



¿Estamos en el Camino Correcto de Imitar a la Naturaleza?

Alberto Medina Ortíz, Clarisa Villegas Gómez, David Cruz Cruz*

Departamento de Química, Universidad de Guanajuato. Col. Noria Alta S/N.

Guanajuato, Gto. 36050. México.

david.cruz@ugto.mx

Resumen

Durante años, la síntesis de arquitecturas moleculares quirales ha sido un área de estudio que ha atraído gran atención debido a las consecuencias que estas provocan en los organismos vivos. En el presente trabajo, se describen algunos aspectos operacionales de la organocatálisis, una de las ramas de la catálisis asimétrica que ha sido de gran interés durante los últimos años y la cual ha generado un sinnúmero de publicaciones desde su redescubrimiento a principios de siglo. Particularmente, en esta contribución se hace énfasis en la aminocatálisis, una de las áreas más representativas dentro de la organocatálisis.

Palabras clave: Quiralidad, Catálisis Asimétrica, Organocatálisis, Aminocatálisis.

Abstract

For years, the synthesis of chiral molecular architectures has been an area of study that has attracted attention because of the consequences they cause in living organisms. In this work, we describe some operational aspects of organocatalysis, one of the branches of asymmetric catalysis that has been of great interest in recent years and which has generated countless publications since its rediscovery at the beginning of the century. Particularly in this contribution, emphasis is placed on aminocatalysis, one of the most representative areas within the organocatalysis.

Keywords: Chirality, Asymmetric Catalysis, Organocatalysis, Aminocatalysis.



Introducción

La quiralidad, una propiedad netamente geométrica inherente a un sinnúmero de objetos, ha causado gran impacto desde el punto de vista molecular debido principalmente a que los receptores biológicos de los sistemas vivos son capaces de diferenciar estructuras estereoisoméricas y provocar una respuesta específica para cada una de ellas. En este contexto, el estudio de este tipo de propiedades a nivel molecular, así como la síntesis deliberada de compuestos quirales con estereoquímica definida, son temas que han adquirido gran interés dentro de la química orgánica moderna. Si bien, la naturaleza ha sido la fuente más poderosa de compuestos quirales, su uso como fármacos, aditivos alimenticios, agroquímicos, entre otros, ha sido limitado debido a los problemas asociados a su abundancia, aislamiento y caracterización. En este sentido, es de gran importancia generar este tipo de compuestos de manera sintética bajo estrategias asimétricas, es decir, a través de reacciones que conduzcan a la formación exclusiva o mayoritaria de

uno de todos los posibles productos estereoisoméricos.

Previamente, hemos reportado una introducción al estudio de la quiralidad, así como sus consecuencias a nivel molecular (Cruz Cruz, 2015). Así mismo, se ha hecho referencia a la obtención de compuestos enantioméricamente enriquecidos de forma sintética, a través de una de las metodologías actuales conocida como organocatálisis, la cual ha generado gran impacto durante los últimos años gracias a la forma simple y sencilla mediante la cual transcurren las reacciones orgánicas (Dalko, 2007; List, 2005; MacMillan, 2008). En este sentido, en el presente ensayo se describen algunos de los aspectos operacionales que han llevado a esta metodología a ser considerada como el tercer pilar de la catálisis asimétrica.

Catálisis

La catálisis se ha convertido en una parte vital de la síntesis química moderna, un aproximado del 90% de los productos químicos a la venta, se producen con al menos una etapa catalítica durante su proceso, esto significa un aumento



considerable en el uso y venta de catalizadores. El empleo de la catálisis provee una gran variedad de beneficios, incluyendo reducción de costos, ahorro de tiempo y la generación mínima de residuos. El incremento en el desarrollo de procesos amigables con el ambiente y sustentables, coloca a la catálisis en la cúspide de la tecnología para el desarrollo de química verde, de hecho, la catálisis representa uno de los doce principios de la química verde (Warner, 1998). A diferencia de las reacciones estequiométricas, las transformaciones catalíticas previenen la pérdida de materiales de partida e incrementan el rendimiento de los productos deseados, con un mayor ahorro de tiempo y energía. Por otro lado, la catálisis permite un diseño sintético inteligente, permitiendo rutas cortas hacia productos de gran valor.

La importancia de la catálisis a través de los años puede apreciarse rápidamente si observamos los Premios Nobel en Química de los últimos 50 años. Dichos premios incluyen los trabajos desarrollados por Ziegler y Natta sobre catálisis enfocada a la síntesis de polímeros (1963), el trabajo fundamental

de Wilkinson y Fischer sobre compuestos organometálicos (1973), las metodologías de hidrogenación y oxidación asimétrica desarrolladas por Knowles, Noyori y Sharpless (2001), el premio otorgado a Chauvin, Grubbs y Schrock por el desarrollo de la metátesis (2005) y el más reciente reconocimiento a Heck, Negishi y Suzuki por las reacciones “cross-coupling” (2010).

Catálisis Asimétrica

En el campo de la química orgánica el valor que adquiere un producto está directamente relacionado con su pureza. En este sentido, la necesidad de que moléculas quirales se encuentren presentes en solo uno de sus enantiómeros es de gran importancia, ya que si bien poseen las mismas propiedades físicas, éstos tienen la capacidad de reaccionar biológicamente diferente, debido a que los seres vivos son selectivos sobre que enantiómero reconocer (Trost, 1991).

Con la alta demanda de moléculas complejas, es muy fácil encontrar enlaces C-C que generan centros estereogénicos, por tal motivo las normas de seguridad son más rigurosas



tanto en rendimientos, excesos enantioméricos, minimización de gastos, disolventes, etc.

Durante los últimos años, se ha generado un gran avance en el desarrollo de metodologías para llevar a cabo estas transformaciones con buenos rendimientos y altas enantioselectividades. A pesar de que actualmente existen diversas estrategias para la síntesis de compuestos enantioméricamente enriquecidos o bien diferentes técnicas de separación de mezclas enantioméricas, hoy en día los métodos catalíticos se consideran como los mejores para la síntesis de compuestos enantioméricamente enriquecidos debido al ahorro atómico y económico que representa (Trost, 1991).

En términos generales, la catálisis asimétrica es el tipo de catálisis en la que un catalizador quirral conduce a la formación de un nuevo compuesto quirral, de tal manera que un estereoisómero en particular es favorecido. El incremento en la velocidad de una reacción, la transferencia de quiralidad de forma selectiva a un sitio reactivo, así como la

capacidad de ser reutilizados, son algunas de las propiedades que han llevado a este tipo de catalizadores a ocupar un lugar privilegiado dentro de la Síntesis Asimétrica.

La esencia de la estereoinducción mediante catálisis está basada en la capacidad de diferenciar selectivamente un proceso de reacción de dos posibles, energéticamente iguales. En la figura 1 se encuentra representado este concepto. En 1a, una especie reactiva es capaz de aproximarse hacia ambas caras de un sustrato, la probabilidad de aproximarse ya sea por una cara o por otra es del 50% para cada una, lo que significa que si el nuevo producto de la reacción es quirral, éste se obtendrá como mezcla de par de enantiómeros. Sin embargo, en catálisis asimétrica, un catalizador quirral es capaz de unirse al sustrato, el cual además de activarlo, provoca el bloqueo de una de sus caras. Como resultado, la especie reactiva se aproximará selectivamente por el lado opuesto, provocando que los nuevos productos enantioméricos se obtengan en proporciones diferentes (Figura 1b).

a)

b)

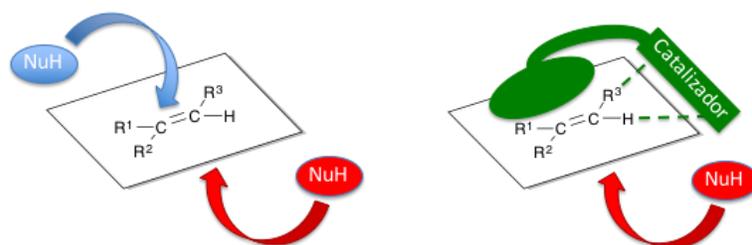


Figura 1. Esencia de la estereoinducción mediante catálisis. a) en ausencia de catalizador, b) en presencia de catalizador.

Organocatálisis

El fundamento de la organocatálisis reside en que pequeñas moléculas orgánicas libres de metales son capaces de funcionar como catalizadores eficientes y selectivos para una gran variedad de transformaciones enantioselectivas (Berkessel, 2005).

Uno de los aspectos más importantes de la organocatálisis, es el hecho de que la investigación científica en este campo fue retomada con gran entusiasmo años después del surgimiento de las primeras reacciones, las cuales en su momento fueron reportadas como casos particulares y aislados (Hajos, 1974). En este sentido, ¿por qué ha habido un incremento tan rápido en esta área de investigación? Algunas de las respuestas a esta interrogante hacen referencia a que el crecimiento tan repentino en esta área, se debe a que el campo ofrece ventajas directas y reales a la investigación e industria de manera

sencilla y de bajo costo. Así mismo, diariamente se descubrían reacciones que eran capaces de reemplazar el uso de catalizadores o sistemas organometálicos, los cuales sufren las desventajas de ser altamente tóxicos, caros y de alta sensibilidad al aire o la humedad. Por su contraparte, los compuestos orgánicos son generalmente tolerantes al aire y humedad, además estas pequeñas moléculas quirales pueden ser obtenidas fácilmente de la naturaleza, reduciendo considerablemente los costos. Así mismo, los subproductos generados no son tóxicos y suelen ser amigables con el medio ambiente, fomentando una alternativa muy prometedora en estos tiempos como es la química verde.

Todos estos factores condujeron a un rápido crecimiento y a una mayor competencia en el área de la organocatálisis, lo que a su vez aceleró el ritmo de la innovación y el



descubrimiento de nuevas metodologías para la obtención de compuestos enantioméricamente enriquecidos.

Aminocatálisis

Particularmente, la aminocatálisis es una rama de la organocatálisis, la cual engloba aquellos procesos catalíticos promovidos por aminas. Bajo este concepto, los que presentan un mayor interés utilizan aminas primarias y secundarias quirales, que generan por interacción covalente con un aldehído o cetona, intermedios reversibles enamina o ion iminio como especies reactivas nucleofílica y electrofílica respectivamente.

Estos modos de activación son eficaces para la funcionalización efectiva de las posiciones α y β de aldehídos y cetonas, mediante la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo (List, 2000). Particularmente, un modo de activación puede definirse como la interacción de un catalizador quiral con un grupo funcional clave del sustrato, de tal manera que se genera una especie altamente organizada y predecible, la cual puede participar en diferentes tipos

de reacciones con enantioselectividades altas.

Activación Enamina (Jørgensen, 2006)

En la catálisis mediada por enaminas, el ciclo catalítico incluye la formación previa de un intermedio ion iminio entre un compuesto carbonílico enolizable y la amina quiral que actúa como catalizador. Tras un proceso de equilibrio, se genera una especie reactiva enamina, produciendo una mayor densidad electrónica en el átomo de carbono α del aldehído o cetona de partida. Una vez formada esta nueva especie, es capaz de reaccionar con un electrófilo para formar un nuevo enlace ya sea C-C o C-heteroátomo de forma enantioselectiva. Finalmente, una hidrólisis del nuevo ion iminio promueve la liberación del producto y recuperación del catalizador (Esquema 1 izquierda).

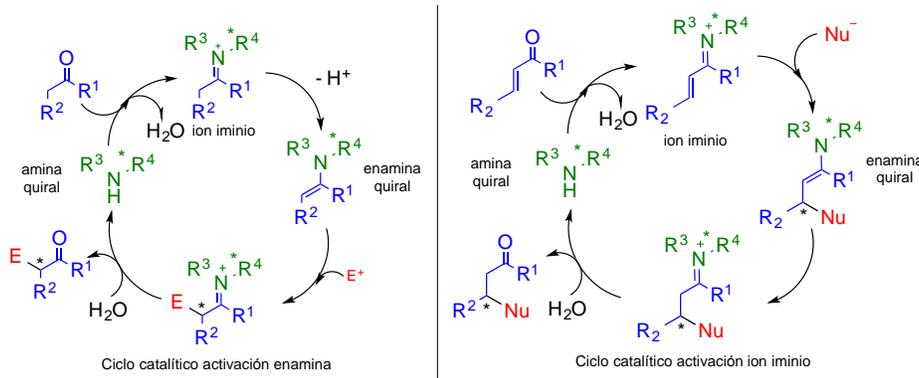
Activación Ion Iminio (Pihko, 2007)

En la catálisis mediada por ion iminio, la especie activa ion iminio se genera a través de la condensación del aminocatalizador con un compuesto carbonílico α , β -insaturado, dando como



resultado un aumento en la electrofilia de la posición β del sustrato carbonílico, lo que significa que dicha posición es susceptible a ataques nucleofílicos y por

consiguiente es posible la formación de nuevos enlaces C-C o C-heteroátomo de forma enantioselectiva (Esquema 1 derecha).



Esquema 1. Ciclos catalíticos enamina e ion iminio

Funcionalización Remota (Jørgensen, 2013)

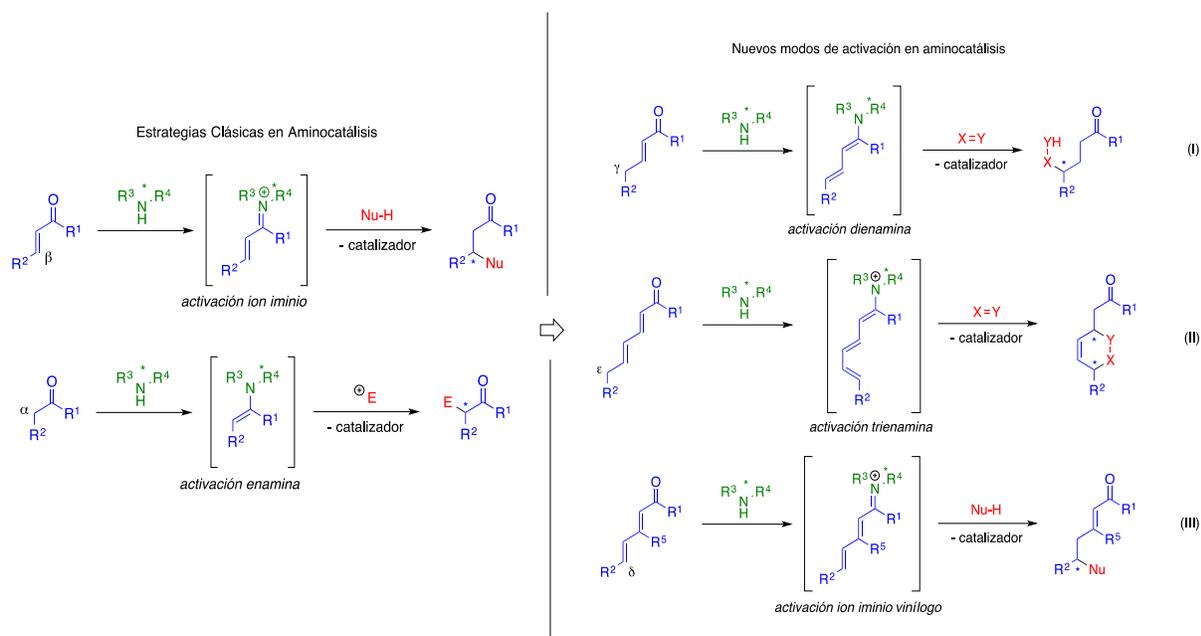
La aplicación de la aminocatálisis para la activación de compuestos carbonílicos saturados e insaturados ha conducido a un enorme desarrollo de nuevas metodologías relevantes para la ciencia de la vida. Desde los primeros trabajos en el campo de la aminocatálisis (List, 2000), la activación *enamina* e *ion iminio* han alcanzado un alto grado de madurez, debido a ello actualmente son considerados como dos de los métodos más utilizados para la funcionalización enantioselectiva de compuestos carbonílicos en las posiciones α y β , respectivamente (Esquema 2 izquierda).

A través de estos dos métodos clásicos de activación, la aminocatálisis ha encontrado una nueva dirección en los nuevos modos de activación denominados *dienamina* (Jørgensen, 2006), *trienamina* (Melchiorre, 2011; Jørgensen, 2011; Melchiorre, 2012; Jørgensen, 2012) e *ion iminio vinílico* (Melchiorre, 2012; Hayashi, 2012; Melchiorre, 2013; Jørgensen, 2013) (Esquema 2, derecha). Dichas estrategias han permitido la funcionalización remota de compuestos carbonílicos, gracias a la transferencia de asimetría desde el catalizador a centros de reacción localizados hasta siete enlaces de distancia. La especificidad del sitio



reactivo de estas estrategias es particularmente intrigante y continúa en investigación cómo dicha regioselectividad está controlada por los patrones de sustitución de los compuestos carbonilo de partida.

Además, en la mayoría de los casos, estas funcionalizaciones remotas se desarrollan con elevadas enantio- y diastereoselectividades (Jørgensen,2013).



Esquema 2. Evolución de la aminocatálisis a través de los modos de activación clásicos.

Activación Dienamina (Jørgensen, 2006)

Uno de los descubrimientos más recientes que fue bien recibido dentro de la aminocatálisis se llevó a cabo en el 2006 por Jørgensen y col. (List, 2007) Este nuevo modo de activación incluye la generación de especies reactivas dienamina unidas al catalizador a partir de aldehídos o cetonas α,β -insaturados

enolizables. A través de esta estrategia es posible la funcionalización enantioselectiva a cinco enlaces de distancia del catalizador (Esquema 2, ecuación I).

Activación Trienamina (Melchiorre, 2011; Jørgensen, 2011; Melchiorre, 2012; Jørgensen, 2012)



Aún más reciente que la activación dienamina, este mismo concepto se ha extendido al incorporar aldehídos o cetonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados, los cuales al ser condensados con un aminocatalizador forman una especie activa trienamina. Esta nueva especie activa es susceptible a reacciones de cicloadición, lo cual abre nuevas posibilidades de crear moléculas con alta complejidad de manera sencilla y con excelente estereocontrol (Esquema 2, ecuación II).

Activación Ion iminio Vinílogo (Melchiorre, 2012; Uchimaru, 2012; Melchiorre, 2013; Jørgensen, 2013; Hayashi, 2013)

Un novedoso modo de activación de aldehídos se ha introducido en la aminocatálisis, mediante la fusión del concepto de activación ion iminio y el principio de vinilología. A través de este modo de activación, se forma el intermedio de ion iminio vinílogo por condensación de un 2,4-dienal con un aminocatalizador. A pesar de contar con múltiples sitios electrofílicos, se ha observado una selectividad completa para la posición remota. Esta transformación genera un nuevo estereocentro en la posición δ del

aldehído con alto nivel de enantiocontrol a pesar de la distancia de seis enlaces entre el aminocatalizador y el sitio reactivo (Esquema 2, ecuación III).

Catálisis Bifuncional

La catálisis bifuncional se refiere al uso de moléculas de bajo peso molecular estructuralmente definidas que poseen dos grupos funcionales distintos, los cuales participan de forma simultánea en una reacción de interés, generando nuevas oportunidades de reactividad y/o selectividad (Figura 2). En química orgánica la prolina es uno de los principales aminoácidos y juega un papel importante en la catálisis bifuncional, ya que el nitrógeno del ciclo es capaz de condensar selectivamente con un compuesto carbonílico, mientras que el hidrógeno ácido es capaz de formar enlaces de hidrógeno con especies ricas en electrones. Los amino-catalizadores derivados de prolina con la habilidad adicional de generar puentes de hidrógeno con un sustrato carbonílico han tenido un gran éxito en el campo de la organocatálisis (Figura 1b). La posibilidad de tener puentes de hidrógeno múltiples entre el sustrato y el



catalizador es benéfico para la estereoselectividad de la reacción debido a una mayor enantiodiferenciación en la catálisis asimétrica. En este contexto, los catalizadores con un doble donador de hidrógeno tienen un importante papel en el desarrollo de la organocatálisis bifuncional. Las características principales de estos organocatalizadores

reside en el tipo de enlace que contiene a los donadores de hidrógeno, los cuales determinan la acidez del donador, así como la distancia entre las dos unidades donadoras de hidrógeno la cual decidirá la geometría del estado de transición y el posicionamiento de los dos reactantes (Jørgensen, 2014).

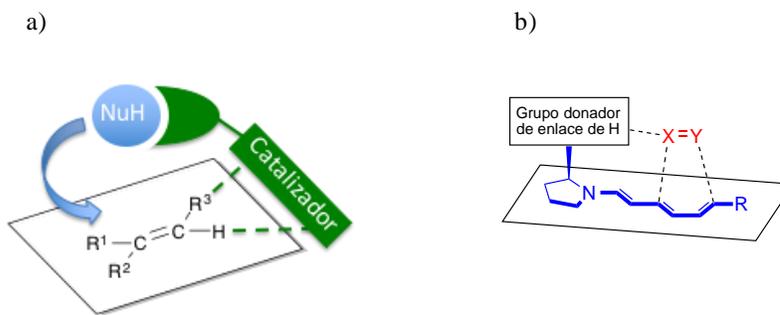


Figura 2. a) Concepto de la catálisis bifuncional, b) Aminocatalizador bifuncional derivado de prolina.

Perspectivas

En el futuro, sin duda serán llevadas a cabo gran cantidad de investigaciones para lograr el diseño de nuevos organocatalizadores mediante procedimientos sintéticos sencillos a partir de productos de partida de fácil acceso que puedan ser recuperados o bien soportados para su reúso. Se considera también, el estudio sobre nuevos modos de activación que sirvan para diversas reacciones debido a que gran número de aminocatalizadores se

emplean únicamente para reacciones específicas.

Así mismo, diseñar metodologías de síntesis que se favorezcan en condiciones de reacción suaves y que permitan utilizar disolventes acuosos o incluso sin disolvente con el fin de llevar a cabo procesos sostenibles.

Conclusiones

Todas estas investigaciones han permitido conocer diferentes aspectos y posibilidades de la catálisis asimétrica que acercan a los resultados de los



procesos enzimáticos, aunque todavía se está muy lejos de alcanzar los niveles de precisión y de control que tienen lugar en los seres vivos. La organocatálisis es un acercamiento a dichos procesos biológicos, ya que el tipo de interacciones intermoleculares presentes en los seres vivos pueden extrapolarse a

pequeñas moléculas dentro del laboratorio. Sin embargo, la diferencia que nos separa de un proceso biológico es de millones de años. Por lo tanto, el avance científico en este campo permanece en constante crecimiento. ¿Seguimos en el camino correcto de imitar a la naturaleza?

Referencias

Anastas, P. T., Warner, J. C. (1998). *Green Chemistry Theory and Practice*. Oxford University Press, Oxford.

Berkessel, A., Groger, H., (2005). *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Weinheim, Wiley-VCH.

Jia, Z. J., Zhou, Q., Zhou, Q., Chen, P. Q., **Chen, Y. C.** (2011). Exo-Selective Asymmetric Diels–Alder Reaction of 2,4-Dienals and Nitroalkenes by Trienamine Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, 50, 8638-8641.

Cruz Cruz, D., Peña Cabrera, E., Solorio Alvarado, C. R., Vázquez Guevara, M. A. (2015). Asimetría Sintética: Una Aproximación a los

Procesos Naturales. *Naturaleza y Tecnología*, 7, 24-34.

Dalko, P. I., (2007). *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*. Weinheim, Wiley-VCH.

Hajos, Z. G., Parrish, D. R. (1974). Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *Journal of Organic Chemistry*, 39, 1615-1621.

Hayashi, Y., Okumara, D., Umemiya, S., Uchimarui, T. (2012). Organocatalytic 1,4-Addition Reaction of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Diunsaturated Aldehydes versus 1,6-Addition Reaction. *ChemCatChem*, 4, 959-962.

Lear, M. J., **Hayashi, Y.** (2013). Remote 1,6-Stereocontrol by Iminium-mediated Organocatalytic Events. *ChemCatChem*, 5, 3499-3501.



- Bertelsen, S., Marigo, M., Brandes, S., Dinér, P., **Jørgensen, K. A.** (2006). Dienamine Catalysis: Organocatalytic Asymmetric γ -Amination of α,β -Unsaturated Aldehydes. *Journal of the American Chemical Society*, *128*, 12973-12980.
- Jia, Z. J., Jiang, H., Li J. L., Gschwend, B., Li, Q. Z., Yin, X., Grouleff, J., Chen, Y. C., **Jørgensen, K. A.** (2011). Trienamines in Asymmetric Organocatalysis: Diels–Alder and Tandem Reactions. *Journal of the American Chemical Society* 2011, *113*, 5053-5061.
- Albrecht, Ł., Cruz-Acosta, F., Fraile, A., Albrecht, A. , Christensen, J., **Jørgensen, K. A.** (2012). Enantioselective H-Bond-Directing Approach for Trienamine-mediated Reactions in Asymmetric Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, *51*, 9088-9092.
- Jiang, H., Albrecht, Ł., **Jørgensen, K. A.** (2013). Aminocatalytic remote functionalization strategies. *Chemical Science*, *4*, 2287-2300.
- Dell’Amico, L., Albrecht, Ł., Naicker, T., Poulsen, P. H., **Jørgensen, K. A.** (2013). Beyond Classical Reactivity Patterns: Shifting from 1,4- to 1,6- Additions in Regio- and Enantioselective Organocatalyzed Vinylogous Reactions of Olefinic Lactones with Enals and 2,4-Dienals. *Journal of the American Chemical Society*, *135*, 8063-8070.
- Halskov, K. S., Naicker, T., Jensen, M. E., **Jørgensen, K. A.** (2013). Organocatalytic asymmetric remote aziridination of 2,4-dienals. *Chemical Communications*, *49*, 6382-6384.
- Albrecht, Ł., Jiang, H., **Jørgensen, K. A.** (2014). Hydrogen-Bonding in Aminocatalysis: From Proline and Beyond. *Chemistry: A European Journal*, *20*, 358-368.
- List, B.**, Lerner, R. A., Barbas, C. F. (2000). Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, *122*, 2395-2396.
- Seayad J., **List, B.** (2005). Asymmetric organocatalysis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, *3*, 719-724.
- Mukherjee, S., Yang, J. W., Hoffmann, S., **List, B.** (2007). Asymmetric enamine catalysis, *Chemical Reviews*, *107*, 5471-5569.



- MacMillan, D. W. C.** (2008). The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature*, *455*, 304-308.
- Liu, Y., Nappi, M., Arceo, E., Vera, S., **Melchiorre, P.** (2011). Asymmetric Catalysis of Diels–Alder Reactions with in Situ Generated Heterocyclic ortho-Quinodimethanes. *Journal of the American Chemical Society*, *133*, 15212-15218.
- Arceo, E., **Melchiorre, P.** (2012). Direct Catalytic Asymmetric Doubly Vinylogous Michael Addition of α,β -Unsaturated γ -Butyrolactams to Dienones. *Angewandte Chemie International Edition*, *51*, 5290-5292.
- Tian, X., Liu, Y., **Melchiorre, P.** (2012). Aminocatalytic Enantioselective 1,6 Additions of Alkyl Thiols to Cyclic Dienones: Vinylogous Iminium Ion Activation. *Angewandte Chemie International Edition*, *51*, 6439-6442.
- Tian, X., **Melchiorre, P.** (2013). Control of Remote Stereochemistry in the Synthesis of Spirocyclic Oxindoles: Vinylogous Organocascade Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, *52*, 5360-5363.
- Erkkilä, A., Majander, I., **Pihko, P. M.** (2007). Iminium Catalysis. *Chemical Reviews*, *107*, 5416-5470.
- Trost, B. M.** (1991). The atom economy - a search for synthetic efficiency. *Science*, *254*, 1471-1477.