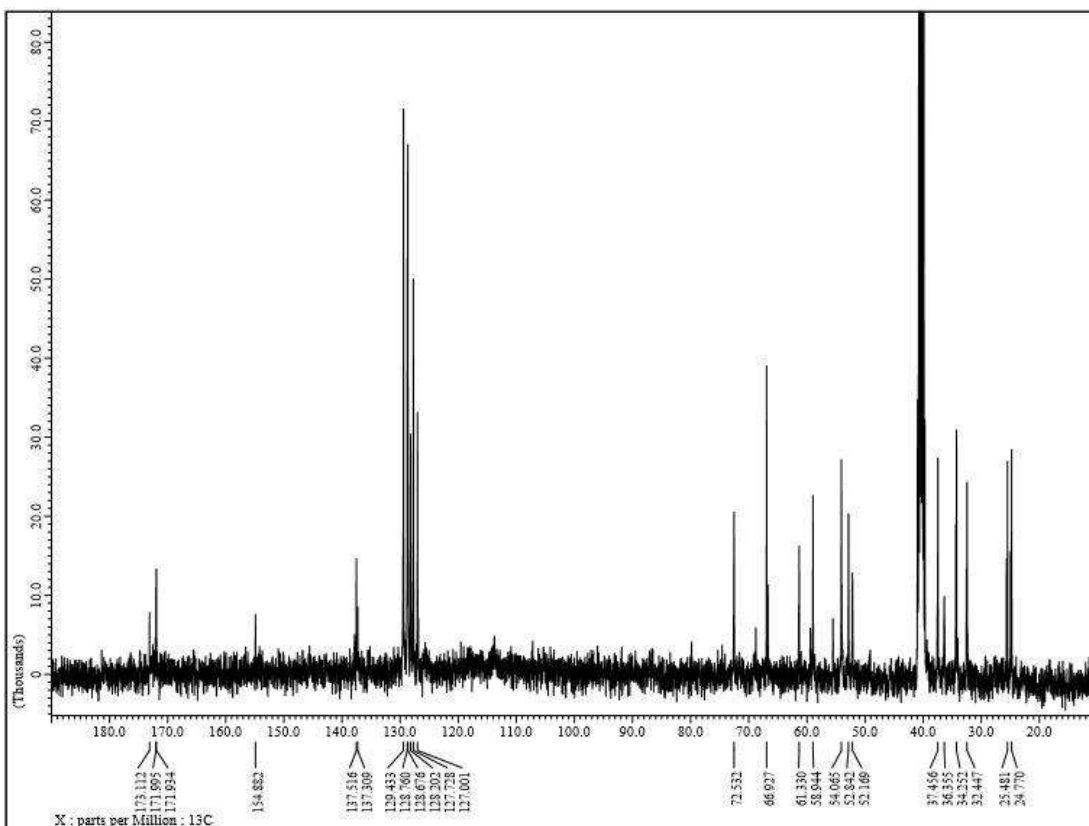
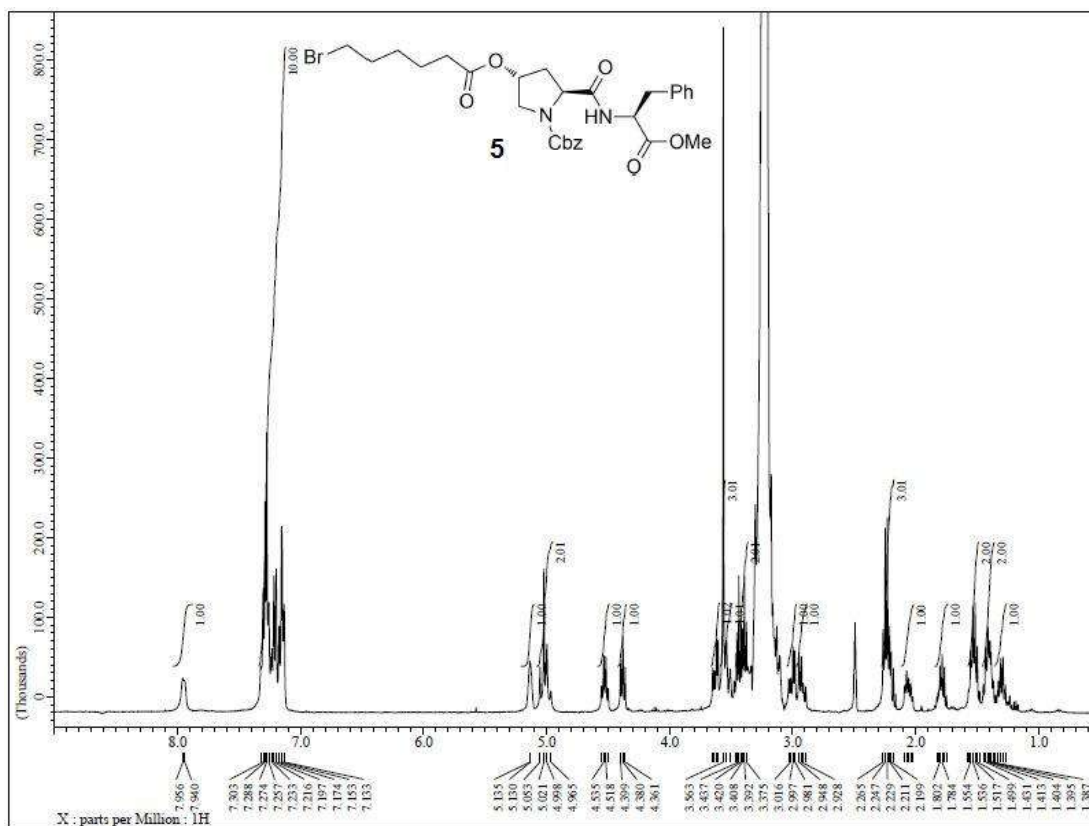
10. Anexos

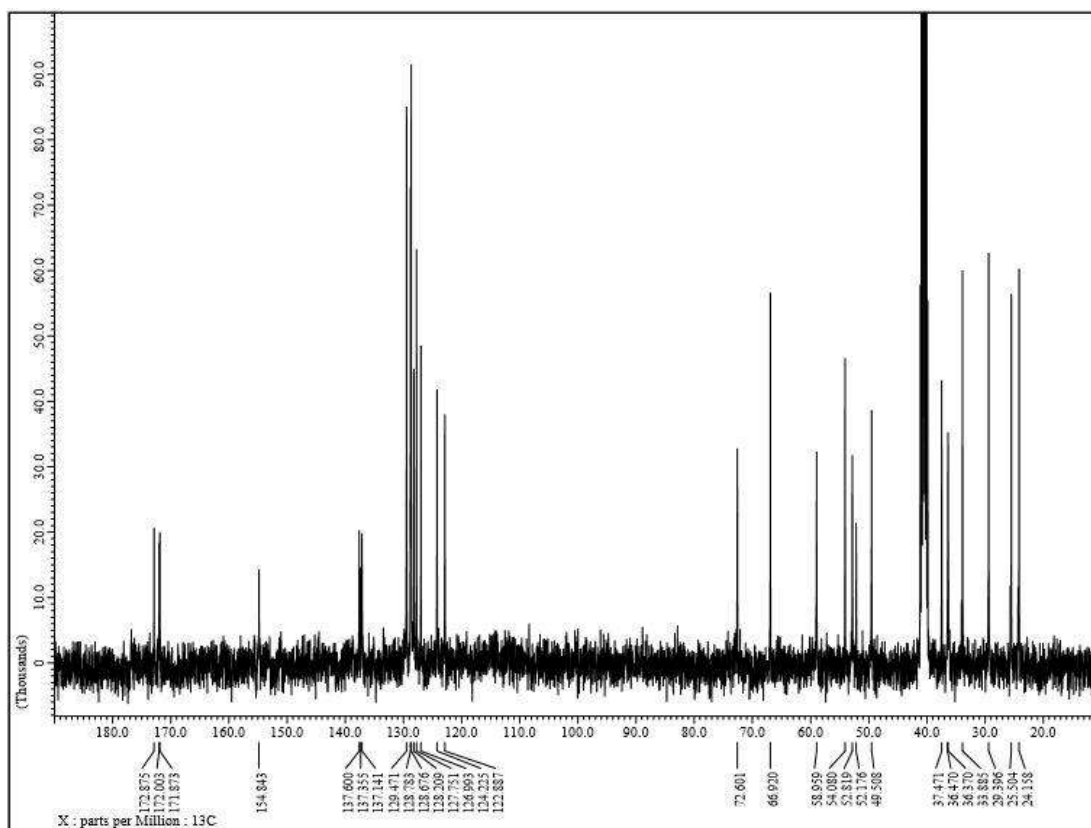
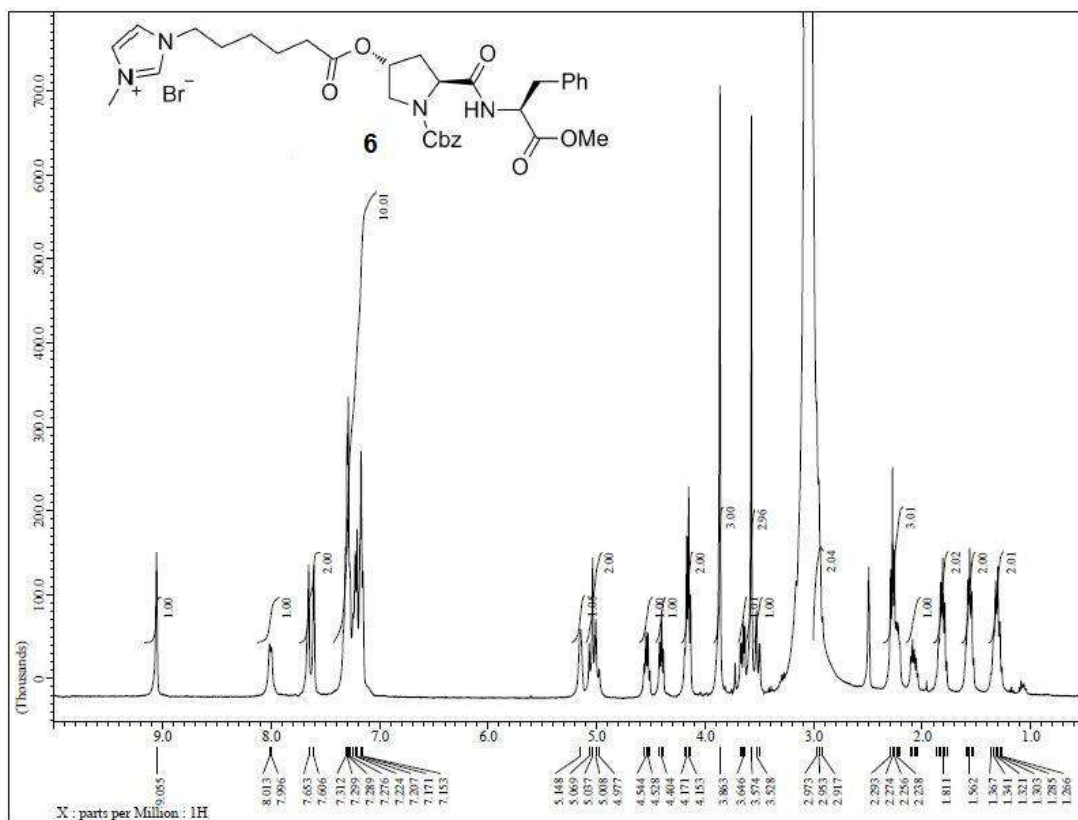
Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{31}P , IR y cromatogramas seleccionados.

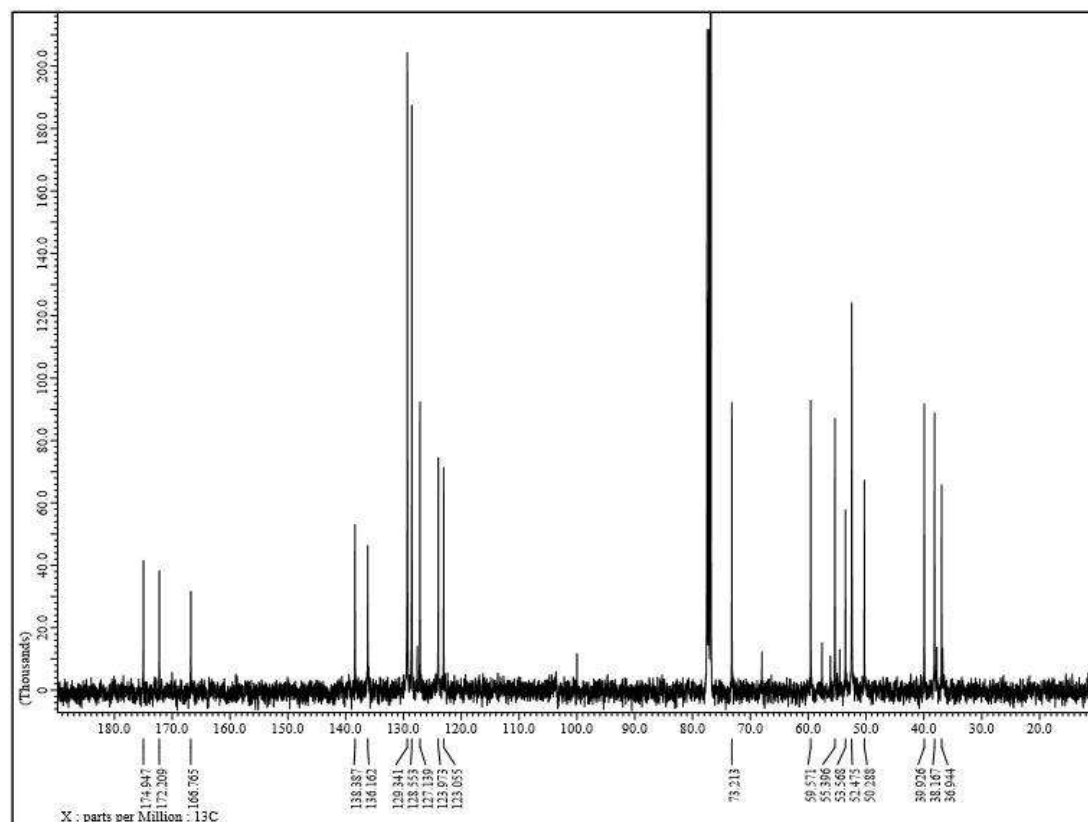
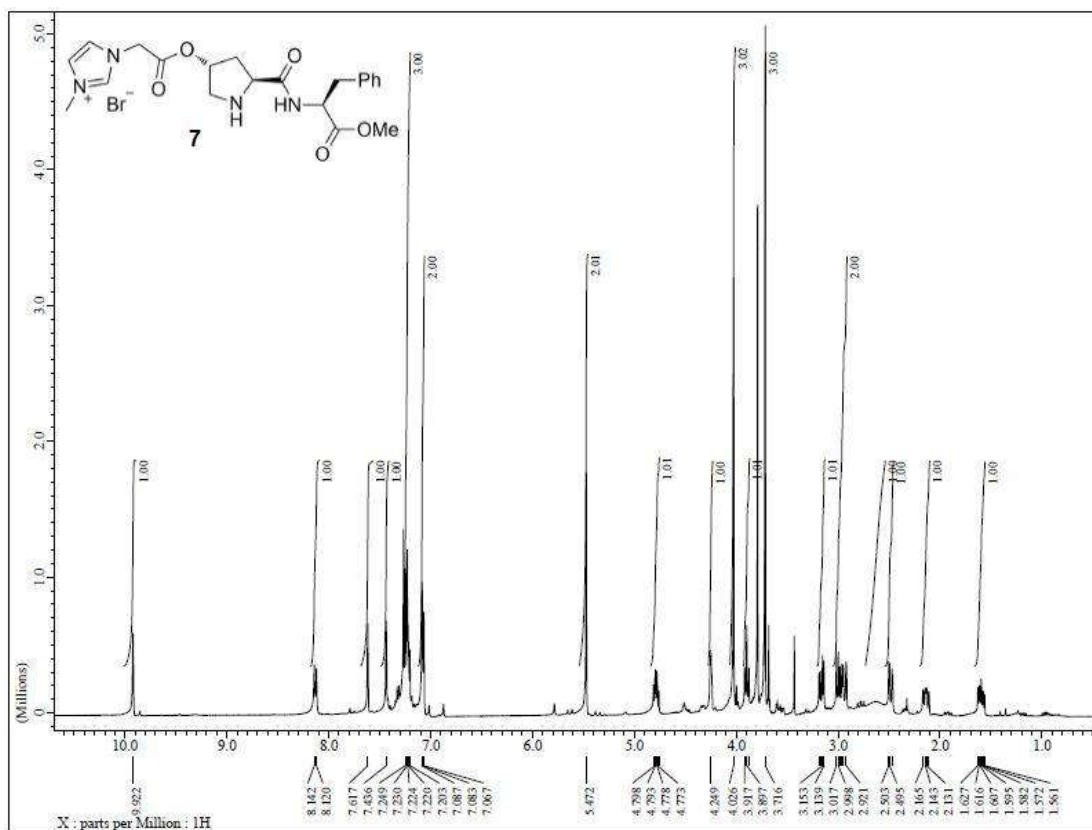


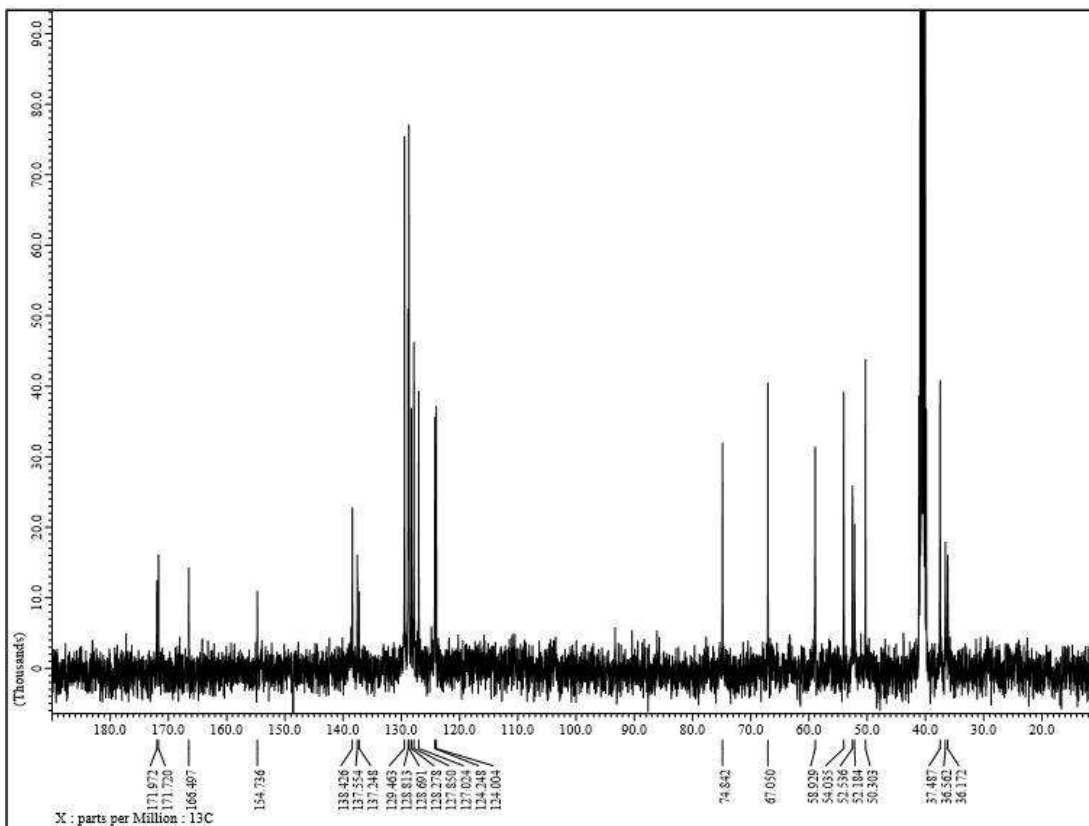
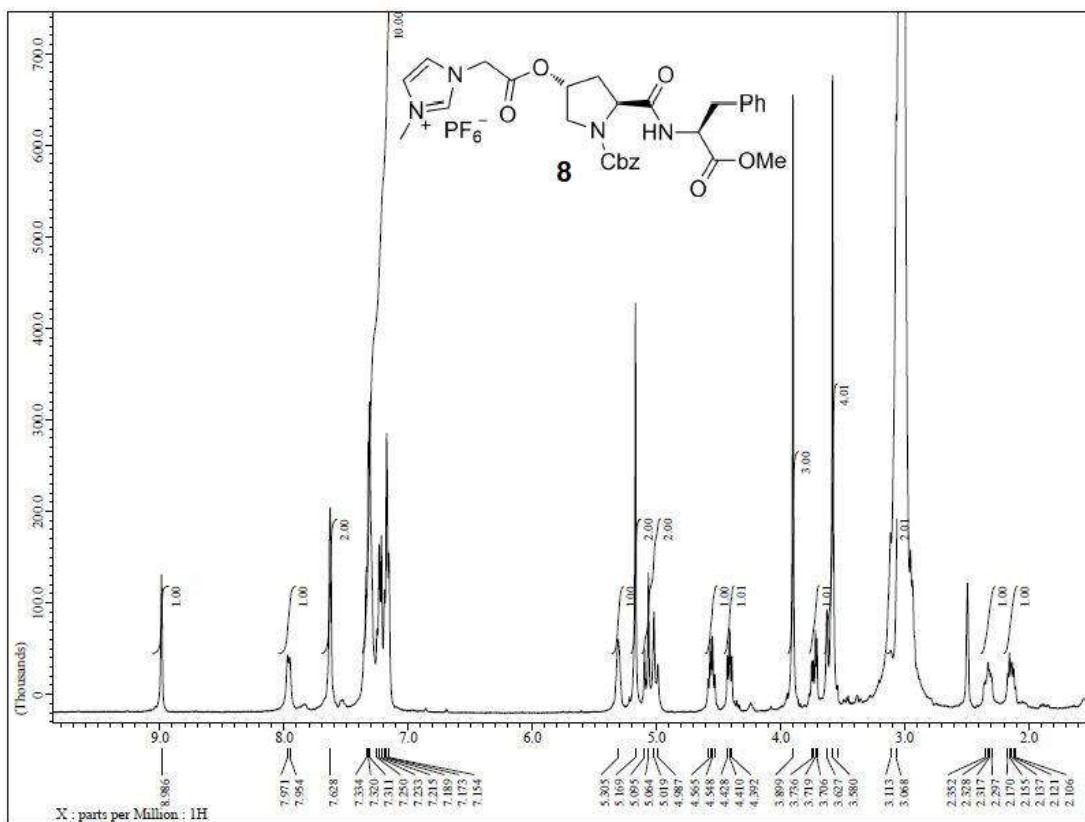


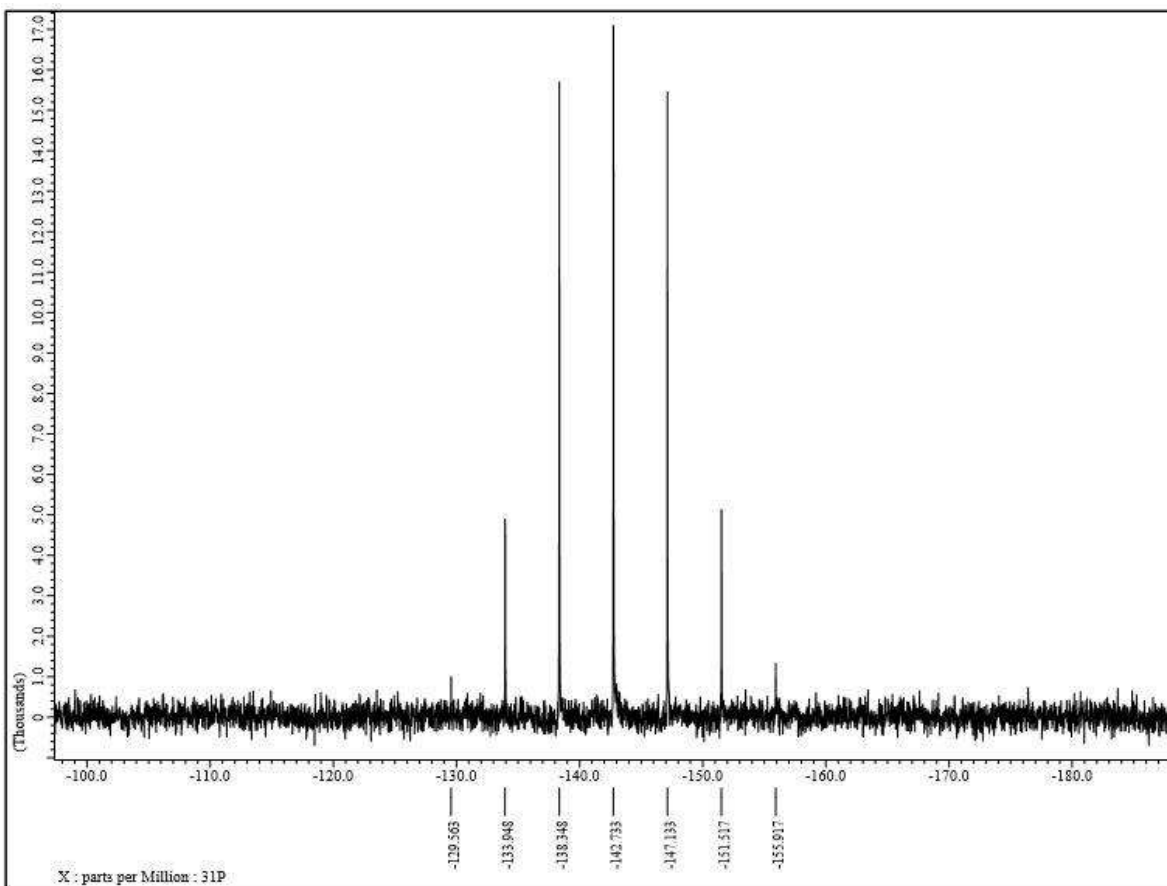


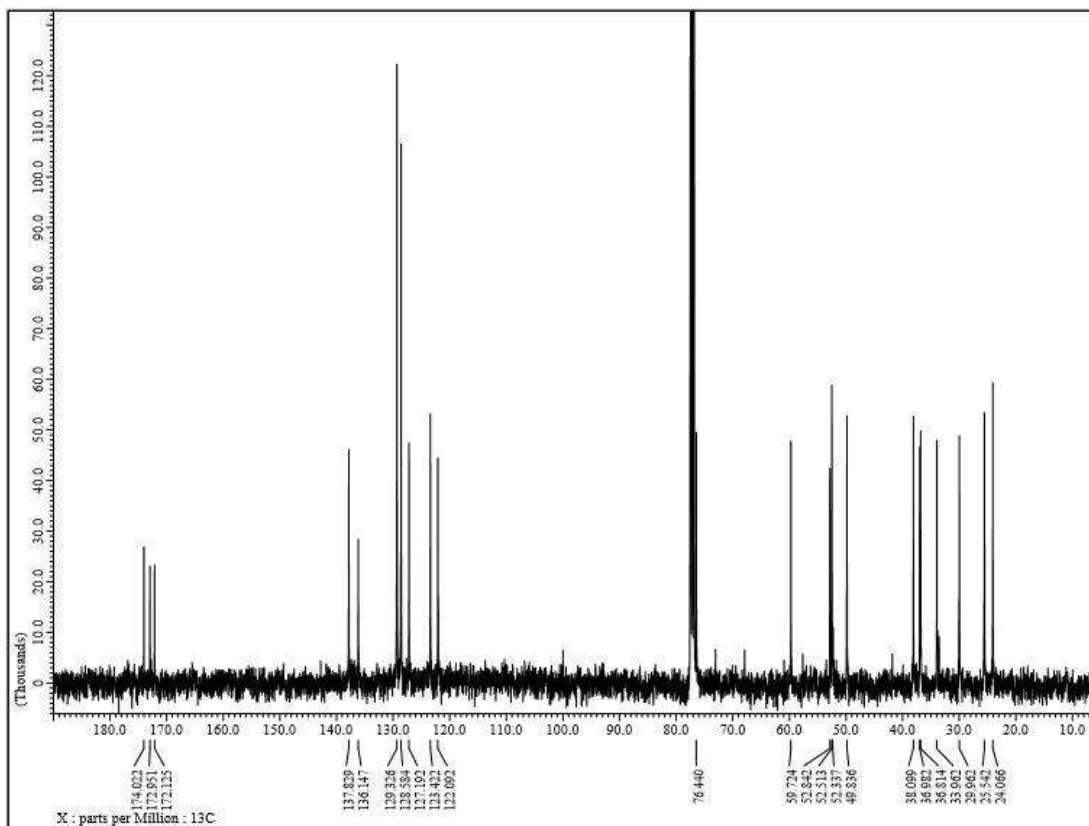
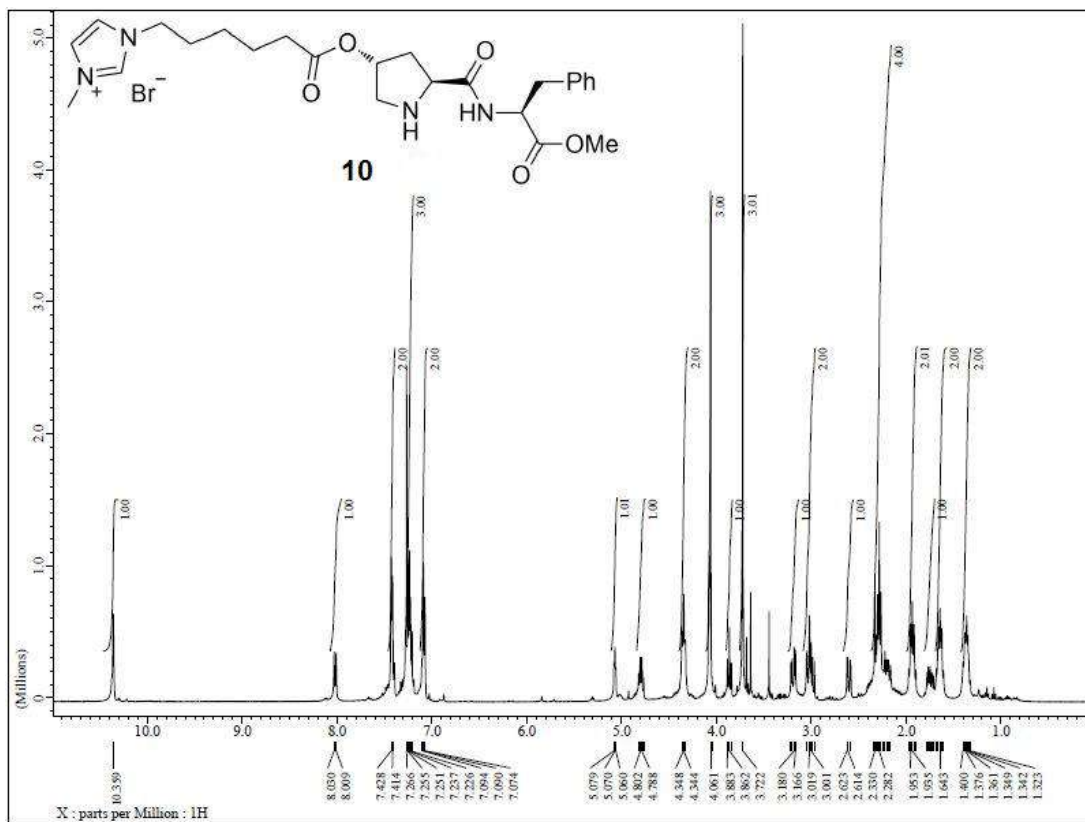


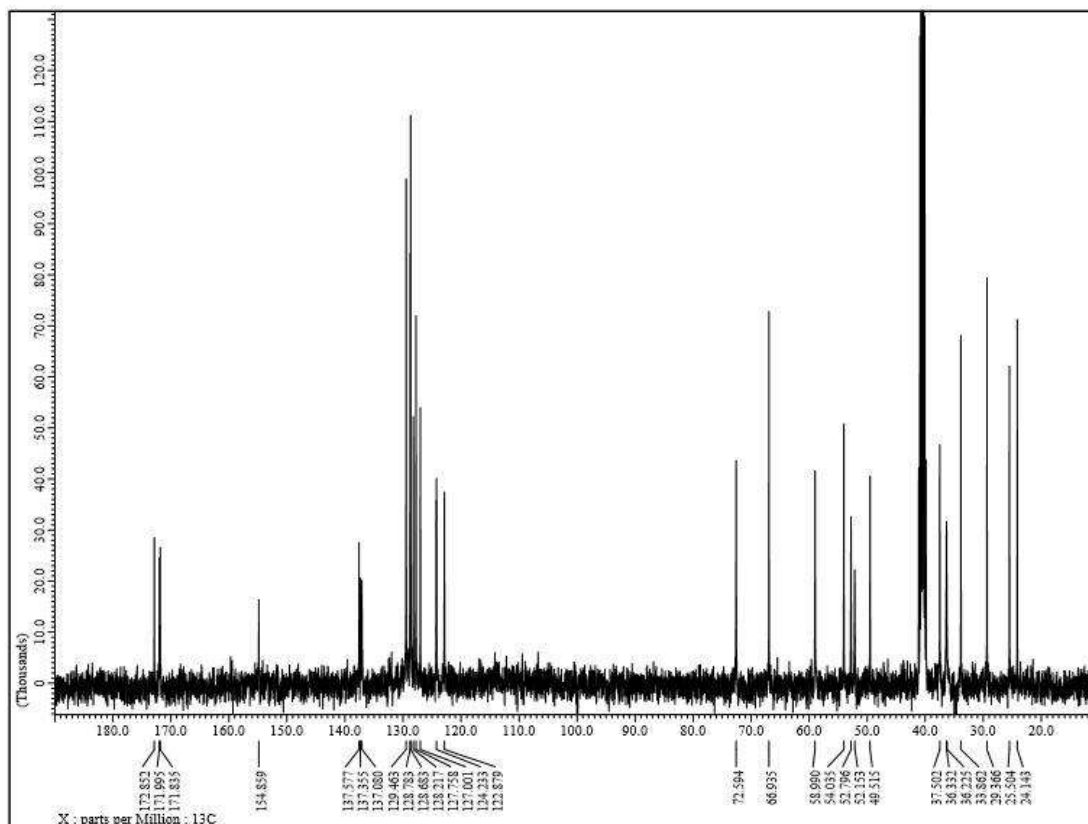
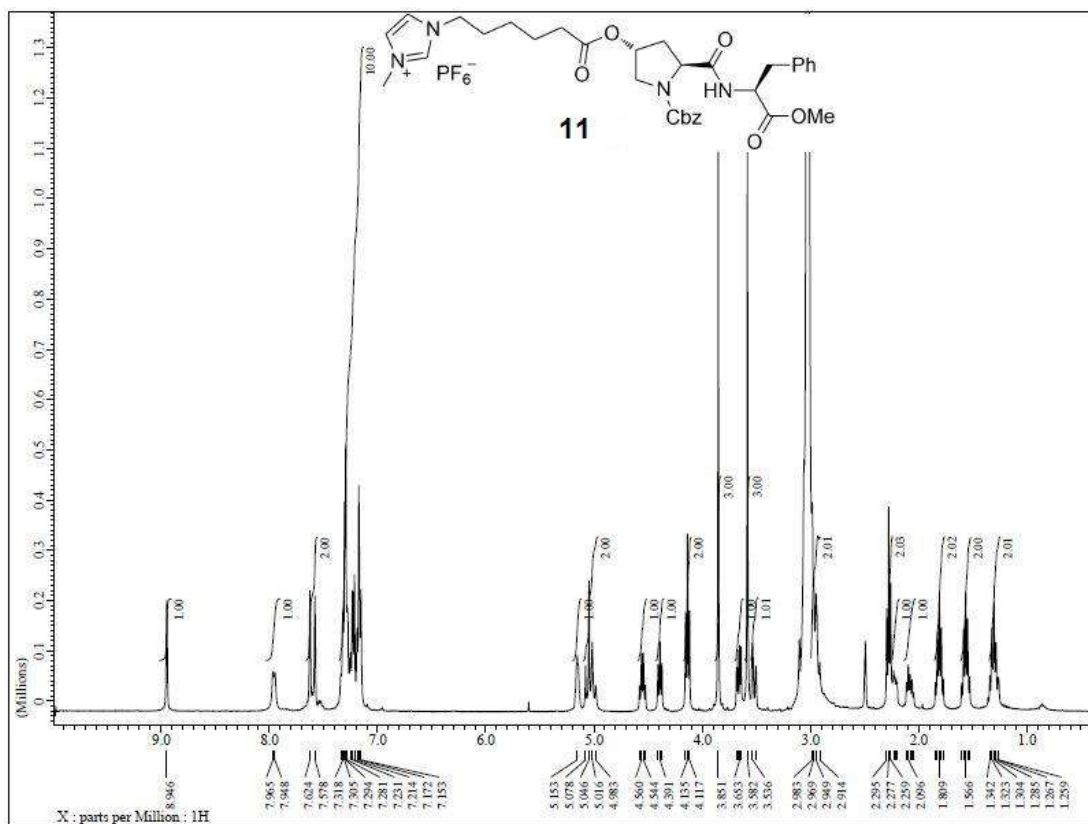


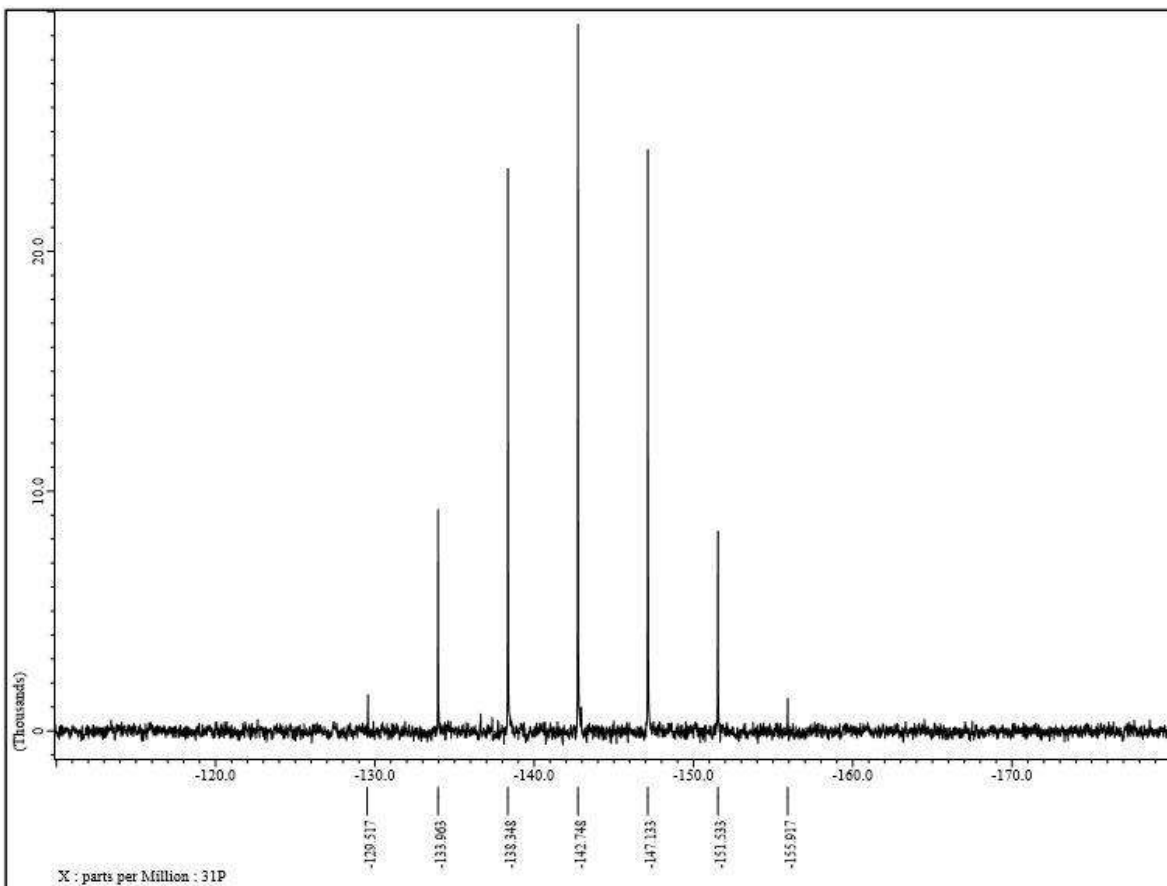


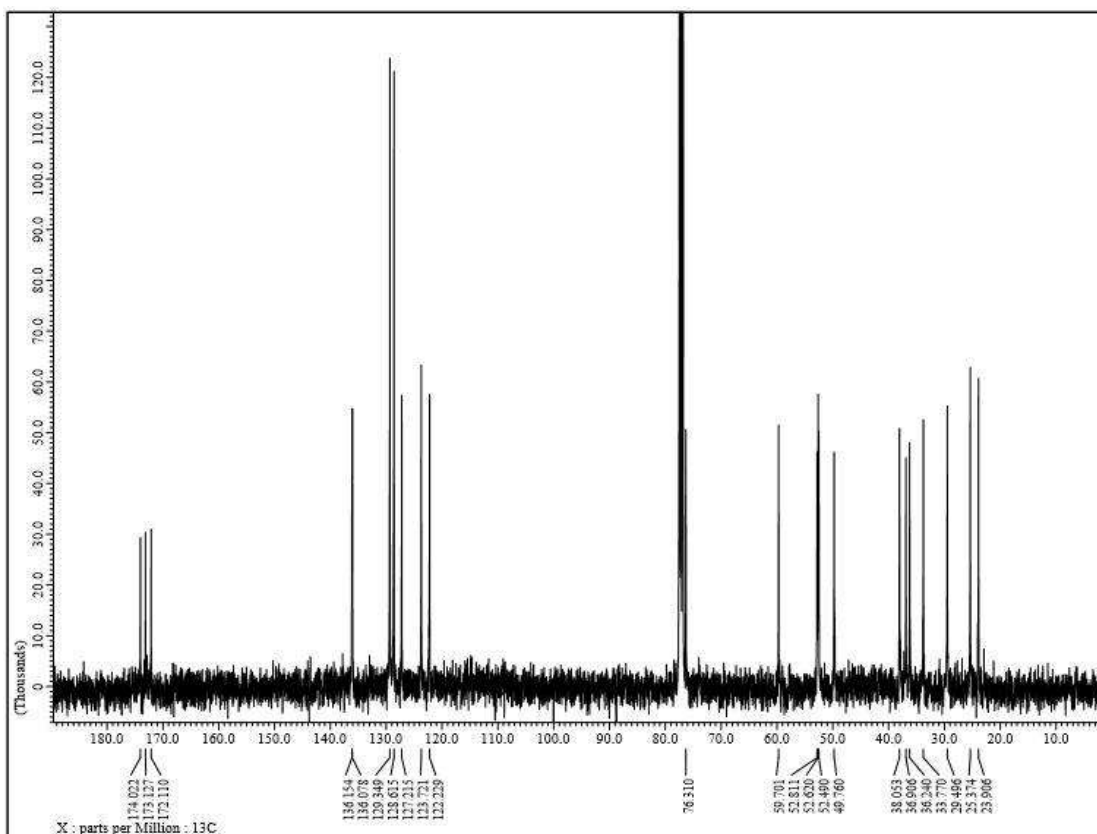
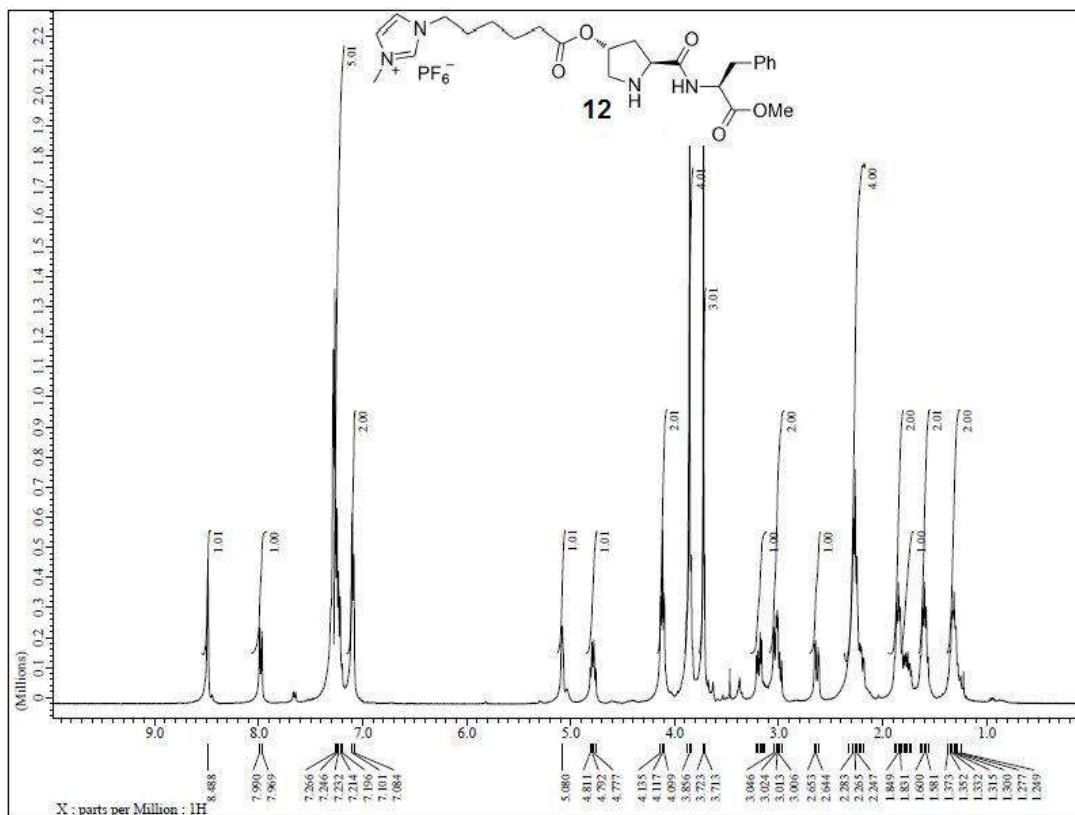


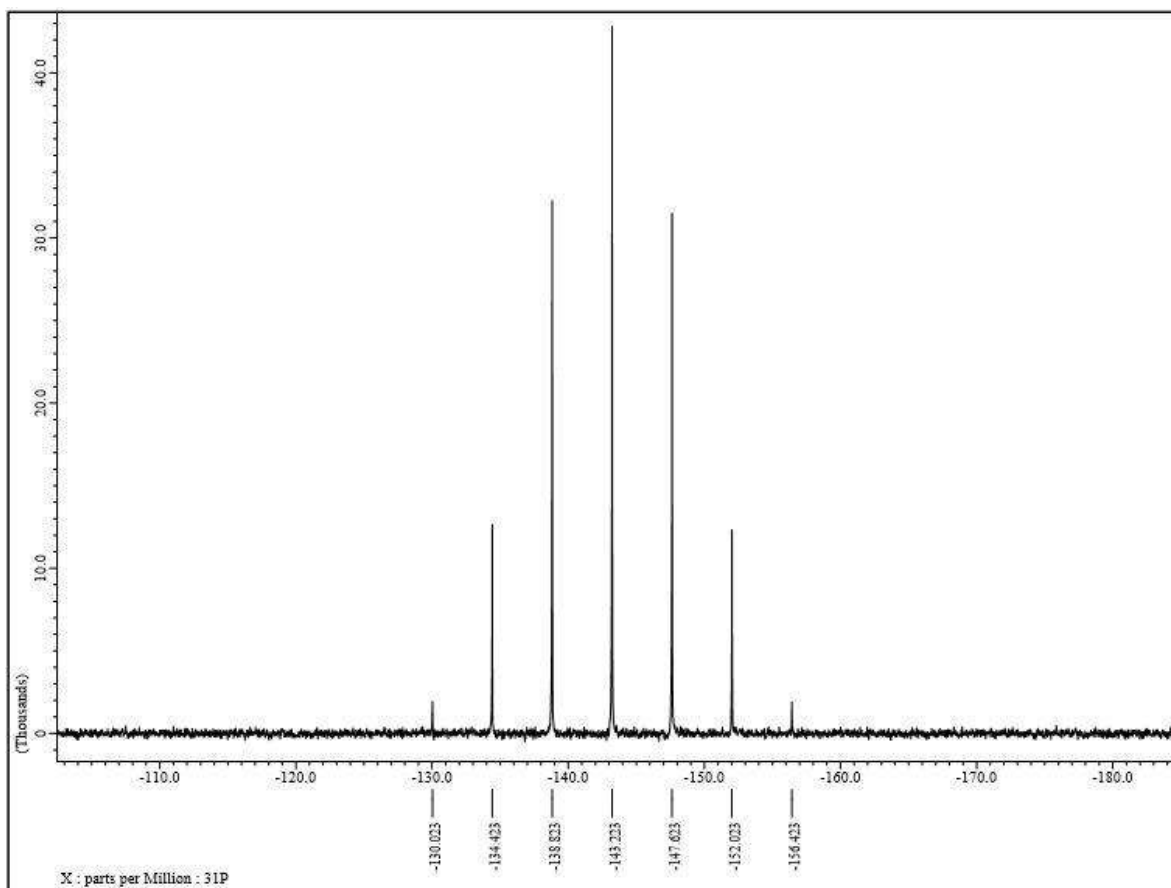


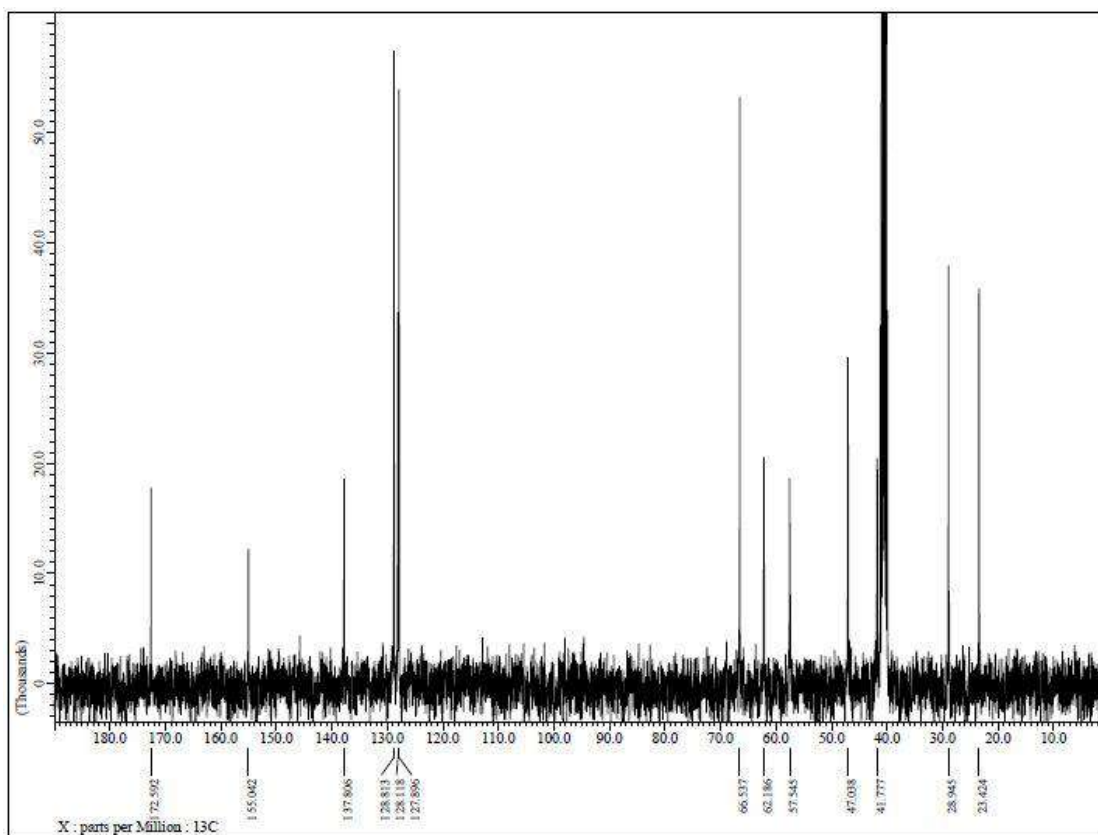
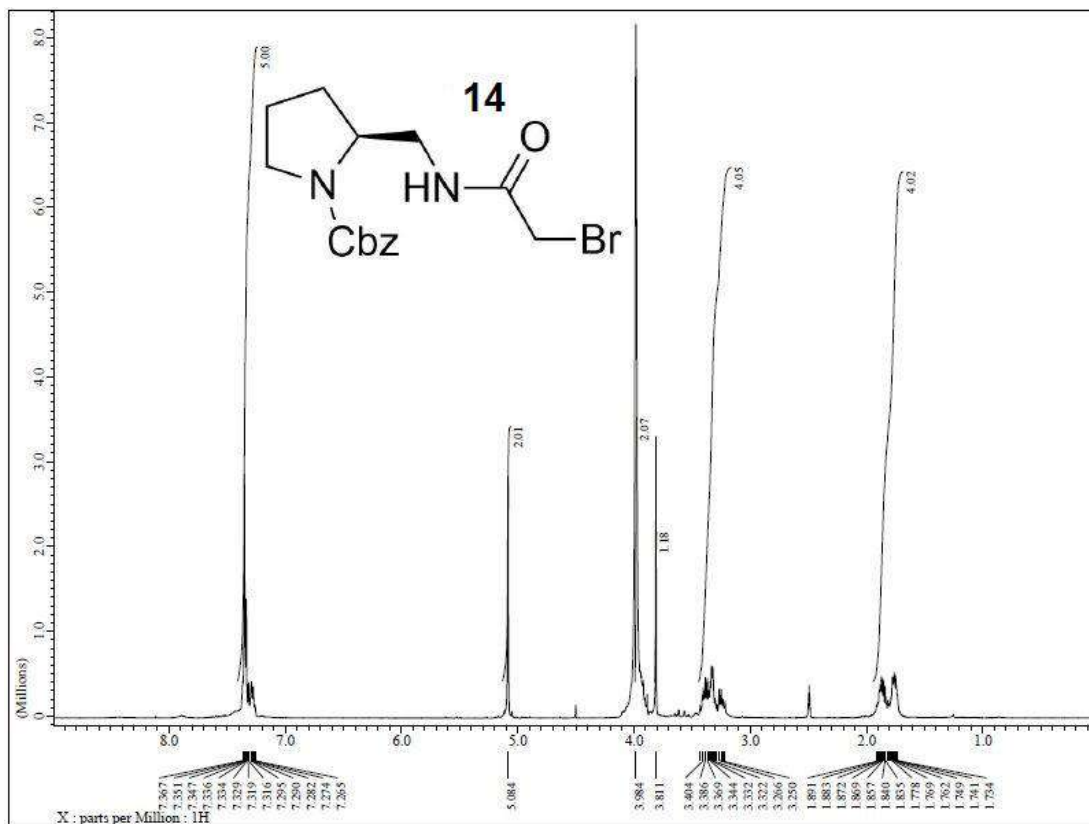


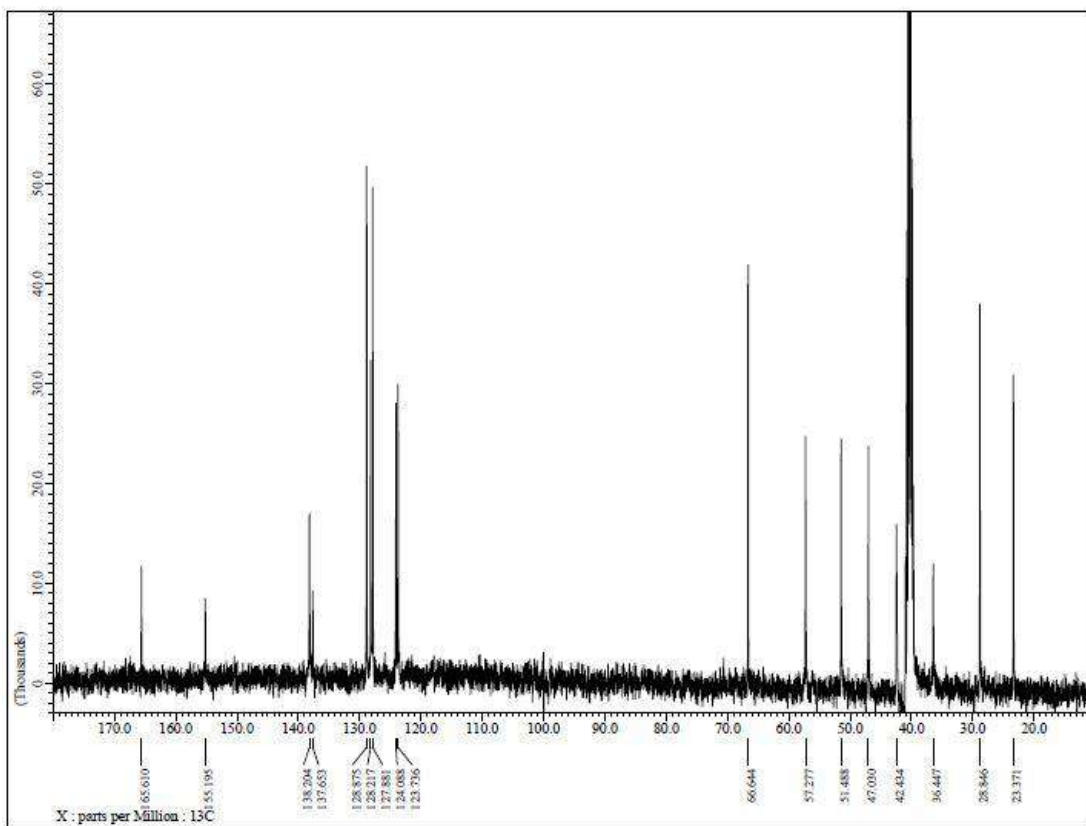
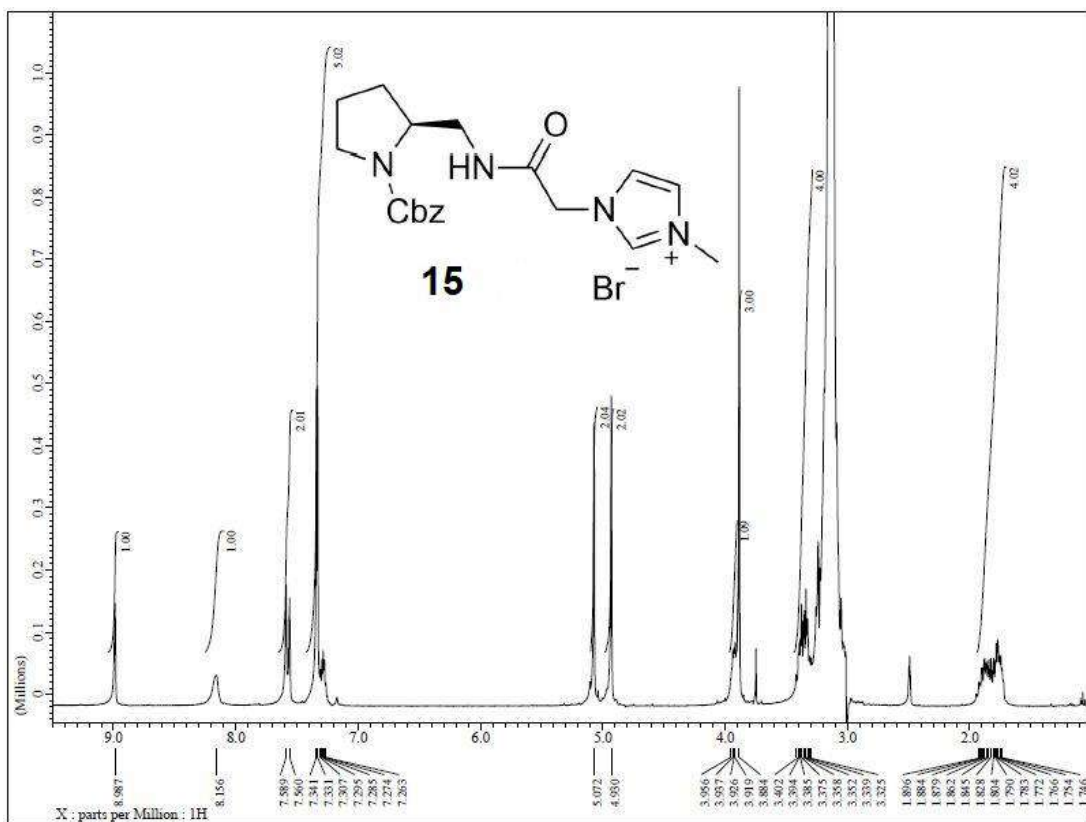


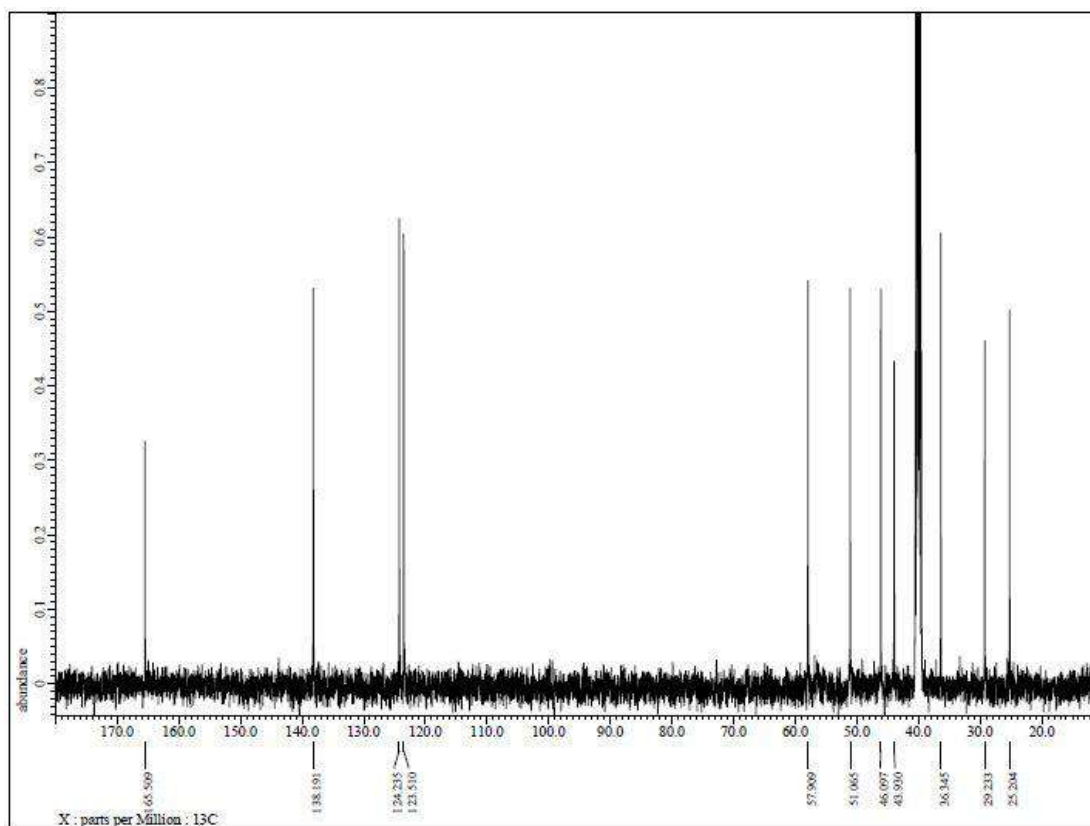
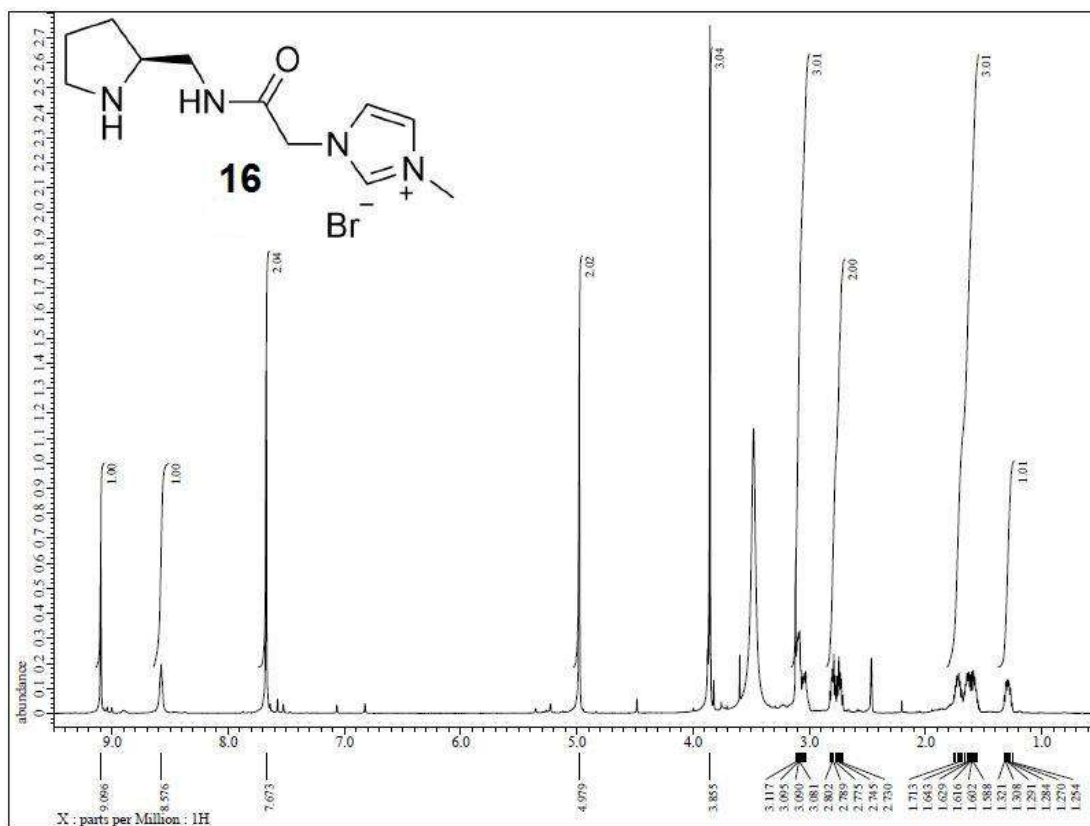


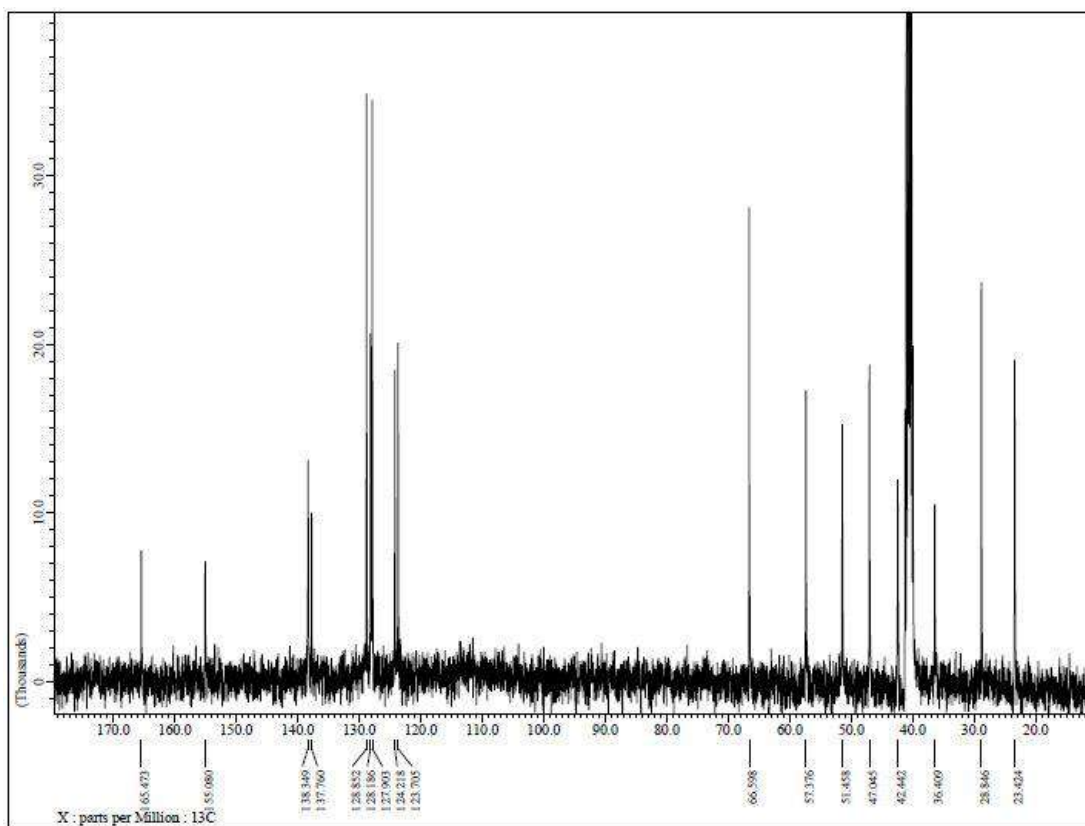
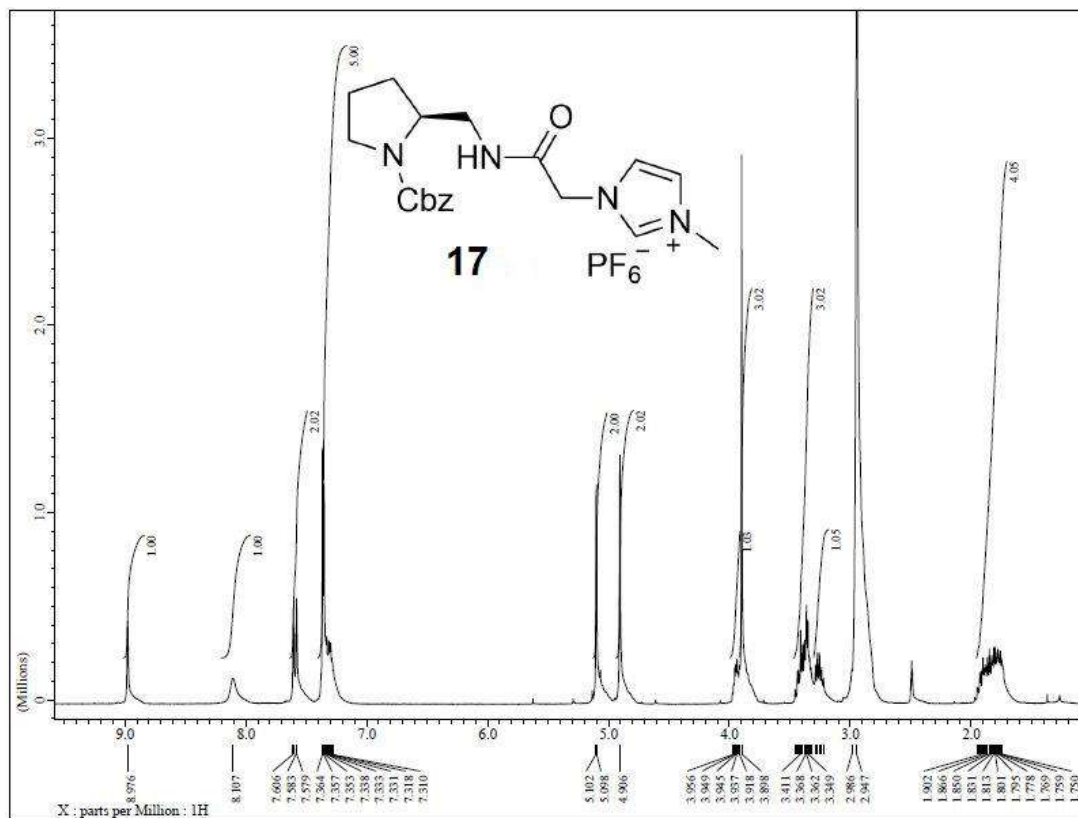


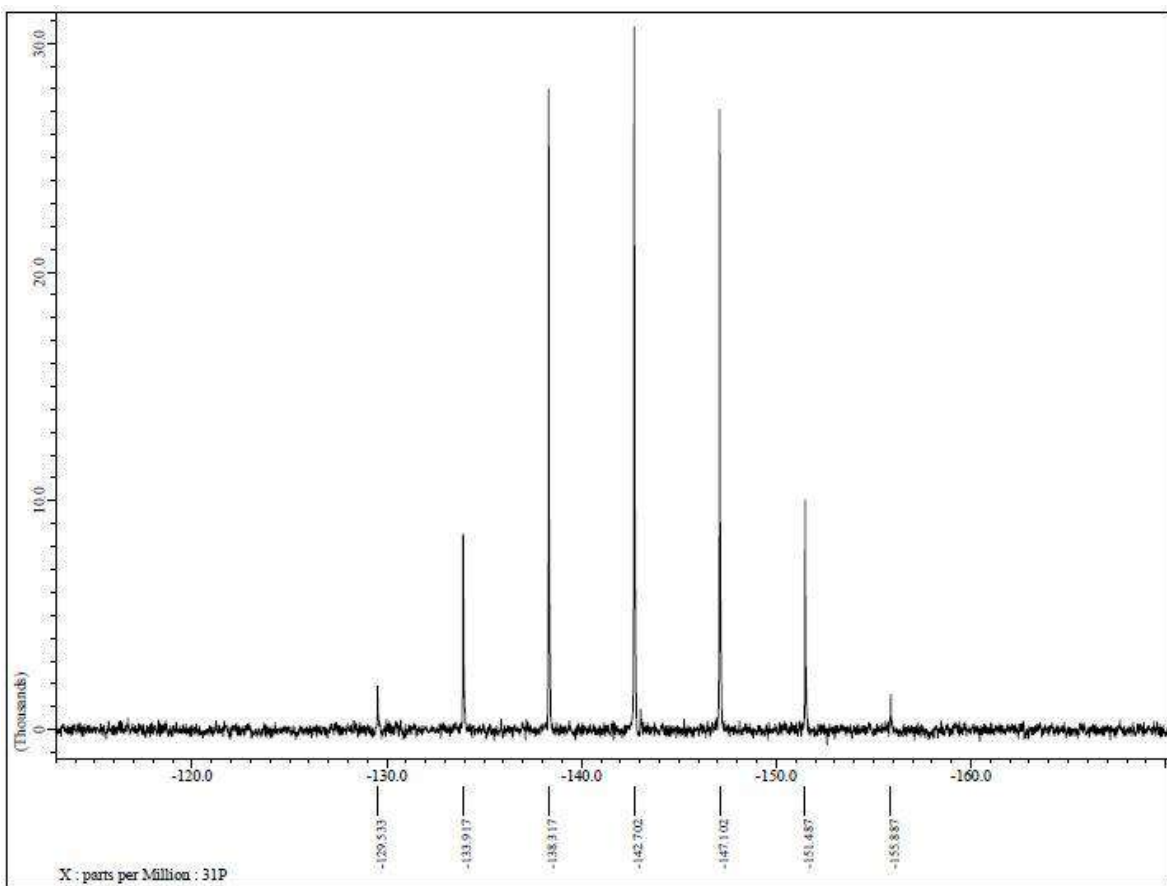


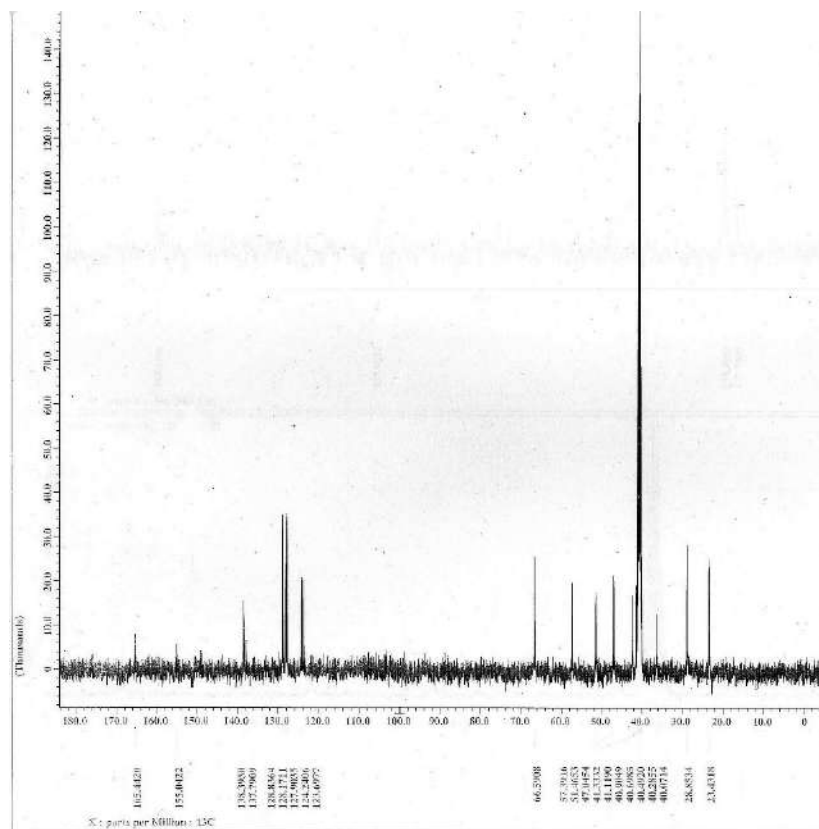
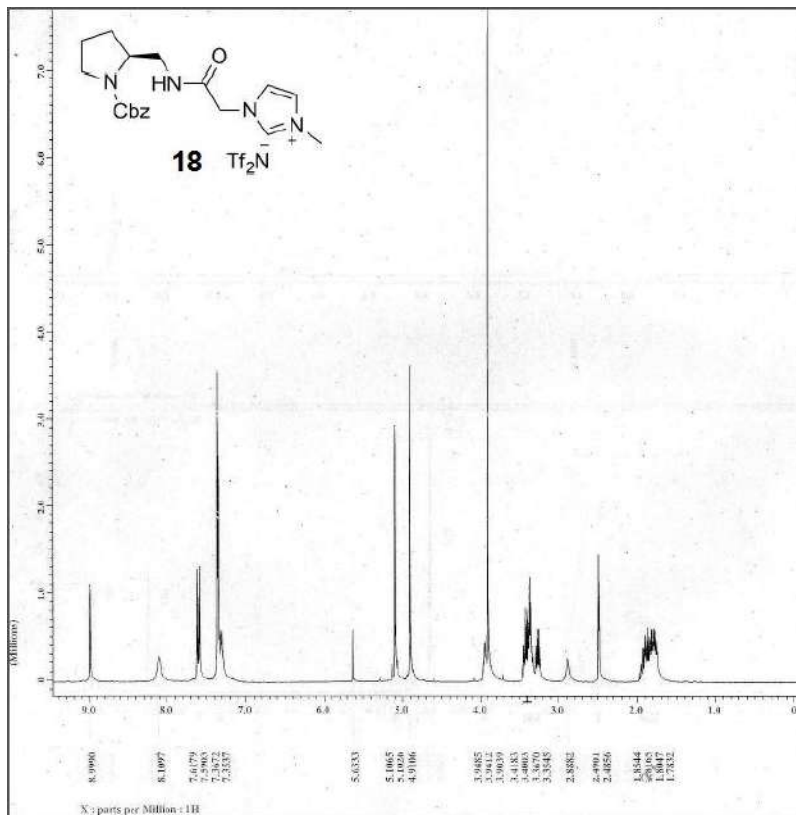


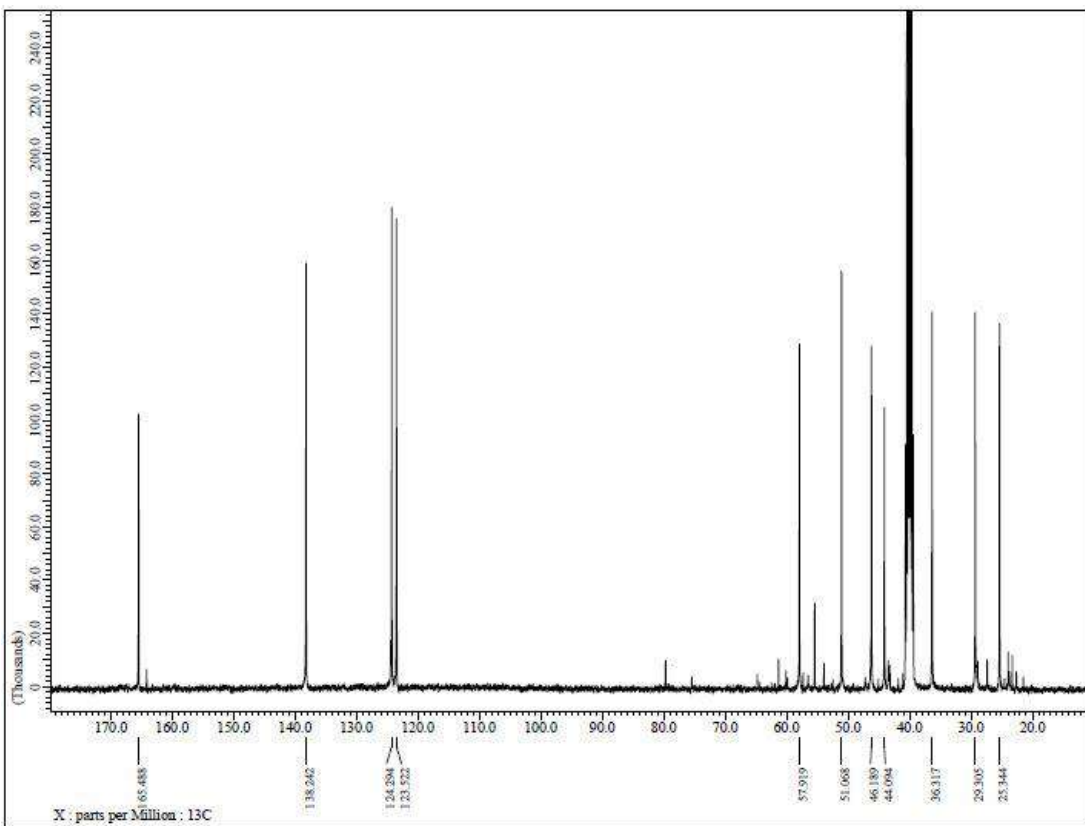
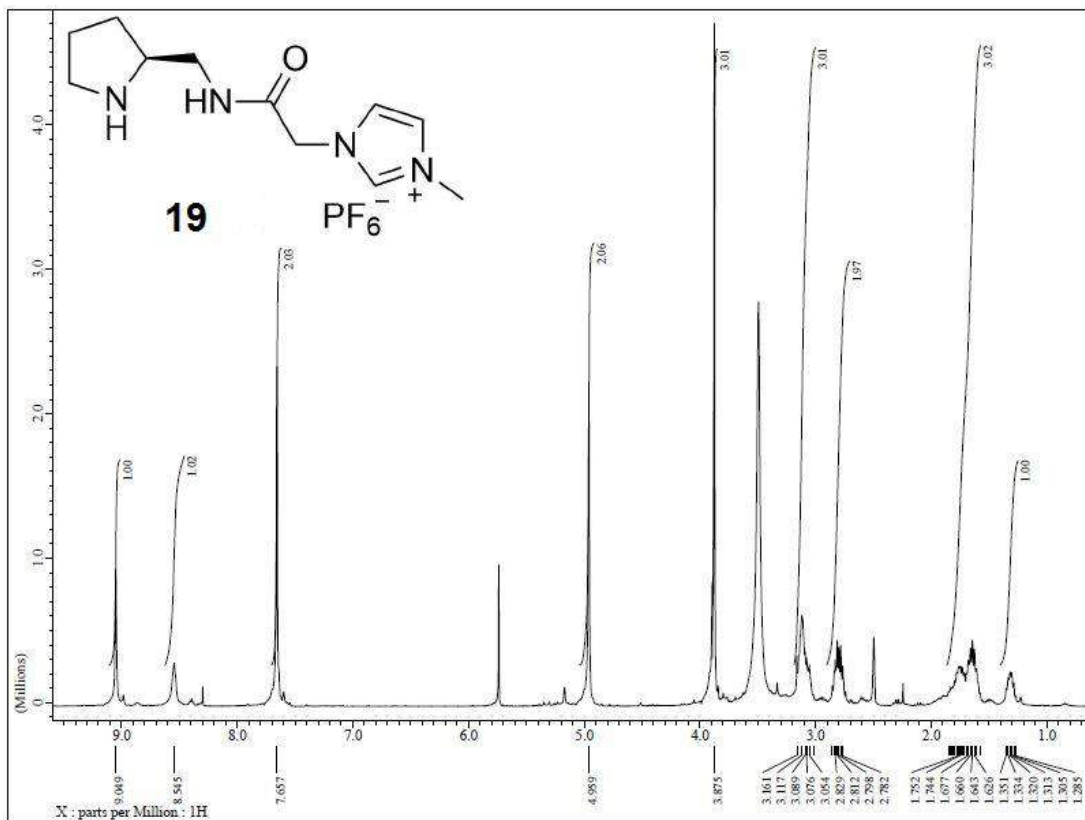


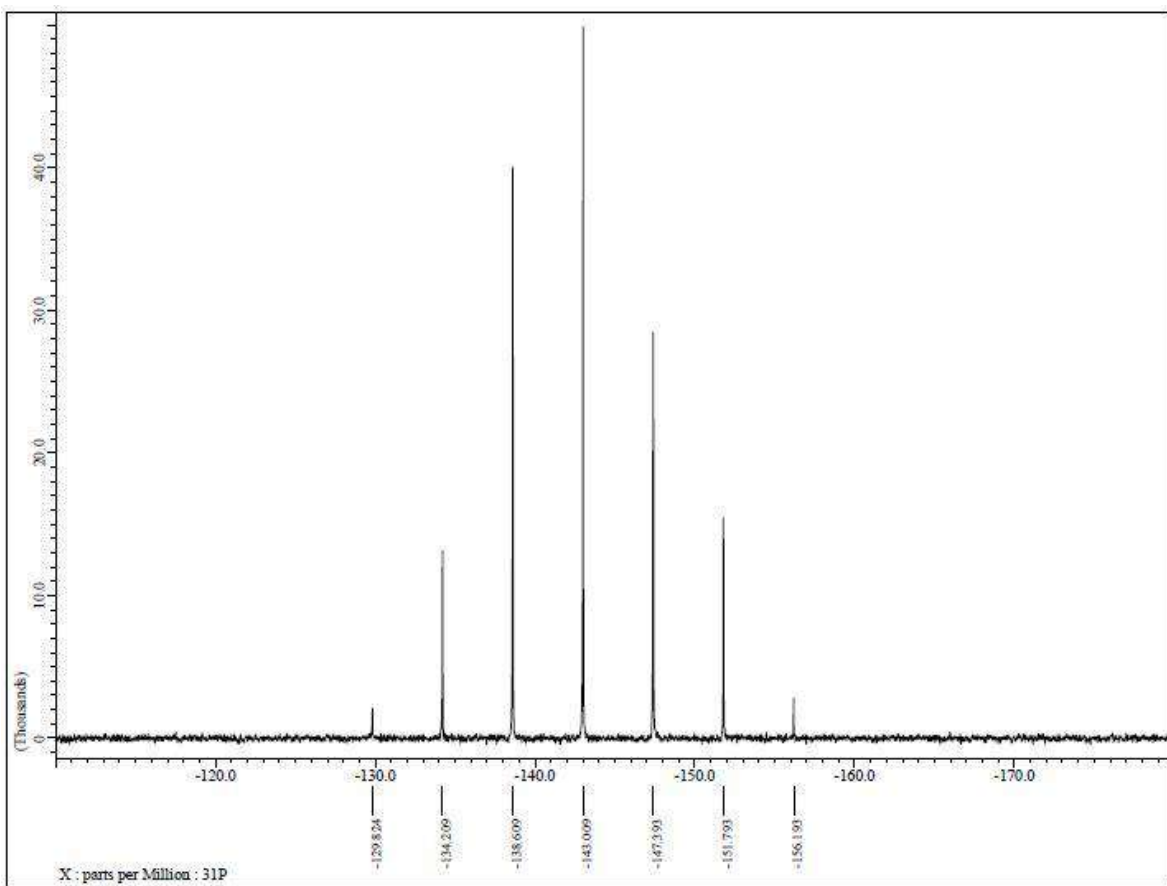


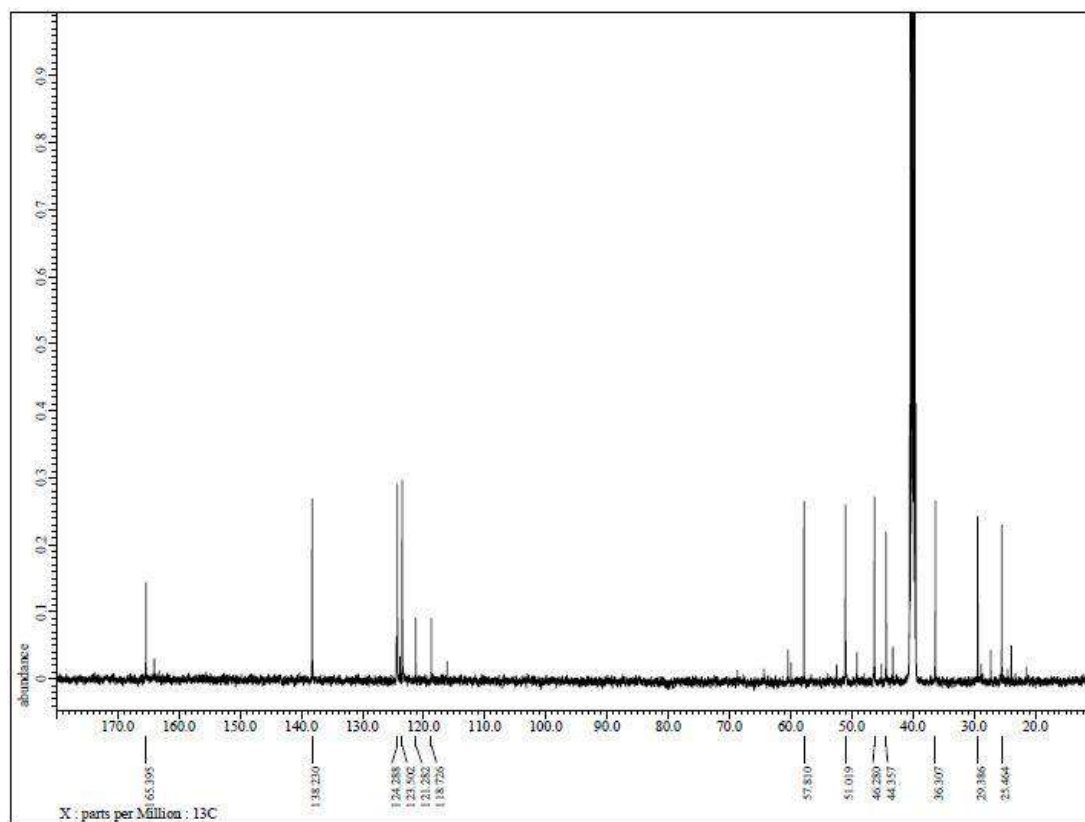
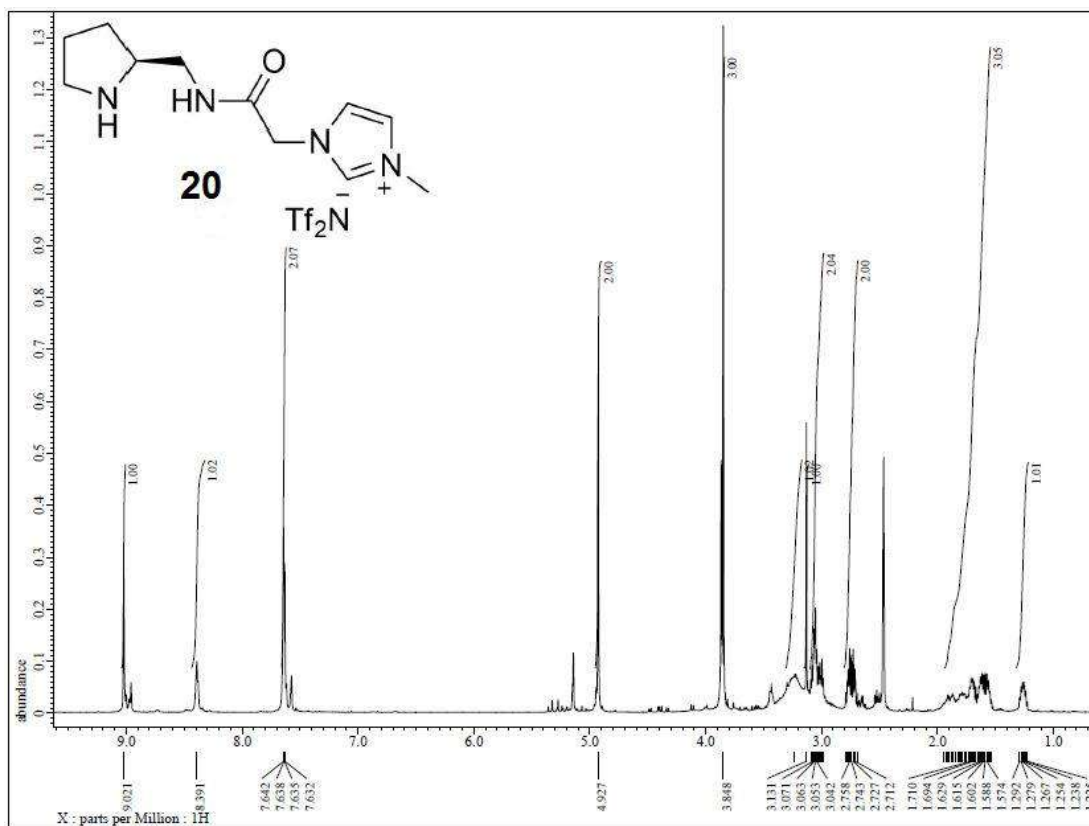


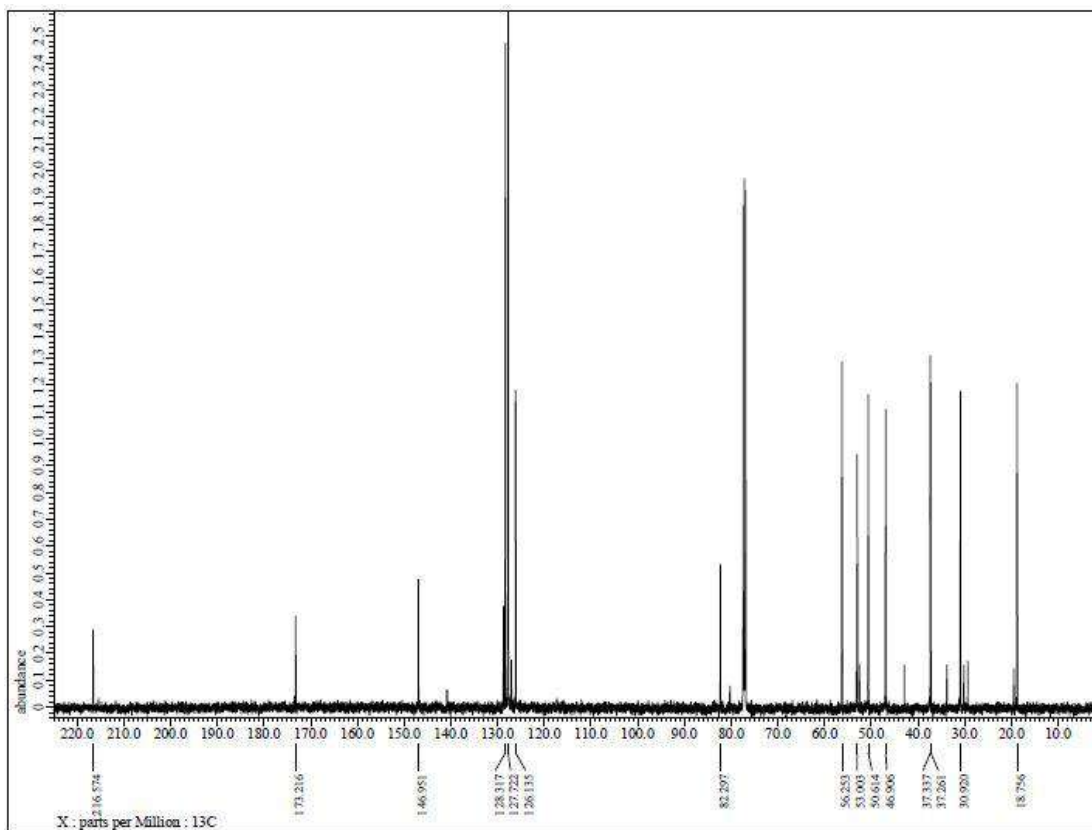
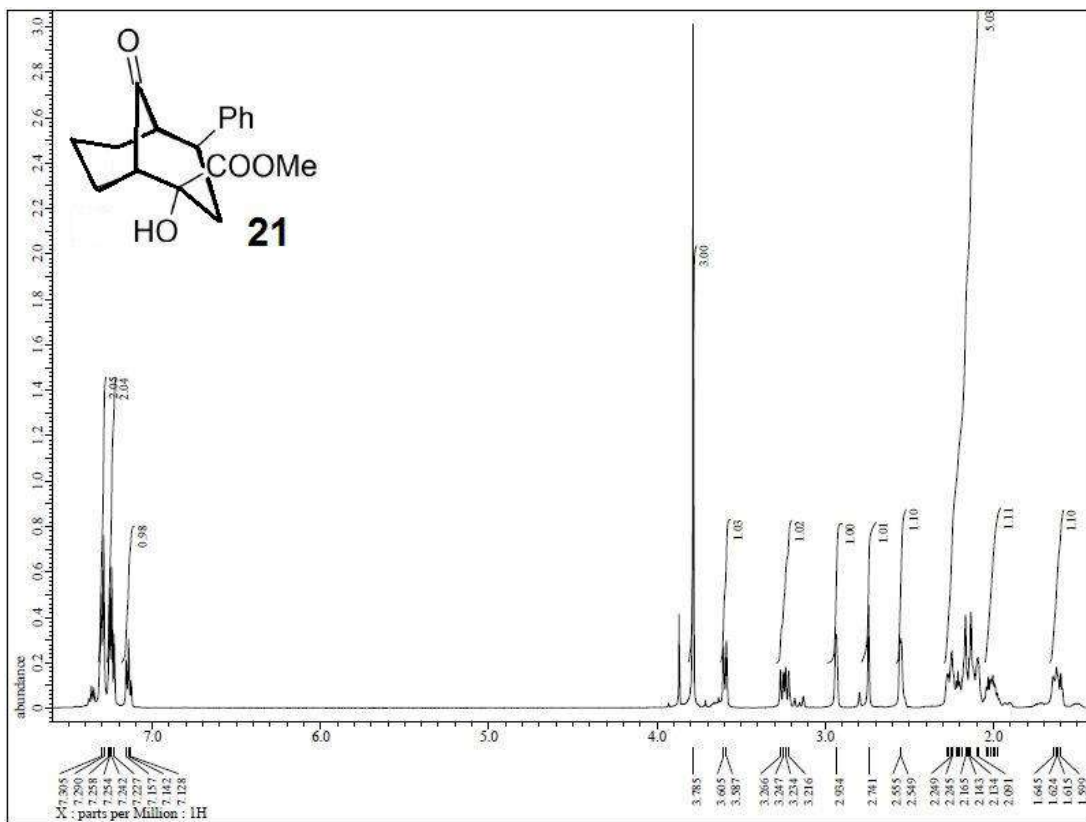


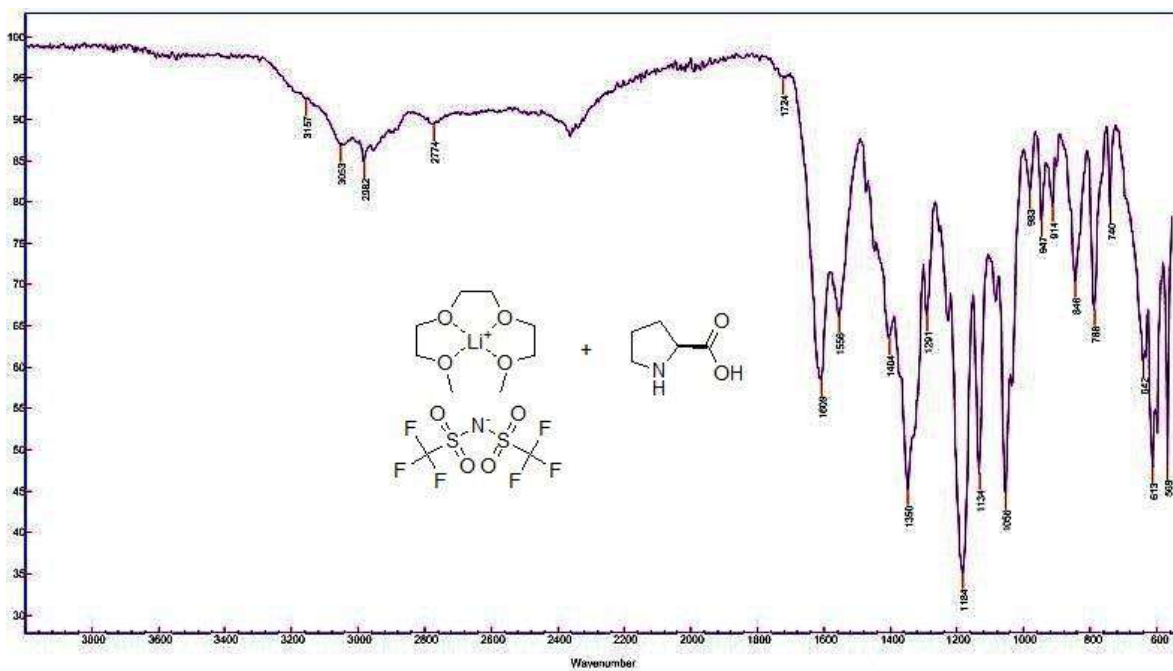
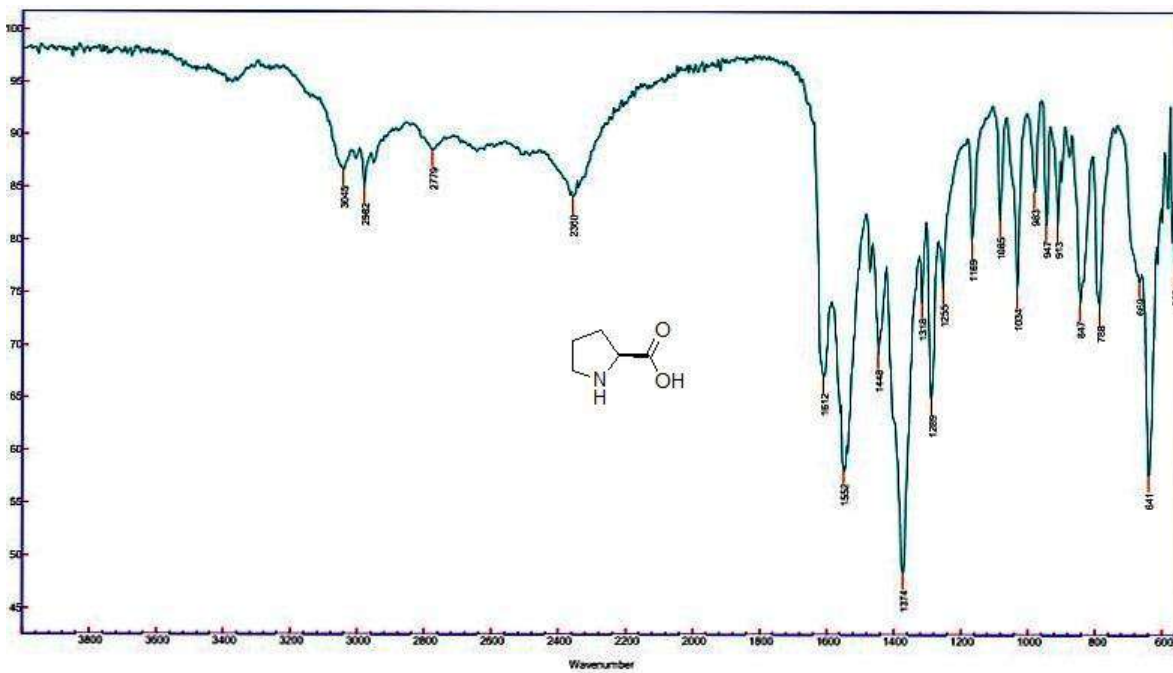


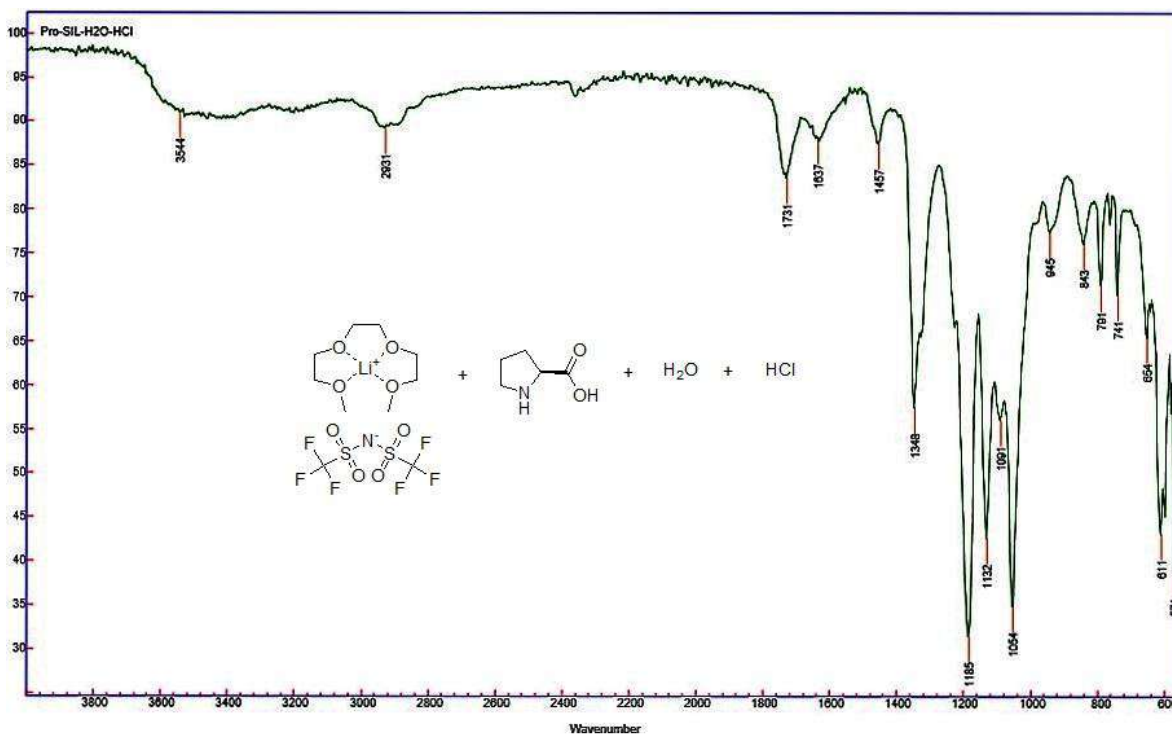
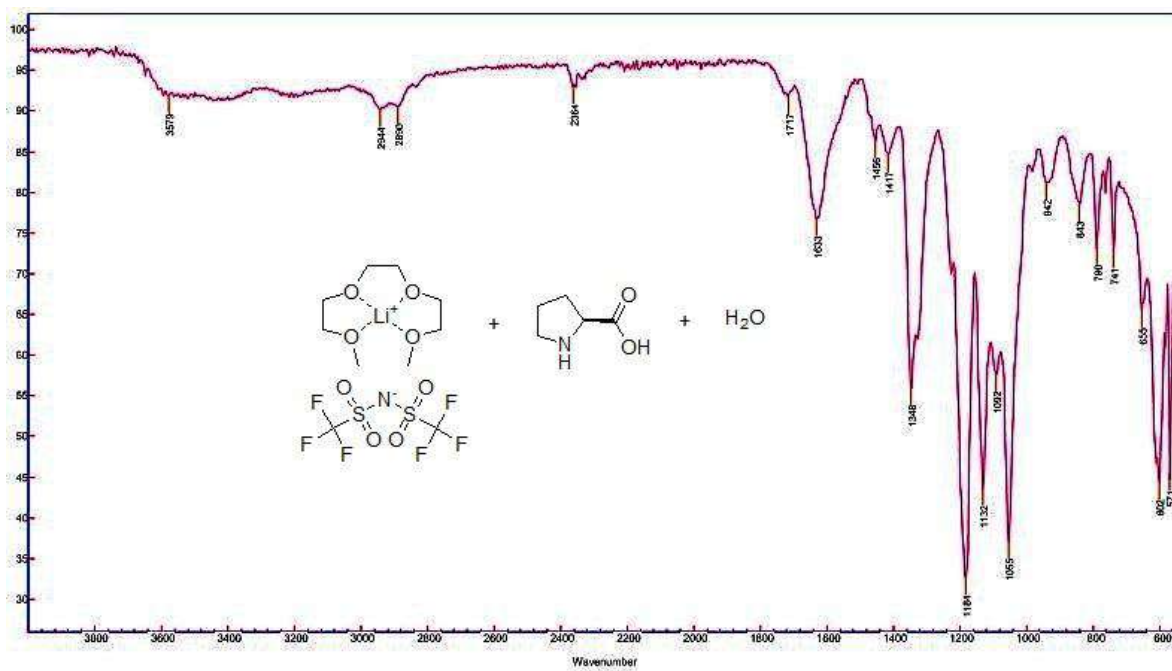


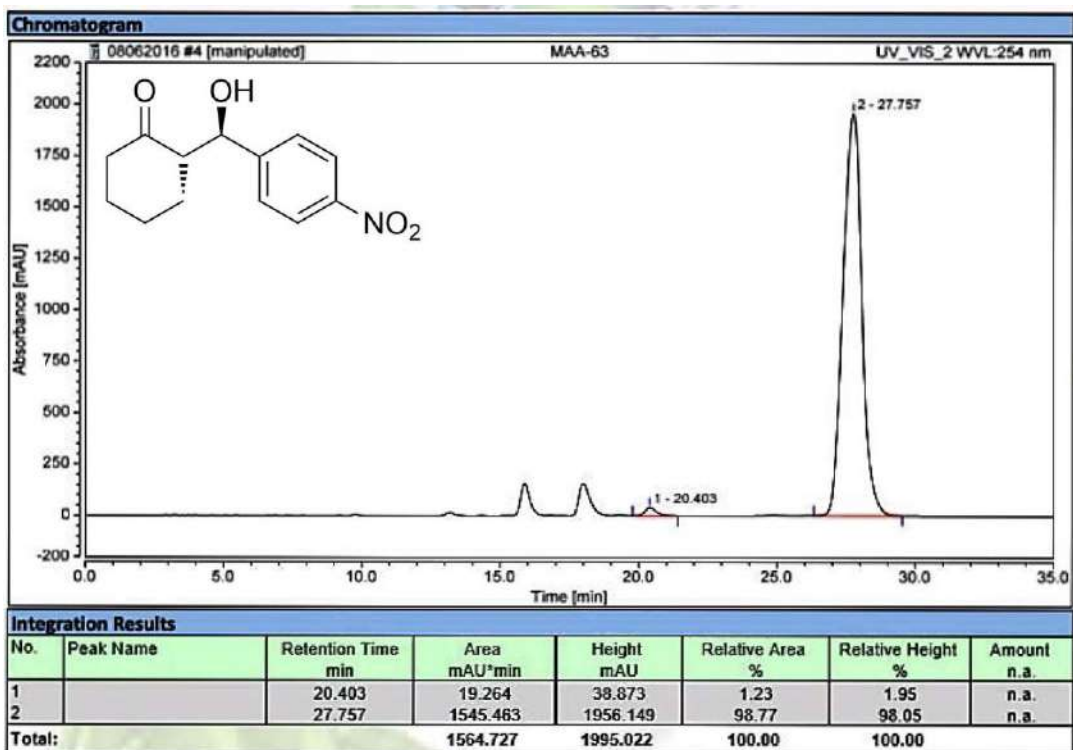




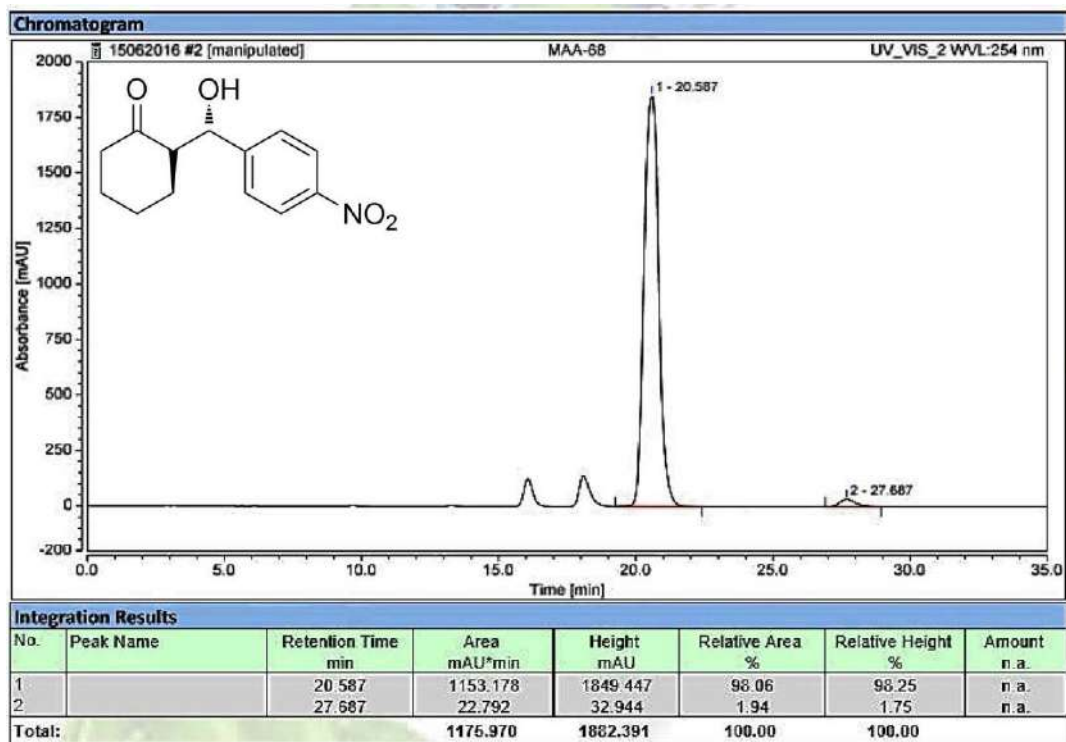




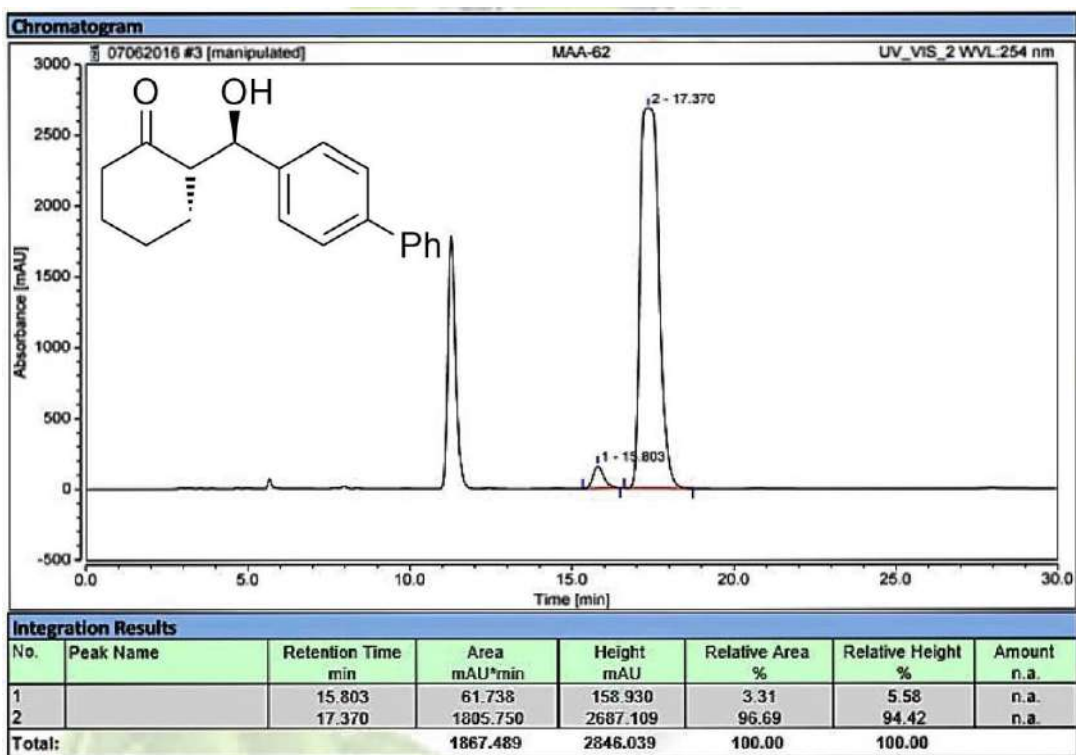




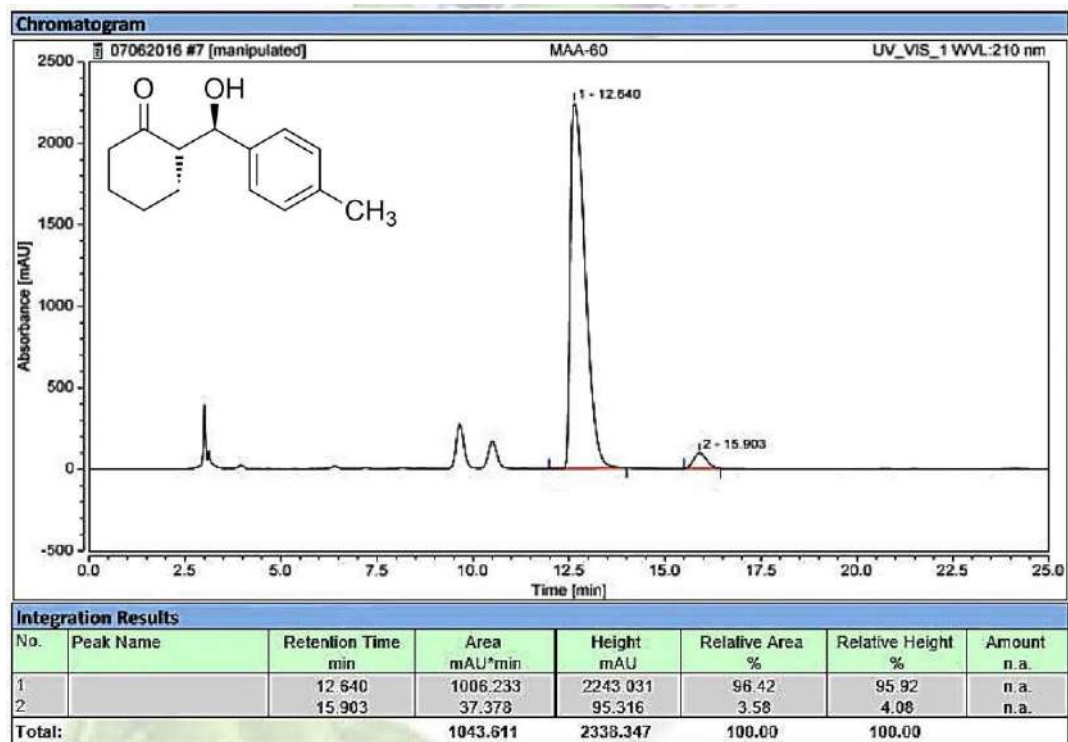
- Column: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 1.0 mL/min



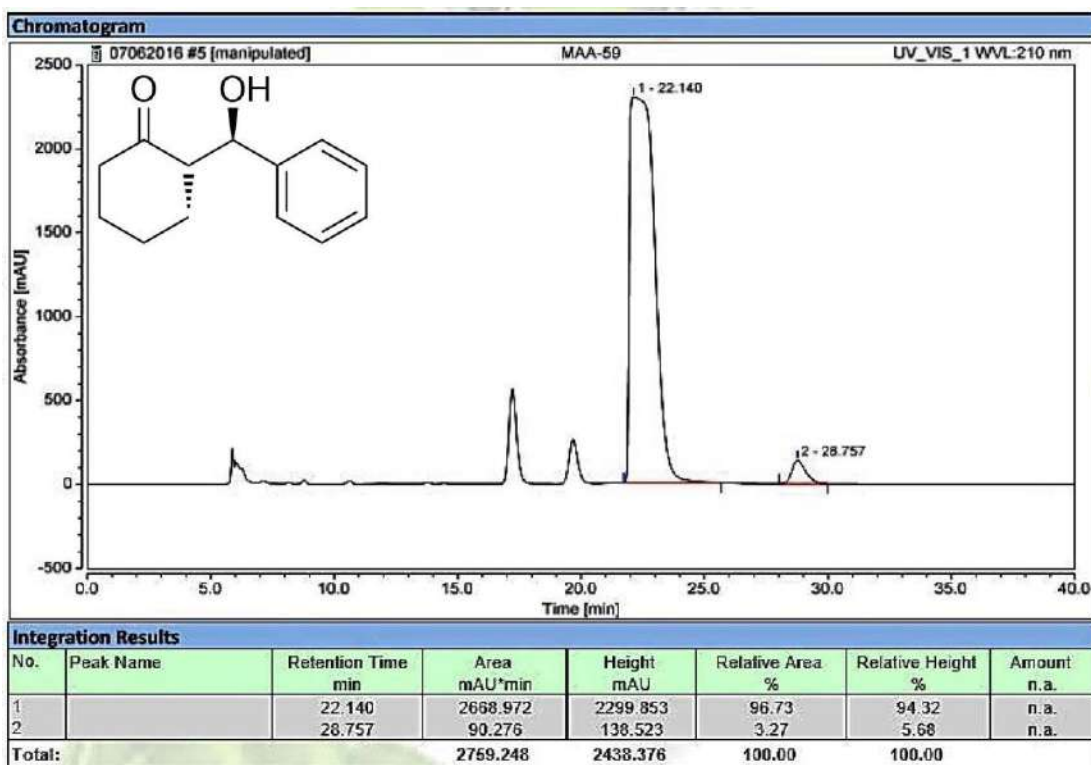
- Column: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 1.0 mL/min



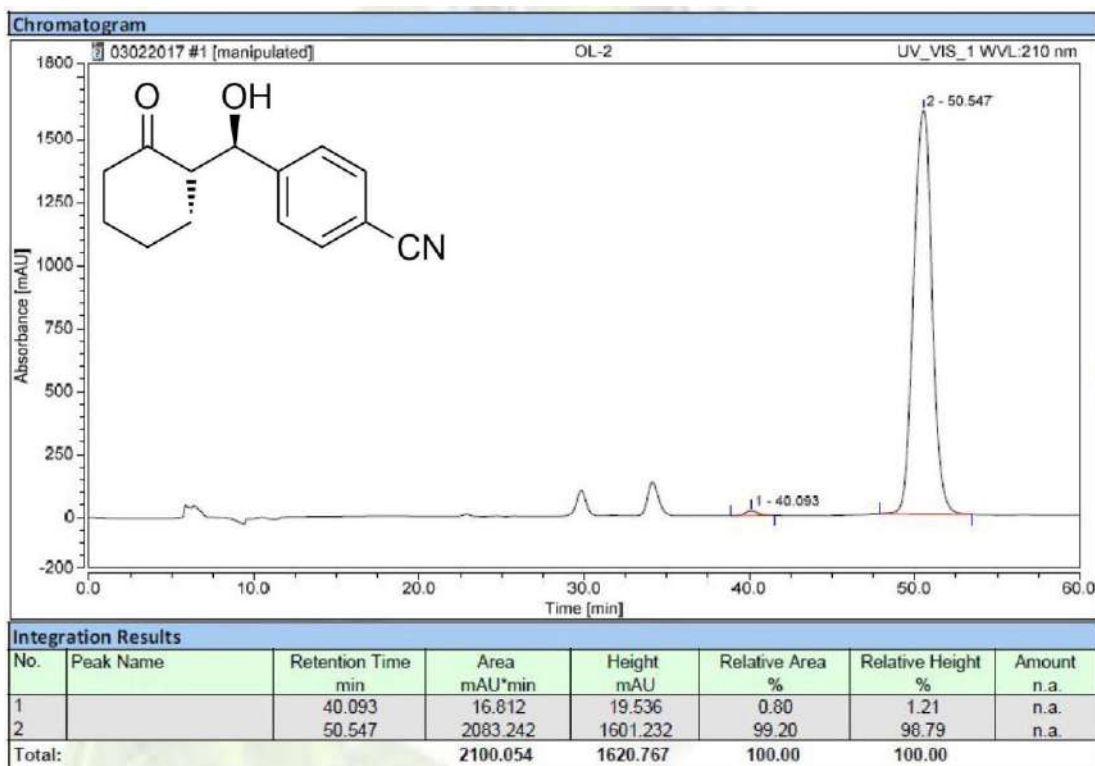
- Columna: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 1.0 mL/min



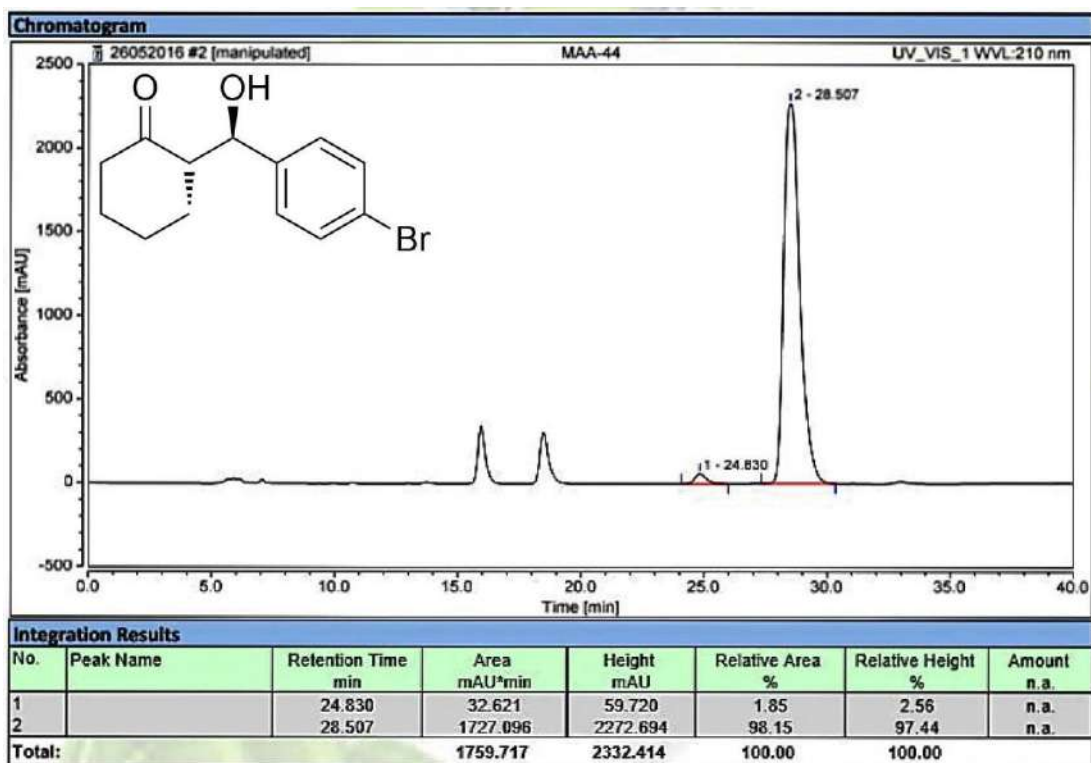
- Columna: OD-H, fase: hexano/IPA 97:3, flujo: 1.0 mL/min



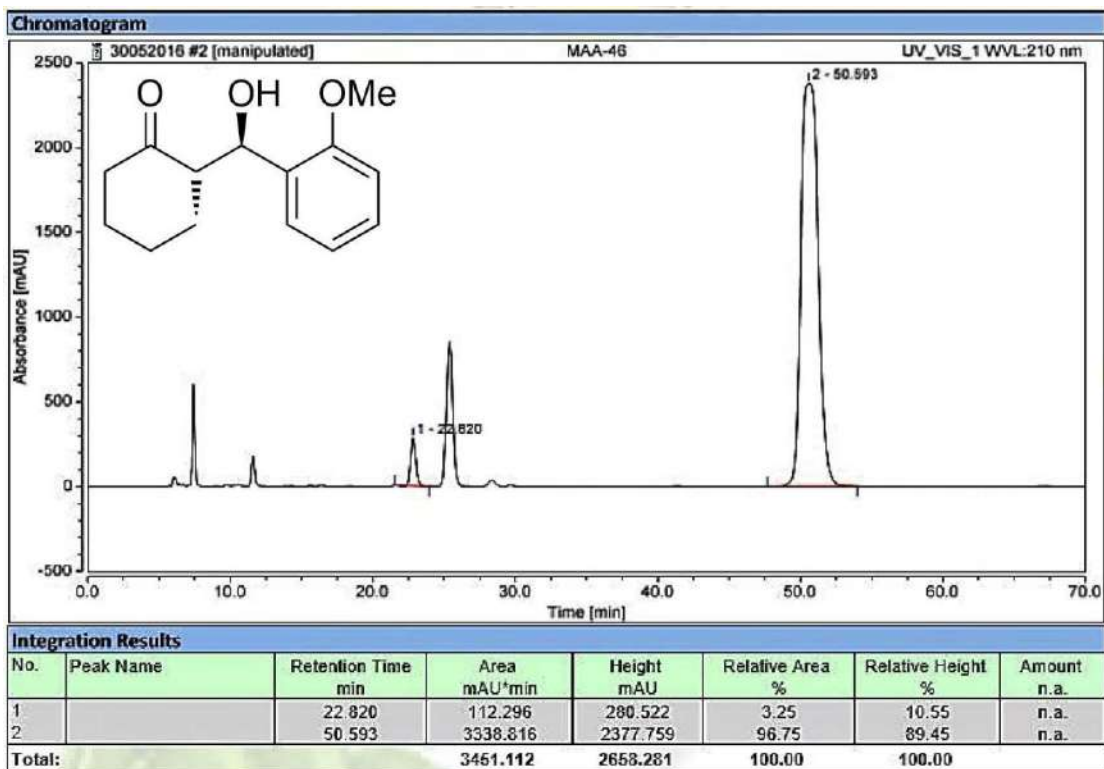
- Columna: OD-H, fase: hexano/IPA 95:5, flujo: 0.5 mL/min



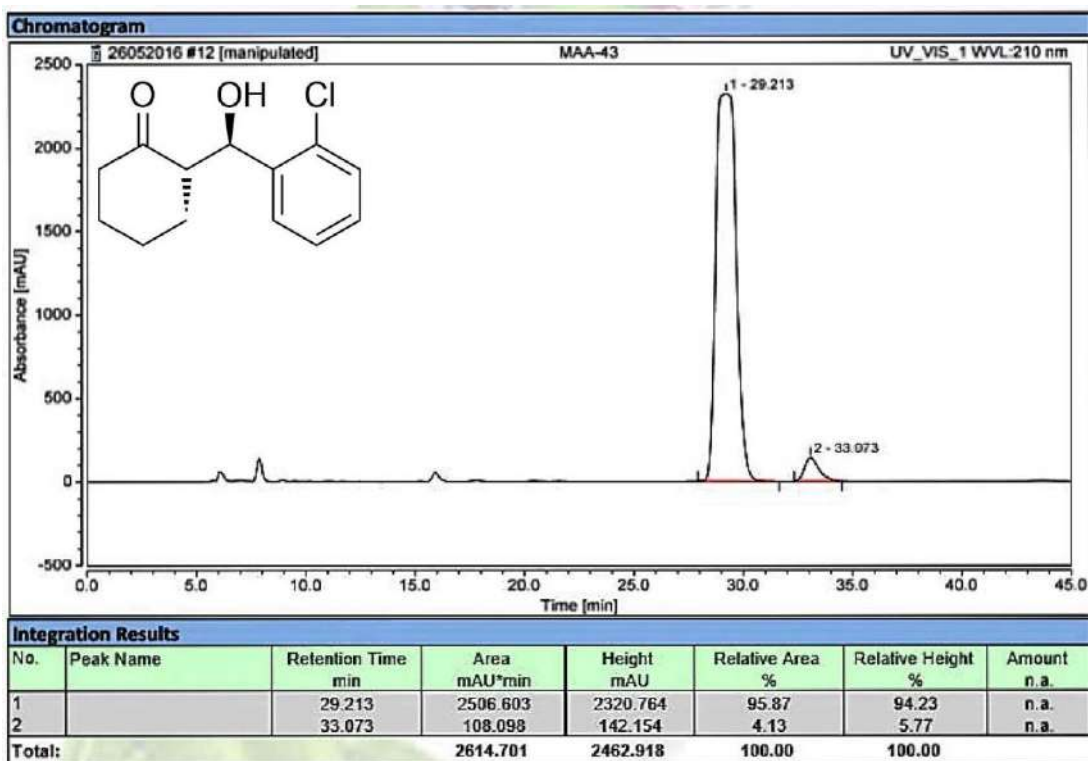
- Columna: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 0.5 mL/min



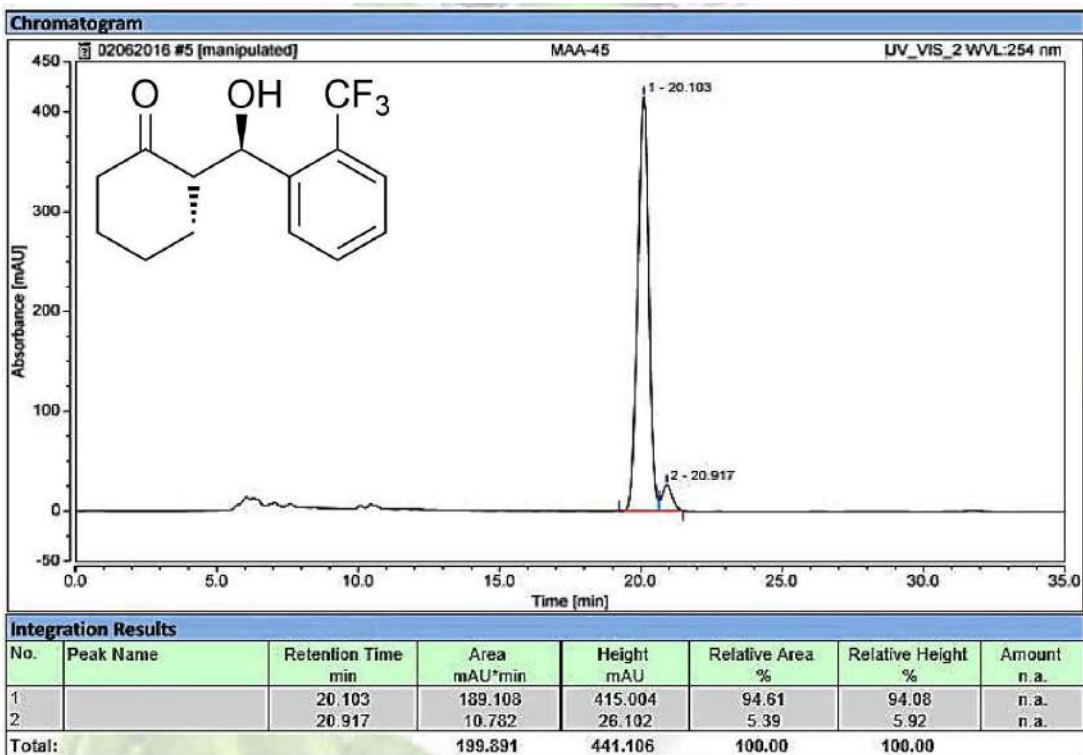
- Columna: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 0.5 mL/min



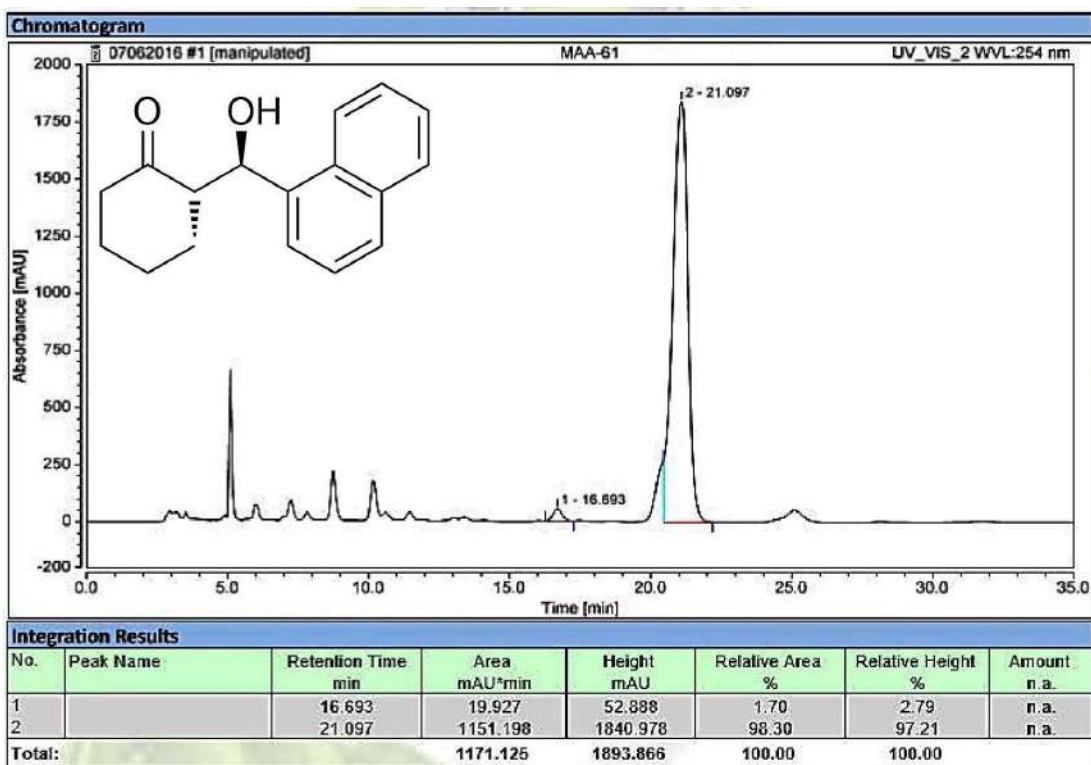
- Columna: AD-H, fase: hexano/IPA 95:5, flujo: 0.5 mL/min



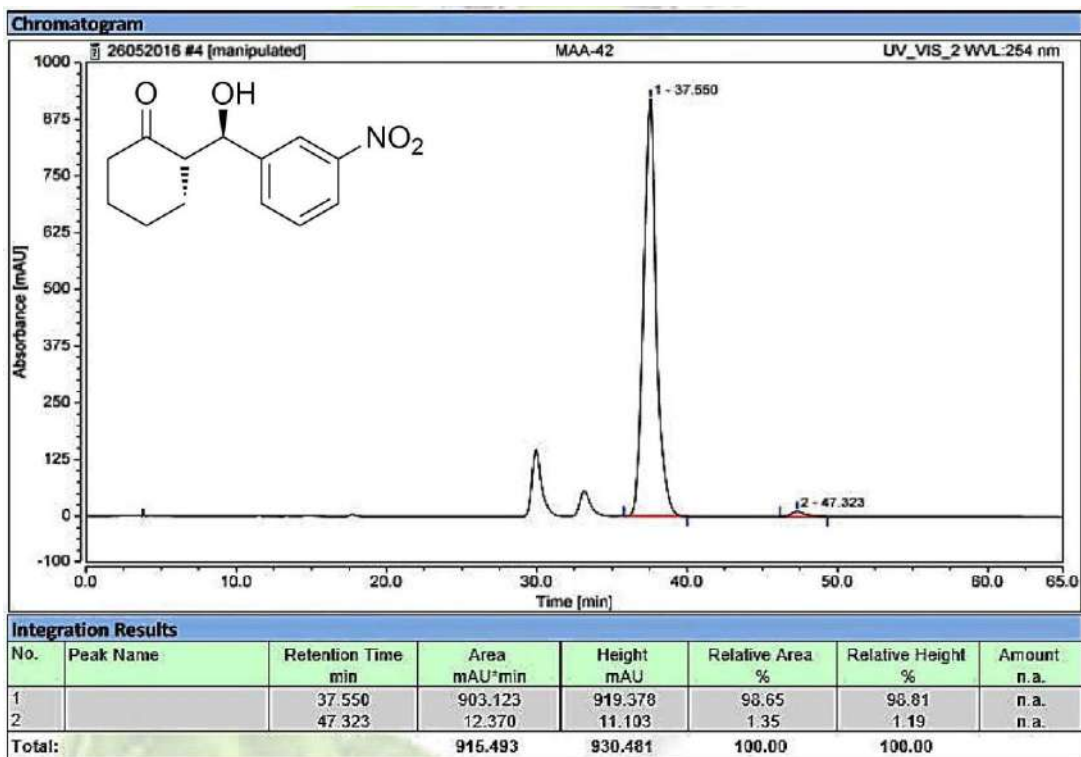
- Column: AD-H, fase: hexano/IPA 95:5, flujo: 0.5 mL/min



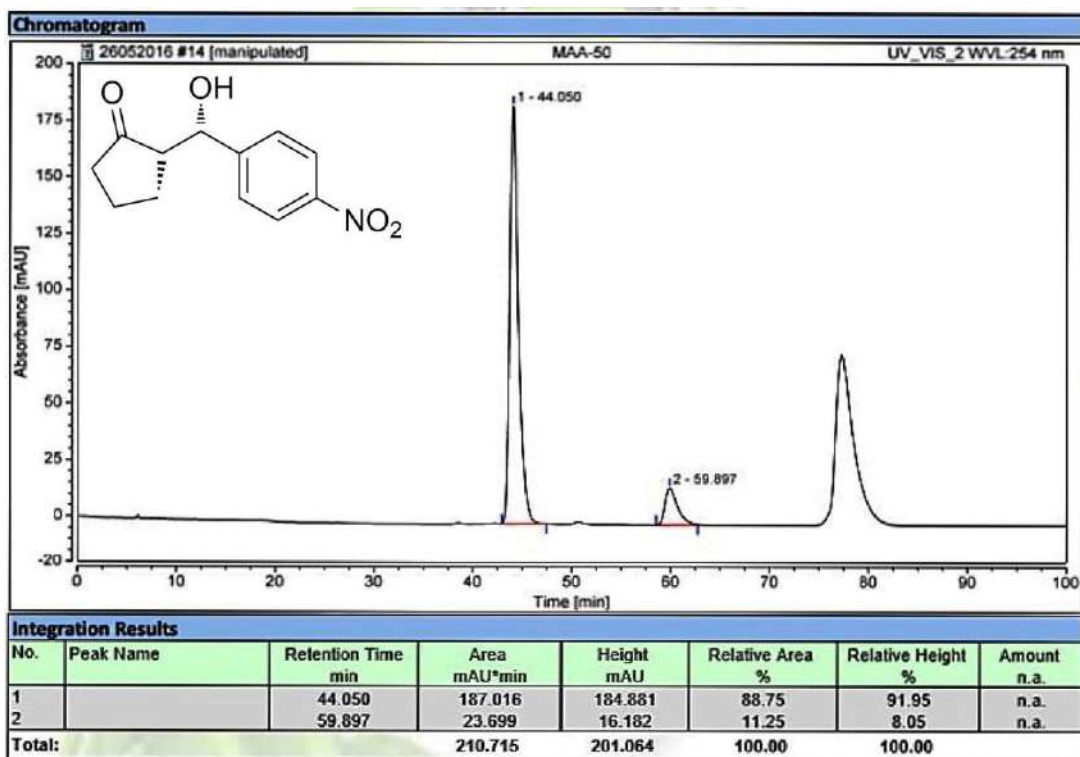
- Column: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 0.5 mL/min



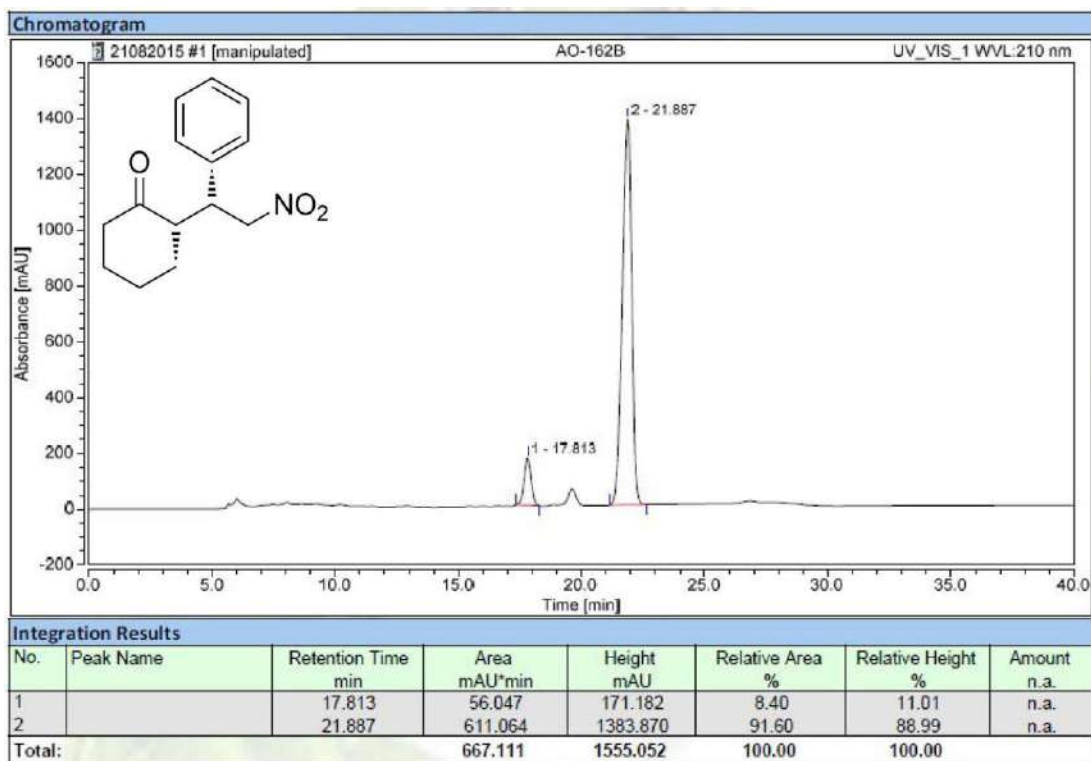
- Column: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 1.0 mL/min



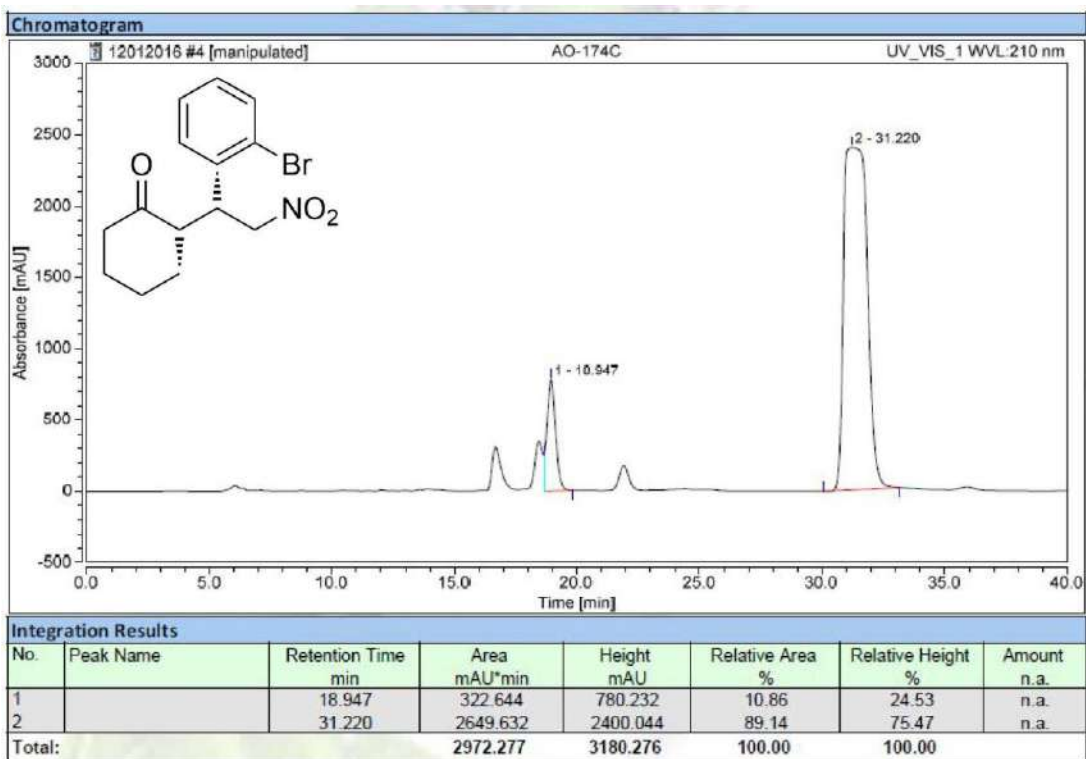
- Column: AD-H, fase: hexano/IPA 95:5, flujo: 0.8 mL/min



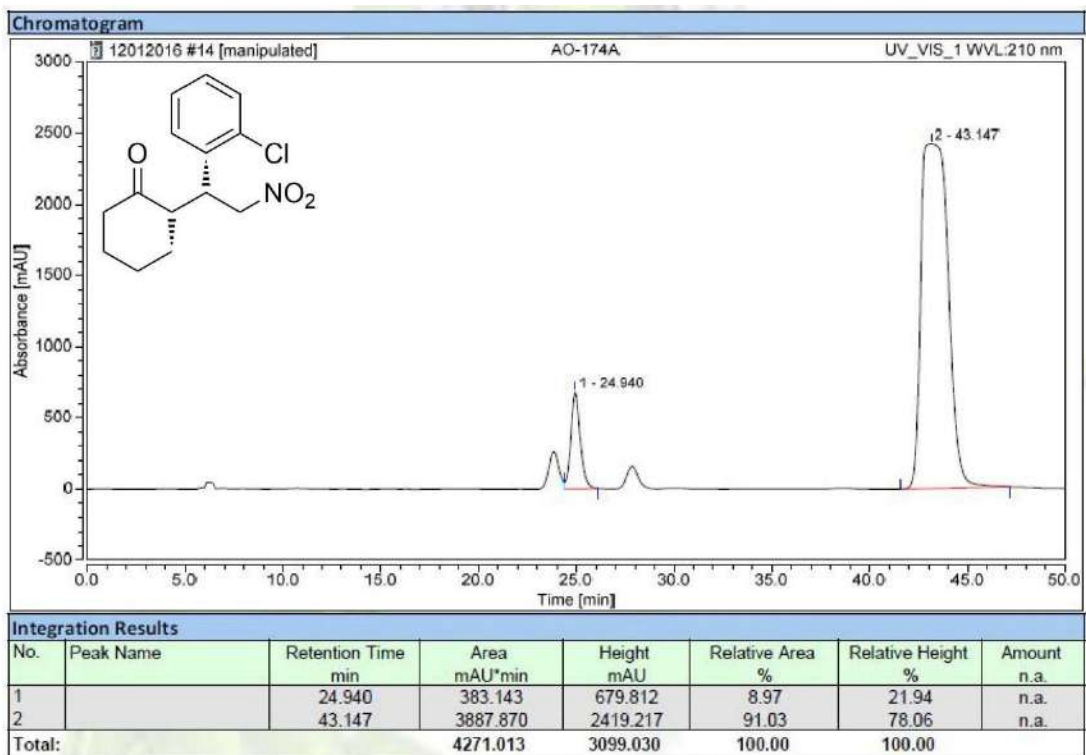
- Columna: AD-H, fase: hexano/IPA 95:5, flujo: 0.5 mL/min



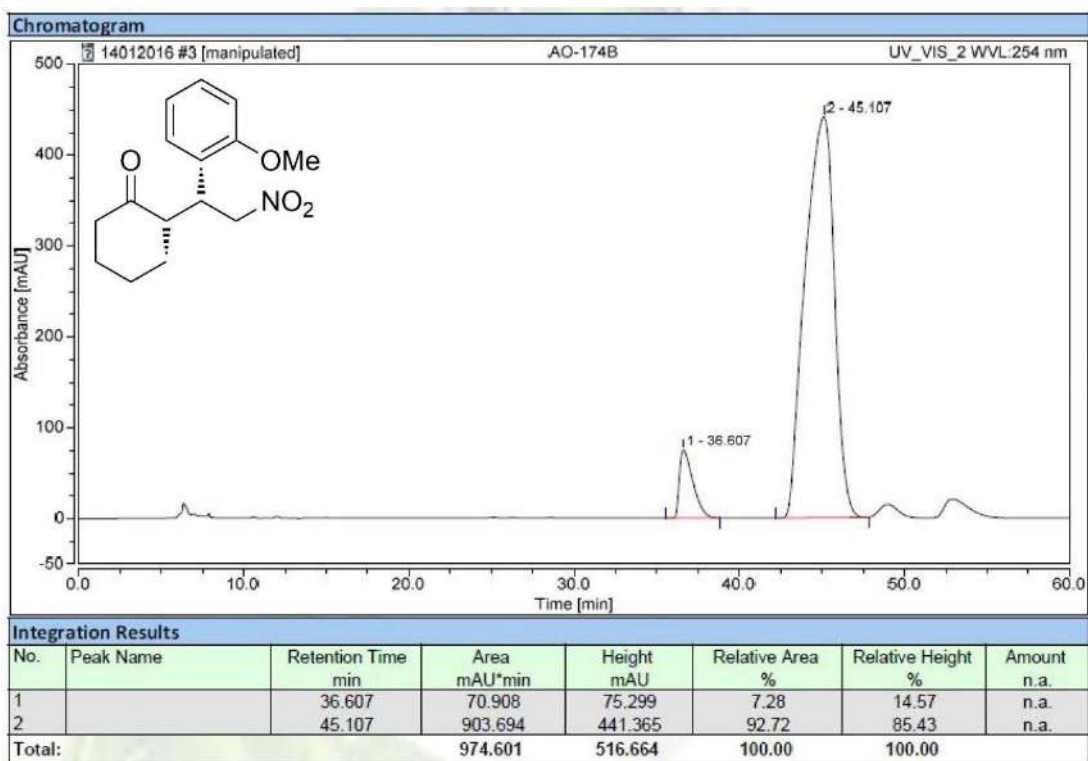
- Columna: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 0.5 mL/min



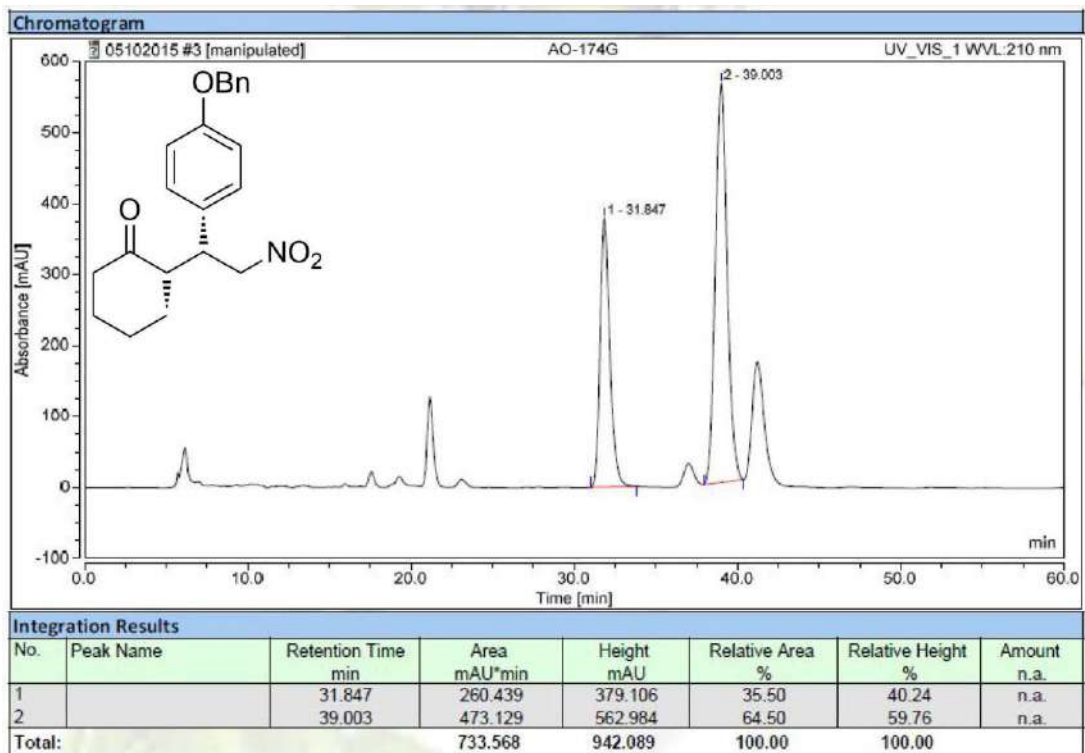
- Column: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 0.5 mL/min



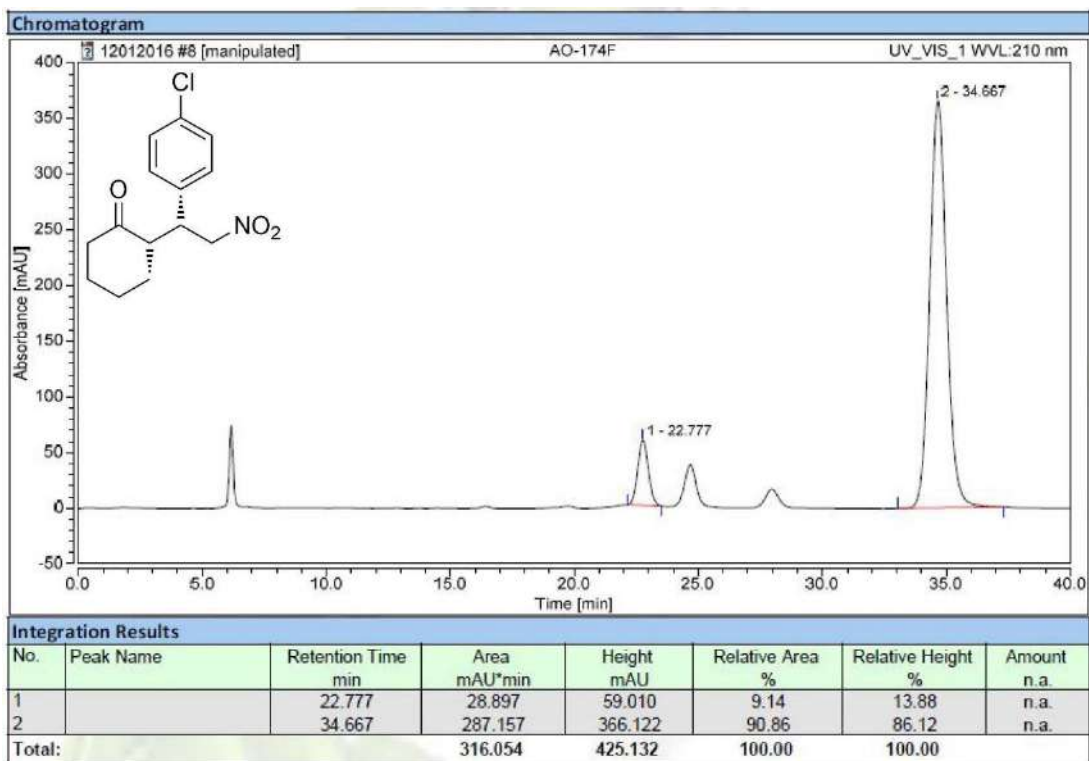
- Column: AD-H, fase: hexano/IPA 95:5, flujo: 0.5 mL/min



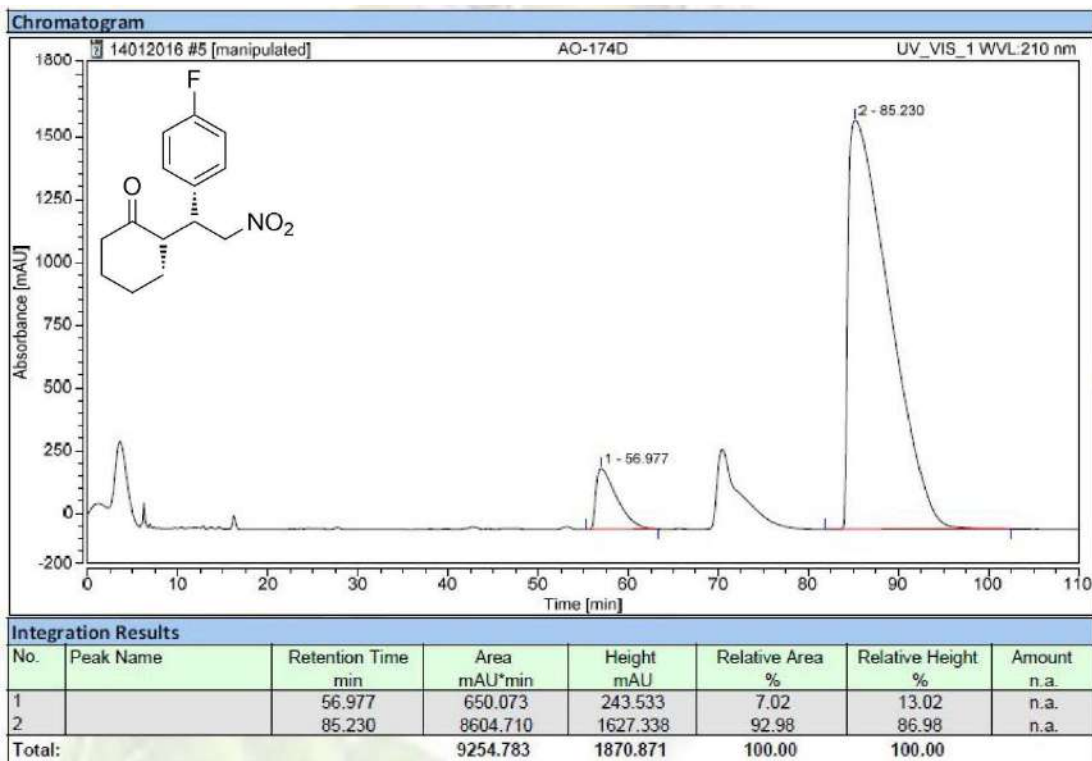
- Column: AS-H, fase: hexano/IPA 95:5, flujo: 0.5 mL/min



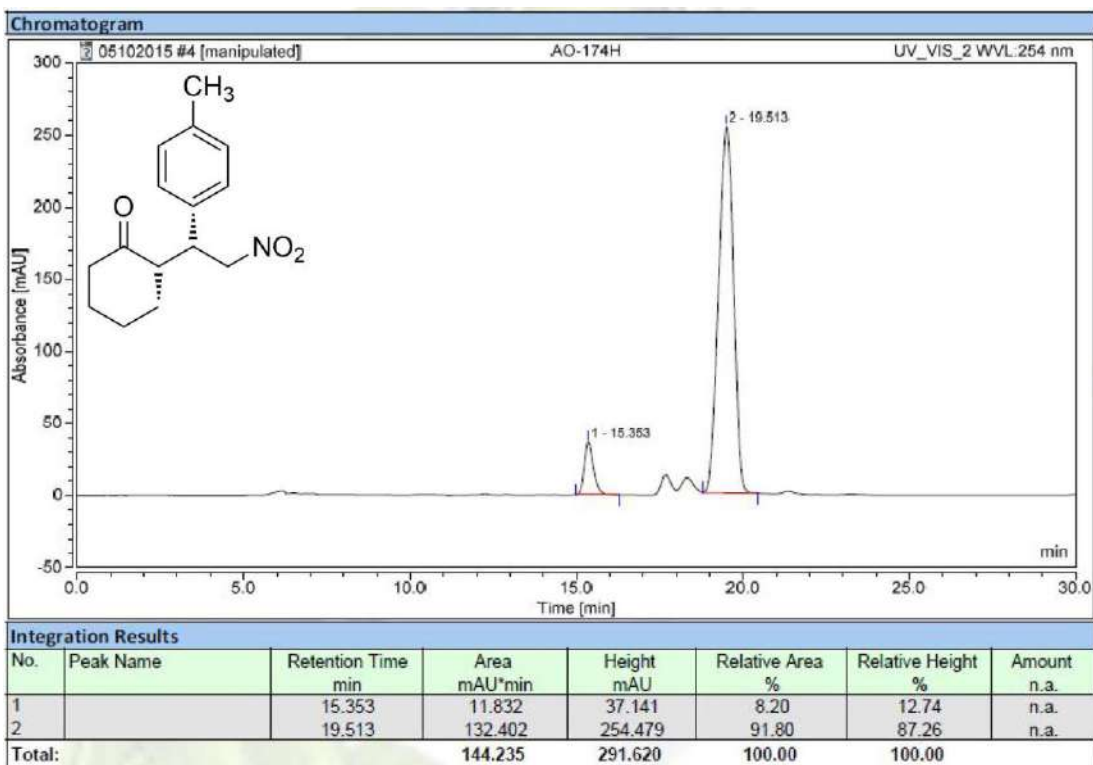
- Column: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 0.5 mL/min



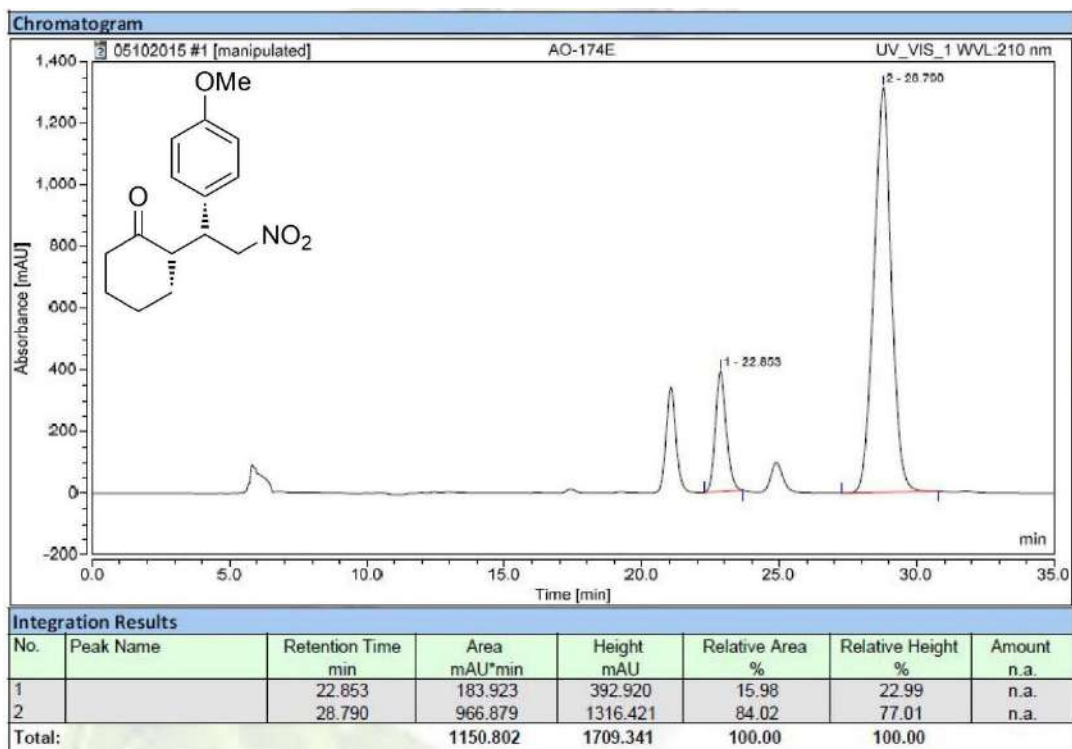
- Columna: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 0.5 mL/min



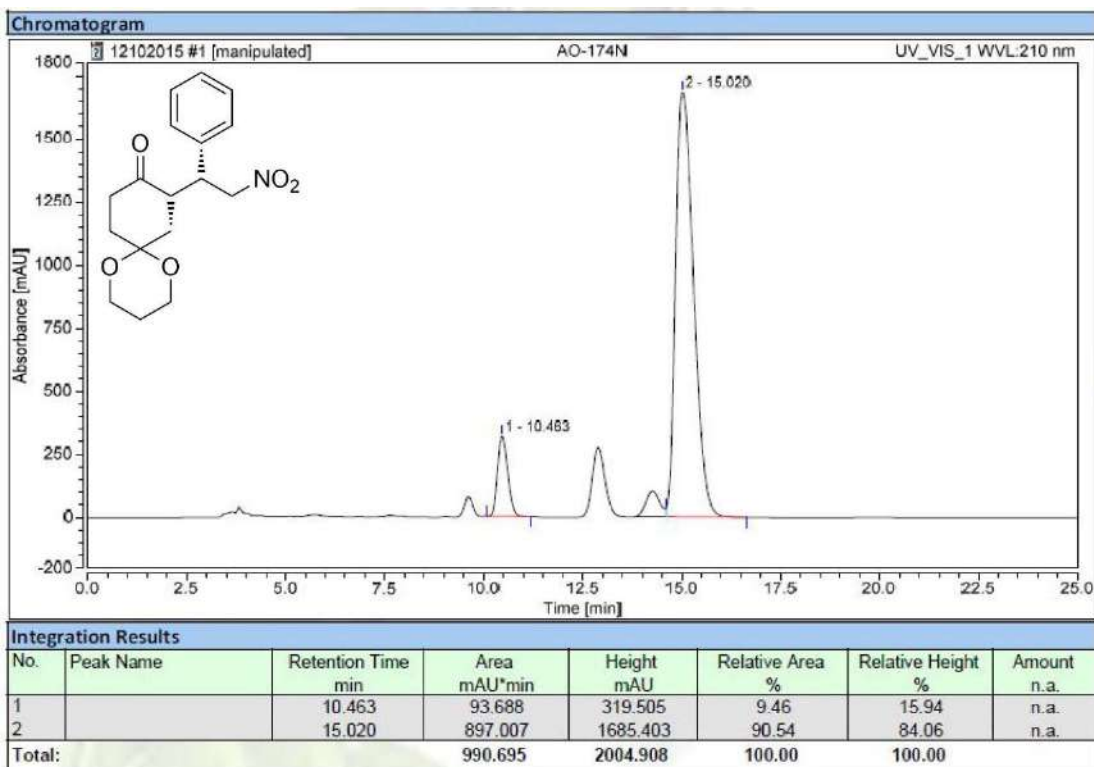
- Columna: AS-H, fase: hexano/IPA 95:5, flujo: 0.5 mL/min



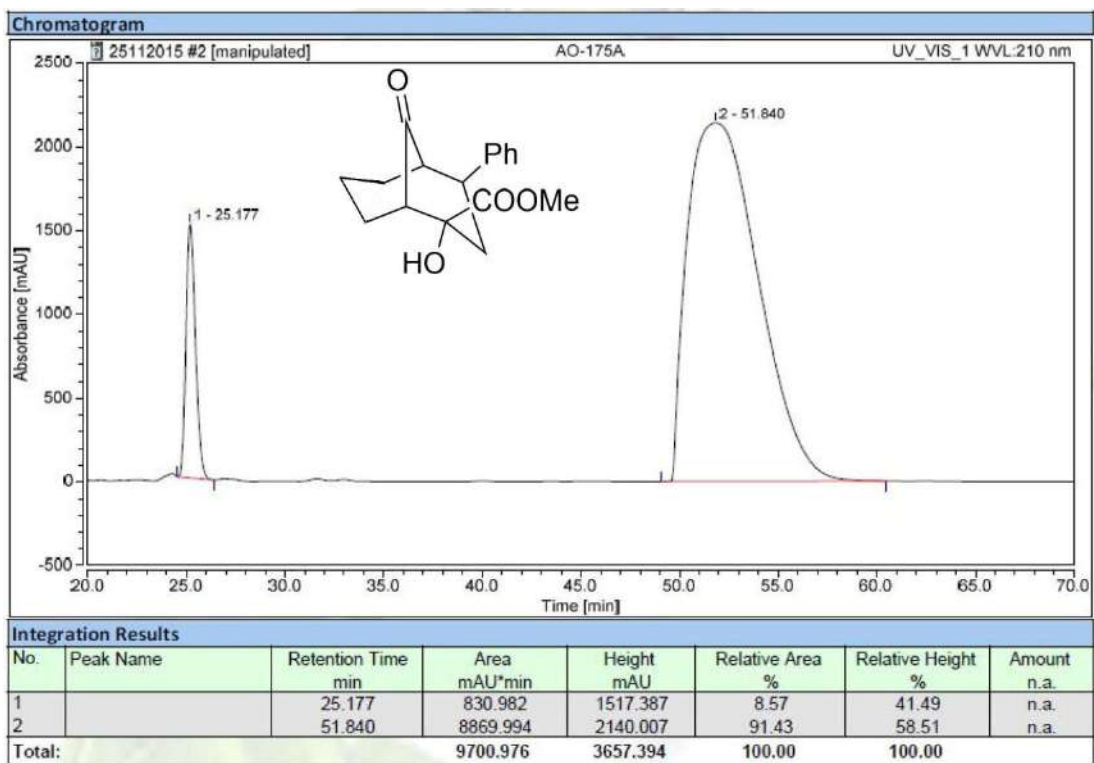
- Columna: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 0.5 mL/min



- Columna: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 0.5 mL/min



- Column: AS-H, fase: hexano/IPA 60:40, flujo: 0.8 mL/min



- Column: AD-H, fase: hexano/IPA 90:10, flujo: 0.6 mL/min



(2*S*,4*R*)-Hyp-(*S*)-Phe-OMe dipeptide supported on imidazolium tagged molecules as recoverable organocatalysts for asymmetric aldol reactions using water as reaction medium



Arturo Obregón-Zúñiga^a, Eusebio Juaristi^{a, b, *}

^a Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Av. IPN 2508, 07360 Ciudad de México, Mexico

^b El Colegio Nacional, Luis González Obregón 23, Centro Histórico, 06020 Ciudad de México, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 June 2017

Received in revised form

20 July 2017

Accepted 21 July 2017

Available online 25 July 2017

Keywords:

Dipeptide

Imidazolium tagged catalyst

Asymmetric organocatalysis

Aldol reaction

Recoverable organocatalyst

ABSTRACT

Four novel chiral imidazolium tagged molecules derived from dipeptide (2*S*,4*R*)-Hyp-(*S*)-Phe-OMe were prepared and evaluated as organocatalysts in the asymmetric aldol reaction using water as solvent. It was found that catalysts incorporating the hexanoyl linker are active down to 5 mol% and afford aldol products with up to 94% yield, up to 98:2 dr and up to 97:3 er. This chiral imidazolium catalyst was reused up to 6 times without any loss in the stereoselectivity of asymmetric aldol reactions. By contrast, organocatalysts containing an acetyl linker proved to be highly unstable in protic solvents, and for that reason they could not be recovered and reused.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The aldol reaction is one of the most versatile synthetic tools available to simultaneously create carbon-carbon bonds and to introduce a new stereogenic center supporting a hydroxyl group.¹ Although it has been widely studied, the asymmetric version of this reaction still proves to be a challenge, particularly in view of present day interest in performing aldol reactions in media such as water,² brine,³ or even better, under solvent-free reaction conditions.⁴ An alternative, interesting strategy involves the use of recoverable organocatalysts to make the processes more sustainable. Indeed, recyclable organocatalysts for the aldol reaction have been prepared, for example by means of solid supported organocatalysts,⁵ or employing ion-tagged supported catalysis.⁶ In this context, chiral imidazolium tagged molecules (CITM), which are imidazolium compounds presenting a chiral group as a side chain, have been extensively used in asymmetric organocatalysis.⁷ Alternatively, the chiral moiety of the CITM can be the chiral counteranion.⁸ This type of compounds can be used in polar solvents such

as water,⁹ and thus the ionic catalyst can be recovered by simple extraction of the crude reaction mixture with an organic solvent - the CITM remains dissolved in the polar medium. This property makes imidazolium tagged molecules attractive as recoverable organocatalysts, which increases their usefulness.¹⁰

In this report, we describe the synthesis of four novel CITMs that incorporate a dipeptide as the chiral active component, and that are able to function in asymmetric enamine organocatalysis. In this regard, our group has made several contributions consisting in the employment of dipeptides as organocatalysts under solvent-free reaction conditions.^{4f,g,5e,11} Among those dipeptidic organocatalysts, (*S*)-Pro-(*S*)-Phe-OMe proved especially efficient.^{4g,12} Thus, we decided to use the aforementioned dipeptide as a template for the preparation of CITMs. In order to support the dipeptide on an imidazolium ionic tag, (2*S*,4*R*)-hydroxyproline [(2*S*,4*R*)-Hyp] was used instead of (*S*)-proline, which allows for derivatization through the hydroxyl group.

2. Results and discussion

N-Cbz protected *trans*-hydroxyproline (2*S*,4*R*)-**1** was coupled to (*S*)-phenylalanine through the formation of a mixed anhydride, to obtain the dipeptide (2*S*,4*R*,1'*S*)-**2** in 88% yield. Subsequently,

* Corresponding author. Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Av. IPN 2508, 07360 Ciudad de México, Mexico.

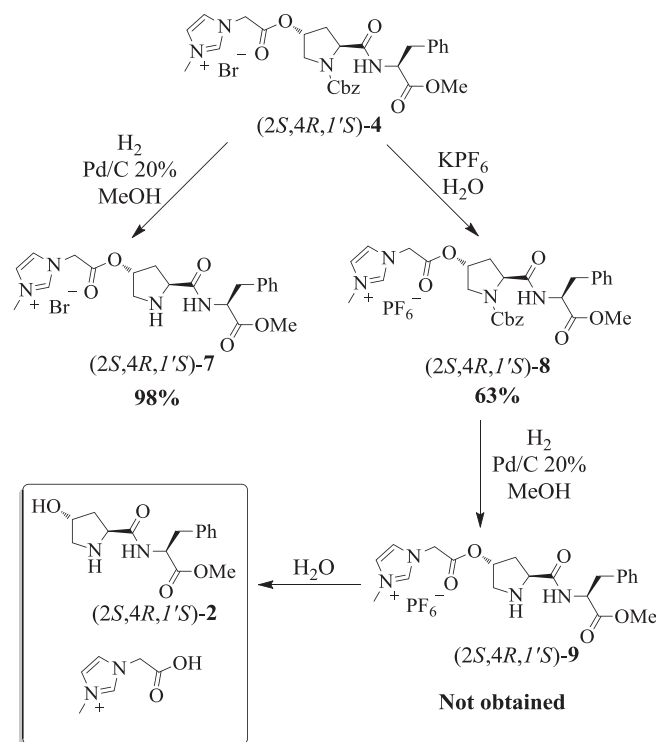
E-mail address: ejuaristi@cinvestav.mx (E. Juaristi).

acylation reactions allowed for the attachment of acetyl and hexanoyl linkers. The acetyl linker was incorporated by means of the reaction of bromoacetyl bromide with dipeptide (2*S*,4*R*,1'*S*)-**2**, affording compound (2*S*,4*R*,1'*S*)-**3**, which was treated with 1-methylimidazole at room temperature to obtain (2*S*,4*R*,1'*S*)-**4** in 96% yield. On the other hand, 6-bromohexanoic acid was treated with oxalyl chloride to generate the corresponding acyl chloride derivative, which was then treated with dipeptide (2*S*,4*R*,1'*S*)-**2** to produce (2*S*,4*R*,1'*S*)-**5** in 75% yield. This bromide derivative was treated with 1-methylimidazole at 70 °C to yield imidazolium (2*S*,4*R*,1'*S*)-**6** in 91% (Scheme 1).

CITM (2*S*,4*R*,1'*S*)-**7** containing an acetyl linker was obtained in 98% yield by removal of the Cbz protecting group in (2*S*,4*R*,1'*S*)-**4** via a hydrogenolytic reaction (Scheme 2).

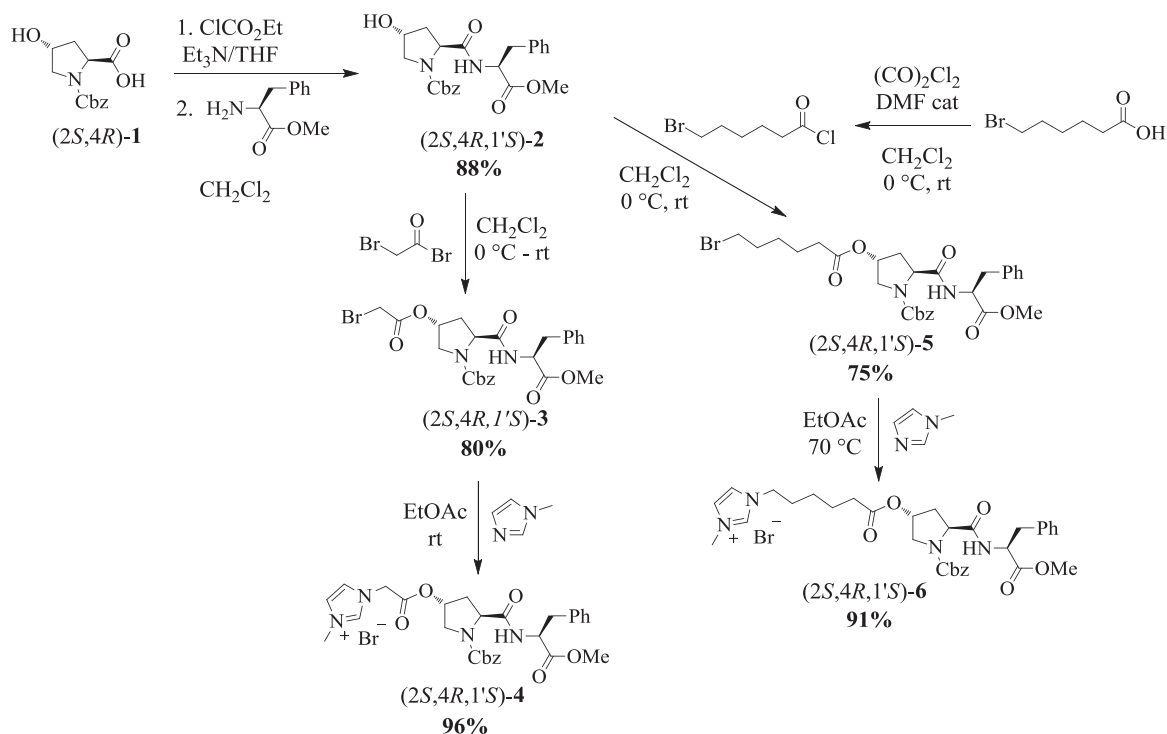
On the other hand, imidazolium derivative (2*S*,4*R*,1'*S*)-**4** was subjected to a metathesis reaction with potassium hexafluorophosphate to afford imidazolium hexafluorophosphate (2*S*,4*R*,1'*S*)-**8** in 63% yield. Attempted hydrogenolysis of (2*S*,4*R*,1'*S*)-**8** to obtain CITM (2*S*,4*R*,1'*S*)-**9** afforded instead dipeptide (2*S*,4*R*,1'*S*)-**2** (Scheme 2).

In this regard, MS-TOF analysis provided evidence that compound (2*S*,4*R*,1'*S*)-**9** was indeed obtained, although in very low yield. Furthermore, mass peaks corresponding to dipeptide (2*S*,4*R*,1'*S*)-**2** and the imidazolium fragment were observed, which indicates that the anticipated product (2*S*,4*R*,1'*S*)-**9** is hydrolyzed under the reaction conditions (See Supporting information). Furthermore, when NMR spectra of compound (2*S*,4*R*,1'*S*)-**7** were recorded several days after its preparation, clear signs of decomposition were observed. It seems likely that the same hydrolytic pathway that takes place in the hydrolysis of (2*S*,4*R*,1'*S*)-**9** (Scheme 2) is operative here. Apparently, this hydrolysis reaction proceeds via activation by the imidazolium group, which acts as an electron-withdrawing group that makes the ester group more electrophilic, and therefore more susceptible to a nucleophilic attack.¹³ This would explain the low stability of CITMs containing the acetyl group towards moisture.

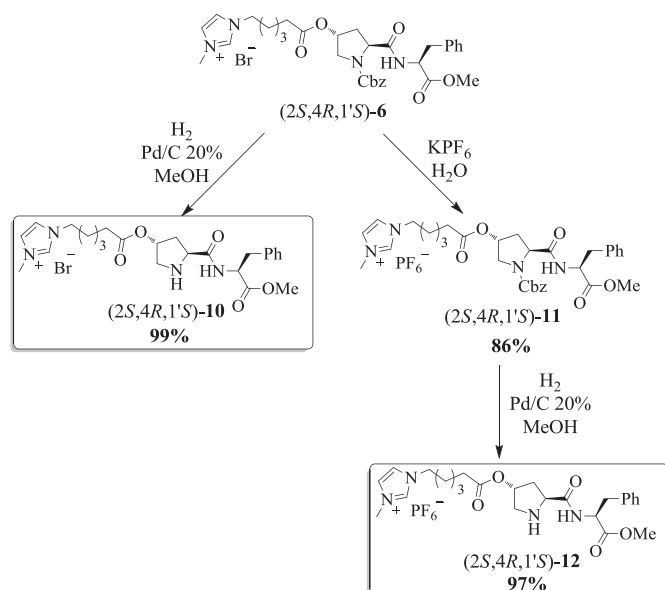


Scheme 2. Synthesis of CITM (2*S*,4*R*,1'*S*)-7.

Hydrogenolysis of (2*S*,4*R*,1'*S*)-**6** afforded CITM (2*S*,4*R*,1'*S*)-**10** in 99% yield. On the other hand, ionic exchange in aqueous potassium hexafluorophosphate allowed the conversion of (2*S*,4*R*,1'*S*)-**6** to (2*S*,4*R*,1'*S*)-**11** in 86% yield. Finally, CITM (2*S*,4*R*,1'*S*)-**12** was obtained in 97% yield after removal of the protecting group in (2*S*,4*R*,1'*S*)-**11** (Scheme 3). By contrast with the (2*S*,4*R*,1'*S*)-**7**, CITMs



Scheme 1. Synthetic route for the preparation of CITMs.



Scheme 3. Synthesis of CITMs (2*S*,4*R*,1'*S*)-**10** and (2*S*,4*R*,1'*S*)-**12**.

(2*S*,4*R*,1'*S*)-**10** and (2*S*,4*R*,1'*S*)-**12** exhibited high stability toward hydrolysis and nucleophilic attack.

As in previous reports in this area,^{6,7} the purity of the final CITMs was established by the usual spectroscopic techniques, in particular ¹H and ¹³C NMR and mass spectrometry (see the [Supporting information](#)). It should be mentioned that the water signal present in ¹H NMR spectra arises from the not totally anhydrous DMSO-*d*₆ employed for the recording of the high-temperature NMR spectra.

The efficiency of the CITMs (2*S*,4*R*,1'*S*)-**10** and (2*S*,4*R*,1'*S*)-**12** as organocatalysts was evaluated in the asymmetric aldol reaction between cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde. In particular, the potential importance of two variables in the reaction was examined, (1) presence of water in the reaction medium, and (2) presence of *p*-nitrobenzoic acid (*p*-NBA) as an additive ([Table 1](#)). The yield obtained in all cases was excellent, ca. 95%. When the reaction was performed under neat conditions ([Table 1](#), entries 1

Table 1
Evaluation of CITMs (2*S*,4*R*,1'*S*)-**10** and (2*S*,4*R*,1'*S*)-**12** as organocatalysts in the asymmetric aldol reaction.

Entry	CIL	Water	<i>p</i> -NBA	Yield (%) ^a	dr ^b	er ^c
1	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 10	No	No	95	83:17	84:16
2	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 10	No	Yes	96	54:46	80:20
3	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 10	Yes	No	85	80:20	82:18
4	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 10	Yes	Yes	95	86:14	94:6
5	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 12	No	No	96	79:21	86:14
6	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 12	No	Yes	95	74:26	88:12
7	(2<i>S</i>,4<i>R</i>,1'<i>S</i>)-12	Yes	Yes	95	93:7	94:6

Bold denotes the best result.

^a Determined after purification by flash chromatography.

^b Determined by ¹H NMR from the crude reaction product. Major product: *anti* diastereomer.

^c Determined by HPLC with chiral stationary phase. Er for the *anti* isomer.

and 5), similarly moderate results in terms of stereoselectivity were obtained with both CITMs. However, when *p*-NBA was used as additive, the diastereoselectivity obtained with CITM (2*S*,4*R*,1'*S*)-**10** ([Table 1](#), entry 2) decreased dramatically, while the performance of CITM (2*S*,4*R*,1'*S*)-**12** was essentially identical to that observed under neat conditions ([Table 1](#), entry 6). Lower yields were obtained when only water was present as additive ([Table 1](#), entry 3); nevertheless, the enantio- and diastereoselectivity was maintained (compare entries 1–3 in [Table 1](#)). On the other hand, when both water and *p*-nitrobenzoic acid additives were employed, a significant improvement in enantioselectivity was observed ([Table 1](#), entry 4). Nevertheless, the best result in terms of both diastereo- and enantioselectivity was found with by (2*S*,4*R*,1'*S*)-**12** as organocatalyst ([Table 1](#), entry 7), making it the organocatalyst of choice.

Optimization of catalyst and additive loads confirmed that the use of 5 mol% of catalyst and 5 mol% of *p*-NBA is most convenient both in terms of observed yield and stereoselectivity ([Table 2](#)).

Up to this point, an excess of cyclohexanone (10 equivalents) was being used, and it deemed convenient to determine whether this amount of cyclohexanone could be reduced. Indeed, it was observed that the stereoselectivity of the reaction is preserved with reduced amounts of cyclohexanone ([Table 3](#)). Nevertheless, when less than 4 equivalents of cyclohexanone were used the yield decreased significantly (entries 1 and 2 in [Table 3](#)).

Although results in aqueous media were satisfactory, a solvent screening was performed to assess the reaction's behavior in other media. It was found that relative to water (entry 6 in [Table 1](#)) most organic solvents gave poorer results, both regarding yield and stereoselectivity ([Table 4](#), entries 1 to 4). When 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate was used as solvent ([Table 4](#), entry 5), high yields were observed but stereoselectivity was low. Finally, when brine was used as reaction medium, good stereoselectivity was obtained ([Table 4](#), entry 7), but not quite as good as that found in water solvent.

Because of the crucial role of additive *p*-NBA, it was deemed convenient to carry out a screening of different Brønsted acid additives ([Table 5](#)). In the event, benzoic acid and substituted benzoic acid derivatives afforded similar results in stereoselectivity ([Table 5](#), entries 1 to 3) but lower yield ([Table 5](#), entry 2). Aliphatic carboxylic acids afforded similar stereoselectivities with respect to benzoic acid derivatives ([Table 5](#), entries 4 and 5), although the reaction proceeded in lower yield. On the other hand, the effect of chiral Brønsted acids was also explored using both enantiomers of mandelic acid¹⁴ ([Table 5](#), entries 6 and 7). Nevertheless, similar results were obtained relative to the ones yielded with benzoic acids as

Table 2
Evaluation of CITM and *p*-NBA additive loads in the asymmetric aldol reaction catalyzed by (2*S*,4*R*,1'*S*)-**12**.

Entry	mol% (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 12 and <i>p</i> -NBA	Yield (%) ^a	dr (<i>anti</i> / <i>syn</i>) ^b	er (<i>anti</i>) ^c
1	5	95	94:6	94:6
2	10	95	92:8	94:6
3	15	94	91:9	94:6

Bold denotes the best result.

^a Determined after purification by flash chromatography.

^b Determined by ¹H NMR from the crude reaction product.

^c Determined by HPLC with chiral stationary phase.

Table 3
Evaluation of the optimum amount of cyclohexanone required in the model aldol reaction.

Entry	Equiv ketone	Yield (%) ^a	dr (<i>anti/syn</i>) ^b	er (<i>anti</i>) ^c
1	1	80	92:8	93:7
2	2	85	93:7	94:6
3	4	93	95:5	95:5
4	6	94	93:7	95:5
5	8	93	93:7	94:6
6	10	94	94:6	94:6

Bold denotes the best result.

^a Determined after purification by flash chromatography.

^b Determined by ¹H NMR from the crude reaction product.

^c Determined by HPLC with chiral stationary phase.

Table 4
Solvent screening in the model asymmetric aldol reaction.

Entry	Solvent	Yield (%) ^a	dr (<i>anti/syn</i>) ^b	er (<i>anti</i>) ^c
1	MeOH	68	84:16	87:13
2	Toluene	89	86:14	86:14
3	DMF	61	77:23	81:19
4	THF	85	84:16	82:18
5	BMImPF ₆	92	83:17	78:22
6	Water	93	95:5	95:5
7	Brine	75	90:10	94:6

Bold denotes the best result.

^a Determined after purification by flash chromatography.

^b Determined by ¹H NMR from the crude reaction product.

^c Determined by HPLC with chiral stationary phase.

additives (Table 5, entries 1 to 3). Furthermore, oxalic acid gave the lowest yield and diastereomeric ratio (Table 5, entry 8). Thus, *p*-NBA was confirmed as the most adequate Brønsted acid additive.

Subsequently, to evaluate the scope of the aldol reaction under the optimum conditions, a screening with different ketones and substituted benzaldehydes was performed (Table 6). When cyclohexanone was used as the carbonyl substrate (Table 6, entries 1 to 11), the observed stereoselectivities were good to excellent (dr in the 85:15 to 98:2 range, while er varied from 82:18 to 97:3). Yields were good in most cases (above 70%) (Table 6, entries 2, 4, and 6–8), although aldehydes with neutral or electron-donating groups (Table 6, entries 1, 3, 5 and 9–11) gave modest to poor results ($\leq 52\%$) apparently as consequence of their reduced electrophilicity. Regarding other cycloalkanones, cyclopentanone gave good yield but low stereoselectivity (Table 6, entry 12), while cycloheptanone afforded an essentially racemic aldol product in low yield but with good diastereomeric ratio (Table 6, entry 13). Finally, aliphatic ketones generally yielded poor results (Table 6, entries 14 to 17).

As indicated in the introduction, one advantage of CITMs is that

Table 5
Screening of Brønsted acid additives in the model aldol reaction.

Entry	Additive	Yield (%) ^a	dr (<i>anti/syn</i>) ^b	er (<i>anti</i>) ^c
1	Benzoic acid	88	94:6	94:6
2	<i>p</i>-NBA	92	95:5	95:5
3	Salicylic acid	86	94:6	94:6
4	Acetic acid	80	94:6	95:5
5	Formic acid	75	94:6	95:5
6	(<i>S</i>)-mandelic acid	90	94:6	94:6
7	(<i>R</i>)-mandelic acid	91	94:6	93:7
8	Oxalic acid	10	85:15	94:6

Bold denotes the best result.

^a Determined after purification by flash chromatography.

^b Determined by ¹H NMR from the crude reaction product.

^c Determined by HPLC with chiral stationary phase.

Table 6
Scope of the asymmetric aldol reaction catalyzed by (2S,4R,1'S)-12.

Entry	R ¹	R ²	R ³	Yield (%) ^a	dr ^b	er ^c
1	-(CH ₂) ₄ -		C ₆ H ₅	52	94:6	84:16
2	-(CH ₂) ₄ -		4-CN-C ₆ H ₄	94	96:4	93:7
3	-(CH ₂) ₄ -		4-Me-C ₆ H ₄	41	96:4	82:18
4	-(CH ₂) ₄ -		3-NO ₂ -C ₆ H ₄	90	94:6	94:6
5	-(CH ₂) ₄ -		4-Ph-C ₆ H ₄	36	93:7	92:8
6	-(CH ₂) ₄ -		2-Cl-C ₆ H ₄	75	95:5	96:4
7	-(CH ₂) ₄ -		4-Br-C ₆ H ₄	72	95:5	92:8
8	-(CH ₂) ₄ -		2-CF ₃ -C ₆ H ₄	70	98:2	97:3
9	-(CH ₂) ₄ -		1-Naph	16	89:11	92:8
10	-(CH ₂) ₄ -		2-MeO-C ₆ H ₄	49	85:15	91:9
11	-(CH ₂) ₄ -		2-Furyl	15	91:9	92:8
12	-(CH ₂) ₃ -		4-NO ₂ -C ₆ H ₄	82	33:67 ^d	75:25 ^e
13	-(CH ₂) ₅ -		4-NO ₂ -C ₆ H ₄	42	85:15	57:43
14	Me	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	48	–	80:20
15	Me	OH	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	12	47:53 ^d	54:46 ^e
16	Ph	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	nr	–	–
17	Et	Me	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	nr	–	–

^a Determined after purification by flash chromatography.

^b Determined by ¹H NMR from the crude reaction product. Major product: *anti* isomer.

^c Determined by HPLC with chiral stationary phase. Er for the *anti* isomer.

^d Major product: *syn* isomer.

^e Er for the enantiomer (2*S*, 1'*S*).

they can usually be recycled, especially when used in water.^{8,10} The recyclability of (2*S*,4*R*,1'*S*)-12 in an aqueous medium was assessed, finding that this CITM could be recycled successfully following extraction from the crude reaction mixture with ethyl acetate up to a fifth cycle, observing only a slight loss in stereoselectivity. Nevertheless, the yield diminished substantially, down to 45% in the fifth cycle. This decrease in yield could be explained by the loss of a small quantity of CITM in each extraction, as it has been observed with other CITM's systems.¹⁵ To overcome this problem,

the recycling experiments were performed using 10 mol% of CITM and additive (Table 7). It was found that although the yield still decreased with each cycle, the aldol product obtained in each cycle was higher than when using only 5 mol% of CITM. Under these conditions, the asymmetric aldol reaction could be performed up to 6 cycles with no loss of stereoselectivity. Despite the increased yield on each cycle when doubling the catalyst concentration, it was seen that catalyst leaching remained. A plausible solution to this problem could be the interchange of the metoxycarbonyl group in the dipeptide motif by a bulkier group, such as *tert*-butyloxycarbonyl, in order to make the catalyst more resistant to the aqueous medium, as described previously by Kokotos et al.¹⁶

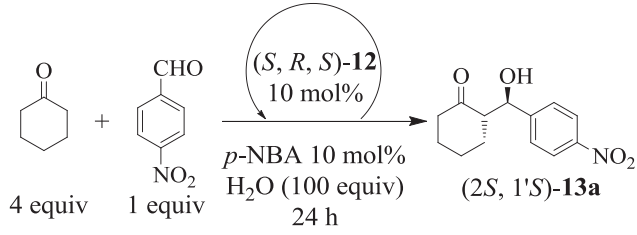
3. Conclusions

Four (2*S*,4*R*)-Hyp-(*S*)-Phe-OMe chiral dipeptidic ion tagged imidazolium molecules were prepared: two with an acetyl linker and two with a hexanoyl linker. The two CITMs incorporating the acetyl linker proved to be highly unstable towards moisture and nucleophilic solvents, and were not tested in the aqueous asymmetric aldol reaction. By contrast, the two CITMs with the hexanoyl linker were stable to hydrolysis, and the one with hexafluorophosphate as counter anion exhibited the best performance in the presence of *p*-NBA as acid additive (both at 5 mol%). With cyclohexanone as the carbonyl substrate, aldol products were obtained in moderate to excellent yields and with stereoselectivities varying from good to excellent. Finally, recyclability of the CITM up to six cycles was demonstrated.

3.1. General information

Unless otherwise noted, all reagents were purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. Reaction progress was routinely monitored by TLC on silica gel 60 (precoated F254 Merck plates), and compounds were visualized under a UV lamp (254 nm). Flash chromatography was performed using silica gel (230–400 mesh). NMR spectra were acquired on a JEOL ECA 500 and Bruker 400 Avance III HD. For ¹H NMR and ¹³C NMR, CDCl₃ (7.26 and 77.0 ppm, respectively) or DMSO-*d*₆ (2.50 and 39.5 ppm, respectively) were used as internal references. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm). Multiplicity was

Table 7
Evaluation of CITM (2*S*,4*R*,1'*S*)-**12** recyclability in the model asymmetric aldol reaction.



Cycle	Yield (%) ^a	dr (<i>anti</i> / <i>syn</i>) ^b	er (<i>anti</i>) ^c
1	93	95:5	93:7
2	89	95:5	94:6
3	88	95:5	93:7
4	81	93:7	92:8
5	77	94:6	93:7
6	72	94:6	94:6

^a Determined after purification by flash chromatography.

^b Determined by ¹H NMR from the crude reaction product.

^c Determined by HPLC with chiral stationary phase.

abbreviated as follows: s = singlet, bs = broad singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, sext = sextet, hept = septet, m = multiplet. High resolution mass spectra were recorded on an HPLC 1100 coupled to a MSD-TOF Agilent series HR-MSTOF model 1969 A. IR spectra were acquired on an ATR-IR Varian and are expressed in wave number (cm⁻¹).

3.2. Synthesis of chiral ionic liquids

3.2.1. (2*S*,4*R*)-Benzyl 4-hydroxy-2-(((*S*)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate [(2*S*,4*R*,1'*S*)-**2**]

In a 250 mL round bottom flask, (2*S*,4*R*,1'*S*)-**1** (4.0 g, 15.08 mmol), triethylamine (2.3 mL, 16.58 mmol), and a magnetic stirring bar were placed. Then, 88 mL of dry THF were added and the flask was submerged in an ice bath and purged with nitrogen. After that, ethyl chloroformate (1.5 mL, 15.84 mmol) was added dropwise via syringe for 10 min. Subsequently, the mixture was left to react for 20 min at 0 °C, and then a solution of (*S*)-phenylalanine methyl ester (3.25 g, 15.08 mmol), triethylamine (2.3 mL, 16.58 mmol), and DMF (8 mL) in 60 mL of dry dichloromethane was added dropwise to the chilled flask through a syringe for 10 min. Then, the reaction was allowed to react for 2 h at 0 °C and then at room temperature for 18 h. The reaction was filtered under vacuum and the isolated solid was washed with 80 mL of THF. The filtrate was concentrated, 40 mL of water were added and then extracted with EtOAc (3 × 60 mL). Then, the organic phase was washed with 1 N HCl (1 × 40 mL), with a saturated solution of NaHCO₃ (1 × 40 mL) and with brine (1 × 40 mL). Finally, the organic phase was dried with anhydrous Na₂SO₄, concentrated, and recrystallized from hexane/EtOAc to afford pure dipeptide (2*S*,4*R*,1'*S*)-**2**. Yield: 5.65 g (88%), white solid; mp = 114–116 °C; ¹H NMR (500.16 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 7.83 (bs, 1H, NH), 7.35–7.05 (m, 10H, Ph), 5.10–4.88 (dd, 2H, *J* = 12.7 Hz, *J* = 21.6 Hz, PhCH₂O), 4.65 (bs, 1H, OH), 4.56–4.45 (q, 1H, *J* = 7.06 Hz, NCHCO), 4.39–4.27 (t, 1H, *J* = 7.42 Hz, NHCHCO), 4.21 (bs, 1H, CHOH), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.48–3.42 (dd, 1H, *J* = 4.94 Hz, *J* = 11.0 Hz, NCHHCH), 3.38–3.31 (dd, 1H, *J* = 4.94 Hz, *J* = 11.0 Hz, NCHHCH), 3.04–2.97 (dd, 2H, *J* = 6.36 Hz, *J* = 14.1 Hz, PhCH₂CH), 2.08–1.97 (m, 1H, CHCHHCH), 1.91–1.77 (m, 1H, CHCHHCH) ppm; ¹³C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 172.4, 172.1, 155.0, 137.7, 137.6, 129.5, 128.7, 128.6, 128.1, 127.7, 126.9, 68.8, 66.6, 59.4, 55.6, 54.0, 52.1, 37.5, 30.5 ppm; IR (neat): ν_{\max} 3424, 3275, 2974, 1751, 1686, 1660, 1538, 1437, 1361, 1211, 1172, 1112, 1077 cm⁻¹; Elemental analysis calculated for C₂₃H₂₆N₂O₆: C, 64.78; H, 6.15; N, 6.57, found: C, 65.14; H, 6.12; N, 6.50; HRMS (MS-TOF): calcd for C₂₃H₂₇N₂O₆ (M+H)⁺ 427.1864, found 427.1865. [α]_D²⁵ = -28.7°, c = 1.00, CHCl₃.

3.2.2. (2*S*,4*R*)-Benzyl 4-(2-bromoacetoxy)-2-(((*S*)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate [(2*S*,4*R*,1'*S*)-**3**]

To a 50 mL round bottom flask equipped with an addition funnel, was added (2*S*,4*R*,1'*S*)-**2** (0.5 g, 1.17 mmol), triethylamine (0.2 mL, 1.41 mmol), dichloromethane (10 mL), and a magnetic stirring bar. The reaction flask was fitted with an addition funnel containing a solution of bromoacetyl bromide (0.11 mL, 1.29 mmol) in dichloromethane (10 mL). The flask was placed in an ice bath, and when the temperature reached 0 °C the acylation solution was added dropwise for 15 min. After that, the reaction was allowed to react for 6 h at room temperature. Subsequently, water (10 mL) and saturated solution of NH₄Cl (5 mL) were added and the resulting immiscible phases were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (20 mL) and the organic layers were mixed and washed with HCl 1 N (1 × 20 mL) and saturated solution of potassium sodium tartrate tetrahydrate (1 × 20 mL).

Finally, the organic phase was dried with anhydrous Na₂SO₄, concentrated, and purified by flash chromatography, using hexane/EtOAc (7:3 to 1:1) as the mobile phase to afford pure (2*S*,4*R*,1'*S*')-3. Yield: 0.515 g (80%) as a light yellow viscous liquid; ¹H NMR (500.16 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 7.99 (bs, 1H, NH), 7.32–7.11 (m, 10H, Ph), 5.18 (bs, 1H, CHOH), 5.04–4.80 (dd, 2H, *J* = 12.4 Hz, *J* = 14.1 Hz, PhCH₂O), 4.53–4.49 (q, 1H, *J* = 7.06 Hz, NCHCO), 4.39–4.36 (t, 1H, *J* = 7.42 Hz, NHCHCO), 3.95 (bs, 1H, BrCHHCO), 3.68–3.62 (dd, 1H, *J* = 4.94 Hz, *J* = 12.0 Hz, NCHHCH), 3.57–3.50 (m, 1H, NCHHCH), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (bs, 1H, BrCHHCO), 3.02–2.87 (ddd, 2H, *J* = 6.00 Hz, *J* = 14.4 Hz, *J* = 34.0 Hz, PhCH₂CH), 2.28–2.18 (m, 1H, CHCHHCH), 2.10–2.02 (m, 1H, CHCHHCH) ppm; ¹³C NMR (125.76 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 172.5, 172.0, 171.8, 154.7, 137.6, 137.3, 129.5, 128.7, 128.6, 128.1, 127.7, 127.0, 72.8, 66.8, 60.5, 58.9, 54.0, 52.8, 52.1, 37.4, 36.4 ppm; IR (neat): ν_{max} 3320, 3029, 2954, 1738, 1703, 1530, 1497, 1416, 1353, 1274, 1208, 1170, 1113, 1061 cm⁻¹; HRMS (MS-TOF): calcd for C₂₅H₂₈N₂O₇Br (M+H)⁺ 547.1074, found 547.1079. [α]_D²⁵ = -9.50°, *c* = 1.20, CHCl₃.

3.2.3. 1-(2-(((2*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)carbonyl)-5-(((*S*)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)-2-oxoethyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-3-ium bromide [(2*S*,4*R*,1'*S*')-4]

To a 25 mL round bottom flask provided with a magnetic stirring bar, a solution of bromoamide (2*S*,4*R*,1'*S*')-3 (0.5 g, 0.91 mmol) in EtOAc (2 mL) was added. 1-Methylimidazole (0.11 mL, 1.37 mmol) was then added and the reaction mixture was left to react with vigorous stirring for 24 h at ambient temperature. The crude product (yellow viscous precipitate) was decanted and washed with additional EtOAc (3 × 0.5 mL) to remove the excess of 1-methylimidazole. The product was dissolved in MeOH (1 mL) and then precipitated with Et₂O (10 mL). The heterogeneous mixture was left standing for 90 min to ensure complete precipitation of the product. The upper layer was removed and the pure product was dried under vacuum until constant weight to obtain pure (2*S*,4*R*,1'*S*')-4. Yield: 0.55 g (96%) as a light yellow hygroscopic solid; mp = 97–98 °C; ¹H NMR (399.78 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 9.10 (s, 1H, ⁺NCHN), 8.05 (d, 1H, *J* = 7.22 Hz, NH), 7.66 (d, 2H, *J* = 10.4 Hz, ⁺NCHCHN), 7.35–7.10 (m, 10H, Ph), 5.30 (bs, 1H, CHOH), 5.21 (s, 2H, NCH₂CO), 5.10–4.98 (dd, 2H, *J* = 12.9 Hz, *J* = 30.7 Hz, PhCH₂O), 4.57–4.50 (q, 1H, *J* = 7.67 Hz, NCHCO), 4.48–4.39 (t, 1H, *J* = 7.22 Hz, NHCHCO), 3.91 (bs, 3H, CH₃N), 3.75–3.68 (dd, 1H, *J* = 5.19 Hz, *J* = 12.4 Hz, NCHHCH), 3.65–3.58 (m, 1H, NCHHCH), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.17–3.11 (m, 1H, PhCHHCH), 2.99–2.96 (m, 1H, PhCHHCH), 2.42–2.28 (m, 1H, CHCHHCH), 2.19–2.07 (m, 1H, CHCHHCH) ppm; ¹³C NMR (100.52 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 172.0, 171.8, 166.5, 154.7, 138.5, 137.6, 137.3, 129.5, 128.8, 128.7, 128.3, 127.8, 127.0, 124.3, 124.0, 74.8, 67.0, 58.9, 54.1, 52.6, 52.2, 50.4, 37.5, 36.6, 36.2 ppm; IR (neat): ν_{max} 3463, 3152, 3033, 2954, 1745, 1698, 1561, 1539, 1497, 1418, 1353, 1201, 1172, 1123, 1061 cm⁻¹; HRMS (MS-TOF): calcd for C₂₉H₃₃N₄O₇ (M)⁺ 549.2344, found 549.2335. [α]_D²⁵ = -13.39°, *c* = 1.12, MeOH.

3.2.4. (2*S*,4*R*)-Benzyl 4-((6-bromohexanoyl)oxy)-2-(((*S*)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate ((2*S*,4*R*,1'*S*')-5)

To a 10 mL round bottom flask with a magnetic stirring bar, a solution of 6-bromohexanoic acid (0.192 g, 0.985 mmol), DMF (2 drops) and dry dichloromethane (2 mL) was added. The reaction flask was purged with nitrogen and placed in an ice bath. Afterwards, oxalyl chloride (0.1 mL, 1.182 mmol) was added dropwise via a syringe. After that, the ice bath was removed and the reaction was allowed to react for 3 h at room temperature. After this time, the reaction was concentrated to remove the excess of oxalyl chloride, and then a solution of the crude acyl chloride was prepared by dissolving it in dry dichloromethane (6 mL), which was placed in an

addition funnel. On the other hand, to a 25 mL round bottom flask with a magnetic stirring bar, a solution of the dipeptide (2*S*,4*R*,1'*S*')-2 (0.4 g, 0.938 mmol) and triethylamine (0.16 mL, 1.126 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) was added. Subsequently, the reaction flask was placed in an ice bath and fitted with the addition funnel containing the acyl chloride solution. Once chilled, the acyl chloride solution was added dropwise for 20 min, and then the reaction was allowed to react for 18 h at room temperature. After this time, water (10 mL) and saturated solution of NH₄Cl (5 mL) were added and the resulting immiscible phases were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (20 mL) and the organic layers were mixed and washed with 1 N HCl (1 × 20 mL) and a saturated solution of potassium sodium tartrate tetrahydrate (1 × 20 mL). Finally, the organic phase was dried with anhydrous Na₂SO₄, concentrated, and purified by flash chromatography, using hexane/EtOAc (7:3 to 1:1) as the mobile phase to afford pure (2*S*,4*R*,1'*S*')-5. Yield: 0.424 g (75%) as a light yellow viscous liquid; ¹H NMR (399.78 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 7.95 (bs, 1H, NH), 7.32–7.12 (m, 10H, Ph), 5.13 (bs, 1H, CHOH), 5.05–4.96 (dd, 2H, *J* = 12.6 Hz, *J* = 22.2 Hz, PhCH₂O), 4.55–4.49 (q, 1H, *J* = 7.67 Hz, NCHCO), 4.40–4.36 (t, 1H, *J* = 7.22 Hz, NHCHCO), 3.65–3.60 (dd, 1H, *J* = 4.97 Hz, *J* = 12.1 Hz, NCHHCH), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.55–3.49 (m, 1H, NCHHCH), 3.46–3.37 (dt, 2H, *J* = 6.55 Hz, *J* = 18.1 Hz, CH₂CH₂Br), 3.04–2.88 (ddd, 2H, *J* = 6.10 Hz, *J* = 14.0 Hz, *J* = 34.4 Hz, PhCH₂CH), 2.38–2.18 (m, 3H, CH₂CH₂CO and CHCHHCH), 2.10–2.01 (m, 1H, CHCHHCH), 1.83–1.74 (m, 1H, CHHCH₂Br), 1.58–1.48 (m, 2H, CHHCH₂Br and CHHCH₂CO), 1.45–1.36 (m, 2H, CHHCH₂CO and CH₂CHHCH₂), 1.36–1.26 (m, 1H, CH₂CHHCH₂) ppm; ¹³C NMR (100.52 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 173.1, 172.0, 171.9, 154.9, 137.5, 137.3, 129.4, 128.8, 128.7, 128.2, 127.7, 127.0, 72.5, 66.9, 61.3, 58.9, 54.0, 52.8, 52.2, 37.5, 36.4, 34.2, 32.4, 25.5, 24.8 ppm; IR (neat): ν_{max} 3322, 2946, 1735, 1705, 1529, 1415, 1353, 1252, 1206, 1171, 1120, 1064 cm⁻¹; HRMS (MS-TOF): calcd for C₂₉H₃₆N₂O₇Br (M+H)⁺ 603.1700, found 603.1696. [α]_D²⁵ = -5.83°, *c* = 1.20, CHCl₃.

3.2.5. 1-(6-(((2*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)carbonyl)-5-(((*S*)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)-6-oxohexyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-3-ium bromide [(2*S*,4*R*,1'*S*')-6]

To a 10 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and a condenser, a solution of bromoamide (2*S*,4*R*,1'*S*')-5 (0.567 g, 0.94 mmol) in EtOAc (2 mL) was added. Then, 1-methylimidazole (0.11 mL, 1.41 mmol) was added and the reaction mixture was heated to 70 °C and allowed to react for 48 h. After this time, the reaction mixture was left standing until it reached ambient temperature. The crude product (yellow viscous precipitate) was decanted and washed with additional EtOAc (3 × 0.5 mL) to remove the excess of 1-methylimidazole. The product was dissolved in MeOH (1 mL) and then precipitated with Et₂O (10 mL). The heterogeneous mixture was left standing for 90 min to ensure complete precipitation of the product. The upper layer was removed and the pure product was dried under vacuum until constant weight to obtain pure (2*S*,4*R*,1'*S*')-6. Yield: 0.585 g (91%), white highly hygroscopic solid, mp = 48–50 °C; ¹H NMR (399.78 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 9.06 (s, 1H, ⁺NCHN), 8.00 (d, 1H, *J* = 6.77 Hz, NH), 7.65 (bs, 1H, ⁺NCHCHN), 7.61 (bs, 1H, ⁺NCHCHN), 7.42–7.03 (m, 10H, Ph), 5.15 (bs, 1H, CHOH), 5.09–4.95 (dd, 2H, *J* = 12.6 Hz, *J* = 24.1 Hz, PhCH₂O), 4.59–4.49 (q, 1H, *J* = 7.67 Hz, NCHCO), 4.40–4.36 (t, 1H, *J* = 7.45 Hz, NHCHCO), 4.22–4.11 (m, 2H, CH₂CH₂N⁺), 3.86 (bs, 3H, CH₃N), 3.69–3.62 (dd, 1H, *J* = 4.97 Hz, *J* = 12.1 Hz, NCHHCH), 3.57 (bs, 3H, OCH₃), 3.55–3.48 (m, 1H, NCHHCH), 3.01–2.91 (m, 2H, PhCH₂CH), 2.35–2.17 (m, 3H, CH₂CH₂CO and CHCHHCH), 2.14–2.02 (m, 1H, CHCHHCH), 1.89–1.76 (m, 2H, CH₂CH₂N), 1.63–1.51 (m, 2H, CH₂CH₂CO), 1.39–1.24 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂) ppm; ¹³C NMR (100.52 MHz, DMSO-*d*₆, 120 °C): δ 172.9, 172.0, 171.9, 154.8, 137.6, 137.4, 137.1, 129.5, 128.8, 128.7,

128.2, 127.7, 127.0, 124.2, 122.9, 72.6, 66.9, 59.0, 54.1, 52.8, 52.2, 49.5, 37.5, 36.5, 36.4, 33.9, 29.4, 25.5, 24.2 ppm; IR (neat): ν_{\max} 3464, 3149, 3032, 1731, 1702, 1681, 1562, 1543, 1417, 1354, 1206, 1167, 1125, 1064 cm^{-1} ; HRMS (MS-TOF): calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_7$ (M^+) 605.2970, found 605.2968. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.3^\circ$, $c = 1.20$, MeCN.

3.2.6. General metathesis procedure: preparation of compounds (2*S*,4*R*,1'*S*)-8 and (2*S*,4*R*,1'*S*)-11

In a 10 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar, the imidazolium salt [(2*S*,4*R*,1'*S*)-4 or (2*S*,4*R*,1'*S*)-6] (0.2 mmol) was placed and dissolved in water (2 mL). The resulting solution was treated with KPF_6 (40.5 mg, 0.22 mmol) was added (the resulting reaction mixture turned cloudy). The reaction mixture was vigorously stirred for 12 h. Subsequently, the upper layer was decanted and the precipitated product was washed with water (2 × 1 mL). Finally, the product was dried under vacuum until constant weight. No further purification was required.

3.2.6.1. 1-(2-(((2*R*,4*S*)-5-(((*S*)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)-2-oxoethyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-3-ium hexafluorophosphate [(2*S*,4*R*,1'*S*)-8]. The general procedure was followed to afford (2*S*,4*R*,1'*S*)-8 as a white waxy solid; yield: 87 mg (63%); mp = 67–69 °C; ^1H NMR (399.78 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C): δ 9.00 (bs, 1H, $^+\text{NCHN}$), 7.96 (d, 1H, $J = 7.00$ Hz, NH), 7.63 (bs, 2H, $^+\text{NCHCHN}$), 7.38–7.103 (m, 10H, Ph), 5.30 (bs, 1H, CHOH), 5.17 (bs, 2H, NCH_2CO), 5.11–4.97 (dd, 2H, $J = 12.6$ Hz, $J = 30.6$ Hz, PhCH_2O), 4.60–4.51 (q, 1H, $J = 7.67$ Hz, NCHCO), 4.45–4.38 (t, 1H, $J = 7.00$ Hz, NHCHCO), 3.90 (bs, 3H, CH_3N), 3.76–3.69 (dd, 1H, $J = 5.19$ Hz, $J = 12.1$ Hz, NCHHCH), 3.65–3.60 (m, 1H, NCHHCH), 3.58 (bs, 3H, OCH_3), 3.14–3.06 (m, 2H, PhCH_2CH), 2.38–2.27 (m, 1H, CHCHHCH), 2.20–2.09 (m, 1H, CHCHHCH) ppm; ^{13}C NMR (100.52 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C): δ 172.0, 171.7, 166.5, 154.7, 138.4, 137.6, 137.3, 129.5, 128.8, 128.7, 128.3, 127.9, 127.0, 124.2, 124.0, 74.8, 67.0, 58.9, 54.0, 52.5, 52.2, 50.3, 37.5, 36.6, 36.2 ppm; ^{31}P NMR (161.83 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -142.73 ppm (hept, $J_{\text{P-F}} = 709.6$ Hz); IR (neat): ν_{\max} 2956, 2925, 1748, 1699, 1688, 1525, 1418, 1354, 1202, 1175, 1123, 1175 cm^{-1} ; HRMS (MS-TOF): calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_7$ (M^+) 549.2344, found 549.2344, calcd PF_6 (M^-) 144.9647, found 144.9645. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13.5^\circ$, $c = 1.10$, MeOH.

3.2.6.2. 1-(6-(((2*R*,4*S*)-1-((Benzyloxy)carbonyl)-5-(((*S*)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)-6-oxohexyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-3-ium hexafluorophosphate [(2*S*,4*R*,1'*S*)-11]. The general procedure was followed to afford (2*S*,4*R*,1'*S*)-11 as a white solid; yield: 129 mg (86%); mp = 53–56 °C; ^1H NMR (399.78 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C): δ 8.95 (bs, 1H, $^+\text{NCHN}$), 7.96 (d, 1H, $J = 6.77$ Hz, NH), 7.62 (bs, 1H, $^+\text{NCHCHN}$), 7.58 (bs, 1H, $^+\text{NCHCHN}$), 7.35–7.13 (m, 10H, Ph), 5.15 (bs, 1H, CHOH), 5.10–4.97 (dd, 2H, $J = 12.9$ Hz, $J = 24.8$ Hz, PhCH_2O), 4.59–4.51 (q, 1H, $J = 7.67$ Hz, NCHCO), 4.43–4.35 (t, 1H, $J = 7.45$ Hz, NHCHCO), 4.17–4.10 (t, 2H, $J = 7.22$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 3.85 (bs, 3H, CH_3N), 3.70–3.62 (dd, 1H, $J = 4.74$ Hz, $J = 12.0$ Hz, NCHHCH), 3.58 (bs, 3H, OCH_3), 3.55–3.48 (m, 1H, NCHHCH), 2.99–2.91 (m, 2H, PhCH_2CH), 2.31–2.24 (t, 2H, $J = 7.22$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.24–2.18 (dd, 1H, $J = 3.84$ Hz, $J = 8.58$ Hz, CHCHHCH), 2.13–2.03 (m, 1H, CHCHHCH), 1.85–1.76 (quint, 2H, $J = 7.45$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.61–1.52 (quint, 2H, $J = 7.45$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.35–1.24 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ppm; ^{13}C NMR (100.52 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 120 °C): δ 172.8, 172.0, 171.8, 154.9, 137.6, 137.4, 137.1, 129.5, 128.8, 128.7, 128.2, 127.8, 127.0, 124.2, 122.9, 72.6, 66.9, 59.0, 54.0, 52.8, 52.1, 49.5, 37.5, 36.3, 36.2, 33.9, 29.4, 25.5, 24.1 ppm; ^{31}P NMR (161.83 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -142.75 ppm (hept, $J_{\text{P-F}} = 709.6$ Hz); IR (neat): ν_{\max} 2949, 1732, 1698, 1568, 1529, 1498, 1417, 1355, 1207, 1169, 1125 cm^{-1} ; Elemental analysis calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$: C, 52.80; H, 5.51; N, 7.46, found: C, 52.62;

H, 5.60; N, 7.73; HRMS (MS-TOF): calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_7$ (M^+) 605.2970, found 605.2969, calcd PF_6 (M^-) 144.9647, found 144.9643. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20.5^\circ$, $c = 1.03$, MeCN.

3.2.7. General method for the hydrogenolysis reaction: preparation of compounds (2*S*,4*R*,1'*S*)-7, (2*S*,4*R*,1'*S*)-10 and (2*S*,4*R*,1'*S*)-12

In a 25 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar, the imidazolium compound [(2*S*,4*R*,1'*S*)-4, or (2*S*,4*R*,1'*S*)-6, or (2*S*,4*R*,1'*S*)-11] (0.5 mmol) was dissolved in MeOH (5 mL) before the addition of 20 wt% of Pd/C. The reaction flask was sealed with a septum cap, purged with H_2 , and allowed to react for 24 h at ambient temperature with vigorous stirring and under H_2 atmosphere. The heterogeneous mixture was filtered through Celite to remove the Pd/C catalyst, and the solvent was removed under vacuum until constant weight of the product.

3.2.7.1. 1-(2-(((2*R*,4*S*)-5-(((*S*)-1-Methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)-2-oxoethyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-3-ium bromide [(2*S*,4*R*,1'*S*)-7]. The general procedure was followed to afford (2*S*,4*R*,1'*S*)-7 as a slightly yellow viscous liquid; yield: 0.243 g (98%); ^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 9.92 (bs, 1H, $^+\text{NCHN}$), 8.13 (d, 1H, $J = 8.58$ Hz, NHCO), 7.62 (bs, 1H, $^+\text{NCHCHN}$), 7.44 (bs, 1H, $^+\text{NCHCHN}$), 7.26–7.19 (m, 3H, Ph), 7.12–7.06 (m, 2H, Ph), 5.47 (bs, 2H, NCH_2CO), 4.84–4.75 (m, 1H, NCHCO), 4.25 (bs, 1H, CHOH), 4.03 (bs, 3H, CH_3N), 3.93–3.86 (t, 1H, $J = 8.35$ Hz, NHCHCO), 3.72 (bs, 3H, OCH_3), 3.20–3.12 (dd, 1H, $J = 5.64$ Hz, $J = 13.8$ Hz, PhCHHCH), 3.04–2.91 (m, 2H, PhCHHCH and NCHHCH), 2.73–2.54 (bs, 1H, NH), 2.54–2.45 (dd, 1H, $J = 3.16$ Hz, $J = 12.5$ Hz, NCHHCH), 2.20–2.10 (dd, 1H, $J = 8.80$ Hz, $J = 13.8$ Hz, CHCHHCH), 1.66–1.55 (m, 1H, CHCHHCH) ppm; ^{13}C NMR (100.52 MHz, CDCl_3): δ 174.9, 172.2, 166.8, 138.4, 136.2, 129.3, 128.6, 127.1, 124.0, 123.1, 73.2, 59.6, 55.4, 53.6, 52.5, 50.3, 39.9, 38.2, 36.9 ppm; HRMS (MS-TOF): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5$ (M^+) 415.1976, found 415.1976. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -26.8^\circ$, $c = 1.03$, MeOH.

3.2.7.2. 1-(6-(((2*R*,4*S*)-5-(((*S*)-1-Methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)-6-oxohexyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-3-ium bromide [(2*S*,4*R*,1'*S*)-10]. The general procedure was followed to afford (2*S*,4*R*,1'*S*)-10 as a white hygroscopic waxy solid; yield: 0.273 g (99%); ^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 10.36 (bs, 1H, $^+\text{NCHN}$), 8.02 (d, 1H, $J = 8.35$ Hz, NHCO), 7.46–7.39 (m, 2H, $^+\text{NCHCHN}$), 7.26–7.20 (m, 3H, Ph), 7.12–7.05 (m, 2H, Ph), 5.11–5.05 (t, 1H, $J = 3.84$ Hz, CONHCHCO), 4.84–4.75 (m, 1H, CHOH), 4.39–4.31 (ddd, 2H, $J = 1.81$ Hz, $J = 7.00$ Hz, $J = 6.66$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 4.06 (bs, 3H, CH_3N), 3.90–3.83 (t, 1H, $J = 8.35$ Hz, NHCHCO), 3.72 (bs, 3H, OCH_3), 3.24–3.15 (dd, 1H, $J = 5.64$ Hz, $J = 13.8$ Hz, PhCHHCH), 3.06–2.95 (m, 2H, PhCHHCH and NCHHCH), 2.65–2.56 (dd, 1H, $J = 3.61$ Hz, $J = 13.1$ Hz, NCHHCH), 2.35–2.25 (bs, 1H, NH), 2.31–2.25 (t, 2H, $J = 7.22$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.24–2.15 (dd, 1H, $J = 8.35$ Hz, $J = 14.5$ Hz, CHCHHCH), 1.99–1.88 (quint, 2H, $J = 7.22$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.80–1.70 (m, 1H, CHCHHCH), 1.69–1.58 (quint, 2H, $J = 7.45$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.43–1.31 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ppm; ^{13}C NMR (100.52 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 172.9, 172.1, 137.8, 136.1, 129.3, 128.6, 127.2, 123.4, 122.1, 76.4, 59.7, 52.8, 52.5, 52.3, 49.8, 38.1, 37.0, 36.8, 34.0, 30.0, 25.5, 24.1 ppm; IR (neat): ν_{\max} 3389, 3249, 3060, 3028, 2945, 1728, 1662, 1569, 1515, 1434, 1382, 1169 cm^{-1} ; HRMS (MS-TOF): calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5$ (M^+) 471.2602, found 471.2604. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -13.4^\circ$, $c = 1.07$, EtOH.

3.2.7.3. 1-(6-(((2*R*,4*S*)-5-(((*S*)-1-Methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)carbamoyl)pyrrolidin-3-yl)oxy)-6-oxohexyl)-3-methyl-1*H*-imidazol-3-ium hexafluorophosphate [(2*S*,4*R*,1'*S*)-12]. The general procedure was followed to afford (2*S*,4*R*,1'*S*)-12 as a slightly yellow waxy solid; yield: 0.299 g (97%); ^1H NMR (399.78 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (bs, 1H, $^+\text{NCHN}$), 7.98 (d, 1H, $J = 8.58$ Hz, NHCO), 7.28–7.19

(m, 5H, ⁺NCHCHN and Ph), 7.15–7.07 (m, 2H, Ph), 5.08 (bs, 1H, CHOH), 4.85–4.75 (m, 1H, CONHCHCO), 4.16–4.07 (t, 2H, *J* = 7.22 Hz, CH₂CH₂N⁺), 3.90–3.82 (m, 4H, NCHCO and CH₃N), 3.72 (bs, 3H, CH₃O), 3.26–3.13 (dd, 1H, *J* = 5.42 Hz, *J* = 13.8 Hz, PhCHHCH), 3.08–2.94 (m, 2H, PhCHHCH and NCHHCH), 2.70–2.59 (dd, 1H, *J* = 3.39 Hz, *J* = 13.0 Hz, NCHHCH), 2.36–2.17 (m, 4H, NH, CH₂CH₂CO and CHCHHCH), 1.94–1.80 (quint, 2H, *J* = 7.22 Hz, CH₂CH₂N), 1.80–1.70 (m, 1H, CHCHHCH), 1.65–1.55 (quint, 2H, *J* = 7.67 Hz, CH₂CH₂CO), 1.38–1.25 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂) ppm; ¹³C NMR (100.52 MHz, CDCl₃): δ 174.0, 173.1, 172.1, 136.2, 136.1, 129.3, 128.6, 127.2, 123.7, 122.2, 76.3, 59.7, 52.8, 52.6, 52.5, 49.8, 38.1, 36.1, 36.2, 33.8, 29.5, 25.4, 23.9 ppm; ³¹P NMR (161.83 MHz, CDCl₃): δ –143.22 ppm (hept, *J*_{P-F} = 712.1 Hz); IR (neat): ν_{max} 3350, 3164, 2954, 1729, 1660, 1572, 1514, 1440, 1362, 1200, 1169 cm⁻¹; HRMS (MS-TOF): calcd for C₂₅H₃₅N₄O₅ (M)⁺ 471.2602, found 471.2603, calcd PF₆ (M)⁻ 144.9647, found 144.9648. [α]_D²⁵ = +6.83°, *c* = 0.97, MeCN.

3.3. General procedure for recyclable asymmetric aldol reactions

To a small vial, CIL (0.025 mmol), *p*-NBA (4.2 mg, 0.025 mmol), aldehyde (0.5 mmol), ketone (2.0 mmol) and water (0.9 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. Subsequently, the reaction was extracted with ethyl acetate (3 × 1 mL) and the aqueous phase was subjected to the next reaction cycle, by means of the addition of additive and substrates. The crude organic phase was subjected to flash chromatography using silica gel as the stationary phase and hexane/EtOAc (9:1 to 1:1) as the mobile phase to afford the pure aldol products.

Acknowledgements

We are indebted to CONACYT for financial support via grant 220945. A. Obregón-Zúñiga thanks CONACYT for scholarship 283367. We also thank Teresa Cortez-Picasso for her assistance in the acquisition of NMR spectra.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2017.07.037>.

References

- Juaristi E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*. New York: Wiley; 1991:217–231;
 - Trost BM, Brindle CS. *Chem Soc Rev*. 2010;39:1600–1632.
- Serra-Pont A, Alfonso I, Jimero C, Solà J. *Chem Commun*. 2015;51:17386–17389;
 - Bhowmick S, Mondal A, Ghosh A, Bhowmick KC. *Tetrahedron Asymm*. 2015;26:1215–1244;
 - Rambo RS, Jacoby CG, da Silva TL, Schneider PH. *Tetrahedron Asymm*. 2015;26:632–637;
 - Bhowmick S, Kunte SS, Bhowmick KC. *RSC Adv*. 2014;4:24311–24315;
 - Mlynarski J, Baś S. *Chem Soc Rev*. 2014;43:577–587;
 - Qiao Y, Chen Q, Lin S, Ni B, Headley AD. *J Org Chem*. 2013;78:2693–2697.
- Hu X-M, Zhang D-X, Zhang S-Y, Wang P-A. *RSC Adv*. 2015;5:39557–39564;
 - Miura T, Kasuga H, Imai K, et al. *Org Biomol Chem*. 2012;10:2209–2213;
 - Tian H, Gao J-L, Xu H, et al. *Tetrahedron Asymm*. 2011;22:1074–1080;
 - Miura T, Imai K, Kasuga H, et al. *Tetrahedron*. 2011;67:6340–6346;
 - Huang W, Tian H, Xu H, Zheng L, Liu Q, Zhang S. *Catal Lett*. 2011;141:872–876;
 - Rambo RS, Schneider PH. *Tetrahedron Asymm*. 2010;21:2254–2257.
- See, for example:
 - Yadav GD, Singh S. *Tetrahedron Asymm*. 2015;26:1156–1166;
 - Nakashima K, Hirashima S-I, Akutsu H, et al. *Tetrahedron Lett*. 2015;56:558–561;
 - Wan W, Gao W, Ma G, et al. *RSC Adv*. 2014;4:26563–26568;
 - Karthikeyan P, Muskawar PN, Aswar SA, Sythana SK, Bhagat PR. *J Mol Catal A Chem*. 2013;379:333–339;
 - Zhang F, Li C, Qi C. *Tetrahedron Asymm*. 2013;24:380–388;
 - Hernández JG, García-López V, Juaristi E. *Tetrahedron*. 2012;68:92–97;
 - Hernández JG, Juaristi E. *J Org Chem*. 2011;76:1464–1467;
 - Agarwal J, Peddinti K. *Tetrahedron Asymm*. 2010;21:1906–1909.
- See, for example:
 - Llanes P, Sayalero S, Rodríguez-Escrich C, Pericàs MA. *Green Chem*. 2016;18:3507–3512;
 - Ying A, Liu S, Li Z, et al. *Adv Synth Catal*. 2016;358:2116–2125;
 - Lan L, Xie G, Wu T, Feng D, Ma X. *RSC Adv*. 2016;6:55894–55902;
 - Ferré M, Cattoën X, Man MWC, Pleixats R. *ChemistrySelect*. 2016;1:6741–6748;
 - Machuca E, Granados G, Hinojosa B, Juaristi E. *Tetrahedron Lett*. 2015;56:6047–6051;
 - Chronopoulos DD, Kokotos CG, Tsakos M, Karousis N, Kokotos G, Tagmatarchis N. *Mater. Lett*. 2015;157:212–214;
 - Wu C, Long X, Fu X, Wang G, Mirza ZA. *RSC Adv*. 2015;5:3168–3176.
- Sere, for example:
 - Yadav GD, Singh S. *RSC Adv*. 2016;6:100459–100466;
 - Lisnyak VG, Kucherenko AS, Valeev EF, Zlotin SG. *J Org Chem*. 2015;80:9570–9577;
 - Kucherenko AS, Perepelkin VV, Zhdkankina GM, et al. *Mendeleev Commun*. 2016;26:388–390;
 - Siyutkin DE, Kucherenko AS, Zlotin SG. *Tetrahedron*. 2010;66:513–518;
 - Luo S, Mi X, Zhang L, Liu S, Xu H, Cheng J-P. *Tetrahedron*. 2007;63:1923–1930;
 - Koch B, Toma S, Berkessel A, Meciariova M. *Lett Org Chem*. 2006;3:437–441;
 - Miao W, Chan TH. *Adv Synth Catal*. 2006;348:1711–1718.
- Bhati M, Upadhyay S, Easwar S. *Eur J Org Chem*. 2017:1788–1793;
 - Kucherenko AS, Gerasimchuk VV, Lisnyak VG, Nelyubina YV, Zlotin SG. *Eur J Org Chem*. 2015:5649–5654;
 - Kochetkov SV, Kucherenko AS, Kryshal GV, Zhdkankina GM, Zlotin SG. *Eur J Org Chem*. 2012:7129–7134;
 - Larionova NA, Kucherenko AS, Siyutkin DE, Zlotin SG. *Tetrahedron*. 2011;67:1948–1954;
 - Lombardo M, Easwar S, Pasi F, Trombini C. *Adv Synth Catal*. 2009;351:276–282;
 - Lombardo M, Pasi F, Easwar S, Trombini C. *Adv Synth Catal*. 2007;349:2061–2065.
- Gauchot V, Schmitzer AR. *J Org Chem*. 2012;77:4917–4923;
 - Qian Y, Zheng X, Wang Y. *Eur J Org Chem*. 2010:3672–3677;
 - Zhou W, Xu L-W, Qiu H-Y, Lai G-Q, Xia C-G, Jiang J-X. *Helv Chim Acta*. 2008;91:53–58.
- Qiao Y, Headley AD. *Catalysts*. 2013;3:709–725.
- Lombardo M, Trombini C. *ChemCatChem*. 2010;2:135–145.
- Hernández JG, Juaristi E. *Tetrahedron*. 2011;67:6953–6959;
 - Machuca E, Rojas Y, Juaristi E. *Asian J Org Chem*. 2015;4:46–53;
 - Machuca E, Juaristi E. *Tetrahedron Lett*. 2015;56:1144–1148.
- See, also: Hernández JG, Juaristi E. *Chem Commun*. 2012;48:5396–5409.
- Jencks WP, Carriuolo J. *J Am Chem Soc*. 1961;83:1743–1750.
- Ávila-Ortiz CG, López-Ortiz M, Vega-Peñaloza A, Regla I, Juaristi E. *Asymm Catal*. 2015;2:37–44.
- Obregón-Zúñiga A, Guerrero-Robles M, Juaristi E. *Eur J Org Chem*. 2017:2692–2697.
- Psarra A, Kokotos CG, Moutevelis-Minakakis P. *Tetrahedron*. 2014;70:608–615;
 - Triandafillidi I, Bisticha A, Voutyritsa E, Galiatsatou G, Kokotos CG. *Tetrahedron*. 2015;71:932–940.

Ionic Liquids

Chiral Imidazolium Ionic Liquids Derived from (S)-Prolinamine as Organocatalysts in the Asymmetric Michael Reaction and Michael-Aldol Cascade Reaction under Solvent-Free Conditions

Arturo Obregón-Zúñiga,^[a] Marco Guerrero-Robles,^[a] and Eusebio Juaristi*^[a,b]

Abstract: The synthesis of three new chiral imidazolium ionic liquids (prepared by the combination of one new chiral organic cation with different anions) and their application in the enantioselective Michael reaction between cyclohexanone and substituted nitrostyrenes under solvent-free conditions is de-

scribed. In addition, the first asymmetric cascade Michael-aldol reaction of cyclohexanone and benzylidenepyruvate organocatalyzed by chiral ionic liquids is reported. Recyclability of the catalyst was evaluated for both reactions, and no loss in stereo-selectivity up to the third cycle was observed.

Introduction

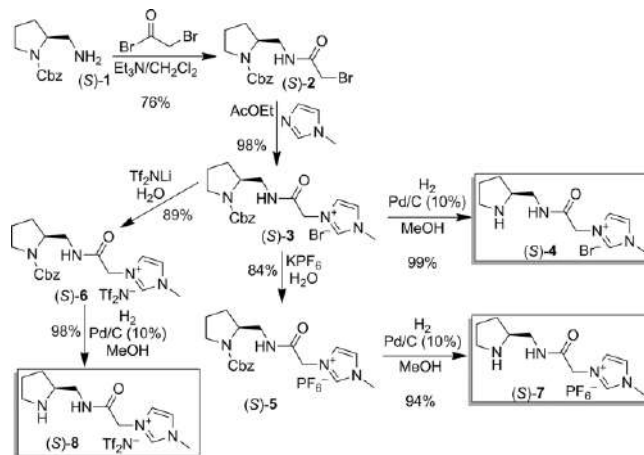
Ionic liquids (IL) are salts that contain both an organic cation and an organic or inorganic anion with melting points below 100 °C. This property enables their use as highly polar, non-volatile solvents. Some of the most studied and versatile ILs are those that incorporate an imidazolium cation. These ILs have been used in many different organic transformations, with excellent results.^[1]

With the emergence of asymmetric organocatalysis,^[2] several chiral ionic liquids (CIL) have been developed and employed as efficient recyclable organocatalysts in enantioselective transformations.^[3] Indeed, the highly polar nature of ILs facilitates their separation from crude reaction mixtures.

In this context, the asymmetric Michael addition reaction is a well-studied reaction in which ILs derived from (S)-proline and (S)-prolinamine have been successfully employed as organocatalysts.^[4] The Michael reaction has also provided access to the synthesis of highly valuable pharmaceutical drugs,^[5] as a result of its versatility in the construction of C–C bonds from readily available substrates. Moreover, several asymmetric cascade reactions have a Michael addition as their starting point.^[6] With this background, we decided to design and synthesize CILs derived from (S)-prolinamine, which were obtained by applying a synthetic route previously reported by our group.^[7]

Results and Discussion

N-Cbz-protected (S)-prolinamine (S)-1 was treated with bromoacetyl bromide to afford bromoamide (S)-2 in 76 % yield. Following this, a quaternization reaction with 1-methylimidazole gave imidazolium derivative (S)-3 in 98 % yield. Subsequently, Pd/C-catalyzed hydrogenolysis effectively removed the *N*-Cbz protecting group to obtain CIL bromide (S)-4 in 99 % yield. From chiral imidazolium salt (S)-3, anionic exchange with salts KPF₆ and Tf₂NLI provided hydrophobic CILs (S)-5 and (S)-6, in 84 and 89 % yield, respectively. Finally, hydrogenolytic *N*-Cbz group removal afforded CILs (S)-7 and (S)-8 in 94 and 98 % yields, respectively (Scheme 1).



Scheme 1. Synthetic route for the preparation of chiral imidazolium ionic liquids (S)-4, (S)-7, and (S)-8.

With chiral imidazolium ILs (S)-4, (S)-7 and (S)-8 at hand, we examined their efficiency as organocatalysts in the asymmetric Michael addition reaction between cyclohexanone and β -nitrostyrene. Bromide imidazolium salt (S)-4 gave the poorest results, in terms of both yield and selectivity, even in the presence of *p*-nitrobenzoic acid (*p*-NBA) as an additive (Table 1, Entries 1

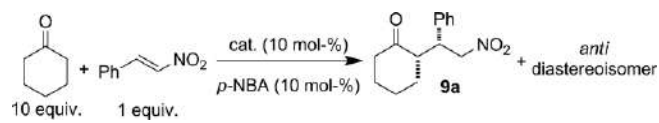
[a] Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Avenida Instituto Politécnico Nacional 2508, Colonia Zacatenco, 07360 Ciudad de México, México
E-mail: juaristi@relaq.mx
<http://www.relaq.mx/RLQ/juaristi.html>

[b] El Colegio Nacional, Donceles 104, Centro Histórico, 06020 Ciudad de México, México

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201700133>.

and 2). CILs (*S*)-**7** and (*S*)-**8** afforded similarly good results (Table 1, Entries 3 and 4). In subsequent work, (*S*)-**8** was discarded because of the high cost of the Tf_2N^- anion relative to that of PF_6^- .

Table 1. Catalyst evaluation in the asymmetric Michael reaction between cyclohexanone and β -nitrostyrene.

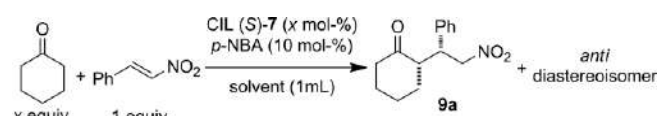


Entry	Cat.	<i>p</i> -NBA additive	Yield [%] ^[a]	<i>dr</i> (<i>syn/anti</i>) ^[b]	<i>er</i> (<i>syn</i>) ^[c]
1	(<i>S</i>)- 4	no	44	70:30	87:13
2	(<i>S</i>)- 4	yes	86	70:30	86:14
3	(<i>S</i>)- 7	yes	92	90:10	89:11
4	(<i>S</i>)- 8	yes	95	91:9	88:12

[a] Determined after purification by flash chromatography. [b] Determined by ^1H NMR spectroscopy from the crude reaction product. [c] Determined by HPLC with a chiral stationary phase.

We then screened different reaction conditions to optimize the reaction yield. Firstly, the effect of solvent polarity was evaluated; higher yields and shorter reaction times were achieved under neat conditions (Table 2, Entries 2–8 versus Entry 1). Catalyst loading was also analyzed, and 10 mol-% corresponds to the best catalyst load. Indeed, 5 and 15 mol-% concentrations resulted in lower yields and/or stereoselectivities (Table 2, Entry 1 versus Entries 9–11). Finally, by seeking to minimize the amount of ketone employed in the reaction it was found that 6 equiv. of cyclohexanone were sufficient to maintain a good reaction performance (Table 2, Entries 12–16).

Table 2. Screening of reaction conditions for the optimization of the asymmetric Michael reaction.

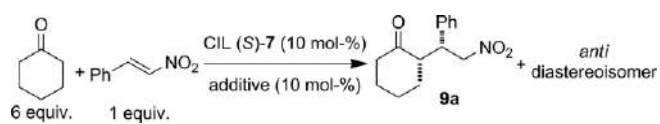


Entry	Solvent	Cat. [mol-%]	Ketone [equiv.]	Yield [%] ^[a]	<i>dr</i> (<i>syn/anti</i>) ^[b]	<i>er</i> (<i>syn</i>) ^[c]
1	neat	10	10	92	90:10	90:10
2	H_2O	10	10	60	85:15	84:16
3	MeOH	10	10	28	90:10	87:13
4	DMF	10	10	70	90:10	88:12
5	CH_2Cl_2	10	10	74	90:10	88:12
6	toluene	10	10	75	90:10	85:15
7	BMImPF_6	10	10	60	90:10	90:10
8	BMImBr	10	10	37	89:11	88:11
9	neat	15	10	88	88:12	87:13
10	neat	5	10	75	91:9	89:11
11	neat	2.5	10	60	91:9	90:10
12	neat	10	8	92	88:12	86:14
13	neat	10	6	92	90:10	90:10
14	neat	10	4	85	88:12	87:13
15	neat	10	2	76	89:11	90:10
16	neat	10	1	72	90:10	90:10

[a] Determined after purification by flash chromatography. [b] Determined by ^1H NMR spectroscopy from the crude reaction product. [c] Determined by HPLC with a chiral stationary phase.

In view of the beneficial effect induced by *p*-NBA as an acidic additive, it was deemed of interest to explore the potential effect of other Brønsted acids in the reaction. Benzoic acid and salicylic acid gave results similar to those obtained with *p*-NBA (Table 3, Entries 1–3). By contrast, formic acid and acetic acid afforded the Michael product with lower yields (Table 3, Entries 4 and 5). Contrary to previous observations,^[8] chiral Brønsted acid additives (*R*)- and (*S*)-mandelic acid did not improve the reaction's stereoselectivity (Table 3, Entries 6 and 7). Interestingly, strong acids, such as oxalic and trifluoroacetic acid, inhibited product formation (Table 3, Entries 8 and 9). Based on these observations, subsequent studies were carried out with *p*-NBA as an additive.

Table 3. Evaluation of acid additives in the outcome of the asymmetric Michael reaction.



Entry	Additive	Yield [%] ^[a]	<i>dr</i> (<i>syn/anti</i>) ^[b]	<i>er</i> (<i>syn</i>) ^[c]
1	<i>p</i> -NBA	92	90:10	90:10
2	benzoic acid	88	88:12	85:15
3	salicylic acid	91	90:10	90:10
4	formic acid	76	88:12	86:14
5	acetic acid	43	90:10	77:23
6	(<i>S</i>)-mandelic acid	89	90:10	87:13
7	(<i>R</i>)-mandelic acid	89	90:10	86:14
8	oxalic acid	n.r.	–	–
9	TFA	n.r.	–	–

[a] Determined after purification by flash chromatography. [b] Determined by ^1H NMR spectroscopy from the crude product. [c] Determined by HPLC with a chiral stationary phase.

The reaction was also carried out at 3 °C to examine the effect of low temperature on stereoselection by the organocatalyst. However, stereoselectivities remained unchanged. Thus, ambient temperature was deemed most convenient.

To establish the scope of the reaction, cyclohexanone was added to several substituted β -nitrostyrenes (Table 4). The Michael products were obtained with excellent yields of 85–99 %, whereas diastereomeric ratios varied from 85:15 to 93:7, and enantioselectivities from 65:35 to 95:5.

With the exception of acetone, other ketones failed to react in the Michael addition reaction. Although acetone gave the Michael product in 99 % yield, the product was almost racemic (Table 4, Entry 12). Cyclopentanone, cycloheptanone, and acetophenone either gave no reaction or proceeded in very low yields (Table 4, Entries 9, 10, 13, and 14).

With these observations, catalyst (*S*)-**7** was next employed in the asymmetric Michael reaction of 1,4-cyclohexanedione monoethylene acetal and β -nitrostyrene to give excellent results both in terms of yield and stereoselectivity (Table 4, Entry 11).

To the best of our knowledge, presently there is only one cascade reaction that uses CILs. This cascade reaction was reported by Zlotin and co-workers and consists of an aza-Michael

Table 4. Scope of the asymmetric Michael reaction.

Entry	R ¹	R ²	R ³	Yield [%] ^[a]	<i>dr</i> (<i>syn/anti</i>) ^[b]	<i>er</i> (<i>syn</i>) ^[c]
1		-(CH ₂) ₄ -	2-Cl-C ₆ H ₄	97	93:7	94:6
2		-(CH ₂) ₄ -	2-MeO-C ₆ H ₄	99	94:6	92:8
3		-(CH ₂) ₄ -	2-Br-C ₆ H ₄	99	93:7	89:11
4		-(CH ₂) ₄ -	4-F-C ₆ H ₄	94	85:15	95:5
5		-(CH ₂) ₄ -	4-MeO-C ₆ H ₄	92	91:9	84:16
6		-(CH ₂) ₄ -	4-Cl-C ₆ H ₄	96	91:9	90:10
7		-(CH ₂) ₄ -	4-BnO-C ₆ H ₄	85	88:12	65:35
8		-(CH ₂) ₄ -	4-Me-C ₆ H ₄	95	89:11	91:9
9		-(CH ₂) ₃ -	C ₆ H ₅	n/r	-	-
10		-(CH ₂) ₅ -	C ₆ H ₅	n/r	-	-
11 ^[d]		-(CH ₂) ₂ C[O(CH ₂) ₂ O]CH ₂ -	C ₆ H ₅	85	88:12 ^[e]	90:10
12	Me	H	C ₆ H ₅	99	-	55:45
13	Et	Me	C ₆ H ₅	n/r	-	-
14	Ph	H	C ₆ H ₅	n/r	-	-

[a] Determined after purification by flash chromatography. [b] Determined by ¹H NMR spectroscopy from the crude product. [c] Determined by HPLC with a chiral stationary phase. [d] Reaction performed with ketone (2 equiv.) and CH₂Cl₂ (0.1 mL) to dissolve the solid reagents. [e] Determined by HPLC with a chiral stationary phase.

addition followed by intramolecular acetalization reaction during the stereoselective preparation of 3-aryl-5-hydroxyisoxazolines.^[9]

Motivated by the high stereoselectivity attained with our CIL in the asymmetric Michael addition reaction with cyclohexanone substrates, we decided to expand its application in a cascade reaction, in particular in the Michael-Aldol cascade reaction organocatalyzed by *N*-(pyrrolidin-2-ylmethyl)trifluoromethanesulfonamide previously reported by Tang et al.^[10] This cascade reaction gives rise to bicyclic compounds that contain up to four stereocenters through a formal [3+3] intramolecular annulation.

To this end, we carried out an evaluation of the catalyst and *p*-NBA additive loads, as well as the amount of cyclohexanone, to find that the desired cascade reaction proceeds efficiently with 10 mol-% of CIL (*S*)-**7**, 10 mol-% *p*-NBA and 6 equiv. of cyclohexanone (Table 5, Entry 1). A yield of 50% of the main bicyclic product was achieved in relative and absolute configura-

tions that proved to be similar to those assigned by Tang and co-workers to their product. In particular, ¹H and ¹³C NMR spectra are identical and the optical rotation is of the same sign. Furthermore, analysis of HPLC chromatograms corroborated the assignment, and indicated a 91:9 enantiomeric ratio. The major bicyclic product was accompanied by four minor stereoisomers (combined yield 14%) and by the aldol product that is generated in the first step of the cascade reaction (yield 16%). In contrast to the report of Tang et al., we did not observe any Diels-Alder by-product. It is worth noting that only 6 equiv. of cyclohexanone were required in the present work instead of the 48 equiv. employed by Tang et al. Furthermore, our reaction employs 10 mol-% of organocatalyst and additive relative to the 20 mol-% used with Tang's organocatalyst.

Interestingly, the major bicyclic product is structurally similar to the tropane alkaloids that are important compounds used as drugs (Figure 1, atropine and scopolamine) or narcotics (Figure 1, cocaine and ecgonine).

Table 5. Optimization of reaction conditions for the Michael-intramolecular aldol cascade reaction.

Entry	CIL (<i>S</i>)- 7 and <i>p</i> -NBA [mol-%]	Ketone [equiv.]	Yield of 10 [%] ^[a]	<i>er</i> ^[b]
1	10	6	50	91:9
2	20	6	52	89:11
3	20	10	50	88:12

[a] Determined after purification by flash chromatography. [b] Determined by HPLC with a chiral stationary phase.

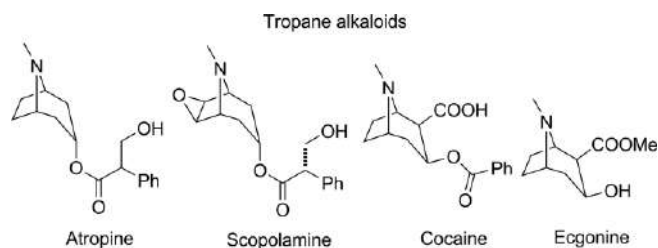
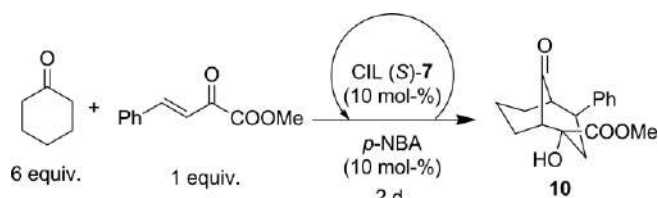


Figure 1. Representative tropane alkaloids structurally related to the major cascade product reported herein.

We anticipated that CIL (*S*)-**7** could be recovered and reused, so this catalyst was precipitated once the reaction was complete by the addition of diethyl ether and separated by decantation. Upon exposure to a new load of substrate and *p*-NBA additive the enantioselectivity of the reaction was maintained (Table 6), but the reaction yield decreased significantly.

Table 6. Evaluation of chiral ionic liquid recyclability in the asymmetric Michael/intramolecular aldol cascade reaction.

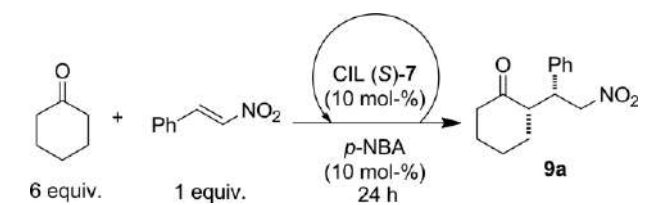


Cycle	Yield [%] ^[a]	<i>er</i> ^[b]
1	50	91:9
2	21	91:9
3	10	90:10

[a] Determined after purification by flash chromatography. [b] Determined by HPLC with a chiral stationary phase.

The catalyst recyclability was also examined in the model Michael addition reaction. Similarly, the stereoselectivity of the product is maintained, but the reaction yield decreases in subsequent cycles (Table 7).

Table 7. Evaluation of chiral ionic-liquid recyclability in the model asymmetric Michael reaction.



Cycle	Yield [%] ^[a]	<i>dr</i> (<i>syn/anti</i>) ^[b]	<i>er</i> (<i>syn</i>) ^[c]
1	93	91:9	90:10
2	63	90:10	88:12
3	40	88:12	86:14

[a] Determined after purification by flash chromatography. [b] Determined by ¹H NMR spectroscopy from the crude product. [c] Determined by HPLC with a chiral stationary phase.

Seeking an explanation for the fast deactivation of catalyst (*S*)-**7** in recycling experiments, MS (TOF) spectra of both the

recovered catalyst (precipitated by diethyl ether addition to the crude reaction product) and the ethereal phase were acquired and analyzed (see Supporting Information). It was found that part of the catalyst dissolves in the diethyl ether phase and is lost in each cycle. This observation might be in line with the observations recorded in Table 2, Entries 10 and 11, which shows that as the catalyst load is diminished, the yield of product decreases, although the observed stereoselectivity of the process remains high.

Conclusions

New chiral imidazolium ILs (*S*)-**4**, (*S*)-**7**, and (*S*)-**8** were synthesized and tested in the asymmetric Michael addition reaction between cyclohexanone and several substituted β -nitrostyrenes to afford moderate to excellent yields and good to excellent stereoselectivities (Table 4, Entries 1–8). Importantly, for the first time a CIL was used as organocatalyst in an asymmetric Michael/intramolecular aldol cascade reaction and achieved good stereoselectivities although with moderate reaction yields. Reuse of the CIL catalyst was evaluated, and no loss in stereoselectivity was observed. Studies in other asymmetric cascade reactions are being conducted to expand the applicability of CILs as sustainable, enantioselective organocatalysts.^[11]

Experimental Section

Benzyl (S)-2-[(2-Bromoacetamido)methyl]pyrrolidine-1-carboxylate [(S)-2]: In a 100 mL round-bottomed flask with a magnetic stirrer and an addition funnel were placed (*S*)-prolinamine (4.637 g, 19.79 mmol) and triethylamine (3.00 mL, 21.7 mmol) and dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL). Then bromoacetyl bromide (1.90 mL, 21.7 mmol) dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) was added to the addition funnel. The flask was submerged in an ice bath, and the reagent in the funnel was added dropwise. After that, the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. Finally, the solvent was removed under vacuum, and the product was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 1:1). Compound (*S*)-**2** was obtained as a viscous yellow liquid, 5.30 g (14.97 mmol, 76 % yield). ¹H NMR (399.78 MHz, [D₆]DMSO, 120 °C): δ = 7.37–7.25 (m, 5 H, Ar), 5.08 (br. s, 2 H, N-CH₂-Ph), 3.98 (br. s, 2 H, Br-CH₂-CO), 3.97 (br. s, 1 H, NH), 3.81 (m, 1 H, N-CH-CH₂), 3.43–3.20 (m, 4 H, N-CH₂-CH and N-CH₂-CH₂), 1.91–1.72 (m, 4 H, CH₂-CH₂) ppm. ¹³C NMR (100.52 MHz, [D₆]DMSO, 120 °C): δ = 172.6, 155.0, 137.8, 128.8, 128.1, 127.9, 66.5, 62.2, 57.5, 47.0, 41.8, 28.9, 23.4 ppm. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3298, 2952, 2880, 1659, 1536, 1409, 1358 cm⁻¹. HRMS (TOF): calcd. for C₁₅H₂₀O₃N₂Br⁺ 355.0652, found 355.0655. [α]_D²⁵ = –46.69 (*c* = 1.037, MeOH).

(S)-3-(2-[[1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]methylamino]-2-oxoethyl)-1-methyl-1H-imidazol-3-ium Bromide [(S)-3]: In a 50 mL round-bottomed flask with a magnetic stirrer, bromoamide (*S*)-**2** (5.538 g, 15.59 mmol) was dissolved in EtOAc (30 mL). 1-Methylimidazole (1.50 mL, 18.7 mmol) was then added, and the reaction mixture was allowed to react with vigorous stirring at ambient temperature for 18 h. The crude product (yellow viscous precipitate) was decanted and washed with EtOAc (3 \times 2 mL) to remove the excess of 1-methylimidazole. The product was dissolved in MeOH (4 mL) and then precipitated with Et₂O (40 mL). The heterogeneous mixture was left standing for 90 min to assure complete precipitation. The upper layer was removed and the pure product was dried

under vacuum. Compound (S)-**3** was isolated as a highly hygroscopic creamy solid, 6.688 g (15.29 mmol, 98 % yield). M.p. 63–66 °C. ¹H NMR (399.78 MHz, [D₆]DMSO, 120 °C): δ = 8.98 (br. s, 1 H, N-CH-N), 8.15 (br. s, 1 H, NHCO), 7.58 (m, 1 H, N-CH-CH-N⁺), 7.56 (br. s, 1 H, *N-CH-CH-N), 7.36–7.26 (m, 5 H, Ar), 5.07 (br. s, 2 H, CH₂-Ph), 4.93 (br. s, 2 H, N-CH₂-CO), 3.96–3.91 (m, 1 H, N-CH-CH₂), 3.88 (br. s, 3 H, N-CH₃), 3.43–3.29 (m, 4 H, N-CH₂-CH and N-CH₂-CH₂), 1.94–1.71 (m, 4 H, CH₂-CH₂) ppm. ¹³C NMR (100.52 MHz, [D₆]DMSO, 120 °C): δ = 165.6, 155.2, 138.2, 137.7, 128.9, 128.2, 127.9, 124.1, 123.7, 66.6, 57.3, 51.5, 47.0, 42.4, 36.4, 28.8, 23.4 ppm. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3206, 3062, 2878, 1681, 1563, 1412, 1358 cm⁻¹. HRMS (TOF): calcd. for C₁₉H₂₅N₄O₃ 357.1921, found 357.1924. [α]_D²⁵ = -14.48 (c = 1.05, MeOH).

General Metathesis Method. Preparation of Compounds (S)-5 and (S)-6 from (S)-3: In a 50 mL round-bottomed flask with a magnetic stirrer, imidazolium salt (S)-**3** (1.0 g, 2.287 mmol) was placed and dissolved in water (23 mL). The appropriate salt (KPF₆ or Tf₂NLI; 1.1 equiv.) was added to the resulting solution, and the reaction mixture turned cloudy. The reaction mixture was vigorously stirred for 4 h. The upper layer was decanted and the precipitated product was washed with water (2 × 10 mL). Finally, the product was dried in vacuo. No further purification process was required.

(S)-3-(2-([1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]methylamino)-2-oxoethyl)-1-methyl-1H-imidazol-3-ium Hexafluorophosphate(V) [(S)-5]: The general procedure was applied to afford (S)-**5** as a white solid, 0.968 g (1.92 mmol, 84 % yield). M.p. 51–55 °C. ¹H NMR (399.78 MHz, [D₆]DMSO, 120 °C): δ = 8.97 (br. s, 1 H, N-CH-N), 8.10 (br. s, 1 H, NHCO), 7.60 (t, J = 3.4, J = 1.8 Hz, 1 H, *N-CH-CH-N), 7.57 (t, J = 3.4, J = 1.8 Hz, 1 H, N-CH-CH-N⁺), 7.37–7.25 (m, 5 H, Ar), 5.10 (d, J = 1.58 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.90 (br. s, 2 H, N-CH₂-CO), 3.98–3.91 (m, 1 H, N-CH-CH₂), 3.90 (br. s, 3 H, N-CH₃), 3.47–3.30 (m, 3 H, N-CH₂-CH and N-CHH-CH₂), 3.30–3.19 (m, 1 H, N-CHH-CH₂), 1.95–1.71 (m, 4 H, CH₂-CH₂) ppm. ¹³C NMR (100.52 MHz, [D₆]DMSO, 120 °C): δ = 165.5, 155.1, 138.3, 137.8, 128.9, 128.2, 127.9, 124.2, 123.7, 66.6, 57.4, 51.5, 47.0, 42.4, 36.4, 28.8, 23.4 ppm. ³¹P NMR (161.83 MHz, [D₆]DMSO, 120 °C): δ = -142.7 (J_{P-F} = 710.8 Hz) ppm. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 1674, 1544, 1415, 1360, 1343, 1178, 1107 cm⁻¹. C₁₉H₂₅F₆N₄O₃P (502.39): calcd. C 45.42, H 5.02, N 11.15; found C 45.39, H 4.76, N 10.91. HRMS (TOF): calcd. for C₁₉H₂₅N₄O₃⁺ 357.1921, found 357.1919; calcd. for PF₆⁻ 144.9647, found 144.9647. [α]_D²⁵ = -13.56 (c = 1.01, MeOH).

(S)-3-(2-([1-(Benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl]methylamino)-2-oxoethyl)-1-methyl-1H-imidazol-3-ium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide [(S)-6]: The general procedure was applied to afford (S)-**6** as an amber viscous liquid, 1.297 g (2.03 mmol, 89 % yield). ¹H NMR (399.78 MHz, [D₆]DMSO, 120 °C): δ = 8.99 (br. s, 1 H, N-CH-N), 8.11 (br. s, 1 H, NHCO), 7.61 (t, J = 3.39, J = 1.81 Hz, 1 H, *N-CH-CH-N), 7.59 (t, J = 3.4, J = 1.8 Hz, 1 H, N-CH-CH-N⁺), 7.36–7.25 (m, 5 H, Ar), 5.10 (d, J = 1.6 Hz, 2 H, CH₂Ph), 4.91 (br. s, 2 H, N-CH₂-CO), 3.95–3.91 (m, 1 H, N-CH-CH₂), 3.90 (br. s, 3 H, N-CH₃), 3.48–3.31 (m, 3 H, N-CH₂-CH and N-CHH-CH₂), 3.31–3.20 (m, 1 H, N-CHH-CH₂), 1.95–1.70 (m, 4 H, CH₂-CH₂) ppm. ¹³C NMR (100.52 MHz, [D₆]DMSO, 120 °C): δ = 165.4, 155.0, 138.4, 137.8, 128.8, 128.2, 127.9, 124.2, 123.7, 66.6, 57.4, 51.5, 47.0, 41.3, 36.4, 28.9, 23.4 ppm. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 1681, 1592, 1416, 1346, 1177, 1133 cm⁻¹. HRMS (TOF): calcd. for C₁₉H₂₅N₄O₃⁺ 357.1921, found 357.1927; calcd. for C₂F₆NO₄S₂⁻ 279.9178, found 279.9182. [α]_D²⁵ = -12.7 (c = 0.393, MeOH).

General Method for the Hydrogenolysis Reaction. Preparation of Compounds (S)-4, (S)-7, and (S)-8: In a 25 mL round-bottomed flask with a magnetic stirrer, substrate (S)-**3**, (S)-**5**, or (S)-**6** (1 mmol) was dissolved in MeOH (10 mL) before the addition of Pd/C (10 wt-%). The reaction flask was sealed with a septum, purged with H₂, and the mixture allowed to react at ambient temperature with vig-

orous stirring under H₂ for 24 h. The heterogeneous mixture was filtered through Celite to remove the Pd/C catalyst, and the solvent was removed under vacuum.

(S)-1-Methyl-3-[2-oxo-2-(pyrrolidin-2-ylmethylamino)ethyl]-1H-imidazol-3-ium Bromide [(S)-4]: The general procedure for hydrogenolysis was applied to afford (S)-**4** as a highly hygroscopic yellow syrup, 0.299 g (0.99 mmol, 99 % yield). ¹H NMR (500.16 MHz, [D₆]DMSO): δ = 9.09 (br. s, 1 H, N-CH-N), 8.57 (br. s, 1 H, NHCO), 7.67 (br. s, 2 H, N-CH-CH-N), 4.97 (br. s, 2 H, N-CH₂-CO), 3.85 (s, 3 H, N-CH₃), 3.45 (br. s, 1 H, NH), 3.11 (m, 1 H, N-CH-CH₂), 3.11–3.05 (m, 2 H, CH-CH₂-CO), 2.85–2.70 (m, 2 H, N-CH₂-CH₂), 1.81–1.54 (m, 3 H, CHHCH₂), 1.36–1.23 (m, 1 H, CHHCH₂) ppm. ¹³C NMR (125.76 MHz, [D₆]DMSO): δ = 165.5, 138.2, 124.2, 123.5, 57.9, 51.1, 46.1, 43.9, 36.3, 29.2, 25.2 ppm. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3404, 3222, 3149, 3062, 2949, 2870, 1681, 1563, 1410, 1172 cm⁻¹. HRMS (TOF): calcd. for C₁₁H₁₉N₄O⁺ 233.1553; found 233.1550. [α]_D²⁵ = -6.34 (c = 1.467, MeOH).

(S)-1-Methyl-3-[2-oxo-2-(pyrrolidin-2-ylmethylamino)ethyl]-1H-imidazol-3-ium Hexafluorophosphate(V) [(S)-7]: The general procedure for hydrogenolysis was applied to afford (S)-**7** as a slightly yellow waxy solid, 0.342 g (0.93 mmol, 93 % yield). M.p. 58–61 °C. ¹H NMR (399.78 MHz, [D₆]DMSO): δ = 9.05 (br. s, 1 H, N-CH-N), 8.55 (br. s, 1 H, NHCO), 7.65 (br. s, 2 H, N-CH-CH-N), 4.96 (br. s, 2 H, N-CH₂-CO), 3.87 (s, 3 H, N-CH₃), 3.45 (br. s, 1 H, NH), 3.18–3.00 (m, 3 H, N-CH-CH₂ and CH-CH₂-CO), 2.90–2.70 (m, 2 H, N-CH₂-CH₂), 1.86–1.56 (m, 3 H, CHHCH₂), 1.40–1.24 (m, 1 H, CHHCH₂) ppm. ¹³C NMR (100.52 MHz, [D₆]DMSO): δ = 165.48, 138.24, 124.29, 123.52, 57.91, 51.06, 46.19, 44.09, 36.31, 29.30, 25.34 ppm. ³¹P NMR (161.83 MHz, [D₆]DMSO): δ = -143.00 (J_{P-F} = 710.8 Hz) ppm. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3419, 3169, 2965, 2875, 1678, 1567, 1429, 1364, 1260, 1178 cm⁻¹. HRMS (TOF): calcd. for C₁₁H₁₉ON₄⁺ 223.1553, found 223.1554; calcd. for PF₆⁻ 144.9647, found 144.9647. [α]_D²⁵ = -5.00 (c = 1.60, MeOH).

(S)-1-Methyl-3-[2-oxo-2-(pyrrolidin-2-ylmethylamino)ethyl]-1H-imidazol-3-ium Bis(trifluoromethylsulfonyl)amide [(S)-8]: The general procedure for hydrogenolysis was applied to afford (S)-**8** as an amber viscous syrup, 0.493 g (0.98 mmol, 98 % yield). ¹H NMR (399.78 MHz, [D₆]DMSO): δ = 9.02 (br. s, 1 H, N-CH-N), 8.39 (br. s, 1 H, NHCO), 7.64 (br. s, 2 H, N-CH-CH-N⁺), 4.92 (br. s, 2 H, N-CH₂-CO), 3.84 (br. s, 3 H, N-CH₃), 3.23 (m, 1 H, N-CH-CH₂), 3.13 (s, 1 H, CH₂-NH-CH), 3.10–2.98 (m, 2 H, CH-CH₂-CO), 2.85–2.68 (m, 2 H, N-CH₂-CH₂), 1.94–1.53 (m, 3 H, CHHCH₂), 1.32–1.21 (m, 1 H, CHHCH₂) ppm. ¹³C NMR (100.52 MHz, [D₆]DMSO): δ = 165.4, 138.2, 124.3, 123.5, 121.3, 118.7, 57.8, 51.0, 46.3, 44.4, 36.3, 29.4, 25.5 ppm. IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3382, 3126, 2964, 1667, 1570, 1423, 1346, 1176, 1133, 1052 cm⁻¹. HRMS (TOF): calcd. for C₁₁H₁₉N₄O⁺ 223.1553, found 223.1554; calcd. for C₂F₆NO₄S₂⁻ 279.9178, found 279.9176. [α]_D²⁵ = -8.50 (c = 0.4, MeOH).

General Procedure for the Asymmetric Michael Addition Reaction: In a small vial, CIL (0.05 mmol), *p*-NBA (8.3 mg, 0.05 mmol), β-nitrostyrene (0.5 mmol), and ketone (3.0 mmol) were placed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h or until TLC showed no presence of β-nitrostyrene. Subsequently, the reaction mixture was washed with diethyl ether (3 × 1 mL), and the precipitated CIL was subjected to the next reaction cycle by means of the addition of additive and substrates. The crude ethereal phase was subjected to flash chromatography with silica gel (hexane/EtOAc, 9:1 to 6:4) to afford the pure Michael products.

General Procedure for the Asymmetric Michael/Intramolecular Aldol Cascade Reaction: In a small vial, CIL (S)-**7** (18.4 mg, 0.05 mmol), *p*-NBA (8.3 mg, 0.05 mmol), benzylidenepyruvate (95 mg, 0.5 mmol), and cyclohexanone (0.31 mL, 3.0 mmol) were placed. The reaction mixture was stirred at room temperature for

48 h. Subsequently, the reaction mixture was washed with diethyl ether (3 × 1 mL), and the precipitated CIL was subjected to the next reaction cycle by means of the addition of additive and substrates. The crude ethereal phase was subjected to column chromatography with silica gel (hexane/EtOAc, 9:1 to 1:1) to afford the pure cascade product and by-products.

Acknowledgments

We are indebted to CONACYT for financial support via grant 220945. A. O.-Z. thanks CONACYT for scholarship 283367. We also thank Teresa Cortez-Picasso for her assistance in the acquisition of NMR spectra.

Keywords: Synthetic methods · Ionic liquids · Imidazolium salts · Michael addition · Domino reactions · Asymmetric catalysis

- [1] For salient applications of imidazolium-type ionic liquids in synthesis, see: a) L. M. Ramos, B. C. Guido, C. C. Nobrega, J. R. Corrêa, R. G. Silva, H. C. B. de Oliveira, A. F. Gomes, F. C. Gozzo, B. A. D. Neto, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4156–4168; b) S. Kumar, S. K. Dixit, S. K. Awasthi, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3802–3804; c) T. Kühn, M. Chen, K. Teichmann, A. Stark, D. Imhof, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3658–3662; d) S. Majumdar, J. De, A. Pal, I. Ghosh, R. K. Nath, S. Chowdhury, D. Roy, D. K. Maiti, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 24681–24686; e) S. Majumdar, J. De, A. Chakraborty, D. Roy, D. K. Maiti, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3200–3205.
- [2] For examples, see: a) B. R. Buckley, *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2013**, *109*, 189–206; b) J. Alemán, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774–793; c) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189; d) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232; e) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590.
- [3] For applications of chiral ionic liquids in organocatalysis, see: a) X. Zheng, Y.-B. Qian, Y. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 515–522; b) X. Ding, W. Tang, C. Zhu, Y. Cheng, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 108–112; c) Z.-L. Shen, K. K. Goh, C. H. A. Wong, W.-Y. Loo, Y.-S. Yang, J. Lu, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5856–5858; d) A. S. Kucherenko, V. V. Gerasimchuk, V. G. Lisnyak, Y. V. Nelyubina, S. G. Zlotin, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5649–6554; e) V. G. Lisnyak, A. S. Kucherenko, E. F. Valeev, S. G. Zlotin, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9570–9577; f) M. Lombardo, S. Easwar, F. Pasi, C. Trombini, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 276–282.
- [4] For representative examples of Michael reactions organocatalyzed by chiral ionic liquids derived from (S)-proline, see: a) S. Luo, L. Zhang, X. Mi, Y. Qiao, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9350–9352; b) B. Ni, Q. Zhang, K. Dhungana, A. D. Headley, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1037–1040; c) O. V. Maltsev, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5134–5137; d) B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Green Chem.* **2007**, *9*, 737–739; e) S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J.-P. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093–3097; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3165; for recent reviews, see: f) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237–294; g) C. M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390–2431; h) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253–281.
- [5] a) O. V. Maltsev, A. S. Kucherenko, I. P. Beletskaya, V. A. Tartakovsky, S. G. Zlotin, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2927–2933; b) O. V. Maltsev, I. P. Beletskaya, S. G. Zlotin, *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 1067–1113.
- [6] For recent examples of cascade reactions that are initiated with a Michael addition, see: a) A. Raja, B.-H. Hong, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5756–5759; b) M. Tsakos, M. R. J. Elsegood, C. G. Kokotos, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2219–2221; c) X. Li, S. Wang, T. Li, J. Li, H. Li, W. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5634–5637; d) S. Gouedranche, W. Raimondi, X. Bugaut, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez, *Synthesis* **2013**, *45*, 1909–1930.
- [7] A. Vega-Peñalozza, O. Sánchez-Antonio, M. Escudero-Casao, G. Tasnádi, F. Fülöp, E. Juaristi, *Synthesis* **2013**, *45*, 2458–2468.
- [8] C. G. Ávila-Ortiz, M. López-Ortiz, A. Vega-Peñalozza, I. Regla, E. Juaristi, *Asymmetry Catal.* **2015**, *2*, 37–44.
- [9] O. V. Maltsev, A. S. Kucherenko, A. L. Chimishkyan, S. G. Zlotin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2659–2670.
- [10] C.-L. Cao, Y.-B. Kang, Y. Tang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4151–4154.
- [11] J. G. Hernández, E. Juaristi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5396–5409.

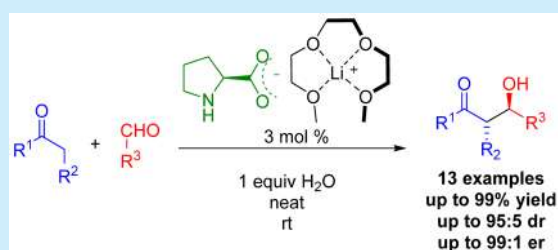
Received: January 27, 2017

Improving the Catalytic Performance of (*S*)-Proline as Organocatalyst in Asymmetric Aldol Reactions in the Presence of Solvate Ionic Liquids: Involvement of a Supramolecular Aggregate

Arturo Obregón-Zúñiga,[†] Mario Milán,[†] and Eusebio Juaristi^{*,†,‡,§}[†]Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Av. IPN 2508, 07360 Ciudad de México, México[‡]El Colegio Nacional, Luis González Obregón 23, Centro Histórico, 06020 Ciudad de México, México

Supporting Information

ABSTRACT: For the first time, a highly efficient and stereoselective asymmetric aldol reaction employing (*S*)-proline in the presence of solvate ionic liquids is reported. The reaction seems to proceed via a supramolecular aggregate of (*S*)-proline, the solvate ionic liquid, and water, affording high yields and excellent stereoselectivities with low catalyst loadings.



Since its application in the asymmetric aldol reaction, (*S*)-proline has been widely used as a chiral organocatalyst and has become a salient successful example in the field of asymmetric organocatalysis, being a natural, simple, and inexpensive molecule.¹ Nevertheless, (*S*)-proline presents several limitations associated with its poor solubility in most organic solvents. In order to overcome this drawback, one strategy utilizes cocatalysts or additives to improve the efficiency of (*S*)-proline.²

In this context, ionic liquids, which are organic salts with melting points below 100 °C, have also been used as an alternative solvent in (*S*)-proline organocatalyzed reactions, including the asymmetric aldol reaction, in order to facilitate the dissolution and recovery of the catalyst.³

A novel type of ionic liquid corresponds to *solvate ionic liquids* (SILs), which consist of equimolar mixtures of alkaline metal salts and glymes, which give rise to complexes presenting strong coordination of the alkaline cation, usually lithium, by the glyme.⁴ In particular, Watanabe et al. developed several SILs and used them mainly as electrolytes for batteries. SILs exhibit the advantage of being easily prepared by simple dissolution of the metal salt in the glyme of choice.⁵

Very recently, a report by Henderson and co-workers described the use of SILs as solvent for electrocyclic organic reactions,⁶ opening the field to the application of these molecules in organic transformations. Inspired by this work, we decided to explore the use of SILs as cocatalysts in the asymmetric aldol reaction catalyzed by (*S*)-proline.

Accordingly, four lithium SILs were prepared by mixing equimolar amounts of lithium perchlorate (LiClO₄) or lithium bis(trifluoromethanesulfonimide) (LiNTf₂) and triglyme (G3) or tetraglyme (G4). In this manner SILs G3NTf₂, G3ClO₄, G4NTf₂, and G4ClO₄ were obtained and evaluated in the present study (Figure 1).

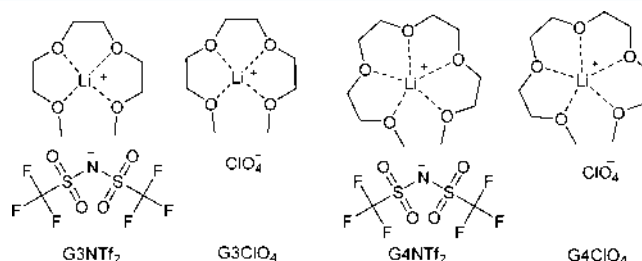


Figure 1. Structure of the solvate ionic liquids employed in this work.

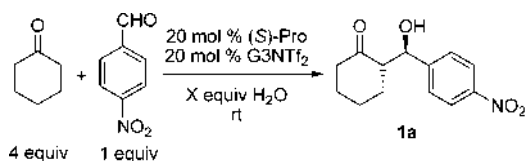
An equimolar mixture of SIL G3NTf₂ and (*S*)-proline was tested in the asymmetric aldol reaction between cyclohexanone and *p*-nitrobenzaldehyde. Initial experiments examined the effect of water as an additive, demonstrating that the use of 1 equiv of water led to the highest yields and stereoselectivities (Table 1, entry 3), while larger amounts of water caused the reaction to become sluggish (Table 1, entries 4–6).

If a 1:1 ratio of (*S*)-proline and SIL G3NTf₂ is maintained, the efficiency of the catalytic system was preserved down to 3 mol % (entry 5 in Table 2).

On the other hand, it was observed that SILs with perchlorate anions (G3ClO₄ and G4ClO₄) afforded lower yields of the aldol products relative to their NTf₂ analogs (compare entries 1 and 3 with entries 2 and 4 in Table 3). Relative to ClO₄⁻, Tf₂N⁻ is a weaker coordinating anion toward Li⁺,⁷ which apparently facilitates an effective interaction of Tf₂N⁻ and the Li⁺-glyme cation with (*S*)-proline. Yet, SILs derived from tetraglyme gave lower stereoselectivities when

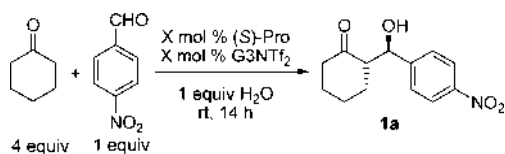
Received: January 14, 2017

Published: February 15, 2017

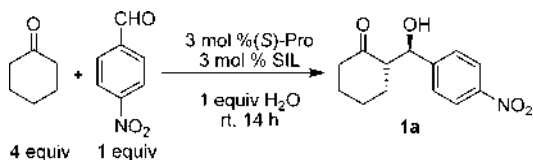
Table 1. Determination of the Optimum Amount of Water As Additive in the Model Aldol Reaction

entry	H ₂ O equiv	time (h)	yield (%) ^a	dr (<i>anti/syn</i>) ^b	er (<i>anti</i>) ^c
1	0.5	16	97	89:11	97:3
2	0.7	16	92	91:9	98:2
3	1	16	92	93:7	98:2
4	2	72	90	85:15	97:3
5	4	72	89	82:18	97:3
6	8	72	80	90:10	97:3

^aDetermined after purification by flash chromatography. ^bDetermined by ¹H NMR from the crude reaction. ^cDetermined by HPLC with chiral stationary phase.

Table 2. Optimization of the Amount of (S)-Proline and SIL in the Asymmetric Aldol Reaction

entry	mol % of (S)-proline and SIL	yield (%)	dr (<i>anti/syn</i>)	er (<i>anti</i>)
1	30	92	93:7	98:2
2	20	92	93:7	98:2
3	10	95	93:7	97:3
4	5	90	94:6	98:2
5	3	92	94:6	98:2
6	1.5	64	89:11	95:5

Table 3. Evaluation of Various SILs and Blanks in the Model Aldol Reaction

entry	SIL	yield (%) ^a	dr (<i>anti/syn</i>) ^b	er (<i>anti</i>) ^c
1	G3NTf ₂	94	94:6	98:2
2	G3ClO ₄	84	93:7	98:2
3	G4NTf ₂	96	90:10	96:4
4	G4ClO ₄	87	89:11	94:6
5 ^d	—	18	64:36	88:12
6	—	67	82:18	92:8

^aDetermined after purification by flash chromatography. ^bDetermined by ¹H NMR from the crude reaction. ^cDetermined by HPLC with chiral stationary phase. ^dNo water was added, 24 h of reaction.

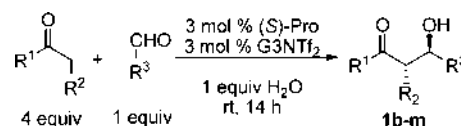
compared with SILs obtained from triglyme (compare entries 3 and 4 with entries 1 and 2, respectively, in Table 3).

To confirm the essential role of the SIL and water in the reaction, the model reaction was run in their absence (Table 3, entry 5). The obtained low yield and stereoselectivity are comparable to those obtained by Barbas and co-workers in their pioneering work with (S)-proline in water solvent.⁸ By the same token, when the reaction was carried out in the presence

of water but in the absence of SIL (Table 3, entry 6), a lower yield and lower stereoselectivity were observed (compared with entry 1, Table 3).

We then examined the efficiency of the catalytic system when conducting the reaction at 3 °C instead of ambient temperature. It was found that the dr increased to 98:2, to be compared with dr = 94:6 observed at ambient temperature. However, the reaction time had to be increased to 48 h. Nevertheless, the stereochemical integrity of the aldol adducts is not eroded in longer, 2–3 days reactions.⁹

Finally, different ketones and aldehydes were screened (Table 4). As it can be appreciated, in terms of yield and

Table 4. Screening of Substrates To Evaluate the Scope of the Reaction with Aromatic Aldehydes

entry	R ¹	R ²	R ³	yield (%)	dr (<i>anti/syn</i>)	er (<i>anti</i>)
1	-(CH ₂) ₄ -	4-CN-Ph	4	94	94:6	99:1
2	-(CH ₂) ₄ -	3-NO ₂ -Ph	3	89	96:4	99:1
3	-(CH ₂) ₄ -	2-Cl-Ph	2	70	96:4	96:4
4	-(CH ₂) ₄ -	4-Br-Ph	4	73	93:7	98:2
5	-(CH ₂) ₄ -	2-CF ₃ -Ph	2	30	94:6	95:5
6	-(CH ₂) ₄ -	2-MeO-Ph	2	49	92:8	97:3
7	-(CH ₂) ₄ -	Ph	1	36	92:8	97:3
8	-(CH ₂) ₄ -	4-Me-Ph	4	12	84:16	96:4
9	-(CH ₂) ₄ -	1-Naph	1	61	94:6	98:2
10	-(CH ₂) ₄ -	4-Ph-Ph	4	36	90:10	97:3
11	-(CH ₂) ₃ -	4-NO ₂ -Ph	4	92	44:56	92:8
12	Me	H	4-NO ₂ -Ph	84	—	74:26

stereoselectivity, the catalytic performance was excellent in most cases where cyclohexanone was used as a carbonyl substrate (Table 4, entries 1–10). However, in the case of cyclopentanone the diastereoselectivity was rather low (entry 11, Table 4). With acetone as the substrate, only moderate enantioselectivity was achieved (entry 12, Table 4).

We then sought to obtain information about the lithium's environment in the course of the reaction. This was achieved through the acquisition of ⁷Li NMR spectra under solvent-free conditions (Figure S1, Supporting Information). It was observed that while pure SIL showed an intense signal at 1.468 ppm (Figure S1a, Supporting Information), addition of an equimolar amount of (S)-proline gave rise to two signals at +0.443 and +0.281 ppm (Figure S1b, Supporting Information). The appearance of these signals suggests the formation of two distinct (perhaps diastereomeric, see below) coordination species between the SIL and (S)-proline. When water was added to this last mixture, also in an equimolar ratio, only the downfield signal (+0.443 ppm) was observed (Figure S1c, Supporting Information). When 1 equiv of cyclohexanone was added, the signal sharpened but did not suffer changes in its displacement (Figure S1d, Supporting Information), which suggests that the formation of the expected enamine does not affect the apparent coordination between proline and SIL. Finally, the ⁷Li NMR signal did not change after addition of benzaldehyde suggesting that interaction between the carboxylate group of the (S)-proline and the lithium of the SIL is maintained during the course of the reaction.

Seeking support for this hypothesis, infrared spectra were acquired and analyzed. (*S*)-Proline alone shows three intense bands in the region between 1700 to 1300 cm^{-1} (Figure S2a, Supporting Information). A peak at 1612 cm^{-1} corresponds to the stretching of the carbonyl group, while one at 1548 cm^{-1} is assigned to stretching of the ammonium group in proline,¹⁰ and the third peak at 1374 cm^{-1} corresponds to the OH in-plane deformation coupled to the C–O stretching vibration.¹⁰ When the SIL is mixed with (*S*)-proline, the IR spectrum shows a reduction in intensity of the band at 1548 cm^{-1} , possibly as a consequence of a hydrogen bond interaction. On the other hand, the band at 1374 cm^{-1} disappears and a new intense band at 1350 cm^{-1} appears (Figure S2b, Supporting Information), which may be associated with the S=O stretching of the Tf_2N^- anion.¹⁰ These changes indicate that an interaction takes place between (*S*)-proline and the SIL, which is in line with the ^7Li NMR spectra (see Figure S1b, Supporting Information). When 1 equiv of water was added, the band at 1548 cm^{-1} disappeared and the carbonyl band moved to 1633 cm^{-1} (Figure S2c, Supporting Information). The disappearance of the N–H signal supports the hypothesis that this group is involved in the formation of diastereomeric complexes, originated from coordination to either diastereotopic N–H, and giving rise to complexes between the ammonium group in protonated proline and the sulfonyl groups in the bis(trifluoromethanesulfonimide) anion. Finally, 1 equiv of concentrated hydrochloric acid was added resulting in the disappearance of the band at 1633 cm^{-1} , while a new band at 1731 cm^{-1} is formed (Figure S2d, Supporting Information). This implies that the carboxylate group is protonated as anticipated. Thus, both IR and ^7Li NMR spectra seem to support the existence of an interaction between the carboxylate group of proline and the coordinated lithium in the SIL, giving rise to a supramolecular aggregate.

To determine the structural arrangement of the reactive catalytic aggregate, Auxiliary Density Functional Theory (ADFT) calculations were carried out using the deMon2k software,¹¹ with PBE as the functional, DZVP as the base, and GEN-A2 as the auxiliary function. According to the calculations, the carboxylate group of the (*S*)-proline coordinates electrostatically with the lithium cation of the SIL, in apparent agreement with the ^7Li NMR experiments (see above), while the bis(trifluoromethanesulfonimide) anion (Tf_2N^-) interacts with the ammonium group of the pyrrolidine via hydrogen bonding (Figure 2), which is in line with the observation recorded from the IR spectrum in Figure S2b (Supporting Information).

The transition state of the reaction was also modeled, with the finding that water acts as a bridge between the carboxylate group of proline and the carbonyl group of the aldehyde in the transition state (Figure S3, Supporting Information). It is then apparent that the supramolecular ensemble works as a cooperative system, leading to the enantioselective aldol reaction by addition to the *Re* enantiotopic face of the carbonyl group.

These computational results are in agreement with the experimentally observed major aldol product and are in line with the calculations performed by Houk and List for the parent proline-catalyzed aldol reaction.¹² Indeed, rotation of the aldehyde so that enamine addition would take place on the *Si* rather than the *Re* face of the aromatic aldehyde, to afford the *syn* diastereoisomeric product, would result in severe steric hindrance with the SIL segment.

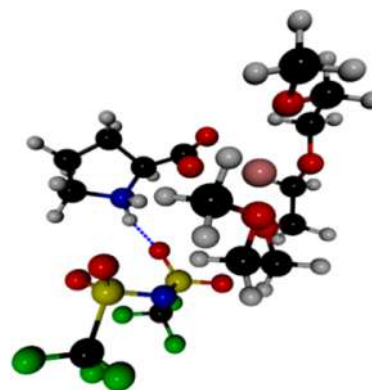


Figure 2. Optimized structure of the (*S*)-proline-G3NTf₂ catalyst by ADFT, showing the supramolecular aggregate.

In order to corroborate the generality of the observed improvement of the aldol reaction through the assistance of the SIL, a screening of the reaction of cyclohexanone with aldehydes of different reactivity was carried out. Three reaction conditions were employed: (1) reaction catalyzed by (*S*)-proline (3 mol %) under neat conditions; (2) reaction catalyzed by (*S*)-proline (3 mol %) together with a traditional ionic liquid (1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate (3 mol %)); (3) reaction catalyzed by equimolar amounts of (*S*)-proline and SIL G3NTf₂ (3 mol %) and water (1 equiv) additive (Table 5). It was found that reactions 1 and 2 afforded similarly moderate yields and diastereoselectivities. By contrast, substantially

Table 5. Aldol Reactions Carried out with Several Aldehydes of Different Reactivity and under Three Reaction Conditions

4 equiv 1 equiv

Cond. 1: (*S*)-proline 3 mol % neat
 Cond. 2: (*S*)-proline and BMImPF₆ 3 mol %
 Cond. 3: (*S*)-proline and G3NTf₂ 3 mol %, 1 equiv H₂O

group	R	cond.	yield (%) ^a	dr (<i>anti</i> / <i>syn</i>) ^b	er (<i>anti</i>) ^c
EWG	4-NO ₂ -Ph	1	18	64:36	88:12
	4-NO ₂ -Ph	2	27	58:42	93:7
	4-NO ₂ -Ph	3	94	94:6	98:2
	4-CN-Ph	1	20	50:50	68:32
	4-CN-Ph	2	11	50:50	85:15
	4-CN-Ph	3	94	94:6	98:2
Neutral	Ph	1	43	72:28	75:25
	Ph	2	30	69:31	58:42
	Ph	3	36	92:8	97:3
	1-Naph	1	17	71:29	76:24
	1-Naph	2	14	68:32	81:19
	1-Naph	3	61	94:6	98:2
EDG	4-Ph-Ph	1	19	66:34	78:22
	4-Ph-Ph	2	22	59:41	96:4
	4-Ph-Ph	3	36	90:10	97:3
	2-MeO-Ph	1	29	58:42	82:18
	2-MeO-Ph	2	20	52:48	91:9
	2-MeO-Ph	3	49	94:6	97:3

^aDetermined after purification by flash chromatography. ^bDetermined by ¹HNMR from the crude reaction. ^cDetermined by HPLC with chiral stationary phase.

improved results, especially in terms of stereoselectivity, were found in the presence of the SIL (conditions 3). Thus, the experimental observations show that the SIL is working through a different mechanism than the imidazolium ionic liquid. This improvement in stereoselectivity can be explained in terms of the calculated transition state presented in Figure S3 (Supporting Information).

One referee suggested the possibility that the high activity and selectivity observed in the reactions has to do with the carboxylic acid moiety of proline becoming more acidic by coordination with the Li center, thus favoring the formation of the enamine of cyclohexanone.¹³ In apparent agreement with this reasoning, a reaction with the (S)-proline-Li-SIL complex (prepared by dissolving the lithium carboxylate of (S)-proline in the glyme afforded an essentially racemic product. Nevertheless, our spectroscopic evidence, in particular the IR spectra, suggest that proline is present in the form of carboxylate throughout the reaction. Thus, according to this observation and our theoretical calculations the models proposed in Figures 2 and S3 (Supporting Information) seem to be more adequate.

In conclusion, we have demonstrated that the effectiveness of (S)-proline in the asymmetric aldol reaction, in terms of both reactivity and selectivity, can be significantly improved with the aid of solvate ionic liquids (SILs) and water as the additive. This effect seems to operate through the involvement of a supramolecular ensemble of these three molecules, held together by electrostatic interaction between the carboxylate group and the glyme-coordinated lithium, and with one molecule of water acting as a bridge to the carbonyl group of the aldehyde substrate.

■ ASSOCIATED CONTENT

■ Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: [10.1021/acs.orglett.7b00129](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00129).

Experimental procedures, NMR spectra, IR spectra and chromatograms, Figures S1, S2, and S3 (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: juaristi@relaq.mx.

ORCID

Eusebio Juaristi: [0000-0003-0936-7020](https://orcid.org/0000-0003-0936-7020)

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

Financial support from CONACYT, via grant 220945, is gratefully acknowledged. A.O.-Z. thanks CONACYT for PhD scholarship 283367. We also thank R. Delgado-Venegas (CINVESTAV) for his assistance in the theoretical calculations. Useful suggestions by Editor W. D. Lubell (Université de Montréal) are gratefully acknowledged.

■ REFERENCES

(1) For salient applications of (S)-proline that played an emblematic role in the "renaissance" of organocatalysis in asymmetric reactions, see: (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. (b) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F., III *J. Am.*

Chem. Soc. **2001**, *123*, S260. (c) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, *305*, 1752.

(2) For contributions in the use of cocatalysts together with (S)-proline in asymmetric aldol reactions, see: (a) El-Hamdouni, N.; Companyó, X.; Rios, R.; Moyano, A. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 1142. (b) Martínez-Castañeda, A.; Poladura, B.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3032.

(3) (a) Loh, T.-P.; Feng, L.-C.; Yang, H.-Y.; Yang, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8741. (b) Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3949. (c) Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Barbas, C. F., III *Synlett* **2003**, 1906. (d) Kotrusz, P.; Kmentová, L.; Gotov, B.; Toma, Š.; Solčániová, E. *Chem. Commun.* **2002**, 2510.

(4) For the synthesis and characterization of SILs, see: Mandai, T.; Yoshida, K.; Tsuzuki, S.; Nozawa, R.; Masu, H.; Ueno, K.; Dokko, K.; Watanabe, M. *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 1523.

(5) For a recent application of SILs as electrolytes in batteries, see: Li, Z.; Zhang, S.; Terada, S.; Ma, X.; Ikeda, K.; Kamei, Y.; Zhang, C.; Dokko, K.; Watanabe, M. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, *8*, 16053.

(6) Eyckens, D. J.; Champion, M. E.; Fox, B. L.; Yoganantharajah, P.; Gibert, Y.; Welton, T.; Henderson, L. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 913.

(7) Antonietti, S.; Dalla, V.; Duñach, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860.

(8) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734.

(9) Compare: Martínez-Castañeda, A.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10375.

(10) Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Tablas para la Determinación Estructural por Métodos Espectroscópicos*; Springer-Verlag Ibérica: Barcelona, 1998.

(11) Köster, A. M. et al. *deMon2k* (Version 3); deMon developers: Cinvestav, Mexico City, 2011.

(12) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.

(13) Compare: Xue, X.-S.; Yang, C.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1166.