



# **Autocondensación de Aldehídos $\alpha$ , $\beta$ -insaturados Organocatalizado por Carbenos N-Heterocíclico**

**Óscar Camilo Morales Manrique**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Química  
Bogotá D.C., Colombia

2023



# **Autocondensación de Aldehídos $\alpha$ , $\beta$ -insaturados Organocatalizado por Carbenos N-Heterocíclico**

**Óscar Camilo Morales Manrique**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Ciencias Química-Investigación**

Director (a):

Edwin A. Baquero

Codirector (a):

James Guevara-Pulido

Línea de Investigación:

Organocatálisis

Grupo de Investigación:

Estado Sólido y Catálisis Ambiental (ESCA)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá D.C., Colombia

2023



*A mi familia.*



## **Agradecimientos**

Quiero agradecer al Dr. James Guevara por brindarme la confianza de trabajar en su grupo de investigación y por hacerme parte de la familia que ha formado con su equipo de trabajo, el apoyo y compromiso de este grupo fueron fundamentales durante mi estancia. Estoy seguro que su equipo gracias a su pasión por la investigación cosechará muchos triunfos más. También quiero agradecer al Dr. Edwin Baquero por sus aportes al trabajo y a su exigencia en los distintos requerimientos de esta investigación porque fueron fundamentales en mi crecimiento como investigador. Adicionalmente, quiero reconocer la disposición del Profesor Francisco Nuñez quien le dio un gran valor agregado a esta investigación.

De igual forma quiero agradecer a la Universidad el Bosque por abrirme las puertas de sus laboratorios y permitirme el uso de materiales y equipos que fueron fundamentales en esta investigación; a la Universidad Nacional de Colombia por permitirme hacer parte de su selecto grupo de estudiantes y contribuir a mi formación académica.

Esta investigación es el fruto del esfuerzo de mi familia. Agradecido con mi madre por su amor incondicional; con mi padre por enseñarme el valor del trabajo; y finalmente pero no menos importante, con mi hermano quien con su ejemplo me ha demostrado que la disciplina no traiciona.



## RESUMEN

Los carbenos N-heterocíclicos (NHCs) son moléculas que suelen emplearse junto a metales de transición como catalizadores organometálicos. A pesar de sus grandes virtudes como catalizadores, los complejos organometálicos suelen ser rechazados en muchos procesos industriales debido a la presencia de trazas de metales pesados en los productos finales y la dificultad de su eliminación. Es por esta razón que desde hace algunos años los NHCs han sido objeto de estudios que buscan su implementación como organocatalizadores. Estos procesos han demostrado ser menos selectivos que sus competidores organometálicos. Sin embargo, el fácil acceso a estos catalizadores (muchos se extraen de fuentes naturales o se sintetizan de una manera sencilla) hace que los procesos sean menos costosos y por supuesto, menos tóxicos porque se evita la presencia de metales. Tanto así que, en el último tiempo, múltiples reacciones que involucraban procesos organometálicos, han sido ensayados en presencia de organocatalizadores encontrando rendimientos, relaciones diastereoméricas y excesos enantioméricos favorables. Este último aspecto es fundamental en la síntesis total y en la química medicinal, pues muchos compuestos empleados como fármacos suelen ser ópticamente activos y administrados en muchos casos en sus formas enantioméricamente puras por lo que desarrollar procesos catalíticos enantioselectivos resulta muy atractivo para estas dos áreas.

En este sentido, nosotros presentamos aquí el empleo de NHCs como activadores de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados a partir de adiciones 1,2. Nosotros encontramos que posterior a dicha adición los aldehídos experimentan transformaciones electrónicas que varían el comportamiento electrofílico/nucleofílico típico de sus diversas posiciones y que, dadas estas circunstancias no es necesario agregar compuestos adicionales para que estos interaccionen, generando reacciones de autocondensación del aldehído inicial a través de la formación de enlaces C-C y C-O. De esta forma y empleando cinamaldehído, crotonaldehído y furfural, tres compuestos sencillos y económicos, se lograron obtener  $\gamma$ -butirolactonas (moléculas bloques de construcción de muchos compuestos con actividad biológica) y  $\alpha$ -hidroxicetonas (moléculas muy reactivas que suelen ser útiles en química orgánica como precursores). En el caso de la reacción con cinamaldehído, se pudo obtener buenas relaciones diastereoméricas (86:14 *cis:trans*) y un exceso enantiomérico resaltante (70% en el producto mayoritario, *cis*) cuando se evaluó un organocatalizador quiral. Adicionalmente, en la reacción con cinamaldehído, se buscó dar una explicación a la

reactividad mostrada por esta molécula a partir de un estudio computacional basado en cálculos DFT que permitió esbozar su mecanismo de reacción y entender los requerimientos energéticos que este proceso demanda. Mediante estos cálculos se encontró también el doble rol de la base empleada ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) en la reacción ya que además de deprotonar la sal de imidazolio para generar la especie catalíticamente activa, ayuda el proceso de transferencia de protón de uno de los intermediarios disminuyendo la energía del proceso en 27.7 kcal/mol comparado a una transferencia típica de protón intramolecular.

**PALABRAS CLAVE:** Carbenos N-heterocíclico, Auto condensación, Aldehídos alfa, beta insaturados

## **SELF-CONDENSATION OF $\alpha$ , $\beta$ -UNSATURATED ALDEHYDES ORGANOCATALYZED BY N-HETEROCYCLIC CARBENES**

### **ABSTRACT**

N-heterocyclic carbenes (NHCs) are molecules that are often used together with transition metals as organometallic catalysts. Despite their great performances as catalysts, organometallic complexes are often rejected in many industrial processes due to the presence of traces of heavy metals in the final products and the difficulty of their removal. This is why since some years ago, NHCs have been studied as organocatalysts. These processes have proven to be less selective than their organometallic analogs. However, the easy access to these catalysts (many are extracted from natural sources or synthesized in a simple way) makes the processes less expensive and, of course, less toxic because the presence of metals is avoided. Thus, multiple reactions involving organometallic processes have been tested in the presence of organocatalysts, finding favorable yields, diastereomeric ratios and enantiomeric excesses. The latter is fundamental in total synthesis and medicinal chemistry, since many compounds used as drugs are usually optically active and administered in many cases in their enantiomerically pure forms, making the development of enantioselective catalytic processes very attractive for these two areas.

In this regard, we present here the use of NHCs as activators of  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated aldehydes from 1,2-additions. We find that after such addition the aldehydes undergo electronic transformations that vary the typical electrophilic/nucleophilic behavior of their various

positions and that, given these circumstances, it is not necessary to add additional compounds for them to interact, generating self-condensation reactions of the initial aldehyde through the formation of C-C and C-O bonds. In this way, by using cinnamaldehyde, crotonaldehyde, and furfural, three simple and cheap compounds, it was possible to obtain  $\gamma$ -butyrolactones (building block molecules of many compounds with biological activity) and  $\alpha$ -hydroxyketones (very reactive molecules that are usually useful in organic chemistry as precursors). Regarding the condensation of cinnamaldehyde, it was possible to obtain a good diastereomeric ratio (86:14 *cis:trans*) and a remarkable enantiomeric excess (70% of the major product, *cis*) when a chiral organocatalyst was tested in the reaction. Additionally, in the reaction with cinnamaldehyde, we tried to explain the reactivity shown by this compound from a computational study based on DFT calculations that allowed us to outline its reaction mechanism and understand the energetic requirements this process requires. By performing these calculations, we were able to uncover the dual role of the base used ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) in the reaction. It not only deprotonates the imidazolium salt to generate the catalytically active species, but it also facilitates the proton transfer process of one of the intermediates by reducing the energy required for the process by 27.7 kcal/mol compared to the common intramolecular proton transfer.

**KEYWORDS:**

N-Heterocyclic Carbenes, Self-Condensation, alpha, beta unsaturated aldehydes

## CONTENIDO

	Pág.
Agradecimientos.....	7
Resumen .....	9
Abstract .....	10
Contenido.....	12
Lista de figuras .....	14
Lista de esquemas.....	15
Lista de tablas.....	16
Lista de símbolos y abreviaturas.....	17
Lista de anexos.....	18
Introducción .....	19
<b>1. MARCO REFERENCIAL .....</b>	<b>21</b>
1.1 Síntesis asimétrica .....	21
1.2 Organocatálisis.....	21
1.2.1 Carbenos N-heterocíclicos (NHCs) .....	23
1.2.1.1 Sal de triazolío de Rovis .....	26
1.3 Aldehídos .....	27
1.3.1 Cinamaldehído.....	29
1.3.2 Crotonaldehído .....	29
1.3.3 Furfural .....	30
1.4 Lactonas.....	30
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>32</b>
2.1 Objetivo general .....	32
2.2 Objetivos específicos .....	32
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>33</b>
3.1 Técnicas generales utilizadas.....	33
3.1.1 Cromatografía en Capa Delgada (CCD) .....	33
3.1.2 Cromatografía en Columna Clásica (CC) .....	33
3.1.3 Cromatografía líquida de alta resolución.....	33
3.1.3.1 Condiciones cromatográficas para las reacciones con cinamaldehído.....	33
3.1.3.2 Condiciones cromatográficas para las reacciones con crotonaldehído .....	33

3.1.3.3 Condiciones cromatográficas para las reacciones con furfural.....	34
3.1.4 Espectroscopía IR-FT y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) .....	34
3.2 Síntesis de sales de imidazolio (precatalizadores) .....	34
3.3 Evaluación de la reactividad de cinamaldehído organocatalizado por A .....	35
3.4 Optimización de las mejores condiciones de reacción con cinamaldehído .....	36
3.5 Evaluación de la reactividad de crotonaldehído organocatalizado por NHCs .....	37
3.6 Evaluación de la reactividad de furfural organocatalizado por NHCs .....	38
3.7 Inducción asimétrica .....	39
3.8 Cálculos DFT .....	39
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>41</b>
4.1 Síntesis de sales de imidazolio (precatalizadores) .....	41
4.2 Evaluación de la reactividad de cinamaldehído organocatalizado por NHCs..	44
4.3 Optimización de las mejores condiciones de reacción de cinamaldehído organocatalizado por NHCs .....	48
4.4 Evaluación de la reactividad de crotonaldehído organocatalizado por A .....	59
4.5 Evaluación de la reactividad de furfural organocatalizado por A.....	65
4.6 Inducción asimétrica .....	65
<b>5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>69</b>
5.1 Conclusiones .....	69
5.2 Recomendaciones.....	70
<b>6. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.....</b>	<b>71</b>
<b>7. REFERENCIAS .....</b>	<b>72</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>85</b>

## Lista de Figuras

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Multiplicidad de espín de carbenos .....	23
<b>Figura 2.</b> Estructura química de la sal de triazolío quirál .....	26
<b>Figura 3.</b> Mapa de potencial electrostático del acetaldehído .....	28
<b>Figura 4.</b> Cierres de anillos para la formación de $\gamma$ -lactonas .....	31
<b>Figura 5.</b> Seguimiento de la reacción del cinamaldehído organocatalizado por NHCs. a) Revelador UV. b) Revelador ácido fosfomolibdico. c) Inicio de la reacción. d) Finalización de la reacción. Cinamaldehído (Rojo). Producto minoritario (Naranja). Producto mayoritario (Azul). .....	45
<b>Figura 6.</b> Diastereoisómeros y enantiómeros de la $\gamma$ -butirolactona .....	46
<b>Figura 7.</b> Ubicación espacial de los hidrógenos en la conformación <i>cis</i> (verde) y <i>trans</i> (rojo) de la $\gamma$ -butirolactona. ....	47
<b>Figura 8.</b> Perfil de energía libre de Gibbs relativa para la auto-condensación del cinamaldehído catalizada con NHC <b>A</b> desarrollado a través de cálculos DFT bajo el funcional M06/6-311G(d, p) .....	58
<b>Figura 9.</b> Acercamiento del intermediario de Breslow con la segunda molécula de cinamaldehído para generar los intermediarios a) <b>IV</b> ( <i>cis</i> ) y b) <b>IV</b> ( <i>trans</i> ) .....	58
<b>Figura 10.</b> Tipos de protones en el producto <b>2a</b> .....	60
<b>Figura 11.</b> Distribución de carga en la posición $\beta$ y $\gamma$ para el cinamaldehído y crotonaldehído en el intermediario de Breslow. ....	64
<b>Figura 12.</b> a) NHC quirál derivado de <b>G</b> situado en cuadrantes (cuadrantes 2 y 3 impedidos estéricamente). b) Ataque del cinamaldehído por Cara <i>Re</i> al NHC quirál. c) Ataque del cinamaldehído por Cara <i>Si</i> al NHC quirál. Los recuadros pintados de azul claro denotan que dichos cuadrantes se encuentran impedidos estéricamente. ....	67
<b>Figura 13.</b> a) Intermediario de Breslow con NHC quirál situado en cuadrantes (cuadrantes 1 y 3 impedidos estéricamente). b) Disposición de cinamaldehído (cara <i>Re</i> ) en la que no se favorece ataque. c) Ataque del cinamaldehído por Cara <i>Re</i> al intermediario de Breslow. d) Ataque del cinamaldehído por Cara <i>Si</i> al intermediario de Breslow. e) Ataque del cinamaldehído por Cara <i>Re</i> al intermediario de Breslow. f) Ataque del cinamaldehído por Cara <i>Si</i> al intermediario de Breslow. ....	68

# Lista de Esquemas

	<b>Pág.</b>
<b>Esquema 1.</b> Intermediarios formados a partir de la adición de NHC sobre aldehídos de diversas naturalezas.....	24
<b>Esquema 2.</b> Aislamiento del primer carbeno N-heterocíclico libre.....	26
<b>Esquema 3.</b> Adición nucleofílica sobre el grupo carbonilo.....	28
<b>Esquema 4.</b> Estructuras resonantes de compuestos carbonílicos $\alpha$ , $\beta$ insaturados .....	29
<b>Esquema 5.</b> Síntesis de sales de imidazolío .....	35
<b>Esquema 6.</b> Reactividad de cinamaldehído en presencia de NHCs .....	36
<b>Esquema 7.</b> Reactividad de crotonaldehído en presencia de NHCs.....	38
<b>Esquema 8.</b> Reactividad de furfural en presencia de NHCs.....	38
<b>Esquema 9.</b> Implementación del precatalizador quiral <b>G</b> en la reacción optimizada con cinamaldehído .....	39
<b>Esquema 10.</b> Formación de las diiminas a partir de la adición nucleofílica sobre carbonilos y una posterior eliminación. ....	41
<b>Esquema 11.</b> Mecanismo de electrociclación 1,5 dipolar de diiminas en presencia de paraformaldehído.....	43
<b>Esquema 12.</b> Favorecimiento de la formación del fenóxido en el precatalizador <b>C</b> .....	52
<b>Esquema 13.</b> Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de la $\gamma$ -butirolactona.....	56
<b>Esquema 14.</b> Requerimientos energéticos para la migración de hidruro en la formación del intermediario de Breslow con el funcional M06/6-311G(d, p).....	59
<b>Esquema 15.</b> Autocondensación del crotonaldehído organocatalizado por <b>A</b> .....	60
<b>Esquema 16.</b> Mecanismo de reacción propuesto para la autocondensación del crotonaldehído organocatalizado por <b>A</b> .....	62
<b>Esquema 17.</b> Comparación de los mecanismos de reacción propuestos para el cinamaldehído y crotonaldehído organocatalizado por <b>A</b> . Por claridad se omiten los pasos de los intermediarios de <b>IV</b> a <b>V</b> y de <b>VIII</b> a <b>IX</b> . así como se omite el enantiómero de <b>1a</b> dibujado en el ciclo. ....	63
<b>Esquema 18.</b> Auto-condensación del furfural para la formación de la furoína y su oxidación.....	65
<b>Esquema 19.</b> Inducción asimétrica lograda para la $\gamma$ -butirolactona tras la implementación del precatalizador quiral <b>G</b> .....	66

## Lista de Tablas

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Comparación entre los organocatalizadores y los catalizadores convencionales	22
<b>Tabla 2.</b> Acidez de iones azolio en precursores comunes de NHCs .....	25
<b>Tabla 3.</b> Caracterización de las diiminas .....	42
<b>Tabla 4.</b> Caracterización de las sales de imidazolio .....	44
<b>Tabla 5.</b> Optimización de disolventes para la síntesis de la $\gamma$ -butirolactona a partir del cinamaldehído organocatalizado por A .....	48
<b>Tabla 6.</b> Optimización de bases para la síntesis de la $\gamma$ -butirolactona a partir del cinamaldehído .....	49
<b>Tabla 7.</b> Optimización de los precatalizadores para la síntesis de la $\gamma$ -butirolactona a partir del cinamaldehído en 12h de reacción .....	51
<b>Tabla 8.</b> Optimización de las relaciones estequiométricas para la síntesis de la $\gamma$ -butirolactona a partir del cinamaldehído .....	53
<b>Tabla 9.</b> Algunas condiciones bajo las cuales se ha obtenido la $\gamma$ -lactona a partir de la autocondensación del cinamaldehído .....	55

## Lista de símbolos y abreviaturas

### TÉRMINO

Diclorometano  
Mesityl  
Carbenos N-heterocíclicos  
Función p (-Log<sub>10</sub>) de la constante de disociación ácida  
Relación diastereomérica  
Exceso enantiomérico  
Estado de transición

### ABREVIATURA

DCM  
Mes  
NHCs  
pK<sub>a</sub>  
rd  
ee  
ET

## Lista de Anexos

	Pág.
<b>Anexo 1.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de la diimina <b>Dim-A</b> .....	85
<b>Anexo 2.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de la diimina <b>Dim-B</b> .....	85
<b>Anexo 3.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de la diimina <b>Dim-C</b> .....	86
<b>Anexo 4.</b> Espectro IR-ATR de la sal de imidazolio <b>A</b> .....	86
<b>Anexo 5.</b> Espectro IR-ATR de la sal de imidazolio <b>B</b> .....	87
<b>Anexo 6.</b> Espectro IR-ATR de la sal de imidazolio <b>C</b> .....	87
<b>Anexo 7.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de la sal de imidazolio <b>A</b> .....	88
<b>Anexo 8.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) de la sal de imidazolio <b>B</b> .....	88
<b>Anexo 9.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6$ ) de la sal de imidazolio <b>C</b> .....	89
<b>Anexo 10.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del producto <b>1a</b> (diastereoisómero <i>cis</i> ) .	89
<b>Anexo 11.</b> Espectro COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del producto <b>1a</b> (diastereoisómero <i>cis</i> )....	90
<b>Anexo 12.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del producto <b>1b</b> (diastereoisómero <i>trans</i> ) .....	90
<b>Anexo 13.</b> Espectro NOESY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del producto <b>1a</b> (diastereoisómero <i>cis</i> )	91
<b>Anexo 14.</b> Espectro NOESY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del producto <b>1b</b> (diastereoisómero <i>trans</i> ) .....	91
<b>Anexo 15.</b> Cromatograma HPLC del cinamaldehído .....	92
<b>Anexo 16.</b> Cromatograma HPLC del producto <b>1a</b> (diastereoisómero <i>cis</i> ).....	92
<b>Anexo 17.</b> Cromatograma HPLC del producto <b>1b</b> (diastereoisómero <i>trans</i> ) .....	92
<b>Anexo 18.</b> Áreas de los picos cromatográficos en la optimización de las condiciones de reacción del cinamaldehído. ....	93
<b>Anexo 19.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del producto <b>2a</b> .....	94
<b>Anexo 20.</b> Espectro COSY (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del producto <b>2a</b> .....	94
<b>Anexo 21.</b> Espectro HSQC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) del producto <b>2a</b> .....	95
<b>Anexo 22.</b> Cromatograma HPLC del crotonaldehído .....	95
<b>Anexo 23.</b> Cromatograma HPLC del producto <b>2a</b> .....	96
<b>Anexo 24.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del producto <b>3a</b> .....	96
<b>Anexo 25.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) del producto <b>3b</b> .....	97

## INTRODUCCIÓN

Desde la dimerización asimétrica del cinamaldehído realizada por Burstein y Glorius,<sup>1</sup> varios grupos de investigación han buscado desarrollar la formación de homoenolatos a través de procesos catalíticos con NHCs con el fin de obtener  $\gamma$ -butirolactonas sustituidas diversamente. Comúnmente estas reacciones involucran sales de imidazolio como precursores del NHC y metales de transición como el titanio en lo que se denomina catálisis cooperativa<sup>2</sup> y que, tiene como objetivo principal emplear el metal como activador del átomo de oxígeno en el homoenolato.<sup>3</sup>

Los resultados positivos encontrados a través de la catálisis cooperativa y el favorecimiento enantioselectivo de los productos centraron los objetivos investigativos principalmente en el uso de sales de triazolío como precatalizadores y en la variación de la naturaleza del electrófilo con el fin de diversificar los sustituyentes de la  $\gamma$ -lactona. Respecto a las sales de triazolío se buscó incluir en la estructura grupos hidroxilo que favorecieran la activación de los grupos carbonilo a partir de la formación de enlaces de hidrógeno,<sup>4</sup> mientras que respecto a los electrófilos se buscó implementar la isatina, un heterociclo con actividad farmacológica presente ampliamente en la naturaleza.<sup>5,6</sup> Este dió paso a la formación estereo y enantioselectiva de espirooxindoles. Posteriormente, la adición de un ácido de Lewis como un co-catalizador se hizo presente en varias investigaciones que mejoraron la diastereoselectividad en los productos a partir de la disminución de las barreras de activación en la formación del enlace C-C.<sup>7,8</sup> Otros derivados de espirooxindoles fueron sintetizados con rendimientos moderados a partir de la isatina reemplazando el aldehído por un éster y un ácido carboxílico.<sup>9,10</sup>

Al igual que la isatina, acilfosfonatos,  $\alpha$ -cetoésteres, ariltrifluorometil cetonas y alquil cetonas han sido empleados como electrófilos. Los acilfosfonatos han permitido obtener productos típicos de la condensación de Stetter luego de someter la lactona a condiciones ácidas.<sup>11</sup> Por su parte los  $\alpha$ -cetoésteres han dado origen a la  $\gamma$ -butirolactona con relación diastereomérica y enantioselectividad media a pesar de la amplia gama de carbenos empleados.<sup>12,13</sup> En el caso de las ariltrifluorometil cetonas se han empleado una gran variedad de NHCs aquirales (algunos derivadas del ciclofano) y se ha evaluado la reciclabilidad del catalizador.<sup>14,15</sup> Mientras que las alquil cetonas han permitido obtener con rendimientos moderados la lactona correspondiente a partir de reacciones tanto inter como intramoleculares.<sup>16,17</sup>

Un gran número de estas reacciones ha sido objeto de estudios computacionales que plantean diversos mecanismos de reacción. Sin embargo, una tendencia es la importancia que se le atribuye al homoenolato como intermediario clave en los diversos procesos y su repercusión en la selectividad.<sup>18</sup> Además de la formación de este intermediario, los NHCs permiten la formación de enolatos, dienolatos, acilazolios  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados y el intermediario de Breslow<sup>18</sup> posibilitando múltiples reacciones a partir de un amplio espectro de grupos funcionales. Todas estas reacciones y la gran variedad de condiciones bajo las cuales se han llevado a cabo, dejan en evidencia la versatilidad de estas especies como catalizadores y potencian el estudio de la reactividad de otras sustancias abriendo la puerta a la síntesis de nuevas moléculas.

## **1. MARCO REFERENCIAL**

### **1.1 SÍNTESIS ASIMÉTRICA**

La síntesis asimétrica es la síntesis selectiva de una forma enantiomérica de una molécula ópticamente activa. Este es un proceso clave en la química orgánica moderna y es especialmente importante en el campo de la síntesis total de productos naturales, ya que los diferentes enantiómeros o diastereoisómeros de una molécula suelen mostrar diferentes actividades biológicas. De este modo, varios bloques de construcción de los sistemas biológicos, como los azúcares y los aminoácidos, se producen completamente como un solo enantiómero. Por lo tanto, estos sistemas vivos poseen un alto nivel de quiralidad química y frecuentemente reaccionan de forma inversa con los distintos enantiómeros de ciertos compuestos.<sup>19</sup> En consecuencia, la síntesis asimétrica es de gran importancia, pero no se consigue fácilmente. Los enantiómeros poseen entalpías y entropías idénticas, y deben producirse en cantidades iguales y dar lugar a una mezcla racémica. La solución a esto es inducir una entidad quiral, que promoverá la generación de un enantiómero sobre otro a través de una interacción efectiva en el estado de transición. Esto se conoce como inducción asimétrica, que implica características quirales en el subestado, el reactivo o incluso el entorno. Quizás, el enfoque más notable y práctico, es hacer que la energía de activación requerida para formar un enantiómero sea menor que la del enantiómero opuesto. Esto puede lograrse utilizando diferentes catalizadores quirales, a través de reacciones catalizadas de forma asimétrica.<sup>20</sup>

### **1.2 ORGANOCATÁLISIS**

Se denomina catálisis al proceso mediante el cual una sustancia aumenta la velocidad de una reacción sin modificar el cambio global de energía de Gibbs estándar en la misma.<sup>21</sup> Los procesos catalíticos pueden ser clasificados de diferentes maneras siendo su estado de agregación (catálisis homogénea/heterogénea) una de las más populares junto a la naturaleza del catalizador (catálisis orgánica/biológica/organometálica).<sup>22</sup> Los procesos en los cuales catalizadores orgánicos son implementados (organocatálisis) suelen preferirse frente a los otros dos debido a que son menos tóxicos, más económicos, menos

contaminantes y son más robustos y estables tanto en aire como en agua.<sup>23</sup> Estas características y la exclusión de metales pesados son fundamentales en sus campos de aplicación, especialmente en la química medicinal.<sup>24,25</sup> En la **Tabla 1** se pueden observar las principales diferencias entre la organocatálisis y la catálisis convencional.<sup>22</sup>

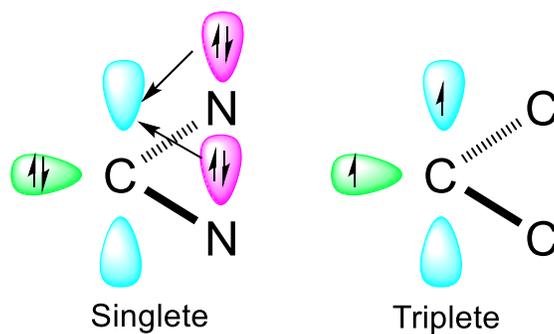
**Tabla 1.** Comparación entre los organocatalizadores y los catalizadores convencionales.

Tipo de catálisis	Ventajas	Limitaciones
<b>Organometálica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amplia gama de sustratos</li> <li>• Alta actividad catalítica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procesos complejos</li> <li>• Contaminación con metales pesados</li> </ul>
<b>Enzimática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta selectividad</li> <li>• Alta actividad catalítica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gama de sustratos limitada</li> <li>• Acceso a un solo enantiómero</li> <li>• Sistemas complejos de obtener</li> </ul>
<b>Organocatálisis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo costo</li> <li>• No tóxica</li> <li>• Catalizadores estables</li> <li>• Cribado sencillo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Largos tiempos de reacción</li> <li>• Alta carga de catalizador</li> </ul>

El mundo conoció la organocatálisis en el año 2000 cuando MacMillan y colaboradores favorecieron enantioselectivamente reacciones tipo Diels-Alder a través del uso de catalizadores derivados de la prolina.<sup>26</sup> Sin embargo, no fue sino hasta el año 2007 cuando el ahora Premio Nobel de Química, Benjamin List (junto a David MacMillan) realizó una publicación en la cual denominaba este grupo de catalizadores como “organocatalizadores”. Allí los clasificó en esencialmente cuatro tipos: bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de Brønsted. Dentro de la clasificación brindada por List destacan ácidos de Lewis como lo son los catalizadores de transferencia de fase, ácidos de Brønsted que favorecen la formación de enlaces de hidrógeno, bases de Brønsted que son principalmente compuestos nitrogenados que favorecen la desprotonación y bases de Lewis entre las que se encuentran especies iminio, enamina, carbenos N-heterocíclicos, entre otros.<sup>27</sup> En ese entonces List se atrevió a afirmar que “*es probable que esta área crezca con fuerza y se espera que acabe proporcionando catalizadores extremadamente activos que rivalicen con la eficacia de las enzimas*”.<sup>28</sup> Hoy la diversidad y eficiencia de los procesos organocatalíticos confirma su postura.

### 1.2.1 CARBENOS N-HETEROCÍCLICOS (NHC)

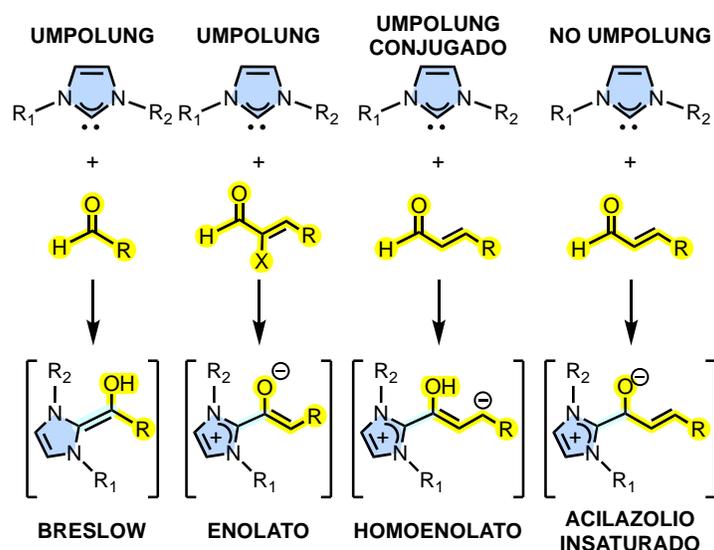
Los NHC se definen como especies heterocíclicas que contienen un carbono carbénico y al menos un átomo de nitrógeno dentro de la estructura del anillo<sup>29</sup> recordando que un carbono carbénico es aquel carbono neutro divalente con seis electrones en la capa de valencia.<sup>30</sup> La multiplicidad del estado basal determina las propiedades y la reactividad de un carbeno.<sup>31</sup> En general, se dice que el estado singlete se estabiliza mediante sustituyentes que retiran electrones en orbitales de simetría  $\sigma$ , siendo generalmente átomos más electronegativos.<sup>32,33</sup> Este efecto inductivo negativo provoca una disminución de la energía del orbital  $\sigma$  no enlazante de hibridación  $sp^2$ , mientras que la energía del orbital p libre permanece prácticamente inalterada, causando que la diferencia energética entre estos orbitales sea muy grande y por ende se favorezca la configuración singlete, siendo este el caso de los NHC. Por el contrario, los sustituyentes con propiedades de donación de electrones de orbitales  $\sigma$  disminuyen la brecha energética entre el orbital  $\sigma$  y el p y, por tanto, estabilizan el estado triplete<sup>34</sup> (**Figura 1**).



**Figura 1.** Multiplicidad de espín de carbenos.

Además, los efectos mesoméricos desempeñan un papel crucial.<sup>35</sup> Los sustituyentes en el átomo de carbono del carbeno pueden clasificarse en diferentes categorías dependiendo de su capacidad  $\pi$  aceptora o donante.<sup>36</sup> Los carbenos singletes sustituidos con dos heteroátomos facilitan la interacción de los pares de electrones  $\pi$  en los sustituyentes  $\alpha$  con el orbital p en el carbono carbénico. La interacción de estos electrones  $\pi$  con el orbital p conduce hasta cierto punto a la formación de un sistema  $\pi$  de cuatro electrones y tres centros en el que los enlaces X-C adquieren un carácter de doble enlace parcial.<sup>37</sup> Los carbenos singletes más importantes estabilizados por dos  $\pi$ -donantes son los NHC.<sup>38</sup>

Debido a su marcado comportamiento nucleofílico, estas especies participan en un gran número de reacciones, siendo su adición sobre aldehídos una de las más comunes.<sup>39</sup> La adición de carbenos a aldehídos genera el intermediario nucleófilo enamino conocido como el intermediario de Breslow.<sup>40</sup> A partir de este intermediario procede la condensación de benzoína<sup>41</sup> y la reacción de Stetter<sup>42</sup>, dos reacciones importantes porque se dan a través de un proceso ‘umpolung’. Los aldehídos  $\alpha, \beta$ -insaturados pueden desarrollar procesos ‘umpolung’ o no a través de la formación de especies homoenolato y acilazolío  $\alpha, \beta$ -insaturado, respectivamente. Además, la reacción de los NHC con aldehídos  $\alpha$ -funcionalizados puede dar lugar a la generación de enolatos ligados a los NHC<sup>1</sup> (**Esquema 1**). Todo esto enmarca la posibilidad de emplear una amplia variedad de aldehídos para obtener una gran diversidad de carbociclos, heterociclos y moléculas acíclicas que a través de la implementación de NHC quirales pueden llegar a verse enantioméricamente enriquecidas.<sup>43</sup>

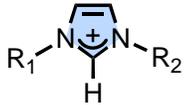
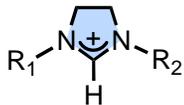
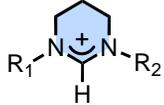


**Esquema 1.** Intermediarios formados a partir de la adición de NHC sobre aldehídos de diversas naturalezas. Adaptado de referencia<sup>43</sup>

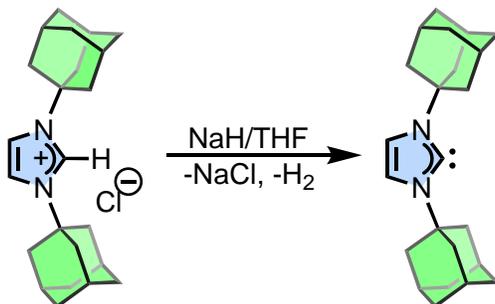
La mayoría de los NHC se obtienen a partir de la desprotonación de los cationes de azolio que se encuentran en las sales de imidazolio, triazolío, benzimidazolío, imidazolínio o tiazolío o por desulfuración reductora de imidazol-, benzimidazol- e imidazolin-2-tioles.<sup>37</sup> La facilidad con la que la especie catalítica se forma depende de los valores de  $\text{pK}_a$  de la sal precursora en la que el tamaño del anillo, los heteroátomos y el patrón de las sustituciones juegan un papel fundamental. En un estudio realizado por Higgins y colaboradores se comparan los valores de  $\text{pK}_a$  para los iones de azolio del ácido conjugado de diecinueve

NHC, abordando iones imidazolio 4,5 dihidroimidazolio y tetrahidropirimidinio que se resumen en la **Tabla 2**.<sup>44</sup> Allí se encuentra que los valores de pK<sub>a</sub> más bajos están asociados a las sales de imidazolio N,N-sustituidas con derivados aromáticos.

**Tabla 2.** Acidez de iones azolio en precursores comunes de NHCs.

Ion azolio	Sustituyente	Contraion	pK <sub>a</sub>
	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = 4-clorofenil	Cl <sup>-</sup>	19.8
	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = 4-metoxifenil	Cl <sup>-</sup>	20.7
	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = 2,4,6-trimetilfenil	Cl <sup>-</sup>	20.8
	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = 2,6-diisopropilfenil	Cl <sup>-</sup>	21.1
	R <sub>1</sub> = etil; R <sub>2</sub> = metil	Cl <sup>-</sup>	23.0
	R <sub>1</sub> = n-butil; R <sub>2</sub> = metil	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	23.3
	R <sub>1</sub> = n-hexil; R <sub>2</sub> = metil	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	23.4
	R <sub>1</sub> = n-octil; R <sub>2</sub> = metil	Br <sup>-</sup>	23.4
	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = <i>t</i> -butil	Cl <sup>-</sup>	25.2
	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = adamantil	Cl <sup>-</sup>	25.4
	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = 4-metoxifenil	Cl <sup>-</sup>	20.7
	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = 4-metoxifenil	Cl <sup>-</sup>	21.3
	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = 2,4,6-trimetilfenil	Cl <sup>-</sup>	21.5
	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = etil	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	27.8
	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = isopropil	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	28.2

Además de su importancia en los valores de pK<sub>a</sub>, los sustituyentes de la sal juegan un papel fundamental en la estabilidad del carbeno libre. Desde las investigaciones realizadas por Wanzlick en los años sesenta en las que derivados de imidazolidin-2-ilidenos experimentaban procesos de dimerización<sup>45</sup> se buscó la forma de obtener los carbenos en su forma libre. Sin embargo, esto no fue posible sino hasta la década del noventa, donde el grupo de Arduengo a través de la exploración de la desprotonación de la sal de imidazolio ampliamente voluminosa por la presencia de sustituyentes adamantilo logró separar y caracterizar a través de difracción de rayos X el primer carbeno N-heterocíclico libre en estado singlete<sup>46</sup> (**Esquema 2**).

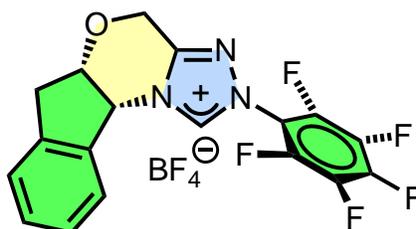


**Esquema 2.** Aislamiento del primer carbeno N-heterocíclico libre.

La síntesis de sales de imidazolío suele darse a partir de dos rutas principalmente: la alquilación de los nitrógenos en sales de imidazolío simples<sup>47</sup> y a partir de reacciones multicomponente de aminas primarias con glioxal y paraformaldehído que conlleva la formación de sales de imidazolío simétricas N,N-sustituídas.<sup>48</sup> Cuando se busca que los sustituyentes del nitrógeno sean diferentes, las sales de imidazolío asimétricamente sustituidas pueden obtenerse mediante la alquilación por etapas del imidazol o mediante la combinación de una ciclación multicomponente<sup>49</sup> con una reacción posterior de N-alquilación.<sup>50</sup> Esta metodología puede permitir la obtención también de sales de imidazolío quirales con amplias aplicaciones en catálisis asimétrica.

### 1.2.1.1 Sal de triazolío de Rovis

El compuesto 5a(R),10b(S)-5a,10b-Dihidro-2-(pentafluorofenil)-4H,6H-indeno[2,1-b][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]oxazinio tetrafluoroborato, denominado también como sal de triazolío de Rovis<sup>51</sup>, es una sal de color blanco que se ha implementado como precursor del NHC correspondiente en múltiples reacciones tanto a nivel organocatalítico como organometálico aportando un carácter enantioselectivo a las mismas debido a su naturaleza quiral (**Figura 2**).



**Figura 2.** Estructura química de la sal de triazolío quiral.

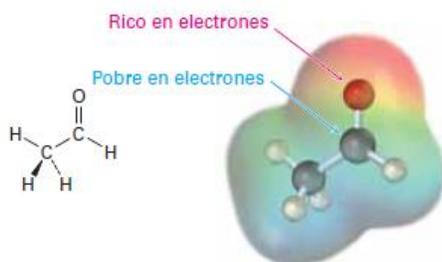
La primera investigación que involucró este catalizador se centró en la síntesis de ciclohexadienonas a partir de una condensación de Stetter. Allí, los productos obtenidos lograron excesos enantioméricos entre el 96 y 99%.<sup>52</sup> Luego, fue implementado en la síntesis de compuestos bicíclicos alcanzando enantioselectividades del 84% en dos centros asimétricos contiguos.<sup>53</sup> Además, ha participado en ciclaciones del tipo [4+2] para la síntesis de dihidropirranonas con excesos enantioméricos superiores al 84%<sup>54</sup> y en la formación de un estereocentro cuaternario en la síntesis de cromanonas superando el 90% de exceso enantiomérico.<sup>55</sup> Por otro lado, ha permitido la construcción asimétrica de bloques de construcción de compuestos biológicamente activos como lo son los derivados del ciclopenta[b]benzofurano.<sup>56</sup> Finalmente, su actividad catalítica también ha sido empleada para la síntesis de ésteres en la resolución cinética de alcoholes terciarios.<sup>57</sup>

Los ejemplos anteriormente mostrados y varias investigaciones más demuestran que este catalizador es altamente efectivo en inducciones asimétricas y su implementación en el tipo de reacciones aquí desarrolladas es novedosa.

### 1.3 ALDEHÍDOS

Los aldehídos son sustancias de fórmula general RCHO. Estos compuestos contienen el grupo carbonilo que es, en términos generales, el responsable de su reactividad. Si bien este grupo también está presente en las cetonas, los aldehídos son sustancias que desarrollan oxidaciones y adiciones nucleofílicas más fácilmente.<sup>58</sup>

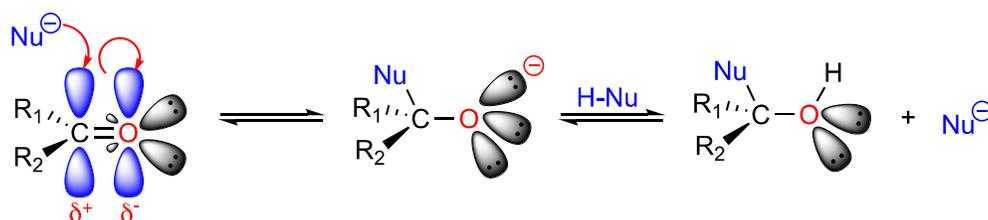
El átomo de carbono en el grupo carbonilo presenta hibridación  $sp^2$  y forma tres enlaces  $\sigma$ . El cuarto electrón de valencia permanece en un orbital p del carbono y forma un enlace  $\pi$  con oxígeno por el solapamiento con un orbital p del oxígeno. El átomo de oxígeno también tiene dos pares de electrones no enlazados, los cuales ocupan sus dos orbitales restantes. Los compuestos carbonílicos son planos respecto al enlace doble y tienen ángulos de enlace de aproximadamente  $120^\circ$ .



**Figura 3.** Mapa de potencial electrostático del acetaldehído. Adaptado de referencia<sup>58</sup>

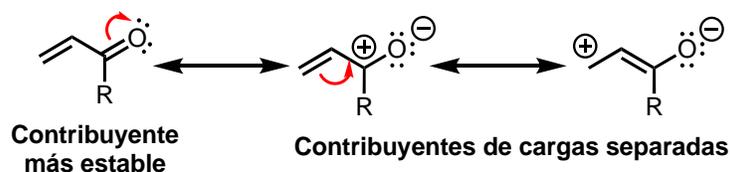
De acuerdo con el mapa de potencial electrostático del acetaldehído que se muestra en la **Figura 3**, el enlace doble carbono-oxígeno está fuertemente polarizado debido a la alta electronegatividad del oxígeno. Por lo tanto, el átomo de carbono carbonílico posee una carga positiva parcial, convirtiéndolo en un sitio electrofílico (ácido de Lewis) y reacciona con los nucleófilos. Por otro lado, el átomo de oxígeno carbonílico posee una carga negativa parcial, es un sitio nucleofílico (base de Lewis), y reacciona con los electrófilos. Dadas estas características, las reacciones de los compuestos carbonílicos, en términos generales, pueden ser de cuatro tipos: sustitución nucleofílica, sustitución alfa, condensación del grupo carbonilo y adición nucleofílica, siendo esta última la más común.<sup>59</sup>

La adición nucleofílica sucede cuando un nucleófilo ataca al grupo carbonilo. En ese momento el átomo de carbono cambia la hibridación de  $sp^2$  a  $sp^3$  y los electrones del enlace  $\pi$  son desplazados hacia el átomo de oxígeno para formar un anión alcóxido, el cual se protona para generar el producto de adición nucleofílica (**Esquema 3**).<sup>60</sup>



**Esquema 3.** Adición nucleofílica sobre el grupo carbonilo.

Los aldehídos  $\alpha, \beta$  insaturados, al igual que otros sistemas conjugados, son más estables que sus isómeros no conjugados. La deslocalización electrónica en los compuestos carbonílicos  $\alpha, \beta$  insaturados se representa como resonancia entre tres contribuyentes principales (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** Estructuras resonantes de compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados.

Químicamente, la densidad electrónica  $\pi$  disminuida en el doble enlace hace a los aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados menos reactivos que los alquenos hacia la adición electrofílica. Por otro lado, la adición nucleofílica puede involucrar ya sea al grupo carbonilo (adición 1, 2) o al enlace doble  $\alpha$ ,  $\beta$  (adición 1,4).<sup>61</sup>

### 1.3.1 CINAMALDEHÍDO

El cinamaldehído es un líquido ligeramente amarillo que se obtiene principalmente de la extracción de aceites esenciales de la corteza de la canela siendo el principal responsable del fuerte sabor y olor característicos de la corteza de este árbol quien lo sintetiza a través de la ruta del shikimato.<sup>62</sup>

Debido a sus aplicaciones como aromatizante y saborizante, diferentes métodos han sido desarrollados para la extracción del aceite esencial que le contiene, dentro de los cuales se destacan la destilación al vapor y la extracción Soxhlet, que en algunos estudios han demostrado contener entre el 90 y 70% de cinamaldehído.<sup>63</sup> Este fácil acceso y su economía lo hacen muy interesante de emplear como reactivo en síntesis orgánica.

El cinamaldehído presenta diversa actividad biológica entre las que se encuentra su eficacia contra varias enfermedades cardiovasculares demostrando que normaliza la contractilidad vascular y previene el desarrollo de hipertensión en animales con deficiencia o resistencia a la insulina. También previene la hipersensibilidad a los agentes vasoconstrictores (fenilefrina o KCl) y la hipersensibilidad a los agentes vasodilatadores en los anillos aórticos.<sup>64</sup> Además, presenta efectos antimicrobianos contra patógenos animales, vegetales, bacterias y hongos causantes de intoxicaciones alimentarias.<sup>65</sup>

### 1.3.2 CROTONALDEHÍDO

El crotonaldehído, que se obtiene por condensación aldólica a partir del acetaldehído, es un líquido casi incoloro a amarillo pálido, muy inflamable, con efecto lacrimógeno y olor acre. Su doble enlace olefínico conjugado dentro del aldehído le permite participar en numerosas reacciones y es, por tanto, un importante producto de partida para la síntesis

química. El crotonaldehído actúa como disolvente eficaz de numerosos aceites vegetales y minerales, grasas, ceras, resinas naturales y sintéticas, así como de azufre elemental.<sup>66</sup>

Una de las principales aplicaciones del crotonaldehído es como precursor de productos de química fina. El ácido sórbico, un conservante alimentario, y la trimetilhidroquinona, un precursor de la vitamina E, se preparan a partir del crotonaldehído. El n-butanol y el n-butanol se obtienen por reducción del crotonaldehído. Las úreas de crotonilideno, que se utilizan como fertilizantes de liberación lenta, se obtienen como resultado de la reacción del crotonaldehído con la úrea. El crotonaldehído también se utiliza en la producción de tiofenos, quinaldinas, piridinas, productos farmacéuticos, tintes y pesticidas.<sup>67</sup>

### **1.3.3 FURFURAL**

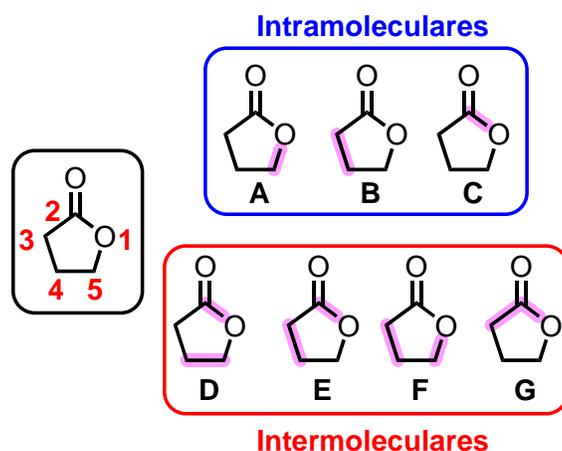
El furfural es un aldehído presente de forma natural en muchos alimentos procesados y no procesados (por ejemplo: frutas, verduras, bebidas, pan, productos de cereales). Comercialmente, el furfural se produce mediante la hidrólisis del pentosano en subproductos agrícolas. Alternativamente, puede producirse a partir de biomasa leñosa en una biorrefinería forestal integrada. Otro aspecto del furfural es el potencial de comercialización para producirlo a partir de material de desecho agrícola, cultivos energéticos y maderas duras.<sup>68</sup> Tiene diversas aplicaciones como disolvente en varias industrias manufactureras. Se emplea como materia prima para fabricar resinas sintéticas y tiene usos como agente humectante, ingrediente aromatizante para alimentos, fragancia en productos de consumo y de cuidado personal y pesticidas para controlar microorganismos no deseados, hongos, malas hierbas, insectos y nematodos.<sup>69</sup>

El furfural es un componente esencial de los componentes farmacéuticos. Se utiliza en la fabricación de furano, un producto intermediario en la síntesis de productos farmacéuticos, agrícolas y de química fina, así como de estabilizantes.<sup>70</sup>

### **1.4 LACTONAS**

Las lactonas, definidas como ésteres cíclicos de ácidos hidroxicarboxílicos, que contienen una estructura 1-oxacicloalcano-2-ona, o análogos con insaturación o heteroátomos que sustituyan a uno o más átomos de carbono del anillo,<sup>21</sup> son núcleos presentes en una gran cantidad de compuestos con actividad biológica y aplicaciones industriales. Su principal clasificación está dada por el tamaño del anillo, donde se pueden tener  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -, y  $\omega$ -lactonas, que contienen 3, 4, 5, 6, y 7 miembros respectivamente, siendo las de 5 y 6 miembros las mayormente distribuidas en la naturaleza.<sup>71</sup>

Las  $\gamma$ -lactonas, también conocidas como  $\gamma$ -butirolactonas presentan diversa actividad biológica destacando especialmente la actividad herbicida,<sup>72,73</sup> insecticida,<sup>74</sup> y anticancerígena.<sup>75,76</sup> Además, sus fragancias las hacen útiles en la industria alimentaria y en la perfumería.<sup>77</sup> Existen diferentes formas de sintetizar estas lactonas a partir de diversos cierres del anillo de 5 miembros tanto intramolecular como intermolecularmente<sup>78,79</sup> que fueron resumidos por Hur y colaboradores<sup>80</sup> y se ilustran en la **Figura 4**. Dentro de los diversos cierres de anillo destacan reacciones de lactonización oxidativas, fotoreductoras, radicalarias, carboxilantes, entre otras y varias reacciones catalizadas por metales y NHCs, estas últimas promoviendo específicamente la formación del enlace C4-C5.



**Figura 4.** Cierres de anillos para la formación de  $\gamma$ -lactonas. **A.** Formación de enlace C5-O1. **B.** Formación de enlace C3-C4. **C.** Formación de enlace C2-O1 **D.** Formación de enlaces C4-C5 y C2-O1 **E.** Formación de enlaces C3-C4 y C2-O1 **F.** Formación de enlaces C3-C4 y C5-O1 **G.** Formación de enlaces C2-C3 y C2-O1.

La formación de  $\gamma$ -butirolactonas de este tipo y en especial las que se obtienen a partir de los cierres de anillo C4-C5 y C2-O1 han logrado diversificarse a través de derivados del cinamaldehído con múltiples sustituyentes en las diversas posiciones del anillo. Sin embargo, los sustituyentes alifáticos en la posición  $\beta$  del sistema insaturado se han dejado atrás por lo que determinar su reactividad sería interesante.

Además, se ha demostrado que el  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , en múltiples reacciones en las cuales se pretende formar NHCs a partir de sales de imidazolio, ha promovido grandes conversiones y rendimientos con bajo porcentaje de carga, sabiendo esto y conociendo que esta base no ha sido implementada en este tipo de investigaciones conocer su valor resulta atractivo de ensayar.

Finalmente, un grupo amplio de sales de imidazolio y triazolío no quirales han sido objeto de estudio en la síntesis de  $\gamma$ -butirolactonas. No obstante, el grupo de sales quirales es aún reducido y realizar ensayos con sales que en otros procesos han inducido productos asimétricos con grandes resultados es un reto que se plantea en este campo que se posiciona cada vez más como un pilar catalítico.

## **2. OBJETIVOS**

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se plantean los siguientes objetivos para esta investigación:

### **2.1 Objetivo general**

Estudiar la reactividad de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados usando Carbenos N-Heterocíclicos como organocatalizadores.

### **2.2 Objetivos específicos**

Correlacionar la estructura de los carbenos N-heterocíclicos usados como organocatalizadores con el producto de reacción catalítica en la autocondensación de cinamaldehído.

Establecer el alcance y tolerancia de la reacción a grupos funcionales mediante la implementación de diferentes aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados organocatalizado por NHCs.

Demostrar la capacidad del sistema catalítico hacia la obtención de productos enantioméricamente enriquecidos mediante la implementación de un NHC quiral como organocatalizador en la reacción de cinamaldehído.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1 Técnicas generales utilizadas**

##### **3.1.1 Cromatografía en capa delgada (CCD)**

Se usaron cromatoplasmas Merck® de 0,25 mm de espesor y 10 µm diámetro de partícula. Como eluyente se emplearon mezclas de hexano (Hex) y Acetato de Etilo (AcOEt) en diversas proporciones y como agentes reveladores luz ultravioleta de 254 y 365 nm, ácido fosfomolibdico, ninhidrina, yodo y vainillina.

##### **3.1.2 Cromatografía en columna clásica (CC)**

Se llevó a cabo la cromatografía en columna clásica en fase normal empleando sílica gel 60 (40-63 µm) como fase estacionaria, empacada en húmedo, y como fase móvil una mezcla de hexano y Acetato de Etilo en diversas proporciones.

##### **3.1.3 Cromatografía líquida de alta resolución / High Performance Liquid Chromatography (HPLC)**

Se hizo uso de un equipo Shimadzu (Japan, Prominence-i model LC 2030) acoplado a un detector UV empleando diversas columnas cromatográficas y fases móviles.

###### **3.1.3.1 Condiciones cromatográficas para las reacciones con cinamaldehído**

Se empleó una columna cromatográfica Gemini 5 µm C18 110 Å 150 x 4.6 mm para la determinación del porcentaje de conversión y la relación diastereomérica (rd). La fase móvil fue una mezcla de ACN:H<sub>2</sub>O en proporción 50:50 con un flujo de 1.0 mL/min. La temperatura del horno fue 20°C. Se inyectaron 10 µL de cada una de las muestras y se detectó a dos longitudes de onda: 221 y 200 nm.

Para la determinación de los excesos enantioméricos se empleó una columna Lux Celulosa-1 5 µm 1000 Å 150 x 4.6 mm con una fase móvil MeOH:Hex en proporción 80:20 con un flujo de 1.0 mL/min, un volumen de inyección de 10 µL y detectando en UV a 221 y 200 nm.

###### **3.1.3.2 Condiciones cromatográficas para las reacciones con crotonaldehído**

Se utilizó una columna cromatográfica Hypersil GOLD™ C<sub>18</sub> 5µm 175 Å 150 x 4.0 mm para la determinación del porcentaje de conversión y la rd. La fase móvil fue una mezcla de ACN:H<sub>2</sub>O en proporción 38:62 con un flujo de 0.5 mL/min. La temperatura del horno fue

30°C. Se inyectaron 10 µL de cada una de las muestras y se detectó a dos longitudes de onda: 230 y 247 nm.

### 3.1.3.3 Condiciones cromatográficas para las reacciones con furfural

Se empleó una columna cromatográfica Hypersil GOLD™ C<sub>18</sub> 5 µm 175 Å 150 x 4.0 mm para la determinación del porcentaje de conversión y la rd. La fase móvil fue una mezcla de ACN:H<sub>2</sub>O en proporción 38:62 con un flujo de 0.5 mL/min. La temperatura del horno fue 30°C. Se inyectaron 10 µL de cada una de las muestras y se detectó a dos longitudes de onda: 230 y 247 nm.

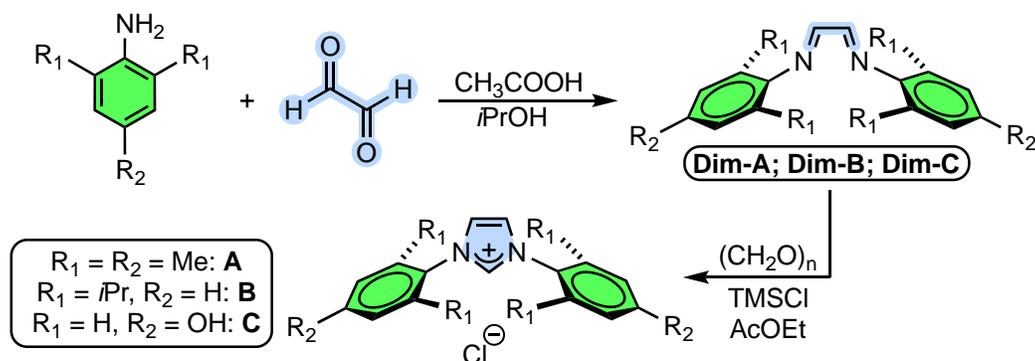
### 3.1.4 Espectroscopía IR-FT y resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros IR fueron tomados en un espectrofotómetro Bruker FT-IR Alpha. Los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron a 20 °C en un equipo Bruker Avance 400 instrument (RMN 400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C). Los disolventes empleados fueron cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>). Los desplazamientos químicos en los espectros de <sup>1</sup>H (δ) se expresan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz), tomando como referencia interna la frecuencia de resonancia del disolvente residual protonado.

## 3.2 Síntesis de sales de imidazolio (Precatalizadores)

Las sales de imidazolio **A**, **B** y **C** fueron sintetizadas a partir del procedimiento empleado por Kim y colaboradores en el cual una solución de glioxal al 40% en agua (15.0 mmol) se adicionó a 15 mL de isopropanol (*i*PrOH) que se encontraban en un vaso de precipitados. Esta mezcla se agregó gota a gota y con agitación constante sobre una solución del derivado de la anilina (13.0 mmol) y 1.5 mL de ácido acético en 25 mL de *i*PrOH que se encontraban en un balón de reacción de 100 mL. Al cabo de 24 horas de reacción se formaron diversas suspensiones que se filtraron y los sólidos obtenidos se lavaron dos veces con *i*PrOH y una vez con metanol (MeOH). Los productos recolectados que corresponden a las diiminas (**Dim-A**, **Dim-B** y **Dim-C**) se secaron en un horno a 50°C. Posteriormente, cada una de las diiminas obtenidas (5.0 mmol) y paraformaldehído (5.1 mmol) se dispusieron en balones de reacción de 50 mL que contenían 25 mL de acetato de etilo (AcOEt), la mezcla se agitó y calentó hasta los 70 °C. Cuando se alcanzó la temperatura en cada uno de ellos, se agregó gota a gota una solución de cloruro de trimetilsilano (TMSCl) (5.5 mmol) en 5 mL de AcOEt. Luego de 2 horas de reacción a 70 °C el balón se sumergió en un baño de hielo y se agitó durante 5 minutos. Se obtuvieron

suspensiones que fueron filtradas y los sólidos obtenidos (que corresponden a las sales de imidazolio) fueron lavados con AcOEt y dietil éter (Et<sub>2</sub>O) para posteriormente secarse a 70 °C en el horno (**Esquema 5**).



**Esquema 5.** Síntesis de sales de imidazolio.

**Dim-A (Anexo 1):** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.67 (s, 2H), 6.97 (s, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.10 (s, 12H).

**Dim-B (Anexo 2):** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): δ 8.11 (s, 2H), 7.19 (m, 6H), 2.95 (h, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 24H).

**Dim-C (Anexo 3):** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.80 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H).

**A (Anexo 7):** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10.48 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 6.96 (s, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.11 (s, 12H).

**B (Anexo 8):** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.65 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 2.87 (h, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 1.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H).

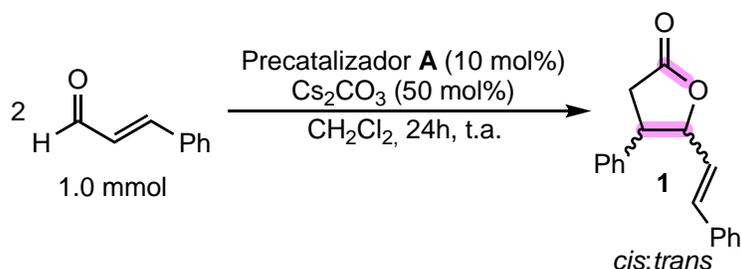
**C (Anexo 9):** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.42, (s br, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 7.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H).

### 3.3 Evaluación de la reactividad de cinamaldehído organocatalizado por A

Inicialmente se buscó establecer las mejores condiciones de reacción para la obtención de un compuesto mayoritario producto de la autocondensación del *trans*-cinamaldehído.

El proceso inició determinando los productos catalíticos que surgían de la implementación de las condiciones empleadas por Verma y colaboradores para la síntesis de δ-lactonas a

partir de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados organocatalizado con NHCs.<sup>81</sup> En este proceso cinamaldehído (1.0 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.50 mmol, 50 mol%), CHCl<sub>3</sub> (4.0 mL) y el precatalizador **A** (0.10 mmol, 10 mol%) se mezclaron en un vial tipo wheatton y se agitaron a temperatura ambiente de forma paralela a otras dos mezclas que no contenían Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> por un lado y precatalizador **A** por el otro. Las reacciones se siguieron a través de cromatografía en capa fina empleando placas de silica-gel UV 254 nm, una proporción 4:1 de Hex/AcOEt como fase móvil y ácido fosfomolibdico como revelador adicional, hasta la desaparición completa del cinamaldehído en la primera mezcla. Una vez terminada la reacción los productos fueron separados por cromatografía en columna clásica usando silica-gel y una fase móvil 7:1 Hex/AcOEt y fueron caracterizados por medio de RMN <sup>1</sup>H, COSY y NOESY buscando elucidar su estructura química, encontrando que el producto mayoritario corresponde al compuesto 4-fenil-5-stirildihidrofuran-2(3H)-ona, una  $\gamma$ -butirolactona que se hallaba como una mezcla de dos diastereoisómeros (**Esquema 6**).



**Esquema 6.** Reactividad de cinamaldehído en presencia de NHCs.

**1a** (Producto *cis*) (**Anexo 10**): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.39 – 7.17 (m, 10H), 6.65 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 5.67 (dd,  $J$  = 15.8 Hz y 6.6 Hz, 1H), 5.41 (td,  $J$  = 6.6 Hz y 1.3 Hz, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.02 – 2.89 (m, 2H).

**1b** (Producto *trans*) (**Anexo 12**): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.40– 7.29 (m, 10H), 6.59 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J$  = 15.9 Hz y 6.7 Hz, 1H), 5.03 (td,  $J$  = 8.1 Hz, 6.7 Hz y 1.1 Hz, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 3.05 (dd,  $J$  = 17.5 Hz y 8.1 Hz, 1H), 2.89 (dd,  $J$  = 17.5 Hz y 10.7 Hz, 1H).

### 3.4 Optimización de las mejores condiciones de reacción con cinamaldehído

Posteriormente se establecieron las condiciones cromatográficas para la determinación del porcentaje de conversión y la rd. Empleando la columna Gemini y una fase móvil 50:50 CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O con un flujo de 1.0 mL/min fueron inyectados 10  $\mu$ L de soluciones de cinamaldehído y de los diastereoisómeros para identificar los tiempos de retención. Luego,

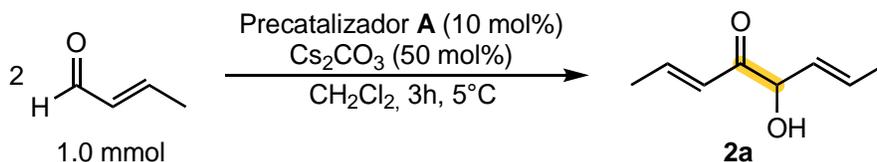
una solución del crudo de reacción fue inyectada bajo las mismas condiciones y transcurridos 15 minutos de análisis se detuvo la corrida y se determinó la relación entre las áreas de cada uno de los picos para encontrar el porcentaje de conversión y la rd.

La optimización de las condiciones de reacción buscando mejorar la conversión y la relación diastereomérica encontrada empezó variando los disolventes. Manteniendo las proporciones del aldehído, base y precatalizador el cloroformo fue remplazado por tolueno, éter, acetonitrilo y diclorometano. Los crudos de reacción se analizaron por HPLC bajo las condiciones cromatográficas establecidas y el disolvente que mejor conversión y rd presentó fue seleccionado para continuar con el cambio de la base. En este punto el  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  fue remplazado por diversas bases tales como  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{NaOH}$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y el proceso de evaluación de los crudos de reacción se repitió. El paso siguiente se centró en los precatalizadores. El precatalizador **A** fue sustituido por los precatalizadores sintetizados (**B** y **C**) y por otras tres sales de imidazolio que fueron adquiridas a través de Aldrich (precatalizadores **D**, **E** y **F**) realizando el montaje en paralelo con los seis precatalizadores e interrumpiendo la reacción a las 12 horas. Finalmente, las relaciones establecidas inicialmente para la base (50 mol% respecto al cinamaldehído) fueron variadas por 10 mol%, 100 mol% y 200 mol%, mientras que para el precatalizador (10 mol%) se sustituyó por 5 mol% y 20 mol%. De esta forma se encontraron las mejores condiciones de disolvente, base, precatalizador, así como sus relaciones estequiométricas, para favorecer el producto mayoritario (*cis*) de la  $\gamma$ -butirolactona disustituída que resulta de la autocondensación organocatalítica con NHC del cinamaldehído.

### **3.5 Evaluación de la reactividad de crotonaldehído organocatalizado por NHCs**

Las condiciones de reacción optimizadas fueron implementadas en la evaluación de la autocondensación del crotonaldehído. En este proceso crotonaldehído (1.0 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.50 mmol, 50 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) y precatalizador **A** (0.10 mmol, 10 mol%) se mezclaron en un vial tipo wheatton y se agitaron en un baño de hielo a 5°C de forma paralela a otras dos mezclas que no contenían  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  por un lado y precatalizador **A** por el otro. Las reacciones se siguieron a través de CCD empleando placas de silica-gel UV 254 nm, una proporción 7:1 de Hex/AcOEt como fase móvil y vainillina como revelador adicional encontrando la formación de un producto con bajo Rf después de 3h de reacción. La reacción se suspendió y se realizó una columna clásica usando sílica-gel y una fase móvil 10:1 Hex/AcOEt con el fin de separar el producto para posteriormente someterse a un análisis por RMN  $^1\text{H}$ , COSY y HSQC buscando elucidar su estructura química, encontrando

que el producto originado **2a** correspondía a la 5-hidroxioceta-2,6-dien-4-ona, una  $\alpha$ -hidroxicetona (**Esquema 7**).

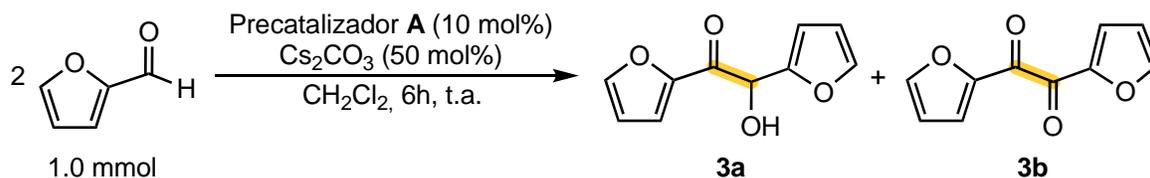


**Esquema 7.** Reactividad de crotonaldehído en presencia de NHCs.

**2a (Anexo 19):** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.09 (dd,  $J = 15.6$  Hz y 6.9 Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 5.95 (dd,  $J = 15.2$  Hz y 6.6 Hz, 1H), 5.37 (dd,  $J = 15.2$  Hz y 7.8 Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 1.94 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.76 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

### 3.6 Evaluación de la reactividad de furfural organocatalizado por NHCs

Las condiciones de reacción optimizadas también fueron implementadas en la evaluación de la autocondensación del furfural. Para este fin el furfural (1.0 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.50 mmol, 50 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 mL) y precatalizador **A** (0.10 mmol, 10 mol%) se mezclaron en un vial tipo wheatton y se agitaron a temperatura ambiente de forma paralela a otras dos mezclas que no contenían Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> por un lado y precatalizador **A** por el otro. Las reacciones se siguieron a través de CCD empleando placas de sílica-gel UV 254 nm, una proporción 4:1 de Hex/AcOEt como fase móvil y ácido fosfomolibdico como revelador adicional encontrando la formación de un producto con bajo R<sub>f</sub> después de 6h de reacción. La reacción se suspendió y se realizó una columna clásica usando sílica-gel y una fase móvil 10:1 Hex/AcOEt con el fin de separar el producto para posteriormente someterse a un análisis de RMN <sup>1</sup>H buscando elucidar su estructura química, encontrando que los productos originados se tratan de una  $\alpha$ -hidroxicetona **3a** y una dicetona **3b** (**Esquema 8**).



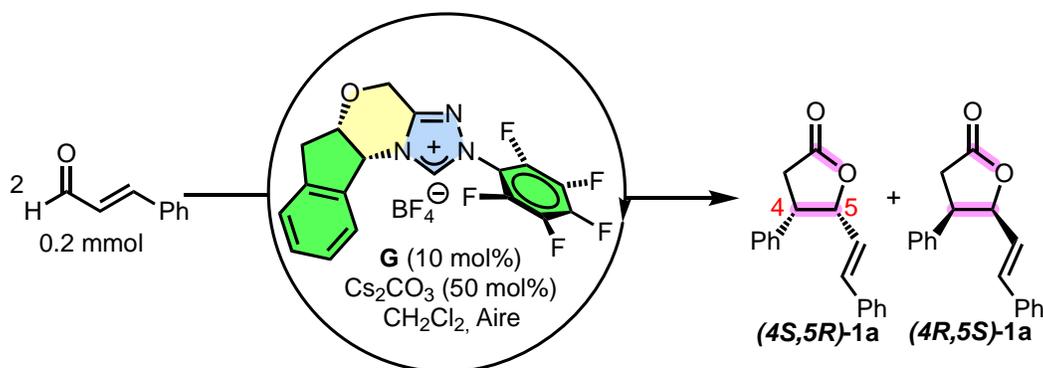
**Esquema 8.** Reactividad de furfural en presencia de NHCs.

**3a (Anexo 24):** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.49 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.25 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.75 (s, 1H).

**3b (Anexo 25):** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.78 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 6.64 (dd,  $J = 3.7$  Hz y 1.6 Hz, 2H).

### 3.7 Inducción asimétrica

Teniendo claro el producto obtenido en la autocondensación de cinamaldehído se reemplazó el precatalizador **A** por el precatalizador **G**, una sal de triazolio de naturaleza quiral, buscando enantioselectividad en el producto mayoritario **1a**. Para ello se tomaron 0.2 mmol de cinamaldehído y en un vial tipo wheatton se adicionaron las cantidades optimizadas de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.10 mmol, 50 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) y precatalizador **G** (0.020 mmol, 10 mol%) y se agitaron a temperatura ambiente (**Esquema 9**).



**Esquema 9.** Implementación del precatalizador quiral **G** en la reacción optimizada con cinamaldehído.

La reacción se mantuvo el mismo tiempo empleado para este aldehído con el precatalizador **A** (18 h) y el crudo de reacción se analizaró bajo las mismas condiciones cromatográficas usando la columna quiral arriba mencionada (sección 3.1.3.1) para evaluar el exceso enantiomérico encontrado del producto mayoritario **1a** (*cis*).

### 3.8 Cálculos DFT

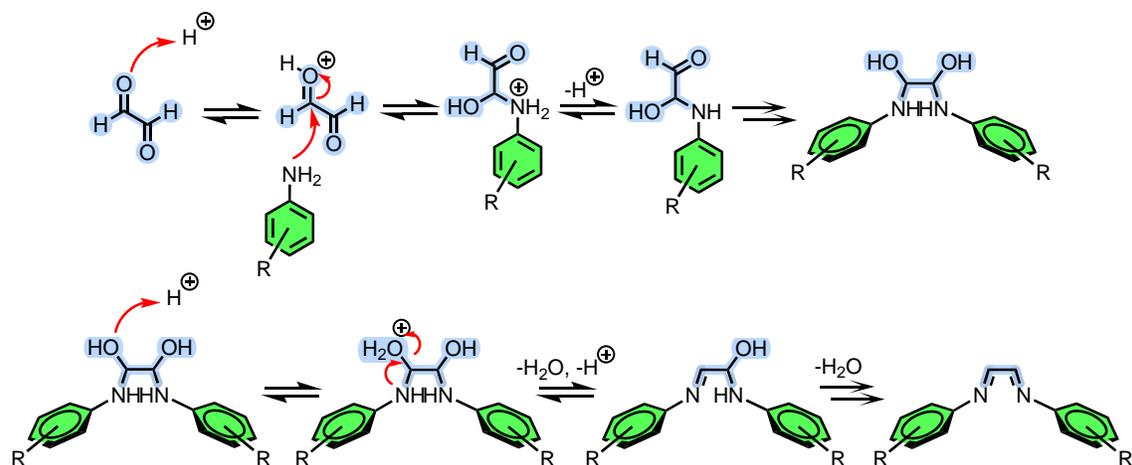
Basados en los mecanismo de reacción propuestos por Sohn<sup>82</sup> y Menon<sup>41</sup> se realizaron cálculos teóricos con el programa Gaussian 09.<sup>83</sup> En concreto, las optimizaciones estructurales y las energías fueron calculadas con el funcional B3LYP.<sup>84-86</sup> Todas las estructuras se optimizaron con la base 6-31G(d, p) y se caracterizaron como mínimos

energéticos en el nivel de teoría B3LYP/6-31g(d,p). A continuación, se realizaron cálculos de frecuencias vibracionales basados en las geometrías optimizadas en el mismo nivel, para confirmar que todos los reactivos, intermediarios y productos fuesen mínimos energéticos, y cada estado de transición tuviese una y sólo una frecuencia imaginaria correspondiente al modo normal de la coordenada de reacción. Posteriormente se utilizó un método de campo de reacción autoconsistente (SCRFF) basado en el modelo de solvatación SMD para simular el efecto del disolvente (diclorometano  $\epsilon = 8,93$ ) tanto en el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) como en el nivel M06/6-311G(d,p).

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Síntesis de sales de imidazolio (Precatalizadores)

Se sintetizaron las sales de imidazolio **A**, **B**, y **C** (**Esquema 5**) a partir de dos pasos que involucran una adición nucleofílica de anilinas sobre un dialdehído junto a una eliminación y posteriormente una ciclación intramolecular con paraformaldehído. En una primera instancia el oxígeno del carbonilo es protonado. Luego, un primer equivalente del derivado de anilina reacciona con un equivalente de glicoxal a través de un ataque nucleofílico del nitrógeno al grupo carbonilo protonado. Posteriormente, este proceso se repite a través de la protonación y adición de un nuevo equivalente del derivado de la anilina sobre el carbonilo restante del glicoxal. Una vez formado el diol, se da la eliminación a través de la protonación de los grupos hidroxilo. Luego, el hidroxilo protonado actúa como buen grupo saliente para que los pares electrónicos libres de los nitrógenos formen los dobles enlaces para llevar a cabo la formación de la diimina<sup>87</sup> (**Esquema 10**).

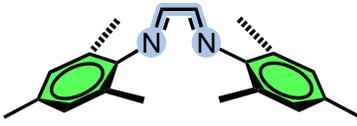
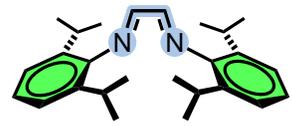
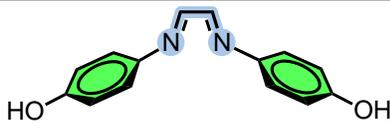


**Esquema 10.** Formación de las diiminas a partir de la adición nucleofílica sobre carbonilos y una posterior eliminación.

A las diiminas sintetizadas se les midió el punto de fusión y se les calculó el rendimiento para posteriormente compararlos con los datos reportados en la literatura (**Tabla 3**). Las estructuras químicas de las diiminas **Dim-A**, **Dim-B** y **Dim-C** fueron elucidadas a partir de RMN  $^1H$  (**Anexo 1**, **2** y **3**, respectivamente). Una constante en estas tres diiminas es el plano de simetría que poseen las moléculas, esto se traduce en que los ambientes químicos de cada uno de los hidrógenos de lado y lado del plano sean equivalentes y se observen como una sola señal que integra para el doble de núcleos. En lo que respecta a las diiminas

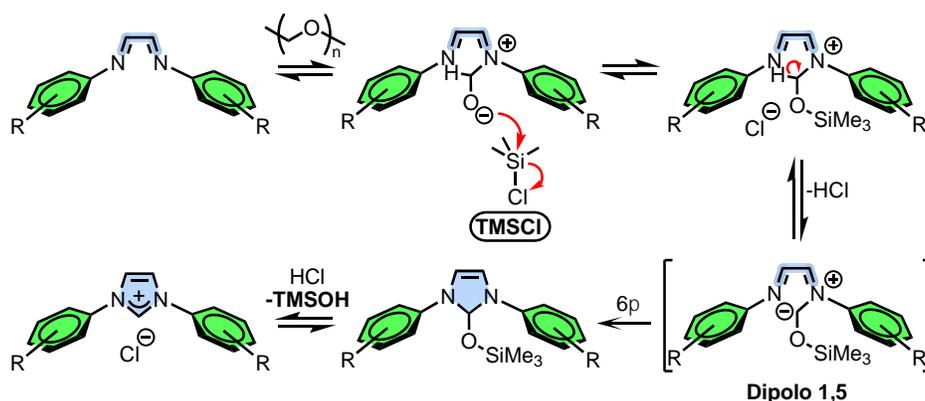
**Dim-A** y **Dim-B** se observa un patrón de desplazamiento de señales similar, en el cual se tienen en frecuencias bajas del espectro las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos metilo ligeramente desplazados debido a que se encuentran unidos a los anillos aromáticos (1.0 – 3.0 ppm) y en frecuencias altas del espectro las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos que presentan un patrón característico debido al tipo de sustitución (7.0 – 7.3 ppm). Finalmente, se puede observar una señal muy desplazada que corresponde al hidrógeno de la imina (7.7 – 8.1 ppm). En el caso de la diimina **Dim-C**, al no poseer grupos metilo en los anillos aromáticos no se encuentran señales en frecuencias bajas. Sin embargo, se encuentran señales de hidrógenos aromáticos característica de una sustitución en posición *para* (6.8 – 7.3 ppm), la señal de los hidrógenos correspondientes a la diimina (8.4 ppm) y una señal adicional que se asocia a los hidrógenos del grupo hidroxilo fenólico (9.8 ppm). Además, los espectros fueron comparados con lo reportado en la literatura y se encuentran en concordancia con la misma.

**Tabla 3.** Caracterización de las diiminas.

Diimina	Estructura	P. Fusión (°C)		Rendimiento (%)	
		Exper.	Reportado	Exper.	Reportado
<b>Dim-A</b>		160	156-160 <sup>88</sup>	88	93 <sup>89</sup>
<b>Dim-B</b>		110	106-108 <sup>88</sup>	82	89 <sup>90</sup>
<b>Dim-C</b>		192	196 <sup>91</sup>	74	82 <sup>92</sup>

De acuerdo con Hintermann,<sup>93</sup> los diazadienos o diiminas dan origen a sales de imidazolio cuando reaccionan con paraformaldehído en presencia de clorotrimetilsilano (TMSCl) a través de una ciclación intramolecular. El mecanismo propuesto por este autor inicia con la adición de una de las iminas sobre el paraformaldehído para llevar a cabo la formación de una sal de iminio que tras la pérdida de HCl da paso a una especie 1,5 dipolar. Esta especie permite una electrociclación 6 $\pi$  para dar origen a una oxiimidazolina que posterior a la pérdida del grupo trimetilsilanol (TMSOH) genera la sal de imidazolio (**Esquema 11**). Este

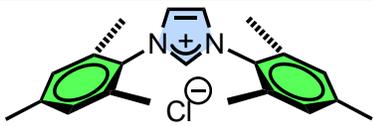
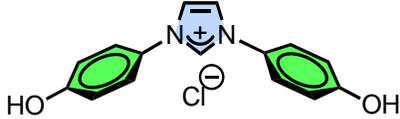
mecanismo a pesar de no estar respaldado por datos experimentales se basa en precedentes relacionados que establecen el dipolo 1,5 como un intermediario neutro favorable.<sup>94</sup>



**Esquema 11.** Mecanismo de electrociclación 1,5 dipolar de diiminas en presencia de paraformaldehído.

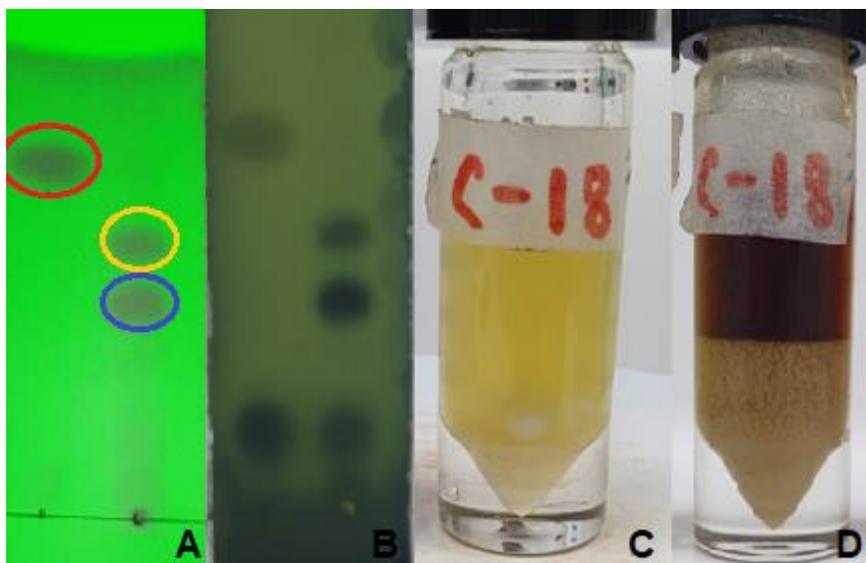
Una vez sintetizadas las sales de imidazolio **A**, **B** y **C** se les realizó un espectro infrarrojo (**Anexo 4, 5 y 6**, respectivamente), se midieron los puntos de fusión y se calculó el rendimiento para posteriormente compararlos con los datos reportados en la literatura (**Tabla 4**), encontrándose que están de acuerdo a los estudios publicados para estas moléculas.<sup>95,96,97</sup> Las estructuras químicas de las sales de imidazolio **A**, **B** y **C** fueron elucidadas a partir de RMN <sup>1</sup>H (**Anexo 7, 8 y 9**, respectivamente). Al igual que las diiminas, estas sales de imidazolio poseen un plano de simetría y sus señales corresponden al doble de núcleos. Además, debido a que estas sales de imidazolio únicamente incorporan un átomo de carbono y un átomo de hidrógeno respecto a las diiminas precursoras, los espectros presentan un comportamiento similar exhibiendo ligeros desplazamientos y con la novedad de una señal que corresponde justamente al hidrógeno adicionado que, al encontrarse sobre un carbono adyacente a dos átomos de nitrógeno experimenta un gran desplazamiento (~10.0 ppm). Este protón se conoce como el protón en la posición carbénica ya que es allí donde se forma el carbeno N-heterocíclico tras una desprotonación de esa posición con una base adecuada.

**Tabla 4.** Caracterización de las sales de imidazolio.

Sal de imidazolio	Estructura	P. Fusión (°C)		Rendimiento (%)	
		Exper.	Reportado	Exper.	Reportado
A		310	296-300 <sup>98</sup>	86	86 <sup>95</sup>
B		252	250 <sup>44</sup>	82	89 <sup>96</sup>
C		326	-	72	89 <sup>97</sup>

#### 4.2 Evaluación de la reactividad de cinamaldehído organocatalizado por NHCs

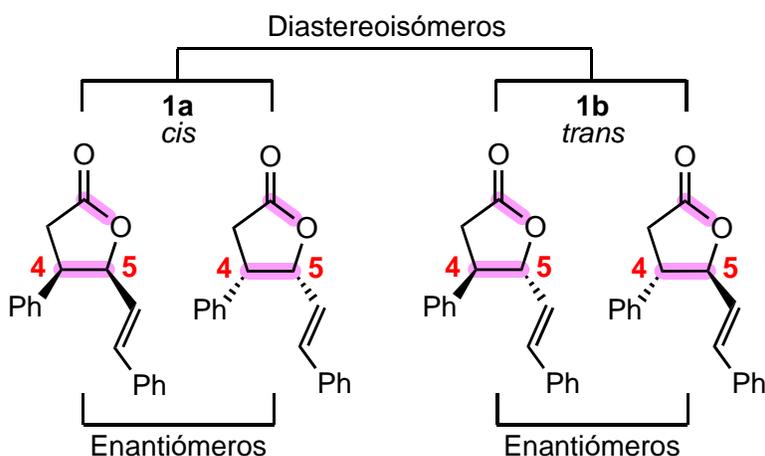
El estudio de la reactividad es un proceso que involucra un seguimiento constante de la reacción y de los componentes que se encuentran en ella. Este seguimiento puede realizarse a través de RMN <sup>1</sup>H a partir de la aparición/desaparición de señales características de los reactivos y productos involucrados y de manera similar con los picos de un cromatograma. No obstante, estas técnicas suelen ser costosas y su aplicación en este tipo de procesos suele ser limitada, por lo cual la cromatografía en capa delgada resulta ser una técnica de fácil acceso, económica y útil especialmente para determinar la formación de productos y el tiempo de reacción. A partir de esta técnica se logró identificar principalmente la formación de 2 productos cuando el cinamaldehído se hizo reaccionar en las condiciones iniciales denotadas en el **Esquema 6** usando el precatalizador **A**. Los productos encontrados presentaban un R<sub>f</sub> menor al cinamaldehído y exhibían una gran absorción en UV 254 nm (**Figura 5a**). Adicionalmente, se realizó un revelado con yodo y ácido fosfomolibdico (**Figura 5b**) con el fin de determinar posibles productos que no presentaran absorción UV. De esta forma se logró determinar que pasadas 24 horas de reacción había una desaparición total del cinamaldehído y la formación de 2 productos. De igual forma, la apariencia de la mezcla también resulta ser un indicativo de una posible transformación de las sustancias que hacen parte de la misma. En este caso, la mezcla que en un principio era amarilla debido al cinamaldehído y al precatalizador **A** (**Figura 5c**), con el tiempo se tornó más oscura adquiriendo tonalidades cafés (**Figura 5d**).



**Figura 5.** Seguimiento de la reacción del cinamaldehído organocatalizado por NHCs. a) Revelador UV. b) Revelador ácido fosfomolibdico. c) Inicio de la reacción. d) Finalización de la reacción. Cinamaldehído (Rojo). Producto minoritario (Naranja). Producto mayoritario (Azul).

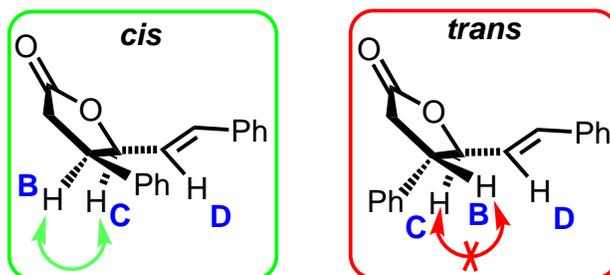
Luego de separar los productos a través de cromatografía en columna clásica se sometieron inicialmente a un análisis de RMN  $^1\text{H}$  con el fin de elucidar su estructura química. El primer producto **1a** (menor  $R_f$ , mayoritario) exhibe varios tipos de protones que se pueden identificar debido a su desplazamiento (**Anexo 10**). Los dos protones menos desplazados (**A** 2.8 – 3.0 ppm) se ven ligeramente desplazados (comparados con el desplazamiento de un metileno normal) por su cercanía a heteroátomos y a pesar de parecer pertenecer a carbonos diferentes, son parte del mismo carbono, pero experimentan un ambiente químico diferente. En este caso, al encontrarse adyacentes a un carbono quiral estos protones se denominan diastereotópicos y se caracterizan por presentar desplazamientos químicos diferentes.<sup>99</sup> Las señales **B** (3.9 ppm) y **C** (5.4 ppm) corresponden a protones simples desplazados por su cercanía al anillo aromático y a la olefina, respectivamente. Los siguientes protones **D** (5.6 ppm) y **E** (6.6 ppm) se encuentran en una región característica de olefinas y su integración confirma que se tratan de señales correspondientes a un solo protón. Finalmente, en la región aromática se encuentra un conjunto de señales **F–G** (7.1 – 7.3 ppm) que no poseen un patrón distinguible pero que integran para diez protones, lo que confirma la presencia de dos anillos aromáticos monosustituídos. En este punto a pesar de reconocer varias de estas características, no se encontraba una correlación entre las señales y se recurrió a un experimento COSY.

Un experimento COSY (**C**orrelation **S**pectroscopy) es un experimento bidimensional de acoplamiento homonuclear de protón a través de enlaces que resulta útil para determinar qué señales proceden de protones vecinos (se detectan los acoplamientos entre protones separados hasta por tres enlaces).<sup>100</sup> Al analizar el espectro COSY del producto **1a** (**Anexo 11**) se observa un subsistema de espín donde se observan cuatro picos cruzados (homoacoplamientos) que se interpretan como 4 correlaciones que están dadas entre los hidrógenos **A-B**, **B-C**, **C-D** y **D-E** permitiendo confirmar la conectividad en la molécula. No obstante, este ciclo de 5 miembros se encuentra espacialmente sobre un plano y tanto el fenilo que se encuentra en la posición 4 como la olefina de la posición 5 de la lactona pueden encontrarse del mismo lado o de lados diferentes del plano, dando origen a una pareja de diastereoisómeros y a un grupo de 4 enantiómeros (**Figura 6**). Sin importar la ubicación espacial de estos sustituyentes, el experimento COSY mostrará correlaciones debido a que sus picos cruzados se dan a través de los enlaces y por lo tanto esta técnica no permite diferenciar los diastereoisómeros mostrados en la figura. Por otro lado, un análisis de RMN <sup>1</sup>H fue realizado sobre el producto minoritario **1b** encontrando un patrón de señales similar al producto **1a** con ligeras variaciones en los desplazamientos permitiendo confirmar que estos dos compuestos son una pareja de diastereoisómeros (**Anexo 12**). Con el ánimo de identificar cada uno de esos diastereoisómeros, se acudió a la técnica bidimensional de RMN denominada NOESY (**N**uclear **O**verhauser **E**ffect **S**pectroscopy). Esta técnica es un experimento espectroscópico de correlación homonuclear, usualmente de protón a través del espacio, que establece correlaciones entre los núcleos que están físicamente próximos entre sí (distancias menores a 5 Å), independientemente de que exista o no un enlace entre ellos.<sup>100</sup>



**Figura 6.** Diastereoisómeros y enantiómeros de la  $\gamma$ -butirolactona.

En el espectro NOESY del producto mayoritario **1a** (**Anexo 13**) se observa que, al igual que en el espectro COSY, hay un acoplamiento entre los hidrógenos **B** (3.9 ppm) y **C** (5.4 ppm). Este homoacoplamiento espacial indica que los hidrógenos en cuestión se encuentran lo suficientemente cerca para acoplar entre sí, lo que permite afirmar que estos protones se encuentran del mismo lado del plano, es decir, en configuración *cis* (verde) (**Figura 7**). Por otro lado, en el espectro NOESY del producto minoritario **2a** (**Anexo 14**) se observa que entre los protones análogos **B** (3.4 ppm) y **C** (4.9 ppm) de dicha molécula no hay homoacoplamiento espacial, permitiendo confirmar que en este diastereoisómero los protones se encuentran de lados contrarios del plano, es decir, en configuración *trans* (rojo). Aunque en la literatura no se reportan espectros bidimensionales para esta molécula, en los espectros de <sup>1</sup>H las señales correspondientes a cada uno de los diastereoisómeros se encuentran en concordancia con lo reportado por Yu y colaboradores.<sup>101</sup>



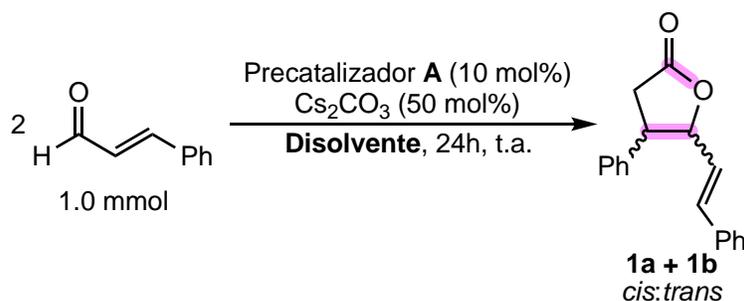
**Figura 7.** Ubicación espacial de los hidrógenos en la conformación *cis* (verde) y *trans* (rojo) de la  $\gamma$ -butirolactona.

Conociendo que los productos de la autocondensación del cinamaldehído en presencia del precatalizador **A** consistían de una mezcla de diastereoisómeros, estos se separaron empleando una CC y empleando las condiciones cromatográficas descritas en la metodología se determinaron los tiempos de retención para el cinamaldehído (4.5 min **Anexo 15**) y para los productos *cis* (11.7 min **Anexo 16**) y *trans* (13 min **Anexo 17**). Posteriormente se determinó la rd presente en el crudo de reacción a partir de la relación entre las áreas de los picos correspondientes a cada uno de los productos<sup>102</sup> encontrando la conversión total del cinamaldehído y una rd de 85:15 que favorece el producto *cis* (**1a**) sobre el *trans*.

### 4.3 Optimización de las mejores condiciones de reacción de cinamaldehído organocatalizado por NHCs

Buscando mejorar la rd y el rendimiento logrado bajo las condiciones iniciales se realizó inicialmente un barrido de disolventes encontrando una mejora significativa cuando el  $\text{CHCl}_3$  se reemplazó por  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (**Tabla 5, Entrada 5**) comparado a otros disolventes como tolueno, éter y acetonitrilo (**Tabla 5, Entradas 2, 3 y 4**, respectivamente).

**Tabla 5.** Optimización de disolventes para la síntesis de la  $\gamma$ -butirolactona a partir del cinamaldehído organocatalizado por **A**.

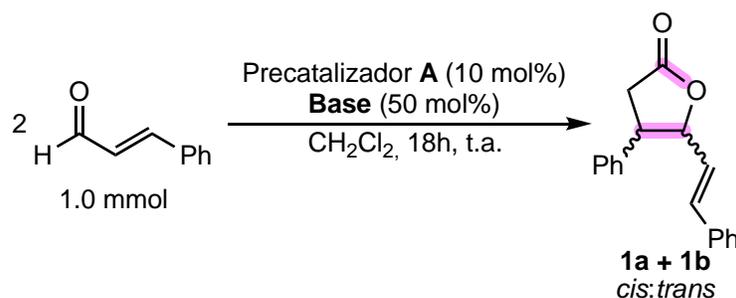


Entrada	Disolvente	Conversión (%)	Rendimiento (%)	Relación diastereomérica (rd) ( <i>cis:trans</i> )
1	$\text{CHCl}_3$	100	58	85:15
2	Tolueno	24	10	60:40
3	Éter	18	10	85:15
4	ACN	39	30	84:16
5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	100	86	86:14

En diversas investigaciones han sido reportados estudios en los cuales el disolvente juega un papel fundamental en la selectividad de una reacción que involucra NHCs.<sup>103,104</sup> En esta investigación se buscó emplear disolventes apróticos para favorecer el equilibrio sal de imidazolio/NHC hacia la formación del carbeno. Por otro lado, la polaridad del disolvente juega un papel importante en las sustituciones y adiciones nucleofílicas, así como en las reacciones que involucran especies zwitteriónicas como intermediarios porque en el primer caso favorecen la solvatación, fenómeno que ha demostrado ser fundamental para disminuir las energías de activación de muchos procesos organocatalíticos<sup>105</sup> y polarizan

los enlaces, aumentando el carácter nucleofílico y electrófilico de las especies y, en segundo lugar, porque ayudan a estabilizar las cargas de intermediarios zwitteriónicos.<sup>106</sup> Relacionando esto con los resultados obtenidos y empleando la constante dieléctrica como una medida de la polaridad de los disolventes, pues a mayor valor en la constante dieléctrica del disolvente, mayor solubilidad de compuestos polares presenta,<sup>107</sup> es posible encontrar que los dos disolventes que presentaron menor rendimiento (tolueno y éter) son los dos disolventes que poseen menor constante dieléctrica (2.3 y 4.2, respectivamente), mientras que el diclorometano presenta un valor de constante dieléctrica mucho mayor (9.0). Un antecedente en el cual el diclorometano mejoró el rendimiento del producto obtenido ha sido cuando reemplazó al THF como disolvente en la síntesis de  $\delta$ -lactonas a través de la organocatálisis con NHCs.<sup>81</sup> En nuestro caso, además del rendimiento, el disolvente logró disminuir el tiempo de reacción de 24h a 18h y este último fue tomado como el tiempo óptimo para la reacción.

**Tabla 6.** Optimización de bases para la síntesis de la  $\gamma$ -butirolactona a partir del cinamaldehído.

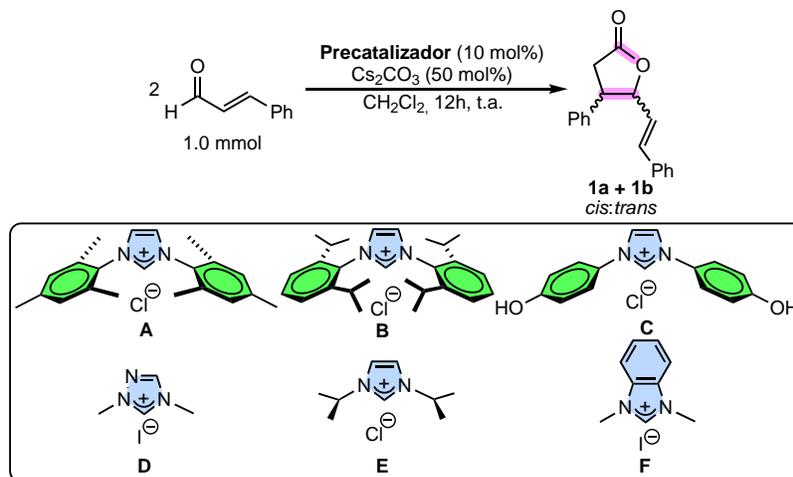


Entrada	Base	Conversión (%)	Rendimiento (%)	rd (cis:trans)
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	86	86:14
2	NEt <sub>3</sub>	13	trazas	31:69
3	NaHCO <sub>3</sub>	<5	-	-
4	NaOH	44	22	84:16
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	19	10	77:23

Posteriormente, el Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, una base ampliamente empleada en reacciones que involucran desprotonaciones de sales de imidazolio<sup>108–110</sup> fue reemplazada por bases de diferente naturaleza. Cuando bases débiles como NEt<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> fueron las empleadas, se

obtuvieron bajos porcentajes de conversión (**Tabla 6, Entradas 2 y 3**, respectivamente) que se atribuyen principalmente a que el precatalizador **A** presenta una acidez ligera ( $pK_a$  de 19.4 en DMSO)<sup>111</sup> y requiere de bases más fuertes para lograr la extracción del protón y dar origen a la especie catalíticamente activa. Sin embargo, cuando una base mucho más fuerte como el NaOH es implementada, a pesar de mejorar la conversión, su rendimiento sigue siendo menor al obtenido con el  $Cs_2CO_3$  (**Tabla 6, Entrada 4**). Este hidróxido no es una base comúnmente empleada para la formación de NHCs en las investigaciones. No obstante, recientemente fue utilizada y dio buenos resultados en la formación de complejos de NHC-Ag, lo que abre la puerta a su implementación en la catálisis organometálica.<sup>112</sup> Por otro lado, cuando la base se cambia por una de naturaleza similar ( $K_2CO_3$ ) a pesar de esperar resultados semejantes, se encuentra que la conversión y el rendimiento decaen notablemente (**Tabla 6, Entrada 5**). Esta gran diferencia en los resultados de los dos carbonatos se atribuye principalmente a la marcada diferencia de solubilidades que presentan estos compuestos en solventes orgánicos.<sup>113</sup> De hecho, los reportes de solubilidad muestran que de todos los carbonatos alcalinos disponibles (Li, Na, K, Cs y Rb) el que mayor solubilidad presenta en solventes orgánicos como metanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, sulfolano y N-metil-2-pirrolidona es el carbonato de cesio.<sup>114,115</sup> El catión cesio posee un radio atómico más grande comparado a otros iones metálicos alcalinos. Estas dos propiedades junto a la limitada solvatación del contraión en el mismo ambiente es la principal causa de lo que se conoce en la literatura como “el efecto cesio”.<sup>116,117</sup> Adicionalmente, las sales de cesio poseen un carácter ácido-base perfectamente balanceado que permite deprotonaciones selectivas.<sup>118</sup> Por esta razón se atribuye a que los mejores resultados obtenidos hayan sido con  $Cs_2CO_3$ .

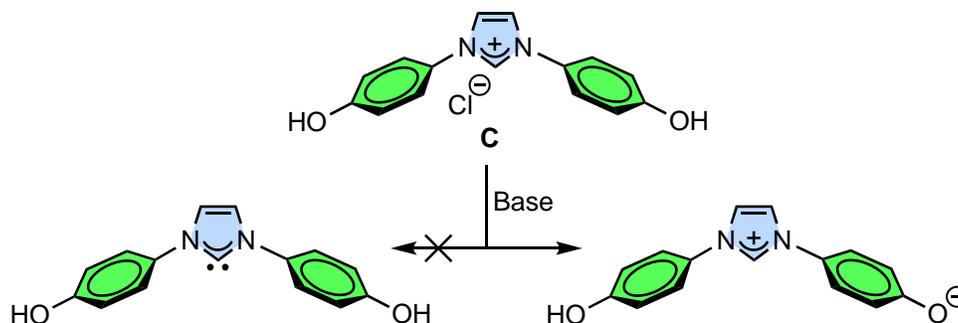
**Tabla 7.** Optimización de los precatalizadores para la síntesis de la  $\gamma$ -butirolactona a partir del cinamaldehído en 12h de reacción.



Entrada	Precatalizador	Conversión (%)	Rendimiento (%)	rd ( <i>cis:trans</i> )
1	A	49	38	88:12
2	B	43	33	85:15
3	C	<5	-	-
4	D	12	8	48:52
5	E	<5	trazas	83:17
6	F	7	7	73:27

El primer factor a evaluar en los precatalizadores es el volumen estérico que se atribuye principalmente a los sustituyentes que estos poseen. Los precatalizadores **A**, **B** y **C** son los que presentan un mayor volumen estérico debido a que presentan sustituyentes aromáticos que a la vez están diversamente sustituidos con grupos metilo, isopropilo e hidroxilo, respectivamente. Al analizar las conversiones, rendimientos y las rd alcanzadas con los precatalizadores **A** y **B** se observa que tienen una tendencia similar (**Tabla 7, Entradas 1** y **2**, respectivamente). Sin embargo, el precatalizador **A** conserva los mejores resultados (**Tabla 7, Entrada 1**). En otros estudios en las que  $\gamma$ -butirolactonas se han sintetizado a través de esta ruta se ha reportado que los precatalizadores **A** y **B** muestran una relación diastereomérica similar a la obtenida en esta investigación y a través de cálculos DFT se ha encontrado que cuando los sustituyentes metilo e isopropilo en posiciones 2 y 6 se reemplazan por sustituyentes fenilo existe una gran repulsión que permite obtener relaciones

diastereoméricas de hasta 16:1<sup>119</sup> lo que permite afirmar que aunque **A** y **B** son más voluminosos que los demás precatalizadores estos no son lo suficientemente impedidos para hacer completamente diastereoselectiva la reacción. El caso específico del precatalizador **C** y su muy bajo porcentaje de conversión (**Tabla 7, Entrada 3**) se asocia a que principalmente el  $pK_a$  de los fenoles oscila entre 8 y 10.<sup>120</sup> Esto quiere decir que ante la adición de una base ligeramente fuerte la desprotonación más probable será sobre el fenol favoreciendo así la formación del fenóxido y no la del carbeno N-heterocíclico que proviene de una sal de imidazolio con un  $pK_a$  mucho mayor ( $\sim 20$ ) (**Esquema 12**).<sup>44</sup> Finalmente, los precatalizadores **D**, **E** y **F** presentaron valores bajos de conversión y rendimiento (**Tabla 7, Entradas 4, 5 y 6**, respectivamente), indicando que grupos alifáticos como sustituyentes de los nitrógenos no mejoran los rendimientos del proceso. Por el contrario, nuestros resultados indican que es importante tener en la estructura del precatalizador grupos aromáticos apolares como sustituyentes de los nitrógenos del anillo imidazol para obtener mejores desempeños catalíticos.

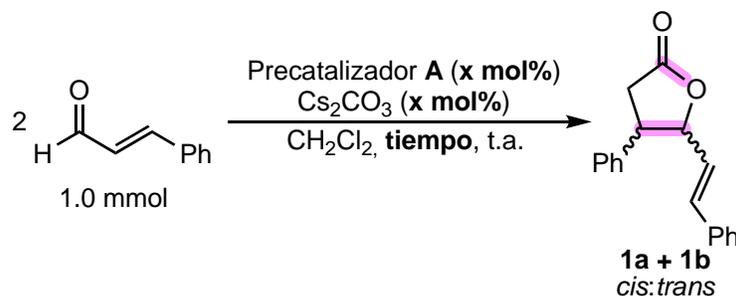


**Esquema 12.** Favorecimiento de la formación del fenóxido en el precatalizador **C**.

Posteriormente se buscó establecer las mejores relaciones estequiométricas para favorecer la síntesis de la  $\gamma$ -butirolactona a partir de la variación de la carga del precatalizador y de la base. Los resultados muestran que al modificar la carga de precatalizador a un 5 y 20 mol% respecto al cinamaldehído no hay variaciones significativas en el rendimiento y la rd (**Tabla 8, Entradas 2 y 3**, respectivamente), únicamente en los tiempos de reacción, por lo cual se decide mantener el 10% de carga como la condición óptima (**Tabla 8, Entrada 1**). Algo similar sucede con la carga de la base. Al aumentarla al 100 y 200% los tiempos de reacción caen hasta las 10 horas sin afectar considerablemente el rendimiento y la rd (**Tabla 8, Entradas 5 y 6**, respectivamente). Sin embargo, disminuir la carga del  $Cs_2CO_3$  a un 10% evita completamente la conversión del cinamaldehído (**Tabla 8, Entrada 4**), infiriendo que esta carga no es suficiente para dar paso a la formación del NHC. Además, se confirma

que la producción de la  $\gamma$ -butirolactona es un proceso organocatalítico que depende de la combinación de la base y el precatalizador ya que cuando uno de los dos se encuentra ausente en la mezcla no hay formación del producto (**Tabla 8, Entradas 7 y 8**) indicando que no se forma la especie catalíticamente activa que es el NHC libre que se forma *in situ*.

**Tabla 8.** Optimización de las relaciones estequiométricas para la síntesis de la  $\gamma$ -butirolactona a partir del cinamaldehído.



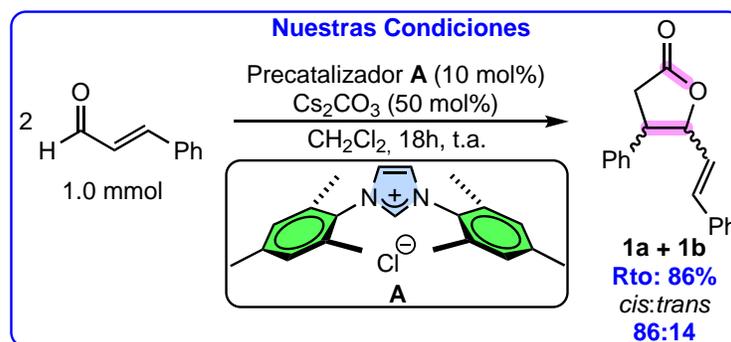
Entrada	Carga Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mol%)	Carga A (mol%)	Tiempo (h)	Conversión (%)	Rendimiento (%)	rd ( <i>cis:trans</i> )
1	50	10	18	100	86	86:14
2	50	5	28	100	82	88:12
3	50	20	8	100	85	88:12
4	10	5	24	<5	-	-
5	100	5	10	100	83	89:11
6	200	5	10	100	85	88:12
7	0	5	24	<5	-	-
8	50	0	24	<5	-	-

En otras investigaciones este producto ha sido obtenido con rendimientos bajos a través de la catálisis con NHCs electrogenerados<sup>121,122</sup> (**Tabla 9, Entrada 1**) o desprotonados a partir de sales de imidazolio usando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en tolueno (**Tabla 9, Entrada 2**).<sup>123</sup> Por otro lado, se ha obtenido con rendimientos medios a través de la combinación con ácidos de Lewis quirales a temperaturas bajo cero pero con mayores cargas de catalizador (15 mol%) (**Tabla 9, Entrada 3**).<sup>2</sup> Así como con complejos organometálicos de titanio<sup>124</sup> en presencia de líquidos iónicos quirales (**Tabla 9, Entrada 4**)<sup>101</sup> empleando bis(amino)-ciclopropenilidenos<sup>125</sup> y sales de imidazolio tipo ciclofano como catalizadores.<sup>14</sup> Finalmente, se ha obtenido como subproducto en esterificaciones con líquidos iónicos fluorófilos

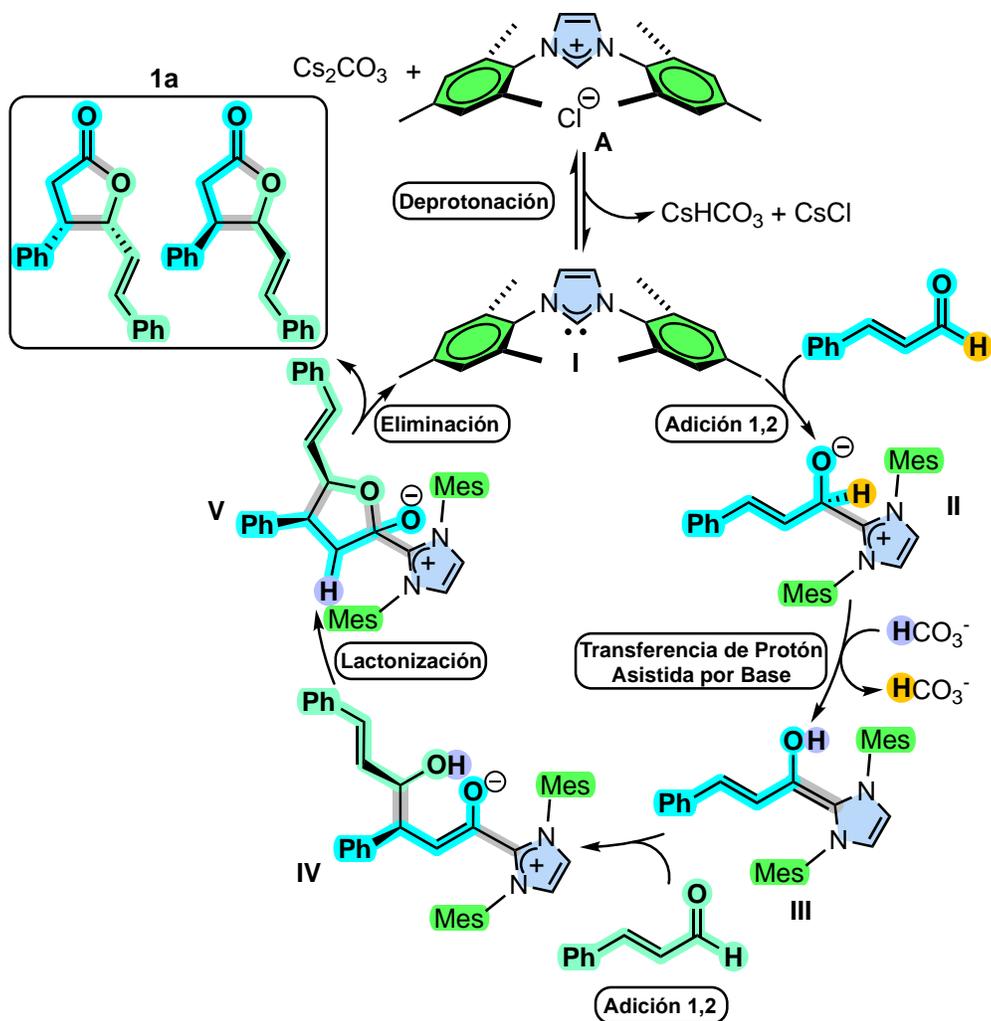
(**Tabla 9, Entrada 5**).<sup>126</sup> Esto demuestra que los resultados obtenidos en este trabajo (**Tabla 9**, recuadro azul) mejoran los rendimientos reportados en la literatura para la síntesis de este compuesto empleando condiciones suaves de reacción y cargas más bajas de catalizador comparado a lo reportado en estudios que usan el mismo catalizador.<sup>2</sup>

Tras realizar los cálculos DFT al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d, p) y corrigiendo la energía con el solvente en cuestión bajo el nivel de teoría M06/6-311G(d, p) se encontró que varios de los intermediarios planteados en los mecanismos de Burstein<sup>16</sup> y Sohn<sup>82</sup>, así como los estados de transición que conducen a ellos presentan bajas energías que hacen de este mecanismo una propuesta energéticamente viable. El mecanismo de reacción aquí planteado (**Esquema 13**) inicia con la desprotonación de la sal de imidazolio a cargo del  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  para dar origen al NHC, la especie catalíticamente activa **I**. Es importante aclarar que aunque el  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  no posee gran basicidad para desprotonar la sal de imidazolio **A**, el equilibrio que se genera entre estos (mayoritariamente desplazado hacia los reactivos) permite formar las especies **I** y  $\text{HCO}_3^-$ . Esta última puede subsecuentemente formar  $\text{H}_2\text{CO}_3$  que descompone en  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CO}_2$ , siendo este último un gas que al ser liberado del medio es la fuerza motriz para que el equilibrio se desplace hacia la formación de **I**. Esta especie, dada la gran densidad electrónica que muestra la región N-C-N presenta un marcado carácter nucleofílico que le permite realizar una adición 1,2 sobre una primera molécula de cinamaldehído para llevar a cabo la formación del aducto zwitteriónico **II**. Posteriormente el aducto formado lleva a cabo una transferencia de protón asistida por base ( $\text{HCO}_3^-$ , *vide infra*) para formar el enamínol o intermediario de Breslow **III** que resulta ser el responsable de la adición 1,2 sobre una nueva molécula de cinamaldehído para formar la especie zwitteriónica **IV**. Una vez se forma esta especie, ocurre una nueva transferencia de protón que activa el carboxilato y permite la lactonización obteniendo el aducto **V**. Finalmente el NHC se libera al medio generando favorablemente el producto mayoritario *cis* (**1a**) y regenerando la especie catalíticamente activa **I** y así iniciar un nuevo ciclo. Cabe aclarar que la transferencia de protón asistida por base, el cual es un descubrimiento importante para esta reacción, se puede dar a través de la especie carbonato que se encuentra también en el medio de reacción.

**Tabla 9.** Algunas condiciones bajo las cuales se ha obtenido la  $\gamma$ -lactona a partir de la autocondensación del cinamaldehído.



Entrada	Base	Catalizador	Rendimiento (%)	Rd ( <i>cis:trans</i> )
<b>1</b> <sup>121,122</sup>	-	 100 mol%	38	39:61
<b>2</b> <sup>123</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	 100 mol%	17	70:30
<b>3</b> <sup>2</sup>	DBU	 15 mol%	60	95:5
<b>4</b> <sup>124,101</sup>	<sup>t</sup> BuOK	 20 mol%	70	80:20
<b>5</b> <sup>126</sup>	DBU	 20 mol%	10	-

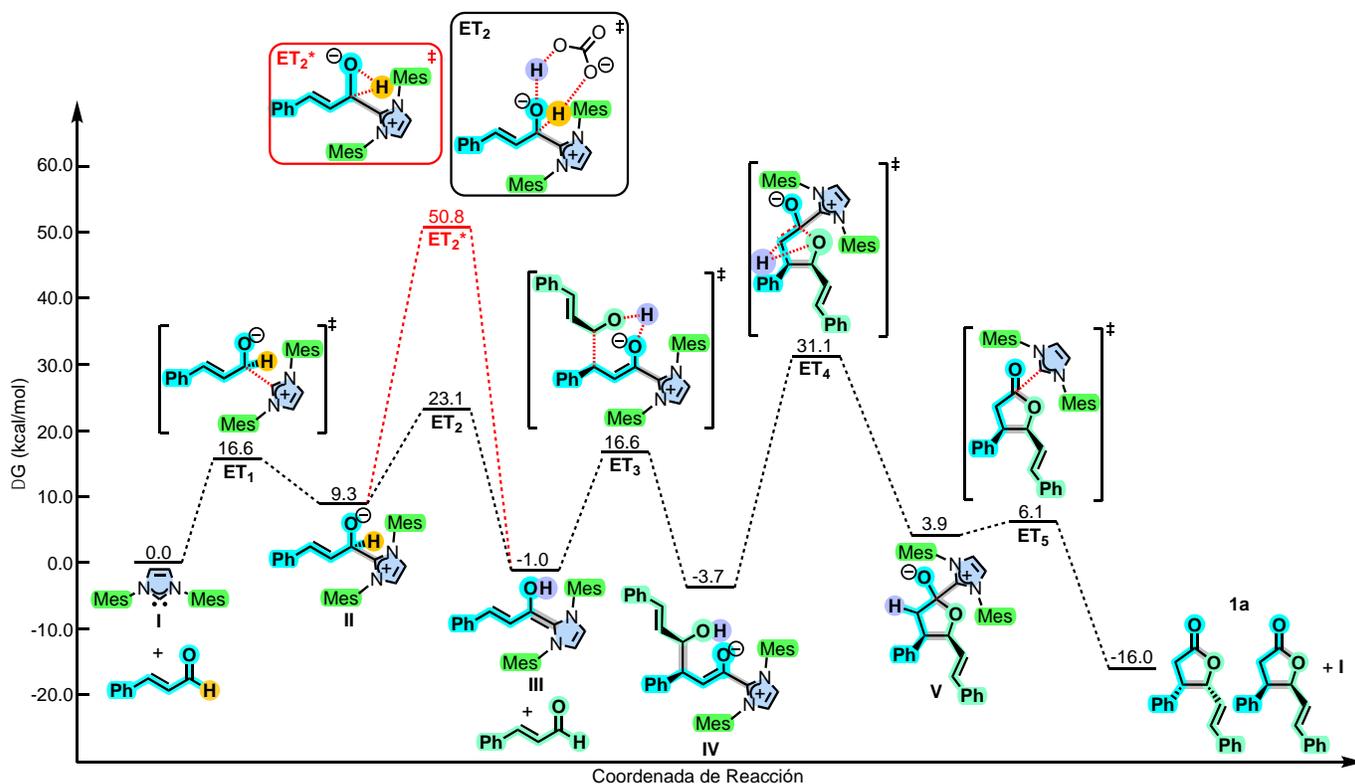


**Esquema 13.** Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de la  $\gamma$ -butirolactona.

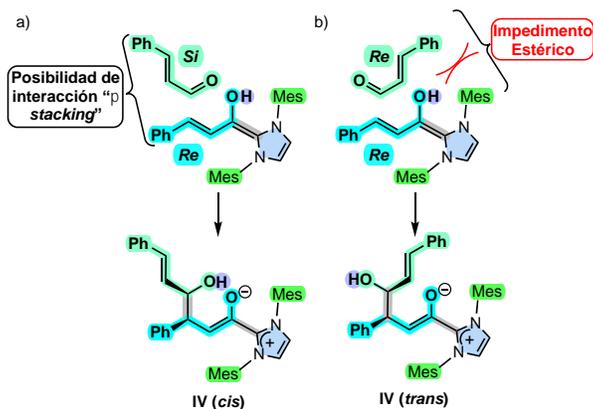
El diagrama de energía libre de Gibbs del ciclo en función de la coordenada de reacción (**Figura 8**) muestra que al nivel de teoría M06/6-311g(d,p) el balance energético de los reactivos y productos favorece estos últimos en 16.0 kcal/mol, lo cual se puede interpretar como una transformación termodinámicamente favorable. En cuanto a los estados de transición (**ET**) se refiere, es posible decir que, tanto la adición 1,2 (**ET<sub>1</sub>**) como la formación del producto final (**ET<sub>5</sub>**) presentan bajas energías de activación que hacen favorable la reacción a temperatura ambiente, lo que concuerda con las condiciones bajo las cuales este producto fue obtenido experimentalmente. No obstante, la migración de protón (**ET<sub>2</sub>\***) resulta ser un proceso con una energía de activación muy alta (50.8 kcal/mol) que sería imposible de alcanzar sin suministrar energía a la reacción o sin la asistencia de un factor

adicional. Otros estudios computacionales han mostrado que dicho factor suele ser una base ( $t\text{BuOK}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  ó  $\text{DBU}$ ) que asiste la transferencia de protón y disminuye notablemente la barrera energética.<sup>127,128</sup> Cuando dicha asistencia se realiza en presencia de  $\text{HCO}_3^-$  proveniente del  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , se observa que el cambio de energía libre de Gibbs para el  $\text{ET}_2$  disminuye a 23.9 kcal/mol. Esto entra en concordancia con los resultados experimentales y atribuye un papel fundamental al  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  que no solo se encarga de desprotonar la sal de imidazolio, sino que como se está demostrando con estos cálculos, es clave en la asistencia de la migración de protón que da paso a la formación del intermediario de Breslow **III**. Posteriormente, la adición de la segunda molécula de cinamaldehído se da de una manera concertada junto a una migración de protón intramolecular debido a la cercanía de los 2 átomos de oxígeno ( $\text{ET}_3$ ) para formar la especie **IV**. Esta transferencia de protón intramolecular permite explicar la diastereoselectividad del proceso hacia el producto *cis* (**1a**), ya que, como se puede observar en la **Figura 9a** el acercamiento entre el intermediario de Breslow (por la cara *Re* de la posición 4) y la segunda molécula de cinamaldehído (estructura verde, por la cara *Si* del grupo carbonilo) existe la posibilidad de una interacción de tipo “ $\pi$  stacking” entre los dos grupos fenilos debido a su disposición coplanar impuesta por el enlace de hidrógeno que se genera previo a la migración intramolecular de protón entre los dos oxígenos. Esta interacción favorecida permite generar el producto *cis* (**1a**). En contraste, cuando el acercamiento se da por las caras *Re* tanto del cinamaldehído como del intermediario de Breslow para generar el producto *trans* (**1b**), no existe la posibilidad de la interacción de tipo “ $\pi$  stacking” entre los dos grupos fenilo. Adicionalmente, la transferencia de protón se dificulta un poco más por la alejanía y torsión geométrica que deben sufrir los oxígenos para generar el enlace de hidrógeno. Finalmente, debido a esta configuración, habría más impedimento estérico entre el grupo fenilo del cinamaldehído (verde) y los sustituyentes mesitilo del NHC (**Figura 9b**) generando que haya una barrera de activación mayor que dificultaría cinéticamente la formación de **1b**. De este estudio se puede deducir que entre más voluminosos sean los sustituyentes del NHC, mayor diastereoselectividad del proceso se puede esperar. Siguiendo con la reacción, la especie **IV** permite una migración intramolecular que conlleva al mismo tiempo un acercamiento O-C favoreciendo el cierre del anillo a través de un proceso de lactonización que inicialmente genera un aducto del producto junto al carbeno **V**. Es importante resaltar que con base en nuestros cálculos, este paso es el determinante de la velocidad del proceso, y adicionalmente, es el paso que dictamina la enantioselectividad del proceso si se usara un catalizador quiral. Finalmente, se observa

que la regeneración de la especie catalíticamente activa **I** (que inicia un nuevo ciclo) proveniente del aducto posee baja energía de activación ( $ET_5$ ) permitiendo obtener la pareja de enantiómeros de **1a** de baja energía relativa (-16.0 kcal/mol).

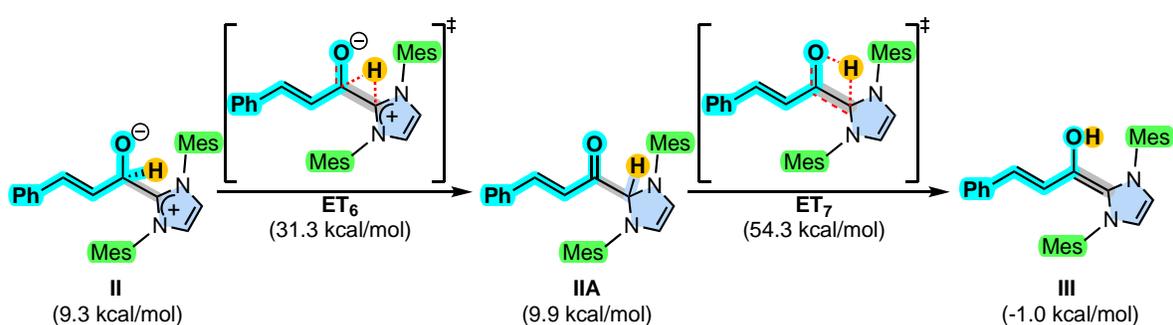


**Figura 8.** Perfil de energía libre de Gibbs relativa para la auto-condensación del cinamaldehído catalizada con el NHC **A** desarrollado a través de cálculos DFT bajo el funcional M06/6-311G(d, p).



**Figura 9.** Acercamiento del intermediario de Breslow con la segunda molécula de cinamaldehído para generar los intermediarios a) **IV (cis)** y b) **IV (trans)**.

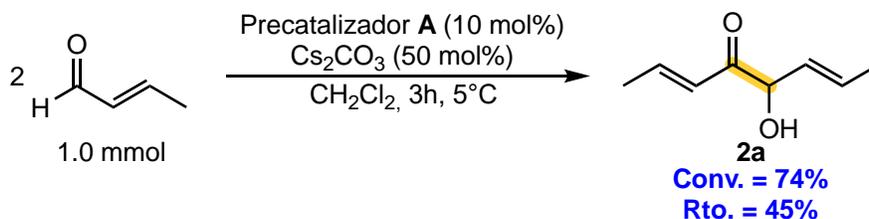
Un camino adicional que suele sugerirse en la literatura para la formación del intermediario de Breslow consiste en la migración de hidruro a partir de **II** para formar la especie **IIA**. Posteriormente esta última daría origen al intermediario de Breslow **III** gracias a una tautomería ceto/enol.<sup>129</sup> Los cálculos DFT muestran que estos dos pasos poseen requerimientos energéticos mayores. En el primer caso, el estado de transición (**ET<sub>6</sub>**) necesita 22.0 kcal/mol de energía de activación, mientras que para el **ET<sub>6</sub>** el requerimiento se eleva hasta 44.4 kcal/mol (**Esquema 14**). Estos resultados confirman que, bajo el nivel de teoría empleado, la transferencia de protón asistida por la base usada en la reacción es mucho más viable ( $\sim 10^{20}$  veces más rápida) que las otras posibilidades estudiadas.



**Esquema 14.** Requerimientos energéticos para la migración de hidruro en la formación del intermediario de Breslow con el funcional M06/6-311G(d, p).

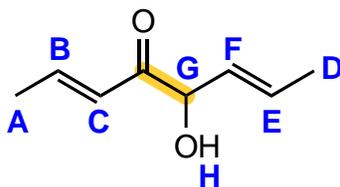
#### 4.4 Evaluación de la reactividad de crotonaldehído organocatalizado por A

Inicialmente las condiciones encontradas para el cinamaldehído se reprodujeron con el crotonaldehído. Sin embargo, después de seis horas de reacción se realizó un seguimiento por CCD y se evidenció una mezcla de muchos productos que debido a sus factores de retención similares eran muy difíciles de separar. En este punto se decidió reiniciar el montaje bajando la temperatura hasta los 5°C con el fin de favorecer los productos cinéticos y realizar un seguimiento constante que permitiera identificar cuál de estos productos primaba. Este seguimiento fue complejo de realizar porque el crotonaldehído no absorbe en UV 254 – 365 nm y difícilmente es observable cuando una amplia gama de reveladores se emplea, esto dificulta principalmente la determinación del tiempo real de la reacción. No obstante, los productos de reacción sí son observables (tanto en UV como en vainillina) y su seguimiento es posible.



**Esquema 15.** Autocondensación del crotonaldehído organocatalizado por **A**.

La reacción que se realizó en frío se monitoreó por CCD evidenciando la formación del producto **2a** que presentaba un  $R_f$  bajo y que se observó por primera vez después de una hora de reacción. La reacción se mantuvo dos horas más, momento en el cual otros productos empezaban a detectarse en UV 254 nm (**Esquema 15**). Después de realizar la CC el producto fue sometido inicialmente a un análisis de RMN  $^1\text{H}$  que dejó en evidencia ocho tipos de protones (**Anexo 19**). Las señales **A**, **D** y **B**, **E** presentan multiplicidades e integrales iguales que varían ligeramente su desplazamiento. Las señales **A** y **D** son dobletes que corresponden a los grupos metilos terminales (1.9 – 1.7 ppm) mientras que **B** y **E** son multipletes que integran para un solo protón que se encuentra en la región media del espectro y son típicos de protones olefínicos (7.1 – 6.0 ppm). Protones de naturaleza similar son **C** y **F**. Sin embargo, estos presentan multiplicidades diferentes debido a que **F** (5.4 ppm) acopla con un número mayor de hidrógenos y el desplazamiento de **C** (6.3 ppm) es mayor al estar más cerca al grupo carbonilo. Finalmente, se observan dos señales (**G** y **H**) que integran para protones simples, en el primer caso un doblete debido a su acoplamiento con el protón olefínico (4.6 ppm) y en el segundo caso un singlete ancho característico de los protones unidos a heteroátomos (3.9 ppm) (**Figura 10**).



**Figura 10.** Tipos de protones en el producto **2a**.

La confirmación de esta estructura se logró a partir de dos experimentos bidimensionales. Un COSY permitió establecer la conectividad de los hidrógenos dejando en evidencia dos subsistemas de espín: uno que correlaciona tres tipos de protones (A, B y C) y otro que correlaciona cuatro tipos de protones (D, E, F y G). Asimismo se confirma que el protón del hidroxilo no se encuentra acoplado (**Anexo 20**). Por otro lado, el experimento bidimensional

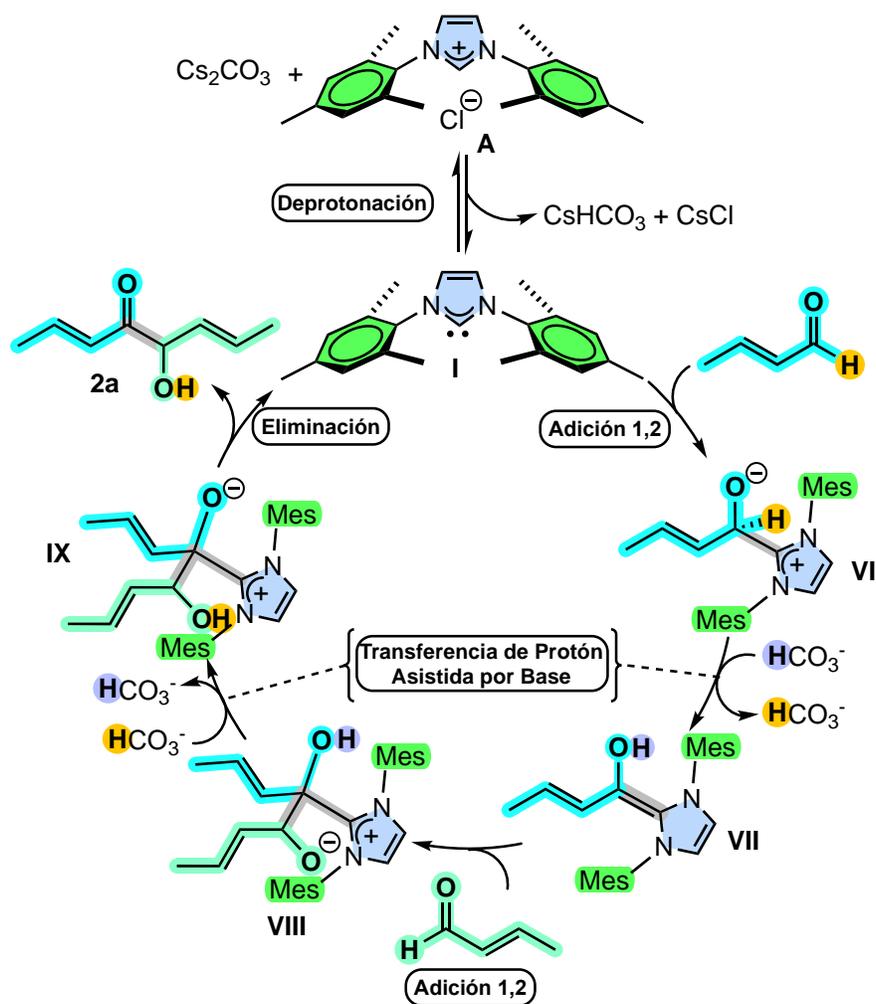
HSQC (**H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**orrelation) se utiliza para determinar las correlaciones heteronucleares a un enlace  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , donde el experimento de protón se sitúan a lo largo del eje X y el de carbono 13 a lo largo del eje Y (en este experimento el núcleo de  $^{13}\text{C}$  núcleo se detecta de manera indirecta).<sup>130</sup> Este experimento permite confirmar que los protones entre 5.4 y 7.1 ppm corresponden efectivamente a una olefina debido a que sus desplazamientos en el  $^{13}\text{C}$  se encuentran en una región típica de este tipo de grupos (~120ppm) (**Anexo 21**). Además, permite reafirmar que el protón de 3.9 ppm no se encuentra acoplado a ningún carbono.

Conociendo el producto de la autocondensación del crotonaldehído, se emplearon las condiciones cromatográficas descritas en la metodología para determinar el tiempo de retención para el crotonaldehído (5.0 min **Anexo 22**) y para el producto **2a** (3.2 min **Anexo 23**). Posteriormente se determinó el porcentaje de conversión y rendimiento del producto presente en el crudo de reacción a partir de la relación entre las áreas de los picos correspondientes encontrando que el porcentaje de conversión fue del 74% lo que indica que la reacción aún no había culminado y se requieren más de 3h para ello y un porcentaje de rendimiento del 45%. Para confirmar que la reacción se daba a través de un proceso organocatalizado por el NHC generado *in situ*, se llevaron a cabo experimentos en ausencia de base y en ausencia del precatalizador dando valores nulos de conversión en ambos experimentos. Esto demuestra que es necesaria la presencia del NHC libre para que se pueda llevar a cabo la autocondensación del crotonaldehído.

Esta  $\alpha$ -hidroxicetona es un producto homólogo al obtenido en la denominada condensación de la benzoína en la cual dos moléculas de benzaldehído forman un enlace entre los dos carbonos carbonílicos.<sup>131</sup> Algunas modificaciones planteadas a esta reacción involucran cambios en la sal, base, disolvente y en el sustrato, empleando principalmente aldehídos de naturaleza aromática.<sup>132</sup> Sin embargo, no existen reportes en los cuales el aldehído sea de naturaleza alifática, por lo que se estaría hablando de la primera vez que la molécula **2a** se sintetiza a través de esta ruta. Además, los reportes a través de otras rutas son mínimos encontrando únicamente una oxidación con carbonato de plata del diol correspondiente.<sup>133</sup>

A partir del mecanismo de reacción planteado para la condensación benzoínica<sup>41</sup> es posible indicar que el NHC **I** previamente formado a partir de la desprotonación de la sal de imidazolio realiza una adición nucleofílica 1,2 sobre el carbonilo de una primera molécula de crotonaldehído generando el intermediario tetraédrico **VI**. Posteriormente y basado en nuestros cálculos DFT para el cinamalaldehído, proponemos que tras una transferencia de

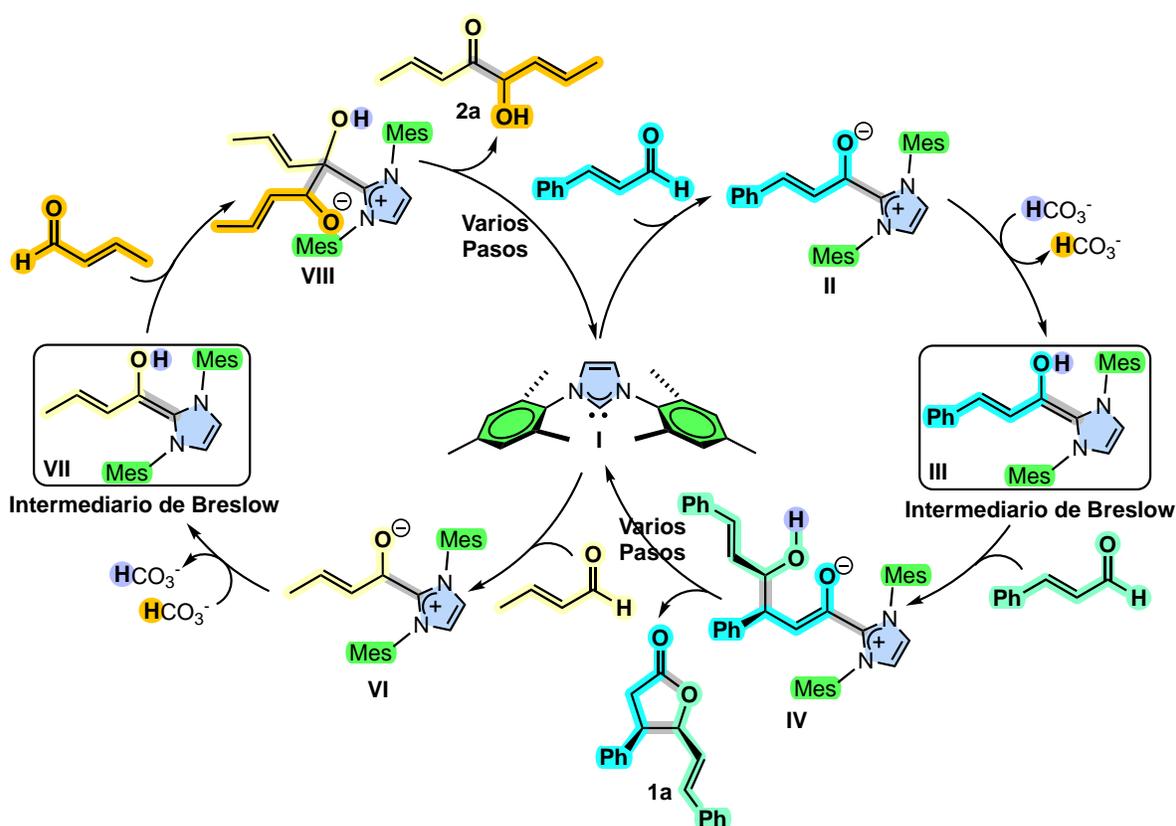
protón asistida por base, se forma el intermediario de Breslow **VII** que presenta actividad nucleofílica en el carbono de la posición 2, enlazado al grupo hidroxilo (contrario al cinamaldehído en el que el carbono nucleofílico es el de la posición 4), permitiéndole adicionarse sobre una nueva molécula de crotonaldehído para formar el alcóxido **VIII** a través de una adición 1,2. Para esta especie proponemos de nuevo una transferencia de protón asistida por base generando **IX** que tras una eliminación da paso a la formación de la  $\alpha$ -hidroxicetona **2a** regenerando la especie catalíticamente activa **I** para iniciar un nuevo ciclo (**Esquema 16**).



**Esquema 16.** Mecanismo de reacción propuesto para la autocondensación del crotonaldehído organocatalizado por **A**.

Cuando se compara el mecanismo de reacción del cinamaldehído y el crotonaldehído se evidencia que los mecanismos de reacción presentan tres pasos similares: la deprotonación

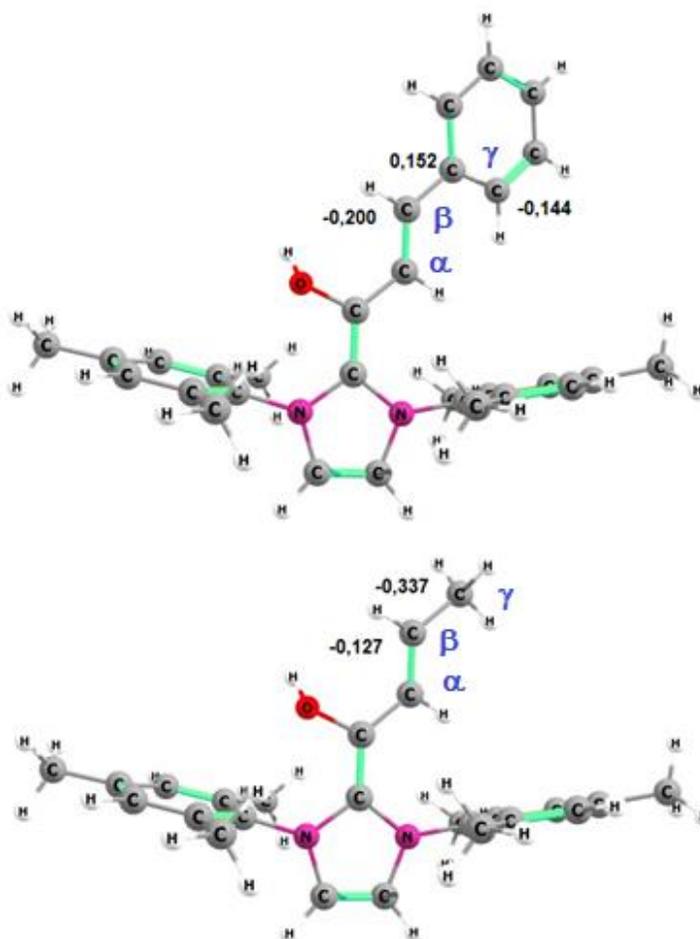
de la sal de imidazolio, la adición 1,2 para formar el alcóxido y la formación del enaminol o intermediario de Breslow asistido por la base  $\text{HCO}_3^-$ . A partir de este punto los mecanismos difieren porque la adición en el cinamaldehído se realiza con el carbono  $\beta$  (posición 4), mientras que en el crotonaldehído con el carbono carbonílico (posición 2) (**Esquema 17**).



**Esquema 17.** Comparación de los mecanismos de reacción propuestos para el cinamaldehído y crotonaldehído organocatalizado por **A**. Por claridad se omiten los pasos de los intermediarios de **IV** a **V** y de **VIII** a **IX**, así como se omite el enantiómero de **1a** dibujado en el ciclo.

Si se analizan las cargas de Mulliken en las estructuras optimizadas correspondientes a los intermediarios de Breslow (**III** y **VII**) para ambos ciclos catalíticos se encuentran dos diferencias principalmente (**Figura 11**). La primera de ellas es que la carga del carbono  $\beta$  en el cinamaldehído es menor (-0,200) que en el crotonaldehído (-0,127) lo que representa un mayor carácter nucleofílico de esta posición en el cinamaldehído. La segunda diferencia que, de hecho, se encuentra estrechamente relacionada con la primera, es la carga del carbono en la posición  $\gamma$ . En el caso del crotonaldehído es muy pequeña (-0,337) mientras

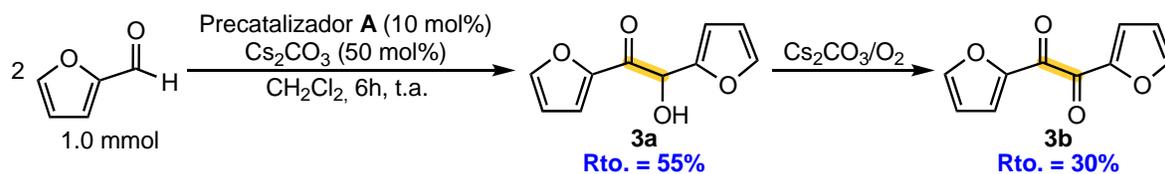
que en el cinamaldehído es relativamente alta (0,152). Esto se debe principalmente a que el fenilo en el cinamaldehído debido a sus dobles enlaces conjugados permite una distribución electrónica más alta en el anillo que se ve reflejada en la carga de la posición 2 del mismo (-0,144). Esto favorece que haya una conjugación entre cargas positivas y negativas entre los átomos del intermediario de Breslow, algo que no sucede en el crotonaldehído, pues allí el grupo metilo en la posición  $\gamma$  termina la conjugación. Estos resultados sugieren que la conjugación existente en el cinamaldehído permite que este reaccione preferencialmente por el carbono nucleofílico  $\beta$  (favoreciendo adiciones 1,4), mientras que dicha conjugación en el crotonaldehído no se ve favorecida. Esto causa que su reactividad cambie y se vea favorecido el ataque nucleofílico por el carbono carbonílico (adición 1,2). Estos resultados soportan la reactividad encontrada experimentalmente para ambos sustratos.



**Figura 11.** Distribución de carga en la posición  $\beta$  y  $\gamma$  para el cinamaldehído (arriba) y crotonaldehído (abajo) en el intermediario de Breslow.

#### 4.5 Evaluación de la reactividad de furfural organocatalizado por A

La reacción se suspendió tras la desaparición completa del furfural (seis horas) y se realizó una CC con el fin de separar los productos y someterlos a un análisis de RMN  $^1\text{H}$  que dejó en evidencia para el producto **3a** ocho tipos de protones cada uno correspondiente a un solo núcleo (**Anexo 24**). Comparando las señales con lo reportado en la literatura se evidencia que el producto **3a** corresponde con la  $\alpha$ -hidroxicetona correspondiente a la furoína (**Esquema 18**).<sup>134</sup> Por otro lado, el producto **3b** corresponde al furil, la especie oxidada de la furoína, que se forma a partir de esta en presencia de una base y  $\text{O}_2$ .<sup>132</sup> En su espectro RMN  $^1\text{H}$  se observan únicamente 3 tipos de hidrógeno y cada uno integra para dos protones debido a que esta molécula presenta plano de simetría (**Anexo 25**). Al igual que los otros dos sustratos, se demostró que el proceso es organocatalizado por **A**, ya que en ausencia del precatalizador o de la base, las conversiones fueron muy bajas.



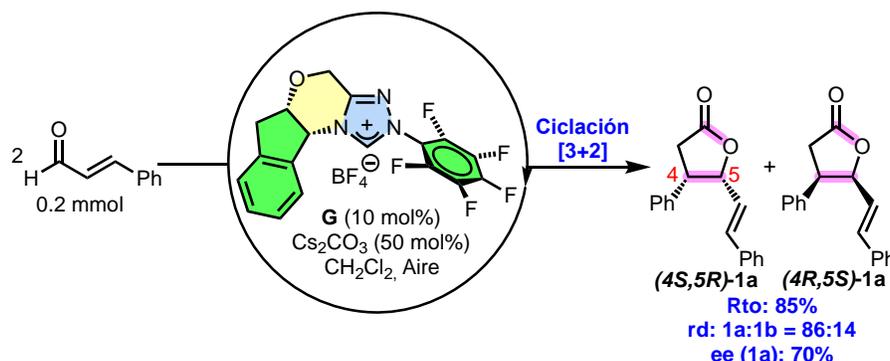
**Esquema 18.** Autocondensación del furfural para la formación de la furoína y su oxidación.

La furoína ha sido obtenida a través de esta ruta con rendimientos mayores cuando las condiciones involucran atmósfera inerte, factor que principalmente impide su oxidación hacia el furil.<sup>132,135</sup> Una investigación que destaca respecto a las demás es la lograda por Ema y colaboradores, quienes lograron obtener un porcentaje de rendimiento superior al 80% bajo condiciones libres de disolvente.<sup>136</sup> Productos típicos de la condensación de Stteter como lo son la furoína tras procesos catalíticos y oxidativos han dado origen a  $\gamma$ -butirolactonas de naturaleza similar a las encontradas con el cinamaldehído.<sup>137</sup>

#### 4.6 Inducción asimétrica

Finalmente, y con el objetivo de evaluar la enantioselectividad de uno de los procesos organocatalizados presentados aquí, se evaluó la inducción quiral en el producto **1a** a partir de la implementación del precatalizador **G** (**Esquema 19**). Cuando se hace reaccionar el cinamaldehído con **G**, se obtiene una relación de enantiómeros para **1a** de 85:15 que se traduce en un exceso enantiomérico del 70%. Anteriormente en la literatura se han reportado excesos enantioméricos de hasta 60% (sin la determinación de la configuración

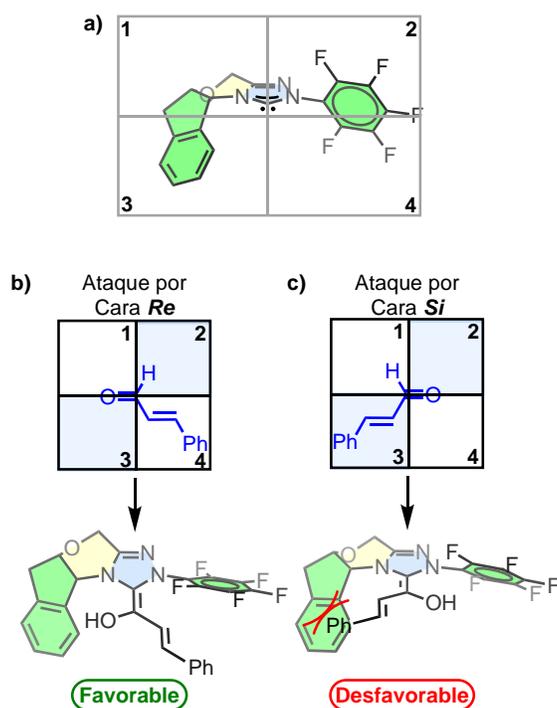
absoluta del producto) en presencia de catalizadores organometálicos bajo condiciones más complejas que las empleadas en nuestra investigación.<sup>2</sup> Esto demuestra que es posible conseguir excesos enantioméricos destacables usando un sistema catalítico más sencillo bajo condiciones más suaves de reacción como las presentadas en este trabajo.



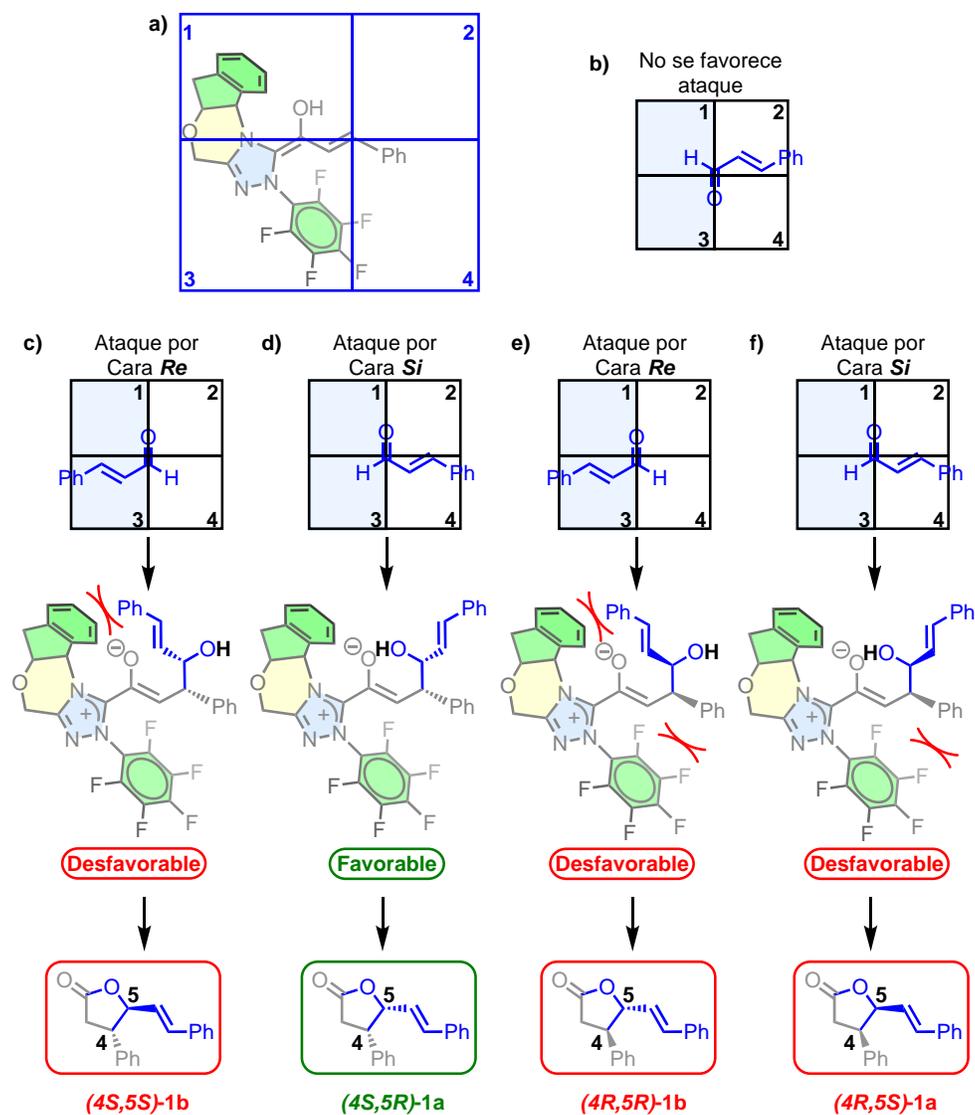
**Esquema 19.** Inducción asimétrica lograda para la  $\gamma$ -butirolactona tras la implementación del precatalizador quiral **G**.

La explicación a la inducción asimétrica lograda se fundamenta en la naturaleza quiral del catalizador. Si ubicamos en una disposición tridimensional al NHC derivado de **G**, se puede observar que si se sitúa en un sistema de 4 cuadrantes, los cuadrantes 2 y 3 son los que estarían principalmente impedidos estéricamente por los grupos sustituyentes de los nitrógenos denominados pentafluorofenilo y benzofurano, respectivamente (**Figura 12a**). De este modo se puede hacer un primer análisis de cómo sería cinéticamente más favorable el acercamiento de la primera molécula de cinamaldehído para formar el intermediario de Breslow. Como se puede observar en la **Figura 12b**, cuando el cinamaldehído se acerca por la cara *Re* del grupo Carbonilo (nótese que no se tienen en cuenta las conformaciones en las que el eje del grupo carbonilo se disponen de manera perpendicular al grupo triazol debido a que no habría ataque) el grupo vinilfenilo del cinamaldehído queda ubicado en una zona (cuadrante 4) donde se disminuye el impedimento estérico siendo favorable este ataque. Por el contrario, cuando se da el ataque por la cara *Si*, el grupo vinilfenilo tendría un fuerte impedimento estérico con el grupo benzofurano del NHC haciendo que este intermediario no se vea favorecido (**Figura 12c**). En este punto de la reacción ya hay un efecto estereoselectivo notorio por parte del catalizador. Ahora bien, para poder explicar la enantioselectividad del proceso, se debe analizar cómo sería el ataque de la segunda molécula de cinamaldehído sobre el intermediario de Breslow. Siguiendo el mismo análisis descrito anteriormente, se puede observar que este intermediario estaría impidiendo

estéricamente los cuadrantes 1 y 3 (**Figura 13a**). De acuerdo a los cálculos DFT arriba mencionados, los dos oxígenos deben estar lo más próximo posibles para favorecer la migración de protón intramolecular a medida que se va realizando la adición 1,2 (*vide supra*). Por esta razón las disposiciones del cinamaldehído análogas a las descritas en la **Figura 13b** no son tenidas en cuenta para este análisis. De este modo, al realizar el análisis de los dos posibles acercamientos del cinamaldehído (por caras *Re* y *Si*) al intermediario de Breslow, se pueden generar 4 intermediarios que conllevarían a los 4 posibles diastereoisómeros que se pueden dar en la reacción (**Figuras 13c–f**). De estas especies, se predice que una de ellas sería la más favorable (**Figura 13d**) por las bajas repulsiones estéricas que presenta, mientras que las otras tres presentan impedimento estérico considerable entre el grupo vinilfenilo y los sustituyentes del catalizador quiral. Este análisis sugeriría que el producto enantioméricamente enriquecido que se estaría favoreciendo en el proceso es el diastereoisómero *4S*, *5R*. Sin embargo, se debe determinar la configuración absoluta del producto obtenido por medio de polarimetría y/o correlación química para demostrar el modelo planteado.



**Figura 12.** a) NHC quiral derivado de **G** situado en cuadrantes (cuadrantes 2 y 3 impedidos estéricamente). b) Ataque del cinamaldehído por Cara *Re* al NHC quiral. c) Ataque del cinamaldehído por Cara *Si* al NHC quiral. Los recuadros pintados de azul claro denotan que dichos cuadrantes se encuentran impedidos estéricamente.



**Figura 13.** a) Intermediario de Breslow con NHC quiral situado en cuadrantes (cuadrantes 1 y 3 impedidos estéricamente). b) Disposición de cinamaldehído (cara *Re*) en la que no se favorece ataque. c) Ataque del cinamaldehído por Cara *Re* al intermediario de Breslow. d) Ataque del cinamaldehído por Cara *Si* al intermediario de Breslow. e) Ataque del cinamaldehído por Cara *Re* al intermediario de Breslow. f) Ataque del cinamaldehído por Cara *Si* al intermediario de Breslow.

## 5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1 Conclusiones

Por medio de los resultados que nosotros obtuvimos, podemos concluir que los productos de la autocondensación de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados organocatalizada con NHCs dependen principalmente de la naturaleza del sustituyente en la posición  $\beta$  del aldehído, ya que esta posibilita la mayor estabilidad de las estructuras de resonancia responsables de la actividad nucleofílica de dicha posición.

Se encontró que un sustituyente aromático favoreció la síntesis de una  $\gamma$ -butirolactona con rendimiento superior y condiciones más suaves de reacción a lo reportado en la literatura. Esta lactona de cinco miembros presenta dos centros quirales y se logró la inducción asimétrica mediante el uso de una sal de traizolio quiral obteniendo un exceso enantiomérico del 70% a temperatura ambiente para el estereoisómero *cis*. Del análisis de enantioselectividad realizado se predice que el producto enantioméricamente enriquecido sería el producto **(4*S*, 5*R*)-1a**. Sin embargo, se deben conllevar experimentos a futuro para determinar la configuración absoluta del mismo y contrastar con lo analizado aquí. Por otro lado, los sustituyentes alifáticos dieron origen principalmente a  $\alpha$ -hidroxicetonas que son productos habituales de condensaciones tipo Stetter. No obstante, la  $\alpha$ -hidroxicetona obtenida con rendimientos medios a partir del crotonaldehído y en general, a partir de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados alifáticos no se encuentran reportados en la literatura a través de esta ruta por lo que esta investigación abre la puerta a la condensación de aldehídos de esta naturaleza para dar origen a moléculas de mayor tamaño que puedan constituirse en nuevos sustratos. Adicionalmente, estas  $\alpha$ -hidroxicetonas son susceptibles a la oxidación por lo que las condiciones en las que se llevó a cabo la reacción permitió obtener un compuesto dicetonico derivado del furfural que resulta de gran interés sintético.

Finalmente, el estudio computacional realizado aquí mediante cálculos DFT permitió proponer un mecanismo de reacción energéticamente viable para la obtención de la  $\gamma$ -butirolactona a partir de la autocondensación de cinamaldehído donde se evidencian diferentes aspectos: i) el paso que gobierna la velocidad del proceso es el paso de lactonización con transferencia de protón; ii) la reacción está termodinámicamente favorecida hacia la formación del producto **1a** en 16.0 kcal/mol; y iii) se demostró el papel dual que desempeña el  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base para la desprotonación de la sal de imidazolio y su papel fundamental en la asistencia de transferencia de protón, disminuyendo la barrera

energética en 27.7 kcal/mol frente a los procesos de transferencia de protón comunes. Esta disminución significa un aumento de la velocidad en  $\sim 10^{20}$  veces permitiendo trabajar en condiciones suaves de reacción para tener buenos rendimientos del proceso.

## 5.2 Recomendaciones

- Determinar la configuración absoluta del producto obtenido enantioméricamente enriquecido por polarimetría o por correlación química mediante una derivatización adecuada del producto.
- Ampliar los sustituyentes de naturaleza aromática y alifática evaluando la enantioselectividad lograda con el catalizador quiral realizando las reacciones tanto a temperatura ambiente como a baja temperatura.
- Usar organocatalizadores de tipo NHC más voluminosos para aumentar la diastereoselectividad hacia el producto *cis*.
- Realizar estudios DFT para explicar mediante energías de estados de transición las diferencias encontradas en la reactividad de cinamaldehído Vs. crotonaldehído.
- Establecer las mejores condiciones de reacción para la síntesis de  $\alpha$ -hidroxicetonas a partir de aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturados con sustituyentes alifáticos.
- Evaluar la enantioselectividad del proceso usando el precatalizador **G** con crotonaldehído y furfural.
- Evaluar la reciclabilidad del catalizador.

## 6. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

Las contribuciones científicas que se han permitido alcanzar con esta investigación y el estatus de las mismas se relaciona a continuación:

### Publicaciones

1. **Camilo Morales-Manrique**, Edwin A. Baquero,\* and James Guevara-Pulido.\* “Recent Advances in the Synthesis of 3,4-Dihydropyran-2-ones Organocatalyzed by N-Heterocyclic Carbenes”, **2023**, Submitted.
2. **Camilo Morales-Manrique**, Francisco Nuñez, James Guevara-Pulido, and Edwin A. Baquero.\* “Dimerization of Enals Organocatalyzed by NHCs: Synthesis and DFT Study of (2E,6E)-5-hydroxyocta-2,6-dien-4-one”, **2023**, Manuscript in Preparation.

## 7. REFERENCIAS

1. Burstein, C. & Glorius, F. Organocatalyzed conjugate umpolung of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes for the synthesis of  $\gamma$ -butyrolactones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 6205–6208 (2004).
2. Cardinal-David, B., Raup, D. E. A. & Scheidt, K. A. Cooperative N-heterocyclic carbene/lewis acid catalysis for highly stereoselective annulation reactions with homoenolates. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 5345–5347 (2010).
3. Murauski, K. J. R., Jaworski, A. A. & Scheidt, K. A. A continuing challenge: N-heterocyclic carbene-catalyzed syntheses of  $\gamma$ -butyrolactones. *Chem. Soc. Rev.* **47**, 1773–1782 (2018).
4. Sun, L. H., Shen, L. T. & Ye, S. Highly diastereo- and enantioselective NHC-catalyzed [3+2] annulation of enals and isatins. *Chem. Commun.* **47**, 10136–10138 (2011).
5. Amr, A. E. G. E., Abdel-Latif, N. A. & Abdalla, M. M. Synthesis and antiandrogenic activity of some new 3-substituted androstano[17,16-c]-5'-aryl-pyrazoline and their derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **14**, 373–384 (2006).
6. Varun, Sonam & Kakkar, R. Isatin and its derivatives: a survey of recent syntheses, reactions, and applications. *Medchemcomm* **10**, 351–368 (2019).
7. Dugal-Tessier, J., O'Bryan, E. A., Schroeder, T. B. H., Cohen, D. T. & Scheidt, K. A. An N-heterocyclic carbene/lewis acid strategy for the stereoselective synthesis of spirooxindole lactones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 4963–4967 (2012).
8. Reddi, Y. & Sunoj, R. B. Origin of Stereoselectivity in Cooperative Asymmetric Catalysis Involving N-Heterocyclic Carbenes and Lewis Acids toward the Synthesis of Spirooxindole Lactone. *ACS Catal.* **7**, 530–537 (2017).
9. Fu, Z., Xu, J., Zhu, T., Leong, W. W. Y. & Chi, Y. R.  $\beta$ -Carbon activation of saturated carboxylic esters through N-heterocyclic carbene organocatalysis. *Nat. Chem.* **5**, 835–839 (2013).
10. Xie, Y., Yu, C., Li, T., Tu, S. & Yao, C. An NHC-catalyzed in situ activation strategy to  $\beta$ -functionalize saturated carboxylic acid: An enantioselective formal [3+2] annulation for spirocyclic oxindolo- $\gamma$ -butyrolactones. *Chem. Eur. J.* **21**, 5355–5359 (2015).

11. Jang, K. P. *et al.* Asymmetric homoenolate additions to acyl phosphonates through rational design of a tailored N-heterocyclic carbene catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 76–79 (2014).
12. Schotten, C., Bourne, R. A., Kapur, N., Nguyen, B. N. & Willans, C. E. Electrochemical Generation of N-Heterocyclic Carbenes for Use in Synthesis and Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **363**, 3189–3200 (2021).
13. Tewes, F., Schlecker, A., Harms, K. & Glorius, F. Carbohydrate-containing N-heterocyclic carbene complexes. *J. Organomet. Chem.* **692**, 4593–4602 (2007).
14. Matsuoka, Y., Ishida, Y., Sasaki, D. & Saigo, K. Cyclophane-type imidazolium salts with planar chirality as a new class of N-heterocyclic carbene precursors. *Chem. Eur. J.* **14**, 9215–9222 (2008).
15. Rose, M. *et al.* N-Heterocyclic carbene containing element organic frameworks as heterogeneous organocatalysts. *Chem. Commun.* **47**, 4814–4816 (2011).
16. Burstein, C., Tschan, S., Xie, X. & Glorius, F. N-heterocyclic carbene-catalyzed conjugate umpolung for the synthesis of  $\gamma$ -butyrolactones. *Synthesis*. **14**, 2418–2439 (2006).
17. Nair, V., Vellalath, S., Poonoth, M., Suresh, E. & Viji, S. N-heterocyclic carbene catalyzed reaction of enals and diaryl-1,2 diones via homoenolate: Synthesis of 4,5,5-trisubstituted  $\gamma$ -butyrolactones. *Synthesis*. **20**, 3195–3200 (2007).
18. Chen, X., Wang, H., Jin, Z. & Chi, Y. R. N-Heterocyclic Carbene Organocatalysis: Activation Modes and Typical Reactive Intermediates. *Chinese J. Chem.* **38**, 1167–1202 (2020).
19. Heravi, M. M., Dehghani, M. & Zadsirjan, V. Rh-catalyzed asymmetric 1,4-addition reactions to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl and related compounds: An update. *Tet. Asym.* **27**, 513–588 (2016).
20. Hong, B.-C., Raja, A. & Sheth, V. Asymmetric Synthesis of Natural Products and Medicinal Drugs through One-Pot-Reaction Strategies. *Synthesis*. **47**, 3257–3285 (2015).
21. IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*. (2014). doi:10.1002/9783527626854.ch7.

22. Sahoo, B. M. & Banik, B. K. Organocatalysis: Trends of Drug Synthesis in Medicinal Chemistry. *Curr. Organocatalysis* **6**, 92–105 (2019).
23. Acharjee, A. & Saha, B. A Review of some catalysts and promoters used in organic transformations. *Vietnam J. Chem.* **58**, 575–591 (2020).
24. Alemán, J. & Cabrera, S. Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **42**, 774–793 (2013).
25. Pellissier, H. Recent developments in organocatalytic dynamic kinetic resolution. *Tetrahedron* **72**, 3133–3150 (2016).
26. Ahrendt, K. A., Borths, C. J. & MacMillan, D. W. C. New strategies for organic catalysis: The first highly enantioselective organocatalytic diels - Alder reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 4243–4244 (2000).
27. Banik, B. K. & Banerjee, B. *Organocatalysis: A green tool for sustainable developments. Physical Sciences Reviews* vol. 7 (2022).
28. List, B. Introduction: Organocatalysis. *Chem. Rev.* **107**, 5413–5415 (2007).
29. Hopkinson, M. N., Richter, C., Schedler, M. & Glorius, F. An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature* **510**, 485–496 (2014).
30. Bharti, R., Verm, M., Thakur, A. & Sharma, R. N-Heterocyclic Carbenes (NHCs): An Introduction. in *IntechOpen* 1–19 (2012).
31. Schuster, G. B. Structure and Reactivity of Carbenes having Aryl Substituents. *Adv. Phys. Org. Chem.* **22**, 311–361 (1986).
32. Pauling, L. The structure of singlet carbene molecules. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 688–689 (1980).
33. Eisenthal, K. Turro, N. Sitzmann, E. Gould, I. Hefferon, G. Langan, J. & Cha, Y. Singlet-triplet interconversion of diphenylmethylene. Energetics, dynamics and reactivities of different spin states. *Tetrahedron* **41**, 1543–1554 (1985).
34. Bauschlicher, C. W.; Schaefer, H. F.; Baguslb, P. S. Structure and Energetics of Simple Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 7106–7110 (1977).
35. Hoffmann, R., Zeiss, G. D. & Van Dine, G. W. The electronic structure of methylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1485–1499 (1968).

36. Herrmann, W., A., L. & Kocher, C. N-Heterocyclic Carbenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **36**, 2162–2187 (1997).
37. Jahnke, M. C. & Hahn, F. E. *N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools*. RSC Publishing (2016).
38. Lee, M. T. & Hu, C. H. Density functional study of N-heterocyclic and diamino carbene complexes: Comparison with phosphines. *Organometallics* **23**, 976–983 (2004).
39. Narayana, Y. Sandhya, N., Dinesh, H. Thimmaiah, B. Rangappa, S. & Mantelingu, K. N-Heterocyclic Carbene Mediated Organocatalysis Reactions. in *Carbene* vol. 1 182 (2022).
40. Breslow, R. On the Mechanism of Thiamine Action. IV. Evidence from Studies on Model Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3719–3726 (1958).
41. Menon, R. S., Biju, A. T. & Nair, V. Recent advances in N-heterocyclic carbene (NHC)-catalysed benzoin reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **12**, 444–461 (2016).
42. Yetra, S. R., Patra, A. & Biju, A. T. ChemInform Abstract: Recent Advances in the N-Heterocyclic Carbene (NHC)-Organocatalyzed Stetter Reaction and Related Chemistry. *ChemInform* **46**, 1357–1378 (2015).
43. Mondal, S., Yetra, S. R., Mukherjee, S. & Biju, A. T. NHC-Catalyzed Generation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Acylazoliums for the Enantioselective Synthesis of Heterocycles and Carbocycles. *Acc. Chem. Res.* **52**, 425–436 (2019).
44. Higgins, E. Sherwood, J. Lindsay, A. Armstrong, J. Massey, R. Alder, R. & O'Donoghue, A. pKas of the conjugate acids of N-heterocyclic carbenes in water. *Chem. Commun.* **47**, 1559–1561 (2011).
45. Wanzlick, H. W. Aspects of Nucleophilic Carbene Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1**, 75–80 (1962).
46. Arduengo, A. J. & Krcacyk, R. Auf der suche nach stabilen carbenen. *Chemie Unserer Zeit* **32**, 6–14 (1998).
47. Chan, B. K. M., Chang, N. H. & Ross Grimmett, M. The synthesis and thermolysis of imidazole quaternary salts. *Aust. J. Chem.* **30**, 2005–2013 (1977).
48. Böhm, V. P. W., Weskamp, T., Gstötmayr, C. W. K. & Herrmann, W. A. Nickel-

- catalyzed cross-coupling of aryl chlorides with aryl Grignard reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**, 1602–1604 (2000).
49. Liu, Jingping. Chen, J. Zhao, J. Zhao, Y. Li, L. & Zhang, H. A Modified Procedure for the Synthesis of 1-Arylimidazoles. *Synthesis*. **17**, 2661–2666 (2003).
  50. Herrmann, W. A., Gooßen, L. J. & Spiegler, M. Functionalized imidazoline-2-ylidene complexes of rhodium and palladium. *J. Organomet. Chem.* **547**, 357–366 (1997).
  51. Law, K. R. & McErlean, C. S. P. Extending the stetter reaction with 1,6-acceptors. *Chem. Eur. J.* **19**, 15852–15855 (2013).
  52. Jia, M. Q., Liu, C. & You, S. L. Diastereoselective and enantioselective desymmetrization of  $\alpha$ -substituted cyclohexadienones via intramolecular stetter reaction. *J. Org. Chem.* **77**, 10996–11001 (2012).
  53. Ema, T., Akihara, K., Obayashi, R. & Sakai, T. Construction of contiguous tetrasubstituted carbon stereocenters by intramolecular crossed benzoin reactions catalyzed by N-heterocyclic carbene (NHC) organocatalyst. *Adv. Synth. Catal.* **354**, 3283–3290 (2012).
  54. Xiao, Z., Yu, C., Li, T., Wang, X. S. & Yao, C. N-heterocyclic carbene/Lewis acid strategy for the stereoselective synthesis of spirocyclic oxindole-dihydropyranones. *Org. Lett.* **16**, 3632–3635 (2014).
  55. Zhao, M., Chen, J., Yang, H. & Zhou, L. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Intramolecular Nucleophilic Substitution: Enantioselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters. *Chem. Eur. J.* **23**, 2783–2787 (2017).
  56. Paz, B. M., Li, Y., Thøgersen, M. K. & Jørgensen, K. A. Enantioselective synthesis of cyclopenta[b] benzofurans via an organocatalytic intramolecular double cyclization. *Chem. Sci.* **8**, 8086–8093 (2017).
  57. Lu, S., Poh, S. B., Siau, W.-Y. & Zhao, Y. Kinetic Resolution of Tertiary Alcohols: Highly Enantioselective Access to 3-Hydroxy-3-Substituted Oxindoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 1731–1734 (2013).
  58. Morrison, R. & Boyd, R. *Química Orgánica*. Pearson Education (1990).
  59. McMurry, J. *Química orgánica*. (CENGAGE Learning, 2012).

60. Wade, L. *Química Orgánica*. (2017).
61. Carey, F. A. & Giuliano, R. M. *Química Orgánica*. (McGraw-Hill, 2014).
62. Supratim, M. Shivam, R. Pushpita, C. Namrata, C. Utpalendu, P. Praktik, C. Sarkar, B. & Bhattacharya, P. Cinnamaldehyde, the Major Component of Cinnamomum Zeylanicum, Affects Inflammatory Pathways. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **11**, 5788–5791 (2020).
63. Wong, Y. C., Ahmad-Mudzaqqir, M. Y. & Wan-Nurdiyana, W. A. Extraction of essential oil from cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*). *Orient. J. Chem.* **30**, 37–47 (2014).
64. De Andrade, T. U., Brasil, G. A., Endringer, D. C., Da Nóbrega, F. R. & De Sousa, D. P. Cardiovascular activity of the chemical constituents of essential oils. *Molecules* **22**, 1539–1557 (2017).
65. Faix, Š., Faixová, Z., Plachá, I. & Koppel, J. Vplyv éterického oleja *Cinnamomum zeylanicum* na antioxidačný status broilerov. *Acta Vet. Brno* **78**, 411–417 (2009).
66. Celanese. *Crotonaldehyde. Product Description and Handling Guide* (2016).
67. De Jong, E., Stichnothe, H., Bell, G. & Jorgensen, H. *Bio-Based Chemicals: A 2020 Update. IEA Bioenergy Task 42 Biorefinery* <https://task42.ieabioenergy.com/wp-content/uploads/sites/10/2020/02/Bio-based-chemicals-a-2020-update-final-200213.pdf> (2020).
68. Kabbour, M. & Luque, R. Furfural as a platform chemical: From production to applications. in *Biomass, Biofuels, Biochemicals: Recent Advances in Development of Platform Chemicals* 283–297 (2019).
69. Reed, N. R. & Kwok, E. S. C. Furfural. *Encycl. Toxicol. Third Ed.* **2**, 685–688 (2014).
70. Eseyin, Anthonia, E. & Steele, Philip, H. An overview of the applications of furfural and its derivatives. *Int. J. Adv. Chem.* **3**, 42–47 (2015).
71. Sartori, S. K., Diaz, M. A. N. & Diaz-Muñoz, G. Lactones: Classification, synthesis, biological activities, and industrial applications. *Tetrahedron* **84**, 1–39 (2021).
72. Varejão, J. O. S. *et al.* New rubrolide analogues as inhibitors of photosynthesis light reactions. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **145**, 11–18 (2015).

73. Mao, B., Fañanás-Mastral, M. & Feringa, B. L. Catalytic asymmetric synthesis of butenolides and butyrolactones. *Chem. Rev.* **117**, 10502–10566 (2017).
74. Hayward, A. Beadle, K. Singh, Kumar, S. Exeler, N. Zaworra, M. Almanza, M. Nikolakis, A., Garside, C. Glaubitz, J. Bass, C. & Nauen, R. The leafcutter bee, *Megachile rotundata*, is more sensitive to N-cyanoamidine neonicotinoid and butenolide insecticides than other managed bees. *Nat. Ecol. Evol.* **3**, 1521–1524 (2019).
75. Pereira, U. Moreira, T. Barbosa, L. Maltha, C. Bomfim, I. Maranhão, S. Moraes, M. Pessoa, C. & Barros-Nepomuceno, F. Rubrolide analogues and their derived lactams as potential anticancer agents. *Medchemcomm* **7**, 345–352 (2016).
76. Liang, P. Z. *et al.* Toxicity and Sublethal Effects of Flupyradifurone, a Novel Butenolide Insecticide, on the Development and Fecundity of *Aphis gossypii* (Hemiptera: Aphididae). *J. Econ. Entomol.* **112**, 852–858 (2019).
77. Koziół, A., Mroczko, L., Niewiadomska, M. & Lochyński, S.  $\Gamma$ -Lactones With Potential Biological Activity. *Polish J. Nat. Sci.* **32**, 495–511 (2017).
78. Peraino, N. Mondal, M. Ho, H. Beuque, A. Viola, E. Gary, M. Wheeler, K. & Kerrigan, N. Diastereoselective Synthesis of  $\gamma$ -Lactones through Reaction of Sulfoxonium Ylides, Aldehydes, and Ketenes: Substrate Scope and Mechanistic Studies. *European J. Org. Chem.* **2021**, 151–160 (2021).
79. Yamane, D. Tanaka, H. Hirata, A. Tamura, Y. Takahashi, D. Takahashi, Y. Nagamitsu, T. & Ohtawa, M. One-Pot  $\gamma$ -Lactonization of Homopropargyl Alcohols via Intramolecular Ketene Trapping. *Org. Lett.* **23**, 2831–2835 (2021).
80. Hur, J., Jang, J. & Sim, J. A review of the pharmacological activities and recent synthetic advances of  $\gamma$ -butyrolactones. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 1–49 (2021).
81. Verma, R. S., Khatana, A. K., Mishra, M., Kumar, S. & Tiwari, B. Access to enantioenriched 4-phosphorylated  $\delta$ -lactones from  $\beta$ -phosphorylenones and enals: Via carbene organocatalysis. *Chem. Commun.* **56**, 7155–7158 (2020).
82. Sohn, S. S., Rosen, E. L. & Bode, J. W. N-heterocyclic carbene-catalyzed generation of homoenolates:  $\gamma$ -butyrolactones by direct annulations of enals and aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 14370–14371 (2004).

83. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016..
84. Fauché, K., Nauton, L., Jouffret, L., Cisnetti, F. & Gautier, A. A catalytic intramolecular nitrene insertion into a copper(I)-N-heterocyclic carbene bond yielding fused nitrogen heterocycles. *Chem. Commun.* **53**, 2402–2405 (2017).
85. Yadav, S. Ray, S. Singh, A. Mobin, S. Roy, T. & Dash, C. Dinuclear gold(I)-N-heterocyclic carbene complexes: Synthesis, characterization, and catalytic application for hydrohydrazidation of terminal alkynes. *Appl. Organomet. Chem.* **34**, 1–14 (2020).
86. Sandeli, A. Boulebd, H. Khiri-Meribout, N. Benzerka, S. Bensouici, C. Özdemir, N. Gürbüz, N. & Özdemir, İ. New benzimidazolium N-heterocyclic carbene precursors and their related Pd-NHC complex PEPPSI-type: Synthesis, structures, DFT calculations, biological activity, docking study, and catalytic application in the direct arylation. *J. Mol. Struct.* **1248**, 1–13 (2022).
87. Anslyn, E. V. & Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry. The ICSID Convention A Commentary* (2006).
88. Papadaki, E. & Magrioti, V. Synthesis of pentafluorobenzene-based NHC adducts and their catalytic activity in the microwave-assisted reactions of aldehydes. *Tet. Lett.* **61**, 151419 (2020).

89. Neate, P. G. N., Zhang, B., Conforti, J., Brennessel, W. W. & Neidig, M. L. Dilithium Amides as a Modular Bis-Anionic Ligand Platform for Iron-Catalyzed Cross-Coupling. *Org. Lett.* **23**, 5958–5963 (2021).
90. Chen, J. Late-Stage Deoxyfluorination of Phenols with PhenoFluorMix. *Org. Synth.* **96**, 16–35 (2019).
91. Farnia, M. F., Abedini, M. & Pazukian, M. A. Preparation and characterization of complexes formed by the reaction of bis(4-hydroxyphenyl)-1,4-diazabuta-1,3-diene with zinc, cadmium and mercury chlorides. *J. Chem. Res. - Part S* **1**, 494–495 (1999).
92. Biancalana, L. Batchelor, L. Funaioli, T. Zacchini, S. Bortoluzzi, M. Pampaloni, G. Dyson, P. & Marchetti, F.  $\alpha$ -Diimines as Versatile, Derivatizable Ligands in Ruthenium(II) *p*-Cymene Anticancer Complexes. *Inorg. Chem.* **57**, 6669–6685 (2018).
93. Hintermann, L. Expedient syntheses of the N-heterocyclic carbene precursor imidazolium salts IPr·HCl, IMes·HCl and IXy·HCl. *Beilstein J. Org. Chem.* **3**, 2–6 (2007).
94. Huisgen, R. 1,5-Electrocyclizations\_An Important Principle of Heterocyclic Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **19**, 947–973 (1980).
95. Kyan, R., Sato, K., Mase, N., Watanabe, N. & Narumi, T. Tuning the Catalyst Reactivity of Imidazolylidene Catalysts through Substituent Effects on the N-Aryl Groups. *Org. Lett.* **19**, 2750–2753 (2017).
96. Li, D. Tian, Q. Wang, X. Wang, Q. Wang, Y. Liao, S. Xu, P. Huang, X. & Yuan, J. N-Heterocyclic carbene palladium (II)-pyridine (NHC-Pd (II)-Py) complex catalyzed heck reactions. *Synth. Commun.* **51**, 2041–2052 (2021).
97. Sawama, Y., Miki, Y. & Sajiki, H. N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Deuteration of Aldehydes in D<sub>2</sub>O. *Synlett* **31**, 699–702 (2020).
98. Kerr, W. J., Mudd, R. J. & Brown, J. A. Iridium(I) N-Heterocyclic Carbene (NHC)/Phosphine Catalysts for Mild and Chemoselective Hydrogenation Processes. *Chem. Eur. J.* **22**, 4738–4742 (2016).
99. Jacobsen, N. E. *NMR data interpretation explained*. John Wiley & Sons, Inc. (2017).

100. Vishwakarma, S. K. *2D NMR SPECTROSCOPY 1D and 2D NMR, NOESY and COSY, HETCOR, INADEQUATE techniques*. (2021).
101. Yu, F. L., Jiang, J. J., Zhao, D. M., Xie, C. X. & Yu, S. T. Imidazolium chiral ionic liquid derived carbene-catalyzed conjugate umpolung for synthesis of  $\gamma$ -butyrolactones. *RSC Adv.* **3**, 3996–4000 (2013).
102. Adams, R. Byrne, L. Király, P. Foroozandeh, M. Paudel, L. Nilsson, M. Clayden, J. & Morris, G. Diastereomeric ratio determination by high sensitivity band-selective pure shift NMR spectroscopy. *Chem. Commun.* **50**, 2512–2514 (2014).
103. Leigh, V. Carleton, D. Olguin, J. Mueller-Bunz, H. Wright, L. & Albrecht, M. Solvent-dependent switch of ligand donor ability and catalytic activity of ruthenium(II) complexes containing pyridinylidene amide (PYA) n-heterocyclic carbene hybrid ligands. *Inorg. Chem.* **53**, 8054–8060 (2014).
104. Maki, B. E., Patterson, E. V., Cramer, C. J. & Scheidt, K. A. Impact of solvent polarity on n-heterocyclic carbene-catalyzed  $\beta$ -protonations of homoenolate equivalents. *Org. Lett.* **11**, 3942–3945 (2009).
105. Jameel, F. & Stein, M. The many roles of solvent in homogeneous catalysis - The reductive amination showcase. *J. Catal.* **405**, 24–34 (2022).
106. Davies, J. E., Kirby, A. J. & Komarov, I. V. Structural correlations for nucleophilic addition to the C=O group: The solvation angle. *Helv. Chim. Acta* **86**, 1222–1233 (2003).
107. Griffiths, T. R. & Pugh, D. C. Correlations among solvent polarity scales, dielectric constant and dipole moment, and a means to reliable predictions of polarity scale values from Cu. *Coord. Chem. Rev.* **29**, 129–211 (1979).
108. Özdemir, I., Yigit, M., Çetinkaya, E. & Çetinkaya, B. Synthesis of arylacetic acid derivatives from diethyl malonate using in situ formed palladium(1,3-dialkylimidazolidin-2-ylidene) catalysts. *Tet. Lett.* **45**, 5823–5825 (2004).
109. Liu, X., Lacour, J. & Braunstein, P. Chiral anion-based NMR enantiodiscrimination of a dinuclear, cationic Ir(I) NHC complex with a figure-of-eight loop structure. *Dalt. Trans.* **41**, 138–142 (2012).
110. Di Marco, L., Hans, M., Delaude, L. & Monbaliu, J. C. M. Continuous-Flow N-

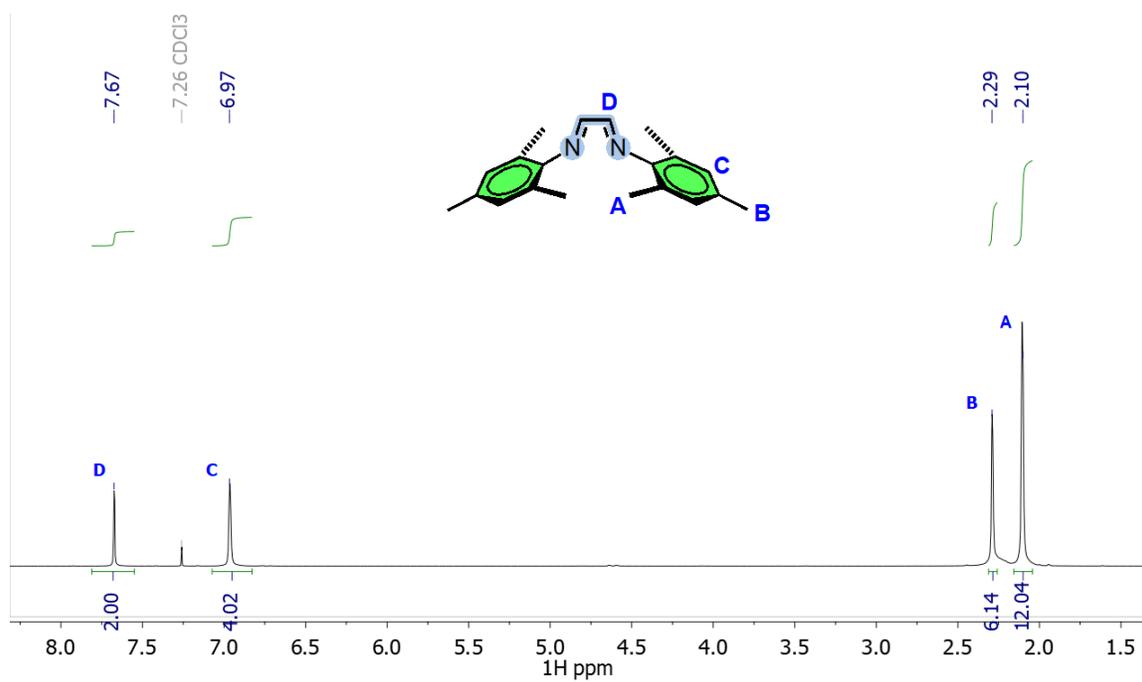
- Heterocyclic Carbene Generation and Organocatalysis. *Chem. Eur. J.* **22**, 4508–4514 (2016).
111. Dunn, M., H., E., Konstandaras, N., Cole, M. L. & Harper, J. B. Targeted and Systematic Approach to the Study of pKa Values of Imidazolium Salts in Dimethyl Sulfoxide. *J. Org. Chem.* **82**, 7324–7331 (2017).
  112. Carrasco, C. Montilla, F. Álvarez, E. Calderón-Montaña, J. López-Lázaro, M. & Galindo, A. Chirality influence on the cytotoxic properties of anionic chiral bis(N-heterocyclic carbene)silver complexes. *J. Inorg. Biochem.* **235**, 111924 (2022).
  113. Steinmetz, A. & Chemetall, G. *Catalysts cesium. Production* (2015).
  114. Stenger, V. A. Solubilities of various alkali metal and alkaline earth metal compounds in methanol. *J. Chem. Eng. Data* **41**, 1111–1113 (1996).
  115. Cella, J. A. & Bacon, S. W. Preparation of Dialkyl Carbonates via the Phase-Transfer-Catalyzed Alkylation of Alkali Metal Carbonate and Bicarbonate Salts. *J. Org. Chem.* **49**, 1122–1125 (1984).
  116. Gisin, B. F. The Preparation of Merrifield-Resins Through Total Esterification With Cesium Salts. *Helv. Chim. Acta* **56**, 1476–1482 (1973).
  117. Wang, S. S. *et al.* Facile Synthesis of Amino Acid and Peptide Esters under Mild Conditions via Cesium Salts. *J. Org. Chem.* **42**, 1286–1290 (1977).
  118. Putatunda, S. & Chakraborty, A. A Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-mediated simple and selective method for the alkylation and acylation of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thiones. *Comptes Rendus Chim.* **17**, 1057–1064 (2014).
  119. Kyan, R. *et al.*  $\beta,\gamma$ -trans-selective  $\gamma$ -butyrolactone formation via homoenolate cross-annulation of enals and aldehydes catalyzed by sterically hindered N-heterocyclic carbene. *Tetrahedron* **91**, 132191 (2021).
  120. Liptak, M. D., Gross, K. C., Seybold, P. G., Feldgus, S. & C., S. G. Absolute pKa Determinations for Substituted Phenols. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 6421–6427 (2002).
  121. Feroci, M., Chiarotto, I., Orsini, M., Pelagalli, R. & Inesi, A. Umpolung reactions in an ionic liquid catalyzed by electrogenerated N-heterocyclic carbenes. Synthesis of saturated esters from activated  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes. *Chem. Commun.* **48**,

- 5361–5363 (2012).
122. Orsini, M. Chiarotto, I. Feeney, M. Feroci, M. Sotgiu, G. & Inesi, A. Umpolung of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes by electrogenerated NHCs in ionic liquids: Synthesis of  $\gamma$ -butyrolactones. *Electrochem. commun.* **13**, 738–741 (2011).
  123. Toräng, J. Vanderheiden, S. Nieger, M. & Bräse, S. Synthesis of 3-alkylcoumarins from salicylaldehydes and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes utilizing nucleophilic carbenes: A new umpoled domino reaction. *Eur. J. Org. Chem.* 943–952 (2007).
  124. Latendorf, K. Mechler, M. Schamne, I. Mack, D. Frey, W. & Peters, R. Titanium Salen Complexes with Appended Silver NHC Groups as Nucleophilic Carbene Reservoir for Cooperative Asymmetric Lewis Acid/NHC Catalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4140–4167 (2017).
  125. Wilde, M. M. D. & Gravel, M. Bis(amino)cyclopropenylidenes as organocatalysts for acyl anion and extended umpolung reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**, 12651–12654 (2013).
  126. Červenková, L. Bílková, V. Cézová, T. Cuřínová, P. Karban, J. Čermák, J. Krupková, A. & Strašák, T. Imidazolium Based Fluorous N-Heterocyclic Carbenes as Effective and Recyclable Organocatalysts for Redox Esterification. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3591–3598 (2020).
  127. Kuniyil, R. & Sunoj, R. B. N-heterocyclic carbene catalyzed asymmetric intermolecular stetter reaction: Origin of enantioselectivity and role of counterions. *Org. Lett.* **15**, 5040–5043 (2013).
  128. Wang, Y., Wu, B., Zheng, L., Wei, D. & Tang, M. DFT perspective toward [3 + 2] annulation reaction of enals with  $\alpha$ -ketoamides through NHC and Brønsted acid cooperative catalysis: Mechanism, stereoselectivity, and role of NHC. *Org. Chem. Front.* **3**, 190–203 (2016).
  129. Pareek, M., Reddi, Y. & Sunoj, R. B. Tale of the Breslow intermediate, a central player in N-heterocyclic carbene organocatalysis: then and now. *Chem. Sci.* **12**, 7973–7992 (2021).
  130. Koźmiński, W. & Nanz, D. HECADÉ: HMQC- and HSQC-Based 2D NMR Experiments for Accurate and Sensitive Determination of Heteronuclear Coupling

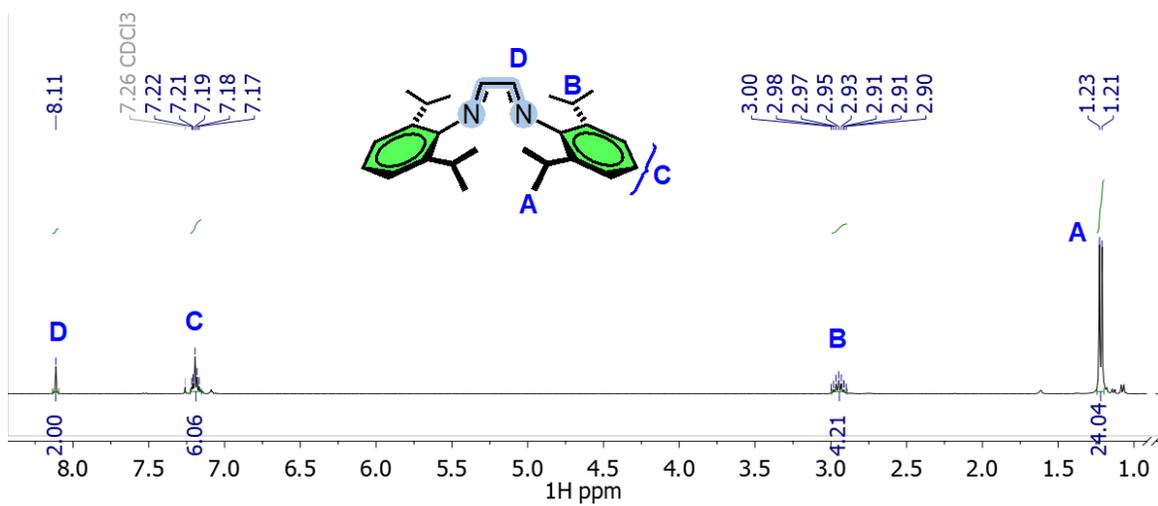
- Constants from E.COSY-Type Cross Peaks. *J. Magn. Reson.* **124**, 383–392 (1997).
131. Marion, N., Díez-González, S. & Nolan, S. P. N-heterocyclic carbenes as organocatalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 2988–3000 (2007).
  132. Shimakawa, Y., Morikawa, T. & Sakaguchi, S. Facile route to benzils from aldehydes via NHC-catalyzed benzoin condensation under metal-free conditions. *Tet. Lett.* **51**, 1786–1789 (2010).
  133. Thuan, S. L. T. & Maitte, P. SELECTIVE D'a-DIOLS INSATURES. *Tetrahedron* **34**, 1469–1474 (1978).
  134. Zang, H. & Chen, E. Y. X. Organocatalytic upgrading of furfural and 5-hydroxymethyl furfural to C10 and C12 furoins with quantitative yield and atom-efficiency. *Int. J. Mol. Sci.* **16**, 7143–7158 (2015).
  135. Strassberger, Z. Mooijman, M. Ruijter, E. Alberts, A. De Graaff, C. Orru, R. & Rothenberg, G. A facile route to ruthenium-carbene complexes and their application in furfural hydrogenation. *Appl. Organomet. Chem.* **24**, 142–146 (2010).
  136. Ema, T., Nanjo, Y., Shiratori, S., Terao, Y. & Kimura, R. Solvent-Free Benzoin and Stetter Reactions with a Small Amount of NHC Catalyst in the Liquid or Semisolid State. *Org. Lett.* **18**, 5764–5767 (2016).
  137. Hegedus, L. S. Organocatalysis in organic synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 17995–17997 (2009).

## 8. Anexos

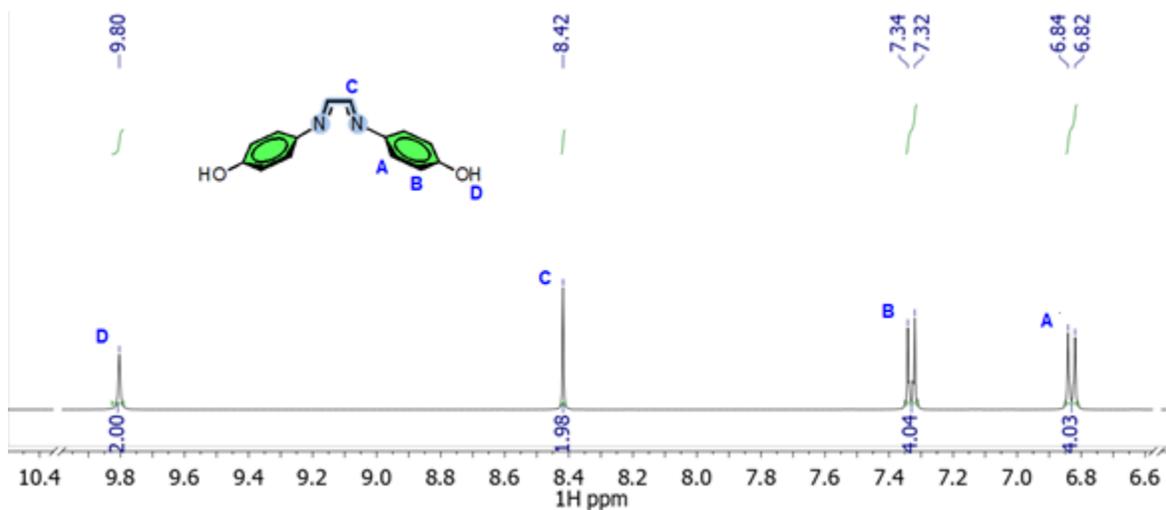
### Anexo 1. Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de la diimina **Dim-A**



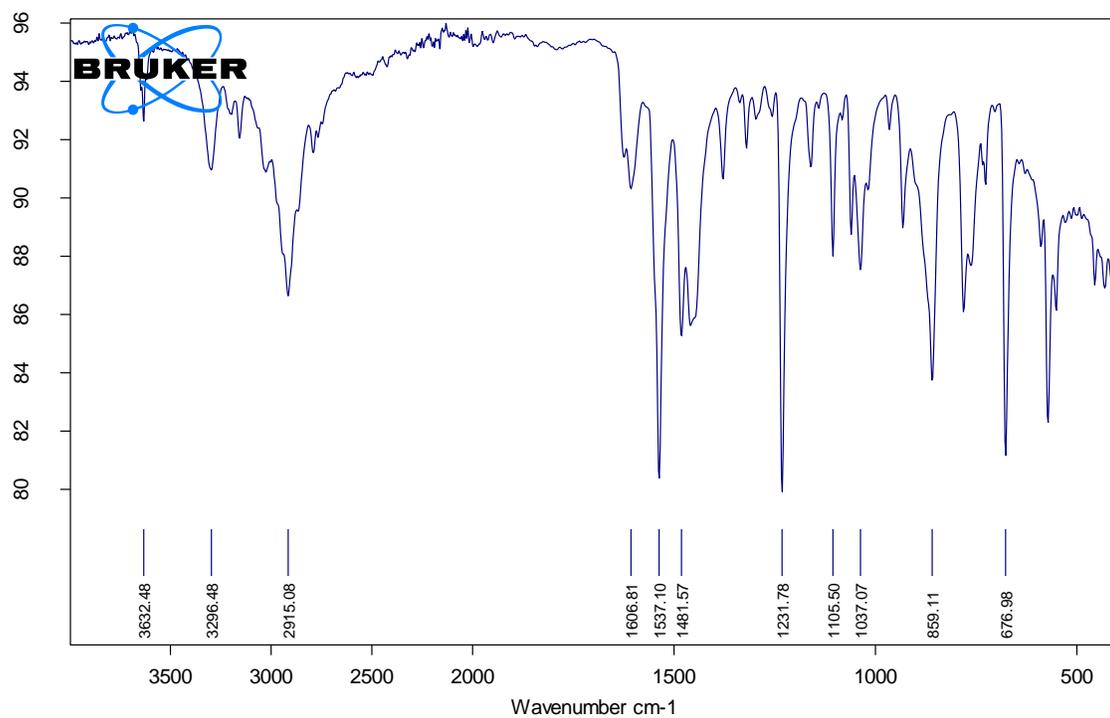
### Anexo 2. Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de la diimina **Dim-B**



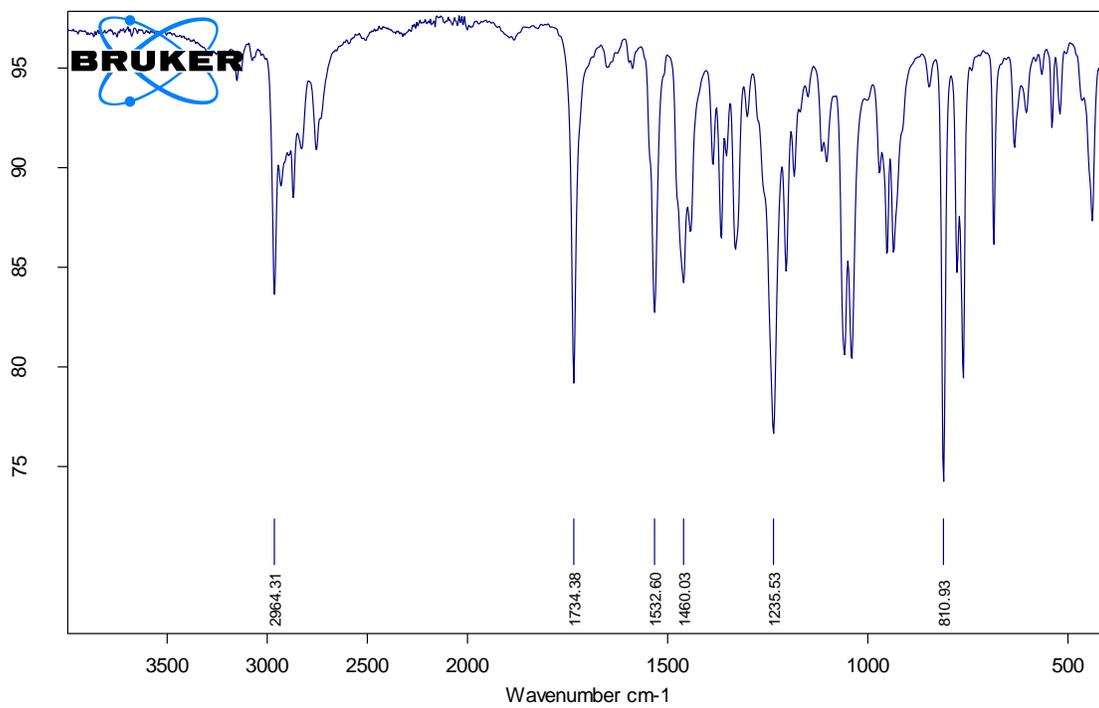
**Anexo 3.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de la diimina **Dim-C**



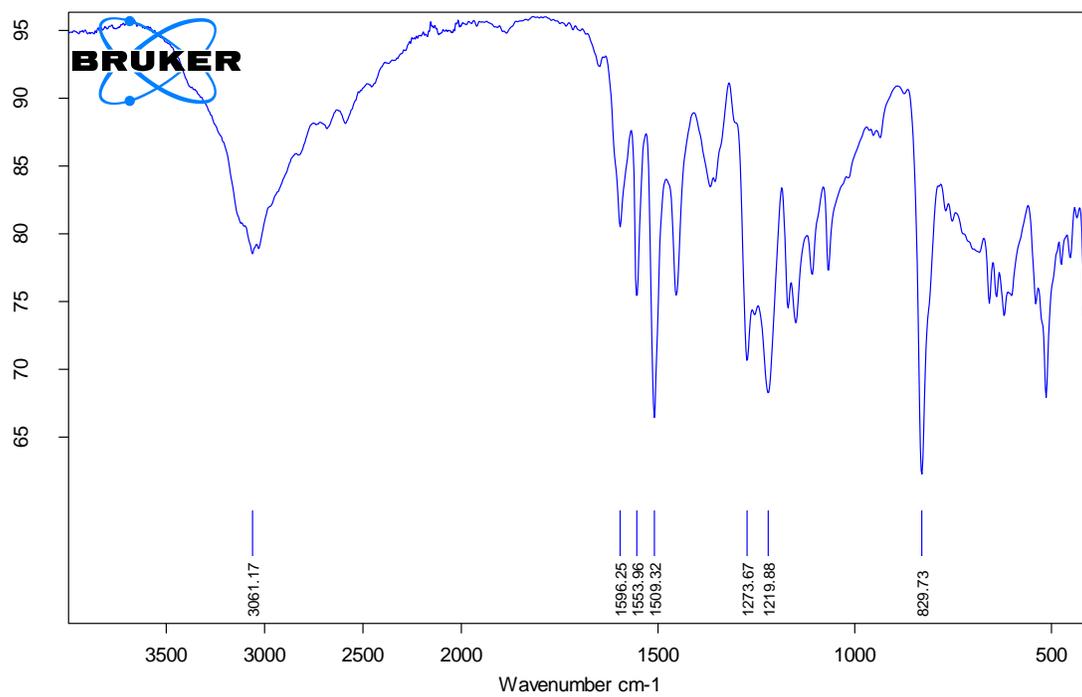
**Anexo 4.** Espectro IR-ATR de la sal de imidazolio **A**



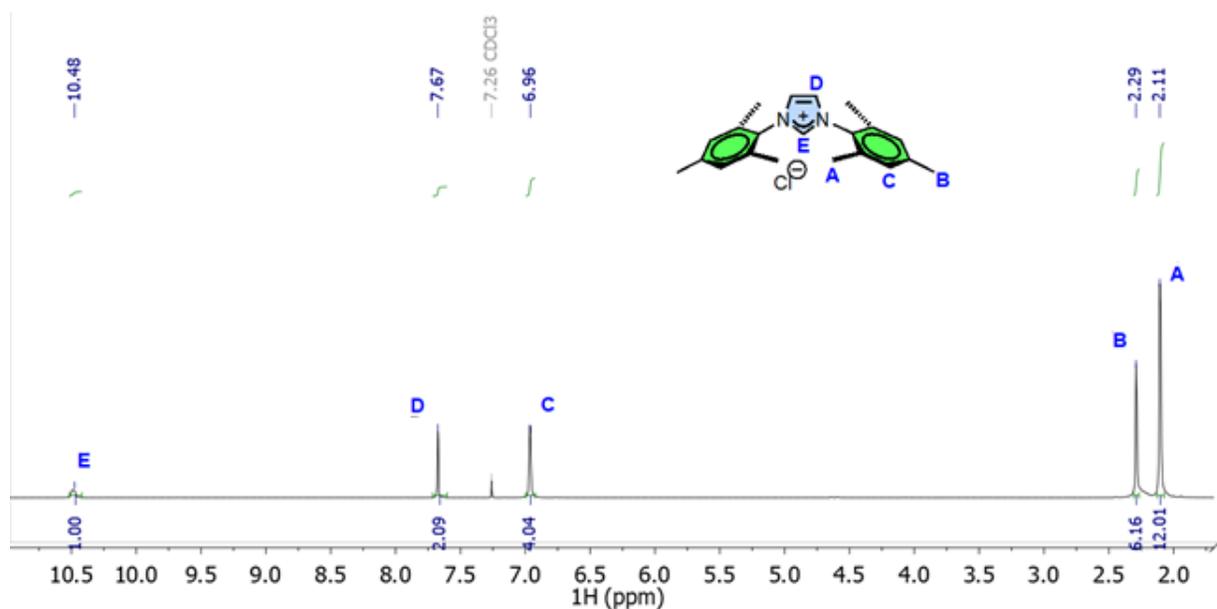
### Anexo 5. Espectro IR-ATR de la sal de imidazolio B



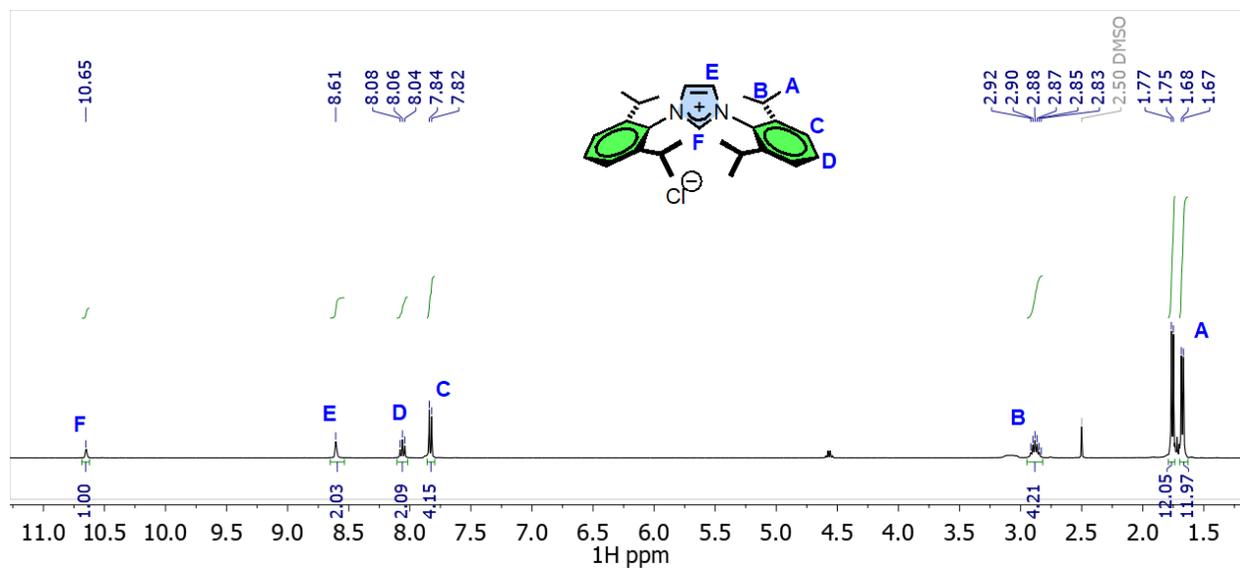
### Anexo 6. Espectro IR-ATR de la sal de imidazolio C



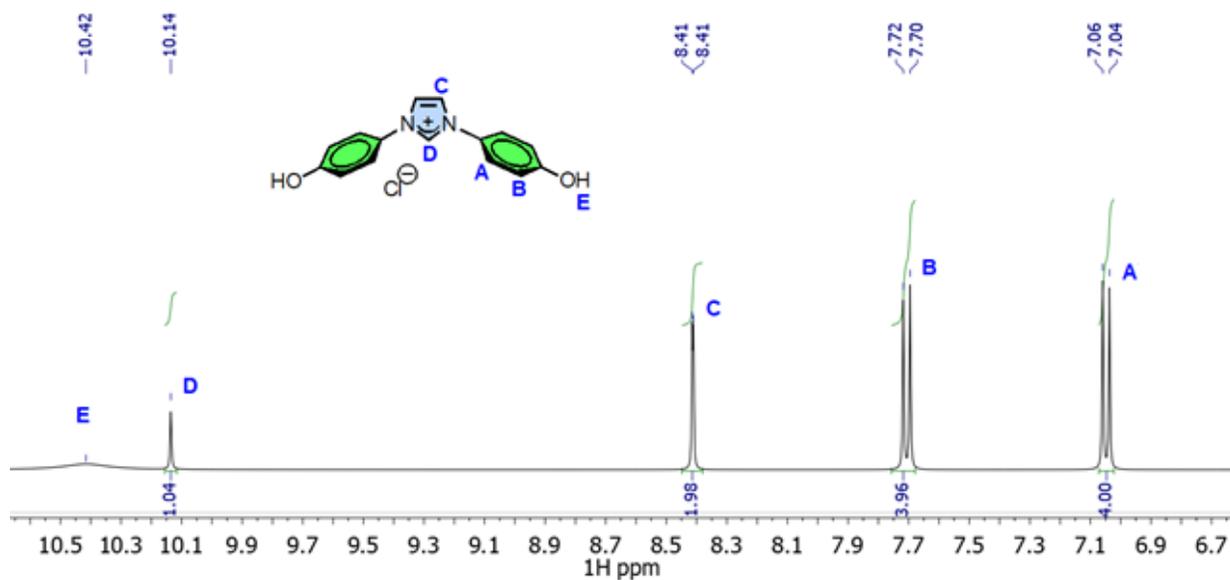
**Anexo 7.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la sal de imidazolio **A**



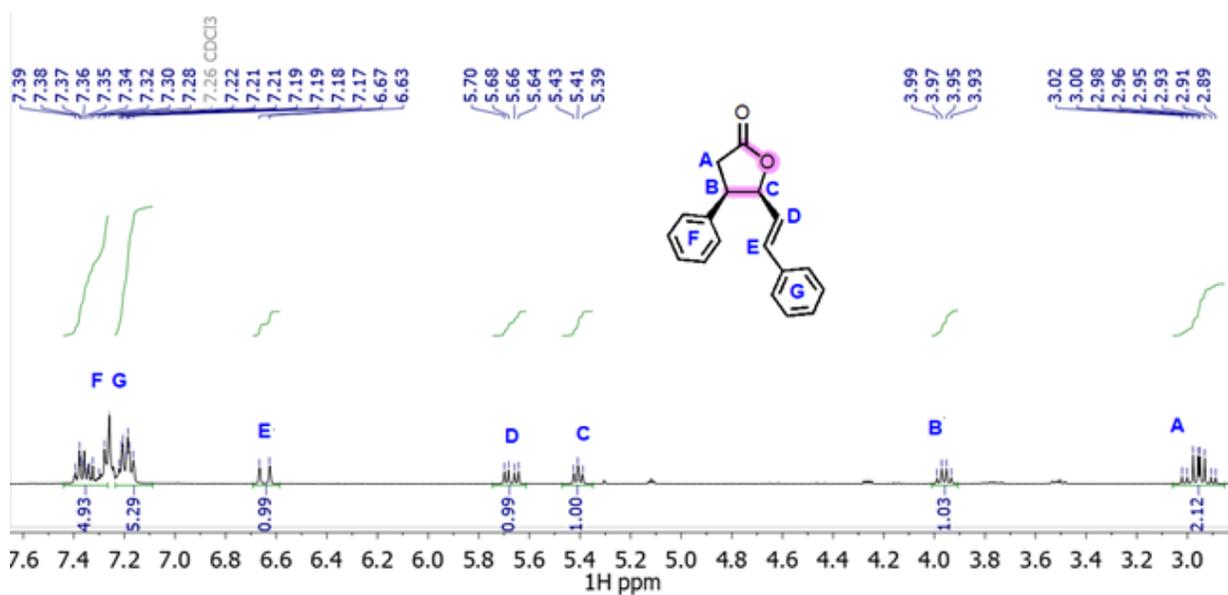
**Anexo 8.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de la sal de imidazolio **B**



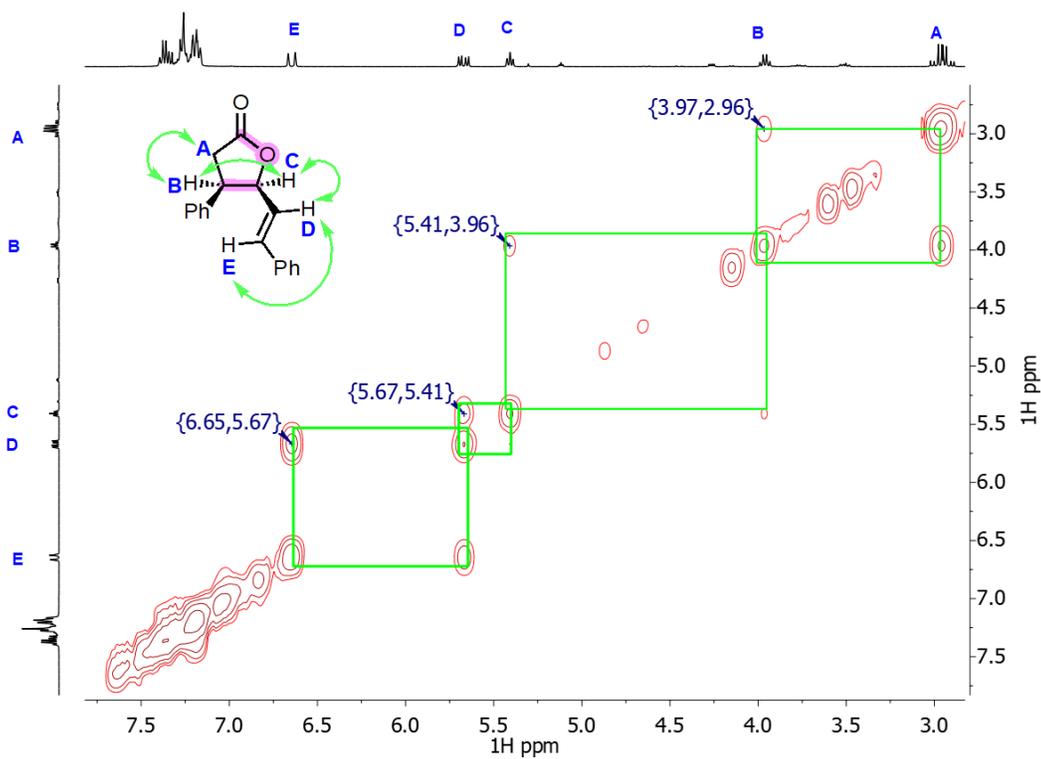
**Anexo 9.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) de la sal de imidazolio **C**



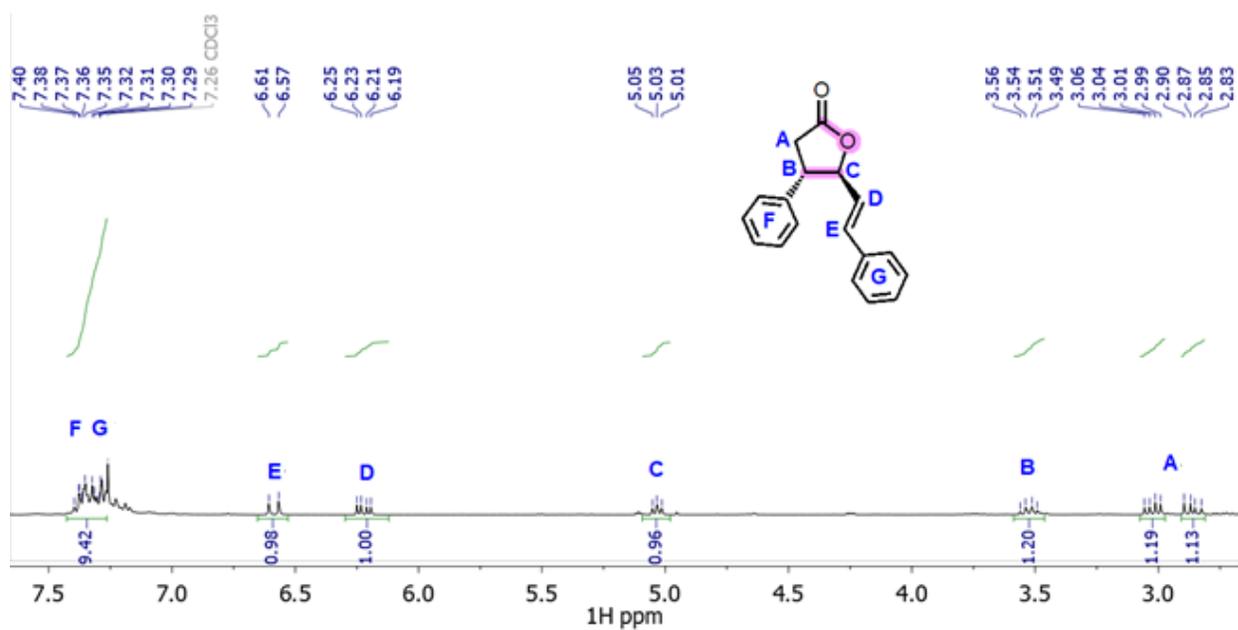
**Anexo 10.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **1a** (diastereoisómero *cis*)



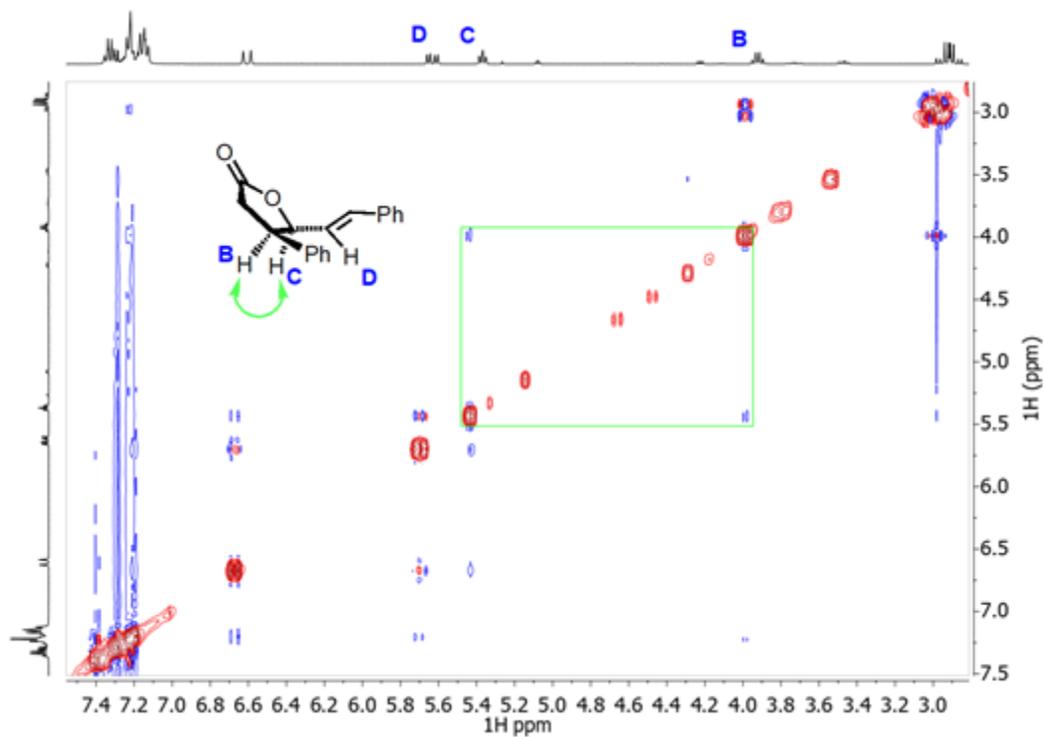
**Anexo 11.** Espectro COSY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto **1a** (diastereoisómero *cis*)



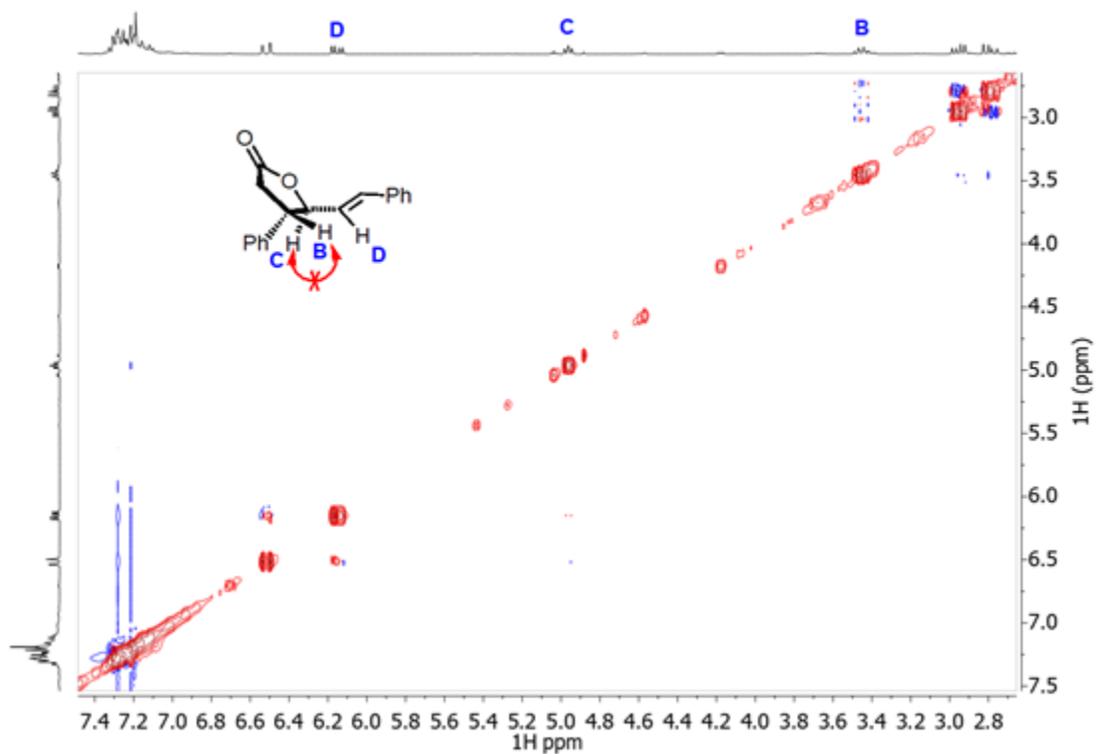
**Anexo 12.** Espectro RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto **1b** (diastereoisómero *trans*)



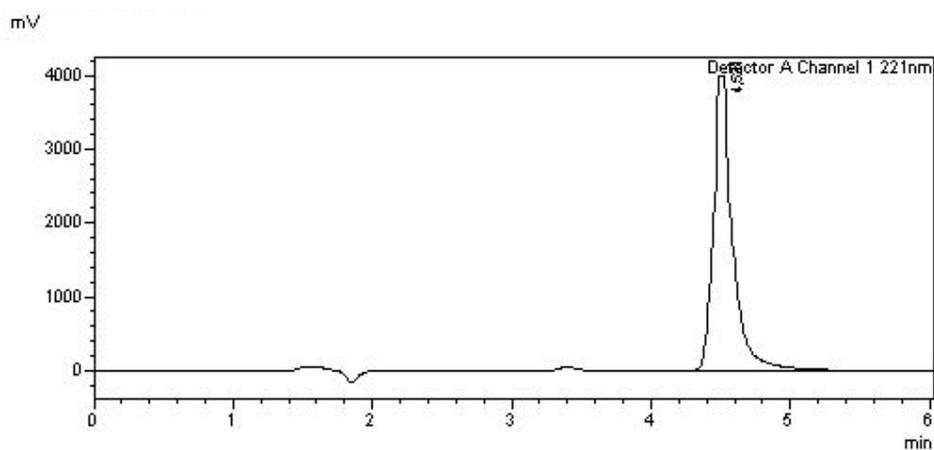
Anexo 13. Espectro NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto **1a** (diastereoisómero *cis*)



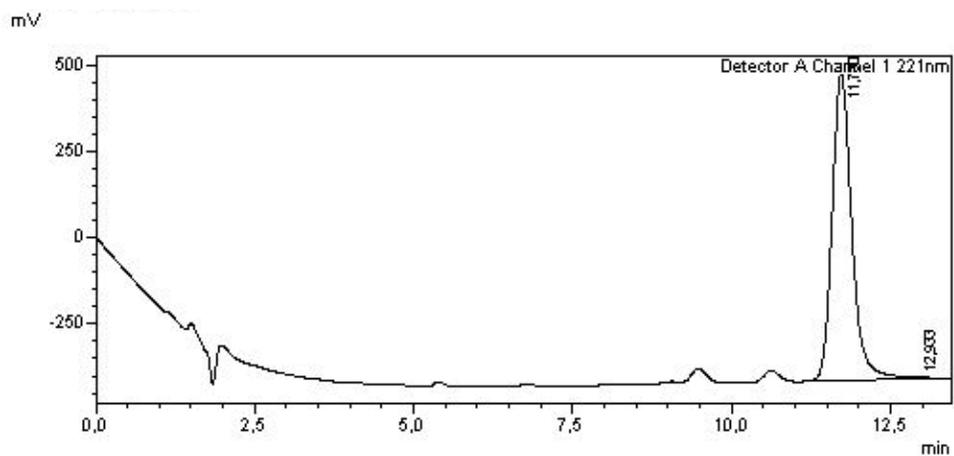
Anexo 14. Espectro NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto **1b** (diastereoisómero *trans*)



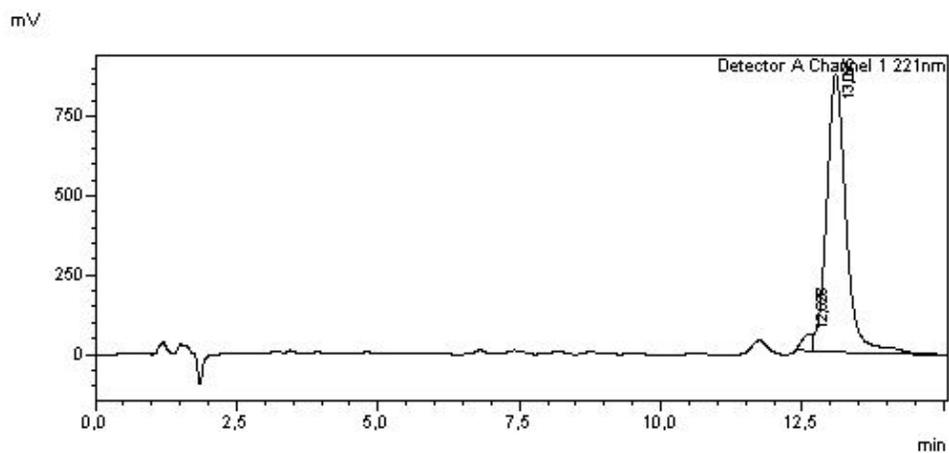
**Anexo 15.** Cromatograma HPLC del cinamaldehído



**Anexo 16.** Cromatograma HPLC del producto **1a** (diastereoisómero *cis*)



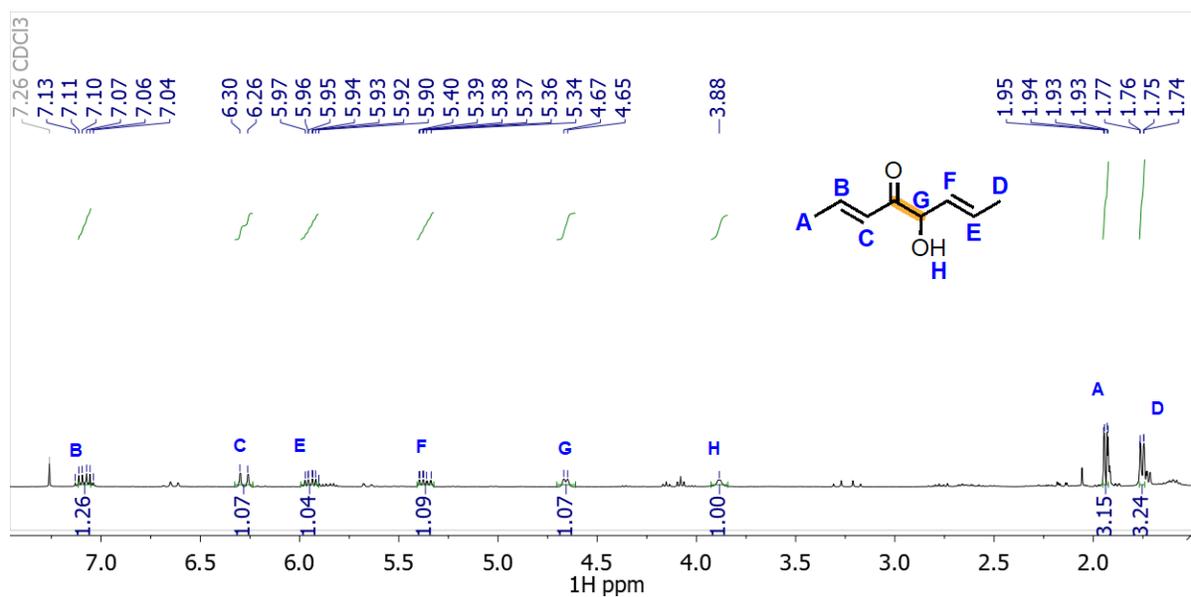
**Anexo 17.** Cromatograma HPLC del producto **1b** (diastereoisómero *trans*)



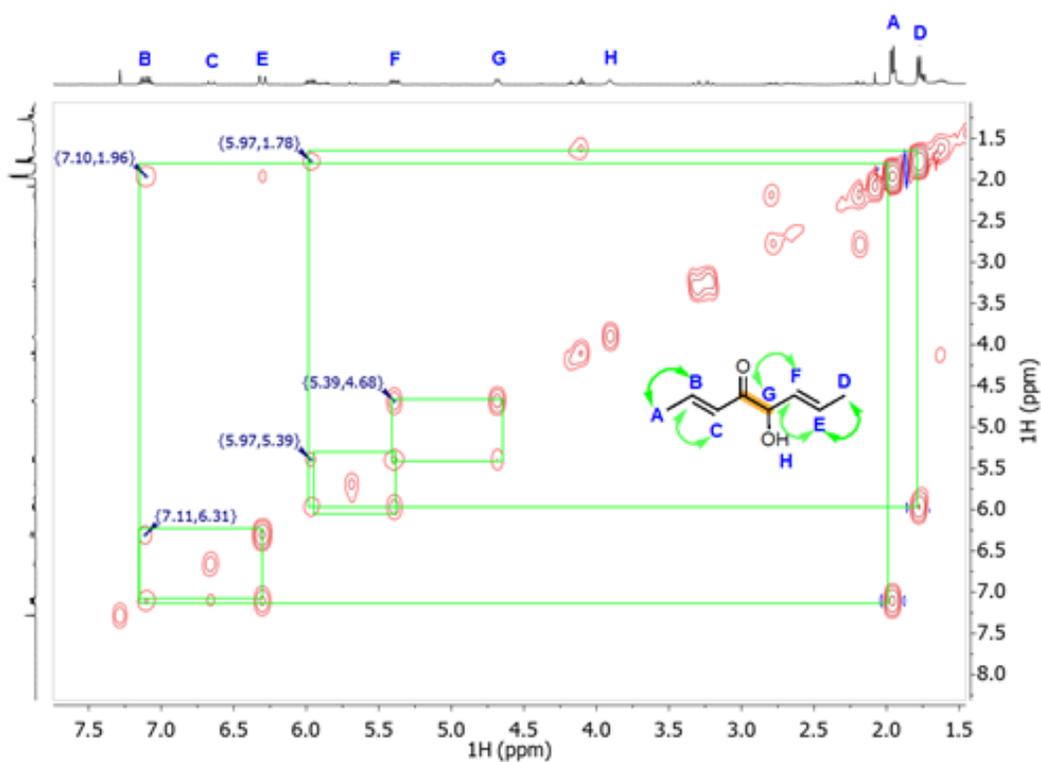
**Anexo 18.** Áreas de los picos cromatográficos en la optimización de las condiciones de reacción del cinamaldehído.

<b>Tabla/Entrada</b>	<b>Área Cinamaldehído</b>	<b>Área <math>\gamma</math>-butirolactona <i>cis</i></b>	<b>Área <math>\gamma</math>-butirolactona <i>trans</i></b>
<b>5/1</b>	0	1581147	285803
<b>5/2</b>	3901544	325737	214016
<b>5/3</b>	2351368	256189	43167
<b>5/4</b>	3407248	1644903	315281
<b>5/5</b>	0	1608514	366205
<b>6/2</b>	2896514	57077	126779
<b>6/3</b>	39260558	0	0
<b>6/4</b>	529821	173697	33403
<b>6/5</b>	1848833	176053	52873
<b>7/1</b>	834979	535867	75885
<b>7/2</b>	5702158	2798199	498243
<b>7/3</b>	9254823	0	0
<b>7/4</b>	408873	17279	18572
<b>7/5</b>	26657933	323933	67189
<b>8/1</b>	31135837	1761075	637592
<b>8/2</b>	0	9465904	1138726
<b>8/3</b>	0	1623506	215770
<b>8/4</b>	31196496	358883	0
<b>8/5</b>	0	1807778	196255
<b>8/6</b>	0	3690592	482463
<b>8/7</b>	6481531	0	0
<b>8/8</b>	725484	0	0

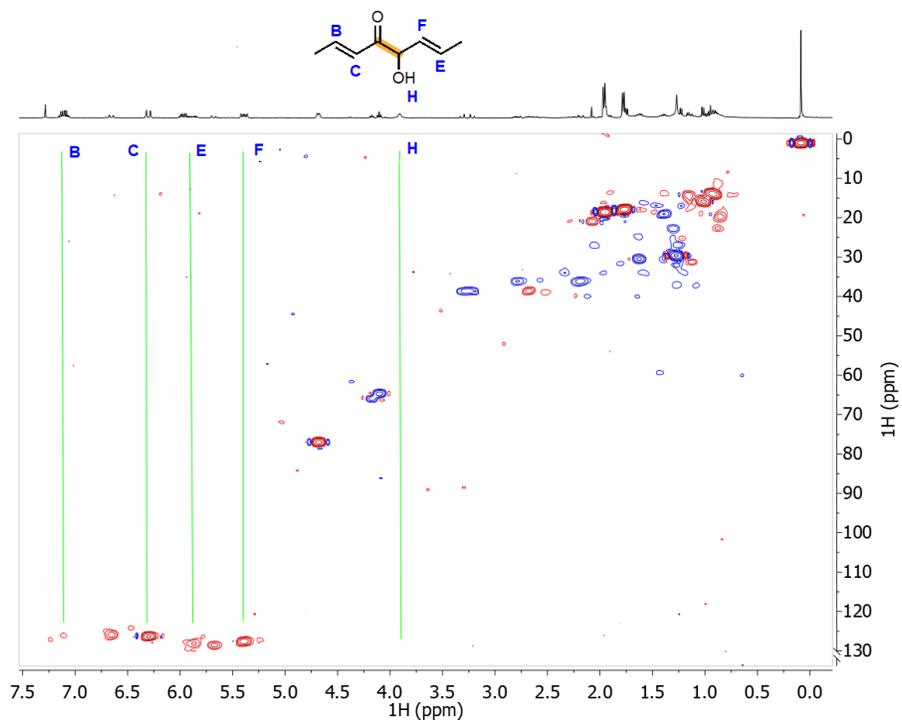
**Anexo 19.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **2a**



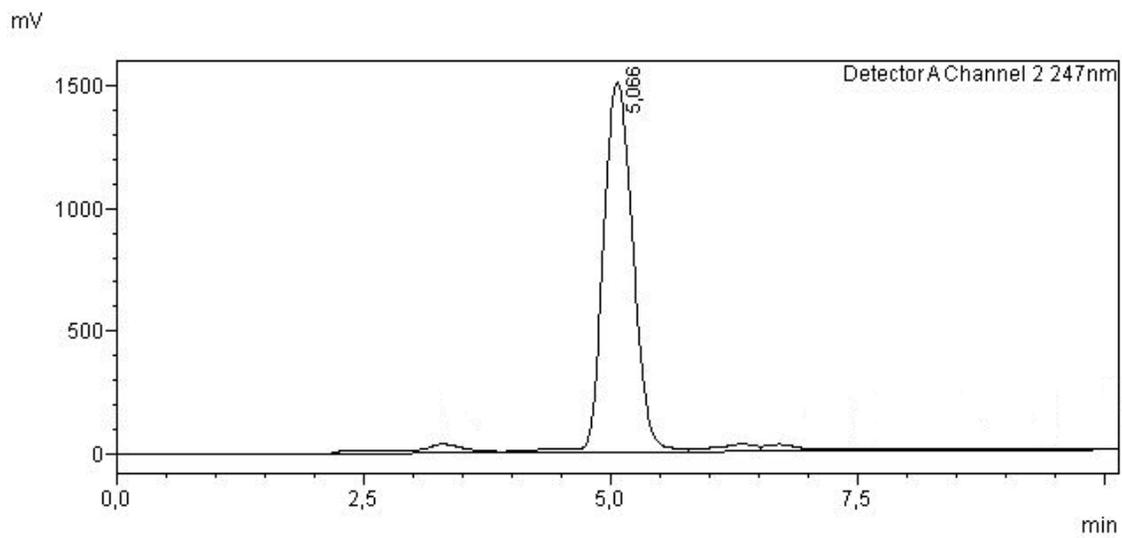
**Anexo 20.** Espectro COSY (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **2a**



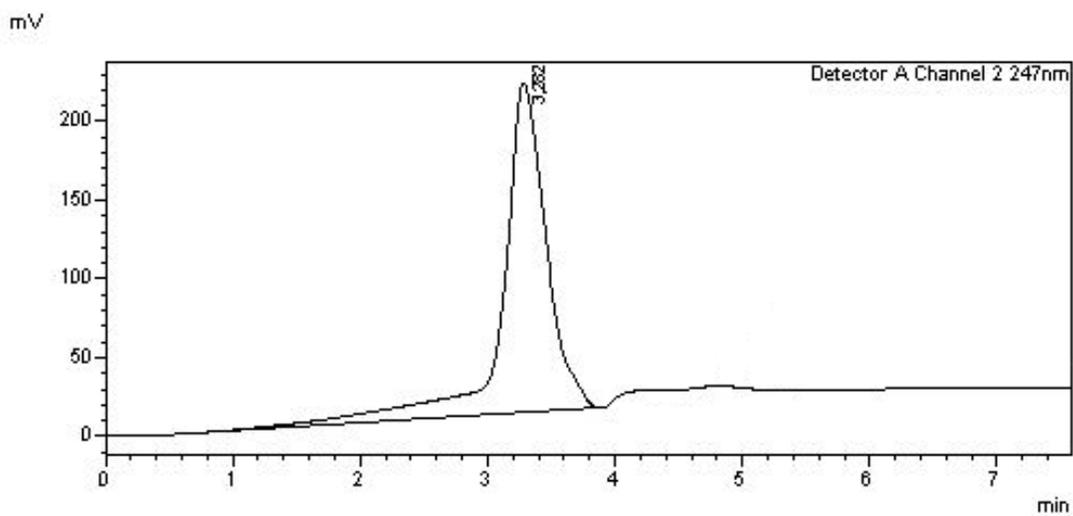
**Anexo 21.** Espectro HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del producto **2a**



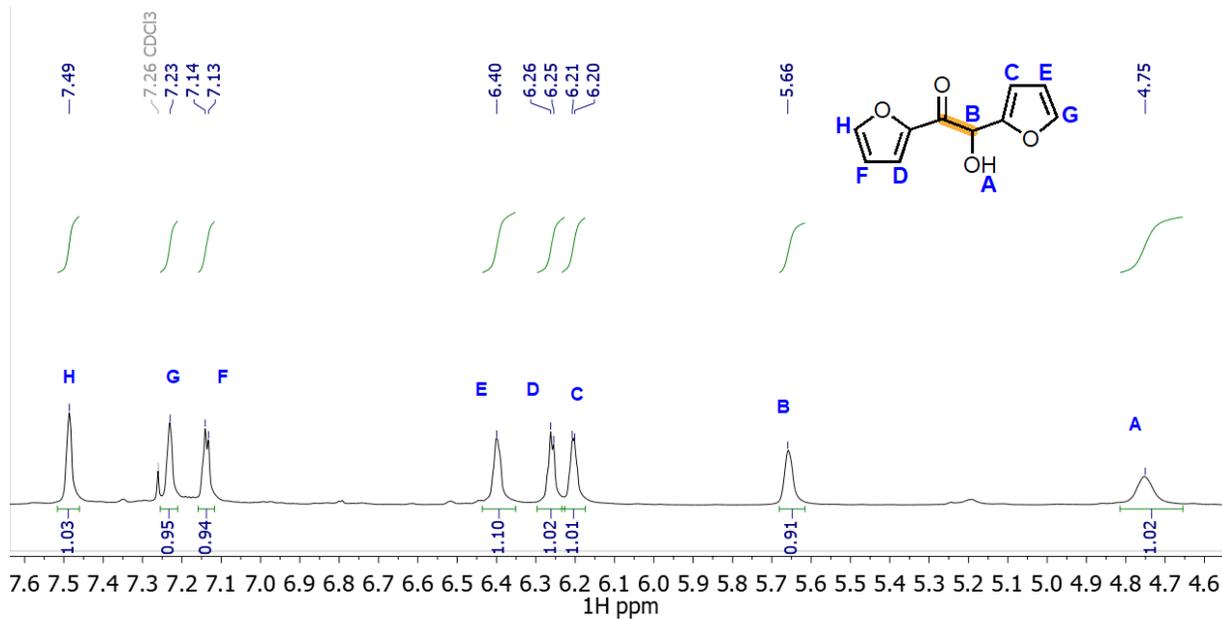
**Anexo 22.** Cromatograma HPLC del crotonaldehído



### Anexo 23. Cromatograma HPLC del producto 2a



### Anexo 24. Espectro RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto 3a



Anexo 25. Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producto **3b**

