

## Artigo

## L-Prolina e a Reação de HPESW: uma Breve Jornada de Cinquenta Anos pela Síntese Assimétrica

Lessa, R. C. S.\*

Rev. Virtual Quim., 2021, 13 (2), 568-580. Data de publicação na Web: 10 de Março de 2021

<http://rvq.sbg.org.br>

### L-Proline and HPESW Reaction: A Brief Fifty-Year Journey through Asymmetric Synthesis

**Abstract:** L-proline's potential as an asymmetric catalyst in the HPESW reaction started a rush for its mechanistical behavior comprehension. Over thirty years, many proposals were done based on theoretical chemical concepts. Only with the advances on computational chemistry and better reaction conditions, L-proline's mechanism in HPESW reaction could be finally uncovered. The mechanistical comprehension of its role in the HPESW reaction lead to changes in organic chemistry that impact fifty years after its discovery. Based on this context, this brief review will make an approach of L-proline trajectory, from the HPESW reaction perspective, over fifth years.

**Keywords:** Catalysis; green chemistry; Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

### Resumo

O potencial como catalisador assimétrico da L-prolina na reação de HPESW resultou em uma corrida para compreender e explicar o seu papel no mecanismo de ação. Durante um período de trinta anos, várias propostas foram elaboradas baseando-se em conceitos químicos teóricos. Apenas com o advento da química computacional e melhores condições reacionais, o mecanismo da L-prolina na reação de HPESW pôde ser finalmente esclarecido. A compreensão de sua atuação mecanística resultou em impactos na área da síntese orgânica que refletem cinquenta anos após sua descoberta. Dentro deste contexto, esta breve revisão irá abordar a trajetória da L-prolina na síntese assimétrica, do ponto de vista da reação de HPESW, ao longo de cinquenta anos.

**Palavras-chave:** Catálise; química verde; Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert

\* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Outeiro São João Batista, CEP 24020-141, Niterói-RJ Brasil.

 [renatolessa@id.uff.br](mailto:renatolessa@id.uff.br)

DOI: [10.21577/1984-6835.20210009](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20210009)

# L-Prolina e a Reação de HPESW: uma Breve Jornada de Cinquenta Anos pela Síntese Assimétrica

Renato Corrêa da Silva Lessa\* 

Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Outeiro São João Batista, CEP 24020-141, Niterói-RJ Brasil.

\*[renatolessa@id.uff.br](mailto:renatolessa@id.uff.br)

*Recebido em 7 de Julho de 2020. Aceito para publicação em 9 de Fevereiro de 2021.*

## Introdução

### A Evolução da Proposta Mecanística

### Propostas alternativas

### Proposta definitiva

### Impacto sintético causado pela reação de HPESW

## Conclusão

## 1. Introdução

Cinquenta anos atrás, no começo da década de 1970, uma metodologia sintética de ciclização aldólica assimétrica intramolecular, catalisada pela L-prolina **1** (Esquema 1), de alta eficiência atômica e enantiosseletividade foi apresentada por pesquisadores de dois grupos distintos. Por parte do grupo de pesquisa química da Corporação Hoffman-La Roche, em Nova Jersey: Zoltan G. Hajos e David R. Parish.<sup>1</sup> E, por parte do grupo de pesquisa da Schering AG, uma empresa farmacêutica em Berlim: Ulrich Eder, Gerhard Sauer e Rudolf Wiechert<sup>2</sup>, fazendo com que a comunidade científica adotasse a reação como de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (HPESW).

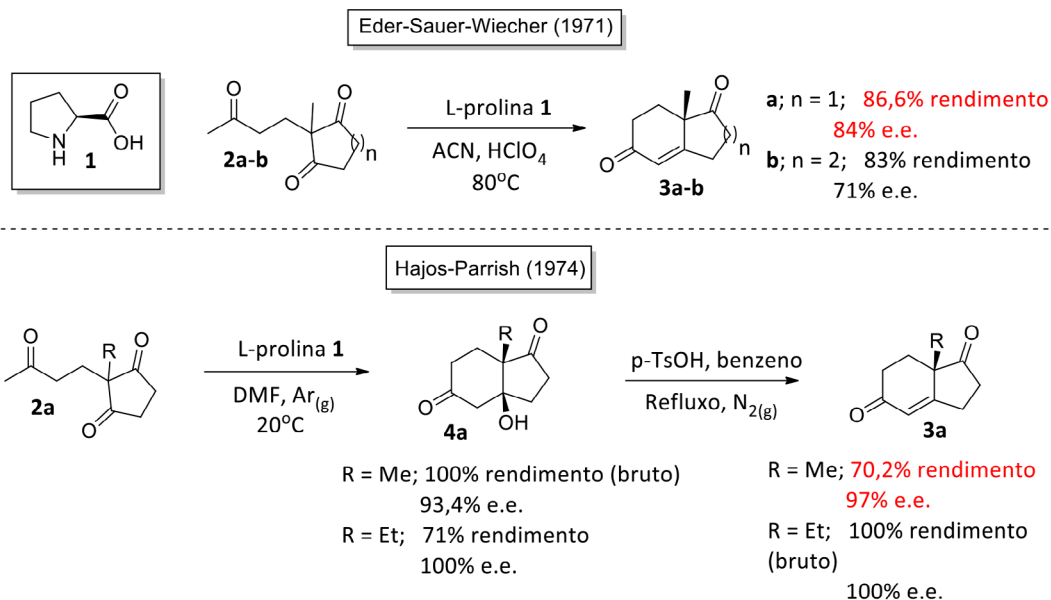
O trabalho de Eder, Sauer e Wiechert explorou a eficácia catalítica da L-prolina **1** em diferentes proporções molares (10-200 %) com as tricetonas **2a-b**, constatando que as mudanças afetavam apenas o tempo reacional da conversão das tricetonas aos seus respectivos biciclos quirais

**3a-b** (Esquema 1).<sup>3</sup> Já o trabalho de Hajos e Parrish (Esquema 1), evidenciou a formação de um intermediário cetol **4a** quando a reação era realizada sem aquecimento e em atmosfera inerte.<sup>4</sup> Também foi confirmado o caráter catalítico da L-prolina **1** ao obterem os mesmos resultados para as proporções de 1:1 e 0,3:1 entre o aminocatalisador **1** e a tricetona **2a**, respectivamente.

Apesar dos promissores resultados, a grande vantagem apresentada por este aminocatalisador baseou-se, acima de tudo, em dois pontos fundamentais: (i) possibilidade de reutilização sem perder a eficiência catalítica e (ii) não apresentar toxicidade. Sendo sua utilização classificada como uma estratégia de química verde, um grande desafio para a catálise na época.<sup>5</sup>

## 2. A Evolução da Proposta Mecanística

Ainda no trabalho de Hajos-Parrish<sup>4</sup>, ao utilizarem diferentes solventes polares próticos observaram a redução da pureza óptica do produto



**Esquema 1.** Trabalho de Eder-Sauer-Wiecher, em cima, e de Hajos-Parrish, embaixo. Em vermelho são destacados os resultados das reações envolvendo a formação do mesmo produto. e.e. = excesso enantiomérico.

bicíclico (Tabela 1). Quanto maior o impedimento estérico proporcionado pela porção alifática (etanol < n-butanol < isopropanol < terc-butanol), melhores foram os rendimentos ópticos. Esta correlação levou à conclusão de que as interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio providas do solvente eram um fator negativo para a seletividade estereoquímica. Justificando a redução do excesso enantiomérico observado na reação publicada por Eder-Sauer-Wiecher<sup>3</sup>, uma vez que empregaram ácido perclórico, um solvente polar prótico, como cocatalisador (Esquema 1). Assim, solventes polares apróticos, como o DMF, DMSO e

acetonitrila, tornaram-se a escolha de preferência. Reconhecendo a sensibilidade da reação frente aos diferentes solventes polares próticos, a hipótese de um intermediário rígido, através de uma reação topoquímica, foi descartada. Portanto, propostas mecanísticas envolvendo intermediários reacionais foram apresentadas para justificar a preferência pela configuração (S) sobre a (R) nos produtos da reação de HPESW. A primeira proposta mecanística, publicada por Hajos e Parrish em 1974, consistia em uma oxazolidinona **5** formada após o ataque nucleofílico da L-prolina zwitteriônica, destacada

**Tabela 1.** Influência de diferentes solventes polares próticos sob a pureza óptica sobre o excesso enantiomérico na reação de HPESW

Hajos-Parrish (1974)

Reação	Solvente	Excesso enantiomérico (%)
a		27,6
b		32,2
c		60,7
d		83,7

em vermelho, à carbonila terminal da cadeia alifática presente nas tricetonas **2a-b** (Figura 1).<sup>4</sup> De modo que o hidrogênio ácido, ligado ao azoto da L-prolina desprotonada, formasse um anel de seis membros com o oxigênio de uma das carbonilas da ciclopentadiona, impondo a configuração (*S*) ao carbono referente da referida carbonila.

Os experimentos realizados (Esquema 2b) envolveram marcação isotópica utilizando água contendo <sup>18</sup>O para comprovar o mecanismo catalítico proposto (Esquema 2a). Na época, apenas 7,2 % do cetol **6a** foi encontrado contendo o isótopo, não apresentando o resultado esperado para corroborar com a hipótese, levou o intermediário **5** e o mecanismo proposto a ser desacreditado. Contudo, três décadas depois, List e colaboradores repetiram os experimentos em condições mais controladas e conseguiram obter os produtos de adição **6a-b** e condensação aldólica **7a-b** com cerca de 40 % e 50 % de enriquecimento isotópico, respectivamente (Esquema 2b).<sup>6</sup>

No trabalho de List e colaboradores<sup>6</sup> os resultados possibilitaram a verificação dos intermediários enamina **8a-b**, levando a concluir que o aminocatalisador **1** ligava-se exclusivamente a carbonila terminal presente na cadeia alifática das tricetonas **2a-b**. Conseqüentemente, os aproximadamente 90 % de enriquecimento isotópico total para os pares de produtos obtidos **6a/7a** e **6b/7b** indicaram que ocorria um ataque nucleofílico da água, no mesmo carbono ao qual o aminocatalisador se ligava, durante a etapa final do mecanismo para a formação de **7a-b** (Esquema 2a).

Apesar dos resultados positivos dos experimentos de List e colaboradores,<sup>6</sup> a crítica de Agami,<sup>7</sup> fundamentada na perda da nucleofilicidade de uma amina protonada, tornou o intermediário **9** (Figura 2) proposto por Jung<sup>8</sup> em 1976 alvo das novas investigações teóricas. Com a L-prolina **1** ainda ligando-se aos substratos pela carbonila terminal da cadeia alifática, a presença do hidrogênio da função ácido carboxílico passou a ser o fator responsável pela transferência de prótons e controle estereoquímico.

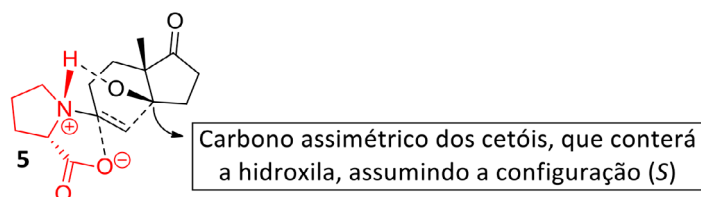
Conforme avaliado por Bahmanyar e Houk em 2001 através de estudos de química computacional a nível de B3LYP/6-31G\* e Cheong e colaboradores em 2004 a nível de B3LYP/6-311+G(2df,p), onde a menor entalpia de formação do intermediário **9** (10,5 kcal/mol) em comparação ao **10** (12,7 kcal/mol) justifica a obtenção majoritária do (*S,S*)-Cetol ao invés do (*R,R*)-Cetol (Esquema 3).<sup>9,10</sup>

Em 2009, estudos cinéticos<sup>11</sup> corroboraram com os estudos computacionais<sup>9,10</sup> ao reportarem que no mecanismo havia uma etapa de transferência de próton e formação da ligação C-C.<sup>12</sup> E que ambas compreendiam a etapa determinante do mecanismo reacional.

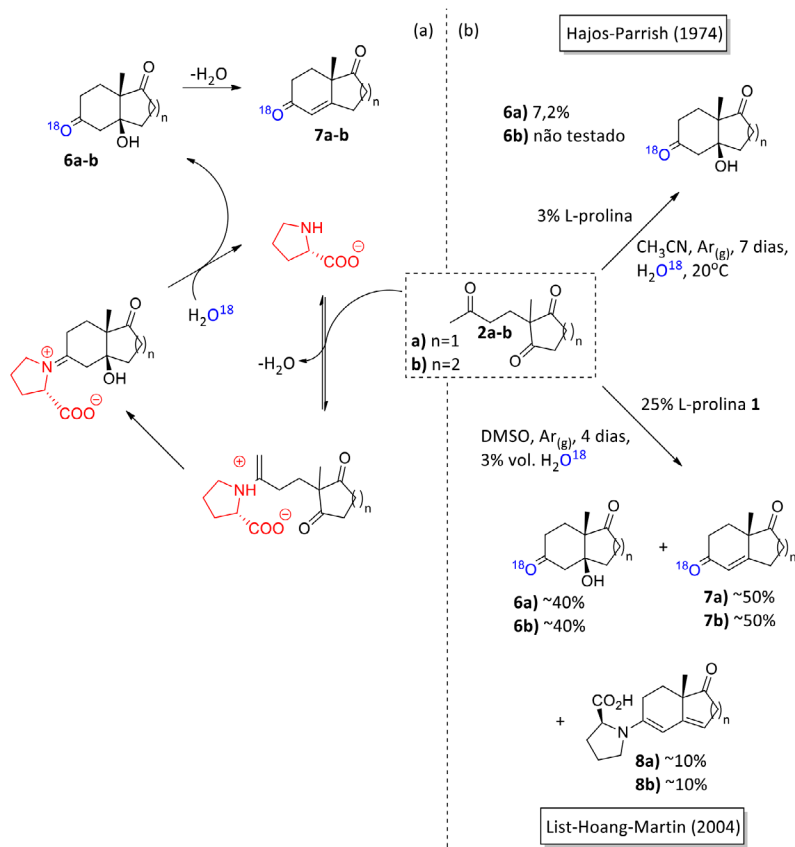
### 3. Propostas alternativas

Outra proposta, também relatada no trabalho de Hajos e Parrish de 1974, pautava-se na adição da L-prolina, em sua forma zwitteriônica, a uma das carbonilas da ciclopentadiona, formando uma carbinolamina **11** (Figura 3).<sup>4</sup> Esta proposta, no entanto, foi criticada pela necessidade da prolina abandonar o substrato majoritariamente por uma reação do tipo SN1, inviável frente as condições reacionais, a fim de reter a configuração estereoquímica imposta pela L-prolina.<sup>8</sup>

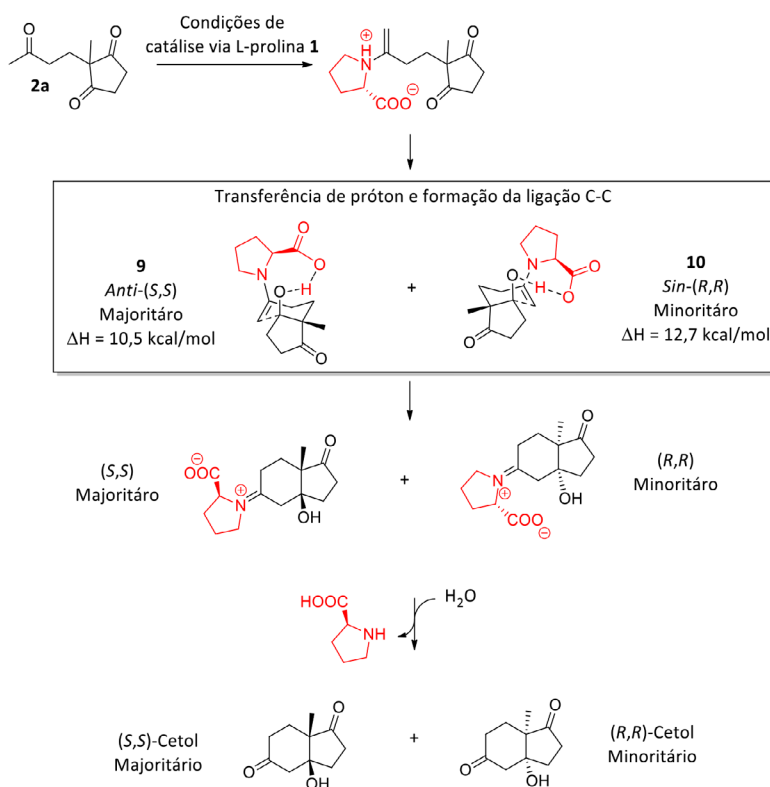
Outra crítica ao intermediário carbinolamina **11** formado consistiu na nucleofilicidade insuficiente da enamina protonada. Agami pontuou que a L-prolina não deveria ser capaz de realizar um ataque nucleofílico à carbonila enquanto o nitrogênio estivesse com pares de elétrons envolvidos em uma ligação com um hidrogênio.<sup>7</sup> No mesmo documento da crítica,<sup>7</sup> Agami propôs um mecanismo envolvendo um intermediário **12** contendo duas moléculas de L-prolina desprotonada como alternativa (Figura 4). Sua justificativa consistia na existência de um terceiro sítio para apoiar a transferência de próton, solucionando a contradição da enamina protonada realizar um ataque nucleofílico.



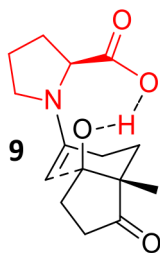
**Figura 1.** Intermediário oxazolidinona **5**, para justificar a estereoquímica (*S*) do centro quiral formado, proposto por Hajos e Parrish em 1974<sup>4</sup>



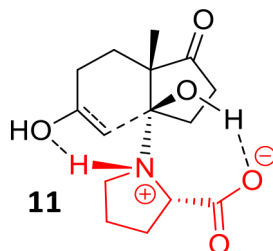
**Esquema 2.** (a) Mecanismo catalítico proposto (Adaptado da referência 6). (b) Resultados das reações com água contendo  $^{18}\text{O}$  como forma de verificar o mecanismo proposto no Esquema 2a



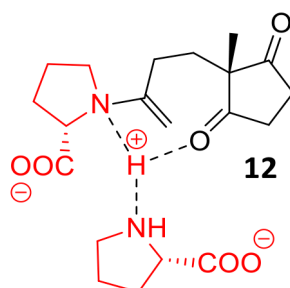
**Esquema 3.** Explicação da seletividade entre os produtos (*R,R*)-Cetol e (*S,S*)-Cetol com base em resultados experimentais<sup>6</sup> e teóricos<sup>9,10</sup>



**Figura 2.** Intermediário **9** proposto por Jung em 1976.<sup>8</sup> O próton transferido provinha da função ácido carboxílico presente na L-prolina **1**, destacada em vermelho



**Figura 3.** Estrutura molecular do intermediário carbinolamina **11** proposto por Hajos e Parrish em 1974<sup>4</sup>



**Figura 4.** Estrutura molecular do intermediário **12** formado por duas prolina, proposto por Agami em 1986<sup>7</sup>

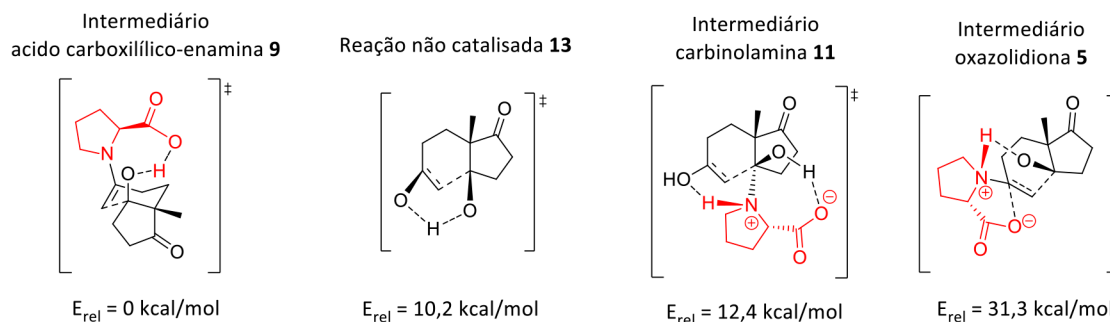
No entanto, a proposta envolvendo duas prolina (Figura 4) derivou de erros experimentais e teóricos.<sup>13</sup> A polarimetria, empregada por Agami,<sup>14</sup> não é um método tão preciso quanto uma cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) de fase estacionária quiral para medir a proporção enantiomérica dos produtos obtidos.<sup>15</sup> Ainda, a discrepância nos resultados de Agami aumentaram com a influência dos efeitos não lineares da L-prolina, que envolvem variação individual e independente na concentração de cada enantiômero (D e L) em função da concentração total da solução empregada.<sup>16-18</sup> Sabendo disso, Hoang e colaboradores repetiram os experimentos de Agami, sob condições adequadas, e obtiveram resultados confiáveis condizentes com um mecanismo envolvendo apenas uma única L-prolina.<sup>15</sup>

### 3.1. Proposta definitiva

Em detrimento das várias propostas mecanísticas envolvendo a catálise assimétrica

pela L-prolina na reação de HPESW, Clemente e Houk realizaram um estudo teórico de caráter definitivo.<sup>19</sup> As energias relativas aos intermediários **5**, **11** e **13**, em um estado de transição, foram comparadas em relação ao intermediário ácido carboxílico-enamina **9** (0,0 kcal/mol) a nível de B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d) (Figura 5).

Os resultados surpreenderam ao indicar que a energia relativa ( $E_{rel}$ ) do estado de transição das propostas carbinolamina **11** (12,4 kcal/mol) e oxazolidiona **5** (31,3 kcal/mol) eram maiores que a da reação não catalisada **13** (10,2 kcal/mol). Interessantemente, a maior energia relativa de ativação da oxazolidiona **5** (31,3 kcal/mol) refletiu a crítica de Agami pautada na perda da nucleofilicidade de uma enamina protonada.<sup>7</sup> Além disso, comprovou-se que a proposta do intermediário ácido carboxílico-enamina **9** era a mais favorável energeticamente.



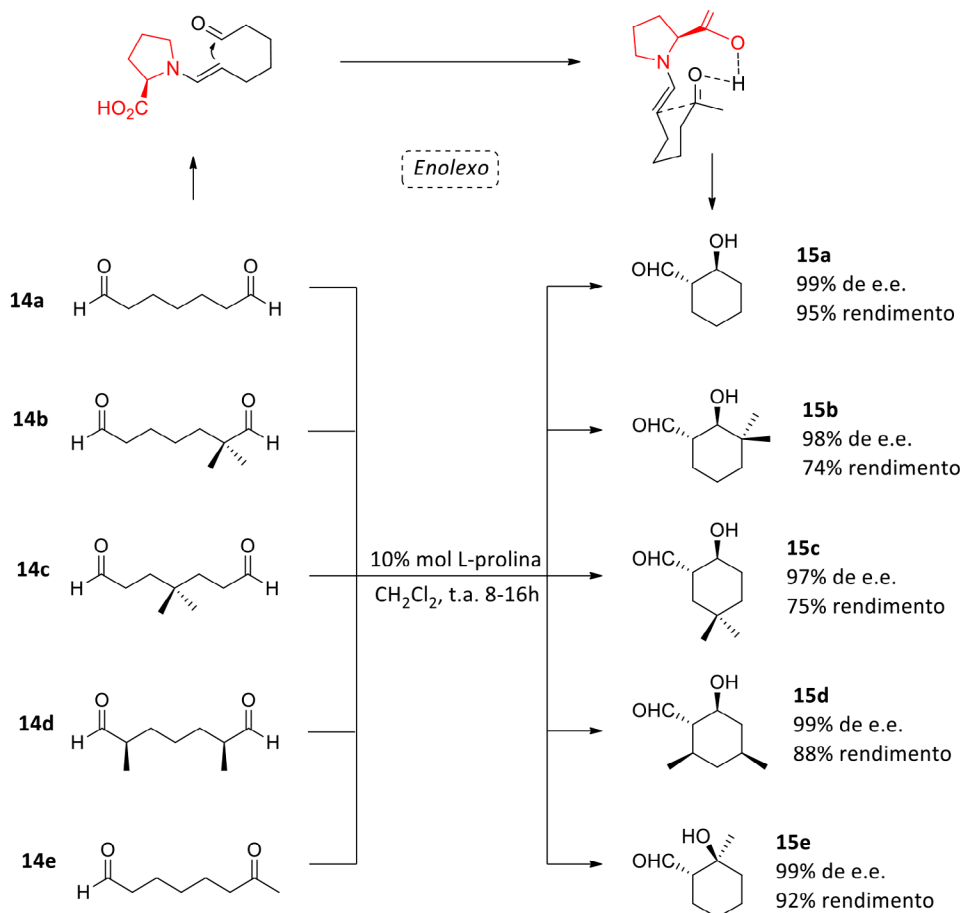
**Figura 5.** Comparação da energia de ativação dos estados de transição referentes aos intermediários oxazolidiona **5**, carbinolamina **11** e da reação não catalisada **13** em relação ao intermediário aceito ácido carboxílico-enamina **9** (Adaptado da referência 19)

#### 4. Impacto sintético causado pela reação de HPESW

Motivados pelo potencial sintético da reação de HPESW, Pidathala e colaboradores decidiram explorar a aplicação da reação em catálises do tipo *enolexo* (Esquema 4).<sup>20</sup> O grupo obteve excelentes

resultados em sua pesquisa empregando diferentes compostos 1,7-dicarbonilados alifáticos **14a-e**, obtendo os respectivos derivados aldóis **15a-e**, ampliando os substratos e produtos da reação de HPESW para além das tricetonas **2a-b** iniciais.

No ano 2000, List e colaboradores reportaram a primeira reação aldólica assimétrica intermolecular utilizando a L-prolina **1**, na reação entre a acetona



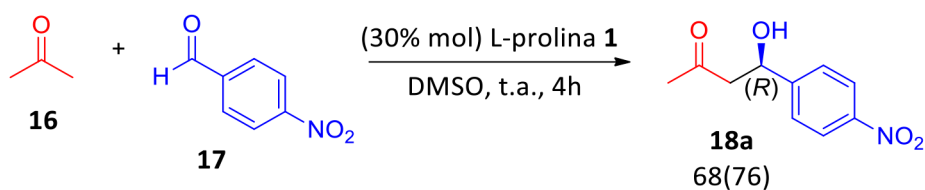
**Esquema 4.** Produtos **15a-e** obtidos pela catálise do tipo *enolexo* utilizando L-prolina **1**, apresentada por Pidathala e colaboradores em 2003<sup>20</sup>

**16** e o 4-nitrobenaldeído **17**, para obter o derivado **18a** (Esquema 5).<sup>21</sup> O promissor resultado foi aplicado com sucesso para a reação da acetona com outros aldeídos, fornecendo os produtos de adição aldólica **18b-e** (Figura 6). A reação de HPESW, e consequentemente a utilização da prolina nas reações de adição aldólica, não estava mais limitada ao caráter intramolecular inicialmente proposto na reação de HPESW.

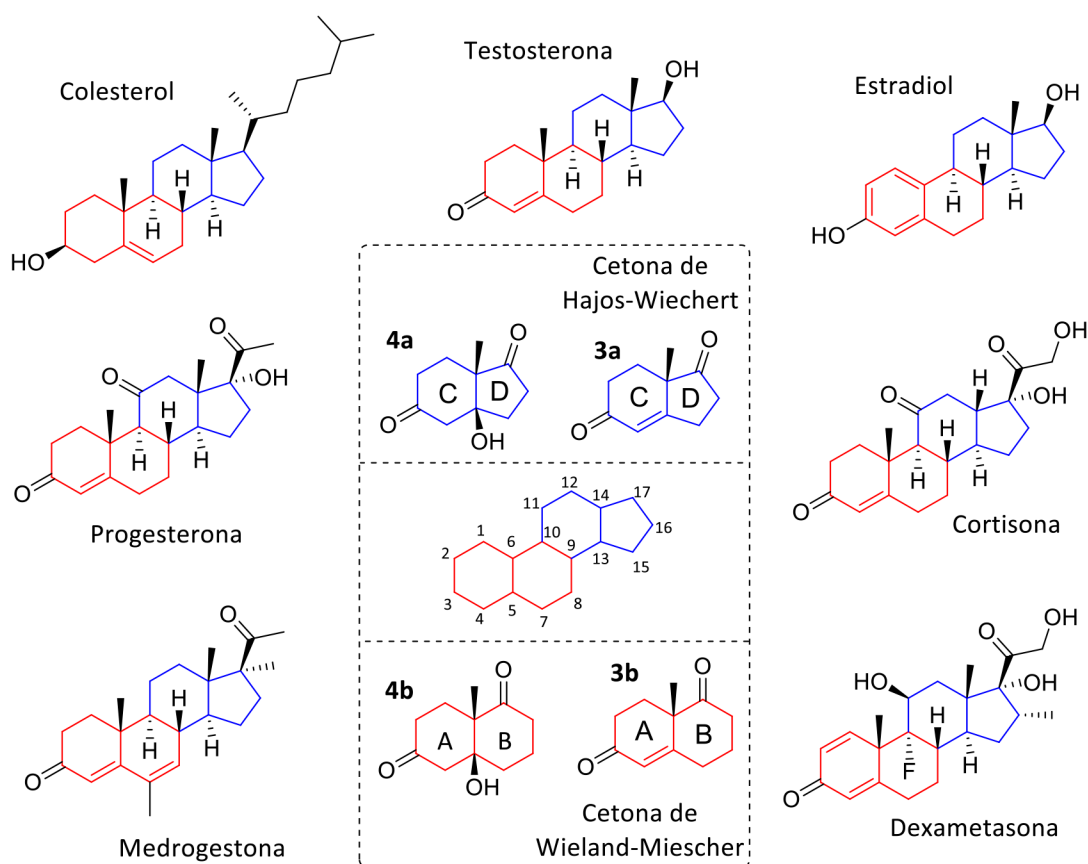
Além disso, convenientemente, os produtos bicíclicos obtidos pelas reações intramoleculares HPESW, como as cetonas de Wieland-Mischer **3b** e Hajos-Wiechert **3a**, remeteram aos fragmentos do tipo AB e CD da estrutura molecular tetracíclica

comum aos esteroides (Figura 7).<sup>22</sup> Isto representou um grande avanço na síntese assimétrica, visto a dificuldade em impor uma estereoquímica específica aos carbonos C<sub>13</sub> e C<sub>14</sub> durante a síntese destes tipos de arcaibóus moleculares.<sup>23-25</sup>

A síntese artificial dos esteroides sempre foi estudada, visando a rapidez e simplicidade em sua obtenção.<sup>23,24,26,27</sup> Uma vez que sua síntese natural é limitada pela via do mevalonato, nos eucariotos, arqueas e algumas bactérias, e pela via do metil eritritol fosfato, nos mamíferos e plantas. Além disso, os esteroides são compostos de origem natural com importantes propriedades bioativas, como o controle hormonal e a sinalização celular.



**Figura 6.** Produtos **18b-f** de adição aldólica assimétrica, catalisada pela L-prolina **1**, obtidos por List e colaboradores. Rendimento %(excesso enantiomérico %)<sup>21</sup>



**Figura 7.** Fragmentos bicíclicos AB e CD, análogos aos da estrutura tetracíclica comum aos esteroides, obtidos individualmente pela reação de HPESW com os estereocentros C<sub>13</sub> e C<sub>14</sub> devidamente definidos.



Despertando interesse para o planejamento e síntese de novos fármacos com mecanismos de ação mais específicos afim de reduzir ou eliminar os efeitos colaterais indesejados.<sup>24-29</sup>

Portanto, visando a otimização da L-prolina **1** para processos de síntese assimétrica de compostos cada vez mais complexos, propostas de modificações estruturais são realizadas no arcabouço molecular deste aminocatalisador.<sup>30</sup> Por exemplo o grupamento ácido carboxílico substituído por diferentes amidas,<sup>31</sup> visando melhorar a eficácia catalítica com base na etapa de transferência de prótons, em meio reacional aprótico, e ganho de solubilidade, dando origem aos derivados **19a-k** (Figura 8).<sup>32,33</sup> Sendo o aumento da solubilidade um importante fator a se considerar caso a catálise assimétrica via L-prolina e seus derivados quiser ser levada à nível industrial, uma vez que a maior solubilidade significaria a redução da proporção estequiométrica entre substrato e catalisador.<sup>5</sup>

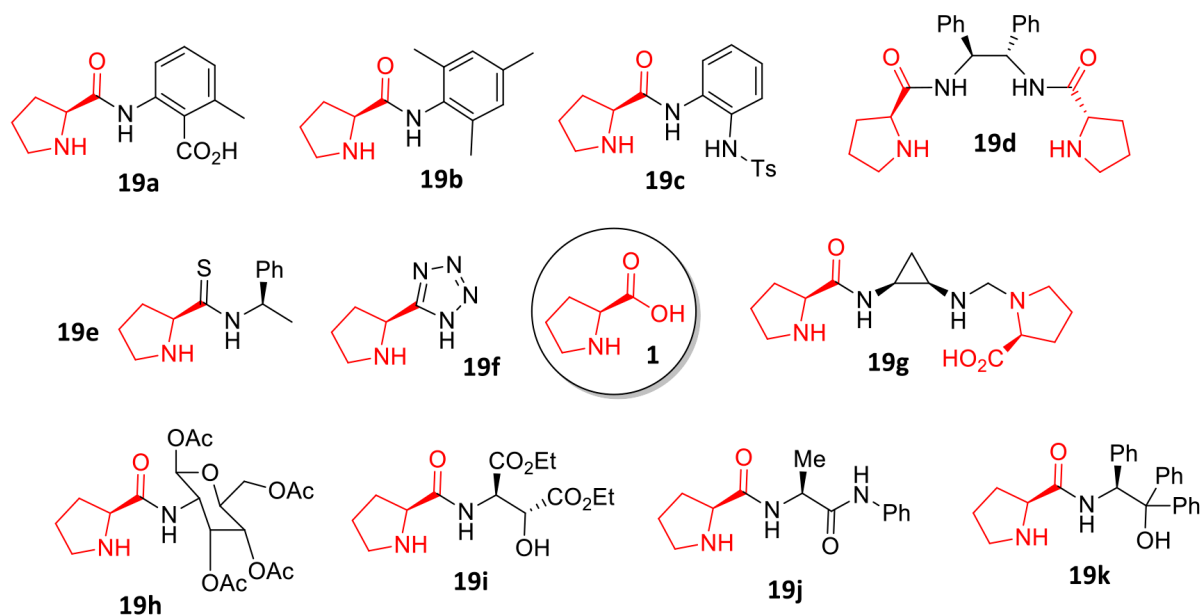
Como exemplo, que engloba a utilização de todas as vantagens providas dos aprimoramentos da reação de HPESW, podemos citar a recente síntese em dominó, em 15 reações, do derivado esteroideal 3-metoxiestradiol **20** que empregou o éter trimetilsilildifenilprolinílico **21** como catalisador na etapa de formação dos centros quirais (Esquema 6).<sup>34</sup> Acerca do papel do catalisador **21** na 1ª e 2ª reações, cabe destacar que ele foi o responsável pela adição do aldeído

**22** ao nitrocomposto **23** e posterior ciclização intramolecular, respectivamente, em uma catálise sequencial.<sup>35</sup>

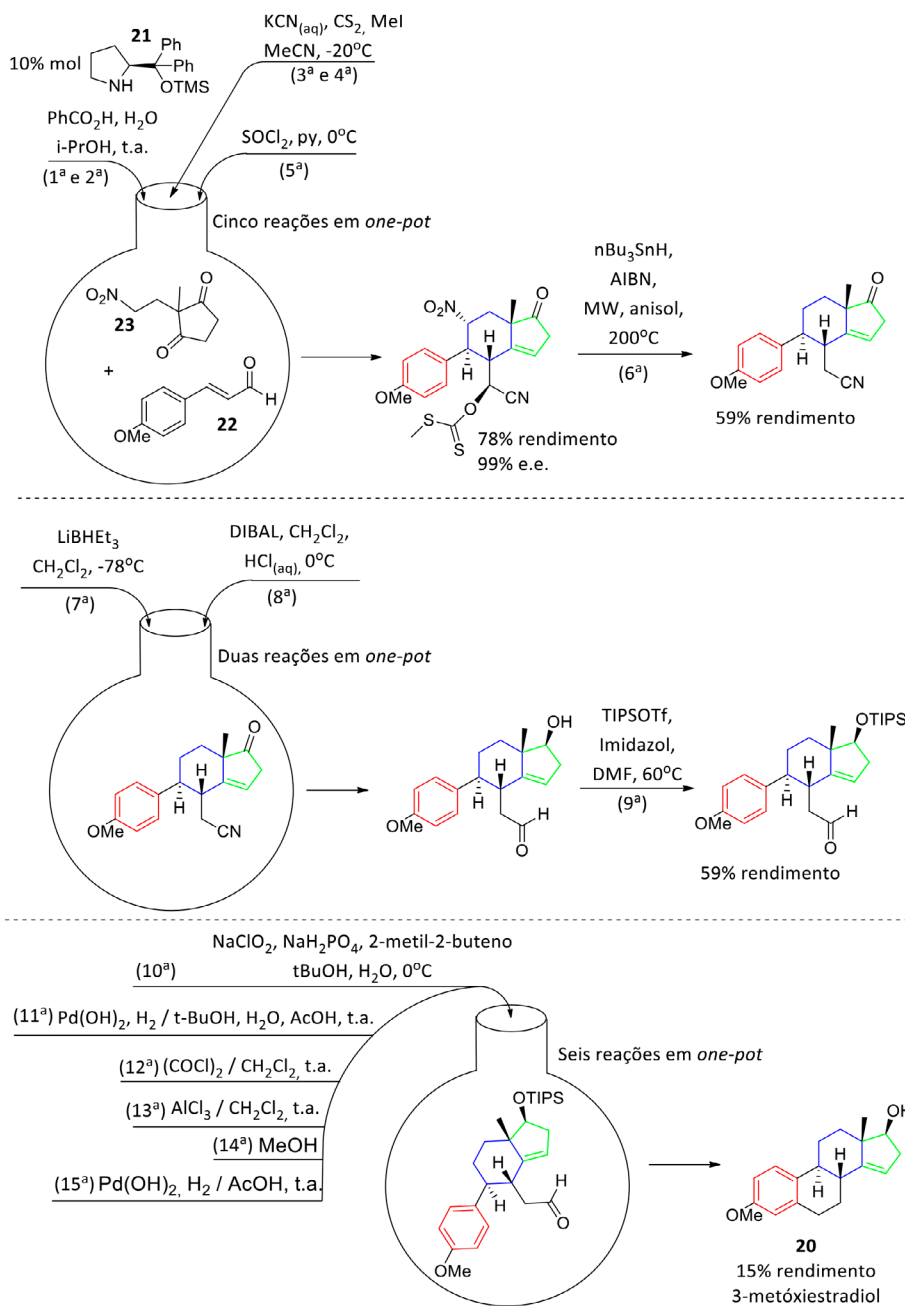
É interessante notar que apesar dos vários procedimentos sintéticos simultâneos envolvidos em cada reação de *one-pot*, o que envolveu o derivado **21** da L-prolina apresentou o melhor rendimento (78 %). Além de ter sido capaz de fornecer um produto contendo três anéis (A, C e D), dos quatro da estrutura do esteroide almejado, e com 99 % de excesso enantiomérico.

Por fim, cabe destacar, a brusca redução no número de processos reacionais para produzir um derivado de esteroide. Em 1945, Sarett publicou a síntese da cortisona **24** a partir do ácido cólico **25** em 36 reações individuais (Esquema 7).<sup>36</sup> Diferente do trabalho de Hayashi e colaboradores,<sup>34</sup> Sarett iniciou a síntese com todos os estereocentros definidos. Uma vez que os anéis A, B, C e D do esteroide de interesse, representados em vermelho, preto, azul e verde, respectivamente, estavam presentes em seu substrato inicial.

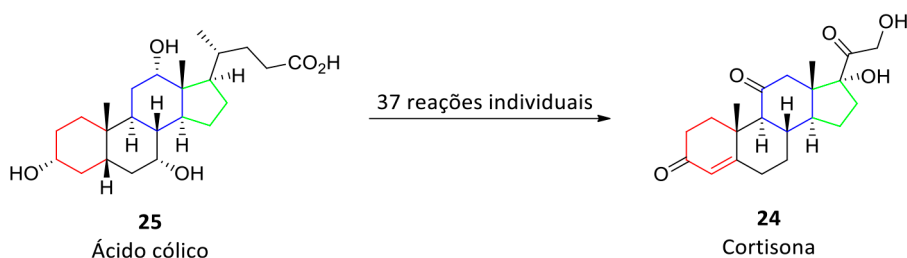
Já em 2017, passados mais de setenta anos, um trabalho envolvendo a síntese total de um esteroide utilizou 15 reações (Esquema 6), uma redução em mais da metade no número de reações, sendo que das quinze, treze são realizadas em apenas três etapas *one-pot*, o que leva a um resultado final total de 5 etapas sintéticas, ou seja, uma redução de aproximadamente sete vezes no número de processos reacionais.



**Figura 8.** Importantes modificações estruturais na porção ácido carboxílico da L-prolina, originando os derivados **19a-k**



**Esquema 6.** Síntese em dominó, consistindo de 15 reações, realizada por Hayashi e colaboradores, para obtenção do 3-metóxiestradiol **20**.<sup>34</sup> Os anéis A, B, C e D do esteroide estão representados em vermelho, preto, azul e verde, respectivamente.



**Esquema 7.** Síntese da cortisona **24** a partir do ácido cólico **25** por Sarett, em 1945.<sup>36</sup> Anéis A, B, C e D do esteroide de interesse, representados em vermelho, preto, azul e verde, respectivamente

## 5. Conclusão

Desde as primeiras publicações sobre o potencial da L-prolina **1** na catálise assimétrica intramolecular, o estudo deste aminocatalisador tornou-se uma “corrida pelo ouro” justificada por sua simplicidade e qualidade ímpar. Destacando-se sempre por sua baixa toxicidade e seu potencial de reutilização, de modo a permitir estratégias sintéticas pautadas em princípios da química verde.

Durante três décadas, várias propostas e estudos foram realizados para entender o mecanismo de ação da L-prolina **1**, mas apenas com o avanço da química computacional o mecanismo pôde ser totalmente compreendido. A partir disto, propostas de modificação estrutural na L-prolina **1** foram realizadas de modo a otimizar sua utilização. A principal vantagem de explorar o potencial deste aminocatalisador consiste em obter arcabouços moleculares cada vez mais complexos, como derivados esteroidais, contendo vários centros assimétricos sintetizados em uma única etapa e com excelente excesso enantiomérico.

Sua atual aplicação em complexas propostas catalíticas em sequência (cascatas catalíticas ou catálise em tandem),<sup>37-45</sup> comprova que o total domínio e compreensão da versatilidade deste catalisador estão longe de serem obtidos. Justificando a necessidade de mais estudos envolvendo a capacidade catalítica da L-prolina e seus derivados.

## Agradecimentos

O autor agradece a CAPES, FAPERJ e CNPq, pelas bolsas de auxílio estudantil e apoio a pesquisa.

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German Patent DE 2102623, **1971**.
- <sup>2</sup> Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. German Patent DE 2014757, **1971**.
- <sup>3</sup> Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angewandte Chemie, International Edition* **1971**, *10*, 496. [CrossRef]
- <sup>4</sup> Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *Journal of Organic Chemistry* **1974**, *39*, 1615. [CrossRef]
- <sup>5</sup> Schneider, J. F.; Ladd, C. L.; Bräse, S. Em *Sustainable Catalysis: Without Metals or Other Endangered Elements, Part 1*; North, M, ed.; Royal Society of Chemistry, 2016, cap. 5. [CrossRef]
- <sup>6</sup> List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. New mechanistic studies on the proline-catalyzed aldol reaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, *101*, 5839. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>7</sup> Agami, C.; Puchot, C.; Sevestre, H. Is the mechanism of the proline-catalyzed enantioselective aldol reaction related to biochemical processes? *Tetrahedron Letters* **1986**, *27*, 1501. [CrossRef]
- <sup>8</sup> Jung, M. E. A review of annulation. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 3. [CrossRef]
- <sup>9</sup> Bahmanyar, S.; Houk, K. N. The origin of stereoselectivity in proline-catalyzed intramolecular aldol reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123*, 12911. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>10</sup> Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Warrier, J. S.; Hanessian, S. Catalysis of the Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert reaction by *cis*- and *trans*-4,5-methanoprolines: Sensitivity of Proline Catalysis to Pyrrolidine Ring Conformation. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 1111. [CrossRef]
- <sup>11</sup> Zhu, H.; Clemente, F. R.; Houk, K. N.; Meyer, M. P. Rate Limiting Step Precedes C-C Bond Formation in the Archetypical Proline-Catalyzed Intramolecular Aldol Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 1632. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>12</sup> Clemente, F. R.; Houk, K. N. Computational Evidence for the Enamine Mechanism of Intramolecular Aldol Reactions Catalyzed by Proline. *Angewandte Chemie, International Edition* **2004**, *43*, 5766. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>13</sup> Armstrong, A.; Dingwall, P. Em *Mechanistic Understanding of Proline Analogs and Related Protic Lewis Bases (n<sup>+</sup>→<sup>+</sup>π\*)*. Vedejs, E.; Denmark, S. E., eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2016, cap 6. [CrossRef]
- <sup>14</sup> Agami, C.; Levisalles, J.; Sevestre, H. Extension of the proline-catalyzed asymmetric annulation to diketones. A new case of kinetic resolution. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1984**, *7*, 418. [CrossRef]
- <sup>15</sup> Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. Kinetic and Stereochemical Evidence for the Involvement of Only One Proline Molecule in the Transition States of Proline-Catalyzed Intra- and Intermolecular Aldol Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 16. [CrossRef] [PubMed]

- <sup>16</sup> Hayashi, Y.; Matsuzawa, M.; Yamaguchi, J.; Yonehara, S.; Matsumoto, Y.; Shoji, M.; Hashizume, D.; Koshino, H. Large Nonlinear Effect Observed in the Enantiomeric Excess of Proline in Solution and That in the Solid State. *Angewandte Chemie, International Edition* **2006**, *45*, 4593. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>17</sup> Klusmann, M.; Iwamura, H.; Mathew, S. P.; Wells Jr., D. H.; Pandya, U.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. Thermodynamic control of asymmetric amplification in amino acid catalysis. *Nature* **2006**, *441*, 621. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>18</sup> Breslow, R.; Levine, M. S. Amplification of enantiomeric concentrations under credible prebiotic conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2006**, *103*, 12979. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>19</sup> Clemente, F. R.; Houk, K. N. Theoretical Studies of Stereoselectivities of Intramolecular Aldol Cyclizations Catalyzed by Amino Acids. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 11294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>20</sup> Pidathala, C.; Hoang, L.; Vignola, N.; List, B. Direct Catalytic Asymmetric *Enolexo* Aldolizations. *Angewandte Chemie, International Edition* **2003**, *42*, 2785. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>21</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 2395. [[CrossRef](#)]
- <sup>22</sup> List, B.; Turberg, M. The Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert Reaction. (2019). *Synfacts* **2019**, *15*, 0200. [[CrossRef](#)]
- <sup>23</sup> Jankowski, P.; Marczak, S.; Wicha, J. Methods for the construction of *trans*-hydrindane rings and their origins in steroid chemistry. Vitamin D total synthesis. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12071. [[CrossRef](#)]
- <sup>24</sup> Wiesner, K.; Tsai, T. Y. R. Some recent progress in the synthetic and medicinal chemistry of cardioactive steroid glycosides. *Pure and Applied Chemistry* **1986**, *58*, 799. [[CrossRef](#)]
- <sup>25</sup> Maltais, R.; Tremblay, M. R.; Ciobanu, L. C.; Poirier, D. Steroids and combinatorial chemistry. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2004**, *6*, 443. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>26</sup> Hirschmann, R. Medicinal Chemistry in the Golden Age of Biology: Lessons from Steroid and Peptide Research. *Angewandte Chemie, International Edition* **1991**, *30*, 1278. [[CrossRef](#)]
- <sup>27</sup> Hanson, J. R. Steroids: partial synthesis in medicinal chemistry. *Natural Product Reports* **2010**, *27*, 887. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>28</sup> Du, X.; Wang, J.-N.; Sun, J.; Wu, T.; Cao, X.-Q.; Liu, L.-Y.; Yang, Y.-K. Steroidal glycoalkaloids from *Solanum lyratum* inhibit the pro-angiogenic activity of A549-derived exosomes. *Fitoterapia* **2020**, *141*, 104481. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>29</sup> Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Stereocontrolled synthesis of *trans*-hydrindan steroidal intermediates. *Journal of Organic Chemistry* **1973**, *38*, 3239. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>30</sup> Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. Asymmetric aminocatalysis-Gold Rush in Organic Chemistry. *Angewandte Chemie, International Edition* **2008**, *47*, 6138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>31</sup> Panday, S. K. Advances in the chemistry of proline and its derivatives: an excellent amino acid with versatile applications in asymmetric synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1817. [[CrossRef](#)]
- <sup>32</sup> Nájera, C.; Sansano, J. M.; Gómez-Bengoá, E. Heterocycle-based bifunctional organocatalysts in asymmetric synthesis. *Pure and Applied Chemistry* **2016**, *88*, 561. [[CrossRef](#)]
- <sup>33</sup> Yamashita, Y.; Yasukawa, T.; Yoo, W.-J.; Kitano, T.; Kobayashi, S. Catalytic enantioselective aldol reactions. *Chemical Society Reviews* **2018**, *47*, 4388. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>34</sup> Hayashi, Y.; Koshino, S.; Ojima, K.; Kwon, E. Pot Economy in the Total Synthesis of Estradiol Methyl Ether by Using an Organocatalyst. *Angewandte Chemie, International Edition* **2017**, *56*, 11812. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>35</sup> Gotoh, H.; Okamura, D.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. Diphenylprolinol Silyl Ether as a Catalyst in an Asymmetric, Catalytic, and Direct Michael Reaction of Nitroethanol with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes. *Organic Letters* **2009**, *11*, 4056. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>36</sup> Sarett, L. H. Partial Synthesis of Pregnene-4-triol-17( $\beta$ ), 20( $\beta$ ), 21-dione-3,11 and Pregnene-4-diol-17( $\beta$ ), 21-trione-3,11,20 monoacetate. *Journal of Biological Chemistry* **1946**, *162*, 601. [[PubMed](#)]
- <sup>37</sup> Bourgeois, F.; Medlock, J. A.; Bonrath, W.; Sparr, C. Catalyst Repurposing Sequential Catalysis by Harnessing Regenerated Prolineamide Organocatalysts as Transfer Hydrogenation Ligands. *Organic Letters* **2020**, *22*, 110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>38</sup> Cho, H.; Kim, J.; Kim, J. H.; Song, Y.; Kim, S. Catalyst- and Base-Free Asymmetric Synthesis of Functionalized Prolines via One-Pot Cascade Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2020**, *362*, 2941. [[CrossRef](#)]
- <sup>39</sup> Firouzi-Haji, R.; Maleki, A. L-Proline-Functionalized  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  Nanoparticles as an Efficient Nanomagnetic Organocatalyst for Highly Stereoselective One-Pot Two-Step Tandem Synthesis of Substituted Cyclopropanes. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 853. [[CrossRef](#)]

- <sup>40</sup> Jiang, W.; Zhou, J.; Ma, A.-J.; Li, D.; Ma, Y.-Y.; Zhao, D.-G.; Hou, S.-H.; Lin, J.-B.; Zhang, S.-Y. A dienamine-mediated deconjugative addition/cyclization cascade of  $\gamma,\gamma$ -disubstituted enals with carboxylic acid-activated enones: a rapid access to highly functionalized  $\gamma$ -lactones. *Organic Chemistry Frontiers* **2020**, *7*, 571. [[CrossRef](#)]
- <sup>41</sup> Mohanta, R.; Bez, G. Augmentation of Enantioselectivity by Spatial Tuning of Aminocatalyst: Synthesis of 2-Alkyl/aryl-3-nitro-2*H*-chromenes by Tandem Oxa-Michael-Henry Reaction. *Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85*, 4627. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>42</sup> Putatunda, S.; Alegre-Requena, J. V.; Meazza, M.; Franc, M.; Rohal'ová, D.; Vemuri, P.; Císařová, I.; Herrera, R. P.; Rios, R.; Veselý, J. Proline bulky substituents consecutively act as steric hindrances and directing groups in a Michael/Conia-ene cascade reaction under synergistic catalysis. *Chemical Science* **2019**, *10*, 4107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>43</sup> Ramakrishna, I.; Reddy, M. K.; Baidya, M. Organocatalyzed Annulation Cascade toward Asymmetric Functionalization of Dibenzoxazepines and Dibenzothiazepines with Vicinal Tertiary Stereogenic Centers. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 8207. [[CrossRef](#)]
- <sup>44</sup> Tomer, S. O.; Soni, H. P. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@L-Proline/Pd nanocomposite for one-pot tandem catalytic synthesis of ( $\pm$ )-warfarin from benzyl alcohol: synergistic action of organocatalyst and transition metal catalyst. *Catalysis Science & Technology* **2019**, *9*, 6517. [[CrossRef](#)]
- <sup>45</sup> Zhao, R.; Liao, Y.; Yan, T.; Cai, M. Practical one-pot synthesis of 5-alkynyl-1,2,3-triazoles via heterogeneous copper(I)-catalyzed tandem three-component click/alkynylation reaction. *Applied Organometallic Chemistry* **2020**, *34*, e5319. [[CrossRef](#)]