



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO
NACIONAL**

**UNIDAD ZACATENCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

“Diseño y síntesis de organocatalizadores quirales derivados de aminoácidos y su aplicación en las reacciones aldólica y Michael asimétricas.”

T E S I S

Que presenta

Q.F.B. ALBERTO VEGA PEÑALOZA

Para obtener el grado de
DOCTOR EN CIENCIAS

En la especialidad de
CIENCIAS QUÍMICAS

Director de tesis:

Dr. Eusebio Juaristi Cosío

México, D. F.

Enero, 2014

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN), bajo la dirección del Dr. Eusebio Juaristi y Cosío y con el apoyo económico de una beca (No. CVU 224332) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Este trabajo de Tesis Doctoral ha generado hasta el momento las siguientes publicaciones.

- ❖ **Direct Enzymatic Route for the Preparation of Novel Enantiomerically Enriched Hydroxylated β -Amino Ester Stereoisomers.**

Enikő Forró, László Schönstein, Loránd Kiss, Alberto Vega-Peñaloza, Eusebio Juaristi and Ferenc Fülöp, *Molecules*, **2010**, *15*, 3998-4010.

- ❖ **Stereoselective synthesis of chiral pyrrolidine derivatives of (+)- α -pinene containing a β -amino acid moiety.**

Alberto Vega-Peñaloza, Omar Sánchez-Antonio, Margarita Escudero-Casao, Gabor Tásnadi, Ferenc Fülöp and Eusebio Juaristi, *Synthesis*, **2013**, *45*, 2458-2468.

- ❖ **An alternative synthesis of chiral (*S*)-proline derivatives containing a thiohydantoin moiety and their application as organocatalysts in the asymmetric Michael addition reaction under solvent-free conditions.**

Alberto Vega-Peñaloza, Omar Sánchez-Antonio, C. Gabriela Ávila-Ortiz, Margarita Escudero-Casao and Eusebio Juaristi. *Asian Journal of Organic Chemistry*, Submitted.

Algunos resultados de este trabajo fueron presentados en los siguientes congresos y coloquios:

- ❖ 45° Congreso Mexicano de Química y 29° Congreso de Educación Química, celebrados en la Riviera Maya, Quintana Roo, del 18 al 22 de Septiembre de 2010.
“Síntesis de β -amino-amidas quirales derivadas del (+) y (-)- α -Pineno”.
Gábor Tasnádi, Fernando González Fernández, Ferenc Fülöp, Eusebio Juaristi y Alberto-Vega Peñaloza.

- ❖ 30° Congreso Latinoamericano de Química celebrado en Cancún, Quintana Roo, del 27 al 31 de Octubre de 2012.
“Síntesis de compuestos peptídicos derivados del (+)- α -pineno”.
Gábor Tasnádi, Omar Sánchez-Antonio, Ferenc Fülöp, Eusebio Juaristi y Alberto Vega-Peñaloza.

- ❖ 246th ACS National Meeting & Exposition, Indianapolis, IN, United States, September 8-12, 2013.
“Design and synthesis of novel chiral organocatalysts and their application in solvent-free asymmetric aldol and Michael reactions”.
Alberto Vega-Peñaloza, Claudia G. Ávila-Ortiz, Omar Sánchez-Antonio, and Eusebio Juaristi.

- ❖ 5° Coloquio de Química Orgánica y Diseño Molecular, celebrado en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, el 13 de Diciembre del 2013.
“Diseño y síntesis de organocatalizadores quirales derivados de aminoácidos y su aplicación en las reacciones aldólica y Michael asimétricas”.
Alberto Vega-Peñaloza, Eusebio Juaristi.

Dedicatorias.

A mis padres, Alberto Vega Rojas y Amelia Peñaloza Bermúdez, por su amor, su apoyo y por ser mis mayores orgullos y ejemplos a seguir. Los amo.

A mis hermanos, Fernando Vega y Alejandra Vega, dos grandes pilares en mi vida que me ayudan a salir siempre adelante.

A Margarita Escudero, por tu apoyo, comprensión y motivación en los períodos más difíciles de mi estancia en el laboratorio, pero sobre todo por tu amor.

Me considero una persona afortunada al tener grandes personas a mi lado, que siempre me apoyaron durante todo este camino. Quiero dedicar y agradecer este trabajo a Brian y Rosi Reyna Peñaloza por creer siempre en mí ; a mis grandes amigos Salvador Sánchez Álvarez (que me ayudó desde el comienzo de la aventura) y a David López Luna. También quiero dedicar este trabajo a toda mi familia (desde Mexicali hasta Aratichanguio), que no puedo mencionar aquí, pero saben el amor que les tengo.

En memoria de Gerardo Tapia Peñaloza (Te extrañamos).

Agradecimientos.

- ❖ Al Dr. Eusebio Juaristi, por su apoyo, confianza y dirección en el presente trabajo de tesis y por la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación.
- ❖ A los miembros del jurado, por el tiempo invertido en la revisión de la tesis y sus sugerencias para el mejoramiento de la misma.
- ❖ A la Dra. Claudia Gabriela Ávila Ortiz, por sus comentarios, apoyo y sugerencias al presente trabajo, pero sobre todo por su gran amistad.
- ❖ A la Q.F.B. Gloria Reyes Rangel, por sus sugerencias, apoyo y por compartir su valiosa experiencia en la mesa de trabajo.
- ❖ A la Q.I. Margarita Escudero Casao, por su apoyo y sugerencias al trabajo, pero sobre todo por su amor, apoyo y comprensión en todo momento.
- ❖ Al Q. Omar Sánchez Antonio, por su gran labor en el presente trabajo y por su amistad.
- ❖ Al Dr. Marcos Hernández, por sus atinados comentarios y sugerencias al presente trabajo.
- ❖ Al Dr. Gábor Tásnadi, por su colaboración, por su amistad y por su recibimiento en Szeged.
- ❖ Al I.Q. Jorge Vargas Caporali, por la obtención de espectros de RMN y cromatogramas de HPLC.
- ❖ A la Q.F.B. Elizabeth Machuca, por la obtención de cromatogramas de HPLC y por su amistad.
- ❖ Al Q.I. Arturo Obregón, por la obtención de cromatogramas de HPLC.

-
- ❖ Al Dr. Yamir Bandala, por sus sugerencias y discusión del presente trabajo.
 - ❖ A la Q.F.B. Teresa Cortez Picasso, por su excelente apoyo en la obtención de espectros de RMN de 500 MHz.
 - ❖ A la Q.F.B. María Luisa Rodríguez Pérez, por su apoyo en la obtención de espectros de RMN de 300 MHz.
 - ❖ Al M. en C. Víctor M. González Díaz, por su apoyo en la obtención de espectros de RMN de 400 MHz.
 - ❖ Al I. Q. Geiser Cuéllar por su apoyo en la obtención de los espectros de ESI-TOF.
 - ❖ Al personal de la Biblioteca de Química: Alicia Hernández, Alejandra Rodríguez, Belén García y Gonzalo Trejo, por su apoyo en la búsqueda de artículos y su excelente servicio en la biblioteca.
 - ❖ Al Sr. Alejandro Contreras Bustos, por su ayuda en la preparación de material de laboratorio.
 - ❖ Al Sr. Antonio Gómez, por su apoyo en la destilación de disolventes.
 - ❖ Al Sr. José Leonardo Romero Sánchez y Sr. Humberto Urieta González, por su apoyo en la construcción de material de vidrio.
 - ❖ A Gloria León Maturano, por su apoyo secretarial por parte de la coordinación académica.
 - ❖ A mis compañeros de laboratorio: Gloria, Gaby, Margarita, Jorge, Carlos Cruz, Arturo, Omar, Elizabeth, Yamir, Ramón, Rodrigo, Arturo, Yeni, Gerardo, Carlos González, Alex.

Indice

Resumen.	5
Abstract.	8
Abreviaturas y acrónimos.	10
Índice de compuestos.	12
1. Introducción.	
1.1 Propiedades de los enantiómeros	15
1.2 Importancia de la síntesis asimétrica.	17
2. Antecedentes Generales.	
2.1 Acervo de quiralidad	21
2.2 β -Aminoácidos y β -péptidos.	
2.2.1. Generalidades de los β -aminoácidos.	24
2.2.2. Estructura e importancia biológica de los β -péptidos.	26
2.2.3. Importancia de los β -aminoácidos en síntesis orgánica.	32
2.2.4. Síntesis asimétrica de β -aminoácidos.	
2.2.4.1 Síntesis de β -aminoácidos usando el acervo de quiralidad.	34
2.2.4.2 Síntesis asimétrica de β -aminoácidos empleando auxiliares quirales.	37
2.2.4.3 Métodos misceláneos.	39
2.3 Enlace peptídico y reactivos de acoplamiento.	
2.3.1 Propiedades del enlace peptídico.	40
2.3.2 Reactivos de acoplamiento.	42

2.3.2.1 Carbodiimidas	44
2.3.2.2 Anhídridos.	47
2.3.2.3 Cloruros de acilo.	49
2.4 Organocatálisis.	
2.4.1 Generalidades y ventajas de la organocatálisis.	51
2.4.2 Mecanismos de activación en organocatálisis.	55
3. Objetivos	
3.1 Objetivos generales.	63
3.2 Objetivos particulares.	63
4. Resultados y discusión. Parte 1. Síntesis de derivados de la (S)-prolina acoplados al α-(+)-pineno y su aplicación en la reacción aldólica asimétrica.	
4.1 Reacción aldólica organocatalizada. Antecedentes	64
4.2 Organocatálisis mediada por péptidos. Antecedentes	67
4.3 Terpenos en síntesis asimétrica. Antecedentes	69
4.4 Resultados y discusión. Diseño y síntesis de los derivados de la (S)-prolina acoplados al α -(+)-pineno.	72
4.5 Resultados y discusión. Evaluación de derivados de la (S)-prolina acoplados al α -(+)-pineno como organocatalizadores en la reacción aldólica asimétrica.	83
4.6 Conclusiones.	92

5. Parte II. Síntesis de derivados de la (S)-prolina acoplados a la tiohidantoína y su aplicación en la reacción Michael asimétrica.

5.1 Reacción Michael organocatalizada. Antecedentes.	93
5.2 Resultados y discusión. Diseño y síntesis de derivados de la (S)-prolinamina acoplados al grupo tiohidantoína.	95
5.3 Resultados y discusión. Evaluación de los derivados de la (S)-prolinamina acoplados al grupo tiohidantoína como organocatalizadores en la reacción de adición de Michael libre de disolvente.	104
5.4 Conclusiones.	112

6. Parte III. Síntesis de derivados hidrazinilo a partir de α -aminoácidos y su aplicación en la reacción aldólica asimétrica.

6.1 Péptidos pequeños como organocatalizadores en la reacción aldólica asimétrica. Antecedentes	113
6.2 Modificaciones estructurales a péptidos. Antecedentes	115
6.3 Resultados y discusión. Diseño y síntesis de pseudopéptidos hidrazinilo.	121
6.4 Resultados y discusión. Evaluación del pseudopéptido hidrazinilo derivado de la (S)-prolina y (S)-fenilalanina en la reacción aldólica asimétrica.	127
6.5 Conclusiones.	132

7. Conclusiones generales.	133
8. Parte experimental.	136
9. Bibliografía.	174
10. Anexo.	188

RESUMEN.

El presente trabajo de tesis describe el diseño y la síntesis de compuestos derivados de productos naturales como el (+)- α -pineno y diversos α -aminoácidos así como su evaluación como organocatalizadores en las reacciones asimétricas aldólica y Michael.

En la primera parte, se reporta la síntesis de siete derivados de la (*S*)-prolina acoplados al (+)- α -pineno. La ruta comienza con la adición estereoselectiva de clorosulfonil isocianato al núcleo del terpeno, para obtener un β -aminoácido no natural con cadena cíclica altamente restringida, en este sentido se obtuvieron tanto el β -aminoácido *N*-Boc protegido, como su respectivo aminoéster métilico. A partir del β -aminoácido *N*-Boc protegido, se llevaron a cabo diferentes reacciones de acoplamiento en el ácido carboxílico, mediante el método del anhídrido mixto, incorporando de esta manera, cadenas que incluyen grupos ácidos, básicos, aromáticos y voluminosos, que son de importancia en organocatálisis asimétrica. Por otro lado, la remoción del grupo Boc, el acoplamiento del grupo amino con el cloruro de ácido de la (*S*)-prolina *N*-Cbz, y la posterior hidrogenación catalítica condujo a la obtención con buenos rendimientos de diferentes derivados altamente funcionalizados. El anillo de pirrolidina es crucial para la activación de compuestos carbonílicos mediante la formación de sus respectivas enaminas. A partir del aminoéster métilico derivado del (+)- α -pineno, se obtuvo un α,β -dipéptido a partir de su acoplamiento con el cloruro de ácido de la (*S*)-prolina *N*-Cbz. Una vez sintetizados los diversos derivados planeados, se llevó a cabo su evaluación como organocatalizadores en la reacción asimétrica aldólica. De manera general, los organocatalizadores bifuncionales presentaron buenos rendimientos pero pobre estereoselectividad en la reacción entre *p*-nitrobenzaldehído y ciclohexanona en condiciones sin disolvente. En contraste, los compuestos con cadenas aromáticas presentaron los mejores resultados en términos de rendimiento y selectividad. Las condiciones óptimas fueron sin disolvente y a baja temperatura, logrando una mejora

sustancial de los parámetros evaluados (Rend: 88%, rd: 85:15 (en favor del isómero *anti*, ee: 80% (en favor del enantiómero (2*S*,1'*R*)).

En la segunda parte del trabajo, se llevó a cabo una síntesis alternativa a la reportada en la literatura, de los derivados de (*S*)-prolina acoplados a un fragmento de tiohidantoína. La (*S*)-prolinamina *N*-Boc protegida, sintetizada en este trabajo, se hizo reaccionar en condiciones suaves, con los respectivos isotiocianatos derivados de diversos α -aminoácidos, para obtener las tiohidantoínas reportadas, con buenos rendimientos. La formación del heterociclo se lleva a cabo por el ataque nucleofílico del nitrógeno del intermediario tiourea al ester métilico. La posterior remoción del grupo protector condujo a los derivados que contienen el fragmento de pirrolidina, capaz de promover la formación de enaminas, y el fragmento de tiohidantoína cuyo protón ácido pudiera activar a electrófilos. De esta manera, se evaluaron los compuestos sintetizados como organocatalizadores en la reacción de Michael. Los mejores resultados fueron reportados con el derivado obtenido a partir del α -aminoácido (*S*)-valina en condiciones libres de disolvente a -5.5 °C, en la reacción entre la ciclohexanona y el trans- β -nitroestireno (Rend: 99%, rd: 95:5 (en favor del isómero *syn*), ee: 92 (en favor del enantiómero 2*S*,3*R*)). En general, se obtienen buenos resultados en términos de rendimiento y selectividad con diferentes cetonas y nitroestirenos como sustratos.

Por último, se reporta la síntesis de un pseudopéptido de tipo hidrazinilo, a partir de α -aminoácidos. Para ello, se llevó a cabo la síntesis de la *N*-metil hidrazida derivada de la (*S*)-fenilalanina y su posterior acoplamiento a la (*S*)-prolina mediante el reactivo T3P[®], con buen rendimiento. La posterior remoción del grupo Cbz, condujo al pseudopéptido hidrazinilo correspondiente. El incremento de la acidez en el protón del grupo hidrazinilo adyacente a la prolina, promueve la formación de enlaces de hidrogeno de manera más eficaz que el grupo amida, permitiendo así una activación más eficiente de los sustratos en la reacción aldólica. El compuesto se evaluó como organocatalizador en la reacción aldólica asimétrica, proporcionando

buenos rendimientos, alta diastereoselectividad y excelente enantioselectividad en condiciones libres de disolvente.

ABSTRACT.

This thesis describes the design and synthesis of compounds derived from natural products such as (+)- α -pinene and various α -amino acids and the evaluation of their potential as organocatalysts in asymmetric aldol and Michael reactions.

In the first part, the synthesis of seven (*S*)-proline derivatives coupled to the (+)- α -pinene core is reported. The route begins with the stereoselective addition of chlorosulfonyl isocyanate to the core of terpene to obtain an unnatural cyclic β -amino acid highly constrained. In this sense, we obtained both the *N*-Boc-protected β -amino acid, as its corresponding methyl amino ester. From the *N*-Boc-protected β -amino acid, we performed different coupling reactions at the carboxylic acid, by the mixed anhydride method, thereby incorporating chains including acidic, basic, aromatic and bulky groups, which are of importance in asymmetric organocatalysis. Furthermore, removal of the Boc group, coupling the amino group with the acid chloride of *N*-Cbz-protected (*S*)-proline and the subsequent catalytic hydrogenation, led different highly functionalized derivatives in good yields. The pyrrolidine ring is crucial for activation of carbonyl compounds by forming their respective enamines. The reaction coupling between the methyl amino ester derived from (+)- α -pinene and the acid chloride of *N*-Cbz-protected (*S*)-proline afforded the α,β -dipeptide. Once raised synthesized various derivatives, it was performed their evaluation as organocatalysts in the asymmetric aldol reaction. In general, bifunctional organocatalysts had good yields but poor estereoselectivity in the reaction between *p*-nitrobenzaldehyde and cyclohexanone in solvent free conditions. In contrast, compounds with aromatic chains showed the best results in terms of yield and selectivity. The optimum conditions were without solvent at low temperature, achieving a substantial improvement of the evaluated parameters (yield: 88%, rd: 85:15 (in favor of the *anti* isomer, ee 80 % (in favor of the (2*S*, 1'*R*)).

In the second part of the work, it was performed an alternative synthesis to that reported in the literature of the (*S*)-proline coupled to a fragment of thiohydantoin

derivatives. The N-Boc-protected (*S*)-prolinamine, synthesized in this work, was reacted under mild conditions with the respective isothiocyanates derived from various α -amino acids, giving the thiohydantoin derivatives reported in good yields. Heterocycle formation takes place by nucleophilic attack of the nitrogen of the thiourea intermediate to the methyl ester. The subsequent removal of the protecting group led to derivatives containing the pyrrolidine fragment capable of promoting the formation of enamines; the acid proton of the thiohydantoin moiety could activate electrophiles. Thus, the compounds synthesized were tested as organocatalysts in the Michael reaction. The best results were reported with the derivative obtained from the α -amino acid (*S*)-valine under solvent free conditions at $-5.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, in the reaction between cyclohexanone and trans- β -nitrostyrene (yield: 99 %, dr: 95:5 (in favor of *syn* isomer), ee: 92 (for the enantiomer 2*S*,3*R*)). In general, good results in terms of yield and selectivity were achieved with different ketones and nitrostyrenes as substrates.

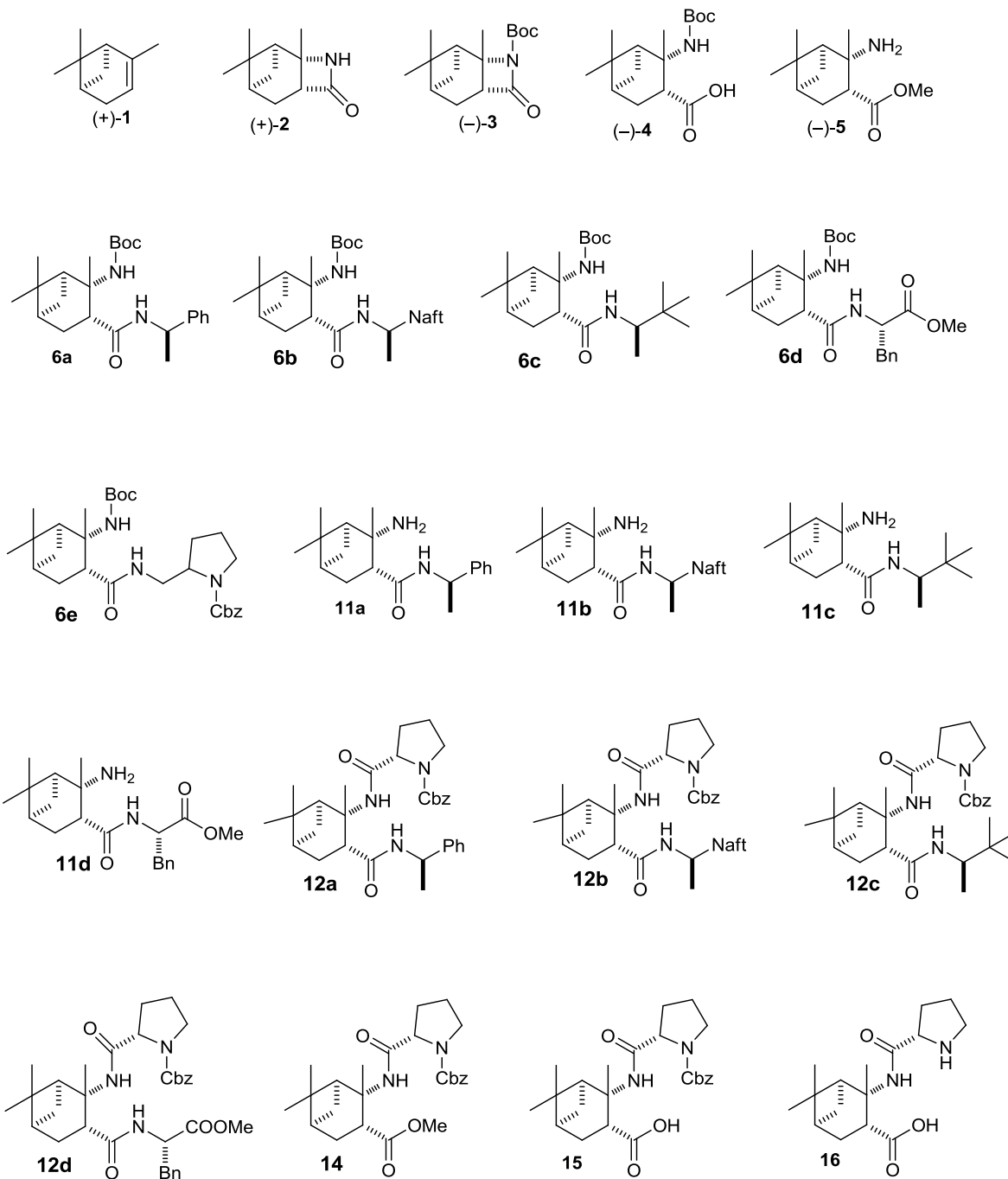
Finally, the synthesis of a pseudopeptide of hidrazinlo type from α -amino acids is reported. For this purpose, we carried out the synthesis of the *N*-methylhydrazide derived from (*S*)-phenylalanine and its subsequent coupling to *N*-Cbz-protected (*S*)-proline by T3P[®] as coupling reagent, in good yield. The subsequent removal of the Cbz group, led to the corresponding peptide hydrazinyl. The increase of the acidity in the proton of hydrazinyl group adjacent to the proline compared with the amide group, promotes the formation of hydrogen bonds more effectively, thus allowing for more efficient activation of the substrates in the aldol reaction. The compound was evaluated as organocatalyst in asymmetric aldol reaction, providing good yields, high diastereoselectivity and excellent enantioselectivity under solvent free conditions.

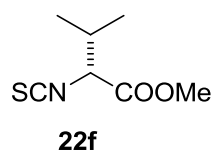
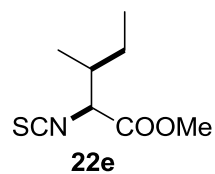
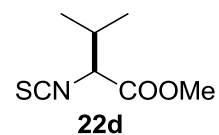
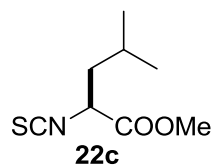
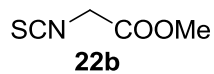
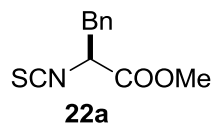
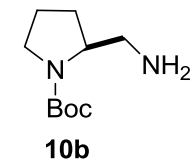
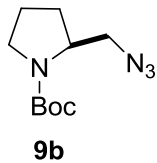
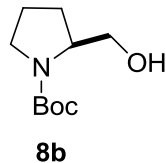
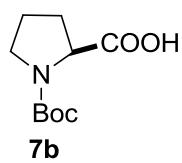
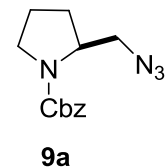
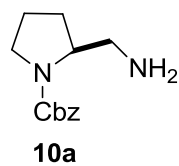
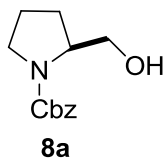
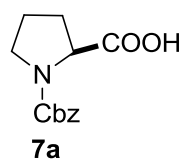
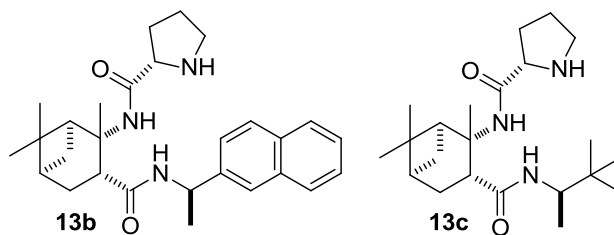
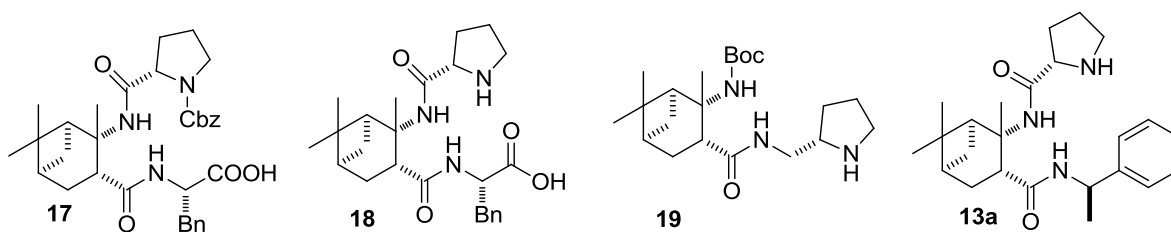
Abreviaturas y acrónimos.

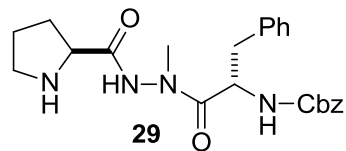
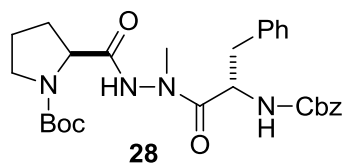
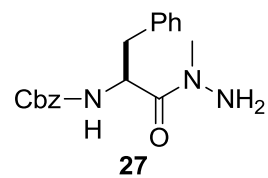
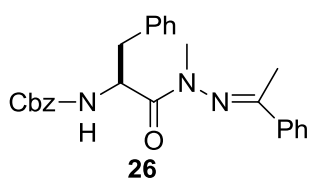
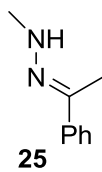
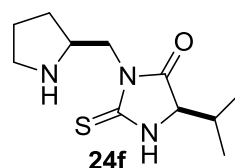
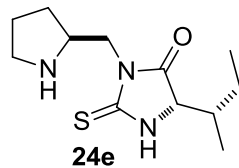
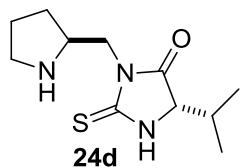
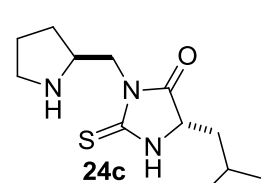
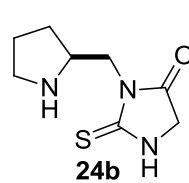
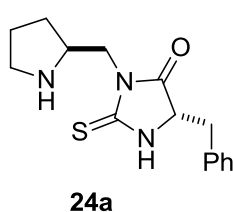
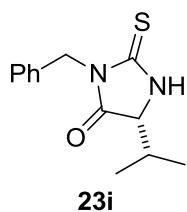
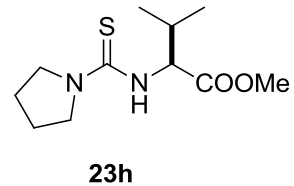
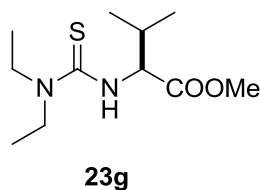
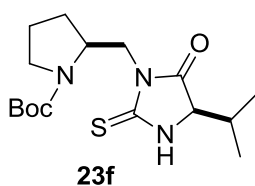
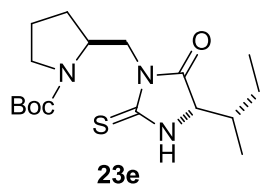
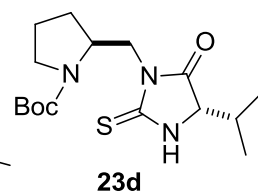
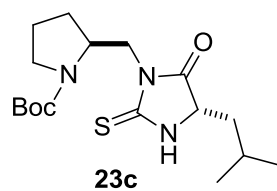
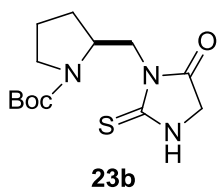
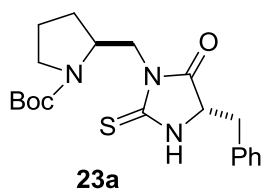
ACHC	Ácido <i>trans</i> -2-aminociclohexano carboxílico.
APC	Ácido <i>trans</i> -3-amino-pirrolidin-4-carboxílico.
ARN m	ácido ribonucleico mensajero.
ARN t	ácido ribonucleico de transferencia.
BF ₃ OEt ₂ :	Trifluoroeterato de boro.
Boc	tert-Butoxicarbonil.
(Boc) ₂ O	Dicarbonato de diterbutilo.
Bn	Bencilo.
Bz	Benzoilo.
Cat*	Catalizador quiral.
Cbz	Benciloxicarbonil.
CC	Cromatografía en columna.
CDCl ₃	Cloroformo deuterado.
CCF	Cromatografía en placa fina.
CIC	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N'</i> -isopropilcarbodiimida.
CSI	Cloro sulfonil isocianato.
DCC	Diciclohexilcarbodiimida.
DCU	Diciclohexilurea.
δ	Desplazamiento químico en ppm.
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato.
DIC	Diisopropilcarbodiimida.
DIEA	Diisopropiletilamina.
DIOZ	Auxiliar quiral 3-(1-metiletil)-5,5-difeniloxazolidín-2-ona
DMAPP	Dimetil alil pirofosfato.
DMF	Dimetil formamida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetil sulfóxido deuterado.
DMSO-NMM-PEG400	Mezcla de DMSO, N-MM y surfactante a base de polietilenglicol.
D ₂ O	Agua deuterada.

EDC	<i>N</i> -etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.
Equiv.	Equivalentes
FT	Transformada de Fourier.
HOBt	1-hidroxibenzotriazol.
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOSu	<i>N</i> -hidroxisuccinimida
HOMO	Orbital molecular ocupado de más alta energía.
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión.
<i>i</i> BBCl	Cloroformiato de isobutilo.
IPA	Isopropanol
IPP	Isopentenil fosfato.
IR	Espectroscopia de Infrarrojo.
LUMO	Orbital molecular desocupado de más baja energía.
MS-TOF	Espectrometría de masas por tiempo de vuelo.
<i>N</i> -MM	<i>N</i> -Metil morfolina.
p53	Proteína p53
p.f.	Punto de fusión.
PhCOOH	Ácido benzoico.
PPh ₃	Trifenilfosfina.
R _f	Factor de retención.
rd	Relación diastereomérica.
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón.
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13.
RO, [α] _D ²⁴	Rotaciones específicas, rotación específica a 24 °C lámpara de sodio.
T3P [®]	Anhídrido del ácido propanofosfónico
t.a.	Temperatura ambiente.
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano.
TMS	Trimetilsilano.
TMSCl	Cloruro de trimetilsilano.

Índice de compuestos.







1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Propiedades de los enantiómeros.

La química es una disciplina en la que la descripción de la estructura molecular es fundamental, por lo que la quiralidad, una propiedad geométrica presente tanto en objetos macroscópicos como moleculares, tiene gran relevancia. De manera general, los aspectos que definen a la estructura molecular son: la constitución, la conectividad, la conformación y la configuración.¹

En particular, la configuración y la conformación de una molécula se refieren al arreglo espacial de sus átomos, y da origen a la estereoisomería. A mediados del siglo XIX, ya se conocían ejemplos de sustancias con diferentes propiedades a pesar de tener la misma constitución y conectividad. Por ejemplo, el ácido tartárico y el ácido racémico que se formaban en el sedimento del vino. Louis Pasteur estaba al tanto de su existencia y en 1848 separó, de manera mecánica, los cristales de la sal de amonio del ácido racémico y concluyó que en realidad era una mezcla en partes iguales de los ácidos tartáricos dextro- y levorotatorios (es decir con actividad óptica opuesta) y los asoció como objetos y su imagen especular. En 1874, Le Bel y Van't Hoff propusieron, de manera independiente, que las moléculas presentan asimetría debido a la disposición tetraédrica de 4 sustituyentes diferentes en el átomo de carbono (para entonces la tetravalencia del carbono había sido establecida por Kekulé en 1858).² En la figura 1 se puede observar la estructura del aminoácido alanina, donde los 4 sustituyentes del carbono se pueden disponer en dos arreglos espaciales diferentes que se relacionan entre sí como un objeto y su imagen especular no superponible. El carbono tetraédrico con diferentes ligantes es un foco de asimetría o centro quiral (aunque no es la única causa ni condición necesaria de disimetría molecular). Al par de moléculas con estas características se le conoce como enantiómeros.

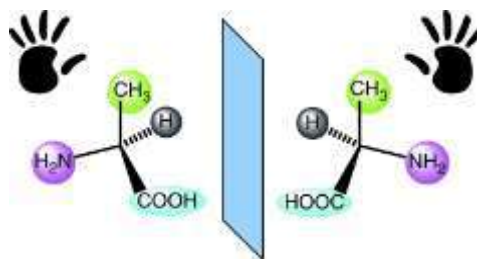


Figura 1. Enantiómeros.

Los compuestos enantioméricos presentan propiedades físicas y químicas idénticas, excepto en ambientes quirales. En los organismos vivos, las moléculas quirales están generalmente presentes como un solo enantiómero, una propiedad conocida como homoquiralidad y que es crítica para el reconocimiento molecular e incluso muy probablemente lo fue para el origen de la vida.³ Efectivamente, los receptores biológicos están constituidos por bloques de construcción quirales que son capaces de diferenciar compuestos enantioméricos como consecuencia de una discriminación diastereoisomérica. Debido a esto, los enantiómeros pueden tener diversas respuestas biológicas: 1) la actividad biológica puede residir en uno de los enantiómeros (el otro no muestra efecto), 2) los dos enantiómeros tienen el mismo efecto, 3) la actividad es cualitativamente idéntica pero cuantitativamente distinta, y 4) la actividad de ambos enantiómeros es cualitativamente diferente.^{1,4} En la Figura 2, se muestran pares de enantiómeros con diferentes propiedades biológicas.

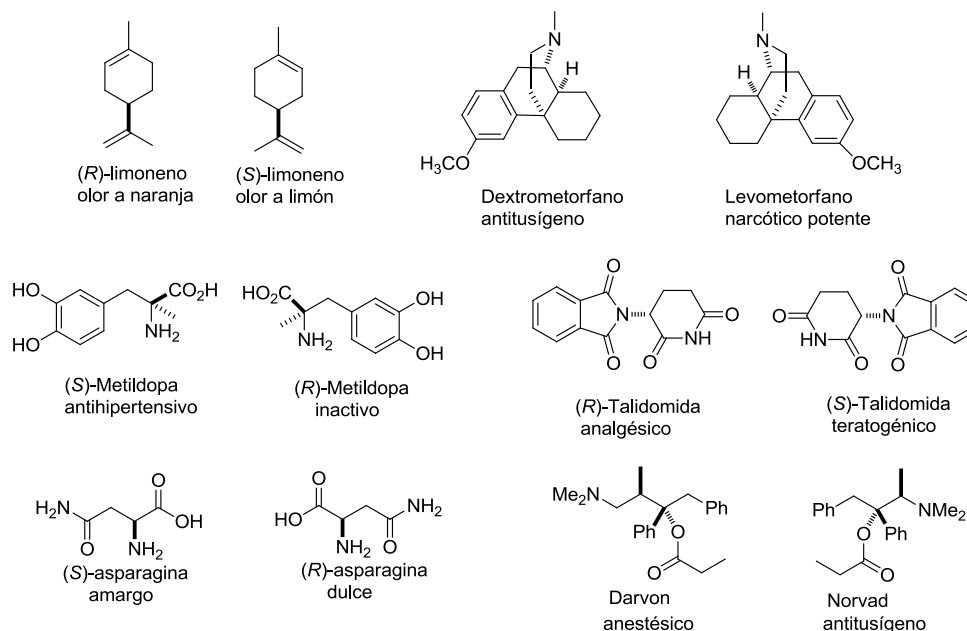


Figura 2. Pares de enantiómeros con diferentes propiedades biológicas.

Lo anterior se explica de la siguiente manera: los receptores biológicos poseen características estructurales que actúan de forma complementaria con uno de los enantiómeros generando una respuesta biológica de la misma manera en la que una llave debe complementarse con la cerradura para provocar su efecto. Otra forma de esquematizar este reconocimiento es a través del modelo de 3 puntos: cuando el receptor presenta dos centros de reconocimiento no puede distinguir los enantiómeros, en cambio, cuando el receptor tiene 3 o más centros de unión, sí existe diferenciación (Figura 3).⁵ Las interacciones entre receptor y sustrato pueden ser puentes de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, Van der Waals y fuerzas de polarización.

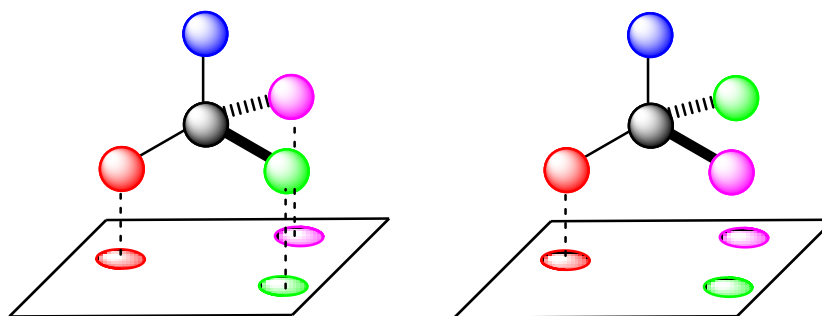


FIGURA 3. Modelo de 3 puntos.

1.2 Importancia de la síntesis asimétrica

La amplia utilidad de moléculas sintéticas quirales en la industria farmacéutica y alimenticia ha hecho de la producción enantioselectiva de compuestos, una prominente área de investigación. Un ejemplo de dicha relevancia, es el caso de la talidomida y su introducción al mercado en 1957 como fármaco en forma de mezcla racémica (Figura 2). La talidomida fue administrada como agente sedante y calmante de náuseas a mujeres en las primeras etapas del embarazo. Poco tiempo después fue descubierto que el enantiómero (*S*) es un potente agente teratogénico, provocando que miles de niños nacieran con deformaciones congénitas.⁶ Es pues de vital importancia desarrollar metodologías eficientes para la obtención de compuestos enantioméricamente puros. Para el caso de fármacos o pesticidas, ambos

enantiómeros deben estar disponibles para pruebas farmacológicas antes de comercializarse.

La obtención de compuestos ópticamente activos se puede clasificar en tres grupos principales:

Resolución, que consiste en la separación de enantiómeros mediante la formación de derivados diastereoisoméricos utilizando un reactivo enantiopuro. La resolución cinética se basa en la diferencia de velocidades con las que un enantiómero de una mezcla racémica, puede reaccionar frente a un reactivo quiral; esta técnica también puede ser realizada con enzimas.

Uso del acervo quiral, que se refiere al uso de compuestos quirales de origen natural, que mediante transformaciones posteriores pueden dar lugar a compuestos enantiopuros.

Síntesis asimétrica; en la que precursores proquirales se convierten en productos quirales. Puede ser de tipo bioquímico (mediante enzimas) o químico, haciendo uso de auxiliares, reactivos o catalizadores quirales. La síntesis asimétrica se define de acuerdo a Morrison y Mosher⁷ como “Una reacción en la que un segmento aquiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo, en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en cantidades distintas”.

La primera síntesis asimétrica fue realizada por Fischer en 1890, al tratar *L*-arabinosa con ácido cianhídrico y llevar a cabo la formación de una mezcla 2:1 de las dos posibles cianohidrinas. En 1894 el mismo Fischer, hizo la observación de que las reacciones sobre sistemas asimétricos, proceden de manera asimétrica.⁸

Para que una síntesis asimétrica sea eficiente, se deben analizar los estados de transición que conducen al producto deseado. En la Figura 4 se puede observar el

perfil energético para la reacción del ataque nucleofílico a una cetona. Los estados de transición son enantioméricos y por lo tanto energéticamente iguales, dando como resultado que ambos productos (*R* y *S*) tengan que vencer la misma energía de activación, lo que conduce a una mezcla racémica.¹

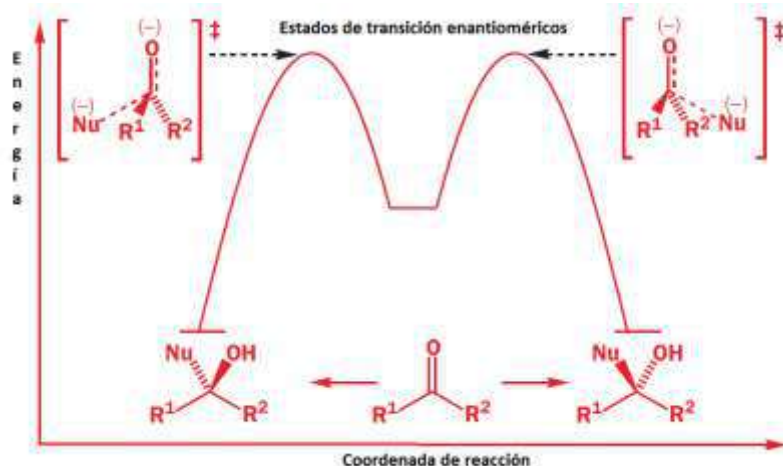


FIGURA 4. Perfil energético para la reacción simétrica del ataque nucleofílico a una cetona.

Por otro lado, cuando en el estado de transición se incorpora un fragmento quiral, como por ejemplo un catalizador C^* , los estados son diastereoméricos y de diferente energía, lo que conduce a favorecer la formación del enantiómero con menor energía de activación (Figura 5). La selectividad que se observa en reacciones que se apegan a este tipo de perfil energético, dependerá de la diferencia en las energías de activación, $\Delta\Delta G^\ddagger$, ya que operan bajo control cinético.

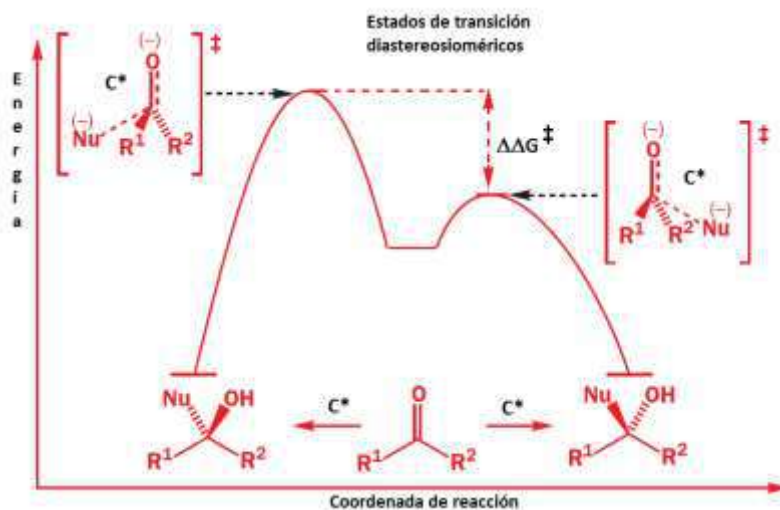


FIGURA 5. Perfil energético para la reacción asimétrica del ataque nucleofílico a una cetona.

Otra razón de la importancia de la síntesis asimétrica se da en términos de rendimiento, es decir una síntesis que proporcione racematos es inherentemente insatisfactoria, ya que su rendimiento químico máximo será menor o igual al 50%, esto para el caso de una molécula con un centro quiral, por ejemplo considere una molécula con 64 carbonos asimétricos y 7 enlaces dobles de configuración determinada. Una síntesis no estereoselectiva proporcionará una molécula con la estereoquímica correcta por cada mol de sustancia (una de cada 10^{23} moléculas). Existen varias condiciones para que una síntesis asimétrica sea de utilidad:¹

- 1) Deber ser muy selectiva ($\geq 85\%$).
- 2) La parte de la molécula que contiene el nuevo centro quiral, se debe separar limpiamente del resto.
- 3) El agente quiral auxiliar se debe recuperar en un buen rendimiento y sin racemizarse.
- 4) El reactivo quiral auxiliar debe ser fácilmente accesible en alto exceso enantiomérico.
- 5) La reacción se debe realizar con buen rendimiento químico.
- 6) Es importante el balance agente auxiliar quiral a producto con nuevo centro de quiralidad. Por esta razón el mejor agente auxiliar quiral es un buen catalizador.

2. ANTECEDENTES GENERALES.

En esta parte, se presenta una revisión bibliográfica de los conceptos sobre los cuales versa la presente tesis, así como algunos trabajos previos que dieron línea al planteamiento de los objetivos. En general los tópicos manejados fueron: a) el uso del acervo de quiralidad para la síntesis de los diversos compuestos reportados; b) la síntesis de un β -aminoácido no natural como plantilla para el diseño de organocatalizadores y c) la aplicación de los compuestos sintetizados en organocatálisis.

2.1 Acervo de quiralidad.

El acervo de quiralidad se refiere al uso en síntesis orgánica de productos naturales accesibles y de bajo costo que contengan centros asimétricos definidos. Estos sustratos pueden ser convertidos en diferentes derivados enantioméricamente puros, mediante métodos sintéticos con retención o inversión de la configuración o mediante transferencia de la quiralidad.^{1,9}

Los requerimientos generales para que un compuesto sea utilizado como acervo quiral son: que contenga un alto grado de pureza enantiomérica, que sea de bajo costo y que posea diversos grupos funcionales que permitan su transformación en una amplia gama de derivados.¹⁰

En la Figura 6 se muestran diversos compuestos naturales que forman parte del acervo de quiralidad y que han sido utilizados para la obtención de diferentes derivados quirales. Entre ellos destacan los carbohidratos, aminoácidos, terpenos y alcaloides.^{9,10}

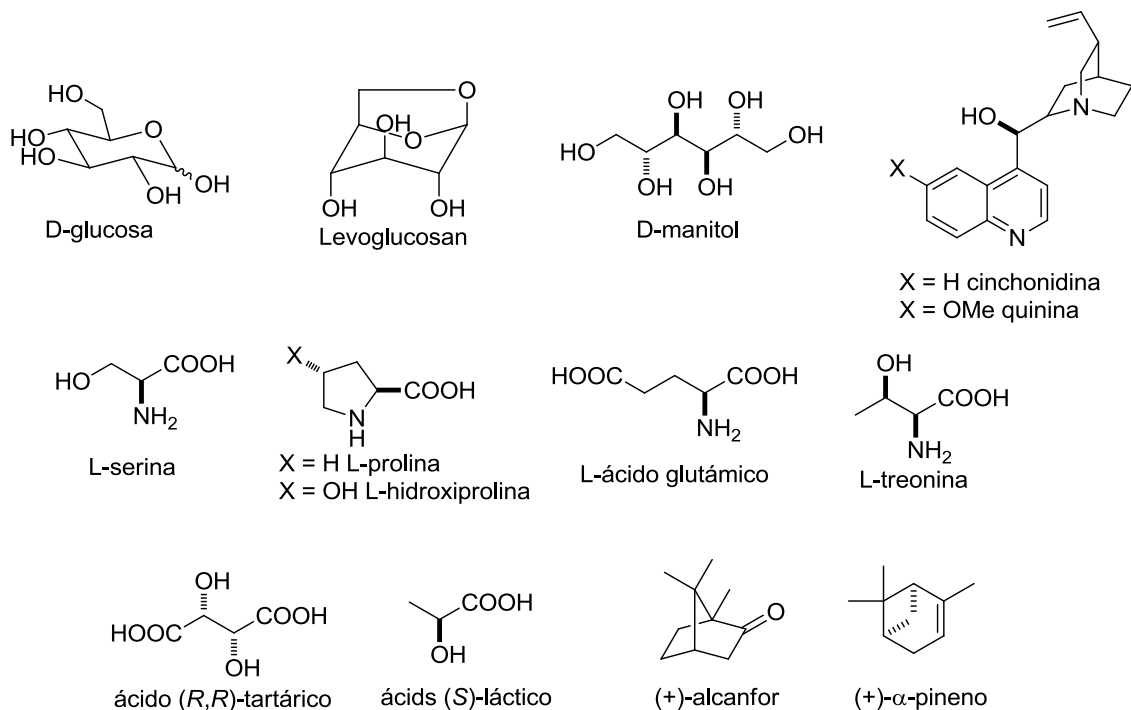
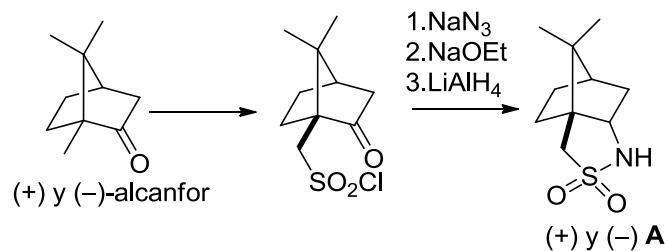


Figura 6. Compuestos naturales que forman parte del acervo de quiralidad.

Un ejemplo del uso del acervo de quiralidad es la síntesis de las sultamas (+) y (-) **A**, mostrada en el esquema 1, a partir del alcanfor (ambos enantiómeros). La síntesis es escalable a kilogramos y los derivados (+) y (-) **A** son usados como auxiliares quirales en reacciones de cicloadición o adición conjugada de dienos y enolatos respectivamente, con alto rendimiento y enantioselectividad. Por ejemplo, Oppolzer encontró que las reacciones de adición conjugada de reactivos de Grignard u organocupratos proceden con alto grado de estereoinducción. Para explicar el alto grado de diastereoselectividad, se ha propuesto que la reacción ocurre a través de la formación de un estado de transición de un complejo bimetálico (Esquema 2).¹¹



Esquema 1. Síntesis de sultamas (+) y (-)-**A** a partir de alcanfor.

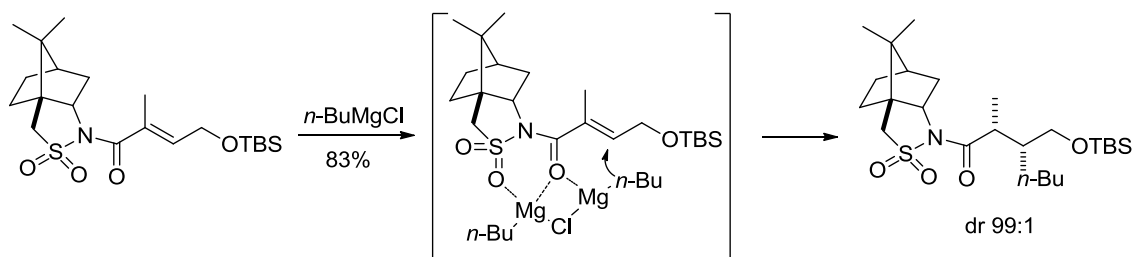
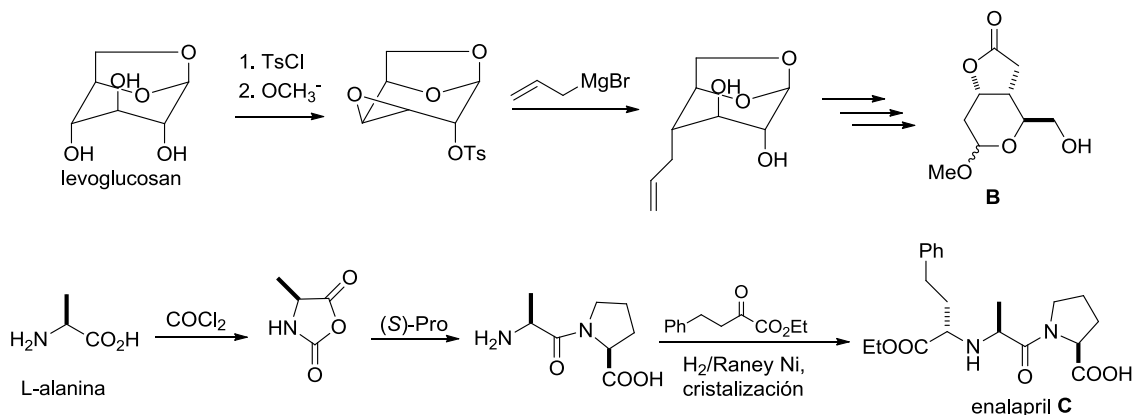


Figura 8. Adición conjugada de reactivos de Grignard mediante Sultamas como auxiliares quirales

Otro ejemplo del uso del acervo de quiralidad es la síntesis del compuesto **B**, un intermediario clave en la síntesis del tromboxano B_2 , a partir del levoglucosan. Los pasos claves de la síntesis son la formación y apertura selectiva del epóxido intermediario.¹² Por otro lado, se muestra la síntesis del enalapril **C**, un fármaco utilizado en el tratamiento de la hipertensión e insuficiencia cardiaca, a partir de L-alanina (Esquema 3).



Esquema 3. Aplicaciones del acervo de quiralidad en compuestos con actividad biológica.

El uso del acervo de quiralidad, se mantiene hoy en día, como una estrategia conveniente y efectiva para la preparación de derivados quirales enantioméricamente puros que pueden ser utilizados en síntesis asimétrica como bloques de construcción, ligantes, auxiliares y catalizadores. Por otro lado, entre los años 1990 y 2004 al menos 41 nuevos fármacos derivados de productos naturales fueron introducidos al

mercado y de hecho la mayor parte del mercado farmacéutico está formado por este tipo de compuestos (Tabla 1).¹³

Tabla 1. Compuestos derivados de productos naturales introducidos al mercado.

Nombre genérico	Año de introducción	Uso	Tipo de compuesto	Número de Centros quirales	Origen
Ertapenem	2002	Antibacterial	Carbapenema	6	Hongo
Telitromicina	2001	Antibacterial	Eritromicina	13	Bacterial
Caspofungina	2001	Antimicótico	Equinocandina	14	Hongo
Amrubicina	2002	Anticancer	Antraciclina	5	Bacterial
Pimecrolimus	2002	Inmunosupresor	Ascomicina	14	Bacterial
Daptomicina	2003	Antibacterial	Lipopéptido	13	Bacterial
Everolimus	2004	Inmunosupresor	Rapamicina	15	Bacterial
Mitomicina C	2002	Anticancer	Benzoquinona	4	Bacterial

2.2 β -Aminoácidos y β -péptidos.

2.2.1 Generalidades de los β -aminoácidos.

El desarrollo de procedimientos sintéticos para la obtención de β -aminoácidos ha emergido como un importante campo de estudio en los últimos años, como consecuencia de su actividad biológica y sus aplicaciones químicas.¹⁴ Los β -aminoácidos, aunque son menos abundantes que sus homólogos α , están presentes en diversos productos naturales y péptidos, y por sí solos pueden tener efectos biológicos interesantes, tal es el caso de la cispentacina y sus derivados, que han sido probados como potentes agentes antibacteriales.

Probablemente el β -aminoácido más abundante y de mayor importancia es la β -alanina, el cual se ha encontrado en animales, plantas, hongos y bacterias, y es un componente esencial del ácido pantoténico, de la coenzima A y de la carnosina en

tejidos musculares. Una de las razones de la abundancia de la β -alanina es su flexibilidad conformacional que lo hace un bloque de construcción adecuado para la formación de hélices, giros y estructuras lineales (Figura 7).

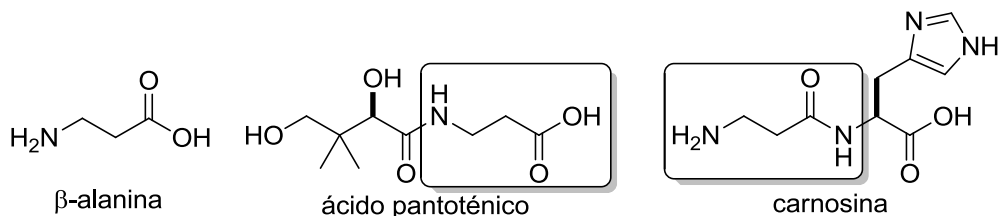


Figura 7. Compuestos naturales que contienen β -alanina.

De manera general, los β -aminoácidos se pueden clasificar como cíclicos o de cadena abierta. Los β -aminoácidos de cadena abierta se pueden subdividir dependiendo de la posición del sustituyente en el esqueleto del ácido 3-aminopropiónico. En particular, Seebach y colaboradores propusieron los términos β^2 -, para la sustitución en el carbono α ; β^3 -, para la sustitución en el carbono β ; y $\beta^{2,3}$, para el caso de doble sustitución (Figura 8).¹⁵

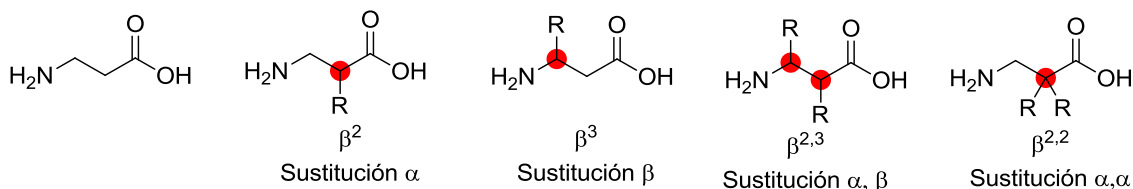


Figura 8. Clasificación de Seebach de los β -aminoácidos.

Por otro lado, los β -aminoácidos cíclicos pueden presentar el grupo amino y carboxílico como sustituyentes de un anillo carbocíclico o pueden incorporar el grupo amino dentro del anillo heterocíclico, como en el caso del *(R,R)*-*trans*-ACHC y del *(3S,4R)*-*trans*-APC, respectivamente (Figura 9).¹⁴

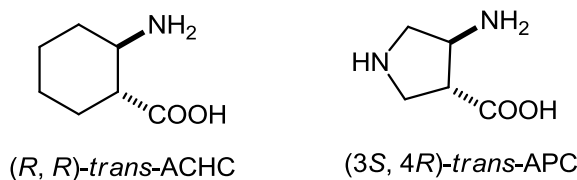


Figura 9. Ejemplos de β -aminoácidos cíclicos.

2.2.2 Estructura e importancia biológica de los β -péptidos.

En contraste con los α -amino ácidos proteogénicos que son componentes de las enzimas que controlan el metabolismo y muchas funciones en los organismos vivos y que por lo tanto son esenciales para la vida, varios β -aminoácidos se han encontrado como constituyentes de productos naturales como péptidos, ciclopéptidos, glicopéptidos, alcaloides y terpenoides. Por ejemplo, la biosíntesis de compuestos peptídicos que incorporan β -aminoácidos se lleva a cabo en complejos enzimáticos llamados péptido sintetasa no ribosomales, por organismos como bacterias y hongos. Los β -aminoácidos también pueden ser incorporados en metabolitos secundarios que sirven como herramientas para asegurar la supervivencia frente a otros organismos. Es además notable la presencia de β -amino ácidos en compuestos con potente actividad biológica y que son usados como modelos para el diseño de nuevos fármacos. En la Figura 10 se muestran dos ejemplos de productos naturales que contienen β -aminoácidos con actividad biológica.^{14,16}

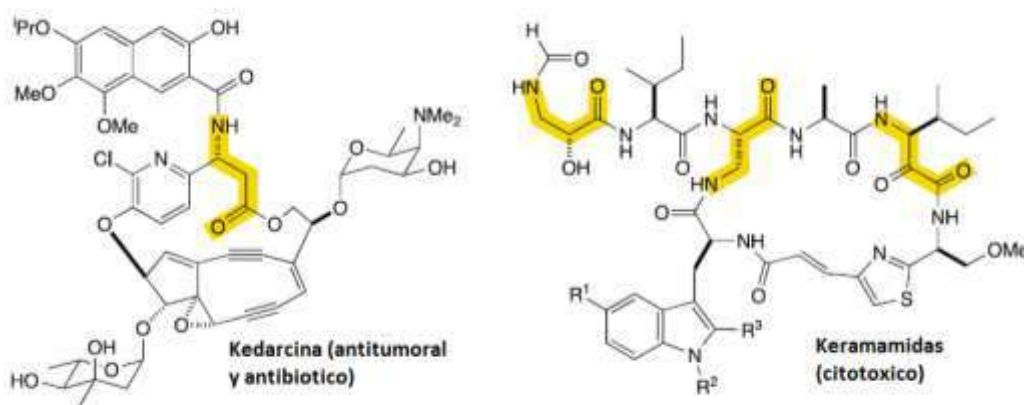


Figura 10. Productos naturales con actividad biológica que contienen β -aminoácidos.

Los β -péptidos son compuestos formados a partir de β -aminoácidos como bloques de construcción. A pesar de que los β -péptidos presentan una mayor cantidad de conformeros (mayor grado de libertad) en comparación con el “mundo α ”, los β -péptidos son propensos a formar estructuras secundarias estables como hélices, giros

β de enlace de hidrógeno de 10 átomos (análogos a los giros β_I y β_{II} de los α -péptidos) y láminas, incluso con cadenas tan cortas como cuatro residuos. Debido a la mayor variedad constitucional (β^3 , β^2 , $\beta^{2,3}$) y configuracional (*(R)*, *(S)*, *like*, *unlike*) de sus bloques, los β -péptidos tienen mayor diversidad de estructuras secundarias, lo cual ha significado un reto para su elucidación estructural, pero también representa una ventaja desde el punto de vista del campo de “peptidomiméticos” al incrementar el número de estructuras a imitar desde el punto de vista biológico.¹⁴⁻¹⁹

La estructura secundaria que adoptan los β -péptidos depende de la conformación de los β -aminoácidos que los constituyen, lo cual puede ser analizado en términos de los ángulos de torsión de la cadena: ω , ϕ , θ y ψ (Figura 11). Por ejemplo un β -aminoácido no sustituido es altamente flexible, sin embargo sustituyentes en las posiciones C^2 o C^3 , así como β -aminoácidos disustituídos en C_α y C_β con configuración relativa *like* favorecen una conformación *gauche* en el enlace C_α - C_β (ángulo $\theta = 60^\circ$) que promueve la formación de hélices y giros. En cambio, conformaciones tipo *trans* en el enlace C^2 - C^3 promueven estructuras extendidas, lo cual se logra con β -aminoácidos disustituídos, pero con configuración relativa *unlike*.^{16,17}

A pesar del mayor número de posibilidades conformacionales, se han podido predecir y diseñar estructuras secundarias peptídicas a partir de β -aminoácidos, dentro de las cuáles podemos destacar: hélice 14, hélice 10/12, hélice 12, láminas paralelas y anti paralelas, así como giros β mediante la formación de enlaces de hidrógeno de 10 átomos, entre otras.

La estructura secundaria hélice 14 ha sido de las más estudiadas y puede ser formada por β -péptidos cuyos residuos son únicamente β^2 o β^3 aminoácidos (Figura 12). Esta hélice es estabilizada por la formación de puentes de hidrógeno de 14 átomos entre el protón de una amida en el residuo i y el grupo carbonilo del siguiente residuo $i + 2$. A diferencia de la hélice α , la hélice 14 tiene un radio más amplio y

como era de esperarse el número de residuos por vuelta es menor. Los grupos carbonilo y NH se proyectan hacia el N- y C- terminales respectivamente, produciendo la formación de un dipolo neto. En la Tabla 2 se muestran algunas características estructurales de la hélice 14.¹⁷

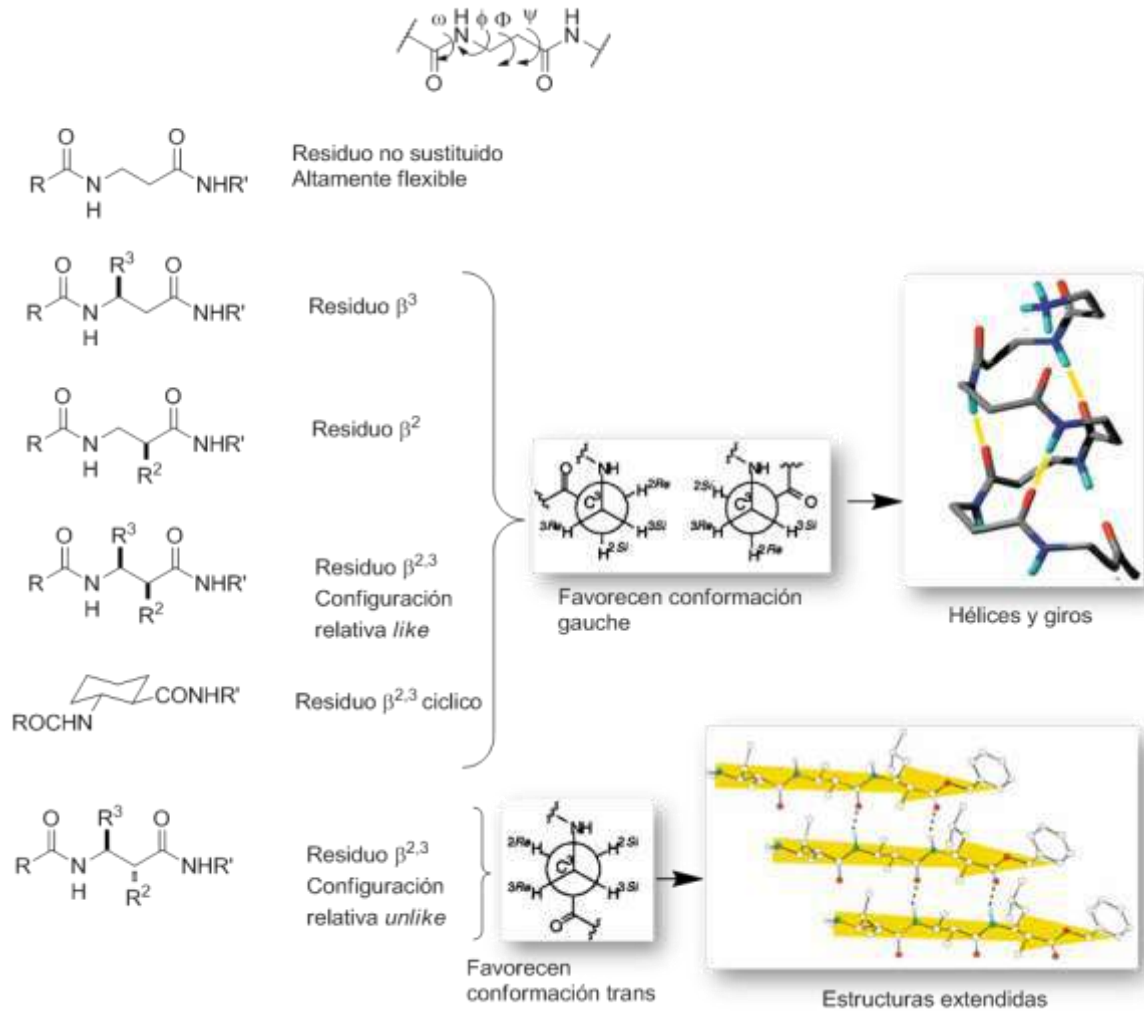


Figura 11. Posibilidades estructurales de β -aminoácidos y sus posibles estructuras secundarias como péptidos.

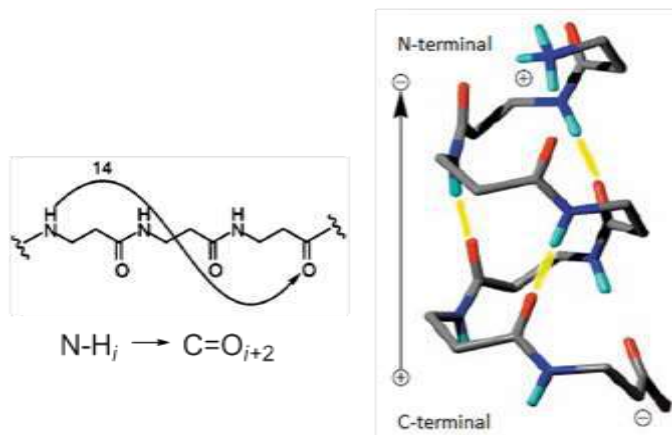
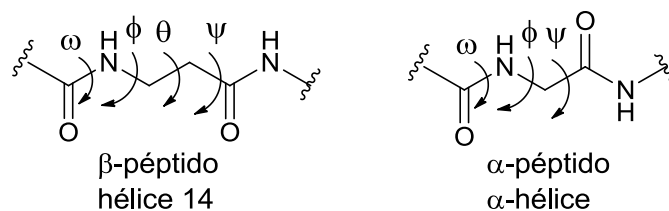


Figura 12. Hélice 14.

Tabla 2. Características estructurales de la hélice 14.



Característica	Hélice-14	α -hélice
ϕ (°)	-134.3	-57
θ (°)	60	----
Ψ (°)	-139.9	-47
ω (°)	180.0	180.0
Radio (Å)	2.7	2.2
Residuos/vuelta	3.0	3.6

Otra característica importante de los β -péptidos, desde el punto de vista biológico, es su estabilidad hacia enzimas proteolíticas en mamíferos, insectos, plantas e incluso microorganismos. Esto, junto con su capacidad de formar estructuras secundarias que pueden mimetizar superficies de proteínas e inhibir la interacción entre ellas, los hacen un campo muy atractivo en química medicinal.²⁰

Un elegante ejemplo del uso de β -péptidos como imitadores de estructuras secundarias fue hecho por Seebach y colaboradores. En este trabajo se reporta que los compuestos diméricos formados por β^2 y β^3 aminoácidos de la misma configuración se pliegan formando un giro β estabilizado por un enlace de hidrógeno de 10 átomos y que es superponible con el correspondiente giro formado por α -aminoácidos llamado giro β_1 ; de esta manera, se puede imitar la superficie para la interacción con receptores biológicos (Figura 13). De modo que, el grupo de Seebach sintetizó diversos β -di-, tri- y tetrapéptidos que forman un giro, orientando los grupos farmacóforos en la misma manera que el fármaco Sandostatina (un análogo peptídico de la hormona Somatostatina). El β -tetrapéptido **D** exhibe mayor estabilidad metabólica y una remarcable afinidad (100 veces mayor a la Sandostatina) por uno de los cinco receptores de la proteína G acoplada (hsst₄), cuya función es regular la hormona de crecimiento y que se encuentra relacionada con diversos tipos de cáncer (Figura 14).²¹

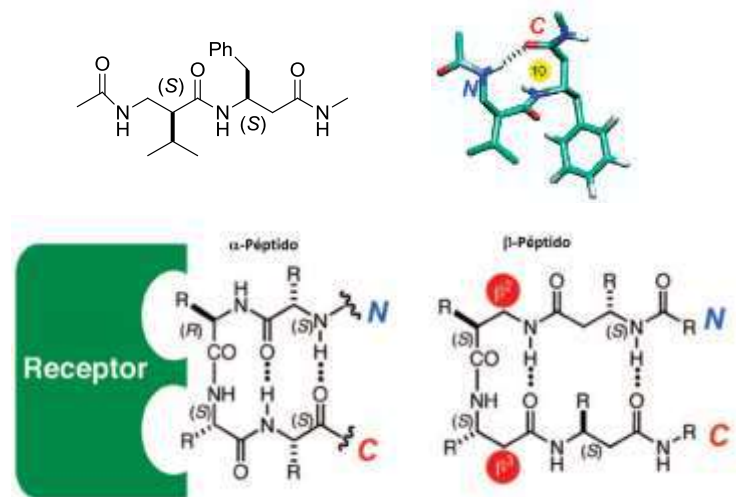


Figura 13. Giro estabilizado por un enlace de hidrógeno de 10 átomos, entre β^2 y β^3 aminoácidos.

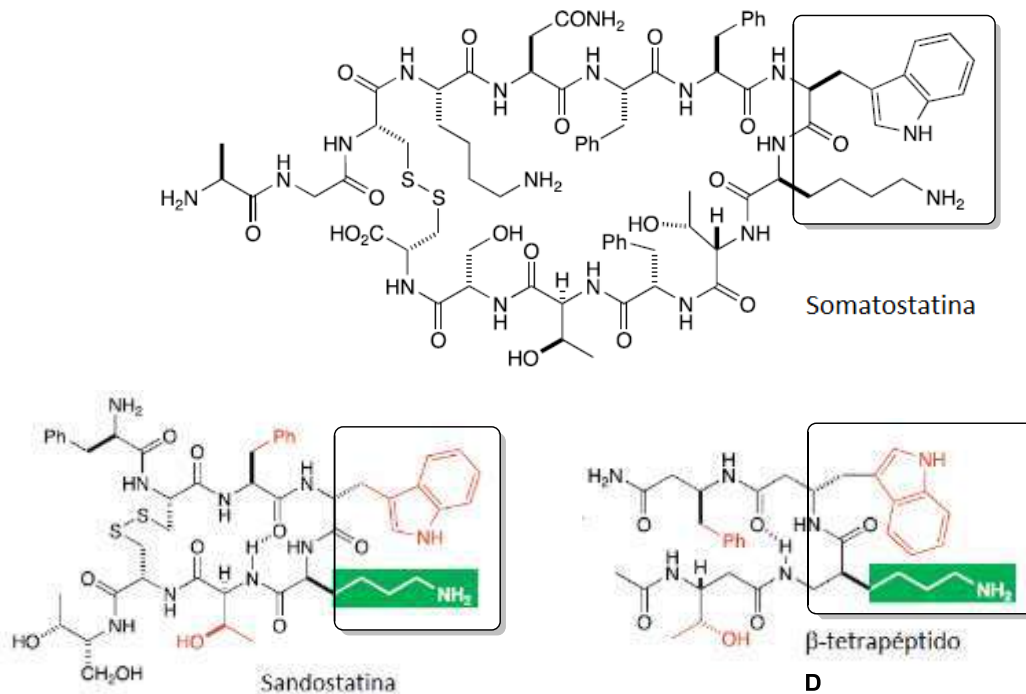


Figura 14. El β-tetrapéptido **D** utilizado como mimético de la Somatostatina.

Otro ejemplo es la inhibición de la interacción de las proteínas p53 y Hdm2, la cual tiene gran relevancia en enfermedades relacionadas con el cáncer. El reconocimiento de esta interacción se da por los residuos Phe19, Trp23 y Leu26 de una porción helicoidal de p53, por lo que se han diseñado β-péptidos para mimetizar dicha proyección. Ya que hay tres residuos por vuelta en una hélice 14, los aminoácidos β³-hPhe, β³-hTrp y β³-hLeu fueron incorporados en las posiciones 3, 6 y 9 del β-decapéptido **E** lo que logró inhibir esta interacción con una IC₅₀ de 94 μM (Figura 15).²²

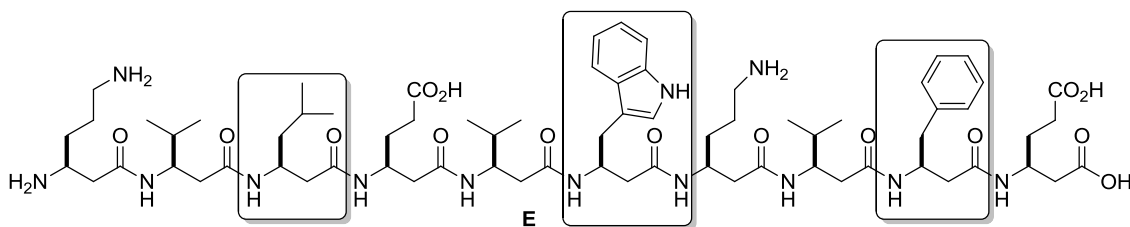


Figura 15. El β-decapéptido **E** inhibe la interacción p53-Hdm2

Por otro lado, los β -aminoácidos alicíclicos y heterocíclicos poseen actividad biológica importante, ya sea por sí solos o como parte esencial de fármacos. En particular se pueden encontrar antibacteriales, antifúngicos, antivirales y antitumorales.²³ Los β -aminoácidos cíclicos más conocidos por su actividad antibiótica son la cispentacina (aislada de *Bacillus cereus*), el icofungipeno (activo contra especies de *Candida*) y el compuesto BAY Y9373 (Figura 16).²⁴ Aunque los β -aminoácidos en general no muestran actividad antitumoral, a menudo son elementos de compuestos que poseen esta propiedad. Por ejemplo, derivados de β -aminoácidos heterocíclicos de 5 miembros como **F** han sido evaluados como inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF- α).^{25, 26}

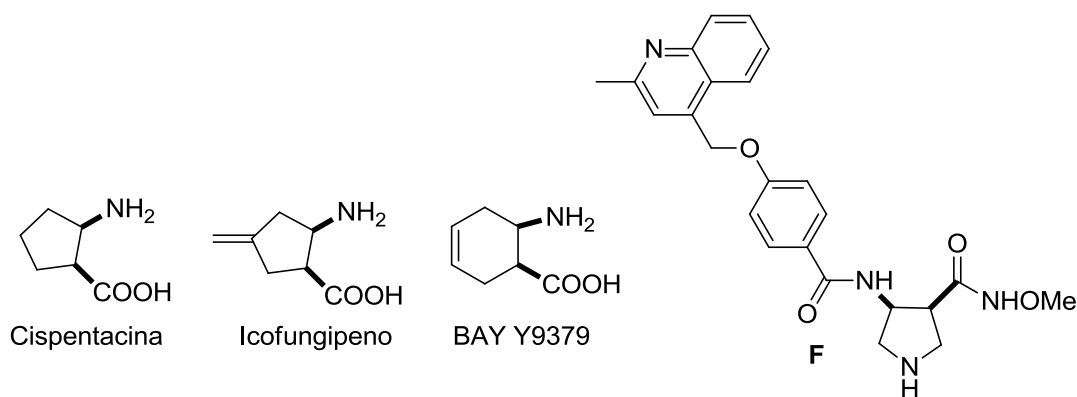


Figura 16. β -Aminoácidos alicíclicos y heterocíclicos con actividad biológica.

2.2.3 Importancia de los β -aminoácidos en síntesis orgánica.

Desde el punto de vista sintético, los β -amino ácidos son precursores de moléculas importantes, por ejemplo de β -lactamas cuya actividad antibiótica es conocida. Además de su importancia biológica, las β -lactamas son compuestos de interés debido a su reactividad química, ya que pueden usarse como sintones de moléculas orgánicas más complejas, como por ejemplo, α,β -diaminoácidos, dipéptidos y pirrolidinas, entre otros.²⁷

Los β -aminoácidos cíclicos también son importantes desde el punto de vista sintético ya que son excelentes plataformas para la síntesis de compuestos

heterocíclicos, productos naturales o análogos, auxiliares quirales, precursores de fármacos y bloques de construcción para la síntesis de péptidos con diversas estructuras secundarias (Figura 17).²⁸

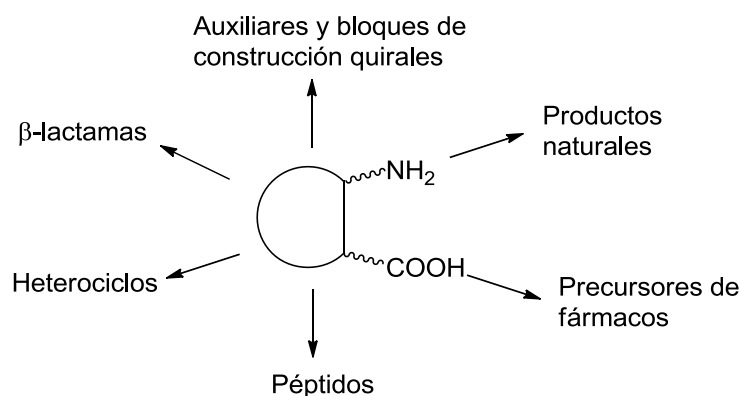


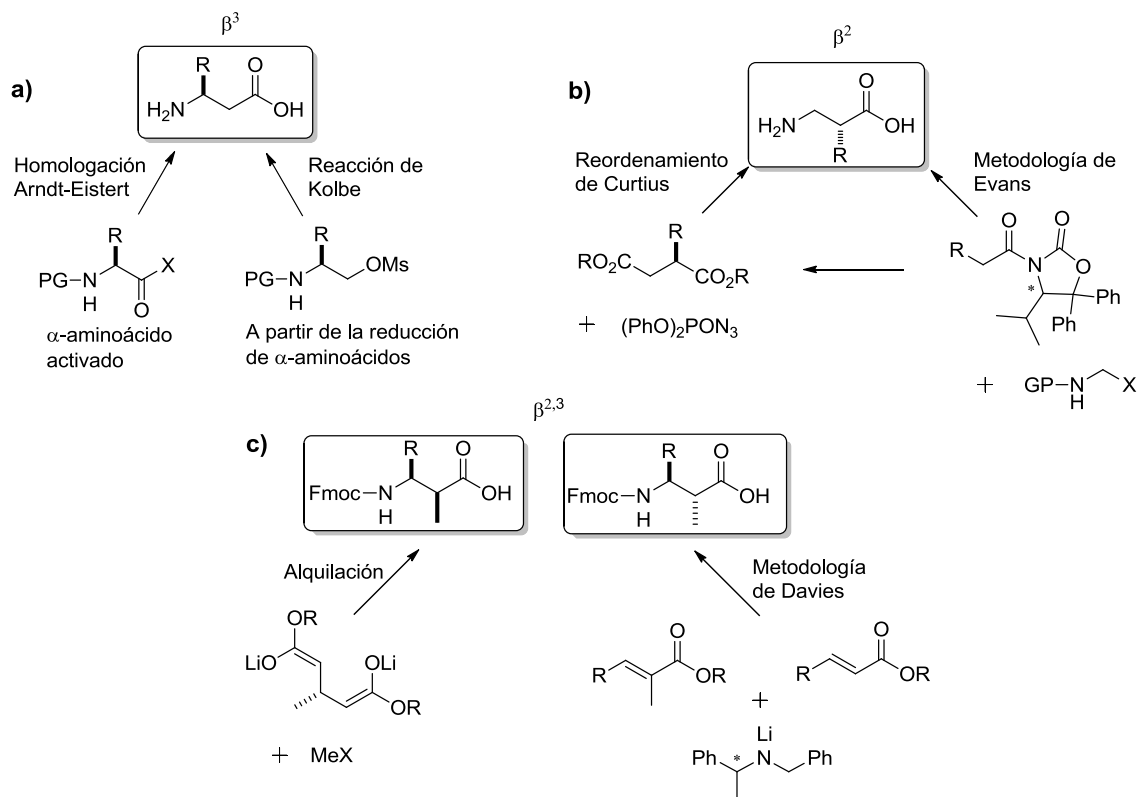
Figura 17. β-Aminoácidos cíclicos y su potencial en síntesis orgánica.

2.2.4 Síntesis asimétrica de β-aminoácidos.

Por todo lo anterior, podemos señalar que la síntesis enantioselectiva de diversas clases de β-aminoácidos es un área de investigación muy importante hoy en día. Actualmente, podemos encontrar revisiones muy completas de la síntesis asimétrica de estos compuestos, que incluyen prácticamente todas las metodologías existentes.^{14, 16, 18, 29}

De manera general, la ruta sintética más rápida para la preparación de β³-aminoácidos es la homologación de Arndt-Eistert a partir de α-aminoácidos (Esquema 4, a). Por esta metodología, se han logrado obtener diversos β-aminoácidos incluyendo los 21 derivados proteinogénicos. Cabe señalar que esta metodología solo da acceso a los derivados β³.³⁰ La síntesis de β^{2,3}-aminoácidos se ha llevado a cabo usando como materias primas derivados β³ sustituidos y su posterior alquilación³¹ o mediante la metodología de Davies a partir de enolatos de ésteres y el uso de “amoniaco quiral”.³² Para el caso de los β² aminoácidos, el uso de auxiliares quirales ha sido exitoso. Por ejemplo mediante el auxiliar quiral DIOZ se ha logrado la síntesis de esta clase de compuestos a partir de alquilaciones directas, reacciones tipo

Mannich o vía reordenamiento de Curtius (Esquema 4, b).³³ A continuación se presentarán de manera más detallada algunos de los métodos más conocidos, así como otros de reciente aparición.

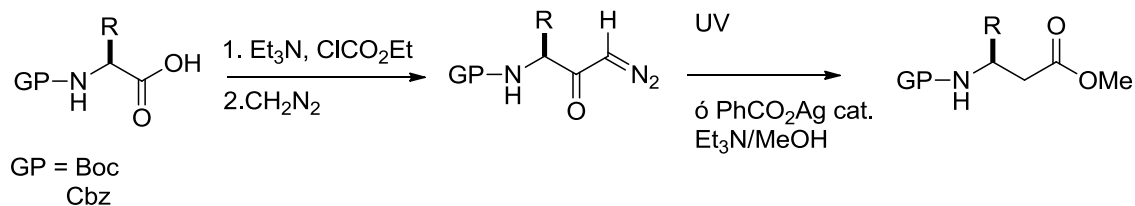


Esquema 4. Métodos generales de síntesis de β -aminoácidos.

2.2.4.1 Síntesis de β -aminoácidos usando el acervo de quiralidad.

Uno de los métodos más empleados en la síntesis enantioselectiva de β -aminoácidos es a partir de sus homólogos α , es decir haciendo uso del acervo quiral. En este sentido, la homologación de Arndt-Eistert ha resultado exitosa para la elongación de un metileno en una cadena de ácido carboxílico, tomando ventaja de la disponibilidad y la alta pureza enantiomérica de los α -aminoácidos (Esquema 4, a). Este procedimiento tiene muchas aplicaciones en la síntesis de moléculas pequeñas y de productos naturales.^{30a}

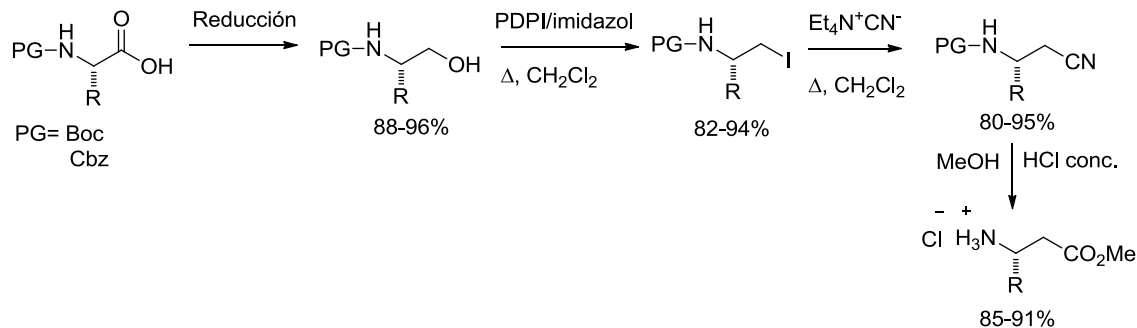
Seebach y colaboradores han utilizado este método en la síntesis de β^3 -aminoácidos precursores de β -péptidos. Como se ilustra en el Esquema 5, los α -aminoácidos son convertidos al anhídrido mixto y posteriormente, mediante un reordenamiento de Wolf,³⁴ se convierte la diazocetona en el derivado del β -aminoácido.^{14,30}



Esquema 5. Homologación de Arndt-Eistert

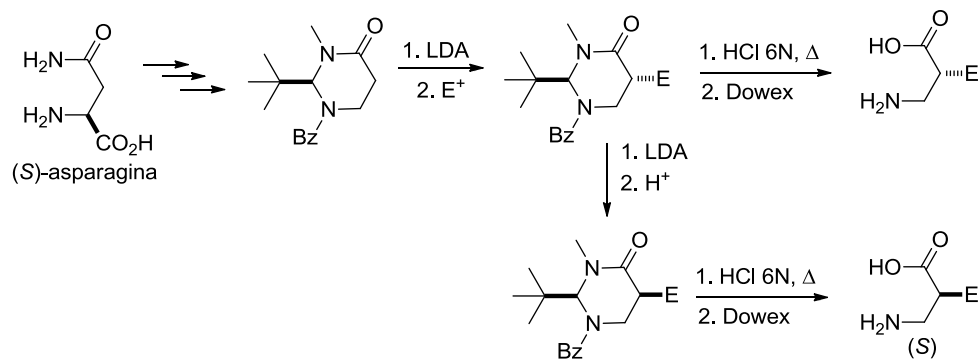
Ellmermer y colaboradores propusieron el uso de cantidades catalíticas de trifluoroacetato de plata para la conversión de la diazocetona al β -aminoéster.³⁵ Seebach reportó otro proceso modificado en el que se utilizó Fmoc como grupo protector de los respectivos aminoácidos y cloroformiato de *iso*-butilo para la formación del anhídrido mixto. De este modo los β -aminoácidos se pudieron preparar en una síntesis en fase sólida.³⁰

Otra manera de obtener β -aminoácidos es mediante la reducción de los homólogos α , esto con el objeto de evitar el uso de diazometano, que es peligroso. Longobardo y colaboradores reportaron la síntesis de β -aminoácidos vía la reducción de α -aminoácidos *N*-protegidos, seguida de la conversión del aminoalcohol correspondiente al β -aminoyoduro y luego al nitrilo (Esquema 6). El paso clave de esta transformación consiste en generar el yoduro con alto rendimiento y sin racemización empleando el complejo PDPI (yoduro de poliestiril difenilfosfina).³⁶



Esquema 6. Obtención de β -aminoácidos a partir de la reducción de sus homólogos α .

La alquilación del heterociclo perhidropirimidín-4-ona, derivado de la L-asparagina,³⁷ ha sido utilizada exitosamente por Juaristi y colaboradores en la síntesis asimétrica de β -aminoácidos.³⁸ Varios electrófilos fueron adicionados a este heterociclo con un control casi completo de la diastereoselectividad (> 95%), obteniéndose el producto *trans* en buen rendimiento. Una reacción de epimerización condujo de manera mayoritaria al diastereómero *cis*, por lo que mediante las hidrólisis correspondientes se logró la obtención de los aminoácidos enantiopuros de configuración (*R*) ó (*S*) (Esquema 7). La alta diastereoselectividad se debe al efecto de tensión alílica³⁹ que orienta al grupo *t*-butilo a una posición cuasi-axial.⁴⁰ Esta metodología ha dado acceso a una amplia gama de β -aminoácidos enantiopuros.⁴¹

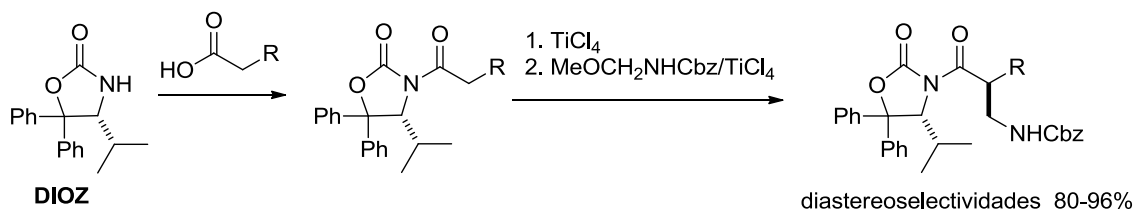


Esquema 7. La alquilación del heterociclo perhidropirimidín-4-ona, derivado de la L-asparagina para la síntesis asimétrica de β -aminoácidos.

2.2.4.2 Síntesis asimétrica de β -aminoácidos empleando auxiliares quirales.

El uso de auxiliares quirales en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros ha tenido muchas aplicaciones en una gran variedad de reacciones en las últimas tres décadas.⁴² Una de las clases de auxiliares quirales más utilizados en la síntesis asimétrica de β -aminoácidos son las oxazolidinonas, desarrolladas inicialmente por el grupo de Evans.⁴³ Cabe destacar que esta metodología ha sido utilizada para la síntesis de β^2 -aminoácidos, que a diferencia de los β^3 -aminoácidos representan un mayor reto desde el punto de vista sintético.

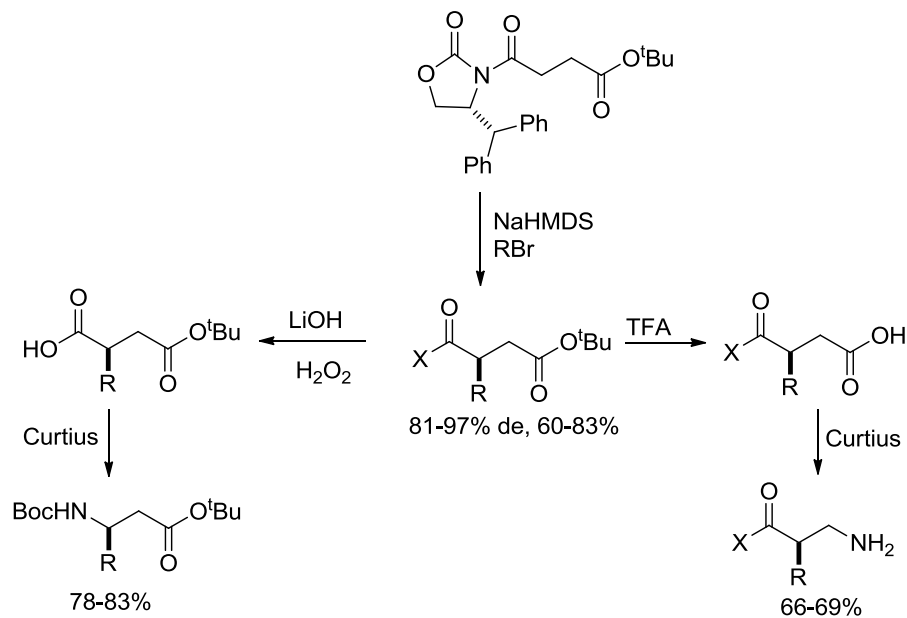
En este sentido, diversos β^2 -aminoácidos han sido sintetizados mediante el auxiliar quiral DIOZ (oxazolidinona modificada de Evans). De manera general, se puede acceder a ellos de forma directa a través de una aminometilación selectiva mediante un enolato metálico (reacción Mannich) en donde la cadena lateral del aminoácido objetivo (RCH_2CO) ha sido acoplada al auxiliar quiral (Esquema 8).^{33,44}



Esquema 8. β^2 -aminoácidos han sido sintetizados mediante el auxiliar quiral DIOZ

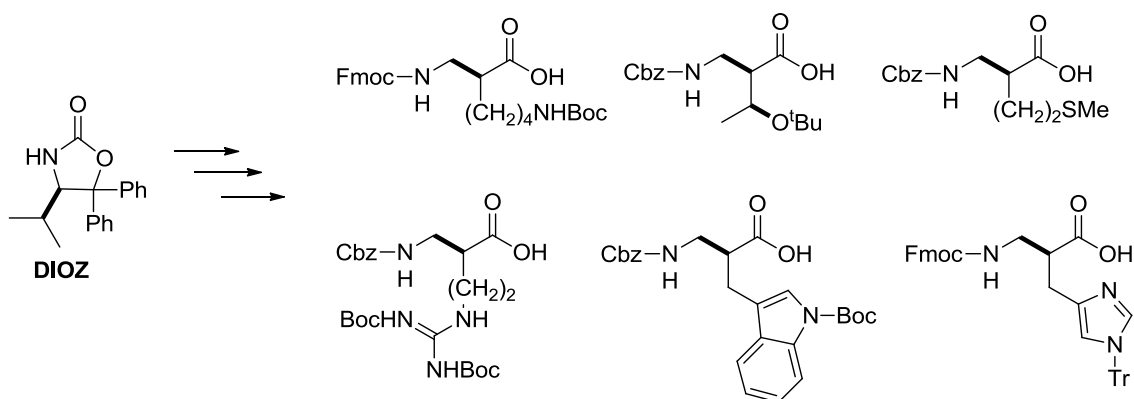
Por otro lado, la síntesis de β -aminoácidos se puede lograr de manera indirecta, empleando diversos auxiliares quirales tipo oxazolidinona, a través de la formación estereoselectiva de derivados de la correspondiente succinimida y su posterior reordenamiento de Curtius (Esquema 4, b).⁴⁵ El paso clave del método consiste en el reordenamiento regioselectivo de uno de los grupos carboxílicos. Por ejemplo, Sibi reportó un protocolo para la obtención estereoselectiva de los ácidos iturínico y 2-metil-3-aminopropanóico (componentes esenciales de la iturina y de la criptoficina) mediante el uso de una oxazolidinona quiral.⁴⁶ El reordenamiento de

Curtius procedió con retención de la configuración y condujo a los productos deseados con alto rendimiento. Como se observa en el Esquema 9, el reordenamiento puede llevarse a cabo de manera ortogonal, obteniéndose β^2 y β^3 aminoácidos.



Esquema 9. Reordenamiento de Curtius ortogonal para la síntesis de β -aminoácidos mediante el uso de auxiliares quirales.

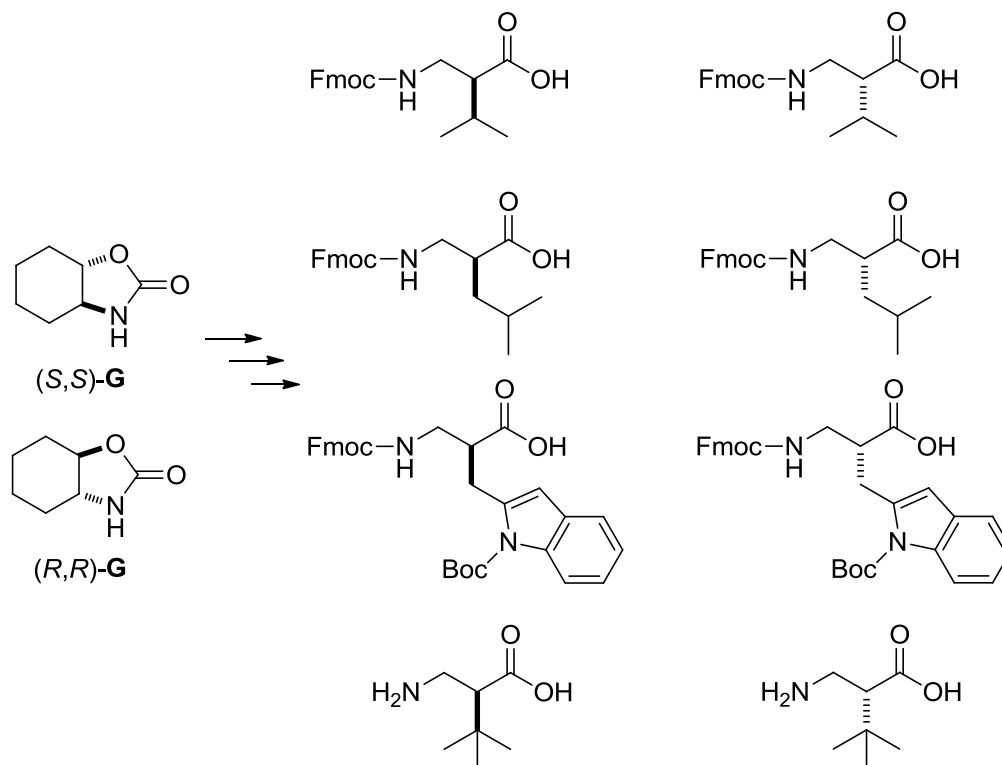
En el Esquema 10 se muestran algunos β^2 -aminoácidos obtenidos exitosamente mediante el uso del auxiliar quiral DIOZ.¹⁶



Esquema 10 β^2 -Aminoácidos sintetizados a partir del auxiliar quiral DIOZ.

Juaristi y colaboradores reportaron la síntesis de ambos enantiómeros de las hexahidrobenzooxazolidinonas (*R,R*)-**G** y (*S,S*)-**G**,⁴⁷ las cuáles han sido utilizadas

exitosamente como auxiliares quirales en la preparación de ambos enantiómeros de diversos β^2 -aminoácidos, a través del reordenamiento de Curtius y mediante adición radicalaria (Esquema 11).⁴⁸



Esquema 11. Síntesis de diversos β^2 -aminoácidos de manera enantiopura a partir de las hexahidrobencooxazolidinonas (R,R) -G y (S,S) -G

2.2.4.3 Métodos misceláneos.

Adicionalmente a los métodos sintéticos antes descritos, existen diversas alternativas misceláneas para la síntesis de β -aminoácidos, las cuales se han recopilado en diferentes revisiones.^{14,16,49} Algunos de estos métodos son: resoluciones químicas¹³ o enzimáticas,⁵¹ la adición a iminas (en diversas variantes),⁵² y la adición de “amoniaco quiral”, entre otras.

2.3 Enlace peptídico y reactivos de acoplamiento.

2.3.1 Propiedades del enlace peptídico.

El grupo funcional amida es uno de los más importantes a nivel biológico y químico y forma parte un gran número de moléculas de diferente complejidad. Por ejemplo, una búsqueda en la literatura reveló que el grupo amida está presente en más del 25% de los fármacos conocidos.⁵ Las carboxamidas son moléculas neutras, estables y presentan tanto grupos donadores como aceptores de enlaces de hidrógeno. En este sentido, sus propiedades están gobernadas por la conjugación del par de electrones del nitrógeno con el enlace π del grupo carbonilo. Para que el traslape orbital sea efectivo, el par libre de electrones debe estar localizado en un orbital p, por lo que el átomo de nitrógeno debe tener una hibridación sp^2 (teoría enlace-valencia), lo que confiere a la unión C-N, un carácter de enlace doble. Este efecto mesomérico puede expresarse en dos formas canónicas de resonancia, como se muestra en la Figura 18.

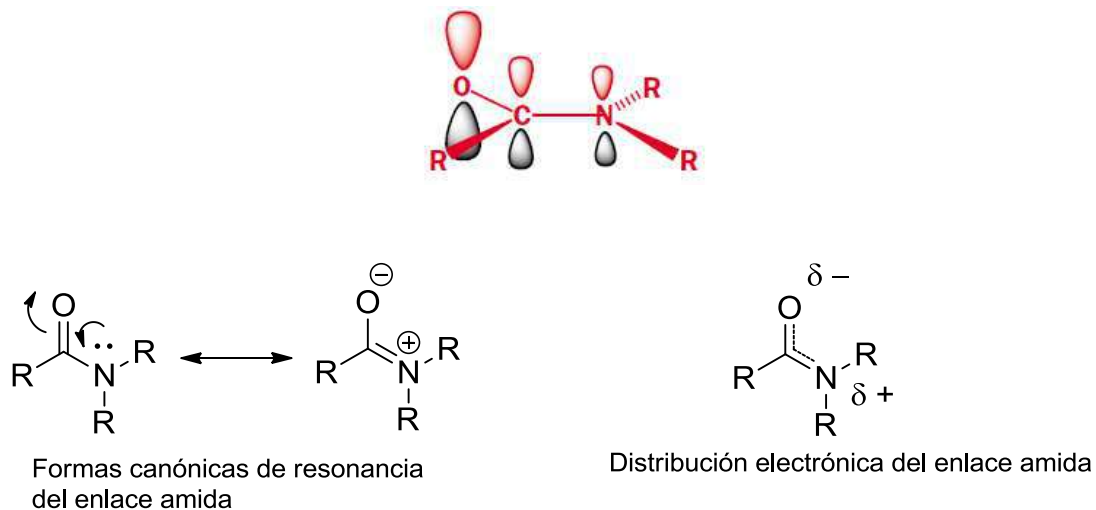


Figura 18. Traslape de orbitales y distribución electrónica del enlace amida

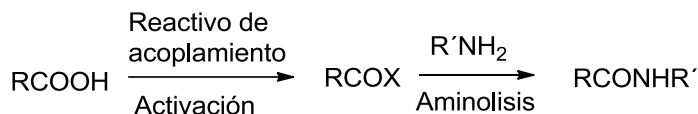
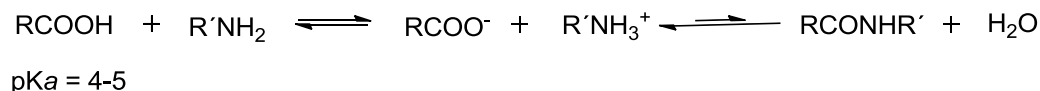
En resumen, las características del grupo amida son:

- El par de electrones del nitrógeno se encuentra deslocalizado por la conjugación con el enlace π del grupo carbonilo.

-
- El enlace es plano, incluyendo los grupos unidos al carbonilo y al átomo de nitrógeno.
 - La longitud del enlace C-N es en promedio de 127 pm y es más fuerte de lo normal debido a su carácter de doble enlace. Esto también provoca que no exista giro libre como se esperaría para un enlace sencillo (energía de activación 88 kJ/mol).
 - Debido a su estabilización por conjugación y a tener un grupo saliente pobre, el enlace amida es poco reactivo.
 - El oxígeno, al ser más electronegativo, presenta mayor densidad de carga negativa.

Por otro lado, el grupo amida es muy importante en la naturaleza, ya que es parte estructural clave de las proteínas, cuyo papel es crucial en prácticamente todos los procesos biológicos, como son la catálisis enzimática, los mecanismos de transporte/almacenamiento, la protección inmunológica e incluso los mecanismos de replicación del ADN.

Es por esto que la formación del enlace amida ha sido tema de estudio en los últimos años y ha estimulado el desarrollo de nuevos reactivos de acoplamiento y un gran número de revisiones bibliográficas.⁵⁴ De manera general, los péptidos se forman por la unión de aminoácidos a través del enlace amida o peptídico. La mezcla de dos aminoácidos en solución solo conduce a la formación de la sal correspondiente por medio de una reacción ácido-base; en otras palabras la formación del enlace amida se encuentra desfavorecida termodinámicamente. Es necesario, por lo tanto, la activación del grupo carboxilo de uno de los aminoácidos para que pueda ser atacado por un segundo aminoácido en condiciones suaves. Este proceso en química de péptidos es conocido como *acoplamiento* (Esquema 12).



Esquema 12. Estrategia para el acoplamiento de aminoácidos.

En la naturaleza, la síntesis de proteínas involucra secuencias de reacciones de acoplamiento entre aminoácidos o péptidos muy complejas para salvaguardar la secuencia de aminoácidos que es única y bien definida en cada proteína. La barrera de activación es superada *in vivo* por un proceso de activación selectivo catalizado por enzimas, en donde el aminoácido deseado se transforma en un aminoéster intermediario, el cual se transforma en el péptido deseado mediante la interacción con diversas macromoléculas, incluyendo ARNm, ARNt, factores de activación y ribosomas.⁵⁵

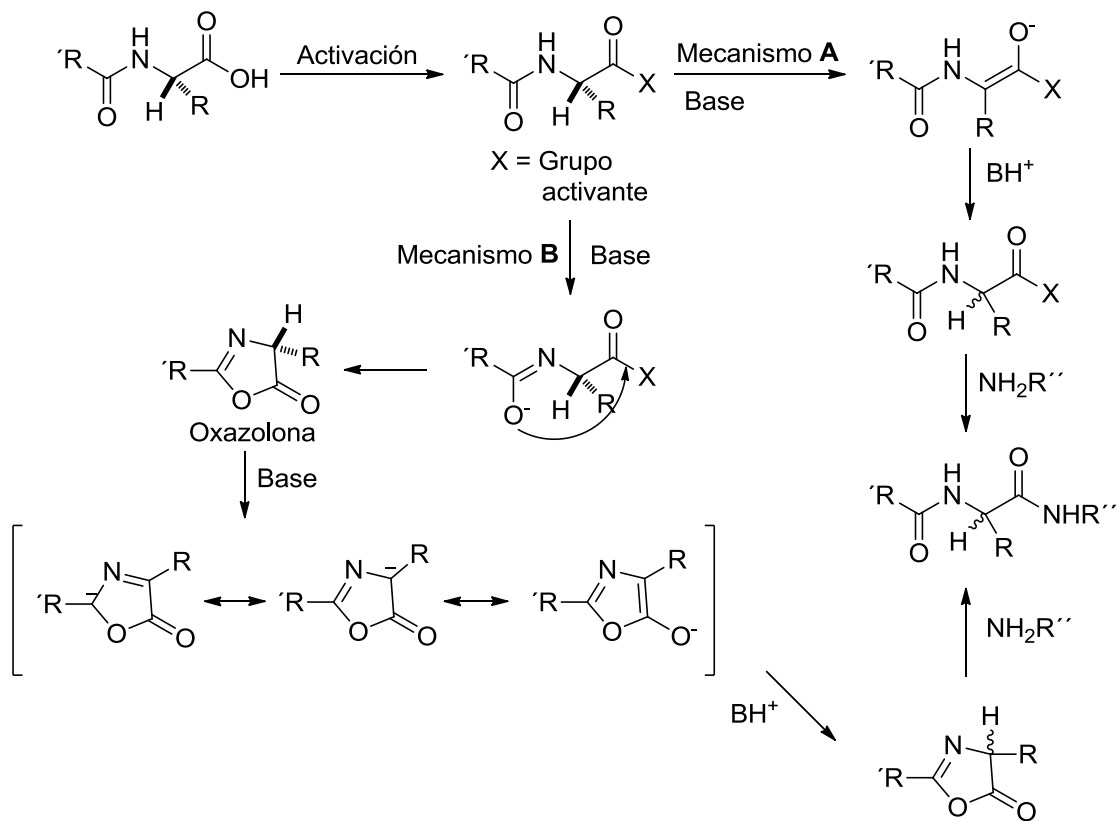
A continuación se muestran algunos métodos desarrollados para la formación del enlace amida (peptídico).

2.3.2 Reactivos de acoplamiento.

El mayor obstáculo en el acoplamiento de aminoácidos es la pérdida potencial de la integridad quiral en el residuo donde se lleva a cabo la activación del grupo carboxilo. Por lo tanto, se deben tener en cuenta y entender los mecanismos por los cuales se pueden racemizar los productos, con el fin de evitarlos. Los dos mecanismos reconocidos son: la enolización directa (Mecanismo **A**) y la formación de un intermediario tipo oxazolona (Mecanismo **B**) (Esquema 13).^{54,56}

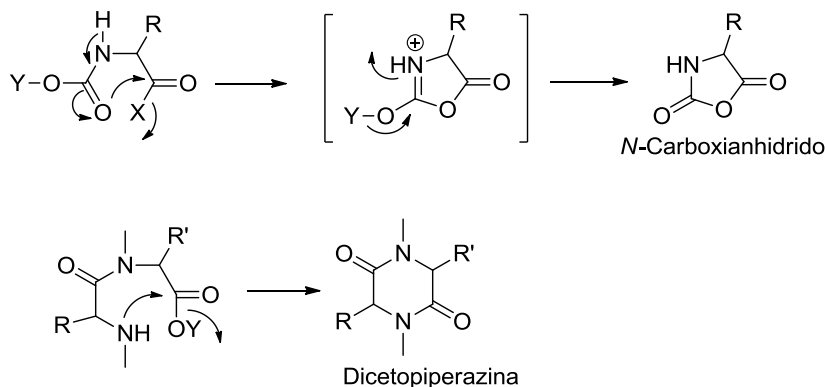
Una de las estrategias a utilizar para evitar la racemización en la activación del grupo carboxilo es la correcta elección del grupo *N*-protector; por ejemplo, los carbamatos reducen la probabilidad de la formación de oxazolonas. Los grupos

electroattractores en los compuestos los hacen más propensos a la enolización. Por otro lado, la basicidad y la pureza de las aminas terciarias deben tomarse en cuenta durante la reacción.



Esquema 13. Mecanismos por los cuales se puede llevar a cabo la racemización de los aminoácidos en la activación del grupo carboxilo.

Por otro lado, algunas reacciones laterales están asociadas con la etapa de acoplamiento. Por ejemplo, la formación de N-carboxianhídridos y la formación de dicetopiperazinas cuando al menos un dipéptido está presente. Estas dos reacciones se favorecen mediante la presencia de buenos grupos salientes en los grupos carboxilo terminales (Esquema 14).⁵⁴ Cabe mencionar que existen otros tipos de reacciones laterales dependiendo de los reactivos de acoplamiento utilizados.



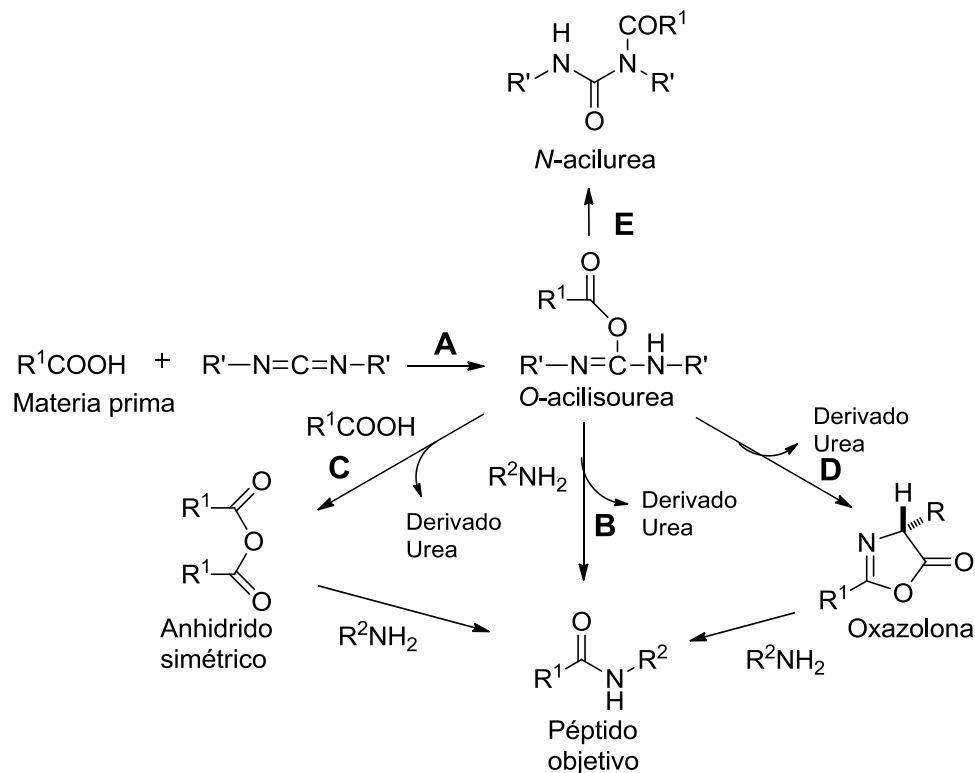
Esquema 14. Formación de *N*-carboxianhídridos y de dicitopiperazinas, en el proceso de acoplamiento.

2.3.2.1 Carbodiimidas.

El uso de carbodiimidas en la síntesis de péptidos fue introducido en 1955 y continua siendo uno de los métodos más efectivos para la formación del enlace peptídico.⁵⁷ Las carbodiimidas contienen dos átomos de nitrógeno, los cuáles son débilmente alcalinos y susceptibles al ataque nucleofílico del carboxilo terminal de uno de los aminoácidos para formar la *O*-acilisourea (Esquema 15, **A**). Aunque existe la posibilidad de que las carbodiimidas reaccionen con aminas para la formación de la guanidina, esta reacción es muy lenta.

Los derivados *O*-acilisourea de aminoácidos o péptidos son especies muy reactivas, y pueden conducir al péptido objetivo de diferentes maneras. De forma directa, llevan a cabo la reacción de aminólisis para dar el péptido correspondiente (Figura 33, **B**). Sin embargo, bajo exceso del ácido carboxílico, pueden sufrir un segundo ataque del mismo ácido para dar el anhídrido simétrico, el cuál puede reaccionar con la amina para dar el péptido deseado (Esquema 15, **C**). Una alternativa más es la formación de la oxazolona, que también conduce al péptido, pero es menos reactiva y existe riesgo de racemización (Esquema 15, **D**). Una cuarta posibilidad consiste en un reordenamiento para formar la *N*-acilurea, la cual es indeseable al ser irreversible y consumir la materia prima sin la formación del péptido. Esta reacción es lenta en solventes como diclorometano y cloroformo (Esquema 15, **E**).

Es importante señalar que en todas las rutas se obtiene un derivado *N,N'*-d ciclohexilurea (DCU). La solubilidad de este producto dependerá de la carbodiimida utilizada, por lo que se tiene que tomar en consideración que tipo de condiciones se van a llevar a cabo. Un ejemplo es que la DCU derivada del uso de d ciclohexilcarbodiimida precipita y sólo se puede remover utilizando ácido trifluoracético, que no es compatible con ciertos grupos protectores. Otras carbodiimidas que han sido utilizadas son: diisopropilcarbodiimida (DIC), *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y *N*-ciclohexil-*N'*-isopropilcarbodiimida (CIC), entre otras. El uso del EDC es muy recomendado en síntesis en solución, ya que es soluble en agua al igual que su subproducto tipo urea y pueden ser removidos durante los lavados.⁵⁴

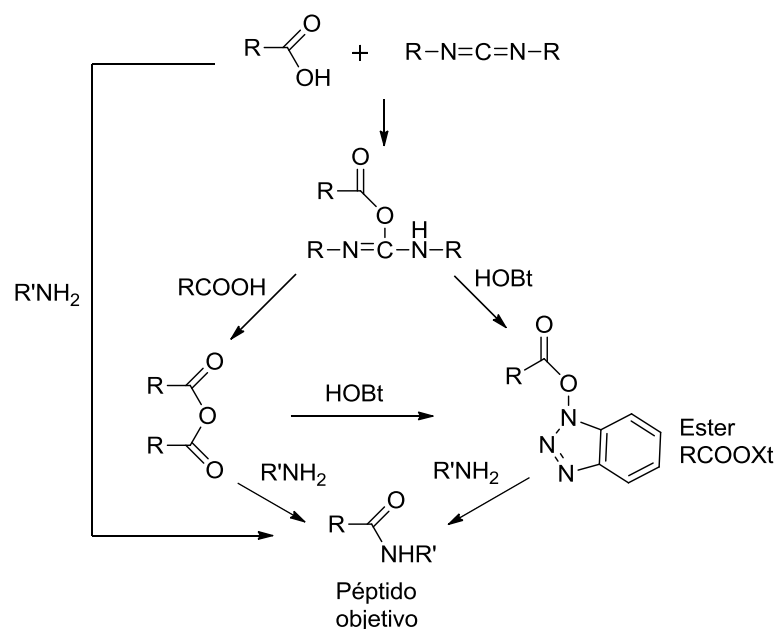


Esquema 15. Diversos mecanismos para la formación del enlace peptídico mediante el uso de carbodiimidas.

Muchas de las reacciones laterales que se llevan a cabo usando carbodiimidas como reactivos de acoplamiento, pueden evitarse mediante el uso de aditivos como el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), el 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), la *N*-

hidroxisuccinimida (HOSu), entre otros. La principal función es modular las condiciones del acoplamiento, interceptando el intermediario *O*-acilisourea mediante la formación de un derivado éster tipo RCOOXt, que a pesar de ser menos reactivo incrementa la eficiencia de la reacción de acoplamiento (Esquema 16). Este tipo de aditivos suprimen la formación de la *N*-acilurea y tienen un efecto positivo al protonar la *O*-acilisourea previniendo la ciclación intramolecular y una posterior racemización.

Un efecto benéfico interesante en términos de rendimiento y racemización se da con el aditivo HOAt.⁵⁴ La clave de la eficacia de este compuesto es la distancia entre los átomos de nitrógeno del benzotriazol y de la piridina que proveen un doble efecto. Primero, la influencia electro-atractora de uno de los nitrógenos mejora la capacidad del grupo saliente y por consecuencia aumenta su reactividad. Por otro lado, el nitrógeno del fragmento de piridina forma un enlace de hidrógeno con la amina acercándola al grupo carbonilo, lo que aumenta la reactividad y reduce la pérdida de la integridad configuracional (Figura 19).



Esquema 16. Uso de aditivos como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), el 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), la *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), para modular la reactividad de las carbodiimidas.

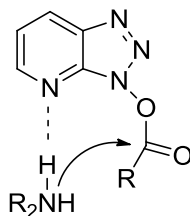


Figura 19. El nitrógeno del fragmento de piridina forma un enlace de hidrógeno con la amina acercándola al grupo carbonilo, lo que aumenta la reactividad y reduce la pérdida de la integridad configuracional.

2.3.2.2 Anhídridos.

Los anhídridos son especies que reaccionan rápidamente con una amplia variedad de nucleófilos como alcoholes, tioles y por supuesto aminas. Esta estrategia comprende el uso de anhídridos simétricos simples o anhídridos mixtos como isoureas o derivados de ácidos fosfónicos.

Anhídridos simétricos.

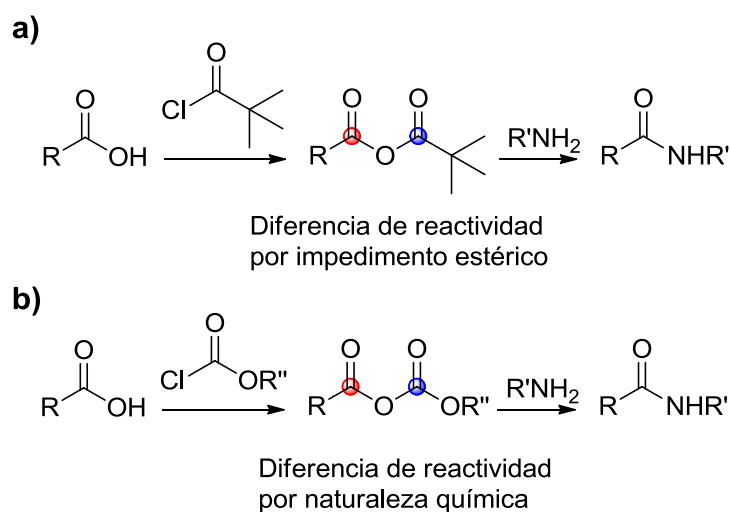
Los anhídridos simétricos se forman por reacción de dos moléculas del ácido carboxílico en presencia de un equivalente de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (u otras carbodimidias) siguiendo el mecanismo descrito en el Esquema 15 C. La fuerza motriz de esta reacción es la formación de la urea como subproducto. Posteriormente, el anhídrido reacciona con la amina de interés. En teoría, no se requiere ninguna base adicional para generar el anión carboxilato in situ. La gran limitante de esta metodología es que sólo la mitad del ácido se acopla con eficacia y la otra mitad se desperdicia. Esto podría ser un problema si la síntesis del ácido carboxílico es laboriosa.

Anhídridos Mixtos.

Una forma de evitar el desperdicio de un equivalente de ácido carboxílico, es mediante el uso de los métodos de formación de anhídridos mixtos. En este proceso un segundo grupo carbonilo se acopla de manera relativamente fácil mediante el uso de diversos cloroformiatos. La dificultad radica en conseguir regioselectividad en la

adición nucleofílica en el centro electrófilico adyacente al aminoácido (marcado en rojo) en vez del segundo grupo carbonilo (marcado en azul) (Esquema 17). Hay dos formas de evitar la reacción en el segundo centro electrofílico (azul); una es el uso de anhídridos mixtos piválicos donde la selectividad en la aminólisis se debe al impedimento estérico del grupo *t*-Bu (Esquema 17 a).

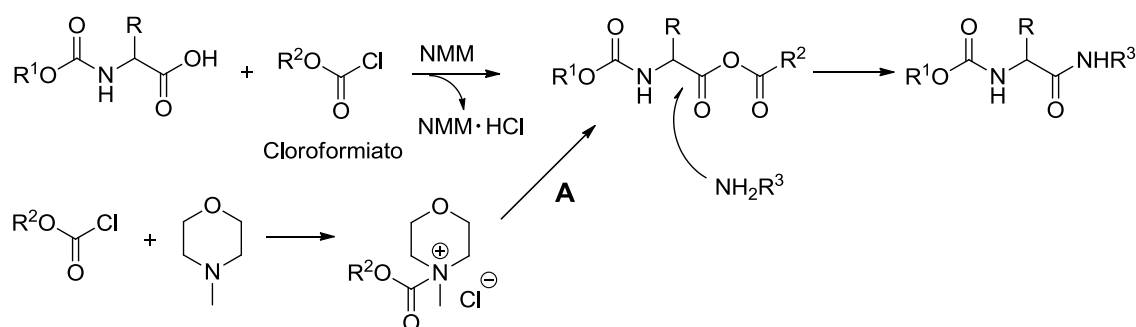
Otra estrategia es diferenciar ambos centros reactivos por su reactividad química. Por ejemplo, una excelente regioselectividad se observa mediante el uso de anhídridos carbónicos mixtos. En este caso, el centro electrofílico adyacente al aminoácido (en rojo) es más reactivo que el segundo carbonílico (en azul), al estar menos estabilizado por resonancia (Esquema 17 b). Todas las etapas de la reacción se llevan a cabo a baja temperatura para evitar reacciones laterales y obviamente la activación no se puede llevar a cabo en presencia del *N*-nucleófilo, ya que puede reaccionar con el cloroformiato.



Esquema 17. Métodos de formación de anhídridos mixtos. a) La diferencia de reactividad de los grupos carbonilos se debe al impedimento estérico del grupo *t*bu. b) La diferencia de reactividad de los grupos carbonilo es debido a su reactividad química (estabilización por resonancia)

Hay evidencia de que la presencia de aminas terciarias en la reacción no solo sirve como “trampa” de protones sino que también son partícipes activos en la reacción. Así, la *N*-metilmorfolina funciona como aceptor del grupo formiato al

reaccionar con el correspondiente cloroformiato formando así un catión acilmorfolinio y posteriormente el anhídrido mixto (Esquema 18, mecanismo A). En contraste, el uso de diisopropiletilamina (DIEA) no genera el anhídrido mixto cuando se usa como base, lo que apoya firmemente la idea de un mecanismo más elaborado (Esquema 18).⁵⁸ El éxito de las reacciones a través del anhídrido mixto depende de la elección de las condiciones utilizadas para minimizar la epimerización de los compuestos y la formación de productos laterales.

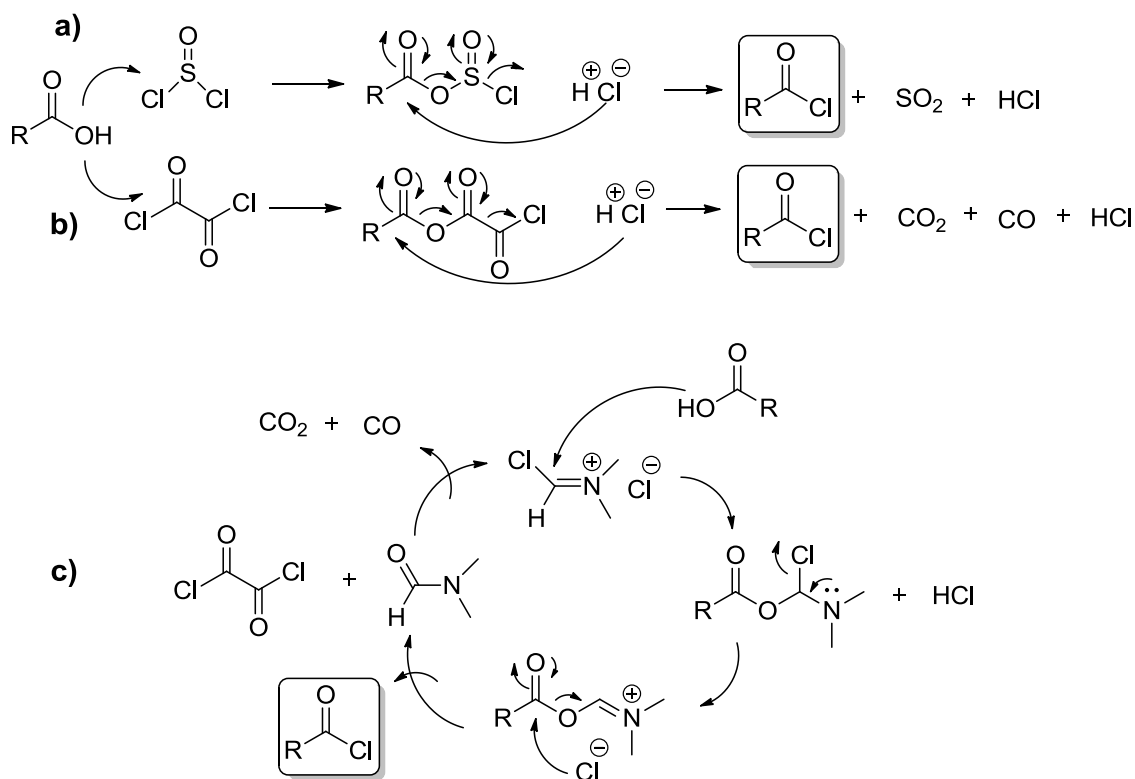


Esquema 18. Formación del enlace peptídico mediante el método del anhídrido mixto y *N*-Metilmorfolina

2.3.2.3 Cloruros de Acilo

La formación de cloruros de acilo es uno de los métodos más sencillos para llevar a cabo la activación del grupo carboxílico. De manera general, esta metodología involucra dos pasos: la conversión del grupo carboxilo en su correspondiente cloruro de ácido y el acoplamiento. Los reactivos comúnmente utilizados para el primer paso son el cloruro de tionilo (SOCl_2), el cloruro de oxalilo (COCl_2), el tricloruro de fósforo (PCl_3), el oxiclорuro de fósforo (POCl_3) y el pentacloruro de fósforo (PCl_5).⁵⁹

Los mecanismos para la formación del cloruro de ácido mediante cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo se muestran en la Esquema 19 a y b. Ambas reacciones son promovidas por la adición de DMF, cuyo papel en el ciclo catalítico también se muestra (Esquema 19 c).



Esquema 19. Activación mediante la formación de cloruros de acilo. a) Formación del cloruro de ácido mediante el uso de cloruro de tionilo. b) Formación del cloruro de ácido mediante el uso de cloruro de oxalilo. c) El DMF cataliza la formación del cloruro de ácido mediante el ciclo catalítico mostrado.

El enlace amida se forma haciendo reaccionar el cloruro de acilo con la amina deseada. Los acoplamiento se realizan generalmente en disolventes inertes secos y en presencia de una amina terciaria no nucleofílica (Et₃N, *i*Pr₂NEt, o *N*-metilmorfolina). La base adicional se requiere para neutralizar el HCl formado y evitar la conversión de la amina en el clorhidrato inactivo.

La mayor desventaja de esta metodología es la producción de HCl, lo cual la hace incompatible con grupos funcionales sensibles a condiciones ácidas, como por ejemplo el grupo protector Boc. Además, los cloruros de ácido tienden a racemizarse a través de un intermediario ceteno.⁵⁴

Hoy en día, en la química de péptidos se han desarrollado múltiples metodologías para la formación del enlace peptídico. En el apartado anterior solo se mostraron los métodos clásicos de acoplamiento. Existen diversas alternativas, las cuales se encuentra compiladas en excelentes revisiones.⁵⁴

2.4 Organocatálisis.

2.4.1 Generalidades y ventajas de la Organocatálisis.

La organocatálisis ha emergido como una poderosa herramienta sintética, complementaria a la catálisis vía complejos metálicos y enzimas. Se define como “*La aceleración de una reacción química a través de la adición de una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico, que no contiene un átomo metálico*”.⁶⁰ Cuando dicho compuesto orgánico es capaz de realizar una discriminación parcial o total de los diferentes productos estereoisoméricos, se conoce como organocatálisis asimétrica.

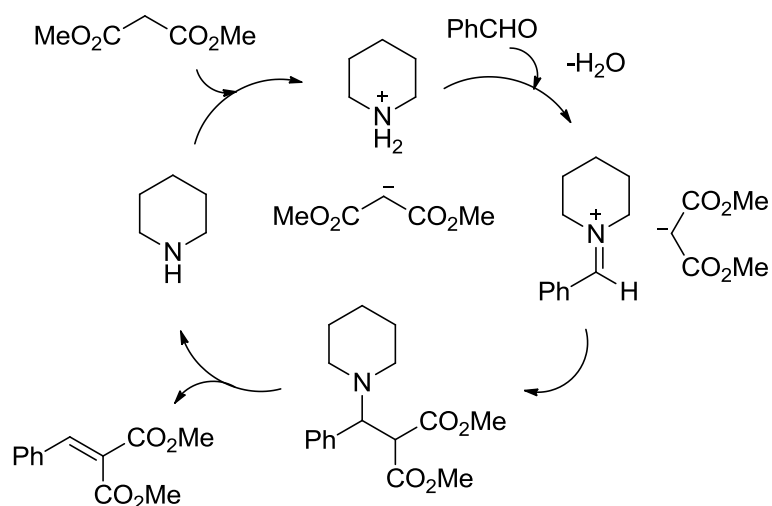
Entre las ventajas que ofrece la organocatálisis con respecto a otras metodologías están:⁶¹

- Los catalizadores son estables al oxígeno y a la humedad (de hecho algunas reacciones se favorecen en presencia de agua).
- Los catalizadores son accesibles a partir de productos naturales o son relativamente fáciles de preparar.
- Son menos tóxicos comparados con los complejos metálicos. Debido a esto, los catalizadores orgánicos son atractivos en la preparación de productos farmacéuticos ó alimenticios.
- En general, su manejo es simple (recuperación y reciclaje).

A pesar de que la organocatálisis es un área relativamente nueva en el campo de la química orgánica, se ha encontrado evidencia de que este tipo de catálisis

probablemente desempeñó un papel determinante en la formación de bloques de construcción de tipo prebiótico, permitiendo la introducción y propagación de la homquiralidad en los organismos vivos. De acuerdo con esta teoría, aminoácidos enantioméricamente enriquecidos como la *L*-Valina o la *L*-Isovalina ($\leq 15\%$ ee) presentes en meteoritos carbonosos pudieron catalizar la dimerización aldólica del gliceraldehído así como la reacción entre este último y el formaldehído, produciendo diversos tipos de azúcares precursores de moléculas complejas como el ADN y el ARN.⁶²

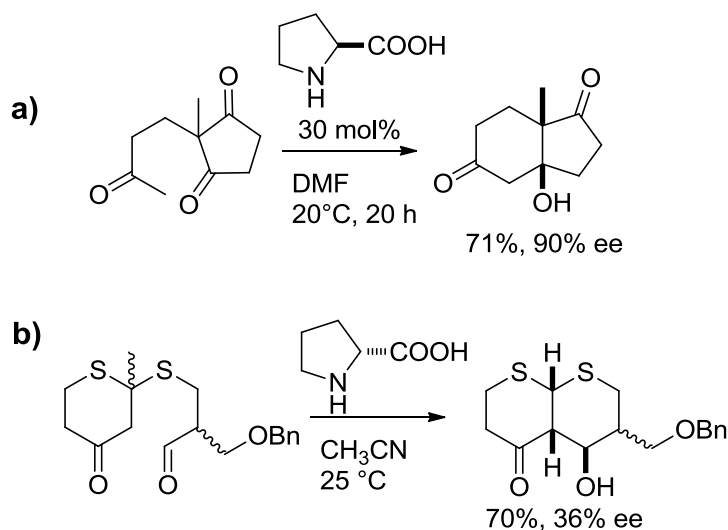
El uso de compuestos orgánicos de bajo peso molecular como catalizadores fue resultado de entender y mimetizar los mecanismos y la selectividad de las enzimas. En 1896, Emil Knoevenagel reportó que aminas primarias y secundarias catalizan la condensación aldólica de β -cetoésteres o malonatos con aldehídos y cetonas. Aunque no formuló el ciclo catalítico, sugirió algunos de los intermediarios que fueron confirmados tiempo después (Esquema 20). En 1910, Dakin descubrió que aminoácidos primarios también catalizan la condensación de Knoevenagel y veinte años después Kuhn y Hoffer hicieron la observación de que aminas secundarias promueven la autocondensación aldólica así como su versión cruzada.⁶³



Esquema 20. Condensación de Knoevenagel.

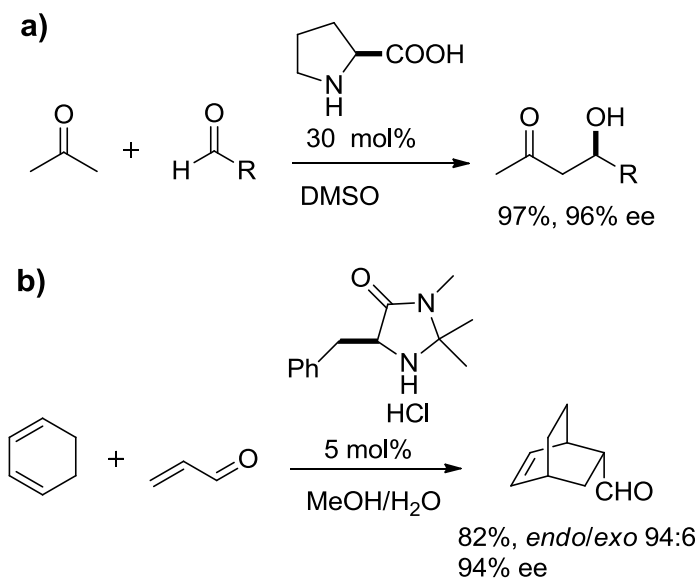
A principios de 1928, Wolfgang Langenbeck estudió la hidratación catalítica del crotonaldehído en presencia de acetato de piperidina y sugirió un mecanismo covalente tipo Kuhn- Knoevenagel. Fue quizá, el primer químico en conceptualizar el campo de la organocatálisis al acuñar el término “Catalizador orgánico” (“Organische Katalysatoren”).⁶⁴

Otro trabajo pionero, fue el de Pracejus (1950), quién reportó la conversión de la metilfenil cetena en su respectivo propionato, promovida por la *O*-acetilquinina, con un exceso enantiomérico de 74%. Sin embargo, la reacción que alertó a la comunidad científica del potencial de la organocatálisis fue el proceso aldólico intramolecular catalizado por la prolina, reportado simultáneamente por Hajos, Parrish, Wiechert, Eder y Sauer a principios de los años setenta, y que daba acceso a intermediarios clave en la síntesis de productos naturales (Esquema 21a).⁶⁵ A pesar de que esta reacción recibió interés desde el punto de vista sintético y de mecanismo, solo algunas aplicaciones se reportaron de manera aislada, por ejemplo en la síntesis de la Eritromicina propuesta por Woodward (Esquema 21b).⁶⁶



Esquema 21. a) Reacción aldólica intramolecular organocatalizada por (*S*)-prolina. b) Síntesis de la Eritromicina propuesta por Woodward, donde se utiliza la (*R*)-prolina en un paso de reacción.

Fue hasta el año 2000 que el campo de la organocatálisis se puso en marcha formalmente con dos publicaciones que aparecieron casi al mismo tiempo: La primera reacción aldólica intermolecular catalizada por (*S*)-prolina vía enamina de Barbas, List y Lerner; y el uso de imidazolidinonas quirales para la reacción de Diels-Alder estereoselectiva por MacMillan (Esquema 22a y 22b).⁶⁷ El trabajo de Barbas, Lerner y List fue significativo porque demostró que el mecanismo de la reacción de Hajos-Parrish puede extenderse y aplicarse a transformaciones con una mayor versatilidad (específicamente, la reacción aldólica intermolecular). Además, este trabajo mostró que las moléculas orgánicas pequeñas pueden catalizar las mismas reacciones químicas que moléculas orgánicas mucho más grandes (enzimas) mediante mecanismos similares. Por otra parte, el trabajo de MacMillan conceptualizó a la organocatálisis de manera importante: al mostrar los beneficios económicos, ambientales y científicos que tiene el campo y mediante la descripción de una estrategia general de activación que podría ser aplicada a una amplia gama de reacciones.



Esquema 22. a) Reacción aldólica intermolecular catalizada por (*S*)-prolina. b) Reacción de Diels-Alder estereoselectiva catalizada por imidazolidinonas.

Desde entonces, la organocatálisis se ha convertido en un área importante en el campo de la síntesis asimétrica, lo cual se ve reflejado en el número de

publicaciones referentes al tema a partir del año 2000 (Figura 20). Efectivamente, la Química es una ciencia en constante desarrollo y un ejemplo sobresaliente lo constituye la organocatálisis.⁶¹

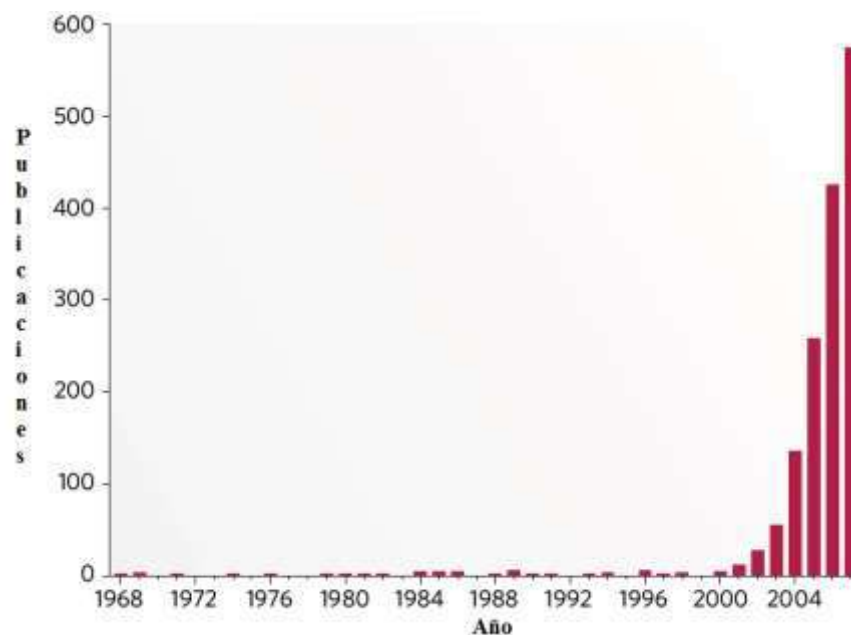


Figura 20. Número de publicaciones referentes a organocatálisis.

2.4.2 Mecanismos de activación en organocatálisis.

Los mecanismos por los cuáles las enzimas que no contienen metales en su sitio activo aceleran dramáticamente las velocidades de reacción han sido profundamente estudiados en el campo de la química bioorgánica. De igual manera, los organocatalizadores pueden ser considerados como las versiones minimalistas de las enzimas que no contienen átomo metálico, por lo que sus mecanismos y sus categorías son equiparables. Por ejemplo, la aldolasa tipo I cataliza la reacción aldólica mediante la formación de un intermediario enamina,⁶⁸ de la misma manera que lo hace la prolina, que incluso ha sido referida como la “enzima más simple” (Figura 21).⁶⁹

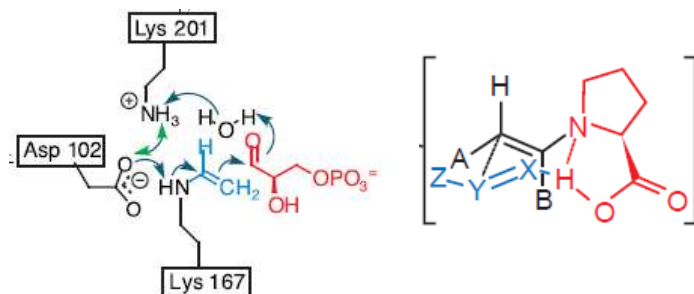


Figura 21. Comparación entre la catálisis llevada a cabo por la aldolasa tipo I y la (*S*)-prolina.

La aceleración de las reacciones químicas depende del tipo de interacción que lleven a cabo los sustratos con el catalizador. En este sentido, los procesos organocatalíticos se pueden clasificar como covalentes, por ejemplo mediante la formación de enaminas o iones iminio; o no covalentes, por ejemplo mediante la interacción de enlaces de hidrógeno o pares iónicos (Figura 22).⁷⁰ Cuando un organocatalizador posee ambas características, se dice que es bifuncional o de doble activación.

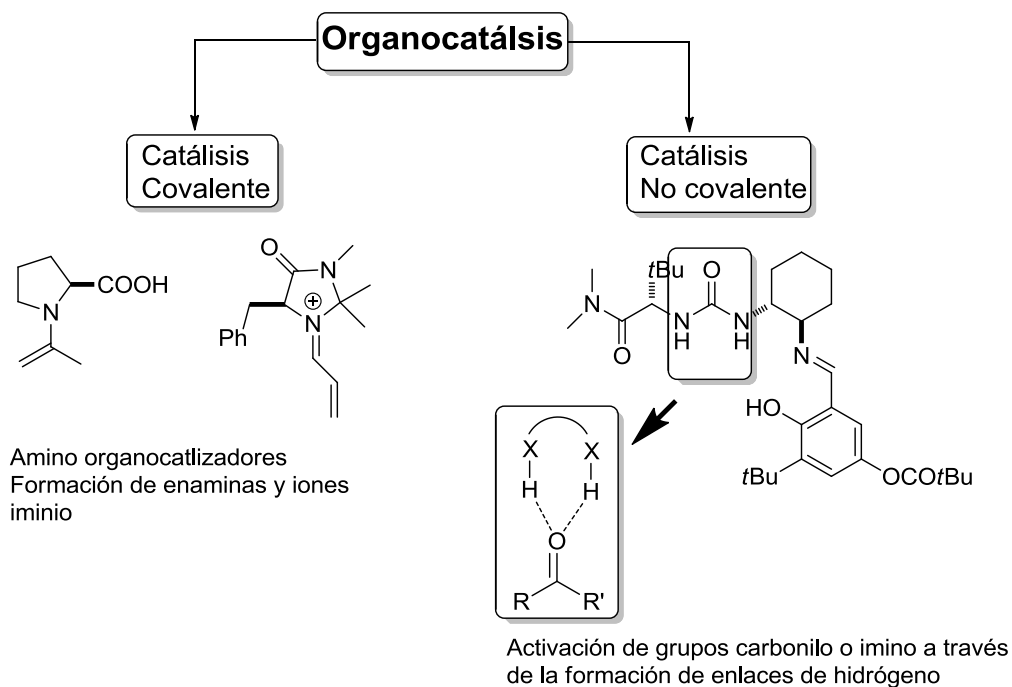


Figura 22. Modos de activación en organocatálisis.

List clasifica a los organocatalizadores de acuerdo a sus propiedades nucleofílicas o electrofílicas como ácidos o bases de Lewis o de Brønsted, y ha propuesto ciclos catalíticos para cada caso (Figura 23).⁷¹

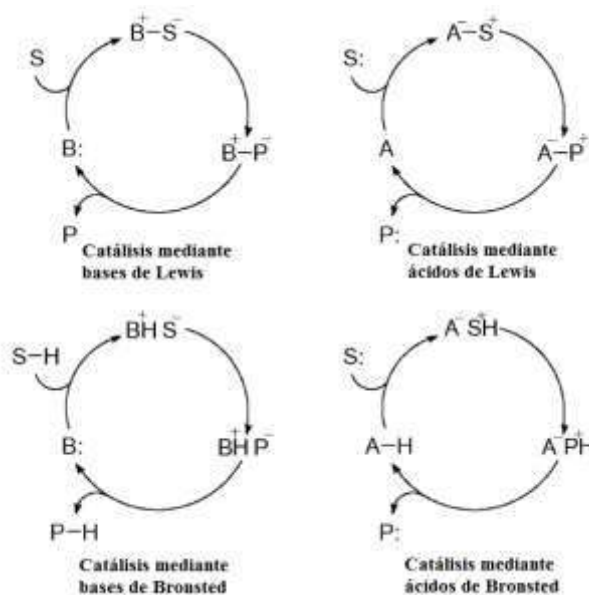
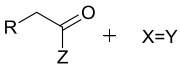
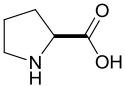
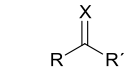
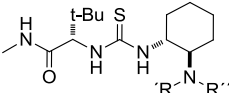
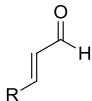
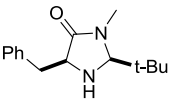

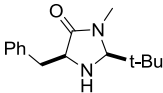
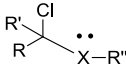
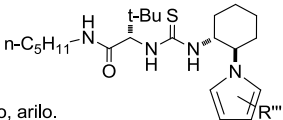


Figura 23. Clasificación de los organocatalizadores según List.

- Catálisis mediante base de Lewis: Se inicia el ciclo catalítico con la adición nucleofílica al sustrato. El complejo resultante sufre la transformación para dar lugar al producto y regenerar el catalizador.
- Catálisis mediante ácido de Lewis: Activan el sustrato formando el aducto A^-S^+ . El complejo formado da lugar al producto con la recuperación del catalizador.
- Catálisis mediante base de Brønsted: Se inicia con la desprotonación del sustrato el cual reacciona para dar lugar al producto P protonado y regenerar el catalizador en su forma de base libre.
- Catálisis mediante ácido de Brønsted: Se inicia el ciclo catalítico con la protonación del sustrato. El complejo resultante da lugar al producto P en forma de base libre y el catalizador en su forma protonada.

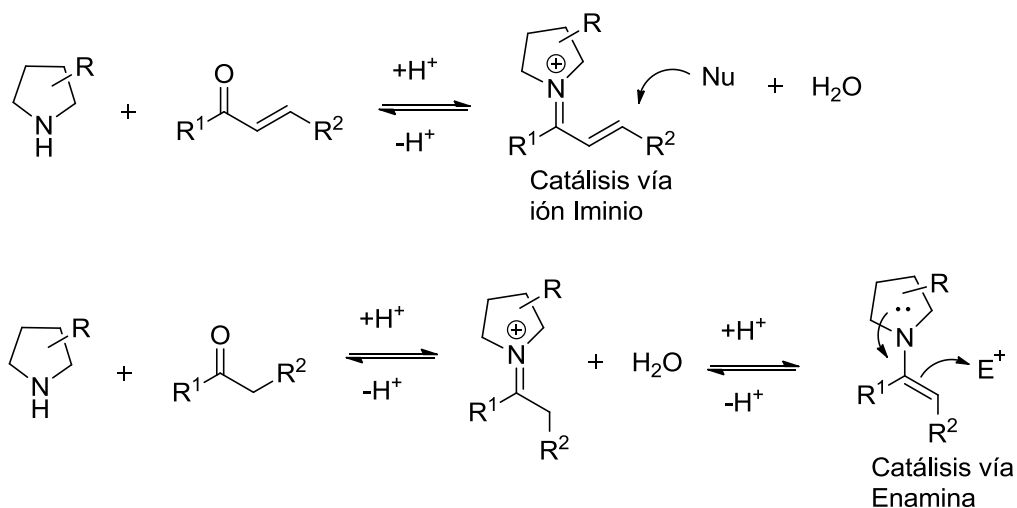
Con base en esta clasificación y en el análisis de diversas reacciones organocatalíticas, MacMillan propuso 5 modos generales de activación en organocatálisis. En la Tabla 3, se muestran los tipos de activación y algunos ejemplos de catalizadores y reacciones donde se han empleado.⁶¹

Tabla 3. Modos de activación en organocatálisis

Ejemplos de sustratos	Catalizador	Modo de activación	Ejemplos de reacciones
<p>Catálisis vía enamina</p>  <p>R = sustituyente alifático o arilo. X = C, N, O, S. Y = Átomo generico orgánico. Z = alquilo, H.</p>		Activación HOMO	<p>Acoplamiento aldólico cruzado entre 2 aldehidos. α-alkilación intramolecular. Reacción de Mannich. Reacción Michael. α-Aminación. α-Oxigenación. α-Halogenación. α-Sulfenilación.</p>
<p>Catálisis vía puente de hidrógeno</p>  <p>X = O, NR R, R', R'' = Alquilo, arilo.</p>		Activación LUMO	<p>Reacción de Strecker. Reacción de Mannich. Cianosililación de cetonas. Reacción de Biginelli. Reacción Pictet-Spengler. Aminación Reductiva.</p>
<p>Catálisis vía Ión Iminio</p>  <p>R = Alquilo, arilo.</p>		Activación LUMO	<p>Reacción conjugada Friedel-Crafts. Diels-Alder con cetonas. Reacción exo selectiva Diels-Alder. Reacción Mukayama-Michael. Aminación conjugada. Oxigenación conjugada Sulfenilación conjugada. Cloropopanación. Epoxidación, aziridinación.</p>
<p>Catálisis SOMO</p>  <p>R = Alquilo, arilo.</p>		Activación SOMO	<p>α-Alilación. α-Enolación. α-Vinilación. α-Hetroarilación.</p>
<p>Catálisis por contraíón</p>  <p>X = O, NR R, R', R'', R''' = Alquilo, arilo.</p>		Activación LUMO	<p>Reacción de Acil-Pictet-Spengler Adición de Oxocarbenios.</p>

La catálisis covalente fue la primera en ser establecida y por lo tanto la más estudiada y aplicada. La mayoría de los organocatalizadores que funcionan como bases de Lewis poseen átomos de N, S, O, C y P en sus estructuras. En las

activaciones covalentes el catalizador puede activar tanto al nucleófilo mediante la formación de un intermediario enamina quiral, como al electrófilo mediante la formación de un ión iminio (Esquema 23).



Esquema 23. Catálisis vía ión iminio y vía enamina.

En la catálisis vía ión iminio, éste se forma a partir de la reacción reversible entre el amina catalizador con un sustrato carbonílico. La alta reactividad de esta especie es utilizada para facilitar las condensaciones de Knoevenagel, adiciones nucleofílicas, reacciones de Diels-Alder enantioselectivas y alquilaciones de Friedel-Crafts, entre otras.⁷²

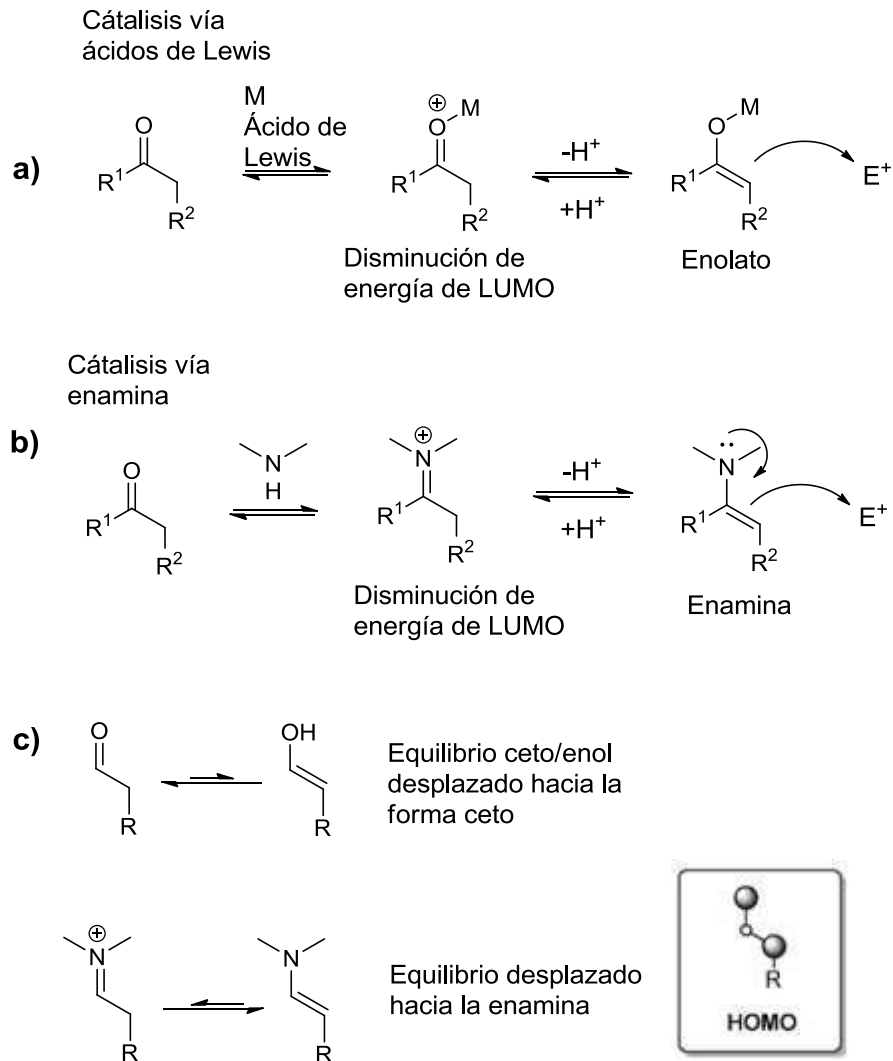
La catálisis vía enamina involucra la formación de un intermediario enamina en cantidades subestequiométricas mediante la desprotonación de un ion iminio que resulta de la condensación de un compuesto carbonílico y una amina secundaria. La enamina puede reaccionar con diversos electrófilos como por ejemplo aldehídos, iminas o aceptores de Michael para dar lugar a reacciones de adición y una sustitución nucleofílica en el caso de halogenuros de alquilo.⁷³ La existencia de enaminas ha sido determinada mediante espectrometría de masas (ESI-MS) y a través de resonancia magnética nuclear.⁷⁴

Es importante señalar que recientemente se han descubierto otros modos de activación covalentes como por ejemplo la activación via dienamina, trienamina,⁷⁵ y vía catálisis SOMO (orbital molecular ocupado por un solo electrón).⁷⁶

Una manera de comprender cómo los organocatalizadores aceleran una transformación química consiste en comparar su modo de acción con la activación que se observa en la catálisis con ácidos de Lewis. Aquí, la activación se lleva a cabo mediante uniones reversibles del ácido de Lewis a los sistemas π , favoreciendo una redistribución de la densidad electrónica hacia la carga positiva del átomo metálico. Esta nueva distribución disminuye la energía del orbital LUMO, incrementando la acidez de los protones α que facilitan la formación del enolato (Esquema 24a).

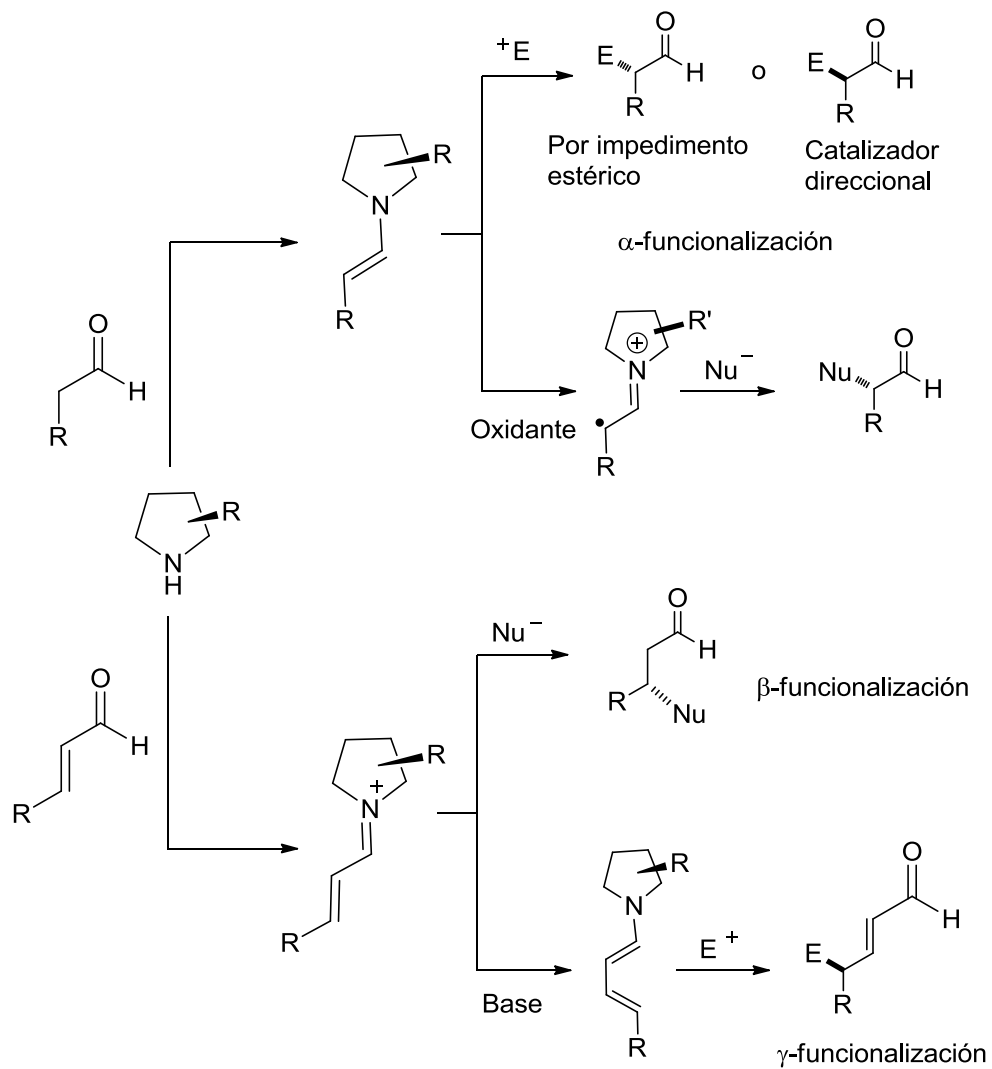
En el caso de los aminocatalizadores, su reacción con un compuesto carbonílico genera un ión iminio intermediario que imita la distribución electrónica de la activación vía ácidos de Lewis, disminuyendo también la energía del orbital LUMO y generando posteriormente la enamina (Esquema 24b).⁷⁷

Como se mencionó, la principal característica de la catálisis vía enamina es la transformación de un compuesto carbonílico en una especie más nucleofílica o electrofílica. Por ejemplo, las características del equilibrio tautomérico y la energía del orbital HOMO cambian, mientras que en el equilibrio ceto/enol la forma ceto está favorecida, la condensación del aminocatalizador con el compuesto carbonílico cambia el equilibrio hacia la enamina (sintón del enol). Además, el par de electrones del átomo de nitrógeno es más alto en energía comparado con el par electrónico en el oxígeno, incrementando la energía del orbital HOMO, haciéndolo más reactivo (Esquema 24c).⁷⁷



Esquema 24. Comparación entre la catálisis vía ácidos de Lewis y vía enamina.

Por último, dependiendo del tipo de sustrato utilizado, un aminocatalizador puede llevar a cabo diferentes tipo de funcionalizaciones. De manera general, se pueden describir 4 tipos de funcionalización en compuestos carbonílicos, dos para aldehídos y dos para aldehídos α,β -insaturados. Para el caso de aldehídos una α -funcionalización nucleofílica o electrofílica puede llevarse a cabo (a través de activaciones SOMO y HOMO respectivamente); mientras que para aldehídos α,β -insaturados puede darse una adición del nucleófilo en la posición β o con electrófilos en la posición γ (Esquema 25).



Esquema 25. Tipo de funcionalizaciones llevadas a cabo por los aminocatalizadores.

3. OBJETIVOS.

3.1 Objetivos generales.

Diseñar y sintetizar potenciales organocatalizadores quirales a partir de productos naturales. Evaluar su actividad catalítica en la reacción aldólica y Michael asimétricas.

3.2 Objetivos particulares.

Parte 1. Diseñar y sintetizar derivados de la (*S*)-prolina incorporando un β -aminoácido derivado del α -(+)-pineno, de tal manera que contengan los grupos funcionales requeridos para llevar a cabo una activación de los sustratos en la reacción aldólica asimétrica.

Parte 2. Llevar a cabo una síntesis alterna a la reportada en la literatura de compuestos que contiene un fragmento de tiohidantoína acoplados a la pirrolidina y evaluar su potencial como organocatalizadores en la reacción Michael asimétrica en condiciones libres de disolvente.

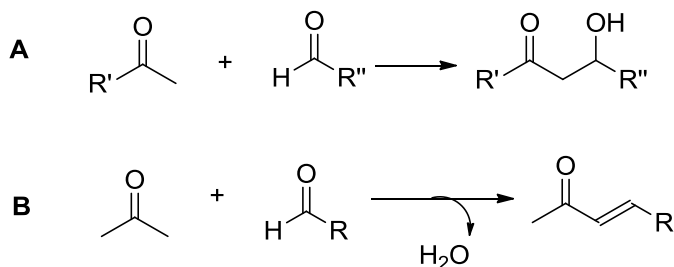
Parte 3. Diseñar y sintetizar pseudopéptidos que contengan el segmento hidrazinilo, a partir de α -aminoácidos como la (*S*)-prolina y (*S*)-fenilalanina. Investigar si el incremento en la acidez del protón de amida adyacente al anillo de pirrolidina potencialice el uso de este tipo de derivados como organocatalizadores en la reacción aldólica asimétrica.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Parte I. Síntesis de derivados de la (*S*)-prolina acoplados al α -(+)-pineno y su aplicación en la reacción aldólica asimétrica.

4.1 Reacción aldólica organocatalizada. Antecedentes.

La reacción aldólica es una transformación muy importante en química orgánica, ya que genera un nuevo enlace C-C a partir de aldehídos o cetonas para dar un β -hidroxialdehído o β -hidroxicetona. La versatilidad de esta reacción ha sido utilizada para la preparación de bloques de construcción quirales, la síntesis de moléculas complejas y de precursores de fármacos (Esquema 26).⁷⁸ Por ejemplo, la síntesis de la espongistatina comprende 10 reacciones aldólicas en total.⁷⁹



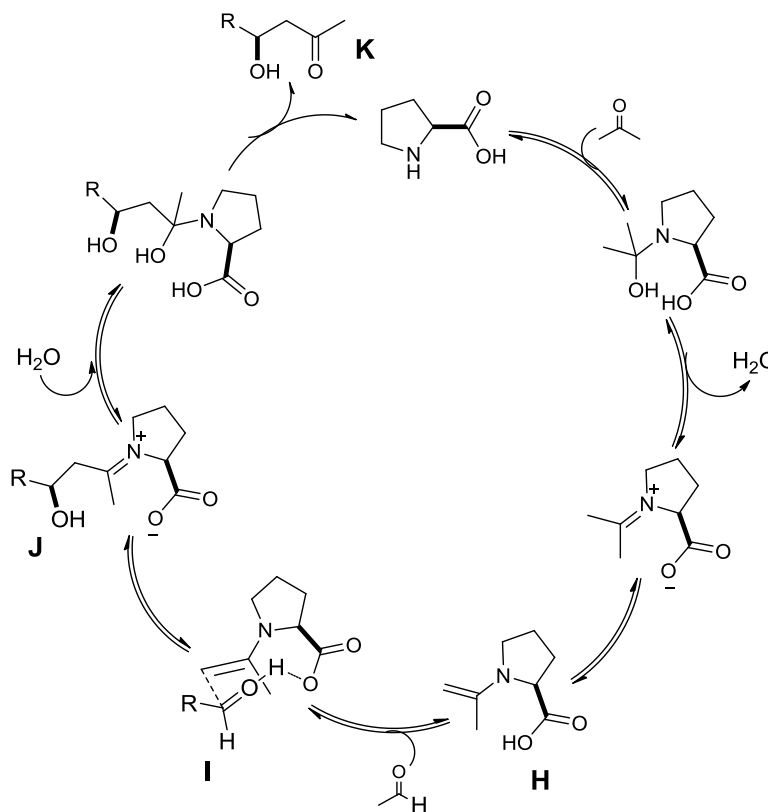
Esquema 26. a) Reacción aldólica. b) Condensación aldólica.

En la naturaleza, la reacción aldólica se lleva a cabo mediante la enzima aldolasa I, en ausencia de metal, a través de catálisis por base de Lewis, y por la enzima aldolasa II que contiene un átomo de Zinc (II) en su sitio activo, a través de catálisis por ácidos de Lewis.⁸⁰

Inicialmente, casi todas las reacciones aldólicas enantioselectivas hacían uso de auxiliares quirales y de complejos organometálicos quirales.⁸¹ Como se mencionó antes, en el año 2000, List, Lerner y Barbas demostraron que la (*S*)-prolina es un catalizador eficiente para la reacción aldólica intermolecular entre la acetona y una variedad de aldehídos a través de un mecanismo vía enamina.^{67a} En este caso, las

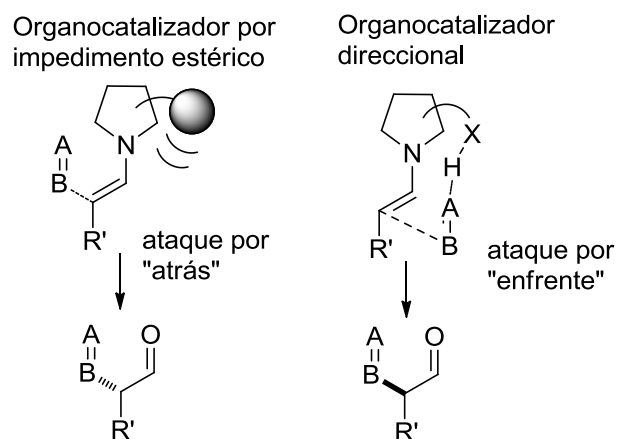
cetonas actúan como una fuente de nucleófilos y los aldehídos como electrófilos; sin embargo, existen ejemplos en los cuáles tanto cetonas como aldehídos pueden actuar como nucleófilos o electrófilos.⁸²

El mecanismo aceptado para la reacción aldólica organocatalizada por prolina (Esquema 27) comienza con la formación de la enamina (**H**), seguida por la adición nucleofílica al grupo carbonilo (**I**). El producto entonces es activado por el ácido carboxílico de la prolina mediante un puente de hidrógeno y por último la hidrólisis del ion iminio (**J**) genera el producto aldólico (**K**) y la (*S*)-prolina. La presencia del ácido carboxílico de la (*S*)-prolina es muy importante ya que orienta al aldehído entrante a través de un puente de hidrógeno asegurando que la reacción proceda mayoritariamente sobre una de las caras del anillo de pirrolidina, y en segundo lugar disminuye la energía de activación de la reacción mediante la estabilización de la carga a través de el puente de hidrógeno intramolecular.⁸³



Esquem 27. Ciclo catalítico de la reacción aldólica intermolecular catalizada por (*S*)-prolina.

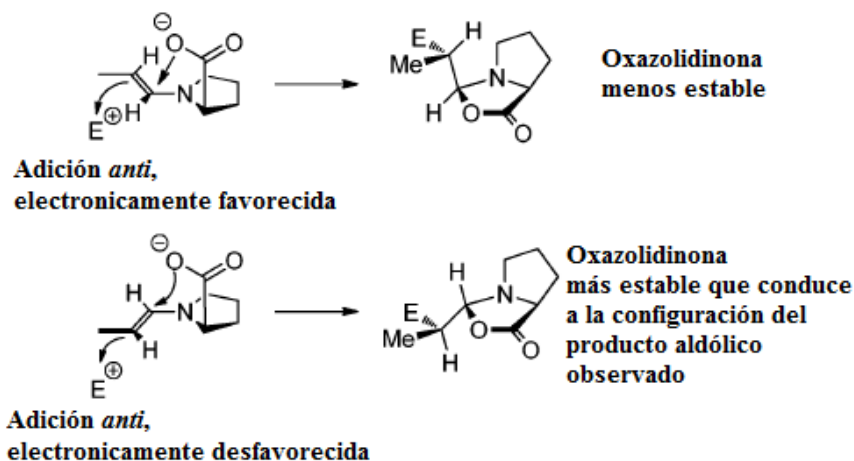
Los aminocatalizadores comúnmente utilizados pueden dividirse de manera general en dos clases, con respecto a su modo de inducción estereoquímica. La primera clase bloquea una de las caras de la enamina debido a un efecto estérico y favorece el acercamiento del electrófilo desde la cara opuesta (“por atrás”). La segunda clase, ilustrada por la prolina, dirige al electrófilo mediante interacciones electrónicas, como puentes de hidrógeno, para acercarse a una de las caras de la enamina (“por enfrente”). En este sentido, la segunda clase de catalizadores son llamados bifuncionales, esto significa que tanto el nucleófilo como el electrófilo son activados simultáneamente por dos unidades catalíticas, lo que mejora dramáticamente la eficiencia de la reacción y su selectividad (Esquema 28).^{77,84}



Esquema 28. Tipo de aminocatalizadores con respecto a su modo de inducción estereoquímica.

Aunque la explicación de la inducción asimétrica de los organocatalizadores que dirigen vía impedimento estérico es generalmente aceptada; la segunda clase de catalizadores ha sido recientemente objeto de debate. Como se mencionó, una propuesta es que el grupo ácido del catalizador facilita el acercamiento del electrófilo desde el lado superior o enfrente, mediante la activación por enlaces de hidrógeno del electrófilo.⁸³ En el año 2007, Seebach y colaboradores, introdujeron una racionalización alternativa para las reacciones catalizadas por prolina, en la que un intermediario tipo oxazolidinona juega un papel clave en el ciclo catalítico. Estos intermediarios facilitan la formación de la enamina y el posterior ataque del

electrófilo. El producto estereoquímico mayoritario se explica por la formación de la oxazolidinona más estable, en lugar del producto cinético que se ve favorecido por razones estereoelectrónicas (Esquema 29).⁸⁵



Esquema 29. Modelo de Seebach para la reacción aldólica catalizada por prolina.

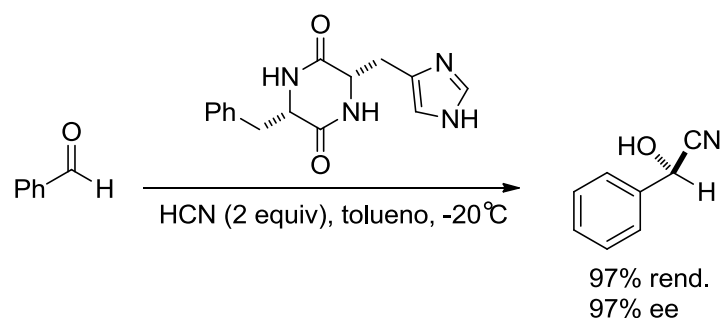
A pesar de su gran eficiencia y versatilidad en diferentes tipos de reacciones, la prolina tiene sus propias limitaciones. El diseño de nuevos catalizadores se basa en la derivatización de la prolina, por ejemplo mediante la introducción de grupos donadores de enlaces de hidrógeno para promover la capacidad de activación dual o aumentando la acidez de los protones ácidos directores. Otra posibilidad es la introducción de diversos grupos funcionales para mejorar su solubilidad, o grupos voluminosos para aumentar el impedimento estérico. En este sentido, varios derivados pirrolidinilo quirales que contienen un amino terciario, piridilo, tetrazolilo, difenil (sililoxi) metilo, sulfonamido, tiourea, y otras funcionalizaciones se han diseñado, sintetizado, y han mostrado ser eficaces en la catálisis de transformaciones asimétricas, con mejoras importantes en términos de la reactividad o enantioselectividad de la prolina misma.

4.2 Organocatálisis mediada por péptidos. Antecedentes.

Los compuestos péptidos ofrecen una excelente plataforma para el diseño de nuevos organocatalizadores debido a sus características tales como su naturaleza

modular y diversidad estructural. Por ejemplo, péptidos compuestos de 2 a 50 residuos de aminoácidos pueden adoptar estructuras secundarias adecuadas para la transferencia de la quiralidad. Por otra parte, la incorporación de β -aminoácidos aumenta el potencial en este campo, debido a su peculiar comportamiento conformacional.⁸⁶

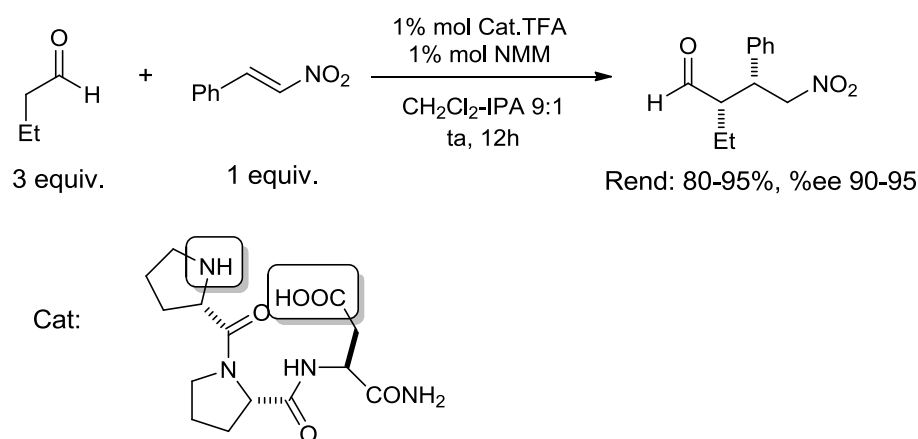
Diversos catalizadores peptídicos pequeños han desempeñado un papel destacado en la catálisis enantioselectiva desde hace algunos años. Por ejemplo, en los años setenta Inoue desarrolló catalizadores tipo dicetopiperazina efectivos para la síntesis de cianohidrinas (Esquema 30). En 1996, Lipton demostró que estos catalizadores también son eficaces en la reacción de Strecker enantioselectiva.⁸⁷ En años más recientes, han surgido diversos ejemplos de organocatalizadores peptídicos en diversos tipos de reacciones.⁸⁸



Esquema 30. Organocatalizadores tipo dicetopiperazina para la síntesis de cianohidrinas

En diversos reportes de organocatálisis peptídica, se enfatiza la relevancia que tiene el hecho de que el grupo amino y el grupo carboxilo estén orientados hacia la misma dirección, con el fin de promover un efecto sinérgico en la catálisis. Este efecto mimetiza a las enzimas, que en su estructura primaria presentan grupos funcionales alejados que al cambiar su conformación (estructura secundaria) se acercan en el espacio, dando lugar a lo que se conoce como centro activo y en donde los grupos funcionales involucrados, trabajan de forma sinérgica.

Por ejemplo, en el año 2009 el grupo de Wennemers desarrolló una serie de catalizadores tripeptídicos basados en el acoplamiento entre dos prolinas (una (*S*) y otra (*R*)) con un aminoácido de cadena variable. Los resultados muestran un rendimiento mayor del 99%, y un exceso enantiomérico del 95-99% en la reacción de Michael entre un aldehído y una nitroolefina (Esquema 31).⁸⁹ Otros ejemplos, donde se observa la relevancia del acercamiento entre los grupos funcionales en la organocatálisis peptídica se muestran en la figura 24.⁹⁰



Esquema 31. Tripéptido como organocatalizador, la orientación de los grupos funcionales es esencial para promover la reacción Michael.

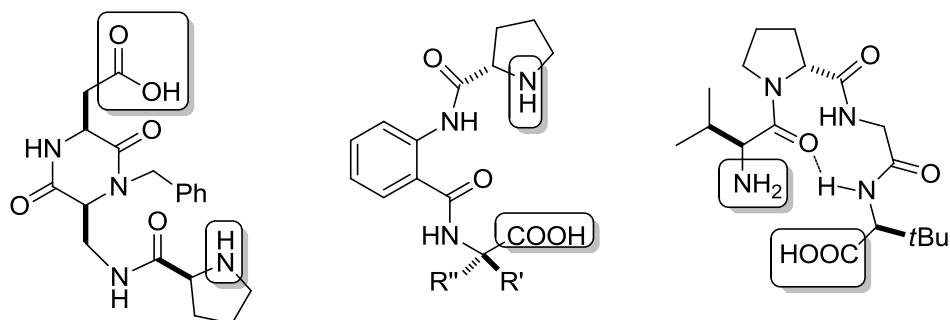


Figura 24. Diversos organocatalizadores péptidicos bifuncionales.

4.3 Terpenos en síntesis asimétrica. Antecedentes.

Diversos terpenos naturales enantioméricamente puros han sido ampliamente utilizados en transformaciones enantioselectivas. Quizá los reactivos quirales basados

en terpenos más conocidos son los compuestos organoborados desarrollados por Brown (Dipinanilborano), Midland (Alpine-Borano[®]), y recientemente por Krzemiński (β -metoxi-oxazaborolidina derivada del (-)- β -pineno), Singaram (auxiliares quirales derivados del (-)- β -pineno) y Hall (alilboronatos derivados del (-)-pinanediol) para la reducción de cetonas y la alilboración de aldehídos.⁹¹

Varios derivados de monoterpenos se han utilizado en síntesis asimétrica como ligantes en la adición enantioselectiva de dietil zinc a aldehídos, en hidroboraciones asimétricas y reacciones aldólicas. Los más utilizados son los derivados del (+)-alcanfor, la (-)-fenchona, el (-)-borneol, el (+)-mentol, el β -pineno, ambos enantiómeros del óxido de limoneno, así como del α -(+) pineno (Figura 25). Otro ejemplo lo constituye el sintón de Eliel preparado a partir de la (+)-pulegona, que se ha utilizado exitosamente como auxiliar quiral en la preparación de diversos compuestos quirales. Además, nuevas bases de Schiff quirales y ligandos difosfina con un núcleo de α -pineno se han sintetizado y utilizado como complejos metálicos en la oxidación asimétrica de sulfuros, cianuración de aldehídos y en reducciones catalizadas por rodio.⁹²

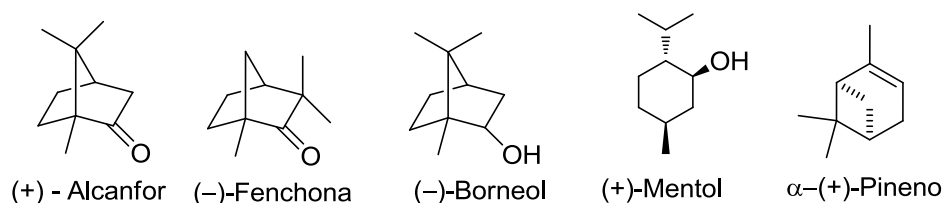
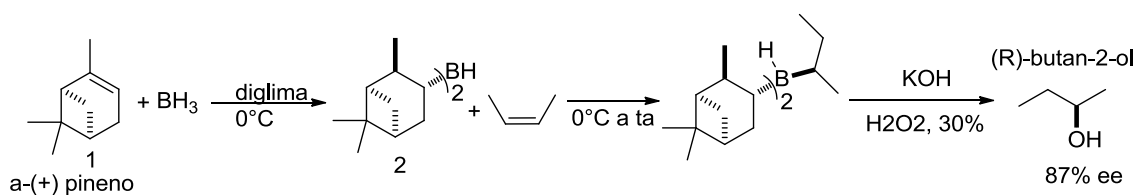


Figura 25. Diversos terpenos utilizados en síntesis asimétrica.

En particular, el α -(+)-pineno es un monoterpeno proveniente de dos rutas metabólicas en las plantas: la vía del mevalonato y la ruta del fosfato de desoxixilulosa y es resultado de la combinación de la DMAPP e IPP mediante la enzima prenil transferasa.⁹³ El potencial del α -(+)-pineno en síntesis asimétrica se hizo evidente en 1961 cuando H. C. Brown realizó la primera hidroboración asimétrica del *cis*-2-buteno, con diisopinocampfenil borano (Ipc_2BH) preparado a partir de α -(+)-pineno y borano (Esquema 32).⁹⁴



Esquema 32. Hidroboración asimétrica del *cis*-2-buteno con diisopinocampfenil borano (Ipc_2BH) preparado a partir de $\alpha\text{-}(+)\text{-pineno}$.

A partir del conocimiento de esta reacción, varios autores han desarrollado diversos derivados del $\alpha\text{-}(+)\text{-pineno}$ (y compuestos relacionados a éste) como catalizadores en síntesis asimétrica y que se han utilizado en reacciones de alilación de aldehídos con aliltriclorosilanos, adiciones de Heck, hidrogenaciones enantioselectivas, reacciones de adición de dietil zinc a benzaldehído, ciclopropanaciones asimétricas, entre otras (Figura 26).

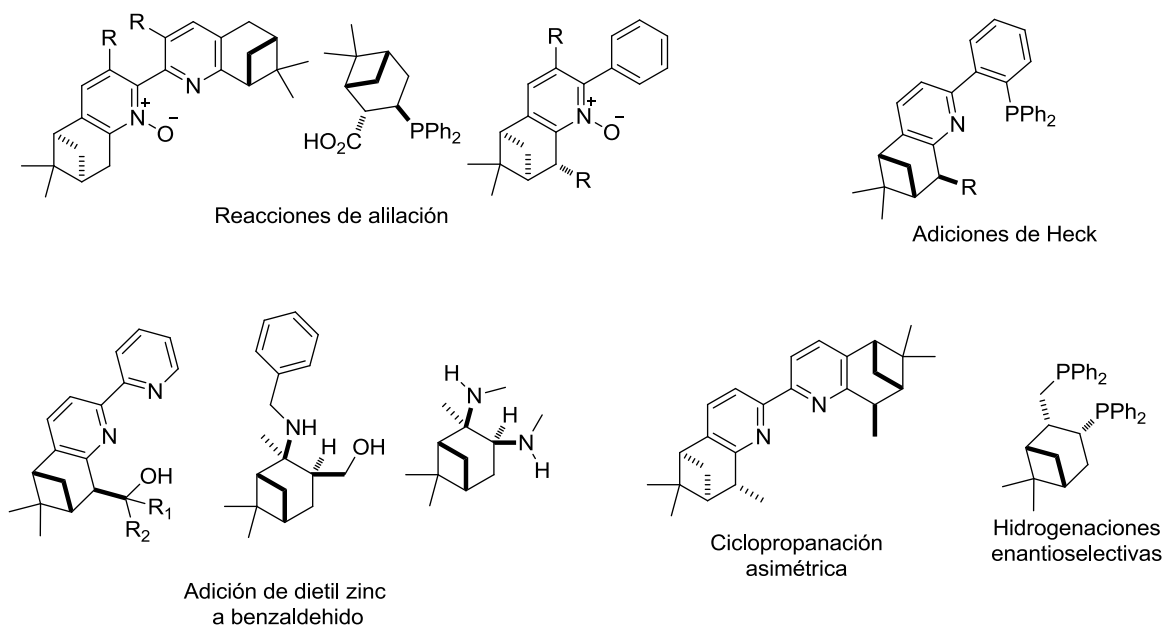
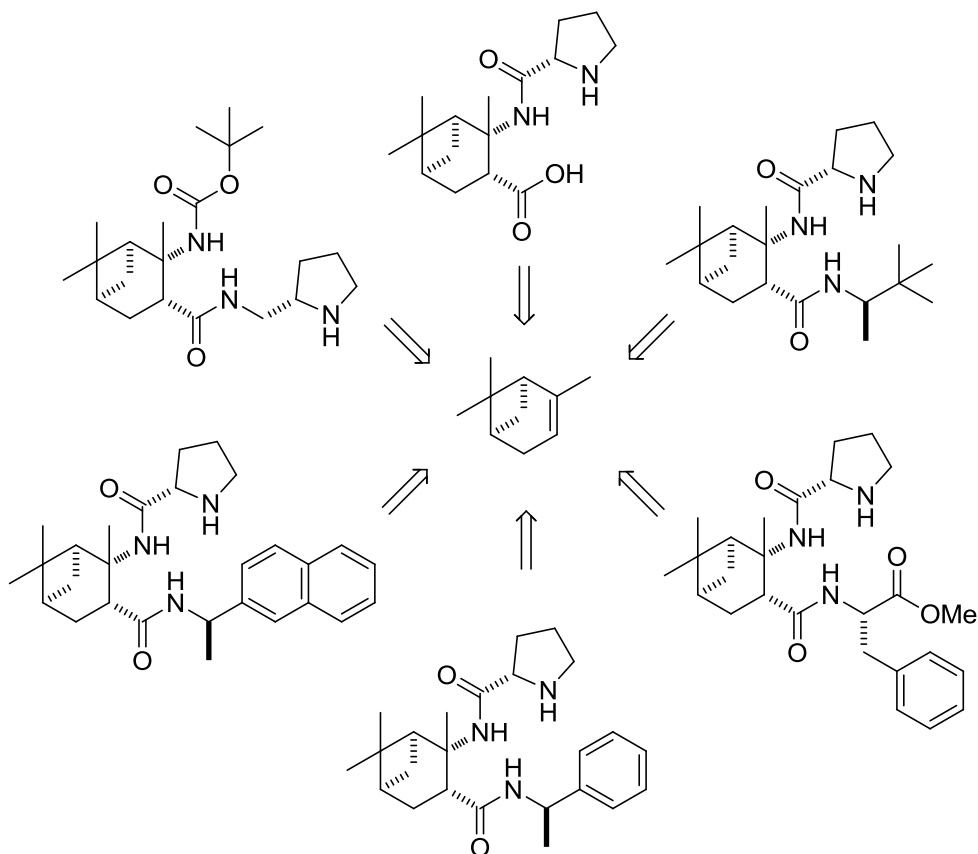


Figura 26. Diversos derivados del $\alpha\text{-}(+)\text{-pineno}$ y compuestos relacionados, utilizados en síntesis asimétrica

En el caso de la organocatálisis asimétrica, los compuestos basados en monoterpenos constituyen excelentes materias primas para el diseño de nuevos organocatalizadores. En particular, un gran número de derivados de la pirrolidina con alcanfor han sido diseñados, sintetizados y probados como excelentes catalizadores en diversas transformaciones asimétricas. Sin embargo, hay pocos reportes de organocatalizadores basados en el núcleo del pineno.⁹⁵

4.4 Resultados y discusión. Diseño y síntesis de los derivados de la (*S*)-prolina acoplados al α -(+)-pineno.

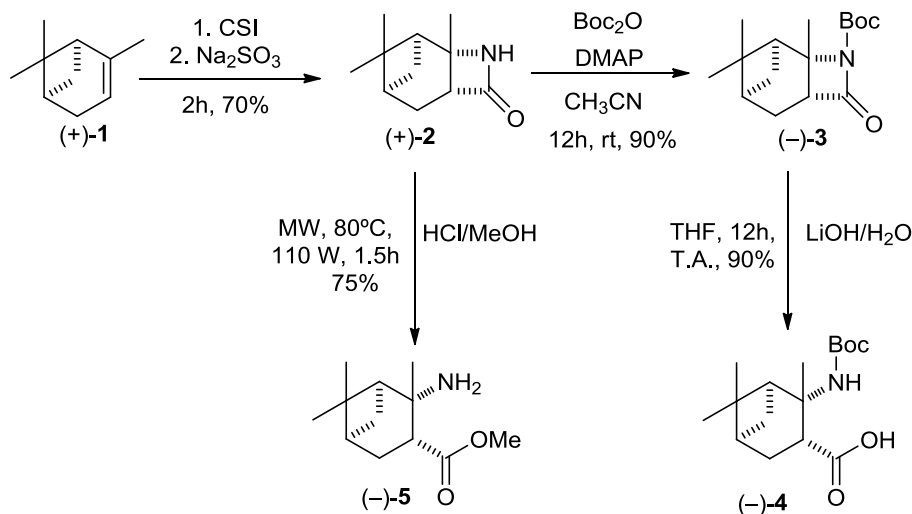
En esta parte del trabajo se dan a conocer las rutas sintéticas empleadas para la preparación de los potenciales organocatalizadores derivados del terpeno α -(+)-pineno como un ejemplo del uso del acervo quiral, y se evalúa su actividad catalítica en la condensación aldólica asimétrica. Los compuestos reportados han sido diseñados de tal manera que contienen los grupos funcionales requeridos para llevar a cabo una activación vía enamina de los sustratos, mientras que el esqueleto rígido del fragmento terpenoide puede promover la estereoinducción deseada para generar los productos aldólicos con alta selectividad (Esquema 32).



Esquema 32. Síntesis general de derivados de la (*S*)-prolina acoplados al α -(+)-pineno.

La lactama (+)-**2** se sintetizó de acuerdo al método reportado en la literatura, mediante la adición selectiva de clorosulfonil isocianato al (+)- α -pineno **1**,⁹⁶ con un rendimiento del 70%, siendo éste un ejemplo del uso del acervo de quiralidad. Posteriormente, se llevó a cabo la *N*-protección de (+)-**2** con Boc₂O y la apertura de la lactama protegida resultante con LiOH/H₂O en THF a temperatura ambiente para obtener el β -amino ácido *N*-protegido (–)-**4** (Esquema 33).

Por otro lado, la lactama (+)-**2** se sometió a una apertura en metanol conteniendo HCl al 10% bajo radiación de microondas a 110 watts y 80 °C, para dar lugar al β -aminoéster (–)-**5** (Esquema 33). Los compuestos (–)-**4** y (–)-**5** sirven como materias primas para la síntesis de todos los compuestos reportados en este trabajo.

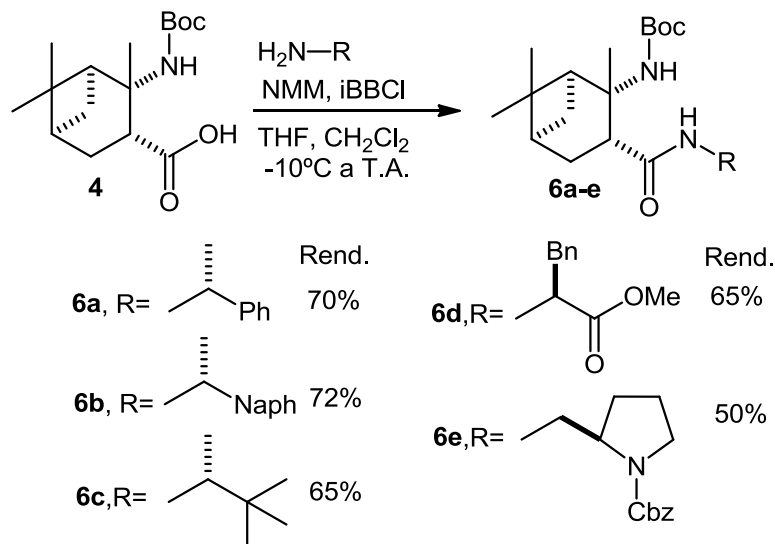


Esquema 33. Síntesis del β -aminoéster (-)-5 y el β -amino ácido *N*-protegido (-)-4 a partir del α -(+)-pineno

Uno de los defectos de los terpenos, en su uso como acervo de quiralidad, es su baja funcionalidad. En el presente trabajo, la conversión del (+)- α -pineno en un β -aminoácido permite realizar una amplia variedad de transformaciones sobre el núcleo del terpeno. Por otro lado, los β -aminoácidos restringidos conformacionalmente y sus derivados muestran interesantes propiedades biológicas y químicas por lo que su preparación se ha convertido en un importante reto en síntesis orgánica. Esta clase de compuestos se pueden emplear como bloques de construcción en la síntesis de péptidos naturales que presentan una fuerte tendencia a adoptar conformaciones específicas que dan lugar a estructuras secundarias particulares, tales como hélices y giros de diversos tipos. En la mayoría de los casos, la restricción de estos aminoácidos es inducida por la presencia de anillo de tamaño medio o con sustituyentes voluminosos en la posición α o β como característica estructural.

Una vez obtenido el β -amino ácido (-)-4 derivado del (+)- α -pineno, se procedió a acoplarlo con diferentes aminas para obtener las β -amino amidas *N*-protegidas **6a-e**. (Esquema 34). Para el caso de **6a-c** se utilizaron aminas estéricamente impedidas, mientras que para los compuestos **6d-e** se utilizaron derivados de α -amino ácidos. Para todos los acoplamientos se decidió utilizar el

método del anhídrido mixto usando cloroformiato de isobutilo como agente activante, en un proceso “one pot”. Los rendimientos alcanzados van desde el 50 hasta el 72%, que es lo reportado por lo general para este tipo de reacciones.



Esquema 34.

Para el acoplamiento del compuesto (+)-**6d**, se sintetizó el clorhidrato del éster de la fenilalanina con cloruro de trimetilsilano como se reporta en la literatura.⁹⁷ La estructura de (+)-**6d** se confirmó por análisis de difracción de rayos-X de monocristal, lo cual da evidencia de la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre los dos grupos amida presentes en la molécula (Figura 27).

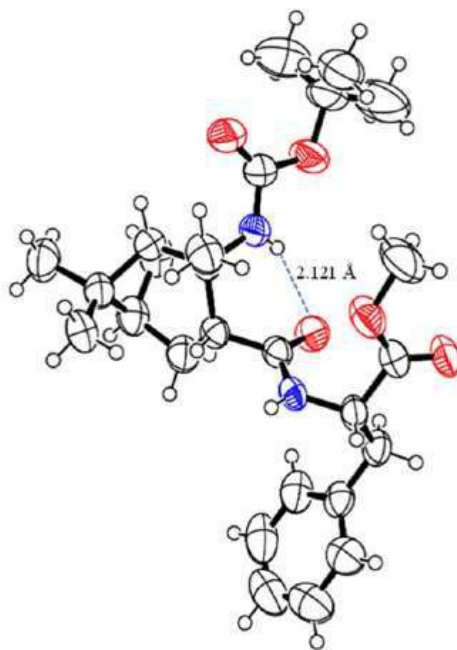


Figura 27. Estructura de rayos-X del compuesto (+)-**6d**, en la que se observa la formación de un enlace de hidrógeno entre el grupo amida y el carbamato.

Con el fin de confirmar la presencia del enlace de hidrógeno intramolecular en (+)-**6d** en solución, se llevó a cabo un experimento de adición de DMSO- d_6 mediante resonancia magnética nuclear de ^1H , en el cual se observa el cambio de desplazamiento químico de los protones de amida en función de la adición gradual de una base de Lewis (en este caso DMSO- d_6) en un medio aprotico.⁹⁸ Se observó que el desplazamiento químico del NH del carbamato permanece esencialmente constante en diferentes mezclas de CDCl_3 -DMSO- d_6 (pequeño desplazamiento químico de 6.24 a 6.37 ppm, Figura 28 resaltado en azul), lo cual es indicativo de un enlace de hidrógeno molecular fuerte. En contraste, el grupo amida del fragmento de fenilalanina, no participa en ningún tipo de enlace de hidrógeno intramolecular, como lo sugiere el cambio notable de desplazamiento químico hacia frecuencias altas conforme se incrementa la concentración de DMSO- d_6 (de 6.13 a 7.53 ppm, Figura 28, en rojo).

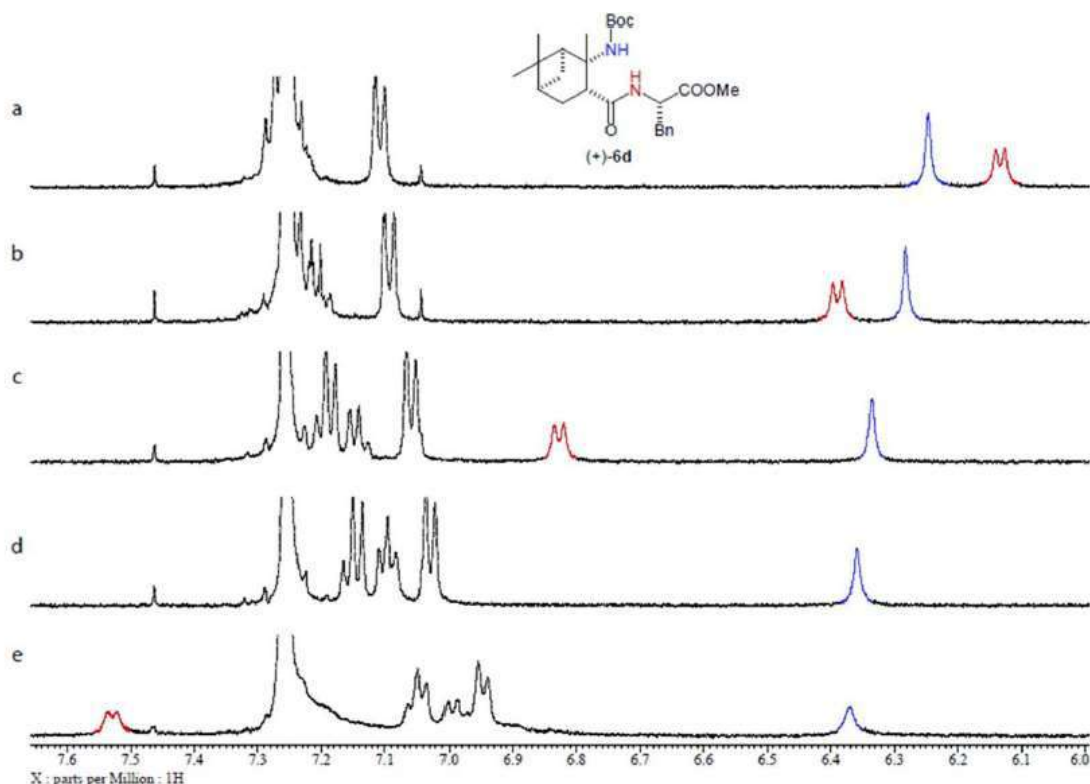
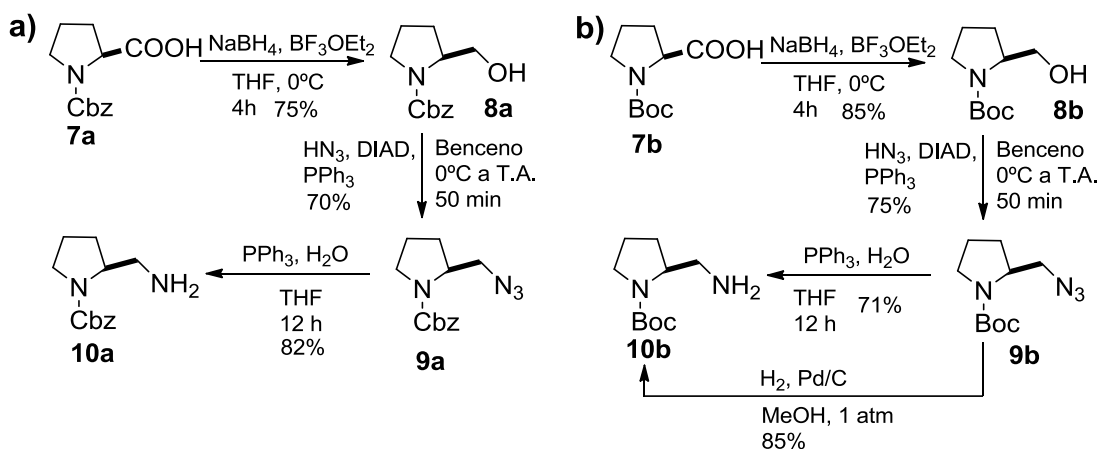


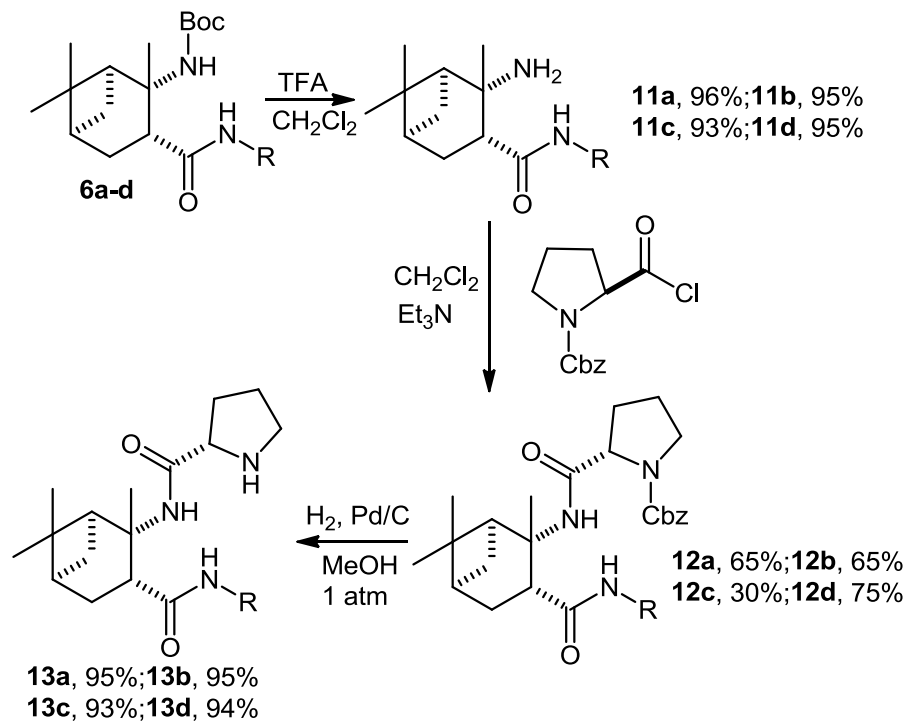
Figura 60. RMN de ^1H , Titulación con $\text{DMSO-}d_6$ (+)-6d en CDCl_3 (500 MHz): a) CDCl_3 - $\text{DMSO-}d_6$, 10:0; b) CDCl_3 - $\text{DMSO-}d_6$, 9.8:0.2; c) CDCl_3 - $\text{DMSO-}d_6$, 9.6:0.4; d) CDCl_3 - $\text{DMSO-}d_6$, 9.2:0.8; e) CDCl_3 - $\text{DMSO-}d_6$, 9.0:1.0.

Para la obtención del compuesto **6e** se desarrolló una síntesis eficiente de las prolinaminas *N*-monoprotegidas. La (*S*)-prolina protegida como derivado *N*-Cbz (*S*)-**7a** se sometió a una reacción de reducción en condiciones suaves con NaBH_4 y BF_3OEt_2 en THF anhidro a $0\text{ }^\circ\text{C}$ con el fin de generar el BH_3 *in situ* que da lugar al amino alcohol (*S*)-**8a**, con un rendimiento del 75%. El aminoalcohol (*S*)-**8a** fue transformado en la azida (*S*)-**9a** bajo condiciones de *Mitsunobu* con ácido hidrazoico⁹⁹ (DIAD, PPh_3 en benceno), con un rendimiento del 70%. Finalmente, siguiendo el protocolo de reducción de *Staudinger* se obtuvo la prolinamina *N*-monoprotegida con Cbz (*S*)-**10a** con un rendimiento del 82% (Esquema 35a). Los mismos pasos de reacción se aplicaron usando como materia prima la (*S*)-prolina *N*-Boc (*S*)-**7b** para acceder exitosamente a la prolinamina *N*-monoprotegida con Boc (*S*)-**10b**. En este caso, la reacción de reducción pudo llevarse a cabo con Pd sobre carbono e hidrógeno para evitar la purificación de los subproductos inherentes a la reacción de *Staudinger* (Esquema 35b).

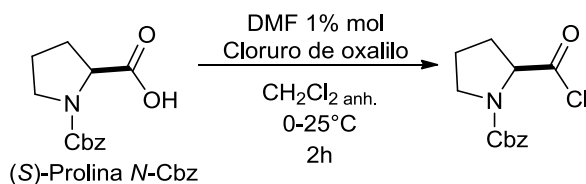


Esquema 35. Síntesis de las prolinaminas *N*-monoprotegidas.

A continuación, se llevó a cabo la remoción del grupo protector Boc para los compuestos **6a-d** con TFA en CH_2Cl_2 (v/v) a temperatura ambiente, para obtener las amino amidas **11a-d** en excelentes rendimientos (Esquema 36). Una vez obtenidos los compuestos **11a-d** se procedió a acoplarlos con la (*S*)-prolina *N*-protegida. En primera estancia se realizó el acoplamiento por la vía del anhídrido mixto empleando las condiciones presentadas en el Esquema 34; sin embargo, debido al impedimento estérico del grupo metilo geminal y de las cadenas incorporadas en el esqueleto del pineno, la reacción no procede eficientemente. Se decidió entonces llevar a cabo la activación del ácido carboxílico de la (*S*)-prolina-*N*-Cbz mediante su transformación al cloruro de ácido empleando cloruro de oxalilo y DMF como catalizador. (Esquema 37).



Esquema 36. Síntesis de los compuestos **13a-d** a partir de las aminoamidas **6a-d**.



Esquema 37. Formación del cloruro de ácido de la (S)-prolina N-protégida con Cbz.

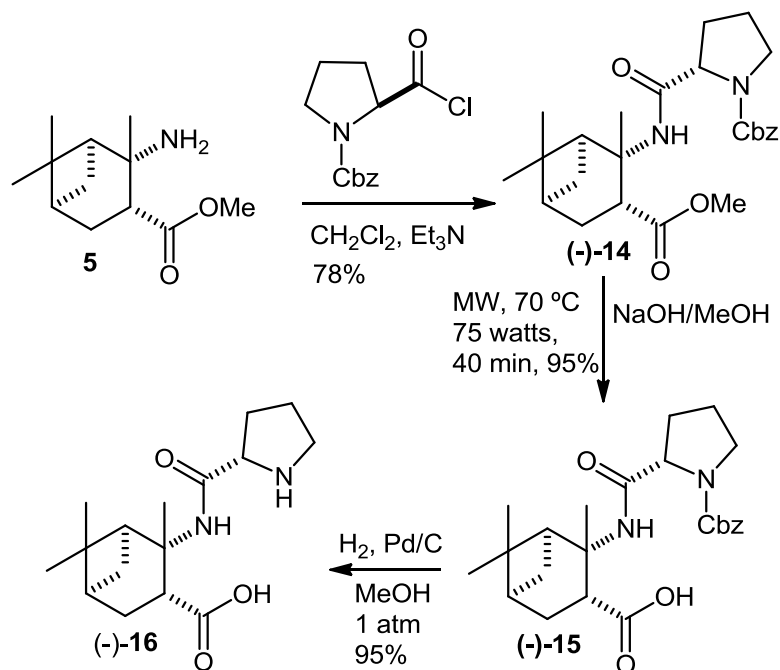
Una vez preparado el cloruro de ácido de la (S)-prolina N-Cbz se llevó a cabo su reacción de acoplamiento en medio básico con las aminas **6a-d**, como se presenta en el Esquema 36 para dar como resultado los compuestos **12a-d** con rendimientos de moderados a buenos, a pesar del medio fuertemente ácido generado que puede provocar reordenamientos en el anillo del pineno.¹⁰⁰

En esta serie de acoplamientos, se puede observar que los rendimientos en los casos de (-)-**12a**, **12b** y **12d** son satisfactorios (entre 65 y 75%). Efectivamente, el impedimento estérico juega un papel importante en los rendimientos de cada una de las reacciones de acoplamiento realizadas; por ejemplo, del compuesto (-)-**12a** al (-)-

12b el rendimiento disminuye un poco debido al aumento del volumen del fragmento aromático (de un fenilo a un naftilo) en la cadena lateral del β -aminoácido. Más notable es el caso de (-)-**12c** en el cual, la presencia de un grupo muy voluminoso como es el fragmento del terbutilo hace que el rendimiento disminuya hasta 30%.

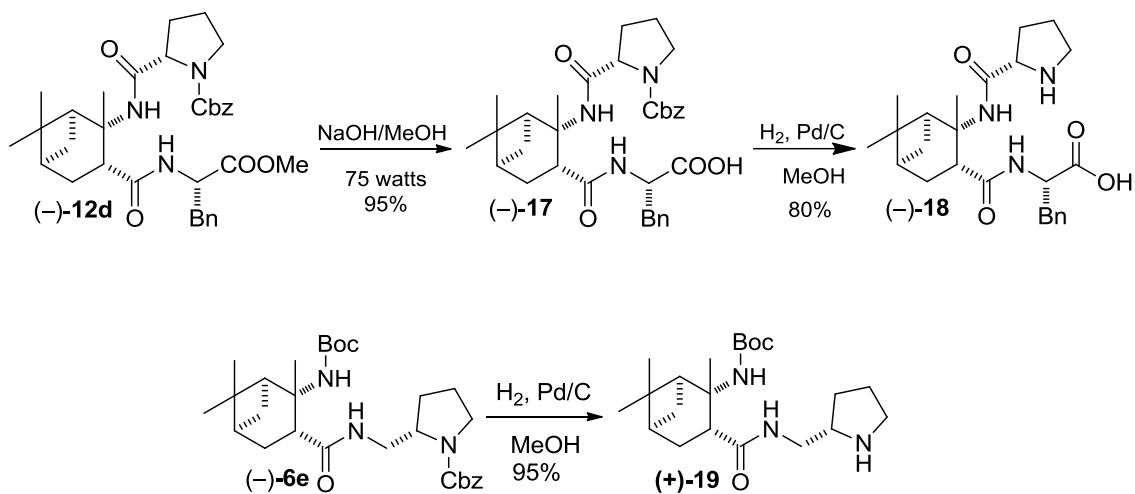
Posteriormente, se realizaron las reacciones de desprotección de los compuestos (-)-**12a-d** con Pd/C (10%), obteniéndose los derivados **13a-b** con rendimientos de moderados a excelentes (Esquema 36).

Finalmente, con el objetivo de obtener derivados peptídicos bifuncionales, se llevó a cabo el acoplamiento entre el compuesto (-)-**5** y la (*S*)-prolina-*N*-Cbz para obtener el α,β -dipeptido (-)-**14** mediante la metodología del cloruro de ácido con un rendimiento del 78%. Este resultado es superior a los observados anteriormente, debido a que la materia prima presenta menor impedimento estérico, lo que hace que la introducción del grupo (*S*)-prolina-*N*-Cbz sea más fácil. Posteriormente, se realizó una hidrólisis del α,β -dipeptido (-)-**14** en medio básico bajo, radiación de microondas durante 40 minutos a 75 watts. Al término de la reacción, solo fue necesario una extracción ácido-base para obtener el compuesto (-)-**15** con un rendimiento del 95%. Por último, una hidrogenólisis con Pd/C remueve el grupo protector para dar lugar al compuesto (-)-**16** con un excelente rendimiento del 95% (Esquema 38).



Esquema 38. Síntesis del α,β -dipéptido (-)-16 a partir del aminoéster 5.

Para la obtención del tripéptido α,β,α -(-)-18 a partir del compuesto (-)-12d, se llevó a cabo la hidrólisis bajo radiación de microondas y la posterior desprotección con Pd/C (Esquema 8). Por otro lado, la desprotección del compuesto (-)-6e condujo al derivado (+)-19 monoprotegido (Esquema 39)



Esquema 39. Síntesis del tripéptido α,β,α -(-)-18 a partir del compuesto (-)-12d.

Una vez sintetizados todos los compuestos propuestos, se evaluaron sus características potenciales en organocatálisis de la siguiente manera:

13-a-d: Presentan amidas voluminosas en el grupo carbonilo del β -aminoácido original. Se anticipa que el impedimento estérico sea capaz de inducir discriminación enantiofacial en la reacción aldólica asimétrica. El fragmento de pirrolidina llevaría a cabo la activación vía enamina de las cetonas (Figura 29)

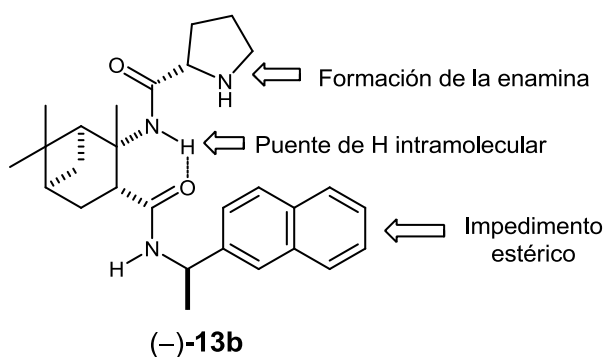


Figura 29.

Los compuestos (-)-16 y (-)-18 presentan un grupo carboxílico en la cadena lateral del β -aminoácido. Como se mencionó, diversos reportes enfatizan la relevancia de que el grupo amino y el grupo carboxilo estén orientados hacia la misma dirección con el fin de promover un efecto sinérgico en la catálisis. Se espera que este tipo de compuestos puedan llevar a cabo una activación dual (Figura 30).

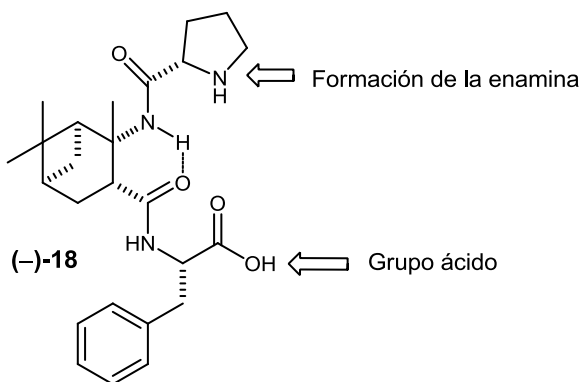


Figura 30.

El derivado (+)-**19** incorpora una unidad de (*S*)-prolinamina en el grupo carbonilo del β -aminoácido en forma de amida. Se espera que el fragmento de pirrolidina sea capaz de formar una enamina altamente reactiva con la cetona, mientras que el grupo amida adyacente (libre de enlace hidrógeno intramolecular) active al aldehído. Adicionalmente, se prevé que el enlace de hidrógeno intramolecular incremente la acidez de la amida libre y aumente su capacidad de “anclar” al electrófilo (Figura 31).

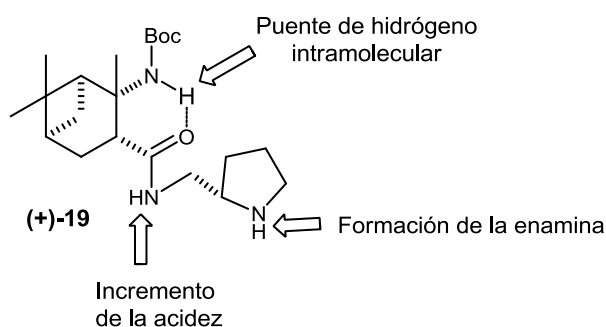


Figura 31.

4.5 Resultados y discusión. Evaluación de derivados de la (*S*)-prolina acoplados al α -(+)-pineno como organocatalizadores en la reacción aldólica asimétrica.

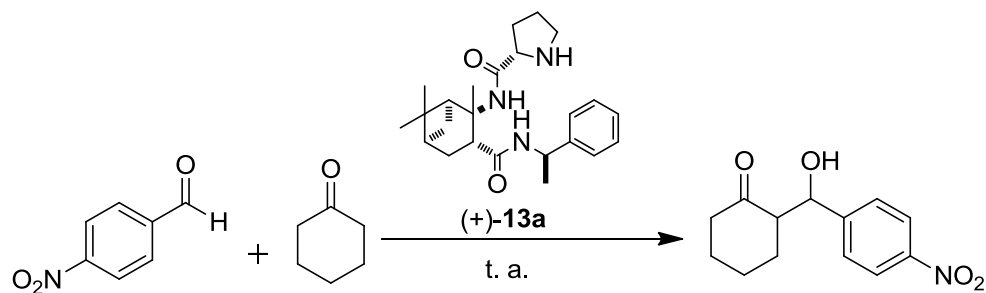
Los compuestos (+)-**13a** (cuyo rendimiento global es más alto) y (-)-**16** (que involucra menor cantidad de pasos para su preparación) se tomaron como base para las pruebas de organocatálisis. Estos dos compuestos se consideran representativos de los siete derivados sintetizados. En particular, fue factible optimizar las condiciones de reacción antes de realizar las pruebas con los cinco organocatalizadores restantes que se obtuvieron en menor cantidad.

Las condiciones iniciales en la reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído fueron a temperatura ambiente, en ausencia de disolvente y por un tiempo de 48 h. La reacción fue monitoreada por CCF.

En los resultados de los ensayos 1, 2 y 3 de la Tabla 4 se evaluó la cantidad de catalizador requerido. Con el catalizador (+)-**13a**, se aprecia que los mejores rendimientos, diastereoselectividades y excesos enantioméricos se obtienen con 10 y 20 % de catalizador, por lo que esta fue la cantidad de catalizador empleada para la optimización de las condiciones de reacción. En la mayoría de los casos, la diastereoselectividad favorece el producto *anti* (a menos que se indique lo contrario) y el enantiómero mayoritario es el (2*S*,1'*R*).

En los ensayos 4, 5 y 6 (20% mol de catalizador) se evaluó el efecto de disolventes polares como el DMSO y en presencia de H₂O. La reacción no se completó para el caso del DMSO (ensayo 4, Tabla 4) proporcionando apenas un 35 % de rendimiento, con nula diastereoselectividad y 40% de ee. El ensayo 5 de la Tabla 4 presenta los resultados de la reacción en presencia de agua, cuyo efecto es crear una cavidad hidrofóbica que facilita la proximidad requerida entre el catalizador y los sustratos. Cabe señalar que se ha reportado que la adición de agua en los procesos organocatalíticos induce un aumento de la velocidad de reacción y la selectividad.¹⁰¹ En efecto, se observó un incremento notable en el rendimiento de la reacción (95%), aunque desafortunadamente aún sin diastereoselectividad y con menor exceso enantiomérico (20%). En el ensayo 6, se usó el ácido benzoico (PhCOOH) como aditivo (en la misma proporción estequiométrica que el catalizador). De la misma manera, está reportado que la presencia de ácidos de Brønsted tiene un efecto benéfico en organocatálisis.¹⁰² El resultado fue que después de 48 h, la presencia del aditivo ácido aceleró la reacción, alcanzando un excelente rendimiento del 99%, con una diastereoselectividad del 40%, pero un pobre ee del 10%.

Tabla 4.



Ensayo ^a	% mol cat.	Disolvente	Aditivo	Tiempo (h)	% Rend. ^b	rd (syn/anti) ^c	% ee ^d
1	10	-----	-----	48	85	40/60	40
2	20	-----	-----	48	85	40/60	40
3	30	-----	-----	48	80	40/60	35
4	20	DMSO	-----	48	35	50/50	40
5	20	H ₂ O	-----	48	95	33/67	20
6	20	-----	PhCOOH	48	99	30/70	10
7	10	MeCN	-----	48	76	30/70	23
8	10	EtOH	-----	48	15	36/64	25
9	10	H ₂ O	-----	48	99	22/78	20
10	10	CH ₂ Cl ₂	-----	48	60	36/64	24
11	10	THF	-----	48	42	44/56	13

^a Condiciones de reacción: cetona (2.5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado por HPLC con columna quiral, para el diastereómero mayoritario (*anti*)

Despues, se analizó el potencial como organocatalizador del compuesto (–)-16, el cual presenta un grupo ácido que pudiera inducir un aumento de la velocidad de la reacción aldólica y en la selectividad de la misma. De esta manera, se realizó el ensayo 1 de la Tabla 5, observando que el rendimiento es comparable con los obtenidos anteriormente; sin embargo, la diastereoselectividad y el exceso enantiomérico disminuyen. Debido a esto, se decidió realizar los experimentos en diversas condiciones manteniendo constante al DMSO como disolvente, con agua y TFA como aditivos. Los resultados se presentan en los ensayos (2-5) de la Tabla 5. El

empleo de DMSO como disolvente se llevó a cabo con el objetivo de incrementar la homogeneidad del sistema; sin embargo, en todos los casos el rendimiento disminuyó considerablemente aunque con un ligero aumento en la diastereoselectividad (ensayos 2 y 3) y sólo un aumento moderado en el ee (ensayo 2, Tabla 5).

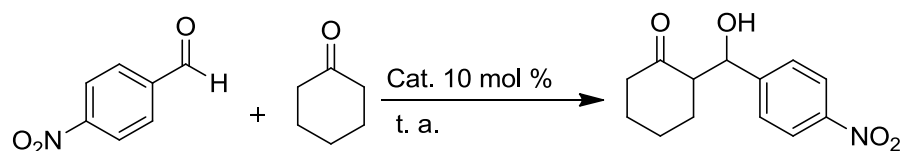
En general, el empleo del DMSO como disolvente no mejoró los resultados deseados en la reacción aldólica. El mejor resultado fue en condiciones libres de disolvente, donde se observa que en 48 h se obtiene un rendimiento del 85%, sin diastereoselectividad y con un pequeño exceso enantiomérico del 15% (Ensayo 1, Tabla 5). Posteriormente, se decidió analizar el efecto de la temperatura en este sistema (ensayos 1 y 6), con el fin de mejorar la selectividad de la reacción en condiciones sin disolvente. El ensayo 6 se llevó a cabo a 0 °C y como era de esperarse la velocidad de reacción disminuyó, por lo que fue necesario incrementar el tiempo de reacción a 72 h. El rendimiento aumentó hasta un 98%, la diastereoselectividad acrecentó ligeramente a un 37/63 y el ee se incrementó a 18%; es decir, se observó un ligero incremento en la selectividad del sistema.

De la misma manera, los ensayos 7 y 8 (Tabla 5) fueron realizados en condiciones sin disolvente con los catalizadores (+)-**13d** y (-)-**18**, con el fin de evaluar si el grupo carboxílico del residuo de fenilalanina del tripéptido presente en el catalizador tenían algún efecto en la catálisis de la reacción aldólica. Los resultados se muestran en la Tabla 5, donde se observa que el rendimiento químico aumentó en presencia del catalizador (-)-**18**, lo cual sugiere que el grupo carboxílico promueve la activación de la reacción, alcanzándose un rendimiento del 90% contra 73% del compuesto (+)-**13d**; sin embargo, la diastereoselectividad y el exceso enantioméricos fueron menores.

En los ensayos 9 y 10 de la Tabla 5, se evaluó el catalizador (+)-**19** en condiciones neat a 24 h de reacción o con DMSO como disolvente a 48 h. Los mejores resultados se encontraron en las condiciones del ensayo 9 (sin disolvente), en

24 h se obtuvo un rendimiento del 92%, una diastereoselectividad 60/40 y un ee del 20%.

Tabla 5.



Ensayo ^a	Catalizador	Disolvente	Aditivo	Tiempo (h)	% Rend. ^b	rd (<i>syn/anti</i>) ^c	% ee ^d
1	(-)- 16	-----	-----	48	85	50/50	15
2	(-)- 16	DMSO	-----	72	44	60/40	30
3	(-)- 16	DMSO	H ₂ O	72	70	56/44	14
4	(-)- 16	DMSO	TFA	72	55	50/50	14
5	(-)- 16	DMSO	H ₂ O/TFA	72	28	50/50	2
6*	(-)- 16	-----	-----	72	98	37/63	18
7	(+)- 13d	-----	-----	48	73	30/70	20
8	(-)- 18	-----	-----	48	90	40/60	15
9	(+)- 19	-----	-----	24	60/40	20	
10	(+)- 19	DMSO	-----	48	50	36/64	25

^a Condiciones de reacción: cetona (2.5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado mediante HPLC con columna quiral para el diastereómero *anti*. * Reacción llevada a cabo a 0° C.

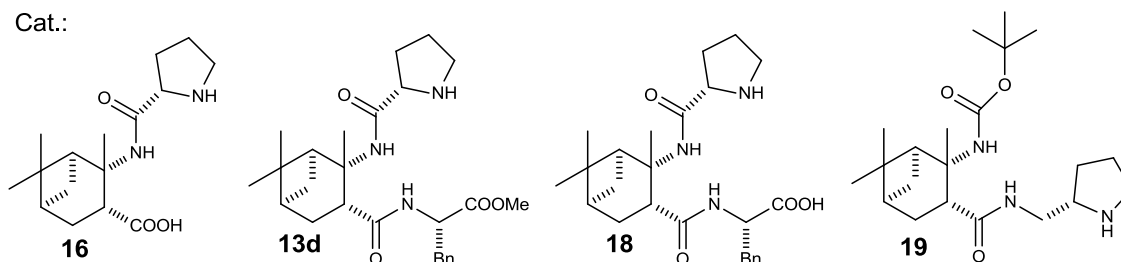


Figura 32. Catalizadores utilizados en los ensayos de la tabla 5.

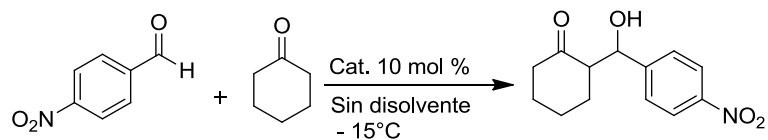
El hecho de que las reacciones procedan mejor en condiciones libres de disolvente, representa una ventaja desde el punto de vista de la “química verde”.^{103f}

Con el fin de hacer la organocatálisis más sustentable, se han desarrollado algunas estrategias como por ejemplo, evitar el uso de disolventes tóxicos y volátiles, reemplazándolos con líquidos iónicos o medio acuosos, o el uso de catalizadores heterogéneos anclados a resinas. En particular, se ha puesto mucha atención en los procesos organocatalíticos sin disolventes, debido a sus beneficios como un menor costo, disminución del consumo de energía y la reducción de tiempos de reacción.¹⁰³ El factor “E”, es una medida de que tan “verde” es una reacción y se define como la relación del peso de los residuos sobre el peso de producto. Para la síntesis de muchos productos farmacéuticos, el factor “E” tiene que ser considerado. Una de las mejores maneras de reducir del factor E de las reacciones y su impacto negativo en el medio ambiente, es llevar a cabo las reacciones en condiciones libres de disolvente.¹⁰⁴

Hasta este punto, solo tenemos compuestos capaces de acelerar la reacción aldólica, pero sin un efecto significativo en la discriminación enantiofacial de la misma. Por lo tanto, se evaluaron los catalizadores con impedimento estérico ((+)-**13a**, (+)-**13d**), con un grupo carboxílico a diferentes distancias ((-)-**16** y (-)-**18**) y uno que presenta un grupo amida libre adyacente al fragmento de pirrolidina (-)-**19**. Se encontró que el impedimento estérico de la (*R*)-feniletilamina en el derivado (+)-**13a** proporciona los mejores resultados en la reacción aldólica, desde el punto de vista de inducción asimétrica, en condiciones libre de disolvente.

Con base en el resultado del ensayo 6 de la Tabla 5, se concluyó que bajar la temperatura del sistema es la opción más viable para mejorar los resultados. Se realizaron los ensayos 1-7 con todos los organocatalizadores en donde el tiempo de reacción se incrementó de 48 a 72 h en condiciones sin disolvente a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabla 6.



Ensayo ^a	Catalizador	Tiempo (h)	% Rend ^b	rd (<i>syn/anti</i>) ^c	% ee (<i>anti</i>) ^d
1	(+)- 13a	72	98	30/70	47
2	(-)- 13b	72	88	25/75	40
3	(-)- 13c	72	91	25/75	40
4	(+)- 13d	72	91	18/82	Rac
5	(-)- 16	72	90	55/45	Rac
6	(-)- 18	72	76	19/81	Rac
7	(+)- 19	72	93	36/64	Rac

^a Condiciones de reacción: cetona (2.5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado mediante HPLC con columna quiral para el diastereómero mayoritario (*anti*).

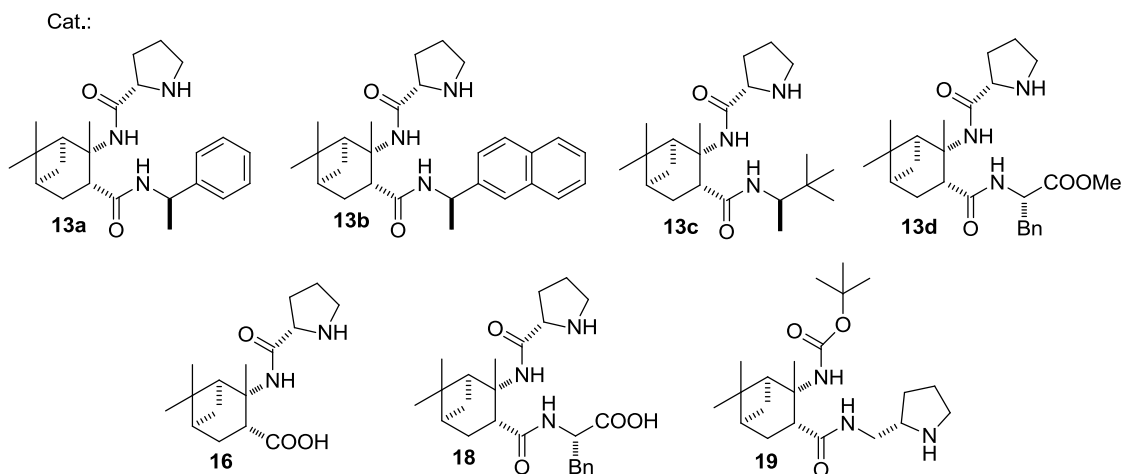


Figura 33. Catalizadores utilizados en los ensayos de la tabla 6.

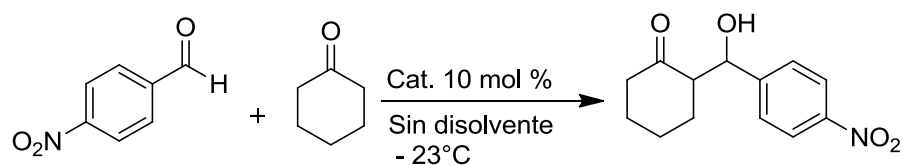
Los ensayos de la Tabla 6 son claros: al disminuir la temperatura los rendimientos se mantienen aceptables, mayores al 76%, y en general la diastereoselectividad aumenta en favor del diastereómero *anti*; sin embargo, los excesos enantioméricos siguen siendo moderados. Para el ensayo 1 se obtuvo un 47% de exceso enantiomérico con un excelente rendimiento del 98% y una

diastereoselectividad aceptable de 7:3. Así pues, se ha aumentado el % ee en siete puntos porcentuales, en comparación con el experimento presentado en el ensayo 1 de la Tabla 4.

En los ensayos 2 y 3 (Tabla 6) se probaron los organocatalizadores (-)-**13b** y (-)-**13c**, los cuales presentan buenos rendimientos de 88 y 91%, respectivamente, y diastereoselectividades 25/75 en favor de la adición *anti*, y un exceso enantiomérico del 40%. Así mismo, los ensayos 4-7 (Tabla 6) presentan buenos rendimientos y diastereoselectividades, en especial los ensayos 4 y 6 (donde la presencia del grupo carboxílico en el organocatalizador influye de manera importante en el rendimiento de la reacción). Sin embargo, no hay enantiodiscriminación, dando como resultado productos racémicos. Cabe decir que los derivados con grupos voluminosos (ensayos 1-3, Tabla 6), fueron los más efectivos desde el punto de vista estereoselectivo.

Con base en los resultados obtenidos y con el fin de aumentar la enantioselectividad de la reacción, se decidió bajar la temperatura hasta -23 °C en condiciones sin disolvente, con los catalizadores (+)-**13a**, (-)-**13b** y (-)-**13c** (Tabla 7). De manera general con los derivados (+)-**13a** y (-)-**13b** se obtuvieron los mejores resultados, sobre todo en estereoselectividad. La disminución de la temperatura permitió obtener una notable mejoría en el rendimiento (88%), la diastereoselectividad (15/85 en favor del producto *anti*) y un exceso enantiomérico del 80%, con el catalizador (-)-**13b**.

Tabla 7.



Ensayo ^a	Catalizador	Tiempo (h)	% Rend ^b	rd (<i>syn/anti</i>) ^c	%ee (<i>anti</i>) ^d
1	(+)- 13a	72	87	15/85	78 (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)
2	(-)- 13b	72	88	15/85	80 (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)
3	(-)- 13c	72	93	28/72	20 (2 <i>S</i> ,3' <i>R</i>)

^a Condiciones de reacción: cetona (2.5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado mediante HPLC con columna quiral para el diastereómero mayoritario (*anti*).

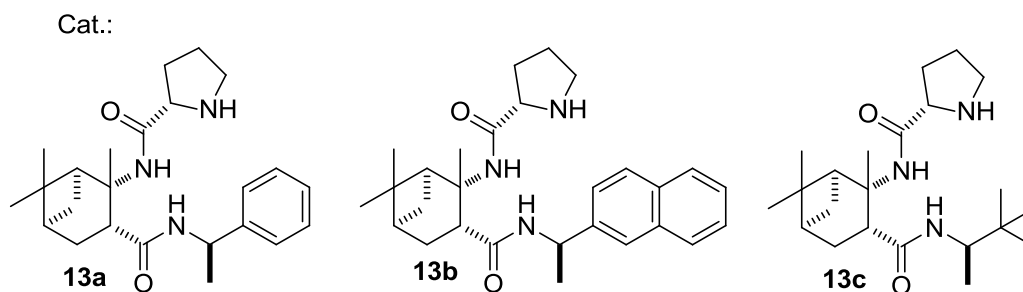
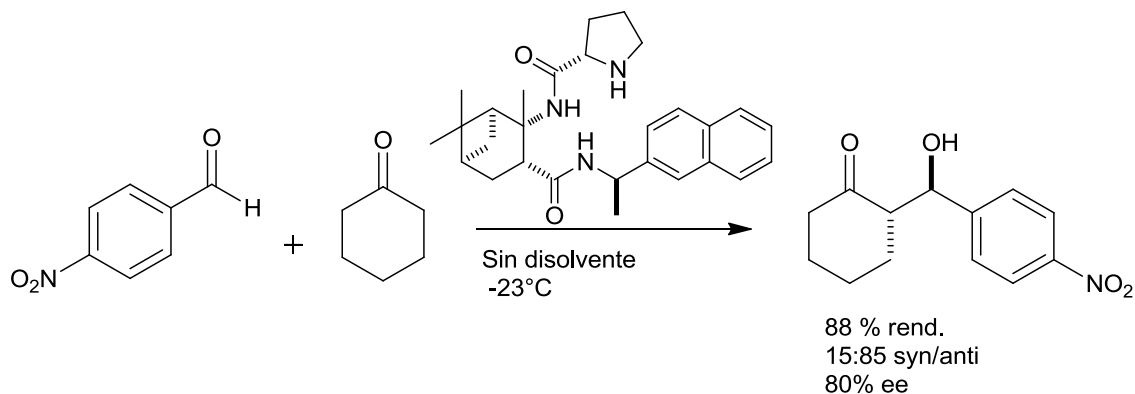


Figura 34. Catalizadores utilizados en los ensayos de la tabla 7.

La Tabla 7 refleja que el catalizador con la mayor eficiencia a esta temperatura (-23 °C) es (-)-**13b** que da el producto de adición *anti* con configuración (*S,R*). Se observa como el incremento en el efecto estérico al pasar del compuestos (+)-**13a** al (-)-**13b** tiene un efecto benéfico, por lo que se puede pensar que en el estado de transición, el sustituyente naftilo bloquea de una manera eficiente una de las caras de la prolina, dando como resultado el 80% de ee; es decir, 90% del enantiómero (2*S*,1'*R*) y solo 10% del enantiómero (2*R*,1'*S*). Sin embargo, si esto fuera cierto, el compuesto **13c** que presenta un grupo *tert*butilo más voluminoso, tendría que tener un mayor grado de enantioselectividad, pero como se observa en la Tabla 7 (ensayo 3), este no es el caso. Por lo que se puede concluir que la cadena lateral aromática en los compuestos **13a** y **13b** tiene un efecto positivo en el sentido

de que puede interactuar con el anillo del aldehído (apilamiento π - π) y dirigir la estereoquímica de la reacción (Esquema 40).



Esquema 40. Reacción aldólica organocatalizada por el compuesto (-)-**13b**.

4.6 Conclusiones.

Se sintetizaron y caracterizaron siete derivados quirales de la (*S*)-prolina acoplados al α -(+)-pineno, que fueron evaluados como potenciales organocatalizadores. Se llevó a cabo la optimización de las condiciones para la catálisis de la reacción aldólica asimétrica, alcanzando buenos rendimientos y un buen exceso enantiomérico en condiciones libres de disolvente (Esquema 40). En las pruebas de organocatalisis las mejores condiciones de temperatura para llevar a cabo la reacción aldólica fueron a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$, siendo el organocatalizador (-)-**13b** el que presenta la mayor eficiencia en la reacción aldólica asimétrica (Esquema 40).

La reacción de acoplamiento entre (*S*)-prolina-*N*-Cbz **7a** y los derivados del β -aminoácido derivado del (+)- α -pineno **1** no procede eficazmente a través del método del anhídrido mixto, así que se prefirió utilizar el cloruro de ácido de la (*S*)-prolina para llevar a cabo dicha transformación (Esquema 36).

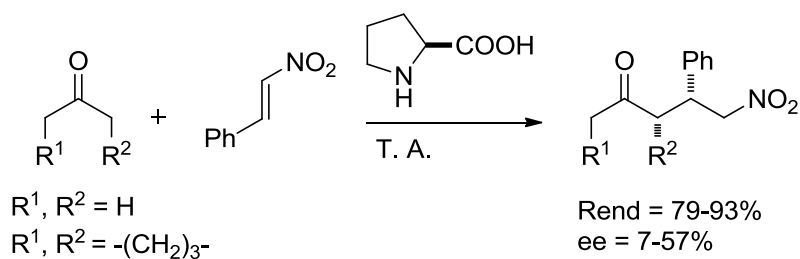
Las reacciones efectuadas bajo radiación de microondas (Esquemas 38 y 39) presentaron un ahorro considerable de tiempo ya que en 1 hora se realizó la hidrólisis

de los compuestos (+)-**13d** y (-)-**15** así como la apertura de la lactama (+)-**2** en condiciones ácidas.

Parte II. Síntesis de derivados de la (*S*)-prolinamina acoplados a la tiohidantoína y su aplicación en la reacción de Michael asimétrica.

5.1 Reacción Michael organocatalizada. Antecedentes.

La adición de Michael se considera una de las herramientas más poderosas para la formación de enlaces C-C y ofrece un acceso eficiente a diversos compuestos como por ejemplo γ -nitrocetonas, las cuales son valiosos bloques de construcción en síntesis orgánica debido a la versatilidad de la funcionalidad nitro que puede ser transformado en aminas, óxidos de nitrilo, cetonas, ácidos carboxílicos, etc. En 1980, Seebach y colaboradores reportaron la reacción de enaminas quirales con β -nitroestireno con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades.¹⁰⁵ List, Barbas y Enders reportaron la primera adición asimétrica de Michael organocatalizada empleando cetonas y β -nitroestireno con prolina como catalizador (Esquema 41).¹⁰⁶



Esquema 41. Reacción Michael organocatalizada por (*S*)-prolina.

A partir de estos resultados iniciales, se han hecho esfuerzos notables para el desarrollo de sistemas catalíticos más eficientes en la reacción de Michael asimétrica. De manera general, la reacción de Michael puede ser organocatalizada por aminas quirales mediante la activación del donador de Michael (vía enamina) o por la activación del aceptor de Michael (vía ión iminio) (Figura 35).

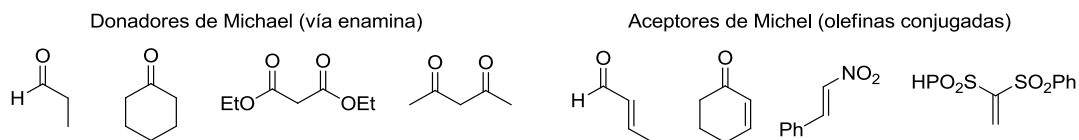


Figura 35.

Además de la (*S*)-prolina, diferentes derivados de la misma han sido probados exitosamente como organocatalizadores en la adición de Michael; por ejemplo, derivados acoplados a aminas terciarias, grupos piridilo, pirrolidinilo, tetrazol, sulfonamida, tioureas, entre otros.¹⁰⁷ En el 2005 Jørgensen y Hayashi reportaron independientemente el uso de un derivado de la (*S*)-prolina con un grupo difenil(sililoxi)metil como un excelente organocatalizador en diversas reacciones, incluyendo la adición Michael de aldehídos a nitroestirenos (Figura 36).¹⁰⁸

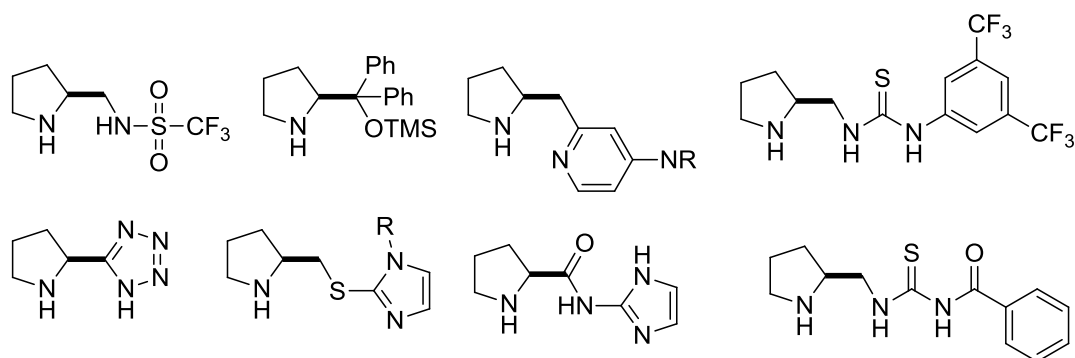
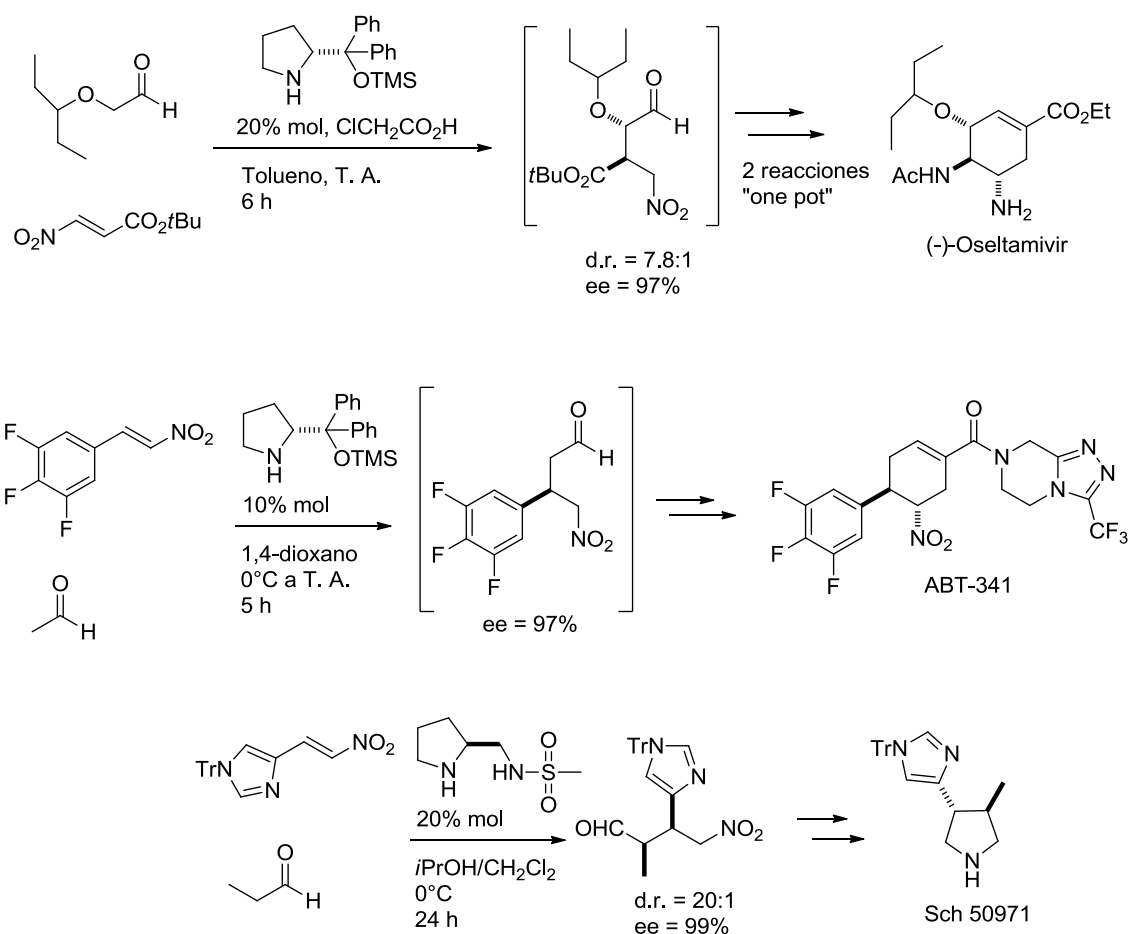


Figura 36. Diferentes derivados de la (*S*)-prolina que han sido utilizados como organocatalizadores en la reacción Michael asimétrica.

La importancia de la adición de Michael organocatalizada se ilustra con la síntesis de compuestos de valor farmacéutico, como por ejemplo el Oseltamivir (Tamiflu) un inhibidor de la neuranimidasa usado en el tratamiento de la influenza tipo A y B. El primer paso en la síntesis involucra la adición de Michael entre el alcoxialdehído y un nitroalqueno organocatalizada por difenilprolinol silil éter, con un excelente rendimiento y selectividad. Pasos posteriores de reacción “one pot” dan acceso al fármaco deseado. Otro ejemplo importante, es la síntesis del compuesto ABT-341, un fármaco utilizado como terapia contra la diabetes tipo 2. De la misma manera, el paso inicial es una adición de Michael organocatalizada entre el acetaldehído y un nitroalqueno con excelente enantioselectividad. Otra síntesis

reportada es la del compuesto Sch 50971, usado en el tratamiento de enfermedades como Alzheimer, en donde la reacción del propionaldehído con el correspondiente nitroalqueno, catalizada con un derivado de (*S*)-prolina con sulfonamida, es el paso clave (Esquema 42).¹⁰⁹



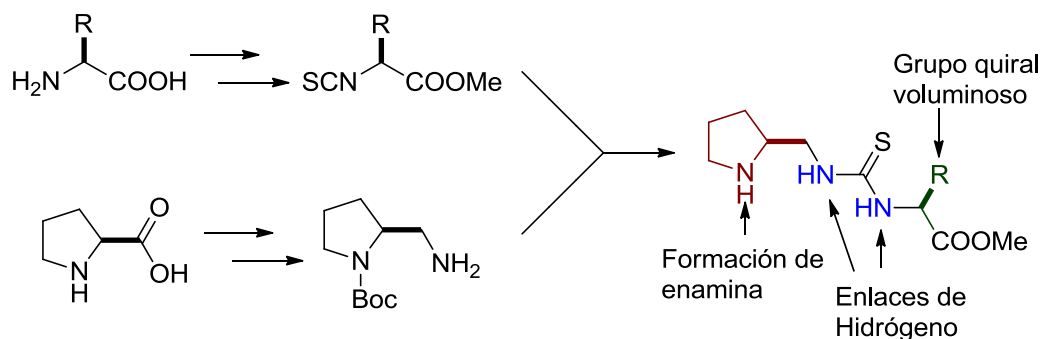
Esquema 42. Aplicaciones de la reacción Michael organocatalizada en la síntesis de compuestos con actividad biológica.

5.2 Resultados y discusión. Diseño y síntesis de derivados de la (*S*)-prolinamina acoplados al grupo tiohidantoína.

En esta parte del trabajo, se dan a conocer las rutas sintéticas empleadas para la preparación de los potenciales organocatalizadores derivados de la (*S*)-prolinamina

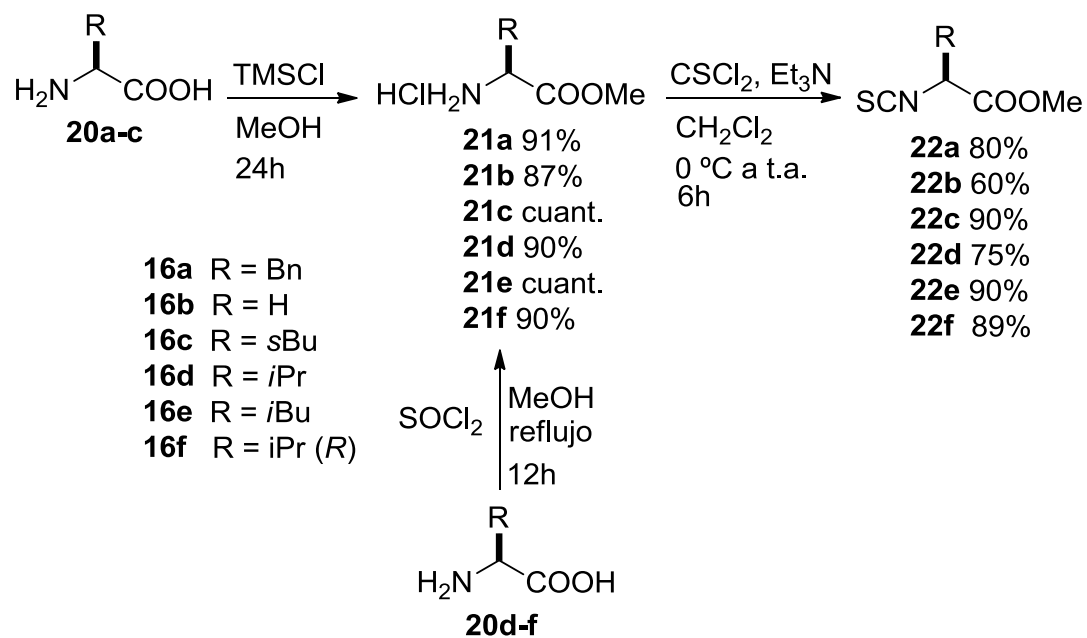
acoplados a tiohidantoínas y se evalúa su actividad catalítica en la adición de Michael asimétrica.

Con el fin de sintetizar los compuestos bifuncionales que pudieran ser utilizados como organocatalizadores en la reacción de adición de Michael, decidimos emplear el bloque de (*S*)-prolinamina-*N*-Boc protegida, sintetizado en este trabajo (Esquema 4), y llevar a cabo diversas transformaciones sobre este núcleo. En primera instancia, nuestro objetivo era la síntesis de diversas prolinaminas acopladas a un fragmento de tiourea derivada de α -aminoácidos (Esquema 43).



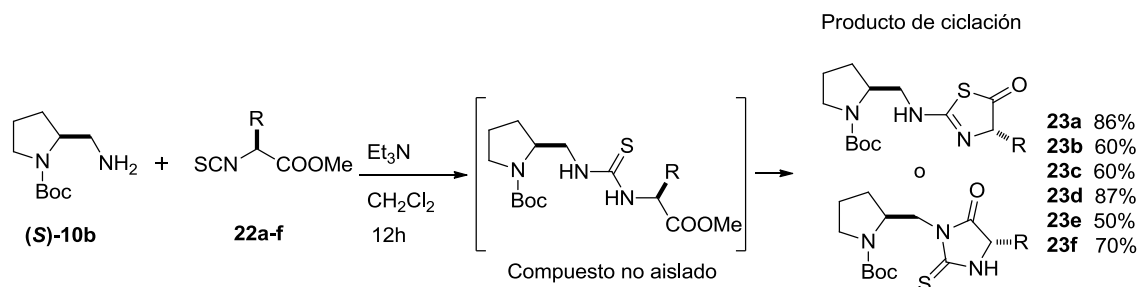
Esquema 43. Síntesis planeada en primera instancia para la obtención de organocatalizadores bifuncionales.

En este sentido, diferentes derivados de isotiocianatos fueron sintetizados a partir de sus correspondientes α -aminoácidos. En primer lugar, se obtuvieron los clorhidratos de los ésteres metílicos **21a-f** (Esquema 44). Para los casos de la glicina, (*S*)-fenilalanina y (*S*)-leucina se utilizó TMSCl y MeOH,⁹⁷ mientras que para la (*S*)-valina y la (2*S*,3*S*)-isoleucina se necesitó hacer uso de SOCl₂ con MeOH bajo reflujo para lograr la esterificación. Posteriormente, se llevó a cabo la conversión a los correspondientes isotiocianatos **22a-f**, mediante el uso de tiofosgeno en condiciones básicas con buenos rendimientos (Esquema 44).



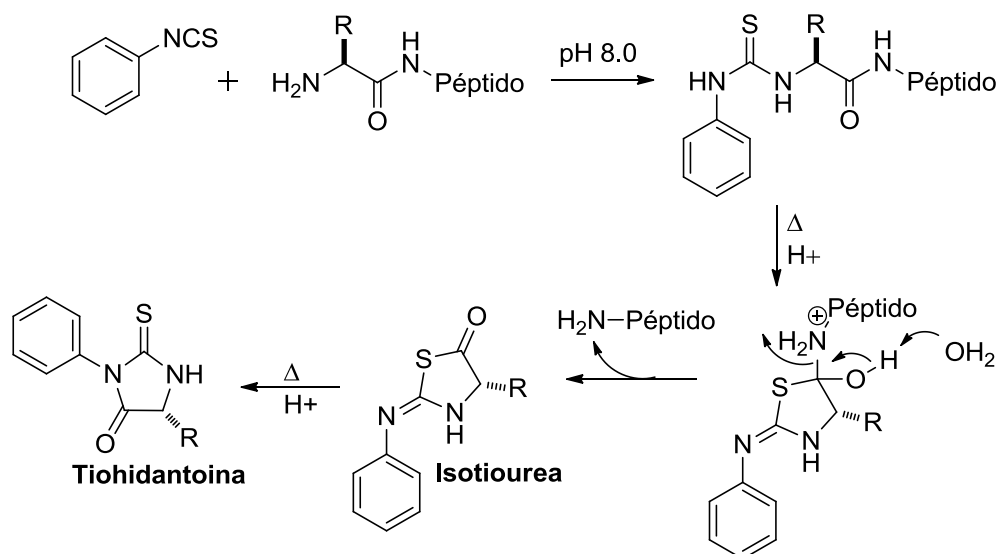
Esquema 44. Síntesis de los isotiocyanatos **22a-f** derivados de α -aminoácidos.

Una vez sintetizadas las materias primas, se realizó el acoplamiento entre los isotiocyanatos **22a-f** con la (*S*)-prolinamina-*N*-Boc protegida **10b**. Para nuestra sorpresa, los datos espectroscópicos de los productos obtenidos no concordaban con las tioureas esperadas. En primer lugar, la espectroscopía de ES-MS de alta resolución indicaba en todos los casos un ión molecular con peso menor a lo esperado, así como la presencia de una insaturación más; mientras que en RMN de ^1H , la señal correspondiente al éster metílico no se observaba, lo que nos llevó a proponer una ciclación intramolecular. Sin embargo, se necesitaron más estudios para confirmar la estructura del producto obtenido. En este sentido existían dos posibilidades, el ataque intramolecular del azufre al éster para formar la isotiourea o el ataque del nitrógeno al éster para la formación de la tiohidantoína. Todos los productos se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 45).



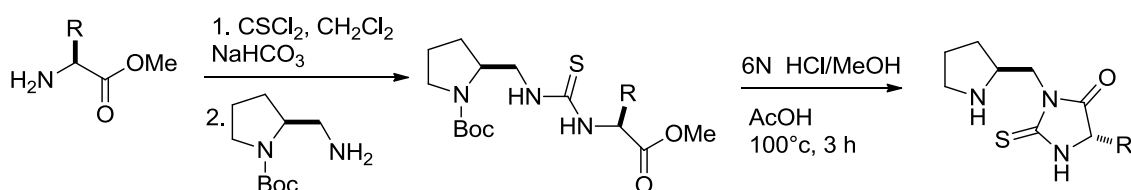
Esquema 45.

En este contexto, en 1950, Edman reportó la síntesis de tiohidantoínas a partir de fenilisotiocianatos y diversos aminoácidos, reacción que se conoce hoy en día como degradación de Edman, la cuál ha sido utilizada para el análisis de secuencias de aminoácidos en péptidos.¹¹⁰ Edman menciona que bajo ciertas condiciones se genera el intermediario isotiourea que lleva a cabo un rearrreglo y da la correspondiente tiohidantoína. El hecho de que las isotioureas sean compuestos lábiles a condiciones de temperatura e hidrolisis, fue importante para elucidar la naturaleza de nuestro producto y que la isotiourea pudiera ser un intermediario en nuestra síntesis (Esquema 46).



Esquema 46. Degradación de Edman.

Es importante señalar que recientemente Kokotos y colaboradores reportaron reacciones entre isotiocianatos y prolinamina bajo condiciones básicas en fase heterogénea, con la diferencia de que se aísla una tiourea como producto de reacción. Posteriormente, bajo condiciones fuertemente ácidas, Kokotos y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de las tiohidantoínas (Esquema 47).¹¹¹ Debido a las condiciones tan diferentes comparadas con las nuestras, existía la incertidumbre de la naturaleza de nuestro producto (isotiourea o tiohidantoína) y de su mecanismo de formación. De hecho, en los años 2001 y 2003, se reportaron dos trabajos donde se discute la formación de dichos productos en la reacción entre tioureas sustituidas y cloruro de cloroacetilo.¹¹²



Esquema 47. Síntesis de diversas tiohidantoínas reportadas por Kokotos y colaboradores.

La principal característica que permite diferenciar las isotioureas y las tiohidantoínas es uno de los desplazamientos químicos en RMN de ¹³C (los productos no son diferenciables por espectroscopia de masas al ser isómeros constitucionales). Para el caso de las isotioureas se observaría una señal en aproximadamente 166 ppm debido al carbono de imina presente, mientras que para el caso de las tiohidantoínas se espera una señal en aproximadamente 184 ppm debido al carbono sp² unido al azufre. En todos los espectros de los productos obtenidos **23a-e** se observó la señal correspondiente a la tiohidantoína, valores que concuerdan con los productos en común descritos por Kokotos. En caso de que el mecanismo fuera a través de la formación de la isotiourea como intermediario, en algún momento de la reacción se debería observar el desplazamiento en 166 ppm; sin embargo, al monitorear la reacción entre la prolinamina (*S*)-**10b** y el isotiocianato derivado de la (*S*)-valina **22d** a diferentes tiempos, nunca se observó dicha señal (Figura 37)

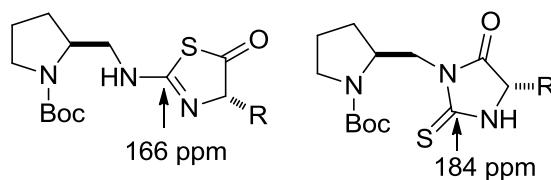
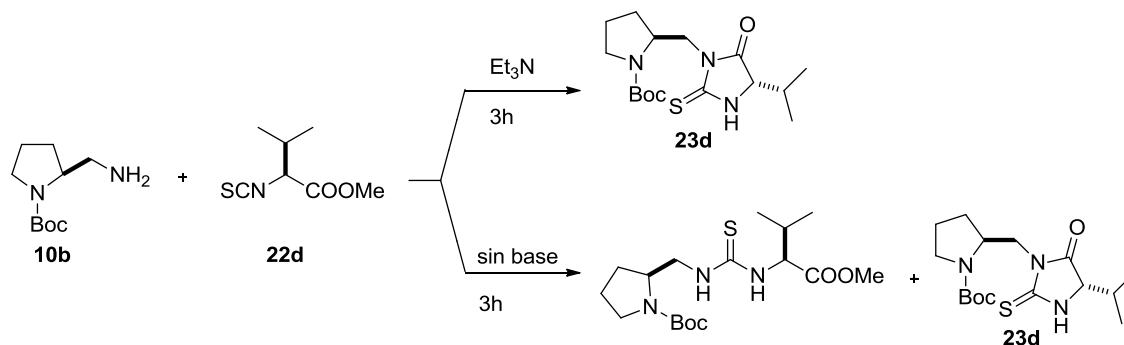


Figura 37. Diferencias en desplazamiento químico en RMN de ^{13}C entre las isotioureas y las tiohidantoinas.

De esta manera, uno de los intermediarios debía ser la tiourea, lo que se confirmó mediante el análisis por espectrometría de masas (MS-TOF) de la reacción entre la prolinamina (*S*)-**10b** y el isotiocianato derivado de la (*S*)-valina **22d** bajo condiciones básicas (Figura 38). Efectivamente, después de 30 minutos de reacción, se observó el ión molecular correspondiente a la tiourea y después de 3 horas ésta se había consumido y se observó el ion molecular del producto de ciclación. Por otra parte, este experimento también confirmó la importancia de la base en el medio de reacción, ya que al llevar a cabo la reacción sin Et_3N , al cabo de 3 horas se observó una mezcla de tiourea y tiohidantoina (Figura 39). Es importante señalar, que aun así, después de 24 horas todo el intermediario tiourea se había consumido (Esquema 48).



Esquema 48.

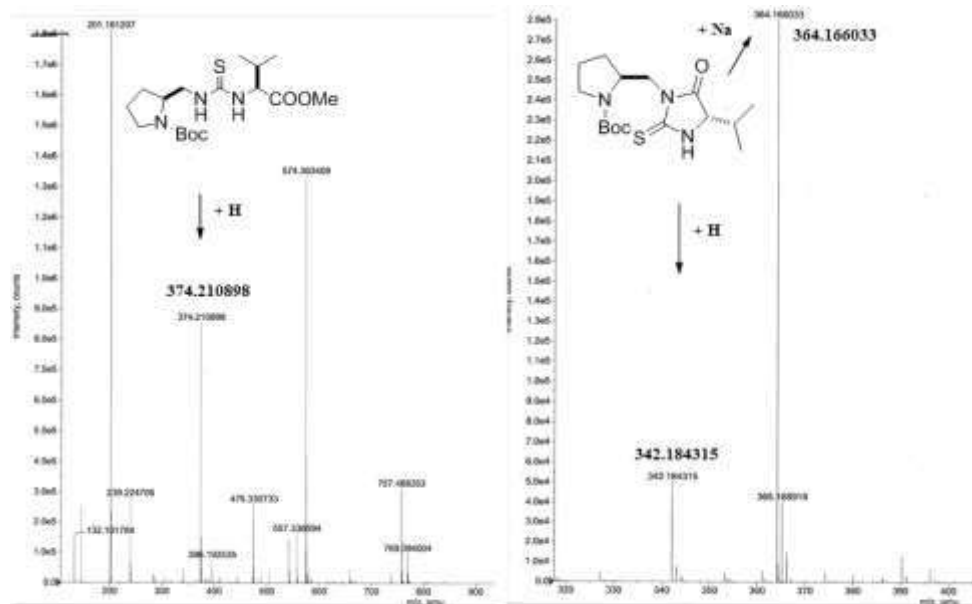


Figura 38. Experimento de MS-TOF de la reacción entre (S)-10b y 22d en presencia de base. Después de 30 minutos de reacción, se observó el ion molecular correspondiente a la tiourea y después de 3 horas esta se había consumido y se observó el ion molecular del producto de ciclación.

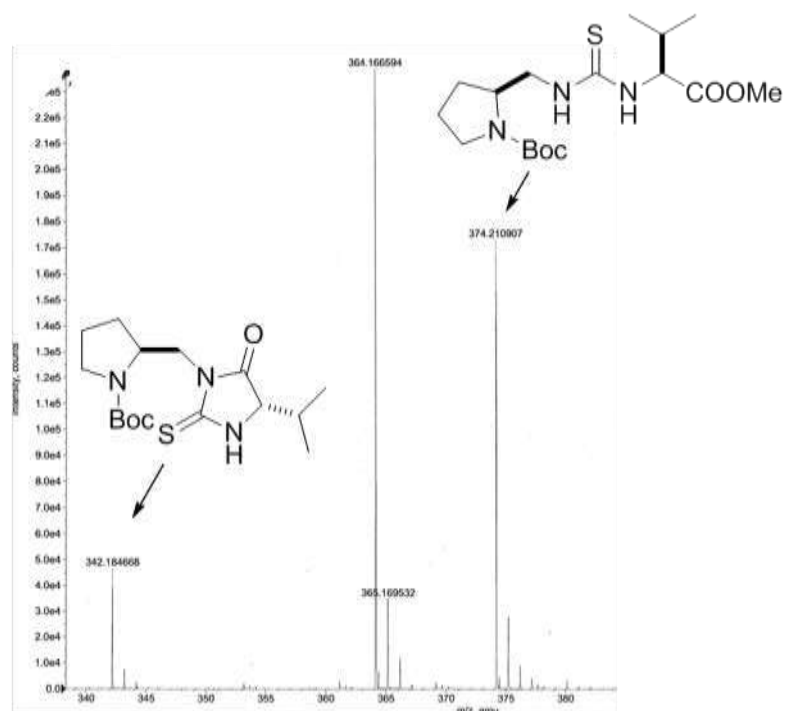
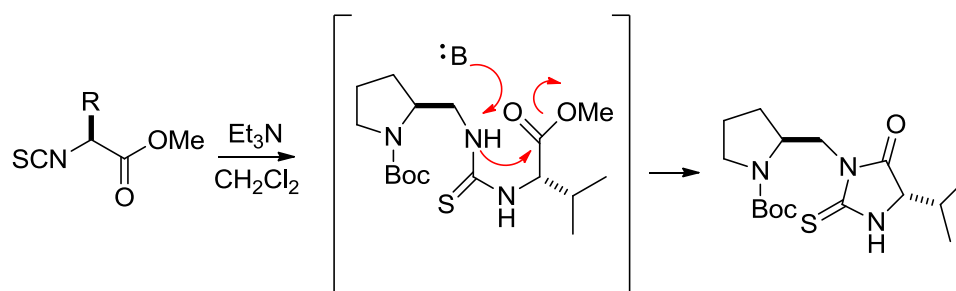
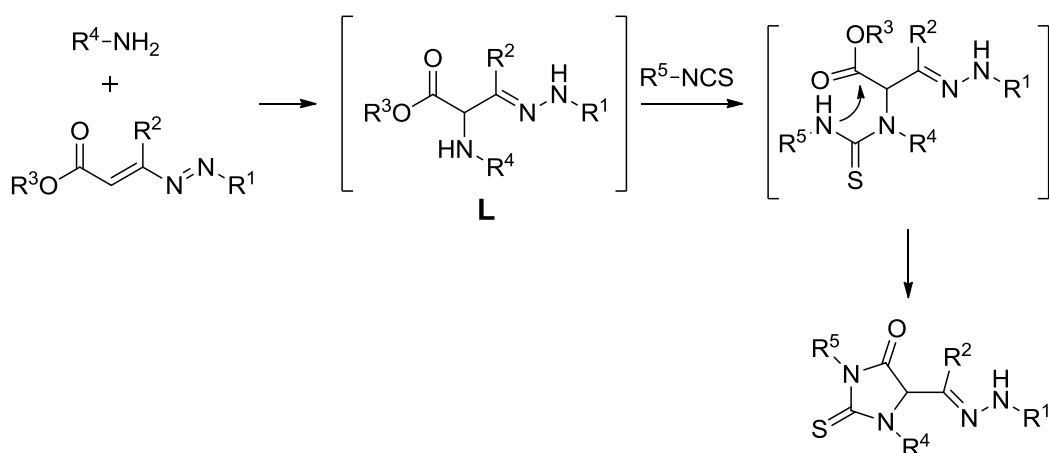


Figura 39. Experimento de MS-TOF de la reacción entre (S)-10b y 22d en ausencia de base. Después de 3 horas se observa la mezcla de los productos tiourea y tihidantoína.

Con base en la evidencia anterior, se propone la formación directa de la tiohidantoína mediante un ataque del nitrógeno de la tiourea al éster metílico, promovido por Et_3N . Esto se puede explicar mediante la teoría de ácidos-bases duros y blandos de Pearson (Teoría HSAB).¹¹³ El nitrógeno de la tiourea es considerado un nucleófilo duro, por lo que será más favorable su ataque al grupo carbonilo, un electrófilo duro, más que el ataque del azufre, que es un nucleófilo blando (Esquema 49). En este sentido, existen reportes que confirman este mecanismo. Por ejemplo, al tratar diversos derivados del compuesto **L** con isotiocyanatos se obtiene la tiohidantoína correspondiente mediante el ataque intramolecular del nitrógeno (nucleófilo duro) al éster metílico. En este trabajo, también se reporta una forma de llegar a las isotioureas cambiando el orden de adición de los reactivos¹¹⁴ (Esquema 50)

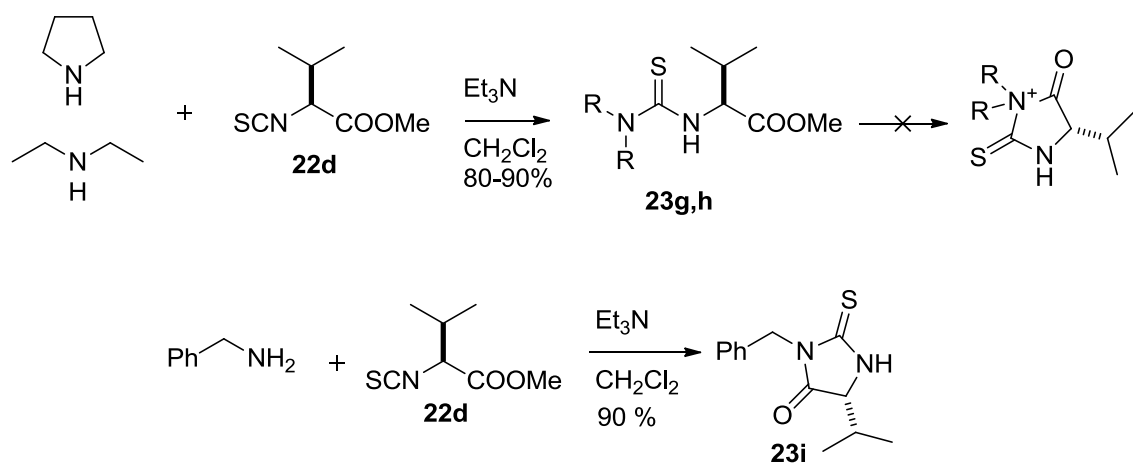


Esquema 49. Mecanismos propuestos para la formación de tiohidantoínas a partir isotiocyanatos y *N*-Boc-prolinamina



Esquema 50. Síntesis “one pot” de tiohidantoínas. Se propone el ataque del nitrógeno al éster metílico para su formación.

La naturaleza de la amina que se acopla a los isotiocianatos derivados de α -aminoácidos es importante, como se observa en las siguientes reacciones. Cuando se utilizaron aminas secundarias en la reacción con el isotiocianato derivado de la (*S*)-valina **22d** en condiciones básicas, el producto obtenido fue la tiourea (productos **23g** y **23h**, Esquema 51). El nitrógeno no logra atacar al éster metílico ya que en el producto quedaría como catión cuaternario; sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo con bencilamina, el producto obtenido fue la tiohidantoína **23i** (Esquema 51), lo cual se confirmó por análisis de difracción de rayos X de monocristal (Figura 38).



Esquema 51. La reacción entre aminas secundarias y el isotiocianato **22d** conduce a la formación de las respectivas tioureas, mientras que el uso de aminas primarias conduce a la tiohidantoínas.

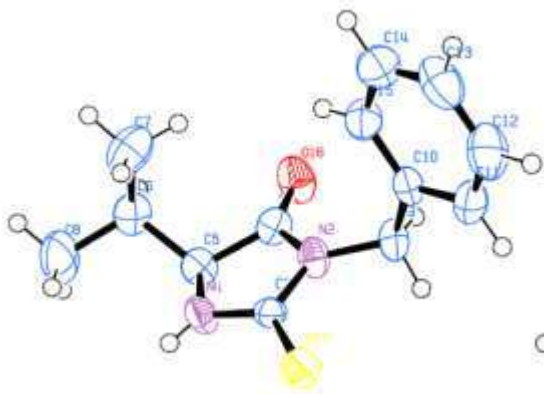
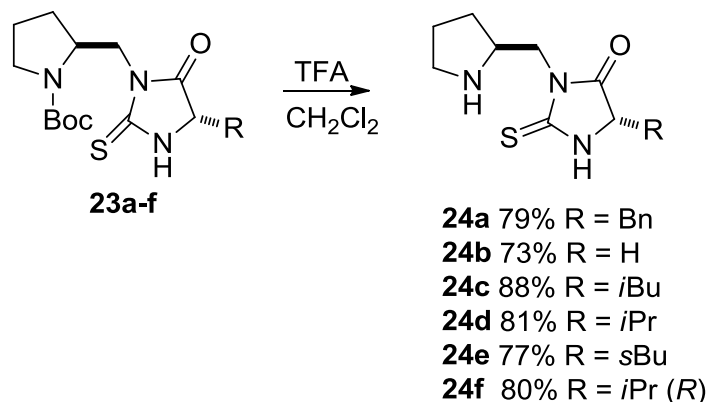


Figura 38. Estructura de Rayos-X de **23i**.

Finalmente, los productos **23a-e** fueron desprotegidos mediante el uso de ácido trifluoroacético para dar los productos **24a-e** (Esquema 52).



Esquema 52. Desprotección de los derivados **23a-f**.

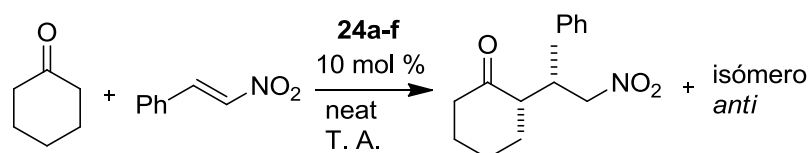
Una vez sintetizados los compuestos **24a-f**, se llevó a cabo su evaluación como organocatalizadores en la reacción de adición de Michael. Cabe señalar que los derivados **24a** y **24b** fueron sintetizados por el grupo de Kokotos y probados como organocatalizadores en solución, por lo que se decidió buscar las condiciones ideales para llevar a cabo la reacción en ausencia de disolvente.

5.3 Resultados y discusión. Evaluación de los derivados de la (*S*)-prolinamina acoplados al grupo tiohidantoína como organocatalizadores en la reacción de adición Michael en ausencia de disolvente.

Inicialmente, se investigó la capacidad catalítica de los derivados **24a-f** en la reacción de adición Michael entre la ciclohexanona y el β -nitroestireno en condiciones libres de disolvente, a temperatura ambiente y con 10 mol % de catalizador. Después de 48 h, los derivados **24b** y **24d** catalizaron la reacción con buenos rendimientos y estereoselectividad (en la mayoría de los casos, la diastereoselectividad favorece el producto *syn* y la enantioselectividad al producto (*2S,3R*), a menos que se indique lo contrario). A pesar de que el compuesto **24a** mostró una buena selectividad, similar a sus diversos análogos, el rendimiento del producto Michael fue bajo (Ensayo 1, Tabla 8). Con el compuesto **24d** como

organocatalizador el desempeño de la reacción fue mejor en términos de rendimiento y selectividad, con una diastereoselectividad *syn/anti* de 90:10, y un exceso enantiomérico de 83% en favor del enantiómero (2*S*,3*R*), (Tabla 8, ensayo 4). Como se puede ver en el ensayo 6 de la Tabla 8, el cambio de configuración en el segundo centro estereogénico del catalizador no tiene un efecto notable en el desempeño de la reacción.

Tabla 8.



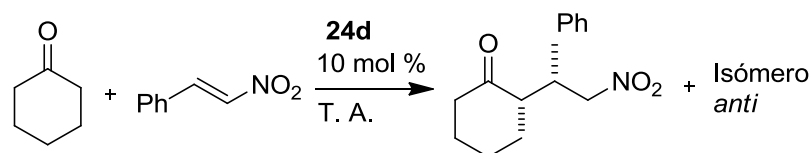
Ensayo	Cat.	t(h)	Rend. (%) ^b	rd (<i>syn/anti</i>) ^c	ee (%) ^d
1	24a	48	55	89:11	86
2	24b	48	80	97:3	74
3	24c	48	50	90:10	90
4	24d	48	95	90:10	83
5	24e	48	60	90:10	80
6	24f	48	86	88:12	80

^a Condiciones de reacción: cetona (5 mmol), trans-β-nitroestireno (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado mediante HPLC con columna quiral para el diastereómero mayoritario (*syn*), enantiómero mayoritario (2*S*,3*R*).

Con el fin de contrastar la eficacia del sistema organocatalítico en presencia o ausencia de disolvente, se evaluó la reacción de adición de Michael catalizada por **24d** con una variedad de disolventes. Los resultados del efecto del disolvente se muestran en la Tabla 9 y revelan que, en general, todos los disolventes utilizados tienen un impacto negativo en el desempeño de la reacción. Por ejemplo, las reacciones en disolventes polares como *i*-PrOH, DMSO, DMF y CH₃CN condujeron al producto tipo Michael con bajo rendimiento y menor estereoselectividad después de 72 h. Además, cabe destacar que se obtiene como producto principal el enantiómero opuesto (2*R*,3*S*), (Tabla 9, ensayos 1-4); esto se puede explicar en

términos de la capacidad de estos disolventes para aceptar enlaces de hidrógeno, evitando así la interacción entre el grupo nitro del β -nitroestireno y el protón ácido de la fragmento de tiohidantoína. En disolventes menos polares como el THF y el 1,4-dioxano la enantioselectividad fue pobre (Tabla 9, ensayos 5-6). Por último, el uso de H₂O y tolueno como disolventes condujo al producto Michael con un rendimiento bajo y moderada diastereo- y enantioselectividad (Tabla 0, ensayos 7-8). Cabe destacar, que el grupo de Kokotos encontró buenos resultados en la adición Michael con tolueno como disolvente, haciendo uso de aditivos y en presencia de agua.¹¹¹

Tabla 9.



Ensayo	Disolvente	t (h)	Rend (%) ^b	rd (<i>syn/anti</i>) ^c	ee (%) ^d
1	<i>i</i> PrOH	72	36	65:35	74 ^e
2	DMSO	72	26	63:37	73 ^e
3	DMF	72	26	74:26	80 ^e
4	CH ₃ CN	72	25	63:37	76 ^e
5	THF	72	42	88:12	14
6	1,4-Dioxano	72	19	90:10	30
7	Tolueno	72	40	95:5	68
8	H ₂ O	72	23	71:29	70

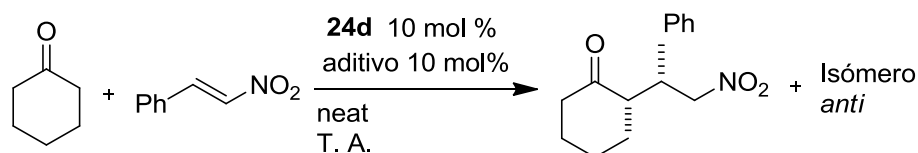
^a Condiciones de reacción: cetona (5 mmol), trans- β -nitroestireno (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado;

^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado mediante HPLC con columna quiral para el diastereómero mayoritario (*syn*), enantiomero mayoritario (2*S*,3*R*).^e El enantiomero (2*R*,3*S*) fue obtenido como producto mayoritario.

Con base en estos resultados, se procedió a llevar a cabo experimentos adicionales bajo condiciones libres de disolvente, y evaluar el efecto de aditivos ácidos en la reacción. Está bien documentado que la presencia de ácidos de Bronsted tiene un efecto positivo en los procesos organocatalíticos; en particular se sabe que

tienen un papel fundamental en la reacción de adición Michael organocatalizada.¹¹⁵ Al utilizar 10 mol % de diferentes aditivos ácidos en la reacción (Tabla 10), efectivamente, en todos los casos se obtuvo el producto Michael con mejores diastereoselectividades y rendimientos. Con base en este análisis, se encontró que el ácido salicílico proporcionó los mejores resultados en términos de rendimiento y estereoselectividad, por lo que se eligió para realizar pruebas complementarias.

Tabla 10.



Ensayo	Aditivos	t (h)	Rend (%) ^b	rd (<i>syn/anti</i>) ^c	ee (%) ^d
1	<i>o</i> -HO-C ₆ H ₄ COOH	17	99	95:5	85
2	<i>o</i> -HO-C ₆ H ₄ NO ₂	17	97	92:8	78
3	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ COOH	17	98	93:7	82
4	C ₆ H ₅ COOH	17	99	85:15	82

^a Condiciones de reacción: Cetona (5 mmol), trans-β-nitrostireno (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado mediante HPLC con columna quiral para el diastereómero mayoritario (*syn*), enantiomero mayoritario (2*S*,3*R*).

Con estos resultados, se decidió examinar el efecto de la cantidad del catalizador **24d** y de la temperatura de reacción. Como puede verse en la Tabla 11, no se encontró un efecto significativo al variar la cantidad de catalizador (5 a 20 mol %). De hecho, se obtuvieron resultados similares con solo 5 mol %, lo cual es bueno desde el punto de vista de balance agente de inducción quiral-producto (Tabla 11, ensayo 1). Cuando la reacción se llevó a cabo a -5.5 °C se observó una notable mejoría en la enantioselectividad del producto, sin comprometer la velocidad de la reacción (Tabla 11, ensayo 4).

Tabla 11.

Ensayo	18d (mol %)	t (h)	T (°C)	Rend. (%) ^b	rd (<i>syn/anti</i>) ^c	ee (%) ^d
1	5	17	t.a.	99	95:5	82
2	10	17	t.a.	99	90:10	82
3	20	17	t.a.	99	85:15	84
4	5	17	-5.5	99	95:5	92

^a Condiciones de reacción: cetona (5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado mediante HPLC con columna quiral para el diastereómero mayoritario (*syn*), enantiomero mayoritario (2*S*,3*R*).

Después de la optimización de las condiciones de reacción, se determinó el alcance y las limitaciones de la adición Michael asimétrica utilizando una amplia variedad de nitroolefinas y cetonas, catalizadas por el derivado **24d** en condiciones libres de solvente (Tabla 12).

Tabla 12.

Ensayo	R ₁ -R ₂	R ₃	Rend. (%) ^b	rd (<i>syn/anti</i>) ^c	ee (%) ^d
1	-(CH ₂) ₄ -	2-MeOC ₆ H ₄	99	98:2	97
2	-(CH ₂) ₄ -	2-BrC ₆ H ₄	95	95:5	92
3	-(CH ₂) ₄ -	2-ClC ₆ H ₄	98	99:1	99
4	-(CH ₂) ₄ -	4-MeC ₆ H ₄	83	96:4	97
5	-(CH ₂) ₄ -	4-FC ₆ H ₄	98	98:2	92
6	-(CH ₂) ₄ -	4-BnOC ₆ H ₄	95	98:2	92
7	-(CH ₂) ₄ -	4-MeOC ₆ H ₄	65	90:10	63

8	-(CH ₂) ₄ -	4-ClC ₆ H ₄	99	98:2	77
9 ^e	-(CH ₂) ₃ -	Ph	80	82:18	
10 ^e	-(CH ₂) ₅ -	Ph	82	81:19	64

^a Condiciones de reacción: cetona (5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado mediante HPLC con columna quiral para el diastereómero mayoritario (*syn*), enantiomero mayoritario (2*S*,3*R*). ^e10 mol % de **24d** a t. a.

De manera general, la reacción de adición Michael organocatalizada por **24d** procede eficientemente con diversos nitroestirenos aromáticos. La introducción de grupos electrodonadores o aceptores en la posición *orto* no afecta el rendimiento ni la selectividad de la reacción (Tabla 12, ensayos 1-3). En los ensayos 5, 6 y 8 se observa que la incorporación de un sustituyente electroatractor en la posición *para* del grupo aromático activa al aceptor de Michael, conduciendo a mejores rendimientos con excelente diastereoselectividad y buena enantioselectividad. En cambio, sustituyentes donadores de densidad electrónica conducen a rendimientos que van de moderados a buenos con buenas selectividades (Ensayos 4 y 7). Al usar ciclopentanona y cicloheptanona se tuvieron que modificar las condiciones de reacción por su baja reactividad (Tabla 12, ensayos 9 y 10). A temperatura ambiente y con 10 mol % del catalizador **24d** se obtuvieron buenos rendimientos y moderadas selectividades del producto Michael.

Actualmente, existe una gran controversia acerca del mecanismo de la reacción de adición Michael organocatalizada. La formación de la enamina es el primer paso en todos los mecanismos planteados y varias propuestas han sido hechas acerca de la naturaleza del estado de transición que explique la estereoquímica de los productos observados,¹¹⁶ siendo la regla topológica de Seebach la más aceptada.¹¹⁷ Sin embargo, estudios cinéticos y de RMN han llevado a la conclusión de que el mecanismo es más complejo de lo anticipado para catalizadores tipo Jørgensen-Hayashi, donde nuevos intermediarios han sido detectados en el ciclo catalítico. Además, se ha observado que el paso determinante de la reacción no es la formación del enlace C-C sino una protonación selectiva.^{115,118} En contraste, un estudio reciente

de Wennemers, sugiere que para el caso de catalizadores bifuncionales el paso determinante de la reacción es, efectivamente, la formación del enlace C-C.¹¹⁹

En este trabajo de tesis, se decidió llevar a cabo un seguimiento de la reacción de adición Michael entre la ciclohexanona y el β -nitroestireno organocatalizada por **24d**, con el objeto de elucidar los intermediarios involucrados en el mecanismo de reacción.

La existencia del intermediario enamina **M** en la adición Michael catalizada por **24d** se confirmó por ESI-MS. Bajo las condiciones de reacción utilizadas en este trabajo, se detectó la enamina **M** + H ($m/z = 322.19$) después de la agitación de la mezcla del organocatalizador y ciclohexanona por 10 minutos (Figura 39). Después se añadió la cantidad correspondiente de β -nitroestireno y la mezcla se inyectó al cabo de 20 minutos. El intermedio **N** se detectó rápidamente por ESI-MS ($m/z = 471.24$) (Figura 75). Este intermediario es producto del ataque nucleofílico de la enamina **M** al receptor de Michael, posiblemente mediante la activación de un enlace de hidrógeno del fragmento de tiohidantoína (estado de transición, Figura 40). El último paso del ciclo catalítico involucra la hidrólisis del intermediario **N**, con la formación del producto Michael + H ($m/z = 248.12$) y la regeneración del catalizador **24d** ($m/z = 242.13$) (Esquema 15).

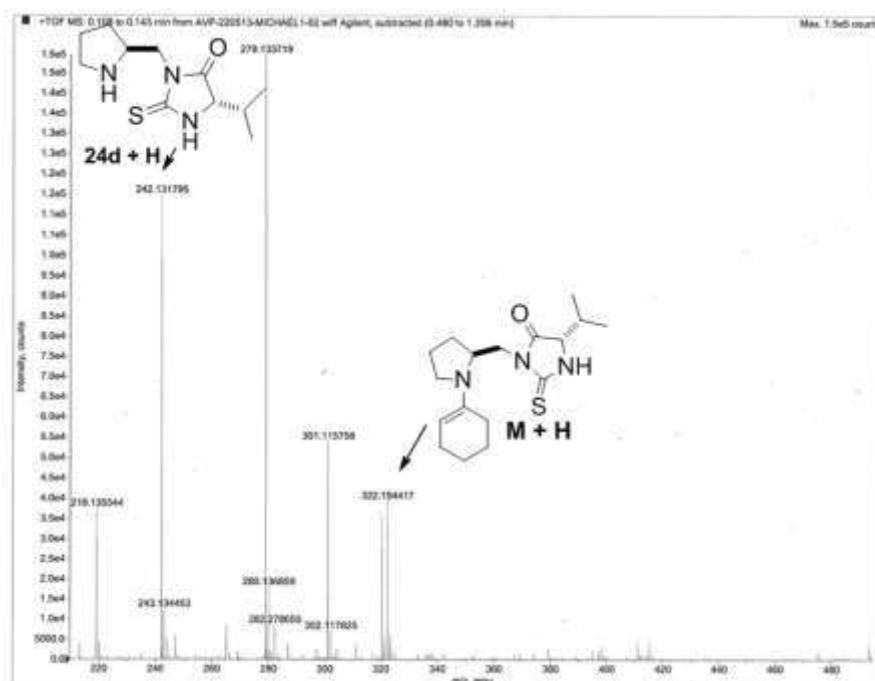


Figura 39. Experimento de MS-TOF. Detección de la enamina al cabo de 10 min.

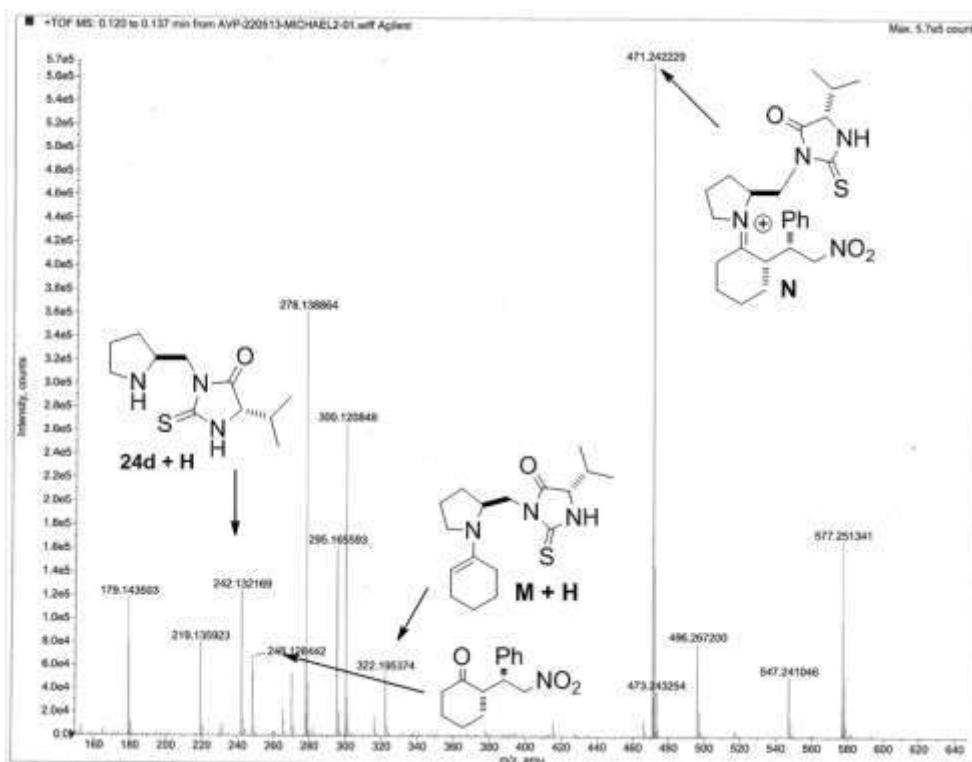
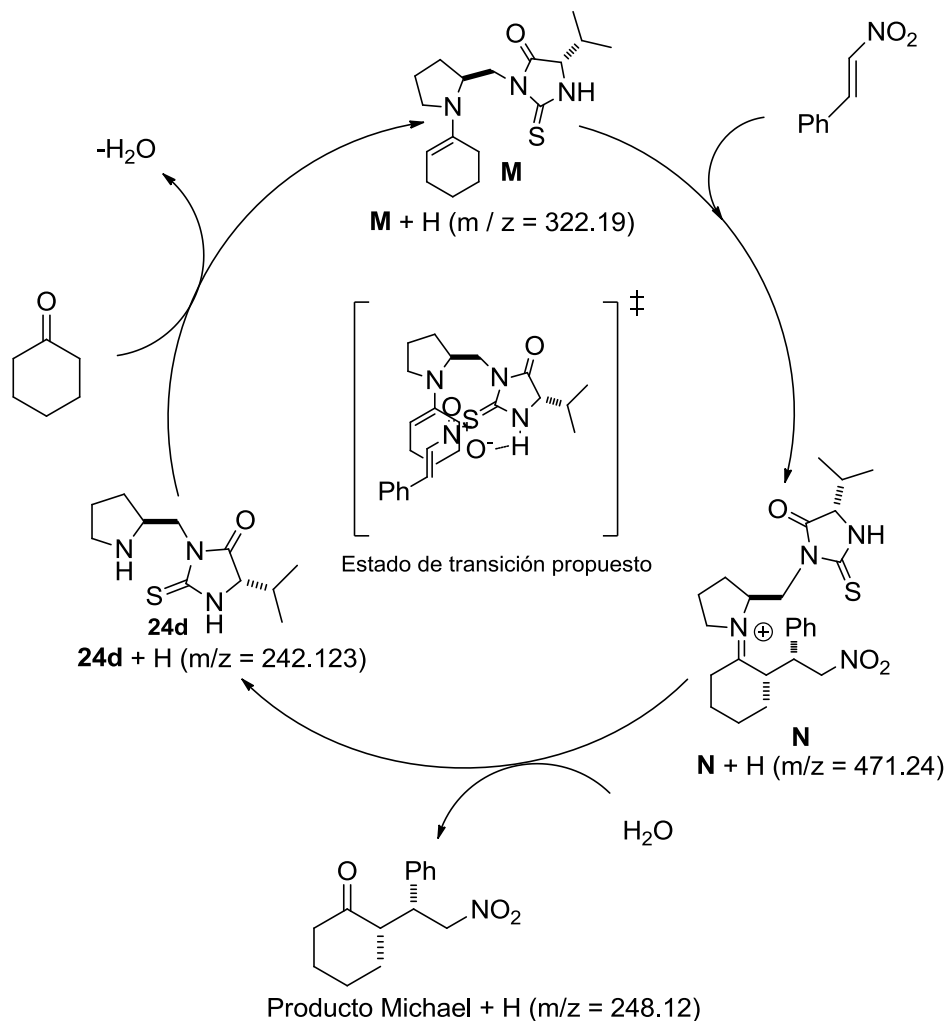


Figura 40. Experimento de MS-TOF. Detección de intermediarios en la reacción Michael catalizada por 24d.



Esquema 52. Ciclo catalítico para la reacción Michael organocatalizada por **24d**.

5.4 Conclusiones.

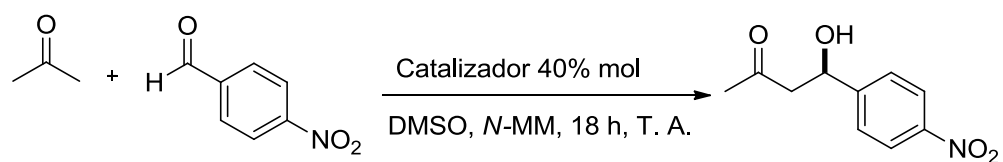
Se llevó a cabo una síntesis alternativa a la reportada en la literatura, de los derivados de (*S*)-prolina acoplados a un fragmento de tiohidantoína (**24a-f**). Las características sobresalientes de la metodología desarrollada en este trabajo, incluyen la disponibilidad de los materiales de partida, condiciones de reacción suaves y buenos rendimientos de los productos deseados. La metodología fue reproducible con diferentes α -aminoácidos

Se encontró que el derivado **24d** es el organocatalizador más eficiente en la reacción de Michael asimétrica en condiciones libres de disolvente. Su actividad catalítica fue mejorada mediante el uso de una cantidad equimolar de ácido salicílico. La reacción llevada a cabo a $-5.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ proporcionó el producto Michael con alta diastereo- y enantioselectividad, sin comprometer la velocidad de la reacción. De manera general, la reacción de Michael catalizada por **24d** mantiene su eficiencia con diferentes tipos de nitroestirenos.

Parte III. Síntesis de péptidos hidrazinilo a partir de α -aminoácidos y su aplicación en la reacción aldólica asimétrica.

6.1 Péptidos pequeños como organocatalizadores en la reacción aldólica asimétrica. Antecedentes.

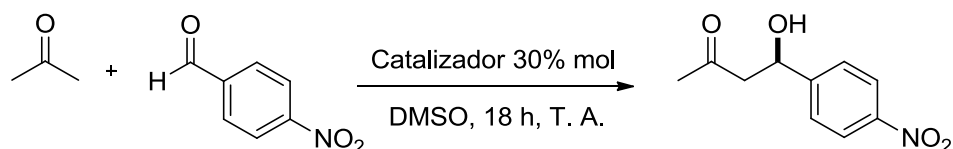
Como se mencionó, los compuestos peptídicos ofrecen una excelente plataforma para el diseño de nuevos organocatalizadores debido a características tales como su naturaleza modular y diversidad estructural. En particular, péptidos pequeños han sido utilizados con éxito en la reacción aldólica asimétrica. En este sentido, Reymond y colaboradores reportaron a los prolínil-péptidos *N*-terminales como la clase superior entre varios catalizadores peptídicos para la reacción aldólica, observándose altas conversiones e inducciones asimétricas moderadas (Esquema 53).¹²⁰



Cat.	Rend. (%)	ee (%)
H-Pro-Gly-OH	99	46
H-Pro-Glu-Leu-Phe-OH	96	66

Esquema 53. Prolínil-péptidos como organocatalizadores en la reacción aldólica.

En una publicación reciente, Martin y List mostraron que los péptidos con el residuo de (*S*)-prolina *N*-terminal pueden ser buenos catalizadores en la reacción aldólica asimétrica. En particular, se demostró que diversos di y tri-péptidos catalizan la reacción aldólica con resultados similares o superiores a los obtenidos con la (*S*)-prolina (Esquema 54).¹²¹



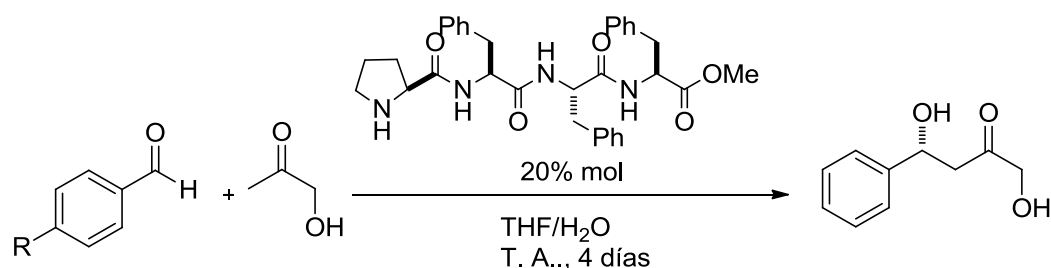
Cat.	Rend. (%)	ee (%)
H-Pro-OH	68	76
H-Pro-Ser-OH	87	77

Esquema 54. El dipéptido (*S*)-Pro-(*S*)-Ser presenta resultados superiores como organocatalizador en la reacción aldólica comparado con la (*S*)-prolina.

En otros ejemplos, α -dipéptidos y α -tripéptidos que contienen (*S*)-prolina han sido capaces de mejorar las propiedades catalíticas de la (*S*)-prolina. Tal es el caso del α -dipéptido (*S*)-prolina-(*S*)-fenilalanina que se ha utilizado para catalizar la reacción enantioselectiva de 4-nitro-benzaldehído con acetona, utilizando DMSO-NMM-PEG 400 como disolvente para mejorar la solubilidad de catalizador. En este caso el producto aldólico se obtuvo con un rendimiento alto y un exceso enantiomérico del 73%.¹²² Li y colaboradores reportaron el uso del mismo dipéptido en la reacción aldólica entre 4-piridincarbaldéhído y ciclohexanona en agua, obteniendo el producto *anti*- β -hidroxi-carbonilo con un buen rendimiento y 73% ee.¹²³ Por otro lado, Sung *et al.* llevaron a cabo la reacción aldólica enantioselectiva entre ciclohexanona y 4-nitro-benzaldehído y estudiaron el efecto de disolventes, aditivos y de la temperatura en el sistema catalítico.¹²⁴

Gong, *et al.* prepararon una serie de péptidos pequeños lineales (de dos a tres residuos de aminoácidos) y los evaluó como catalizadores en la reacción de hidroxiacetona con aldehídos en mezclas de THF y H₂O. Resultó que los mejores

catalizadores eran péptidos con residuos lipofílicos como la fenilalanina. En particular, el tripéptido (*S*)-prolina-(*S*)-fenilalanina-(*S*)-fenilalanina proporcionó el producto aldólico con buenos rendimientos y estereoselectividades.¹²⁵ En la literatura se encuentran otros trabajos de la reacción aldólica asimétrica catalizada por péptidos (Esquema 55).^{126, 86a}



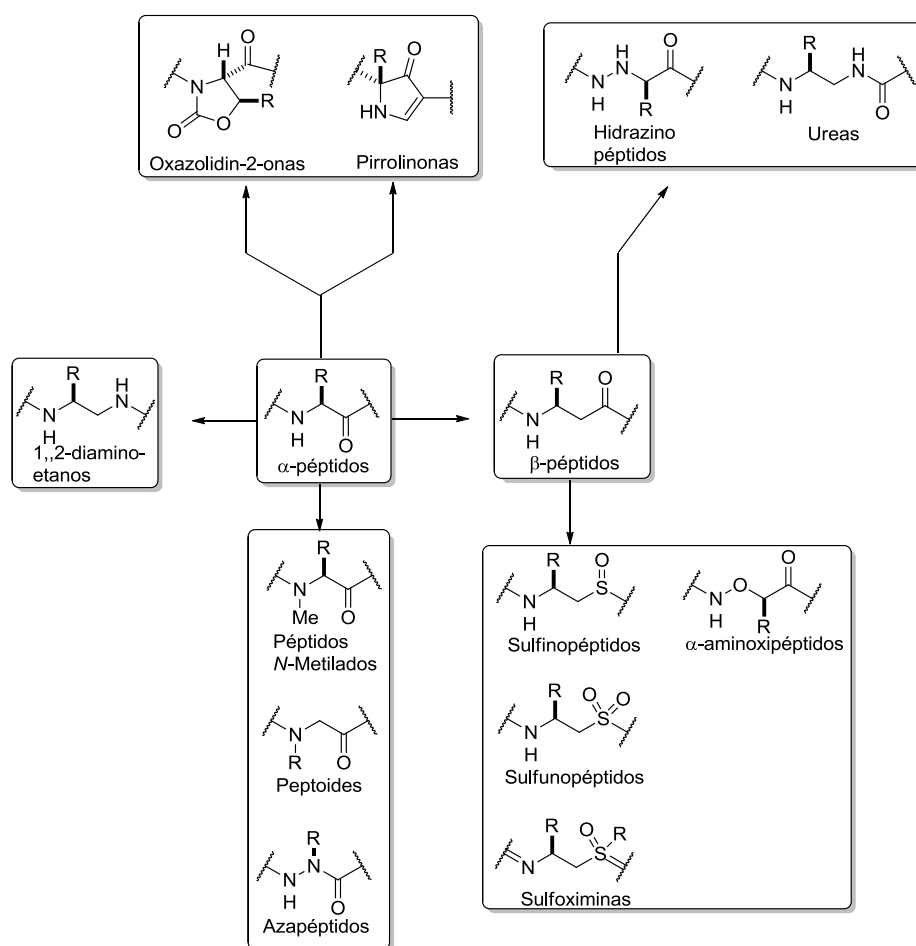
R	Rend. (%)	ee (%)
NO ₂	82	82
CN	88	84
CF ₃	82	86

Esquema 55. Prolini-tripéptido como organocatalizador en la reacción aldólica con diferentes sustratos.

6.2 Modificaciones estructurales a péptidos. Antecedentes.

La síntesis de péptidos no naturales que imitan estructuras secundarias, llamados peptidomiméticos, ha recibido mucha atención en los últimos años. Su rápido desarrollo es impulsado por el hecho de que este tipo de compuestos tienen la capacidad de unirse a los blancos naturales de la misma forma que las secuencias de péptidos naturales de los cuáles se derivan; efecto que induce o inhibe la misma respuesta biológica. Esto convierte a los peptidomiméticos en objetivos interesantes para el descubrimiento de nuevos fármacos.

Entre las estrategias de síntesis de peptidomiméticos, la modificación del esqueleto base del péptido es una de las metodologías más relevantes para la construcción de estructuras secundarias; esto involucra el intercambio isostérico o isoelectrónico de unidades en los bloques de construcción (por ejemplo, peptoides, azapeptidos, oxazolidin-2-onas, pirrolidinonas, entre otros) o la introducción de fragmentos adicionales (por ejemplo, β -péptidos, α -aminoxipéptidos, péptidos hidrazino, γ -péptidos, oligocarbamatos, oligoureas, entre otros.).¹²⁷ Como ya se mencionó en la introducción, los β -péptidos son probablemente las estructuras más estudiadas en el campo de los peptidomiméticos (Esquema 56).

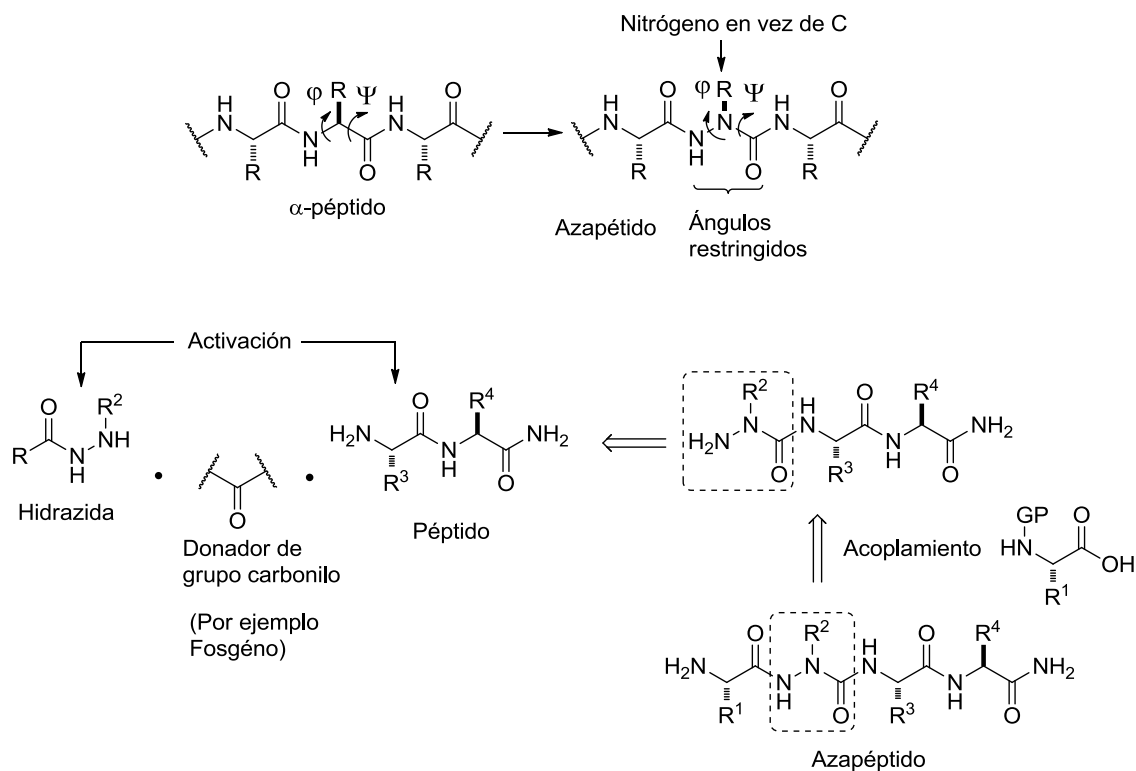


Esquema 56. Modificaciones estructurales a péptidos.

En este sentido el remplazo o la adición de átomos de nitrógeno en el esqueleto de los péptidos, ha llevado a la síntesis de compuestos con actividad biológica importante. Por ejemplo, los azapéptidos se obtienen por la sustitución del

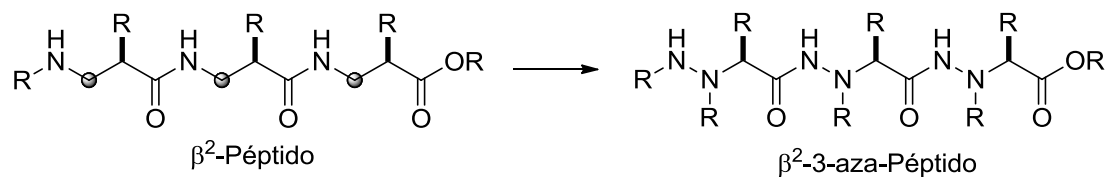
carbono α por un átomo de nitrógeno de uno o más aminoácidos en la secuencia del péptido. La inserción de un residuo aza en la cadena principal provoca efectos profundos en las características estructurales y en las propiedades físicas del péptido, debido a la introducción de la estructura de semicarbazida. En particular, los fragmentos de diacil hidrazina y urea restringen los ángulos diedros ϕ y Ψ , respectivamente, de la cadena peptídica.

La síntesis de azapéptidos implica una combinación de la química de hidrazinas y la síntesis de péptidos, con el fin de sustituir un átomo de nitrógeno en el carbono de uno o más aminoácidos en la secuencia. En este sentido, varias estrategias se han desarrollado y se pueden encontrar en diversas revisiones.¹²⁸ La síntesis de los azapéptidos es un desafío en síntesis orgánica ya que requiere de la diferenciación selectiva de los nitrógenos para introducir cada sustituyente, es decir, el de la cadena lateral del eventual aza-aminoácido y la columna vertebral con el grupo carbonilo. Por ejemplo, este último normalmente ha sido introducido con el uso de un equivalente de fosgeno para activar ya sea la hidrazina o el extremo *N*-terminal del péptido. Una vez que el aza-aminoácido ha sido añadido a la secuencia del péptido, se requiere del acoplamiento eficaz para unir el siguiente residuo de aminoácido, debido a la reducida nucleofilicidad del residuo semicarbazida. Una vez que el residuo de ácido aza-amino está incrustado en la secuencia, se pueden utilizar los protocolos de síntesis de péptidos más convencionales para completar la construcción del azapéptido final (Esquema 57).



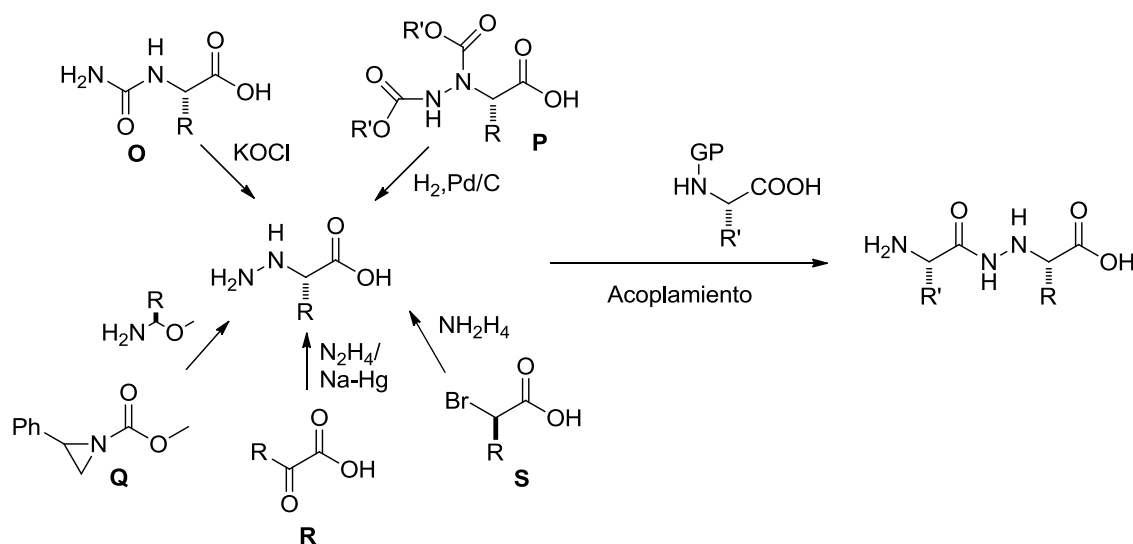
Esquema 57. Estrategias de síntesis de azapéptidos.

La sustitución de uno o más α -aminoácidos por unidades de β -aminoácidos es una técnica bien conocida en la búsqueda de péptidos farmacológicamente activos. En adición a esto, el reemplazo del carbono α y/o β del β -aminoácido por un heteroátomo, constituyen otra extensión del concepto de β -péptido.¹²⁹ Por ejemplo, la sustitución del átomo de carbono β de un β -péptido por nitrógeno da lugar a β^2 azapéptidos, también conocidos como péptidos hidrazino. Este tipo de compuestos son de gran interés, debido a la posibilidad de un enlace de hidrógeno adicional en el nitrógeno sp^3 (Esquema 58).



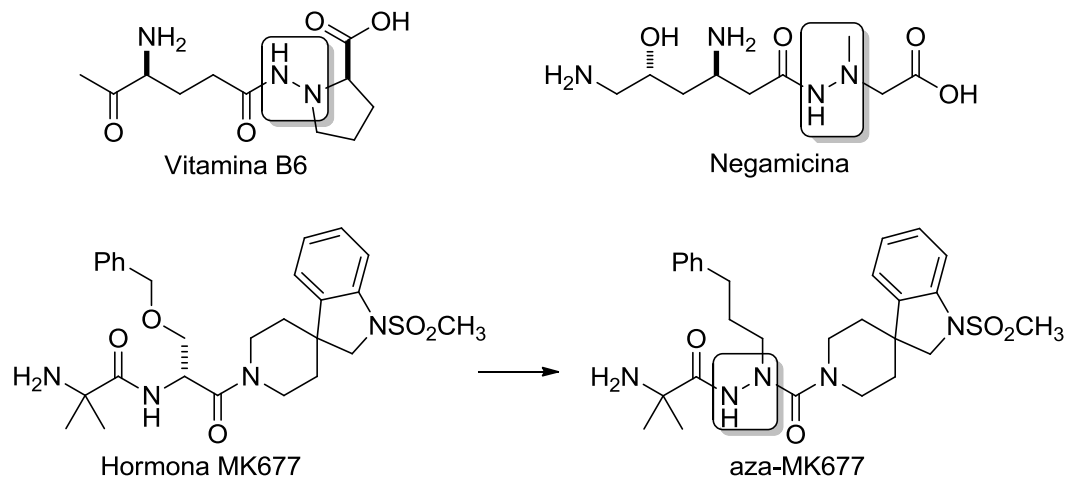
Esquema 58. Modificación estructural de β -aminoácidos.

La sustitución del átomo de C-β por un átomo de nitrógeno se puede lograr mediante la incorporación de una o más unidades de ácido α-hidrazino (H₂Nβ-NαH-CH(R)-COOH) en un péptido. En este sentido, se han publicado diversas preparaciones de ácidos α-hidrazinos, las cuales incluyen (i) la transposición de Hofmann de ácidos hidantoicos **O**, la hidrogenación de ácidos diacilo hidrazino **P**, la aminación de α-aminoácidos quirales con *N*-alcoxi-carbonil-3-feniloxaziridinas **Q**, la hidrogenación asimétrica de *N*-acilhidrazonas derivadas de α-cetoácidos **R** y la síntesis a partir de α-bromo ácidos **S**. Recientemente, Katritzky y colaboradores reportaron un método general eficiente para la preparación de híbridos de péptidos α-hidrazino por tratamiento de *N*-(GP-α-aminoacil) benzotriazolides con ácidos α-hidrazina (Esquema 59).¹³⁰



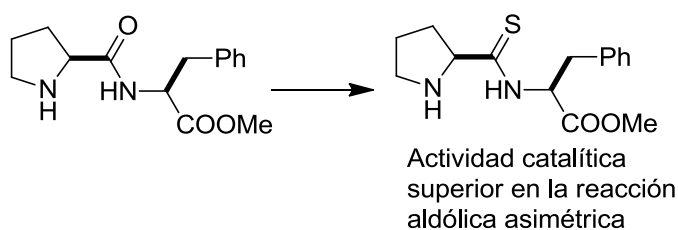
Esquema 59. Estrategias de síntesis de péptidos hidrazino.

En la figura 83, se muestran algunos péptidos hidrazino con actividad biológica. Por ejemplo, la vitamina B6, un antagonista de la linatina y el antibiótico negamicina, son péptidos de origen natural que contienen una porción de ácido α-hidrazino. El azapéptido aza-MK-677 es un análogo de la hormona de crecimiento secretagoga MK-677 (Esquema 60).^{128,130}



Esquema 60. Péptidos hidrazino con actividad biológica.

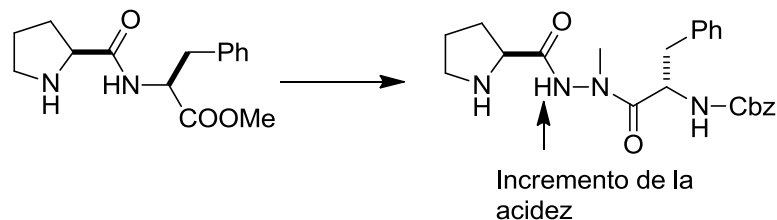
A pesar de que diversos compuestos peptídicos han sido utilizados exitosamente en diferentes reacciones organocatalizadas, existen pocos reportes de su modificación estructural para mejorar sus propiedades catalíticas. En este sentido, nuestro grupo ha explorado diversos dipéptidos como organocatalizadores en la reacción aldólica asimétrica, en condiciones libres de disolvente. La transformación de dichos dipéptidos a sus respectivos tiodipéptidos permitió una actividad catalítica superior debido al aumento de la acidez del NH de tioamida respecto a las amidas (Esquema 61).¹³¹



Esquema 61. La transformación de dipéptidos a sus respectivos tiodipéptidos permitió una actividad catalítica superior en la reacción aldólica asimétrica.

En esta parte del trabajo, se dan a conocer las rutas sintéticas empleadas para la preparación de diversos pseudopéptidos, en donde en enlace amida es remplazado por un fragmento hidrazinilo. Se prevé que el aumento en la acidez del NH,

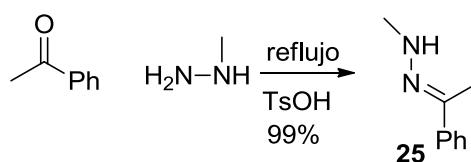
incremente la eficacia catalítica de este tipo de compuestos en la reacción aldólica asimétrica en comparación con los α -dipéptidos (Esquema 62).



Esquema 62. Se prevé que el cambio del grupo amida al grupo hidrazinilo permitá una activada catalítica superior en la reacción aldólica asimétrica.

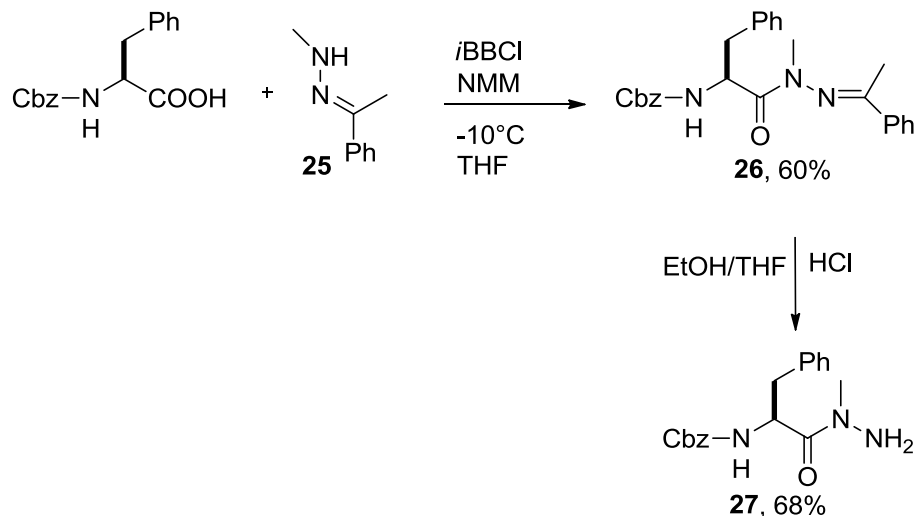
6.3 Resultados y discusión. Diseño y síntesis de derivados pseudopeptidos hidrazinilo.

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de la hidrazona **25**, a partir de metilhidrazina y acetofenona bajo reflujo con ácido *p*-toluensulfónico. Debido a su inestabilidad, el producto crudo se utilizó sin purificar en la siguiente reacción (Esquema 63).



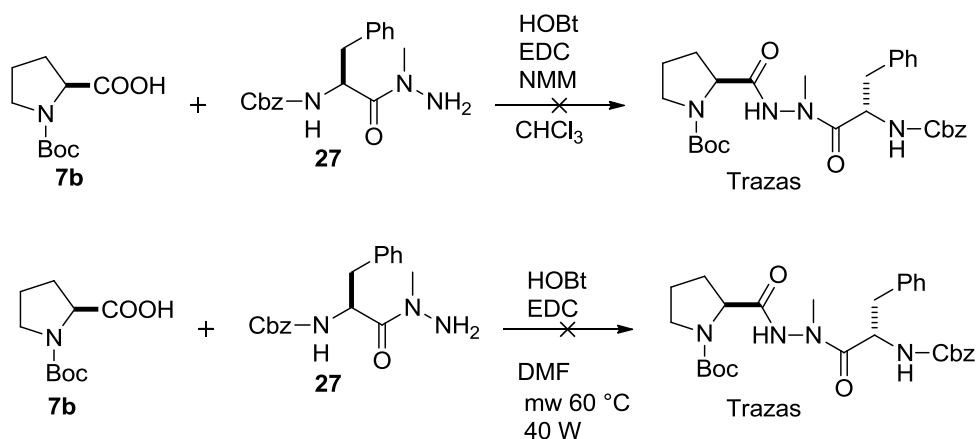
Esquema 63. Síntesis de la hidrazona **25**.

Posteriormente, se acopló la hidrazona **25** con el α -aminoácido *N*-protegido (*S*)-fenilalanina mediante el uso de cloroformiato de isobutilo como reactivo de acoplamiento. El producto de acoplamiento **26** se obtuvo con buen rendimiento. Después, se realizó la ruptura del fragmento de hidrazina con HCl 2N bajo radiación de microondas (1 hora) para obtener la hidrazida **27**. Cabe señalar que esta reacción se optimizó en relación a la reportada en la literatura en términos de tiempo de reacción (Esquema 64).¹³²



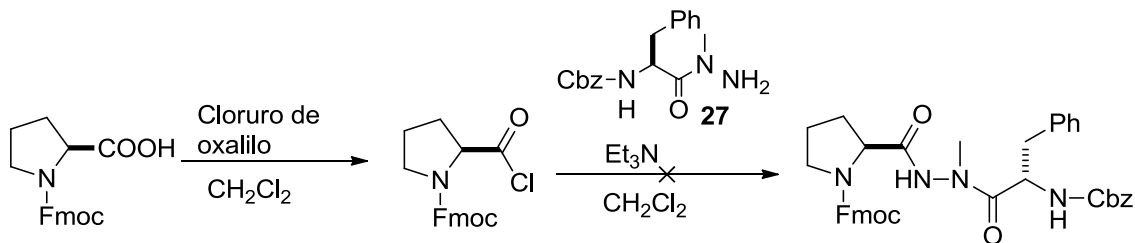
Esquema 64. Síntesis de la hidrazida **27** derivada del (S)-fenilalanina.

Una vez sintetizada la *N*-metil hidrazida **27** derivada del α -aminoácido (S)-fenilalanina, el siguiente paso consistió en la reacción de acoplamiento con la (S)-prolina *N*-protegida. Para ello, se previó la baja nucleofilicidad de las hidrazidas, por lo que se decidió usar diferentes condiciones y reactivos de acoplamiento. En primer lugar, se llevó a cabo la reacción entre **27** y la (S)-prolina *N*-Boc **7b** utilizando HOBT y EDC, como reactivos de acoplamiento en CH₃Cl₃. Desafortunadamente, después 24 horas no había procedido la reacción. Con el fin de mejorar la eficiencia del acoplamiento, se utilizaron las mismas condiciones bajo radiación de microondas (60 °C, 40 watts), sin embargo no se observó ninguna mejora en el rendimiento (Esquema 65).



Esquema 65.

Debido a estos resultados, se decidió preparar el cloruro de ácido de la (*S*)-prolina. Con este objeto se cambió el grupo protector a Fmoc, debido a la incompatibilidad del Boc al medio ácido. La (*S*)-prolina *N*-Fmoc se hizo reaccionar con cloruro de oxalilo para obtener el cloruro de ácido de manera efectiva. Sin embargo, tampoco reaccionó con la hidrazida **27**, lo que muestra su pobre nucleofilicidad (Esquema 66).



Esquema 66.

Con base en los resultados obtenidos, es claro que los reactivos de acoplamiento “clásicos” no permitieron activar lo suficiente al ácido carboxílico de la prolina para que sea atacado por el grupo hidrazida. Actualmente, el desarrollo de nuevos procedimientos y de reactivos de acoplamiento es un área en constante crecimiento. Un ejemplo lo constituye el anhídrido del ácido propanofosfónico T3P[®], como reactivo de acoplamiento de péptidos utilizado desde 1980¹³³ y que ha sido utilizado en una amplia gama de reacciones, incluyendo condensaciones, transformación de grupos funcionales, preparación de heterociclos, reordenamientos y catálisis.¹³⁴

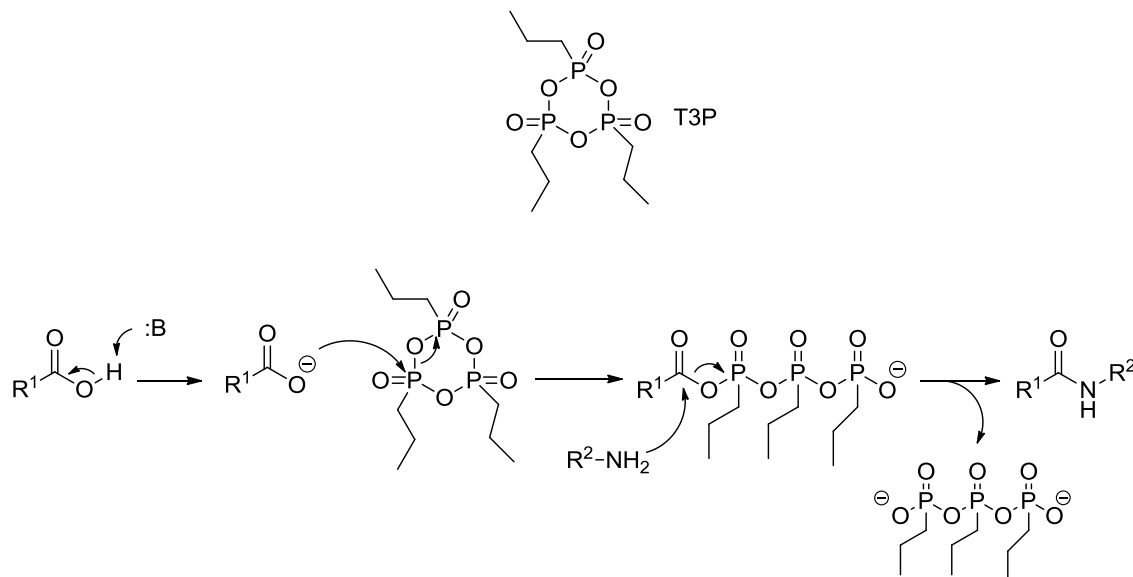
El T3P[®] es un agente excepcional para la formación del enlace peptídico. Dentro de sus ventajas se puede señalar que es fácil de utilizar y que permite un eficaz acceso a péptidos en términos de rendimiento. Durante el acoplamiento de péptidos mediante T3P[®] se observa una mínima epimerización sin la necesidad de usar aditivos (que generalmente son utilizados para disminuir la pérdida de la integridad quiral durante la activación del carboxilo). Esto es importante tomando en cuenta que aditivos clásicos como HOBt son potencialmente explosivos. Por otro

lado, el T3P[®] puede considerarse un reactivo “verde” en el sentido de que no es tóxico, no es hipoalergénico, y sus subproductos no son dañinos, además de ser completamente solubles en agua y por lo tanto fáciles de remover. En la Tabla 13, se comparan diversos parámetros entre diferentes reactivos de acoplamiento; se puede observar que el T3P[®] es un reactivo muy conveniente (Tabla 13).¹³⁵

Tabla 13. Características de diversos agentes de acoplamiento.

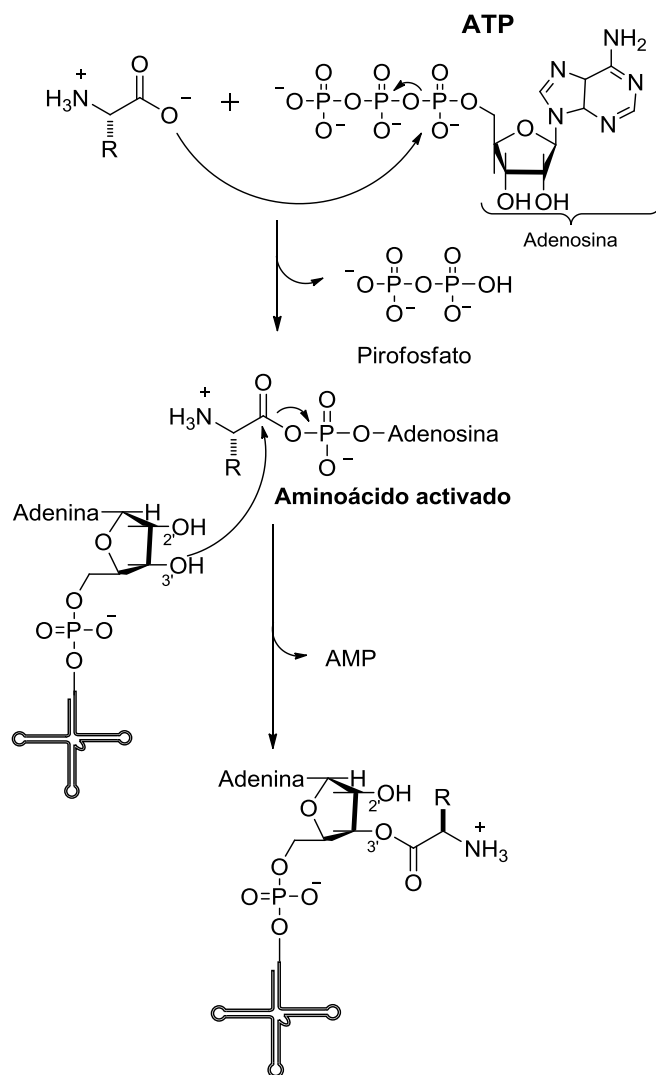
<i>Reactivo</i>	<i>Purificación</i>	<i>Rend.</i>	<i>Epimerización</i>	<i>Toxicidad</i>	<i>Precio/gramo</i>
T3P [®]	Fácil	Alto	Baja	Baja	Medio
EDC	Fácil	Medio	Media	Alta	Medio
TBTU/HBTU	Difícil	Alto	Baja	Media	Medio
BOP	Difícil	Alto	Baja	Muy alta	Alto
DCC/HOBt	Muy difícil	Medio	Media	Alta	Bajo
DCC	Muy difícil	Bajo	Alta	Alta	Bajo

El T3P[®] es un anhídrido cíclico de seis miembros con átomos de fósforo y oxígeno alternativamente enlazados el uno al otro. Debido a la naturaleza de sus enlaces -P-O-P, el T3P[®] exhibe una alta reactividad frente a una amplia gama de nucleófilos. El mecanismo para la reacción de acoplamiento es de la siguiente manera: el ión carboxilato generado en presencia de una base como la trietilamina o la diisopropiletilamina ataca a un átomo de fósforo del T3P[®] y forma un anhídrido mixto de alta energía que es atacado por la amina para dar como resultado el péptido deseado y ácido fosfórico (Esquema 67).



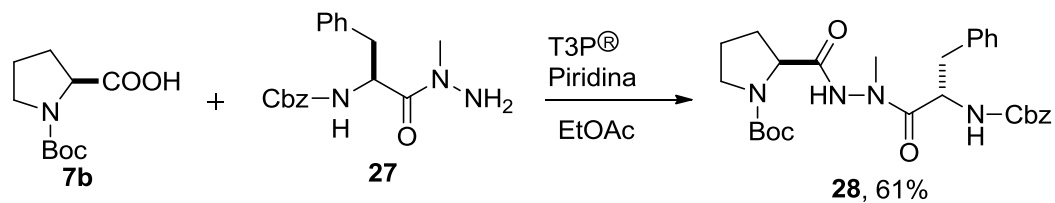
Esquema 67. Mecanismo de activación para el acoplamiento de aminoácidos mediante el uso de T3P[®].

El T3P[®] convierte el oxígeno del grupo carboxílico en un excelente grupo saliente. Esta estrategia se lleva a cabo en el metabolismo celular para impulsar reacciones químicas termodinámicamente desfavorecidas. Los procesos de acoplamiento a nivel biológico son tan frecuentes que deben implicar el uso de compuestos que puedan experimentar reacciones con cambio de energía libre negativos. Dentro de los compuestos de “alta energía” más importantes encontramos los que contienen grupos fosfatos, como el fosfoenolpiruvato (PEP), la fosfocreatina (CP) y la trifosfato de adenosina (ATP), que es tal vez el agente más importante en el metabolismo celular. La explicación de las altas energías libres de las reacciones de estos compuestos radica en las propiedades tanto de sus reactantes como de sus productos, como por ejemplo la estabilización por resonancia de los productos fosfato al hidrolizarse. En la traducción celular, los aminoácidos se unen a los tRNA mediante un enlace covalente entre el carboxilato del aminoácido y un grupo hidroxilo de la ribosa. Todos estos pasos se llevan cabo mediante la activación con ATP.¹³⁶ Así pues, podemos señalar que el uso de T3P como agente de acoplamiento mimetiza los procesos llevados a cabo a nivel biológico, generando un excelente grupo saliente y favoreciendo la reacción de acoplamiento (Esquema 68).



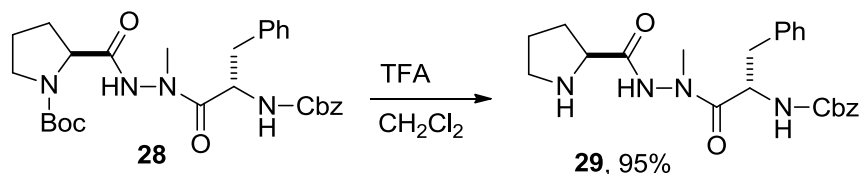
Esquema 68. En la traducción celular, los aminoácidos se unen a los tRNA mediante un enlace covalente entre el carboxilato del aminoácido y un grupo hidroxilo de la ribosa. Todos estos pasos se llevan cabo mediante la activación con ATP.

Con estos antecedentes, se decidió llevar a cabo los acoplamiento entre la hidrazina **27** y la (*S*)-Prolina *N*-Boc **7b** en presencia de T3P[®] y piridina. La reacción procedió con un rendimiento de 60% para el compuesto **28**, lo cual es muy satisfactorio tomando en cuenta que las condiciones utilizadas anteriormente solo produjeron trazas del producto (Esquema 69).



Esquema 69.

Posteriormente, se llevó a cabo la desprotección del compuesto **28** mediante el uso de TFA/DCM con buen rendimiento, para obtener el compuesto **29**. (Esquema 70).



Esquema 70.

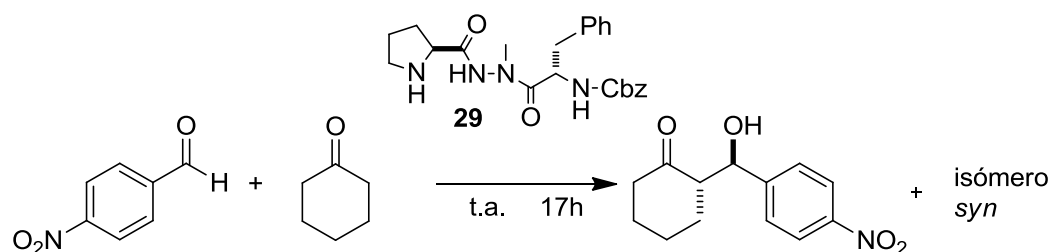
6.4 Resultados y discusión. Evaluación del pseudopéptido hidrazinilo derivado de la (*S*)-prolina y (*S*)-fenilalanina en la reacción aldólica asimétrica.

Una vez sintetizado el derivado hidrazinilo **29**, se evaluó su potencial como organocatalizador en la reacción aldólica asimétrica. En primera instancia se realizó un análisis del poder catalítico de **29** en la reacción entre la ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído en condiciones libres de disolvente, a temperatura ambiente. Como se puede ver en la Tabla 14, la cantidad de catalizador utilizado tiene un efecto en el rendimiento y la enantioselectividad del proceso catalítico. Haciendo uso de 5 mol % del compuesto **29** se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 90% y con una alta diastereo- y enantioselectividad (97:3 rd y 90% de ee (Tabla 14, ensayo 2) en favor del diastereómero *anti* y el enantiómero (2*S*,1'*R*).

Un incremento en la cantidad del catalizador de 5 a 10 mol % proporcionó el producto aldólico con una mejor estereoselectividad (96% de ee y 95:5 de r.d.) y rendimiento (Tabla 14, ensayo 1) al cabo de 17 h. Por otro lado, aunque la disminución de la concentración del catalizador a 2.5 y 1 mol % conservó buenos

resultados en términos de estereoselectividad, los rendimientos se abatieron a 70 y 46 %, respectivamente (Tabla 14, ensayos 3 y 4). Así pues, se decidió hacer uso de 10 mol % de organocatalizador en pruebas posteriores, al ser la cantidad de catalizador que dio los mejores resultados.

Tabla 14.

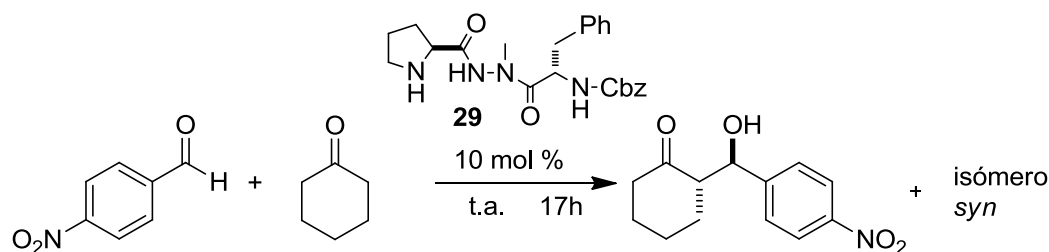


Ensayo ^a	Mol %	Rend. ^b	rd (<i>anti/syn</i>) ^c	ee (%) ^d
1	10	95	95:5	96
2	5	90	97:3	90
3	2.5	70	96:4	n.d
4	1	46	95:5	86

^a Condiciones de reacción: cetona (2.5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado mediante HPLC con columna quiral para el diastereómero *anti*, enantiómero mayoritario (2*S*,1'*R*).

A continuación, se evaluó la reacción aldólica asimétrica entre la ciclohexanona y el *p*-nitrobenzaldehído catalizada por **29** (10 mol %) en una variedad de disolventes. Esto con el objeto de contrastar la eficacia del sistema organocatalítico en ausencia o presencia de disolvente. En los resultados que se muestran en la Tabla 15 se puede observar que en general, las reacciones llevadas a cabo en disolventes de distinta polaridad (DMSO, *i*PrOH, CH₃CN, tolueno y CH₂Cl₂) conservan su eficacia en términos de estereoselectividad; sin embargo, los rendimientos en todos los casos se abaten. En vista de estos resultados, se concluye que las condiciones libres de disolvente son las ideales para llevar a cabo ensayos posteriores.

Tabla 15.



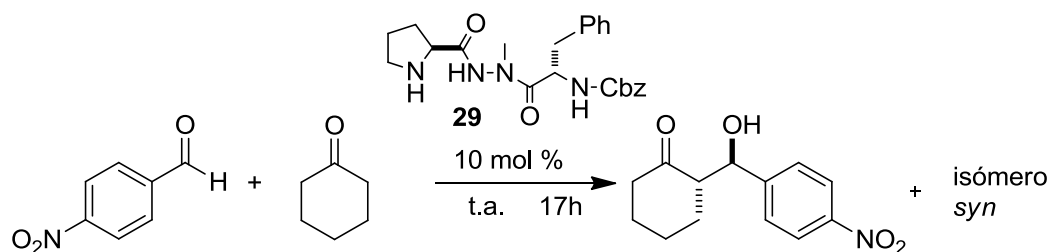
Ensayo ^a	Solvente	Rend. ^b	rd (<i>anti/syn</i>) ^c	ee (%) ^d
1	DMSO	40	87:13	94
2	<i>i</i> -PrOH	10	95:5	88
3	MeCN	33	93:7	n.d.
4	Tolueno	48	90:10	94
5	CH ₂ Cl ₂	10	93:7	80

^a Condiciones de reacción: cetona (1.0 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado mediante HPLC con columna quiral para el diastereómero *anti*, enantiómero mayoritario (2*S*,1'*R*).

Como se ha mencionado, la presencia de agua y/o de ácidos de Bronsted tienen generalmente un efecto benéfico en los procesos organocatalíticos, en especial en la reacción aldólica asimétrica.¹⁰² Es por ello, que se decidió evaluar el efecto del agua y diversos ácidos en el sistema catalítico con **29** (10 mol %) en condiciones libres de disolvente.

En todos los casos, se mantuvo la estereoselectividad. Por ejemplo, el producto *anti* se obtuvo con una relación diastereomérica de 97:3 y un 98% de ee haciendo uso de *orto*-nitrofenol como aditivo (Tabla 16, entrada 5). Sin embargo, por lo general, los diversos aditivos examinados no ofrecieron una mejora sustancial en la reacción aldólica asimétrica y de hecho se observó un decaimiento en los rendimientos. (Tabla 16). La reacción llevada a cabo en presencia de agua (con el objeto de incrementar las interacciones hidrofóbicas entre sustratos y catalizador), dio un rendimiento del 74% con una selectividad similar al sistema sin aditivos (Tabla 16, ensayo 1).

Tabla 16.



Ensayo ^a	Aditivo	Rend. ^b	rd (<i>anti/syn</i>) ^c	ee (%) ^d
1	H ₂ O (1.1 eq)	74	97:3	92
2	AcOH	63	90:10	93
3	PhCOOH	85	94:6	96
4	<i>o</i> -HO-C ₆ H ₄ COOH	57	94:6	90
5	<i>o</i> -HO-C ₆ H ₄ NO ₂	95	97:3	98
6	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ COOH	42	94:6	96

^a Condiciones de reacción: cetona (2.5 mmol), aldehído (0.5 mmol); ^b Rendimiento aislado; ^c Determinado mediante RMN de ¹H; ^d Determinado mediante HPLC con columna quiral para el diastereómero *anti*.

Se propone que el estado de transición para la formación de los productos *anti* predominantes en la reacción aldólica catalizada por **29** puede ser similar a los reportados previamente, donde dipéptidos, tiodipéptidos o prolinamidas han sido utilizados exitosamente en organocatálisis.¹³¹ El hidrógeno de la amida es de vital importancia, ya que orienta al aldehído a través de un puente de hidrógeno asegurando que la reacción proceda mayoritariamente en una de las caras del anillo de pirrolidina. En el caso del derivado **29**, la acidez de la amida adyacente al fragmento de pirrolidina es mayor comparándola con el dipéptido (*S*)-prolina (*S*)-fenilalanina, por lo que su eficacia para “anclar” el aldehído es mayor. Además, en condiciones libres de disolvente, las interacciones no covalentes, como por ejemplo el apilamiento π - π entre los anillos aromáticos del catalizador y de los aldehídos se mejora, produciendo un estado de transición más rígido que induce mayor estereoselectividad (Figura 13).

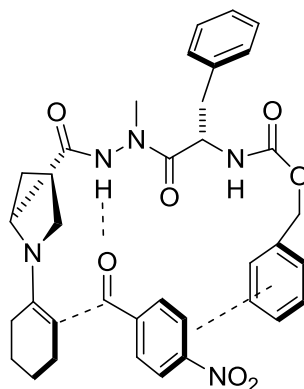
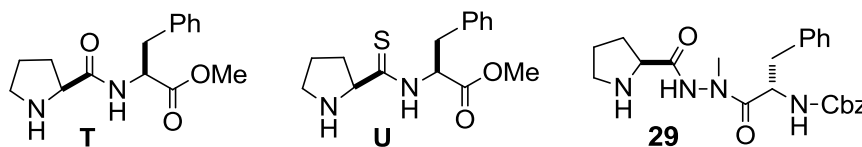


Figura 13. Estado de transición propuestos para la reacción aldólica organocatalizada por **28**.

Una manera de evaluar la eficiencia del organocatalizador **28**, es comparándolo con el α -dipéptido **T** y el α -tio-dipéptido **U** (sintetizados y evaluados como organocatalizadores en la reacción aldólica en nuestro grupo). Por ejemplo, los derivados **T** y **U** catalizan la reacción aldólica entre la ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído con un 80 y 81% de rendimiento respectivamente, usando como reactor un molino de esferas de alta velocidad. El aumento en la acidez del protón de tioamida en **U** provoca un aumento significativo en la estereoselectividad, pasando de un relación diastereomérica de 89:11 a 93:7 (en favor del isómero *anti*) y de un exceso enantiomérico de 82 a 96% (enantiómero *2S,1'R*) comparándolo con **T**. En este sentido, el derivado **29**, cataliza la reacción aldólica en condiciones libres de disolvente bajo agitación magnética con un rendimiento del 99%, una diastereoselectividad de 95:5 en favor del isómero *anti*, y un exceso enantiomérico del 96%. Aunque hay diferencias en las condiciones de reacción, es notable el grado de estereoinducción logrado por el catalizador **29** debido a la mayor acidez del protón del grupo hidrazinilo. Por lo que se prevé que el uso de molino de esferas de alta velocidad puede ser una opción viable para mejorar las condiciones reportadas en este trabajo.

Tabla 17.



Cat	Rend. (%)	rd	ee (%)
T^a	80	89:11	82
U^a	81	93:7	96
29	99	95:5	98

^aCondiciones llevadas a cabo en molino de esferas de alta velocidad a -20°C , cetona (0.22 mmol), aldehído (0.20 mmol), 4 h.

6.5 Conclusiones.

Se llevó a cabo el diseño de un derivado hidrazinilo como potencial organocatalizador. Aunque existen reportes de metodologías para la síntesis de péptidos con modificaciones estructurales en su esqueleto, la síntesis de pseudopéptidos hidrazinilo está poco documentada. En este trabajo se reporta una síntesis efectiva de este tipo de compuestos haciendo uso de T3P[®] como reactivo de acoplamiento. El procedimiento es capaz de activar grupos carboxilos de manera que puedan ser atacados por hidrazidas, grupos pobremente nucleofílicos. Reactivos “clásicos” como el HOBt fueron incapaces de promover la reacción. La reacción es limpia y con alto rendimiento, de manera que se sintetizó exitosamente el derivado **29**.

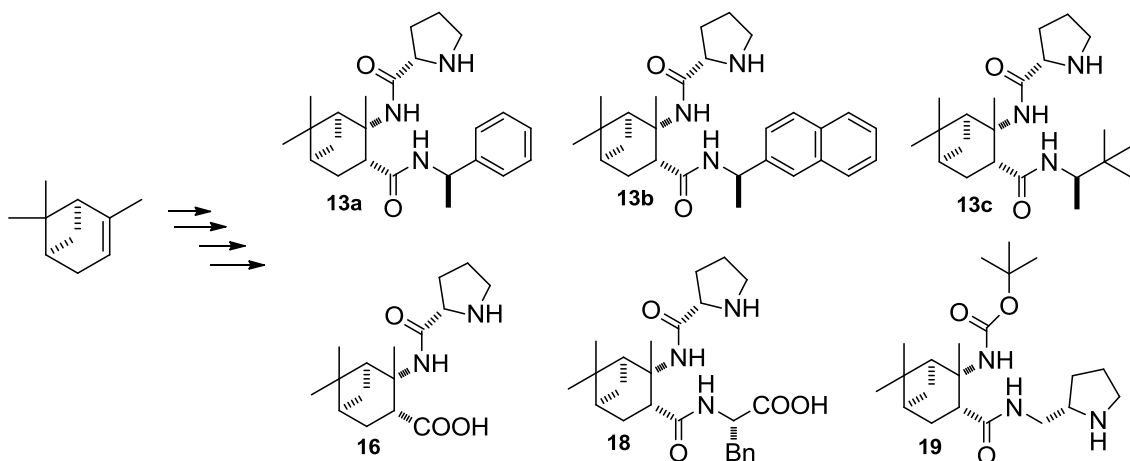
Por otra parte, el compuesto hidrazinilo **29**, es un excelente organocatalizador en la reacción aldólica asimétrica. Sus características estructurales para ello son, (1) el fragmento de pirrolidina es capaz de llevar a cabo una activación vía enamina; (2) el grupo hidrazinilo, cuyo alta acidez promueve la formación de enlaces de hidrogeno; y (3) las cadenas aromaticas del fragmento de (*S*)-fenilalanina y Cbz, que

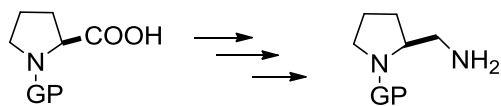
permiten una mayor solubilidad del catalizador en los sustratos en condiciones neat, y probablemente la formación de interacciones no covalentes de tipo hidrofóbico.

7. Conclusiones generales.

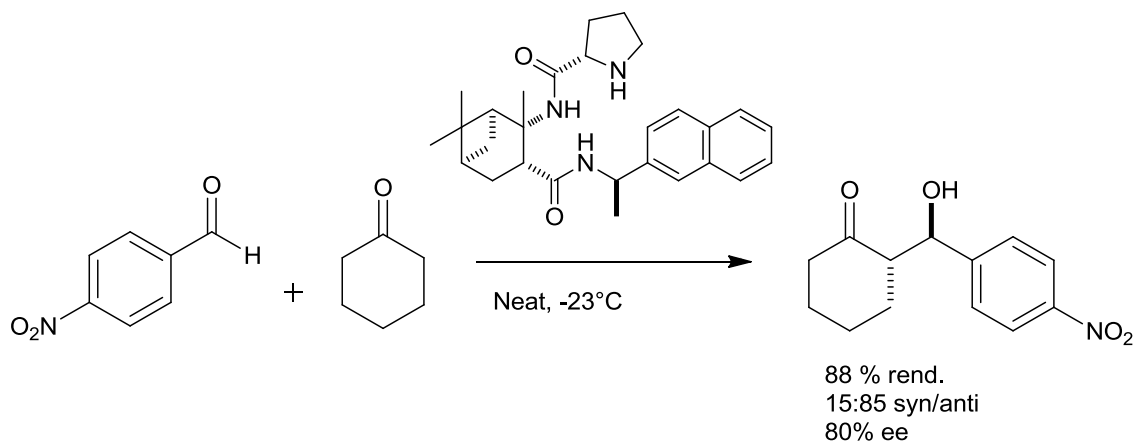
En el presente trabajo, se llevó a cabo el diseño y la síntesis de diversos derivados de la (*S*)-prolina cuya aplicación como organocatalizadores en la reacción aldólica y Michael fue evaluada. Todos los derivados reportados se sintetizaron a partir de productos naturales (acervo de quiralidad).

En la primera parte de esta tesis, se sintetizaron y caracterizaron siete derivados quirales derivados de la (*S*)-prolina acoplados al α -(+)-pineno mediante diversas rutas sintéticas. En general se optimizaron las reacciones de acoplamiento para la formación de dipéptidos y tripéptidos altamente impedidos. Por ejemplo, la reacción de acoplamiento entre la (*S*)-prolina-*N*-Cbz y el β -aminoácido derivado del (+)- α -pineno se optimizó mediante el uso del cloruro de ácido de la (*S*)-prolina. Por otro lado, se llevó a cabo una síntesis eficaz de (*S*)-prolinaminas *N*-monoprotegidas, bloques de construcción importantes en síntesis asimétrica.

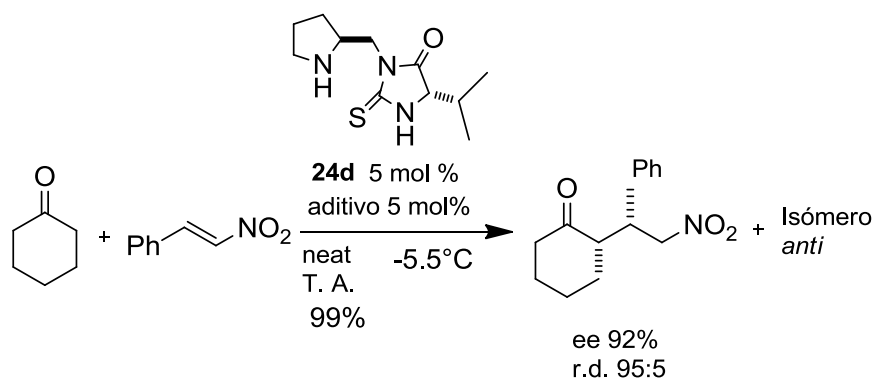
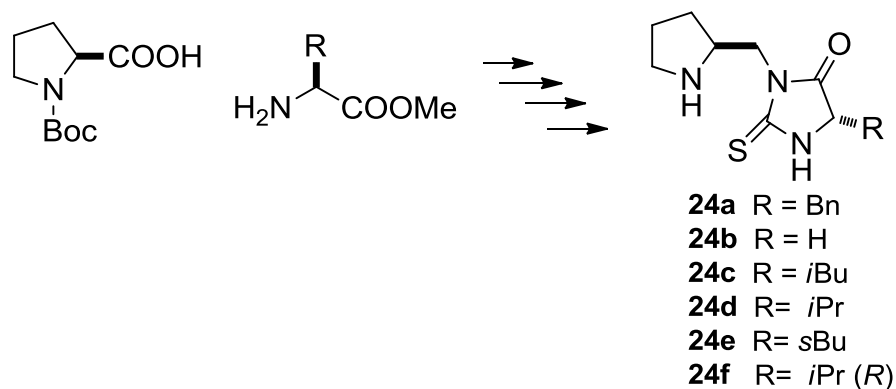




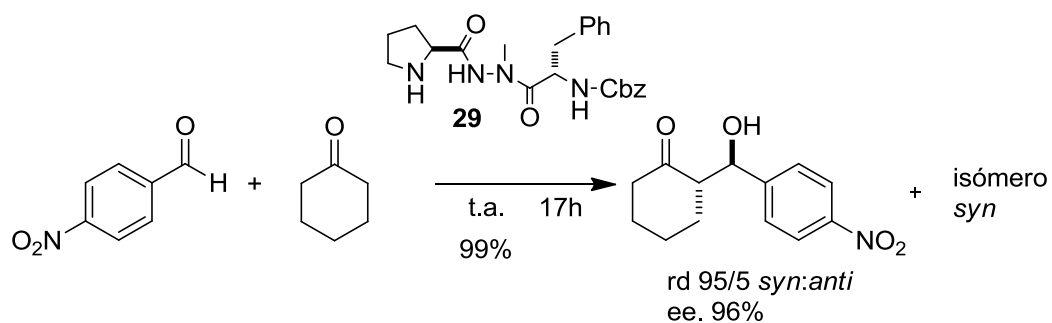
En las pruebas de organocatálisis, las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción aldólica fueron a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ en ausencia de disolvente, siendo el organocatalizador (-)-**13b** el que presenta la mayor eficiencia en la reacción aldólica asimétrica (rd *syn/anti* 15:85, ee 80%).



En la segunda parte de esta tesis, se llevó a cabo una síntesis alternativa a la reportada en la literatura, de varios derivados de la (*S*)-prolina acoplados a un fragmento de tiohidantoína **24a-f**. Las características sobresalientes de la metodología desarrollada en este trabajo incluyen la disponibilidad de los materiales de partida, las condiciones suaves de reacción y los buenos rendimientos de los productos deseados. La metodología fue reproducible con diferentes α -aminoácidos. El derivado **24d** resultó ser el mejor catalizador en la reacción Michael asimétrica con buenos resultados en términos de rendimiento y estereoselectividad con diversas nitroolefinas y cetonas.



Por último, se sintetizó el dipéptido hidrazinilo **29**, haciendo uso de T3P[®] como reactivo de acoplamiento. El compuesto se evaluó como organocatalizador en la reacción aldólica asimétrica, proporcionando buenos rendimientos, alta diastereoselectividad y excelente enantioselectividad.



8. Parte experimental.

El material utilizado: barras de agitación magnética, cánulas, matraces, embudos de adición, tapones y columnas de vidrio fueron secados en la estufa a 150°C antes de utilizarse. La cromatografía en placa fina se realizó en cromatofolios Merck de sílica gel 60 F₂₅₄, utilizando luz UV y vapores de yodo como reveladores. La purificación mediante cromatografía en columna se realizó con sílica gel Merck de 230-400 mesh (tamaño de partícula) y disolventes de grado técnico. Todos los disolventes para las reacciones fueron grado analítico, solo aquellos empleados en las reacciones anhidras fueron destilados antes de su uso bajo atmósfera de N₂; el CH₂Cl₂ con P₂O₅, el THF y el éter etílico con Na⁰ y benzofenona como indicador de humedad.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron obtenidos en un equipo JEOL-ECA 500 a 500.15 y 125.76 MHz respectivamente, se indica la temperatura en aquellos en que los se determinaron calentando la muestra. Se utilizaron CDCl₃, D₂O y DMSO-*d*₆ como disolventes en la determinación de los espectros. Los desplazamientos químicos están expresados en ppm con respecto a la referencia interna de tetrametilsilano (TMS). Para indicar la multiplicidad de las señales, se utilizan las abreviaturas, (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple, (a) y ancha combinaciones de las anteriores.

Los análisis de masas se realizaron en un Espectrómetro de Masa HP 5989A acoplado a un cromatogrado de gases 5890 Serie II. Los espectrómetros de masas de alta resolución (EMAR) fueron obtenidos en un equipop HPLC 1100 acoplado a MSDTOF Agilent Series HR-MSTOF modelo 1969 A.

En las reacciones aldólicas y michael, la determinación de la relación diastereomérica se obtuvo por medio del espectro de RMN ¹H del crudo de reacción integrando las señales del protón base del grupo hidroxilo para la pareja de diastereómeros *anti* y *syn*, para el caso de la reacción aldólica y del protón base del grupo fenilo para el caso de la reacción de Michael. Para el caso de los %ee, se

purificó los producto aldólico y Michael por cromatografía en columna (CC), una vez obtenido el productos, se inyectaron en un equipo HPLC Waters 600 provisto con detector UV-Vis, a través de una columna quiral Chiralpak AD-H a un flujo y una fase Hexano-IPA correspondientes para cada caso. Los excesos enantioméricos fueron determinados en función de las áreas obtenidas en el cromatograma.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Electrothermal utilizando un tubo capilar abierto y no están corregidos. Las rotaciones ópticas, fueron obtenidas en un polarímetro Perkin Elmer modelo 241, utilizando celdas de 0.1 dm., de longitud, para la determinación se empleó la línea D del Sodio (589 nm), la temperatura del compartimiento de la celda se reporta en cada una de las lecturas realizadas junto con la concentración de la muestra en g/100 ml, así como el disolvente en el que se realizó la determinación. El (+) α -pineno, los reactivos, las aminas utilizadas fueron comprados a Aldrich.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un equipo Varian FT-IR Serie 640-IR y las condiciones de obtención de los espectros se detallan en cada caso.

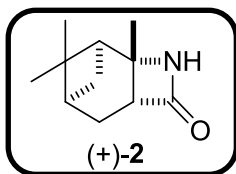
Las reacciones activadas en microondas se realizaron en un equipo CEM “Discover” de 175 watts de potencia máxima. Para las reacciones a baja temperatura se utilizó un recirculador con enfriamiento Lauda.

Los análisis elementales se realizaron en un analizador elemental CHNS-O Thermo Finningan mod. Flash 112.

Los análisis cristalográficos de rayos X se efectuaron en un difractor Enraf-Nonius Kappa CCD.

Parte 1.

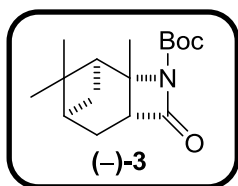
(1*S*,2*S*,5*R*,7*S*)-2,8,8-Trimetil-3-azatriciclo[5.1.1.0^{2,5}]nonan-4-ona, (+)-2.



Se siguió la metodología reportada en la literatura y sus propiedades físicas y químicas concuerdan con la misma.⁹⁶

En un matraz redondo provisto de barra magnética para agitación, se colocó un embudo de adición y se purgo con N₂. Se adicionaron 5g (36.73 mmol) de (+)-1, en éter anhidro (50mL). Por otro lado, en un embudo de adición se colocaron vía cánula 10 mL de éter anhidro y 3.19 mL de CSI, se goteó la disolución de CSI al matraz con (+)-1 a 0 °C. Después, se mantuvo la mezcla de reacción bajo agitación durante 1h a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron 100 mL de una solución 1 M de Na₂SO₃, se dejó bajo agitación vigorosa durante una hora más y a continuación se agregaron 60 mL de una solución 3.5 M de KOH. La solución llegó a un pH = 8, a partir de ese momento se dejó 12 h bajo agitación. Se extrajo con éter (3 x 30 mL), se juntaron las fases orgánicas y se concentraron en el rotavapor. Finalmente, se recristalizó de Hexano-AcOEt (9:1). Para dar 4.87 g (27.16 mmol) cristales blancos con un rendimiento del 70 %. Experimental $[\alpha]_{24}^D +95.1$ (c 1, MeOH). Literatura: $[\alpha]_{24}^D +96.5$ (c 1, MeOH).^{96h}

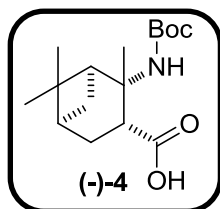
(1*S*,2*S*,5*R*,7*S*)-2,8,8-Trimetil-4-oxo-3-azatriciclo[5.1.1.0^{2,5}]nonano-3-carboxilato de terButilo, (-)-3.



Se siguió la metodología reportada en la literatura^{96h} y las propiedades químicas y físicas del producto obtenido concuerdan con las esperadas.

A una disolución de (+)-2 (4.0 g, 22.31 mmol), en 30 mL de CH₃CN a 0°C, se añadieron 10.23 g (44.62 mmol) de Boc₂O, 0.286 g (2.3 mmol) de DMAP y 30 mL de CH₃CN. La reacción se mantuvo a 0 °C por 30 minutos y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, continuando la agitación durante 24 horas. Finalmente, se evaporó el crudo de reacción y se purificó por CC en hexano-AcOEt 9:1, obteniéndose 7.18 g (90% de rendimiento) de un sólido parafinado de color blanco. Experimental $[\alpha]_{24}^D -5.0$ (c 0.2, MeOH). Literatura: $[\alpha]_{24}^D -5.1$ (c 0.2, MeOH).^{96h}

Ácido-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptano-3 carboxílico, (-)-4.

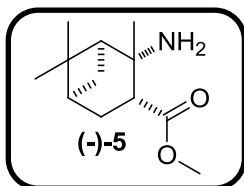


Se siguió el procedimiento reportado en la literatura, y las propiedades químicas y físicas del producto concuerdan con la literatura.^{96h}

En un matraz redondo provisto de barra magnética para agitación, se disolvieron 6.55 g (22.06 mmol) de la lactama (-)-3 en 180 mL de THF. Por otro lado, en un matraz Erlenmeyer se disolvieron 3.93 g de LiOH en 65.58 mL de H₂O. Posteriormente se añadió la disolución de LiOH a la disolución de la lactama (-)-3 y se dejó en agitación durante 48 horas. Se evaporó la mezcla de reacción y se le añadió 5 mL de H₂O, se aciduló con HCl (1N) hasta pH = 3.5 y se extrajo de AcOEt (3x15 mL). Se secó con Na₂SO₄ para obtener 5.90 g (90% de rendimiento) de una espuma amarilla.

Experimental $[\alpha]_{24}^D -7.2$ (c 0.4, MeOH). Literatura: $[\alpha]_{24}^D -7.5$ (c 0.4, MeOH).^{96h}

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-metil 2-amino-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato, (-)-5.

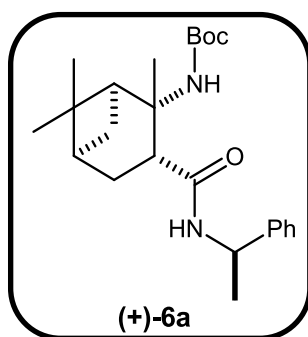


En un matraz para calentamiento en microondas, se disolvieron 0.2 g (1.11 mmol) de la lactama (+)-2 en 15 mL de una disolución al 10% v/v de HCl (conc.) en metanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo irradiación de microondas (100 Watts, 80 °C, 1.5 h). El disolvente se evaporó y el residuo se resuspendió en la mínima cantidad de H₂O. El crudo se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se concentraron. El producto se purificó por CC utilizando hexano:AcOEt (7:3) como fase móvil para obtener 0.180 g (75% de rendimiento) de un aceite ámbar sus propiedades concuerdan con la de la literatura. Experimental $[\alpha]_{24}^D -15.7$ (c 0.3, MeOH). Literatura: $[\alpha]_{24}^D -16.2$ (c 0.3, MeOH).^{96h}

**Procedimiento general 1: Reacción de acoplamiento; Compuestos 6a-e (Parte 1).
Compuesto 20 (Parte 3).**

En un matraz de dos bocas provisto de barra magnética para agitación se colocaron 1 equivalente del compuesto (-)-**4**, 1 equivalente de Et₃N en 20 mL de THF anhidro. La mezcla se enfrió a -10 °C bajo atmósfera de N₂. Posteriormente, se adicionó muy lentamente 1.1 equivalentes de cloroformiato de isobutilo disuelto en 10 mL de THF anhidro. La mezcla resultante se dejó en agitación 2 horas a -10 °C y se le adicionó gota a gota la amina correspondiente (1.05 equivalentes) **6a-e** con 1.1 equivalentes de N-MM disueltos en CH₂Cl₂ anhidro. Se dejó que alcanzara temperatura ambiente y agitó por 48 h. El disolvente se evaporó y al residuo se le adicionó 30 mL de H₂O y se extrajo con 30 mL de AcOEt. Posteriormente, se lavó la fase orgánica con 30 mL de HCl (1N), 30 mL de solución saturada de NaHCO₃, 30 mL de salmuera y 30 mL de H₂O. La fase orgánica se secó y se evaporó. Finalmente, el producto fue purificado por CC utilizando Hexano- AcOEt 7:3.

(1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-((R)-1-pheniletilcarbamoil)biciclo[3.1.1]heptan-2-il carbamato de terButilo, (+)-6a.



Se siguió el procedimiento general de acoplamiento utilizando 1.13 g (3.81 mmol) del compuesto (-)-**4**, así como los correspondientes equivalentes de los demás reactivos, obteniéndose 1.06 g (2.54 mmol) de un sólido blanco que corresponde a un rendimiento del 70%. p.f.: 118-120 °C. R_f: 0.33 (Hexano-AcOEt 9:1), $[\alpha]_{24}^D +70$ (c 1,

MeOH).

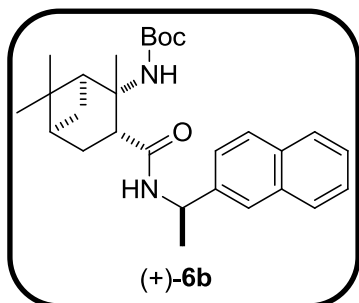
IR (FT, ATR): 3510, 3361, 3056, 2978, 1695, 1640, 1516, 1365, 1274, 1065, 761 cm⁻¹.

¹H RMN (500.16 MHz, CDCl₃): δ= 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.24 (a, 1H, CH), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 9H, tBu), 1.51 (d, J= 7 Hz, 3H) CH₃, 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.96-2.20 (m, 4H), 2.6-2.72 (m, 2H), 5.16 (dc, J₁=J₂= 7 Hz, 1H, CH), 5.98 (d, J= 7.5 Hz, 1H, NH), 6.27 (s, 1H, NH), 7.25 (m, 1H, H_{AR}), 7.33 (m, 4H, H_{AR}).

¹³C RMN (125.76 MHz, CDCl₃): δ= 21.3, 23.6, 27.1, 28.5, 28.8, 29.4, 31.1, 38.4, 40.2, 48.3, 49.1, 50.8, 57.6, 78.2, 126.2, 127.4, 128.7, 142.7, 154.6, 173.5.

MS-TOF: m/z $[M + H]^+$ calculado para: $C_{24}H_{37}N_2O_3$: 401.2799; encontrado: 401.2804.

(1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-((R)-1-(naftalen-2-yl)etilcarbamoi)biciclo[3.1.1] heptan-2-ilcarbamato de Terbutilo, (+)-6b.



Se siguieron las condiciones del procedimiento de acoplamiento, empleando 0.576 g (1.28 mmol) del compuesto (-)-4, obteniéndose 0.417 g de una espuma blanca que corresponde a un rendimiento del 72%, R_f : 0.5 (Hexano:AcOEt 7:3), $[\alpha]_{24}^D +58$ (c 1, MeOH).

IR (FT, ATR): 3310, 2974, 2927, 1714, 1690, 1496,

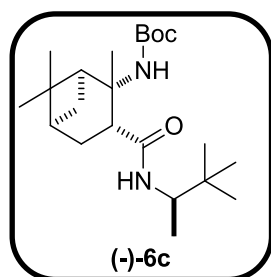
1364, 1249, 1162, 1060, 777 cm^{-1} .

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.31 (a, 1H, CH), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.41 (s, 9H, tBu), 1.70 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.63 (dd, $J_1=J_2=9.0$ Hz 1H), 2.69 (a, 1H), 5.90 (dc, $J_1=7.1$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H, CH), 6.01 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, NH), 6.60 (s, 1H, NH), 7.43-7.54 (m, 4H, H_{AR}), 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 8.06 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C RMN (125.76 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.1, 23.5, 26.8, 28.6, 28.9, 29.5, 31.4, 38.4, 40.3, 45.4, 48.2, 50.8, 57.6, 78.3, 122.7, 123.8, 125.1, 126.1, 126.7, 128.7, 128.8, 131.1, 134.0, 137.3, 154.6, 173.3.

MS-TOF: m/z $[M + H]^+$ calculado para $C_{28}H_{39}N_2O_3$: 451.2955; encontrado: 451.2967.

(1S,2S,3R,5S)-3-((R)-3,3-dimetilbutan-2-ilcarbamoi)-2,6,6 trimetil biciclo [3.1.1] heptan-2-il carbamato de terButilo (-)-6c.



Se siguió el procedimiento general de acoplamiento empleando 0.460 g (1.55 mmol) del compuesto (-)-4, obteniéndose 0.384 g (1.0 mmol) de un sólido blanco que corresponde a un rendimiento del 65%, p.f.: 64-66 °C; R_f : 0.5 (Hexano-AcOEt 7:3), $[\alpha]_{24}^D -12$ (c 1, MeOH).

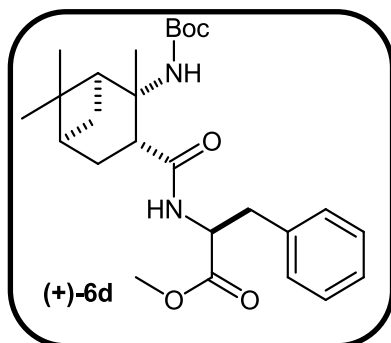
IR (FT, ATR): 3353, 3220, 2973, 2872, 1697, 1636, 1513, 1366, 1253, 1167, 1064 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (s, 9H, *t*Bu), 1.03 (s, 3H, CH_3), 1.07 (d, J = 6.9, 3H, CH_3), 1.26 (m, 4H, CH_3 y CH traslapados), 1.33 (s, 9H, *t*-Bu), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.93-2.20 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 3.95 (m, 1H, CH), 5.52 (d, J =9.7 Hz, 1H, NH), 6.28 (s, 1H, NH).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 16.4, 23.7, 26.2, 26.9, 28.5, 28.8, 29.4, 30.8, 34.3, 38.5, 40.2, 49.2, 50.7, 53.1, 57.3, 78.1, 154.5, 173.2.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para: $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$: 381.3112; encontrado: 381.3113.

(S)-2-((1S,2S,3R,5S)-2-((terbutoxicarbonil)amino)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptane-3-carboxamido)-3-fenil propanoato de metilo, (+)-6d.



Se siguió el procedimiento general de acoplamiento utilizando 0.562 g (1.67 mmol) del compuesto (-)-4, obteniéndose 0.498g (1.08 mmol) de un sólido blanco; con un rendimiento del 65%, p.f. = 118 °C, R_f = 0.33 (Hexano-AcOEt 9:1), $[\alpha]_D^{24}$ +53 (c 1, CHCl_3).

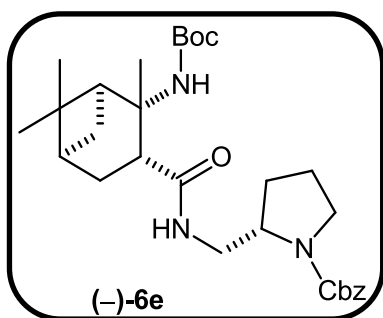
IR (FT, ATR): 3332, 2954, 2928, 1743, 1714, 1658, 1497, 1443, 1365, 1251, 1211, 1173, 1060. 752 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.99 (s, 3H, CH_3), 1.26 (m, 4H), 1.39 (s, 9H, *t*-Bu), 1.46 (s, 3H), 1.93-2.0 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 3.1 (dd, J_1 = 5.2, J_2 = 14.0, 1H), 3.23 (dd, J_1 = 5.6, J_2 = 13.9, 1H), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.93 (m, 1H, CH), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H, NH), 6.25 (s, 1H, NH), 7.20-7.30 (m, 5H, H_{AR}).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 23.6, 26.6, 28.6, 28.8, 29.3, 31.1, 37.6, 38.5, 40.2, 48.1, 50.8, 52.4, 52.6, 53.6, 54.7, 57.5, 78.4, 127.4, 128.7, 129.6, 135.5, 154.5, 172.0, 174.0.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para: $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5$: 459.2853; encontrado: 459.2853.

(S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-2-((terbutoxicarbonil)amino)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptano-3-carboxamido)metil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo, (-)-6e.



Se siguió el procedimiento general de acoplamiento, utilizando 0.736 g (2.48 mmol) del compuesto (-)-4, obteniéndose 0.472 g (0.91 mmol) de una espuma blanca, con un rendimiento del 50%, $R_f = 0.32$ (Hexano-AcOEt 7:3) $[\alpha]_D^{24} - 42$ (c 0.56, CH₃Cl).

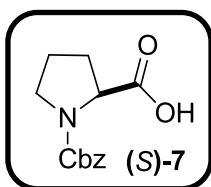
IR (FT, ATR): 3225, 2941, 1695, 1499, 1412, 1249, 1167, 1103, 1061, 1020 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): $\delta = 1.03$ (s, 3H, CH₃), 1.16 (d, J = 10 Hz, 1H, CH), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.30 (s, 9H, *t*-Bu), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.71- 2.11 (m, 8H), 2.60 (t, J = 5.75 Hz, 1H), 3.30-3.37 (a, 4H), 3.72 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 5.07 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 6.9 (s, 1H, NH), 7.30-7.35 (m, 5H, H_{AR}), 8.0 (s, 1H, NH).

¹³C RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): $\delta = 23.3, 23.5, 26.9, 28.6, 28.8, 29.5, 29.7, 31.9, 38.4, 41.8, 46.0, 46.1, 46.9, 51.7, 57.6, 66.5, 70.5, 77.8, 127.8, 128.1, 128.8, 137.7, 154.1, 154.9, 175.3$.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para: C₂₉H₄₄N₃O₅: 514.3275; encontrado: 514.3277.

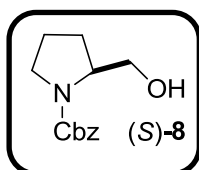
Ácido-(S)-1-((benciloxi)carbonil)pirrolidin-2-carboxílico, (S)-7.



Se siguió el procedimiento utilizado por Juaristi y colaboradores para su preparación. En un matraz de dos bocas, a una disolución de 5g (20.05 mmol) de (S)- prolina en 30 mL de NaOH 3N, se colocaron 2 embudos de adición uno cargado con 30 mL de solución de NaOH 3N y otro con 6.8 mL (47.63) de Cbz-Cl, se adicionó el contenido de los dos embudos de tal manera que la velocidad de adición de la disolución de NaOH fue mayor que la velocidad de adición del Cbz. Se dejó bajo agitación vigorosa durante 48 h, la mezcla de reacción se extrajo con éter etílico (3 x 10 mL) y posteriormente se llevó a pH = 3 y se reextrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Finalmente se evaporó el disolvente, obteniéndose 9.7g (38.91 mmol) de un sólido blanco con un

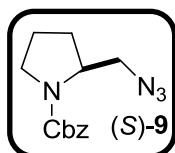
rendimiento del 90% (3 x 30 mL). Las propiedades del producto obtenido concuerdan con los datos de la literatura $[\alpha]_D^{24} = -60.4$, rendimiento 87%.¹³⁷

(S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo, (S)-8.



A una mezcla heterogénea de NaBH_4 (3.71 mmol) en THF (15 mL), se agregó 548 mg de (S)-7 (2.32 mmol), a 0 °C. La mezcla resultante se agitó por 1 hora (desprendimiento de H_2) antes de agregar 4.64 mmol de BF_3OEt_2 . Después de 4 horas bajo agitación, se le agregaron poco a poco 3 mL de agua, así como NaOH en forma de pellets hasta que se dejó de burbujear, y se continuó la agitación por 30 min., a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 30 mL de AcOEt. Se lavó con 15 mL HCl (1 N). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por CC (Hexano.AcOEt 3:1), obteniéndose 380 mg (1.62 mmol) de un aceite incoloro que representa un 70% de rendimiento. Experimental: $[\alpha]_D^{24} = -42.7$ (c 0.5, CH_3Cl), Literatura: $[\alpha]_D^{24} = -40.2$ (c 0.56, CH_3Cl), rendimiento: 74%.¹³⁸

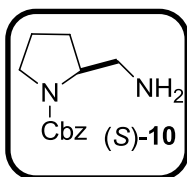
(S)-2-(azidometil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo, (S)-9.



Una solución de HN_3 en benceno se preparó a partir de NaN_3 y H_2SO_4 , y su concentración se determinó por titulación con NaOH (0.1 N) y fenolftaleína como indicador.¹³⁹

A una disolución 0.13 M de (S)-8 (0.235 g, 1 mmol) en benceno y enfriada a 0 °C, se añadió 1.1 mmol (0.288 g) de Ph_3P , seguido de la solución (valorada) gota a gota de HN_3 (1.1 mmol) y el DIAD 1.1 mmol (di isopropil azo dicarboxilato). La solución resultante se agitó por 50 min a temperatura ambiente. El benceno fue evaporado y el producto se purificó por CC (Hexano-AcOEt 3:1), obteniéndose 0.182 g (0.7 mmol) de un aceite incoloro con un rendimiento del 70%. Experimental: $[\alpha]_D^{24} = -44.7$ (c 0.5, CH_3Cl). Literatura: $[\alpha]_D^{24} = -46.57$ (c 0.56, CH_3Cl).¹⁴⁰

(S)-2-(aminometil) pirrolidin-1-carboxilato de bencilo, (S)-10.



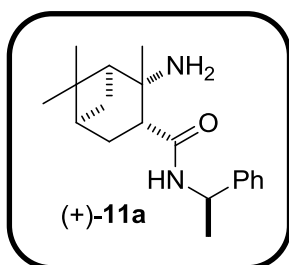
Se preparó una disolución (1 M) de (S)-9 (4.03 mmol) en 4 mL de THF y se añadió 4.03 mmol (1.05 g) de PPh₃ y 6.04 mmol (0.108 mL) de H₂O. La solución se dejó bajo agitación durante 12 h a temperatura ambiente, el crudo de reacción, fue concentrado y purificado por CC (MeOH:CH₂Cl₂). Obteniéndose 0.773 g (82% de rendimiento) de un aceite ligeramente amarillo. Rend.= 40%. Experimental: $[\alpha]_D^{24} = -40.9$ (c 0.5, CHCl₃).¹⁴¹

Procedimiento general 2: Remoción del grupo Boc. Compuestos 11 (a-d).

Las amido-amidas **6a-d** (1 equivalente) se trataron con ácido trifluoro acético (0.4 mL/mmol) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente por 12h. La mezcla resultante fue concentrada y el crudo de reacción se disolvió en 15 mL de CH₂Cl₂. Se lavó con con NaHCO₃ (3 X 10 mL). La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío.

Los compuestos numerados como: (+)-**11a**, (-)-**11b**, (-)-**11c**, (+)-**11d** se obtuvieron siguiendo el procedimiento general 2. De igual manera, los compuestos **24a-f** se obtuvieron por la misma metodología (Parte 2)

(1S,2S,3R,5S)-2-amino-2,6,6-trimetil-N-((R)-1-feniletil)biciclo[3.1.1]heptane-3-carboxamida, (+)-11a.



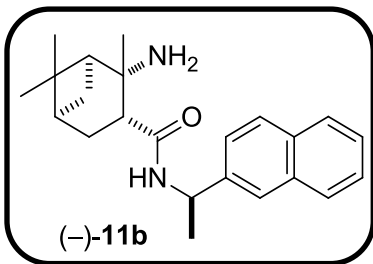
Se obtuvieron 0.329 g (1.09 mmol) de un aceite amarillo que corresponde a un rendimiento de 96%, $R_f = 0.60$ (CH₂Cl₂), $[\alpha]_D^{24} = +47$ (c 1, MeOH)
IR (FT, ATR): 3737, 3362, 3301, 3217, 3030, 2980, 2916, 1175, 1645, 1556, 1453, 1383, 1264, 1128, 890 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ (s, 3H, CH₃), 1.18 (d, J=10.4 Hz, 1H, CH), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.49 (d, J = 5 Hz, 3H, CH₃), 1.69 (a, 2H, NH₂), 1.73 (dd, J = 5.65, 11.1 Hz, 1H) 1.89-2.01 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.73 (dd, J = 6.9, 10 Hz, 1H), 5.13 (dc, J₁=J₂= 7Hz, 1H, CH), 6.4 (d, J = 7.3 Hz, 1H, NH), 7.22-7.37 (m, 5H, H_{AR}).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.0, 23.7, 28.1, 28.3, 30.1, 31.3, 39.3, 39.9, 48.0, 49.1, 55.2, 55.7, 126.2, 127.4, 128.8, 143.7, 173.8$.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$: 301.2274; encontrado: 301.2269.

(1S,2S,3R,5S)-2-Amino-2,6,6-trimetil-N-((R)-1-(naftalen-2-il)etil)bicyclo[3.1.1]heptanil-3-carboxamida, (-)-11b.



Se obtuvieron 0.396 g (1.12 mmol) de un aceite amarillo, con un rendimiento del 95%; $R_f = 0.60$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1), $[\alpha]_D^{24} = -16$ (c 1, MeOH).

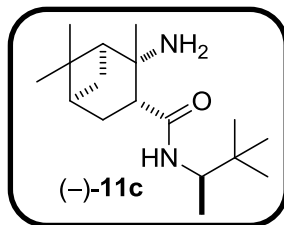
IR (FT, ATR): 3249, 3053, 2924, 2250, 2165, 2039, 1647, 1597, 1536, 1509, 1199, 1775, 1127, 829 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 0.96 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.72 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.89 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.49 (a, 2H), 5.83 (dc, $J_1 = J_2 = 6.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.0$, 1H), 7.43-7.54 (m, 4H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)

^{13}C RMN (125.76MHz, CDCl_3): $\delta = 21.1, 23.4, 28.0, 28.1, 29.5, 30.9, 39.2, 39.9, 45.0, 45.6, 53.6, 57.4, 122.8, 123.3, 125.6, 126.1, 126.7, 128.3, 129.0, 130.7, 134.0, 138.7, 173.7$.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$: 351.2431; encontrado: 351.2436.

(1S,2S,3R,5S)-2-Amino-N-((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptanil-3-carboxamida, (-)-11c.



Se obtuvieron 0.357g (1.26 mmol) de un aceite amarillo; rendimiento: 93%; $R_f = 0.60$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1), $[\alpha]_D^{24} = -37$ (c 1, MeOH).

IR (FT, ATR): 3440, 3316, 2959, 2869, 1639, 1547, 1474, 1377, 1201, 1129, 1068, 932 cm^{-1} .

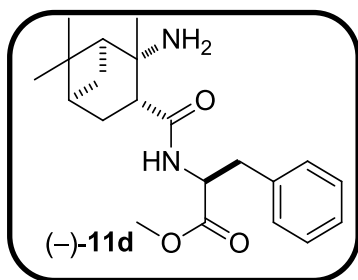
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.58$ (m, 1H), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.23 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.81 (dd, $J_1 = J_2 =$

5.6, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 2.02-2.04 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.33 (s, 2H, NH₂), 2.73 (dd, J = 7.3, 10.15, 1H), 3.78-3.87 (m, 1H), 6.02 (d, J= 9.3 Hz, 1H, NH).

¹³C RMN (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 23.7, 26.1, 26.5, 28.1, 28.5, 30.7, 31.2, 33.9, 39.3, 40.0, 48.2, 53.2, 55.2, 55.6, 173.8.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₇H₃₃N₂O: 281.2587; encontrado: 281.2584.

(S)-2-((1S,2S,3R,5S)-2-Amino-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptane-3-carboxamido)-3-fenilpropanoato de metilo, (+)-11d.



Se obtuvieron 0.306 g (0.85 g) de un aceite amarillo; rendimiento: 95%; R_f = 0.40 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1), [α]_D²⁴ = +30 (c 1, MeOH).

IR (FT, ATR): 3277, 3070, 3030, 2916, 2869, 1737, 1637, 1552, 1454, 1379, 1217, 1036, 983, 929, 848, 821 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (s, 3H, CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.14 (d, J= 10.4 Hz, 1H, CH), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.34 (a, 2H, NH₂), 1.70 (dd, J₁=J₂= 5.5 Hz, 1H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.69 (dd, J₁= 6.8 Hz, J₂= 10.1 Hz, 1H), 2.98 (dd, J₁= 8.0 Hz, 13.8 Hz, 1H) 3.23 (dd, J₁= 5.2 Hz, J₂= 13.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H, OMe), 4.99 (m, 1H), 6.37 (d, J= 8.3 Hz, 1H, NH) 7.1-7.29 (m, 5H, H_{AR}).

¹³C RMN (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 23.7, 28.0, 28.2, 30.0, 30.9, 38.2, 39.3, 39.9, 48.1, 52.5, 53.1, 54.7, 55.8, 127.4, 128.7, 129.4, 136.2, 172.7, 174.5.

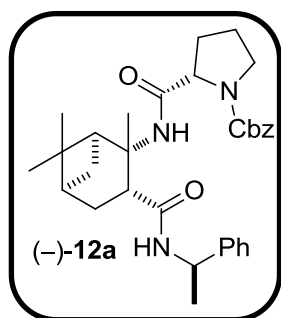
MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₂₁H₃₁N₂O₃: 359.232919; encontrado: 359.232912.

Procedimiento general 3: reacción de acoplamiento; compuestos 12 a-d y (-)-14.

El cloruro de oxalilo, (1.2 equivalentes) se agregó a una disolución en agitación de (S)-7 y DMF (1%) en CH₂Cl₂ anhidro a 0 °C, observándose un desprendimiento de gas (HCl). Terminada la adición se dejó llegar a temperatura ambiente, monitoreándose mediante cromatografía en placa. Después de 2h, el disolvente se removió y se secó el producto en la bomba de vacío. Posteriormente el crudo se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro y se le agregó muy lentamente a una disolución

de los compuestos **11a-d** y (-)-**5** (1 eq), con Et₃N (2.0 eq) en CH₂Cl₂ anhidro a -20 °C. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente bajo agitación por 48 h. Al crudo de reacción se le agregó agua (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 15 mL). La fase orgánica se lavó con una solución de HCl (1N) (2 X 15 mL), con solución saturada de NaHCO₃ (2 X 15 mL) y finalmente con solución acuosa saturada de NaCl (2 X 15 mL). La fase orgánica se concentró. Los productos **12a-d** y (-)-**14** fueron purificados por CC (CH₂Cl₂: AcOEt, (9:1)).

(S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-(((R)-1-feniletil)carbamoil)biciclo[3.1.1]heptan-2-il)carbamoil)pirrolidinil-1-carboxilato de bencilo, (-)-12a.



Se siguió el procedimiento general 3, obteniéndose 0.143 g (0.27 mmol) de una espuma blanca; rendimiento: 65%; R_f = 0.37 (CH₂Cl₂-AcOEt 9:1); [α]_D²⁴ = -8 (c 0.5, CHCl₃).

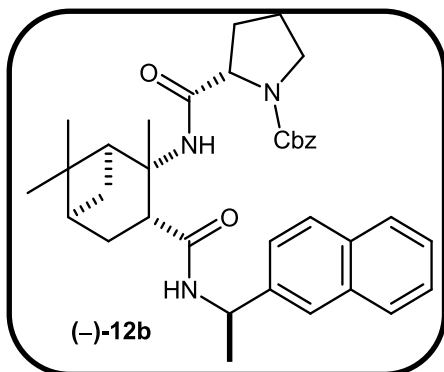
IR (FT, ATR): 3286, 3064, 3031, 2956, 2925, 2871, 2233, 2214, 2183, 2163, 2111, 1708, 1645, 1518, 1407, 1355, 1118 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 1.05 (s, 3H, CH₃), 1.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H, CH₃), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.63-1.65 (m, 1H, CH), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 3H), 2.01-2.05 (m, 2H), 2.73 (dd, J₁=J₂= 5.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J₁=J₂= 9.3 Hz, 1H, CH), 3.36-3.38 (m, 1H), 3.47-3.49 (m, 1H), 3.86 (dd, J₁= 3.3 Hz, J₂= 8.5 Hz, 1H), 4.87 (m, 2H), 5.00 (dc, J₁=J₂= 7.2 Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 10H, H_{AR}), 8.39 (s, 1H, NH), 8.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H, NH).

¹³C RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆ 120°C): δ = 22.0, 23.4, 23.8, 26.3, 29.5, 30.1, 30.9, 32.3, 38.5, 45.6, 47.1, 48.6, 51.4, 58.6, 61.8, 66.4, 126.6, 127.1, 127.6, 127.8, 128.6, 137.6, 144.2, 154.6, 170.3, 174.4. (Hay una señal traslapada con DMSO).

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₃₂H₄₂N₃O₄: 532.3169; encontrado: 532.3166.

(S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-(((R)-1-(naftalen-2-il)etil)carbamoil)biciclo [3.1.1]heptan-2-il)carbamoil)pirrolidinil-1-carboxilato de bencilo, (-)-12b.



Se siguió el procedimiento general 3, obteniéndose 0.312 g (0.54 mmol) de una espuma amarilla; rendimiento: 65%; $R_f = 0.48$ (CH_2Cl_2 -AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{24} = -9.6$ (c 0.52, CHCl_3).

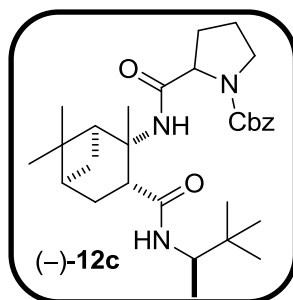
IR (FT, ATR): 3282, 2974, 2362, 2162, 1983, 1846, 1704, 1642, 1519, 1446, 1407, 1356, 1119, 990 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , 120 °C): $\delta = 1.03$ (s, 3H, CH_3), 1.11 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.20 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 3H, CH_3), 1.53 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H, CH_3), 1.73-1.91 (m, 5H), 2.05 (m, 3H), 2.72 (dd, $J_1 = J_2 = 5.65$ Hz, 1H, CH), 3.05 (dd, $J_1 = 9.3$ $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.46 (ancha, 1H), 3.85-3.87 (m, 1H), 4.80-4.84 (m, 2H), 5.68-5.73 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 5H, H_{AR}), 7.42-7.51 (m, 3H, H_{AR}), 7.56 (d, $J = 6.95$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.86 (d, $J = 7.90$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.07 (d, $J = 8.35$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.58 (ancha, 2H, 2NH).

^{13}C RMN (125.76 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 21.3, 23.3, 23.8, 26.2, 29.6, 30.2, 30.7, 32.4, 38.5, 41.0, 45.2, 47.1, 51.4, 58.6, 61.6, 66.3, 123.3, 124.0, 125.7, 126.0, 126.6, 127.5, 127.8, 128.0, 128.5, 129.0, 131.2, 134.2, 137.6, 139.6, 154.6, 170.1, 174.5$. (Señales traslapadas con DMSO).

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_4$: 582.3326; encontrado: 532.3320.

(S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-3-(((R)-3,3-dimetilbutan-2-il)carbamoil)-2,6,6-trimetilbiciclo [3.1.1]heptan-2-il)carbamoil)pirrolidinil-1-carboxilato de bencilo, (-)-12c.



Se siguió el procedimiento general 3, obteniéndose 0.130 g (0.25 mmol) de un aceite amarillo; rendimiento: 30%; $R_f = 0.34$ (CH_2Cl_2 -AcOEt 9:1), $[\alpha]_D^{24} = -20$ (c 0.5, CHCl_3).

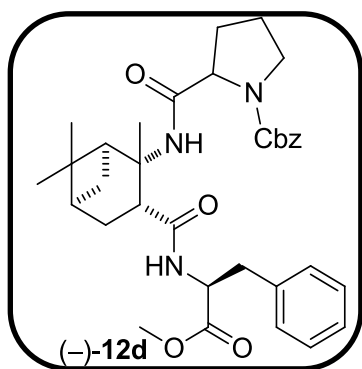
IR (FT, ATR): 3304, 2965, 2361, 2341, 2167, 2036, 1980, 1708, 1645, 1516, 1444, 1406, 1357, 1243, 1176, 1122, 1092, 746, 697 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 120 $^\circ\text{C}$): δ = 0.83 (s, 9H, *t*-Bu), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.06 (s, 3H, CH_3), 1.11 (d, $J = 9.85$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.73-1.89 (m, 5H), 1.96-2.02 (m, 3H), 2.78 (t, $J = 5.45$ Hz, 1H), 3.04 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.37-3.51 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 3.15, 8.6$, 1H), 5.01-5.05 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 5H, H_{AR}), 7.70 (d, $J = 8.95$ Hz, 1H, NH), 8.52 (s, 1H, NH).

^{13}C RMN (125.76 MHz, DMSO- d_6 , 120 $^\circ\text{C}$): δ = 16.0, 23.4, 23.8, 26.2, 26.7, 26.8, 29.6, 30.1, 30.9, 32.3, 34.2, 38.5, 45.6, 45.7, 47.2, 51.2, 51.3, 52.9, 53.0, 58.5, 62.0, 62.1, 66.4, 66.5, 127.6, 128.0, 128.6, 137.6, 154.6, 170.4, 174.6. (Señales traslapadas con DMSO).

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_4$: 512.3482; encontrado: 512.3480.

(2S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-3-((1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)carbamoil)pirrolidinil-1-carboxilato de bencilo,



(-)-12d.

Se siguió el procedimiento general 3, obteniéndose 0.355 g (0.61 mmol) de un aceite amarillo; rendimiento: 75%; $R_f = 0.33$ (CH_2Cl_2 -AcOEt 9:1, $[\alpha]_D^{24} = -20$ (c 1, MeOH).

IR (FT, ATR): 3272, 3059, 3029, 2972, 2948, 2358, 2257, 2125, 1744, 1702, 1652, 1518, 1442, 1407, 1356, 1246, 1209, 1177, 1116, 1089, 1051, 1026, 1007, 820,

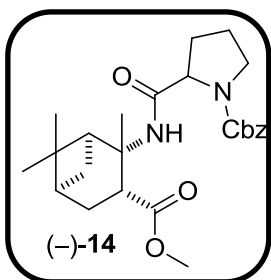
739, 698, 620 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 120 $^\circ\text{C}$): δ = 1.03 (s, 3H, CH_3), 1.08 (d, $J = 10.25$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.75-1.86 (m, 5H), 1.96-2.01 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.94-3.96 (m, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.4, 14.6$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 7.13-7.29 (m, 10H, H_{AR}), 7.93 (s, 1H, NH), 8.45 (s, 1H, NH).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.3, 23.8, 26.0, 29.5, 30.0, 30.8, 31.3, 32.1, 37.3, 38.4, 45.0, 45.1, 47.2, 51.4, 52.1, 54.2, 58.6, 61.9, 66.6, 126.9, 127.6, 127.9, 128.6, 129.4, 137.3, 137.5, 154.7, 170.3, 172.0, 175.5$.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_6$: 590.3224; encontrado: 590.3227

(S)-2-(((1S,2S,3R,5S)-3-(metoxicarbonil)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)carbamoil)pirrolidinil-1-carboxilato de bencilo, (-)-14.



Se siguió la metodología descrita por el procedimiento general 3, obteniéndose 0.833 g (1.87 mmol) de una espuma amarilla; rendimiento: 78%; $R_f = 0.35$ (CH_2Cl_2 -AcOEt 9:1); $[\alpha]_D^{24} -60$ (c 0.5, CHCl_3).

IR (FT, ATR): 3380, 2949, 2362, 2163, 1707, 1680, 1521, 1404, 1355, 1198, 1176, 1114, 697 cm^{-1}

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , 120 °C): 1.00 (s, 3H, CH_3), 1.11 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.22 (s, 3H, CH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.78-2.11 (m, 7H), 2.56 (t, $J = 5.65$ Hz, 1H, CH), 3.05 (t, $J = 9.15$ Hz, 1H, CH), 3.18 (s, 1H, CH), 3.41 (t, $J = 1.05$, 2H, CH_2), 3.58 (s, 3H, CH_3), 4.07 (dd, $J = 3.35, 8.9$ Hz, 1H, CH), 5.05 (s, 2H, CH_2), 6.99 (s, 1H, NH), 7.25-7.31 (m, 5H, H_{AR}).

^{13}C RMN (125.76 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 23.5, 23.9, 26.9, 29.1, 29.6, 30.6, 29.5, 31.1, 38.6, 46.0, 47.3, 52.2, 52.3, 59.0, 61.8, 66.7, 127.8, 128.1, 128.7, 137.4, 154.9, 170.8, 175.4$.

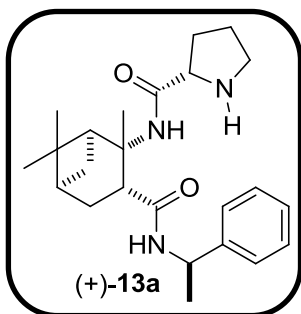
MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$: 443.2540; encontrado: 443.2540.

Procedimiento general 4: Remoción del grupo Cbz; obtención de los compuestos 13 a-d, (-)-16, (-)-18, (+)-19.

A una disolución de los compuestos **12a-d**, (-)-15, (-)-17 y (-)-6e en metanol, se le agregó 10% p/p de catalizador Pd/C (10% p/p) y se dejó bajo agitación en atmosfera de H_2 (1 atm.). Después de transcurridas 48 horas, la mezcla de reacción fue filtrada y lavada con metanol. Se evaporó el disolvente y los productos se purificaron por CC (CH_2Cl_2 : MeOH 9:1).

(S)-N-((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-Trimetil-3-(((R)-1-

feniletil)carbamoil)biciclo[3.1.1]heptan-2-il) pirrolidinil-2-carboxamida, (+)-13a.



Se obtuvieron 0.306 g (0.768 mmol) de una espuma amarilla; rendimiento: 90%; $R_f = 0.35$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{24} = +14$ (c 0.48, CHCl_3).

IR (FT, ATR): 3265, 2928, 2869, 2356, 2343, 2164, 2031, 1970, 1638, 1509, 1446, 1241, 756, 698 cm^{-1} .

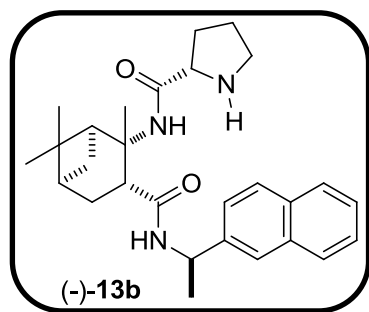
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 3H, CH_3), 1.08 (d, J = 10.45 Hz 1H, CH), 1.24 (s, 3H, CH_3), 1.48 (d, J = 7.00 Hz, 3H, CH_3), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.72 (s, 3H, CH_3), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.27-2.31 (m, 1H, CH), 2.72-2.82 (m, 4H), 3.20-3.23 (m, 1H), 5.09 (dq, $J_1=J_2= 7.0$ Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H, H_{AR}) 7.28-7.31 (m, 4H, H_{AR}), 8.45 (s, 1H, NH).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.3, 23.6, 25.7, 26.8, 28.5, 29.3, 30.5, 30.6, 38.5, 40.1, 47.0, 48.3, 49.7, 50.6, 58.4, 61.3, 126.4, 127.1, 128.4, 143.9, 172.91, 174.48$.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$: 398.2802; encontrado: 398.2803.

(S)-N-((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-Trimetil-3-(((R)-1-(naftalen-2-

il)etil)carbamoil)biciclo[3.1.1] heptan-2-il) pirrolidinil-2-carboxamida, (-)-13b.



Se obtuvieron 0.139 g (0.310 mmol) de una espuma blanca; rendimiento: 65%; $R_f = 0.38$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{24} = -0.14$ (c 0.50, CHCl_3).

IR (FT, sin disolvente): 3254, 3052, 2985, 2929, 2868, 2357, 2162, 2035, 1638, 1509, 1374, 1241, 1119, 1028, 799, 777, 749 cm^{-1} .

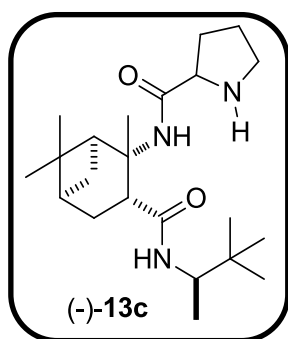
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (s, 3H CH_3), 1.12 (m, 1H), 1.23 (s, 3H, CH_3), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.67 (d, J = 3.25 Hz, 3H, CH_3), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.94-1.96 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.12-2.16 (m, 4H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 4H), 3.38-3.40 (m, 1H), 5.91 (dd, $J_1= 7\text{Hz}, J_2= 13\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH),

7.41-7.51 (m, 4H, H_{AR}), 7.75-7.84 (m, 2H, H_{AR}), 8.11-8.13 (m, 1H, H_{AR}), 8.73 (s, 1H, NH). (No se observó el protón correspondiente a la amina).

¹³C RMN (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 20.9, 23.5, 25.8, 26.6, 28.7, 29.5, 30.8, 31.1, 38.5, 40.2, 45.6, 47.1, 48.1, 50.6, 58.6, 61.3, 122.9, 123.5, 125.2, 126.0, 126.5, 128.3, 128.9, 130.9, 133.9, 138.7, 173.1, 174.0.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₂₈H₃₈N₃O₂: 448.2958; encontrado: 448.2962.

(S)-N-((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-((R)-2,3,3-trimetilbutanoil)biciclo[3.1.1]heptan-2-il)pirrolidinil-2-carboxamida, (-)-13c.



Se obtuvieron 0.040 g (0.105 mmol) de una espuma blanca; rendimiento: 40%; R_f 0.33 (CH₂Cl₂-MeOH 9:1); [α]_D²⁴ = -44 (c 0.45, CHCl₃).

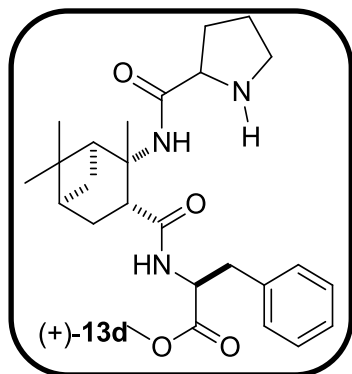
IR (FT, ATR): 3735, 3621, 2999, 2896, 2779, 2356, 1982, 1715, 1647, 1506, 1366, 1163, 1038, 1026, 718.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 0.86 (s, 9H, ^tBu), 0.99 (m, 3H, CH₃), 1.06 (a, 3H, CH₃), 1.13-1.18 (m, 1H), 1.23 (a, 4H, CH₃), 1.52 (d, J = 7.8 Hz, 3H, CH₃), 1.55-1.65 (m, 3H), 1.79-1.99 (m, 3H), 2.04-2.07 (m, 1H), 2.73 (dd, J₁ = 5.10, J₂ = 10.8 Hz, 1H), 2.84-2.87 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 7.59 (s, 1H, NH), 8.65 (s, 1H, NH).

¹³C RMN (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 16.1, 23.5, 25.7, 26.5, 26.8, 29.5, 29.9, 31.8, 31.6, 34.3, 34.5, 38.6, 46.4, 46.9, 51.4, 53.0, 58.5, 62.2, 173.7, 173.8.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₂₂H₄₀N₃O₂: 378.3115; encontrado: 378.3117.

(S)-3-fenil-2-((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-2-((S)-pirrolidina-2-carboxamido)biciclo [3.1.1]heptane-3-carboxamido)propanoato de metilo, (+)-13d.



Se obtuvieron 0.160 g (0.35 mmol) de una espuma blanca; rendimiento: 92%; $R_f = 0.5$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{24} = +17$ (c 0.5, CHCl_3).

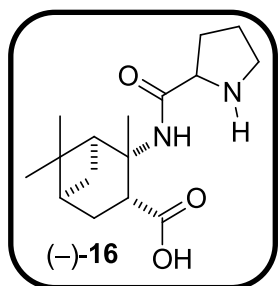
IR (FT, ATR): 3186, 3029, 2932, 2441, 2166, 1982, 1743, 1660, 1650, 1524, 1443, 1378, 1247, 1212, 1177, 1114, 1082, 1031, 993, 747, 700, 591 cm^{-1}

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (s, 3H, CH_3), 1.11 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.24 (s, 3H, CH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.69-1.81 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 4H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J = 9.15$ Hz, 1H), 3.04-3.08 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.81-4.85 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 7.14-7.26 (m, 5H, H_{AR}), 8.73 (s, 1H, NH). (No se observó el protón correspondiente a la amina).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.5, 25.1, 26.2, 28.8, 29.9, 30.5, 32.0, 37.8, 38.5, 46.2, 46.6, 50.4, 52.7, 53.9, 59.7, 60.1, 127.2, 128.7, 128.8, 129.5, 136.1, 168.0, 172.0, 174.9$.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4$: 456.2857; encontrado: 456.2857.

Ácido-(1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-2-((S)-pirrolidinil-2-carboxamido)biciclo[3.1.1] heptane-3-carboxílico, (-)-16.



Se obtuvieron 0.294 g (1 mmol) de una espuma color rosa pálido; Rendimiento: 95%; $R_f = 0.33$ (CH_2Cl_2 -MeOH 9:1); $[\alpha]_D^{24} = -32$ (c 0.56, CHCl_3).

IR (FT, ATR): 2925, 2913, 2357, 2232, 2166, 1677, 1591, 1504, 1378, 1270, 953, 934, 822, 730 cm^{-1} .

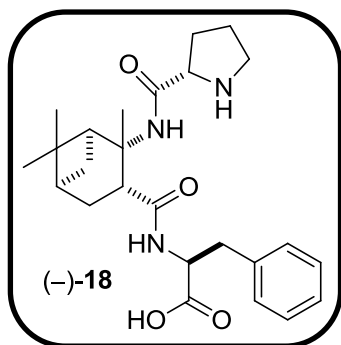
^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.02$ (s, 3H, CH_3), 1.09

(d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.59 (m, señal traslapada, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 3H), 2.71-2.98 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 8.51 (s, 1H). (Señales traslapadas con H₂O).

¹³C RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆): δ = 23.6, 25.9, 27.1, 29.3, 29.7, 30.8, 31.1, 38.5, 46.6, 47.0, 52.1, 52.2, 58.7, 61.7, 173.02. (No se observó el carbono correspondiente al grupo carboxilo).

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₁₆H₂₇N₂O₃: 295.2016; encontrado: 295.2019

Ácido (S)-3-fenil-2-((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-2-((S)-pirrolidinil-2-carboxamido)biciclo [3.1.1]heptane-3-carboxamido)propanoico, (-)-18.



Se obtuvieron 0.113 g (0.25 mmol) Espuma blanca; rendimiento: 80%; R_f = 0.15 (CH₂Cl₂-MeOH 8:2); [α]_D²⁴ = -14 (c 0.6 CHCl₃).

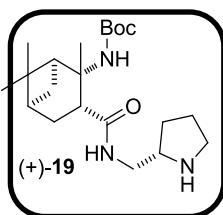
IR (FT, ATR): 3256, 2918, 2850, 2161, 1978, 1681, 1681, 1557, 1412, 1207, 1184, 1134, 1044, 924, 842, 723, 699, 651, 620, 581 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.23 (ancha 5H), 1.44-1.56 (m, 4H), 1.92-2.26 (m, 7H), 2.49 (s, 1H), 2.91 (ancha, 2H), 3.13-3.48 (M, 3H), 4.23 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 7.08-7.42 (m, 5H, H_{AR}), 8.83 (s, 1H, NH).

¹³C RMN (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 23.41, 25.95, 28.84, 29.78, 32.01, 37.84, 38.47, 40.28, 45.92, 46.96, 50.32, 55.53, 55.81, 59.47, 60.03, 126.79, 128.32, 129.62, 129.72, 137.39, 166.88, 174.68, 175.80

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calculado para C₂₅H₃₆N₃O₄: 442.2700; encontrado: 442.2704.

((1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetil-3-(((S)-pirrolidin-2-ilmetil)carbamoil)biciclo[3.1.1]heptan-2-il)carbamato de terButilo, (+)-19.



Se obtuvieron 0.120 g (0.32 mmol) de una espuma amarilla; rendimiento: 95%; R_f = 0.33 (CH₂Cl₂-MeOH 1:1); [α]_D²⁴ = +40 (c 0.5, CHCl₃).

IR (FT, ATR): 3589, 3385, 3320, 3093, 2998, 2361, 2165, 2040, 1716, 1633, 1495, 1444, 1367, 1249, 1161, 1024 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H, CH_3), 1.26 (m, 4H), 1.35 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.28-2.33 (m, 1H), 2.61-2.64 (m, 1H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.80-2.99 (m, 3H), 3.31-3.32 (m, 1H), 3.51-3.52 (m, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.65 (s, 1H).

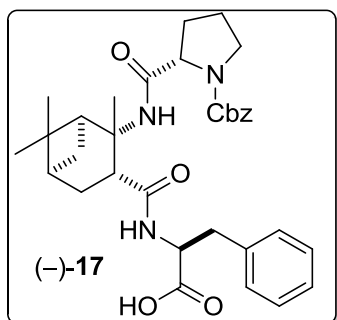
^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 23.6, 26.0, 26.9, 28.5, 28.9, 29.1, 29.3, 31.3, 38.5, 40.2, 43.9, 46.4, 47.9, 51.1, 57.5, 57.7, 78.3, 154.7, 174.5.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_3$: 380.2907; encontrado: 380.2908.

Procedimiento general 5. Preparación por hidrólisis del α,β -di péptido (-)-15 y del α,β,α - tripéptido (-)-17.

A una solución de los compuestos (-)-14 y (-)-12d (1 equivalente) en metanol (1 mmol en 15 mL) se le agregaron 2.5 equivalentes de NaOH y se dejó bajo agitación durante 10 min. La mezcla se calentó a reflujo bajo irradiación de microondas (90 watts, 80 °C, 50 min). La mezcla se concentró en el rotavapor. El crudo se disolvió en agua, se llevó a $\text{pH} = 2$ con una solución de HCl 1N, y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 15 mL). La fase orgánica separada fue secada con Na_2SO_4 y se concentró.

2-(((1S,2S,3R,5S)-3-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)carbamoil)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-2-il)carbamoil)pyrrolidina-1-carboxilato de bencilo, (-)-17.



Se obtuvieron 0.180 g (0.31 mmol) de una espuma blanca que corresponde a un rendimiento del 95%, $R_f = 0.3$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 9:1). $[\alpha]_D^{24} = -29$ (c 0.5, CHCl_3).
IR (FT, ATR) 3299, 3254, 3064, 3031, 2930, 2360, 2224, 2184, 2161, 2017, 1979, 1647, 1603, 1521, 1498,

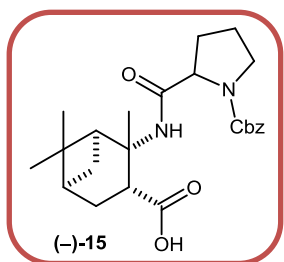
1442, 1409, 1357, 1263, 1243, 1181, 1117, 1090, 988, 738, 697, 615, 563 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , 120 $^\circ\text{C}$) δ = 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H, CH_3), 1.24 (a, 1H), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.80-1.88 (m, 5H), 1.98-2.05 (m, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.71-2.75 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.39-3.51 (m, 2H), 3.93-3.98 (m, 1H), 4.33 (a, 1H), 4.96 (m, 2H), 7.04-7.31 (m, 10H, H_{arom}), 7.74 (s, 1H, NH), 8.58 (s, 1H, NH).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3) δ = 23.5, 23.9, 26.1, 29.6, 30.1, 30.9, 32.4, 34.2, 38.4, 44.2, 45.7, 47.2, 51.3, 55.9, 58.7, 61.9, 66.5, 126.1, 127.7, 128.1, 128.7, 130.1, 137.7, 139.4, 156.5, 170.3, 174.1 (174.4), 175.0. (Dos señales de carbono traslapados)

MS-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_6$: 576.3068; encontrado: 576.3068.

Ácido-(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2-(1-((Benziloxi)carbonil)pirrolidin-2-carboxamido)-2,6,6-trimetil- biciclo[3.1.1]heptano-3-carboxílico (-)-15.



Se obtuvieron 0.320 g (0.74 mmol) de una espuma blanca que corresponde a un rendimiento del 95. R_f = 0.5 (CH_2Cl_2 - MeOH , 8:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -90$, (c 0.56, CHCl_3).

IR (FT, sin disolvente) 2972, 2924, 2359, 1659, 1521, 1416, 1355, 1117, 1029, 986, 955, 919, 743 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , 120 $^\circ\text{C}$) δ = 1.00 (s, 3H CH_3), 1.12 (d, J = 9.80 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H, CH_3), 1.24 (s, 1H), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.76- 1.86 (m, 4H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 2H), 2.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.83 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 4.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 5H, H_{arom}), 9.03 (s, 1H).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3) δ = 23.5, 23.8, 26.9, 29.6, 30.1, 31.0, 32.6, 38.4, 44.0, 47.3, 51.7, 58.4, 61.8, 66.6, 127.7, 127.9, 128.6, 137.8, 154.8, 170.3, 179.1. (Una señal de carbono traslapada con DMSO).

MS-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$: 429.2383; encontrado: 429.2384

Método general 6: Reacción aldólica enantioselectiva; evaluación de los catalizadores.

Procedimiento *neat* (en ausencia de disolvente).

En un vial limpio y seco y provisto de agitación magnética, se pesó 10% mol del organocatalizador y se le añadieron 5 equivalentes de ciclohexanona. La mezcla resultante se dejó bajo agitación por 30 min para favorecer la formación de la enamina. Una vez transcurridos 30 min, se le agregó 1 equivalente del *p*-nitro benzaldehído y se dejó bajo agitación durante el tiempo indicado marcado en las tablas 2-5. En el caso de las reacciones a baja temperatura, la mezcla catalizador-ciclohexanona se enfrió antes de la adición del *p*-nitro benzaldehído.

Procedimiento para las reacciones en presencia de aditivos.

En un vial limpio y seco y provisto de agitación magnética, se pesó 10% mol del organocatalizador y del aditivo. A esta mezcla se añadió 5 equivalentes de ciclohexanona, se dejó bajo agitación por 30 min para favorecer la formación de la enamina. Posteriormente, se agregó 1 equivalente del *p*-nitro benzaldehído y se dejó bajo agitación durante el tiempo que marcan las tablas 2-5. En el caso de las reacciones a baja temperatura, la mezcla catalizador-ciclohexanona se enfrió antes la adición del *p*-nitro benzaldehído.

Procedimiento para reacciones en disolvente.

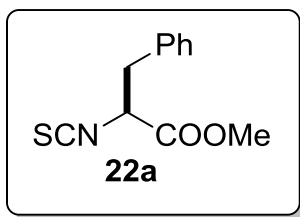
En un vial seco y provisto de agitación magnética, se pesó 10% mol del organocatalizador, se añadió 5 equivalentes de ciclohexanona, y el disolvente a utilizar. La mezcla resultante se agitó por 30 min para favorecer la formación de la enamina. Posteriormente se le agregó 1 equivalente de *p*-nitro benzaldehído y se continuo la agitación durante el tiempo que marcan las tablas 2-5. En el caso de las reacciones a baja temperatura, la mezcla catalizador-ciclohexanona se enfrió antes de la adición del *p*-nitro benzaldehído.

Parte 2.

Procedimiento general 7: formación de isotiocianatos derivados de α -aminoácidos.

En un matraz provisto de barra de agitación y con embudo de adición, se colocaron 0.32 mL (1.1 eq., 4.37 mmol) de Tiofosgeno disueltos en 5 ml de diclorometano y la mezcla resultante se enfrió a 0°C (para evitar cualquier riesgo de inhalación de tiofosgeno, se debe manejar en una campana de extracción con el vidrio abajo, con máscar y guantes). Por otro lado, 0.5 g (1 eq. 3.98 mmol) del clorhidrato del ester metílico del α -aminoácido respectivo (**21a-f**) y 1.21 ml (2.2 eq, 8.75 mmol) de Et3N se disolvieron en 10 mL de diclorometano. La mezcla resultante se transfirió al embudo de adición y se adicionó lentamente a la solución de tiofosgeno a 0°C por 20 min. Después, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 6 h. Finalizado este tiempo, se adicionaron 10 ml de diclorometano y 10 ml de agua destilada, se separaron las fases y se juntó la fase orgánica, se secó y se concentró antes de purificar por cromatografía de columna (hexano:EtOAc (8:2)), para obtener los derivados **22a-f**. Los productos isotiocianatos de diversos derivados de α -aminoácidos están reportados en la literatura y su datos espectroscopicos concuerdan con los obtenidos en este trabajo, cabe mencionar que de debido a la inestabilidad de los productos, su espectroscopia de masas no da el ión molecular esperado.

(S)-2-Isotiocianato-3-fenilpropanoato de metilo, **22a**



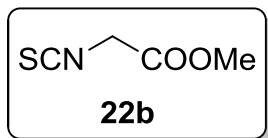
Se siguió el procedimiento general 7 de formación de isotiocianatos a partir del clorhidrato del ester de la (S)-Fenilalanina, obteniéndose un aceite amarillo con un rendimiento del 80%. $[\alpha]_D^{24} = -77.1$ (c 0.7, CHCl₃).

IR (FT, ATR): 3030, 2952, 2853, 2236, 2063, 1746, 1496, 1435, 1337, 1271, 1212, 1175, 1122, 1077, 1020, 980, 932, 827, 746, 698, 562 cm⁻¹.

¹H, RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.12 (dd, J= 8.4, 13.80 Hz, 1H), 3.25 (dd, J= 4.6, 13.80 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.48 (dd, J= 4.75, 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 39.8, 53.3, 60.9, 127.8, 128.9, 129.4, 135.1, 138.0, 168.5.

2-Isotiocianatoacetate de metilo, 22b



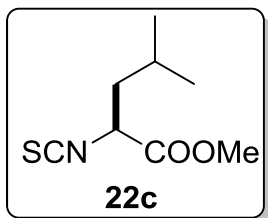
Se siguió el procedimiento general 7 de formación de isotiocianatos a partir del clorhidrato del ester de la glicina, obteniéndose un aceite amarillo con un rendimiento del 60%.

IR (FT, ATR): 2954, 2924, 2848, 2358, 2064, 1745, 1437, 1419, 1354, 1330, 1280, 1208, 1180, 985, 888, 854, 716, 680, 565 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.80 (s, 3H), 4.23 (s, 2H)

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 46.4, 53.3, 138.3, 166.8.

(S)-2-Isotiocianato-4-metilpentanoato de metilo, 22c



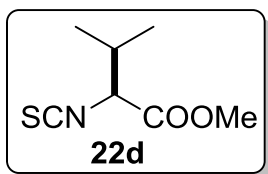
Se siguió el procedimiento general 7 de formación de isotiocianatos a partir del clorhidrato del ester de la (S)-Leucina, obteniéndose un aceite amarillo con un rendimiento del 90%. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -5.3$ (c 1.5, CHCl_3).

IR (FT, ATR): 2970, 2950, 2603, 2497, 1746, 1475, 1444, 1397.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 0.94 (d, J= 6.3 Hz, 3H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.22 (dd, $J_1= 4.4$ Hz, $J_2= 9.5$ Hz, 1H)

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 22.2, 22.8, 25.1, 42.2, 53.2, 58.0, 136.8, 169.4.

(S)-2-Isotiocianato-3-metilbutanoato de metilo, 22d



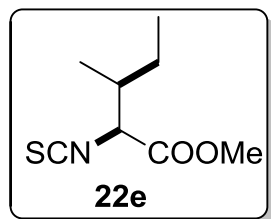
Se siguió el procedimiento general 7 de formación de isotiocianatos a partir del clorhidrato del ester de la (S)-Valina, obteniéndose un aceite amarillo con un rendimiento del 90%. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +15.5$ (c 0.45, CHCl_3).

IR (FT, ATR): 2967, 2875, 2207, 2063, 1747, 1462, 1435, 1392, 1373, 1331, 1312, 1258, 1206, 1180, 1146, 1062, 1014, 994, 956, 830, 777, 729, 576 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.0 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.31 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.16 (d, J = 4.3 Hz, 1H).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 17.2, 19.7, 32.7, 53.1, 65.5, 136.9, 168.7.

(2*S*,3*S*)-2-Isotiocianato-3-metilpentanoato de metilo, **22e**



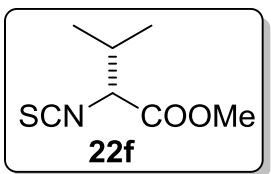
Se siguió el procedimiento general 7 de formación de isotiocianatos a partir del clorhidrato del ester de la (*S*)-Isoleucina, obteniéndose un aceite amarillo con un rendimiento del 75%. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -16$ (c 0.50, CHCl_3).

IR (FT, ATR): 2978, 2946, 2603, 2497, 1746, 1475, 1444, 1397, 1172, 1036, 851, 807 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.21-1.31 (m, 1H), 1.39-1.46 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.18 (d, J = 7.40 Hz, 1H).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 11.4, 16.4, 24.6, 39.1, 53.0, 64.9, 136.7, 168.8.

(*R*)-2-Isotiocianato-3-metilbutanoateo de metilo, **22f**



Se siguió el procedimiento general 7 de formación de isotiocianatos a partir del clorhidrato del ester de la (*R*)-Valina, obteniéndose un aceite amarillo con un rendimiento del 89%. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -16$ (c 0.50, CHCl_3).

IR (FT, ATR): 2967, 2875, 2207, 2063, 1747, 1462, 1435, 1392, 1373, 1331, 1312, 1258, 1206, 1180, 1146, 1062, 994, 830, 777, 576 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.96 (d, J =6.7 Hz, 3H), 1.0 (d, J = 6.9 Hz, 3H) 2.31 (M, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.16 (d, J = 4.3 Hz, 1H).

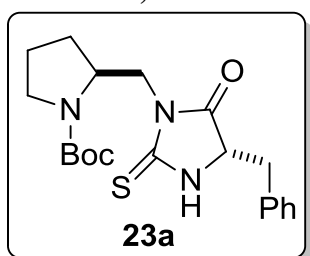
^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 17.1, 19.7, 32.7, 53.1, 65.5, 136.9, 168.7.

Procedimiento general 8: Síntesis de tiohidantoínas **23a-f** y **23i** y de las tioureas **23g** y **23h**.

En una matraz redondo provisto de barra de agitación se colocaron 0.191g (1eq., 0.953 mmol) de la prolinamina *N*-monoprotegida con Boc (*S*)-**10b** disuelta en 10 mL de diclorometano. Posteriormente, se adicionaron 0.13 mL (1 eq., 0.953

mmol) de Et₃N y enseguida se adiciono el correspondiente isotiocianato derivado de α -amino ácido (**22a-f**) disuelto en 5 mL de diclorometano, a temperatura ambiente. La reacción se dejó en agitación por 12 h. A continuación se adicionaron 10 ml de HCl 1N y 10 ml adicionales de diclorometano, se extrajo y se separaron las fases. Se lava la fase acuosa con otros 20 mL de diclorometano y se juntaron los extractos orgánicos, que se secaron y concentraron antes de purificar el producto en cromatografía flash con una mezcla de disolventes hexano:EtoAC (9:1) para obtener las derivados **23a-f**. Para el caso de los derivados **23g**, **23h** (tioureas) y **23i**, se llevó a cabo el mismo procedimiento utilizando pirrolidina, dietilamina y bencil amina respectivamente, y **22d** como isotiocianato.

(S)-2-(((S)-4-bencil-5-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)metil)pirrolidín-1-carboxilato de *t*-butilo, 23a



Se siguió el método general de síntesis 8, usando como sustratos la prolinamina *N*-monoprotegida con Boc (**S**)-**10b** y **22a**, obteniéndose espuma amarilla con un rendimiento del 86%. $[\alpha]_D^{24} = +24$ (c 0.50, CHCl₃).

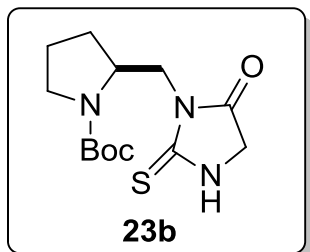
IR (FT, ATR): 2971, 2884, 2167, 1972, 1742, 1665, 1496, 1394, 1342, 1244, 1154, 1109, 967, 860, 748, 699, 626 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 1.37 (1.38) (s, 9H), 1.41-1.79 (m, 4H), 3.00-3.26 (m, 4H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 1H), 4.38-4.41 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 5H), 9.83 (a, 1H).

¹³C RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 23.1, 28.0, 28.8, 36.5, 43.1, 46.3, 54.7, 59.9, 79.1, 127.2, 128.5, 129.9, 135.6, 154.3, 174.4, 183.9.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calcd para C₂₀H₂₈N₃O₃S: 390.184590; encontrado: 390.184815.

(S)-2-((5-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)metil)pirrolidín-1-carboxilato de *t*-butilo, 23b



Se siguió el método general de síntesis 8, usando como sustratos la prolinamina *N*-monoprotegida con Boc (**S**)-

10b y **22b**, obteniéndose una espuma roja con rendimiento del 60%. $[\alpha]_D^{24} = -7.2$ (c 0.55, CHCl₃).

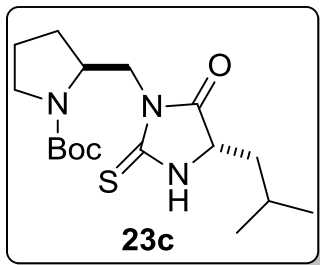
IR (FT, ATR): 3236, 2971, 2162, 2028, 1976, 1744, 1665, 1507, 1393, 1364, 1338, 1304, 1252, 1155, 1109, 1052, 923, 860, 817, 771, 718, 691, 615, 576 cm⁻¹.

¹H, RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 1.37 (s, 9H), 1.67- 1.91 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.62 (dd, J= 6.2, 13.4 Hz, 1H), 3.83 (dd, J= 7.7, 13.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J= 4.20, 2H), 4.21-4.25 (m, 1H), 9.57 (a, 1H).

¹³C RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 23.1, 28.4, 28.8, 43.5, 46.2, 48.7, 54.8, 79.0, 154.4, 173.0, 185.0.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calcd para C₁₃H₂₂N₃O₃S: 300.137640; encontrado: 300.138130.

(S)-2-(((S)-4-Isobutil-5-oxo-2-tioimidazolidin-1-il)metil)pirrolidín-1-carboxilato de *t*-butilo, 23c



Se siguió el método general de síntesis 8, usando como sustratos la prolinamina *N*-monoprottegida con Boc (*S*)-**10b** y **22c**, obteniéndose un rendimientos del 60%. $[\alpha]_D^{24} = -20$ (c 0.55, CHCl₃).

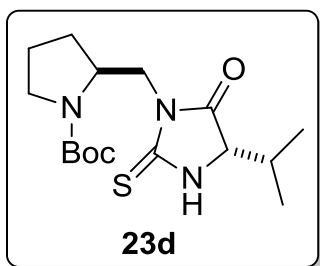
I.R. (FT, ATR): 2960, 1746, 1690, 1667, 1505, 1392, 1157, 1109.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 0.89 (d, J= 5.6 Hz, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.48-1.94 (m, 7H), 3.25 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (a, 1H), 9.83 (a, 1H)

¹³C RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 22.3, 23.2, 24.5, 28.3, 28.8, 43.5, 46.2, 54.9, 58.0, 79.0, 154.4, 175.6, 183.9 (Dos señales de carbono traslapdos con DMSO).

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calcd para C₁₇H₃₀N₃S: 356.2002; encontrado: 356.1995

(S)-2-(((S)-4-Isopropil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)metil)pirrolidín-1-carboxilato de *t*-butilo, 23d



Se siguió el método general de síntesis 9, usando como sustratos la prolinamina *N*-monoprotegida con Boc (**10b** y **22d**), obteniéndose una espuma blanca con rendimiento del 87%. $[\alpha]_D^{24} = +18.2$ (c 0.55, CHCl₃).

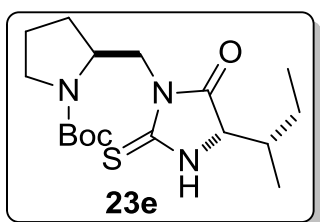
IR (FT, ATR): 3205, 2967, 2877, 2361, 2161, 1742, 1689, 1664, 1506, 1392, 1347, 1284, 1245, 1155, 1109, 1027, 955, 927, 859, 818, 770, 887, 610, 579 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): $\delta = 0.85$ (0.86) (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (0.96) (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.64-1.79 (m, 3H), 1.82-1.91 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 4.15, 13.60 Hz, 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 9.82 (a, 1H).

¹³C RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): $\delta = 17.1, 18.5, 23.1, 28.4, 28.9, 30.6, 43.2, 46.3, 54.9, 64.5, 79.1, 154.3, 174.6, 184.4$.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calcd para C₁₆H₂₈N₃O₃S: 342.18459; encontrado: 342.184803.

(S)-2-(((S)-4-((S)-*sec*-Butil)-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)metil)pirrolidín-1-carboxilato de *t*-butilo, 23e



Se siguió el método general de síntesis 8, usando como sustratos la prolinamina *N*-monoprotegida con Boc (**10b** y **22e**), obteniéndose un rendimiento del 50%. $[\alpha]_D^{24} = -16$ (c 0.56, CHCl₃).

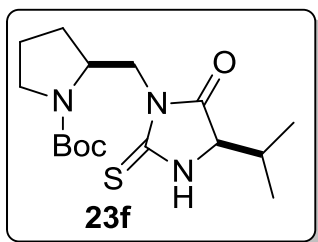
IR (FT, ATR): 2968, 1743, 1667, 1505, 1395, 1156, 1110.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): $\delta = 0.76$ -0.91 (m, 6H), 1.25 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.46 (m, 1H), 1.73 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.77-4.11 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 9.79 (a, 1H).

¹³C RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): $\delta = 11.8, 13.9, 15.1, 23.1, 25.1, 28.7, 37.2, 43.1, 46.3, 55.1, 63.3, 79.3, 154.6, 174.8, 184.4$.

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calcd para C₁₇H₃₀N₃O₃S: 356.2002; encontrado: 356.2000.

(S)-2-(((R)-4-Isopropil-5-oxo-2-tioximidazolidin-1-il)metil)pirrolidín-1-carboxilato de *t*-butilo, 23f



Se siguió el método general de síntesis 8, usando como sustratos la prolinamina *N*-monoprotegida con Boc (**10b** y **22f**), obteniéndose una espuma blanca rendimiento del 70%. $[\alpha]_D^{24} = +20$ (c 0.50, CHCl₃).

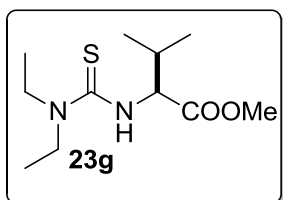
I.R. (FT, ATR): 2960, 1746, 1690, 1667, 1505, 1392, 1157, 1109.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 0.89 (d, J= 5.6 Hz, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.48-1.94 (m, 7H), 3.25 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 9.83 (a, 1H)

¹³C RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 22.3, 23.2, 24.5, 28.3, 28.8, 43.5, 46.2, 54.9, 58.0, 79.0, 154.4, 175.6, 183.9

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calcd para C₁₇H₃₀N₃S: 356.2002; encontrado: 356.1995

(S)-methyl 2-(3,3-diethylthioureido)-3-methylbutanoate 23g



Se siguió el método general de síntesis 8, usando como sustratos la dietil amina y **22d**, obteniéndose un aceite amarillo con rendimiento del 90%. $[\alpha]_D^{24} = +9$ (c 1.0, CHCl₃).

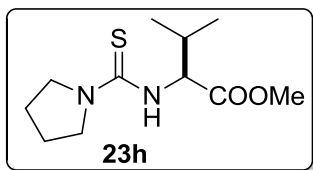
IR (FT, ATR): 3410, 2965, 2932, 2872, 1731, 1524, 1354, 1261, 1201, 1155, 1094, 1076, 1002.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 0.93 (d, J= 6.9, 3H), 0.97 (d, J= 6.9, 3H), 1.23 (t, J= 7.0 Hz, 6H), 2.25-2.30 (m, 1H), 3.6 (q, J= 6.7, 4H), 3.72 (s, 3H), 5.19 (dd, J= 4.55, 7.95 Hz, 1H), 5.88 (d, J= 7.6 Hz, 1H).

¹³C RMN (125.76 MHz, DMSO-d₆, 120 °C): δ = 12.7, 18.5, 18.7, 31.6, 45.5, 52.2, 62.3, 173.5, 180.4

MS-TOF: C₁₁H₂₃N₂O₂S m/z [M + H]⁺ calcd for 247.147475; encontrado: 247.147835

(S)-3-Metil-2-(pirrolidín-1-carbotioamido)butanoato de metilo, 23h



Se siguió el método general de síntesis 8, usando como sustratos la pirrolidina y **22d**, obteniéndose un aceite amarillo con rendimiento del 90%. $[\alpha]_D^{24} = +24$ (c 0.50, CHCl_3).

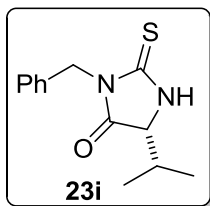
IR (FT, ATR): 3348, 2962, 2872, 1729, 1531, 1413, 1347, 1194, 997.

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , 120 °C): $\delta = 0.90$ (d, $J = 6.9$, 3H), 0.93 (d, $J = 6.9$, 3H), 1.94 (a, 4H), 2.18-2.21 (m, 1H), 3.2-3.6 (a, 4H, traslapada con la la señal en 3.68), 3.68 (s, 3H), 5.07-5.1 (m, 1H), 5.6 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (125.76 MHz, DMSO-d_6 , 120 °C): $\delta = 18.5$, 18.6, 25.4, 31.5, 47.0, 52.2, 52.6, 173.3, 178.7

MS-TOF: $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for 245.131826; encontrado: 245.132278

(S)-3-Bencil-5-isopropil-2-tioimidazolidín-4-ona, 23i



Se siguió el método general de síntesis 8, usando como sustratos la bencilamina y **22d**, obteniéndose un sólido blanco con un rendimientos del 90%. $[\alpha]_D^{24} = -1$ (c 0.5, CHCl_3).

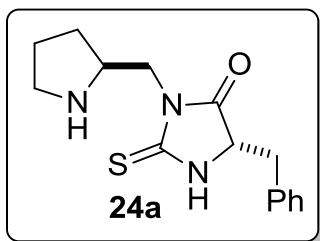
IR (FT, ATR): 3182, 2969, 1753, 1510, 1433, 1350, 1300, 1241, 1164, 946, 694 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , 120 °C): $\delta = 0.84$ (d, $J = 5.85$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J = 6.75$ Hz, 3H), 2.23-2.27 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 4.95-4.98 (m, 2H), 7.26-7.44 (m, 5H ar), 8.74 (s, 1H).

^{13}C RMN (125.76 MHz, DMSO-d_6 , 120 °C): $\delta = 16.3$, 19.0, 30.9, 44.5, 64.3, 127.9, 128.5, 128.7, 135.7, 173.9, 184.1.

MS-TOF: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}\text{S}$ m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for 249.105611; encontrado: 249.105899

(S)-5-Bencil-3-((S)-pirrolidin-2-il metil)-2-tioxoimidazolidín-4-ona, **24a**



Se siguió el método general 2 de remoción del grupo Boc, a partir del sustrato **23a**, se obtuvo una espuma amarilla con un rendimiento del 79%. $[\alpha]_D^{24} = -19$ (c 0.50, CHCl₃).

El producto se purificó por cromatografía en columna

CH₂Cl₂: MeOH (9:1).

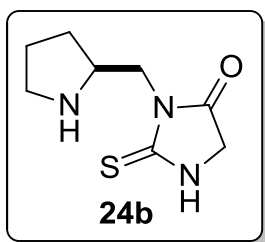
IR (FT, ATR): 2927, 2876, 2359, 2162, 1980, 1734, 1496, 1431, 1338, 1239, 1154, 1086, 964, 919, 841, 746, 699, 667, 613, 588, 572 cm⁻¹.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.23-1.34 (m, 1H), 1.59-1.79 (m, 3H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.72-2.93 (m, 2H), 3.25 (dd, J = 3.7, 13.95 Hz, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.61-3.79 (m, 2H), 4.39-4.52 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 7.19-7.31 (m, 5H).

¹³C RMN (125.76 MHz, CDCl₃): δ = 25.1 (25.2), 29.5 (29.6), 37.5 (37.6), 45.1, 46.0 (46.1), 57.1 (57.2), 60.7 (61.0), 127.6, 128.9, 129.3 (129.4), 135.2, 174.1 (174.7), 183.8 (184.2).

MS-TOF: m/z [M + H]⁺ calcd para C₁₅H₂₀N₃OS: 290.132161; encontrado: 290.132731.

(S)-3-(Pirrolidin-2-ilmetil)-2-tioxoimidazolidín-4-ona, **24b**



Se siguió el método general 2 de remoción del grupo Boc, a partir del sustrato **23b**, se obtuvo una espuma roja con un rendimiento del 73%. El producto se purificó por cromatografía en columna CH₂Cl₂: MeOH (9:1).

IR (FT, ATR): 2922, 2852, 2361, 1742, 1674, 1629, 1511,

1456, 1403, 1336, 1259, 1199, 1165, 1126, 1057, 959, 833, 798, 721, 692, 570 cm⁻¹.

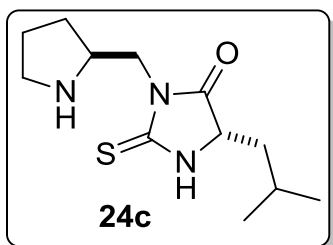
¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ = 1.46-1.54 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 4H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.95-3.0 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 5.95 (s, 2H).

¹³C RMN (125.76 MHz, CD₃OD): δ = 22.9, 27.7, 41.8, 45.3, 58.9, 173.6, 184.3.

(Señal traslapada con MeOH)

MS-TOF: m/z $[M + H]^+$ calcd para $C_8H_{14}N_3OS$ 200.085211; encontrado: 200.085509.

(S)-5-Isobutil-3-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)-2-tioimidazolidín-4-ona, 24c



Se siguió el método general 2 de remoción del grupo Boc, a partir del sustrato **23c**, se obtuvo una espuma amarilla con un rendimiento del 90%. $[\alpha]_D^{24} = -20$ (c 0.50, $CHCl_3$).

El producto se purificó por cromatografía en columna CH_2Cl_2 : MeOH (9:1).

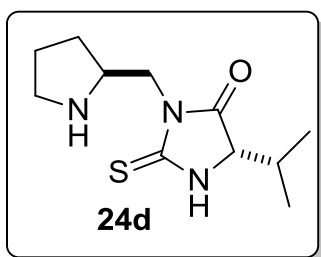
IR (FT, ATR): 2983, 2952, 2620, 2606, 2501, 2245, 2210, 2178, 2162, 2096, 2043, 1979, 1483, 1398, 1775, 1039 cm^{-1} .

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (m, 6H), 1.44-1.49 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.77-3.82 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 4.21 (2dd, $J=4.25, 9.55$, Hz, 1H), 4.48 (a, 2H)

^{13}C RMN (125.76 MHz, $CDCl_3$): δ = 21.6, 23.1, 25.2, 29.7, 40.4, 44.9, 45.1, 46.2, 57.4, 58.2, 175.2, 184.2

MS-TOF: m/z $[M + H]^+$ calcd para $C_{12}H_{22}N_3OS$ 256.147810; encontrado: 256.147334.

(S)-5-Isopropil-3-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)-2-tioimidazolidín-4-ona, 24d



Se siguió el método general 2 de remoción del grupo Boc, a partir del sustrato **23d**, se obtuvo una espuma blanca con un rendimiento del 81%. $[\alpha]_D^{24} = -14$ (c 0.50, $CHCl_3$).

El producto se purificó por cromatografía en columna CH_2Cl_2 :MeOH (9:1).

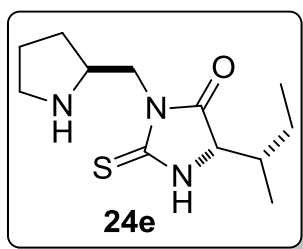
IR (FT, ATR): 3533, 3244, 3104, 2962, 2940, 2874, 2822, 2358, 1724, 1680, 1532, 1467, 1436, 1410, 1356, 1320, 1262, 1157, 1113, 1068, 1024, 1000, 976, 905, 830, 725, 669, 603 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (0.88) (2d, J= 6.9 HZ, 3H), 1.03 (1.04) (2d, J= 6.9 Hz, 3H), 1.41-1.49 (m, 1H), 1.68-1.91 (m, 3H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 1H), 3.68-3.82 (m, 2H), 4.04 (4.12) (2d, J= 4 Hz, 1H), 4.49 (a, 2H).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 16.4 (16.5), 18.0 (19.0), 25.4 (25.5), 29.9 (30.7), 45.1 (45.2), 46.3 (46.4), 50.5, 57.3 (57.6), 64.9 (65.0), 174.4 (175.0), 184.3 (184.8).

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OS}$: 242.132161; encontrado: 242.131696.

(S)-5-((S)-*sec*-Butil)-3-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)-2-tioimidazolidín-4-ona, 24e



Se siguió el método general 2 de remoción del grupo Boc (Método general 2), a partir del sustrato **23e**, se obtuvo una aceite ligeramente amarillo con un rendimiento del 80%. El producto se purificó por cromatografía en columna CH_2Cl_2 : MeOH (9:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -16$ (c 0.50, CHCl_3).

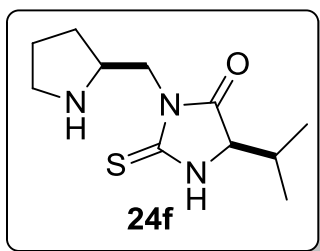
IR (FT, ATR): 3706, 3680, 3664, 2972, 2938, 2922, 2865, 1745, 1669, 1510, 1346, 1199, 1777, 1132, 1055, 1033, 1014 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.84 (d, J= 0.83 Hz, 3H), 0.95 (m, 3H), 1.44-1.49 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.77-3.82 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 4.21 (m, Hz, 1H), 4.48 (a, 2H)

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 11.7, 13.6, 23.6, 25.9, 28.1, 37.1, 41.5, 45.4, 59.3, 63.9, 174.55, 183.7.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{OS}$ 256.147810; encontrado: 256.147213.

(R)-5-Isopropil-3-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)-2-tioxiimidazolidín-4-ona, 24f



Se siguió el método general 2 de remoción del grupo Boc, a partir del sustrato **23f**, se obtuvo un aceite ligeramente amarillo con un rendimiento del 80%. $[\alpha]_D^{24} = -8$ (c 0.50, CHCl_3).

El producto se purificó por cromatografía en columna

CH_2Cl_2 : MeOH (9:1).

IR (FT, ATR): 3304, 2964, 2935, 2878, 2190, 2040, 1978, 1737, 1504, 1430, 1346, 1243, 1156, 1101 cm^{-1} .

^1H , NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (d, J= 6.90 Hz, 3H), 1.05 (d, J= 6.90 Hz, 3H), 1.43-1.50 (m, 1H), 1.71-1.90 (m, 3H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.85-2.88 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 3.56- 3.61 (m, 1H), 3.71- 3.90 (m 2H), 4.07 (dd, J= 3.85, 25 Hz, 1H), 4.69 (a, 2H)

^{13}C , NMR (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 16.4, 18.9, 25.3, 29.7, 30.8, 45.1, 46.3, 57.3, 64.8, 174.5, 184.6.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OS}$: 342.184590; found: 342.18426.

Método general 9: Reacción Michael enantioselectiva; evaluación de los catalizadores.

Procedimiento *neat* (en ausencia de disolvente).

En un vial limpio y seco y provisto de agitación magnética, se pesó el % mol requerido del organocatalizador y se le añadieron 2.5 equivalentes de ciclohexanona. La mezcla resultante se dejó bajo agitación por 15 min para favorecer la formación de la enamina. Una vez transcurrido ese tiempo, se le agregó 1 equivalente del (*E*)-Nitroestireno y se dejó bajo agitación durante el tiempo indicado marcado en las tablas correspondientes. En el caso de las reacciones a baja temperatura, la mezcla catalizador-ciclohexanona se enfrió antes de la adición del (*E*)-Nitroestireno

Procedimiento para las reacciones en presencia de aditivos.

En un vial limpio y seco y provisto de agitación magnética, se pesó el % mol requerido del organocatalizador y del aditivo. A esta mezcla se añadió 2.5

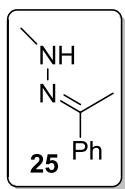
equivalentes de ciclohexanona, se dejó bajo agitación por 15 min para favorecer la formación de la enamina. Posteriormente, se agregó 1 equivalente del (*E*)-Nitroestireno y se dejó bajo agitación durante el tiempo que marcan las tablas correspondientes. En el caso de las reacciones a baja temperatura, la mezcla catalizador-ciclohexanona se enfrió antes la adición del (*E*)-Nitroestireno

Procedimiento para reacciones en disolvente.

En un vial limpio y seco y provisto de agitación magnética, se pesó el % mol correspondiente del organocatalizador y se añadió 1.5 equivalentes de ciclohexanona, y 1 mL del disolvente a utilizar. La mezcla resultante se agitó por 15 min para favorecer la formación de la enamina. Posteriormente se le agregó 1 equivalente de (*E*)-Nitroestireno y se continuó la agitación durante el tiempo que marcan las tablas correspondientes.

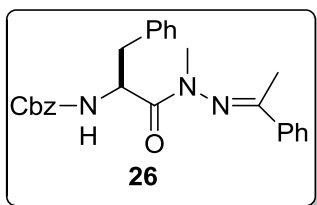
Parte 3

(*E*)-1-Metil-2-(1-feniletiliden)hidrazina, 25



En un matraz redondo provisto de barra de agitación se colocaron 4.86 g. de acetofenona (42.78 mmol, 1 equiv.) y se disolvieron en 100 ml de EtOH. Posteriormente, fueron añadidos 0.41 g metilhidrazina (2,14 mmoles, 0.05 equiv.) y 3.90g de ácido *p*-toluenosulfónico (64.17 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó con reflujo durante la noche a 80 ° C. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con 200 ml de EtOAc y se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO₃. Después de secar sobre NaSO₄ y la filtrar, el disolvente se evaporó al vacío para obtener 6.21 g (41,90 mmoles, 98%) de un aceite de color amarillo. Debido a su alta inestabilidad, el producto crudo se utilizó sin ninguna purificación en la siguiente reacción.

(S,E)-(1-(1-metil-2-(1-feniletilidene)hidrazinil)-1-oxo-3-fenilprop-2-il)carbamato de bencilo, 26



Se siguió el procedimiento general 1 de acoplamiento, utilizando como materias primas los compuestos **25** y la (S)-Fenilalanina, obteniéndose un aceite ligeramente amarillo con un 58 % de rendimiento. $[\alpha]_D^{24} = +99$ (c 1.0,

CHCl_3).

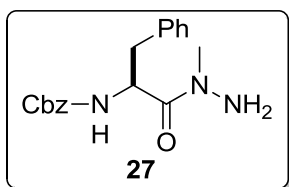
IR (FT, ATR): 3300, 3060, 3027, 2361, 2341, 1716, 1645, 1525, 1496, 1444, 1387, 1369, 1300, 1247, 1212, 1068, 1042, 1026, 751, 693 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.17$ (s, 3H), 2.95 (dd $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 13.4$ Hz, 1H), 3.1 (dd $J_1 = 6.1$ Hz, $J_2 = 13.6$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 5.0-5.20 (m, 3H), 5.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.05-7.55 (m, 15 H_{ar}).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.0, 36.3, 38.5, 52.8, 66.7, 126.7, 127.1, 127.3, 128.0, 128.1, 128.4, 128.5, 128.7, 129.6, 131.2, 136.6, 155.7, 169.5, 172.2$. (Señales de carbono aromáticos traslapadas entre ellas).

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$: 430.212518; encontrado: 430.212143.

(S)-(1-(1-metilhidrazinil)-1-oxo-3-fenilprop-2-il) carbamato de bencilo, 27



A una solución de **26** (0,88 g, 2,05 mmol) en THF/EtOH (24/6 ml), se le añadieron 10 ml de HCl 2 N y se agitó durante 1h bajo radiación de microondas a 60°C. Después de ese tiempo, se lavó con solución saturada de NaHCO_3

hasta que la solución alcanzó un pH de 8–9. La mezcla se concentró bajo presión reducida y después se extrajo con EtOAc (2x 100 ml), se secó sobre NaSO_4 , se filtró, y se concentró en el rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 3:1 → 1:1) para aislar el compuesto **21** como una espuma blanco (0,637 g, 95%). $[\alpha]_D^{24} = +69$ (c 1.0, CHCl_3).

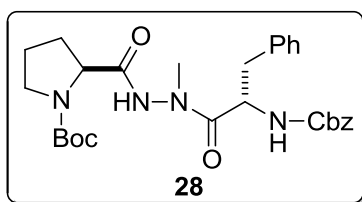
IR (FT, ATR): 3345, 3311, 3062, 3028, 2960, 1693, 1656, 1604, 1537, 1496, 1455, 1440, 1394, 1302, 1259, 1231, 1215, 1143, 1082, 1044, 1016, 950, 749, 695 cm^{-1} .

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.93-3.02 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 7.20-7.33 (m, 10H ar). (No se observó señales correspondientes a la amina primaria).

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 38.6, 40.1, 51.4, 66.7, 126.8, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 129.6, 136.6, 136.9, 155.8, 173.6.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$: 328.165568; encontrado: 328.165328.

(S)-2-(2-((R)-2-((benciloxy)carbonil)amino)-3-fenilpropanoil)-2-metilhidrazincarbolilpirrolidín-1-carboxilato de *t*-butilo, 28.



En un matraz provisto de barra de agitación magnética, se colocaron 1.91 mmol de (S)-Prolina *N*-Boc protegida disuelta en 5 mL de EtOAc. Después, se añadieron 1.1 equivalentes de la hidrazida **27**,

seguido de 4 equivalentes de piridina. La solución se enfrió a -10°C y se añadieron 2.3 ml (2 equivalentes) de solución de T3P[®] (50 % wt en EtOAc). La reacción se dejó en agitación por 2 horas a 0°C , y posteriormente se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se dejó en agitación por 12 horas. Después de ese tiempo, la solución se lavó con agua y solución de HCl 1N. Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 10 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando hexano:acetato (7:3) de etilo como eluyente para obtener el compuesto **22** (0.588 g, 61%), como una espuma blanca. $[\alpha]_D^{24} = -38$ (c 0.50, CHCl_3).

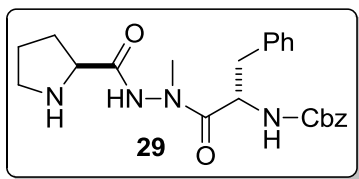
IR (FT, ATR): 3278, 2978, 2936, 2163, 2149, 2021, 1979, 1620, 1526, 1497, 1455, 1392, 1387, 1250, 1160, 1123, 1047, 740, 698, 582.

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , 120°C) δ = 1.34 (s, 9H), 1.74-1.77 (a, 1H), 1.81-1.87 (a, 2H), 2.07-2.13 (a, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 3.0 (m, 4H, señal parcialmente traslapada con H_2O), 3.30-3.36 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.87 (m, 2H), 6.50 (a, 1H), 7.10-7.27 (m, 10H ar), 10.07 (a, 1H).

^{13}C RMN (125.76 MHz, DMSO- d_6 , 120 °C): δ = 24.0, 28.7, 30.4, 37.8, 47.15, 52.4, 59.2, 66.0, 79.6, 126.6 (126.8), 127.7 (127.9), 128.3, 128.5, 128.8, 129.6 (129.8), 137.6, 137.9, 154.2, 155.7, 172.5, 173.3.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_6$: 525.270761; encontrado: 525.271182

((R)-1-(1-Metil-2-((S)-pirrolidín-2-carbonil)hidrazinil)-1-oxo-3-fenilpropano-2-il)carbamato de bencilo, 29



Se siguió el método general 2 de remoción del grupo Boc, a partir del sustrato **28**, se obtuvo una espuma blanca con un rendimiento del 95%. $[\alpha]_D^{24} = +8$ (c 0.25, CHCl_3).

IR (FT, ATR): 2947, 2185, 2021, 1979, 1667, 1497, 1455, 1392, 1338, 1252, 1201, 1048, 750, 698.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.73 (a, 2H), 1.89-1.93 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.85-3.11 (m, 6H), 3.95 (a, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 7.15-7.29 (m, 10H ar). (No se observaron las señales correspondientes a NH)

^{13}C RMN (125.76 MHz, CDCl_3): δ = 25.8, 30.4, 35.6, 38.6, 47.1, 51.5, 59.7, 66.8, 126.9, 127.8, 128.1, 128.5, 129.4, 136.3, 155.9, 173.1.

MS-TOF: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$: 425.218332; encontrado: 425.218563

9. Bibliografía.

1. a) Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*. Wiley: New York, **1991**. b) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, **1994**.
2. a) Van't Hoff, J. H., *Ach. Neer.*, **1874**, 9, 445; *Bull. Soc. Chim. France*, **1875**, 23, 295. b) Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. France*, **1874**, 22, 337.
3. a) Guijarro, A.; Yus, M., *The Origin of chirality in the Molecules of Life*, Cambridge, Royal Society of Chemistry, **2009**. b) Buschmann, H.; Thede, R.; Heller, D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 4033. c) Juaristi, E.; Peimbert, M.; Rodríguez, L. F. *La Química y el Universo*, **2012**, El Colegio Nacional. d) Blackmond, D. G. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **2010**, 2, 5.
4. Sheldon, R. A. *Chirotechnology*, New York, Marcel Dekker, **1993**.
5. Francotte, E.; Linder, W. *Chirality in Drug Research*, **2006**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
6. *Crónica de la Medicina*, Intersistemas Editores, 4^{ta} Edición, **2003**.
7. Morrison J. D.; Mosher, H.S. *Asymmetric Organic Reactions*, **1976**, American Chemical Society: Washington.
8. Fischer, E. *Ber.*, **1894**, 27, 3210.
9. a) Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935. b) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; Wiley: New York, **1995**.
10. Carreira, E. M.; Kvaerno L. *Classics in Stereoselective Synthesis*. Wiley-VCH Verlag GmbH, Primera Edición, **2008**.
11. Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*. Wiley: New York, **1991**.
12. Collins, A. N.; Sheldrake, G.; Crosby J. *Chirality in Industry: The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*. John Wiley; Edición: New Edition, **1995**.
13. Francotte, E.; Lindner, W. *Chirality in Drug Research*, Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. **2006**. Vol. 33.

-
14. a) Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 2nd ed.; Wiley: Hoboken, **2005**. b) Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 1st ed.; Wiley: Hoboken,
15. a) Hintermann, T.; Seebach, D. *Synlett*, **1997**, 437. B) Seebach, D.; Gademann, K.; Schreiber, J. V.; Matthews, J. L.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 2033.
16. Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J. *Chem. Biodivers.*, **2004**, *1*, 1111.
17. Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado W. F., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219.
18. Fülöp, F.; Martinek, T. A.; Tóth, G. K., *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 323.
19. Seebach, D.; Gardiner, J., *Accounts of chemical research* **2008** Vol. *41*, 10, 1366
20. Kritzer, J. A.; Stephens, O. M.; Guarracino, D. A.; Reznika, D. A.; Schepartz, A., *Med. Chem.*, **2005**, *13*, 11.
21. a) Seebach, D.; Widmer, H.; Capone, S.; Ernst, R.; Bremi, T.; Kieltsch, I.; Tognid, A.; Monnae, D.; Langeneggere, D.; Hoyer, D. *Helvetica Chimica Acta*, **2009**, *92*, 2577. b) Gademann, K.; Kimmerlin, T.; Hoyer, D.; Seebach, D., *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2460.
22. Kritzer, J. A.; Lear, J. D.; Hodsdon, M. E.; Schepartz, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9468
23. Kiss, L.; Fülöp, F. *Chem. Rev.*, Artículo ASAP, DOI: 10.1021/cr300454h.
24. (a) Mittendorf, J.; Kunisch, F.; Matzke, M.; Militzer, H-C.; Schmidt, A.; Schönfeld, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 433. (b) Yang, D.; Zhang, D-W.; Hao, Y.; Wu, Y-D.; Luo, S-W.; Zhu, N-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6719. (c) Rathore, N.; Gellman, S. H.; Pablo, J. J. *Biophys. J.* **2006**, *91*, 3425. (d) Yang, D.; Zhang, D-W.; Hao, Y.; Wu, Y-D.; Luo, S-W.; Zhu, N-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6719. (e) Kuhl, A.; Hahn, M. G.; Domic, M.; Mittendorf, J. *Amino Acids* **2005**, *29*, 89.
25. a) Ott, G. R.; Asakawa, N.; Lu, Z.; Anand, R.; Liu, R-Q.; Covington, M. B.; Vaddi, K.; Qian, M.; Newton, R. C.; Christ, D. D.; Trzakos, J. M.; Duan, J. J-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1577.

-
26. (a) Lu, Z.; Ott, G. R.; Annad, R.; Liu, R. Q.; Covington, M. B.; Vaddi, K.; Qian, M.; Newton, R. C.; Christ, D. D.; Trzaskos, J.; Duan, J. J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1958. (b) Duan, J. J. W.; Chen, L.; Lu, Z.; Jiang, B.; Asakawa, N.; Sheppeck, J. E.; Liu, R. Q.; Covington, M. B.; Pitts, W.; Kim, S. H.; Decicco, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 266.
27. a) Magriotis, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *40*, 4377 b) Escalante J.; González-Tototzin, M. A.; Aviña, J.; Muñoz-Muñiz, O.; Juaristi, E. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1883.
28. Fülöp, F., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2181-2204
29. a) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7991. b) Abele, S.; Sebacch, D. *Eur J. Org. Chem.* **2000**, *1*. c) Andreuszkiewicz, R. *Pol. J. Chem.* **1998**, *72*, 1. d) Bandala, Y.; Juaristi, E. *Aldrichim. Acta* **2010**, *43*, 65.
30. a) Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2193*, 2256. b) Lelais, G.; Micuch, P.; Josien-Lefebvre, D.; Rossi, F.; Davies, S. G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3131. c) Flögel, O.; Casi, G.; Hilvert, D.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1651. d) Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Chapter 3, Podlech, J. 2nd ed.; Wiley: Hoboken, **2005**.
31. Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Mathews, J. L.; Schreiber, J. V.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta.*, **1998**, *81*, 932.
32. Davies, S. G.; Garrido, N. M.; Kruchinin, D.; Ichihara, O.; Kotchie, L. J.; Price, P. D.; PriceMortimer, A. J.; Russell, A. J.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 12, 1793.
33. Seebach, D.; Schaeffer, L.; Gessier, F.; Bindschädler, P.; Jäger, C.; Josien, D.; Kopp, S.; Lelais, G.; Mahajan, Y.; Micuch, P.; Sebesta, R.; Schweizer, B. W. *Helv. Chim. Acta*, **2003**, *86*, 1852.
34. Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193.
35. Ellmermer-Müller, E. P.; Brösner, D.; Masllouh, N.; Takó, A. *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 59.

-
36. Caputo, R.; Cassano, E.; Longobardo, L.; Palumbo, G. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12337.
37. a) Lakner, F. J.; Chu, K. S.; Negrete, G. R.; Konopelski, J. P. *Organic Synthesis*, **1995**, *73*, 201. b) Konopelski, J. P.; Chu, K. S.; Negrete, G. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1355.
38. a) Juaristi, E. *In Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*. Paquette, L. A. Ed. Wiley: New York, **2003**, pp 53-56. b) Juarsiti, E.; Quintana, D.; Balderas, M.; García-Pérez, E. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2233. c) Juaristi, E.; Quintana, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, *3*, 723.
39. Seebach, D.; Amstutz, R.; Beck, A. K.; Dobler, M.; Egli, M.; Fitzi, R.; Gautschi, M.; Escalante, J.; Juaristi, E.; Molins, E. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 913
40. Ramírez-Quirós, Y.; Balderas, M.; Escalante, J.; Quintana, D.; Gallardo, I.; Madrigal, D.; Molins, E.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8668.
41. a) Juaristi, E.; Balderas, M.; López-Ruiz, H.; Jiménez-Pérez, V. M.; Kaiser-Carril, M. L.; Ramírez-Quirós, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 3403. b) Juaristi, E.; Balderas, M.; Ramírez-Quirós, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 3881. c) Escalante, J.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4397. d) Catellanos, E.; Reyes-Rangel, G.; Juaristi, E. *Helv. Chim. Acta*, **2004**, *87*, 4397. e) Juaristi, E.; López-Ruiz, H.; Madrigal, D.; Ramírez-Quirós, Y.; Escalante, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4706.
42. Christmann, M.; Bräse, S.; *Asymmetric Synthesis-The Essentials*, 2nd edition, Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, **2008**, Part 1 *Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis*.
43. a) Evans, D. A.; *Aldrichim. Acta*, **1982**, *15*, 23. b) Anaya de Parrodi, C.; Clara-Sosa, A.; Pérez, L. Quintero, L.; Marañón, V.; Toscano, R. A.; Aviña, J. A.; Rojas-Lima, S.; Juaristi, E. *Tetrahedron Asymm.* **2001**, *12*, 1249.
44. a) Hintermann, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2093. b) Hintermann, T.; Seebach, D. *Synlett* **1997**, 437. c) Micuch, P.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1567.

-
45. Seebach, D.; Sifferlen, T.; Mathieu, P. A.; Häne, A. M.; Krell, C. M.; Bierbaum, D. J.; Abele, S.; *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2849.
46. Sibi, M. P.; Despande, P. K.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2000**, *1*, 1461.
47. a) Anaya de Parrodi, C.; Juaristi, E.; Quintero, L.; Clara-Sosa, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1075–1082. b) Juaristi, E.; Escalante, J.; León-Romo, J. L.; Reyes, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 715–740. c) Juaristi, E.; León-Romo, J. L.; Reyes, A.; Escalante, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2441–2495.
48. a) Reyes-Rangel, G.; Jiménez-González E.; Olivares-Romero, J. L.; Juaristi, E. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2839. b) Escudero-Casao, M.; Juaristi, E. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1714.
49. Weiner, B.; Szymański, W.; Janssen, D. B.; Minnaarda, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1656.
50. a) Nöteberg, D.; Brånalt, J.; Kvarnström, I.; Classon, B.; Samuelson, B., Nillroth U.; Danielson, H.; Karlén, A.; Hallerg, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7975.
51. Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 2nd ed.; Wiley: Hoboken, **2005**. Chapter 17. Berbasov, D. O.; Ellis, T. K.
52. Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 2nd ed.; Wiley: Hoboken, **2005**. Chapter 6. Ueno, M.; Kobayashi, S.
53. Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68.
54. a) Albericio, F.; Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Najera, C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 203. b) Li, P.; Xu, J. C. *J. Pept. Res.* **2001**, *58*, 129. c) Elmore, D. T. *Amino Acids, Pept., Proteins* **2002**, *33*, 83. d) Carpino, L. A.; Beyermann, M.; Wenschuh, H.; Bienert, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 268. e) Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243. d) Klausner, Y. S.; Bodanszky, M. *Synthesis* **1972**, *9*, 453. e) Bodanszky, M. *Principles of Peptide Synthesis*; Springer: Berlin, **1984**. f) Hruby, V. J., Schwyzler, R., Eds. *Peptide Chemistry, Design and Synthesis of Peptides, Conformational Analysis and Biological Functions*; Pergamon: Oxford, **1998**. g) Han, S.-Y.;

-
- Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447 h) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827. i) Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606. j) Bodanszky, M. *Principles of Peptide Synthesis*, 2nd ed.; Springer-Verlag: Berlin, **1993**. k) Lloyd-Williams, P.; Albericio, F.; Giralt, E. *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptide and Proteins*; CRC Press: Boca Raton, FL, **1997**.
55. Stryer, L. In *Biochemistry* 4th ed.; W. H. Freeman: New York, **1995**; Capítulo 2.
56. a) Antonovics, I.; Young, G. T. *J. Chem. Soc.* **1967**, *7*, 595. b) Carpino, L. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 875.
57. Sheehan, J. C.; Hess, G. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067.
58. Vaughan, J. R.; Osato, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 676. b) Wieland, T.; Bernhard, H. *Ann. Chem.* **1951**, 572, 190. c) Meienhofer, J. In *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*; Gross, E., Meienhofer, J., Eds.; Academic: New York, **1979**; *1*, 263.
59. Pearson, A. J., Roush, W. R., Eds.; *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups* Wiley: New York, **1999**; pp 335–338.
60. Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138 – 5175.
61. MacMillan, D. W. C. *Nature*. **2008**, *455*, 304–307.
62. a) Pizzarello, S.; Weber, A. L.; *Science*, **2004**, *303*, 1151. b) Caro, G. M. M.; Meierhenrich, U. J.; Schutte, W. A.; Barbier, B.; Segovia, A. A.; Rosenbauer, H.; Thiemann, W. H. P.; Brack, A.; Greenberg, J. M. *Nature*, **2002**, *416*, 403. c) Klussmann, M.; Iwamura, H.; Mathew, S. P.; Wells, D.H.; Pandya, U.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *Nature* **2006**, *441*, 621. d) Hayashi, Y.; Matsuzawa, M.; Yamaguchi, J.; Yonehara, S.; Matsumoto, Y.; Shoji, M.; Hashizume, D.; Koshino, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4593–4597. e) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2005**, *305*, 1752.
63. List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730 y las citas en esta referencia.
64. Langenbeck, W. *Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten*. Springer, Berlin, **1935**.

-
65. a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.
66. Woodward, R. B.; Logusch, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210.
67. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
b) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
68. Heine, A.; DeSantis, G.; Luz, J. G.; Mitchell, M.; Wong, C-H.; Wilson, I. A. *Science* **2001**, *294*, 369
69. Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904
70. Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCI-, **2005**.
71. Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.
72. Ahrendt, K. A.; MacMillan, W. C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
73. Dalko, P.I. *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and experiential procedures*, Wiley-VCH: New York, **2007**.
74. a) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5839. b) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Gómez, B. E.; Nagel, Y.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2328. c) Guillena, G.; Hita, M. C.; Nájera, C.; Vióquez, S. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5933. d) Schmid, M. B.; Zietler, K.; Gschwind, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352.
75. a) Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinér, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973. b) Bertelsen, S.; Nielsen, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356. c) Jia, Z. J.; Jiang, H.; Li, J. L.; Gschwend, B.; Li, Q. Z.; Grouleff, J.; Chen, Y. C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053.
76. a) Jang, H. Y.; Hong, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004. b) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science*, **2007**, *316*, 582.

-
77. Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632.
78. Mahrwald, R. *Aldol Reactions*, Springer **2009**.
79. Christmann, M. *Asymmetric Synthesis-The essentials*, **2008**, Wiley-VCH, pag 296 y las referencias citadas.
80. Machajewski, T. D.; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1352.
81. Christmann, M. *Asymmetric Synthesis-The essentials*, **2008**, Wiley-VCH pag 169 y las referencias citadas.
82. MacMillan, D. W. C.; Northrup, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.
83. Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475
84. Lu, L.Q.; An, X. L.; Chen, J.R, Xiao, W. J. *Synlett* **2012**, *23*, 490.
85. Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R.; Prikoszovich, W.; Linder, B. *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 425
86. a) Davie, E. A.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. *J. Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759. b) Wennemers, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12036.
87. a) Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 181. b) Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4910.
88. a) Martin, H. J.; List, B. *Synlett*, **2003**, *12*, 1901. b) Tang, Z.; Yang, Z.; Cun, L.; Gong, L.; Jiang, M. Y. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, *13*, 2285. c) Akagawa, K.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8185 d) Tang, Z.; Jiang, F.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5262 e) Andrae, M. R. M.; Davis, A. P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2487. d) Kratitiger, P; McCarthy, C.; Pfaltz, A.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1722 f) Cozzi, P. G.; Monari, M.; Broxterman, Q. B.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7418-7421
89. Wennemers, H.; Neuburguer, M.; Wiesner, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10103.
90. Durini, M.; Sahr, F. A.; Kuhn, M.; Civera, M.; Gennari, C.; Piarulli, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5599. b) Santanu, P.; Pearson, A. *J. Org. Lett.* **2011**, *13*,

-
5548. d) Wu, F-C.; Da, C-S.; Du, Z-X.; Guo, Q-P.; Li, W-P.; Yi, L.; Jia, Y-N.; Ma, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4812.
91. a) Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247. b) Midland, D. S.; McDowell, D. C.; Hatch, R. L.; Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 867. c) Krzemiński, M. P.; Wojtczak, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8299. d) Krzemiński, M. P.; Ćwiklińska, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3919. e) Peng, F.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3070. f) Binder, C. M.; Bautista, A.; Zaidlewicz, M.; Krzeminski, M. P.; Oliver, A.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2337.
92. a) Panev, S.; Linden, A.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1313. b) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Khan, S. I.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 77. c) Dimitrov, V.; Dibrikov, G.; Genov, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1323. d) Rosner, T.; Sears, P. J.; Nugent, W. A.; Blackmond, D. G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2511. e) Steiner, D.; Sethofer, S. G.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1477. f) Szakonyi, Z.; Balázs, A.; Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 199. g) Koneva, E. A.; Volcho, K. P.; Korchagina, D. V.; Komarova, N. I.; Kochnev, A. I.; Salakhutdinov, N. F.; Tolstikov, A. I. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 108. h) Jaworska, M.; Blocka, E.; Kozakiewicz, A.; Welniak, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 648. i) Gavryushin, A.; Polborn, K.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2279
93. Dewick M. P. *Medicinal Natural Products*, John Wiley and Sons: New York, **2001**.
94. Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486.
95. a) Groselj, U.; Ricko, S.; Steve, J.; Stanovnik, B. *Chirality* **2012**, *24*, 412. b) Reddy, R. J.; Lee, P.-H.; Magar, D. R.; Chen, J.-H.; Chen, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 353. c) Zhou, Y.; Liu, Q.; Gong, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7618. d) Weng, J.; Ai, H.-B.; Luo, R.-S.; Lu, G. *Chirality* **2012**, *24*, 271. e) Anwar, S.; Lee, P.-H.; Chou, T.-Y.; Chang, C.; Chen, K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1171. d) Siyutkin, D. E.; Kucherenko, A. S.; Frolova, L. L.; Kuchin, A. V.; Zlotin, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1320.

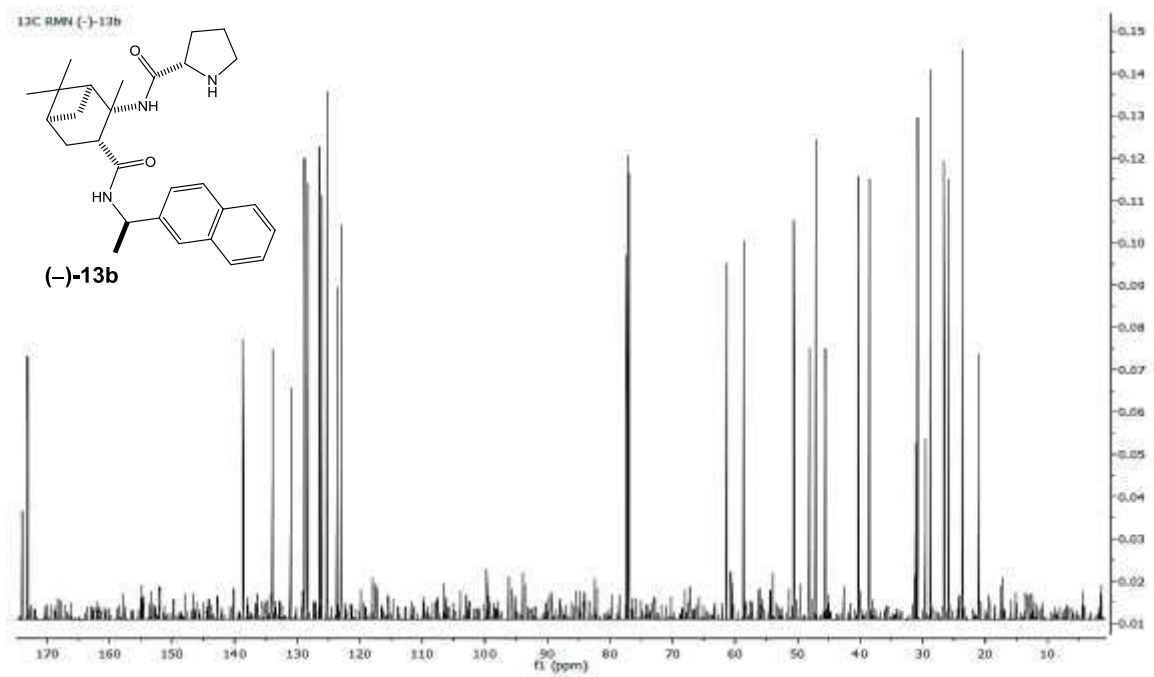
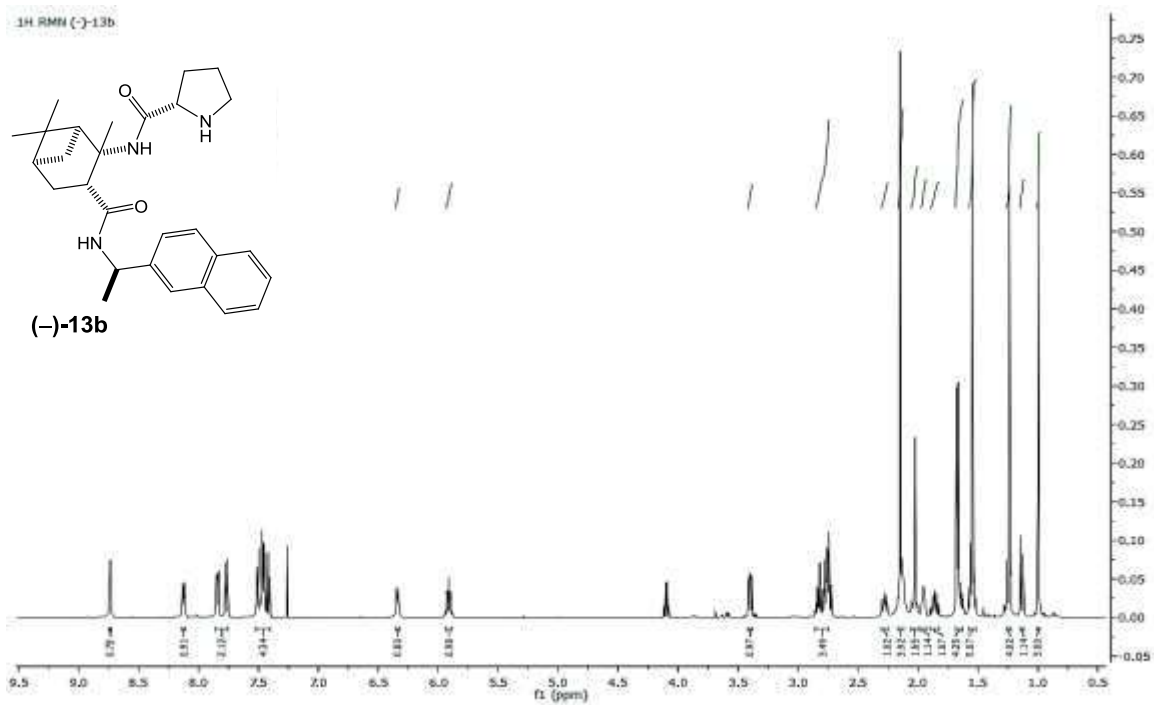
-
96. a) Szakonyi, Z.; Martinek, T. A.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2442. b) Gyónfalvi, S.; Szakonyi, Z.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3965. c) Koneva, E. A.; Volcho, K. P.; Gatilov, Y. V.; Koechagina, D. V.; Salnikov, G. E.; Salakhutdinov, N. F. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1849. d) Szakonyi, Z.; Martinek, T. A.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2296. e) Szakonyi, Z.; Balázs, A.; Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2498. (f) Szakonyi, Z.; Fülöp, F. *Amino Acids* **2011**, *41*, 597. g) Szakonyi, Z.; Martinek, T.; Hetényi, A.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4571. h) Szakonyi, Z.; Fülöp, F. *Arkivoc* **2003**, *14*, 225.
97. Li, J.; Sha, Y. *Molecules* **2008**, *13*, 1111.
98. Para ejemplos de experimentos de titulación en RMN ver: a) Luppi, G.; Lanci, D.; Trigari, V.; Garavelli, M.; Garelli, A.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1982. b) Vasbinder, M. M.; Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2824. c) Fischer, L.; Didierjean, C.; Jolibois, F.; Semetey, V.; Lozano, J. M.; Briand, J.-P.; Marraud, M.; Poteau, R.; Guichard, G. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2596. d) Copeland, G. T.; Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6784.
99. a) Lelais, G.; Micuch, P.; Josien-Lefebvre D.; Rossi, F.; Seebach D. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3131. b) Wolff, H. *Org. React.* **1946**, *3*, 307.
100. Muneyuki, R.; Yoshimura, Y.; Tori, K.; Terui, Y.; Shoolery, J. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 358.
101. a) An, Y.-J.; Zhang, Y.-X.; Wu, Y.; Liu, Z.-M.; Pi, C.; Tao, J.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 688. b) Wu, C.; Fu, X.; Ma, X.; Li, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2465. c) Mase, N.; Barbas, C. F., III. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4043; d) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *33*, 351. d) Worch, C.; Bolm, C. *Synlett* **2009**, 2425.
102. (a) Chen, F.; Huang, S.; Zhang, H.; Liu, F.; Peng, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9585. (b) Wang, Y.; Wei, S.; Sun, J. *Synlett* **2006**, 3319. (c) Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074. d) Pihko, P. M.; Laurikainen, K. M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A.

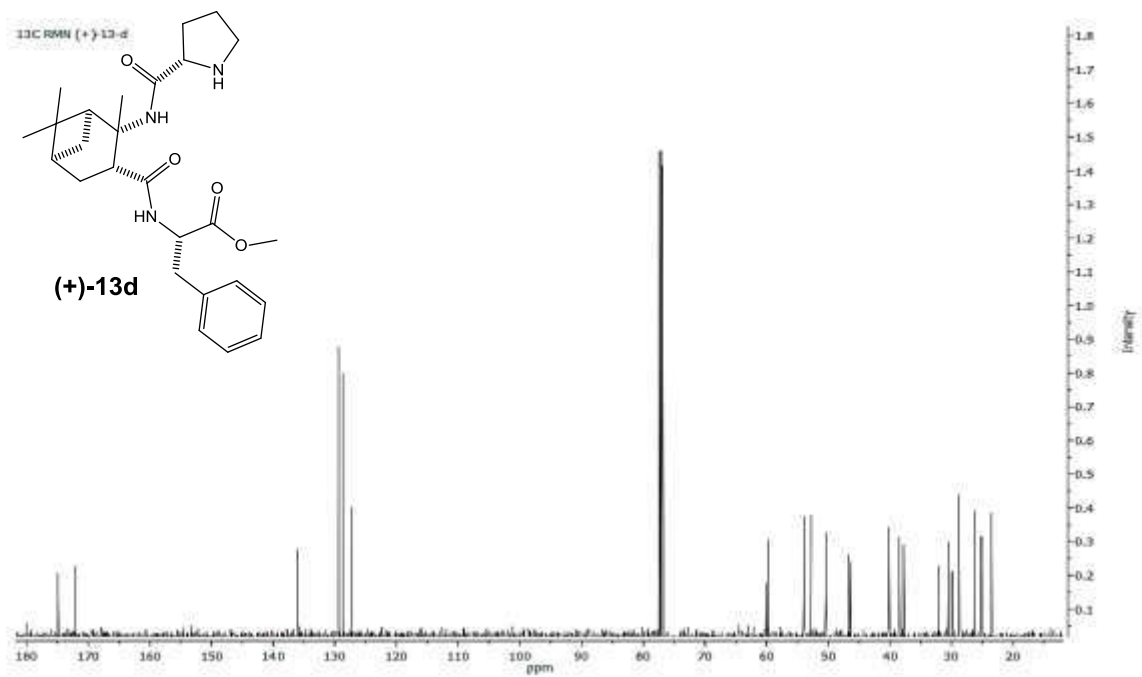
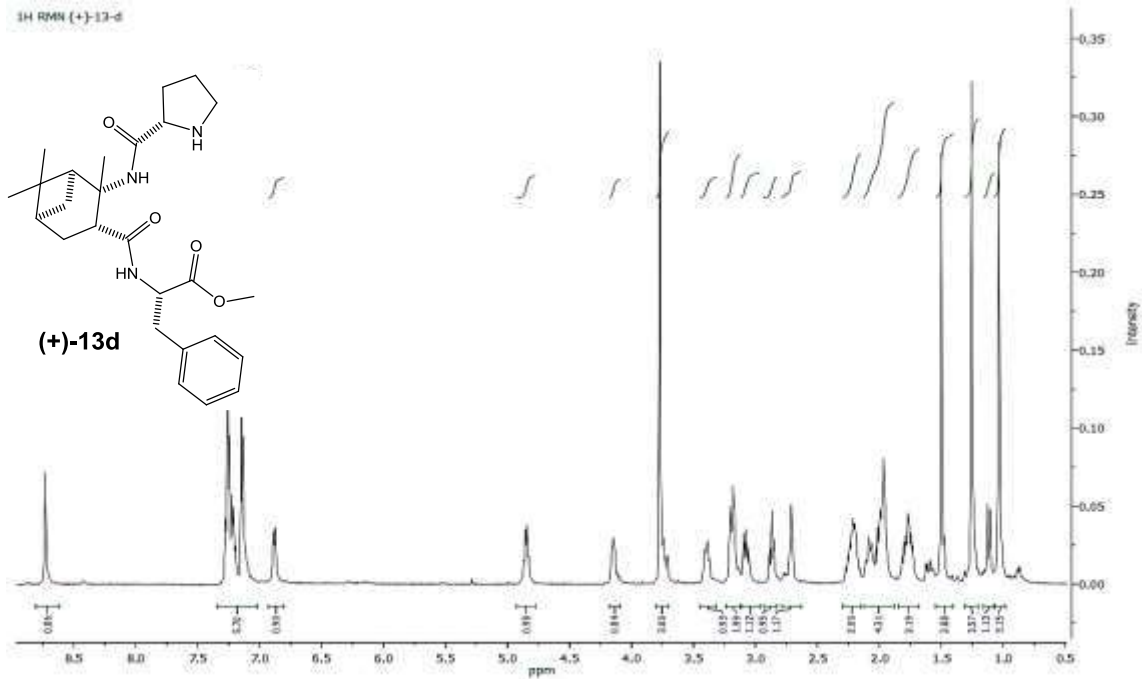
-
- Tetrahedron* **2006**, *62*, 317 e) Gryko, D.; Zimmnicka, M.; Lipinski, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 964.
103. a) Agarwal, J.; Peddinti, R. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1906. b) Dekamin, M. G.; Varmira, K.; Farahmand, M.; Sagheb-Asl, S.; Karimi, Z. *Catal. Commun.* **2010**, *12*, 226. c) Rani, R.; Peddinti, R. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2487. d) Li, P.; Wang, L.; Wang, M.; Zhang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1157. e) Goswami, P.; Das, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 897. f) Hernández, J. G.; Juaristi, E. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5396.
104. a) Sheldon, R. A. *Chem. Ind.* **1992**, 903. Cave, G. W. V. b) Raston, C. L.; Scott, J. L. *Chem. Comm.* **2001**, 2159. c) Sheldon, R. A., *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233.
105. a) Seebach, D.; Goliński, J. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413. b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Goliński, J.; Hay, J. N.; Laube, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 162.
106. List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423. b) Betancort, J. M.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737. c) Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26.
107. a) Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Synthesis* **2004**, 1509. b) Mase, N.; Watanabe, K.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966. c) Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558. d) Alexakis, A.; Andrey, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611. e) Andrey, O.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2559. f) Andrey, O.; Alexakis, A.; Tomassini, A.; Bernardinelli, G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1147 g) Mase, N.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527 h) Cobb, A. J. A.; Longbottom, D. A.; Shaw, D. M.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2004**, 1808. i) Arnó, M.; Zaragoza, R. J.; Domingo, L. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 157 j) Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369. k) Wang, J.; Li, H.; Lou, B.; Zu, L.-S.; Guo, H.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4321 l) Enders, D.; Chow, S. *Eur. J.*

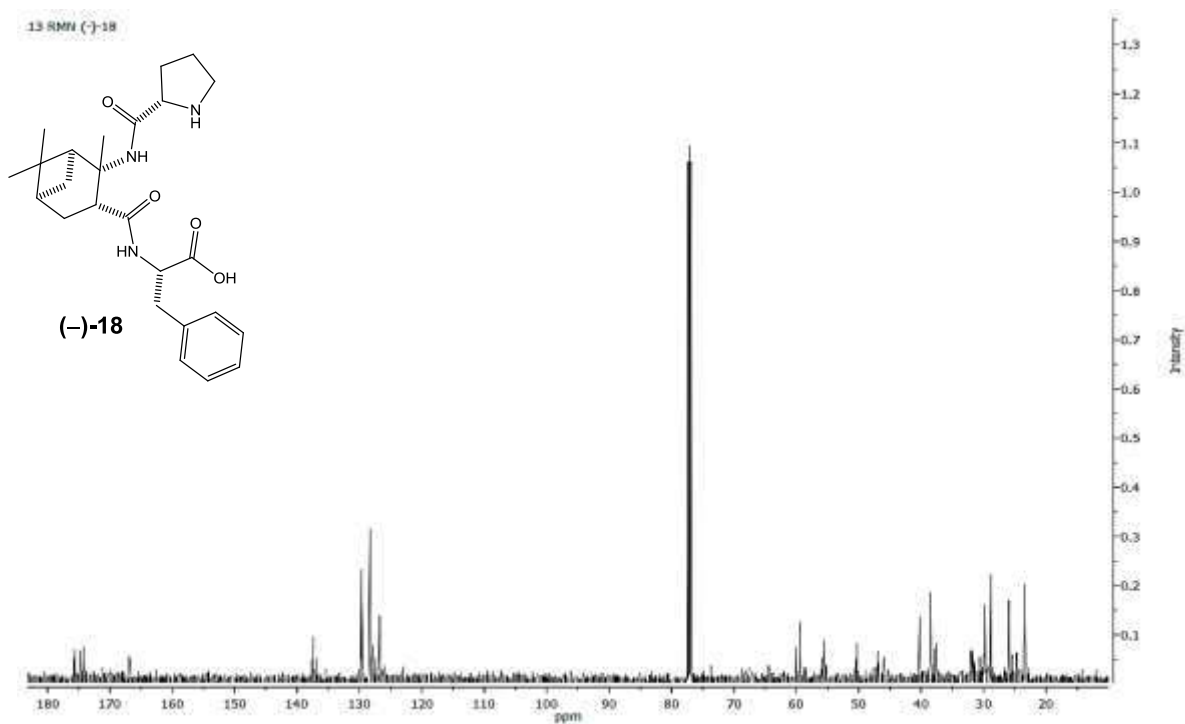
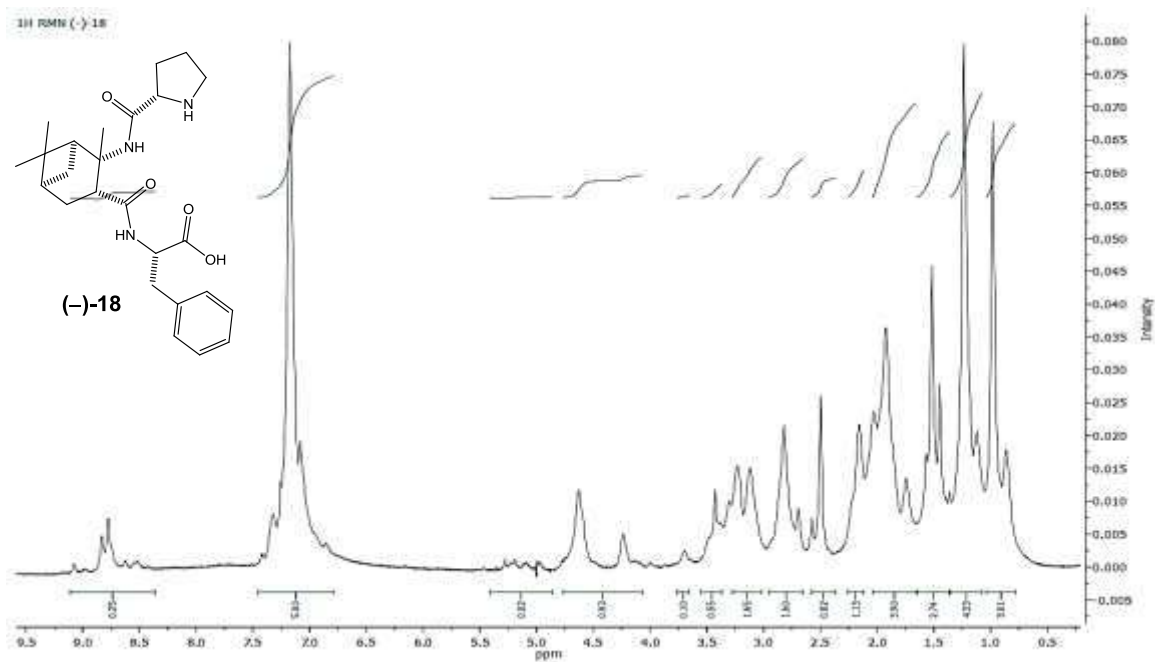
-
- Org. Chem.* **2006**, 4578. m) Zu, ; L. S.; Wang, J.; Li, H.; Wang, W.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 3077.
108. a) Franzen, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296. b) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4284; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4212.
109. Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1304. b) Ishikawa, H.; Honma, M.; Hayashi Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2824 c) Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Orita, H.; Uchimaru, T.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12616. c) Wang, J.; Li, H.; Lou, B.; Zu, L.; Guo, H.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, 4321
110. Edman, P.; *Acta Chem. Scand.* **1950**, 4, 283
111. Kokotos, C. G.; Limnios, D.; Triggidou, D.; Trifonidou, M.; Kokotos, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3386.
112. a) Yella, R.; Ghosh H.; Patel, B. K. *Green Chem.* **2008**, 10, 1307. b) Kidwai, M.; Venkataraman, R.; Dave, B. *Green. Chem.* **2001**, 3, 278.
113. Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
114. Attanasi, O. A.; Bartoccini, S.; Favi, G.; Giorgi, G.; Perrulli, F. R.; Santeusano, S. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1161
115. a) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8822. b) Patora-Komisarskaa, K.; Benohouda, M; Ishikawaa, H.; Seebach, D.; Hayashi Y. *Helvetica Chimica Acta* **2011**, 94, 719
116. a) Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26. b) Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III *Synthesis* **2004**, 1509. c) Alexakis, A.; Andrey, O.; *Org. Lett.* **2002**, 4, 3611. d) Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9558
117. Seebach, D.; Golínski, J. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1413.
118. a) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6741 b) Burés, J.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14264. c) Sahoo, G.; Rahaman, H.; Madarász, Á.;

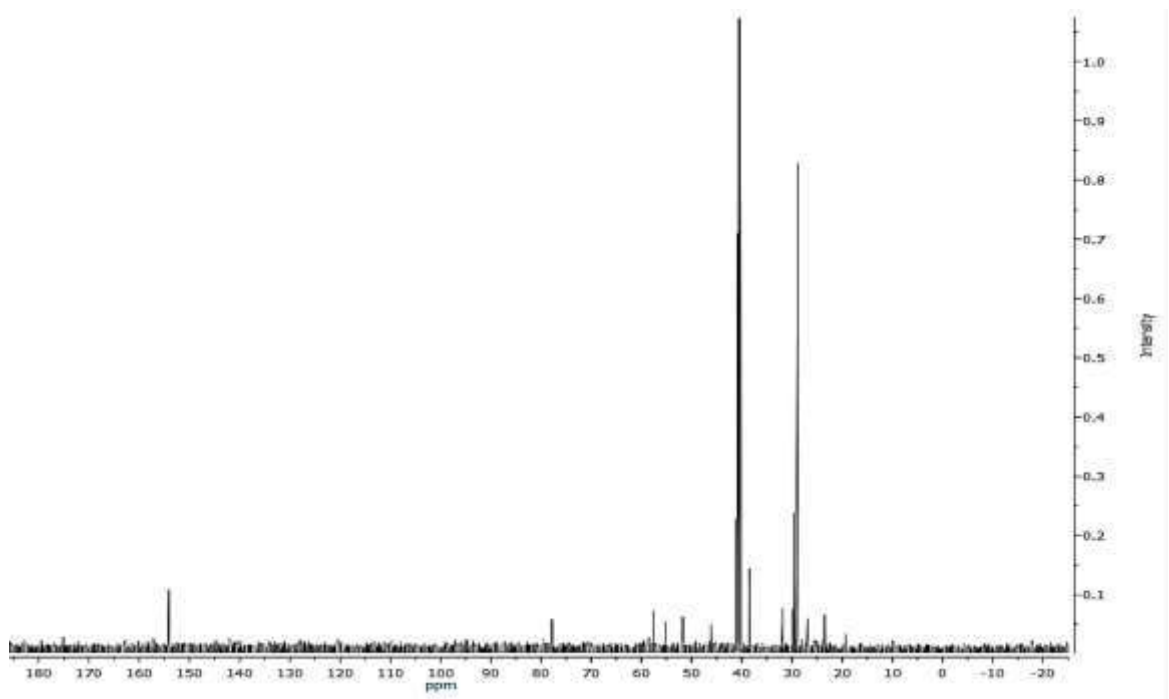
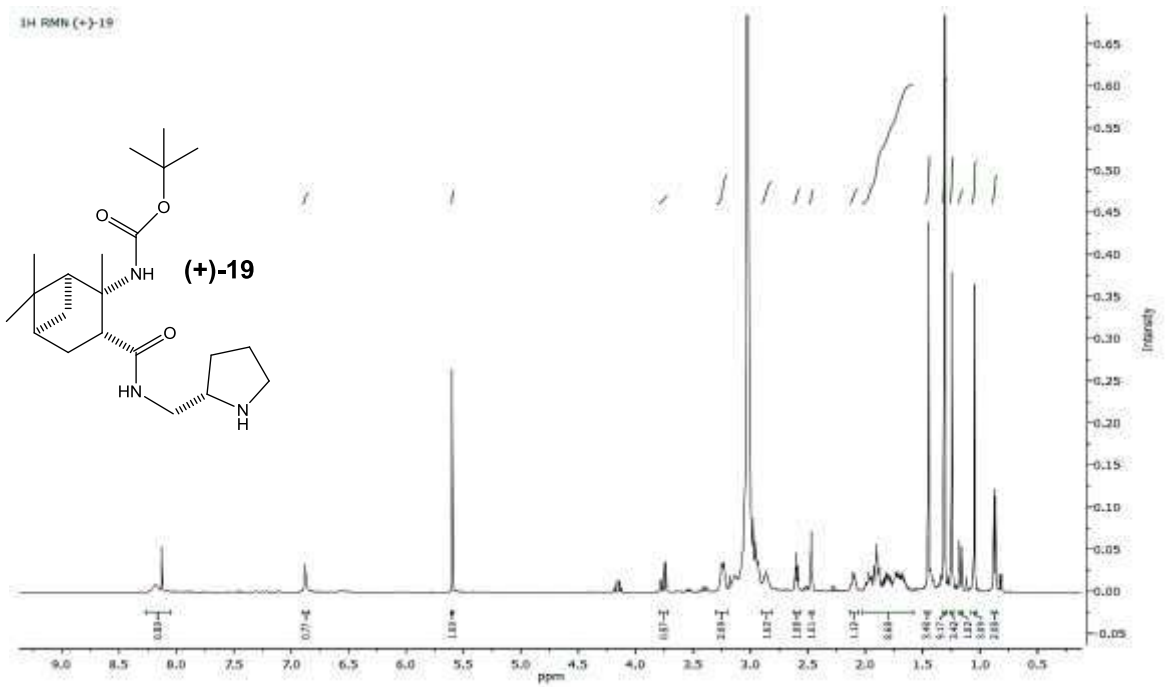
-
- Pápai, I.; Melarto, M.; Valkonen, A.; Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *52*, 13144.
119. a) Duschmalé, J.; Wiest, J.; Wiesner M.; Wennemers, H. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1312. b) Bächle, F.; Duschmalé, J.; Ebner, C.; Pfaltz, A.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1.
120. Kofoed, J.; Nielsen, J.; Reymond, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 2445.
121. Martin, H. J.; List, B. *Synlett*, **2003**, 1901.
122. Shi, L.-X.; Qi, S.; Ge, Z.-M.; Zhu, Y.-Q.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Synlett* **2004**, 2215.
123. Lei, M.; Shi, L.; Li, G.; Chen, S.; Fang, W.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7892
124. Chen, Y.-H.; Sung, P.-H.; Sung, K. *Amino Acids* **2010**, *38*, 839.
125. Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2285.
126. a) Aldol Tang, Z.; Yang, Z.; Cun, L.; L. Gong, Jiang, Y. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2285. b) Akagawa, K.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8185. c) Tang, Z.; Jiang, F.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5262. d) Andreae, M. R. M.; Davis, A. P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2487 e) Kratitiger, P.; McCarthy, C.; Pfaltz, A.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1722. f) Cozzi, P. G.; Monari, M.; Broxterman, Q. B.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 7418.
127. Grauer, A.; König B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5099
128. a) Gante, J. *Synthesis* **1989**, 405. b) Proulx, C.; Sabatino, D.; Hopewell R.; Spiegel J.; García Ramos Y.; Lubell W. D. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 9, 1139.
129. Gunther, R.; Hofmann H-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 247.
130. Panda, S. S.; El-Nachef, C.; Bajaj, K.; Katritzky, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4156.
131. Hernández, J. G.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 92.
132. Klein, J. J.; Hech, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 330.

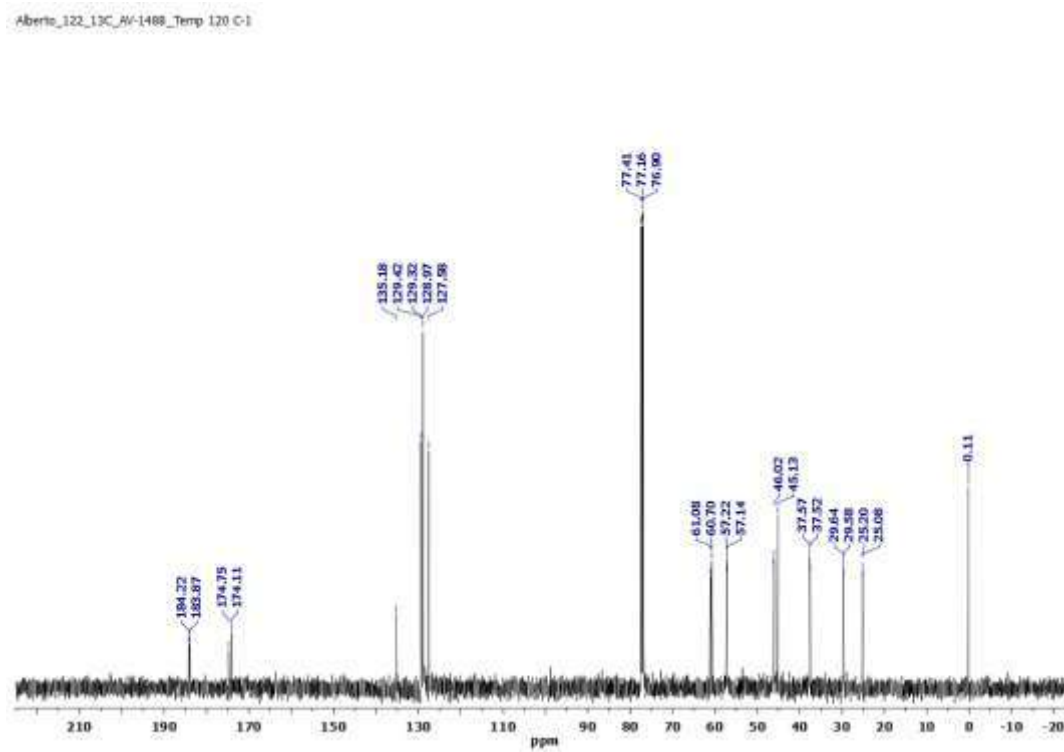
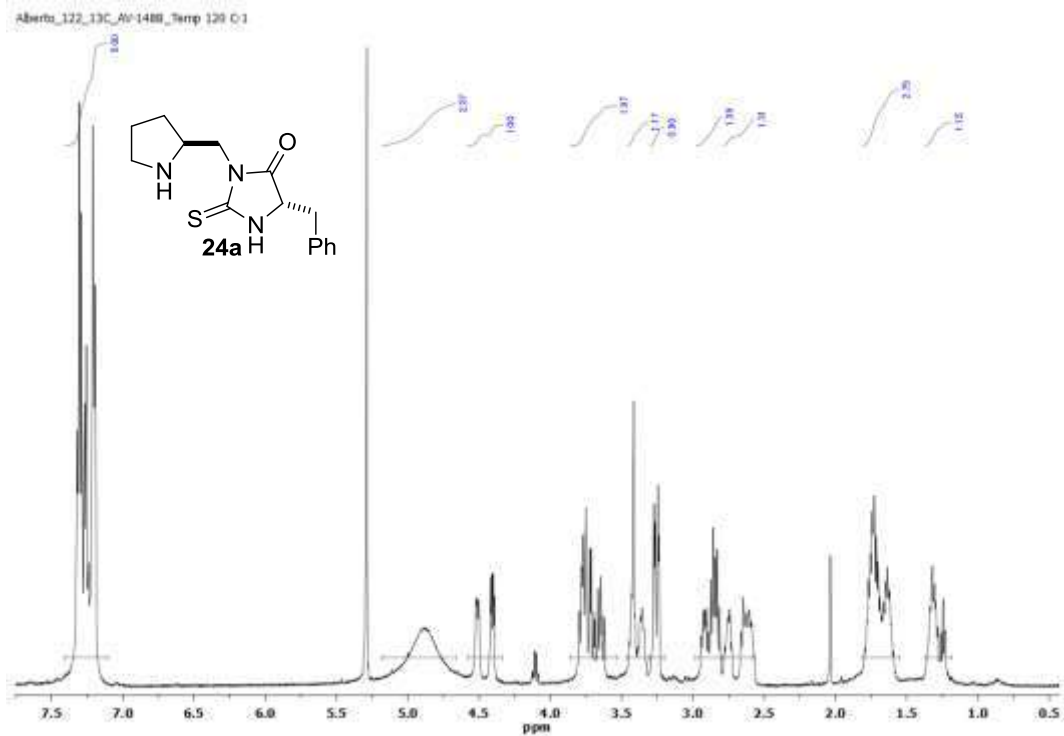
-
133. Wissmann, H.; Kleiner, H.-J. *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 133
134. Vishwanatha, B.; T. M.; Panguluri, N. R.; Sureshbabu, V. V. *Synthesis* **2013**, *45*, 1569
135. Informe de: Euticals, the Pharmaceutical and fine Chemical Company, T3P® *The coupling agent of the future.*
http://www.euticals.com/attachments/article/11/EUTICALS_T3P-Coupling-Agents_2012_final_web.pdf
136. Mathews, C. K.; Van Holde, K. E.; Appling, D. R.; Anthony-Cahill, S. J. *Biochemistry*, Prentice Hall, 4th edition, **2012**.
137. a) Wünsch, E.; Graf, W.; Keller, O.; Keller, W.; Wersin, G. *Synthesis*, **1986**, *11*, 958. b) El Faram, A.; Albericio, F.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557. c) Lu, L.; An, X.; Chen, J.; Xiao, W. *Synlett.* **2012**, *23*, 490.
138. Rodriguez, M.; Llinares, M.; Doulut, S.; Heitz, A.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 923.
139. Wolff, H. *The Schmidt Reaction. Organic Reactions.* **2004**, 307–336.
140. Lelais, G.; Micuch, P.; Josien-Lefebve, D.; Rossi, F.; Seebach D. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 3131.
141. Wang, J.; Li, H.; Lou B.; Zu, L.; Hua Guo, H.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4321.

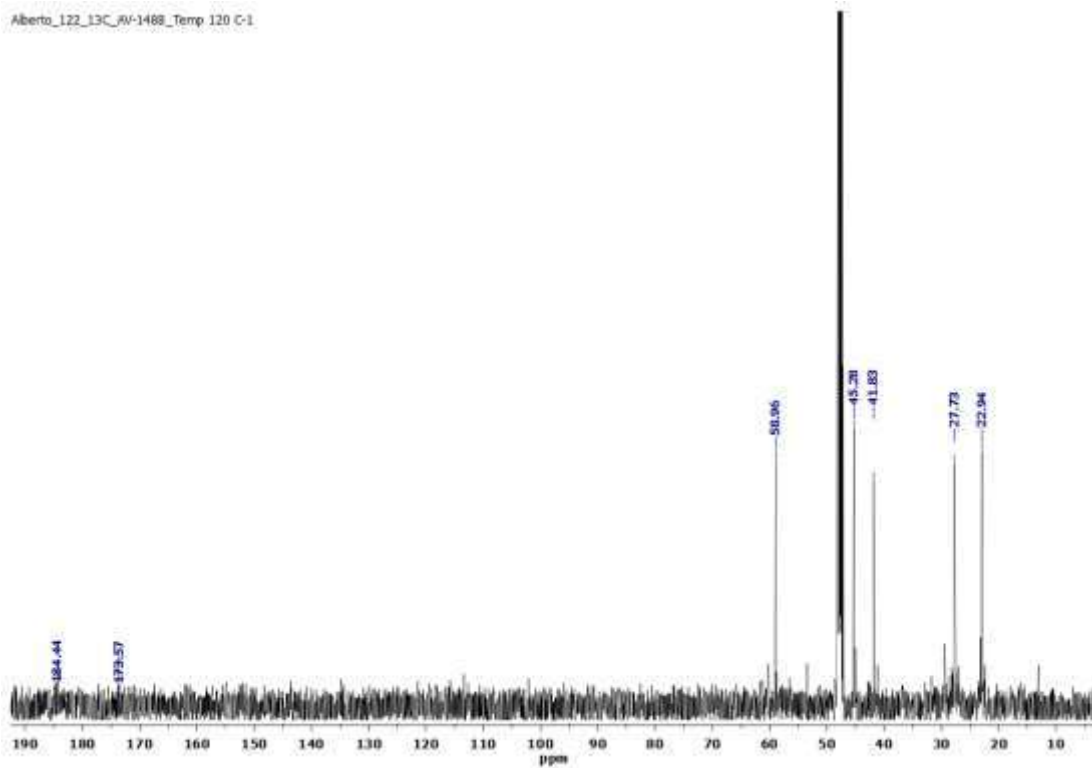
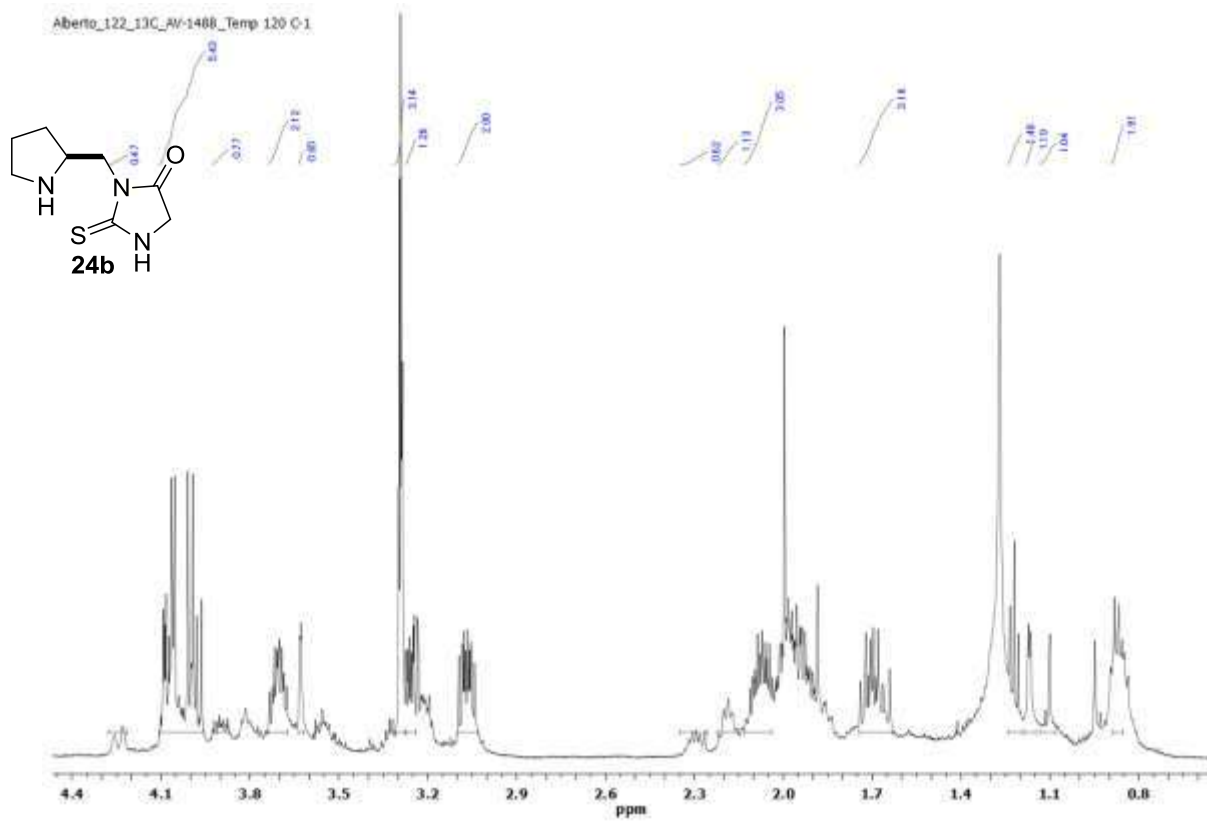




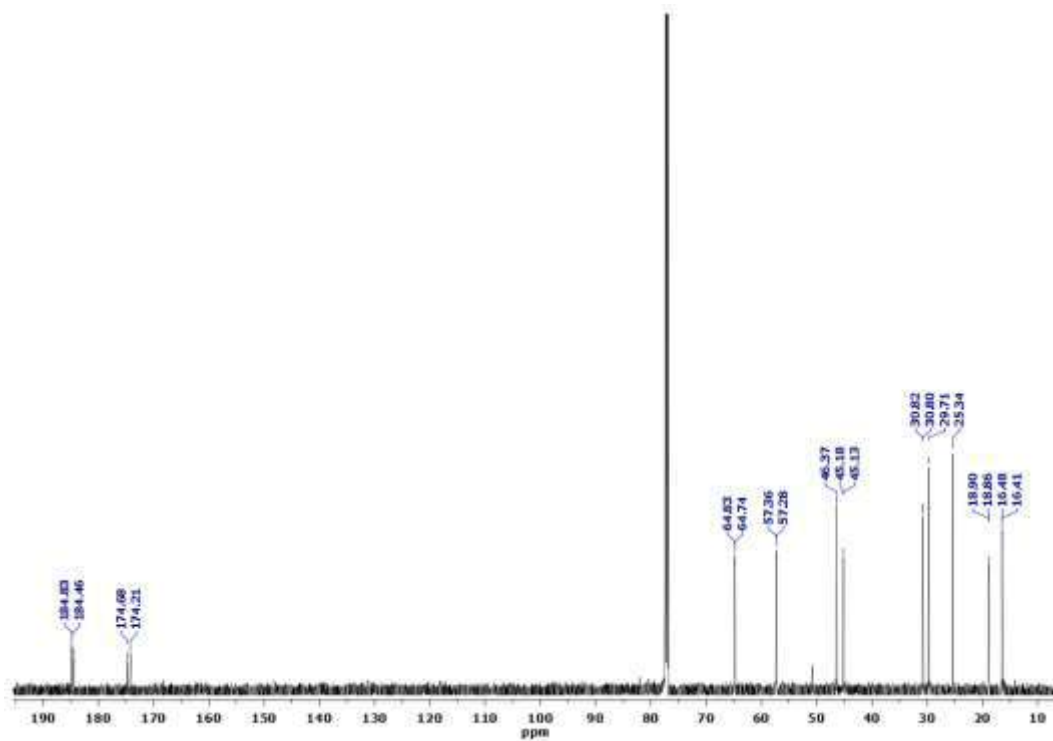
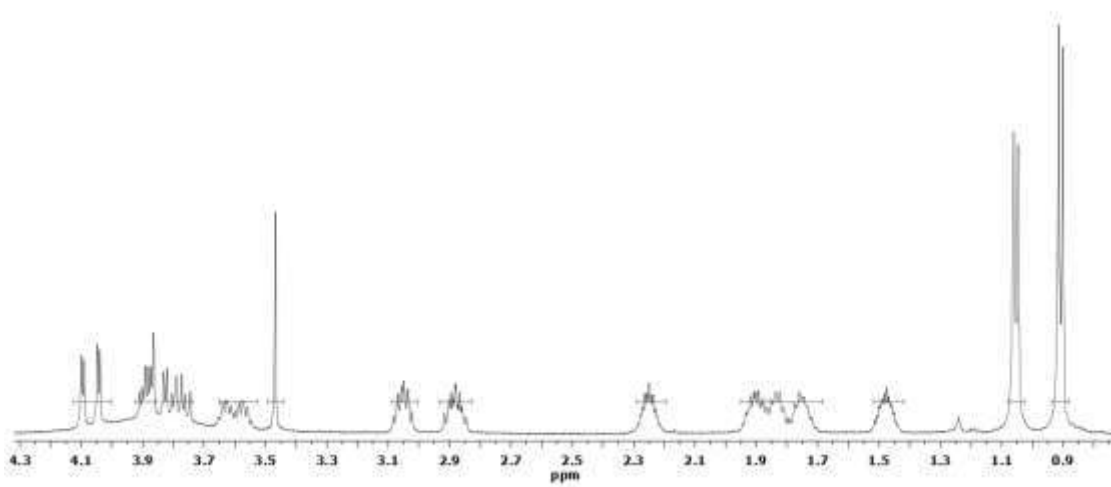
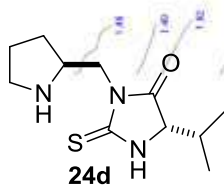




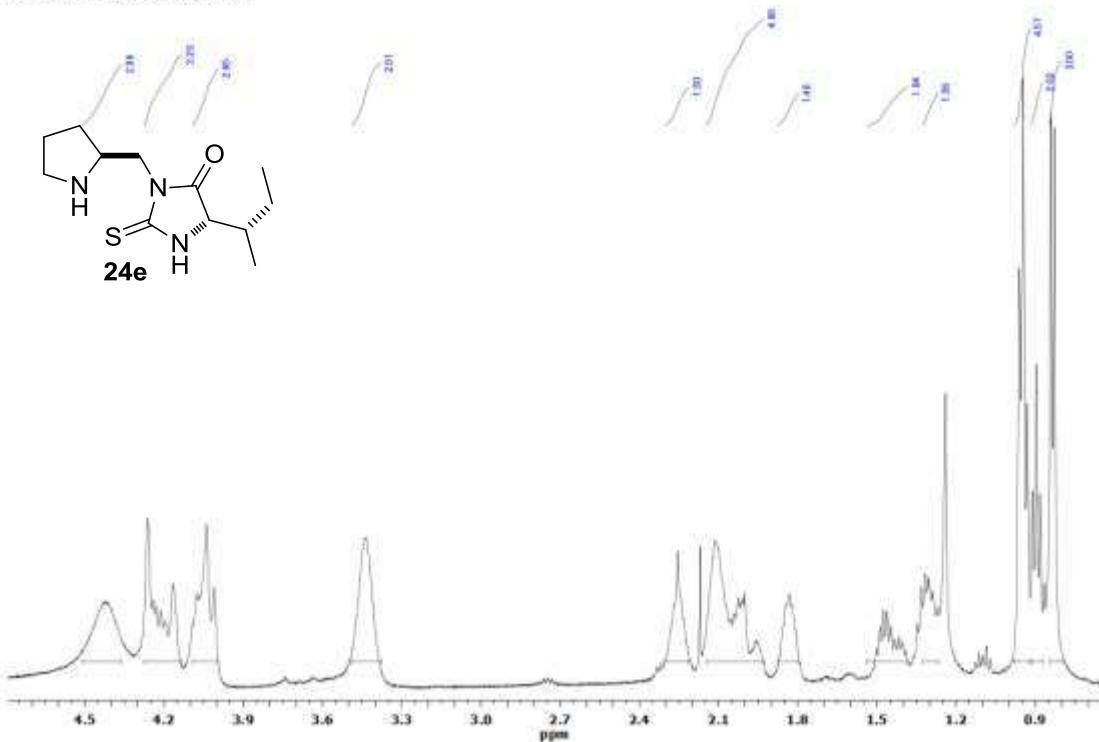




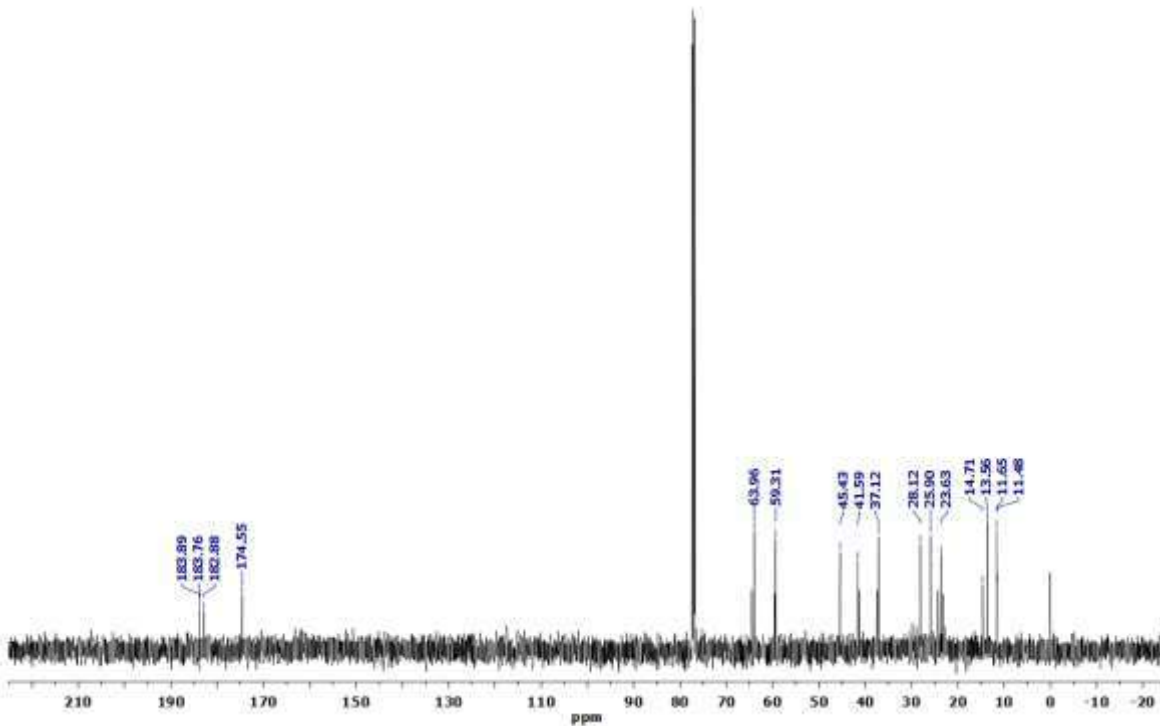
Alberto_122_13C_W-148B_Temp 120 C-1

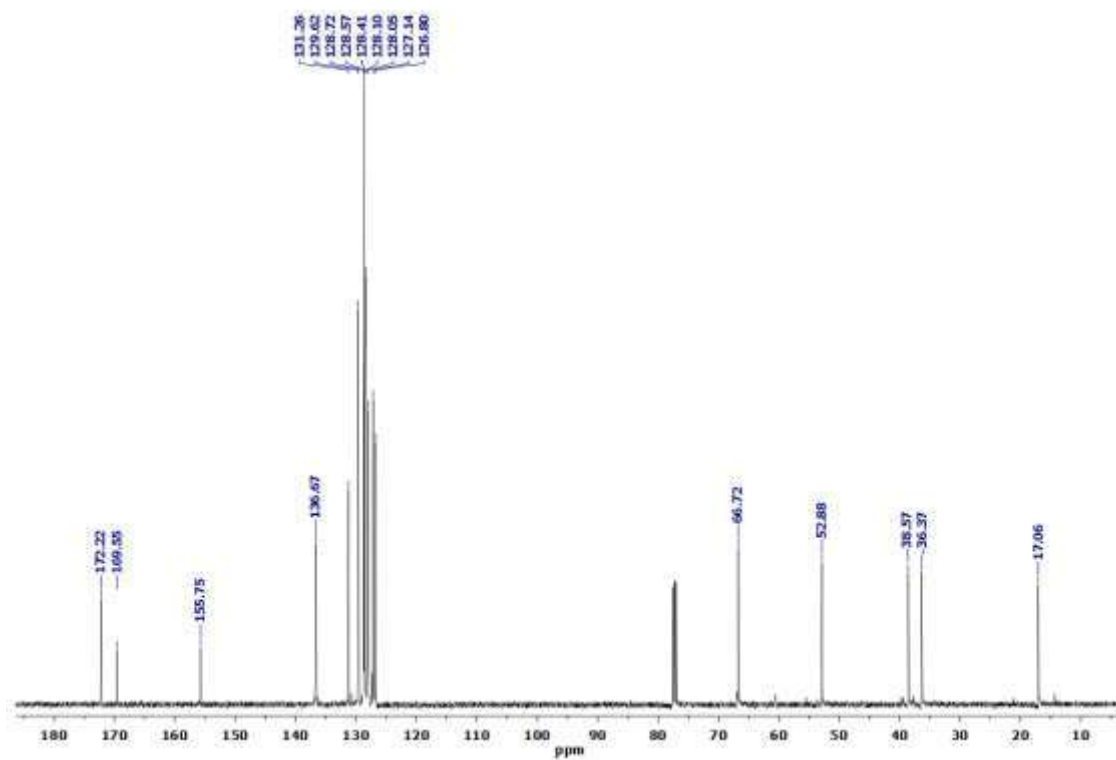
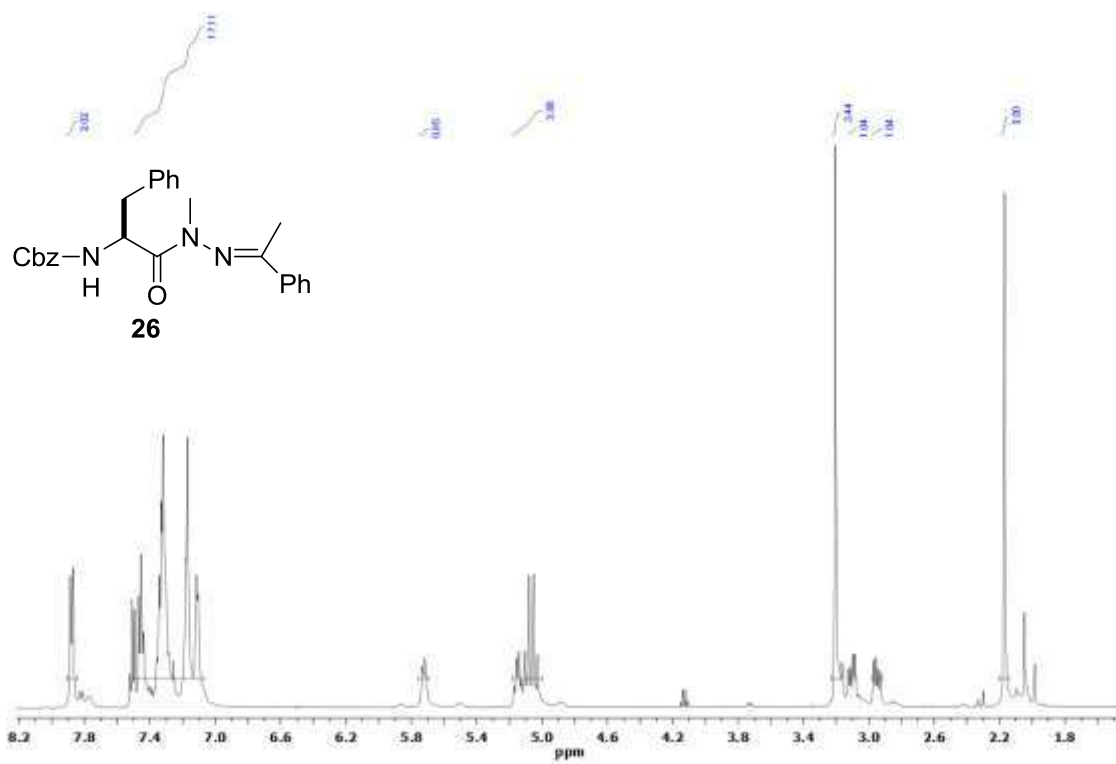


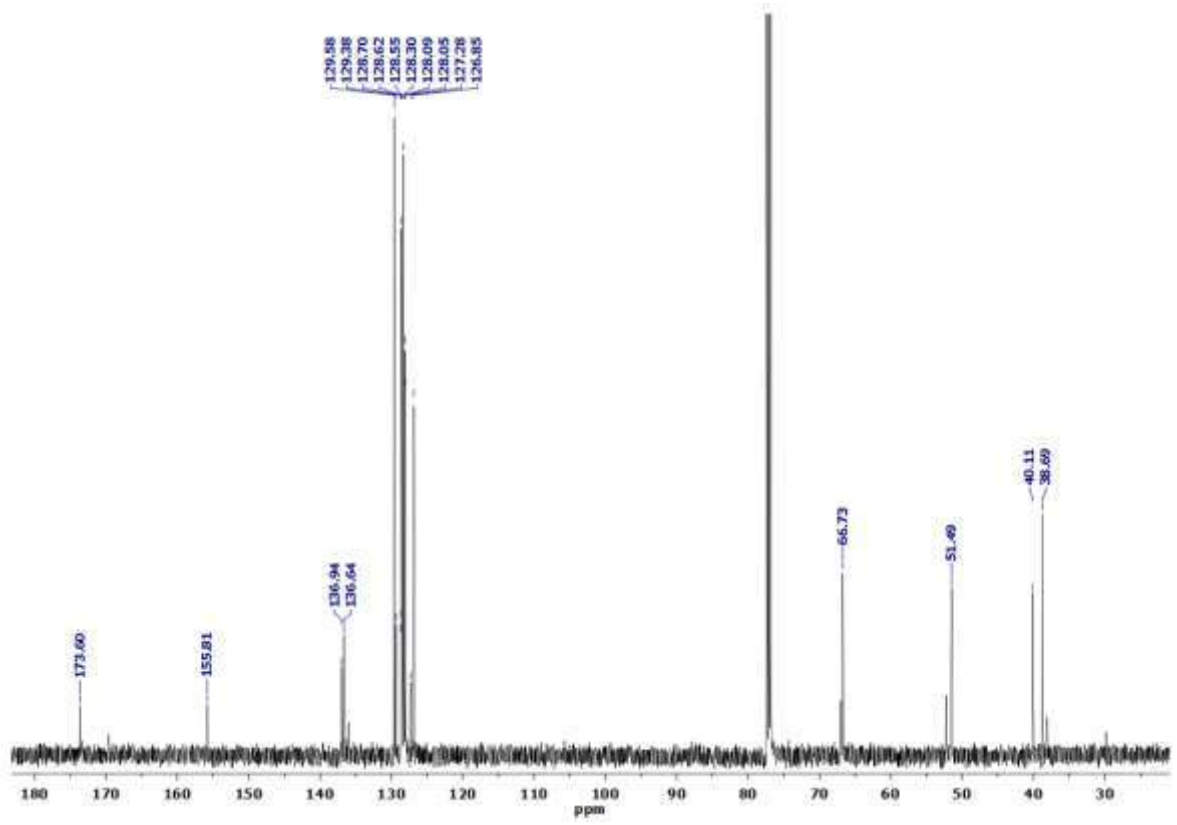
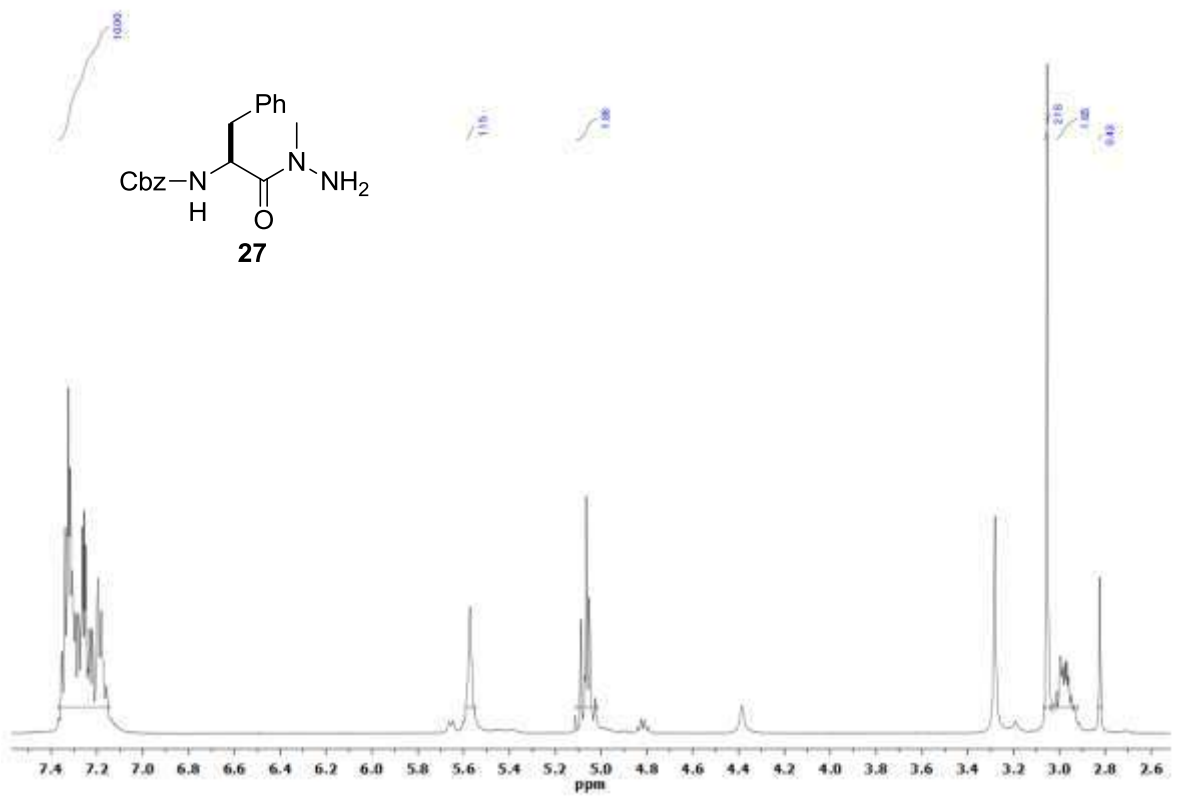
Alberto_122_13C_Av-1488_Temp 120 C-1

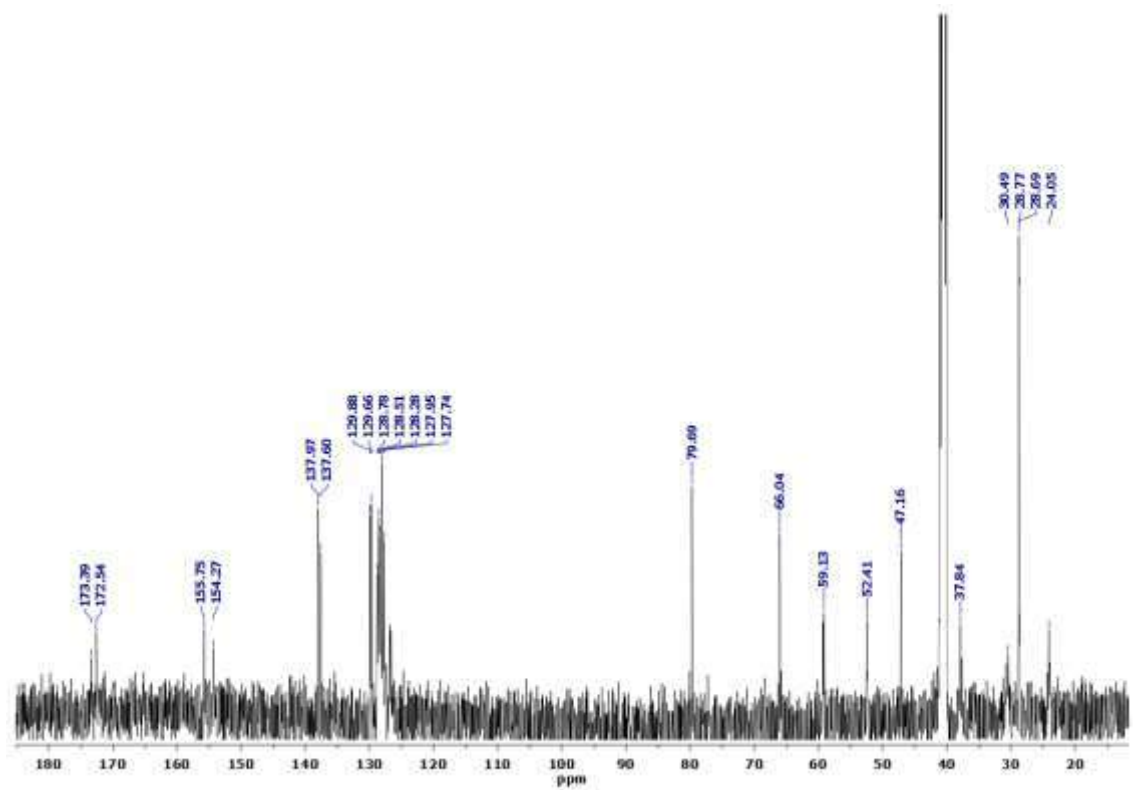
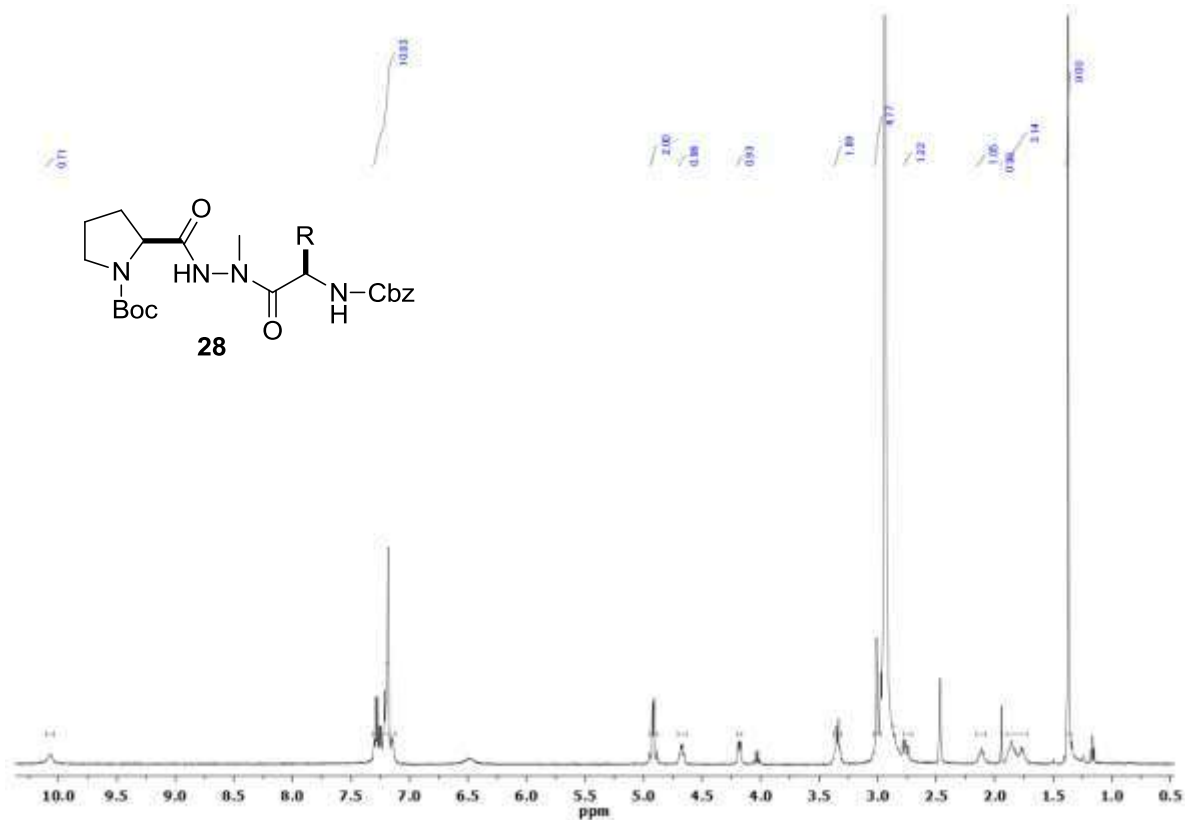


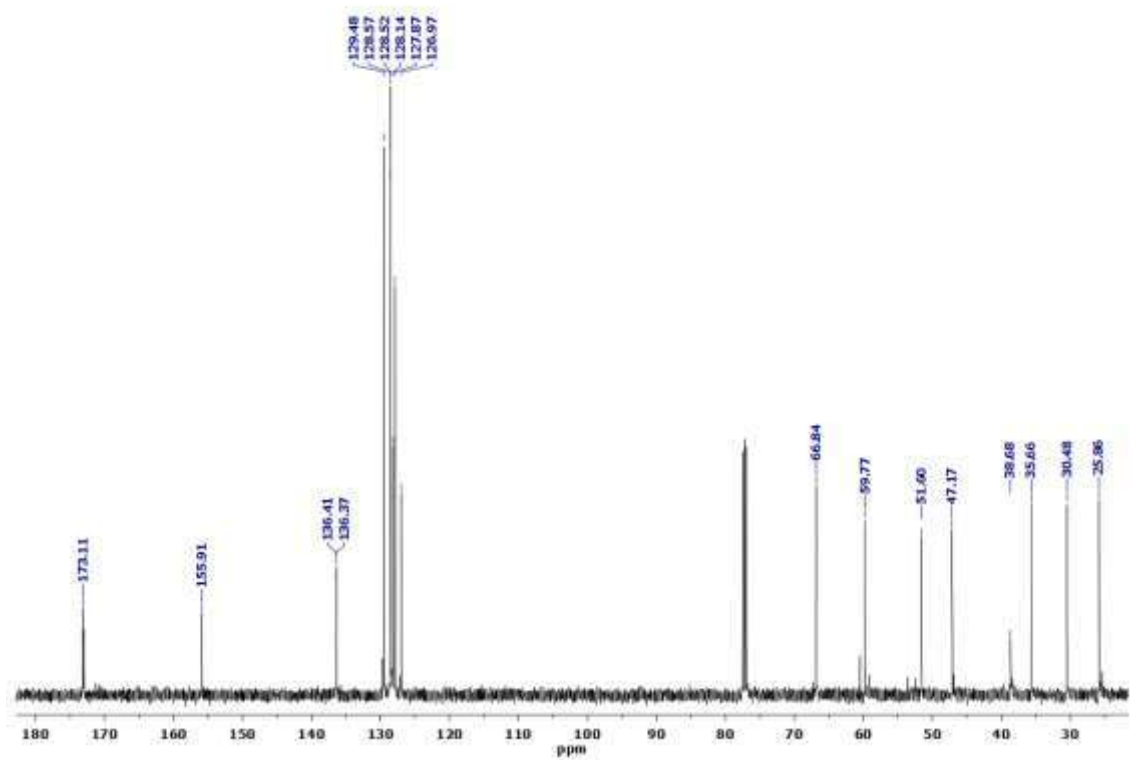
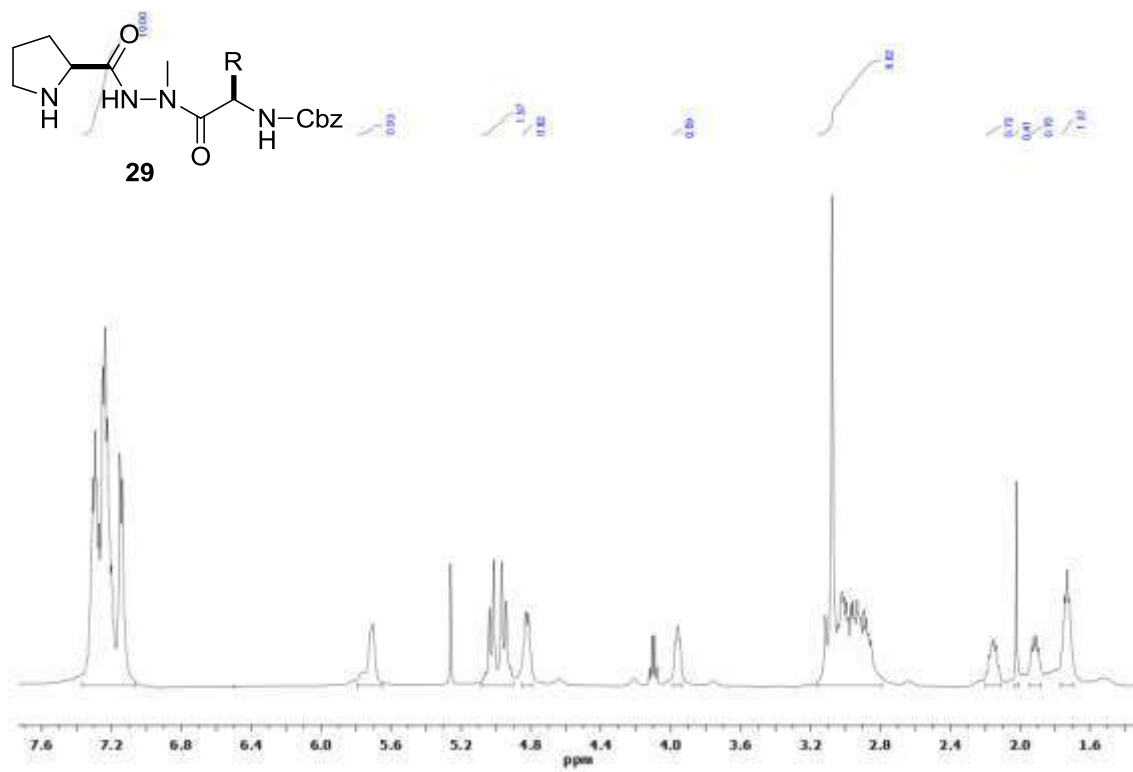
Alberto_122_13C_Av-1488_Temp 120 C-1

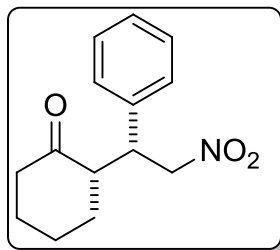




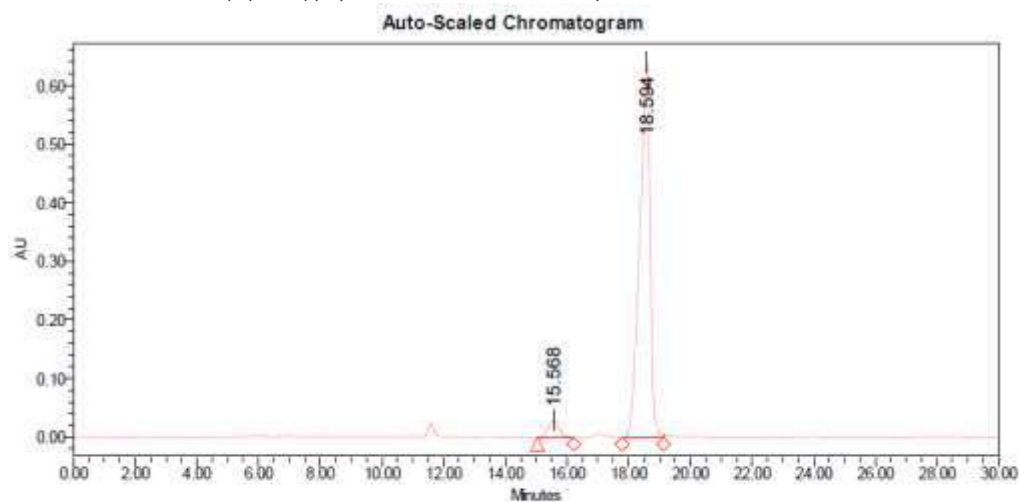








(S)-2-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)cyclohexanone.



Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	15.568	707937	29810	4.49
2	18.594	15064598	641567	95.51

p.f._{lit} = 129-130°C¹

p.f. = 127-129°C

$[\alpha]_{lit} = -17.3$ (C=2, CHCl₃)²

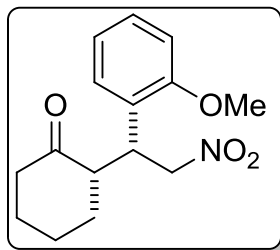
$[\alpha]_D^{25} = -17.7$ (C=2, CHCl₃)

¹H RMN= (500 MHz, CDCl₃): 1.22(m,1H), 1.54-1.78 (m,4H), 2.07 (m, 1H), 2.35-2.48 (m,2H), 2.68 (ddd, J₁= 4.4, J₂=J₃=11 Hz, 1H), 3.75 (ddd, J₁= 4.4, J₂=J₃= 11 Hz, 1H), 4.62 (dd, J₁= 10.05, J₂= 12.45 Hz, 1H), 4.93 (dd, J₁= 4.5, J₂=12.45 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.23-7.32 (m,3H).

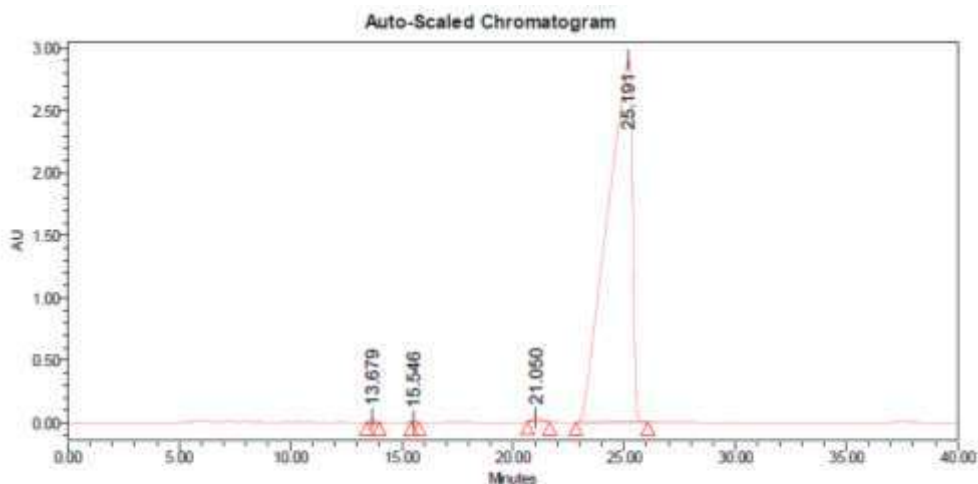
¹³C RMN= (126.76 MHz, CDCl₃) δ= 25.1, 28.6, 33.3, 42.8, 44.0, 52.6, 79.0, 127.9, 128.2, 129.0, 137.8, 212.1

IR(FT-ART neat)= 2927, 2930, 1695, 1548, 1384, 1130, 695

MS-TOF: [M⁺+H]⁺ = calcd para C₁₄H₁₈NO₃: 248.1281, encontrado: 248.1287.



(S)-2-((R)-1-(2-metoxifenil)-2-nitroetil)ciclohexanona.



Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1 13.679	394279	24928	0.17
2 15.546	60287	4826	0.03
3 21.050	962838	30926	0.43
4 25.191	225774683	2908935	99.37

p.f.^{lit} = 97-100 °C³

p.f. = 64-66 °C

[α]_{lit} = -42.0 (C=1, CHCl₃)⁴

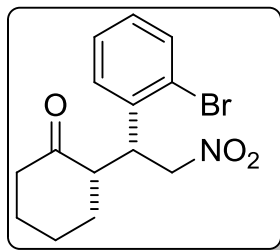
[α]_D²⁵ = -48 (C=1, CHCl₃)

¹H RMN = (500 MHz, CDCl₃): 1.18 (m, 1H), 1.52-1.79 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 2.33-2.48 (m, 2H), 2.96-2.98 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.94 (dt, J₁ = 5.0, J₂ = 9.30, 1H), 4.78-4.86 (m, 2H), 6.86 (t, 2H_{Ar}), 7.07 (dd, J₁ = 1.45, J₂ = 7.35 MHz 1H_{Ar}), 7.23 (m, 1H_{Ar}).

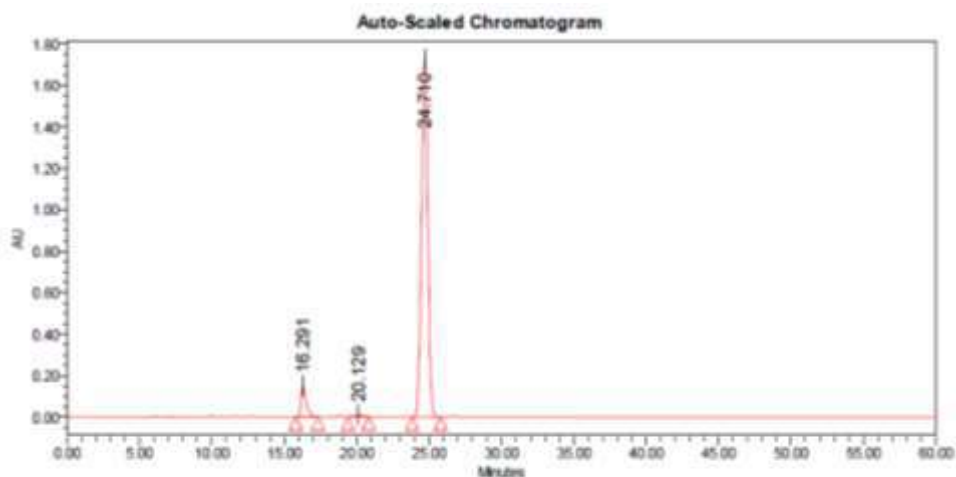
¹³C RMN = (125.76 MHz, CDCl₃) δ = 25.3, 28.7, 33.4, 41.5, 42.8, 50.7, 55.5, 77.7, 111.1, 121.0, 125.4, 129.0, 131.1, 157.3, 212.7

IR (FT-ART neat) = 2943, 2923, 2859, 1693, 1549, 1493, 1379, 1247, 1172, 1027, 750.

MS-TOF: [M⁺+H]⁺ = calcd para C₁₅H₂₀NO₄: 278.1386, encontrado: 278.1387.



(S)-2-((R)-1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona.



Peak Results

	RT	Area	Height	% Area
1	16.291	361863	150308	6.45
2	20.129	338189	12046	6.60
3	24.710	5216186	1726762	92.94

p.f._{lit} = 81-82 °C⁵

p.f. = 84-85 °C

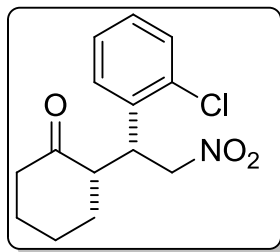
[α]_{lit} = -52.9 (C=1.6, CHCl₃)⁶

[α]_D²⁵ = -58.0 (C=1, CHCl₃)

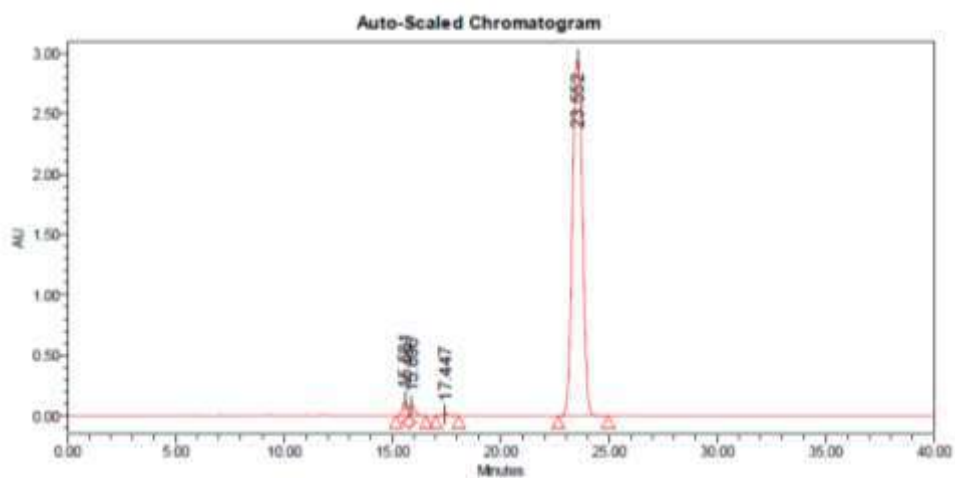
¹H RMN = (500 MHz, CDCl₃): 1.31-1.41 (m, 1H), 1.57-1.85 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 2.36-2.50 (m, 2H), 2.90 (a, 1H), 4.29 (a, 1H), 4.88 (m, 2H), 7.10-7.32 (m, 3H), 7.57 (m, 1H).

¹³C RMN (126.76 MHz, CDCl₃) : 25.4, 28.6, 33.1, 42.9, 52.1, 77.2, 128.0, 129.2, 133.7, 137.3, 211.6.

MS-TOF: [M⁺+H]⁺ = calcd para C₁₄H₁₇NO₃Br: 326.0368, encontrado: 326.0388.



(S)-2-((R)-1-(2-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona.



Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1 15.581	2013695	120270	2.03
2 15.896	1557730	85451	1.57
3 17.447	312185	15164	0.31
4 23.552	95273589	2949327	96.08

$[\alpha]_{lit} = -49.2$ (C=0.5, CHCl_3)⁷

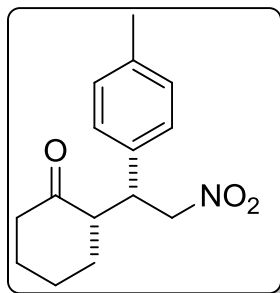
$[\alpha]_D^{25} = -56$ (C=1, CHCl_3)

^1H RMN = (500 MHz, CDCl_3): 1.31 (m, 2H), 1.55-1.81 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.37-2.48 (m, 2H), 2.90 (a, 1H), 4.27 (a, 1H), 4.89 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.37 (m, 1H).

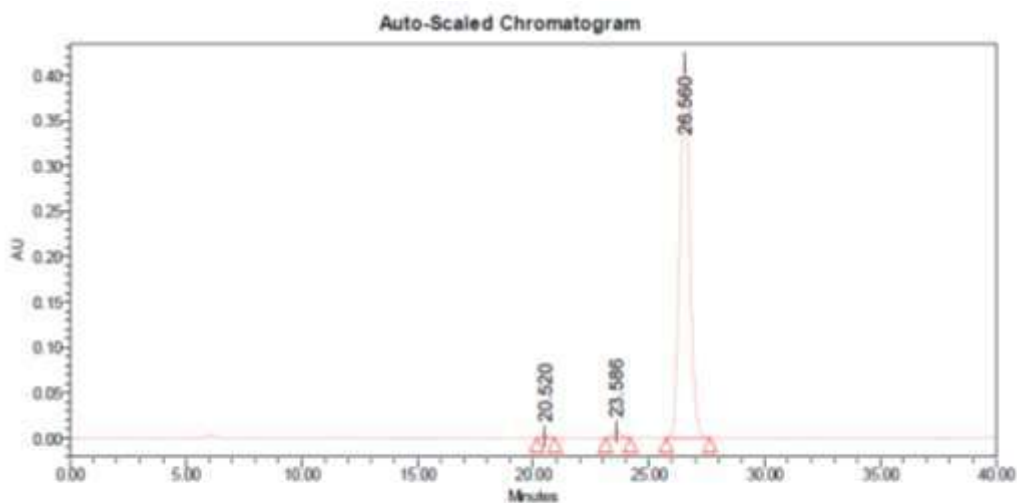
^{13}C RMN = (126.76 MHz, CDCl_3): 25.4, 28.6, 33.1, 41.1, 42.9, 51.7, 77.2, 127.4, 128.9, 129.5, 130.4, 134.6, 135.5, 211.7.

IR(FT-ATR neat) = 2942, 2860, 1693, 1551, 1378, 759, 690

MS-TOF: $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$ Calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Cl}$: 282.0891, encontrado: 282.0889.



(S)-2-((R)-2-nitro-1-(p-tolil)etil)ciclohexanona.



Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1 20.520	47131	2160	0.37
2 23.586	181361	7265	1.44
3 26.560	12296213	413964	98.19

p.f._{lit} = 128-129 °C⁸

p.f. = 129-131 °C

$[\alpha]_{lit} = -23.1$ (C=1.5, CHCl₃)⁹

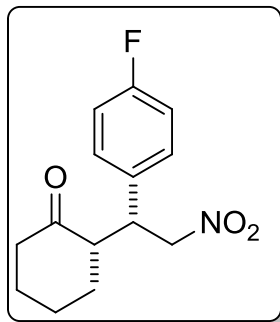
$[\alpha]_D^{25} = -23.0$ (C=0.9, CHCl₃)

¹H RMN = (500 MHz, CDCl₃): 1.21 (m, 1H), 1.53-1.78 (m, 4H), 2.06 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.65 (ddd, J₁=4.6, J₂=J₃= 11 Hz, 1H), 3.70 (ddd, J₁=4.5, J₂=J₃=9.9 Hz, 1H), 4.59 (dd, J₁=9.9, J₂=12.3 Hz, 1H), 4.91 (dd, J₁=4.5, J₂=12.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8 Hz, 2H_{Ar}), 7.11 (d, J=8, 2H).

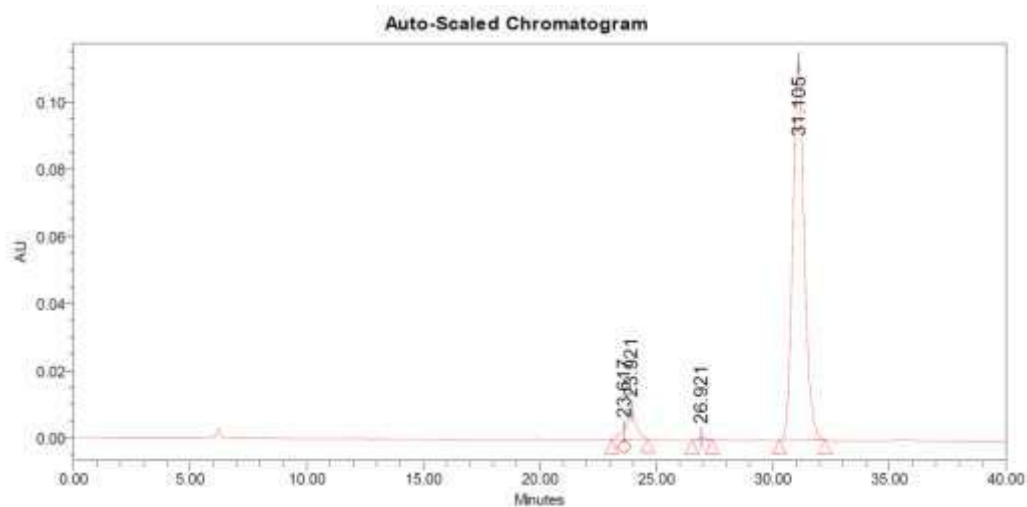
¹³C RMN (125.76 MHz, CDCl₃) δ= 21.2, 25.1, 28.6, 33.3, 42.8, 43.6, 52.6, 79.1, 128.1, 129.7, 134.6, 137.5, 212.

IR (FT-ART neat) = 2949, 1697, 1552, 1387, 1131, 819.

MS-TOF: [M⁺+H]⁺ = calcd para C₁₅H₂₀NO₃: 262.1437, encontrado: 262.1437.



(S)-2-((R)-1-(4-fluorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona.



Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1 23.617	38920	2302	0.93
2 23.921	236445	8601	5.66
3 26.921	17224	669	0.41
4 31.105	3873186	112507	92.58

p.f._{lit} = 88-89 °C¹⁰

p.f. = 70-72 °C

[α]_{lit} = -34 (C=0.5, CHCl₃)¹⁰

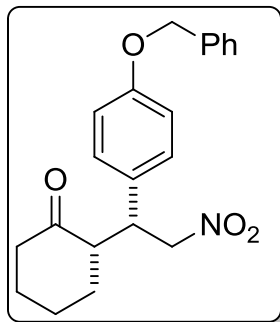
[α]_D²⁵ = -17.8 (C=1, CHCl₃)

¹H RMN = (500 MHz, CDCl₃): 1.23 (m, 1H), 1.55-1.80 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.76 (ddd, J₁ = 4.5, J₂=J₃= 9.8 Hz, 1H), 4.58 (dd, J₁ = 10.2, J₂ = 12.4 Hz, 1H), 4.92 (dd, J₁ = 4.4, J₂= 12.4 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.13 (m, 2H).

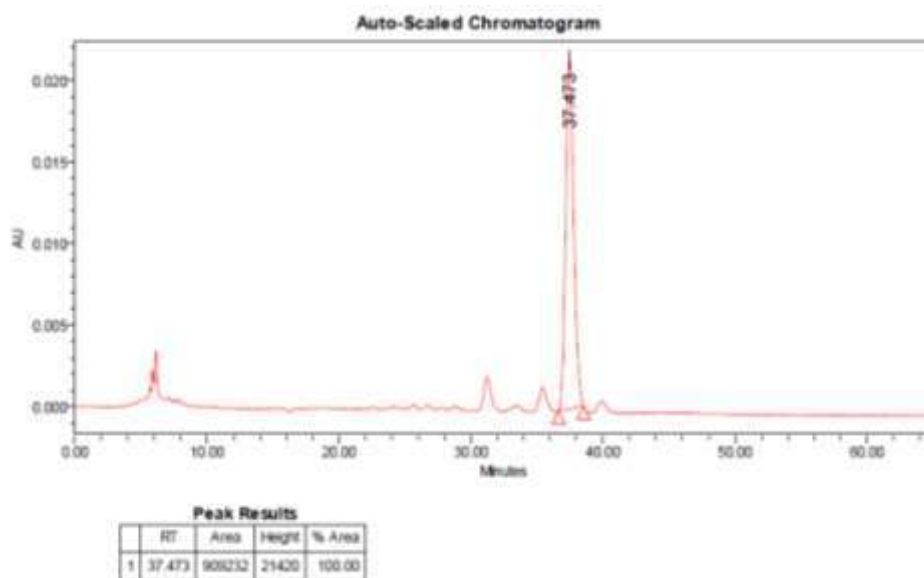
¹³C RMN (125.76 MHz, CDCl₃) δ = 25.11, 28.6, 33.2, 42.8, 43.3, 52.6, 78.9, 116.0 (d, J = 21.1 Hz), 129.8 (d, J = 7.7 Hz), 133.5, 162.2 (d, J = 247.0 Hz), 211.8

IR (FT-ART neat) = 2955, 2933, 1697, 1552, 1512, 1384, 1240, 832.

MS-TOF: [M⁺+H]⁺ = calcd para C₁₄H₁₇FNO₃: 266.1186 encontrado: 266.1186.



(S)-2-((R)-1-(4-(benziloxi)fenil)-2-nitroetil)ciclohexanona.



p.f._{lit} = 167-168 °C³

p.f. = 165-168 °C

[α]_{lit} = -18 (C=1.1, CHCl₃)³

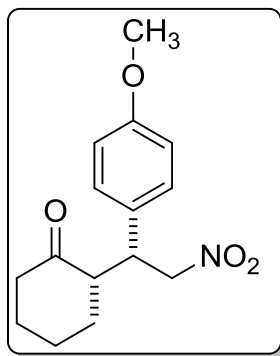
[α]_D²⁵ = -16.34 (C=1, CHCl₃)

¹H RMN= (500 MHz, CDCl₃): 1.23 (m, 1H), 1.55-1.77 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.70 (ddd, J₁ = 4.6, J₂=J₃= 9.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, J₁ = 9.85, J₂ = 12.3 Hz, 1H), 4.90 (dd, J₁ = 4.6, J₂= 12.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 6.9 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 5H).

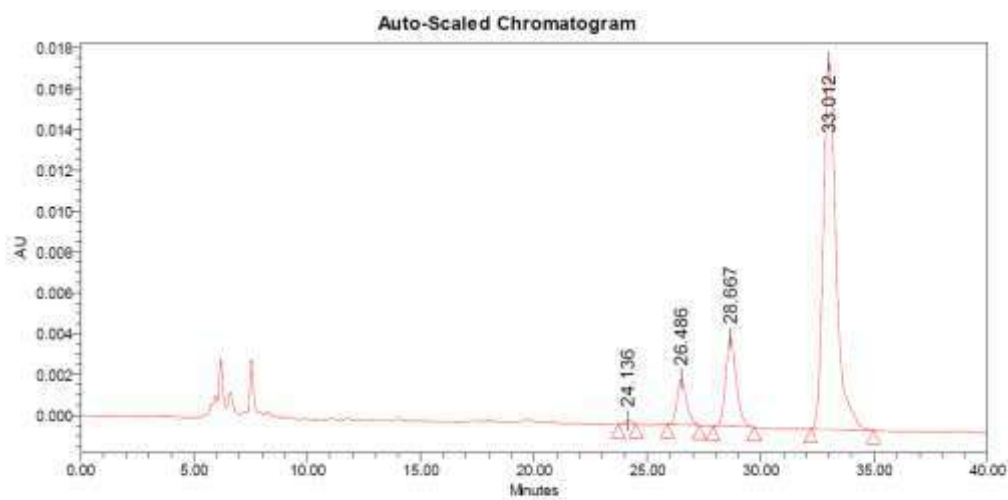
¹³C RMN= (125.76 MHz, CDCl₃) δ = 25.11, 28.6, 33.2, 42.8, 43.3, 70.01, 79.1, 115.2, 127.6, 128.1, 128.7, 129.3, 129.9, 136.9, 158.4, 212.2

IR (FT-ART neat) = 3030, 2957, 2933, 1696, 1549, 1385, 1130, 694.

MS-TOF: [M⁺+Na]⁺ = calcd para C₂₁H₂₃NO₄Na: 376.1519, encontrado: 376.1512.



(S)-2-((R)-1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil)ciclohexanona.



Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1 24.136	3880	181	0.42
2 26.486	65930	2237	7.19
3 28.667	139896	4343	15.26
4 33.012	706901	18031	77.12

p.f._{lit} = 153-154 °C⁶

p.f. = 133-136 °C

$[\alpha]_{lit} = -27.6$ (C=1.5, CHCl₃)^{6,11}

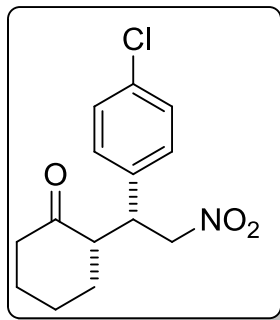
$[\alpha]_D^{25} = -14.7$ (C=0.9, CHCl₃)

¹H RMN = (500 MHz, CDCl₃): 1.21 (m, 1H), 1.41 (m, 1H) 1.52-1.75 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.65 (ddd, J₁ = 4.8, J₂=J₃= 10.95 Hz, 1H), 3.69 (ddd, J₁ = 4.6, J₂ = J₃ = 9.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.57 (dd, J₁ = 10, J₂ = 12.3 Hz, 1H), 4.89 (dd, J₁ = 4.6, J₂ = 12.3 Hz, 1H), 6.83 (J_{AB} = 8.7 Hz, 2H_{Ar}), 7.06 (J_{AB} = 8.6 Hz, 2H).

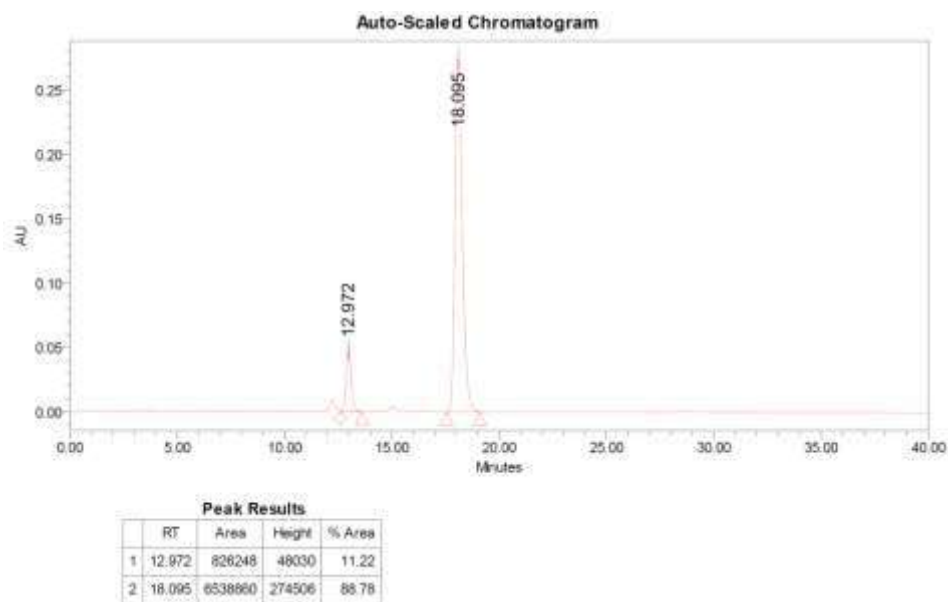
¹³C RMN (125.76 MHz, CDCl₃) δ = 25.09, 28.6, 33.2, 42.8, 43.3, 52.7, 55.3, 79.2, 114.4, 129.2, 129.6, 159.1, 212.2

IR (FT-ART neat) = 2954, 2931, 1697, 1613, 1552, 1515, 1391, 1255, 1026, 830.

MS-TOF: [M⁺+Na]⁺ = calcd para C₁₅H₁₉NO₄Na: 300.1203, encontrado: 300.1203.



(S)-2-((R)-1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexanona.



p.f.= 111-112 °C¹²

p.f.= 96-97 °C

$[\alpha]_{lit} = -20.8$ (C=0.9, CHCl₃)¹³

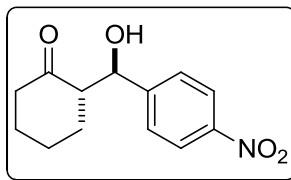
$[\alpha]_D^{25} = -20.9$ (C=1, CHCl₃)

¹H RMN= (500 MHz, CDCl₃): 1.20 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 2H) (ddd, 2.45 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.75 (ddd, J₁= 4.45, J₂= J₃= 9.9 Hz, 1H), 4.59 (dd, J₁= 10, J₂= 12.7 Hz, 1H), 4.94 (dd, J₁= 4.6, J₂=12.7 Hz, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.29 (d, J= 8.3, 2H)

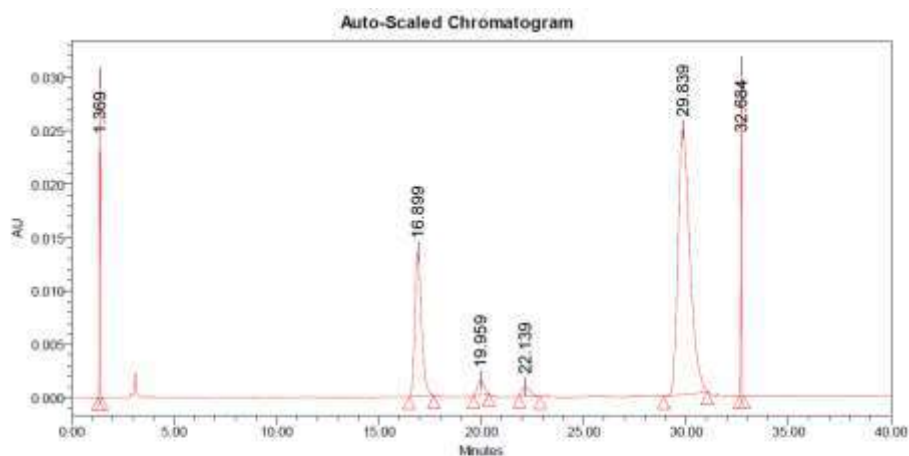
¹³C RMN= (126.76 MHz, CDCl₃) δ= 25.1, 28.5, 33.3, 42.8, 43.4, 52.5, 78.7, 129.2, 129.6, 133.7, 136.3, 211.6

IR (FT-ART neat) = 2935, 2874, 1695, 1553, 1386, 825.

MS-TOF: [M⁺+H]⁺= calcd para C₁₄H₁₇NO₃Cl: 282.089147, encontrado: 282.0890.



(S)-2-((R)-hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona.



Peak Results				
RT	Area	Height	% Area	
1	1.369	85745	28585	5.55
2	16.899	304809	13639	19.73
3	19.959	32168	1397	2.08
4	22.139	22482	849	1.46
5	29.839	1015057	24850	65.76
6	32.664	83558	26610	5.41

p.f. = 90-100 °C

^1H RMN= (500 MHz, CDCl_3) δ =1.75-1.15 (m, 4H), 1.85-1.80 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 1H), 2.66-2.29 (m, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J =8.8 Hz, 2H_{Ar}), 8.21 (d, J =8.8 Hz, 2H_{Ar}).¹⁴

^{13}C RMN= (126.76 MHz, CDCl_3) δ = 24.6, 27.6, 30.7, 426, 57.1, 73.9, 123.4, 127.8, 147.4, 148.4, 214.8

MS-TOF: $[\text{M}^+ + \text{Na}]^+$ = calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$: 272.0893 encontrado: 272.0890.

Referencias del anexo.

- Xu, D. -X.; Shi, S.; Wang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4848-4853.
- Wang, J.; Li, H.; -lou, B.; Zu, L.; Guo, H.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4321-4332.

-
3. Lu, A.; Gao, P.; Wu, Y.; Wang, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3141.
 4. Pansare, S. V.; Pandya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9624.
 5. Zeng, Z.; Luo, P.; Jiang, Y.; Liu, Y.; Tang, G.; Xu, P.; Zhao, Y.; Blackburn, G. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6973.
 6. Cao, C. -L.; Ye, M. -C.; Sun, X.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2901-2904.
 7. Ni, B.; Zhang, Q.; Headley, A. D.; *Tet. Asymm.* **2007**, *18*, 1443.
 8. Karthikeyan, T.; Sankararaman, S. *Tet. Asymm.* **2008**, *19*, 2741.
 9. Chua, P. J.; Tan, B.; Zeng, X.; Zhong, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3915.
 10. Luo, C.; Du, D. -H. *Synthesis*, **2011**, *12*, 1968.
 11. Chen, G.; Wang, Z.; Ding, K. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 163.
 12. Blarer, S. J.; Schweizer, W. B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta.* **1982**, *65*, 1637.
 13. Wang, J.; Li, H.; Lou, B.; Zu, L.; Guo, H.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4321.
 14. Hernández, J. G.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6953.

Tablas de estructura de rayos X de (*S*)-2-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2((terbutoxicarbonil)amino)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptane-3-carboxamido)-3-fenil propanoato de metilo, **6d**.

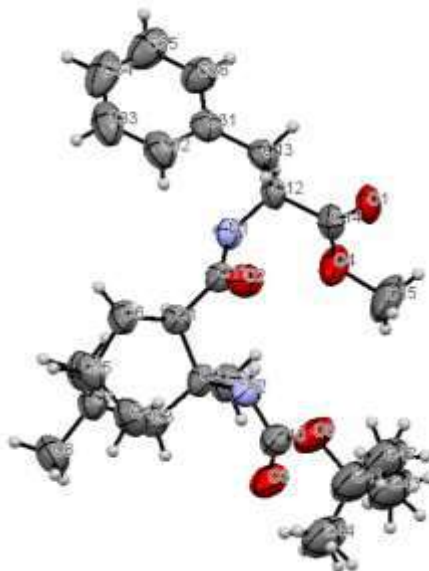


Tabla1. Datos del cristal y del refinamiento de estructura de **6d**.

Código de identificación	EJ158	
Fórmula empírica	C ₂₆ H ₃₈ N ₂ O ₅	
Peso molecular	458.58	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P21	
Parámetros de celda	a = 7.325 Å	α = 90°.
	b = 12.081 Å	β = 92.96°.
	c = 15.469 Å	γ = 90°.
Volumen	1367.1 Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1.104 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.072 mm ⁻¹	
F(000)	494	
Dimensiones del cristal	0.24 x 0.15 x 0.1 mm ³	
Theta range for data collection	4.28 to 27.16°.	

Intervalo de índices	-9<=h<=7, -15<=k<=14, -19<=l<=19
Reflexiones colectadas	13405
Reflexiones independientes	5459 [R(int) = 0.0826]
Corrección por absorción	Semi-empirical from equivalents
Método de Refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Datos/ restricciones / parámetros	5459 / 79 / 305
Goodness-of-fit on F ²	1.017
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0793, wR2 = 0.1783
R indices (all data)	R1 = 0.1617, wR2 = 0.2198

Table 2. Coordenadas atómicas (x 10⁴) para (S)-2-((1S,2S,3R,5S)-2-((terbutoxicarbonil)amino)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptane-3-carboxamido)-3-fenil propanoato de metilo, **6d**.

	x	y	z	U(eq)
C(11)	2347(6)	6316(4)	6075(3)	50(1)
C(15)	-2257(11)	4253(6)	6122(6)	123(3)
C(1)	2460(6)	7291(4)	6688(3)	49(1)
N(2)	1629(6)	5935(4)	7803(3)	63(1)
O(5)	1357(7)	4400(3)	8543(3)	100(2)
C(14)	-29(7)	4675(4)	5109(3)	59(1)
C(9)	2063(8)	9721(4)	7315(4)	74(2)
C(6)	4439(7)	7722(5)	6798(3)	68(1)
C(7)	3142(7)	8981(4)	7948(3)	60(1)
C(5)	4805(7)	8323(5)	7652(4)	68(1)
C(8)	3649(9)	9709(5)	8748(4)	89(2)
C(13)	2713(7)	5151(4)	4277(3)	59(1)
C(12)	1049(7)	5615(4)	4694(3)	54(1)
C(4)	4465(7)	7480(5)	8359(4)	75(2)
C(22)	-563(6)	7379(5)	7405(4)	71(1)
C(2)	1487(6)	7100(4)	7557(3)	52(1)
C(3)	2433(7)	7819(4)	8246(3)	57(1)
C(10)	962(8)	5494(4)	8527(3)	71(1)
C(31)	3850(6)	6043(4)	3874(3)	61(1)
C(32)	5284(7)	6534(5)	4343(4)	77(1)
C(33)	6300(8)	7370(5)	3976(5)	94(2)
C(34)	5882(9)	7695(5)	3156(5)	98(2)
C(35)	4490(9)	7216(5)	2671(5)	97(2)
C(36)	3473(7)	6404(5)	3036(3)	77(1)
C(41)	699(14)	3712(7)	9238(6)	129(2)
C(43)	-1378(13)	3718(7)	9179(5)	129(2)
N(1)	1430(5)	6502(3)	5314(2)	49(1)

O(4)	-1177(5)	5078(3)	5661(3)	81(1)
O(1)	78(5)	3735(3)	4895(2)	70(1)
O(2)	3022(5)	5412(3)	6236(2)	68(1)
O(3)	151(6)	5984(3)	9061(3)	91(1)
C(42)	1504(14)	2595(7)	9025(5)	129(2)
C(44)	1370(13)	4108(7)	10134(5)	129(2)

Table 3. Longitudes de enlace [Å] para (*S*)-2-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2-((terbutoxicarbonil)amino)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptane-3-carboxamido)-3-fenil propanoato de metilo, **6d**.

C(11)-O(2)	1.219(5)
C(11)-N(1)	1.343(6)
C(11)-C(1)	1.512(6)
C(15)-O(4)	1.478(7)
C(1)-C(6)	1.542(7)
C(1)-C(2)	1.572(6)
N(2)-C(10)	1.354(6)
N(2)-C(2)	1.460(6)
O(5)-C(10)	1.353(7)
O(5)-C(41)	1.460(8)
C(14)-O(1)	1.187(6)
C(14)-O(4)	1.322(6)
C(14)-C(12)	1.542(7)
C(9)-C(7)	1.517(7)
C(6)-C(5)	1.519(7)
C(7)-C(5)	1.543(7)
C(7)-C(8)	1.548(7)
C(7)-C(3)	1.574(7)
C(5)-C(4)	1.524(8)
C(13)-C(31)	1.515(7)
C(13)-C(12)	1.516(7)
C(12)-N(1)	1.456(6)
C(4)-C(3)	1.545(7)
C(22)-C(2)	1.545(7)
C(2)-C(3)	1.515(7)
C(10)-O(3)	1.198(6)
C(31)-C(32)	1.381(6)
C(31)-C(36)	1.382(6)
C(32)-C(33)	1.392(7)
C(33)-C(34)	1.348(8)
C(34)-C(35)	1.363(8)

C(35)-C(36)	1.371(7)
C(41)-C(42)	1.516(12)
C(41)-C(43)	1.519(12)
C(41)-C(44)	1.524(13)

Tablas de estructura de rayos X de (*S*)-3-Bencil-5-isopropil-2-tioimidazolidín-4-ona, **23i**

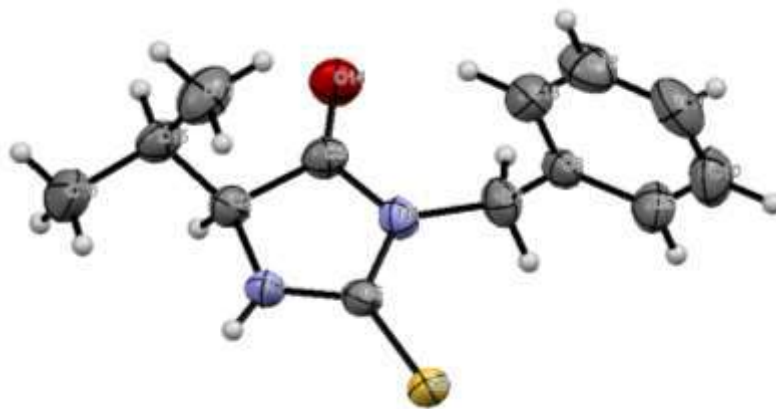


Tabla1. Datos del cristal y del refinamiento de estructura de **23i**.

Código de identificación	EJ176	
Fórmula empírica	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O S	
Peso Molecular	248.34	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo Espacial	P 21/c	
Parámetros de celda	a = 5.106 Å	a = 90°.
	b = 11.376 Å	b = 94.79°.
	c = 22.364 Å	g = 90°.
Volumen	1294.5 Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.274 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.236 mm ⁻¹	
F(000)	528	
Dimensiones del cristal	0.2 x 0.15 x 0.1 mm ³	
Theta range for data collection	3.28 to 27.70°.	
Intervalo de índices	-6<=h<=6, -14<=k<=14, -28<=l<=22	
Reflexiones colectadas	7542	
Reflexiones independientes	2881 [R(int) = 0.1340]	

Corrección por absorción	Semi-empirical from equivalents
Método de Refinamiento	Full-matrix least-squares on F^2
Datos/ restricciones / parámetros	2881 / 30 / 158
Goodness-of-fit on F^2	1.060
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0789, wR2 = 0.2027
R indices (all data)	R1 = 0.1016, wR2 = 0.2253

Table 2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) para (S)-3-Bencil-5-isopropil-2-tioimidazolidín-4-ona, **23i**.

	x	y	z	U(eq)
S(6)	9115(1)	9317(1)	9062(1)	43(1)
N(4)	5145(4)	10811(2)	8733(1)	35(1)
O(14)	1934(4)	12241(2)	8682(1)	56(1)
N(1)	6951(5)	11081(2)	9647(1)	40(1)
C(8)	6408(5)	10622(2)	7684(1)	36(1)
C(7)	4539(5)	10284(3)	8145(1)	40(1)
C(3)	3685(5)	11714(3)	8957(1)	38(1)
C(5)	7072(5)	10424(2)	9159(1)	33(1)
C(2)	4721(5)	11888(2)	9604(1)	38(1)
C(15)	5361(5)	13169(3)	9765(1)	43(1)
C(13)	7228(6)	11773(3)	7619(2)	49(1)
C(9)	7280(6)	9772(3)	7307(1)	49(1)
C(17)	7178(7)	13728(3)	9344(2)	62(1)
C(10)	8956(7)	10054(4)	6877(2)	62(1)
C(16)	6431(9)	13262(4)	10413(2)	76(1)
C(12)	8918(7)	12052(3)	7185(2)	60(1)
C(11)	9787(7)	11197(4)	6823(2)	62(1)

Table 3. Longitudes de enlace [\AA] para (*S*)-3-Bencil-5-isopropil-2-tioimidazolidín-4-ona, **23i**.

S(6)-C(5)	1.661(3)
N(4)-C(5)	1.383(3)
N(4)-C(3)	1.387(3)
N(4)-C(7)	1.455(3)
O(14)-C(3)	1.202(3)
N(1)-C(5)	1.329(3)
N(1)-C(2)	1.460(3)
C(8)-C(9)	1.381(4)
C(8)-C(13)	1.385(4)
C(8)-C(7)	1.512(4)
C(3)-C(2)	1.511(4)
C(2)-C(15)	1.530(4)
C(15)-C(16)	1.508(5)
C(15)-C(17)	1.516(5)
C(13)-C(12)	1.389(5)
C(9)-C(10)	1.377(5)
C(10)-C(11)	1.377(6)
C(12)-C(11)	1.363(6)

Table 4. Ángulos de enlace [°] para para (*S*)-3-Bencil-5-isopropil-2-tioxoimidazolidín-4-ona, **23i**.

C(5)-N(4)-C(3)	111.1(2)
C(5)-N(4)-C(7)	125.2(2)
C(3)-N(4)-C(7)	123.4(2)
C(5)-N(1)-C(2)	112.9(2)
C(9)-C(8)-C(13)	118.8(3)
C(9)-C(8)-C(7)	119.4(3)
C(13)-C(8)-C(7)	121.7(3)
N(4)-C(7)-C(8)	114.4(2)
O(14)-C(3)-N(4)	125.7(3)
O(14)-C(3)-C(2)	127.6(3)
N(4)-C(3)-C(2)	106.7(2)
N(1)-C(5)-N(4)	107.9(2)
N(1)-C(5)-S(6)	127.4(2)
N(4)-C(5)-S(6)	124.7(2)
N(1)-C(2)-C(3)	101.0(2)
N(1)-C(2)-C(15)	115.7(2)
C(3)-C(2)-C(15)	113.7(2)
C(16)-C(15)-C(17)	112.1(3)
C(16)-C(15)-C(2)	110.3(3)
C(17)-C(15)-C(2)	112.5(2)
C(8)-C(13)-C(12)	120.0(3)
C(10)-C(9)-C(8)	120.9(3)
C(11)-C(10)-C(9)	119.7(3)
C(11)-C(12)-C(13)	120.3(3)
C(12)-C(11)-C(10)	120.2(3)
