

UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA

Escuela de ciencias

Departamento de Ciencias Químico Biológicas



**Síntesis de bisprolinamidas con esqueleto de diamina en configuración *cis* y su
aplicación como organocatalizadores asimétricos en la reacción aldólica.**

Tesis profesional presentada por

Maximiliano De La Higuera Macías

como requisito parcial para obtener el título de

Licenciado en Química

Santa Catarina Mártir, Puebla

Primavera 2015

UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA

Escuela de ciencias

Departamento de Ciencias Químico Biológicas



Síntesis de bisprolinamidas con esqueleto de diamina en configuración *cis* y su aplicación como organocatalizadores asimétricos en la reacción aldólica.

Tesis profesional presentada por

Maximiliano De La Higuera Macías

como requisito parcial para obtener el título de

Licenciado en Química

JURADO DEL EXAMEN PROFESIONAL

Presidente: Dr. Eugenio Sánchez Arreola

Secretario y Director: Dra. Cecilia Anaya Berríos

Vocal y Co-Director: Dra. Rocío Sabala Cuatzo

Suplente: Dr. Luis Ricardo Hernández Molina

Santa Catarina Mártir, Puebla, a 11 de mayo del 2015



UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA

Escuela de ciencias

Departamento de Ciencias Químico Biológicas

Tesis presentada por Maximiliano De La Higuera Macías

como requisito parcial para obtener el título de Licenciado en Química.

Aceptada por el departamento de ciencias químico biológicas.

Presidente del Jurado

Secretario del Jurado

Dr. Eugenio Sánchez Arreola

Dra. Cecilia Anaya Berríos

Vocal del Jurado

Jefe del Departamento

Dra. Rocío Sabala Cuatzo

Dr. José Daniel Lozada Ramírez

Decano

Dr. Andrés Ramos Ramírez

Fecha: _____

El presente trabajo de investigación se realizó gracias a:

El apoyo económico recibido por

CONACYT

Proyecto No. 153594, Becario de Licenciatura 20707

Las facilidades prestadas en el laboratorio CI-104 de Síntesis Orgánica del Departamento de Ciencias Químico-Biológicas de la Universidad de las Américas Puebla.

Mis agradecimientos a:

Todas las personas que hicieron posible este trabajo.

En particular:

Por su dirección y enseñanza hacia la química orgánica, Dra. Cecilia Anaya Berríos

Por su co-dirección, amistad e infinita paciencia, Dra. Rocío Sabala Cuatzo

Por asesoría en el laboratorio y en la teoría:

Dr. Eugenio Sánchez Arreola

Dr. Luis Ricardo Hernández Molina

Dra. Gabriela Huelgas Saavedra

Dra. Haydeé Rojas Cabrera

A mis compañeros de licenciatura y laboratorio en la Universidad de las Américas Puebla:

María Olga Vaquera, Alejandra Domínguez y Ángel Castañeda.

Dedicado a:

José Alberto De La Higuera, Francelia Macías y Alejandro De La Higuera.

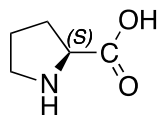
ÍNDICE

ÍNDICE.	1
ÍNDICE DE COMPUESTOS.	4
ÍNDICE DE ESQUEMAS.	6
ÍNDICE DE FIGURAS.	9
ÍNDICE DE TABLAS.	10
ÍNDICE DE ANEXOS.	11
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.	14
1.1. Estereoquímica.	15
1.1.1. Algunas propiedades de enantiómeros.	17
1.2. Reacción aldólica.	19
1.3. Organocatálisis.	21
CAPÍTULO II. HIPÓTESIS, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.	23
2.1. Hipótesis.	23
2.2. Justificación.	23
2.3. Objetivos.	24
2.3.1. Objetivos Generales.	24
2.3.2. Objetivos específicos.	24
CAPÍTULO III. ANTECEDENTES.	28
3.1. Introducción: Organocatálisis vía enamina.	28
3.2. Aldolasas como catalizadores vía enamina.	29

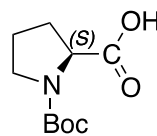
3.3. L-Prolina como organocatalizador.	30
3.4. L-Prolinamidas como catalizadores bifuncionales.	32
3.4.1. Organocatalizador bifuncional con esqueleto (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-difeniletildiamina.	35
3.4.2. Organocatalizador bifuncional con esqueleto <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-diaminociclohexano.	37
3.4.3. Organocatalizador bifuncional con esqueleto (11 <i>R</i> ,12 <i>R</i>)-diamino-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno.	40
3.5. Mecanismos de reacción y estudios computacionales de estados de transición de la catálisis de L-prolina.	41
3.5.1. Orígenes de la estereoselectividad en la reacción aldólica intermolecular.	45
3.5.2. Catalizadores prolinamidas.	47
3.6. Síntesis asimétricas de productos naturales por organocatálisis.	48
CAPÍTULO IV. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	50
4.1. Generalidades.	50
4.2. Preparación de la prolina protegida con <i>terc</i> -butiloxicarbonilo (BOC).	51
4.3. Resolución de (±)- <i>trans</i> -1,2-diaminociclohexano para obtener la sal (<i>R,R</i>).	52
4.4. Primer paso para síntesis de dienófilo: preparación de 4-carboxiimidazolin-2-ona.	54
4.5. Segundo paso para síntesis de dienófilo: preparación de imidazolin-2-ona.	55
4.6. Tercer paso para síntesis de dienófilo: preparación de 1,3-diacetil-1 <i>H</i> -imidazol-2(3 <i>H</i>)-ona.	56
4.7. Reacción Diels-Alder: dienófilo y antraceno para formar diamina.	57

4.8. Preparación de diamina con esqueleto de antraceno.	58
4.9. Método general para la preparación de L-prolinamidas protegidas 4 , 7 y 10 .	59
4.10. Método general para desprotección del grupo BOC y obtención de bisprolinamidas 5 , 8 y 15 .	63
4.11. Método general para la reacción aldólica.	66
CAPÍTULO V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	68
5.1. Preparación L-Bisprolinamidas.	69
5.2. Reacciones aldólicas catalizadas con bisprolinamidas.	78
5.2.1. Catálisis de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador 5).	80
5.2.2. Catálisis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador 15).	83
5.2.3. Catálisis de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-difeniletano-1,2-diamina (catalizador 8).	85
5.3. Estudios estructurales de los catalizadores.	87
5.4. Reusabilidad de bisprolinamidas.	89
5.5. Mecanismo de reacción con bisprolinamidas.	90
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES.	91
BIBLIOGRAFÍA.	94
ANEXOS.	100

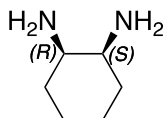
ÍNDICE DE COMPUESTOS



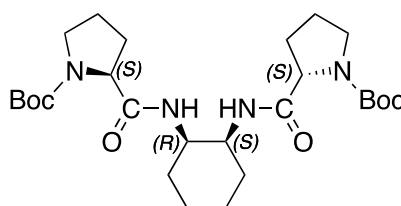
1



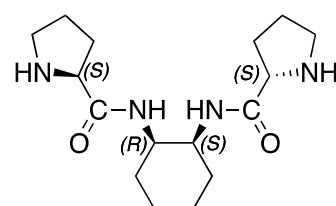
2



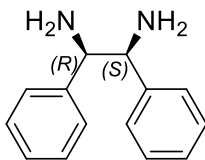
3



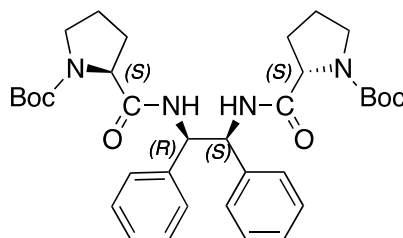
4



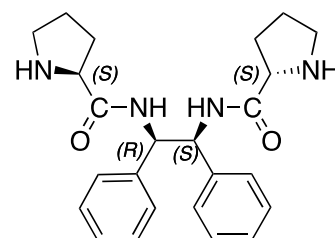
5



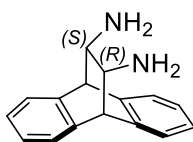
6



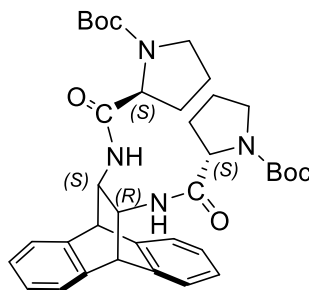
7



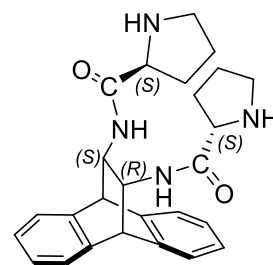
8



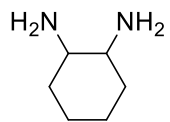
9



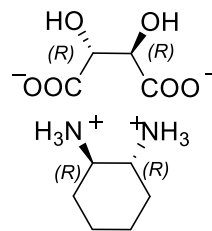
10



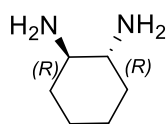
11



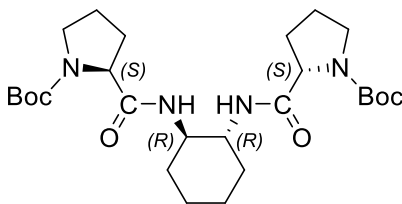
rac-12



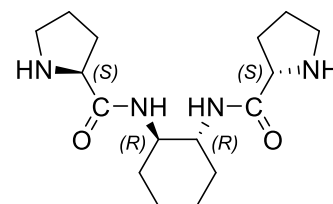
13-sal



13



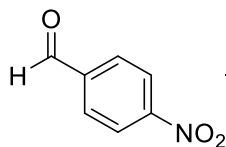
14



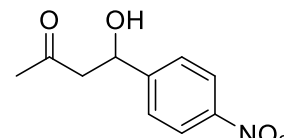
15



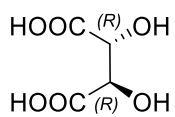
16



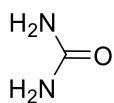
17



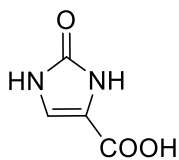
18



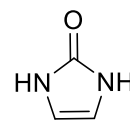
19



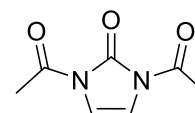
20



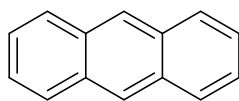
21



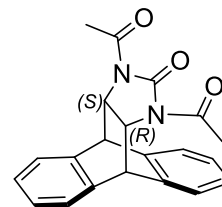
22



23



24



25

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.1. Clasificación de isómeros.	15
Esquema 1.2. Los cuatro estereoisómeros del ácido 2,3-dihidroxi-butanoico.	17
Esquema 1.3. Mecanismos generales de la reacción aldólica.	20
Esquema 1.4. Reacción aldólica en la síntesis de atorvastatina, usando un auxiliar quiral.	21
Esquema 2.1. Protección de (<i>S</i>)-prolina con grupo BOC.	24
Esquema 2.2. Esquema de reacción para obtención del catalizador 5 con esqueleto de <i>cis</i> -1,2-diaminociclohexano (3).	25
Esquema 2.3. Esquema de reacción para obtención del catalizador 8 con esqueleto de <i>meso</i> -1,2-difeniletildiamina (6).	25
Esquema 2.4. Esquema de reacción para obtención del catalizador 11 con esqueleto de <i>cis</i> -(11 <i>R</i> , 12 <i>S</i>)-diamino-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (9).	26
Esquema 2.5. Esquema de reacción para obtención del catalizador 15 con esqueleto de <i>trans</i> -(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-diaminociclohexano (13).	26
Esquema 2.6. Reacción aldólica utilizada para pruebas de catálisis.	27
Esquema 3.1. Estrategia catalítica de la aldolización por una enzima (E=Enzima). ¹²	29
Esquema 3.2. Reacciones de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert. ¹⁴	30
Esquema 3.3. Reacciones aldólicas asimétricas utilizando <i>L</i> -prolina.	31
Esquema 3.4. Descomposición de la prolina en 1,3-oxazolidina.	33
Esquema 3.5. Aminocatálisis utilizando una bisprolinamida.	34

Esquema 3.6. Reacción aldólica catalizada con bisprolinamida por Thang et al. ²²	34
Esquema 3.7. Catálisis del compuesto 15 con acetona y benzaldehído.	38
Esquema 3.8. Catálisis con ciclohexano y 4-nitrobenzaldehído utilizando el catalizador 15 .	39
Esquema 3.9. Mecanismo cíclico propuesto para la catálisis intermolecular por la L-prolina en la reacción aldólica.	42
Esquema 3.10. Incorporación de ¹⁸ O en la catálisis enamina de la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.	43
Esquema 3.11. Predicciones teóricas y con datos experimentales de enantio y diastereoselectividades catalizadas por prolina por un método DFT.	47
Esquema 3.12. Preparación de (+)-cocaína por organocatálisis.	49
Esquema 4.1. Procedimiento para la obtención de L-prolina con grupo protector BOC.	51
Esquema 4.2. Resolución enantiomérica de la diamina racémica <i>trans</i> .	53
Esquema 4.3. Síntesis de dienófilo. Primero paso.	54
Esquema 4.4. Síntesis de dienófilo. Segundo paso.	55
Esquema 4.5. Síntesis de dienófilo. Tercer paso.	56
Esquema 4.6. Reacción Diels-Alder con antraceno y dienófilo.	57
Esquema 4.7. Reacción para obtención de diamina con esqueleto de antraceno.	58
Esquema 4.8. Método general para la preparación de L-prolinamida protegida 4 .	59
Esquema 4.9. Método general para la preparación de L-prolinamida protegida 7 .	59
Esquema 4.10. Método general para la preparación de L-prolinamida protegida 14 .	59
Esquema 4.11. Método general para la preparación de L-prolinamidas 5 .	62

Esquema 4.12. Método general para la preparación de <i>L</i> -prolinamidas 8 .	63
Esquema 4.13. Método general para la preparación de <i>L</i> -prolinamidas 15 .	63
Esquema 4.14. Reacción aldólica catalizada con <i>L</i> -prolinamidas.	66
Esquema 5.1. Rendimientos globales para <i>L</i> -bisprolinamidas 5 , 8 , y 15 .	69
Esquema 5.2. Obtención del catalizador <i>cis</i> - 5 a partir de diamina <i>cis</i> - 3 .	71
Esquema 5.3. Obtención del catalizador 8 a partir de diamina <i>meso</i> - 6 .	74
Esquema 5.4. Síntesis de diamina <i>cis</i> - 9 .	77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Los dos estereoisómeros del 2-bromobutano.	15
Figura 1.2. Ejemplos de enantiómeros con propiedades biológicas distintas.	18
Figura 3.1. Energías de activación para estados de transición en la formación de la enamina. Energías en Kcal/mol, obtenidas por B3LYP/6-31+G(d,p).	44
Figura 3.2. Estructuras de transición de rotámeros <i>anti-re</i> formadas en la reacción aldólica intermolecular de acetona y acetaldehído catalizada por <i>L</i> -prolina.	45
Figura 3.3. Modelo de Houk-List para predecir la estereoselectividad de la reacción aldólica.	46
Figura 3.4. Estados de transición <i>anti-re</i> y <i>anti-si</i> de la reacción aldólica entre acetona y benzaldehído catalizada por prolinamida. Energías de activación en Kcal/mol.	48
Figura 5.1. Asignaciones correspondientes a los desplazamientos en RMN de ^1H (fig. izquierda) y ^{13}C (fig. derecha) de la molécula 5 .	73
Figura 5.2. Asignaciones correspondientes a los desplazamientos en RMN de ^1H (fig. izquierda) y ^{13}C (fig. derecha) de la molécula 8 .	76
Figura 5.3. Asignaciones de los desplazamientos de RMN ^1H de la molécula 9 .	78
Figura 5.4. Estructuras en 3D optimizadas por RHF/3-21G para el catalizador 5 , 8 y diamina 9 .	88

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3.1. Catálisis con bisprolinamida con simetría C_2 reportada por Samanta et al. ²³	36
Tabla 3.2. Catálisis con bisprolinamida con simetría C_2 reportada por Paradowska et al. ²⁴	37
Tabla 3.3. Reacción aldólica asimétrica con catalizador 15 utilizando líquidos iónicos.	39
Tabla 3.4. Catálisis en la reacción aldólica usando bisprolinamida <i>cis</i> con esqueleto de antraceno.	41
Tabla 5.1. Catálisis de la reacción aldólica utilizando bisprolinamida <i>cis-5</i> con diferentes condiciones de reacción.	80
Tabla 5.2. Catálisis de la reacción aldólica utilizando bisprolinamida <i>trans-15</i> con diferentes condiciones de reacción.	83
Tabla 5.3. Catálisis de la reacción aldólica utilizando bisprolinamida (<i>R,S</i>)- 8 con diferentes condiciones de reacción.	85
Tabla 5.4. Catálisis de la reacción aldólica utilizando el compuesto 7 .	90

ÍNDICE DE ANEXOS

Espectro 1. RMN ^1H de <i>N</i> -(<i>terc</i> -butuloxicarbonil)- <i>L</i> -prolina, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	100
Espectro 2. RMN ^{13}C de <i>N</i> -(<i>terc</i> -butuloxicarbonil)- <i>L</i> -prolina, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	101
Espectro 3. RMN ^1H de 1,3-diacetil-1 <i>H</i> -imidazol-2(3 <i>H</i>)-ona, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	102
Espectro 4. RMN ^{13}C de 1,3-diacetil-1 <i>H</i> -imidazol-2(3 <i>H</i>)-ona, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	103
Espectro 5. RMN ^1H de compuesto 25 , tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	104
Espectro 6. RMN ^1H de <i>cis</i> -(11 <i>R</i> , 12 <i>S</i>)-diamino-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	105
Espectro 7. RMN ^1H de compuesto 4 , tomado en $\text{DMSO-}d_6$ a 368 K (95 °C).	106
Espectro 8. RMN ^{13}C de compuesto 4 , tomado en $\text{DMSO-}d_6$ a 368 K (95 °C).	107
Espectro 9. IR del compuesto 4 .	108
Espectro 10. Espectro de masas del compuesto 4 .	109
Espectro 11 a. RMN ^1H de compuesto 7 , tomado en $\text{DMSO-}d_6$ a 358 K (85 °C).	110
Espectro 11 b. RMN ^1H de compuesto 7 , tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	111
Espectro 12. RMN ^{13}C de compuesto 7 , tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	112

Espectro 13. IR del compuesto 7 .	113
Espectro 14. Espectro de masas del compuesto 7 .	114
Espectro 15. RMN ^1H de compuesto 14 , tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	115
Espectro 16 a. RMN ^1H de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador 5), tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	116
Espectro 16 b. RMN ^1H de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador 5), tomado en $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ a temperatura ambiente.	117
Espectro 17. RMN ^{13}C de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador 5), tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	118
Espectro 18. IR del compuesto (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador 5)	119
Espectro 19. Espectro de masas del compuesto (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador 5).	120
Espectro 20 a. RMN ^1H de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-difeniletano-1,2-diamina (catalizador 8), tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	121
Espectro 20 b. RMN ^1H de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-difeniletano-1,2-diamina (catalizador 8), tomado en $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ a temperatura ambiente.	122
Espectro 21. RMN ^{13}C de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-difeniletano-1,2-diamina (catalizador 8), tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.	123
Espectro 22. IR del compuesto (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-difeniletano-1,2-diamina (catalizador 8)	124

Espectro 23. Espectro de masas del compuesto (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-difeniletano-1,2-diamina (catalizador 8)	125
Espectro 24. RMN ¹ H de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador 15), tomado en CDCl ₃ a temperatura ambiente.	126
Espectro 25. RMN ¹³ C de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N,N'</i> -bis[(<i>S</i>)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador 15), tomado en CDCl ₃ a temperatura ambiente.	127
Espectro 26. RMN ¹ H de 4-hidroxi-4(4-nitrofenil)-butan-2-ona, tomado en CDCl ₃ a temperatura ambiente.	128
Espectro 27. RMN ¹³ C de 4-hidroxi-4(4-nitrofenil)-butan-2-ona, tomado en CDCl ₃ a temperatura ambiente.	129
Cromatogramas. Cromatogramas obtenidos de HPLC para la mejor y peor condición probada. El cromatograma superior corresponde a la entrada 2 de la tabla 5.1 . El cromatograma inferior corresponde a la entrada 1 de la tabla 5.7 .	130

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

A principios del siglo XIX, el desarrollo en el campo de la química, óptica y cristalografía en Francia establecieron los adelantos necesarios para que Louis Pasteur en 1848 descubriera la quiralidad molecular. Él encontró que la cristalización de la sal de tartrato de amonio sódico producía dos tipos de cristales, y al observar sus rotaciones ópticas en disolución encontró que estas eran opuestas en dirección pero igual en magnitud:

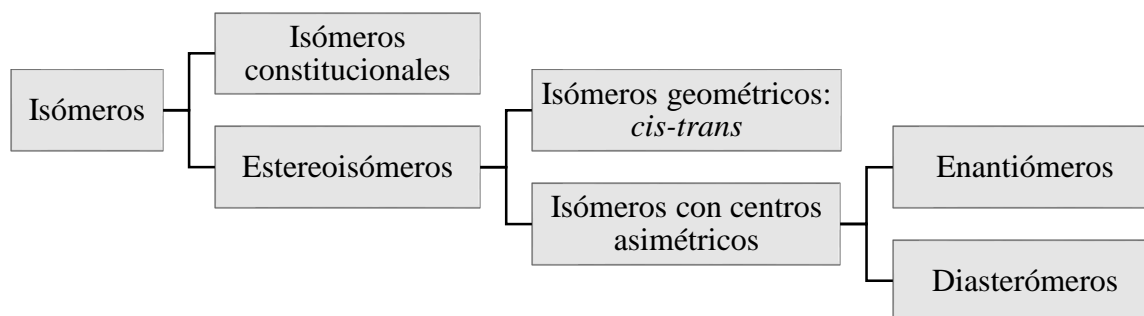
“Medité por largo tiempo en ese descubrimiento...no podía entender como dos sustancias pudieran ser tan similares sin ser completamente idénticas. Ser capaz de sorprenderse es el primer paso del espíritu hacia el descubrimiento”.

Pasteur concluyó que el ácido tartárico es la combinación de dos tipos de moléculas que son imágenes especulares y para describir esto, les llamó “dissymétrie moléculaire”. Además, en 1857 encontró que estos dos enantiómeros eran metabolizados a diferentes velocidades por *Penicillium glaucum* descubriendo así la enantioselectividad biológica.¹⁻²

En 1874, Le Bel y van't Hoff situaron las bases tridimensionales de la estereoquímica en el átomo de carbono tetraédrico. La introducción a los principios del análisis conformacional por Barton y Hassel en 1950 permitió un progreso en el entendimiento de aspectos de geometría molecular y su importancia en las propiedades fisicoquímicas y los mecanismos de reacción. Métodos instrumentales modernos, como difracción de rayos X, resonancia magnética nuclear, dicroísmo circular y dispersión óptica rotatoria, han ayudado a resolver problemas complejos de estereoquímica.³⁻⁴

1.1. ESTEREOQUÍMICA.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero no estructuras idénticas se llaman isómeros. Existen diferentes tipos de isómeros, los cuales se clasifican de acuerdo al **esquema 1.1**.



Esquema 1.1. Clasificación de isómeros.⁵

Los isómeros se dividen en isómeros constitucionales y estereoisómeros. Los isómeros constitucionales difieren en la forma en la que están unidos sus átomos, por ejemplo, C_2H_6O es la fórmula molecular para el etanol y éter dimetílico. Los isómeros *cis-trans* son resultado de una rotación impedida; esta restricción de movimiento puede deberse a un doble enlace o a una estructura cíclica. En los estereoisómeros (o isómeros de configuración), los átomos se unen de la misma manera; estos difieren solamente en la forma en que sus átomos se disponen en el espacio.⁵

La estereoquímica estudia la química en tres dimensiones. Todos los objetos tienen una imagen especular, pero no todos son superponibles con esta imagen especular: ¿Por qué una persona no puede calzarse su zapato derecho con su pie izquierdo? ¿Por qué no se puede poner su guante derecho en su mano izquierda? Es porque las manos, pies, guantes y zapatos son quirales. Las palabras “quiral” y “quiralidad”, del griego “chire” que significa mano,

fueron introducidas por primera vez en 1884 por William Thompson, Lord Kelvin. En química orgánica, se dice que una molécula es quiral si sus dos imágenes especulares no son superponibles. Esta quiralidad ocurre debido a un centro estereogénico; este es un átomo tetraédrico unido a cuatro grupos diferentes. Los compuestos quirales son ópticamente activos, lo que quiere decir que hacen girar el plano de la luz polarizada.⁶ Como ejemplo de una molécula quiral con un estereocentro, se muestra la **figura 1.1**.

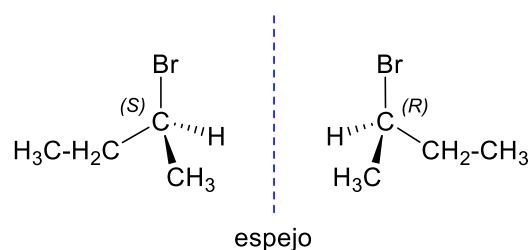
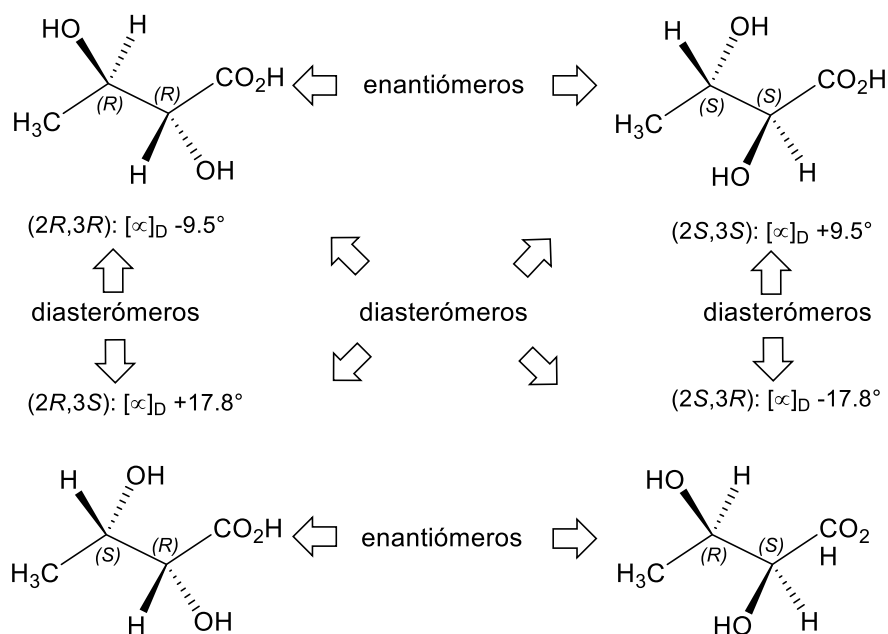


Figura 1.1. Los dos estereoisómeros del 2-bromobutano.⁵

Muchos compuestos orgánicos tienen más de un centro estereogénico. Un ejemplo de esto es el ácido 2,3-dihidroxi-butanoico, que se muestra en el **esquema 1.2**, ya que cuenta con dos estereocentros y 4 isómeros. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares se les conocen como pares de diastereómeros. Isómeros *cis-trans* también son diastereómeros. Los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas (a excepción de su rotación específica: ambos rotan la luz polarizada en igual magnitud pero con signo opuesto) y propiedades químicas idénticas. Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (puntos de fusión, ebullición, solubilidades, rotaciones específicas, espectros de IR y RMN, retención cromatográfica, etc.) y diferentes propiedades químicas.⁵



Esquema 1.2. Los cuatro estereoisómeros del ácido 2,3-dihidroxi-butanoico.⁶

1.1.1. ALGUNAS PROPIEDADES DE ENANTIÓMEROS.

Propiedades físicas usuales como densidad, punto de fusión y ebullición son idénticos para ambos enantiómeros de un compuesto quiral. Sin embargo, enantiómeros pueden tener otras diferencias, ejemplos de estos se muestran en la **figura 1.2**. El compuesto (*R*)-(-)-carvona, es el principal componente del aceite de menta; su enantiómero, (*S*)-(+)-carvona, es el principal componente de semillas de comino. Su diferencia en olor resulta de un reconocimiento quiral por parte de receptores nasales.⁶

Muchas reacciones que empiezan con reactivos aquirales dan como producto compuestos quirales en forma de mezclas racémicas ópticamente inactivas. Hasta hace poco tiempo, la mayoría de drogas producidas sintéticamente se vendían como racematos. La razón de esto era que la separación a los compuestos enantioméricamente puros, conocida como resolución química, requiere añadir un costo adicional.

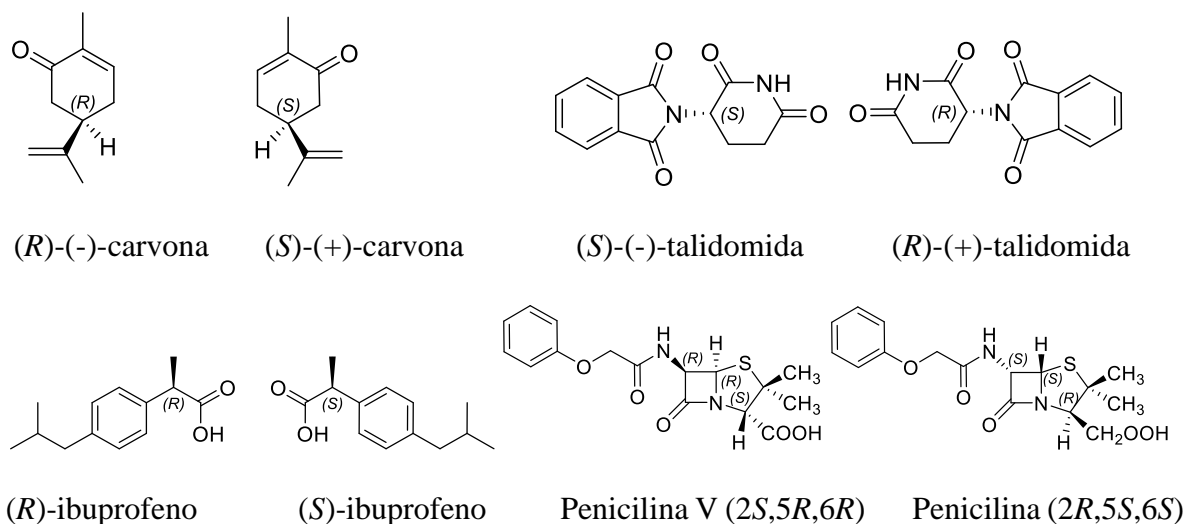


Figura 1.2. Ejemplos de enantiómeros con propiedades biológicas distintas.

El caso más destacado que demostró la desventaja de vender los racematos fue la droga talidomida, un compuesto que primero se vendió como sedante en Europa en 1958. Esta droga era consumida por mujeres embarazadas para aliviar los síntomas de náuseas y se descubrió que causaba deformaciones en el feto. Alrededor de 12,000 niños nacieron con deformaciones producidas por la talidomida. Posteriormente, se descubrió que sólo el enantiómero (S) -(-)- es el teratogénico y el (R) -(+)- era el sedante. Así, la talidomida ilustra el caso de que enantiómeros pueden tener actividades biológicas diferentes.⁷

Además de considerar el efecto biológico en la síntesis de enantiómeros, también es un desperdicio sintetizar químicamente enantiómeros que no sirven para el objetivo deseado. El ibuprofeno, que contienen un estereocentro, es una droga sintetizada que se vende como mezcla racémica. El compuesto (S) -ibuprofeno es activo como agente analgésico y anti-inflamatorio; su enantiómero, (R) -ibuprofeno, es inactivo. Sin embargo, las sustancias vendidas comercialmente como Advil, Nuprin y Motrin son una mezcla racémica de R y S .

La presencia de (*R*)-ibuprofeno en la mezcla racémica retarda substancialmente la velocidad en que el enantiómero (*S*) hace efecto en el organismo, aumentando el tiempo de 12 a 38 minutos.⁸

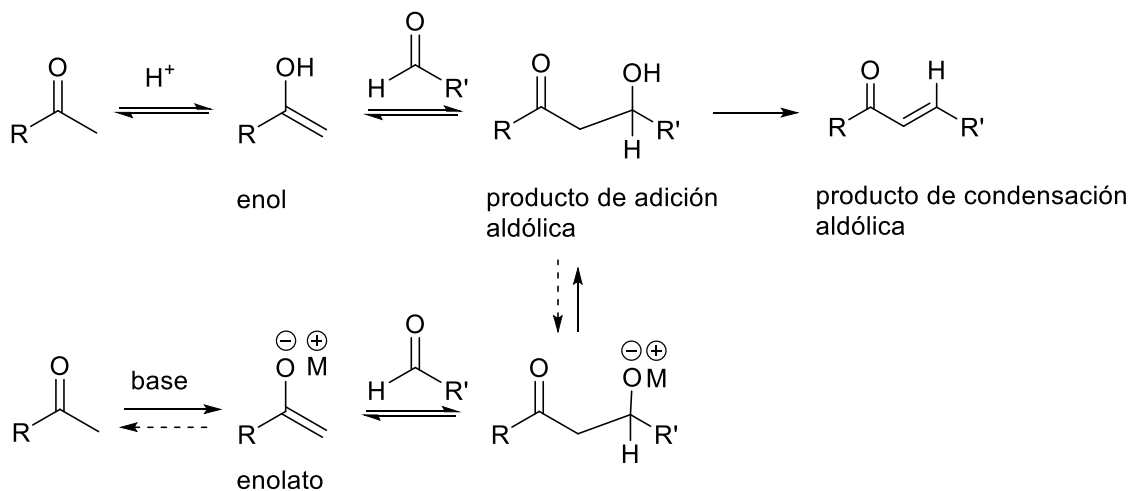
Los cientos de compuestos farmacéuticos diferentes aprobados por la FDA vienen de diferentes fuentes. Muchas drogas son aisladas directamente de plantas o bacterias. Estas son usualmente quirales y se encuentran generalmente como el enantiómero más que como la mezcla racémica. La penicilina V, por ejemplo, es un antibiótico aislado del hongo *Penicillium*. Su enantiómero (*2R,5S,6S*) no se encuentra naturalmente pero se puede sintetizar en el laboratorio, y este no cuenta con actividad biológica.⁸

1.2. REACCIÓN ALDÓLICA.

La reacción aldólica es una de las áreas más estudiadas en la química orgánica debido a que da lugar a un nuevo enlace carbono-carbono. Esta reacción involucra la adición nucleofílica de un enolato de cetona o aldehído a otra cetona o aldehído para la formación de un β -hidroxicarbonilo. Este producto, conocido como aldol, tiene una estructura que se encuentra en muchas moléculas de gran importancia, ya sean naturales o sintéticas.⁹

La reacción aldólica es reversible y, para obtener el producto deseado, el equilibrio tiene que ser desplazado con las condiciones apropiadas de reacción. La reacción puede ser catalizada con un ácido formándose en el mecanismo un enol, pero más comúnmente se cataliza con una base, en donde el compuesto con el carbonilo enolizable es desprotonado en el carbono α por la base para dar el anión enolato estabilizado por resonancia. El siguiente paso es la adición nucleofílica del enolato a otro compuesto con el carbonilo no enolizable para la formación del producto, el mecanismo se observa en el **esquema 1.3**. En general, la

reacción del aldehído con una cetona es sintéticamente útil. Aunque ambos reactivos pueden formar el β -hidroxicarbonilo, el carbono α de la cetona usualmente se añade al carbonilo del aldehído. El caso opuesto se puede alcanzar por una reacción aldólica dirigida.⁹

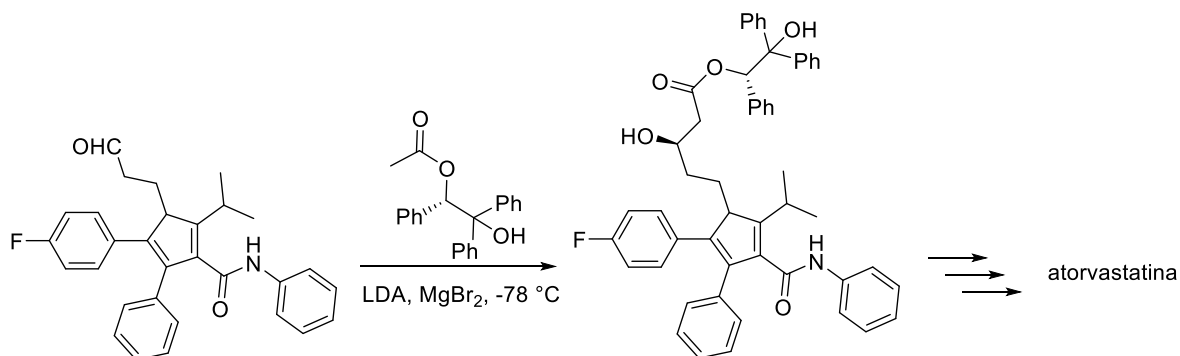


Esquema 1.3. Mecanismos generales de la reacción aldólica.

Un aspecto importante a considerar en las reacciones aldólicas es la estereoquímica. Durante el curso de la reacción se pueden formar uno o dos centros quirales (dependiendo de la cetona utilizada) para así tener los dos pares diastereoméricos de enantiómeros. Los dos centros quirales se ubican en la posición α y β al carbonilo. Estos enantiómeros son obtenidos como una mezcla racémica si no se realiza una inducción asimétrica en la reacción. La proporción de los diastereómeros depende de las características estructurales de los reactivos así como las condiciones de reacción. Actualmente existen métodos de síntesis para la reacción aldólica, que no sólo permiten altos rendimientos, si no también controlar la configuración absoluta y relativa de estos centros estereogénicos.⁹

La reacción aldólica asimétrica es uno de los métodos más importantes para la construcción estereoselectiva de metabolitos secundarios usados como bloque de

construcción para una amplia gama de productos naturales, entre ellos antibióticos y antifúngicos. La Atorvastatina, un fármaco usado para problemas cardiovasculares, es sintetizado por medio de una reacción aldólica asimétrica como la que se muestra en el **esquema 1.4.**¹⁰



Esquema 1.4. Reacción aldólica en la síntesis de Atorvastatina, usando un auxiliar quiral.¹⁰

1.3. ORGANOCATÁLISIS.

Diversas reacciones, como la aldólica, reacción de Mannich, reacción de Michael, y α -alquilación de aldehídos, han sido catalizadas asimétricamente con una variedad de catalizadores. Entre estos catalizadores se encuentran complejos de metales de transición, biocatalizadores (enzimas), y organocatalizadores. La organocatálisis es un área de la química orgánica que estudia reacciones orgánicas catalizadas por sustancias de naturaleza orgánica. El gran desarrollo en este campo durante los últimos 30 años ha llevado a síntesis totales de productos naturales complicados.¹¹

La preparación de organocatalizadores ha mostrado mucho interés como una posible solución para aplicaciones en gran escala. Su uso frente a otros catalizadores tiene muchas ventajas, que se mencionan a continuación:

- Son más económicos ya que pueden provenir de estructuras de alcaloides o aminoácidos.
- Su manejo y estabilidad es mejor comparada con los complejos metálicos, los cuales son tóxicos y usualmente requieren condiciones anhidras de reacción.
- Algunos organocatalizadores pueden ser reutilizados.¹¹

CAPÍTULO II

HIPÓTESIS, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS.

El uso de bisprolinamidas con esqueleto de diamina en configuración *cis* y diamina *meso* con simetría C_2 como organocatalizadores no se ha estudiado; sin embargo, se piensa que su síntesis permitiría una mayor efectividad en rendimientos y excesos enantioméricos en la reacción aldólica asimétrica.

La síntesis de estos catalizadores presentaría ventajas sobre otros organocatalizadores ya estudiados en cuanto a costo y condiciones de reacción: disolventes, pH, tiempos de reacción y temperatura.

2.2. JUSTIFICACIÓN.

La preparación de organocatalizadores bisprolinamida propuestos con esqueleto de diamina en configuración *cis* y diamina *meso* no se ha estudiado; sin embargo, se piensa que para su preparación se parte de materias primas más económicas y puede tener el mismo efecto o mejor en cuanto a rendimiento y enantioselectividad que un organocatalizador *trans* ya estudiados en la reacción aldólica intermolecular asimétrica.

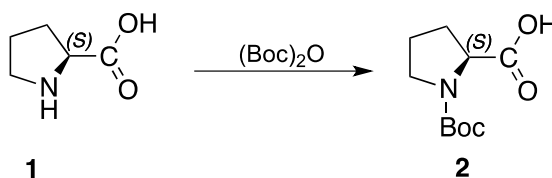
2.3. OBJETIVOS.

2.3.1 OBJETIVOS GENERALES.

- Sintetizar los catalizadores bisprolinamida con esqueleto de diaminas en configuración *cis* y diamina *meso* a partir de la diamina enantioméricamente pura: *cis*-1,2-diaminociclohexano, *meso*-1,2-difeniletildiamina y *cis*-(11*R*, 12*S*)-diamino-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno.
- Uso de las bisprolinamidas sintetizadas como organocatalizadores potenciales para la reacción aldólica.
- Comparación de rendimientos y estereoselectividades de bisprolinamidas con esqueleto de diamina *cis* y *meso* contra bisprolinamidas con esqueleto de diamina *trans*.

2.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

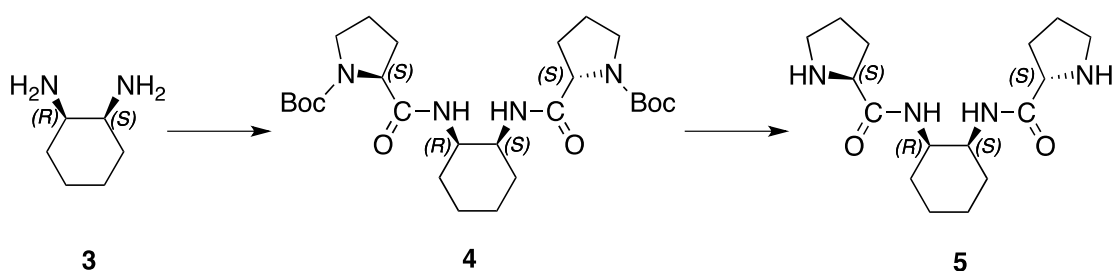
- Llevar a cabo la protección del nitrógeno de la (*S*)-prolina (**1**) usando BOC como grupo protector, obteniendo el producto **2** (**Esquema 2.1**).



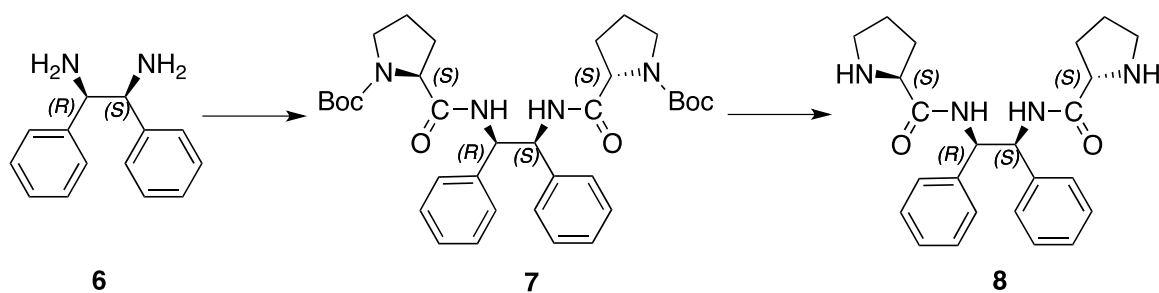
Esquema 2.1. Protección de (*S*)-prolina con grupo BOC.

- Sintetizar la diamina *cis*-(11*R*,12*S*)-diamino-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (**9**) a partir de una reacción Diels-Alder con antraceno y dienófilo derivado de imidazol.

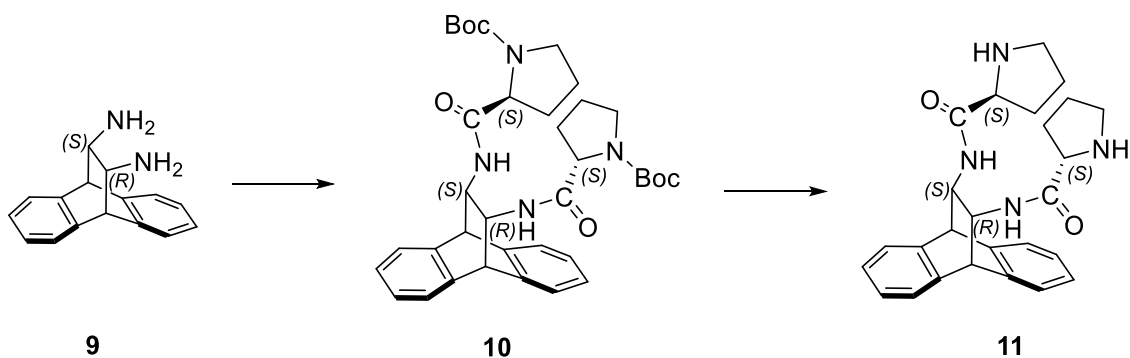
- Preparar las bisprolinamidas protegidas **4**, **7** y **10** con el aminoácido protegido **2** y los tres esqueletos mencionados de diamina enantioméricamente puros: *cis*-1,2-diaminociclohexano (**3**), *meso*-1,2-difeniletildiamina (**6**) y *cis*-(11*R*, 12*S*)-diamino-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (**9**).
- Liberar los nitrógenos de las bisprolinamidas protegidas con grupo BOC para obtener los organocatalizadores **5**, **8** y **11**. La secuencia de reacciones para la obtención de los tres organocatalizadores propuestos se muestra en el **esquema 2.2, 2.3 y 2.4**.



Esquema 2.2. Esquema de reacción para obtención del catalizador **5** con esqueleto de *cis*-1,2-diaminociclohexano (**3**).

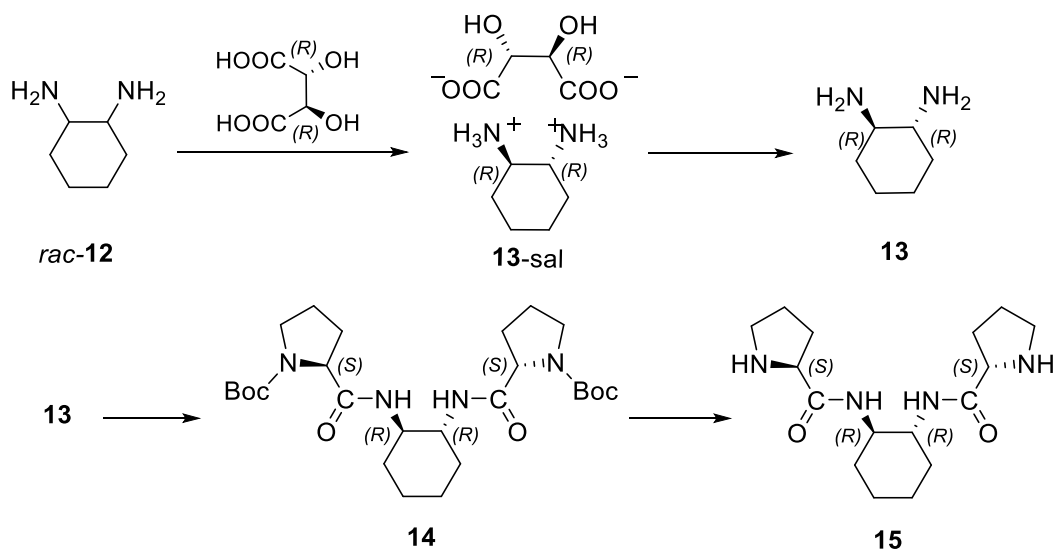


Esquema 2.3. Esquema de reacción para obtención del catalizador **8** con esqueleto de *meso*-1,2-difeniletildiamina (**6**).



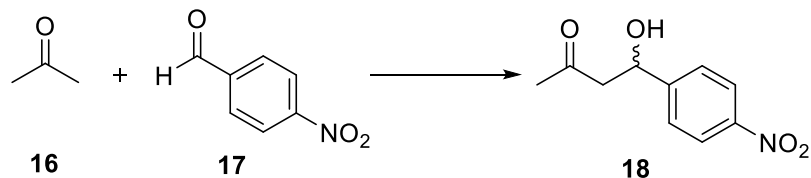
Esquema 2.4. Esquema de reacción para obtención del catalizador **11** con esqueleto de *cis*-(11*R*, 12*S*)-diamino-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (**9**).

- Sintetizar el catalizador bisprolinamida con esqueleto de *trans*-1,2-diaminociclohexano (**13**) para tener las mismas condiciones para la reacción aldólica modelo y lograr una comparación exacta. Para obtener el catalizador **15**, se muestra el **esquema 2.5**.



Esquema 2.5. Esquema de reacción para obtención del catalizador **15** con esqueleto de *trans*-(1*R*,2*R*)-diaminociclohexano (**13**).

- Realizar pruebas de catálisis en la reacción aldólica (**esquema 2.6**) usando acetona (**16**) y 4-nitrobenzaldehído (**17**) con los tres organocatalizadores nuevos obtenidos: **5**, **8**, y **11**. Se utilizarán las condiciones de reacción reportadas para sus análogos con configuración *trans*. Las mejores condiciones observadas del catalizador nuevo **5** se probarán con el catalizador **15** ya reportado.



Esquema 2.6. Reacción aldólica utilizada para pruebas de catálisis.

- Caracterización espectroscópica de RMN ^1H , ^{13}C , IR y masas, así como rotación óptica de los nuevos catalizadores.
- Los excesos enantioméricos serán determinados utilizando HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución) usando columnas quirales.
- Análisis de resultados y comparación de lo obtenido experimentalmente con los resultados obtenidos de los organocatalizadores análogos en configuración *trans* ya reportados.

CAPÍTULO III

ANTECEDENTES

3.1. INTRODUCCIÓN: ORGANOCATÁLISIS VÍA ENAMINA

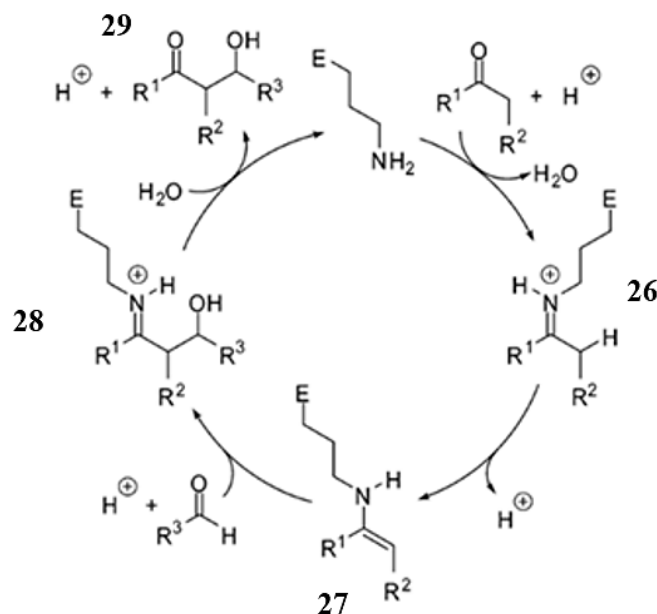
La reacción aldólica, descubierta en 1872 por Wurtz, es una reacción química sintética que permite formar enlaces C-C. Tiene gran utilidad en la construcción de bloques quirales vía estereoselectiva para la síntesis de moléculas con estructura compleja así como de productos naturales. Esta reacción había sido catalizada químicamente usando un enolato preformado en combinación con un catalizador quiral llevando a cabo así la reacción aldólica indirecta. También se habían usado enolatos metálicos con boro y litio, por sus longitudes de enlace, para dirigir la estereoselectividad de la reacción. La reacción aldólica vía enamina catalizada por la prolina se descubrió a principios de 1970, y desde entonces su potencial no había sido explorado hasta el 2000 con el descubrimiento de la reacción aldólica directa intermolecular asimétrica.^{9, 12, 13}

Actualmente, la catálisis vía enamina tiene un gran interés en organocatálisis asimétrica ya que es de bajo costo y además permite la regeneración catalítica con cantidades estequiométricas relativamente bajas. El concepto de organocatálisis vía enamina nace de: 1) la utilidad de las enaminas como nucleófilos en la síntesis orgánica, 2) la catálisis enamina llevada a cabo por las enzimas aldolasas para la formación de enlace carbono-carbono, 3) la reacción aldólica de Hajos-Parrish y Eder-Sauer-Wiechert. Desde entonces, el campo de la organocatálisis asimétrica vía enamina se ha desarrollado ampliamente. Así, nuevos catalizadores son diseñados y aplicados en síntesis asimétricas.¹²

3.2. ALDOLASAS COMO CATALIZADORES VÍA ENAMIA.

Muchas de las transformaciones enzimáticas tienen su contraparte sintética. Las aldolasas deben su interés en la habilidad para catalizar la formación de enlace C-C. Las aldolasas clase I llevan su función a cabo por medio de un mecanismo vía enamina, en la cual provocan la ruptura de fructosa-1,6-bisfosfato en dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído 3-fosfato.¹³

Las aldolasas combinan ácidos y bases en sus sitios activos para llevar a cabo la reacción aldólica asimétrica. Aldolasas clase I usan como base de Lewis un grupo amino primario, como se muestra en el **esquema 3.1**: para realizar la enolización en condiciones acuosas neutras, estas enzimas disminuyen el pK_a del carbonilo donador (usualmente cetona) al convertirlo al ion iminio (**26**). Una base de Brønsted débil actúa como co-catalizador generando la especie nucleofílica, la enamina (**27**), vía desprotonación. La adición subsiguiente al carbonilo aceptor forma otro ion iminio (**28**), que por hidrólisis regenera el catalizador amino y libera el producto aldólico (**29**).¹²

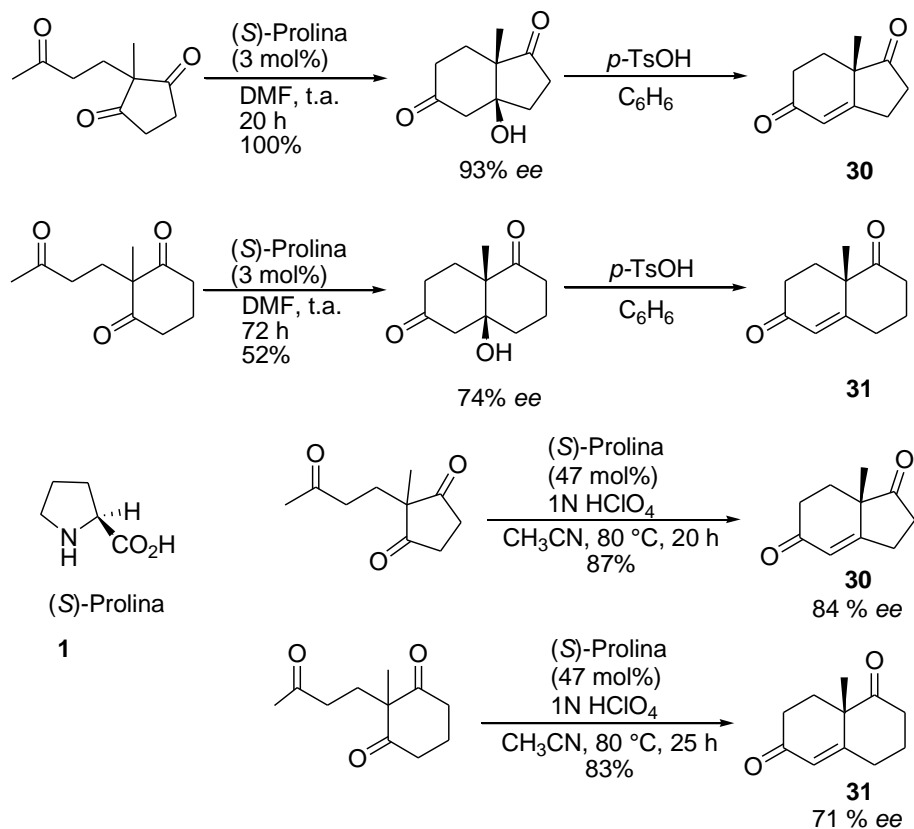


Esquema 3.1. Estrategia catalítica de la aldolización por una enzima (E=Enzima).¹²

La reacción aldólica asimétrica catalizada por la aldolasa se había mantenido como un reto. Esto inspiró el diseño de moléculas que imitaran este mecanismo, por lo que es así como nace el uso de aminoácidos con fines catalíticos.¹²

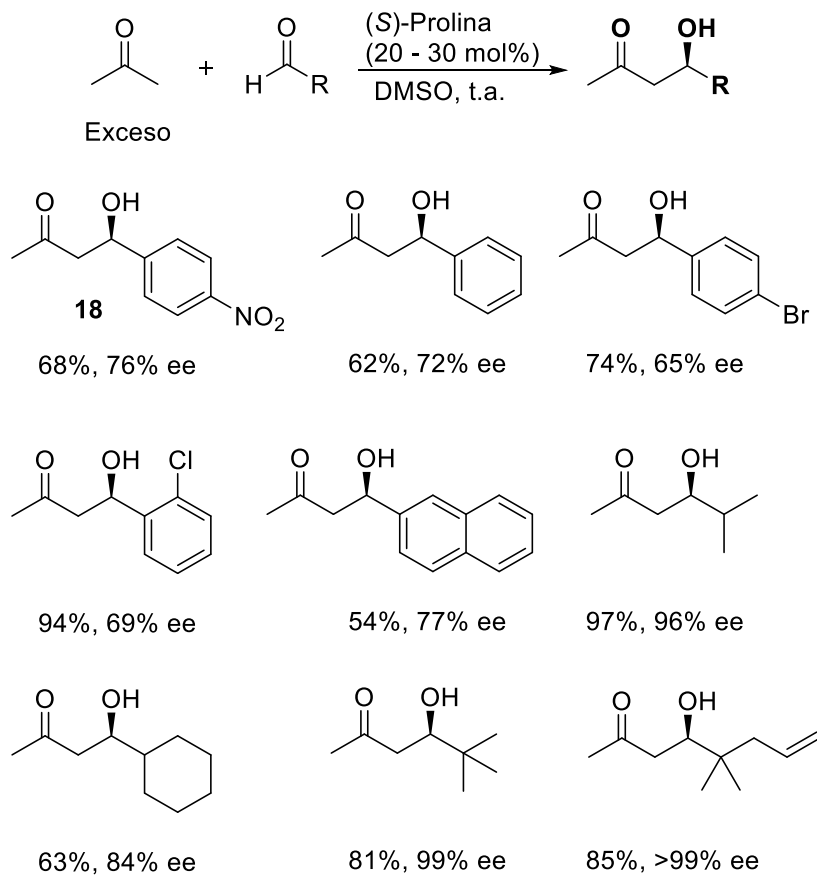
3.3. L-PROLINA COMO ORGANOCATALIZADOR.

El uso la L-prolina como organocatalizador se reportó en 1970, cuando dos grupos de investigación, Hajos-Parrish en Hoffman-La Roche y Eder-Sauer-Wiechert en Schering, reportaron independientemente que la prolina era efectiva para la reacción intramolecular de tricetonas formando los productos aldólicos **30** y **31** (esquema 3.2). Esta reacción fue el primer ejemplo de un proceso organocatalítico enantioselectivo, aunque el mecanismo no fue completamente entendido y su potencial para otras reacciones no fue explorado.¹⁴



Esquema 3.2. Reacciones de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.¹⁴

La primera reacción aldólica intermolecular asimétrica catalizada por L-prolina fue desarrollada por List en el año 2000. La reacción se llevó a cabo con un exceso de acetona con aldehídos ramificados y aromáticos en presencia de 20-30 mol% de L-prolina usando DMSO como disolvente para dar el correspondiente aldol con buenos rendimientos y enantioselectividades (**Esquema 3.3**).¹⁵



Esquema 3.3. Reacciones aldólicas asimétricas utilizando L-prolina.¹⁵

Otros aminoácidos han sido probados como catalizadores, así como también pirrolidina y azetidina; no obstante, la prolina ha resultado ser el aminoácido más eficiente para catálisis. La L-prolina presenta la característica de ser el único aminoácido natural común con un grupo amino secundario, cíclico y pirrolidínico. Esta peculiaridad tienen como

consecuencia que el valor de la pK_a sea el más alto que el de otros aminoácidos resultando en su efectividad en las aminocatálisis. Su reactividad nucleofílica, única y característica de la prolina es consecuencia de la porción pirrolidínica, la cual forma iones iminio y enaminas con compuestos carbonílicos más fácilmente que otras aminas. El carboxilato contribuye también en la aminocatálisis de la prolina, actuando como co-catalizador de Brønsted.^{14, 16}

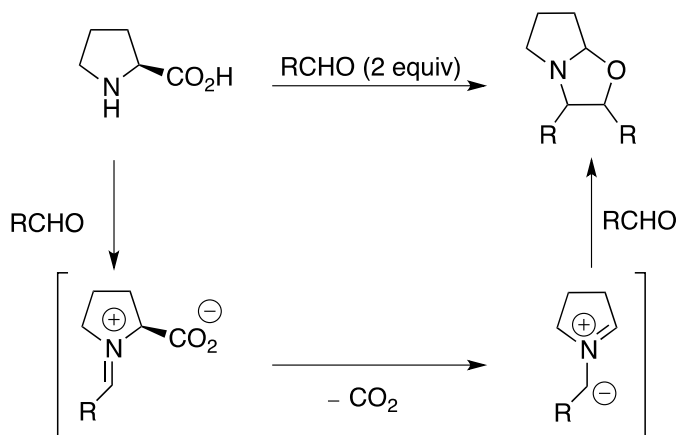
Particularmente, una gran cantidad de catalizadores, derivados de la L-prolina, han sido probadas para la reacción aldólica entre la acetona con p-nitrobenzaldehído. Otros aldehídos y cetonas también han sido descritos; los rendimientos y las enantio- y diastereoselectividades dependen del aldehído y cetona utilizada. Los únicos productos secundarios son los productos de condensación aldólica (cetonas α,β -insaturadas). Se encontró después que el producto aldólico mejoraba en rendimiento al utilizar otros disolventes, ya que se eliminaba la aldolización del aldehído consigo mismo.^{13, 14, 17}

3.4. L-PROLINAMIDAS COMO CATALIZADORES BIFUNCIONALES.

Pese a los modestos rendimientos que se obtienen con la L-prolina en la reacción aldólica, esta presenta varios inconvenientes que se enlistan a continuación:

- 1) La gran cantidad de catalizador usado en la reacción, que van de 20 a 30 mol%.
- 2) El gran exceso de cetona usada, que van de 20 a 30 equivalentes. Este exceso es requerido para desplazar el equilibrio, por lo que estas reacciones se ven limitadas a la disponibilidad y precio de la cetona utilizada.
- 3) Los largos tiempos de reacción necesarios para que la reacción sea completa.

- 4) La L-prolina sufre una descomposición en 1,3-oxazolidina derivado de la prolina con dos equivalentes de aldehído como se muestra en el **esquema 3.4**. Estudios cinéticos revelaron que esta conversión ocurre a mayor velocidad cuando hay presente aldehídos electrodeficientes.¹⁸



Esquema 3.4. Descomposición de la prolina en 1,3-oxazolidina.

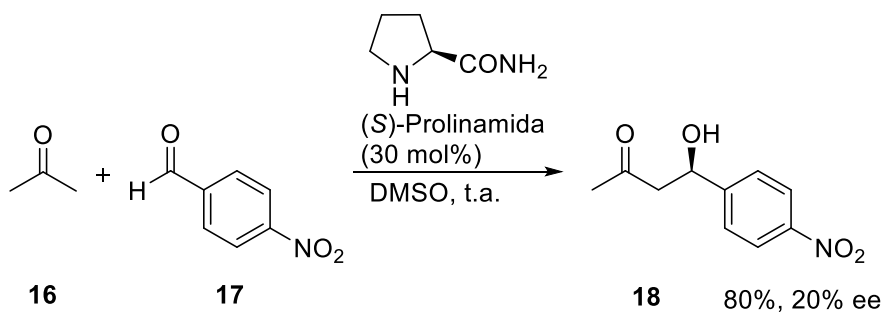
Para mejorar los rendimientos, enantioselectividades y tiempos de reacción se ha encontrado que agregando ciertos aditivos se mejora la reacción, por ejemplo: agua, ácidos de Brønsted y Lewis.^{19, 20}

También se ha sintetizado un gran número de derivados de prolina con la finalidad de mejorar la actividad catalítica de los cuales, en muchos casos, han dado mejores resultados en cuanto a rendimiento y selectividad. Estos derivados se clasifican en las categorías: éteres de prolina, prolinamidas, prolinaminas, prolinotetrazoles y prolinoles. Dentro de la clasificación de derivado de L-prolina, unas de las modificaciones más importantes son la formación de L-prolinamidas, ya que presentan características muy interesantes:

- Son fáciles de preparar.
- El enlace amida es fuerte, resultando en compuestos muy estables.

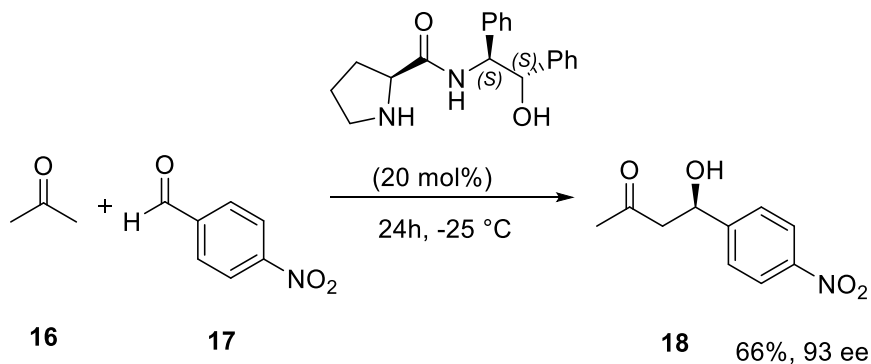
- c) El protón del grupo amida es suficientemente ácido para activar los electrófilos mediante enlace de hidrógeno y además estabilizar el intermediario tipo enamina que se forma en el mecanismo de reacción.^{20, 21}

La primera prolinamida preparada, mostrada en el **esquema 3.5**, probó ser inactiva a las condiciones catalíticas estándares (DMSO, T.A, 2h), pero después de 3 días, dio el mejor rendimiento aunque baja enantioselectividad.¹⁶



Esquema 3.5. Aminocatálisis utilizando una bisprolinamida.

Con el fin de estudiar otras estructuras tipo prolinamidas, Thang y colaboradores en el 2003 sintetizaron una serie de L-prolinamidas obteniendo la mejor enantioselectividad con el catalizador mostrado en el **esquema 3.6**, que contiene un grupo hidroxilo terminal como donador extra de puente de hidrógeno.²²



Esquema 3.6. Reacción aldólica catalizada con bisprolinamida por Thang et al.²²

Es así como se empezó a probar la primeras prolinamidas en catálisis. Posteriormente, estas estructuras serían sustituidas rápidamente por organocatalizadores bifuncionales.

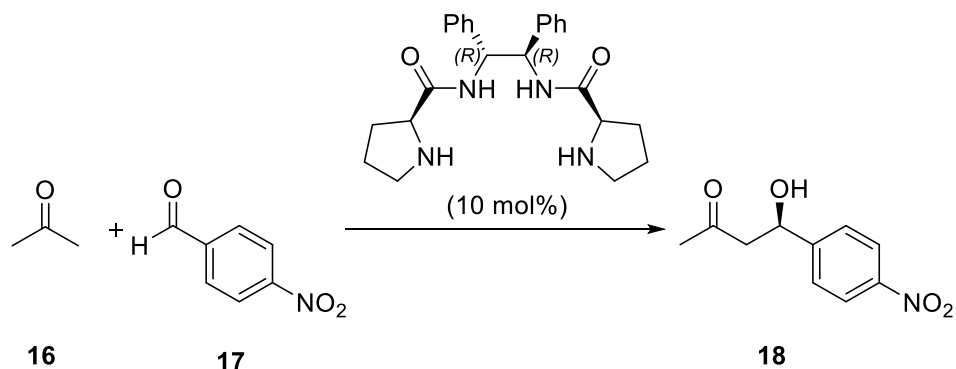
3.4.1. ORGANOCATALIZADOR BIFUNCIONAL CON ESQUELETO (1*R*,2*R*)-1,2-DIFENILETILENDIAMINA.

Con la idea de aumentar la efectividad de los catalizadores, se incorporaron más de una prolinamida en la estructura para tener más de un centro de reacción. Así, en el 2005, Samanta y colaboradores reportaron una bisprolinamida con simetría C_2 derivada de la *L*-prolina y esqueleto de (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletildiamina para el mejoramiento de la catálisis tipo prolinamida. Reacciones aldólicas directas se llevaron a cabo eficientemente en presencia de 10 mol% del catalizador. Los resultados obtenidos con este catalizador se muestran en la **tabla 3.1**. Ellos encontraron que la temperatura es un factor importante en la enantioselectividad de la reacción, ya que a -35 °C se presentó una enantioselectividad de hasta 98% de los productos aldólicos con moderados a buenos rendimientos de hasta el 88%.²³ Samanta et al. reportaron que el catalizador puede ser recuperado y reusado sin cambios notables en la reactividad y enantioselectividad.

En el 2007, Paradowska y colaboradores utilizaron el mismo catalizador con el propósito de estudiar: 1) la enantioselectividad en presencia de triflato de zinc y agua, y 2) la enantioselectividad en presencia de ácido trifluoroacético. Los resultados que ellos obtuvieron se presentan en la **tabla 3.2**. El ion Zn^{2+} se usó para imitar el mecanismo que siguen las aldolasas clase II, encontradas en hongos y bacterias. Estos organismos pueden llevar a cabo la reacción aldólica por medio de un complejo de coordinación de zinc vía enolato en su sitio activo. Los experimentos sólo presentaron un excelente control estérico al

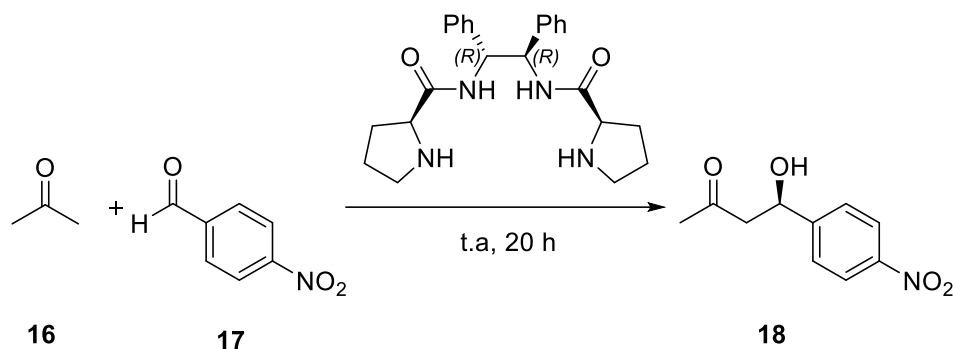
agregar como aditivo ácido trifluoroacético; por el contrario, los excesos enantioméricos son bajos en presencia del ion metálico.²⁴

Tabla 3.1. Catálisis con bisprolinamida con simetría C_2 reportada por Samanta et al.²³



Entrada	t (h)	T (°C)	Rendimiento (%)	ee (%)
1	1.5	t.a	93	45
2	7	0	91	77
3	12	-25	90	89
4	12	-35	88	98
5	5	-35	75	98

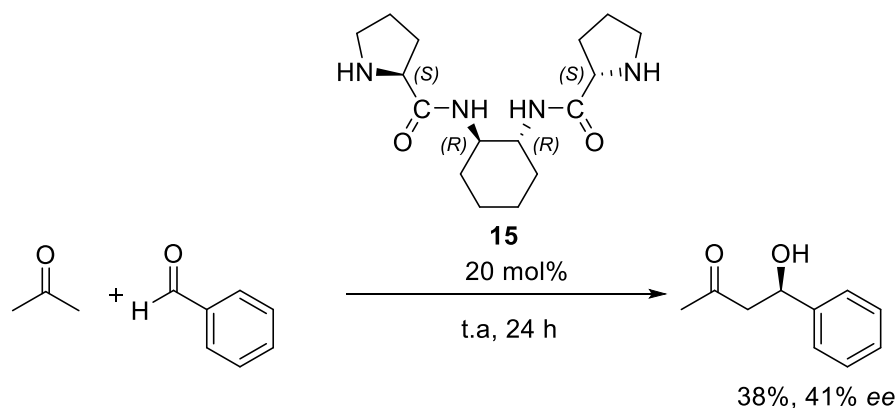
Este organocatalizador bisprolinamida de simetría C_2 sólo fue reportado en dos artículos. De todas las condiciones reportadas para la reacción aldólica, el mejor exceso enantiomérico se encontró a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. En general, Samanta et al²³ reportaron que los mejores excesos enantioméricos se obtienen a bajas temperaturas aunque aún largos tiempos de reacción son requeridos.

Tabla 3.2. Catálisis con bisprolinamida con simetría C_2 reportada por Paradowska et al.²⁴

Entrada	Catalizador (mol%)	Condiciones	T (°C)	Rendimiento (%)	<i>ee</i> (%)
1	10	10 mol% Zn(OTf) ₂ 1:1 Acetona(30 eq)/H ₂ O	t. a	98	27
2	5	10 mol% CF ₃ COOH 9:1 acetona/H ₂ O	t. a	90	91

3.4.2. ORGANOCATALIZADOR BIFUNCIONAL CON ESQUELETO *trans*-(1*R*,2*R*)-DIAMINOCICLOHEXANO.

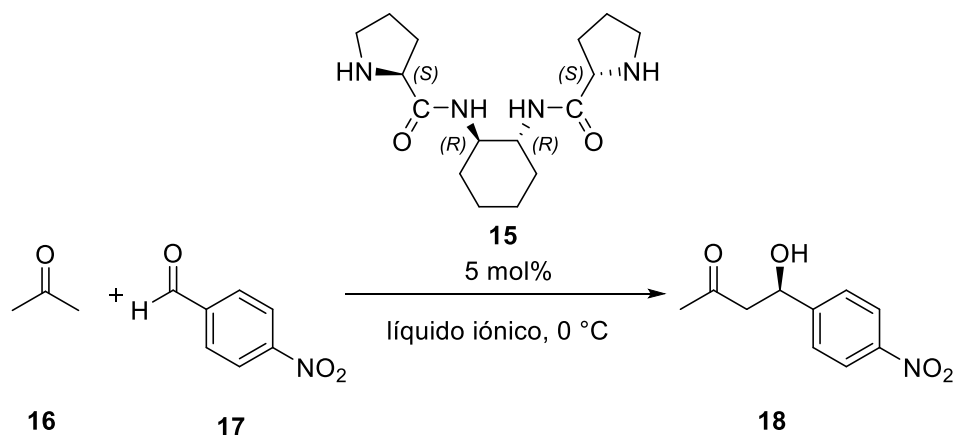
Diversas estructuras de organocatalizadores tipo prolinamida se han sintetizado. Sin embargo, se pensaba que se debía mejorar la restricción de la libre rotación del grupo carbonilo y el enlace nitrógeno para tener una mayor selectividad. Por esta razón estructural, otro catalizador fue diseñado utilizando el esqueleto *trans*-(1*R*,2*R*)-diaminociclohexano con la *L*-prolina por medio de un enlace amida. Así, Tanimori y colaboradores sintetizaron el organocatalizador **15**, explicando que el uso de este esqueleto quiral era importante para el reconocimiento quiral. Dicho compuesto fue probado en la reacción con acetona y benzaldehído obteniendo resultados modestos, mostrados en el **esquema 3.7**.²⁵



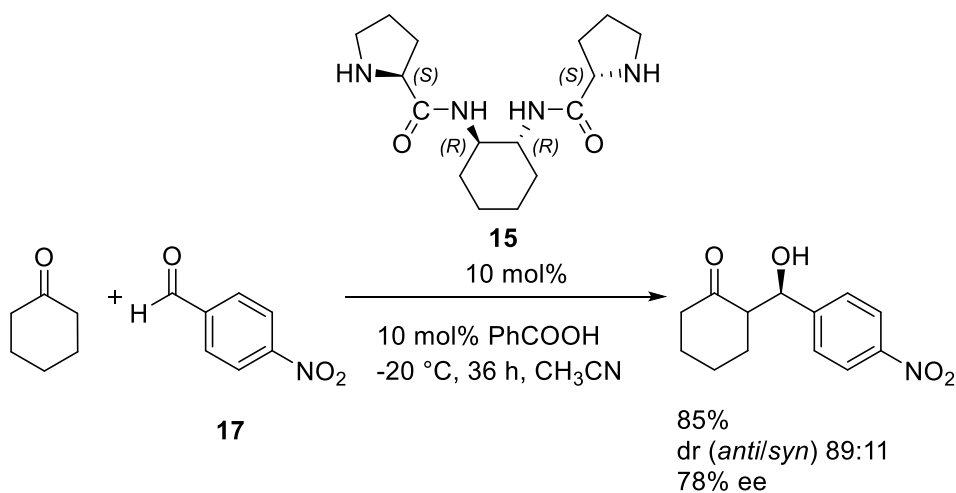
Esquema 3.7. Catálisis del compuesto **15** con acetona y benzaldehído.

En el 2007, Kucherenko y colaboradores reportaron una serie de reacciones entre 4-nitrobenzaldehído y acetona, utilizando el catalizador **15** en líquidos iónicos a 0 °C. Con una proporción de 1:4 de catalizador/líquido iónico lograron modestos excesos enantioméricos. Explican el uso de diversos líquidos iónicos para reducir notablemente el uso de cetona, ya que se emplea 1 equivalente de aldehído con 3 equivalentes de cetona en condiciones óptimas. Los resultados obtenidos por ellos se presentan en la **tabla 3.3**.²⁶

Es en el 2010 cuando el grupo de Yang et al.²⁷ reportaron la reacción del catalizador **15** para generar productos aldólicos con dos centros estereogénicos. Para esto, utilizaron 4-nitrobenzaldehído con 10 equivalentes de ciclohexanona en presencia de un aditivo, ácido benzoico. Se alcanzó una alta proporción diastereomérica y un moderado exceso enantiomérico. Los resultados obtenidos por este grupo se encuentran en el **esquema 3.8**. Otros catalizadores estéricamente impedidos en el sitio catalítico fueron probados bajo las mismas condiciones, resultando en menor proporción diastereomérica y exceso enantiomérico, tal como se esperaba. Además, se explica que el uso de ácidos de Brønsted, como el ácido benzoico, en la reacción favorece el equilibrio iminio-enamina y juega un rol importante en la activación del aceptor aldólico por medio de puentes de hidrógeno.²⁷

Tabla 3.3. Reacción aldólica asimétrica con catalizador **15** utilizando líquidos iónicos.

Entrada	Líquido iónico	t (h)	Rendimiento (%)	ee (%)
1	[bmim][PF ₆]	15	76	47
2	[bmim][NTf ₂]	15	70	36
3	[bmim][BF ₄]	15	79	48

**Esquema 3.8.** Catálisis con ciclohexano y 4-nitrobenzaldeído utilizando el catalizador **15**.

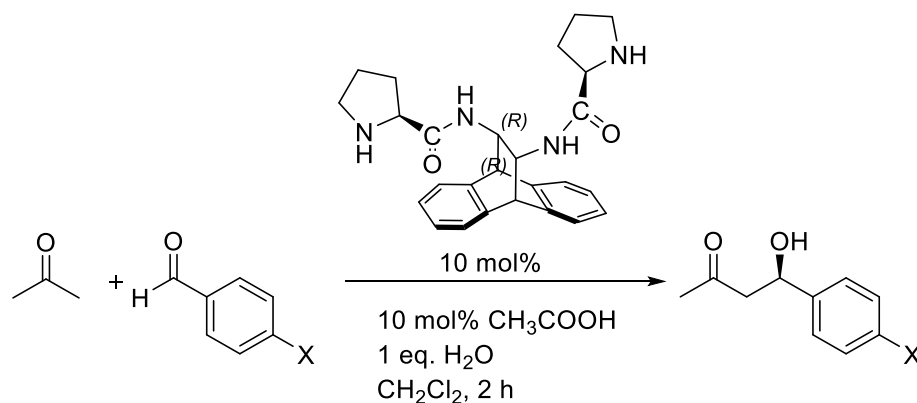
3.4.3. ORGANOCATALIZADOR BIFUNCIONAL CON ESQUELETO (11R, 12R)-DIAMINO-9,10-DIHIDRO-9,10-ETANOANTRACENO.

Otra de las estructuras que han sido utilizadas en catálisis asimétrica es la diamina con base de antraceno. Se ha usado frecuentemente para alquilación alílica asimétrica de cetonas. Además, se ha encontrado aplicaciones para esta diamina como un componente quiral para la fase estacionaria de columnas para HPLC. La preparación de esta diamina *trans* se ha descrito previamente con una reacción de Diels-Alder que involucra al ácido fumárico y el antraceno.²⁸ Recientemente, Huelgas et al. reportaron monosulfonamidas quirales con esta base de diamina utilizadas para la etilación asimétrica de benzaldehído obteniendo altos rendimientos (94%) con moderados excesos enantioméricos (56%).²⁹

L-Prolinamido-sulfonamidas homoquirales han sido sintetizadas por Anaya et al. y colaboradores. Estas fueron probadas en la reacción aldólica asimétrica, probando ser útiles al dar rendimientos de 97% con 90% de *ee*. Aunque la estereoselectividad está influenciada por la prolina, el grupo sulfonamida y la base de antraceno bloquean otras interacciones promoviendo esta enantioselectividad. Los tiempos de reacción también fueron mejorados para las catálisis.¹⁹

En el laboratorio de síntesis orgánica de la UDLAP, se preparó una bisprolinamida *trans* derivada del antraceno, y se utilizó como organocatalizador de la reacción aldólica entre acetona y 4-nitrobenzaldehído logrando un rendimiento del 90% y un exceso enantiomérico del 87%. Los resultados que se presentan en la **tabla 3.4** no han sido reportados.

Tabla 3.4. Catálisis en la reacción aldólica usando bisprolinamida *cis* con esqueleto de antraceno.

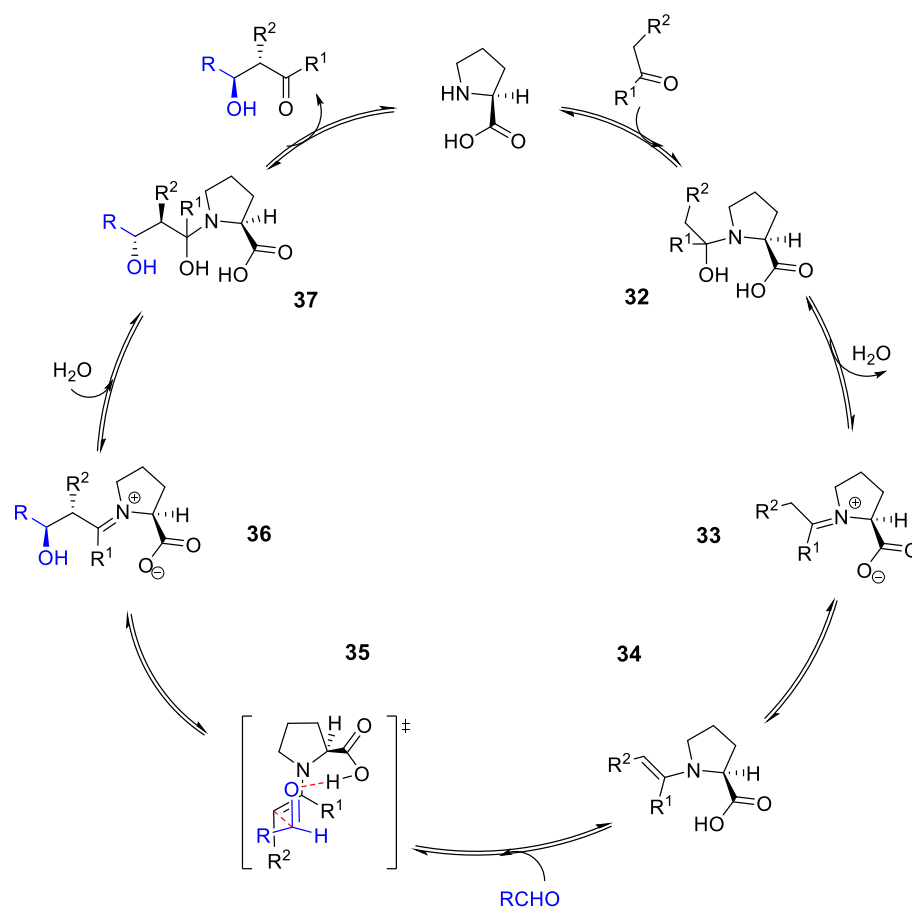


Entrada	X	Rendimiento (%)	ee (%)
1	-CN	90	84
2	-Cl	28	83
3	-Br	26	86
4	-H	71	81

3.5. MECANISMOS DE REACCIÓN Y ESTUDIOS COMPUTACIONALES DE ESTADOS DE TRANSICIÓN DE LA CATÁLISIS DE L-PROLINA.

Extensa investigación ha sido desarrollada para elucidar el mecanismo en las reacciones aldólicas catalizadas por la L-prolina. El mecanismo ha sido estudiado por medio de métodos computacionales y mediciones cinéticas. Hasta ahora, el mecanismo generalmente aceptado para reacciones catalizadas por la L-prolina involucra la transformación de un carbonilo en una enamina. Se sabe que la formación de la enamina es crucial para la catálisis, aunque los detalles del proceso no fueron del todo claros.³⁰

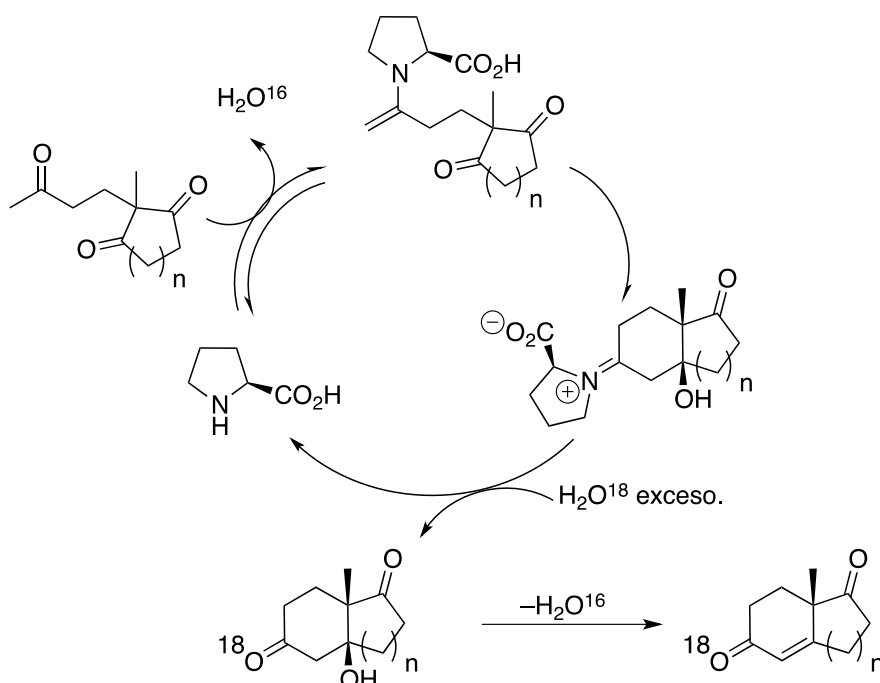
Los primeros estudios cinéticos sugirieron que sólo una molécula de prolina interviene en el paso determinante de la enantioselectividad dado que la reacción es de primer orden.³¹ En el 2000, List y colaboradores¹³ proponen el mecanismo que se muestra en el **esquema 3.9**, donde intervienen intermediarios de carbinolamina (**32** y **37**), ion iminio (**33** y **36**) y enamina (**34**). El ácido carboxílico se propuso que actuaba como un co-catalizador general de Brønsted (basado en el mecanismo general de la aldolasa clase I). En el estado de transición de la formación del enlace carbono-carbono por la cara proquiral *re* (**35**), la protonación del grupo carbonilo aceptor es llevado a cabo por el ácido carboxílico, que es *anti* respecto con el doble enlace de la (*E*) enamina.



Esquema 3.9. Mecanismo cíclico propuesto para la catálisis intermolecular por la L-prolina en la reacción aldólica.

En este contexto, la prolina no sólo actúa como catalizador enamina, sino que también actúa como su propio co-catalizador de ácido de Brønsted y por lo tanto se dice que es un catalizador “bifuncional”.

La catálisis vía enamina fue propuesta inicialmente cuando la N-metilprolina probó ser completamente inactiva como catalizador. Más tarde, experimentos conducidos por List y colaboradores bajo condiciones controladas mostraron la incorporación de ^{18}O en el último paso de la hidrólisis de la sal de iminio. Esto mostraba ser consistente con el mecanismo enamina.¹² Estos estudios se presentan en el **esquema 3.10**.



Esquema 3.10. Incorporación de ^{18}O en la catálisis enamina de la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Clemente y Houk estudiaron la vía para la formación de los intermediarios de enamina, para la reacción aldólica intermolecular catalizada por la prolina, con un método

B3LYP/6-31+G(d,p). Las energías de activación con respecto a los reactivos separados fueron obtenidas por estos métodos y se muestran en la **figura 3.1**.³²

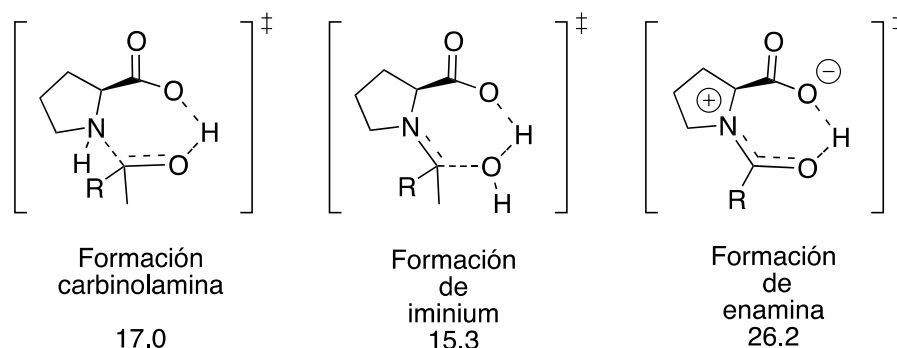


Figura 3.1. Energías de activación para estados de transición en la formación de la enamina. Energías en Kcal/mol, obtenidas por B3LYP/6-31+G(d,p).

Estos intermediarios de reacción luego serían estudiados por Marques y Metzger al caracterizarlos por medio de espectroscopia de masas usando ionización por electrospray (ESI-MS) al llevar a cabo la reacción *in situ* en el equipo.³³ Esto confirmaría así el mecanismo propuesto por List.¹⁵

Adicionalmente, se reportaron los efectos de solvatación en el mecanismo de reacción entre acetona y acetaldehído. Después de realizar optimizaciones, se observó que el paso más difícil, según diagramas de superficies de energía potencial, era la adición de la prolina al donador cetona. En fase gas, la barrera energética era de 40.1 Kcal/mol. Sin embargo, una vez que los efectos de solvatación eran agregados, esta barrera disminuía a 9.7 Kcal/mol. Esto significa que el uso de disolventes con alta polaridad es necesario para estabilizar los intermediarios iónicos y estados de transición.³⁰

3.5.1. ORÍGENES DE LA ESTEREOSELECTIVIDAD EN LA REACCIÓN ALDÓLICA INTERMOLECULAR.

Para poder explicar la estereoselectividad de la reacción aldólica intermolecular, Houk y List hicieron esfuerzos colaborativos. Así, cálculos de Bahmanyar y Houk indicaron que las estructuras de transición que involucran la co-catálisis por medio del protón del grupo carboxilo son las únicas energéticamente viables. Cálculos DFT (B3LYP/6-31(d)) de un modelo simple que involucra el ataque de la enamina prolina al aldehído revelan que sólo ciertos rotámetros con un ángulo diedro de $\pm 60^\circ$ pueden participar en el enlace puente de hidrógeno. En particular, las estructuras de transición con un ángulo diedro de -60° son de 5 a 10 Kcal/mol más altas en energía que aquellas que tienen un ángulo diedro de $+60^\circ$ (**figura 3.2**).³⁰

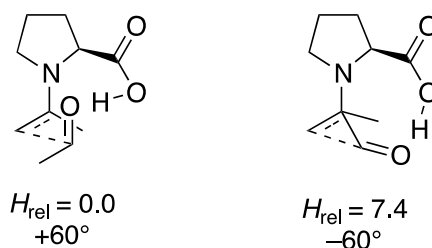


Figura 3.2. Estructuras de transición de rotámeros *anti-re* formadas en la reacción aldólica intermolecular de acetona y acetaldehído catalizada por L-prolina.

En la **figura 3.3** se muestra el modelo de Houk-List para predecir la estereoselectividad en la reacción aldólica intermolecular catalizada con L-prolina. Las estructuras de transición que involucran la *anti* enamina prolina son favorecidas sobre la *syn* debido a:

- 1) La mayor estabilización electrostática que surge de la interacción $\delta^+ \text{NCH} \cdots \text{O} \delta^-$,

- 2) Las estructuras de transición *syn* sufren de distorsión del anillo pirrolidínico para acomodar la transferencia del protón a un alcóxido más proximal que se esté formando
- 3) Las estructuras de transición que involucran una enamina *syn* obligan a los sustituyentes en la formación del enlace C-C a ser casi eclipsados.

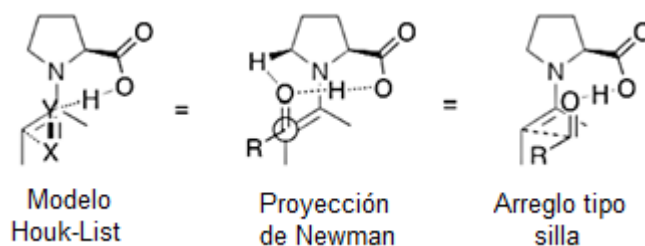
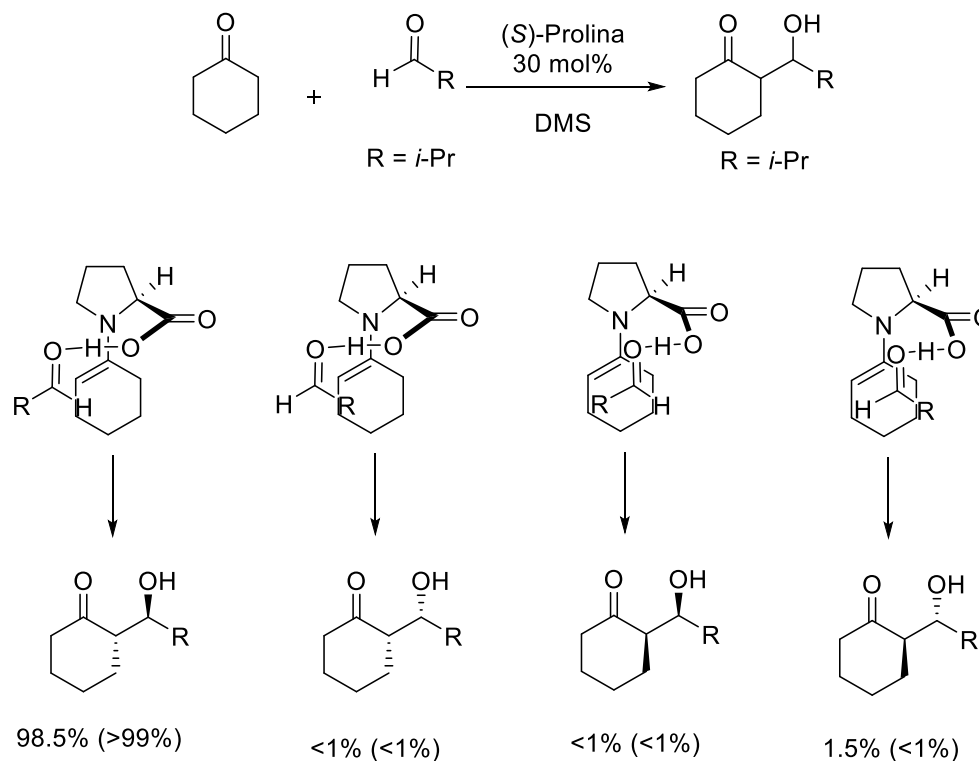


Figura 3.3. Modelo de Houk-List para predecir la estereoselectividad de la reacción aldólica.

El ataque *re* facial se prefiere sobre el ataque *si* facial, ya que se minimiza la interacción estérica entre el sustituyente del aldehído y la enamina. El ataque *re* facial generalmente conduce a un mejor acoplamiento de los sustituyentes alrededor del enlace C-C que se está formando.³⁴

Estos estados de transición han sido usados para predecir estereoselectividades, en el cual diastereo- y enantioselectividades fueron propuestos usando un método DFT con ciclohexanona e isobutiraldehído. Estos estudios fueron comparados con datos experimentales y dan soporte al mecanismo ya propuesto, como se muestra en el **esquema 3.11**. En este caso, el producto *anti* es formado con mayor enantio- y estereoselectividad.¹²



Esquema 3.11. Predicciones teóricas y con datos experimentales de enantio- y diastereoselectividades catalizadas por prolina por un método DFT.

3.5.2. CATALIZADORES PROLINAMIDAS.

Wu y colaboradores han reportado el desarrollo de derivados de prolinamidas como catalizadores en la reacción aldólica intermolecular entre acetona y 4-nitrobenzaldehído. Estos catalizadores son más activos y presentan una mejor estereoselectividad que la *L*-prolina. Los autores utilizaron HF/6-31G(d) para la optimización de la geometría y cálculos puntuales con B3LYP/6-31G(d, p) para calcular las estructuras de transición de varios derivados prolinamida en la reacción aldólica. Ellos concluyeron que las barreras de activación calculadas para las reacciones catalizadas con prolinamidas, que carecen de un protón ácido fuerte, son similares a los catalizados por la prolina. Como es de esperarse, la presencia de otro donador de H disminuye la barrera aldólica aún más, como se muestra en

la **figura 3.4** por la estructura de transición del derivado (1*S*,2*S*)-difeníl-2-aminoetanol amida. Los resultados experimentales muestran que el doble enlace de puente de hidrógeno del derivado aminoetanol amida es más reactivo que la prolina sencilla. Además, este incremento en la estereoselectividad surge del impedimento estérico entre el fenilo del benzaldehído y el hidroxilo del aminoetanol por el ataque *si*.³⁵

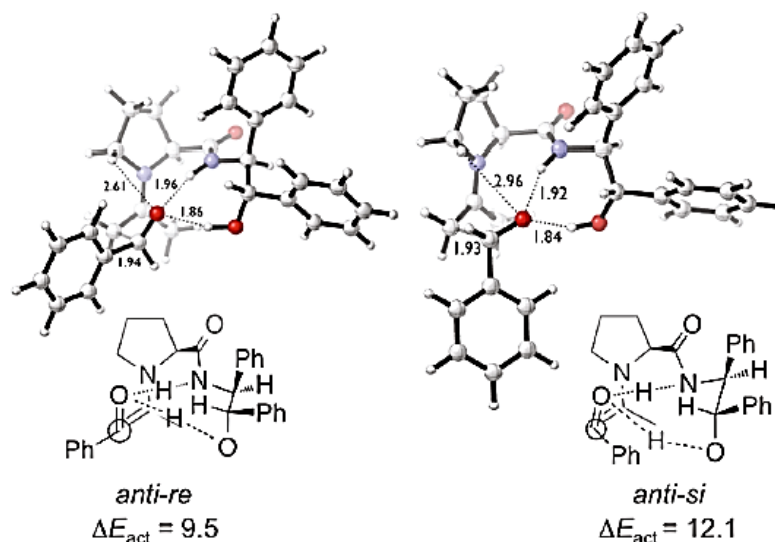
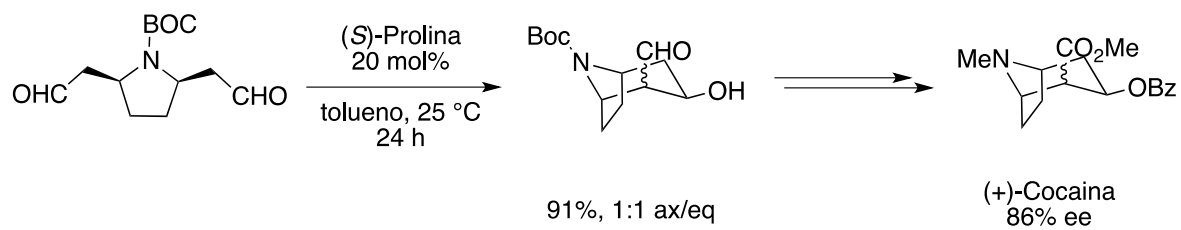


Figura 3.4. Estados de transición *anti-re* y *anti-si* de la reacción aldólica entre acetona y benzaldehído catalizada por prolinamida. Energías de activación en kcal/mol.

3.6. SÍNTESIS ASIMÉTRICAS DE PRODUCTOS NATURALES POR ORGANOCATÁLISIS.

Diversas síntesis de productos naturales asimétricos se han logrado gracias a la organocatálisis. Ejemplo de ello es la síntesis de la feromona natural de (*S*)-ipenol, un compuesto principal en la feromona del escarabajo, utilizado para atrapar insectos. Además, la aldolización-6-enolexo catalizada por la prolina ha sido utilizada para la desimetrización

del *meso*-dialdehído en el **esquema 3.12** en la síntesis de (+)-cocaína. El producto aldólico se obtiene como una mezcla epimérica 1:1, con 91% de rendimiento.¹²



Esquema 3.12. Preparación de (+)-cocaína por organocatálisis.

CAPÍTULO IV

DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1. GENERALIDADES.

Los reactivos utilizados para esta tesis fueron de marcha Aldrich. El desarrollo de las reacciones y los productos de reacción se siguieron por medio de cromatografía en capa fina en gel de sílice, utilizando como eluentes mezclas en diferentes proporciones de los siguientes disolventes: hexano, acetato de etilo, diclorometano y metanol. Las placas fueron reveladas con luz ultravioleta a 254 nm, vapores de yodo, disolución Dragendorff (yoduro de potasio y bismuto) o disolución PMA (ácido fosfomolibdico).

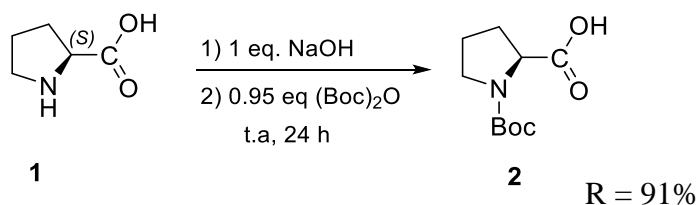
Los disolventes como *n*-hexano, acetato de etilo, acetona y metanol fueron purificados por medio de destilación. Los disolventes de reacción se purificaron como se menciona a continuación. La acetona se secó por medio de destilación utilizando un tamiz molecular. Diclorometano se secó con hidruro de calcio y destilación. Tetrahidrofurano y tolueno se purificaron secándolos con sodio metálico y benzofenona bajo atmósfera de argón y posteriormente destilación.

La separación y purificación de los productos se efectuó por medio de cromatografía en columna, empleando una fase estacionaria de gel de sílice 60 Å o gel de sílice basificada con trietilamina (20 mL trietilamina/1 Kg de gel sílice 60 Å), dependiendo de la nucleofiliidad del compuesto. Como eluentes, se utilizaron diferentes mezclas de disolventes. La pureza se determinó por medio de cromatografía en placa fina, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C .

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C se obtuvieron con un equipo marca Varian modelo Mercury 2000 de 200 MHz en el caso de ^1H y de 50 MHz para el caso de ^{13}C . Se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Debido a que algunas moléculas presentan un efecto dinámico, fue necesario llevar a cabo estudios de RMN a temperatura variable. Lo anterior fue con la finalidad de encontrar una temperatura a la cual se promedien las interconversiones de estructuras y así asignar los desplazamientos correctamente. Para los espectros obtenidos a altas temperaturas se utilizó dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$) como disolvente. Para detectar los hidrógenos ácidos de aminas y amidas en las moléculas, por medio del intercambio de hidrógeno con deuterio, se agregó agua deuterada (D_2O) a la disolución muestra a analizar. Los desplazamientos químicos (δ) se encuentran en partes por millón (*ppm*). La multiplicidad de las señales se abrevia de la siguiente forma: señal simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c) y múltiple (m).

La cromatografía de líquidos de alta resolución se realizó en un equipo Waters 600 con un detector de UV-Visible. Para separar los enantiómeros, se usó una columna ChiralPak AS-H. Se utilizó isopropanol y hexano grado HPLC marca Baker como disolventes.

4.2. Preparación de la prolina protegida con *tert*-butiloxicarbonilo (BOC).



Esquema 4.1. Procedimiento para la obtención de L-prolina con grupo protector BOC.

Se pesó la L-prolina (10 g, 87 mmol) en un matraz de bola de 100 mL al cual se le adicionó agua (40 mL). Una vez disuelto en agitación, se agregó el hidróxido de sodio (3.5 g, 87 mmol). Se dejó transcurrir 20 minutos para que la reacción ácido-base ocurra. Después de esto, se agregó el di-*terc*-butil-dicarbonato (18 g, 83 mmol) enjuagando con un poco de metanol. La reacción se dejó en agitación por 24 horas. Posterior a esto, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) para quitar los restos orgánicos que no reaccionaron, se conservó entonces la fase acuosa. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH = 4, dejando reaccionar 20 minutos. La segunda extracción se llevó a cabo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL) para lavar la fase acuosa. Los extractos orgánicos se secaron con NaSO₄, se filtró y concentró en rotavapor (**Esquema 4.1**). Se obtuvo 16.9 g de un sólido blanco.

***N*-(*terc*-butuloxicarbonil)-L-prolina.**

p.f. = 133 °C.

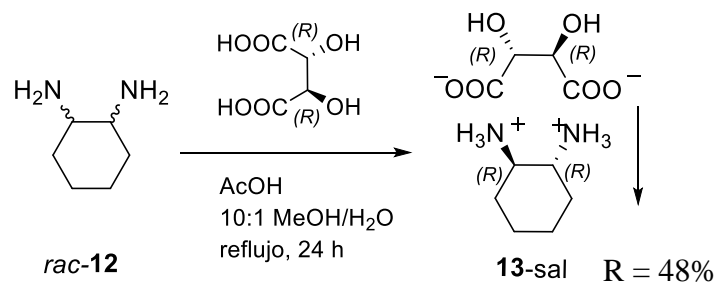
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ_H ppm = 11.31 (s, 1H), 4.30 (dd, *J* = 4.3, 8.1 Hz, 1H), 3.62-3.31 (m, 2H), 2.36-1.73 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). **Espectro 1.**

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C ppm = 177.7, 153.4, 80.5, 59.1, 46.6, 31.2, 28.7, 24.9.

Espectro 2.

4.3. Resolución de (±)-*trans*-1,2-diaminociclohexano para obtener la sal (*R,R*).

La resolución de la diamina racémica se llevó a cabo siguiendo el procedimiento reportado en Literatura por Schanz y colaboradores, donde obtienen la sal (*R,R*)-**12** con 49% de rendimiento.³⁶



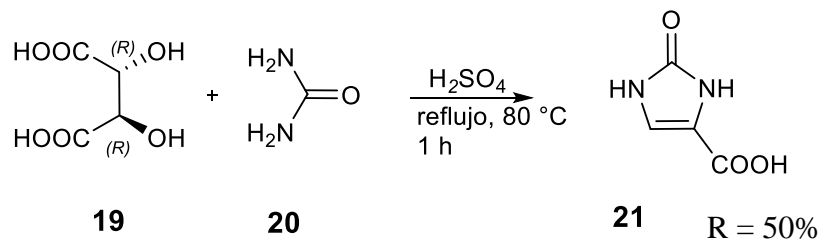
Esquema 4.2. Resolución enantiomérica de la diamina racémica *trans*.

En un matraz bola de 100 mL de dos bocas equipado con un condensador a reflujo y un agitador magnético se agregó la diamina como mezcla racémica *rac-12* (2.28 g, 20 mmol) y se disolvió en 36 mL de una mezcla 8:1 MeOH/H₂O. Posteriormente, se añadió el ácido acético glacial (1.5 mL, 1.56 g, ~26 mmol) gota a gota en agitación. Se añadió, además, una disolución gota a gota de L-(+)-ácido tartárico (1.5 g, 10 mmol) en 6 mL de MeOH enjuagando con 2 mL MeOH para tener una proporción de disolución 10:1 MeOH/H₂O. La disolución se reflujo por 24 h y después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El L-tartrato de (R,R)-**13** precipitó como un diastereómero insoluble, este se lavó con MeOH (3 x 5 mL) y se secó en la estufa por 12 h a 55 °C. De este modo, el L-tartrato de (R,R)-**13** se obtuvo como un producto enantioméricamente puro, en forma de polvo blanco cristalino. Las aguas madres que contienen el enantiómero (S,S) se guardan (**esquema 4.2**).

L-tartrato de (1R,2R)-(-)-1,2-diaminociclohexano.

p.f. = 273 °C, reportado 273-275 °C.

4.4. Primer paso para síntesis de dienófilo: preparación de 4-carboxiimidazolin-2-ona.



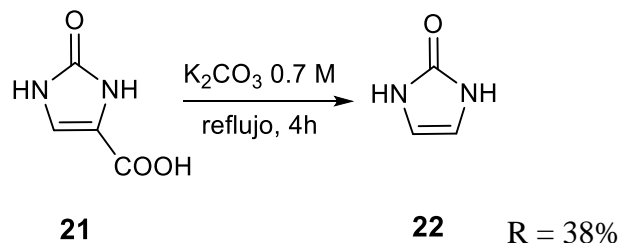
Esquema 4.3. Síntesis de dienófilo. Primer paso.

La síntesis del compuesto **21** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento reportado por Baxter y colaboradores, donde reportan un rendimiento de 53%.³⁷ En un matraz bola, una mezcla finamente pulverizada de L-(+)-ácido tartárico (1 g, 6.7 mmol) y urea (0.40 g, 6.7 mmol) se agitaron lentamente con agitador magnético. Se agregó H₂SO₄ concentrado (1.81 mL, 3.269 g, 33 mmol) lentamente gota a gota en un baño de hielo, tratando de no elevar la temperatura. La mezcla resultante se calentó a reflujo a 80 °C por 1 h, y después de esto se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en un vaso de 250 mL con hielo picado. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua fría (1 x 5 mL) y acetona (2 x 5 mL). Se obtuvo 0.4210 g de un sólido café claro (**esquema 4.3**).

4-carboxiimidazolin-2-ona.

p.f.= 228 °C, reportado 230-232 °C.

4.5. Segundo paso para síntesis de dienófilo: preparación de imidazolin-2-ona



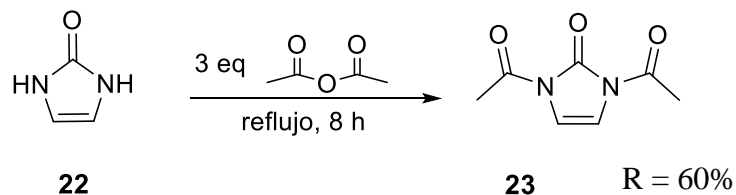
Esquema 4.4. Síntesis de dienófilo. Segundo paso.

Parte de la síntesis de este compuesto se llevó a cabo siguiendo el procedimiento reportado por Baxter y colaboradores, reportando un rendimiento del 65%.³⁷ En un matraz bola, el compuesto **21** (0.4 g, 3.2 mmol) se disolvió en 15 mL de una disolución de K_2CO_3 0.7 M, la cual tiene un pH = 10. Esta disolución se reflujo por 4 h, y después de esto, el H_2O se evaporó a presión reducida. A la pasta negra obtenida se le agregó MeOH y se reflujo por 15 minutos, esto con la finalidad de extraer el compuesto orgánico. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y las aguas madres se concentraron para obtener un sólido amarillo. Este sólido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice básica, usando como eluente un sistema 3:7 MeOH/AcOEt. Se recuperó el compuesto con un R_f de 0.22. Se obtuvo 98 mg del compuesto **22** en forma de cristales amarillos (**esquema 4.4**).

Imidazolin-2-ona.

p.f. = 239 °C, reportado 240-241 °C.

4.6. Tercer paso para síntesis de dienófilo: preparación de 1,3-diacetil-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona.



Esquema 4.5. Síntesis de dienófilo. Tercer paso.

La acetilación de los nitrógenos se llevó a cabo siguiendo la síntesis que Han y Zard usaron para obtener este compuesto, ellos reportan un rendimiento de 68%.³⁸ En un matraz bola con agitador, el compuesto **22** (60 mg, 0.71 mmol) se mezcló con anhídrido acético (0.20 mL, 0.21g, 2.1 mmol). La mezcla se llevó a reflujo por 8 horas. Una vez enfriado a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se removió a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, usando como eluente un sistema 8:2 AcOEt/Hexano y recuperando el compuesto con un R_f de 0.41. Se obtuvo 70 mg del compuesto **23**, en forma de sólido blanco (**esquema 4.5**).

1,3-diacetil-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona.

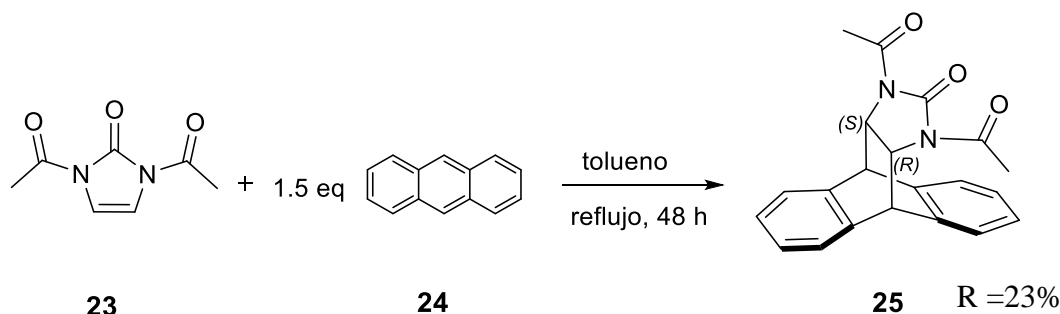
p.f. = 227 °C, reportado 231-237 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ_H ppm = 7.08 (s, 2H, CH=CH), 2.65 (s, 6 H, 2 COCH₃).

Espectro 3.

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C ppm = 176.3 (CO), 167.6 (NCON), 109.4 (CH=CH), 24.1 (COCH₃). **Espectro 4.**

4.7. Reacción Diels-Alder: dienófilo y antraceno para formar diamina.



Esquema 4.6. Reacción Diels-Alder con antraceno y dienófilo.

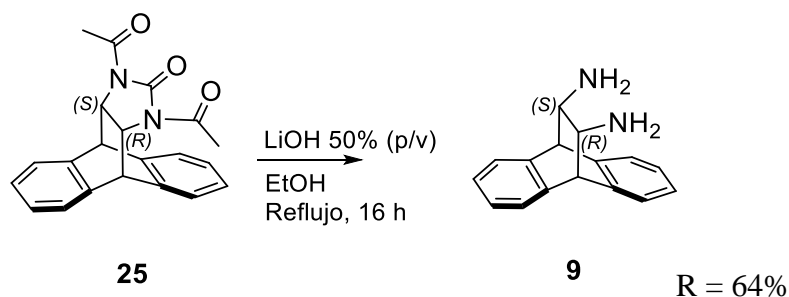
Parte de la síntesis se llevó a cabo siguiendo la síntesis reportada por Whitney en 1981, obteniendo un rendimiento del 78%.³⁹ En un matraz bola con agitador magnético se colocó el dienófilo **23** (70 mg, 0.42 mmol) y 1.5 equivalentes de antraceno **24** (0.11 g, 0.63 mmol) en un sistema para reflujo bajo atmósfera de argón. A esta mezcla se agregó tolueno anhidro (4 mL) hasta lograr una concentración de 0.5 M con respecto al dienófilo. Esta mezcla se reflujo por 48 h. Una vez enfriado a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, usando como eluente, hexano para remover el antraceno que no reaccionó, y luego una mezcla 4:1 hexano/AcOEt. Se recuperó el compuesto con un R_f de 0.28. El compuesto **25** se obtuvo como un sólido blanco cristalino con un rendimiento de 32 mg (**esquema 4.6**).

1,1'-[(11*S*,15*R*)-13-oxo-9,10-dihidro-9,10-[4,5]imidazoloantraceno-12,14-diil)bis(etan-1-ona)].

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} ppm = 7.38 (dd, $J = 5.8, 8.1$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 3.2, 5.6$ Hz, 2H), 7.05 (s, 4H), 5.04 (dd, $J = 1.2, 2.3$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 2.62 (s, 6H).

Espectro 5.

4.8. Preparación de diamina con esqueleto de antraceno.



Esquema 4.7. Reacción para obtención de diamina con esqueleto de antraceno.

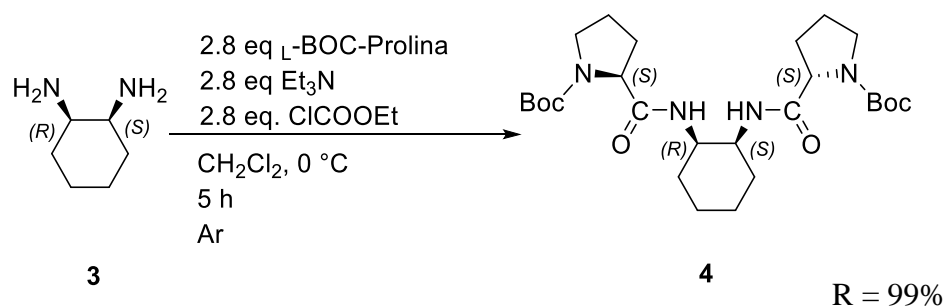
Parte de la síntesis se llevó a cabo siguiendo la metodología reportada por Matsunaga, quien sintetizó una diamina similar con grupo sulfonilo, obteniendo un rendimiento del 70%.⁴⁰ En un matraz bola con agitador magnético se colocó el compuesto **25** (32 mg, 0.092 mmol). A este matraz se le agregó 0.5 mL de una disolución LiOH 50% (p/v) y 0.5 mL de Etanol. La mezcla de reacción se puso a reflujo por 16 horas. Una vez enfriado a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice, usando como eluyente una mezcla 9:1 MeOH/ CH_2Cl_2 . Se recuperó el compuesto con un R_f de 0.25. El compuesto *cis*-**9** se obtuvo como un sólido blanco con un peso de 14 mg (**esquema 4.7**).

cis-(11*R*, 12*S*)-diamino-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno.

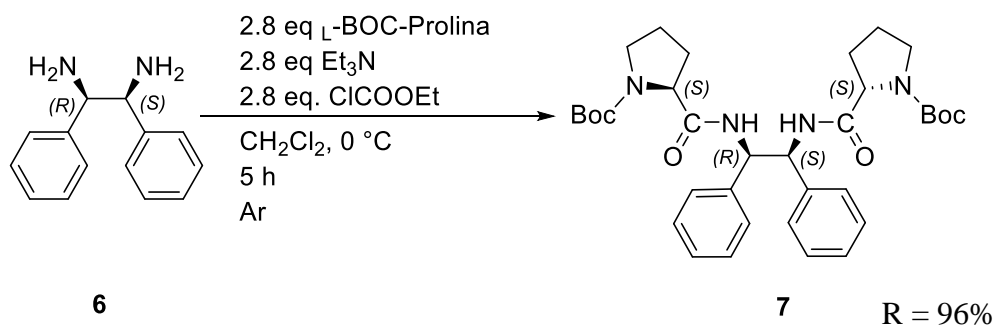
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} ppm = 7.30 (dd, $J = 3.6, 5.6$ Hz, 4H), 7.16 (ddd, $J = 1.8, 3.2, 5.9$ Hz, 4H), 4.40 (s, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.12 (d, $J = 1.6$ Hz, 4 H). **Espectro 6.**

4.9 Método general para la preparación de L-prolinamidas protegidas

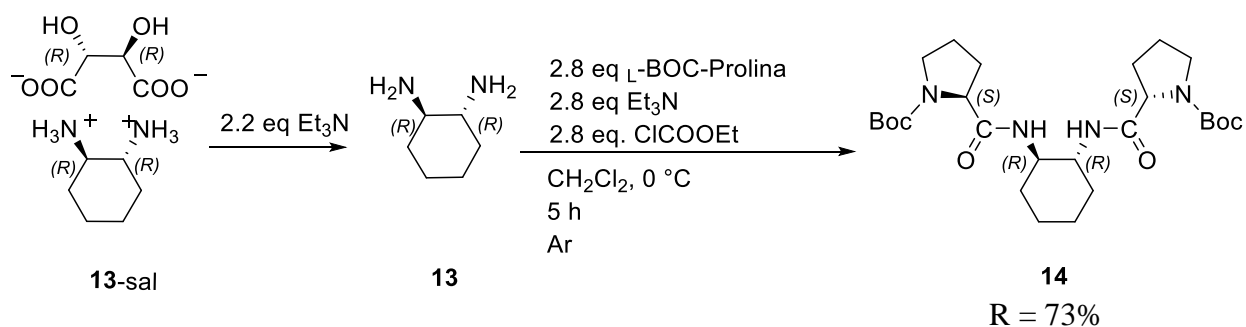
4, 7 y 10.



Esquema 4.8. Método general para la preparación de L-prolinamida protegida **4**.



Esquema 4.9. Método general para la preparación de L-prolinamida protegida **7**.



Esquema 4.10. Método general para la preparación de L-prolinamida protegida **14**.

En un matraz bola de 250 mL, la L-BOC-prolina (1.42 g, 6.6 mmol) junto con un agitador magnético se purgaron y se mantuvieron bajo una atmósfera de argón durante toda la reacción. Se agregó Et₃N (0.92 mL, 0.67 g, 6.6 mmol) y se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (40 mL), dejando en agitación por 15 minutos. La mezcla se enfrió a 0 °C y posteriormente se le agregó cloroformiato de etilo gota a gota (0.63 mL, 0.72 g, 6.6 mmol); una vez agregado, se dejó en agitación 30 minutos. A la mezcla de reacción fría, se le agregó la diamina (2.35 mmol) disuelta en 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro y la reacción se dejó por 5 horas. Para remover las sales de la reacción, se agregaron 15 mL de disolución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). El disolvente se removió a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice usando los siguientes sistemas eluentes: el compuesto **4** se recuperó con un R_f de 0.42 en un sistema de AcOEt, el compuesto **7** se recuperó con un R_f de 0.50 en una mezcla 1:1 AcOEt/MeOH y el compuesto **14** se recuperó con un R_f de 0.30 en un sistema 5:1 AcOEt/hexano. Los respectivos rendimientos se mencionan los esquemas **4.8**, **4.9** y **4.10**.

Di-tert-butil-2,2'-((((1R,2S)-ciclohexano-1,2-diil)bis(azanediil))bis(carbonil))(2S,2'S)-bis(pirrolidin-1-carboxilato).

$[\alpha]_D^{20} = -120.6$ (c 1.0, CH₂Cl₂)

p.f = 148-149 °C

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, 95 °C): δ_H ppm = 7.22 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.14 (ancha, 2H), 3.93 (ancha, 2H), 3.37 (ancha, 4H), 2.06 (ancha, 4H), 1.86 (ancha, 4H), 1.61 (ancha, 4H), 1.44 (s, 18H), 1.30 (ancha, 4 H). **Espectro 7**.

RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6 , 95 °C): δ_{C} ppm = 171.3, 153.5, 78.4, 59.9, 59.1, 48.5, 48.3, 46.3, 46.1, 29.7, 27.7, 23.0, 21.2. **Espectro 8.**

IR-FT (KBR) cm^{-1} : 3299.07 (vibración de estiramiento N-H secundario de amida), 3064.24, 2972.05, 2927.34, 2874.31 (estiramiento C-H), 1698.19 (absorción C=O de éster), 1659.95 (Absorción C=O de amida), 1542.49, 1477.73, 1445.94, 1400.35 (Flexiones C-H), 1364.27 (estiramiento C-N de amina terciaria), 1310.45, 1280.73 (estiramientos C-N de amina secundaria), 1238.72, 1161.28, 1115.91, 991.69, 919.69, 870.29, 770.81, 616.88, 540.61, 512.78. **Espectro 9.**

HRMS-FAB $^+$: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_6$: 509.3339; encontrado 509.3347. **Espectro 10.**

Di-*tert*-butil-2,2'-((((1*R*,2*S*)-1,2-difeniletan-1,2-diil)bis(azanedil))bis(carbonil))(2*S*,2'*S*)-bis(pirrolidin-1-carboxilato).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -88.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2)

p.f = 257-259 °C

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6 , 85 °C): δ_{H} ppm = 8.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.48 (ancha, 4H), 7.29 (ancha, 3H), 7.26 (ancha, 3H), 5.47 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.88, (ancha, 2H), 3.20 (ancha, 2H), 3.09 (dd, $J = 4.0, 7.5$ Hz, 2H), 1.84-1.40 (ancha, 8 H), 1.202 (ancha, 18 H). **Espectro 11.**

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} ppm = 172.0, 156.0, 137.4, 128.1, 127.5, 127.1, 80.4, 59.6, 57.3, 46.9, 45.7, 29.6, 28.2, 24.5. **Espectro 12.**

IR-FT (KBR) cm^{-1} : 3382.85 (vibración de estiramiento N-H secundario de amida), 2974.59, 2931.25, 2884.81 (estiramientos C-H), 1688.35 (absorción C=O de éster), 1653.01

(absorción C=O de amida), 1517.11 - 1385.14 (flexiones C-H), 1364.27 (estiramiento C-N de amina terciaria), 1300.50 (estiramientos C-N de amina secundaria), 1244.17, 1200.63, 1162.30, 1122.95, 1090.36, 767.62 y 702.97 (dos bandas para benceno monosustituido).

Espectro 13.

HRMS-FAB⁺: m/z [M+H]⁺ calculado para C₃₄H₄₇N₄O₆: 607.3496; encontrado: 607.3490.

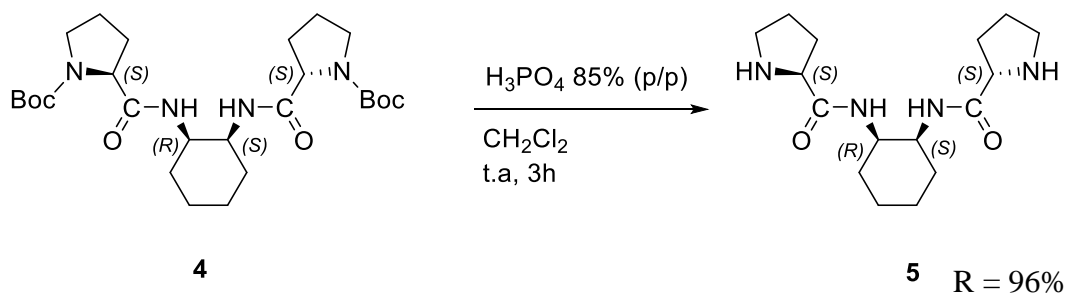
Espectro 14.

Di-tert-butil-2,2'-((((1R,2R)-ciclohexano-1,2-diil)bis(azanedil))bis(carbonil))(2S,2'S)-bis(pirrolidin-1-carboxilato).

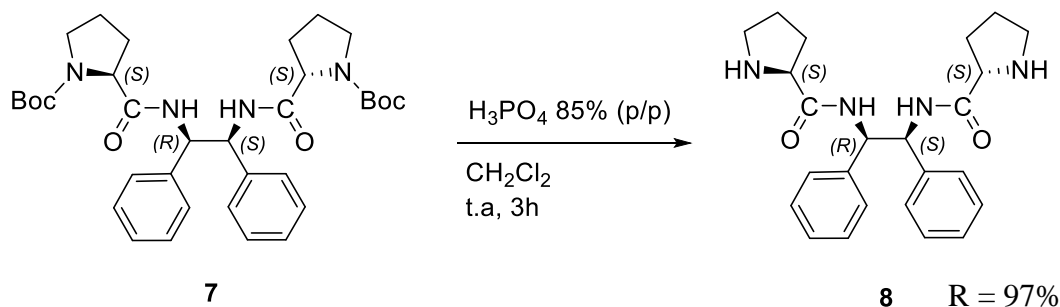
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ_H ppm = 6.67 (ancha, 2H), 4.18 (ancha, 2H), 3.62 (ancha, 2H), 3.45 (ancha, 4H), 2.05 (ancha, 4H), 2.01 (ancha, 4H), 1.80 (ancha, 4H), 1.46 (s, 18H), 1.36 (ancha, 4 H). **Espectro 15.**

No se obtuvieron más datos de caracterización, ya que este catalizador está reportado por Ma y colaboradores.⁴²

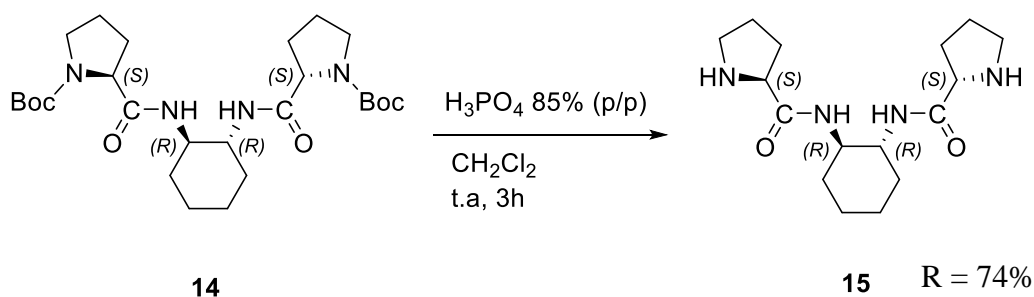
4.10. Método general para desprotección del grupo BOC y obtención de bisprolinamidas 5, 8 y 15.



Esquema 4.11. Método general para la preparación de L-prolinamidas 5.



Esquema 4.12. Método general para la preparación de L -prolinamidas **8**.



Esquema 4.13. Método general para la preparación de L -prolinamidas **15**.

Las reacciones se llevaron a cabo bajo las condiciones de Li y colaboradores, que reportan al ácido fosfórico como buen agente para desproteger aminas de grupos BOC.⁴¹ En un matraz bola se disolvió la bisprolinamida protegida (2.95 mmol) en 2 mL de CH_2Cl_2 . A esta disolución se añadió gota a gota 1.3 mL de H_3PO_4 al 85% (p/p). La disolución se dejó agitar vigorosamente por 3 horas. Se añadió 10 mL de H_2O y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C . Posteriormente, se añadió lentamente una disolución 50% (p/v) de NaOH hasta llegar a un $\text{pH} \approx 9$. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice usando los siguientes sistemas eluentes: el compuesto **5** se recuperó con un R_f de 0.38 en un sistema de MeOH, el compuesto **8** se

recuperó con un Rf de 0.34 en una mezcla 4:1 MeOH/AcOEt y el compuesto **15** se recuperó con un Rf de 0.20 en un sistema 1:1 AcOEt/MeOH. Los respectivos rendimientos se mencionan los **esquemas 4.11, 4.12 y 4.13**.

(1R,2S)-N,N'-Bis(S-prolil)-1,2-ciclohexanodiamina.

$$[\alpha]_D^{20} = -73.8 \text{ (c 1.0, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

$$\text{p.f} = 142\text{-}144 \text{ }^\circ\text{C}$$

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} ppm = 8.13 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, desaparece con D_2O), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, desaparece con D_2O), 4.11-3.92 (m, 2H), 3.72 (dt, $J = 5.0, 9.0$, 2H, no hay acoplamiento de N-H de prolina), 2.95 (m, 4H), 2.33 (s, 2H, desaparece con D_2O), 2.06 (m, 4H), 1.73 (m, 8H), 1.50 (m, 4H). **Espectro 16.**

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} ppm = 174.7, 174.6, 60.5, 60.4, 48.4, 47.4, 47.1, 46.9, 30.7, 30.5, 29.0, 28.6, 25.9, 22.6, 21.4. **Espectro 17.**

IR-FT (KBR) cm^{-1} : 3310.38 (vibración del estiramiento N-H secundario de amida), 3261.82 (vibración de estiramiento NH secundario de prolina), 2924.60, 2859.95 (estiramiento C-H), 1637.96 (absorción C=O de amida), 1506.71, 1440.73 (flexiones C-H), 1297.39 (estiramiento C-N amina secundaria), 1150.17, 1109.71, 905.73, 808.64, 669.76, 637.25, 579.69. **Espectro 18.**

HRMS-FAB $^+$: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$: 309.2291; encontrado: 309.2288.

Espectro 19.

(1R,2S)-N,N'-Bis[(S)-prolil]-1,2-difeniletano-1,2-diamina.

$$[\alpha]_D^{20} = -36.6 \text{ (c 0.50, CH}_2\text{Cl}_2\text{)}$$

p.f = 243-244 °C

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} ppm = 8.52 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz, NH, desaparece con D_2O), 8.46 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz, NH, desaparece con D_2O) 7.25 (m, 6H), 7.07 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 5.43 (dd, 1H, $J = 9.2, 5.2$ Hz, CH), 5.34 (dd, 1H, $J = 8.8, 5.2$ Hz, CH), 3.70 (ddd, 2H, $J = 12.6, 8.8, 4.8$ Hz, 2CH), 2.97 (m, 2H, CH_2), 2.83 (señal ancha, 2H, CH_2), 2.83 (señal ancha, 2H, 2NH), 2.06 (m, 2H, CH_2), 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.67 (m, 4H, 2 CH_2). **Espectro 20.**

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} ppm = 174.5, 174.1, 138.0, 137.9 (2C *ipso*), 128.1, 128.0 (4C *orto*), 127.6, 127.5 (2C *para*), 127.2, 127.1 (4C *meta*), 60.4, 60.2, 56.9, 56.5, 47.1, 47.0, 30.5, 30.4, 26.0. **Espectro 21.**

IR-FT (KBR) cm^{-1} : 3303.05, 3279.19, 2966.85, 2950.09, 2875.29, 1633.29, 1542.71, 1513.09, 1451.78, 1413.92, 1360.49, 1290.42, 1255.13, 1192.46, 1090.74, 1031.76, 761.52, y 704.01 **Espectro 22.**

HRMS-FAB $^+$: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$: 407.2447; encontrado: 407.2452.

Espectro 23.

(1R,2R)-N,N'-Bis[(S)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina.⁴²

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.3$ (c 1.68, CH_2Cl_2)

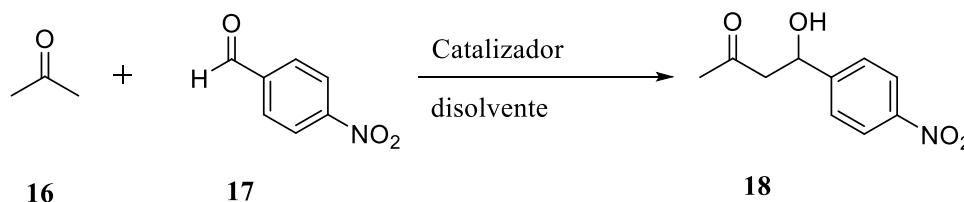
p.f. = 157 °C, reportado: 159-162 °C.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} ppm = 7.66 (s, 2H), 3.69-3.58 (m, 4H, $J = 5.71$ acoplamiento axial-axial), 2.95 (m, 4H), 2.10 (s, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.41-1.29 (m, 6H), 1.13 (m, 4H), 0.91 (m, 2H). **Espectro 24.**

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} ppm = 175.2, 60.4, 52.3, 47.0, 32.6, 30.8, 26.3, 24.7.

Espectro 25.

4.11. Método general para la reacción aldólica.



Esquema 4.14. Reacción aldólica catalizada con L-prolinamidas.

En un vial se agregó 4-nitrobenzaldehído (38 mg, 0.25 mmol) y organocatalizador (30, 20, 10 y 5 mol%; 0.075 mmol, 0.050 mmol, 0.025 mmol y 0.013 mmol). Ya que la reacción se llevó a cabo a diferentes temperaturas (t.a, 0 °C y -35 °C), los reactivos se atemperaron hasta alcanzar la temperatura deseada. Se colocaron diferentes sistemas de disolventes (THF, CH₂Cl₂, acetona, DMSO y agua) y se añadieron distintos aditivos (ácido acético, ácido cloroacético y ácido trifluoroacético). Dependiendo de la reacción, se manejaron diferentes tiempos (2, 3, 5, 20 y 24 h) en agitación. La reacción se siguió por TLC. Posteriormente, el disolvente se removió bajo presión reducida y el crudo de reacción se purificó por medio de una cromatografía en columna con sílice en un sistema 1:1 hexano/AcOEt, recuperando el compuesto con R_f de 0.4. El compuesto recuperado se obtuvo como un sólido blanco.

Para poder recuperar el organocatalizador utilizado y reutilizarlo posteriormente, fue necesario correr la columna cromatográfica y dejar bajar los compuestos observados en TLC con el sistema 1:1 hexano/AcOEt empleado. Seguido a esto, el sistema se cambia de 1:1 AcOEt/MeOH y luego a MeOH para poder recuperar el organocatalizador que se había quedado en la línea base en un principio.

4-hidroxi-4(4-nitrofenil)-butan-2-ona.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} ppm = 8.20 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 5.27 (t, 1H, $J = 6.1$ Hz), 3.3 (s, ancho, 1H), 2.87 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 2.22 (s, 3H). **Espectro 26.**

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} ppm = 208.5 (C=O), 150.0 (C-*ipso*), 147.1 (C-*ipso*), 126.3 (Ar-CH), 123.7 (Ar-CH) 68.8 (CH), 51.5 (CH_2), 30.7 (CH_3). **Espectro 27.**

Excesos enantioméricos fueron determinados por HPLC, usando una columna quiral Daicel Chiralpak AS-H, con un sistema 30:70 *i*-PrOH/hexano, con un flujo 1.0 mL/min. El isómero mayoritario *R* tiene un $t_R \approx 11.0$ min, el isómero minoritario *S* tiene un $t_R \approx 13.5$ min. Ambos compuestos absorben luz UV a 269.1 nm. El mejor exceso enantiomérico obtenido y el peor exceso enantiomérico se muestra en los **cromatogramas** presentados en la sección de anexos.

CAPÍTULO V

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el diseño de *L*-bisprolinamidas se consideraron los siguientes antecedentes: 1) se han sintetizado satisfactoriamente *L*-prolinamidas, 2) su aplicación como organocatalizadores en la reacción aldólica presenta buenos rendimientos y modestas enantioselectividades. En base a lo reportado en literatura para los organocatalizadores de la reacción aldólica, se decidió sintetizar tres nuevas *L*-bisprolinamidas con diferentes características estructurales. Dos de ellas, **5** y **11**, contienen un esqueleto de diamina con configuración *cis* con centros estereogénicos (*R,S*). Como se revisó en el capítulo III sección 4.2 y 4.3, organocatalizadores análogos han sido reportados con esqueleto de diamina en configuración *trans* con centros estereogénicos (*R,R*), como el organocatalizador **15**. El otro nuevo organocatalizador sintetizado, **8**, se prepara partiendo de un esqueleto de diamina con centros estereogénicos (*R,S*) con configuración *meso*; un organocatalizador análogo ha sido reportado con un esqueleto de diamina con centros estereogénicos (*R,R*) como se describe en el capítulo III sección 4.1.

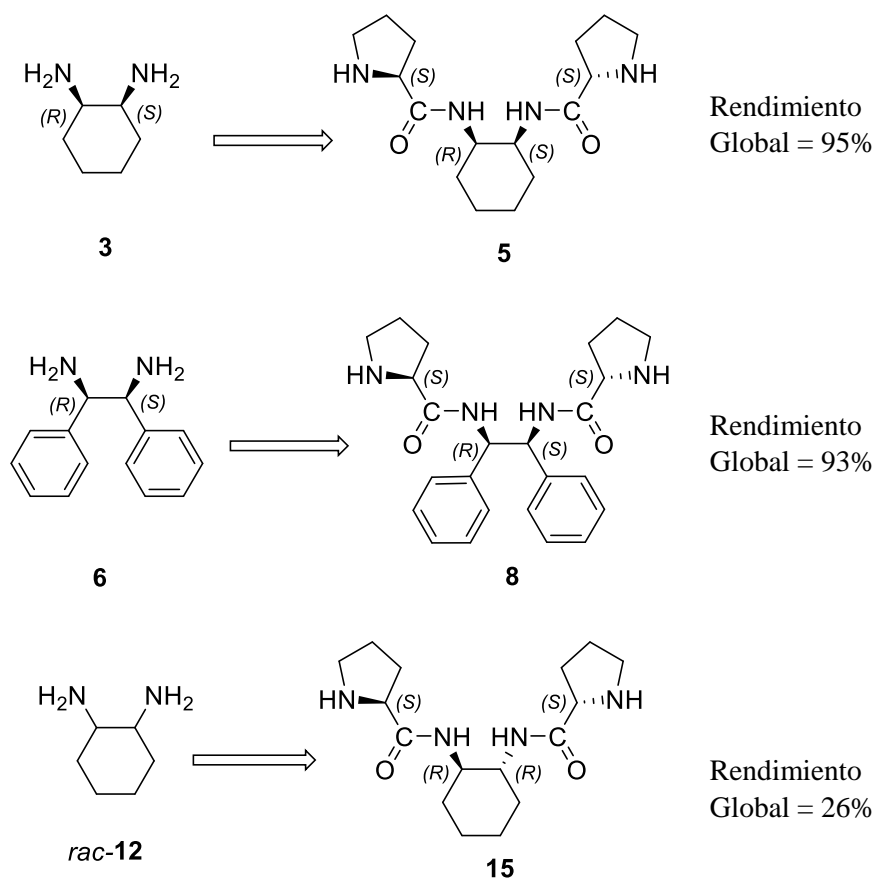
La ventaja de estas nuevas bisprolinamidas sintetizadas, en comparación a sus análogos con diferentes centros estereogénicos, radica en diversos factores. Se sabe que el ángulo diedro N-C-C-N en catalizadores basados en esqueletos de diamina es de gran importancia en la efectividad catalítica y enantioselectividad.⁴³ Por esta razón, se decidió alterar el ángulo diedro N-C-C-N haciéndolo más corto con el uso de diaminas con configuración *cis* y configuración *meso* para estudiar su eficiencia en rendimiento y enantioselectividad. Otra ventaja que presenta la preparación de estas bisprolinamidas es que se parte materias primas

más económicas, y las diaminas utilizadas para estos nuevos organocatalizadores no requieren una previa resolución.

En el presente capítulo se presentan los resultados obtenidos en la preparación de las L-bisprolinamidas, así como los resultados obtenidos de las catálisis en la reacción aldólica.

5.1. PREPARACIÓN DE L-BISPROLINAMIDAS.

Los rendimientos globales de reacción para la síntesis de los catalizadores **5**, **8**, y **15** se presentan en el **esquema 5.1**.



Esquema 5.1. Rendimientos globales para L-bisprolinamidas **5**, **8**, y **15**.

A partir de las diaminas—enantioméricamente puras *cis*-**3** y *meso*-**6**, obtenidas comercialmente, se obtienen los catalizadores **5** y **8** en dos pasos con rendimientos globales de 95 y 93% respectivamente. Para la diamina *cis*-**3** es incorrecto hablar de un compuesto meso, ya que tiene dos enantiómeros conformacionales que se interconvierten rápidamente a temperatura ambiente y son únicamente aislables a muy bajas temperaturas; sin embargo, estos conformeros por separado sí tienen un plano de simetría que pasa entre el enlace del C1-C2 y C4-C5^{6, 44}.

La diamina *trans*-**12** se obtiene comercialmente como una mezcla racémica de los enantiómeros (*R,R*)-*trans*-**12** y (*S,S*)-*trans*-**12**. Esta mezcla racémica es necesario separarla con _L-ácido tartárico obteniendo una sal que es necesario liberar posteriormente con trietilamina. A partir de la sal liberada se obtiene el catalizador **15**, el cual ya ha sido reportado por Ma y colaboradores⁴², se obtuvo en 4 pasos con un rendimiento global del 26%.

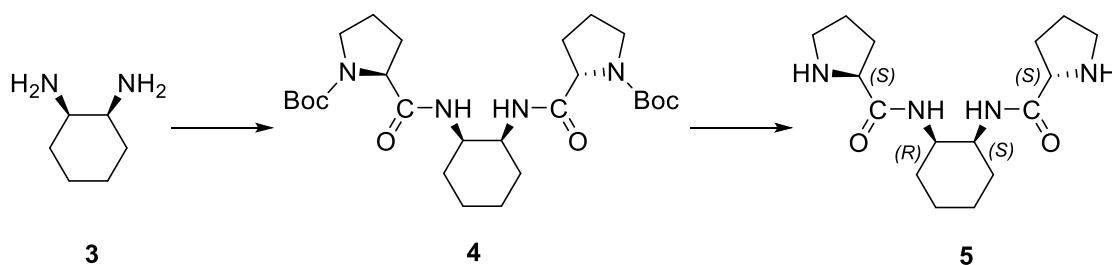
Observando la síntesis de los catalizadores **5** y **8** es posible notar las ventajas que presenta su preparación contra la del organocatalizador **15**, ya que los primeros dos catalizadores se obtienen en dos pasos, puesto que no necesitan resolverse y se obtienen con excelentes rendimientos globales. En cambio, el catalizador **15** se obtiene comercialmente como una mezcla racémica que sí necesita resolución, aumentando la cantidad de pasos y el tiempo de obtención del organocatalizador.

El gasto económico en la síntesis de los catalizadores es otro factor. 1 g de *trans*-1,2-diaminociclohexano enantioméricamente puro (sea *R,R* o *S,S*) cuesta en promedio \$1,429 MXN mientras que 1 g de *cis*-1,2-diaminociclohexano puro para preparar el catalizador **5** cuesta \$1,316 MXN. Por el otro lado, para preparar el catalizador **8**, 1 g de diamina *meso*-1,2-difeniletildiamina tiene un costo de \$1,332 MXN mientras que para preparar el organocatalizador análogo reportado por Samanta et al.²³, 1 g de diamina 1,2-

difeniletilendiamina (sea *R,R* o *S,S*) tiene un costo promedio de \$3,567 MXN. Las ventajas económicas favorecen la preparación de organocatalizadores a partir de una diamina *meso* y de una diamina *cis*.

La diamina *cis*-**3** se hace reaccionar con *L*-BOC-prolina obteniendo el compuesto **4**, la bisprolinamida protegida. Al desproteger el N-H del anillo pirrolidínico del grupo BOC con ácido fosfórico, se obtiene el catalizador nuevo *cis*-**5** como se muestra en el **esquema 5.2**.

Las observaciones para distintos métodos de caracterización son las siguientes:



Esquema 5.2. Obtención del catalizador *cis*-**5** a partir de diamina *cis*-**3**.

- Para el compuesto **4** se observa en el IR 3 señales características: en 3299 cm^{-1} la vibración de N-H secundario de amida, en 1698 y 1659 cm^{-1} el carbonilo de éster del grupo BOC y el carbonilo de amida (**espectro 9**). Al obtener el catalizador **5**, el espectro de IR muestra ahora dos vibraciones de estiramiento N-H, en 3310 cm^{-1} la amida y en 3261 cm^{-1} la nueva señal de amina. El carbonilo de éster del grupo BOC se pierde mostrándose sólo la señal en 1637 cm^{-1} de carbonilo de amida (**espectro 18**).
- El HRMS-FAB⁺: m/z $[M+H]^+$ para el compuesto **4** corresponde con la fórmula molecular $C_{26}H_{45}N_4O_6$ y el peso molecular encontrado de 509.3347 (**espectro 10**). Al perder el grupo BOC, el catalizador **5** presenta una fórmula molecular de $C_{16}H_{28}N_4O_2$

con peso molecular encontrado de 309.2288. El pico más abundante de 70 m/z corresponde a la ruptura de la prolina en el enlace C-C adyacente al carbonilo (**espectro 19**).

- El espectro de RMN ^1H para el compuesto **4** muestra señales nuevas con respecto a la diamina *cis*-**3**. En 7.22 y 7.06 ppm se observan los N-H de amida, en 4.14 y 3.93 los hidrógenos adyacentes al enlace amida, en 3.37 ppm los hidrógenos adyacentes al enlace N-BOC. Las señales en campo alto corresponden a los hidrógenos del anillo pirrolidínico y del ciclohexilo. Claramente se observa en 1.44 ppm una señal para 18 H que corresponden al *terc*-butilo del grupo BOC (**espectro 7**). El catalizador **5** presenta la pérdida de 18 H en 1.44 ppm al perder el grupo BOC y la nueva señal de amina del anillo pirrolidínico en 2.33 ppm. En particular, se muestran 9 señales distintas integrando para 28 hidrógenos. Las señales para los hidrógenos de amida (en 8.13 y 7.95 ppm) y amina (2.33 ppm) desaparecen en presencia de D_2O debido a los hidrógenos ácidos intercambiables. En 4.11 y 3.92 ppm, la $J = 4.2$ Hz encontrada corresponde al acoplamiento axial-ecuatorial que presenta la molécula debido a su configuración *cis*. El H en 4.11 ppm está más desprotegido que el de 3.92 ppm debido al desapantallamiento 1,3-diaxial de ciclohexanos sustituidos (**espectro 16a, b**).
- En el espectro de RMN ^{13}C para el compuesto **4** presenta dos señales importantes (que se pierden en el catalizador **5**): el carbonilo (153 ppm) y el *terc*-butilo (27.7 ppm) del grupo BOC (**espectro 8**). Para el catalizador **5** se observan 15 señales, 14 de ellas son de carbonos con ambientes químicos diferentes, y una en 25.9 ppm que por su longitud integra aproximadamente para dos carbonos en el anillo pirrolidínico. La señal característica de los carbonilos de amida se observa en 174 ppm (**espectro 17**).

En la **figura 5.1** se observan las asignaciones en ppm de los resultados obtenidos en RMN para el catalizador **5**.

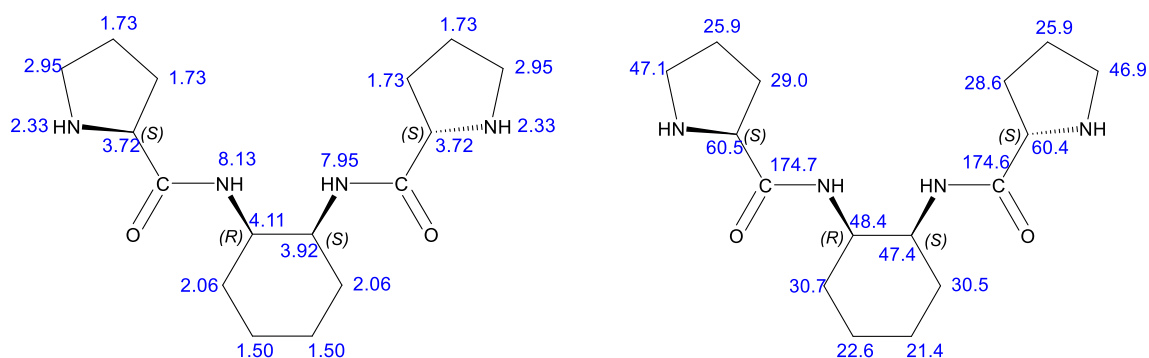
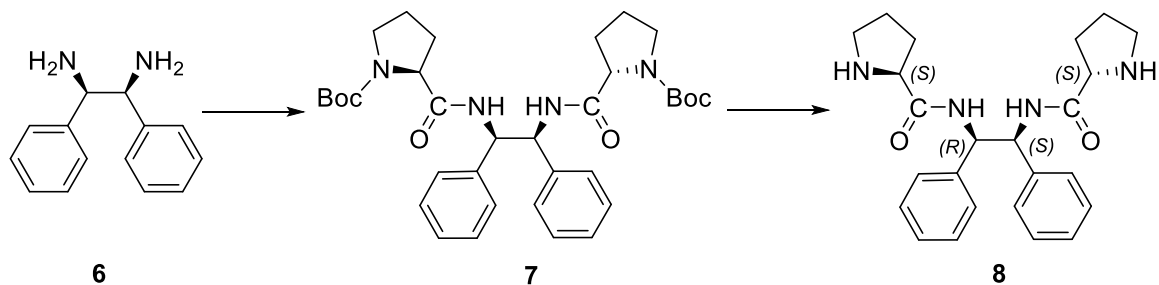


Figura 5.1. Asignaciones correspondientes a los desplazamientos en RMN de ¹H (fig. izquierda) y ¹³C (fig. derecha) de la molécula **5**.

El catalizador *trans*-**15**, con fórmula molecular C₁₆H₂₈N₄O₂, es análogo a *cis*-**5**. La estructura de este compuesto se confirmó por comparación con los datos de RMN de ¹H y ¹³C y el punto de fusión reportados en literatura.⁴² El espectro de RMN ¹H muestra 8 señales distintas integrando para 28 hidrógenos. La señal característica de N-H de amida en 7.66 ppm se observa como una sola señal ancha, en contraste con el análogo *cis*-**5** que presenta dos señales. Las señales entre 3.69 y 3.58 que corresponden a 4 H adyacentes al enlace amida presentan mayor apantallamiento en esta zona que su análogo *cis*-**5** debido a un mejor acomodo estérico de los átomos electronegativos por la configuración *trans*. La $J = 5.71$ Hz en 3.69 ppm sugiere un acoplamiento de hidrógenos axial-axial, ya que el conformero más estable tendría los grupos voluminosos en posiciones ecuatoriales (**espectro 24**). En el espectro de RMN ¹³C se observan 8 señales, indicando que la molécula muestra una mayor simetría y carbonos con ambientes químicos idénticos (**espectro 25**).

La diamina *meso*-**6** se hace reaccionar con L-BOC-prolina obteniendo el compuesto **7**, la bisprolinamida protegida. Al desproteger el N-H del anillo pirrolidínico del grupo BOC con ácido fosfórico, se obtiene el nuevo catalizador **8**, como se muestra en el **esquema 5.3**. Las observaciones para distintos métodos de caracterización son las siguientes:



Esquema 5.3. Obtención del catalizador **8** a partir de diamina *meso*-**6**.

- Para el compuesto **7** se observa en el IR 4 señales características: la vibración de N-H secundario de amida en 3382 cm^{-1} , absorción del carbonilo de éster en 1688 cm^{-1} , absorción del carbonilo de amida en 1653 cm^{-1} y dos bandas para benceno monosustituido en 767 y 702 cm^{-1} (**espectro 13**). Al obtener el catalizador **8**, el espectro de IR presenta ahora dos vibraciones N-H, la amida en 3303 cm^{-1} y la nueva señal de amina secundaria en 3279 cm^{-1} . El carbonilo de éster del grupo BOC se pierde, conservándose sólo la señal en 1633 cm^{-1} de carbonilo de amida. Las dos bandas para benceno monosustituido se mantienen (761 y 704 cm^{-1}) (**espectro 22**).
- El HRMS-FAB⁺: m/z $[M+H]^+$ para el compuesto **7** corresponde con la fórmula molecular $C_{34}H_{47}N_4O_6$ y el peso molecular encontrado de 607.3490 (**espectro 14**). Al perder el grupo BOC, el catalizador **8** presenta una fórmula molecular de $C_{24}H_{30}N_4O_2$ con peso molecular encontrado de 407.2452. El pico más abundante de 70 m/z

corresponde a la ruptura de la prolina en el enlace C-C adyacente al carbonilo (**espectro 23**).

- El espectro de RMN ^1H para el compuesto **7** muestra señales nuevas con respecto a la diamina *meso*-**6**. En 8.02 y 7.78 ppm se observan los N-H de amida, en 5.47-5.33 y 3.88 los hidrógenos adyacentes al enlace amida, en 3.20 ppm los hidrógenos adyacentes al enlace N-BOC. Las señales en campo alto corresponden a los hidrógenos del anillo pirrolidínico. Claramente se observa en 1.20 ppm una señal para 18 H que corresponden al *terc*-butilo del grupo BOC (**espectro 11**). El catalizador **8** presenta la pérdida de 18 H en 1.20 ppm al perder el grupo BOC y la nueva señal de amina del anillo pirrolidínico en 2.83 ppm. En particular, se muestran 10 señales distintas integrando para 30 hidrógenos. Las señales para los hidrógenos de amida (dos dobletes en sistema AB en 8.53 y 8.47 ppm) y amina (2.83 ppm) desaparecen en presencia de D_2O debido a los hidrógenos ácidos intercambiables. La señal en 5.3 ppm se observa como un doble de dobletes en sistema AB por acoplamiento con N-H de amida que se pierde con D_2O . Se observan dos señales distintas para hidrógenos de benceno monosustituido: la señal en 7.25 ppm integra para tres hidrógenos que corresponden a las posiciones *orto* y *para* que se encuentran desprotegidos por resonancia, la señal entre 7.07 y 6.97 corresponde a un doble de doble de dobletes que integra para los dos hidrógenos en posición *meta*. (**espectro 20a, b**).
- En el espectro de RMN ^{13}C para el compuesto **7** presenta dos señales importantes (que se pierden en el catalizador **8**): el carbonilo (156 ppm) y el *terc*-butilo (28.2 ppm) del grupo BOC (**espectro 12**). Para el catalizador **8** se observan 19 señales: 14 de ellas son de carbonos con ambientes químicos diferentes y 5 de carbonos idénticos, 4

del anillo aromático y un carbono del anillo pirrolidínico. La señal característica de los carbonilos de amida se observa en 174 ppm (**espectro 21**).

En la **figura 5.2** se observan las asignaciones en ppm de los resultados obtenidos en RMN para el catalizador **8**. Aunque el análogo (*R,R*) no fue sintetizado, las principales diferencias en RMN con el compuesto **8** serían la señal de N-H de amida, el cual aparece como una sola señal ancha, además que el N-H de amina se encuentra más apantallado, observándose en 2.3 ppm.⁴⁵

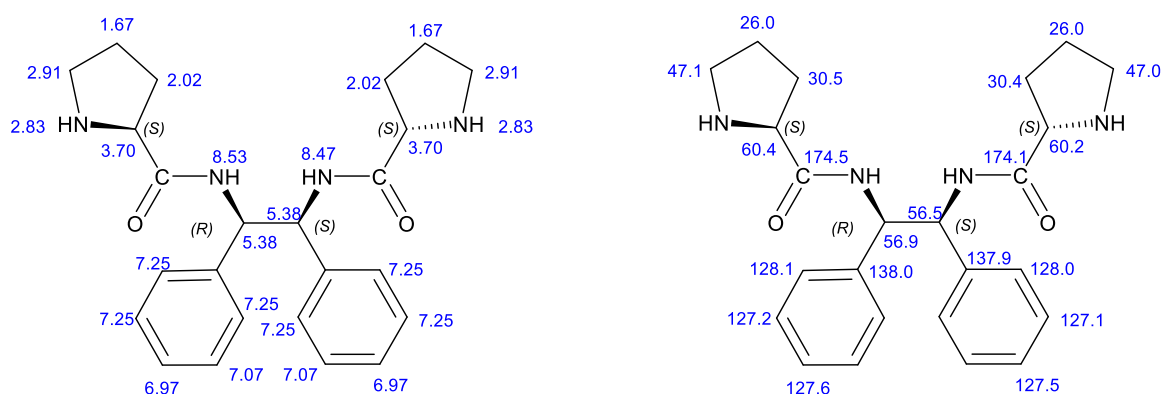
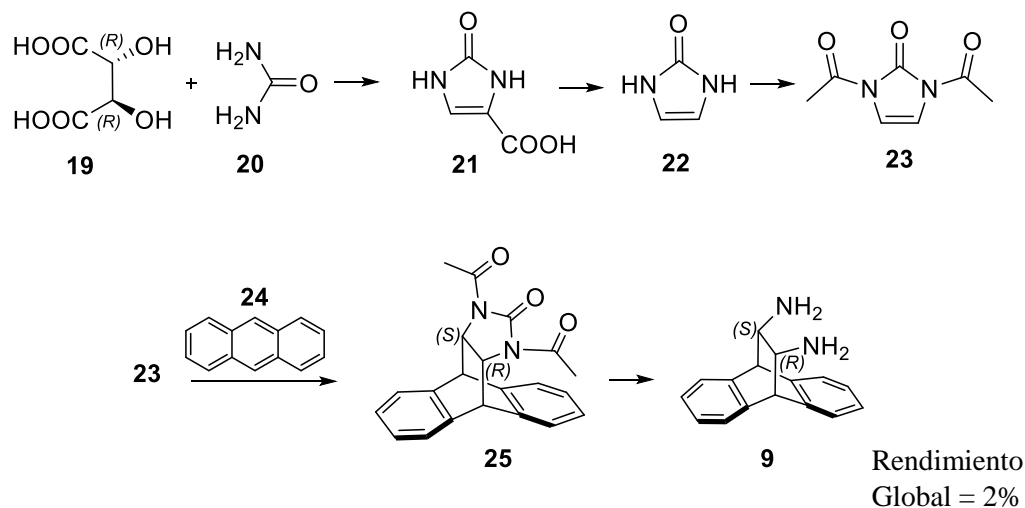


Figura 5.2. Asignaciones correspondientes a los desplazamientos en RMN de ^1H (fig. izquierda) y ^{13}C (fig. derecha) de la molécula **8**.

El organocatalizador **11** no pudo ser preparado debido a que sólo se llegó a la síntesis de la diamina **9** con muy bajos rendimientos. Se obtuvieron 14 mg de diamina **9** en 5 pasos con un rendimiento global de 2%, siguiendo el **esquema 5.4** para su preparación. El rendimiento global teórico es de 12%. Debido a las bajas cantidades de diamina obtenidas, no se pudieron lograr las síntesis posteriores. Los compuestos que se sintetizaron con rendimientos más bajos fueron el **22** y **25**. Para la síntesis del compuesto **22** se recomienda dejar por más tiempo la extracción con MeOH para extraer el dienófilo eficientemente de la pasta negra obtenida. Para la síntesis del compuesto **25** se sugiere hacer un reflujo con un disolvente con mayor

punto de ebullición para darle mayor energía de activación a la reacción. Para reacciones Diels-Alder de compuestos análogos a **25**, se reporta el uso de xileno como disolvente para reflujo.³⁹



Esquema 5.4. Síntesis de diamina *cis*-**9**.

La diamina *cis*-**9**, con fórmula molecular $C_{16}H_{16}N_2$, fue caracterizada únicamente por medio de RMN 1H , el cual presenta 5 señales distintas que integran para 16 hidrógenos. Las señales en 7 ppm corresponden a los 4 hidrógenos del anillo aromático, las señales en 4 ppm corresponden a los hidrógenos del bicyclo y la señal simple en 4.12 ppm corresponde a los N-H que no se acoplan (**espectro 6**). En la **figura 5.3** se observan las asignaciones en ppm de los resultados obtenidos en RMN. El RMN ^{13}C no pudo ser obtenido debido a la poca cantidad de muestra con la que se contaba.

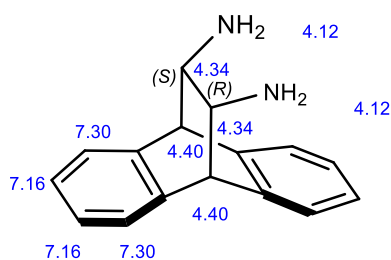


Figura 5.3. Asignaciones de los desplazamientos de RMN 1H de la molécula **9**.

Posteriormente, se probaron los catalizadores **5**, **8** y **15** en la reacción aldólica con las condiciones reportadas para los catalizadores análogos que se mencionan en el capítulo III. Los resultados obtenidos de las catálisis se encuentran en el siguiente apartado.

5.2. REACCIONES ALDÓLICAS CATALIZADAS CON BISPROLINAMIDAS.

Distintos disolventes, aditivos y temperaturas fueron considerados para encontrar los mejores rendimientos y excesos enantioméricos. Como se estudió en el capítulo III, sección 5.1, se espera que la obtención del enantiómero *R* se vea favorecida. Las condiciones utilizadas se basan en lo descrito a continuación, que ya ha sido previamente reportado.

Como se ha descrito en literatura, es necesario un exceso en órdenes de 30 equivalentes, de acetona para que la reacción proceda favorablemente. Sin embargo, se ha logrado disminuir el uso de equivalentes de cetona con el uso de distintos solventes en una proporción 80 vol%.¹³ Patil y Sunoj realizaron estudios computacionales para entender cómo se favorece el mecanismo de reacción por el uso de disolventes polares. Por medio de la teoría computacional MPW1PW91/6-31G(d), se estudió el uso de metanol. Por medio de la teoría PCM (polarizable continuum model) se estudió el uso de THF. Se encontró que los intermediarios de reacción, que tienen carga, presentan una disminución en la energía de activación por disolventes polares, y además que el uso de aditivos polares próticos favorece la formación de la enamina.⁴⁷

Se ha utilizado H₂O como aditivo, que sólo en cantidades estequiométricas, favorece la catálisis.⁴⁸ El uso de agua en bajas cantidades se debe a que en el 2001, Notz y colaboradores reportaron que adicionando más de 3 vol% de agua en la reacción aldólica catalizada por L-

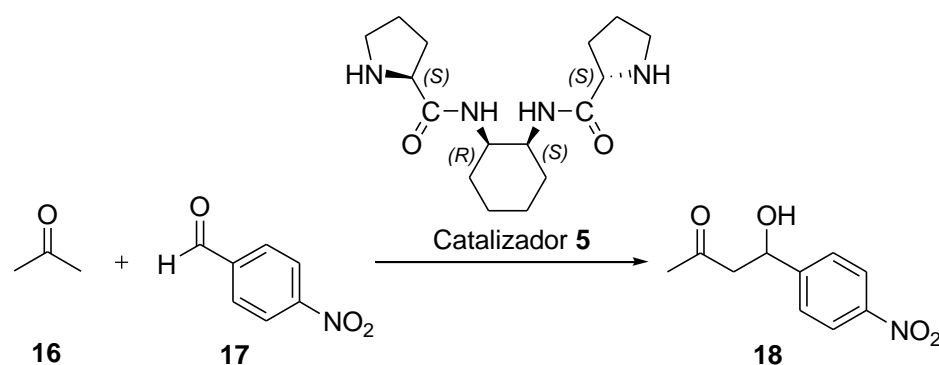
prolina, el exceso enantiomérico del producto aldólico decae severamente¹⁶. Los efectos de ácidos y base como aditivos también han sido estudiados en la reacción aldólica. Pikhov y colaboradores reportaron que pequeñas cantidades de aminas como bases débiles tienen poca influencia en la reacción. Sin embargo, ácidos fuertes inhiben completamente la reacción al formar sales de aminas cuaternarias.⁴⁸

En el 2007, Gryko y colaboradores realizaron un estudio de la influencia de diferentes ácidos de Brønsted débiles en la reacción aldólica entre acetona y 4-nitrobenzaldehído catalizada con *L*-prolinoamidas. Los mejores rendimientos se obtuvieron con aquellos ácidos que poseen un $pK_a \approx 1.3$. Los ácidos inorgánicos más fuertes que el TFA provocan que la reacción no se lleve a cabo debido a la formación de sales con el catalizador. Además, ácidos derivados del ácido acético son los más utilizados debido a que son de naturaleza orgánica y fácil de separar del medio de reacción.⁴⁹

El efecto de la temperatura también ha sido estudiado en catálisis asimétrica de la reacción aldólica. Samanta et al. encontraron que la estereoselectividad es dependiente de la temperatura. Los mejores excesos enantioméricos fueron reportados a $-35\text{ }^\circ\text{C}$ para un catalizador tipo bisprolinamida.²³

5.2.1. CATÁLISIS DE (1R,2S)-N,N'-BIS[(S)-PROLIL]-1,2-CICLOHEXANODIAMINA (CATALIZADOR 5).

Tabla 5.1. Catálisis de la reacción aldólica utilizando bisprolinamida *cis*-5 con diferentes condiciones de reacción.



Entrada	Cat (mol%)	Disolvente	Aditivo ^c	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%) ^d	<i>ee</i> (%) ^e
1	20	CH ₂ Cl ₂ ^a	—	t.a	24	67	12 (<i>R</i>)
2	20	DMSO ^a	—	t.a	24	72	18 (<i>R</i>)
3	20	— ^b	—	t.a	24	69	22 (<i>R</i>)
4	10	— ^b	H ₂ O (5 eq)	t.a	24	99	55 (<i>R</i>)
5	10	— ^b	CH ₃ COOH (0.5 eq)	0	2	96	52 (<i>R</i>)
6	10	— ^b	CH ₃ COOH (1 eq)	0	2	97	61 (<i>R</i>)
7	10	— ^b	ClCH ₂ COOH (1 eq)	0	24	93	41 (<i>R</i>)
8	10	— ^b	CF ₃ COOH (1 eq)	0	24	39	20 (<i>R</i>)
9	20	THF ^a	H ₂ O (5 eq)	t.a	24	85	13 (<i>R</i>)
10	10	CH ₂ Cl ₂ ^a	CH ₃ COOH (0.75 eq)	t.a	24	54	25 (<i>S</i>)
11	10	DMSO ^a	CH ₃ COOH (0.75 eq)	t.a	24	96	46 (<i>R</i>)

^a La reacción se llevó a cabo utilizando 4-nitrobenzaldehído (1 eq) y acetona (5 eq). Se usó 80 vol% del disolvente: THF ($\epsilon_r = 7.5$), CH₂Cl₂ ($\epsilon_r = 9.1$), Acetona ($\epsilon_r = 21$), DMSO ($\epsilon_r = 47$), H₂O ($\epsilon_r = 79$).

^b Se empleó 30 equivalentes de cetona.

^c Como aditivos indicados se emplearon: CH₃COOH ($pK_a = 4.76$), ClCH₂COOH ($pK_a = 2.86$), CF₃COOH ($pK_a = 0.23$). El pK_a se menciona como referencia en agua a 25 °C, este aumenta al disminuir la constante dieléctrica, pero disminuye al descender la temperatura.

^d Rendimiento determinado después de purificar el producto por cromatografía en columna.

^e Determinado por HPLC utilizando una columna quiral AS-H en un sistema 30:70 *i*-PrOH/hexano.

Los resultados obtenidos con las diferentes condiciones de reacción para el catalizador *cis-5* se observan en la **tabla 5.1**. Como punto de partida, se decidió estudiar el efecto de los distintos disolventes para la entrada 1, 2 y 3. Se utilizaron 5 equivalentes de cetona con respecto al aldehído con una proporción de disolvente al 80 vol%. Para la entrada 1 se utilizó un disolvente polar aprótico de baja constante dieléctrica (CH_2Cl_2), para la entrada 2 se utilizó un disolvente polar aprótico de alta constante dieléctrica (DMSO), para la entrada 3 se utilizó la propia cetona como disolvente que además tiene una polaridad intermedia en comparación con los dos disolventes ya usados. Se observa que el disolvente menos polar tiene los rendimientos y excesos enantioméricos más bajos y usar la propia cetona como disolvente favorece muy ligeramente la estereoselectividad teniendo como inconveniente el exceso de 30 equivalentes de cetona. Se encontró que el disolvente con mayor polaridad, DMSO con una constante dieléctrica de 47, favorecía los mayores rendimientos para esta serie debido a la buena solvatación del catalizador aunque las enantioselectividades eran aún bajas (18%).

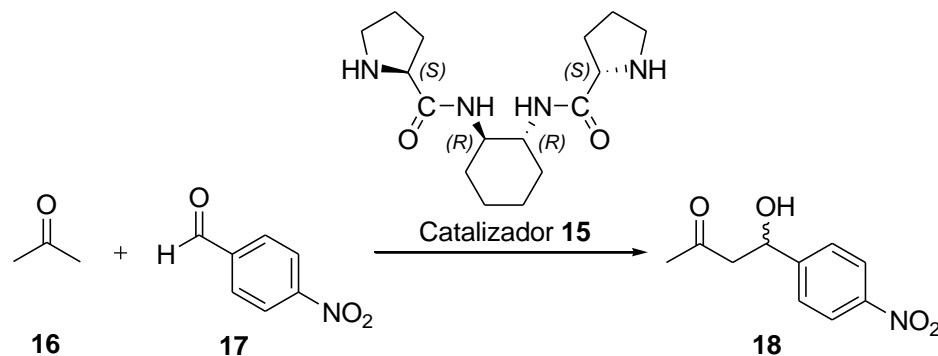
Para la segunda serie de experimentos, en las entradas 4 a 8, se decidió ver el efecto asimétrico que tiene el uso de aditivos para la reacción aldólica usando 30 equivalentes de cetona. En la entrada 4 se utilizó 5 equivalentes H_2O como aditivo a temperatura ambiente. Para las entradas 5 a 8, se utilizó el ácido acético y sus derivados en orden creciente de acidez (valores de $\text{p}K_a$ descritos en la **tabla 5.1**), todo esto a $0\text{ }^\circ\text{C}$ para favorecer la estereoselectividad. Se encontró que el agua, sólo en cantidades estequiométricas, resulta ser un buen aditivo ya que se obtienen rendimientos de 99% con una modesta enantioselectividad de 55%. Se encontró que para el uso de ácidos, la mejor condición se obtiene al usar un equivalente de ácido acético (entrada 6) resultando en un rendimiento de 97% con un *ee* de 61% en tan sólo dos horas, logrando además una optimización en los tiempos de reacción

que se han reportado previamente. Una menor acidez a esta condición (entrada 5) disminuye muy ligeramente el rendimiento y la estereoselectividad, pero una mayor acidez que la mejor condición (entrada 7 y 8) disminuye drásticamente el rendimiento y la estereoselectividad con largos tiempos de reacción, debido a la protonación del sitio catalítico. Se encontró que el uso de aditivos ácidos sí aumenta la enantioselectividad y el rendimiento; sin embargo, es necesario el uso de ácidos débiles como el ácido acético.

Como tercera serie de experimentos, en las entradas 9 a 11, se decidió combinar el uso de disolventes con aditivos con el propósito de disminuir el número de equivalentes de cetona y mejorar estereoselectividades. La entrada 9 se llevó a cabo siguiendo las condiciones de Popik y colaboradores⁴⁶ con un disolvente de baja polaridad y agua como aditivo. Ellos reportan que para una catálisis asimétrica con derivados de prolina en la reacción aldólica con dihidroxiacetona, el ataque nucleofílico de la enamina se ve favorecido por la cara proquiral *Re*; sin embargo, esta condición no favoreció la estereoselectividad para este catalizador. Para la entrada 10 y 11, se decidió utilizar a temperatura ambiente un disolvente de baja y alta polaridad con 0.75 equivalentes (debido a que el pK_a disminuye para reacciones a t.a) de ácido acético como aditivo. La mejor condición para esta serie se obtiene al usar un disolvente de alta polaridad, DMSO, con ácido acético como aditivo dando excelentes rendimientos (96%) aunque aún estereoselectividades modestas (41%). Es importante notar que para la entrada 10 el uso de CH_2Cl_2 en presencia de ácido acético interesantemente favorece la estereoselectividad hacia el enantiómero *S*. Este efecto puede deberse a que el ácido acético al aumentar su acidez en la reacción a temperatura ambiente, puede provocar que se protone el sitio catalítico y el disolvente utilizado no favorece por completo los intermediarios de reacción con carga. Estas dos condiciones ocasionan que en el estado de transición el ataque nucleofílico a la cetona donadora no sea tan selectivo por la cara *Re*.

5.2.2. CATÁLISIS DE (1*R*,2*R*)-*N,N'*-BIS[(*S*)-PROLYL]-1,2-CICLOHEXANODIAMINA (CATALIZADOR 15).

Tabla 5.2. Catálisis de la reacción aldólica utilizando bisprolinamida *trans*-15 con diferentes condiciones de reacción.



Entrada	Cat (mol%)	Disolvente	Aditivo ^c	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%) ^d	<i>ee</i> (%) ^e
1	20	DMSO ^a	—	t.a	24	99	25 (<i>R</i>)
2	10	— ^b	CH ₃ COOH (0.5 eq)	0	2	99	73 (<i>R</i>)
3	10	— ^b	CH ₃ COOH (1 eq)	0	2	91	56 (<i>R</i>)

^a La reacción se llevó a cabo utilizando 4-nitrobenzaldehído (1 eq) y acetona (5 eq). Se usó 80 vol% del disolvente indicado: THF ($\epsilon_r = 7.5$), CH₂Cl₂ ($\epsilon_r = 9.1$), Acetona ($\epsilon_r = 21$), DMSO ($\epsilon_r = 47$), H₂O ($\epsilon_r = 79$).

^b Se empleó 30 equivalentes de cetona.

^c Como aditivo indicado se empleó: CH₃COOH ($pK_a = 4.76$). El pK_a se menciona como referencia en agua a 25 °C, este aumenta al disminuir la constante dieléctrica, pero disminuye al descender la temperatura.

^d Rendimiento determinado después de purificar el producto por cromatografía en columna.

^e Determinado por HPLC utilizando una columna quiral AS-H en un sistema 30:70 *i*-PrOH/hexano.

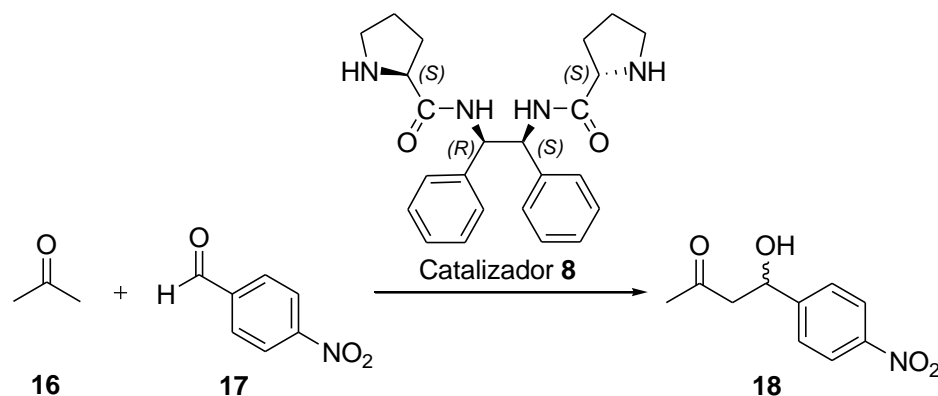
En la revisión en literatura, sólo se encontraron reportadas tres condiciones probadas en la reacción aldólica con el catalizador *trans*-15: con benzaldehído²⁵, con ciclohexanona²⁷, y el uso de **16** y **17** en líquidos iónicos²⁶. Para que la comparación fuera posible con su análogo *cis*-5, este se sintetizó y las condiciones de la **tabla 5.1** entrada 2, 5 y 6 fueron probadas, mostrándose en la **tabla 5.2**.

Este catalizador, ya reportado, resultó ser ligeramente mejor en dos de las tres condiciones comparadas con el organocatalizador **5**. En la entrada 1 se probó el mejor disolvente, observando que *trans*-**15** da un rendimiento de 99% con *ee* de 25% mientras que *cis*-**5** da un rendimiento de 72% con *ee* de 18%. En la entrada 2, se observa que el catalizador *trans*-**15** produce un rendimiento de 99% con *ee* de 73%, en comparación con el *cis*-**5** que da un rendimiento del 96% con *ee* de 52%. Por el contrario, para la entrada 3 podemos observar que el catalizador *trans*-**15** obtuvo un rendimiento del 91% con un exceso enantiomérico de 56% mientras que el catalizador *cis*-**5** resulta ser mejor bajo esas condiciones de reacción obteniendo un rendimiento del 97% con un exceso enantiomérico del 61%.

Esta variedad en resultados pueden deberse a las características estructurales de cada catalizador en medios ácidos, al ángulo diedro N-C-C-N y a los cambios conformacionales. Ya que el catalizador *trans*-**15** tiene un ángulo diedro mayor, el sitio catalítico en el grupo pirrolidínico se encuentra más disponible para ser protonado por ácidos, siendo entonces negativamente susceptible a mayor acidez con CH₃COOH. Lo contrario ocurre para *cis*-**5**, que a mayor acidez con CH₃COOH mejora su actividad catalítica asimétrica. Estas observaciones permiten deducir que los rendimientos y selectividades dependan entonces de las condiciones empleadas para el catalizador seleccionado. Así, uno no es mejor que otro catalíticamente ya que ambos dan rendimientos y selectividades semejantes; cada catalizador necesita las condiciones adecuadas para lograr altos rendimientos y excesos enantioméricos. Es importante destacar que aunque *trans*-**15** y *cis*-**5** necesitan independientemente condiciones óptimas de reacción, el beneficio de síntesis se ve inclinado hacia *cis*-**5** ya que se obtiene con un mayor rendimiento global y su preparación es atractivamente más económica a partir de la diamina enantioméricamente pura.

5.2.3. CATÁLISIS DE (1*R*,2*S*)-*N,N'*-BIS[(*S*)-PROLIL]-1,2-DIFENILETANO-1,2-DIAMINA (CATALIZADOR 8)

Tabla 5.3. Catálisis de la reacción aldólica utilizando bisprolinamida (*R,S*)-**8** con diferentes condiciones de reacción.



Entrada	Cat (mol%)	Disolvente	Aditivo	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%) ^d	<i>ee</i> (%) ^e
1	10	— ^b	—	-35	5	97	59 (<i>R</i>)
2	10	— ^b	—	0	3	98	66 (<i>R</i>)
3	10	— ^b	—	t.a	2	95	17 (<i>R</i>)
4	20	THF ^a	H ₂ O	t.a	24	96	38 (<i>R</i>)
5	20	CH ₂ Cl ₂ ^a	—	t.a	24	89	22 (<i>R</i>)
6	20	— ^b	—	t.a	24	94	49 (<i>R</i>)
7	10	— ^b	CH ₃ COOH (0.1 eq)	t.a	24	92	52 (<i>R</i>)
8	10	— ^b	ClCH ₂ COOH (0.1 eq)	0	2	93	84 (<i>R</i>)
9	5	— ^b	H ₂ O (5 eq) CF ₃ COOH (0.1 eq)	0	20	19	55 (<i>R</i>)

^a La reacción se llevó a cabo utilizando 4-nitrobenzaldehído (1 eq) y acetona (5 eq). Se usó 80 vol% del disolvente indicado: THF ($\epsilon_r = 7.5$), CH₂Cl₂ ($\epsilon_r = 9.1$), Acetona ($\epsilon_r = 21$), H₂O ($\epsilon_r = 79$).

^b Se empleó 30 equivalentes de cetona.

^c Como aditivos indicados se emplearon: CH₃COOH ($pK_a = 4.76$), ClCH₂COOH ($pK_a = 2.86$), CF₃COOH ($pK_a = 0.23$). El pK_a se menciona como referencia en agua a 25 °C, este aumenta al disminuir la constante dieléctrica, pero disminuye al descender la temperatura.

^d Rendimiento determinado después de purificar el producto por cromatografía en columna.

^e Determinado por HPLC utilizando una columna quiral AS-H en un sistema 30:70 *i*-PrOH/hexano.

En la **tabla 5.3** se muestran los resultados obtenidos de la reacción aldólica con el catalizador (*R,S*)-**8**. La primera serie de experimentos, entradas 1, 2 y 3, se llevaron a cabo variando la temperatura. Además, para esta serie se utilizaron las mismas condiciones que Samanta y colaboradores usaron para el catalizador análogo con configuración (*R,R*)²³. Aunque Samanta y colaboradores obtuvieron el aldol con rendimientos en promedio 6% mayores y *ee* en promedio 15% mayores para las temperaturas probadas, los tiempos de reacción que ellos reportan son más del doble que los obtenidos experimentalmente con el nuevo organocatalizador (*R,S*)-**8**. Se encontró que la temperatura óptima de catálisis con el organocatalizador **8** fue de 0 °C obteniendo un rendimiento de 98% con *ee* de 66%. Como se verá en la sección 3 de este capítulo, estos resultados pueden deberse a que -35 °C la energía para la libre rotación en el fragmento N-C-C-N se ve disminuida y al acercarse a su estructura más estable, el sitio catalítico se encuentra de alguna manera impedido. En cambio, a temperatura ambiente, la molécula tiene suficiente energía para la libre rotación del fragmento N-C-C-N, por lo que los intermediarios de reacción no se ven favorecidos en su formación a esta temperatura. En conclusión, para estas entradas se observa que la estereoselectividad sí es dependiente de la temperatura y que los tiempos de reacción fueron optimizados a los ya reportados.

Como segunda serie de experimentos, se determinó el efecto de disolventes con diferentes polaridades en la catálisis asimétrica. Para la entrada 4 se usaron las condiciones de Popik y colaboradores⁴⁶ obteniendo un excelente rendimiento (debido al uso de agua como aditivo) pero baja selectividad. La entrada 5 se llevó a cabo con disolvente de baja polaridad, CH₂Cl₂, observando que no se favorece la estereoselectividad. Sin embargo, al usar la propia cetona como solvente se logra un excelente rendimiento y modesta selectividad debido al exceso de equivalentes usados de cetona.

Como tercera serie de experimentos, se decidió explorar las catálisis con ácido acético y sus derivados en las entradas 7, 8 y 9 de la **tabla 5.3**. En la entrada 7, al usar 0.1 equivalentes de ácido acético, se obtiene un excelente rendimiento pero selectividad modesta. Para la entrada 8, se decidió mejorar los resultados usando un ácido con un pK_a menor, obteniendo con el ácido cloroacético un rendimiento de 93% con *ee* de 84%, el más alto obtenido para todas las catálisis probadas en esta tesis. La entrada 9 se realizó en base a las condiciones reportadas por Paradowska et al. para el catalizador análogo (*R,R*), donde reportan un rendimiento de 90% con 91% de exceso enantiomérico.²⁴ Los rendimientos obtenidos y la selectividad de (*R,S*)-**8** en la entrada 9 fueron mucho más bajos que el reportado para el análogo.

Para este organocatalizador sintetizado se observa una mejoría en los tiempos de reacción. De acuerdo a las estructuras optimizadas que se describen en la sección 3 de este capítulo, esto se debe a que para el análogo (*R,R*), la distancia del N-H de amida y el N-H del sitio catalítico es de 2.815 Å. Para el catalizador sintetizado (*R,S*)-**8**, se tiene una distancia entre el N-H de amida y el N-H del sitio catalítico de la prolina de 2.587 Å. Esta mayor cercanía al sitio catalítico podría sugerirnos que en el mecanismo de reacción, el N-H de amida actúa como un puente de hidrógeno estabilizador para que el aldehído se acerque y se lleve con mayor rapidez el ataque nucleofílico de la enamina.

5.3. ESTUDIOS ESTRUCTURALES DE LOS CATALIZADORES.

La optimización de las estructuras de los organocatalizadores sintetizados se realizó en fase gas utilizando un método a capa cerrada Hartree-Fock con set de base 3-21G en el programa Chem3D Ultra Versión 8.0.3. Se buscó un mínimo local minimizando las energías

de las interacciones. El método HF utiliza la ecuación de Schrödinger para hacer optimizaciones. En la **Figura 5.4** se muestran las estructuras optimizadas en 3D para el catalizador **5**, **8** y la diamina **9**.

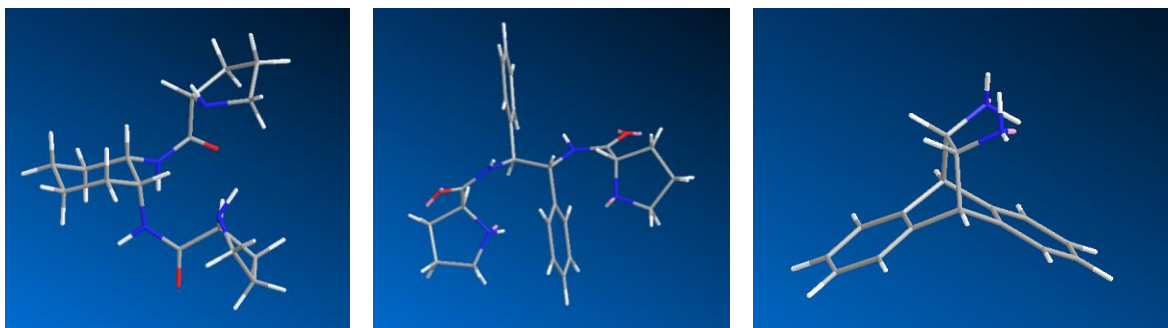


Figura 5.4. Estructuras en 3D optimizadas por RHF/3-21G para el catalizador **5**, **8** y diamina **9**.

Para el catalizador *cis*-**5**, se encontró que el ángulo diedro en la sección N-C-C-N es de 54.09° , donde un grupo voluminoso está en posición axial mientras que el otro está en posición ecuatorial. Para su análogo, *trans*-**15**, el ángulo diedro encontrado fue de 69.80° , donde los dos grupos voluminosos se encuentran en posición ecuatorial. Esta diferencia en casi 16° no provoca notables cambios en rendimientos y selectividades catalíticas, ya que estas dependen de las condiciones de reacción empleadas para favorecer el mecanismo.

Para el catalizador (*R,S*)-**8**, no existe un ángulo diedro, ya que existe una libre rotación en la sección N-C-C-N.⁵¹ Sin embargo, al minimizar la estructuras en fase gas, se observó que los anillos aromáticos bloquean una porción del sitio catalítico situado en el anillo pirrolidínico, lo que explica que a muy bajas temperaturas su actividad catalítica no es óptima, pero sí lo es a 0°C . Se encontró además que en (*R,S*)-**8** el sitio catalítico N-H de la prolina tiene una cercanía de 2.587 \AA con el N-H de la amida, sugiriendo una estabilización del aldehído por medio de un puente de hidrógeno. En el análogo (*R,R*) se encontró que la

cercanía del sitio catalítico con la amida es 2.815 Å; esto podría indicar que el puente de hidrógeno podría no estar tan favorecido.

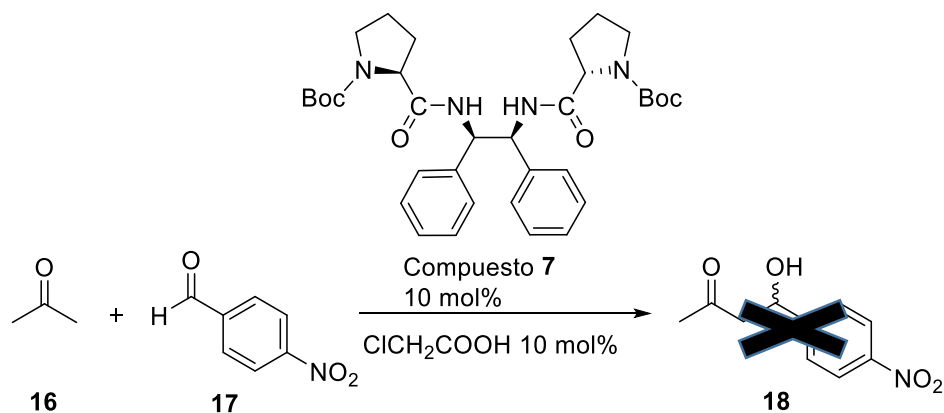
Para la diamina *cis-9* preparada en esta tesis, se encontró el ángulo diedro en la sección N-C-C-N en fase gas por el método mencionado con anterioridad. Este resulta ser de 11.79°, sugiriendo una cercanía muy próxima entre las aminas. El ángulo diedro para su análogo *trans* ha sido calculado por este método en 106.73° por este método, cercano al calculado en 120° por el método RHF/6-31G(d).⁵¹ Es necesario probar la síntesis de la bisprolinamida usando la diamina *cis-9*, ya que excelentes resultados se han obtenido para otros catalizadores con el uso de esta diamina. Ejemplo de esto son los resultados de catálisis obtenidos por Matsunaga y colaboradores⁴⁰, quienes usando la diamina *cis-9* prepararon un catalizador con los nitrógenos coordinados a un átomo de Rutenio, el cual obtuvo rendimientos de 91% con excesos enantioméricos de hasta 90% para la reducción asimétrica de iminas secundarias.

5.4. REUSABILIDAD DE BISPROLINAMIDAS.

Una de las ventajas de estos organocatalizadores preparados es su reusabilidad. Para esta tesis, el catalizador **8** fue recuperado y reutilizado por segunda vez. Para la entrada 1 de la **tabla 5.3**, el tercer triplicado se realizó con catalizador recuperado de una catálisis previa, obteniendo un rendimiento del 97% con *ee* de 56%. Estos resultados obtenidos sí se encuentran muy cerca del promedio obtenido para la entrada 1 que fue de 97% de rendimiento y 59% de *ee*. El tercer triplicado de la entrada 2 de la **tabla 5.3** también se llevó a cabo usando catalizador recuperado, obteniendo un rendimiento de 98% y 65% de *ee* con este triplicado, casi idénticos al promedio de la entrada 2 que resultan ser de 98% y 66% de *ee*.

5.5. MECANISMO DE REACCIÓN CON BISPROLINAMIDAS.

Tabla 5.4. Catálisis de la reacción aldólica utilizando el compuesto **7**.^a



Entrada	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%)	ee (%)
1	0	24	--	--
2	t.a	96	--	--

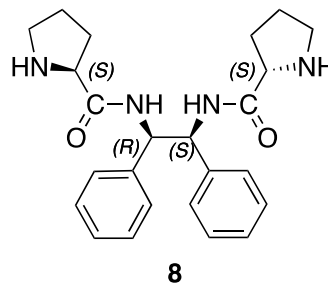
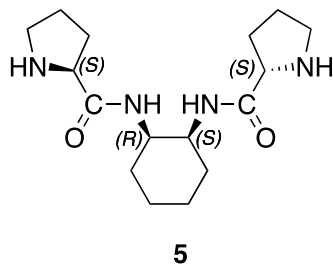
^a La reacción se llevó a cabo utilizando 4-nitrobenzaldehído (1 eq) y acetona (30 eq).

Para corroborar la formación de la enamina en el fragmento N-H de la prolina como se explicó en el capítulo III sección 5 de esta tesis, se llevó la reacción aldólica con la mejor condición (**tabla 5.3**, entrada 8) usando el catalizador bloqueado en el sitio catalítico con el grupo BOC. Se utilizaron las mismas condiciones empleadas, pero ahora con 10 mol% del catalizador protegido con el grupo BOC (compuesto **7**). A 0 °C, se monitoreó por TLC el avance de la reacción a las 24 horas; no se encontró el producto aldólico. De igual manera, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y se monitoreó a las 96 horas por TLC; el producto aldólico no se formó, ya que sólo se encontraron las materias primas (Tabla **5.4**). Bloquear la amina del anillo pirrolidínico confirma que es allí el sitio catalítico, donde se lleva a cabo la formación de la enamina. Aunado a esto, se encontró que los N-H de amida no participan en la formación de la enamina, sino sólo el N-H de la prolina.

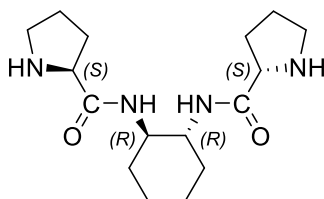
CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

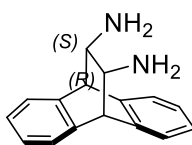
- Se diseñaron dos nuevos organocatalizadores aldólicos L-bisprolinamidas en base a las características reportadas en literatura: L-prolina como inductor de quiralidad¹³, fragmento de amida que permite estabilizar el intermediario de reacción^{20,21}, bifuncionalidad por dos centros catalíticos al usar una diamina como estructura base²³.
- La síntesis de organocatalizadores bisprolinamidas partiendo de diamina *cis* y diamina *meso* es sencilla, ya que involucra sólo dos pasos de reacción con excelentes rendimientos globales 95 y 93% respectivamente.
- En literatura se ha descrito la preparación y uso de organocatalizadores bisprolinamidas usando una diamina *trans*-(1*R*,2*R*)-diaminociclohexano²⁵ y (1*R*,2*R*)-difeniletildiamina²³ observándose altos rendimientos y modestos excesos enantioméricos. Con el fin de disminuir el ángulo diedro N-C-C-N para observar el efecto catalítico, se usó la diamina *cis*-(1*R*,2*S*)-diaminociclohexano obteniendo el catalizador **5**. Partiendo de una diamina más económica, se utilizó *meso*-(1*R*,2*S*)-difeniletildiamina que cuenta con una libre rotación N-C-C-N obteniendo el catalizador **8**.



- Para comparar el rendimiento y estereoselectividad de los catalizadores **5** y **8** con sus análogos en la reacción aldólica modelo usada entre acetona y 4-nitrobenzaldehído, se preparó el catalizador reportado **15** con un rendimiento global de 26%.



- No se logró la síntesis del organocatalizador bisprolinamida propuesto **11**, debido a los bajos rendimientos obtenidos al sintetizar la diamina **9**: *cis*-(11*R*,12*S*)-diamino-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno. Esta se obtuvo con 2% de rendimiento global. Se cree que el uso de la diamina **9** presentaría resultados óptimos en catálisis, debido a los catalizadores reportados que han usado esta diamina y han obtenido excelentes rendimientos y selectividades.



- El catalizador **5**, bajo distintas condiciones, logró la mejor condición con aditivo 100 mol% CH₃COOH a 0 °C, obteniendo un rendimiento de 97% con *ee* de 61%. El catalizador **15** presentó bajo la mejor condición con 50 mol% CH₃COOH un rendimiento del 91% con *ee* de 73%. Aunque en ambos catalizadores hay una diferencia en promedio de 10% en selectividad, es sintética- y económicamente favorable preparar el catalizador **5**, en comparación al catalizador **15**.

- El catalizador **8**, bajo distintas condiciones, logró la mejor condición con aditivo 10 mol% ClCH₂COOH a 0 °C, obteniendo un rendimiento de 93% con *ee* de 84%. El catalizador reportado con configuración (*R,R*) obtiene el aldol en el doble de tiempo que el catalizador **8**. Esta mejoría se explica debido a un puente de hidrógeno que se podría formar con los N-H de amida y el aldehído en el mecanismo de reacción. La síntesis del catalizador **8** presenta ventajas sintéticas y económicas en comparación con su análogo ya reportado.
- Destacables excesos enantioméricos se logran con aditivos ácidos como el ácido acético y derivados, ya que promueve la formación de la enamina. Se encontró que el *ee* es dependiente de la temperatura, obteniendo los mejores resultados a 0 °C.
- Se corroboró el sitio catalítico en el nitrógeno del anillo pirrolidínico, al llevar a cabo una reacción bloqueando este con el grupo BOC. No se obtuvo el producto aldólico.
- La bisprolinamidas probaron ser recuperables y reciclables. El catalizador **8** se reutilizó por segunda vez, observando que su efectividad catalítica no varía. Esto es una ventaja que permitiría su uso catalítico en aplicaciones industriales.
- Desde el 2000, la catálisis vía enamina se ha desarrollado en un campo con abundante investigación y se ha establecido como una nueva metodología para la síntesis asimétrica. A pesar de los grandes avances logrados en organocatálisis, existen todavía retos a superar. Es necesario el descubrimiento de un método eficiente para la enantioselectividad *S* y disminuir los equivalentes de cetona usados en la reacción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gal, J. Molecular Chirality in Chemistry and Biology: Historical Milestones. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96* (9), 1617–1657.
2. Gal, J. The Discovery of Biological Enantioselectivity: Louis Pasteur and the Fermentation of Tartaric Acid, 1857—A Review and Analysis 150 Yr Later. *Chirality* **2007**, *20* (1), 5–19.
3. Nasipuri, D. *Stereochemistry of organic compounds: principles, and applications*; Wiley Eastern Limited: Nueva Delhi, 1991.
4. Busch, M. A.; Busch, K. W. *Chiral Analysis*, 1 ed.; Elsevier: Amsterdam, 2006.
5. Bruice, P. Y. *Organic Chemistry*, 5 ed.; Pearson Education: United States, 2008.
6. Carey, F. A.; Giuliano, R. M. *Organic Chemistry*, 8 ed.; McGraw-Hill: New York, 2011.
7. Loudon, M. G. *Organic Chemistry*, 4 ed.; Oxford University Press: Nueva York, 2002.
8. McMurry, J. *Organic Chemistry*, 6 ed.; Thomson Brooks/Cole: Estados Unidos, 2004.
9. Laue, T.; Plagens, A. *Named Organic Reactions*, 2 ed.; John Wiley & Sons: Inglaterra, 2005.
10. Roth, B. D. The Discovery and Development of Atorvastatin, A Potent Novel Hypolipidemic Agent. *Prog Med Chem* **2002**, *40*, 1–22.
11. Berkessel, A.; Gröger, H.; MacMillan, D. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, 1 ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Alemania, 2005.
12. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. Asymmetric Enamine Catalysis. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.

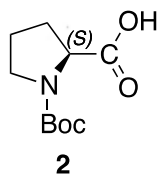
13. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
14. List, B. Proline-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590.
15. List, B. Asymmetric Aminocatalysis. *Synlett* **2001**, *2001* (11), 1675–1686.
16. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. I. Amino Acid Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions: A Bioorganic Approach to Catalytic Asymmetric Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
17. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chem. internat. Edit.* **1971**, *10* (7), 496–497.
18. Kano, T.; Maruoka, K. Development of Highly Selective Organic Reactions Catalyzed by Designed Amine Organocatalysts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83* (12), 1421–1438.
19. Anaya de Parrodi, C.; Huelgas, G.; Hernández Pérez, J. M.; Walsh, P. J.; Somanathan, R.; Rojas Cabrera, H. Homochiral L-Prolinamido-Sulfonamides and Their Use as Organocatalysts in Aldol Reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 163–172.
20. Carter, R.; Yang, H. Proline Sulfonamide Based Organocatalysis: Better Late than Never. *Synlett* **2010**, *2010* (19), 2827–2838.
21. Guillena, G.; Hita, M. del C.; Nájera, C. High Acceleration of the Direct Aldol Reaction Cocatalyzed by BINAM-Prolinamides and Benzoic Acid in Aqueous Media. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, *17*, 1493–1497.
22. Thang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. Novel Small Organic Molecules for a Highly Enantioselective Direct Aldol Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5262–5263.

23. Samanta, S.; Liu, J.; Dodda, R.; Zhao, C.-G. *C₂-Symmetric Bisprolinamide as a Highly Efficient Catalyst for Direct Aldol Reaction.* *Org. Lett.* **2005**, 7(23), 5321–5323.
24. Paradowska, J.; Stodulski, M.; Mlynarski, J. *Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reactions Assisted by Zinc Complex in the Presence of Water.* *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1041–1046.
25. Tanimori, S.; Naka, T.; Kirihata, M. *Synthesis of a New Proline-Derived Organic Catalyst and Its Evaluation for Direct Aldol Reaction.* *Synth. Commun.* **2004**, 34 (22), 4043–4048.
26. Kucherenko, A. S.; Siyutkin, D. E.; Muraviev, V. O.; Struchkova, M. I.; Zlotin, S. G. *1(R),2(R)-Bis[(S)-prolinamido]cyclohexane/[bmim][BF₄] Ionic Liquid as an Efficient Catalytic System for Direct Asymmetric Aldol Reactions.* *Mendeleev Commun.* **2007**, 17, 277–278.
27. Yang, Y.; He, Y.-H.; Guan, Z.; Huang, W.-D. *A Highly Efficient Large-Scale Asymmetric Direct Intermolecular Aldol Reaction Employing L-Prolinamide as Recoverable Catalyst.* *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2579–2587.
28. Fox, M. E.; Gerlach, A.; Lennon, I. C.; Meek, G.; Praquin, C. *A Convenient and Scaleable Synthesis of 11,12-Diamino-9,10-Dihydro-9,10-Ethanoanthracene and Its Enantiomers.* *Synthesis* **2005**, 19, 3196–3198.
29. Huelgas, G.; Rojas Cabrera, H.; Madrigal, D.; Somanathan, R.; Guzman, P.; Ortiz, A.; Anaya de Parrodi, C. *Synthesis of New Chiral Monosulfonamides Prepared from (11R,12R)-11,12-Diamino-9,10-Dihydro-9,10-Ethanoanthracene and Their Use as Ligands for Asymmetric Catalysis.* *J. Mex. Chem. Soc.* **2013**, 57 (1), 54–60.
30. Chong, P. H.-Y. *Quantum Mechanical Investigations of Organocatalysis: Mechanisms, Reactivities, and Selectivities.* *Chem. Rev* **2011**, 111, 5042–5137.

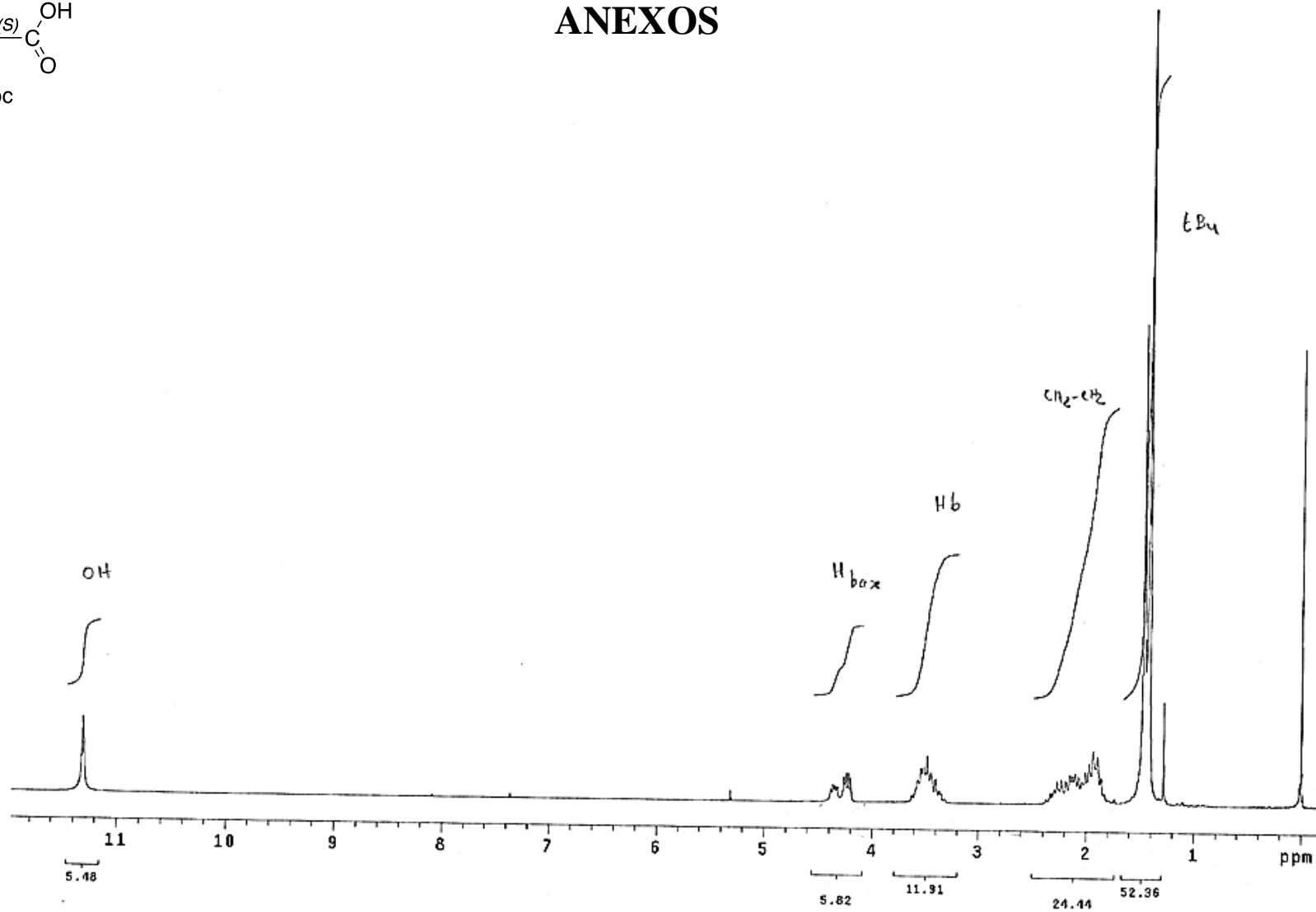
31. Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. Kinetic and Stereochemical Evidence for the Involvement of Only One Proline Molecule in the Transition States of Proline-Catalyzed Intra- and Intermolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16–17.
32. Clemente, F. R.; Houk, K. N. Computational Evidence for the Enamine Mechanism of Intramolecular Aldol Reactions Catalyzed by Proline. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766–5768.
33. Marquez, C.; Metzger, J. O. ESI-MS Study on the Aldol Reaction Catalyzed by L-Proline. *Chem. Commun.* **2006**, 1539–1541.
34. Tanaka, F.; C. F. III, B. *Modern Aldol Reactions*; Mahwald, R., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004; Vol. 1, p 273.
35. Xu, X.-Y.; Tang, Z.; Wang, Y.-Z.; Luo, S.-W.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z. Asymmetric Organocatalytic Direct Aldol Reactions of Ketones with α -Keto Acids and Their Application to the Synthesis of 2-Hydroxy- γ -Butyrolactones. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9905–9913.
36. Schanz, H.-J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. Improved Resolution Methods for (R,R)- and (S,S)-Cyclohexane-1,2-Diamine and (R)- and (S)-BINOL. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2763–2769.
37. Baxter, R. L.; Camp, D. J.; Coutts, A.; Shaw, N. Synthesis and Biological Activity of 9-Mercaptodethiobiotin-a Putative Biotin Precursor in *Escherichia Coli*. *J. Chem Soc. Perkin Trans* **1992**, *1*, 255–258.
38. Han, S.; Zard, S. Z. Stabilization of Radicals by Imides. A Molecular Stereoselective Approach to Protected Functional 1,2-Diamines. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5386–5389.

39. Whitney, R. A. Cycloaddition Reactions of 1,3-Diacetylimidazolin-2-One. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22 (22), 2063–2066.
40. Matsunaga, H.; Nakanishi, K.; Nakajima, M.; Kunieda, T.; Ishizuka, T. A Chiral ‘Roofed’ *cis*-Diamine-Ru(II) Complex: An Efficient Catalyst for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketimines. *Heterocycles* **2009**, 78(3), 617–622.
41. Li, B.; Berliner, M.; Buzon, R et al. Aqueous Phosphoric Acid as a Mild Reagent for Deprotection of *Tert*-Butyl Carbamates, Esters, and Ethers. *J. Org. Chem* **2006**, 71, 9045–9050.
42. Ma, S.; Wu, L.; Liu, M.; Wang, Y. *C*₂-Symmetric Proline-Derived Tetraamine as Highly Effective Catalyst for Direct Asymmetric Michael Addition of Ketones to Chalcones. *Org. Biomol. Chem* **2012**, 10, 3721–3729.
43. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. A Modular Approach for Ligand Design for Asymmetric Allylic Alkylations via Enantioselective Palladium-Catalyzed Ionizations. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114 (24), 9327–9343.
44. Vollhardt, P. K. C. *Organic Chemistry: Structure and Function*, 4 ed.; W.H. Freeman and Co.: New York, 2003.
45. Manville, C. V.; Docherty, G.; Padda, R.; Wills, M. Application of Proline-Functionalised 1,2-Diphenylethane-1,2-Diamine (DPEN) in Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011 (34), 6893–6901.
46. Popik, O.; Pasternak-Suder, M.; Lésniak, K.; Jawiczuk, M.; Górecki, M.; Frelek, J.; Mlynarski, J. Amine-Catalyzed Direct Aldol Reactions of Hydroxy- and Dihydroxyacetone: Biomimetic Synthesis of Carbohydrates. *J. Org. Chem* **2014**, 79, 5728–5739.

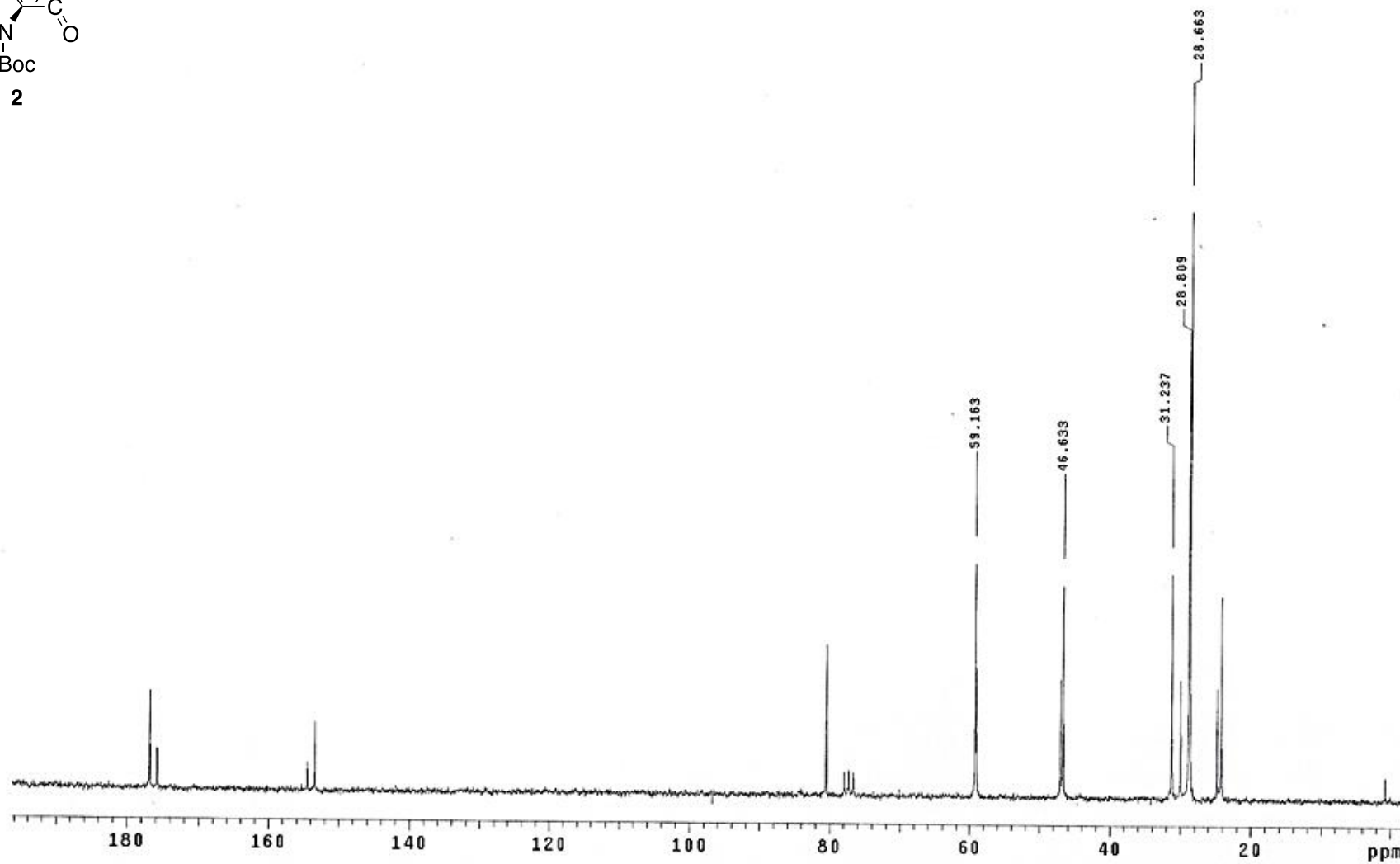
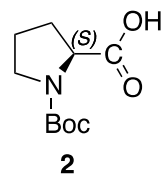
47. Patil, M. P.; Sunoj, R. B. Insights on Co-Catalyst-Promoted Enamine Formation between Dimethylamine and Propanal through Ab Initio and Density Functional Theory Study. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8202–8215.
48. Pihko, P. M.; Laurikainen, K. M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. Effect of Additives on the Proline-Catalyzed Ketone-Aldehyde Aldol Reactions. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317–328.
49. Gryko, D.; Zimnicka, M.; Lipinski, R. Bronsted Acids as Additives for the Direct Asymmetric Aldol Reaction Catalyzed by L-Prolinethioamides. Direct Evidence for Enamine-Iminium Catalysis. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 964–970.
50. Castells, C. B.; Ràfols, C.; Rosés, M.; Bosch, E. Effect of Temperature on pH Measurements and Acid-Base Equilibria in Methanol-Water Mixtures. *J. Chromatogr. A* **2003**, *1002*, 41–53.
51. Verboom, R. C.; Plietker, B. J.; Bäckvall, J.-E. New Chiral Diamine Ligands Containing Redox-Active Hydroquinone Groups. Synthesis and Results in the Palladium (II)-Catalyzed 1,4-Diacetoxylation of 1,3-Diene. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 508–517.



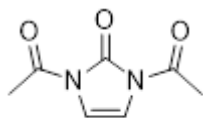
ANEXOS



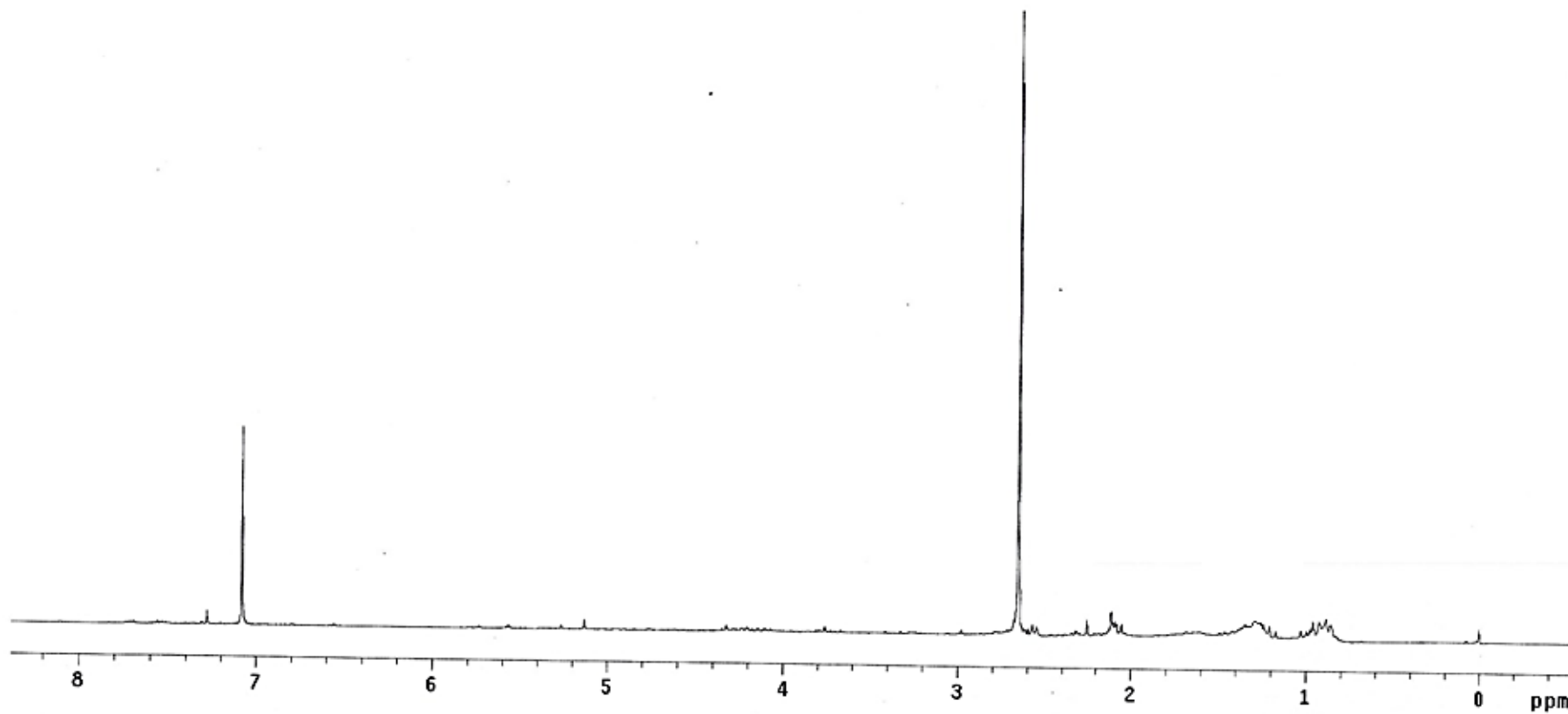
Espectro 1. RMN ¹H de *N*-(*tert*-butuloxicarbonil)-*L*-prolina, tomado en CDCl₃ a temperatura ambiente.



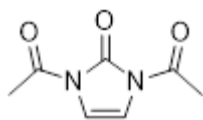
Espectro 2. RMN ^{13}C de *N*-(*tert*-butuloxicarbonil)-*L*-prolina, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



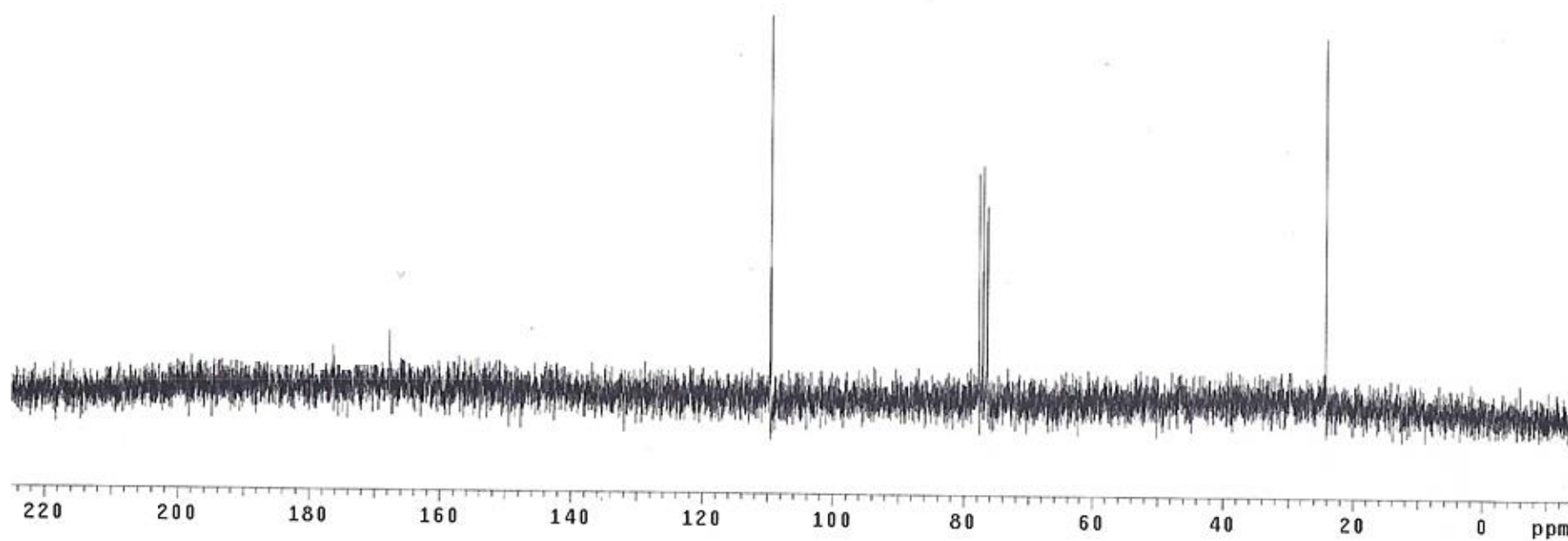
23



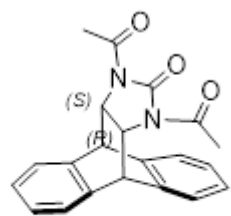
Espectro 3. RMN ^1H de 1,3-diacetil-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



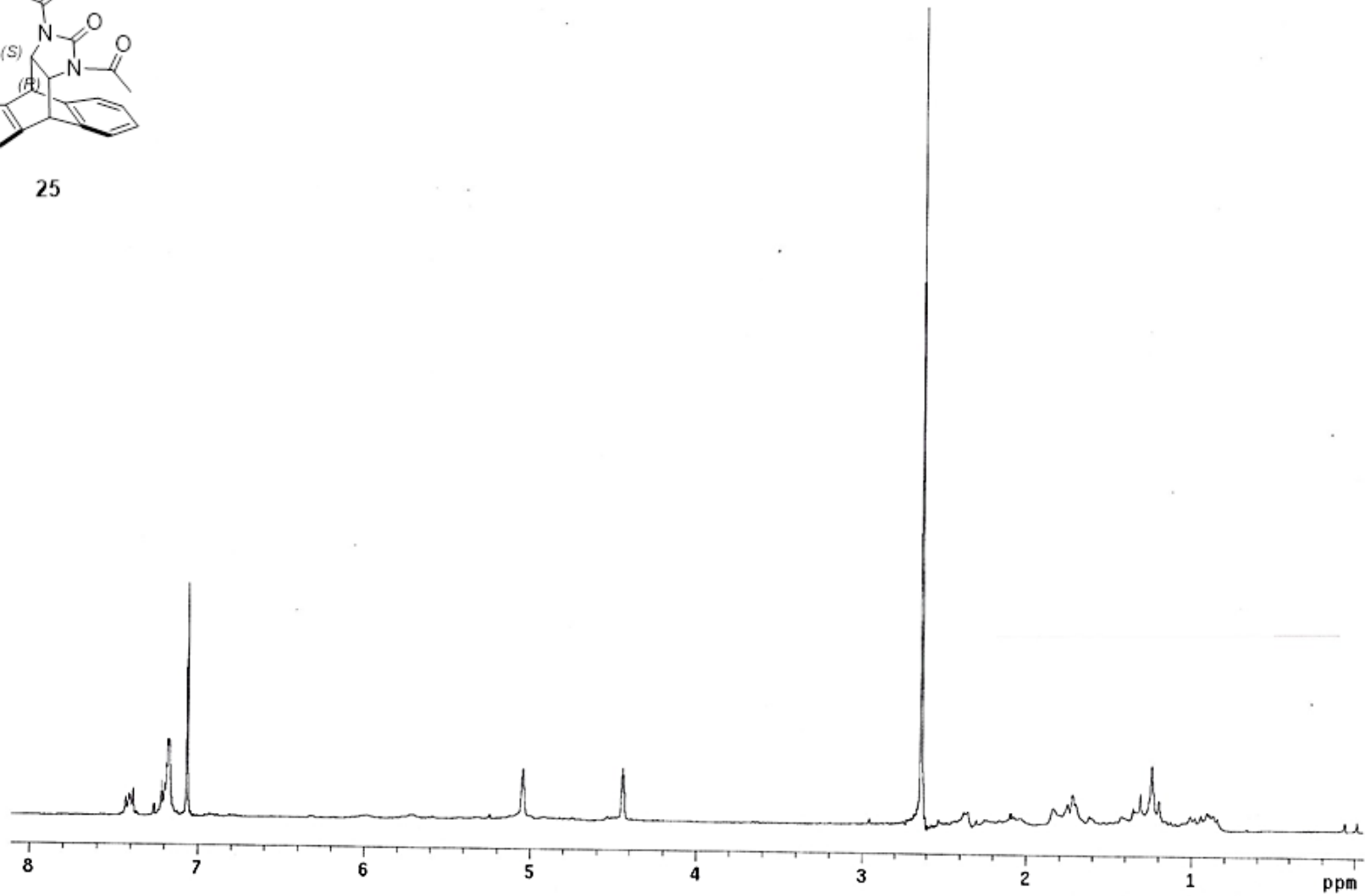
23



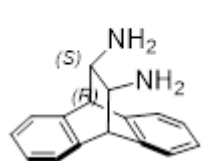
Espectro 4. RMN ^{13}C de 1,3-diacetil-1*H*-imidazol-2(3*H*)-ona, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



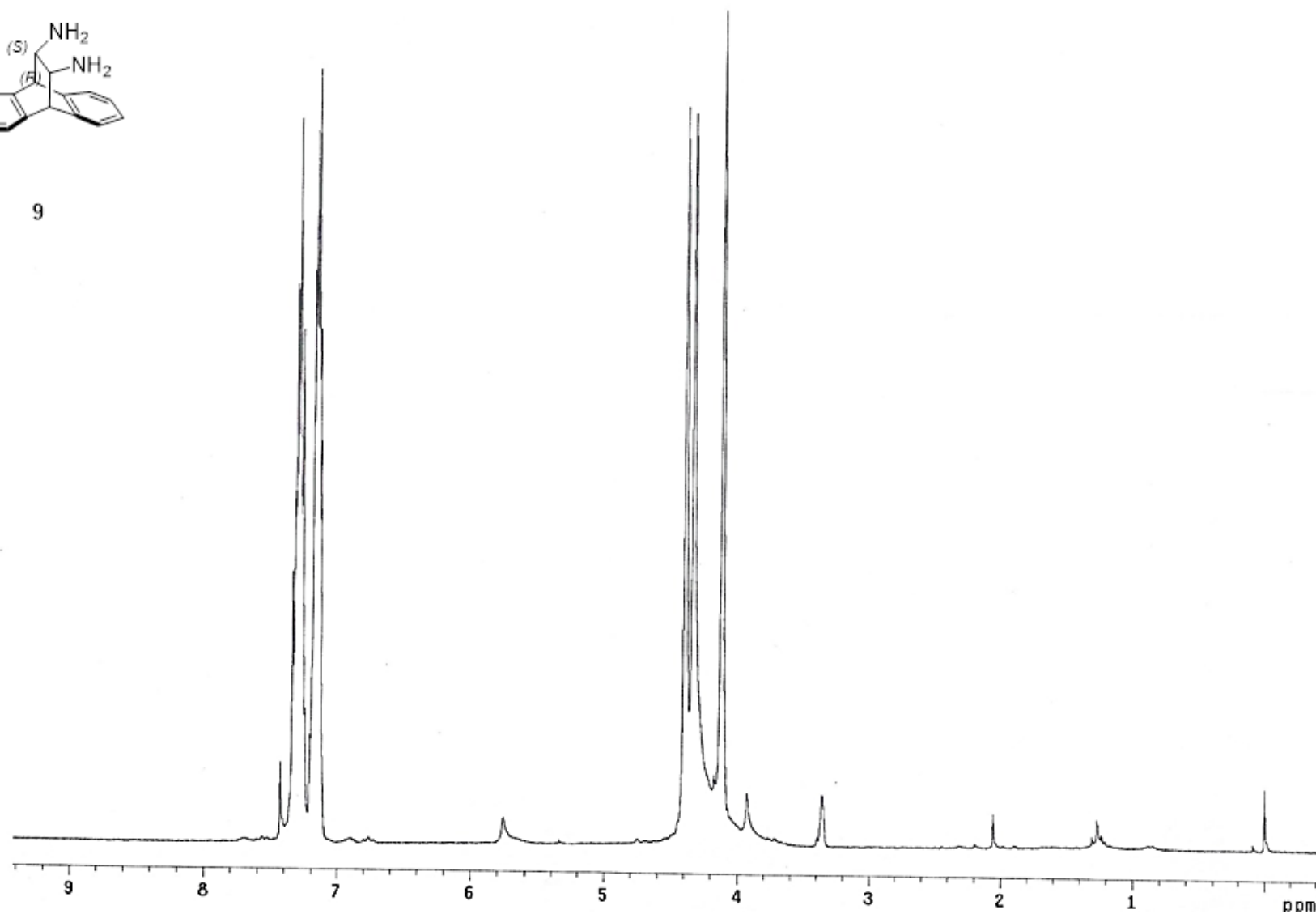
25



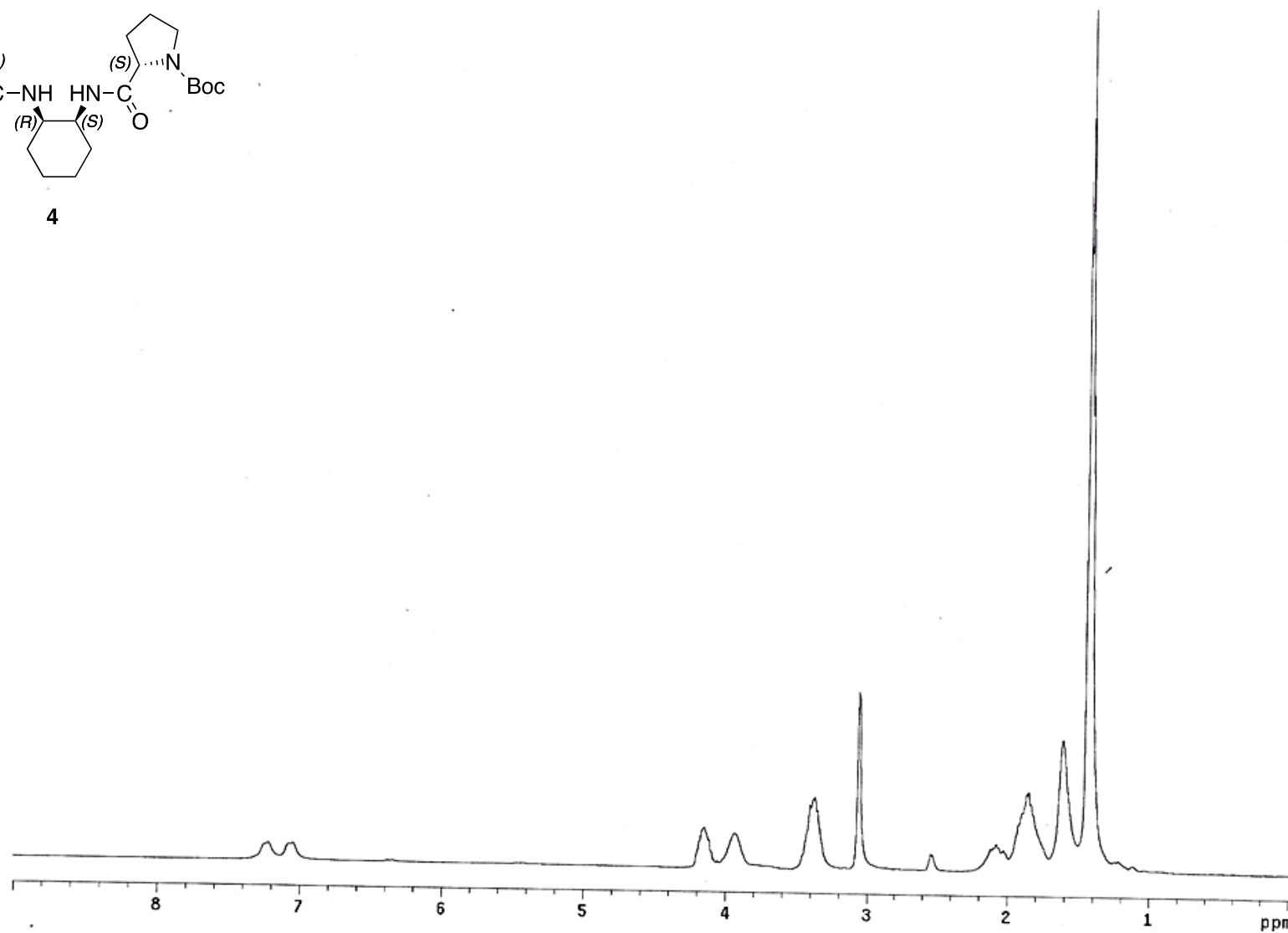
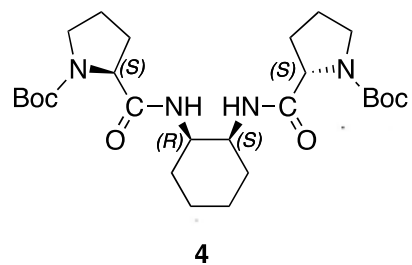
Espectro 5. RMN ^1H de compuesto **25**, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



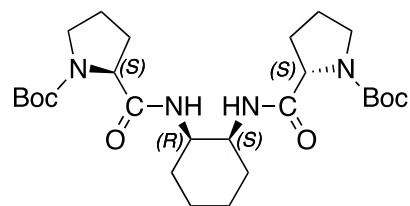
9



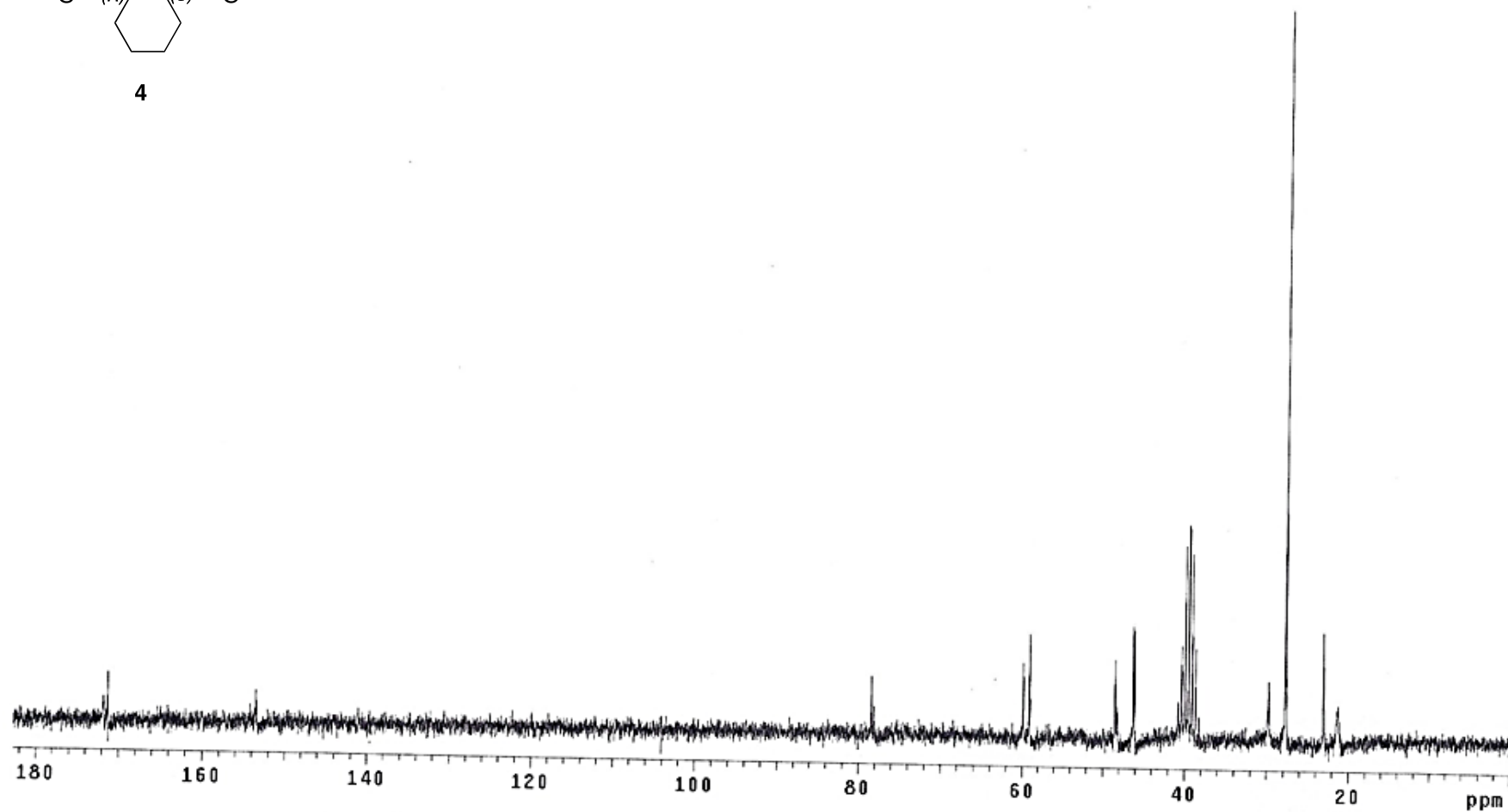
Espectro 6. RMN ^1H de *cis*-(11*R*, 12*S*)-diamino-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



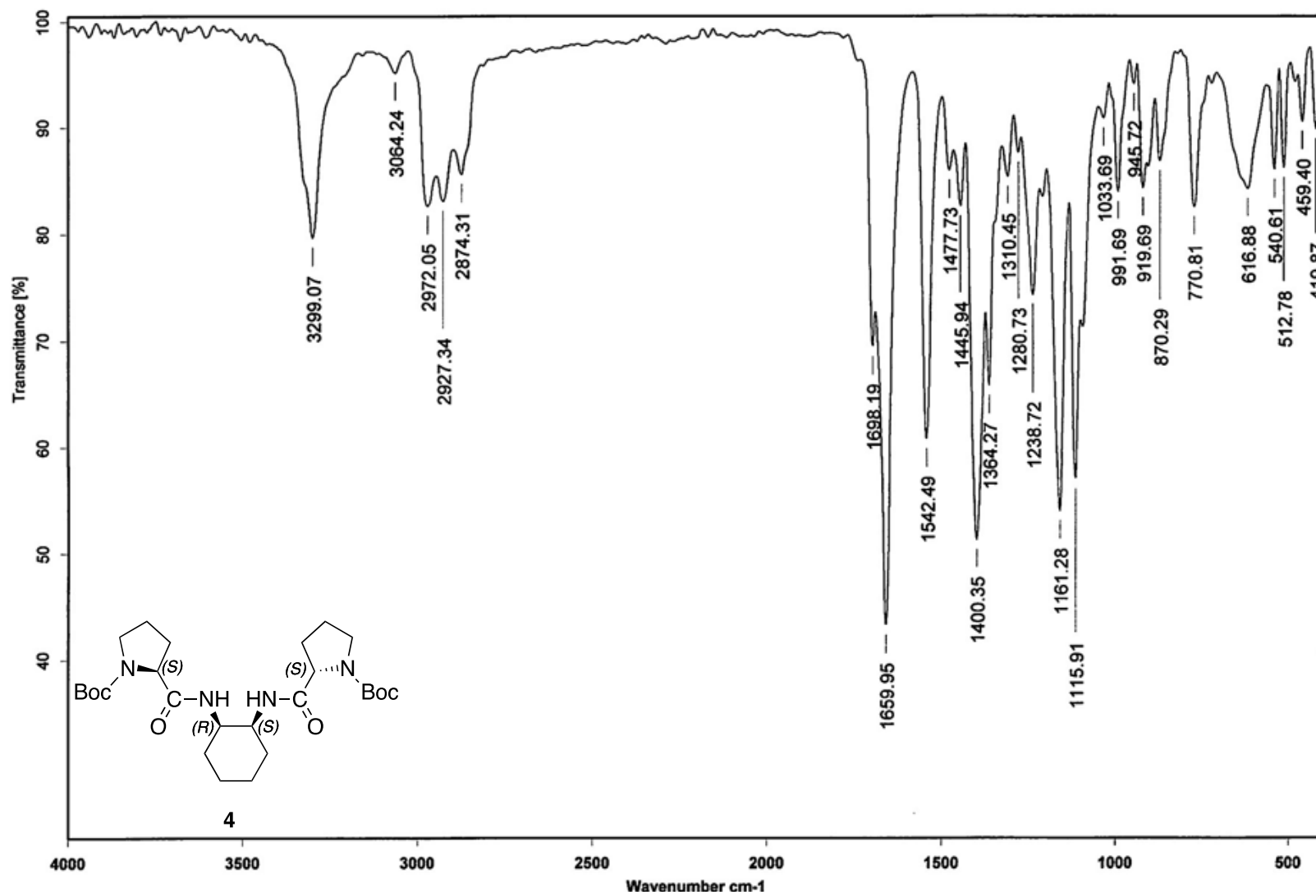
Espectro 7. RMN ¹H de compuesto **4**, tomado en DMSO-*d*₆ a 368 K (95 °C).



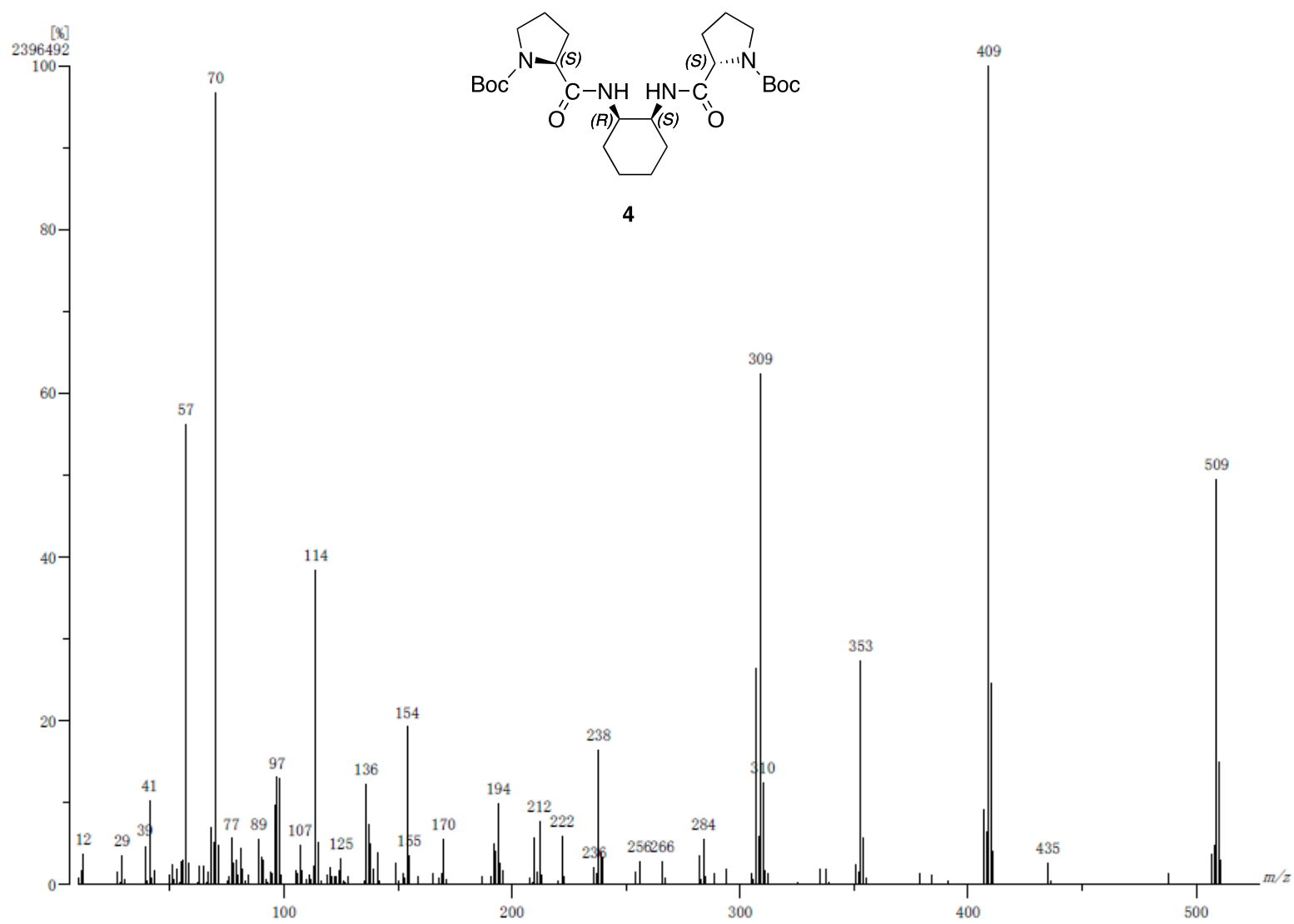
4

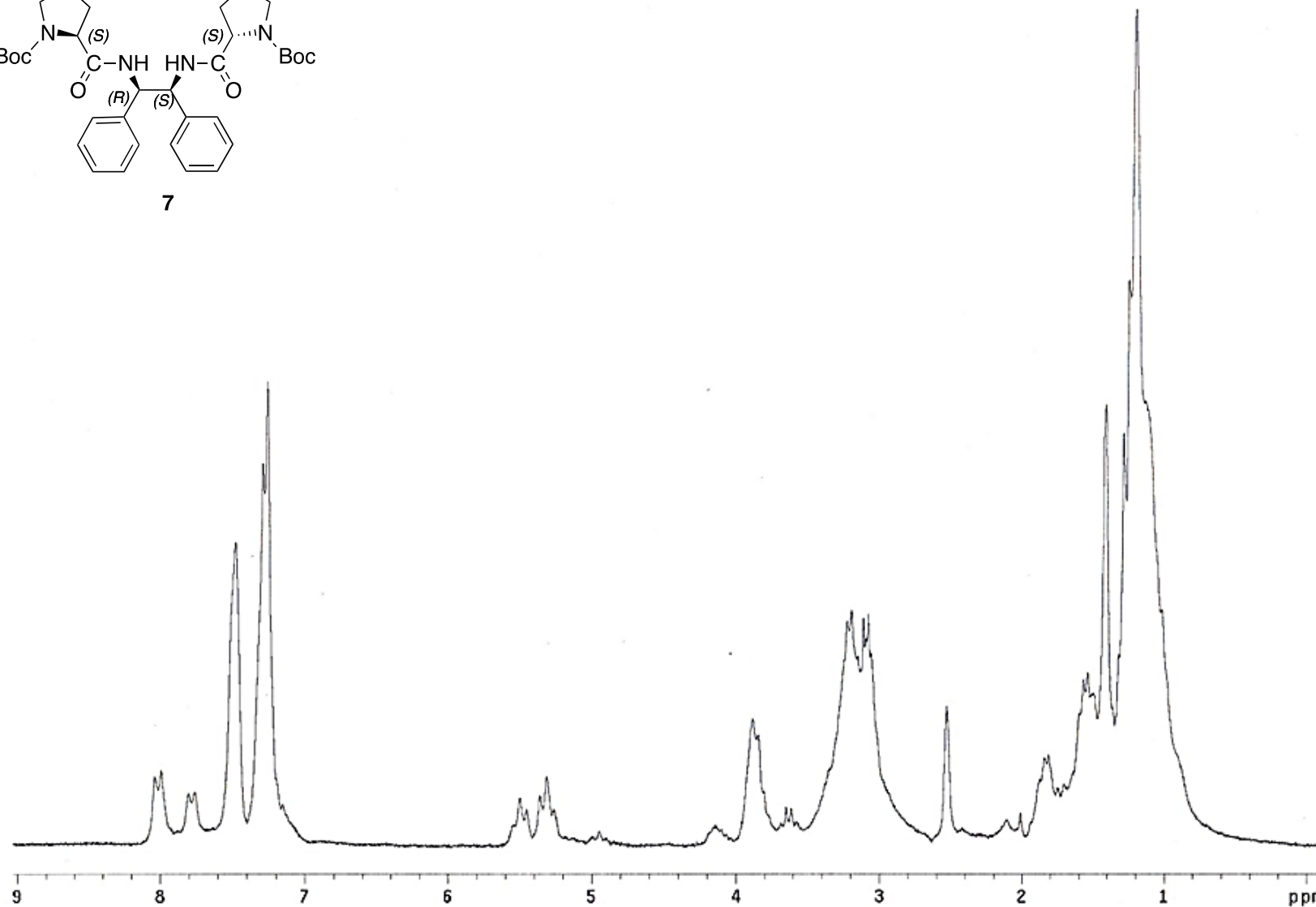
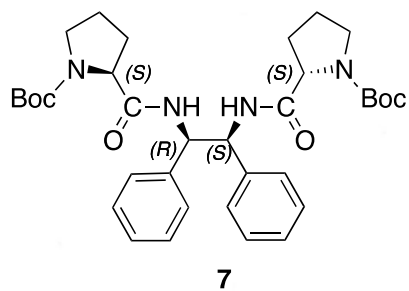


Espectro 8. RMN ^{13}C de compuesto **4**, tomado en DMSO- d_6 a 368 K (95 °C).

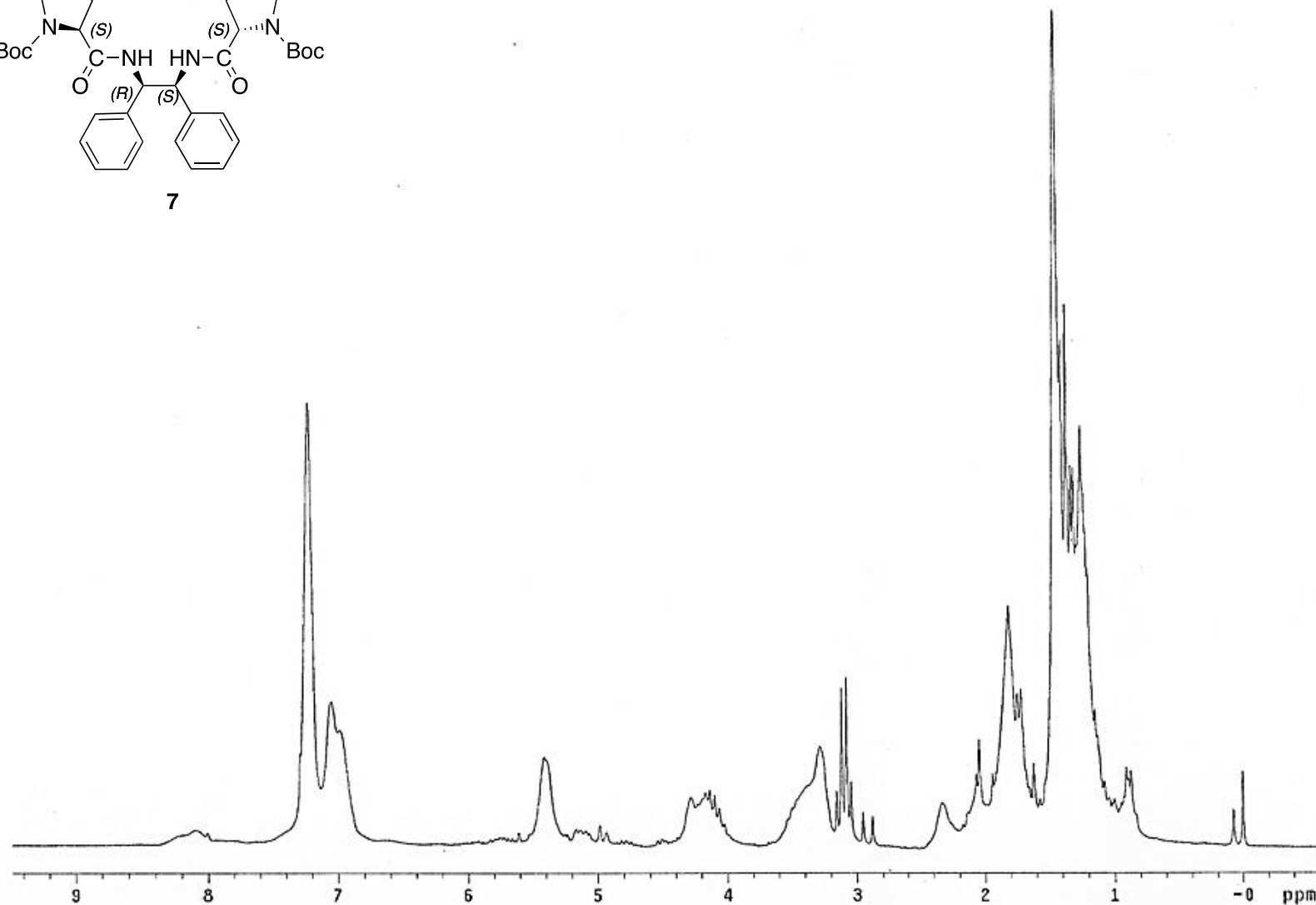
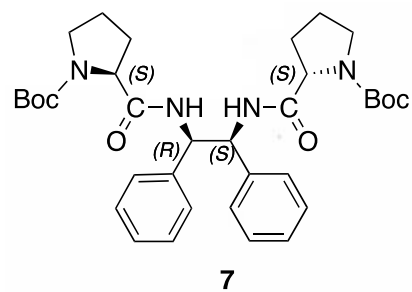


Espectro 9. IR del compuesto 4.

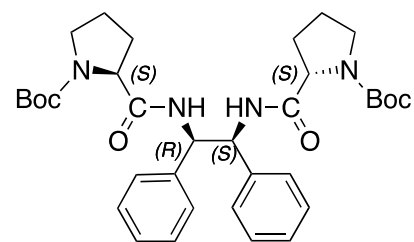
Espectro 10. Espectro de masas del compuesto **4**.



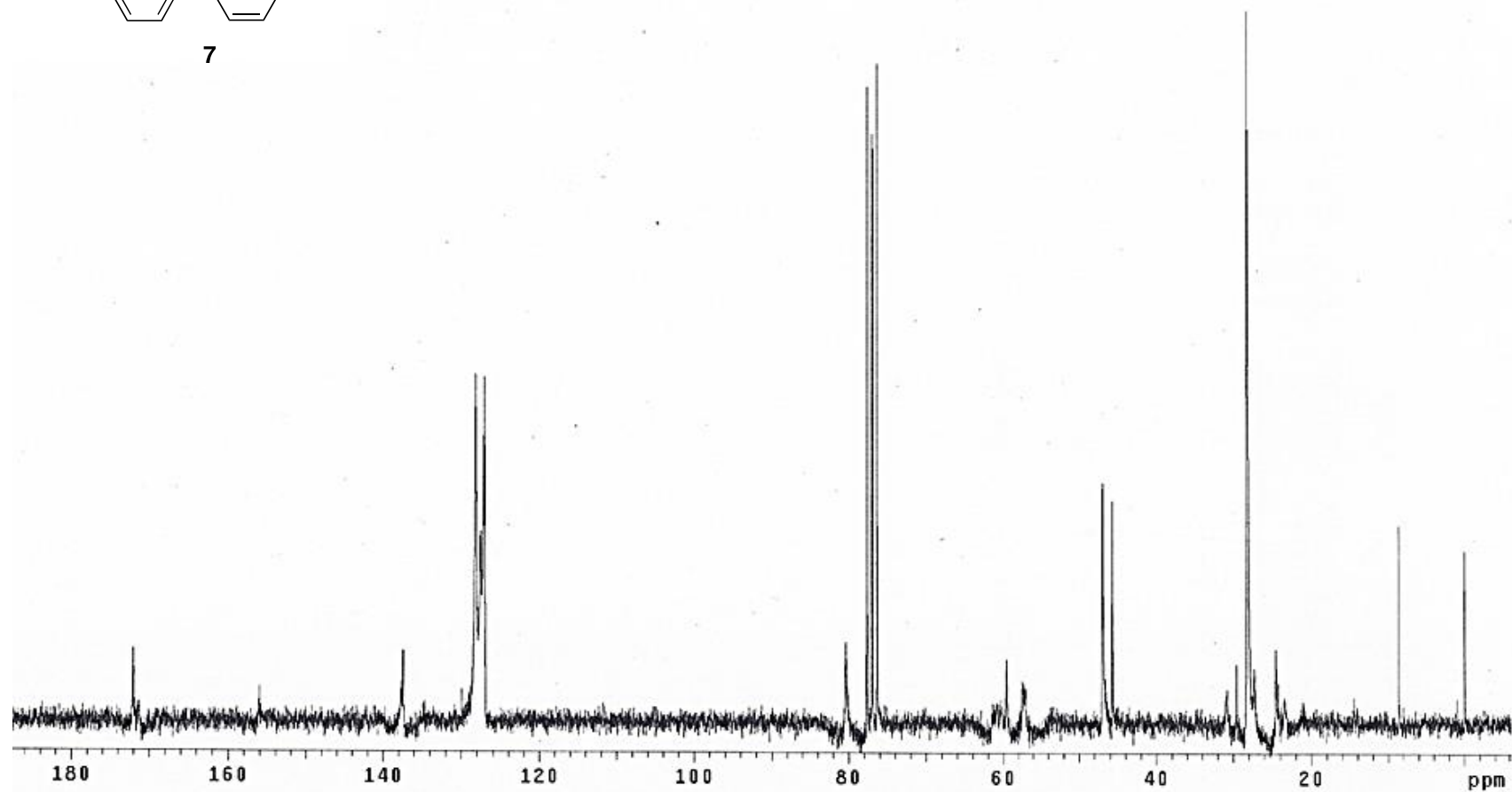
Espectro 11 a. RMN ¹H de compuesto **7**, tomado en DMSO-*d*₆ a 358 K (85 °C).



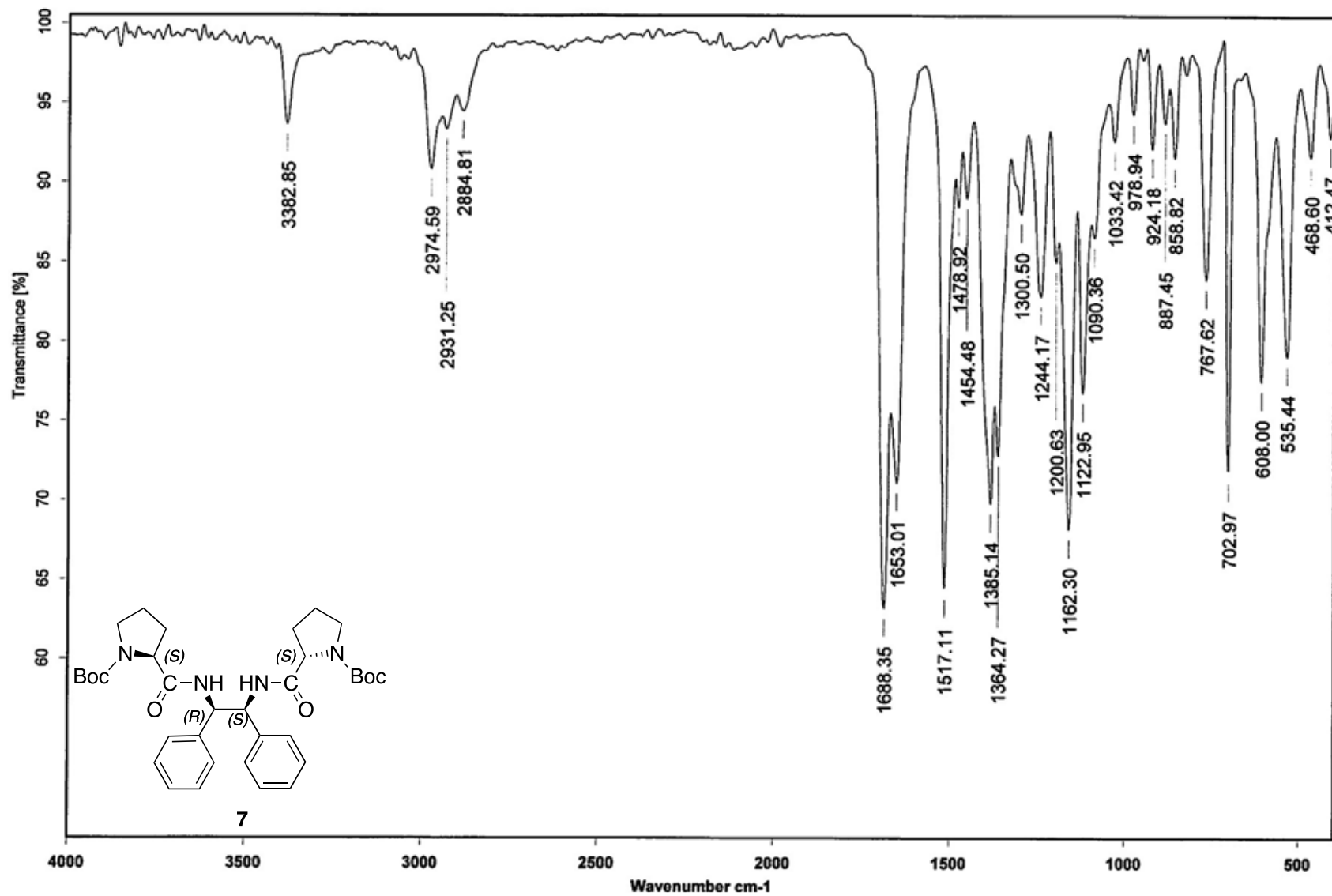
Espectro 11 b. RMN ¹H de compuesto **7**, tomado en CDCl₃ a temperatura ambiente.



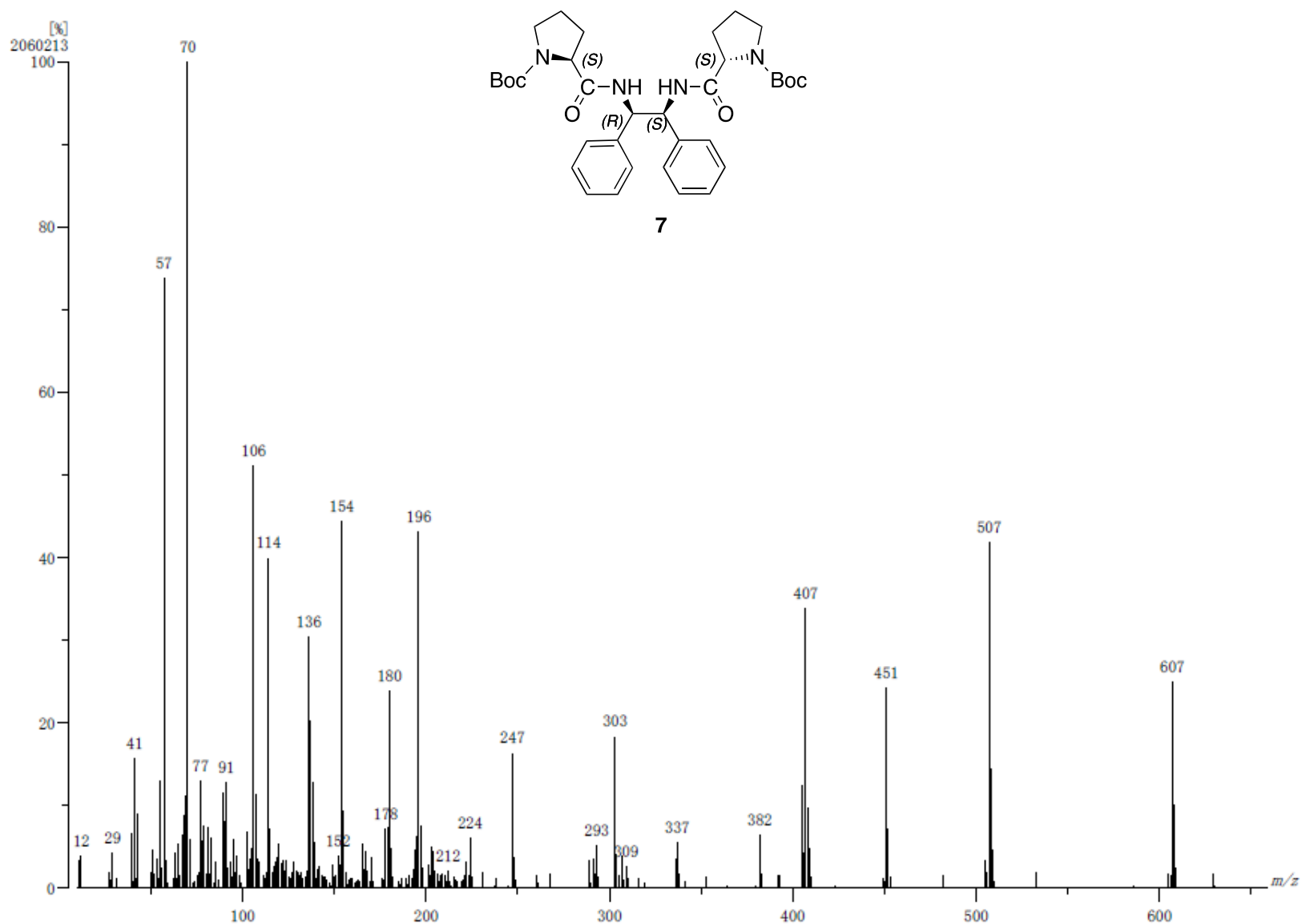
7



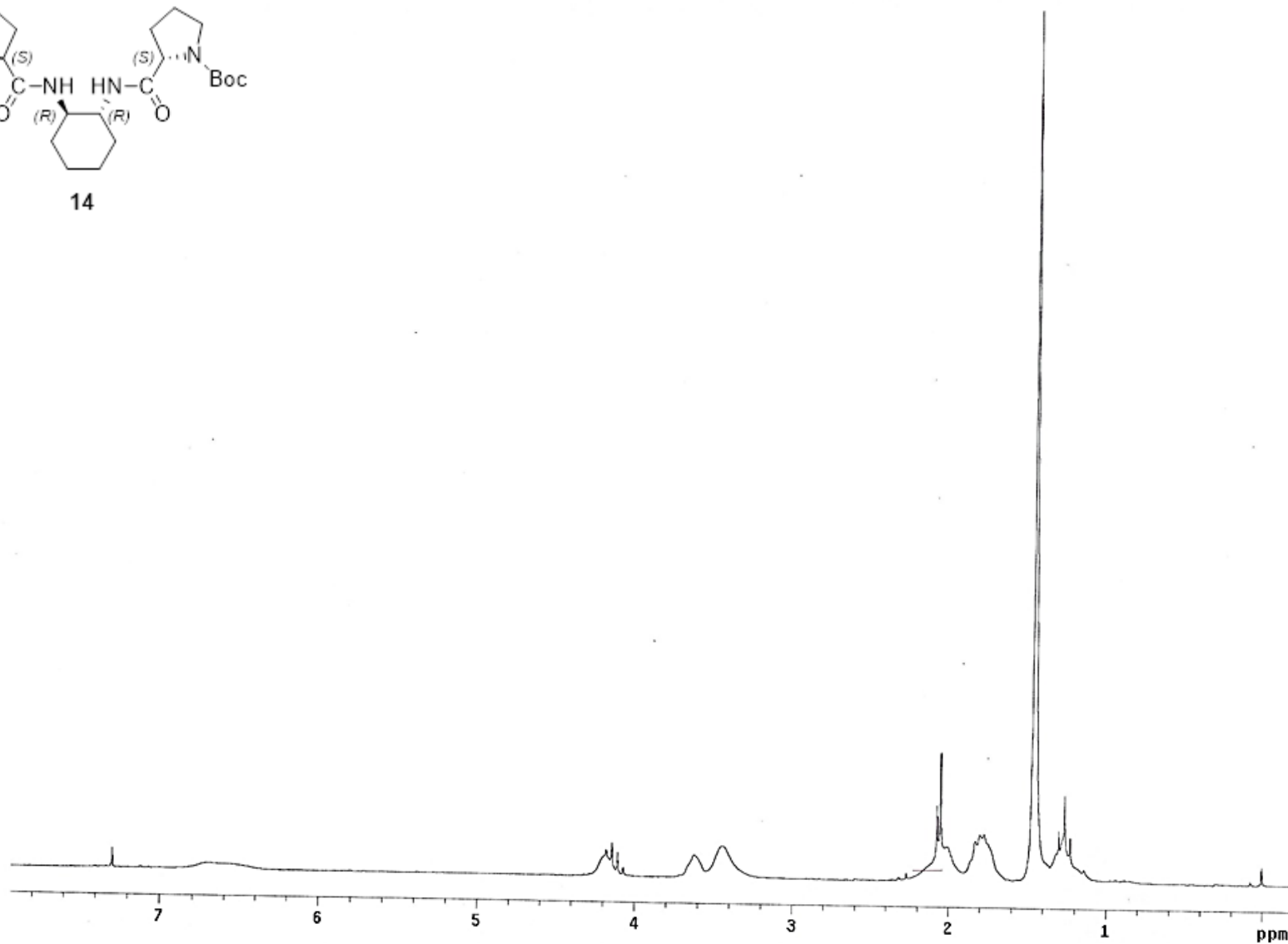
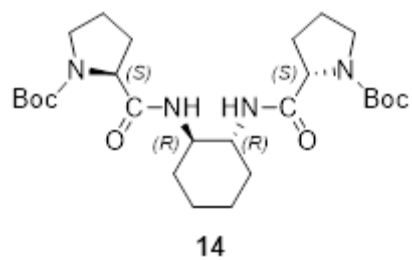
Espectro 12. RMN ^{13}C de compuesto 7, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



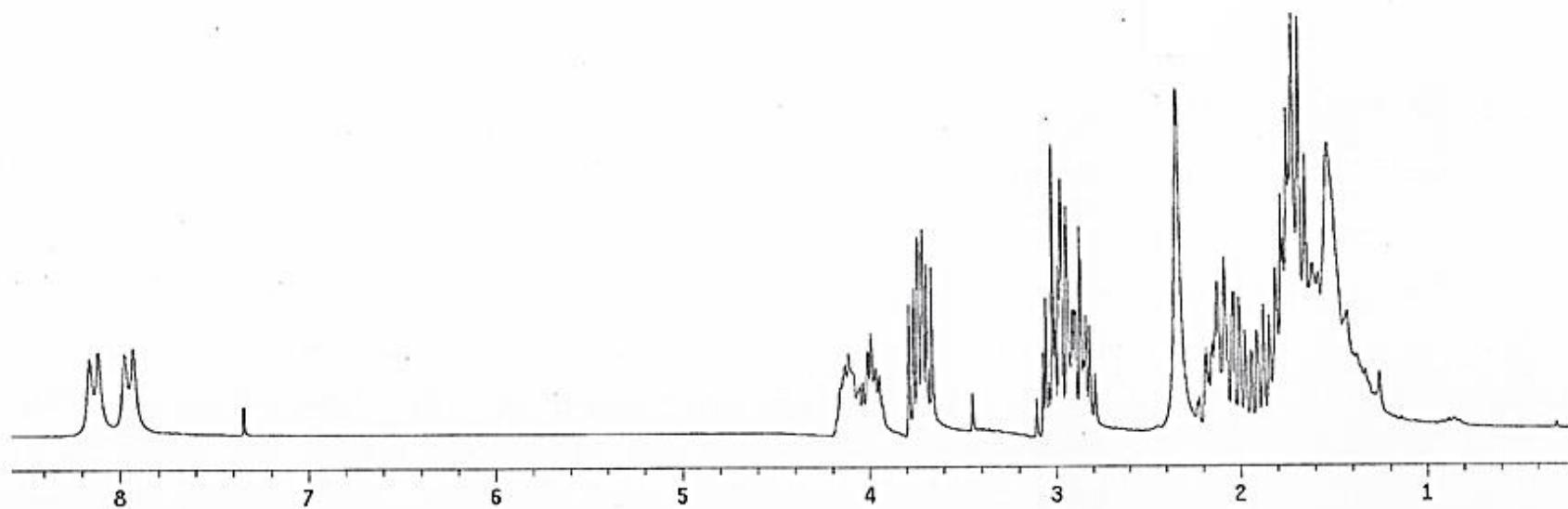
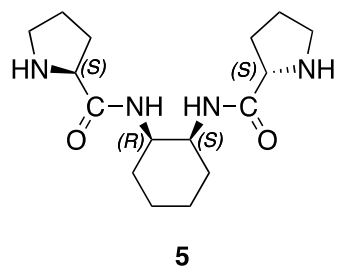
Espectro 13. IR del compuesto 7.



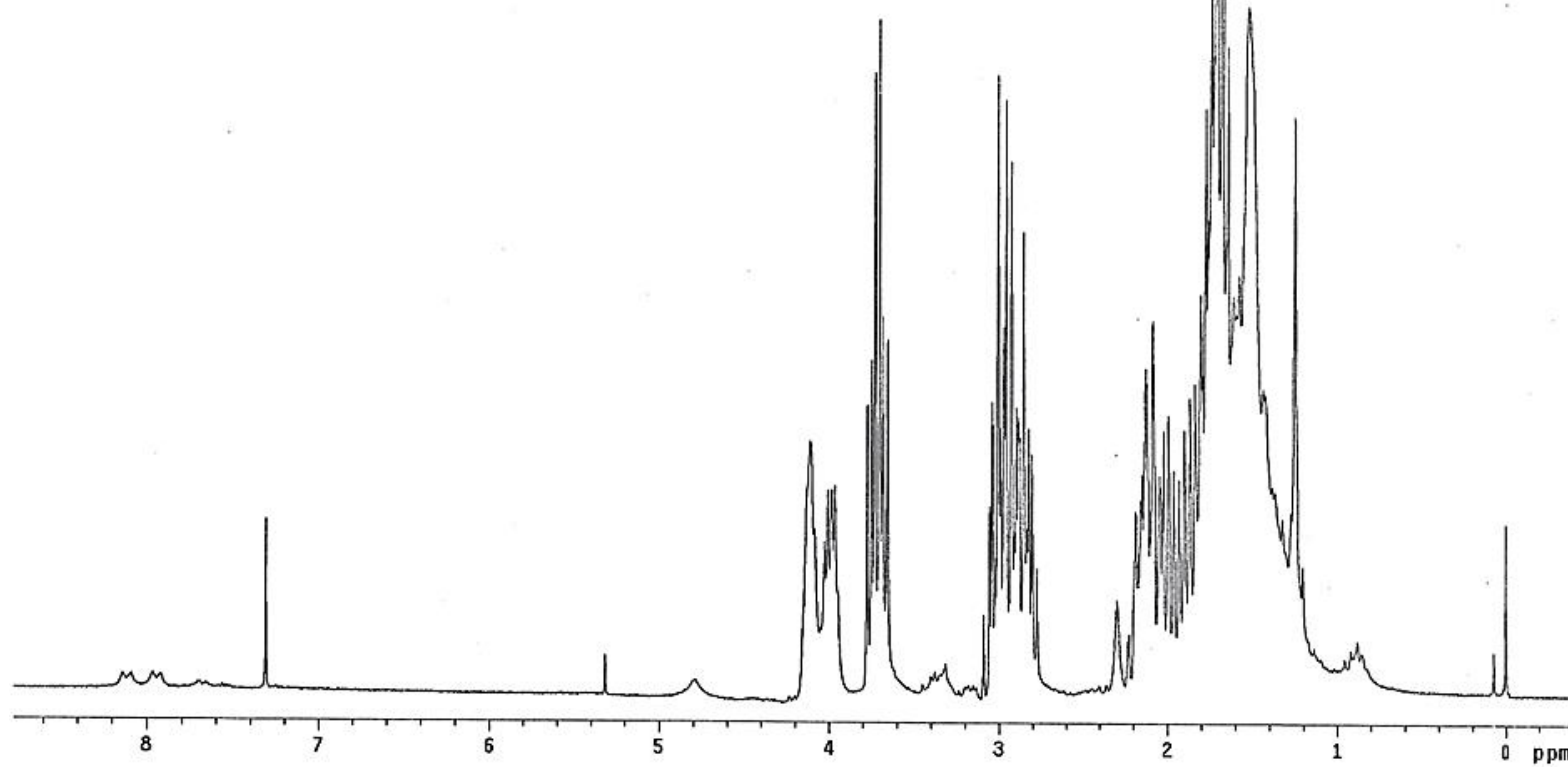
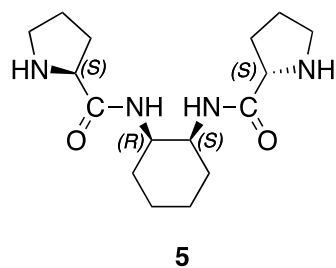
Espectro 14. Espectro de masas del compuesto 7.



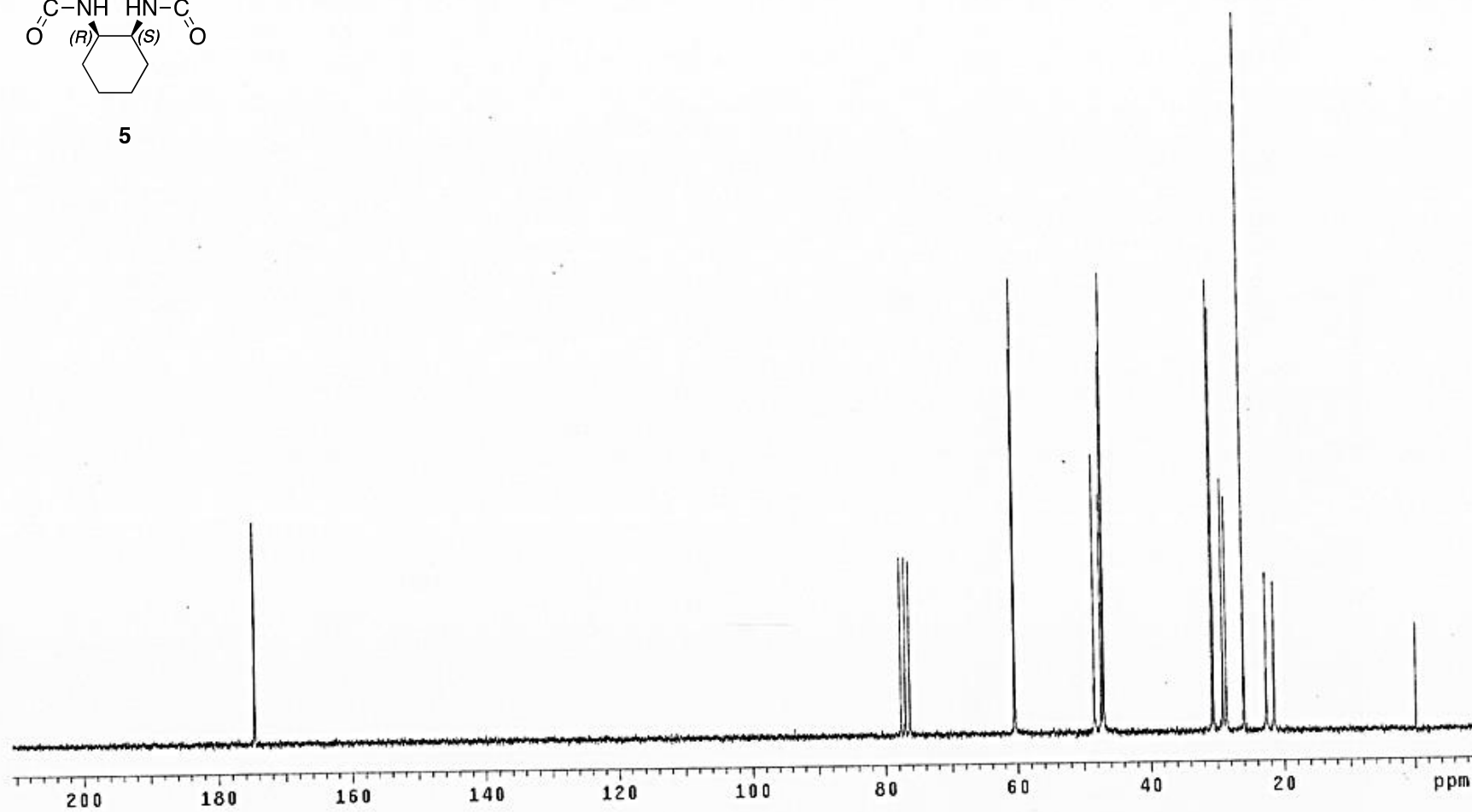
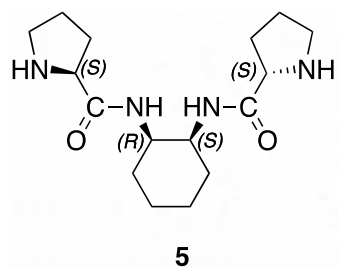
Espectro 15. RMN ^1H de compuesto **14**, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



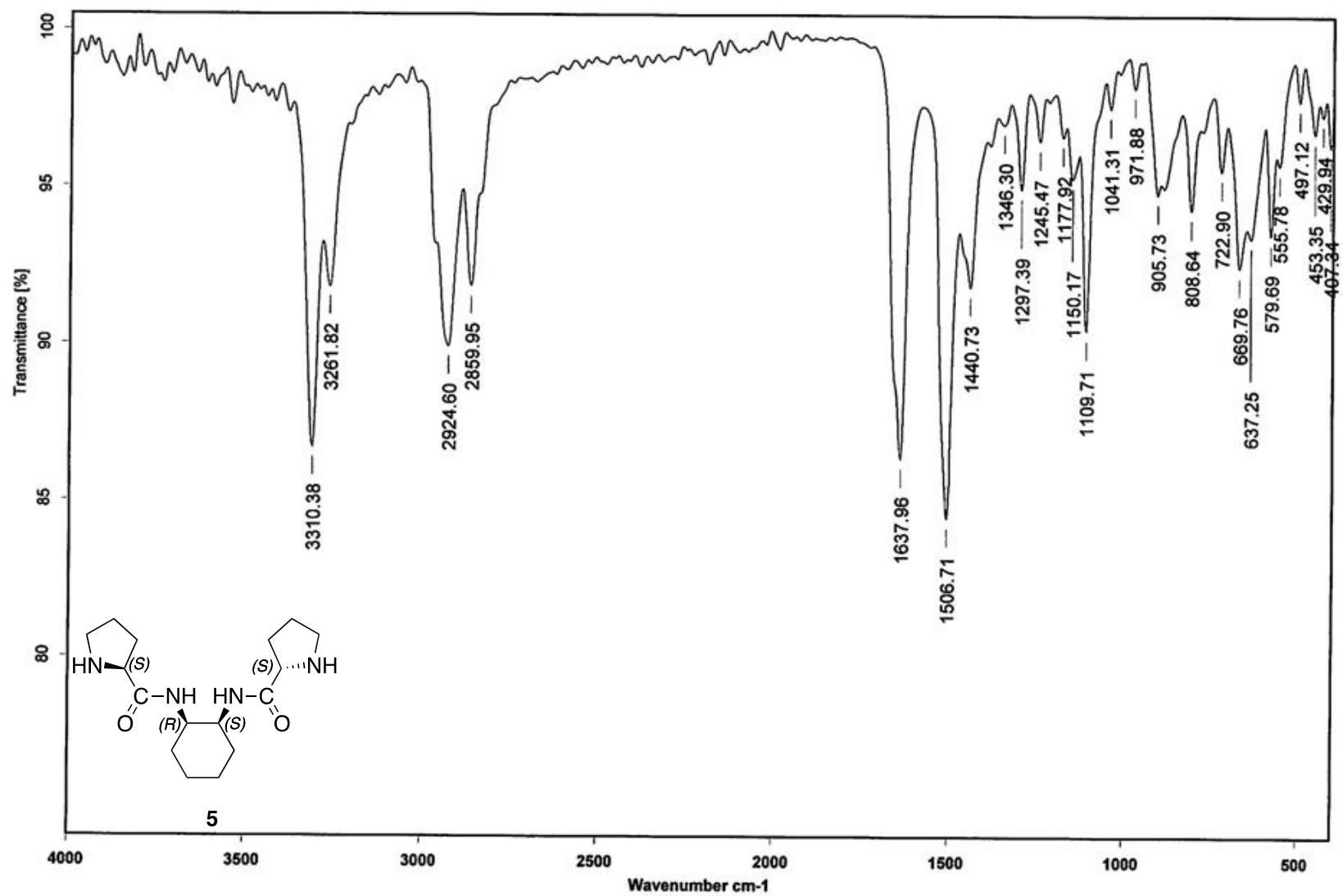
Espectro 16 a. RMN ^1H de $(1R,2S)$ - N,N' -bis[(S)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador **5**), tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



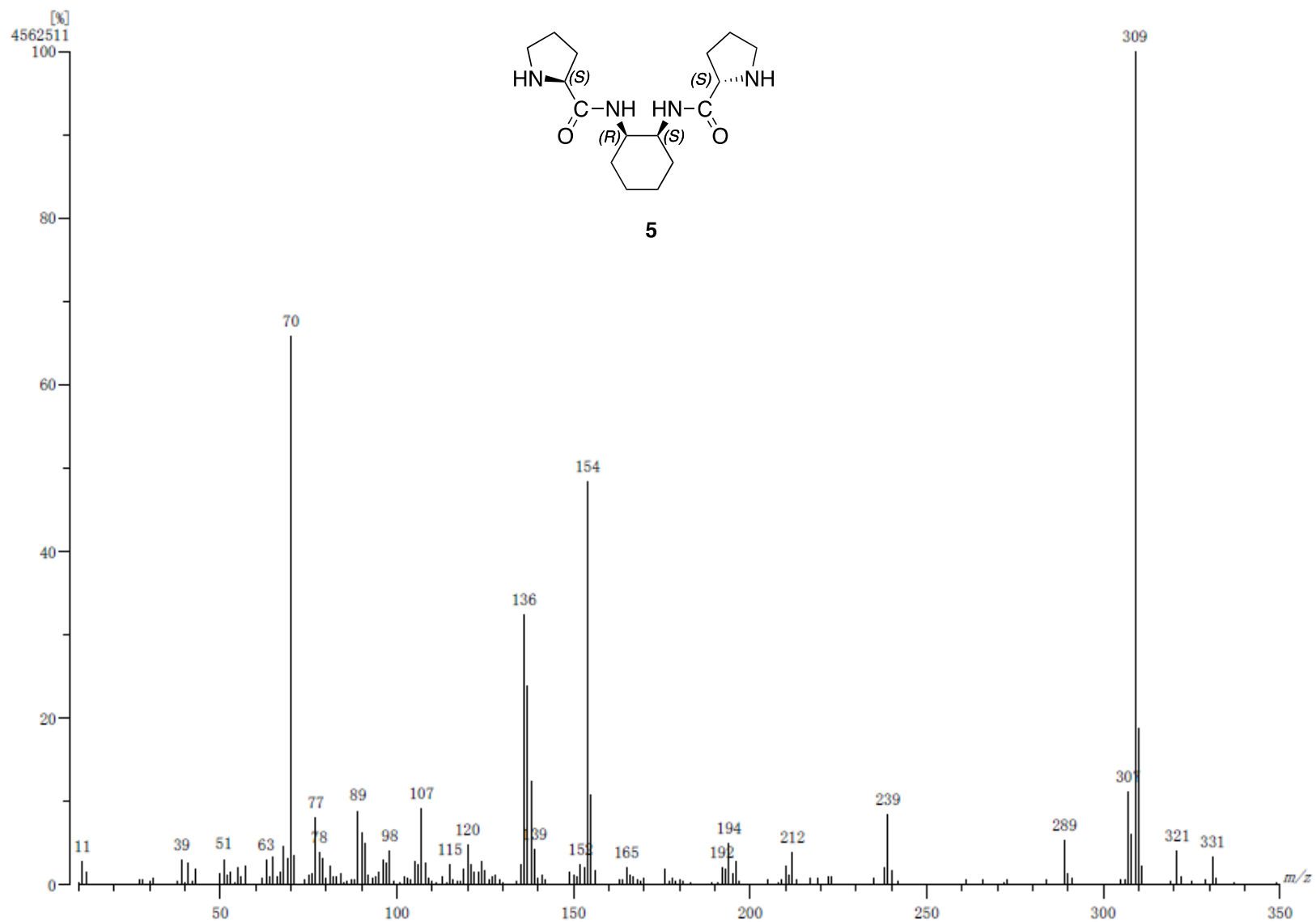
Espectro 16 b. RMN ^1H de (1*R*,2*S*)-*N,N'*-bis[(*S*)-prolin]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador **5**), tomado en $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ a temperatura ambiente.



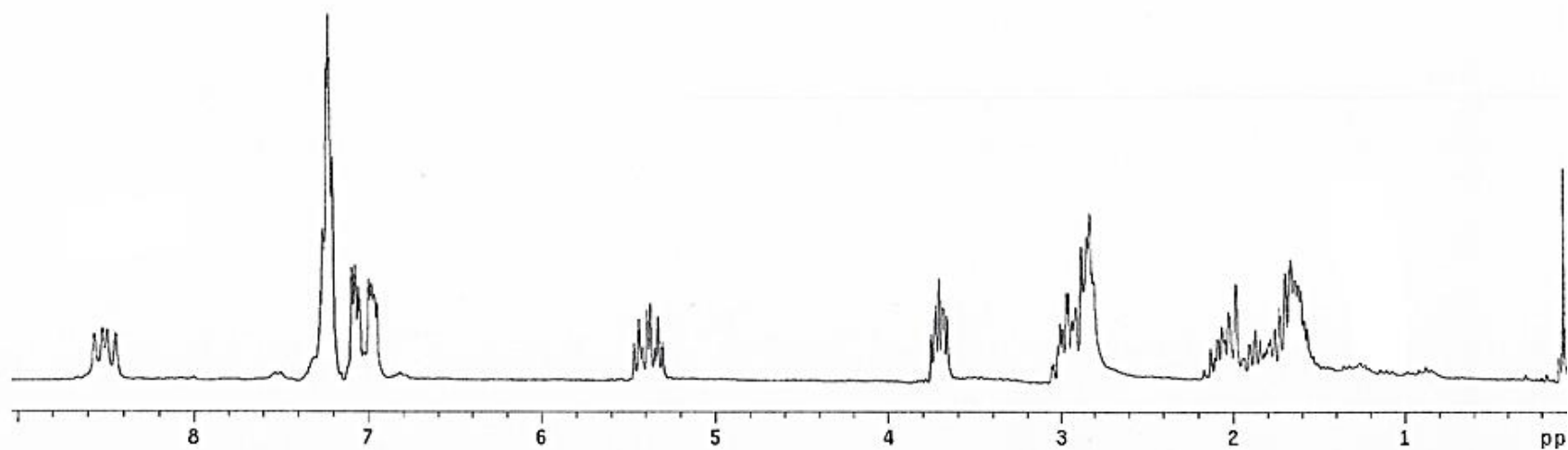
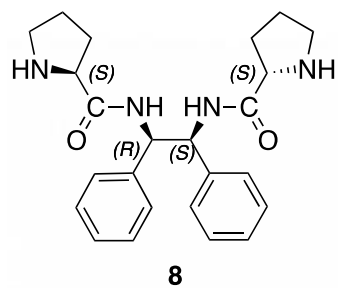
Espectro 17. RMN ^{13}C de (1*R*,2*S*)-*N,N'*-bis[(*S*)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador **5**), tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



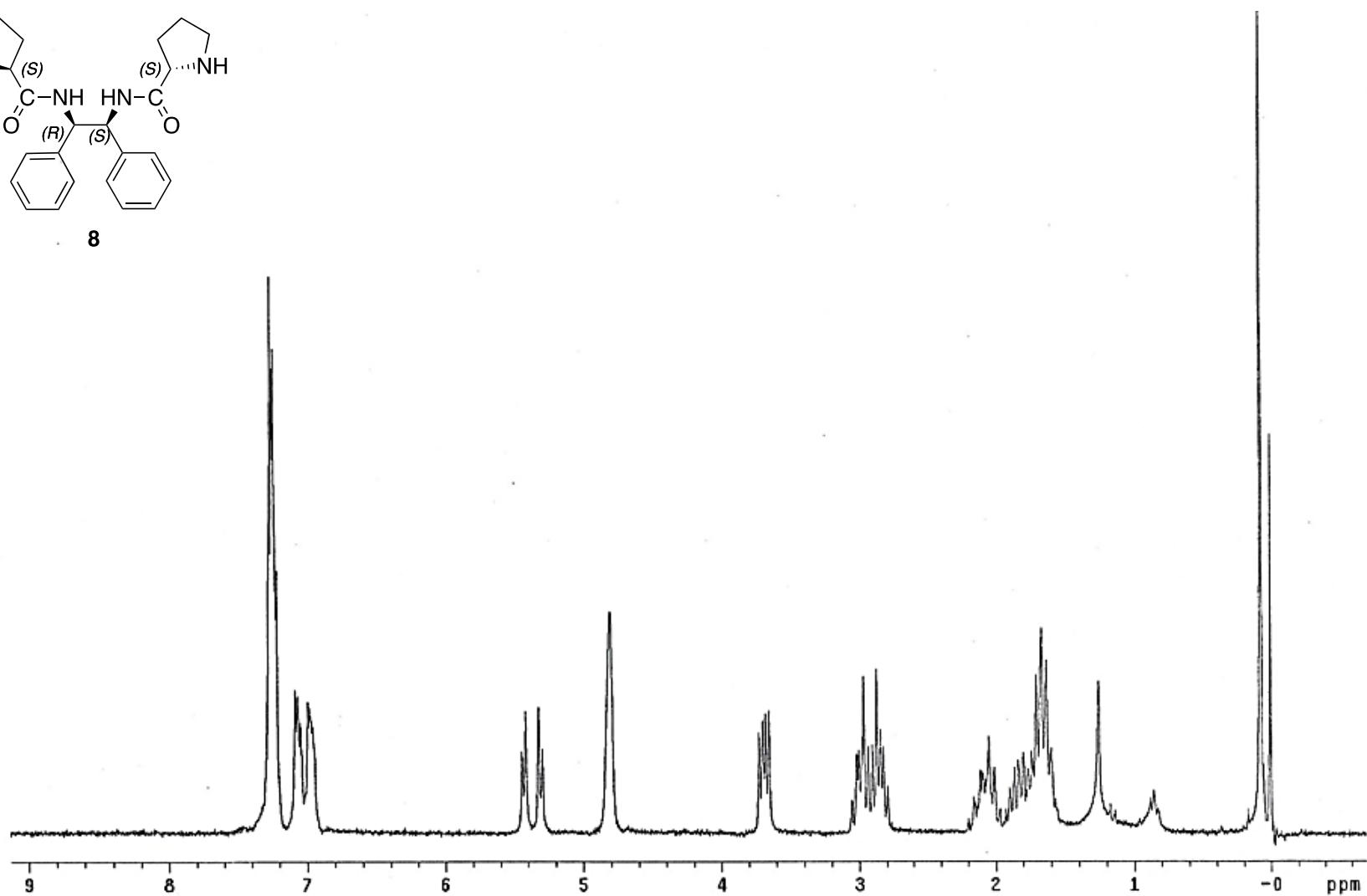
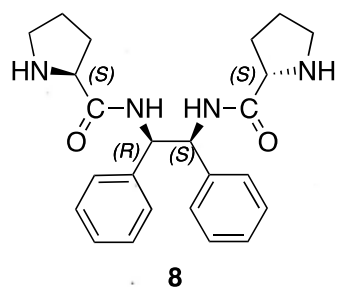
Espectro 18. IR del compuesto (1*R*,2*S*)-*N,N'*-bis[(*S*)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador **5**)



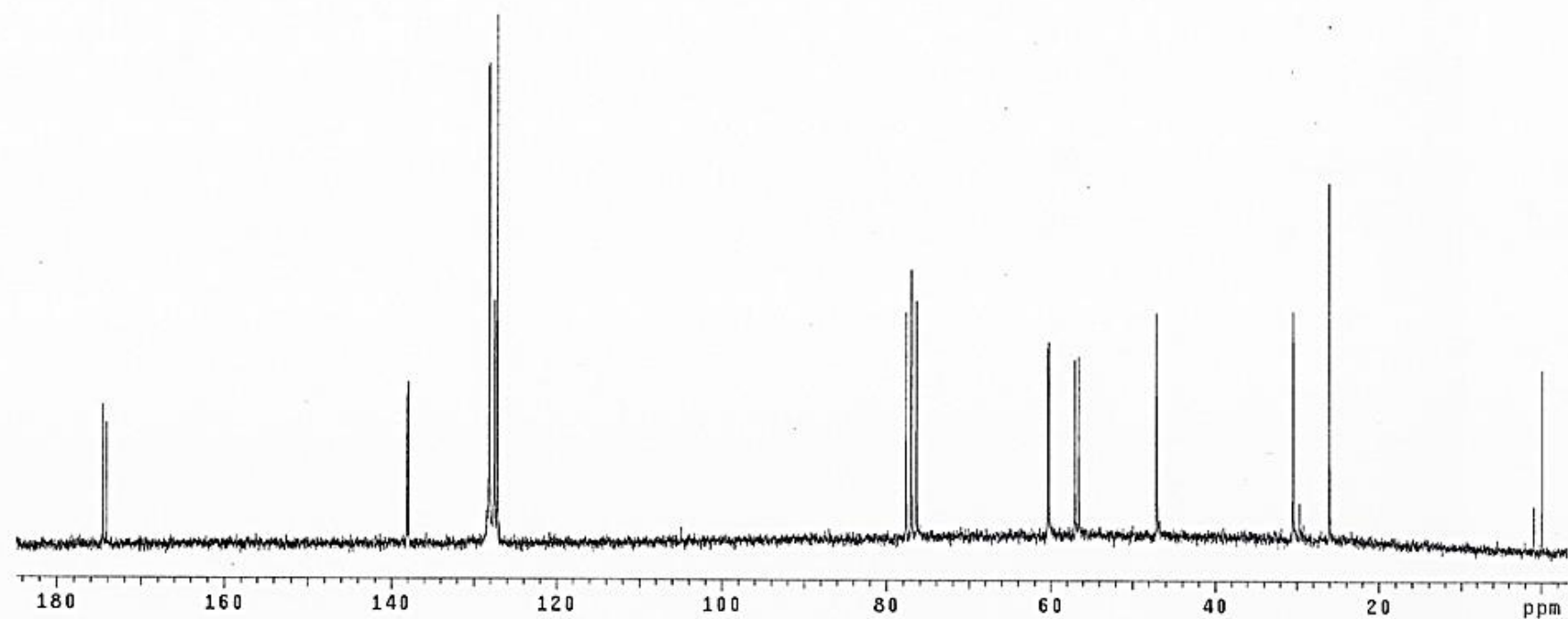
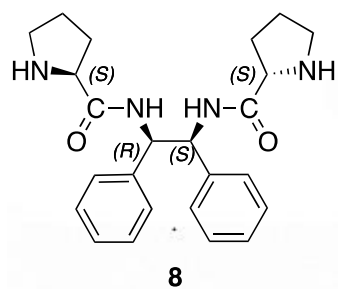
Espectro 19. Espectro de masas del compuesto (1*R*,2*S*)-*N,N'*-bis[(*S*)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador **5**).



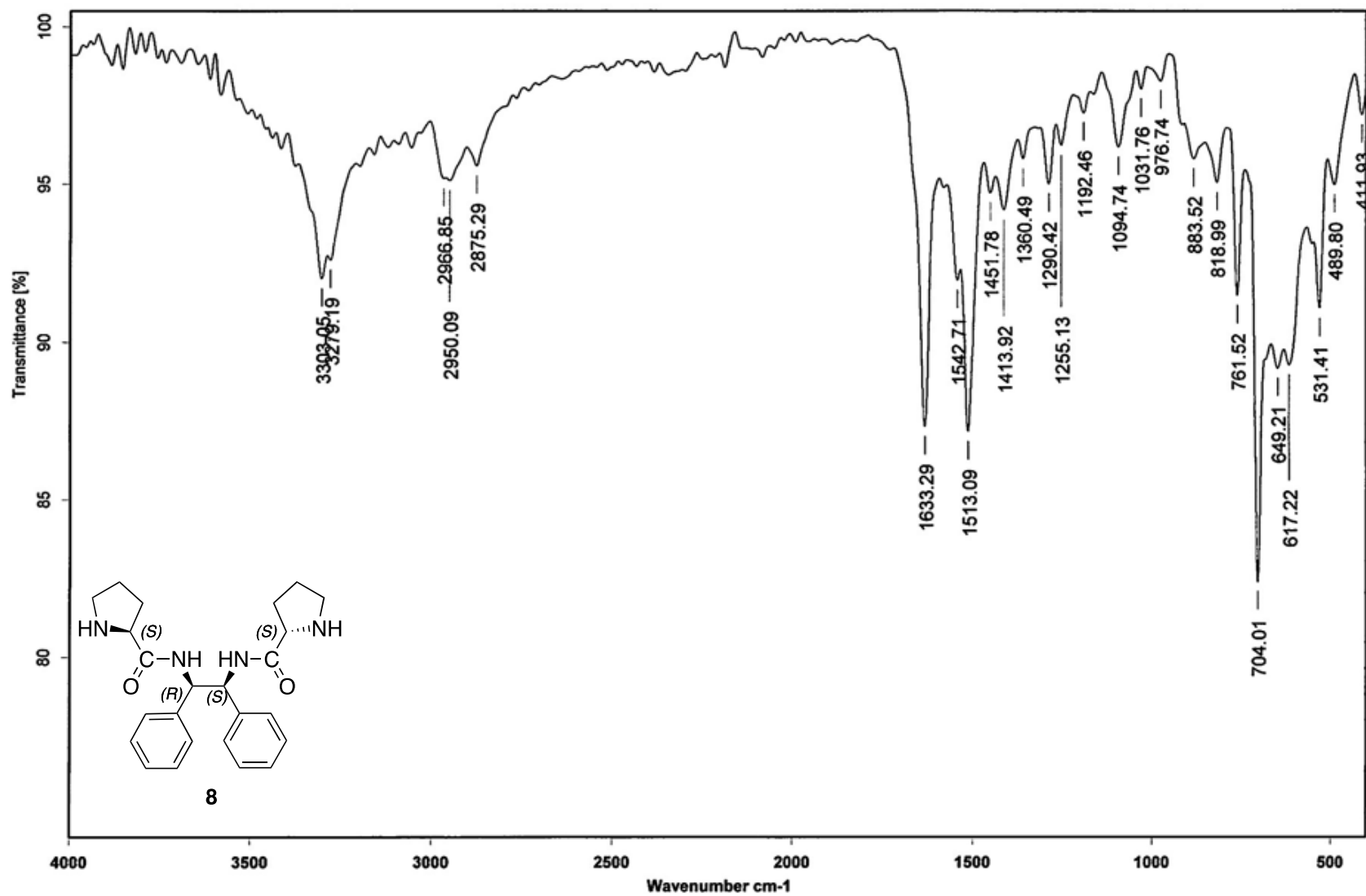
Espectro 20 a. RMN ^1H de (1*R*,2*S*)-*N,N'*-bis[(*S*)-prolil]-1,2-difeniletano-1,2-diamina (catalizador **8**), tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



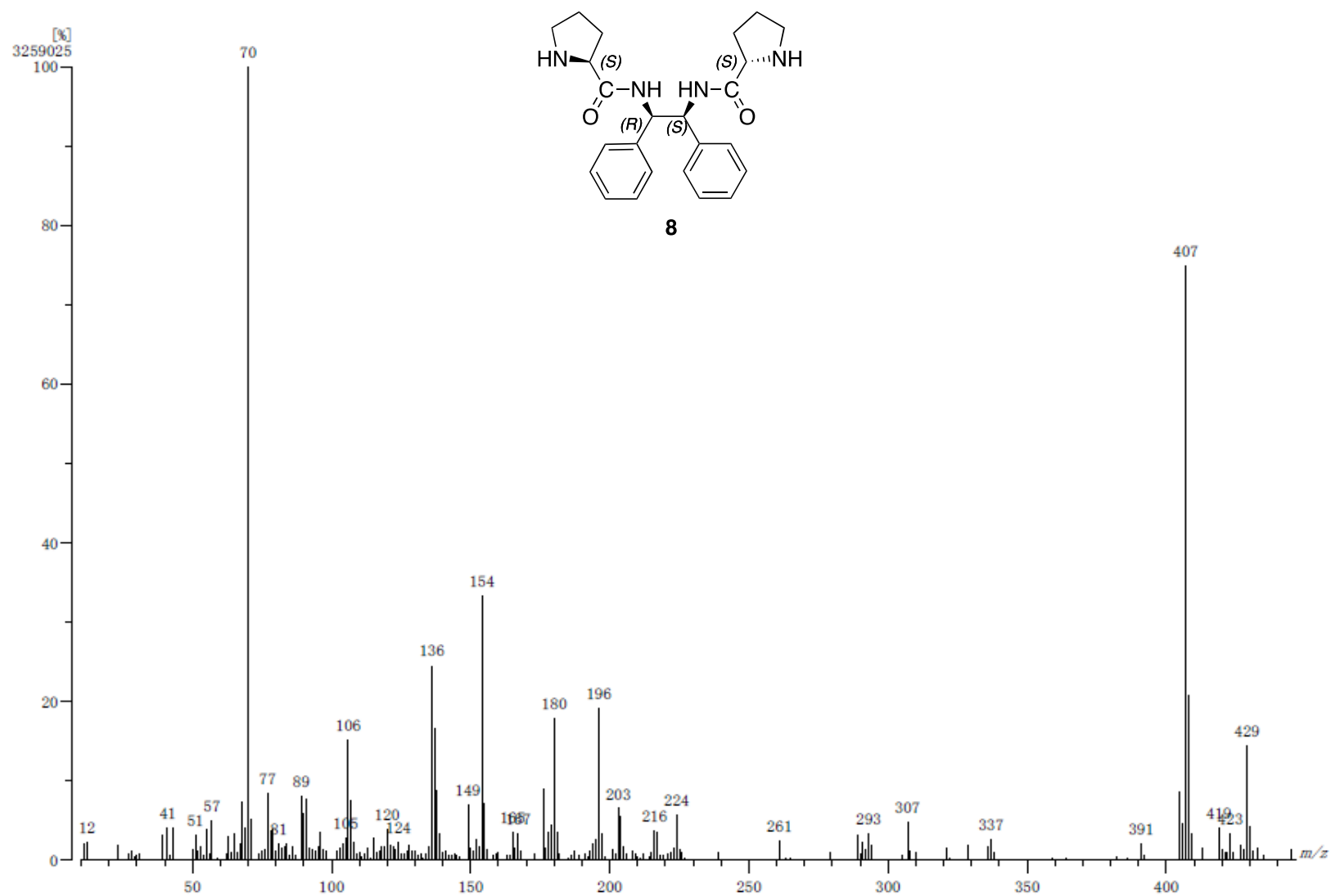
Espectro 20 b. RMN ^1H de (1*R*,2*S*)-*N,N'*-bis[(*S*)-prolin]-1,2-difeniletano-1,2-diamina (catalizador **8**), tomado en $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$ a temperatura ambiente.



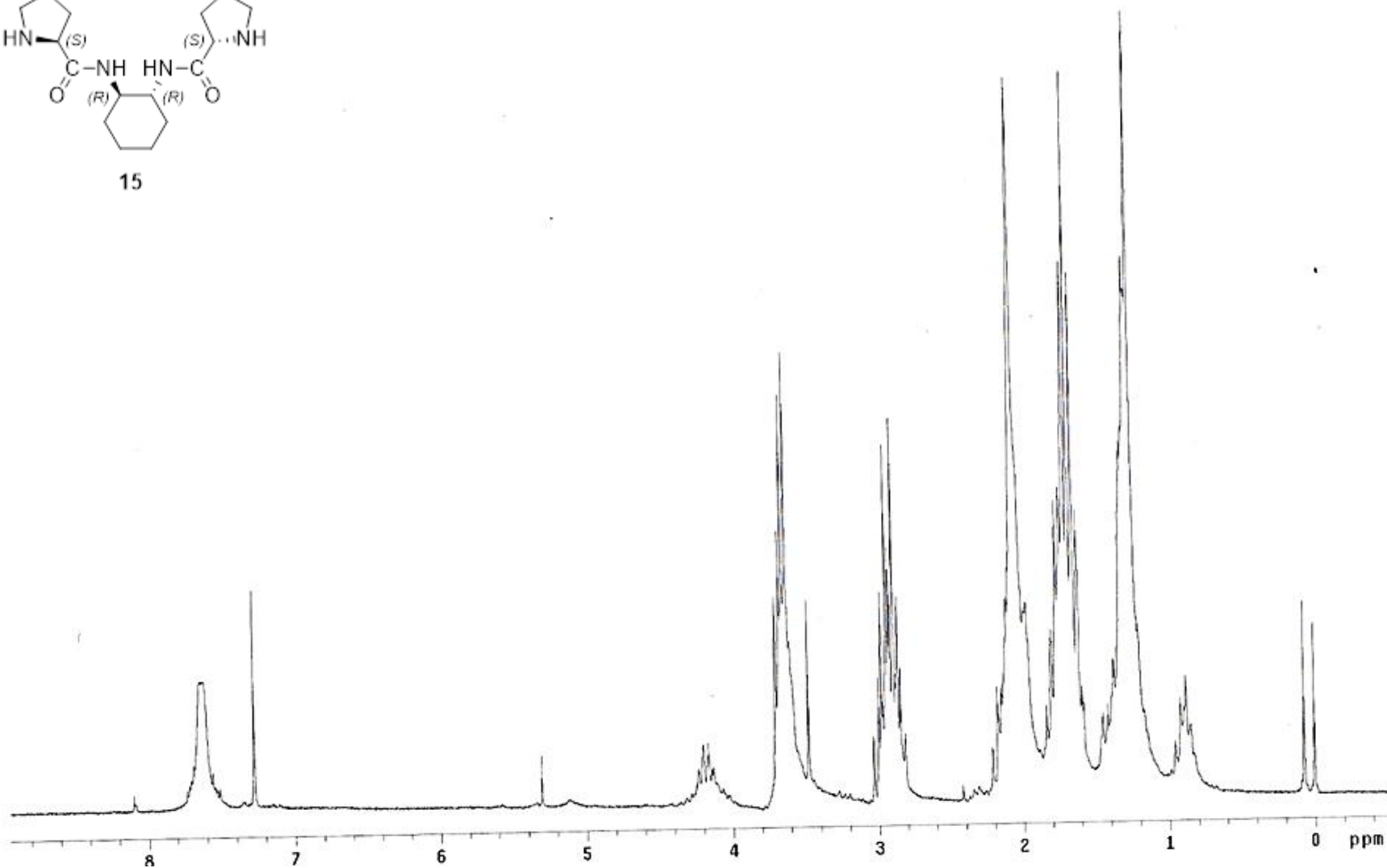
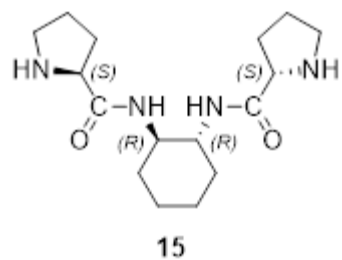
Espectro 21. RMN ^{13}C de (1*R*,2*S*)-*N,N'*-bis[(*S*)-prolil]-1,2-difeniletano-1,2-diamina (catalizador **8**), tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



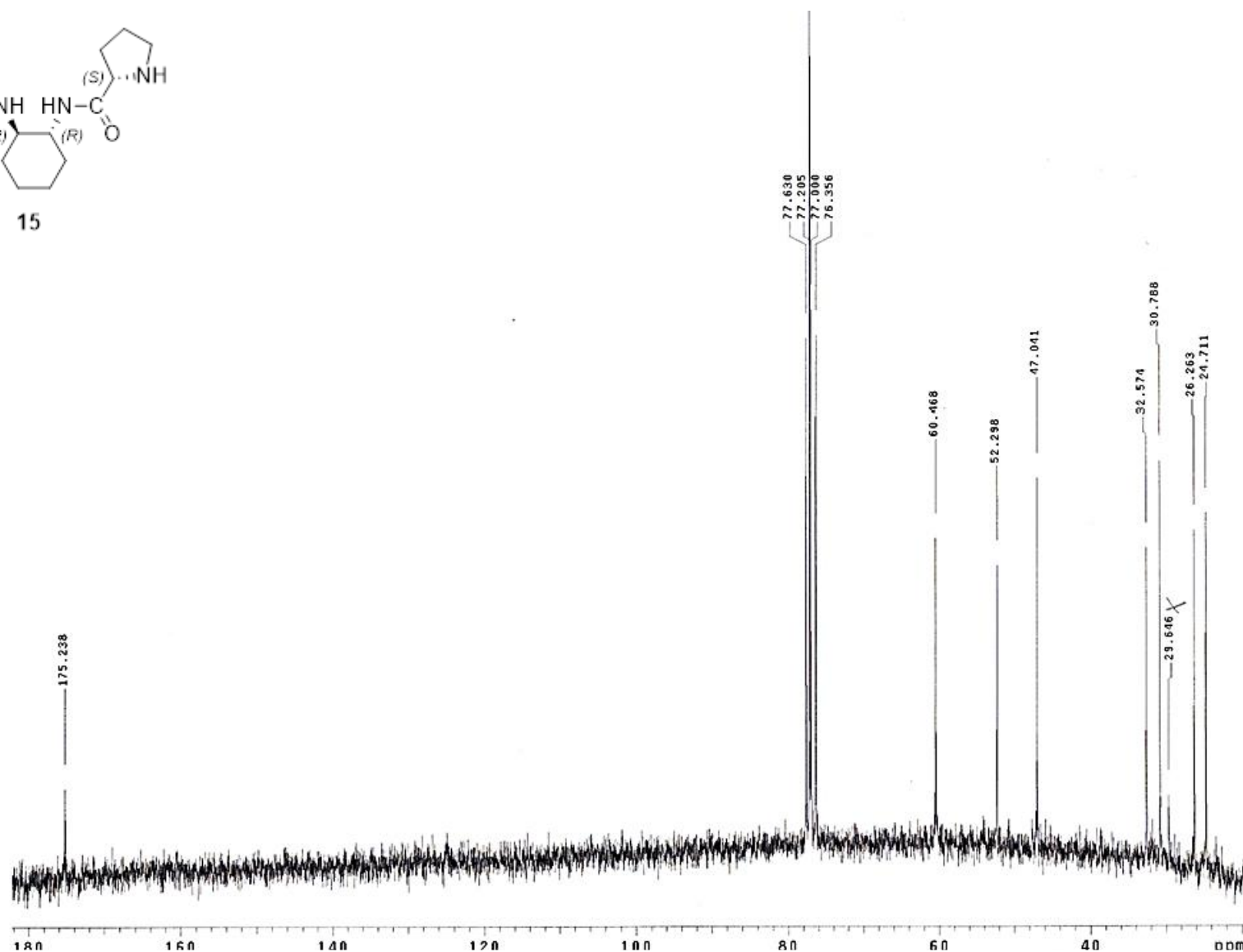
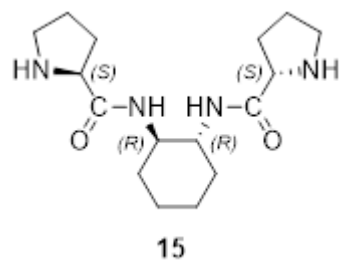
Espectro 22. IR del compuesto (1*R*,2*S*)-*N,N'*-bis[(*S*)-prolil]-1,2-difeniletano-1,2-diamina (catalizador **8**)



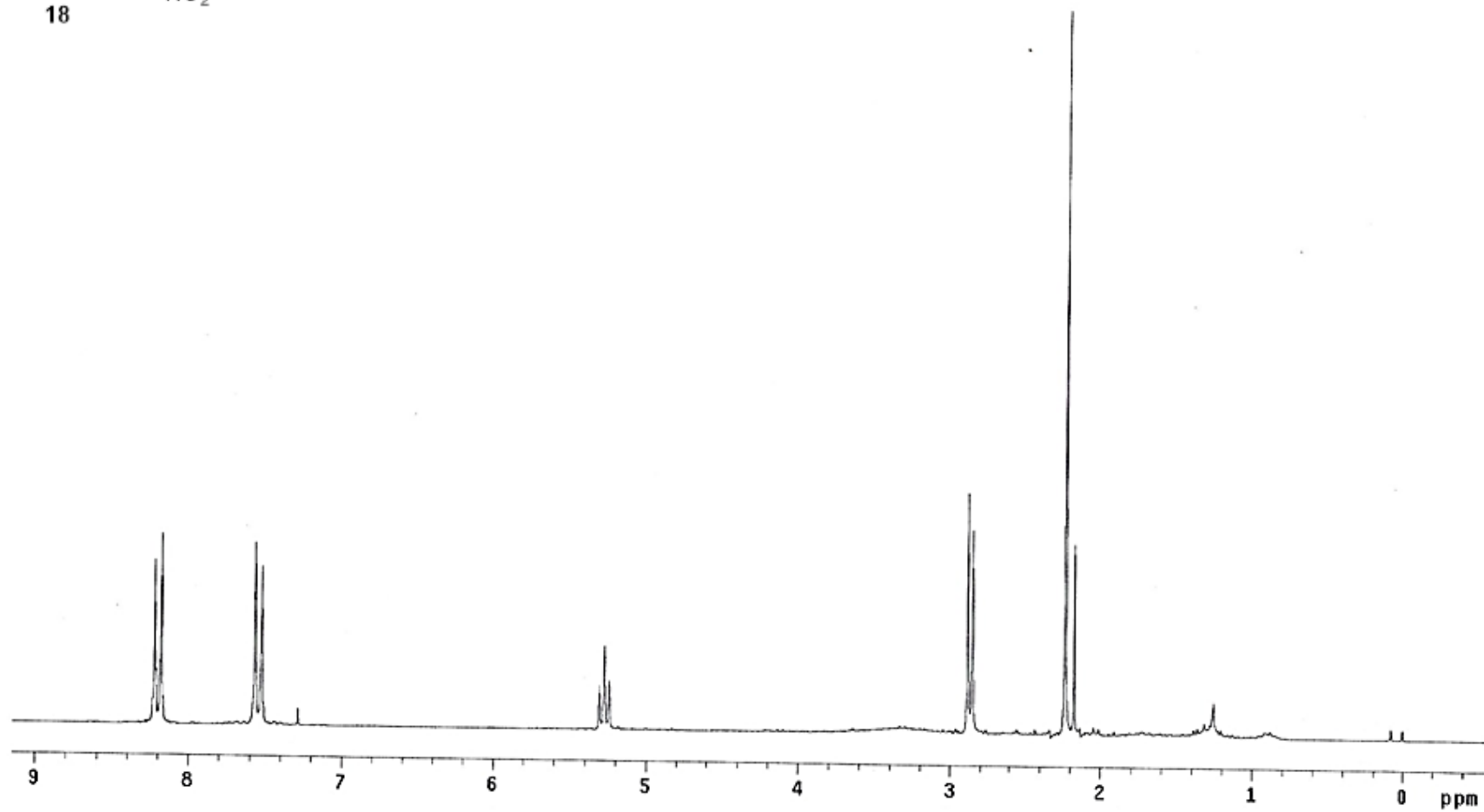
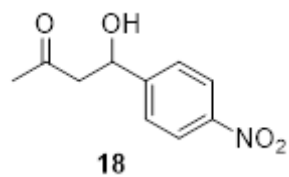
Espectro 23. Espectro de masas del compuesto (1*R*,2*S*)-*N,N'*-bis[(*S*)-prolin]-1,2-difeniletano-1,2-diamina (catalizador **8**)



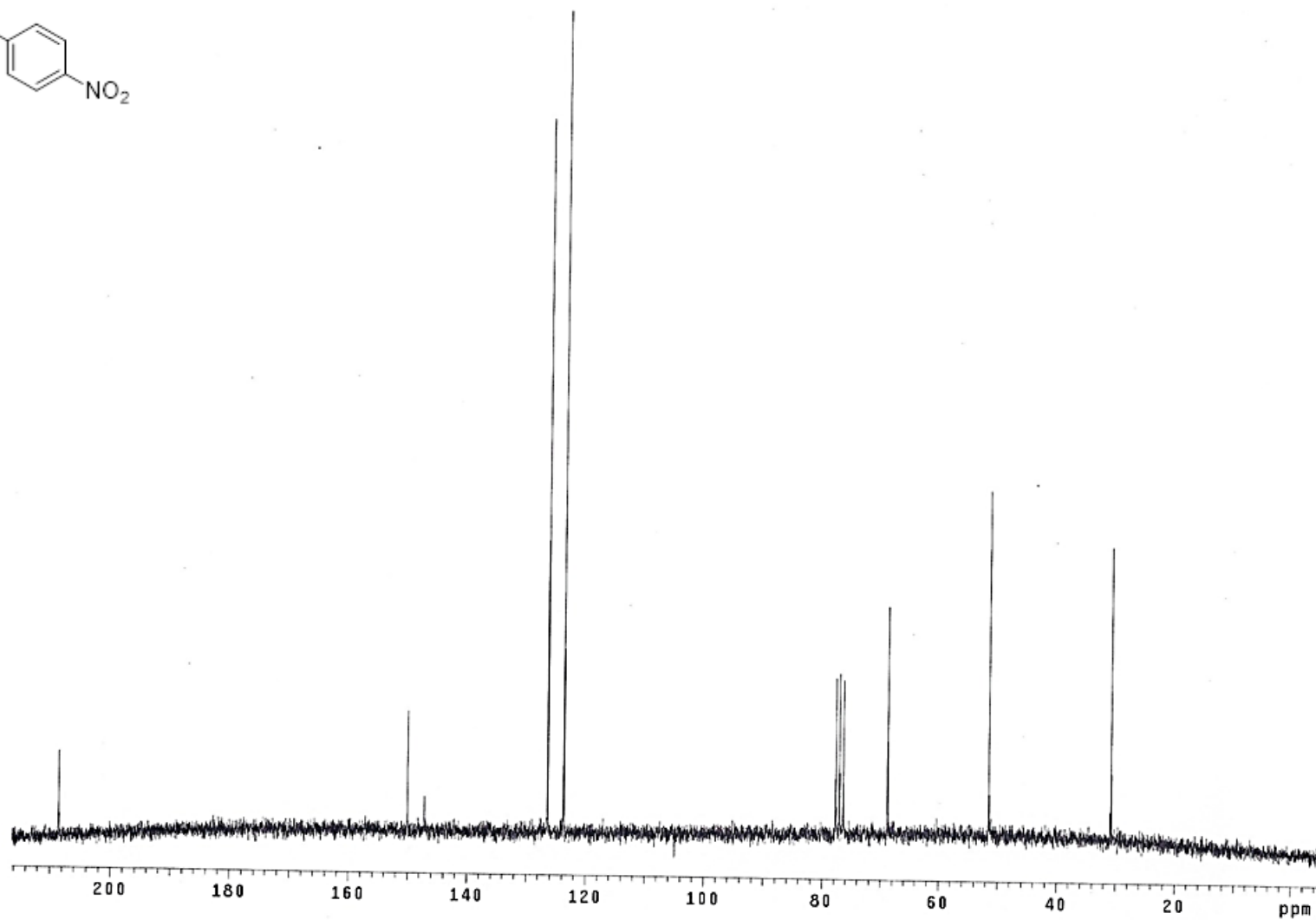
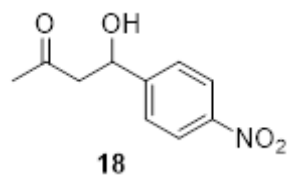
Espectro 24. RMN ^1H de (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis[(*S*)-prolil]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador **15**), tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



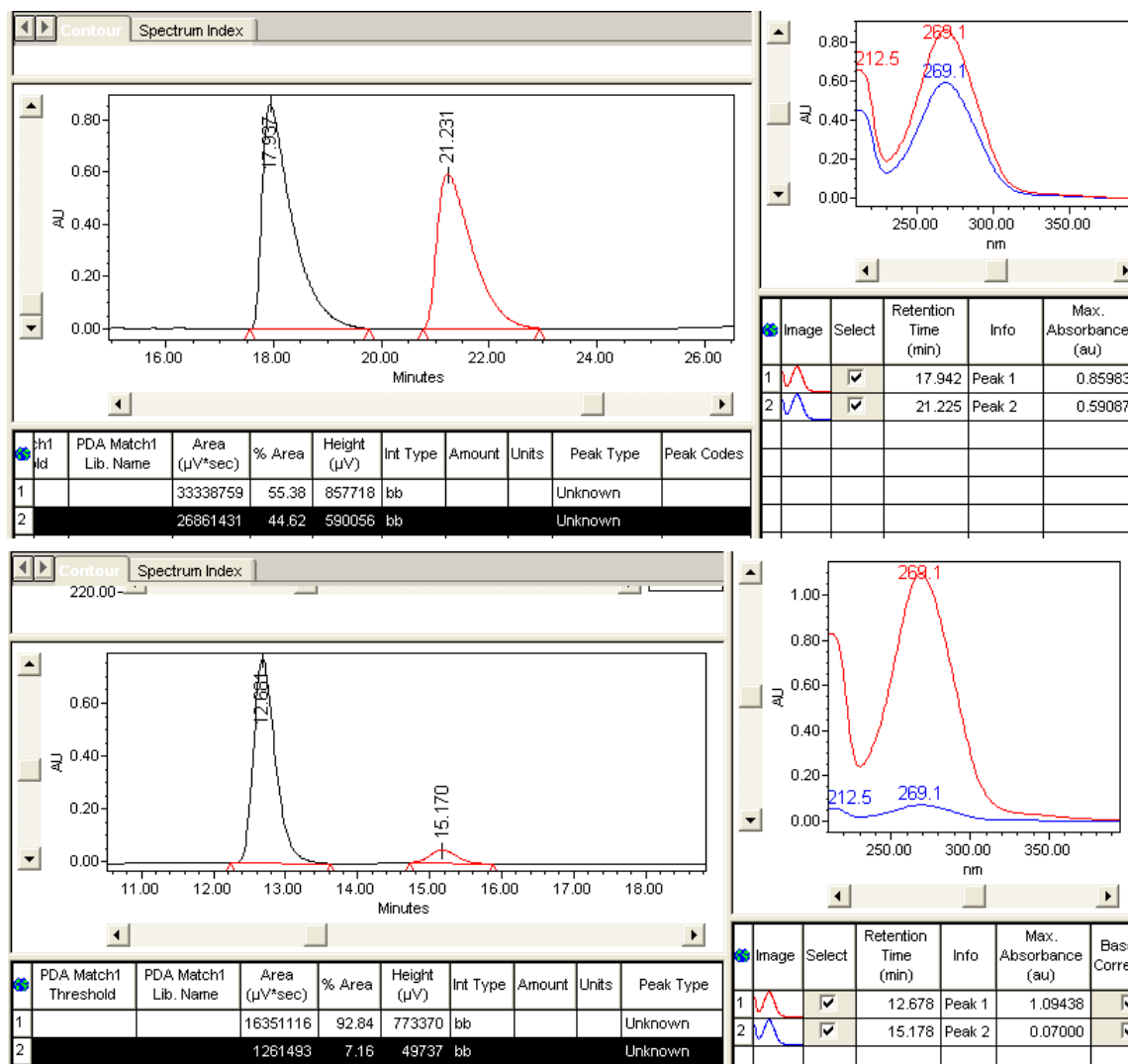
Espectro 25. RMN ^{13}C de (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis[(*S*)-prolin]-1,2-ciclohexanodiamina (catalizador **15**), tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



Espectro 26. RMN ^1H de 4-hidroxi-4(4-nitrofenil)-butan-2-ona, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



Espectro 27. RMN ^{13}C de 4-hidroxi-4(4-nitrofenil)-butan-2-ona, tomado en CDCl_3 a temperatura ambiente.



Cromatogramas. Cromatogramas obtenidos de HPLC para la mejor y peor condición probada. El cromatograma superior corresponde a la entrada 1 de la **tabla 5.1**. El cromatograma inferior corresponde a la entrada 8 de la **tabla 5.3**.