



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

SÍNTESIS DE ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES Y SU
APLICACIÓN EN REACCIONES MODELO

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.I. VICTOR HUGO PINO RAMOS



TUTOR: Dra. Virginia Maricela Mastranzo Corona

AÑO: 2013

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-1 del instituto de química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección de la Dra. Virginia Maricela Mastranzo Corona, con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), a través de una beca de Maestría (N° de registro 409755).

Agradecimientos

Al programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el apoyo económico recibido a través de una beca de Maestría (N° de registro 409755).

A la Dra. Virginia Maricela Mastranzo Corona por permitirme trabajar bajo su asesoría a lo largo del presente trabajo.

A los doctores Benjamín Ortiz Mendoza, Rubén Sánchez Obregón, por todas sus enseñanzas y al doctor Francisco Yuste López, así como a mis compañeros del laboratorio 2-1.

A la Q. María de los Ángeles Peña y a la M. en C. Elizabeth Huerta S. por su disponibilidad y apoyo para la obtención de los análisis de RMN, así como también al Dr. Francisco Javier Pérez Flores y al I.Q. Luis Velasco Ibarra, por el apoyo brindado en la obtención de los análisis de espectrometría de masas. A la Doctora Gabriela Huelgas Saavedra por la ayuda brindada en los análisis de HPLC.

A los sinodales, Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel, Dr. Marcos Hernández Rodríguez, Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Dra. Susana Porcel García y Dra. Gabriela Huelgas Saavedra, por enriquecer este trabajo con sus valiosas correcciones.

DEDICATORIAS

Gracias a Dios por darme la oportunidad de cumplir esta meta.

A mis padres, Felipe de Jesús Pino Reyes y Socorro Ramos Flores y a todos mis hermanos por su apoyo, consejos, cariño y comprensión, nada sería de mí sin ustedes.

A todos mis amigos que han alegrado tantos días de mi vida.

ÍNDICE

| | Pág. |
|---|------|
| 1. INTRODUCCIÓN | |
| 1.1 Síntesis asimétrica | 1 |
| 1.2 Organocatálisis | 4 |
| 1.3 Modos de activación | 6 |
| 1.4 Clasificación | 7 |
| 1.5 Enlaces puente de hidrógeno | 8 |
| 1.6 Bifuncionalidad | 9 |
| 1.7 Escuaramidas | 11 |
| 1.8 Alquilación enantioselectiva tipo Friedel-Crafts | 14 |
| 1.9 Adición de Michael enantioselectiva de cetonas a <i>trans</i> - β -nitro estirenos | 16 |
| 2. HIPÓTESIS | 18 |
| 3. OBJETIVOS | 19 |
| 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS | 20 |
| 4.1 Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-feniletíl]-ciclohexano-1,2-diamina (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 5 | 20 |
| 4.2 Síntesis del (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>trans</i> -2-aminociclohexanol, 7 | 21 |
| 4.3 Síntesis de los organocatalizadores (<i>S</i> , <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 12 y (<i>S</i> , <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 13 a partir de la (<i>S</i> , <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 5 | 23 |
| 4.4 Síntesis de organocatalizadores con el (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>) (-)-1-amino-2- indanol, (<i>R</i> , <i>R</i>)- 14 y (<i>R</i> , <i>R</i>)- 15 | 24 |
| 4.5 Síntesis de organocatalizadores con el (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 2-aminociclohexanol, (<i>R</i> , <i>R</i>)- 16 y (<i>R</i> , <i>R</i>)- 17 | 25 |
| 4.6 Sintesis de organocatalizadores con el aminociclohexanol (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 10 , (<i>S</i> , <i>S</i>)- 18 y (<i>S</i> , <i>S</i>)- 19 | 26 |
| 4.7 Organocatalizadores bifuncionales empleados en reacciones modelo | 27 |
| 4.7.1 Evaluación de la actividad catalítica de las diferentes escuaramidas en la reacción de alquilación de Friedel-Crafts en índoles 20 | 28 |

| | |
|--|----|
| 4.7.2 Evaluación de la actividad catalítica de los organocatalizadores en la reacción de adición de Michael 21 | 31 |
| 5. CONCLUSIONES | 35 |
| 6. PARTE EXPERIMENTAL | 36 |
| 6.1 Métodos generales | 36 |
| 6.2 Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-feniletil]-ciclohexano-1,2-diamina | 37 |
| 6.2.1 Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) y (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-feniletil]-amino-ciclohexanoles, 2a,b | 37 |
| 6.2.2 Síntesis de <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-feniletil]-ciclohexanaziridina, (<i>S</i>)- 3 | 37 |
| 6.2.3 Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-azido- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-feniletil]-ciclohexanamina, 4a,b | 37 |
| 6.2.4 Síntesis de (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-feniletil]-ciclohexano-1,2-diamina, 5 | 38 |
| 6.3 Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminociclohexanol | 38 |
| 6.3.1 Preparación de (+/-)- <i>trans</i> -2-azidociclohexanol, 6 | 38 |
| 6.3.2 Preparación de (+/-)- <i>trans</i> -2-aminociclohexanol 7 | 39 |
| 6.3.3 Preparación de <i>N</i> -pivaloil-prolina (<i>S</i>)- 8 | 39 |
| 6.3.4 Formación de la sal diastereomérica (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> , <i>S</i>)- 9 | 40 |
| 6.3.5 Obtención de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-amino-ciclohexanol por hidrólisis de la sal diastereomérica (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)- 10 | 40 |
| 6.4 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamino]-4-metoxiciclobut-3-en-1,2-diona 11a | 40 |
| 6.4.1 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-feniletilamino]-4-metoxi-ciclobut-3-en-1,2-diona 11b | 41 |
| 6.5 Síntesis de 3-[3,5-bis(trifluorometil)-bencilamino]-4-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-1-feniletilamino]-ciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona 12 | 41 |
| 6.5.1 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-fenilamino]-4-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-1-feniletilamino]-ciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona 13 | 42 |
| 6.6 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamino]-4-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-hidroxi-[2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il-amino]-ciclobut-3-en-1,2-diona, 14 | 42 |

| | |
|---|----|
| 6.6.1 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-fenilamino]-4-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-hidroxi-[2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-il-amino]-ciclobut-3-en-1,2-diona, 15 | 42 |
| 6.7 Síntesis de 3-(3,5-bis-(trifluorometil)-fenilamino)-4-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2 hidroxi-ciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona, 16 | 43 |
| 6.7.1 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamino]-4-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hidroxi-ciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona, 17 | 43 |
| 6.7.2 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamino]-4-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroxi-ciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona 18 | 44 |
| 6.7.3 Síntesis de 3-[3,5-bis(trifluorometil)-fenilamino]-4-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-hidroxi-ciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona 19 | 44 |
| 6.8 Reacción de alquilación tipo Friedel-Crafts | 45 |
| 6.9 Reacción de adición Michael del compuesto 1,3-dicarbonílico a la nitroolefina. | 45 |
| 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 46 |
| ANEXOS | 48 |

Índice de figuras

| | Pág. |
|---|------|
| Figura 1. Métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros. | 2 |
| Figura 2. Los tres pilares de la catálisis asimétrica. | 4 |
| Figura 3. Estrategias organocatalíticas representativas. | 7 |
| Figura 4. Similitudes entre catálisis con ácidos de Lewis y organocatalizadores por enlace puente de hidrógeno. | 8 |
| Figura 5. Diaril ureas de Etter. | 10 |
| Figura 6. Ejemplos pioneros de activación bidentada. | 10 |
| Figura 7. Principales diferencias entre ureas/ tioureas y escuaramidas como unidades de reconocimiento en receptores y catalizadores. | 11 |
| Figura 8. Dualidad ditópica. | 12 |
| Figura 9. Enlaces de hidrógeno de las escuaramidas. | 12 |
| Figura 10. Disposición de los enlaces de hidrógeno en tioureas y escuaramidas. | 13 |
| Figura 11. Modelo propuesto para la alquilación de Friedel-Crafts. | 15 |
| Figura 12. Activación dual y concepto de organocatalizador bifuncional. | 17 |
| Figura 13. Activación de ambos sustratos con una escuaramida como catalizador. | 18 |
| Figura 14. Organocatalizadores sintetizados. | 27 |

Índice de esquemas

| | Pág. |
|--|------|
| Esquema 1. Comparación de las formas zwitteriónicas de la urea/tiourea y el esqueleto de la escuaramida. | 13 |
| Esquema 2. Alquilación de Friedel-Crafts de índoles con nitroolefinas por una tiourea bifuncional. | 15 |
| Esquema 3. Apertura del ciclohexeno con (S)-feniletil amina. | 20 |
| Esquema 4. Ciclación intramolecular de 2a y 2b . | 20 |
| Esquema 5. Apertura de la aziridina (S)- 3 y reducción de la azida 4b . | 21 |
| Esquema 6. Reacción del óxido de ciclohexeno con azida de sodio. | 21 |
| Esquema 7. Hidrogenólisis compuestos 6a y 6b . | 22 |
| Esquema 8. Síntesis del compuesto (S)- 8 . | 22 |
| Esquema 9. Resolución de la mezcla racémica de 2-aminociclohexanol. | 23 |
| Esquema 10. Preparación de los compuestos 11a y 11b . | 23 |
| Esquema 11. Síntesis de los organocatalizadores 12 y 13 . | 24 |
| Esquema 12. Síntesis de los organocatalizadores 14 y 15 . | 25 |
| Esquema 13. Síntesis de los organocatalizadores 16 y 17 . | 26 |
| Esquema 14. Síntesis de los organocatalizadores 18 y 19 . | 26 |
| Esquema 15. Reacción de alquilación tipo Friedel-Crafts con 2-metil indol | 28 |
| Esquema 16. Reacción de Michael de la 2,4 pentadiona. | 31 |
| Esquema 17. Preparación de los compuestos 11a y 11b . | 41 |

Índice de tablas

| | Pág. |
|--|------|
| Tabla 1. Resultados obtenidos con el catalizador (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1´ <i>S</i>)- 12 y (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1´ <i>S</i>)- 13 . | 29 |
| Tabla 2. Resultados obtenidos en la reacción de alquilación con (<i>R,R</i>)- 14 y (<i>R,R</i>)- 15 . | 29 |
| Tabla 3. Resultados obtenidos con los organocatalizadores (<i>R,R</i>)- 16 y (<i>R,R</i>)- 17 . | 30 |
| Tabla 4. Resultados obtenidos con los catalizadores (<i>S,S</i> ,1´ <i>S</i>)- 12 y (<i>S,S</i> ,1´ <i>S</i>)- 13 | 32 |
| Tabla 5. Enantioselectividades obtenidas de los organocatalizadores 14 y 15 . | 33 |
| Tabla 6. Resultados obtenidos con los organocatalizadores 16-19 . | 34 |

Lista de abreviaturas

| Abreviatura | Significado |
|-----------------------------------|---|
| % | Porcentaje |
| °C | Grado centígrado |
| α | Alfa |
| $[\alpha]_D$ | Rotación óptica |
| δ | Desplazamiento químico |
| AcOEt | Acetato de etilo |
| β | Beta |
| c | Concentración |
| C | Carbono |
| ^{13}C | Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13 |
| C-C | Enlace Carbono-Carbono |
| Cat. | Catalizador |
| CDCl_3 | Cloroformo deuterado |
| CH_2Cl_2 | Diclorometano |
| CHCl_3 | Cloroformo |
| CH_3CN | Acetonitrilo |
| $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ | Cloruro de metansulfonilo |
| d | Doblete |
| dt | Doble de tripletes |
| dd | Doble de dobletes |
| DMSO | Dimetil sulfóxido |
| $\text{DMSO-}d_6$ | Dimetil sulfóxido hexadeuterado |
| e.e. | Exceso enantiomérico |
| EM | Espectrometría de masas |
| Et_2O | Éter etílico |
| Et_3N | Trietilamina |
| H | Hidrógeno |
| Hex | Hexano |
| HPLC | Cromatografía de líquidos de alta resolución. |
| Hz | Hertz |
| <i>i</i> PrOH | Isopropanol |
| <i>J</i> | Constante de acoplamiento |
| LiClO_4 | Perclorato de litio |
| M^+ | Ión molecular |
| m | multiplete |
| MeOH | Metanol |
| mg | Miligramo |
| MHz | Megahertz |
| mL | Mililitro |
| mm de Hg | Milímetros de mercurio |
| mmol | Milimol |
| nm | Nanómetro |
| m/z | Relación masa-carga |
| Na_2SO_4 | Sulfato de sodio anhidro |
| NaOH | Hidróxido de sodio |

| | |
|--------------------|------------------------------|
| NH ₄ Cl | Cloruro de amonio |
| NH ₄ OH | Hidróxido de amonio |
| OH | Hidroxilo |
| Pd/C | Paladio sobre carbón |
| P.f. | Punto de fusión |
| pH | Potencial de hidrógeno |
| pKa | Constante de ionización |
| ppm | Partes por millón |
| r.e | Relación enantiomérica |
| Rdto. | Rendimiento |
| r.d | Relación diastereomérica |
| Temp. | Temperatura |
| TFA | Acido trifluoro acético |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TEABr | Bromuro de trietil amonio |
| t | Tiempo de retención |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |

INTRODUCCIÓN

La quiralidad es una característica universal presente en varios niveles de la materia. A nivel molecular, esta propiedad, entendida como la no superponibilidad entre una entidad química y su imagen especular, juega un papel importante en la ciencia, la vida y la tecnología.¹ Los seres vivos están compuestos por moléculas quirales como los aminoácidos, los ácidos nucleicos o los hidratos de carbono, y las funciones biológicas dependen de la correcta configuración de estos compuestos y por lo tanto, el curso de la vida se basa en el reconocimiento preciso de estas moléculas. Tanto en el mundo vegetal, como en nuestro organismo vivo, generalmente hay enzimas que se especializan en obtener un compuesto quiral ya sea aminoácido u otro compuesto vital, de forma enantioespecífica.

Es destacable el hecho de que los principios activos quirales que se extraen de fuentes naturales suelen contener una única forma enantiomérica, y que frecuentemente las propiedades biológicas de ambas formas enantioméricas son muy diferentes.² En contraposición, los procesos de síntesis convencionales desarrollados por los químicos suelen conducir a mezclas racémicas.

1.1 Síntesis asimétrica

Desde finales del siglo XIX, la síntesis de moléculas quirales de forma estereoselectiva ha constituido un enorme reto sintético, al que los químicos orgánicos han sabido enfrentar con gran ingenio y brillantez.

De manera general se pueden considerar tres estrategias básicas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, como son: a) la resolución de racematos, b) la utilización de moléculas de origen natural ópticamente activas (“Acervo chiral”) y c) la síntesis asimétrica.³

La **resolución de mezclas racémicas**, aunque es el método más clásico, constituye uno de los más atractivos a nivel industrial por su simplicidad

operativa. El procedimiento consiste en la reacción de un compuesto quiral en su forma racémica con un agente de resolución para dar dos diastereómeros separables, que se tratan después de forma independiente liberando los dos enantiómeros con un rendimiento máximo del 50 % de cada uno de ellos.⁴

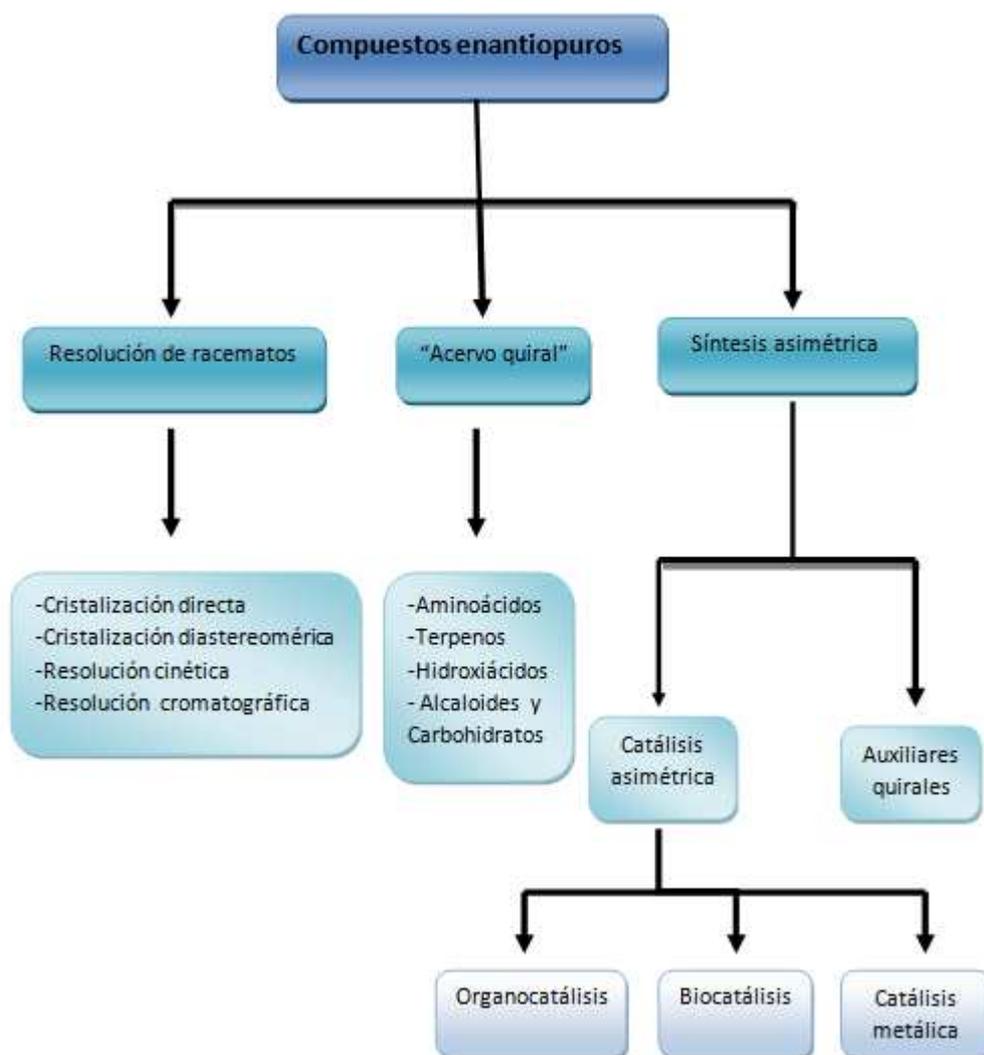


Figura 1 Métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

La segunda alternativa hace uso de **sustratos de partida quirales** ópticamente puros y obtenidos de fuentes naturales, sobre los que se llevan a cabo transformaciones de grupos funcionales presentes en la molécula hasta llegar al compuesto deseado. Dichas transformaciones deben tener lugar sin pérdida de la integridad configuracional de ninguna de las unidades esterogénicas iniciales. En 1983 Hanessian introdujo el término “quiron” para

denominar estas moléculas naturales utilizadas como molde quiral, entre las cuales destacan los aminoácidos, aminoalcoholes, hidroxiaácidos, alcaloides, terpenos y azúcares entre otros.

Otro procedimiento para la obtención de compuestos enantioméricamente puros es la **síntesis asimétrica**, que se puede definir como la obtención estereoselectiva de compuestos quirales a partir de compuestos no quirales.⁵

La información quiral necesaria puede proceder ya sea de auxiliares quirales, de *enzimas*, o de catalizadores quirales no enzimáticos. El empleo de **auxiliares quirales** implica la unión covalente del sustrato al auxiliar ópticamente puro. La misión del auxiliar radica en controlar la estereoselectividad de las reacciones aplicadas dando lugar a distinta cantidad de diastereoisómeros, los cuales mediante métodos convencionales se pueden enriquecer a compuestos diastereoméricamente puros.⁶

Dentro de la síntesis asimétrica, la catálisis asimétrica es de particular interés. En este caso, el curso estereoquímico de la reacción es controlado por un catalizador. El modo en que estos catalizadores inducen quiralidad es semejante al de las enzimas, ya que el catalizador interacciona de forma reversible con el sustrato formando una especie de “bolsillo quiral” en el estado de transición (al igual que las enzimas), favoreciendo así la formación de un enantiómero frente a otro.⁷

Las dos áreas fundamentales dentro de la catálisis asimétrica son la catálisis de complejos metal-ligante orgánico quiral y la organocatálisis.⁸

1.2 Organocatálisis

En la década de los 90's los químicos Sorensen y Nicolaou definieron la catálisis asimétrica en su libro *Classics in total synthesis* de la siguiente manera: en una reacción catalítica asimétrica se emplea una pequeña cantidad de un catalizador enantioméricamente puro, ya sea de una enzima o de un complejo metálico, sintético y soluble, para producir una gran cantidad de

compuesto ópticamente activo a partir de un precursor que puede ser quiral o no.⁹

Hoy en día esa definición no estaría completa, ya que el espectacular avance de los nuevos métodos organocatalíticos ha convertido esta área en una herramienta muy útil para la construcción de estructuras moleculares quirales complejas; de hecho, en el año 2007 el químico alemán List incluyó la organocatálisis como uno de los tres pilares para la catálisis asimétrica junto a la biocatálisis y a la catálisis con metales de transición.¹⁰ Figura 2



Figura 2. Los tres pilares de la catálisis asimétrica.

La organocatálisis se define como la aceleración de una reacción orgánica provocada por moléculas quirales, también orgánicas, de pequeño tamaño que no contienen elementos metálicos en su estructura.¹¹ Este es un novedoso campo dentro de la química orgánica que ha tenido un espectacular desarrollo durante la última década, lográndose impresionantes avances que han convertido a la organocatálisis asimétrica, en una herramienta realmente competitiva dentro de la síntesis orgánica y además en una alternativa

complementaria a los procedimientos más clásicos de catálisis mediada por metales.¹²

Los complejos metálicos presentan algunas ventajas con respecto a los organocatalizadores, como por ejemplo, una mayor diversidad estructural y molecular, un amplio rango de patrones de reactividad que pueden ser fácilmente modificados. Se pueden emplear en cantidades catalíticas inferiores al 1 % con una elevada eficiencia. Sin embargo, los catalizadores metálicos también presentan inconvenientes como precio elevado, disponibilidad, toxicidad, contaminación, tratamiento especial de los residuos de las reacciones, posible inhibición del catalizador y/o contaminación del producto final.¹³

Por otra parte, en el caso de las reacciones llevadas a cabo por medio de la organocatálisis, podemos encontrar, en general, ventajas prácticas notables, tales como:

- No es necesario el uso de atmósfera inerte ni de disolventes anhidros.
- Las moléculas orgánicas que se emplean como organocatalizadores son menos costosas que los análogos metálicos y más estables que las enzimas y otros catalizadores bioorgánicos.
- Estas moléculas pueden ser inmovilizadas sobre un soporte sólido y reutilizadas más fácilmente que los análogos organometálicos /bioorgánicos.

Una consecuencia evidente de esta simplicidad operacional, unida a los menores costos y la facilidad de reciclado, ha sido el desarrollo de aplicaciones a nivel industrial. Otro aspecto esencial lo constituye el hecho de que los métodos organocatalíticos resultan especialmente atractivos desde el punto de vista medioambiental, debido a la ausencia de metales o en la preparación de compuestos que no toleran la contaminación metálica, como es el caso de los fármacos.¹³

1.3 Modos de activación

Uno de los aspectos cruciales en el éxito que ha experimentado la organocatálisis durante esta última década, ha sido la identificación de ciertos modos generales de activación del sustrato por el catalizador, lo que ayuda a proponer nuevos patrones de reactividad y modelos satisfactorios que explican la estereoinducción o transferencia de la quiralidad.

Desde un punto de vista mecanístico, las interacciones entre el catalizador y el sustrato en reacciones organocatalíticas asimétricas son algo diferente, comparado con la de los procesos catalizados por metales.¹⁴ Los organocatalizadores proporcionan un entorno quiral en la activación del nucleófilo o del electrófilo o de ambos a la vez a través de interacciones que pueden ser débiles, como ocurre en el caso del enlace de hidrógeno y par iónico, o pueden ser más fuertes con la formación de un enlace covalente, como es el caso de activación vía enamina e ión iminio, entre otros.

A pesar de que los químicos orgánicos abordan con ingenio el diseño y desarrollo de nuevos catalizadores, el hecho es que hoy en día el nivel de conocimiento sobre los detalles mecanísticos de muchas reacciones organocatalíticas es aún escaso, por lo que a veces el diseño óptimo del catalizador se convierte en un proceso arduo, especialmente en aquellos casos en los que es necesario controlar no sólo la configuración absoluta del producto mayoritario (enantiocontrol) sino también la relativa (diastereocontrol).

El número de reacciones organocatalíticas que han sido desarrolladas hasta la fecha es considerable, por lo que se hace conveniente establecer una clasificación que nos aporte una perspectiva general y racional de las mismas.

1.4 Clasificación

Un problema con el que nos encontramos al tratar de clasificar los procesos organocatalíticos y/o los organocatalizadores, es que no es fácil establecer

criterios de clasificación rigurosos a aplicar en un área en constante evolución y con mecanismos de reacción aún no bien detallados. Otras veces, un mismo catalizador puede verse involucrado en más de un tipo de activación (catalizadores ambi y/o bifuncionales).¹⁵

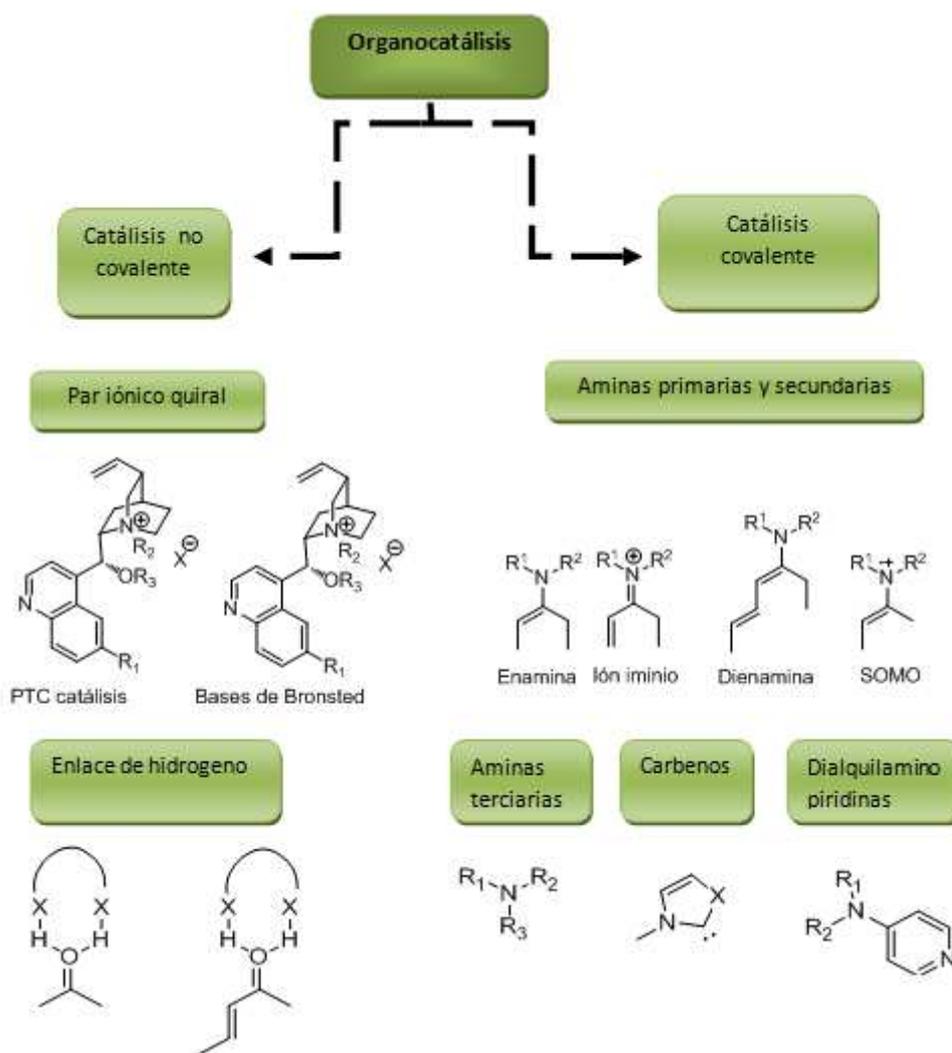


Figura 3. Estrategias organocatalíticas representativas.

A pesar de ello, un criterio de clasificación adecuado puede ser el basado en el modo de activación del sustrato de reacción por el catalizador. En términos generales, podemos establecer dos grandes categorías: procesos organocatalíticos donde el catalizador y el sustrato interaccionan exclusivamente a través de enlaces no covalentes, y aquéllos donde la interacción entre sustrato y catalizador ocurre a través de enlaces covalentes.

1.5 Enlaces puente de hidrógeno

Un enlace de hidrógeno individual es relativamente débil, no obstante, colectivamente puede tener una gran fuerza. Además del papel crucial que juegan en las propiedades del agua, los enlaces de hidrógeno son esenciales para mantener la forma y función de muchos sistemas biológicos. También son importantes en las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas y en el ciclo catalítico de algunas enzimas.

Sin embargo, se puede decir que la situación ha cambiado en los últimos años y muchos grupos de investigación han centrado sus esfuerzos en el desarrollo de catalizadores quirales que interaccionan con los sustratos mediante enlaces de hidrógeno. Estos pueden actuar como catalizadores tipo “ácidos de Lewis” o de Brønsted en reacciones orgánicas enantioselectivas. Como consecuencia, se ha dado a conocer un gran número de procesos que requieren de uno o varios enlaces de hidrógeno para ser llevados a cabo.

Aunque los enlaces de hidrógeno representan una contribución energética de tan sólo 1-6 kcal /mol de las interacciones, influyen en la obtención de una conformación preferente mediante la formación de una estructura tridimensional rígida.¹⁶ De esta manera contribuyen a la afinidad y selectividad en el reconocimiento molecular, también juegan un papel importante en la estabilización de los intermediarios de reacción, modulando la reactividad de estos, de modo similar a la catálisis metálica. Figura 4

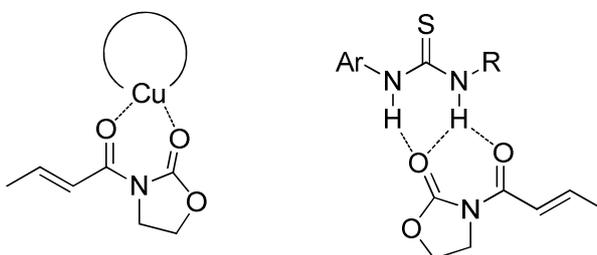


Figura 4. Similitudes entre catálisis con ácidos de Lewis y organocatalizadores por enlaces puente de hidrógeno.

1.6 Bifuncionalidad

Un hecho significativo en la catálisis asimétrica tuvo lugar en el año 1997, cuando Shibasaki y colaboradores describieron una reacción aldólica promovida por los primeros catalizadores metálicos bifuncionales imitando a las aldolasas de tipo II.

Basándose en este concepto, Shibasaki ha desarrollado diversos sistemas catalíticos que se caracterizan por poseer dos o más centros de coordinación de carácter ácido y básico, lo que hace posible que tanto el componente nucleófilo como el electrófilo se coordinen al catalizador en el estado de transición. Esto permite una activación más eficaz así como una mejor transferencia de quiralidad, pudiéndose llevar a cabo transformaciones químicas que no hubieran sido posibles usando tan sólo catalizadores ácidos o básicos.¹⁷

Por su parte, Etter y colaboradores descubrieron que las diaril ureas con sustituyentes electroattractores, cocrystalizaban con una amplia variedad de especies aceptores de protones. Este hecho inspiró el uso de las ureas/tioureas como catalizadores.¹⁸ Figura 5.

Los catalizadores bifuncionales generalmente exhiben un incremento en la actividad catalítica y altos niveles de estereodiferenciación bajo condiciones templadas, atrayendo la atención para ser la nueva generación de organocatalizadores con aplicaciones prácticas.

Los enlaces dobles de hidrógeno pueden llegar a ser una herramienta poderosa para la activación de grupos carbonilo y compuestos relacionados, a través de interacciones débiles de enlaces de hidrógeno, existen varias estructuras moleculares que han demostrado ser efectivos donadores bidentados de hidrógeno. El concepto original de esta activación bidentada fue propuesta por Hine y colaboradores en 1984, quienes cristalizaron el 1,8 bifenile-diol con la 2,6-dimetil-4H-piran-4-ona, estableciendo la coordinación¹⁶ que se muestra en la Figura 6.

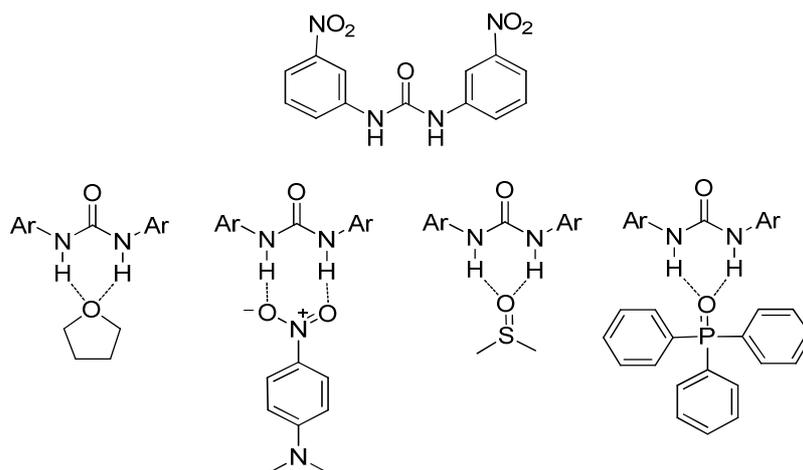


Figura 5. Diaril ureas de Etter.

Posteriormente, el grupo de Kelly sugirió el mismo tipo de activación en la reacción de Diels-Alder de la acroleína, catalizada por el 4,5-dinitro-2,7-dipropilbifenil-1,8-diol (Figura 6), también Jørgensen propuso una activación bidentada del sustrato por dos moléculas de agua para explicar la aceleración que se producía tanto en la reacción de Diels-Alder como en el reordenamiento de Claisen, en presencia de moléculas de agua que interaccionan con el grupo carbonilo, esto conlleva a una estabilización preferente de los estados de transición, donde las interacciones del carbonilo con los hidrógenos del agua no es por efecto cooperativo sino como hidrógeno explícito con un significativo efecto disolvente.¹⁹ Figura 6

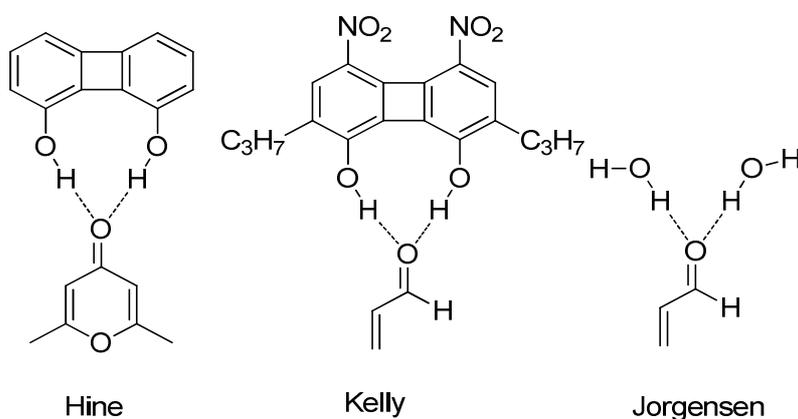
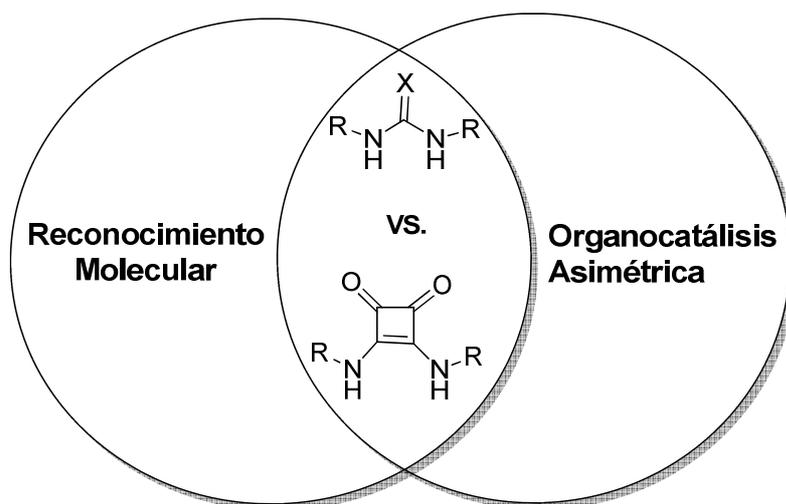


Figura 6. Ejemplos pioneros de activación bidentada.

1.7 Escuaramidas

La actividad de las escuaramidas fue prevista a través de la actividad bifuncional de las ureas y las tioureas, las cuales presentan características muy semejantes a la de las escuaramidas. Las escuaramidas tienen la habilidad de interactuar con especies cargadas negativamente tales como carboxilatos y nitratos, formando fuertes asociaciones en disolventes polares. Sin embargo, comparado con sus análogos más cercanos (tioureas, ureas) los cuales son reconocidos por estas características, las escuaramidas difieren significativamente en cinco aspectos y son: dualidad, rigidez, espacio de enlace H, ángulo del enlace de H y su pKa; estos cinco aspectos pueden ofrecer complementariedad o superioridad en reactividad y estereoinducción comparado con sus análogos (tioureas) Figura 7.



1. Dualidad de enlace
2. Espacio entre los hidrógenos
3. pKa
4. Rigidez en la conformación
5. Angulo de enlace de hidrógeno

Figura 7. Principales diferencias entre ureas/ tioureas y escuaramidas como unidades de reconocimiento en receptores y catalizadores.

Además, las escuaramidas han demostrado gran capacidad como organocatalizadores bifuncionales para un número importante de reacciones orgánicas enantioselectivas. La principal diferencia entre las escuaramidas y sus contrapartes (ureas y tioureas) está en la dualidad iónica y en el enlace de

hidrógeno. Mientras que las ureas y tioureas muestran excelentes afinidades aniónicas, su habilidad para reconocer cationes es mucho más limitada; sin embargo, la funcionalidad de las escuaramidas muestra dualidad aniónica y catiónica participando rápidamente en la formación de enlaces ditópicos (figura 8). El incremento del reconocimiento catiónico es explicado teóricamente por el “incremento del carácter aromático” en el acomplejamiento del anillo de cuatro miembros.²⁰

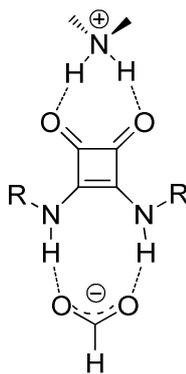


Figura 8. Dualidad ditópica.

Paralelo al enlace ditópico, las escuaramidas contienen dos grupos (N-H) que son buenos donadores de hidrógeno y dos grupos aceptores (C=O), también son más “bifuncionales” en sus puentes de hidrógeno. Para ser más específico, estos tienen tres posibles patrones de enlace a través de los hidrógenos como se muestra en la figura 9. Además, la formación de especies diméricas en procesos de auto-asociación es también una posibilidad debido a que tiene características ambivalentes de enlaces de hidrógeno.

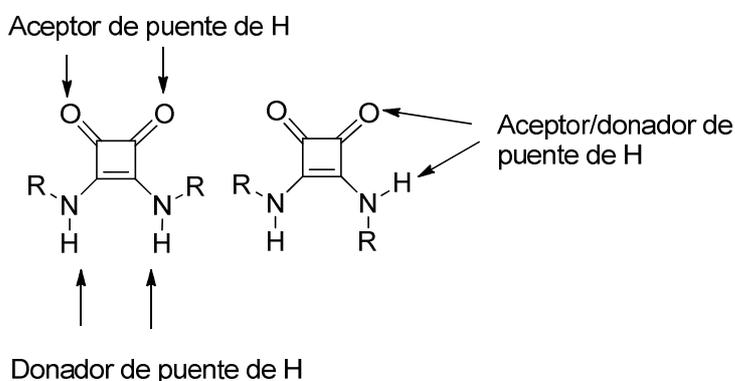
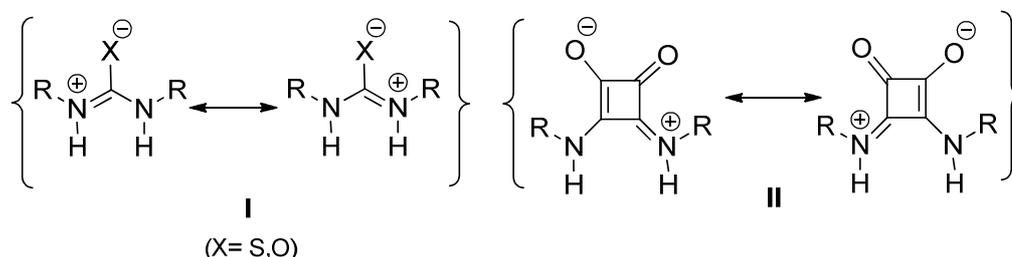


Figura 9. Enlaces de hidrógeno de las escuaramidas.

Ambas funcionalidades tienen la posibilidad de deslocalizar el par electrónico libre del nitrógeno a través del doble enlace carbono-oxígeno, con lo cual la rotación del enlace C-N es restringida (esquema 1: comparación de I y II).



Esquema 1. Comparación de las formas zwitteriónicas de la urea/tiourea y el esqueleto de la escuaramida.

Sin embargo, sólo en el caso de las escuaramidas puede ocurrir aún más la deslocalización a través del sistema parcialmente aromático de la ciclobutadiona (estructura de resonancia con las dos cargas parcialmente positivas en el anillo; $n=0$ de acuerdo con la regla de Hückel). Consecuentemente, podrían surgir más restricciones conformacionales en la estructura de la escuaramida ya que los grupos carbonilo y los grupos amino hacen que sea coplanar.²⁰

Otra diferencia significativa entre las tioureas y las escuaramidas, es la distancia relativa entre los dos grupos N-H. Los grupos de Takemoto y Rawal han calculado las distancias de los derivados *N,N* dimetilados de estos compuestos y son aproximadamente 2.13 Å y 2.72 Å respectivamente. Además, la estructura “geométrica cuadrada” del anillo de la ciclobutandiona también induce a una orientación convergente de los grupos N-H, diferenciándose por aproximadamente 0.6 Å.²¹ Figura 10

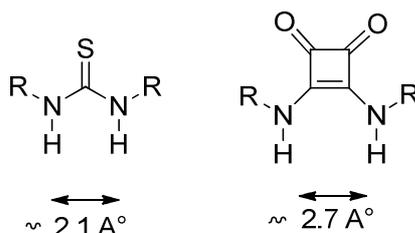


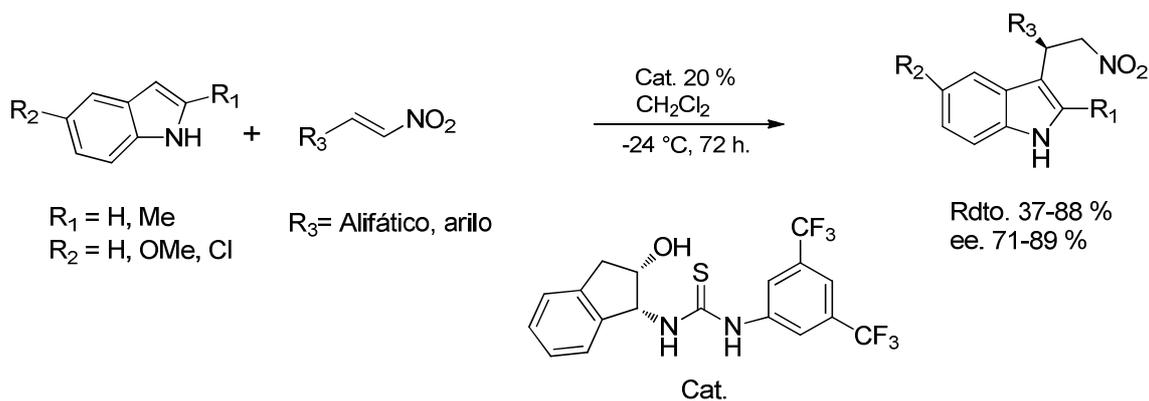
Figura 10. Disposición de los enlaces de hidrógeno en tioureas y escuaramidas.

El primer ejemplo de la incursión de una escuaramida en la síntesis asimétrica fue reportado por Xie *et al.* en 2005.²⁰ Sin embargo, a pesar de la extensa aplicación de las escuaramidas (quirales) en el reconocimiento molecular, no fue sino hasta el 2008 cuando Rawal reportó los primeros ejemplos de organocatalizadores bifuncionales de escuaramidas en la adición de compuestos dicarbonílicos a nitroalquenos.

1.8 Alquilación enantioselectiva tipo Friedel-Crafts

La adición de sustratos aromáticos a alquenos deficientes electrónicamente, el cual puede ser considerado como una alquilación de tipo Friedel-Crafts, la cual es una reacción muy importante en la química orgánica sintética para la formación de nuevos enlaces C-C.²² Versiones enantioselectivas de esta transformación fundamental se han reportado, en los cuales se hace uso de catalizadores con complejos metálicos quirales o un catalizador con imidazolidinona. Ambos catalizadores son capaces de activar compuestos carbonílicos α , β -insaturados, a través de la interacción de un ácido de Lewis/base de Lewis con el carbonilo en el primer caso, o a través de la formación de un ión iminio para el segundo caso.²³

Ricci y colaboradores dieron a conocer el primer ejemplo organocatalítico de la reacción de adición de indol a un nitroalqueno, que puede considerarse una reacción de alquilación de Friedel-Crafts¹⁶. Los autores desarrollaron la reacción, primero con la tiourea obteniendo muy buenos resultados y posteriormente sintetizaron una nueva tiourea quiral para llevar a cabo la versión asimétrica del proceso. Esquema 2



Esquema 2. Alquilación de Friedel-Crafts de índoles con nitroolefinas por una tiourea bifuncional.

Los autores obtuvieron buenos rendimientos y buenos excesos enantioméricos con nitro olefinas aromáticas, heteroaromáticas y alifáticas. La presencia del NH en el indol y del OH en el organocatalizador resultó ser esencial para la alta selectividad enantiofacial observada, ya que cuando se utilizó el *N*-metilindol como nucleófilo en lugar de indol o cuando se utilizaron organocatalizadores sin el grupo hidroxilo, tanto las conversiones como las enantioselectividades disminuyeron de forma significativa. Este hecho los llevó a concluir que existía una interacción por medio de un enlace puente de hidrógeno entre el grupo OH del organocatalizador y el NH del indol, que resultaba ser primordial para la reacción y con lo cual se favorece la formación de un estado de transición más estable, además de la activación del nitroalqueno a través de las interacciones puente de hidrógeno por parte de la tiourea, tal y como se muestra en la Figura 11.

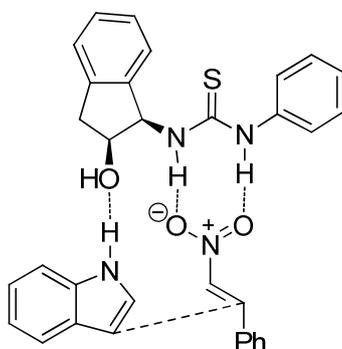


Figura 11. Modelo propuesto para la alquilación de Friedel-Crafts.

1.9 Adición de Michael enantioselectiva de cetonas a *trans*- β -nitroestirenos

La formación de enlaces C-C por adición conjugada de nucleófilos a la posición β de compuestos carbonílicos α , β -insaturados (reacción de Michael) se usa con frecuencia en síntesis orgánica. En una reacción de tipo Michael se pueden crear nuevos centros estereogénicos y debido a esto, en los últimos años ha recibido un gran interés el desarrollo de una versión catalítica y asimétrica de este proceso, empleando tanto catalizadores organometálicos como pequeñas moléculas orgánicas (organocatalizadores).

Los nucleófilos carbonados que contienen metilenos activos se han aplicado ampliamente en la adición de Michael directa, mientras que los compuestos carbonílicos sencillos se han tenido que convertir generalmente en especies más reactivas como éteres de enol y enaminas antes de su uso (adición de Michael indirecta). La catálisis directa en la adición de Michael con compuestos carbonílicos como donadores es más deseable ya que evita el uso de reactivos adicionales, residuos y tiempos de trabajo prolongados.

En este sentido, Takemoto y colaboradores, desarrollaron la primera adición de malonatos a nitroalquenos de forma organocatalítica y enantioselectiva empleando para ello una tiourea quiral, obteniendo buenos rendimientos y altos excesos enantioméricos¹⁶. Con esta tiourea, el grupo de Takemoto introdujo el concepto de catalizador bifuncional, es decir, la tiourea activaría a la nitroolefina y, de forma simultánea, la base terciaria al nucleófilo. De este modo, es posible controlar estereoselectivamente la aproximación de ambos sustratos en el espacio.

El estudio por difracción de rayos X de la estructura del catalizador, muestra que la tiourea y el grupo amino se encuentran orientados en la misma dirección, por lo que es posible la aproximación del nucleófilo y la nitroolefina por la misma cara del catalizador. Figura 12

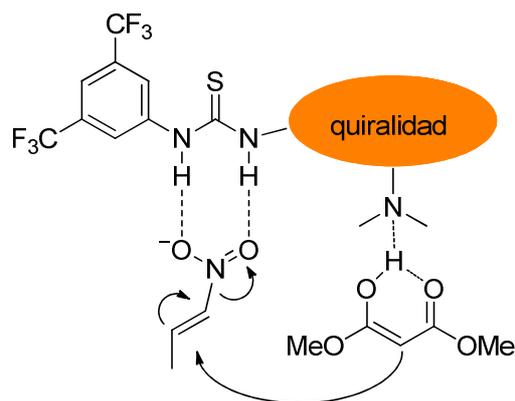


Figura 12. Activación dual y concepto de organocatalizador bifuncional.

La reacción de Michael de compuestos 1,3 dicarbonílicos con nitroalquenos, es un método sintético muy útil para la preparación de nitroalcanos. Estos derivados son de gran valor en síntesis orgánica debido a que son fácilmente transformables en otros grupos funcionales como, por ejemplo, aminas, ácidos carboxílicos, óxidos de nitrilo, etc.²⁴

Hay una gran cantidad de aminas quirales que se han utilizado como organocatalizadores en la adición conjugada de cetonas a nitroolefinas.²⁵ En la mayoría de los casos se produce únicamente la activación del donador de Michael (cetona) mediante la formación de la enamina. Algunos organocatalizadores activan también el aceptor de Michael (nitroolefina) mediante la formación de enlaces de hidrógeno. En estos casos los organocatalizadores se consideran bifuncionales.

2. HIPÓTESIS

Anteriormente mencionamos que las escuaramidas presentan actividad bifuncional y que por lo tanto esa cualidad las hace interesantes para la síntesis de nuevos organocatalizadores. Sabemos de antemano que su actividad enlazante es mucho más efectiva que la de sus análogos (tioureas) y que esa característica y su dualidad tópica, las hacen muy interesantes para el estudio en la organocatálisis, pero en comparación con sus análogos se han reportado pocos ejemplos de escuaramidas quirales como organocatalizadores doble donadores de hidrógeno.

Trabajos realizados por H. Rawal y Ze Dong²⁵ con sus respectivos colaboradores en los que realizaron reacciones enantioselectivas utilizando cantidades de organocatalizador realmente subestequiométricas, (1-5%) obteniendo de buenos a excelentes excesos enantioméricos, nos motivaron a realizar la síntesis de organocatalizadores de escuaramidas quirales, que tengan cualidades enlazantes por puente de hidrógeno, Figura 13.

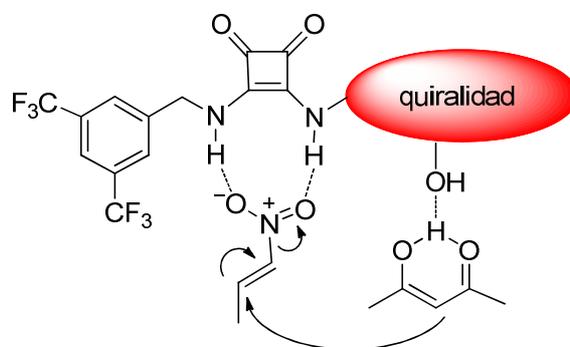
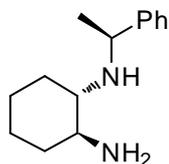


Figura 13. Activación de ambos sustratos con una escuaramida como catalizador.

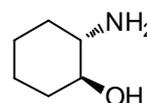
Estos organocatalizadores serán sometidos a evaluación en las reacciones modelo de alquilación tipo Friedel-Crafts y en la reacción de adición de Michael.

3. OBJETIVOS

- ✓ Llevar a cabo la síntesis de la *trans*-ciclohexanodiamina y del β-aminoalcohol ópticamente puros.

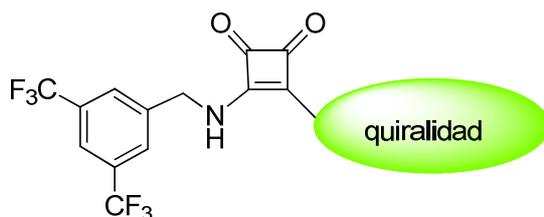


(1S,2S)-N-[(S)-1-feniletíl]-ciclohexano-1,2-diamina

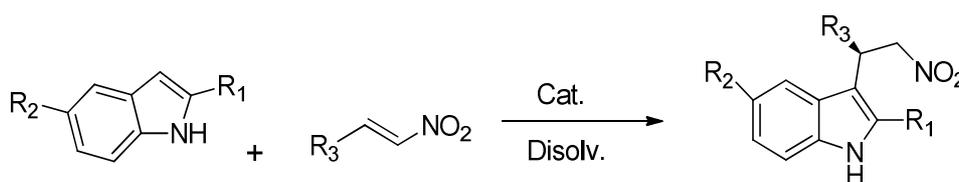


(1S,2S)-2-aminociclohexanol

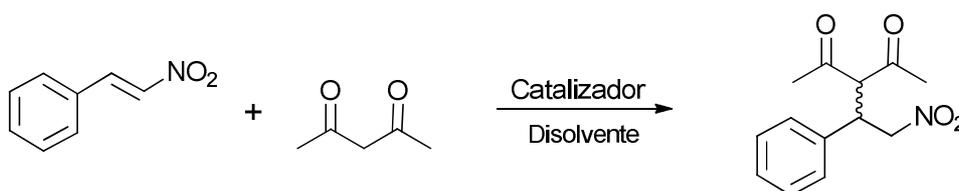
- ✓ Llevar a cabo la síntesis de organocatalizadores bifuncionales a base de escuaramidas conteniendo en la base de su estructura un fragmento quiral y fragmento aromático con un grupo fuertemente electroatractor que incremente la acidez de los protones de los grupos amino.



- ✓ Aplicar y evaluar las diferentes escuaramidas sintetizadas en la reacción de alquilación enantioselectiva de Friedel-Crafts en indoles.



- ✓ Aplicar y evaluar las diferentes escuaramidas sintetizadas en la reacción de adición de Michael.

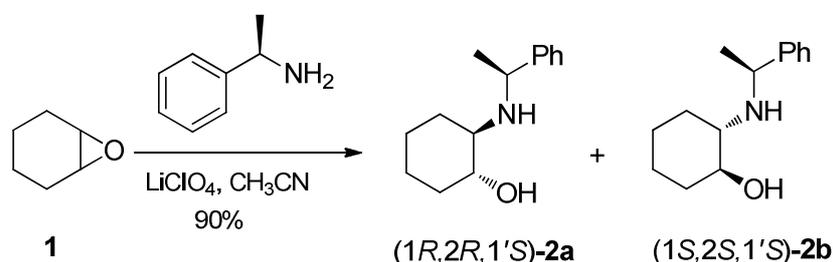


4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

4.1 Síntesis de (1S,2S)-N-[(S)-1-feniletíl]-ciclohexano-1,2-diamina, (1S,2S,1'S)-5

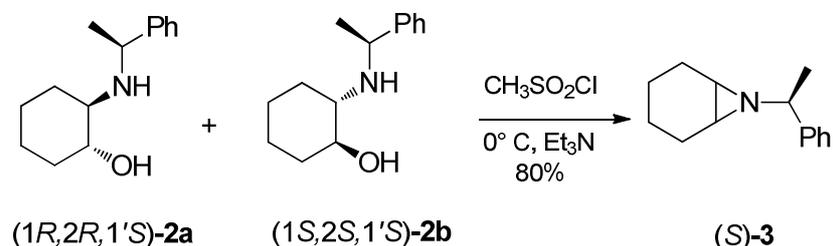
La secuencia sintética se inició mediante el ataque nucleofílico de la (S)-1-feniletilamina sobre el óxido de ciclohexeno, utilizando LiClO₄ en acetonitrilo a reflujo, observándose la formación del par diastereoisomérico de los (1S,2S) y (1R,2R)-*trans*-N-[(S)-1-feniletíl]-2-aminociclohexanoles-**2a**, **b** mediante una apertura *anti* del epóxido,²⁶ el rendimiento de la reacción fue del 90%.

Esquema 3



Esquema 3. Apertura del ciclohexeno con (S)-feniletíl-amina.

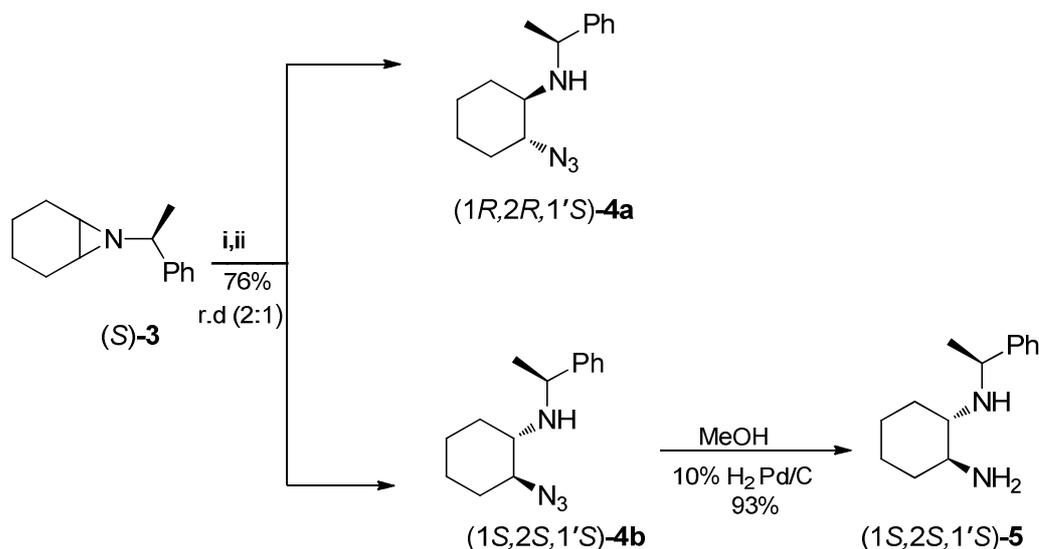
La preparación del compuesto *N*-[(S)-1-feniletíl]-ciclohexano-aziridina (S)-**3** se efectuó a partir de la mezcla de los β-aminoalcoholes; se formaron los intermediarios de la reacción con cloruro de metansulfonilo, para su posterior ciclación *in situ* por desplazamiento del grupo mesilato mediante una sustitución nucleofílica intramolecular, dando lugar a la formación de la aziridina-**3** con un 80% de rendimiento. Esquema 4



Esquema 4. Ciclación intramolecular de **2a** y **2b**.

Posteriormente, se efectuó la apertura de la *N*-[(S)-1-feniletíl]-ciclohexano-aziridina (S)-**3** con azida de sodio, en presencia de cloruro de amonio, dando la mezcla diastereoisomérica de las 2-azido-aminas con un rendimiento del 76 %,

en una relación diastereoisomérica de (2:1), favoreciéndose la formación del diastereoisómero de configuración homoquiral-**S** **4b**. Los productos se separaron por cromatografía flash y el producto **4b** se sometió a una reducción por hidrogenación catalítica en presencia de hidrógeno molecular y Pd/C al 10% en MeOH para dar un 93 % de (1*S*,2*S*,1'*S*)-**5**. Esquema 5

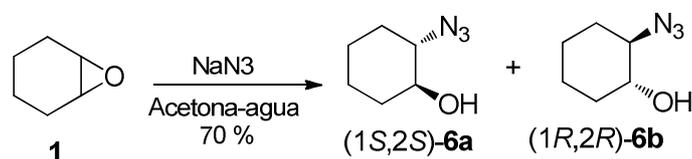


Reactivos y condiciones: i. NaN_3 , NH_4Cl , reflujo; ii. Separación por cromatografía flash.

Esquema 5. Apertura de la aziridina (**S**)-**3** y reducción de la azida **4b**.

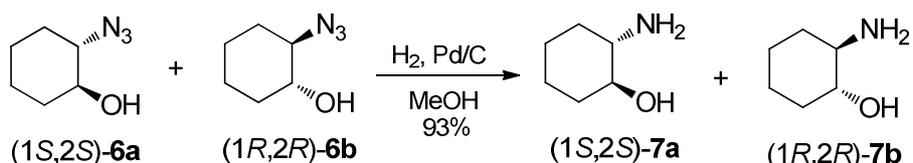
4.2 Síntesis del (1*S*,2*S*)-*trans*-2-aminociclohexanol, **7**

La síntesis del (1*S*,2*S*)-*trans*-2-aminociclohexanol se inició a partir del óxido de ciclohexeno por ataque nucleofílico con azida de sodio a reflujo, obteniendo la mezcla enantiomérica del *trans*-2-azidociclohexanol **6** con un 70% de rendimiento. Esquema 6



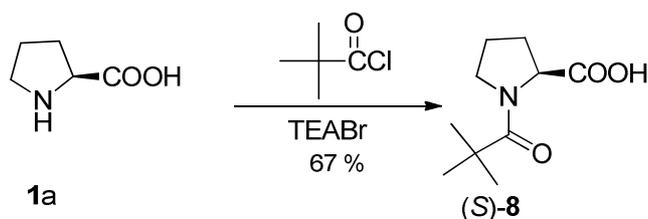
Esquema 6. Reacción del óxido de ciclohexeno con azida de sodio.

La mezcla enantiomérica **6** fue sometida a una hidrogenación con H_2 y 10% de Pd/C, utilizando metanol como disolvente, para así obtener el (+/-)-*trans*-2-aminociclohexanol **7** con un rendimiento del 94%. Esquema 7



Esquema 7. Hidrogenólisis compuestos **6a** y **6b**.

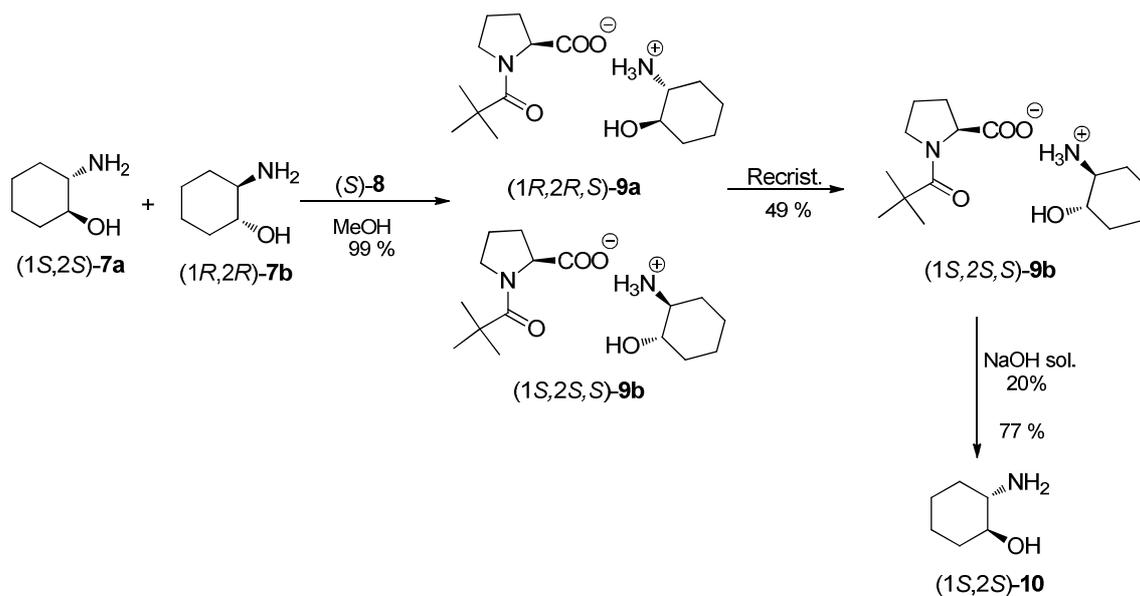
Por otro lado, se sintetizó el ácido-(*S*)-1-pivaloil-pirrolidin-2-carboxílico (*S*)-**8**, el cual se utilizó para la resolución de la mezcla racémica del *trans*-2-aminociclohexanol **7**. El compuesto **8**, se obtuvo por amidación de la *L*-prolina con cloruro de trimetil acetilo (cloruro de pivaloilo), utilizando agua como disolvente y bromuro de trietil amonio como agente de transferencia de fase; el producto se obtuvo como un sólido cristalino con un rendimiento del 67% (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis del compuesto (*S*)-**8**.

Para la resolución de la mezcla racémica de (1*R*,2*R*)-**7a**, y (1*S*,2*S*)-**7b**, esta se hizo reaccionar con el compuesto (*S*)-**8**, obteniéndose en 99% de rendimiento la mezcla diastereoisomérica (1*S*,2*S,S*)-**9a** y (1*R*,2*R,S*)-**9b**, la cual se recrystalizó 4 veces en diversas mezclas de MeOH-AcOEt (6:4), hasta obtener el diastereoisómero de configuración (*S*) ópticamente puro en 49% de rendimiento, que fue identificado por su rotación específica.

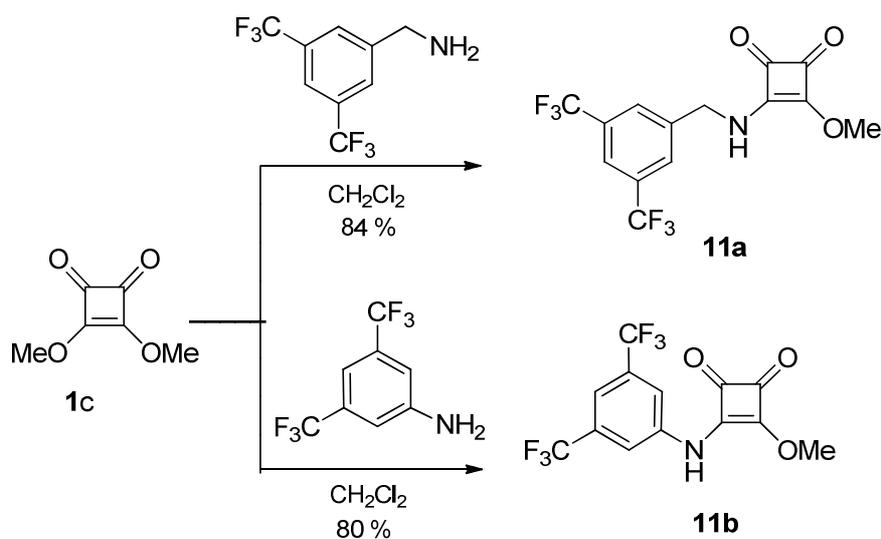
Finalmente, el compuesto diastereomérico **9b** se hidrolizó con una solución de NaOH para obtener el (1*S*,2*S*)-**10**, el cual se purificó por destilación en el Kugelrohr, obteniéndose un sólido blanco²⁶ con un punto de fusión de 91-93° C y 77% de rendimiento. Esquema 9



Esquema 9. Resolución de la mezcla racémica de 2-aminociclohexanol.

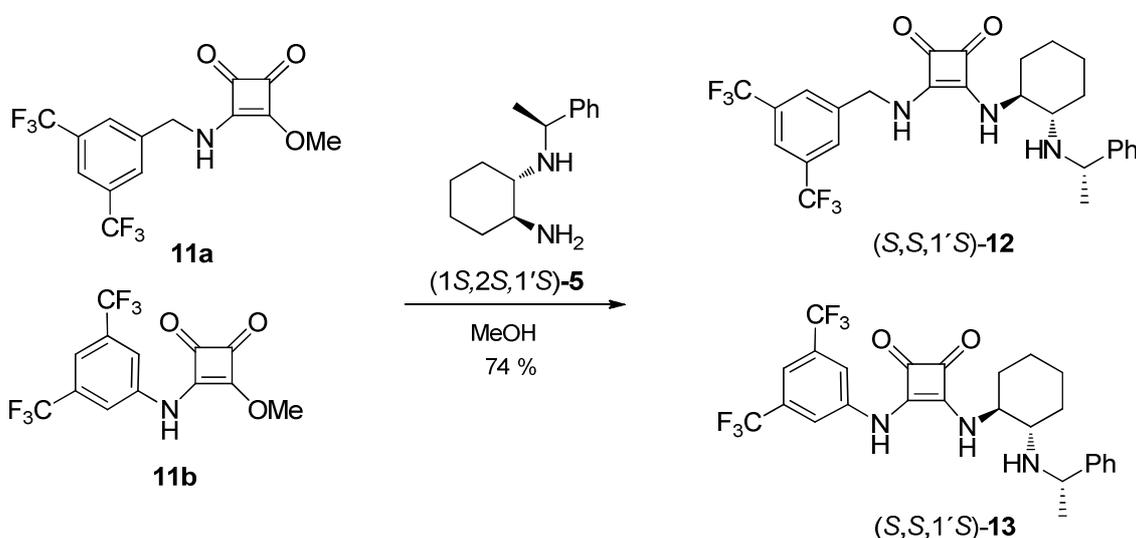
4.3 Síntesis de los organocatalizadores (S,S,1'S)-12 y (S,S,1'S)-13 a partir de (S,S,1'S)-5

Los organocatalizadores bifuncionales se sintetizaron por una secuencia de reacciones de adición eliminación. Inicialmente, se hizo reaccionar la 3,4-dimetoxi-ciclobuten-1,2-diona, producto comercialmente disponible, con un equivalente de una amina primaria, la bis-(3,5-trifluorometil bencilamina) para obtener el producto **11a** con un 84% de rendimiento y la bis-3,5-trifluorometil anilina,²⁷ para obtener el producto **11b** en un 80% de rendimiento.



Esquema 10. Preparación de los compuestos **11a** y **11b**.

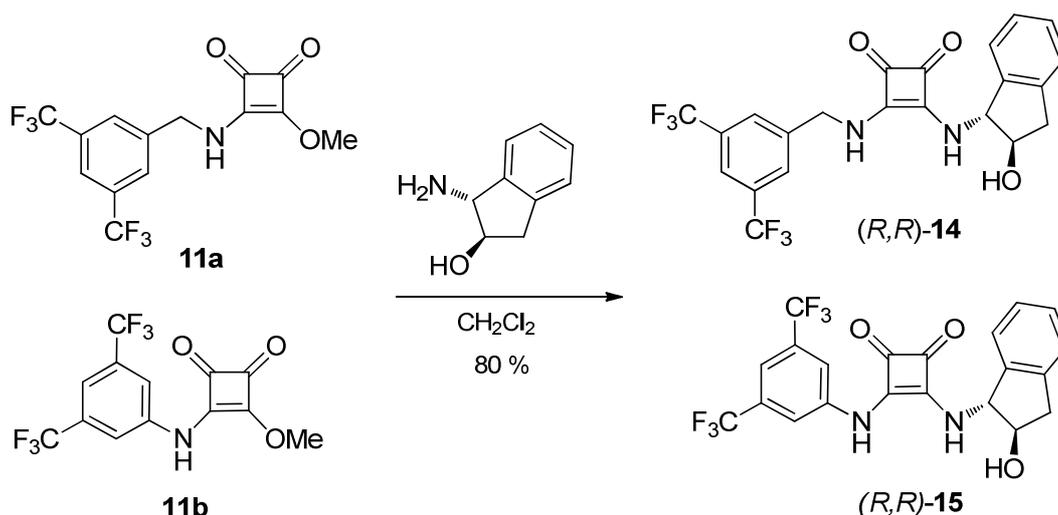
Posteriormente los compuestos **11a** y **11b** nuevamente se hicieron reaccionar en una secuencia de adición eliminación, con un equivalente de la *N*-[(*S*)-1-feniletil]-ciclohexano-1,2-diamina (**1S,2S,1'S**)-**5**, obteniéndose los productos (**S,S,1'S**)-**12** (76%) y (**S,S,1'S**)-**13** (74%) respectivamente, Esquema 11. Un aspecto fundamental que nos ayudó a corroborar la obtención del producto fue la desaparición de la señal del metoxilo (3.8 ppm) en el espectro de protón y la aparición del grupo metilo alrededor de 1.15 ppm como doblete, también por su peso molecular, determinado por espectrometría de masas.



Esquema 11. Síntesis de los organocatalizadores **12** y **13**.

4.4 Síntesis de organocatalizadores con el (*1R,2R*) (-)-1-amino-2-indanol, (*R,R*)-**14** y (*R,R*)-**15**

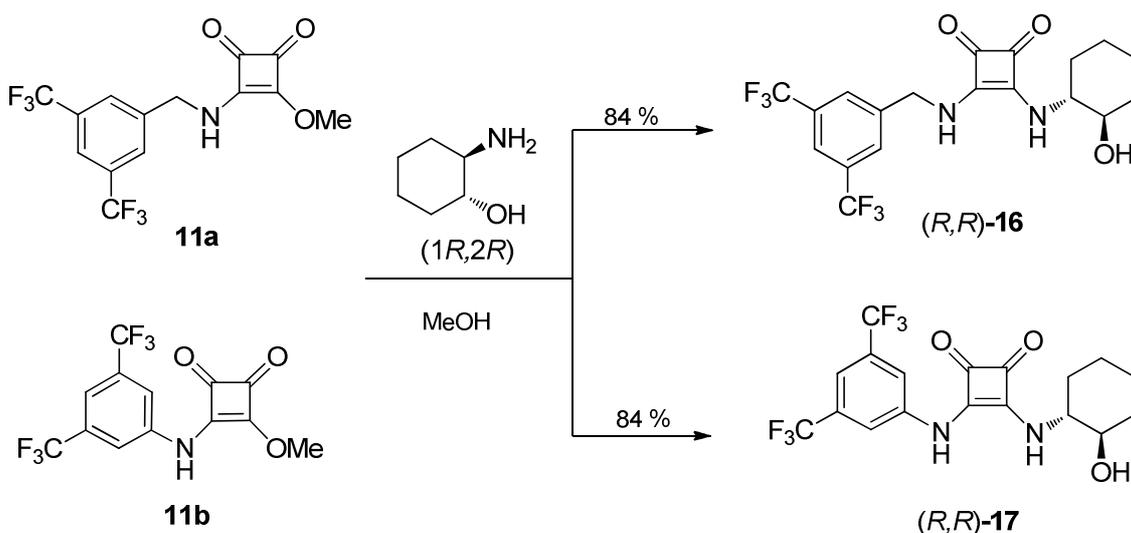
La síntesis de los organocatalizadores se llevó a cabo haciendo reaccionar los fragmentos previamente sintetizados (**11a** y **11b**) con el (*1R,2R*) (-)-1-amino-2-indanol, mediante una reacción de sustitución nucleofílica. La reacción se efectuó a temperatura ambiente obteniendo los productos **14** (79%) y **15** (80%) respectivamente (Esquema 12), los cuales fueron caracterizados por métodos espectroscópicos, donde sobresale como en el caso anterior la desaparición de la señal del grupo metoxilo y si, la presencia de una mayor cantidad de señales en el área de los aromáticos, debido al grupo fenilo del fragmento quiral.



Esquema 12. Síntesis de los organocatalizadores **14** y **15**.

4.5 Síntesis de organocatalizadores con el (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol, (*R,R*)-**16** y (*R,R*)-**17**

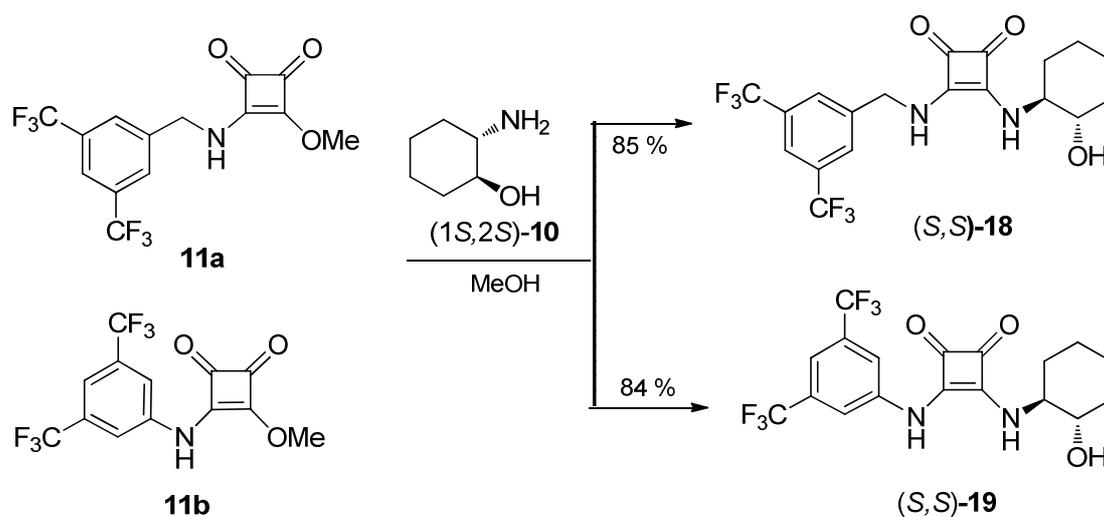
La síntesis de estos organocatalizadores consistió en la reacción de adición-eliminación de (1*R*, 2*R*) 2-aminociclohexanol comercial con los intermediarios **11a** y **11b**; la reacción se efectuó a temperatura ambiente, obteniendo así los organocatalizadores²⁹ (*R,R*)-**16** y (*R,R*)-**17**, con rendimientos entre 84 y 86% respectivamente, estos organocatalizadores fueron caracterizados por métodos espectroscópicos. Esquema 13



Esquema 13. Síntesis de los organocatalizadores **16** y **17**.

4.6 Síntesis de organocatalizadores con el aminociclohexanol (1*S*,2*S*)-**10**, (*S,S*)-**18** y (*S,S*)-**19**

La síntesis de estos organocatalizadores se llevó a cabo con el aminociclohexanol (1*S*,2*S*)-**10**, previamente sintetizado y resuelto, en las mismas condiciones que los ejemplos anteriores, en las cuales también se efectuaron reacciones de sustitución nucleofílica del grupo metoxilo por la amina, obteniendo los compuestos (*S,S*)-**18** y (*S,S*)-**19** en buenos rendimientos, 85 % y 84 %, respectivamente. Esquema 14



Esquema 14. Síntesis de los organocatalizadores **18** y **19**.

4.7 Organocatalizadores bifuncionales empleados en reacciones modelo

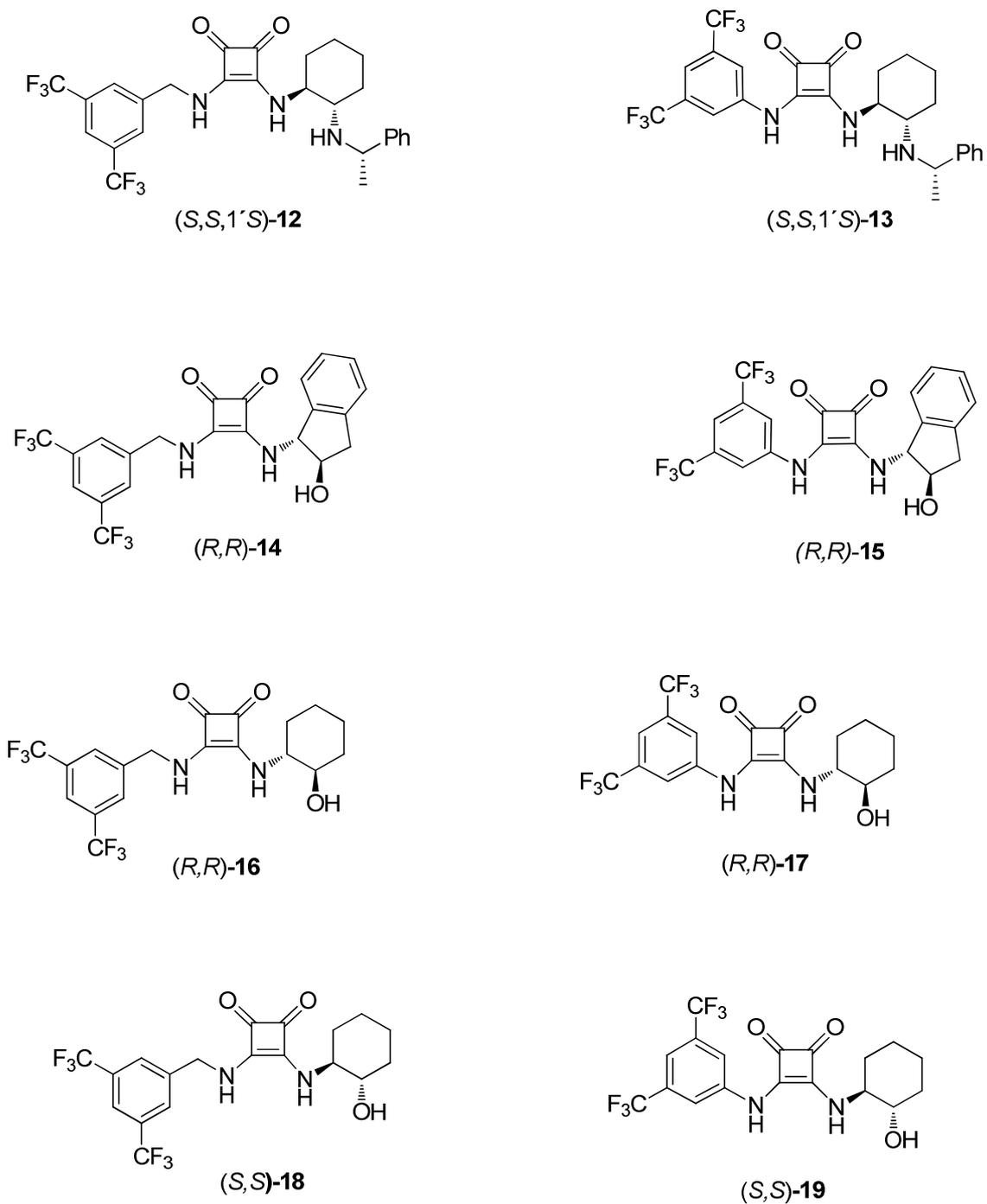


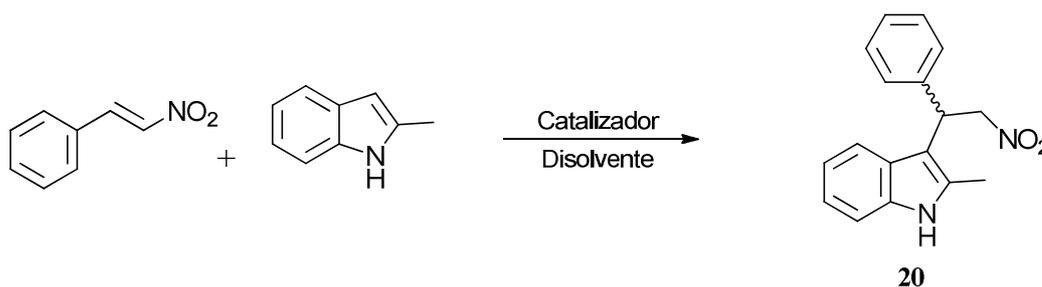
Figura 14. Organocatalizadores sintetizados.

4.7.1 Evaluación de la actividad catalítica de las diferentes escuaramidas en la reacción de alquilación tipo Friedel-Crafts en 2 metil indol.

Una vez sintetizadas las escuaramidas, se procedió a evaluar su actividad catalítica en la reacción de alquilación de tipo Friedel-Crafts del 2-metil indol (Esquema 15). Inicialmente se emplearon las condiciones reportadas por el grupo de Ricci, en donde utilizaron como organocatalizadores a las tioureas.

En el primer experimento, se utilizó el catalizador (1*S*,2*S*,1'*S*)-**12** en diclorometano como disolvente, a una temperatura de -24 °C, se observó que no era soluble por lo que se adicionó DMSO, pero en una pequeña cantidad para evitar la interferencia en la formación de los enlaces puentes de hidrógeno, e inhibir la actividad catalítica (experimento 1, tabla 1). Sin embargo, aunque el catalizador se solubilizó, el resultado en el exceso enantiomérico fue bajo.

En los experimentos 2 y 8 (Tabla 1) se decidió prescindir del DMSO aunque el organocatalizador no fuera soluble. La reacción se efectuó en cloroformo y DCM, el resultado fue que se obtenían buenos rendimientos, pero sin control de la enantioselectividad en la reacción. Después se utilizó *N,N* dietil-acetamida (experimentos 4 y 9), para ayudar a disolver los organocatalizadores, pero este en estos, los ee también fueron bajos y fueron determinados por HPLC.



Esquema 15. Reacción de alquilación tipo Friedel-Crafts con 2-metil indol

Tabla 1. Resultados obtenidos con el catalizador (1*S*,2*S*,1'*S*)-**12** y (1*S*,2*S*,1'*S*)-**13**

| Exp. | Cat. | Temp. °C | Aditivo | t/h | Disolvente | % Rdto. | % ee |
|------|------|----------|-----------|-----|-------------------|---------|------|
| 1 | 12 | -24 | DMSO | 72 | DCM | 79 | <10 |
| 2 | 12 | -20 | --- | 72 | CHCl ₃ | 95 | <10 |
| 3 | 12 | -20 | --- | 72 | THF | 70 | <10 |
| 4 | 12 | 0°C | acetamida | 48 | CHCl ₃ | 95 | <10 |
| 5 | 12 | 0°C | acetamida | 48 | tolueno | 90 | <10 |
| 6 | 13 | -20 | --- | 72 | CHCl ₃ | 95 | <10 |
| 7 | 13 | -24 | DMSO | 72 | DCM | 78 | <10 |
| 8 | 13 | 0°C | --- | 48 | DCM | 96 | <10 |
| 9 | 13 | 0°C | acetamida | 48 | CHCl ₃ | 92 | <10 |

Condiciones de reacción: 0.1 mmol *trans*-β-nitroestireno y 0.15 mmol de 2 metil indol, 5% mol de catalizador. El ee fue determinado por HPLC, columna quiral IA, Hex/iPrOH 95/5.

También se realizaron pruebas con los organocatalizadores (*R,R*)-**14** y (*R,R*)-**15**, sabiendo que estos dos catalizadores tienen protones ácidos de los grupos NH y que también contienen el grupo OH, por lo que esperábamos que funcionaran mejor con respecto a las tioureas de Ricci, debido a las diferencias antes mencionadas entre escuaramidas y tioureas, pero las enantioselectividades no fueron buenas.

Tabla 2. Resultados obtenidos en la reacción de alquilación con (*R,R*)-**14** y (*R,R*)-**15**

| Exp. | Cat. | Temp.°C | Aditivo | t/h | Disolvente | % Rdto. | %ee. |
|----------------|------|---------|-----------|-----|-------------------|---------|------|
| 1 | 14 | -24 | acetamida | 72 | DCM | 35 | <10 |
| 2 | 14 | -20 | DMSO | 48 | DCM | 70 | <10 |
| 3 | 14 | 0 | Δ | 48 | THF | 10 | <10 |
| 4 | 14 | 0 | DMSO,TFA | 48 | CHCl ₃ | 50 | <10 |
| 5 | 15 | -24 | acetamida | 48 | DCM | 40 | <10 |
| 6 | 15 | -20 | DMSO | 48 | DCM | 65 | <10 |
| 7 ^a | 15 | 0 | --- | 48 | THF | trazas | --- |
| 8 | 15 | 0 | acetamida | 48 | CHCl ₃ | 73 | <10 |
| 9 | 15 | 0 | acetamida | 48 | tolueno | 90 | <10 |

Condiciones: 5% mol cat. 0.1 mmol nitroestireno y 0.15 mmol de indol. ^a3% mol de catalizador.

Los organocatalizadores **14** y **15** fueron menos solubles que **12** y **13** y las temperaturas bajas provocaban su precipitación en DCM (experimentos 1,2,5 y 6 (Tabla 2). El uso de ácido trifluoroacético en la reacción (experimento 4) tampoco influyó positivamente en la reacción.

Por último se evaluaron los organocatalizadores con (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol: (*R,R*)-**16** y (*R,R*)-**17** (Tabla 3); si estos catalizadores funcionaran, se podría obtener el producto con ambas configuraciones, uno por medio de los organocatalizadores con aminociclohexanol de configuración (*R*) y el otro con los organocatalizadores que contienen al aminociclohexanol de configuración (*S*), también sintetizado previamente.

Tabla 3. Resultados obtenidos con los organocatalizadores (*R,R*)-**16** y (*R,R*)-**17**

| Exp. | Cat. | Temp.°C | Aditivo | Disolvente | % Rdto. | % ee |
|-----------------|-----------|---------|-------------|-------------------|---------|------|
| 1 | 16 | 0 | acetamida | THF | 35 | <10 |
| 2 | 16 | 6 | --- | THF | 85 | <10 |
| 3 | 16 | 0 | Δ | DCM | --- | --- |
| 4 | 17 | 0 | acetamida | THF | 40 | <10 |
| 5 | 17 | 6 | --- | THF | 80 | <10 |
| 6 | 17 | 6 | TFA | THF | --- | --- |
| 7 | 18 | 6 | --- | THF | 85 | <10 |
| 8 | 18 | 0 | Δ | DCM | --- | --- |
| 9 | 18 | t.a | --- | THF | --- | --- |
| 10 | 19 | 0 | Ac. acético | CHCl ₃ | 55 | <10 |
| 11 ^a | 19 | 6 | -- | THF | 40 | <10 |

Condiciones de reacción: 48 h 0.1 mmol de *trans*-β-nitroestireno, 0.15 mmol de 2 metilindol.

^a10% mol

El THF fue el disolvente que solubilizaba al catalizador hasta una cantidad de 6 mg/mL aproximadamente, 6.5% mol de catalizador, en relación a las cantidades de *trans*-β-nitroestireno que utilizamos para la reacción sin ayuda de aditivo. También se probó aumentando la cantidad de catalizador, pero lo que ocurría era que el catalizador precipitaba y bajaba el rendimiento de la

reacción (Tabla 3). Los resultados obtenidos para los organocatalizadores con el aminociclohexanol (S): (S,S)-**18** y (S,S)-**19** no difieren mucho a los resultados obtenidos con sus análogos **16** y **17** reportados en la tabla anterior.

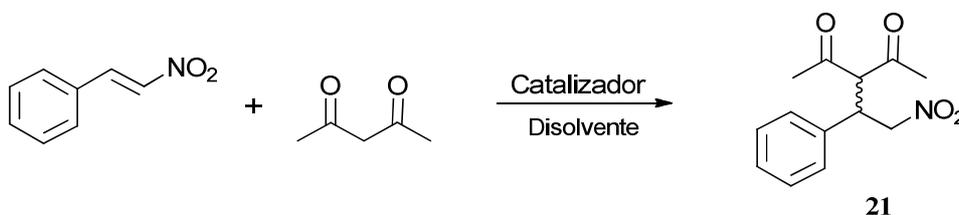
Tabla 3

Como los resultados obtenidos con nuestros organocatalizadores en la reacción de Friedel-Crafts no fueron buenos, decidimos probarlos en la reacción de adición de Michael.

4.7.2. Evaluación de la actividad catalítica de los organocatalizadores en la reacción de adición de Michael

Las reacciones se llevaron a cabo empleando *trans*- β -nitroestireno como electrófilo y la 2,4-pentandiona como nucleófilo, utilizando THF como disolvente, con tiempos de reacción no mayores a 48 horas y a temperaturas moderadas.

Se decidió utilizar sólo THF, pues con este disolvente se lograba solubilizar los organocatalizadores. Los resultados obtenidos con los organocatalizadores (S,S,1'S)-**12** y (S,S,1'S)-**13**, muestran que la temperatura afecta el rendimiento de la reacción (experimentos 1-2) tal y como lo reportó Ze Dong y colaboradores.²⁵ La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (experimento 5 y 7) así como con ácido trifluoroacético como aditivo (experimento 3 y 9), pero tampoco se favoreció la enantioselectividad de la reacción. La temperatura más apropiada resultó ser de 6 °C, aunque la estereoselectividad no mejoró. Tabla 4



Esquema 16. Reacción de Michael de la 2,4 pentadiona.

Tabla 4. Resultados obtenidos con los catalizadores (S,S,1'S)-**12** y (S,S,1'S)-**13**

| Exp. | Cat. | Temp. °C | % Rdto. ^a | r.e. ^b |
|----------------|-----------|----------|----------------------|-------------------|
| 1 | 12 | 0 | 20 | 60:40 |
| 2 | 12 | 6 | 90 | 60:40 |
| 3 ^c | 12 | 6 | 15 | 60:40 |
| 4 ^d | 12 | 6 | 40 | 60:40 |
| 5 | 12 | 25 | --- | --- |
| 6 | 13 | 0 | 20 | 55:45 |
| 7 | 13 | 25 | --- | --- |
| 8 | 13 | 6 | 87 | 55:45 |
| 9 ^c | 13 | 0 | 10 | 55:45 |

Condiciones de reacción: 4 mmol de 1,3 dicarbonilo, 2 mmol de *trans*- β -nitroestireno, 48 h de reacción. ^aRendimiento aislado, ^cSe utilizó TFA como aditivo, ^d10% mol de catalizador. ^bRelación enantiomérica determinada por HPLC columna quiral AD-H.

La reacción de Michael con los mismos sustratos, se llevó a cabo en presencia de los organocatalizadores que contenían el grupo indanol, (*R,R*)-**14** y (*R,R*)-**15**. El catalizador que mostró mejor actividad catalítica fue **15**, obteniéndose los productos con una relación enantiomérica 86:14, favoreciendo la formación del enantiómero de configuración *S*, estos resultados se resumen en la tabla 5. Se observó que el rendimiento químico era afectado por las temperaturas bajas. Los experimentos 1 y 7 se llevaron a cabo a 6 °C y 0 °C respectivamente, observándose un rendimiento menor a baja temperatura, conservándose la misma relación enantiomérica.

En el experimento 5 se aumentó la cantidad del organocatalizador a 10% mol, observándose la precipitación del catalizador por la cantidad utilizada, sin embargo, se conservó la misma relación enantiomérica 86:14. Se llevó a cabo el experimento 7 adicionando TFA para mejorar las condiciones del experimento 8 pero no se logró obtener el producto deseado.

En el experimento 11 se aumentó la cantidad del catalizador al 8% mol con DMSO como aditivo, lo que sucedió fue que disminuyó el rendimiento así como la relación enantiomérica (70:30).

Tabla 5. Enantioselectividades obtenidas de los organocatalizadores **14** y **15**

| Exp. | Cat. | % mol cat. | Temp. °C | % Rdto ^a | r.e ^b |
|-----------------|------|------------|----------|---------------------|------------------|
| 1 | 14 | 6 | 6 | 50 | 60:40 |
| 2 ^c | 14 | 6 | 0 | --- | -- |
| 3 | 14 | 6 | 6 | 43 | 60:40 |
| 4 ^d | 14 | 5 | 0 | --- | --- |
| 5 | 14 | 6 | 25 | 15 | 60:40 |
| 6 | 15 | 6 | 6 | 72 | 86:14 |
| 7 | 15 | 6 | 0 | 30 | 86:14 |
| 8 | 15 | 10 | 6 | 73 | 86:14 |
| 9 ^d | 15 | 6 | 6 | --- | --- |
| 10 ^e | 15 | 10 | 6 | 50 | 86:14 |
| 11 ^f | 15 | 8 | 6 | 60 | 70:30 |

Condiciones de reacción: 0.2 mmol nitroestireno, 0.4 mmol de 2,4 pentadiona, 48 h, 1 mL de THF, ^aRendimiento aislado. ^bRelacion enantiomérica determinada por HPLC columna quiral, ^cse adicionó ácido acético como aditivo AD-H. ^dSe adicionó TFA como aditivo. ^eÁcido benzoico como aditivo, ^fDMSO como aditivo.

En las reacciones de adición de Michael con los organocatalizadores **16** y **17**, los cuales contenían al aminociclohexanol de configuración *R*, no se tuvieron buenas estereoselectividades así como tampoco se lograron con sus análogos que contenían el aminociclohexanol de configuración opuesta **18** y **19**. Se modificaron las condiciones de reacción pero tampoco se pudieron obtener buenas enantioselectividades. Tabla 6

Un factor muy importante y que nos afectó mucho a la hora de buscar las condiciones para obtener buenos excesos enantioméricos, fue la baja solubilidad de los organocatalizadores en disolventes apolares y medianamente polares; ese fue el motivo que nos condujo a utilizar aditivos

que nos ayudaran a solubilizarlos, sin embargo, esto no nos ayudó a mejorar la enantioselectividad.

Tabla 6. Resultados obtenidos con los organocatalizadores **16-19**

| Exp. | Cat. | Temp. °C | % Rdto. ^a | r.e. ^b |
|-----------------|------|----------|----------------------|-------------------|
| 1 | 16 | 6 | 50 | 55:45 |
| 2 | 16 | 0 | 45 | 55:45 |
| 3 ^c | 16 | 6 | --- | --- |
| 4 | 17 | 6 | 55 | 55:45 |
| 5 | 17 | t.a | --- | --- |
| 6 | 18 | 6 | 60 | 55:45 |
| 7 | 18 | 0 | 15 | 55:45 |
| 8 ^c | 18 | 6 | 50 | 55:45 |
| 9 | 19 | 0 | 15 | 55:45 |
| 10 ^c | 19 | 6 | --- | --- |
| 11 ^d | 19 | 6 | 30 | 55:45 |

Condiciones de reacción: 0.2 mmol de 2,4 pentadiona y 0.2 mmol de *trans*- β -nitroestireno.

^aRendimiento aislado. ^bRelacion enantiomérica determinada por HPLC columna quiral AD-H.

^cSe adicionó TFA 1 eq. respecto al nitroestireno. ^dSe añadió ácido benzoico como aditivo.

5. CONCLUSIONES

- ❖ De acuerdo a los objetivos planteados, se sintetizó la diamina asimétrica *trans*-*N*-[(*S*)-1-feniletil]-ciclohexano-1,2-diamina, (1*S*,2*S*,1'*S*)-**5** mediante la apertura de la aziridina con azida de sodio y posterior reducción en un rendimiento global del 54%.
- ❖ Se preparó el (1*S*,2*S*)-2-aminociclohexanol ópticamente puro a partir de la apertura del óxido de ciclohexeno con azida de sodio, obteniéndose el (+/-)-*trans*-2-azidociclohexanol el cual fue reducido. El producto de la reducción **7** se resolvió con la *N*-pivaloíl-prolina **8** obteniendo el producto **10** con un rendimiento global del 27%.
- ❖ Se sintetizaron una serie de escuaramidas contiendo en la base de su estructura un fragmento quiral (*trans*-ciclohexanodiamina, β-aminoalcoholes, e indanol) y un grupo fuertemente electroattractor, todas las reacciones procedieron con buenos rendimientos.
- ❖ La versión organocatalítica de la reacción de alquilación de tipo Friedel-Crafts en el indol utilizando *trans*-β-nitroestireno en presencia de las diferentes escuaramidas previamente sintetizadas, variando las condiciones de reacción, se encontró que no conducen a la obtención de procesos enantioselectivos.
- ❖ Aunque los organocatalizadores **12**, **13**,**16-19**, no tuvieron un buen desempeño en la enantioselectividad de la reacción de Michael, estos si influyeron en el proceso ya que el rendimiento de la reacción es cero en ausencia de los organocatalizadores antes mencionados.
- ❖ La mejor inducción en la reacción de adición de Michael en presencia de 2,4-pentadiona y *trans*-β-nitroestireno fué obtenida al emplear la escuaramida 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-fenilamino]-4-(1*R*,2*R*)-1-hidroxi-[2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilamino]-ciclobut-3-en-1,2-diona **15** dando un relación enantiomérica del 86:14 favoreciendo la formación del enantiómero *S*.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Métodos Generales:

Disolventes

Los disolventes utilizados como eluyentes en cromatografía de columna fueron de calidad industrial y fueron previamente purificados por destilación. Los disolventes anhidros empleados en las reacciones se prepararon mediante técnicas habituales: El THF y el Et₂O se secaron mediante calentamiento a reflujo sobre sodio y con benzofenona como indicador, instantes antes de su utilización. El diclorometano se purificó mediante destilación sobre pentóxido de fósforo. El tolueno y el hexano se destilaron sobre hidróxido sodio.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear ¹H y ¹³C se obtuvieron en espectrómetros Varian Gemini 200 o Jeol eclipse 300 y los disolventes empleados fueron cloroformo deuterado (CDCl₃) y (DMSO-*d*₆). Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singulete), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), c (cuadruplete).

Cromatografía

El proceso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina utilizando gel de sílice soportada sobre placas de aluminio. La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se realizó bajo presión, empleando gel de sílice Merck 230-400 mesh (0.040-0.063 mm) como fase estacionaria, y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas (acetato de etilo, hexano, etc.) como eluyentes.

Varios

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Culatti y no están corregidos. Las microdestilaciones se llevaron a cabo en un destilador bulbo a bulbo Kügelrohr Büchi GKR-50.

6.2 Síntesis de (1*S*,2*S*)-*N*-[(*S*)-1-feniletíl]-ciclohexano-1,2-diamina

6.2.1 Síntesis de (1*S*,2*S*) y (1*R*,2*R*)-*N* [(*S*)-1-feniletíl]-amino-ciclohexanoles, 2

En un matraz redondo y seco de 100 mL de dos bocas, provisto de una barra magnética y refrigerante, se colocó perclorato de litio (2.1 g ,19.7 mmol) y acetonitrilo anhidro (10 mL), se agitó hasta la disolución completa de la sal, se adicionó óxido de ciclohexeno **1** (2 mL ,19.7 mmol) y enseguida se adicionó (*S*)-feniletilamina (2.5 mL, 19.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, se adicionó agua, se extrajo la fase orgánica con DCM (25 mLx3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío²⁶. Se obtuvo el producto diastereomérico con aspecto aceitoso, en un 90% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 7-7.4 (m, 10H), 4 (c, 1H), 3.9 (c, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2 (m, 5H), 1.6 (m, 4H), 1.3 (t, 6H), 1.2 (m, 4H), 1.2 (m, 2H), 0.9 (m, 2H).

6.2.2 Síntesis de *N*-[(*S*)-1-feniletíl]-ciclohexanaziridina, (*S*)-3

En un matraz balón provisto con barra magnética, se pesó la mezcla diastereoisomérica de β-aminoalcoholes **2** (4 g , 18.2 mmol), se adicionó THF seco (20 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó el cloruro de metansulfonilo (1.7 mL, 21.8 mmol), seguido de trietilamina (12.7 mL, 91.1 mmol); se dejó reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente; concluida la reacción, se extrajo el producto con hexano (3x30mL), el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en el rotavapor, se purificó por cromatografía flash con mezcla hexano-acetato de etilo como eluyente (30:1). El producto de reacción se obtuvo con 85 % de rendimiento.

6.2.3 Síntesis de (1*S*,2*S*)-2-azido-*N*-[(*S*)-1-feniletíl]-ciclohexanamina, **4**

En un matraz redondo y seco de dos bocas y provisto de una barra magnética, se colocó el compuesto (*S*)-**3** (3.6 g, 17.8 mmol), se adicionó azida de sodio (1.2 g, 19.6 mmol), seguido de NH₄Cl (1 g, 19.6 mmol), después se adicionó una mezcla de acetonitrilo-agua (9:1) como disolvente (30 mL), se calentó a

relejo durante 10 h, se extrajo la fase orgánica con DCM (3x20mL), se secó el extracto orgánico con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros (1*S*,2*S*,1'*S*)-**4a** (1*R*,2*R*,1'*S*)-**4b** con un rendimiento del 76% en una relación de (1:2), la cual se purificó por cromatografía flash. Se aisló el compuesto mayoritario (1*S*,2*S*,1'*S*)-**4b** que fue caracterizado por métodos espectroscópicos. ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.32-7.30 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 1H), 3.93 (c, 1H *J* = 10 Hz), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.38-1.34 (d, 1H *J*= 6Hz) 1.35-0.94 (m, 4H)

6.2.4 Síntesis de (1*S*, 2*S*)-*N*-[(*S*)-1-feniletil]-ciclohexano-1,2-diamina, **5**

Para la reducción se pesó el compuesto (1*S*,2*S*,1'*S*)-**4b** (2.4 g, 5.9 mmol), se disolvió en metanol (7 mL), se adicionó Pd/C (10 % en peso con respecto a la materia prima), se purgó el sistema con H₂ y se hidrogenó a una presión de 40 psi, durante 8 horas con agitación constante y a temperatura ambiente. Se filtró sobre celita y se lavó con DCM. Se reunieron los extractos, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash con un sistema de disolventes, AcOEt/ DCM/ MeOH/ NH₄OH (4/ 5/ 0.3 / 0.4 mL); se obtuvo un producto aceitoso de color amarillo (93%). [α]_D = + 28.8 (c 1, CHCl₃), lit. [α]_D= +28.5 (c=1, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.3 (m, 5 H), 3.85 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.87 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.33 (d, 3H *J* = 6Hz), 1.15 (m, 4H), 0.88 (m, 2H).

6.3 Síntesis de (1*S*,2*S*)-2-aminociclohexanol

6.3.1 Preparación de (+/-)-*trans*-2-azidociclohexanol, **6**

A una solución de óxido de ciclohexeno **1** (2 g, 20.4 mmol) en 10 mL de acetona-agua (1:1) se adicionó NaN₃ (3.3 g , 50.9 mmol) y se calentó a reflujo durante 17 h, se evaporó la acetona a presión reducida y se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (3x30mL) . El extracto orgánico se lavó con H₂O (1x20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se obtuvo un aceite de color amarillo, el cual fue purificado por destilación en Kugelrohr,

obteniéndose un líquido incoloro (2.3 g, 79%) p.e 65 °C (3 mm de Hg). [lit. 70-71 a 1.5 mm de Hg]. ^1H (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.39-3.30 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 4H).

6.3.2 Preparación de (+/-)-*trans*-2-aminociclohexanol, 7

El (+/-)-*trans*-2-azidociclohexanol (2.3 g, 18 mmol) fue reducido utilizando 10% Pd/C como catalizador (230 mg) en metanol (15 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación mecánica constante a 40 psi con hidrógeno durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y se lavó con MeOH ; el extracto obtenido fue concentrado en el rotavapor, obteniendo así el (+/-)-*trans*-2-aminociclohexanol como un sólido blanco en 90% de rendimiento. ^1H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.09-3.05 (m, 1H), 2.39-2.36 (m, 4H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.23-1.17 (m, 4H).

6.3.3 Preparación de *N*-pivaloil-prolina, 8

A una solución de L-prolina **1a** (2.5 g, 22 mmol) en agua (20 mL), se le adicionó lentamente una solución de NaOH al 20% (5 mL) a 0 °C. Se adicionó TEABr (350 mg, 1.1 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante a 0 °C durante 1 hora. Se añadió lentamente el cloruro de pivaloilo (2.46 mL, 20 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (7 mL), la reacción se mantuvo a 0 °C por una hora y luego se dejó a temperatura ambiente durante 12 h. Se separó la fase acuosa y se lavó con cloruro de metileno para eliminar las impurezas neutras; la fase acuosa se llevó a pH 3 con HCl concentrado, se extrajo el precipitado con cloruro de metileno (3x30mL), se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un sólido cristalino (67%) que fue recristalizado de hexano-acetato de etilo (1:1).p.f = 135-138 °C [lit. 130-135] ^1H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.71 (m, 2H), 2.1 (m, 4H), 1.27 (s, 9H). $[\alpha]_D = -68$ (c=1, EtOH)

6.3.4 Formación de la sal diastereomérica, **9**

A una solución de (+/-)-*trans*-2-aminociclohexanol **7** (1.6 g, 14.2 mmol) en 5 mL de metanol se adicionó lentamente *N*-pivaloil-prolina **8** (2.83 g, 14.2 mmol) disuelta en 5 mL de MeOH y se dejó reaccionar durante 40 minutos a temperatura ambiente con agitación. Se evaporó el disolvente y sal cristalina, se recrystalizó varias veces con una mezcla de AcOEt-EtOH hasta obtener el diastereómero puro (1*S*,2*S*,*S*)-**9** como un sólido blanco con 49% de rendimiento. p.f = 184-186 °C, $[\alpha]_D = -30$ (c=1, H₂O). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.10 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.07-1.69 (m, 9H), 1.44-1.23 (m, 14H).

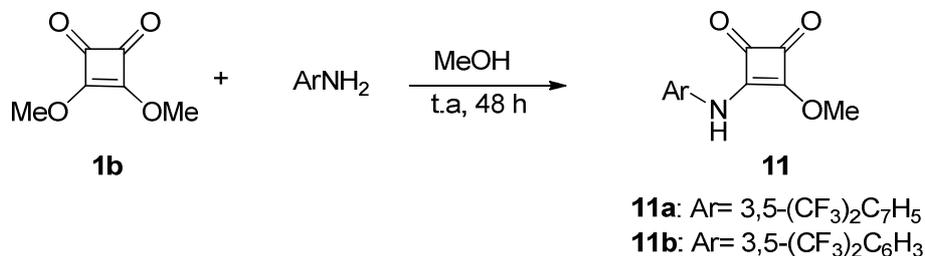
6.3.5 Obtención de (1*S*,2*S*)-2-aminociclohexanol por hidrólisis de la sal diastereomérica, (1*S*,2*S*)-**10**

A una solución acuosa (2 mL) de la sal diastereomérica (1*S*,2*S*,*S*)-**9** (600 mg, 14.2 mmol) se le adicionó lentamente y en agitación constante una solución de NaOH 6N (1.6 mL) a 0 °C; se dejó reaccionar durante 40 minutos y el aminoalcohol resultante fue extraído con CH₂Cl₂ (3x30 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1x10 mL) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y luego se evaporaron a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco, el cual fué destilado en el Kugelrohr a 140 °C (4 mm de Hg).²⁷ (77%). $[\alpha]_D$ experimental = + 43 (c=1, MeOH), [lit $[\alpha]_D = +48$ (c=1, MeOH)], ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 3.13-3.05 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.0-1.66 (m, 7H), 1.31-1.08 (m, 4H).

6.4 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamino]-4-metoxiciclobut-3-en-1,2-diona, **11a**

A una solución de 3,4-dimetoxi-ciclobut-3-en-1,2-diona **1b** (360 mg, 2.5 mmol) en 5 mL de DCM fue agregada la 3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamina (620 mg, 2.5 mmol). Se dejó reaccionar por 48 h a temperatura ambiente,²⁸ el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash

con un sistema (1:1) hexano-acetato de etilo, pf 113-115 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11.1 (s, 1H), 8 (s, 2H), 7.7 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.31 (s, 3H)



Esquema 17.

6.4.1 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-feniletilamino]-4-metoxi-ciclobut-3-en-1,2-diona, **11b**

Producto sólido amarillo, 84 %, pf 180-182 °C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.4 (s, 3H)

6.5 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamino]-4-(1S,2S)-2-[(S)-1-feniletilamino]-ciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona, **12**

En un matraz limpio y seco, provisto de una barra magnética se colocó (1S,2S,1'S)-**5** (109 mg, 0.5 mmol) y se adicionó DCM anhidro como disolvente (6 mL). Se adicionó **11a** (176 mg, 0.5mmol) y se dejó reaccionar durante 48 h con agitación constante a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto por cromatografía flash con un sistema AcOEt/ DCM/ MeOH/ NH_4OH (4/ 5/ 0.3/ 0.4 mL) como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco (76%), el cual fue identificado por métodos espectroscópicos, pf 165-167 °C, $[\alpha]_D = -67.8$ ($c=0.5$, DMSO) ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) : δ 7.86-7.81 (m, 3 H), 7.30-7.17 (m, 5H), 4.8 (dd, 2H, $J = 15$ Hz) 3.76 (c, 1H $J = 10.5 = \text{Hz}$), 1.9 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.65, (m, 2H) 1.35 (m, 6H), 1.16 (d, $J = 6$ Hz, 3H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz): δ 183.6 (1C), 182.8, 169.5, 167.5, 147.5, 143.5, 131.2, 130.8, 129 (2C), 128.5 (2C), 127, 126.8 (2C),

125.6, 122, 121.6, 59.7 (2C), 56.9, 46.3, 32.8 (2C), 24.8 (2C), 24.6 . EM m/z: 540 m⁺ (99%), 436 (42), 105 (57%).

6.5.1 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-fenilamino]-4-(1*S*,2*S*)-2-[(*S*)-1-feniletilamino]-ciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona, 13

Se preparó por el método descrito en el apartado **6.5** con un 74 % de rendimiento a partir del compuesto **11b** y (1*S*,2*S*,1'*S*)-**5** en DCM. Se obtuvo un sólido amarillo, el cual fué identificado por métodos espectroscópicos, pf 220-222 °C, $[\alpha]_D = -113$ ($c=0.57$, DMSO). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 9.65 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (m, 5H), 3.76 (c, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.8 (s, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.3 a 0.8 (m, 6H), 1.12 (d, $J=6$ Hz, 3H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 183.6, 180.5, 170.7, 162.3, 147.7, 141.3, 132.8, 132.3, 128.4 (2C), 126.9, 126.4 (2C), 125.1, 121.5, 117.8 (2C), 115.0, 59.7, 59.2, 56.1, 33.2, 32.6, 24.7 (2C), 24.4. EM m/z : 526⁺ (98 %), 422 (47), 105 (90).

6.6 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamino]-4-(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-[2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il-amino]-ciclobut-3-en-1,2-diona, 14

En un matraz limpio y seco, provisto de agitador magnético se adicionó **11a** 176 mg (0.5 mmol), se agregó CH₂Cl₂ (6 mL), seguido de la adición de (1*R*,2*R*)-(-)-1-amino-2-indanol (74.6 mg, 0.5 mmol). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 48 h, se evaporó el disolvente al vacío y se purificó por cromatografía flash. Se obtuvo el producto **14** como un sólido blanco con un rendimiento del 79 %, pf 218-220 °C, $[\alpha]_D = -118$ ($c=0.59$, DMSO) ¹H RMN (DMSO-*d*₆ 300 MHz) : δ 8.09 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 4H), 5.57 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.18-3.13 (dd, 1H, $J = 10$ Hz), 2.77-2.50 (dd, 1H $J = 10$ Hz), 2.49 (s, 1H). ¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 183.2 (2C), 168.8, 168, 143.3, 141.7, 139.9, 131.2, 130.8, 129.2 (2C), 128.8, 127.5, 125.7, 125.4, 124.4, 122, 121.8, 79.3, 66.1, 46.8, 38.7. EM m/z: 471⁺ (43 %), 283 (31), 227 (48), 133 (99), 116 (41).

6.6.1 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-fenilamino]-4-(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-[2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il-amino]-ciclobut-3-en-1,2-diona, **15**

Se preparó por el método descrito en el apartado **6.6**, con un rendimiento del 80 % a partir de (1*R*,2*R*)-(-)-*trans*-1-amino-2-indanol y **11b**. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 48 horas con agitación constante, se evaporó el disolvente en el rotavapor y se purificó por cromatografía flash. Se obtuvo el producto **15** como un sólido blanco, pf 280-283, $[\alpha]_D = -64$ ($c=0.5$, DMSO). ^1H RMN (DMSO- d_6 300 MHz): δ 10.13 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.27-7.23 (s, 4H), 5.63 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.23-3.15 (dd, 2H, $J = 10$ Hz), 2.83-2.75 (dd, 1H, $J = 10$ Hz). ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 185.1, 181.3, 170.5, 163.1, 141.6, 140.8, 140, 132.1, 132.1, 131.7, 129.03, 127.5, 125.5, 124.7, 121.9, 118.6 (2C), 115.4, 79.5, 66.5, 38.7. EM m/z: 456 (53%), 382 (28), 268 (31), 133 (99),

6.7 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-fenilamino]-4-(1*R*,2*R*)-2 hidroxiciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona, **16**

En un matraz redondo seco, provisto de una barra magnética, se pesó **11a** 169.5 mg (0.5 mmol), se adicionó metanol (6 mL) como disolvente, seguido de la adición de (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol (48 mg, 0.5 mmol) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 48 h con agitación constante,²⁹ se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía flash. Se obtuvo como un sólido blanco (84 %), pf 226-228, $[\alpha]_D^{25} = -16.6$ ($c=0.5$, DMSO), ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.07-0.87 (m, 4H). ^{13}C (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 184.8, 180.3, 170.2, 162.6, 141.1, 132.9, 128.4, 124.8, 121.2, 117.5 (2C), 114.7, 73.2, 60.2, 34.2, 33, 24.2, 24.1. EM m/z: 423 (67%), 422 (59), 366 (99), 268 (57), 240 (32), 213 (30), 81 (42).

6.7.1 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamino]-4-(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-ciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona, 17

Se preparó por el método descrito en el apartado 6.7, con un rendimiento del 80 % a partir de **11b** y de (1*R*,2*R*)-2-aminociclohexanol, se obtuvo un producto blanco (84 %), el cual fue identificado por métodos espectroscópicos, pf 271-273, $[\alpha]_D = -23$ ($c=0.5$, DMSO) ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.96 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6$ Hz), 4.65, (s, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.23-1.95 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 4H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 183.5, 183, 167.9, 167.5, 142.5, 131.8, 131.4, 128.5 (2C), 125.2, 123.6, 123.2, 73.1, 59.9, 46.6, 34.4, 33.2, 24.6, 24.4. EM m/z: 436⁺ (76%), 380 (79), 227 (100), 153 (57), 149 (52), 81 (94), 55 (36).

6.7.2 Síntesis de 3-[3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamino]-4-(1*S*,2*S*)-2-hidroxi-ciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona, 18

Se preparó por el método descrito en el apartado 6.7, con un rendimiento del 85 % a partir de **11a** y de (1*S*,2*S*)-2-aminociclohexanol, **10** obteniéndose un sólido blanco (85%), el cual fue identificado por métodos espectroscópicos, pf 233-235, $[\alpha]_D = -18$ ($c=0.52$, MeOH) ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.08 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.22 (m, 4H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 185 (2C), 169.2, 167.3, 143.3, 131.7, 131.3, 129.1 (2C), 125.7, 122, 121.7, 72.6, 59.6, 46.2, 34.4, 33.1, 24.6 (2C), 24.3 (2C). EM m/z: 422⁺ (7%), 383 (17), 195 (47), 121 (100), 105 (17).

6.7.3 Síntesis de 3- [3,5-bis-(trifluorometil)-fenilamino]-4-(1*S*,2*S*)-2-hidroxi-ciclohexilamino-ciclobut-3-en-1,2-diona, 19

Se preparó por el método descrito en el apartado 6.7.1, con un rendimiento del 80 % a partir de **11b** y de (1*S*,2*S*)-aminociclohexanol **10**, se obtuvo un producto blanco (84%), el cual fue identificado por métodos espectroscópicos, pf 279-282, $[\alpha]_D = -17.4$ ($c=0.5$, DMSO) ^1H RMN (DMSO- d_6 300 MHz): δ 10.15 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.54 (m, 1H),

1.97 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.28 (m, 4H). ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 184.5, 180.6, 170.3, 162.6, 141, 132.8, 132.3, 125.1, 121.5, 118 (2C), 115.2, 73.3, 60.3, 33.7, 32.4, 24.2, 23.9. EM m/z: 436 $^{+}$ (63%), 438 (31), 380 (63), 339 (29), 227 (100), 153 (45), 81 (80).

6.8 Reacción de alquilación Friedel-Crafts

En un tubo con tapa de rosca, se adicionó *trans*- β -nitroestireno (14.9 mg, 0.1 mmol), disolvente (1 mL) y el organocatalizador; se enfrió a -20 °C, se adicionó 2-metilindol (1.5 equivalentes) y se dejó reaccionar durante 48 horas a esta temperatura y agitación constante,²³ siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el producto **20** se purificó por cromatografía flash. ^1H RMN (CDCl₃ 300 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.24 (m, 3H), 7.10 (dt, 1H), 7.02 (dt, 1H), 5.21 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.61 (d, 3H), 1.25 (d, 1H). Columna Chiralpack IA (250 x 4.5 mm), 5% i-PrOH/Hexano, 1 mL/min, 282 nm. t_{mayor} = 31.9 min, t_{menor} = 33.34 min, ee. = <10 %..

6.9 Reacción de adición Michael del compuesto 1,3-dicarbonílico a la nitroolefina.

En un tubo, se adicionó *trans*- β -nitroestireno (14.9 mg, 0.1 mmol), THF como disolvente (1 mL) y el catalizador (5 %mol). La mezcla se enfrió a 6 °C (+/-2), se adicionó 2,4-pentadiona (4 equivalentes) y se dejó reaccionar durante 48 h en agitación constante; el progreso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina. Terminada la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash. El producto **21** se identificó por métodos espectroscópicos. ^1H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.29 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.34 (d, 1H), 4.25 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). Columna Chiralpack AD-H (250 x 4.6 mm), 10% i-PrOH/Hexano, 1 mL/min, 220 nm. t_{mayor} = 15.2 min, t_{menor} = 16.8 min, r.e (86 : 14).

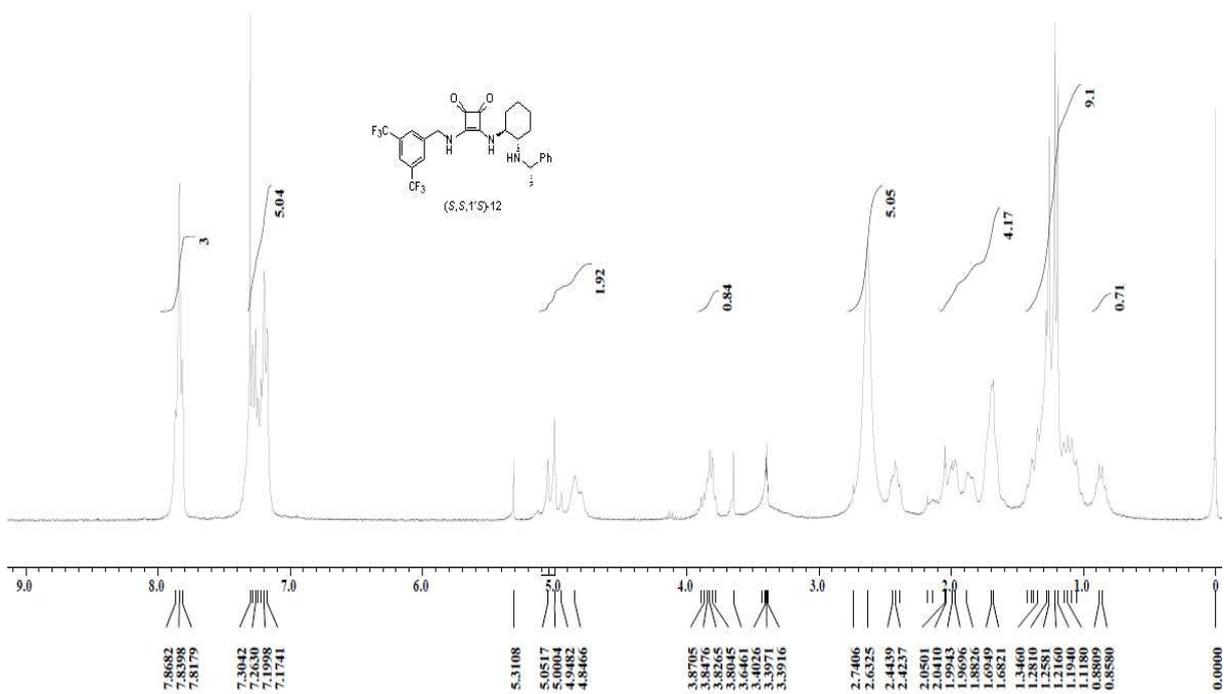
7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2845-2874.
2. Brynner R. ; Stephens T. *The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*, Cambridge, MA, Perseus, **2001**.
3. Beck, G. *Synlett* **2002**, *6*, 837-850.
4. Para una revisión actualizada de los procesos de resolución, véase: Anderson, N. G. *Organic Process Research & Development*, **2005**, *9*, p 800-813.
5. Walsh, P. J.; Kozlowsky M. C. *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, **2009**, Maple Vail manufacturing Group, p 115-116.
6. Paquette L. A., *Handbook of Reagents For Organic Synthesis: Chiral Reagents For Asymmetric Synthesis*, Ed. Wiley: New York, **2003**.
7. Ma, J-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566-4583.
8. List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413-5415.
9. *Classics in Total Synthesis: targets, Strategies, Methods*; Nicolaou, K. C. Sorensen, E. J., Eds. ; Wiley-VCH: New York, **1996**.
10. Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748.
11. Dalko, P.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.
12. Berkessel, A.; Gröger H. *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
13. Fubini, B.; Arean, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 373–381.
14. Berkessel A. ; Groger H., MacMillan D., *Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* **2005**, Wiley-VCH, p 1.
15. Bhadury, P. S.; Song, B. A.; Yang, S.; Hu, D. Y.; Xue, W. *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 380-399.
16. Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *An. Quim.* **2009**, *105*, 5-12.
17. Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117-1127.
18. Margaret, C.; Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
19. Kotke, M.; Schreiner, P. R. *Hydrogen-Bonding (Thio)urea Organocatalysts in Organic Synthesis*, **2009**, p 144.

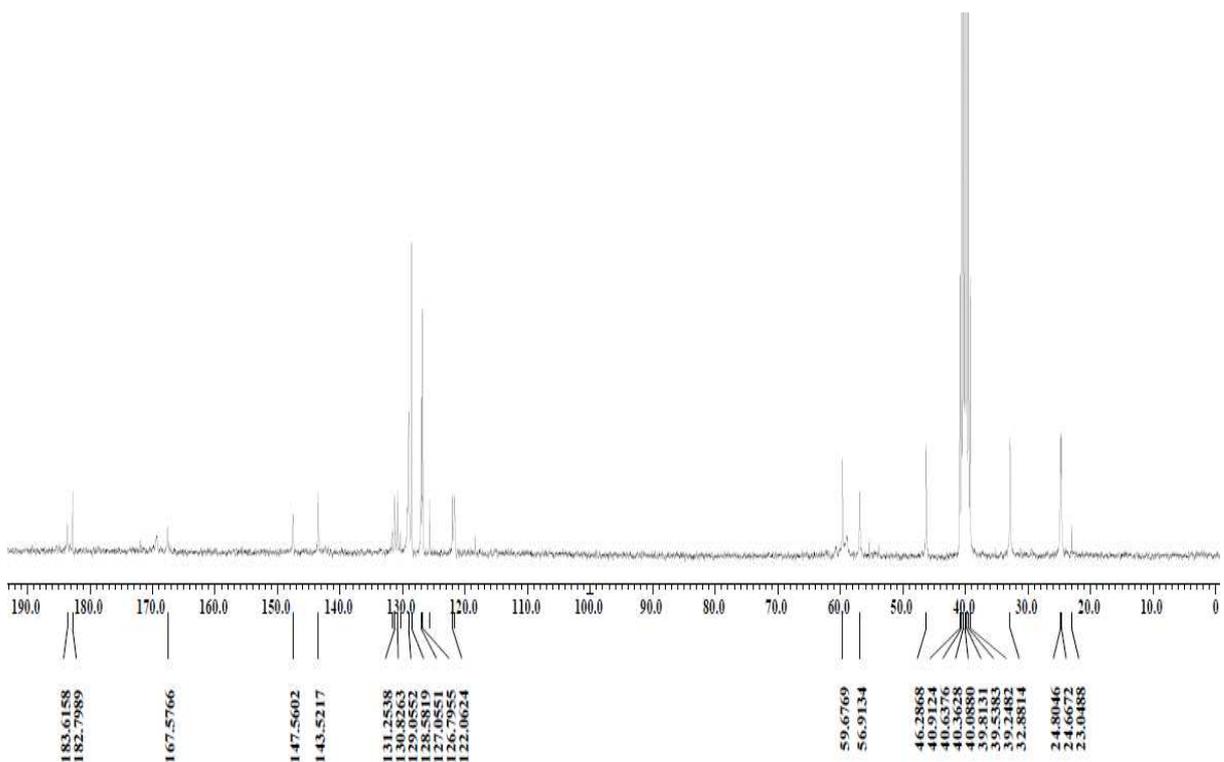
20. Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890-6899.
21. Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416-14417.
22. Jørgensen, K.A. *Synthesis*, **2003**, *7*, 117-1125.
23. Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576-6579.
24. Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365.
25. Dong, Z.; Qiu, G.; Zhou, H-B.; Dong, Ch. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23* 1550-1556.
26. H. Tang, G. Zhao, Z. Zhou, P. Gao, L. He, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 126–135.
27. Chatterjee, A.; Sasikumar, M.; Joshi, N. N. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1727-1733.
28. Yang, W.; Du, D-M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450-5453.
29. Yang W.; Du, D-M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1241.

ANEXO

Espectros selectos

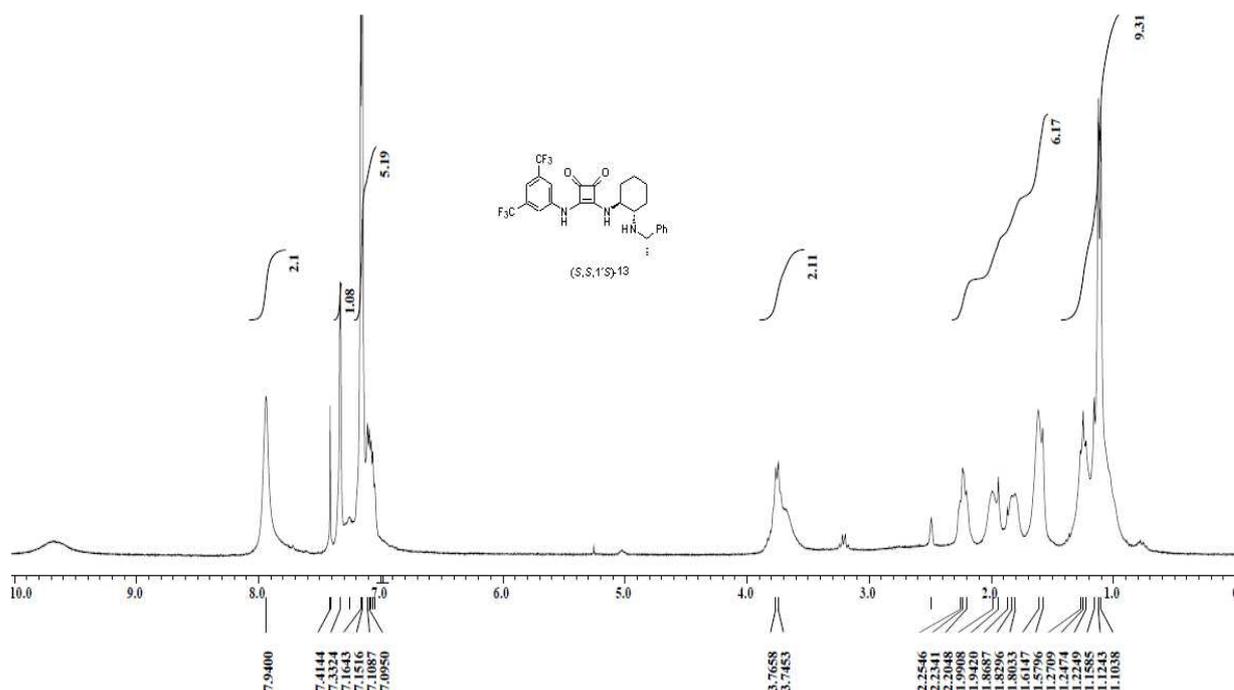


Anexo 1. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) del organocatalizador (S,S,1'S)-12.

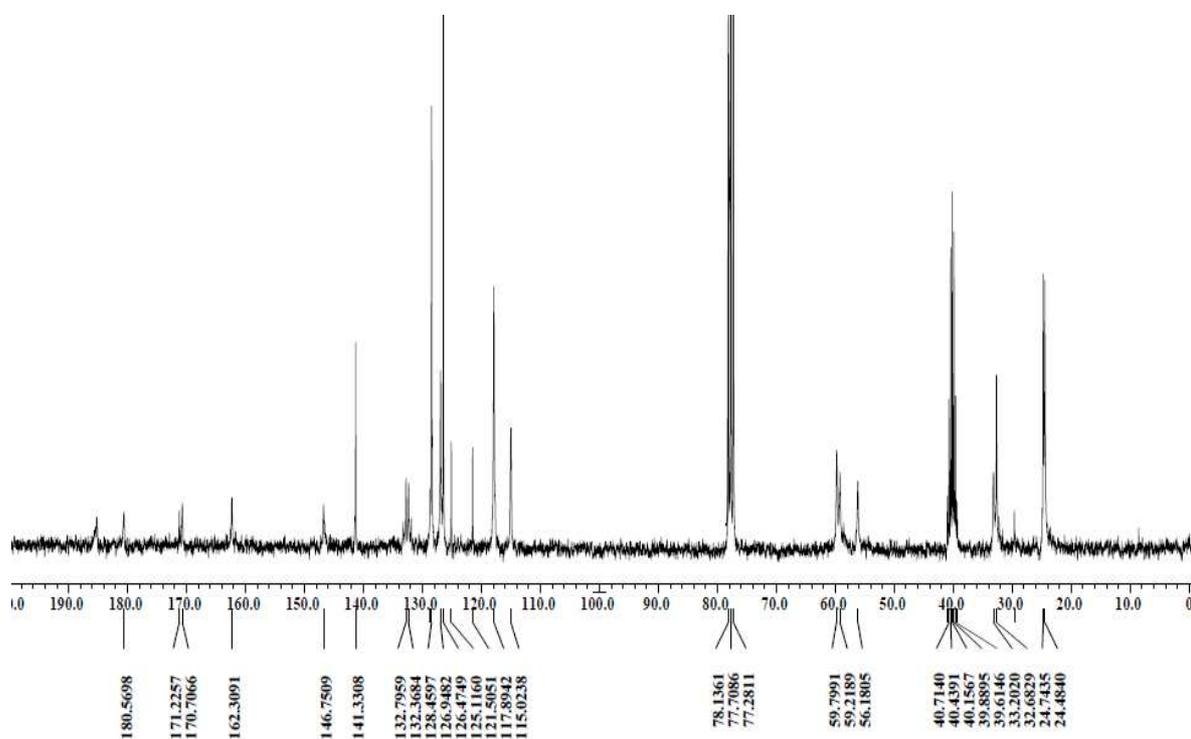


Anexo 2. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) del organocatalizador

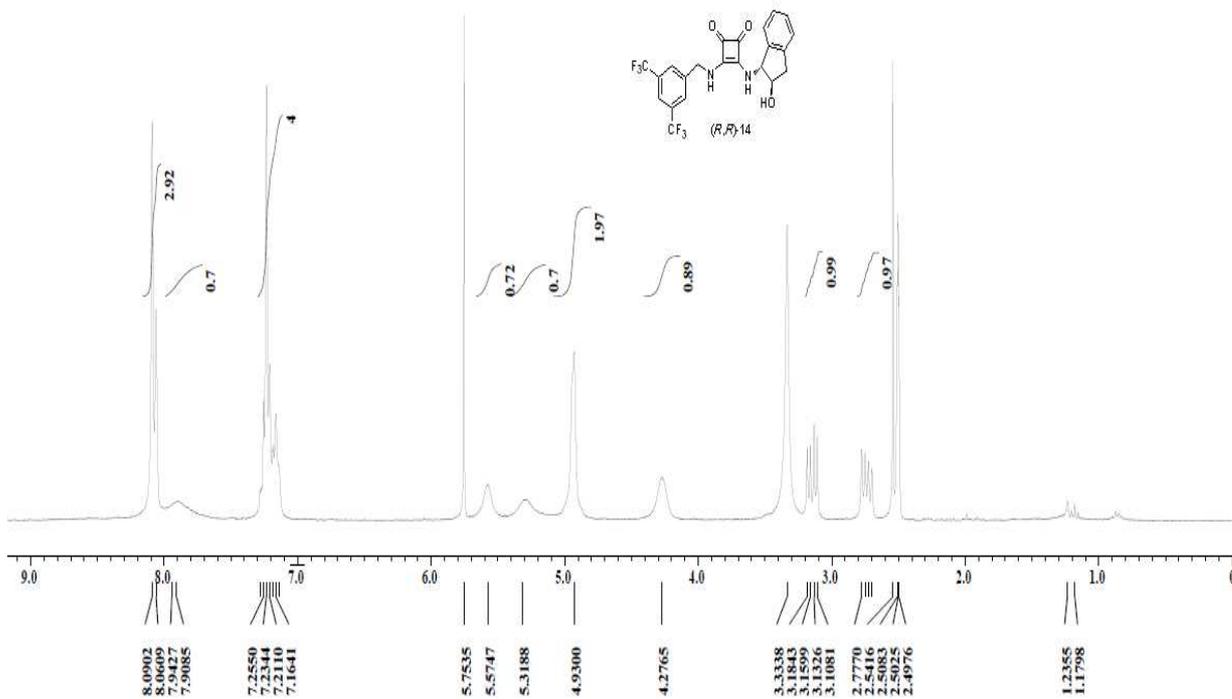
(S,S,1'S)-12.



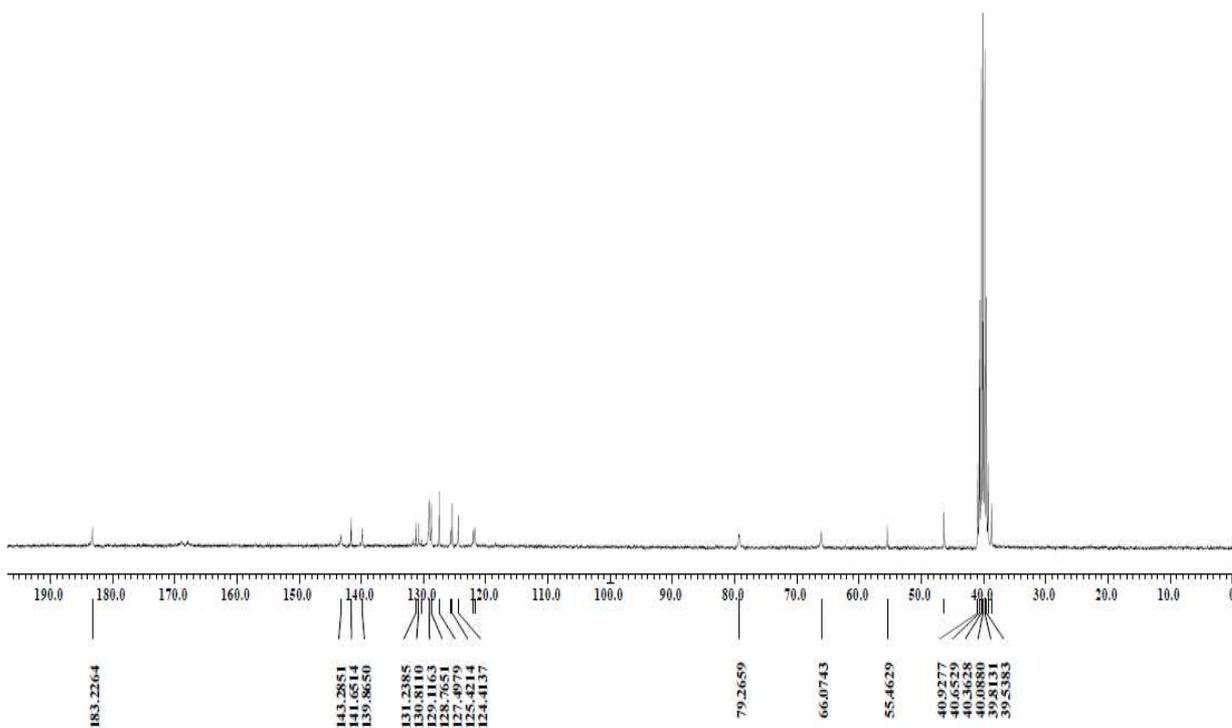
Anexo 3. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) del organocatalizador (1S,2S,1'S)-13.



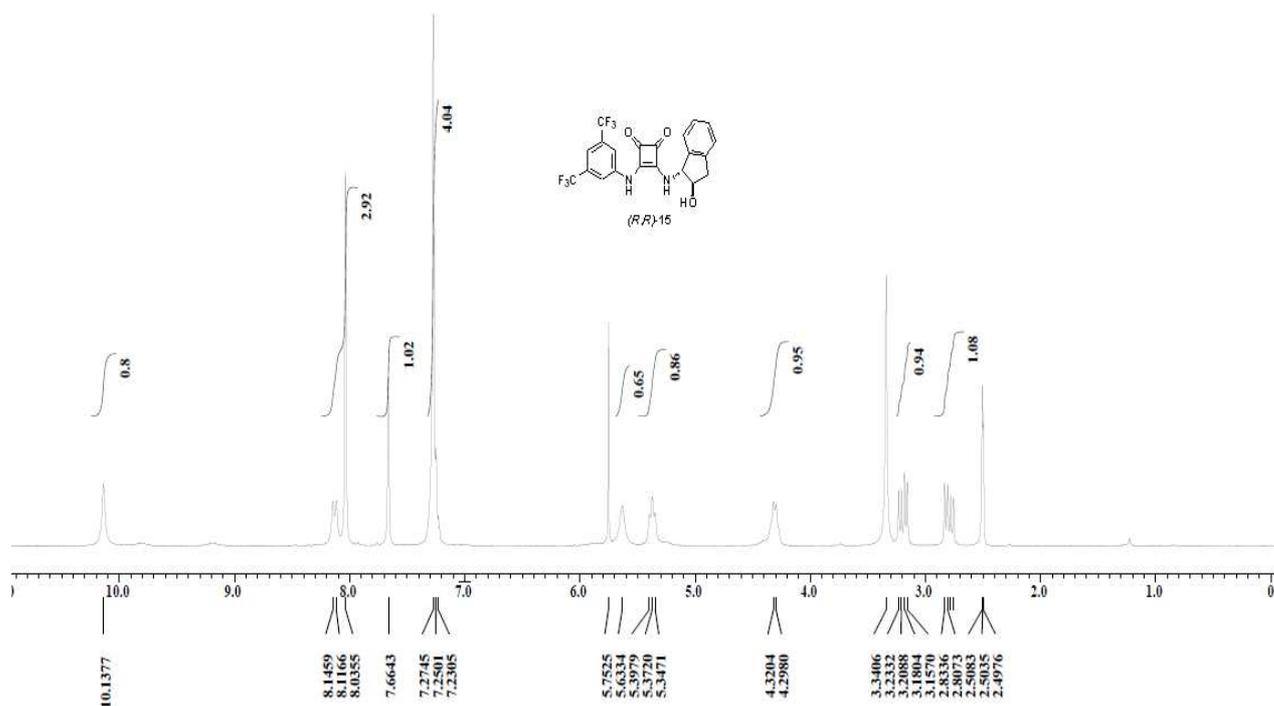
Anexo 4. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) del organocatalizador (1S,2S,1'S)-13.



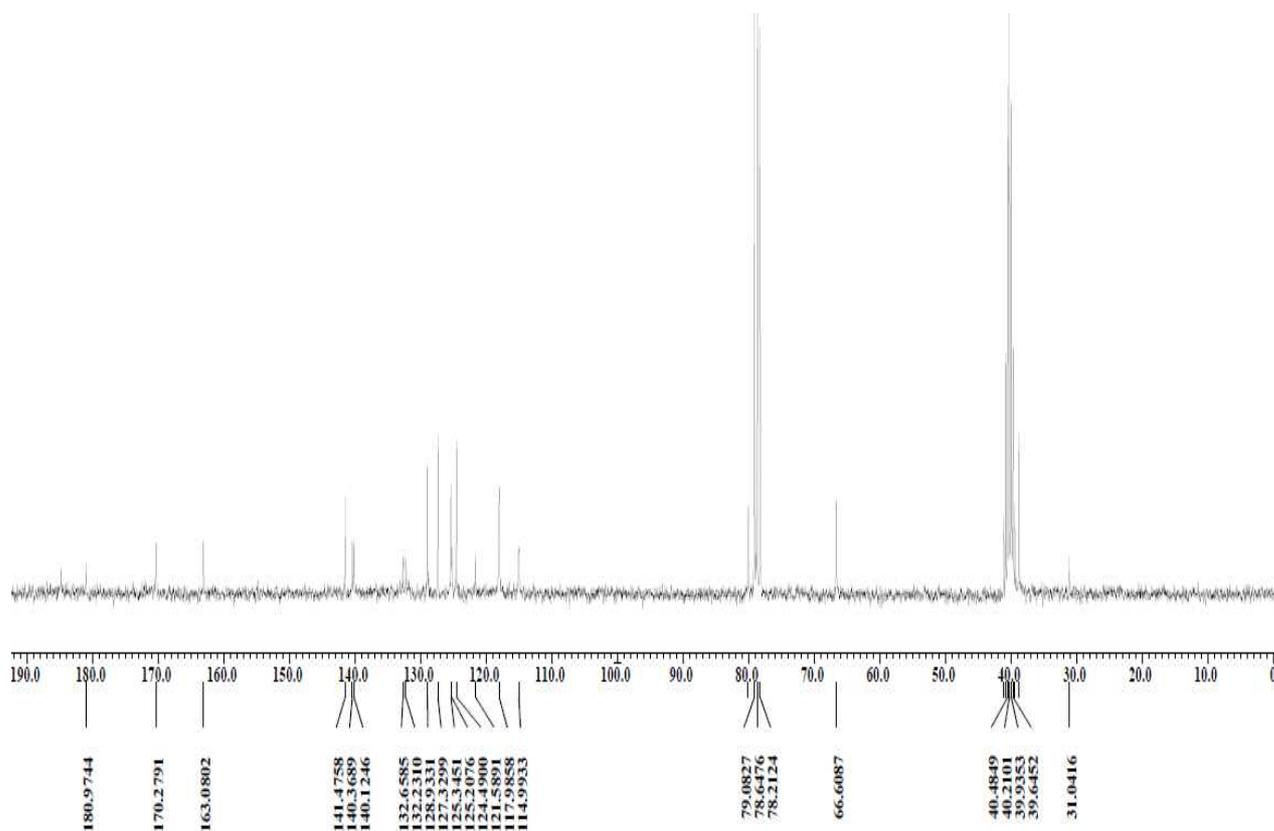
Anexo 5. Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) del organocatalizador (*R,R*)-14.



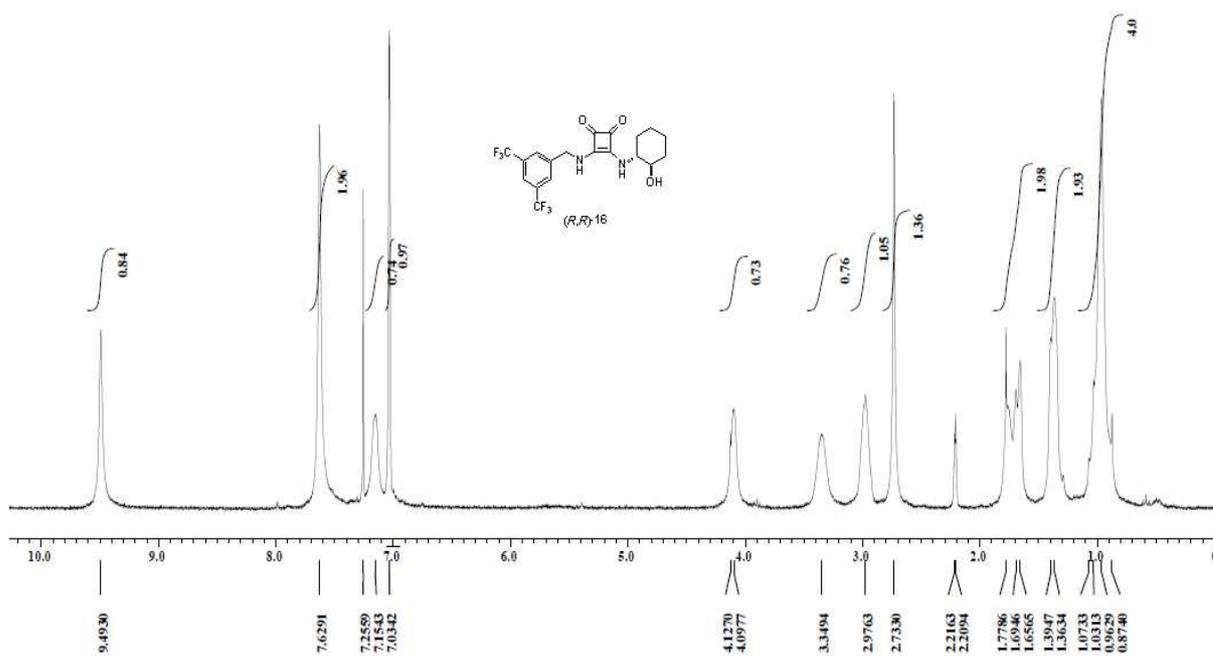
Anexo 6. Espectro de RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) del organocatalizador (*R,R*)-14.



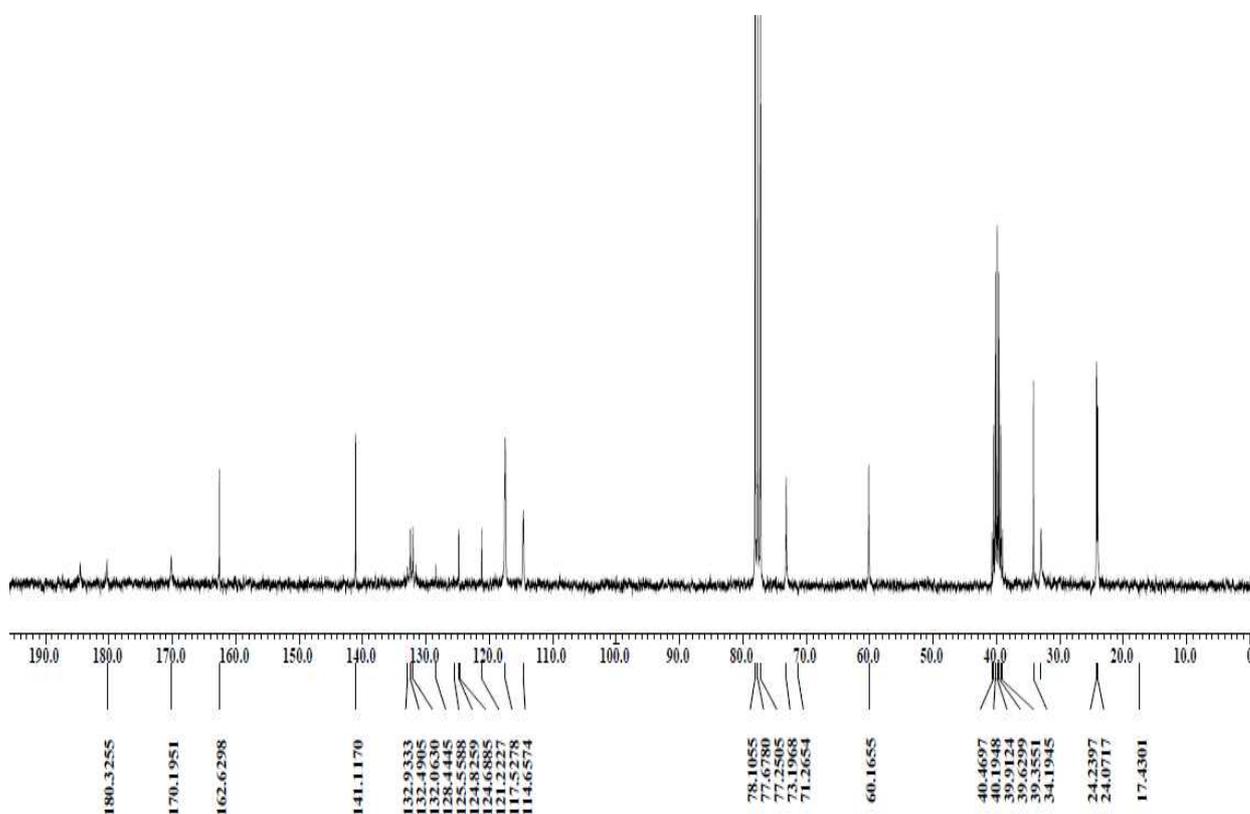
Anexo 7. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) del organocatalizador *(R,R)*-15.



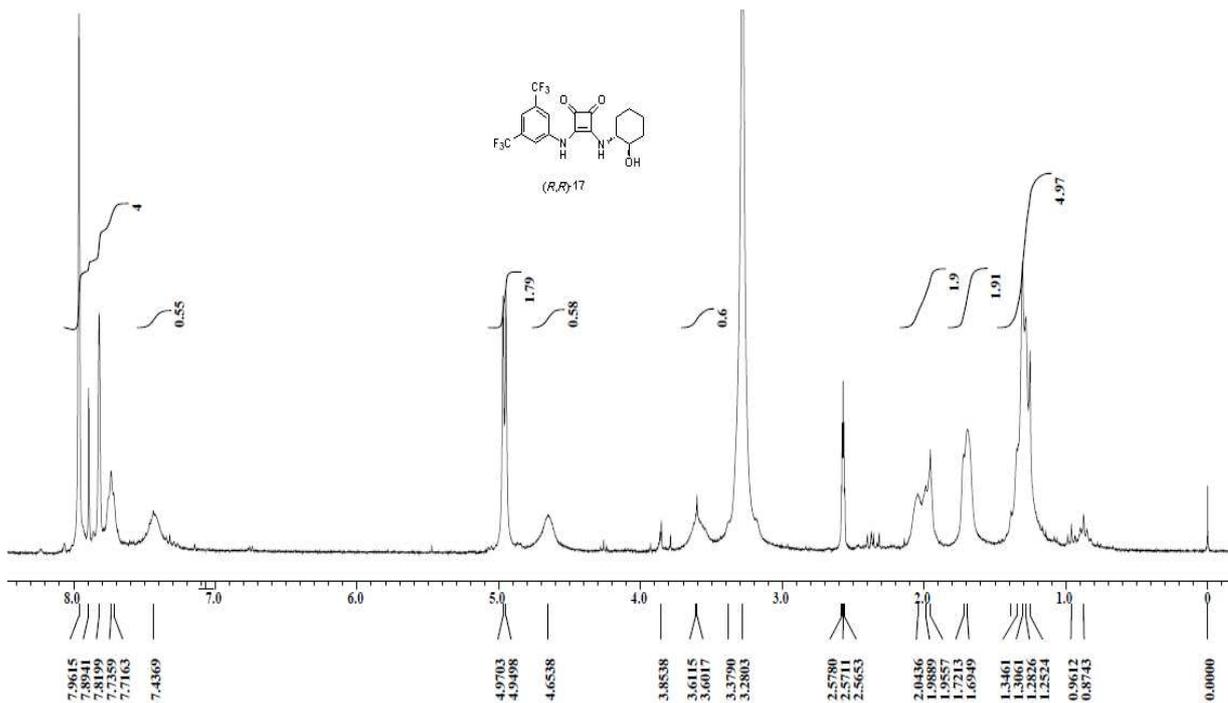
Anexo 8. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) del organocatalizador *(R,R)*-15.



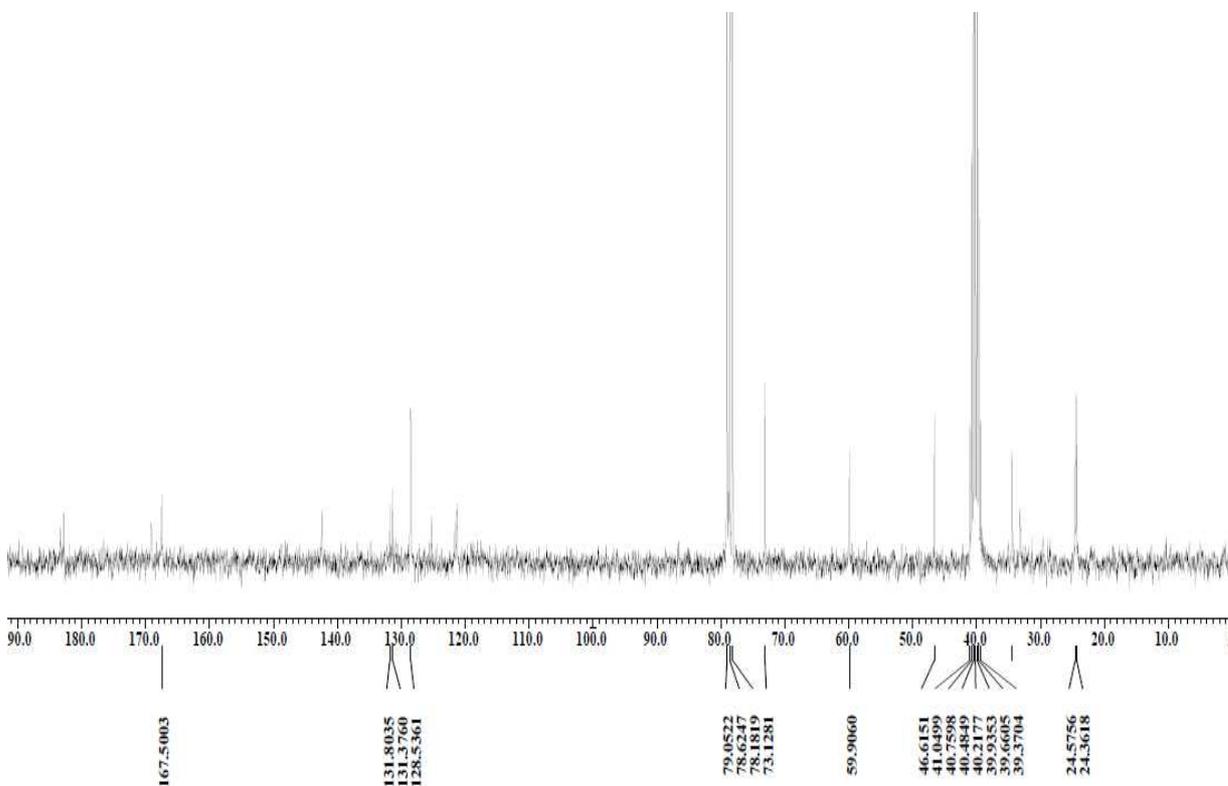
Anexo 9. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) del organocatalizador *(R,R)*-16.



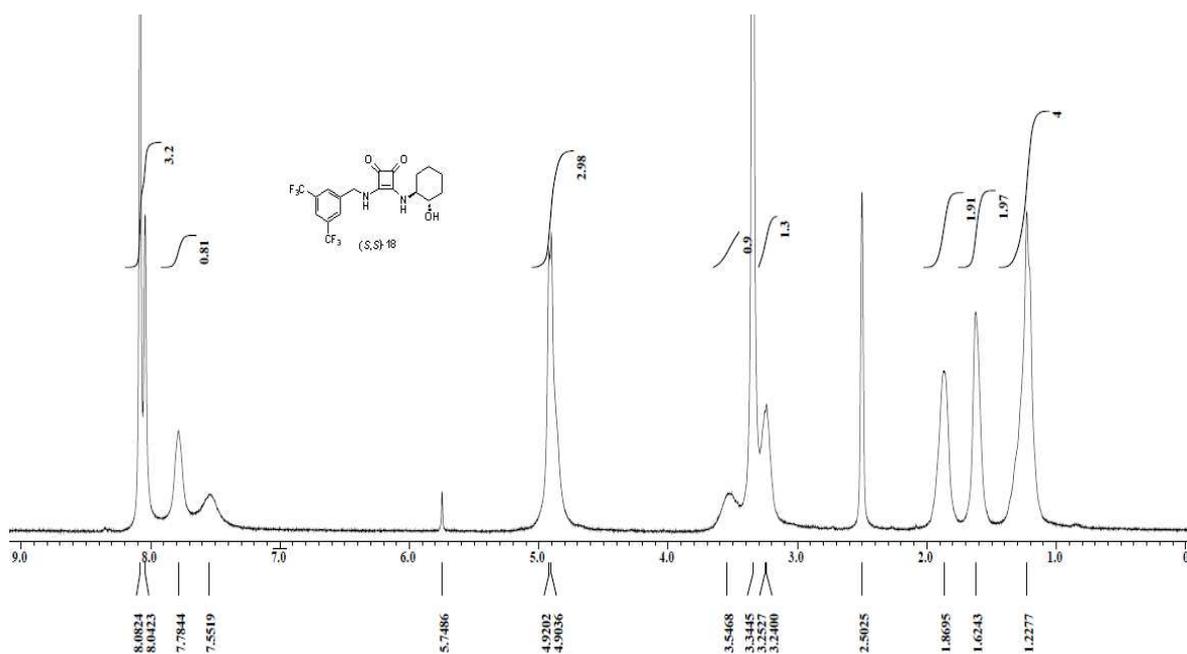
Anexo 10. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) del organocatalizador *(R,R)*-16.



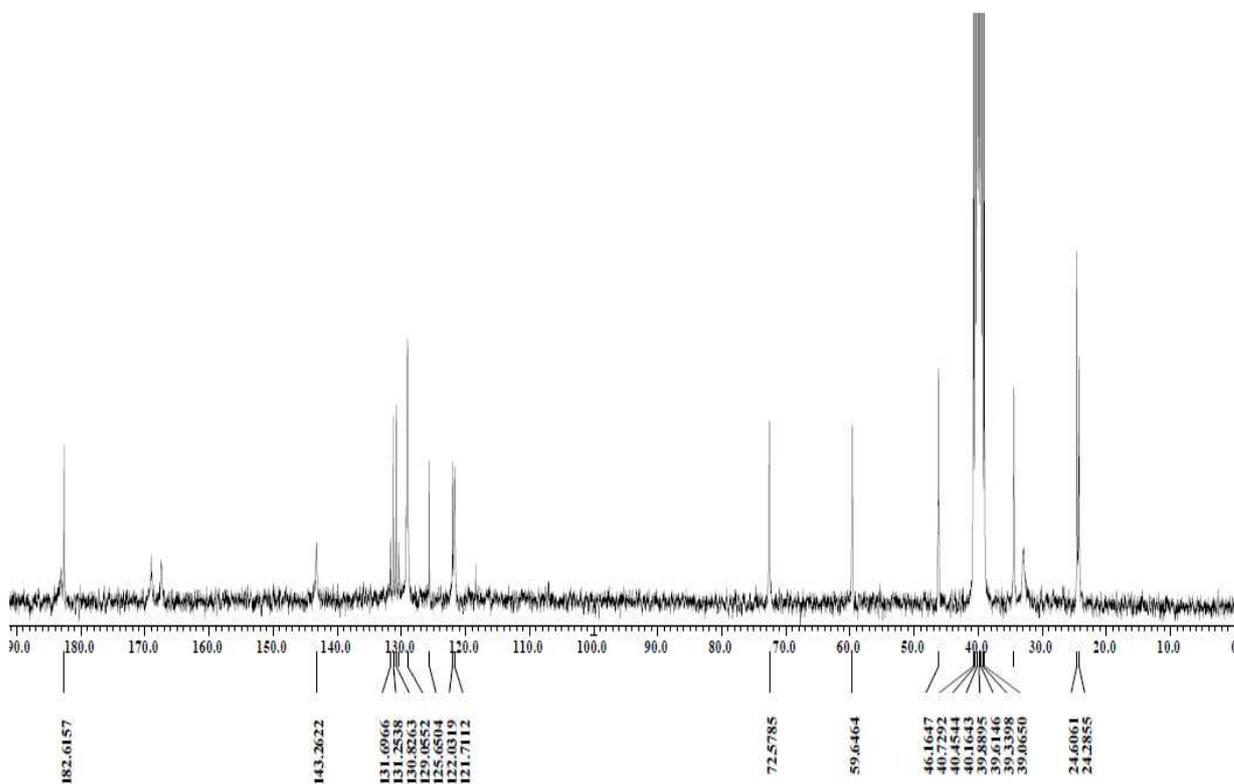
Anexo 11. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) del organocatalizador (R,R)-17.



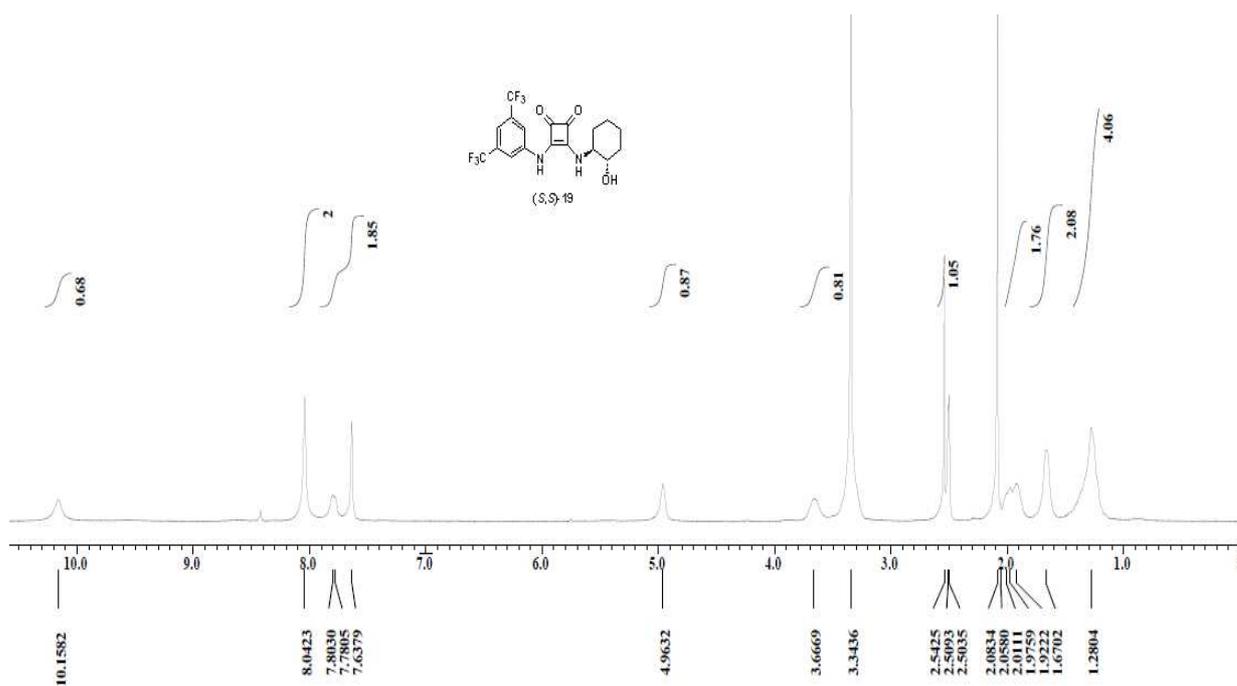
Anexo 12. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) del organocatalizador (R,R)-17.



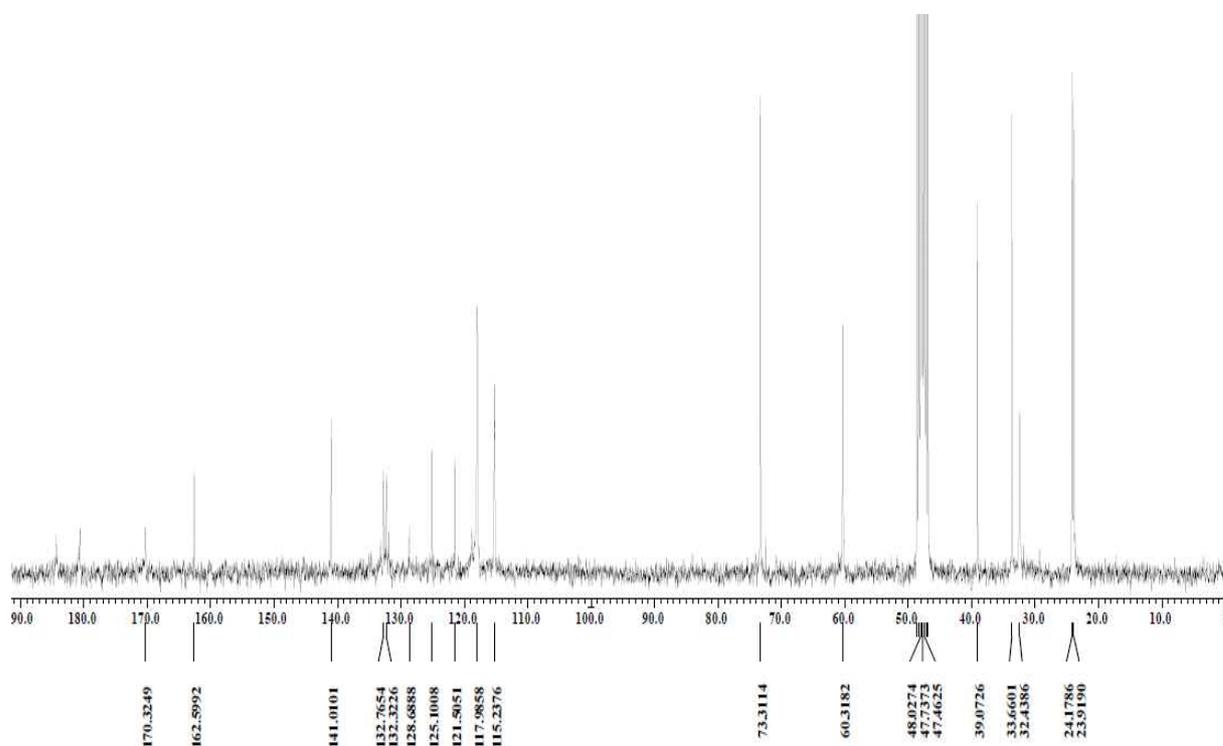
Anexo 13. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) del organocatalizador (S,S)-18.



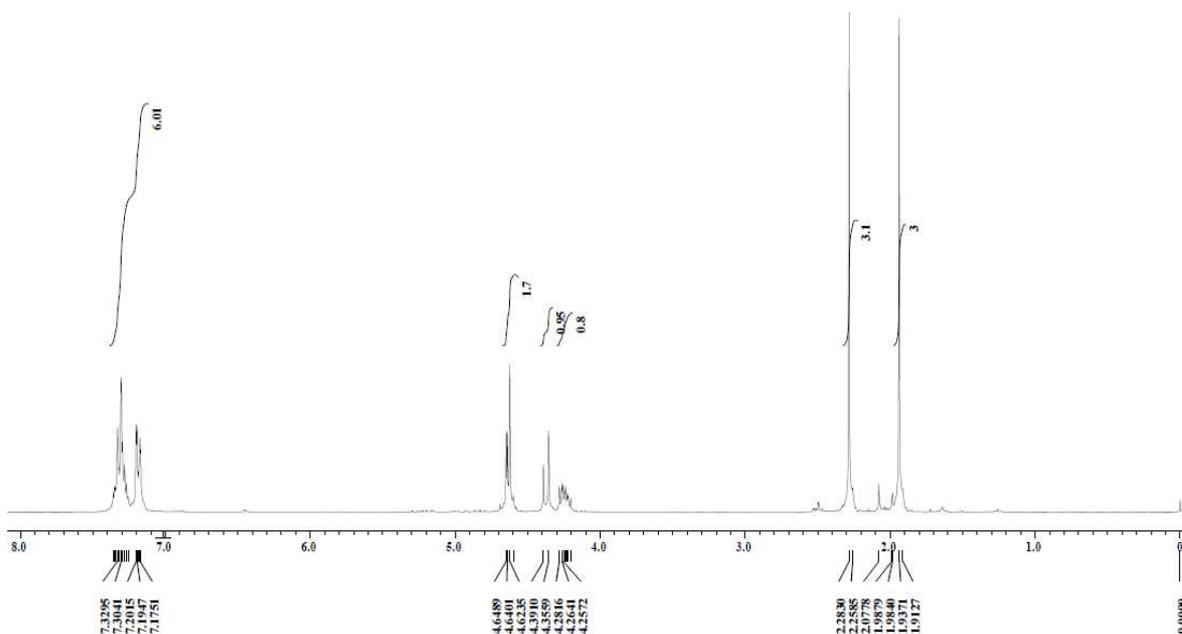
Anexo 14. Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) del organocatalizador (S,S)-18.



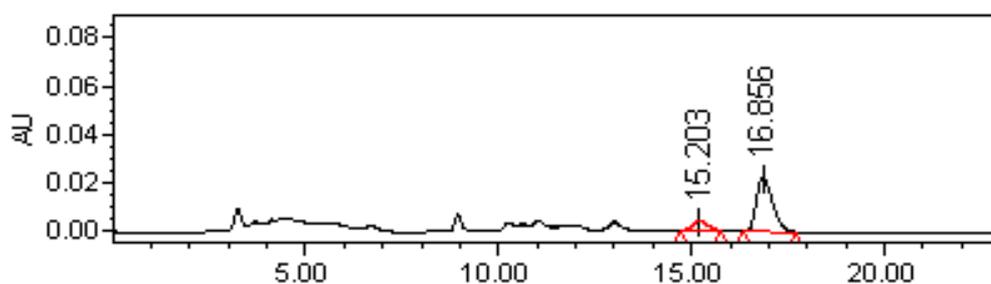
Anexo 15. Espectro de RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) del organocatalizador (S,S)-19.



Anexo 16. Espectro de RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) del organocatalizador (S,S)-19.



Anexo 17. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) del producto de la reacción de adición de Michael obtenido.



| Area ($\mu\text{V}\cdot\text{sec}$) | % Area | Height (μV) | Int Type | Amount | Units | Peak Type | Peak Codes |
|---------------------------------------|--------|--------------------------|----------|--------|-------|-----------|------------|
| 102857 | 13.85 | 3778 | BB | | | Unknown | |
| 639673 | 86.15 | 22189 | BB | | | Unknown | |
| | | | | | | | |

Anexo 18. Cromatograma del producto de la reacción de Michael con mejor r.e.