



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

***NUEVOS PROCESOS PROMOVIDOS POR
ORGANOCATALIZADORES ESTEROIDEOS***

Trabajo Fin De Máster

Sara Filgueira Fernández

2021-2022

Índice

Lista de abreviaturas y acrónimos	3
Resumen	6
1. Introducción.....	7
1.1. Antecedentes del grupo de investigación	9
1.1.1. Sistema catalítico binario esteroide bis-amina 5 / TBAI.....	13
1.1.2. Sistema catalítico binario esteroide bis-carbamato 6 / TBABr	15
1.2. Inserción de CS ₂ en epóxidos terminales	18
1.3. Inserción de isocianatos en epóxidos terminales	19
1.4. Protocolo <i>tándem one-pot</i> de dos pasos	22
2. Objetivos.....	24
3. Discusión de resultados	26
3.1. Inserción de CS ₂ en epóxidos terminales.....	26
3.2. Inserción de isocianatos en epóxidos terminales	31
3.3. Protocolo <i>tándem one-pot</i> de dos pasos	36
4. Parte experimental	38
4.1. Generalidades	38
4.2. Procedimientos experimentales	39
4.2.1. Síntesis del quenodesoxicolato de metilo 10	39
4.2.2. Síntesis del catalizador bis-carbamato 6	39
4.2.3. Síntesis de 5-fenil-1,3-oxatolano-2-tiona (13a).....	40
4.2.4. Síntesis de 3,5-difeniloxazolidin-2-ona (21a)	41
4.2.5. Síntesis de 4-fenil-1,3-dioxolano-2-ona (22).....	42
4.2.6. Síntesis de propil-carbamato de 2-hidroxi-2-feniletilo (23).....	43

5. Conclusiones.....	45
6. Bibliografía.....	46
7. Espectros.....	49
7.1. Esteroide quenodesoxicolato de metilo 10	49
7.2. Catalizador bis-carbamato 6	50
7.3. Crudo de reacción para la síntesis de 13a	50
7.4. Crudo de reacción para la síntesis de 21a	51
7.5. Crudo de reacción para la síntesis de 22	51
7.6. Compuesto 23	52

Lista de abreviaturas y acrónimos

<i>Å</i>	<i>ångström</i>
<i>Ac</i>	<i>acetato</i>
<i>ac. sat.</i>	<i>disolución acuosa saturada</i>
<i>AcOEt</i>	<i>acetato de etilo</i>
<i>Ar</i>	<i>arilo</i>
<i>atm</i>	<i>atmósfera</i>
<i>Bu</i>	<i>butilo</i>
<i>cat</i>	<i>catalizador</i>
<i>d</i>	<i>doblete</i>
<i>DCM</i>	<i>diclorometano</i>
<i>dd</i>	<i>doble doblete</i>
<i>DMF</i>	<i>N,N-dimetilformamida</i>
<i>dt</i>	<i>doble triplete</i>
<i>ee</i>	<i>exceso enantiomérico</i>
<i>equiv</i>	<i>equivalente</i>
<i>ESI</i>	<i>ionización por electrospray</i>
<i>g</i>	<i>gas o gramos</i>
<i>h</i>	<i>hora</i>
<i>J</i>	<i>constante de acoplamiento</i>
<i>M</i>	<i>molar o peso molecular</i>
<i>m</i>	<i>multiplete o señal sin resolver</i>
<i>m/z</i>	<i>relación masa/ carga</i>
<i>Me</i>	<i>metilo</i>
<i>mg</i>	<i>miligramo</i>

<i>MHz</i>	<i>megahertzios</i>
<i>min</i>	<i>minuto</i>
<i>mL</i>	<i>mililitro</i>
<i>mmol</i>	<i>milimol</i>
<i>MS</i>	<i>espectroscopia de masas</i>
<i>N-H</i>	<i>enlace entre nitrógeno e hidrógeno</i>
<i>°C</i>	<i>grado centígrado</i>
<i>Ph</i>	<i>fenilo</i>
<i>ppm</i>	<i>partes por millón</i>
<i>Pr</i>	<i>propilo</i>
<i>Py</i>	<i>pirrolidina</i>
<i>q</i>	<i>cuatriplete</i>
<i>R</i>	<i>cadena carbonada de cualquier tipo</i>
<i>Rdto</i>	<i>rendimiento</i>
<i>RMN</i>	<i>resonancia magnética nuclear</i>
<i>s</i>	<i>singulete</i>
<i>T</i>	<i>temperatura</i>
<i>t</i>	<i>tiempo o triplete</i>
<i>t.a.</i>	<i>temperatura ambiente</i>
<i>TBABr</i>	<i>bromuro de tetrabutilamonio</i>
<i>TBACl</i>	<i>cloruro de tetrabutilamonio</i>
<i>TBAI</i>	<i>yoduro de tetrabutilamonio</i>
<i>THF</i>	<i>tetrahidrofurano</i>
<i>TLC</i>	<i>Thin Layer Chromatography</i>
<i>TMSCl</i>	<i>cloruro de trimetilsililo</i>
<i>TOF</i>	<i>Time Of Flight</i>

<i>UV</i>	<i>ultra violeta</i>
<i>δ</i>	<i>desplazamiento químico</i>
<i>μL</i>	<i>microlitro</i>

Resumen

En este *Trabajo Fin de Máster* se pretende optimizar la inserción de CS₂ e isocianatos en epóxidos terminales. También comprobar el funcionamiento de un protocolo *tándem one-pot* de dos pasos que combina la inserción de CO₂ en epóxidos, para dar carbonatos cíclicos de cinco miembros, con la adición de amiduros de litio. Todo ello como extensión de los estudios desarrollados previamente en nuestro grupo de investigación utilizando organocatalizadores esteroideos.

Para una mejor comprensión del trabajo realizado, la memoria se estructura en las siguientes partes: introducción, objetivos, discusión de resultados, parte experimental y conclusiones.

En primer lugar, se hace una introducción sobre los antecedentes de nuestro grupo de investigación que dan lugar a este trabajo y se describen las transformaciones a estudiar comentando qué métodos actuales existen y los problemas que estos presentan. A continuación, se especifican los objetivos principales que se persiguen. En el apartado *discusión de resultados* se optimizan las transformaciones propuestas y se confirma el funcionamiento del protocolo *tándem one-pot* de dos pasos. En la *parte experimental* se describen los procedimientos seguidos en el proceso sintético y se presentan los datos de caracterización de todos los productos obtenidos. Por último, se exponen las conclusiones sobre el trabajo realizado.

1. Introducción

Una amplia familia de productos naturales son los esteroides, compuestos orgánicos biológicamente activos que presentan funciones estructurales, reguladoras y hormonales. Algunos ejemplos de estos productos son el colesterol, la testosterona, la progesterona o el cortisol (Figura 1). Todos los esteroides comparten un esqueleto rígido formado por cuatro anillos: tres de ciclohexano (A, B y C) y uno de ciclopentano (D). Las estructuras varían según los grupos funcionales unidos a ellas y el estado de oxidación de sus anillos.

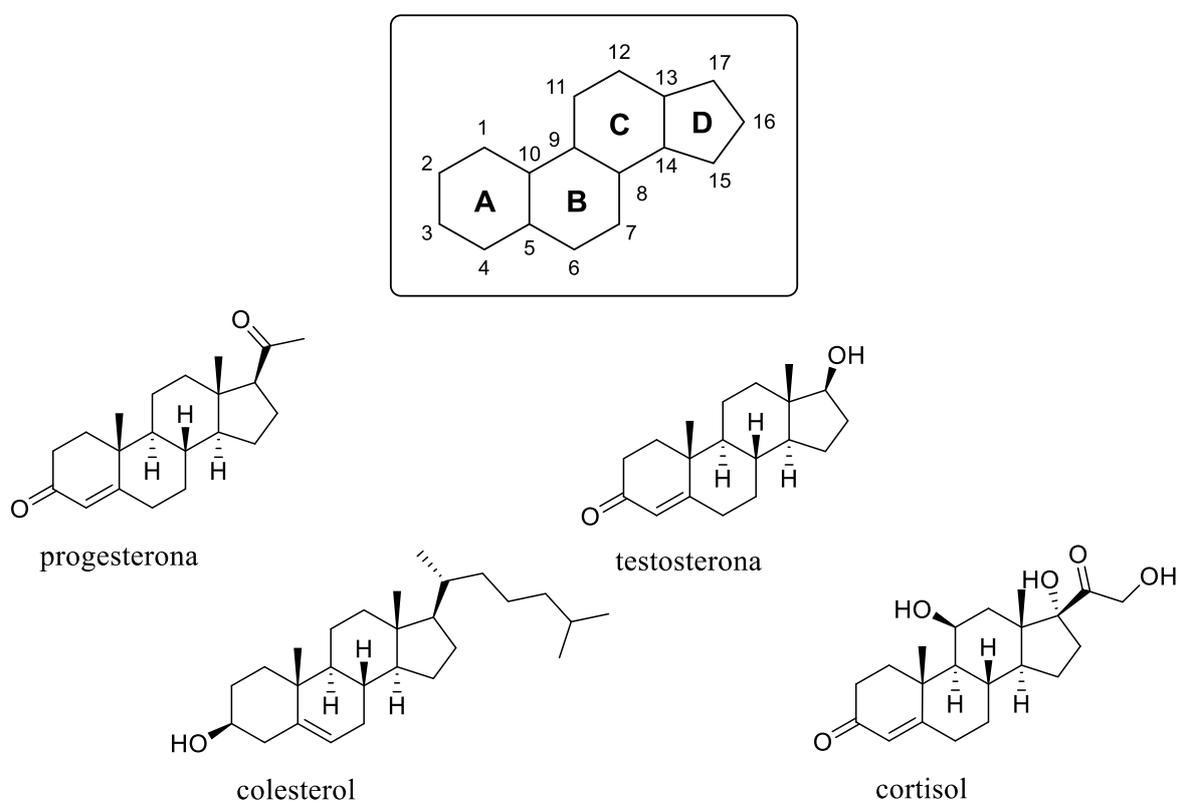


Figura 1. Estructura general de los esteroides y varios ejemplos.

Una familia de esteroides muy interesante la constituyen los ácidos biliares. Son biosintetizados en el hígado de los mamíferos a partir del colesterol y se encuentran presentes en la bilis desempeñando funciones metabólicas. Algunos de los más importantes son el ácido cólico **1**, el ácido quenodesoxicólico **2** o el ácido desoxicólico **3**, por ser los que se producen en mayor cantidad (Figura 2). Por lo tanto, presentan una gran disponibilidad y un coste asequible.

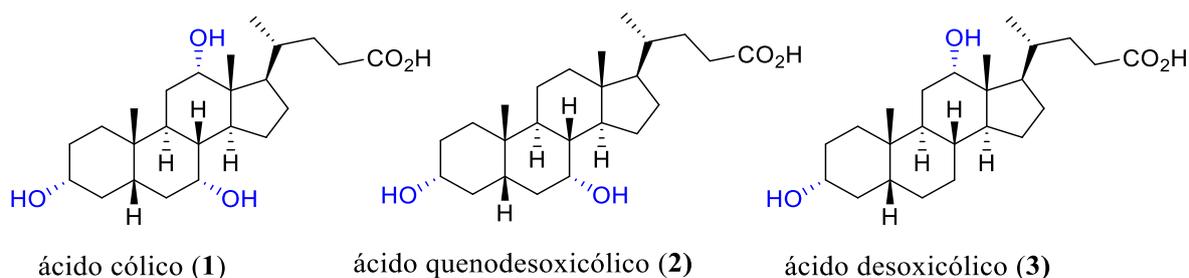


Figura 2. Estructura química de varios ácidos biliares.

Los ácidos biliares se caracterizan por tener una cadena lateral en la posición C17 que termina con un grupo ácido carboxílico. Además, presentan grupos hidroxilo que, en función de su posición, definen los distintos ácidos biliares. Estos están distribuidos uniformemente a lo largo de la estructura en las posiciones C3, C7 y/o C12. La unión *cis* entre los anillos A y B crea una estructura curva con naturaleza anfipática (Figura 3). La cara β convexa tiene naturaleza hidrofóbica, sin embargo, la cara α cóncava, donde se sitúan los grupos hidroxilos, tiene naturaleza hidrofílica.

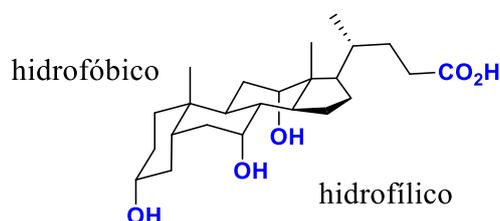
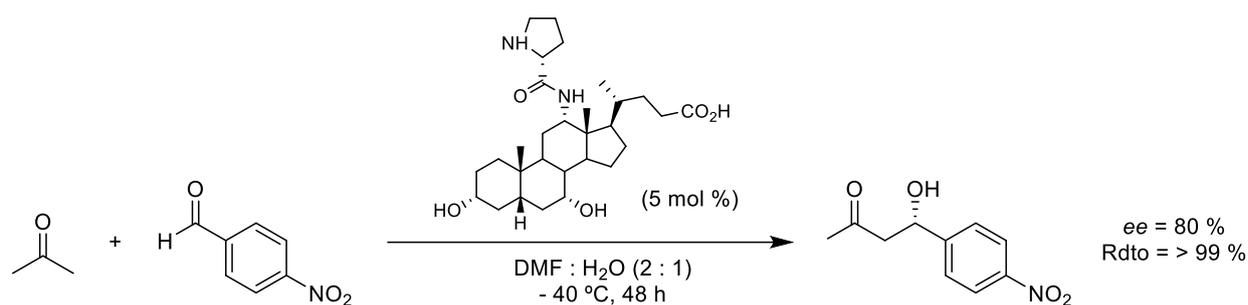


Figura 3. Naturaleza anfipática del ácido cólico I.

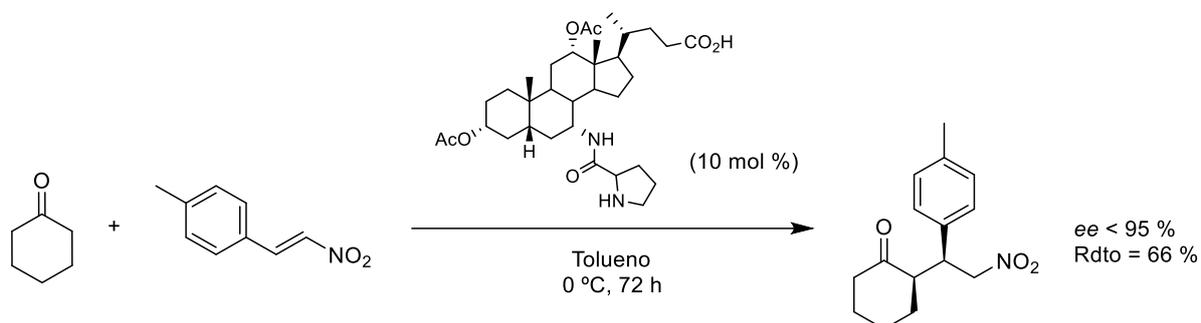
En las últimas décadas, el grupo de Anthony P. Davis (Universidad de Bristol) ha mostrado las diversas formas en las que los derivados del ácido cólico pueden ser utilizados en Química Supramolecular como receptores de aniones para su transporte¹. Para ello han transformado las funciones hidroxilo en grupos dadores de enlace de hidrógeno más fuertes, como carbamato, urea, tiourea, amida, sulfonamida o guanidinio, mostrando las posibilidades de funcionalización y diseño de este esteroide.

Por otra parte, el grupo de Anna Iuliano (Universidad de Pisa) ha desarrollado estructuras esteroideas para utilizarlas como organocatalizadores asimétricos²⁻⁴. Para ello incorporaron una

unidad de prolina sobre alguna de las posiciones C3, C7 o C12 del ácido cólico. Así han preparado un amplio número de derivados donde se combina la unidad de prolina con los grupos hidroxilo. Estos organocatalizadores han sido utilizados para la reacción aldólica (Esquema 1)^{2,4} y la adición de Michael (Esquema 2)³ asimétricas. Los resultados obtenidos parecen indicar que la unidad de prolina es la responsable de la enantioselectividad de los productos de reacción, mientras que la estructura esteroideal parece ser la que favorece la catálisis, acelerando las reacciones.



Esquema 1. Ejemplo de reacción aldólica catalizada por un derivado del ácido cólico⁴.



Esquema 2. Ejemplo de adición de Michael catalizada por un derivado del ácido cólico³.

1.1. Antecedentes del grupo de investigación

Contrariamente al trabajo de Anna Iuliano y colaboradores²⁻⁴, nuestro grupo de investigación ha desarrollado un abanico de derivados del ácido cólico para utilizarlos como organocatalizadores asimétricos, sin la incorporación de motivos quirales adicionales. De esta manera, la cavidad del propio esteroide actúa como un reactor asimétrico gracias a la quiralidad inherente de su estructura. Para la obtención de estos catalizadores se han modificado los grupos funcionales en las posiciones C3, C7 y C12 del ácido cólico y sus derivados (Figura 2). Esta

investigación ha sido desarrollada en la Tesis Doctoral de Judith Martín Rodríguez (Universidad de Oviedo)⁵.

Entre todas las estructuras esteroideas obtenidas el esteroide tris-carbamato **4** merece una mención especial por ser la primera estructura esteroideal utilizada para promover una transformación asimétrica dentro de su cavidad. Es un derivado del ácido cólico con tres grupos carbamato sobre las posiciones C3, C7 y C12 (Figura 4).

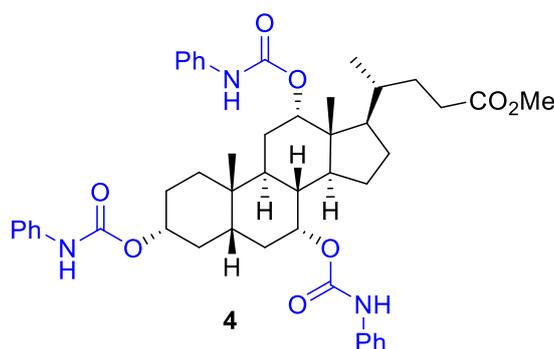
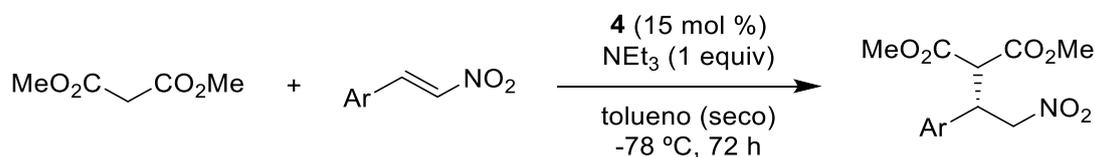


Figura 4. Estructura química del esteroide tris-carbamato **4**.

Nuestro grupo de investigación ha mostrado su actividad en la reacción de adición de Michael entre diversos nitroalquenos y malonato de dimetilo, obteniéndose los correspondientes productos de reacción con buenos rendimientos y altas enantioselectividades (Tabla 1)⁶.

Tabla 1. Reacción de adición de Michael entre diversos nitroalquenos y malonato de dimetilo promovida por el esteroide tris-carbamato **4**.



Ar	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
C ₆ H ₅	94	91
4-F-C ₆ H ₄	84	90
4-Cl-C ₆ H ₄	99	89

Ar	Rdto (%) ^a	ee (%) ^b
4-Br-C ₆ H ₄ ^c	80	90
4-Me-C ₆ H ₄ ^c	76	80
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ ^c	65	85
4-Ph-C ₆ H ₄ ^c	98	82
3-Cl-C ₆ H ₄	99	85
2-furyl	96	86

^aRdto de productos aislados, analíticamente puros. ^bExceso enantiómero de los productos analíticamente puros. ^cReacción agitada durante 7 días.

A su vez, nuestro grupo de investigación ha preparado otras dos estructuras esteroideas que destacan por ser las utilizadas en este *Trabajo Fin de Máster*: la bis-amina **5** y el bis-carbamato **6** (Figura 5). Se sintetizan a partir del ácido cólico **1** y el ácido quenodesoxicólico **2**, respectivamente, mediante procedimientos sencillos, de pocas etapas y con buen rendimiento.

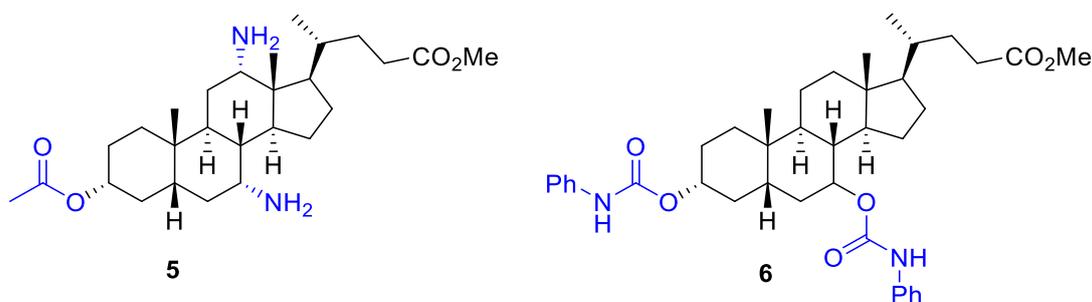
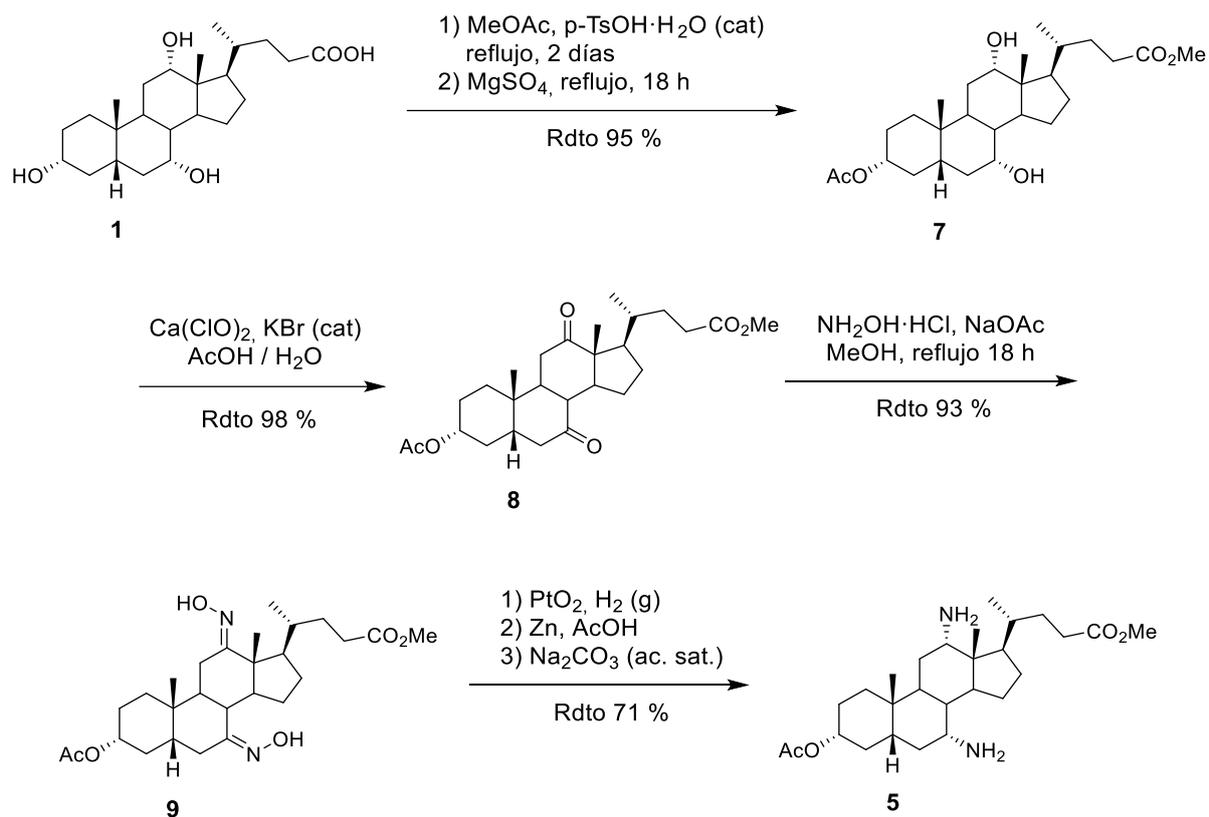


Figura 5. Estructura química de los esteroides bis-amina **5** y bis-carbamato **6**.

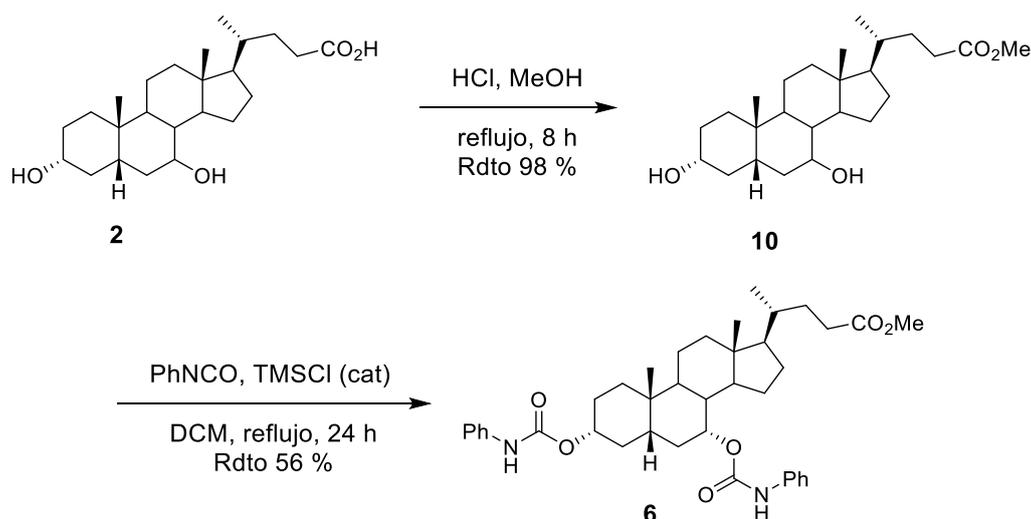
El procedimiento para sintetizar la bis-amina **5** fue descrito por el grupo de Anthony P. Davis (Universidad de Bristol)⁷ y consta de cuatro etapas (Esquema 3). Primero, se esterifica el grupo ácido carboxílico del ácido cólico **1** a la vez que se protege regioselectivamente el grupo hidroxilo sobre la posición C3 para dar lugar al derivado **7**. A continuación, el diol **7** se trata con hipoclorito de calcio y bromuro de potasio, en cantidades catalíticas, en una mezcla de ácido

acético y agua, generando la bis-cetona **8**. Seguidamente, el esteroide **8** se hace reaccionar con hidroxilamina para dar lugar a la bis-oxima **9**. Finalmente se realiza la reducción del derivado bis-oxima **9** con el catalizador de Adams, seguido de un tratamiento con Zn en polvo en medio ácido, dando lugar al catalizador bis-amina **5**, después de un tratamiento en medio básico.



Esquema 3. Síntesis de la bis-amina **5** a partir del ácido cólico **1**.

La síntesis del esteroide bis-carbamato **6** consta de dos pasos (Esquema 4). Primero, el ácido quenodesoxicólico **2** se esterifica con metanol en presencia de ácido clorhídrico concentrado para dar lugar al quenodesoxicolato de metilo **10**. Finalmente, para obtener el bis-carbamato **6**, se reacciona el esteroide **10** con isocianato de fenilo, en presencia de cantidades catalíticas de cloruro de trimetilsilano, en DCM seco y trabajando a reflujo.



Esquema 4. Síntesis del bis-carbamato **6** a partir del ácido quenodesoxicólico **2**.

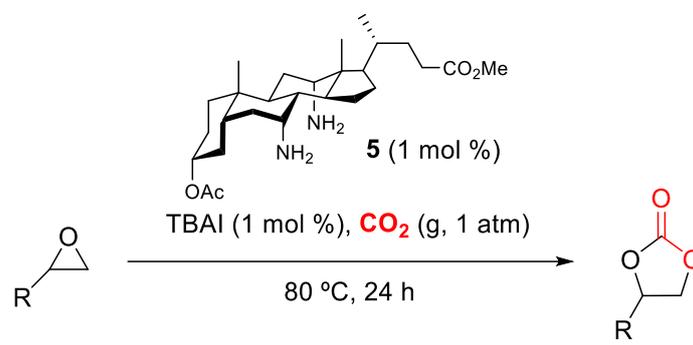
Recientemente nuestro grupo de investigación ha empleado estas dos estructuras esteroideas (**5** y **6**) como organocatalizadores para promover la inserción de CO₂ en epóxidos terminales, con una economía atómica completa, en condiciones suaves, sin disolventes y sin metales^{5,8}. En los últimos años, la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos ha sido muy estudiada debido al interés de la comunidad científica en el uso de CO₂ como fuente de carbono fácilmente disponible, económica y abundante.

A continuación, se describen los dos sistemas catalíticos binarios desarrollados por nuestro grupo para la reacción de inserción de CO₂ en epóxidos terminales: esteroide bis-amina **5**/ TBAI⁸ y esteroide bis-carbamato **6**/ TBABr⁵.

1.1.1. Sistema catalítico binario esteroide bis-amina **5**/ TBAI

La reacción de inserción de CO₂ en epóxidos terminales promovida por el esteroide bis-amina primaria **5** y TBAI ofrece resultados excelentes. La bis-amina **5** se transforma *in situ* en el ácido bis-carbámico **11** (Esquema 5), la especie catalítica activa, que opera mediante enlaces de hidrógeno. El sistema es eficiente con una carga de catalizador significativamente baja, sin emplear disolventes ni metales, en condiciones suaves y con economía atómica completa. La transformación se lleva a cabo en las condiciones descritas en la Tabla 2⁸.

Tabla 2. Inserción de CO₂ en epóxidos terminales promovida por el sistema catalítico binario esteroide bis-amina primaria **5**/ TBAI.

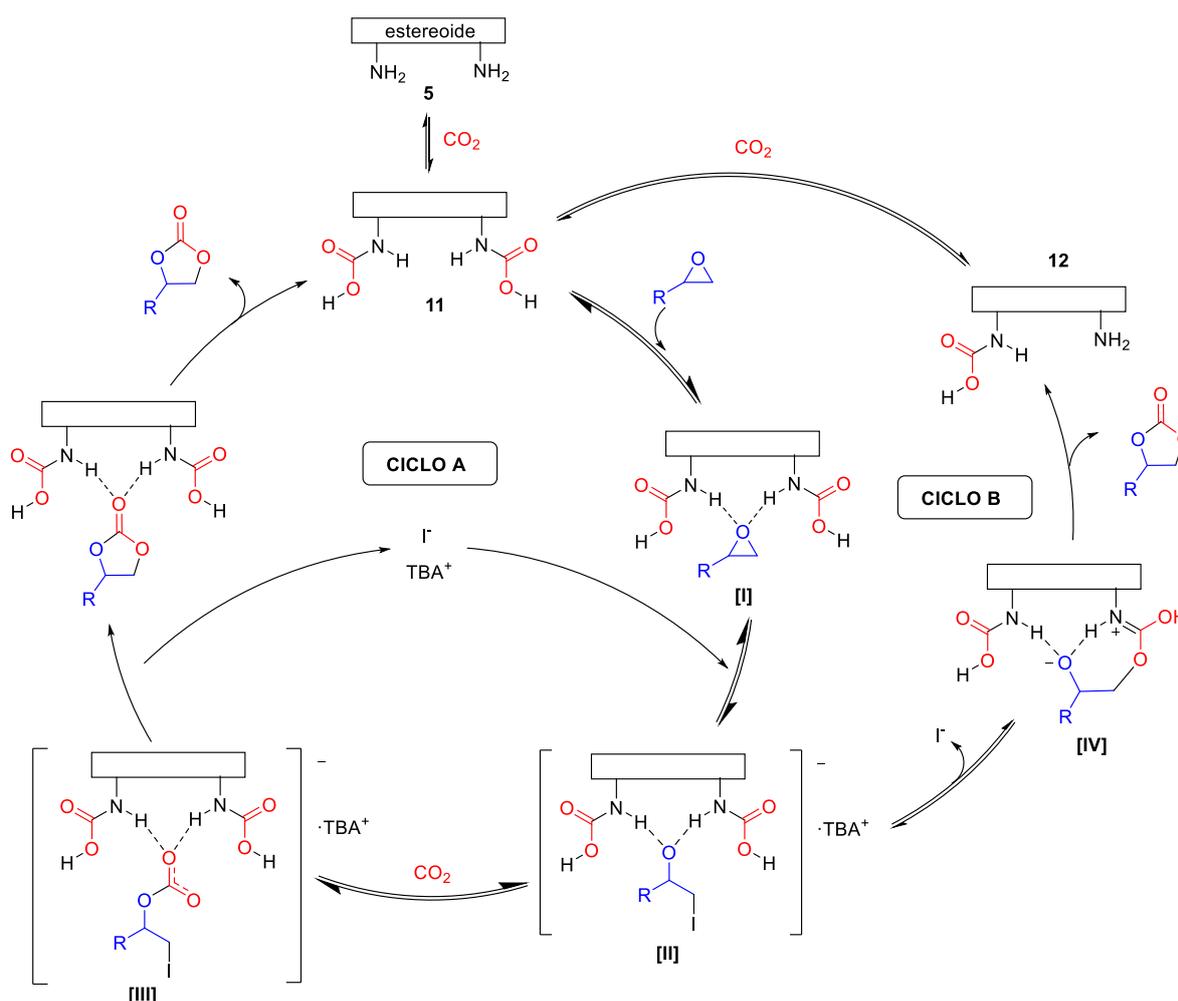


R	Rdto (%) ^a
C ₆ H ₅	96
ⁿ C ₆ H ₁₃	82
ⁿ C ₄ H ₉	64
CH ₂ -O-alilo	92
CH ₂ -O-Bn	95
CH ₂ Cl	71
CH ₂ OH	70

^a Rdto de productos aislados, analíticamente puros.

El ácido bis-carbámico **11**, formado *in situ* a partir del precursor bis-amina **5**, es capaz de activar el epóxido a través de enlaces de hidrógeno establecidos entre las unidades N-H de los restos de ácido carbámico y los pares de electrones del átomo de oxígeno del epóxido. Dichas interacciones dan lugar a la formación del complejo **[I]**. Tras la activación del epóxido, se produce el ataque nucleófilo por parte del anión yoduro, proveniente del cocatalizador TBAI, sobre el carbono menos sustituido dando lugar al intermedio aniónico **[II]** estabilizado mediante enlaces de hidrógeno. Finalmente, el CO₂ se inserta generando una última especie **[III]** que, tras producirse el cierre intramolecular, da lugar al carbonato cíclico deseado restableciendo el ciclo catalítico (Esquema 5, ciclo A).

Alternativamente, la inserción de CO_2 en el intermedio [III] también puede ocurrir de forma pseudointramolecular, como ha sido comprobado experimentalmente. Esto implica una entrega de CO_2 desde el grupo ácido carbámico del organocatalizador **11**. Para ello se sugirió la participación del intermedio [IV], que evoluciona hacia el carbonato cíclico deseado y la especie **12**. El esteroide **12**, en presencia de más CO_2 , regenera el ácido bis-carbámico **11** (Esquema 5, ciclo B).



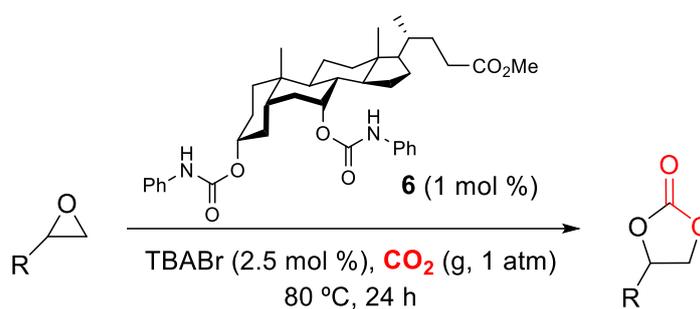
Esquema 5. Mecanismo propuesto para la inserción de CO_2 en epóxidos terminales promovida por el sistema catalítico binario esteroide bis-amina **5**/ TBAI.

1.1.2. Sistema catalítico binario esteroide bis-carbamato **6**/ TBABr

Otro sistema catalítico binario desarrollado por nuestro grupo de investigación es el formado por el esteroide bis-carbamato **6** y TBABr. Promueve la inserción de CO_2 en epóxidos

terminales con excelentes resultados. Los grupos carbamato del esteroide bis-carbamato **6** han sido empleados como centros catalíticos, siendo los responsables de la activación de los epóxidos mediante interacciones de enlace de hidrógeno cooperativos y simultáneas. La transformación se lleva a cabo en las condiciones descritas en la Tabla 3⁵.

Tabla 3. Inserción de CO₂ en epóxidos terminales promovida por el sistema catalítico binario esteroide bis-carbamato **6**/ TBABr.

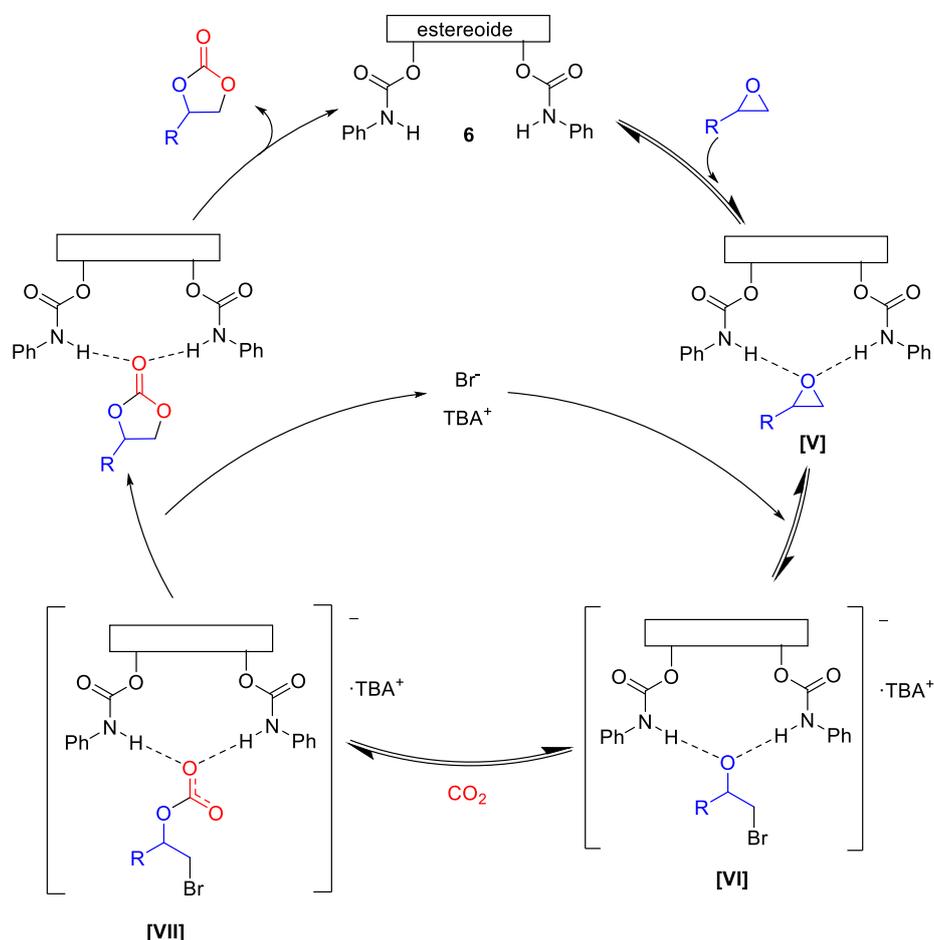


R	Rdto (%) ^a
C ₆ H ₅	96
ⁿ C ₆ H ₁₃	89
ⁿ C ₄ H ₉	67
CH ₂ -O-alilo	92
CH ₂ -O-Bn	94
CH ₂ Cl	63
CH ₂ OH	73

^a Rdto de productos aislados, analíticamente puros.

El ciclo catalítico se inicia con la activación del epóxido a través de enlaces de hidrógeno establecidos entre las unidades N-H de los restos carbamato y los pares de electrones del átomo de oxígeno del epóxido. Dichas interacciones dan lugar a la formación del complejo [V]. Tras la activación del epóxido, se produce el ataque nucleófilo por parte del anión bromuro, proveniente del cocatalizador TBABr, sobre el carbono menos sustituido dando lugar al intermedio aniónico

[VI] estabilizado mediante enlaces de hidrógeno. Finalmente, el CO₂ se inserta generando una última especie [VII] que, tras producirse el cierre intramolecular, da lugar al carbonato cíclico deseado restableciendo el ciclo catalítico (Esquema 6).

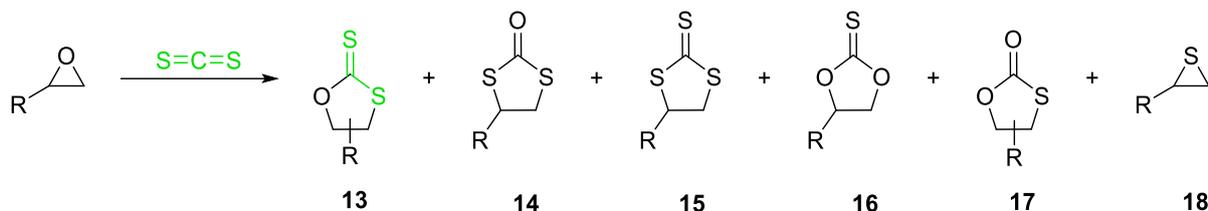


Esquema 6. Mecanismo propuesto para la inserción de CO₂ en epóxidos terminales promovida por el sistema catalítico binario esteroide bis-carbamato **6**/TBABr.

Como extensión de este trabajo nos hemos interesado en desarrollar inserciones de otros heterocumulenos en epóxidos terminales para generar heterociclos de cinco miembros, utilizando el sistema catalítico binario bis-carbamato **6**/TBABr descrito anteriormente. En concreto, hemos estudiado la inserción de CS₂ e isocyanatos. También nos hemos interesado en desarrollar un protocolo *tándem one-pot* de dos pasos que combine la inserción de CO₂ en epóxidos terminales, promovida por el sistema catalítico binario bis-amina **5**/TBAI, con la adición de reactivos organometálicos de tipo RR'NLi. A continuación, se describen las reacciones a estudiar.

1.2. Inserción de CS₂ en epóxidos terminales

El CS₂ es un heterocumuleno isoelectrónico al CO₂ abundante, económico y fácilmente disponible. Sin embargo, la investigación sobre la inserción de CS₂ en epóxidos para dar ditiocarbonatos cíclicos **13** (Esquema 7) es muy limitada a pesar de sus múltiples aplicaciones.



Esquema 7. Inserción de CS₂ en epóxidos terminales y los productos de reacción observados frecuentemente.

Los ditiocarbonatos cíclicos **13** son útiles para la síntesis de compuestos que contienen azufre, por ejemplo los tioazúcares, que se pueden obtener a partir de xantatos que contienen una estructura de ditiocarbonato cíclico a través de una apertura de anillo (Figura 6, ejemplo a)⁹. También se utilizan como reactivos para la reacción de Corey–Winter, por ejemplo para obtener glicales (Figura 6, ejemplo b)¹⁰. O como monómeros en la preparación de polímeros (Figura 6, ejemplo c)¹¹.

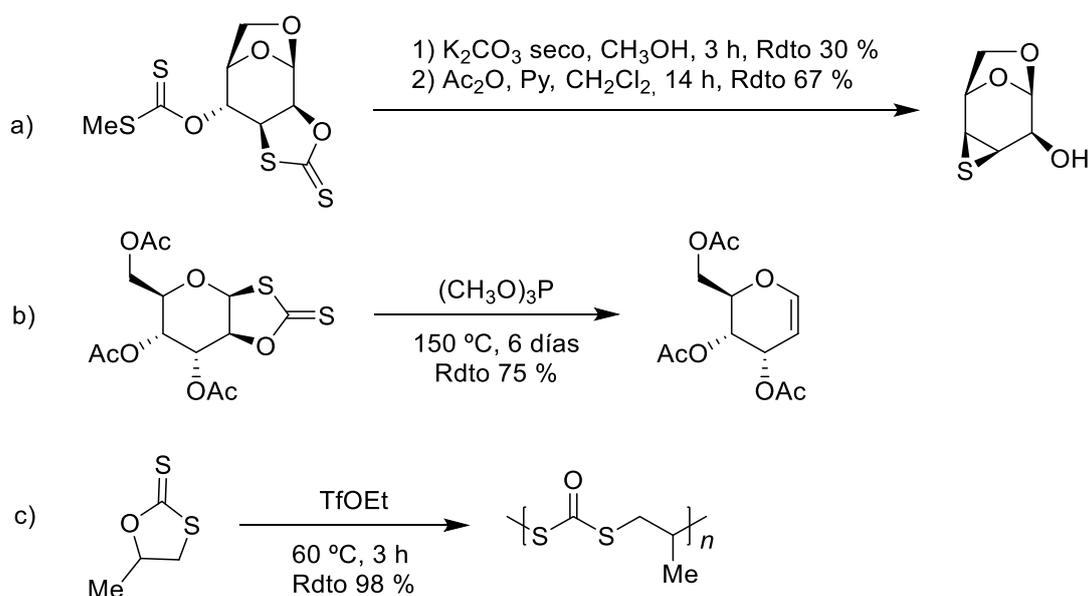


Figura 6. Algunas aplicaciones de los ditiocarbonatos cíclicos **13**.

Se han desarrollado varios sistemas catalíticos para la inserción de CS₂ en epóxidos, como complejos metálicos de tipo ácido de Lewis, haluros de metales alcalinos o sales de imidazolio, fosfonio o amonio. Sin embargo, a menudo se requieren cocatalizadores, disolventes orgánicos volátiles, largos tiempos de reacción y/o elevadas temperaturas^{12,13}. Uno de los principales desafíos en esta transformación es controlar la quimioselectividad de la misma ya que con frecuencia se observan mezclas de productos como 1,3-oxatiolano-2-tionas **13**, 1,3-ditiolano-2-onas **14**, 1,3-ditiolano-2-tionas **15**, 1,3-dioxolano-2-tionas **16**, 1,3-oxatiolano-2-onas **17** y tiiranos **18** (Esquema 7)^{13,14}, de manera que la síntesis quimioselectiva de ditiocarbonatos cíclicos **13** bajo condiciones suaves y sin disolventes sigue siendo un desafío.

Por todo esto, nos hemos interesado en optimizar la inserción de CS₂ en epóxidos terminales empleando el sistema catalítico binario bis-carbamato **6**/ TBABr, persiguiendo una síntesis quimioselectiva, bajo condiciones suaves y sin disolventes.

1.3. Inserción de isocianatos en epóxidos terminales

Actualmente, las 3-aryl-2-oxazolidinonas 5-sustituidas (Figura 7) están atrayendo especial interés en la química farmacéutica ya que son una clase de heterociclos con aplicaciones prometedoras como antibióticos. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la síntesis de proteínas interrumpiendo la traducción del ARN mensajero (ARNm). Esto detiene el crecimiento y la reproducción de las bacterias¹⁵.

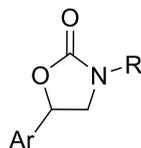


Figura 7. Estructura química general de las 3-aryl-2-oxazolidinonas 5-sustituidas.

La primera oxazolidinona usada fue la cicloserina, un medicamento contra la tuberculosis desde 1956. Se clasifica como un fármaco de segunda línea y actualmente se encuentra en la *Lista*

de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (LMEOMS)¹⁵. En 2000 se comercializó el primer antibiótico 2-oxazolidinona, el Linezolid, también incluido en la LMEOMS. En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos derivados de la 2-oxazolidinona como el antibiótico Torezolid o el anticoagulante Rivaroxaban, también incluido en la LMEOMS (Figura 8).

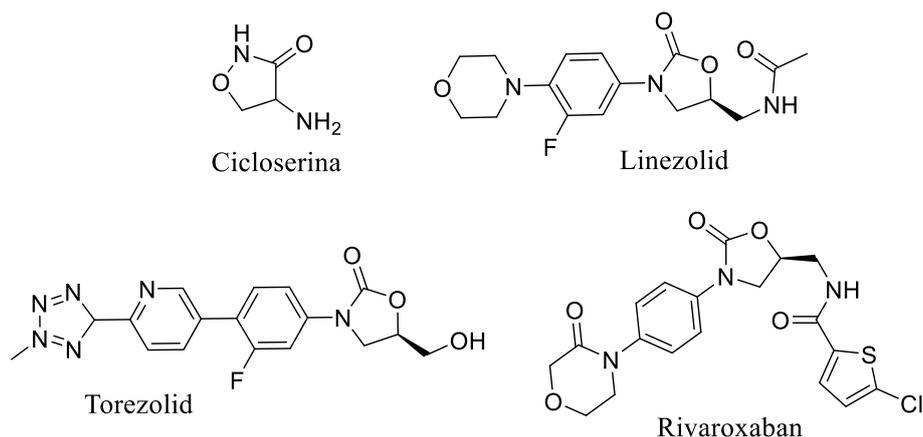
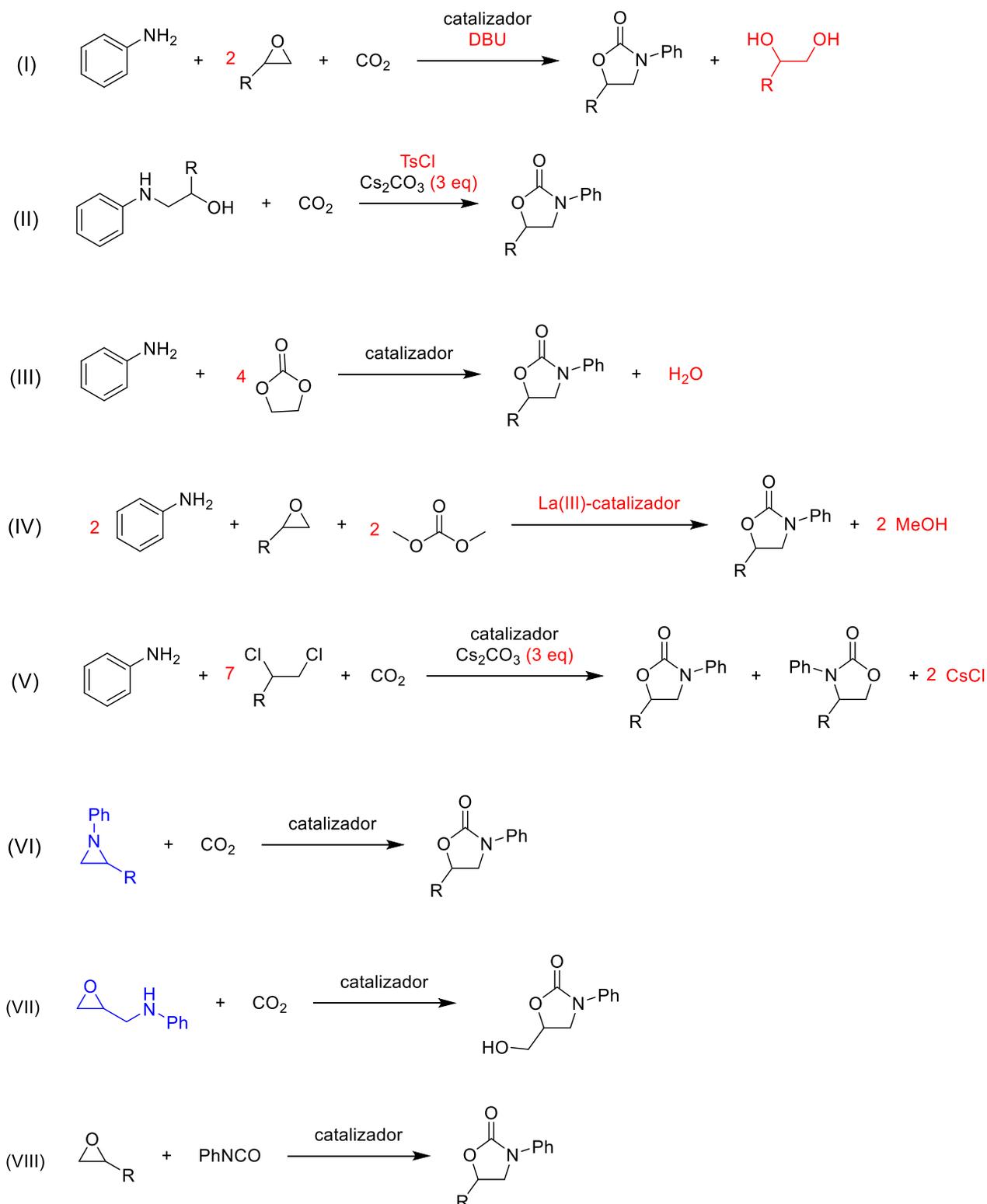


Figura 8. Estructura química de algunos fármacos derivados de la oxazolidinona.

Hasta la actualidad, se han publicado varias estrategias eficientes para la síntesis de 2-oxazolidinonas 3,5-sustituidas (Esquema 8)¹⁶:

- I. Reacción de anilinas, epóxidos y CO_2 .
- II. Reacción de aminoalcoholes derivados de anilina con CO_2 , utilizando cloruro de tosilo y carbonato de cesio como base.
- III. Reacción directa entre anilinas y carbonatos cíclicos.
- IV. Reacción entre anilinas, epóxidos y carbonato de dimetilo.
- V. Reacción entre anilinas, CO_2 y dicloroalcanos.
- VI. Reacción de aziridinas con CO_2 .
- VII. Reacción de cicloadición de CO_2 a epoxiaminas.
- VIII. Reacción de isocianatos con epóxidos.



Esquema 8. Estrategias para la síntesis de 2-oxazolidinonas 3,5-sustituidas. Los elementos del dibujo en rojo indican los factores que afectan la economía atómica de la reacción (uso de aditivos, excesos estequiométricos de reactivos y formación de subproductos). Los sustratos en azul no son fácilmente disponibles.

Algunos de estos métodos no presentan economía atómica completa y tienen limitaciones adicionales como el uso de reactivos en exceso estequiométrico (I, III–V), el uso de reactivos orgánicos que no se incorporan al producto (II), el empleo de catalizadores caros de metales de tierras raras (IV), el uso de bases inorgánicas en exceso (II, V) o de grandes cantidades de aditivos básicos (I), la falta de funcionalización en la posición 5 (III), la baja selectividad para 2-oxazolidinonas 3,5-sustituidas (V) o el uso de reactivos generalmente no disponibles comercialmente (VI, VII).

Por el contrario, la reacción de isocianatos con epóxidos (VIII) no presenta desventajas: es una estrategia con economía atómica completa que emplea sustratos fácilmente disponibles y no requiere de un exceso estequiométrico de reactivos o el uso de aditivos. Recientemente se han desarrollado varios sistemas catalíticos binarios con metales y sales de amonio cuaternario que operan a temperaturas moderadamente suaves (80 °C) y utilizan proporciones equimolares de isocianato y epóxido. También se han descrito algunos sistemas catalíticos de un solo componente basados en complejos de aluminio o cromo. Sin embargo, se ha prestado muy poca atención a la aplicación de organocatalizadores para promover esta reacción. Por ello, nos hemos interesado en optimizar la inserción de isocianatos en epóxidos terminales empleando el sistema catalítico binario bis-carbamato **6**/ TBABr.

1.4. Protocolo *tándem one-pot* de dos pasos

Los poliuretanos (PU) son una amplia clase de polímeros con excelentes propiedades físicas y mecánicas (Figura 9). Pueden variar desde elastómeros flexibles hasta plásticos duros y rígidos y son ideales para aplicaciones que van desde prendas de vestir hasta materiales para la automoción y la construcción. Tradicionalmente, los PU se han preparado mediante la reacción de alcoholes e isocianatos (Figura 9). Sin embargo, los isocianatos son altamente tóxicos y están sujetos a un mayor escrutinio regulatorio. Por esto, la comunidad científica ha comenzado la búsqueda de estrategias sintéticas alternativas que puedan generar macromoléculas con

propiedades mecánicas similares a las de los PU sin requerir el uso de bloques de construcción tóxicos. En este contexto, la alternativa más prometedora consiste en la reacción entre poliaminas y carbonatos cíclicos para producir polihidroxiuretanos (PHU) (Figura 10). Sin embargo, generalmente se requiere el uso de un catalizador para promover el ataque nucleofílico de la amina en el grupo carbonilo del carbonato^{17,18}. Una excepción notable involucra el uso de amiduros de litio (RR'NLi) cuya nucleofilia es suficiente para reaccionar con el carbonato sin requerir el uso de un catalizador.

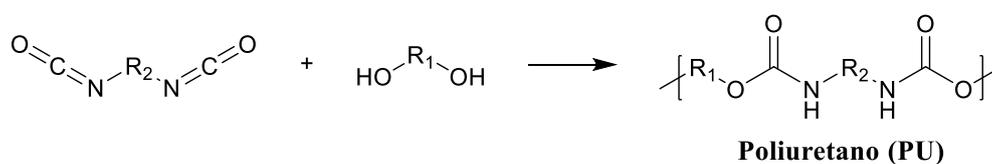


Figura 9. Síntesis tradicional del poliuretano (PU) y su estructura química general.

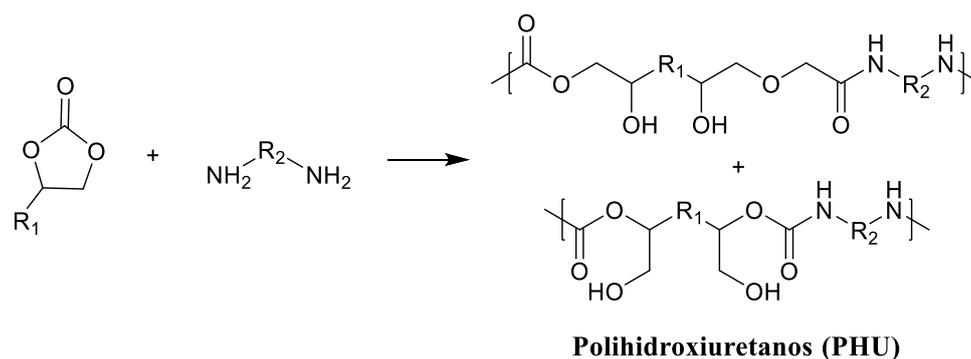
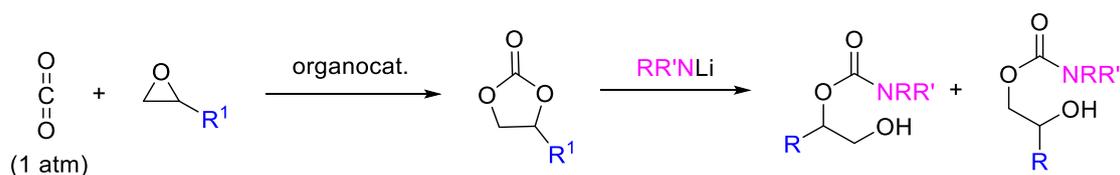


Figura 10. Estructura química general de polihidroxiuretanos (PHU).

En este contexto, nos hemos interesado en diseñar un protocolo *tándem one-pot* de dos pasos que combine la fijación organocatalizada de CO₂ en epóxidos (para la síntesis *in-situ* de carbonatos cíclicos) con la adición de reactivos de tipo RR'NLi bajo aire y a temperatura ambiente, para obtener el correspondiente producto de reacción en condiciones de reacción suaves y sostenibles (Esquema 9).

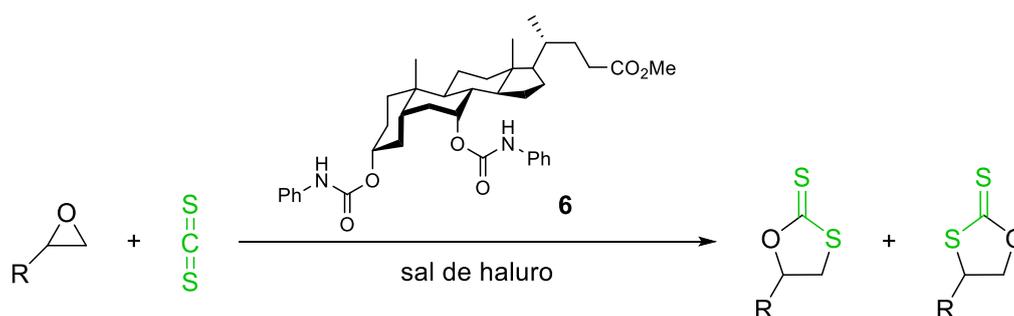


Esquema 9. Protocolo *tándem one-pot* de dos pasos.

2. Objetivos

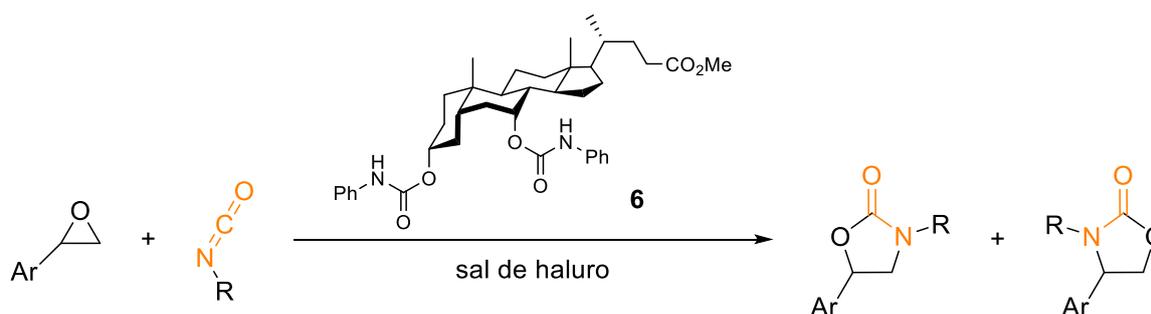
Basados en los resultados obtenidos previamente en nuestro grupo de investigación para la inserción de CO₂ en epóxidos terminales^{5,8}, utilizando sistemas catalíticos binarios esteroide/ sal de haluro, nos hemos planteado extender esta metodología a las inserciones de otros heterocumulenos y a un protocolo en tándem *one-pot*. Por lo tanto, los objetivos generales de esta investigación son:

❖ Estudiar y optimizar la inserción de CS₂ en epóxidos terminales para obtener ditiocarbonatos cíclicos de cinco miembros utilizando el sistema catalítico binario bis-carbamato **6**/ sal de haluro. De esta manera, teniendo en cuenta los antecedentes presentados anteriormente, se plantea el siguiente esquema general:



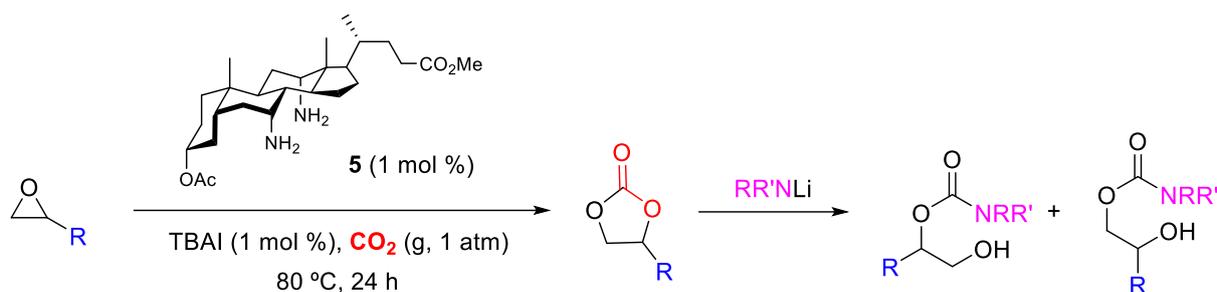
Esquema 10. Propuesta para la síntesis de ditiocarbonatos cíclicos de cinco miembros.

❖ Estudiar y optimizar la inserción de isocianatos en epóxidos arílicos terminales para obtener 3-aryl-2-oxazolidinonas 5-sustituidas utilizando el sistema catalítico binario bis-carbamato **6**/ sal de haluro. De esta manera, teniendo en cuenta los antecedentes presentados anteriormente, se plantea el siguiente esquema general:



Esquema 11. Propuesta para la síntesis de 3-aryl-2-oxazolidinonas 5-sustituidas.

❖ Desarrollar un protocolo *tándem one-pot* de dos pasos que combine la inserción de CO₂ a epóxidos terminales, catalizada por el sistema binario bis-carbamato **5**/ TBAI, con la adición de reactivos organometálicos de tipo RR'NLi para obtener el producto de reacción correspondiente. De esta manera, teniendo en cuenta los antecedentes presentados anteriormente, se plantea el siguiente esquema general:



Esquema 12. Propuesta para el protocolo *tándem one-pot* de dos pasos que combina la inserción de CO₂ en epóxidos y la adición de reactivos organometálicos (RR'NLi).

3. Discusión de resultados

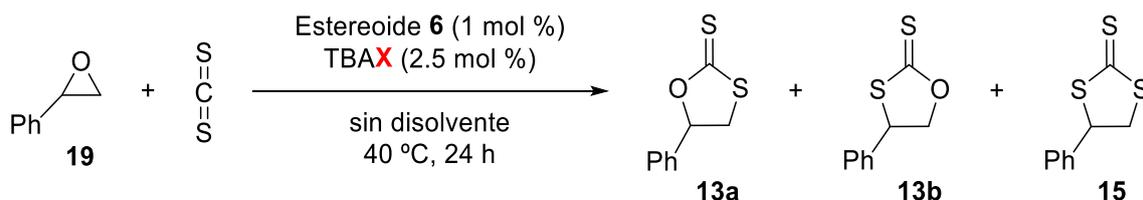
3.1. Inserción de CS₂ en epóxidos terminales

Para la evaluación inicial del sistema catalítico binario bis-carbamato **6**/ sal de haluro se fijaron las siguientes condiciones de reacción para la síntesis de ditiocarbonatos cíclicos de cinco miembros **13**. Como sustrato modelo se seleccionó óxido de estireno **19** (1 equiv), que se utilizó como reactivo y medio de reacción, evitando el uso de cualquier disolvente orgánico. Se emplearon 1.1 equiv de CS₂. Se consideró una carga inicial del organocatalizador **6** de 1 mol % y una carga de 2.5 mol % de un haluro de amonio, que actúa como cocatalizador. Se plantearon unas condiciones suaves de reacción, trabajando a una temperatura de 40 °C y durante un tiempo de reacción de 24 h.

El procedimiento experimental se detalla en la *Sección 4.2.3*. La conversión del óxido de estireno **19** en los compuestos **13a**, **13b** y **15**, y su correspondiente selectividad, se pudo determinar mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción utilizando bromoformo como patrón interno. Los compuestos **13a**, **13b** y **15** pudieron ser identificados en base a sus datos espectroscópicos previamente publicados^{13,19}.

Bajo las condiciones iniciales, se evaluó la influencia en la transformación del anión de la sal de amonio que se emplea como cocatalizador (Tabla 4).

Tabla 4. Evaluación de la influencia del anión de la sal de tetrabutilamonio en la reacción de inserción de CS₂ en óxido de estireno **19**.



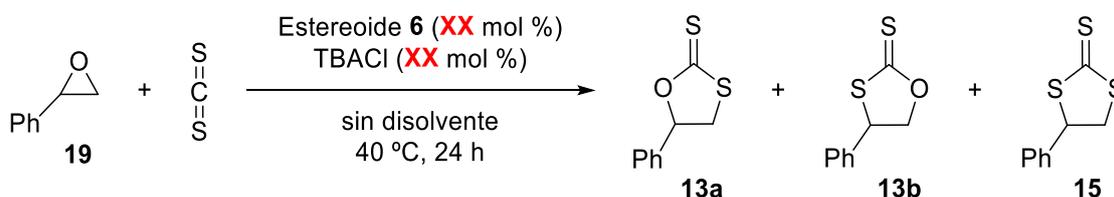
Entrada	X	Conversión (%) ^a	Selectividad (13a : 13b : 15)
1	Br	8	60 : 13 : 27
2	I	10	52 : 24 : 24
3	Cl	36	50 : 13 : 37

^aCalculada mediante ¹H NMR en los crudos de reacción.

La variación del anión de la sal de tetrabutilamonio provocó importantes modificaciones en la conversión, siendo la actividad del sistema catalítico superior para el cloruro. La sal TBACl destacó por presentar una conversión del 36 % (Tabla 4, entrada 3) significativamente superior a los resultados obtenidos por las sales de bromuro y yoduro (Tabla 4, entradas 1 y 2). Por este motivo se empleó TBACl como cocatalizador del sistema catalítico binario.

Tras determinar el uso de TBACl como cocatalizador, fue necesaria la evaluación de la carga del catalizador en la transformación (Tabla 5). Al tratarse de un sistema catalítico binario, se requirió tener en cuenta tanto la carga tanto del esteroide **6** como la del cocatalizador, TBACl, además de la relación entre ambas.

Tabla 5. Evaluación de la carga del esteroide **6** y de TBACl en la reacción de inserción de CS₂ en óxido de estireno **19**.



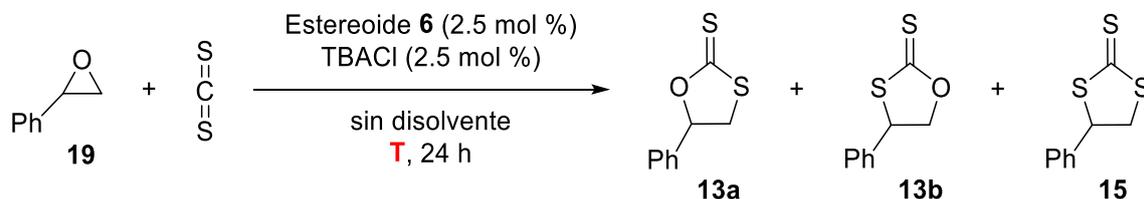
Entrada	6 (mol %)	TBACl (mol %)	Conversión (%) ^a	Selectividad (13a : 13b : 15)
1	1	2.5	36	50 : 13 : 37
2	2.5	1	25	59 : 17 : 24
3	1	1	18	62 : 12 : 26
4	2.5	2.5	57	46 : 15 : 39

^aCalculada mediante ¹H NMR en los crudos de reacción.

Para estudiar el compromiso entre la carga del sistema catalítico y la conversión de la reacción, se comenzó variando la carga del esteroide **6** y la de TBACl empleando las relaciones 1/ 2.5 y 2.5/ 1 mol % (Tabla 5, entradas 1 y 2). Los resultados fueron superiores utilizando la relación 1/ 2.5 mol %. La reducción de la carga de ambos componentes del sistema catalítico a 1 mol % produjo una disminución significativa de la conversión (Tabla 5, entrada 3). Se obtuvieron excelentes resultados al emplear una carga de 2.5 mol % para ambos componentes del sistema catalítico (Tabla 5, entrada 4), alcanzándose una conversión del 57 %. Por este motivo se determinó como óptima el empleo una carga de 2.5 mol % del esteroide **6** y 2.5 mol % de TBACl.

Tras seleccionar la carga óptima del sistema catalítico, se analizó el efecto de la temperatura en esta transformación (Tabla 6).

Tabla 6. Evaluación de la temperatura en la reacción de inserción de CS₂ en óxido de estireno **19**.



Entrada	Temperatura (°C)	Conversión (%) ^a	Selectividad (13a : 13b : 15)
1	40	57	46 : 15 : 39
2	50	39	0 : 0 : 100

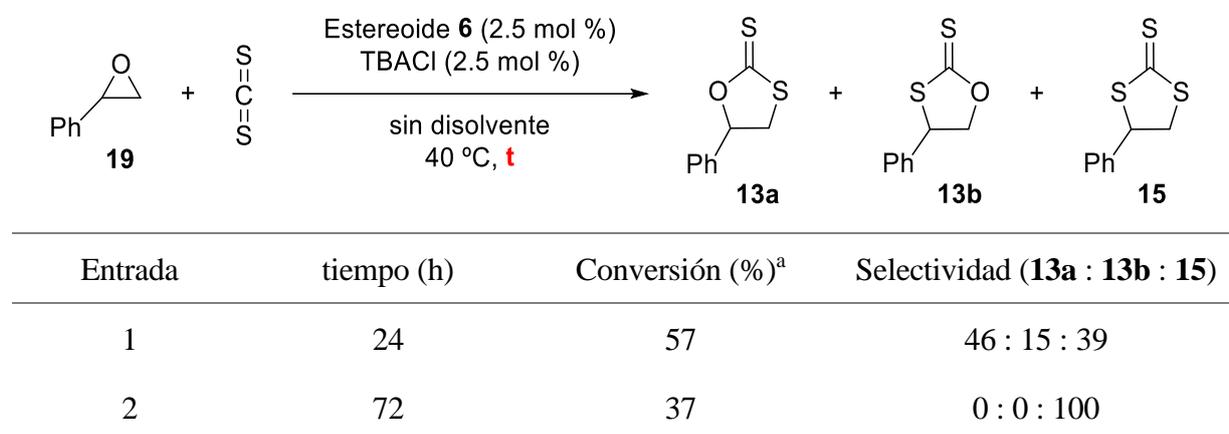
^aCalculada mediante ¹H NMR en los crudos de reacción.

Al incrementar la temperatura 10 °C, la conversión disminuyó. Además, se perdió totalmente la regioselectividad hacia el producto **13a**, formándose solo el producto **15** (Tabla 6, entrada 2). Esta relación entre la temperatura de reacción y los productos formados también la ha observado el grupo de investigación de Raimondo Maggi (Universidad de Parma)¹⁴. En su estudio de la reacción, con un catalizador de hidrotalquita, observaron la formación de los

compuestos **13a** y **13b** a 50 °C, pero a 100 °C, tan solo obtuvieron el compuesto **15**. Conforme a los resultados de la Tabla 6, y teniendo en cuenta nuestro interés en la preparación del producto **13**, decidimos emplear en adelante una temperatura de 40 °C. No obstante, la posibilidad de preparar exclusivamente y con total selectividad el derivado **15** es también muy atractiva.

De la misma manera, se analizó el efecto del tiempo en la adición de CS₂ al epóxido (Tabla 7). Para ello se decidió llevar a cabo la reacción durante 72 h.

Tabla 7. Evaluación del tiempo de reacción en la reacción de inserción de CS₂ en óxido de estireno **19**.



^aCalculada mediante ¹H NMR en los crudos de reacción.

Sorprendentemente a tiempos más largos de reacción se observó una disminución notable de la conversión (Tabla 7, entrada 2). Además, como ocurre al aumentar la temperatura (Tabla 6, entrada 2), hay una pérdida total en la regioselectividad hacia el producto **13a**, formándose solo el subproducto **15**. Por este motivo, se determinó que el tiempo de reacción fuera 24 h.

Finalmente, se evaluó la influencia del disolvente en la transformación (Tabla 8). Al trabajar con ensamblajes supramoleculares el efecto del disolvente debe ser tomado en cuenta. Los disolventes polares interrumpen la formación de enlaces de hidrógeno. Por ello, se decidió usar un disolvente apolar, como el tolueno.

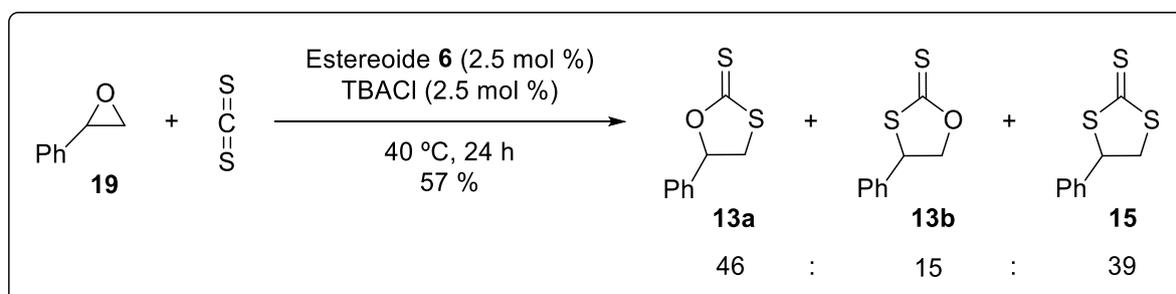
Tabla 8. Evaluación del disolvente para la reacción de inserción de CS₂ en óxido de estireno **19**.

Entrada	Disolvente	Conversión (%) ^a	Selectividad (13a : 13b)
1	-	57	46 : 15 : 39
2	Tolueno	1	100 : 0 : 0

^a Calculada mediante ¹H NMR en los crudos de reacción.

El uso de tolueno hizo que la conversión se viera fuertemente afectada (Tabla 8, entrada 2). Se obtuvo tan solo un 1 % de conversión. Por este motivo, se determinó que la reacción transcurre mejor en ausencia de disolvente.

Tras la evaluación de los parámetros experimentales se pudo concluir que las condiciones óptimas consistían en el empleo de 2.5 mol % del esteroide **6** y 2.5 mol % del cocatalizador TBACl, ambos suspendidos en óxido de estireno **19**, a una temperatura de reacción de 40 °C y durante 24 horas. De este modo, la transformación ocurre con un 57 % de conversión y una selectividad que favorece el 5-fenil-1,3-oxatolano-2-tiona **13a**. El procedimiento experimental se detalla en la Sección 4.2.3.



Esquema 13. Síntesis de ditiocarbonatos cíclicos de cinco miembros, catalizada el sistema binario esteroide **6** / TBACl.

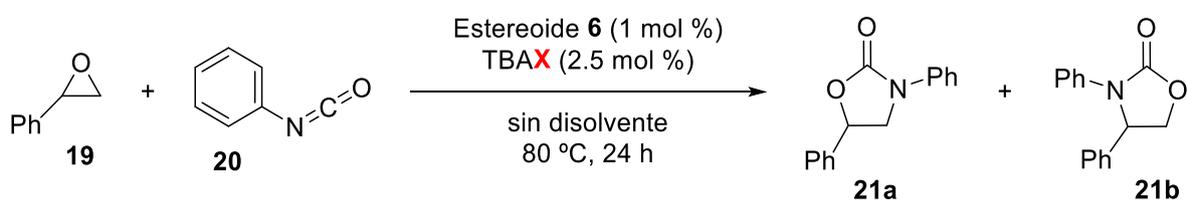
3.2. Inserción de isocianatos en epóxidos terminales

Para la evaluación inicial del sistema catalítico binario bis-carbamato **6**/ sal de haluro se fijaron las siguientes condiciones de reacción para la síntesis de 3-aryl-2-oxazolidinonas 5-sustituidas. Como sustrato modelo se seleccionó otra vez óxido de estireno **19** (1 equiv), que se utilizó como reactivo y medio de reacción, evitando el uso de cualquier disolvente orgánico. Como reactivo modelo se seleccionó isocianato de fenilo **20** (1.1 equiv). Se consideró una carga inicial del organocatalizador de 1 mol % y una carga de 2.5 mol % de una sal de amonio, que actúa como cocatalizador. Inicialmente se planteó trabajar a una temperatura de 80 °C y durante un tiempo de reacción de 24 h.

El procedimiento experimental se detalla en la *Sección 4.2.4*. La conversión del óxido de estireno **19** en los compuestos **21a** y **21b**, y su correspondiente selectividad, se pudo determinar mediante espectroscopía ^1H RMN sobre los crudos de reacción utilizando bromoformo como patrón interno. Los compuestos **21a** y **21b** pudieron ser identificados en base a sus datos espectroscópicos previamente publicados²⁰.

Bajo estas condiciones iniciales, se evaluó la influencia del anión de la sal de tetrabutilamonio que se emplea como cocatalizador de la transformación (Tabla 9).

Tabla 9. Evaluación de la influencia del anión de la sal de tetrabutilamonio en la reacción de inserción de isocianato de fenilo **20** en óxido de estireno **19**.



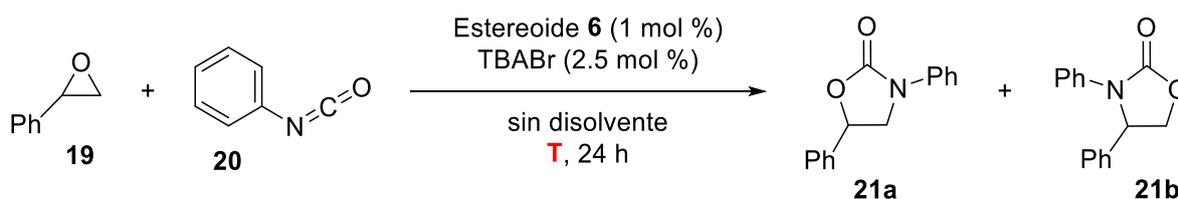
Entrada	X	Conversión (%) ^a	Selectividad (21a : 21b)
1	Br	10	75 : 25
2	I	6	76 : 24
3	Cl	6	87 : 13

^a Calculada mediante ¹H NMR en los crudos de reacción.

La variación del anión de la sal de tetrabutilamonio provocó modificaciones en la conversión de la reacción, siendo la actividad del sistema catalítico binario superior para el bromuro. La sal de TBABr destacó por presentar una conversión del 10 % (Tabla 9, entrada 1), superior a los resultados obtenidos con las sales de yoduro y cloruro (Tabla 9, entradas 2 y 3). Por este motivo se empleó TBABr como cocatalizador para el sistema catalítico binario.

Tras determinar el uso de TBABr como cocatalizador, se analizó el efecto de la temperatura en esta transformación (Tabla 10).

Tabla 10. Evaluación de la temperatura de reacción en la inserción de fenil isocianato **20** en óxido de estireno **19**.



Entrada	Temperatura (°C)	Conversión (%) ^a	Selectividad (21a : 21b)
1	80	10	75 : 25
2	115	53	70 : 30

^a Calculada mediante ¹H NMR en los crudos de reacción.

Al incrementar la temperatura, se obtuvo una conversión significativamente mayor, alcanzándose un 53 % de conversión a 115 °C (Tabla 10, entrada 2). Por este motivo, se determinó que la temperatura óptima de reacción fuera 115 °C.

De la misma manera, se analizó el efecto del tiempo en la transformación (Tabla 11). Para tal efecto se decidió llevar a cabo la reacción durante 48 h.

Tabla 11. Evaluación del tiempo de reacción para la inserción de fenil isocianato **20** en óxido de estireno **19**.

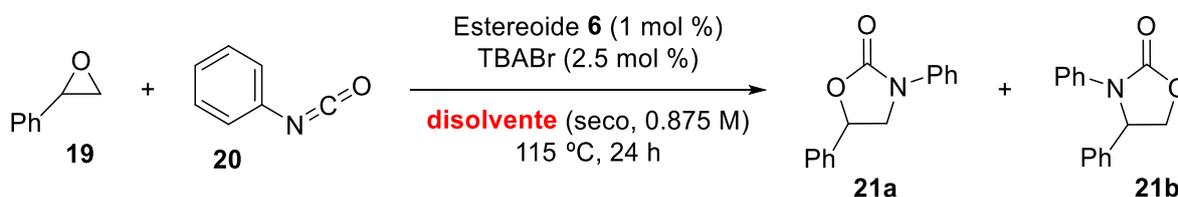
Entrada	tiempo (h)	Conversión (%) ^a	Selectividad (21a : 21b)
1	24	53	70 : 30
2	48	63	71 : 29

^a Calculada mediante ¹H NMR en los crudos de reacción.

Como cabía esperar, trabajando a tiempos de reacción más largos se observó un incremento notable de la conversión. Al duplicar el tiempo de reacción se alcanzó una conversión de 63 % (Tabla 11, entrada 2). Por este motivo, se determinó que el tiempo de reacción fueran 48 h.

A continuación, se continuó con el proceso de optimización evaluando la influencia del disolvente (Tabla 12). Al trabajar con ensamblajes supramolecular el efecto del disolvente debe tenerse en cuenta. Los disolventes polares interrumpen la formación de enlaces de hidrógeno. Por esta razón, se decidió usar un disolvente apolar, tolueno, y DMF como paradigma de disolvente polar, para verificar su efecto negativo.

Tabla 12. Evaluación del disolvente en la reacción de inserción de isocianato de fenilo **20** en óxido de estireno **19**.



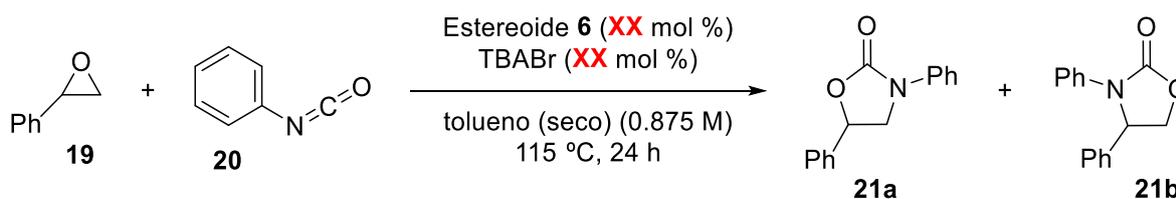
Entrada	Disolvente	Conversión (%) ^a	Selectividad (21a : 22b)
1	-	53	70 : 30
2	Tolueno	61	77 : 23
3	DMF	44	81 : 19

^a Calculada mediante ¹H NMR en los crudos de reacción.

Como se esperaba, el uso de un disolvente tan polar como DMF afectó negativamente a la conversión de la transformación (Tabla 12, entrada 3). Sin embargo, el tolueno, un disolvente polar y aprótico, hizo que la conversión se viera favorecida (Tabla 12, entrada 2). Al usar tolueno se incrementó la conversión hasta 61 %. Por este motivo, se determinó que la reacción ocurriera en presencia de tolueno.

A continuación, fue necesaria la evaluación de la carga del catalizador (Tabla 13). Al tratarse de un sistema catalítico binario, se requirió tener en cuenta tanto la carga del esteroide como la del cocatalizador, TBABr, además de la relación entre ambas.

Tabla 13. Evaluación de la carga del esteroide **6** y de la carga de TBABr en la reacción de inserción de isocianato de fenilo **20** en óxido de estireno **19**.



Entrada	6 (mol %)	TBABr (mol %)	Conversión (%) ^a	Selectividad (21a : 21b)
1	1	2.5	61	77:23
2	2.5	2.5	75	73:27

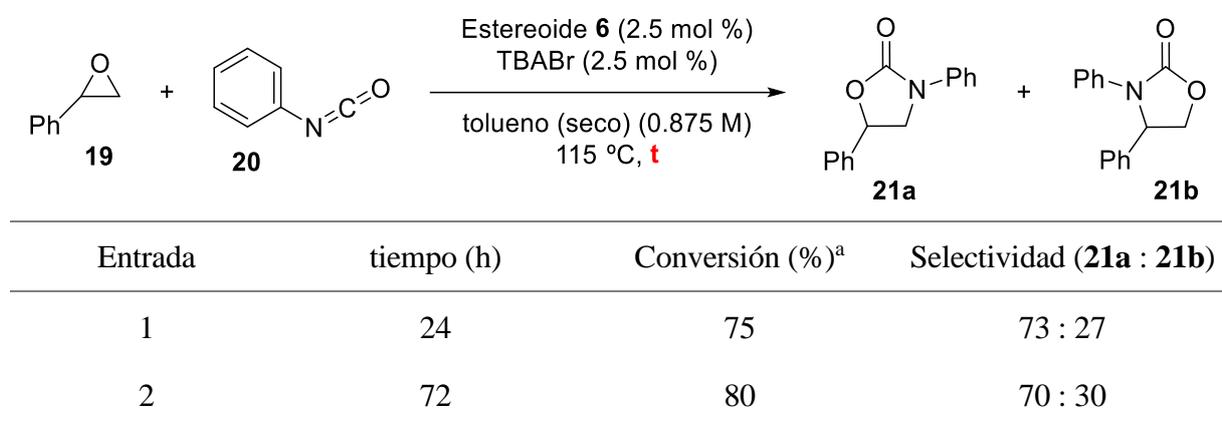
^a Calculada mediante ¹H NMR en los crudos de reacción.

Para estudiar el compromiso entre la carga del sistema catalítico y la conversión de la reacción, se varió la carga del esteroide **6** y la de TBABr. Se obtuvieron excelentes resultados al

emplear una carga de 2.5 mol % para ambos componentes del sistema (Tabla 13, entrada 2), alcanzándose una conversión de 75 %. Por este motivo se determinó como óptimo el empleo de una carga de 2.5 mol % del esteroide **6** y 2.5 mol % de TBABr.

Al emplear una nueva carga del sistema catalítico fue necesario reevaluar el tiempo de reacción (Tabla 14).

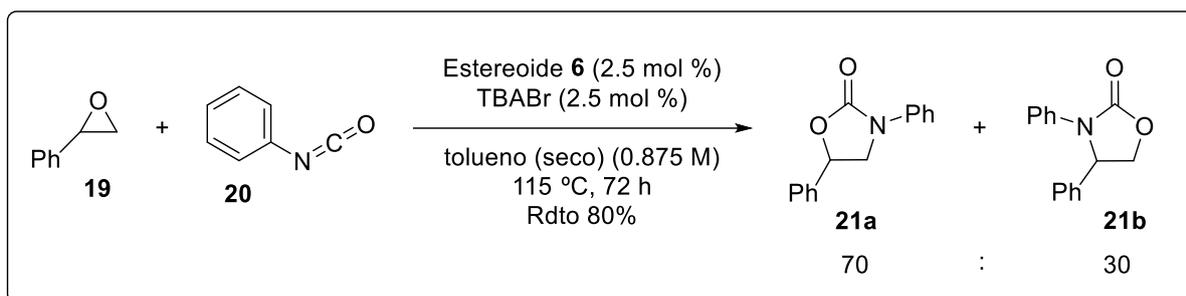
Tabla 14. Reevaluación del tiempo de reacción para la reacción de inserción de isocianato de fenilo **20** en óxido de estireno **19**.



^a Calculada mediante ¹H NMR en los crudos de reacción.

Como se esperaba, trabajando a tiempos más cortos de reacción se observó una menor conversión de la transformación, alcanzándose un 75 % tras 24h de reacción (Tabla 14, entrada 1). Sin embargo, un tiempo de reacción más prolongado, 72 h (Tabla 14, entrada 2), permite obtener la mezcla de regioisómeros **21a** y **21b** con un 80 % de conversión, sin apenas deteriorar la selectividad. Es por este motivo que se decidió mantener el tiempo de reacción en 72 h.

Tras la evaluación de los parámetros experimentales, se pudo concluir que las condiciones óptimas de reacción consistían en el empleo de 2.5 mol % del esteroide **6** y 2.5 mol % del cocatalizador TBABr, a una temperatura de reacción de 115 °C, durante 72 horas y empleando tolueno (seco, 0.875 M) como disolvente. De este modo, la transformación ocurre con un 80 % de conversión y una selectividad que favorece la formación de la 3,5-difeniloxazolidin-2-ona **21a** (Tabla 14, entrada 2).



Esquema 14. Síntesis de 3,5-difeniloxazolidin-2-ona **21a**, catalizada el sistema binario esteroide **6**/ TBABr.

3.3. Protocolo *tándem one-pot* de dos pasos

El protocolo *tándem* de dos pasos a estudiar está presentado en el Esquema 12. La primera parte han sido optimizada previamente por nuestro grupo de investigación^{5,8} y los resultados están recogidos en la Tabla 2.

Para la evaluación inicial del protocolo *tándem* se utilizó óxido de estireno **19** como sustrato modelo. El correspondiente carbonato cíclico **22** se sintetizó de acuerdo a lo descrito en la Sección 4.2.5 (Figura 11). La conversión del óxido de estireno **19** al compuesto **22** se determinó mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción. Sobre estos mismos crudos se ensayó la segunda parte del proceso *tándem*, la adición de un reactivo organometálico de tipo RR'NLi.

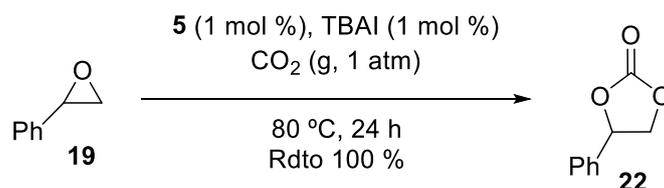


Figura 11. Síntesis de los crudos de reacción para el estudio de un protocolo *tándem* de dos pasos.

Para la evaluación inicial del segundo paso del protocolo *tándem* se fijaron las siguientes condiciones de reacción: adición de 1.1 equivalentes de la especie RR'NLi (preparada en THF seco), a temperatura ambiente, durante 24 h. Se seleccionó ⁿPr-NHLi (1.1 equiv) como reactivo

modelo, que se sintetizó previamente a partir de la 1-propilamina. El procedimiento experimental se detalla en la *Sección 4.2.6*. Como producto de reacción se obtuvo propil-carbamato de 2-hidroxi-2-feniletilo **23** con un rendimiento aislado del 26 %, pero con total regioselectividad. El bajo rendimiento de producto aislado es consecuencia de un error en el procedimiento experimental, en el que se utilizó THF como disolvente en la extracción. Por lo tanto, se podría mejorar el rendimiento aislado empleando un disolvente adecuado en la extracción, como DCM.

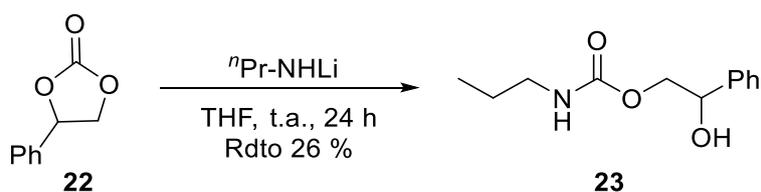


Figura 12. Síntesis propil-carbamato de 2-hidroxi-2-feniletilo **23**.

4. Parte experimental

A continuación, se recopilan los protocolos seguidos para llevar a cabo las transformaciones presentadas en la sección *Discusión de resultados* y la síntesis del catalizador **6**. Además, se detalla la caracterización espectroscópica de los compuestos sintetizados.

4.1. Generalidades

Todos los reactivos disponibles comercialmente fueron empleados sin ningún tipo de purificación adicional a menos que se especifique lo contrario. El CS₂ y la 1-propilamina fueron destilados y almacenados bajo atmósfera de argón. El TMSCl fue destilado previamente a su uso. Todos los disolventes empleados fueron previamente destilados y almacenados bajo atmósfera de argón.

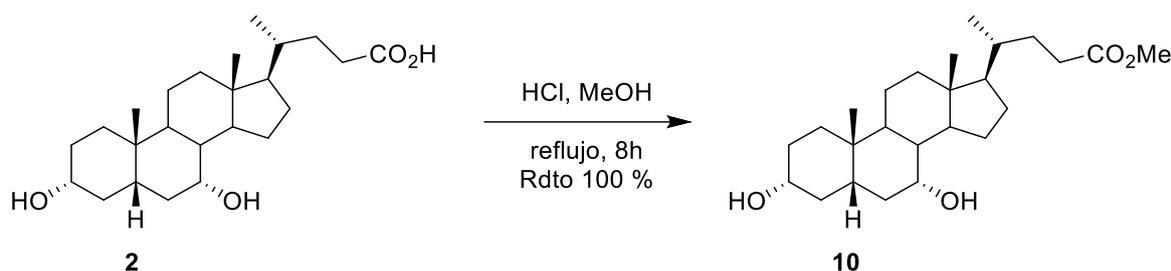
Las purificaciones por cromatografía de columna de los productos de reacción fueron realizadas empleando como soporte gel de sílice con un tamaño de partícula de 230-400 μm. La cromatografía de capa fina (TLC) fue realizada sobre cromatofolios de gel de sílice 60F₂₅₄ y visualizada mediante fluorescencia UV o con una solución de KMnO₄/K₂CO₃.

Los espectros de ¹H RMN y ¹³C{¹H} RMN fueron registrados en un espectrómetro Bruker AV-300, empleando CDCl₃ como disolvente deuterado. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) y están debidamente referenciados mediante la señal del pico residual del disolvente, CDCl₃ (δ ¹H = 7.26 ppm, δ ¹³C{¹H} = 77.36 ppm), o el patrón interno, bromoformo (δ ¹H = 6.83 ppm). Las constantes de acoplamiento (*J*) se especifican en hertzios (Hz). Los desplazamientos químicos se muestran de la forma que sigue: desplazamiento químico (multiplicidad, constante(s) de acoplamiento cuando sea aplicable, número de protones, asignación). Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes: (s) = singulete, (d) = doblete, (t) = triplete, (q) = cuatriplete, (m) = multiplete.

El espectro de masas se obtuvo en un espectrómetro de alta resolución (IMPACT II) con un cuadrupolo y un tubo TIME-Of-Flight (TOF) como analizadores, y una fuente de iones de electrospray (ESI) convencional.

4.2. Procedimientos experimentales

4.2.1. Síntesis del quenodesoxicolato de metilo **10**

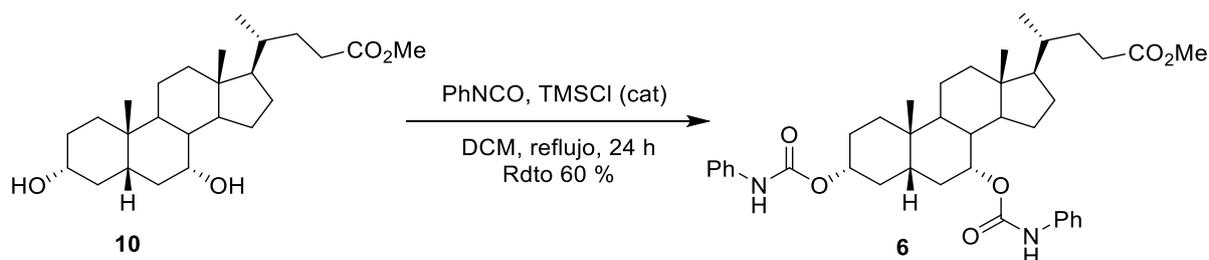


En un matraz de 100 mL, se disuelve ácido quenodesoxicólico **2** (1.0 g, 2.54 mmol) en metanol (20 mL) y se añade gota a gota HCl concentrado (37 %, 0.1 mL, 1.20 mmol). La mezcla de reacción se refluje durante 8 horas. Los disolventes se eliminan bajo presión reducida para obtener el quenodesoxicolato de metilo **10** como un sólido blanco (1.034 g, 99 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.85 (s, 1H, 7-CHOH), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.48 (s, 1H, 3-CHOH), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, 21-CH₃), 0.89 (s, 3H, 19-CH₃), 0.64 (s, 3H, 18-CH₃).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 174.5 (C=O), 71.7 (3-CH), 68.2 (7-CH), 51.2 (OCH₃).

4.2.2. Síntesis del catalizador bis-carbamato **6**

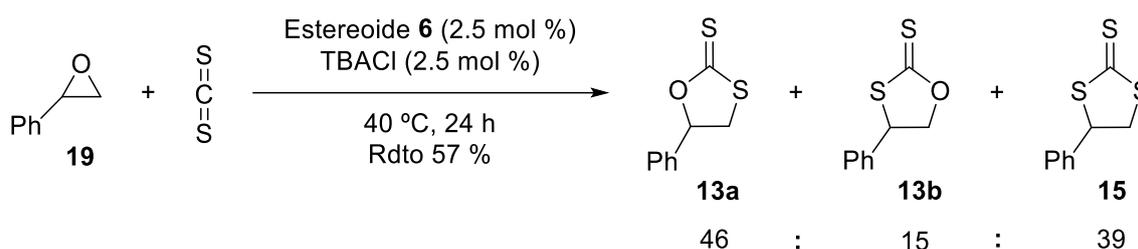


Dentro de un matraz Schlenk, bajo atmósfera de argón, se disuelve quenodesoxicolato de metilo **10** (466 mg, 1.15 mmol) en DCM seco (5 mL). A la disolución anterior se añade una gota

de TMSCl, recién destilado, seguido de isocianato de fenilo **20** (0.31 mL, 301 mg, 2.94 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 horas. El disolvente y los volátiles se eliminan bajo presión reducida. Se forma una espuma blanca que se purifica mediante cromatografía de columna (DCM/1 % AcOEt). Se obtiene el bis-carbamato **6** como un sólido blanco (0.446 mg, rendimiento aislado 60 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 7.32 (m, 8H, ArH), 7.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, ArH), 6.57 (s, 1H, NH), 6.48 (s, 1H, NH), 4.90 (s, 1H, 7-CHOR), 4.58 (s ancho, 1H, 3-CHOR), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 0.96 (s, 3H, 21-CH₃), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, 3H, 19-CH₃), 0.67 (s, 3H, 18-CH₃).

4.2.3. Síntesis de 5-fenil-1,3-oxatolano-2-tiona (13a)



En un tubo sellado, bajo atmosfera de argón, el esteroide **6** (0.025 equiv, 14.1 mg, 0.02 mmol) y TBACl (0.025 equiv, 6.1 mg, 0.02 mmol) se suspenden en óxido de estireno **19** (1 equiv, 100 μL, 105 mg, 0.88 mmol) y se añade CS₂ (1.5 equiv, 58 μL, 73.1 mg, 0.95 mmol), previamente destilado bajo presión reducida y atmosfera de argón. La mezcla de reacción se agita y se calienta a 40 °C con un baño de aceite durante 24 h. La conversión del oxido de estireno **19** a los productos **13a**, **13b** y **15** se determina mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción utilizando bromoformo (CHBr₃) como patrón interno. La transformación ocurre con un 57 % de conversión. La selectividad hacia el 5-fenil-1,3-oxatolano-2-tiona **13a** es de 46 % (Foto 1).

Señales características de 5-fenil-1,3-oxatolano-2-tiona (13a): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.07 (dd, *J* = 9.8, 6.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.85 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 9.8, 11.3 Hz, 1H).

Señales características de 4-fenil-1,3-oxatiolano-2-tiona (13b): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.23 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 7.0, 9.7 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 6.6, 9.7 Hz, 1H),

Señales características de 4-fenil-1,3-ditiolano-2-tiona (15): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.64 (dd, J = 10.4, 5.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.0, 10.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 5.7, 12.0 Hz, 1H).

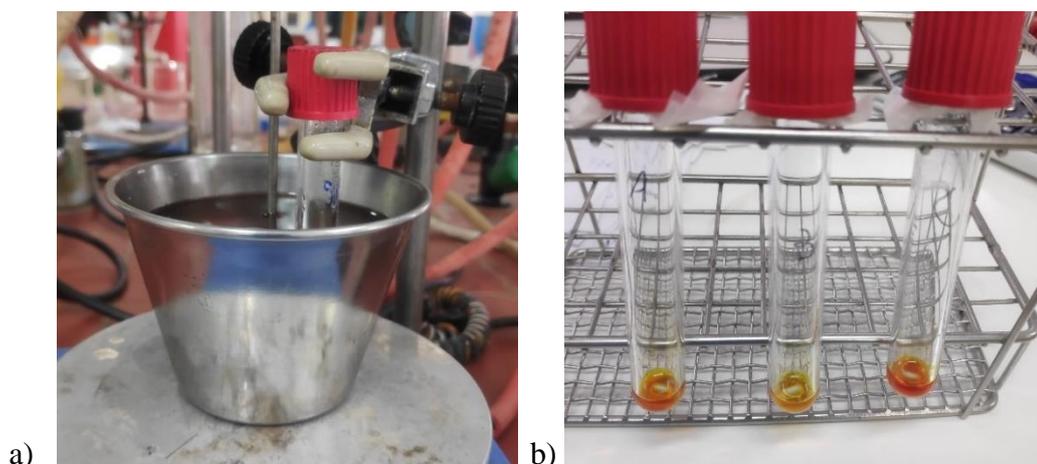
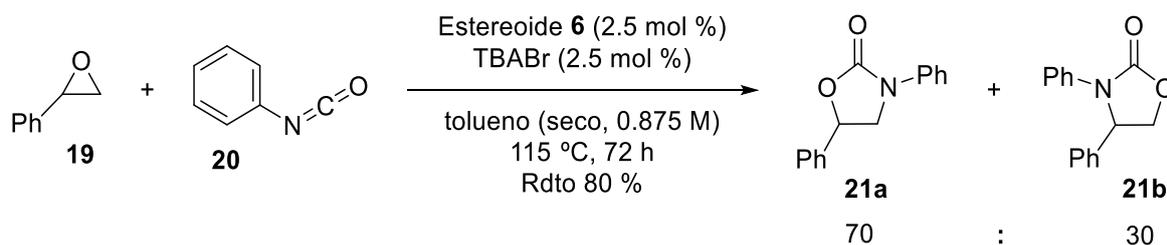


Foto 1. a) Instrumentación para la síntesis de 5-fenil-1,3-oxatiazolidin-2-ona **13a**. b) Crudos de reacción.

4.2.4. Síntesis de 3,5-difeniloxazolidin-2-ona (21a)



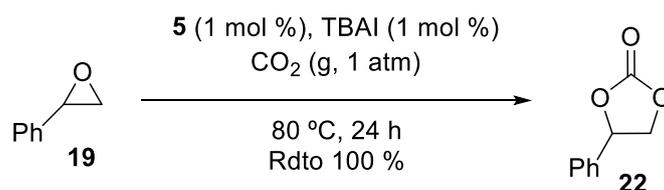
Dentro de un matraz de 10 mL, bajo atmosfera de argón, el esteroide **6** (0.025 equiv, 14.1 mg, 0.02 mmol) y TBABr (0.025 equiv, 7.1 mg, 0.02 mmol) se suspenden en tolueno seco (1 mL). A continuación, se adiciona óxido de estireno **19** (1 equiv, 100 μL , 105 mg, 0.88 mmol) e isocianato de fenilo **20** (1.1 equiv, 105 μL , 119 mg, 0.97 mmol). Se acopla un refrigerante a la boca del matraz. Tras purgar el sistema con argón durante 2-3 min, la mezcla de reacción se agita

y se calienta a 115 °C con un baño de aceite durante 72 h. La conversión del oxido de estireno **19** a los productos **21a** y **21b** se determina mediante espectroscopía ¹H RMN sobre los crudos de reacción utilizando bromoformo (CHBr₃) como patrón interno. La transformación ocurre con un 80 % de conversión y la selectividad hacia el 3,5-difeniloxazolidin-2-ona **16a** es del 70 %.

Señales características de 3,5-difeniloxazolidin-2-ona (21a): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.62 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H).

Señales características de 3,4-difeniloxazolidin-2-ona (21b): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.39 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 1H).

4.2.5. Síntesis de 4-fenil-1,3-dioxolano-2-ona (22)



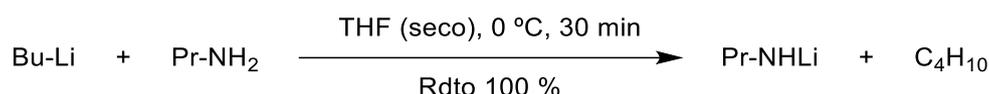
Dentro de un matraz de 10 mL, el esteroide **5** (0.01 equiv, 8.2 mg, 0.018 mmol) y TBAI (0.01 equiv, 4.3 mg, 0.018 mmol) se suspenden en oxido de estireno **19** (1 equiv, 200 μL, 2010 mg, 1.75 mmol). Se acopla un refrigerante a la boca del matraz y se cierra su salida con un septum, donde se conecta un globo de CO₂ mediante una aguja. Tras purgar el sistema con CO₂ durante 2-3 min, la mezcla de reacción se agita y se calienta a 80 °C con un baño de aceite durante 24 h bajo 1 atm de CO₂. La conversión del oxido de estireno **19** al correspondiente carbonato cíclico **22** se determina mediante espectroscopía ¹H RMN sobre el crudo de reacción (100 %) utilizando bromoformo (CHBr₃) como patrón interno (Foto 2).

4-fenil-1,3-dioxolano-2-ona (22): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.56 – 7.32 (m, 6H, ArH), 5.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH), 4.80 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H, CHH), 4.35 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, CHH).

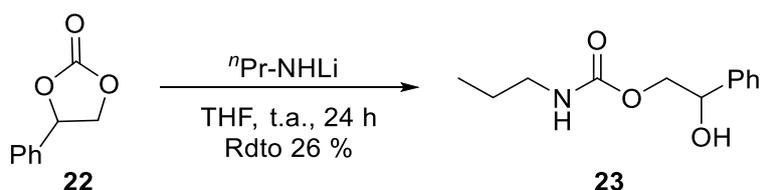


Foto 2. Instrumentación para la síntesis de 4-fenil-1,3-dioxolano-2-ona **22**.

4.2.6. Síntesis de propil-carbamato de 2-hidroxi-2-feniletilo (**23**)



En un matraz de 25 mL con septum, bajo atmosfera de argón, se suspende *n*-butil-litio seco (1.1 equiv, 2.5 M en ciclohexano, 0.85 mL, 2.12 mmol) en THF seco (9.5 mL). A continuación, se adiciona 1-propilamina previamente destilada (1 equiv, 158 μL , 114 mg, 1.93 mmol). La mezcla de reacción se agita y enfría a 0 $^\circ\text{C}$ con un baño hielo durante 30 min.



Sobre el crudo de reacción obtenido según el protocolo 4.2.5 (página 42) se adiciona la disolución 0.2 M de ${}^n\text{Pr-NHLi}$ (1.1 equiv, 1.93 mmol) preparada anteriormente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Al terminar, el crudo orgánico se extrae con NH_4Cl ac. sat. (2 x 10 mL). La disolución acuosa restante se extrae con THF (40 mL), las fases orgánicas resultantes se lavan con NH_4Cl ac. sat. (40 mL) y se secan con Na_2SO_4 . Los volátiles se eliminan bajo presión reducida obteniéndose el propil-carbamato de 2-hidroxi-2-feniletilo **23** como un sólido naranja (103 mg, rendimiento aislado 26 %) (Foto 3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.37 (d, *J* = 4.3 Hz, 4H, ArH), 7.32 (dt, *J* = 9.1, 4.2 Hz, 2H, ArH), 6.98 (s, 1H, NH), 4.84 (dd, *J* = 8.1, 3.6 Hz, 1H, CH-OH), 4.22 (s ancho, 1H, OH), 3.78 (dd, *J* = 11.3, 3.6 Hz, 1H, CHH'), 3.67 (dd, *J* = 11.4, 8.0 Hz, 1H, CHH'), 3.12 (td, *J* = 7.1, 5.7 Hz, 2H, CH₂-NHR), 1.53 (dt, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 2H, CH₂), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.3 (C=O), 140.9 (ipso-C), 128.4 (meta-C), 127.7 (para-C), 126.1 (orto-C), 74.8 (C-OH), 68.3 (CH₂O), 42.2 (CH₂-NHR), 23.4 (CH₂), 11.4 (CH₃).

MS (ESI⁺): *m/z* = 246 [M + Na]⁺, 262 [M + K]⁺.



Foto 3. propil-carbamato de 2-hidroxi-2-feniletilo 23.

5. Conclusiones

En este *Trabajo Fin de Máster* se ha conseguido ampliar el abanico de transformaciones organocatalizadas por las estructuras esteroideas desarrolladas previamente en nuestro grupo de investigación.

Por una parte, se ha seleccionado el sistema catalítico binario bis-carbamato **6**/ TBACl para promover la inserción de CS₂ en epóxidos terminales. Tras la optimización de los parámetros de reacción se ha obtenido un buen rendimiento, con una quimioselectividad favorecida hacia el producto deseado, bajo condiciones suaves y sin el empleo de disolventes.

También, se ha seleccionado el sistema catalítico binario bis-carbamato **6**/ TBABr para promover la inserción de isocianatos en epóxidos arílicos terminales. Tras la optimización de los parámetros de reacción se ha obtenido un buen resultado.

Finalmente, se ha comprobado el funcionamiento del protocolo *tándem one-pot* de dos pasos que combina la inserción de CO₂ en epóxidos terminales, catalizada por el sistema binario bis-amina **5**/ TBAI, con la adición de ⁿPr-NLi, para obtener el producto de reacción correspondiente con un buen resultado que da cabida a una futura optimización.

Por lo tanto, teniendo en cuenta estos resultados, se puede concluir que se han cumplido los objetivos perseguidos en este trabajo.

6. Bibliografía

- (1) Brotherhood, P. R.; Davis, A. P. Steroid-Based Anion Receptors and Transporters. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3633–3647. <https://doi.org/10.1039/b926225n>.
- (2) Puleo, G. L.; Iuliano, A. Methyl 12-[D-Prolinoylamino]Cholate as a Versatile Organocatalyst for the Asymmetric Aldol Reaction of Cyclic Ketones. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18* (24), 2894–2900. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2007.11.023>.
- (3) Puleo, G. L.; Iuliano, A. Substrate Control by Means of the Chiral Cavity of Prolinamide Derivatives of Cholic Acid in the Organocatalyzed Michael Addition of Cyclohexanone to Nitroolefins. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2045–2050. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.08.018>.
- (4) Puleo, G. L.; Masi, M.; Iuliano, A. Synthesis of Proline Derivatives of Bile Acids and Their Evaluation as Organocatalysts in the Asymmetric Direct Aldol Reaction. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 1364–1375. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2007.05.023>.
- (5) Martín, J. Nuevas Perspectivas En Procesos Organocatalizados Promovidos Por Enlace de Hidrógeno, Tesis Docotoral, Universidad de Oviedo, 2021.
- (6) Concellón, C.; Martín, J.; Gallegos, M.; Fanjul-Mosteirín, N.; Costales, A.; Pendás, Á. M.; Del Amo, V. Mimicking Enzymes: Asymmetric Induction inside a Carbamate-Based Steroidal Cleft. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3994–3997. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01170>.
- (7) Amo, V. Del; Siracusa, L.; Markidis, T.; Baragaña, B.; Bhattarai, K. M.; Galobardes, M.; Naredo, G.; Pérez-Payán, M. N.; Davis, A. P. Differentially-Protected Steroidal Triamines; Scaffolds with Potential for Medicinal, Supramolecular, and Combinatorial Chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3320–3328. <https://doi.org/10.1039/b412298d>.

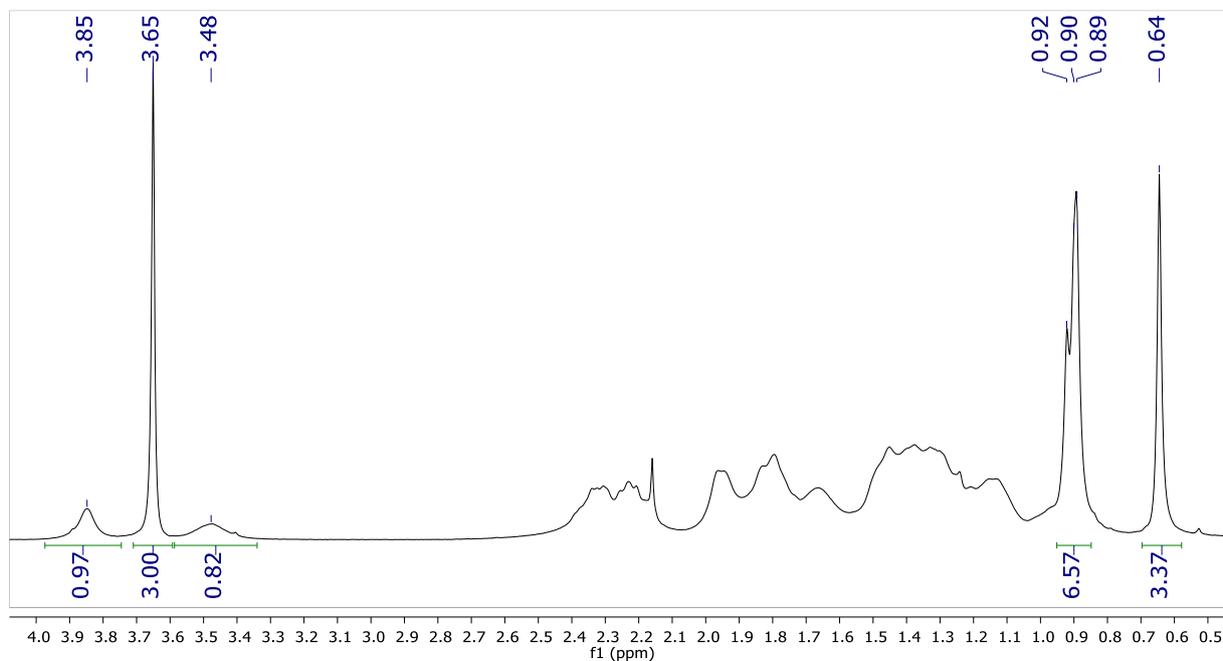
- (8) Fanjul-Mosteirín, N.; Martín, J.; Valdés, C.; Concellón, C.; Del Amo, V. Broadening the Scope of Steroidal Scaffolds: The Umpolung of a Bis-Primary Amine Precatalyst for the Insertion of CO₂ into Epoxides. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6988–6992. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02537>.
- (9) Comba, M. B.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A. A Domino Epoxide Ring-Opening Xanthate Migration Reaction: An Alternative Entry to Thiosugars. *European J. Org. Chem.* **2018**, 6848–6856. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801432>.
- (10) Giordano, E. D. V.; Frinchaboy, A.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. Synthesis of Tri-O-Acetyl-D-Allal from Levoglucosenone. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4602–4605. <https://doi.org/10.1021/ol302061a>.
- (11) Choi, W.; Sanda, F.; Endo, T. Dependence of Ring-Opening Reaction of Five-Membered Dithiocarbonates on Cationic Catalyst: Control of Isomerization and Polymerization. *Macromolecules* **1998**, *31*, 2454–2460. <https://doi.org/10.1021/ma971701s>.
- (12) Aoyagi, N.; Endo, T. Six-Membered Cyclic Amidines as Efficient Catalysts for the Synthesis of Cyclic Dithiocarbonates from Carbon Disulfide and Epoxides under Mild Conditions. *Synlett* **2020**, *30*, A-E. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690266>.
- (13) Diebler, J.; Spannenberg, A.; Werner, T. Atom Economical Synthesis of Di- and Trithiocarbonates by the Lithium: Tert -Butoxide Catalyzed Addition of Carbon Disulfide to Epoxides and Thiiranes. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7480–7489. <https://doi.org/10.1039/c6ob01081d>.
- (14) Maggi, R.; Malmassari, C.; Oro, C.; Pela, R.; Sartori, G. Reaction between Epoxides and Carbon Disulfide under Hydrotalcite Catalysis: Eco Compatible Synthesis of Cyclic Dithiocarbonates. *Synthesis*. **2008**, *1*, 53–56. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1000820>.

- (15) Shinabarger, D. Mechanism of Action of the Oxazolidinone Antibacterial Agents. *Expert Opin. Investig. Drugs* **1999**, *8*, 1195–1202. <https://doi.org/10.1517/13543784.8.8.1195>.
- (16) Yingcharoen, P.; Natongchai, W.; Poater, A.; D'Elia, V. Intertwined Chemistry of Hydroxyl Hydrogen-Bond Donors, Epoxides and Isocyanates in the Organocatalytic Synthesis of Oxazolidinones: Versus Isocyanurates: Rational Catalytic Investigation and Mechanistic Understanding. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 5544–5558. <https://doi.org/10.1039/d0cy00987c>.
- (17) Lambeth, R. H.; Henderson, T. J. Organocatalytic Synthesis of (Poly)Hydroxyurethanes from Cyclic Carbonates and Amines. *Polymer (Guildf)*. **2013**, *54*, 5568–5573. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2013.08.053>.
- (18) Blain, M.; Jean-Gérard, L.; Auvergne, R.; Benazet, D.; Caillol, S.; Andrioletti, B. Rational Investigations in the Ring Opening of Cyclic Carbonates by Amines. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4286–4291. <https://doi.org/10.1039/c4gc01032a>.
- (19) Cao, J.; Yu, M.; Li, H.; Wang, L.; Zhu, X.; Wang, G.; Shi, Y.; Cao, C. Synthesis of Cyclic Di- and Trithiocarbonates from Epoxides and Carbon Disulfide Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 5323–5330. <https://doi.org/10.1007/s11164-014-1634-5>.
- (20) Baronsky, T.; Beattie, C.; Harrington, R. W.; Irfan, R.; North, M.; Osende, J. G.; Young, C. Bimetallic Aluminum(Salen) Catalyzed Synthesis of Oxazolidinones from Epoxides and Isocyanates. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 790–797. <https://doi.org/10.1021/cs4001046>.

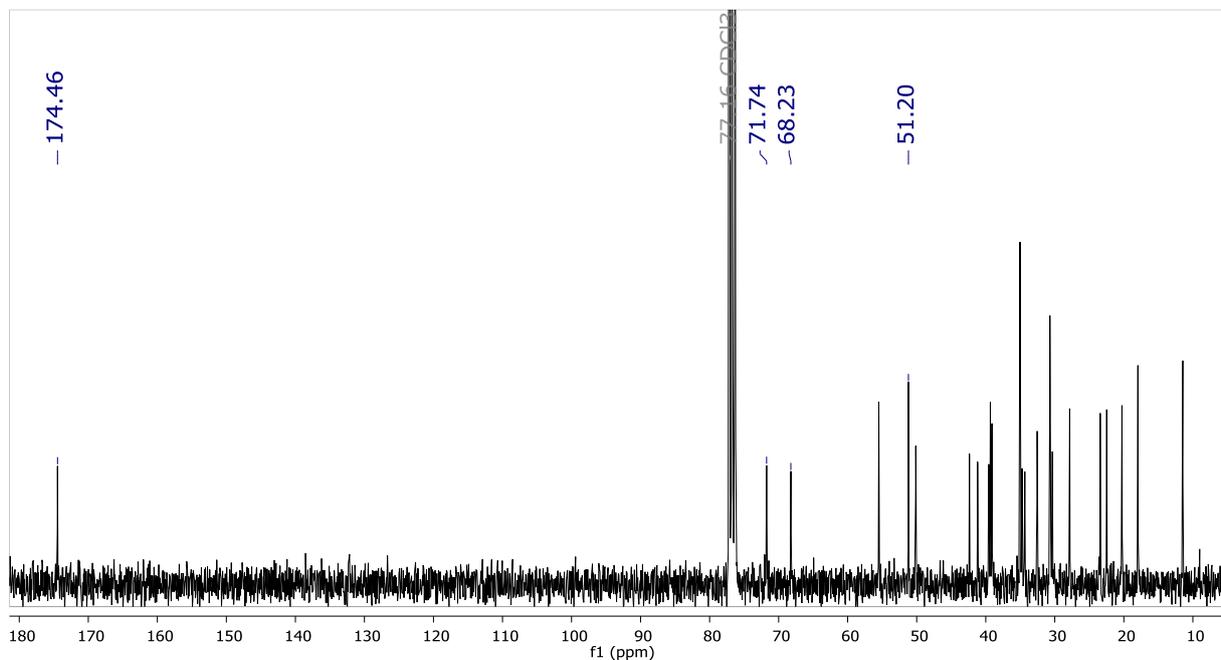
7. Espectros

7.1. Esteroide quenodesoxicolato de metilo 10

❖ ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):

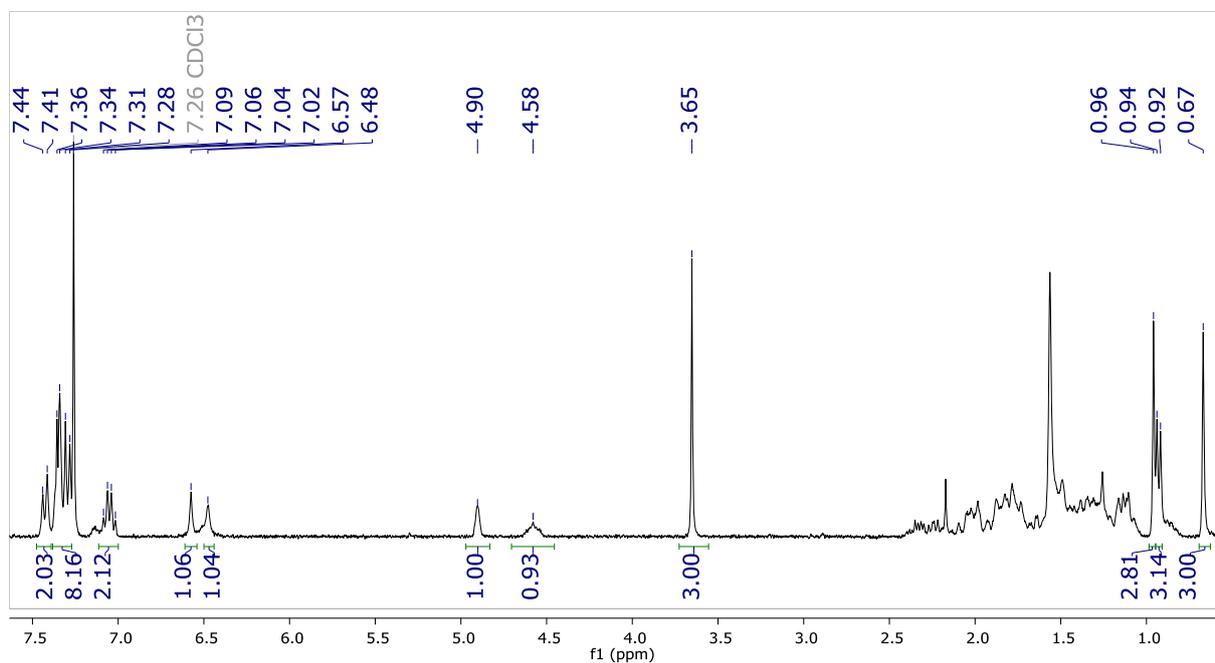


❖ $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3):



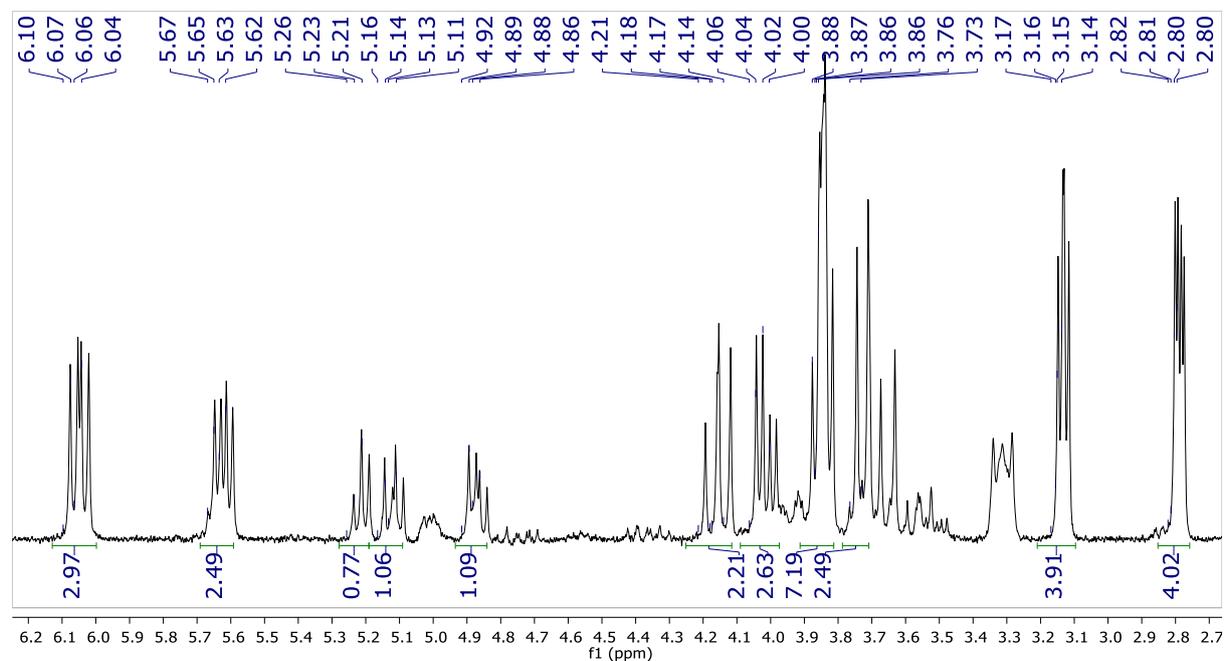
7.2. Catalizador bis-carbamato 6

❖ ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):



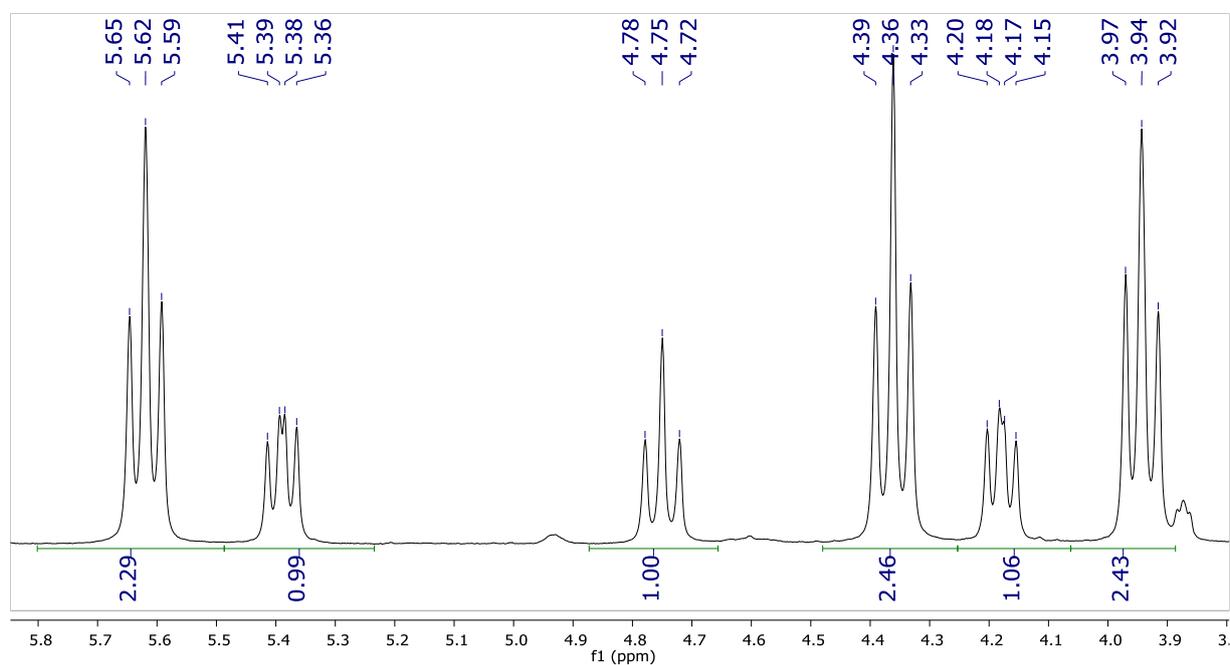
7.3. Crudo de reacción para la síntesis de 13a

❖ ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):



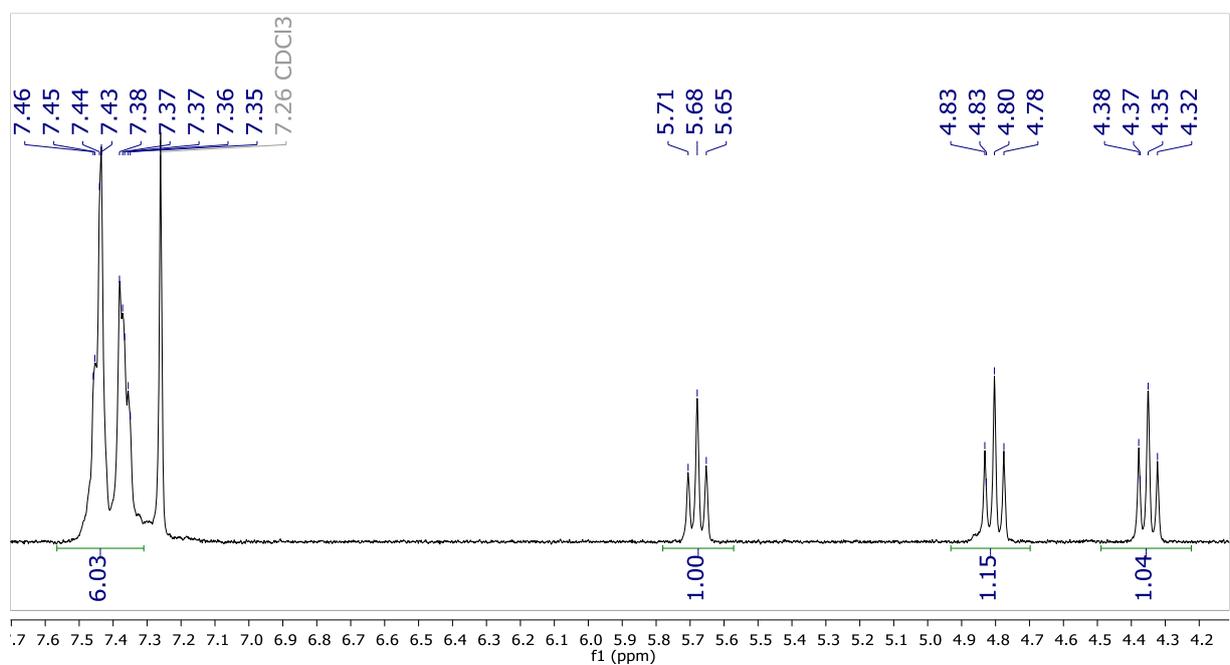
7.4. Crudo de reacción para la síntesis de 21a

❖ ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):



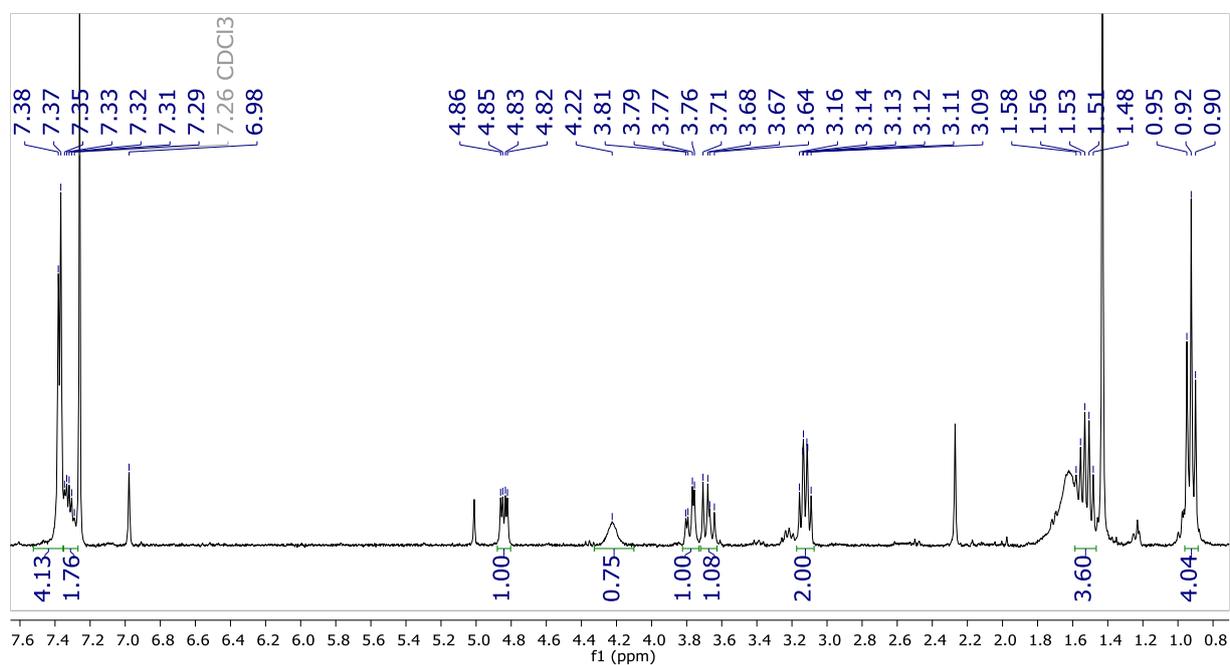
7.5. Crudo de reacción para la síntesis de 22

❖ ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):

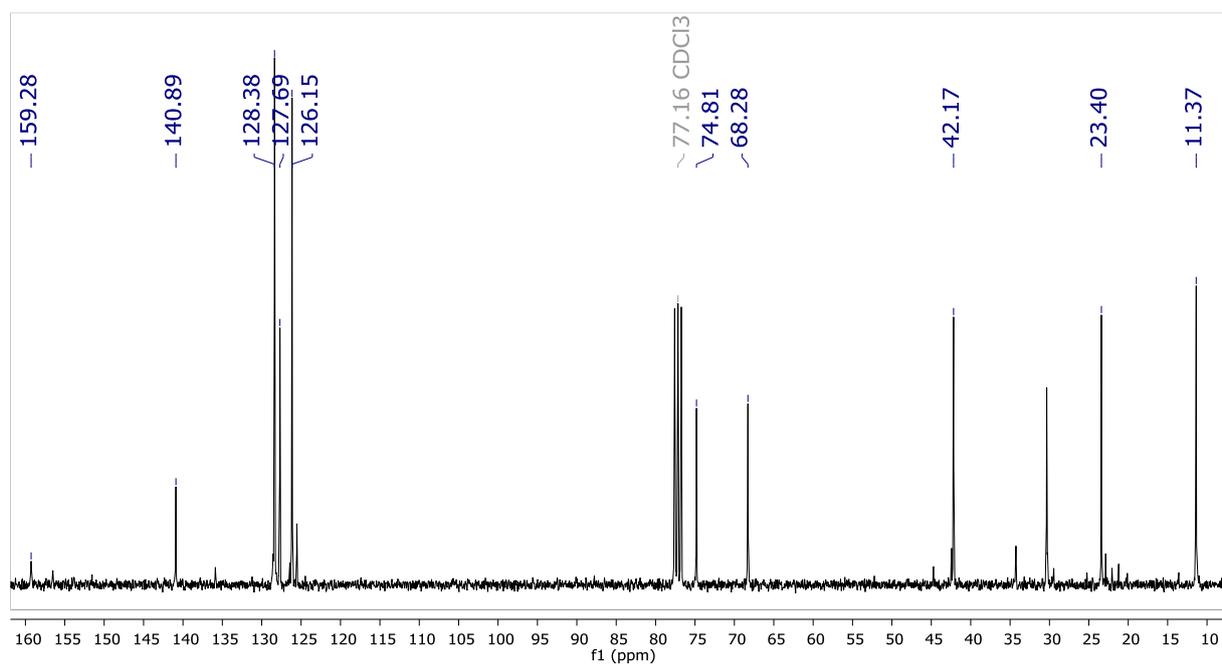


7.6. Compuesto 23

❖ ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3):



❖ $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl_3):



❖ MS (ESI⁺):

