



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Síntesis y evaluación de organocatalizadores α,α - y α,β -dipeptídicos
conteniendo (S)-prolina en la reacción aldólica asimétrica. Estrategias
para la aplicación de química verde.

TESIS que presenta

Q.F.B. Elizabeth Machuca de la Paz

Para obtener el Grado de
Doctor en Ciencias

En la Especialidad de
Ciencias Químicas

Director de la Tesis: **Eusebio Juaristi Cosío**

Ciudad de México

JUNIO, 2016

El siguiente trabajo se llevó a cabo en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional bajo la dirección del Dr. Eusebio Juaristi Cosío y con la beca doctoral con número de registro: 245138 otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México.

Agradecimientos

Mi total agradecimiento al **Dr. Eusebio Juaristi** por creer en mí y hacerme partícipes de tan importantes proyectos.

A mis revisores; Dr. Joaquín Tamariz, Dr. René Miranda, Dra. Rosa Santillan, Dra. Teresa Mancilla y Dr. Armando Ariza por su tiempo prestado y sus valiosas observaciones.

A mis amigos Carolina, Trinidad, Pedro, Miguel y Aldo gracias, ustedes hicieron de esta experiencia un viaje inolvidable. A mis amigos mexicanos nacidos en otros países Gregorio, Moni, Laura, Raluca, JAGS, Lidia y Elies.

A los bibliotecarios Belem García, Alejandra Rodríguez, Alicia Hernández, Gonzalo Trejo por su amistad y compañía en silencio por muchas horas.

A Gabina Dionisio, Teresa Cortez, Victor González, Geiser Cuéllar, Noemi Munguia, Javier López por su excelente trabajo. A Gloria León Maturano apoyo secretarial por parte de la coordinación académica.

Sobre todo mi agradecimiento **a mi negrito**, mi esposo Alonso Reyes, mi pilar, mi luz, mi alegría, mi mejor amigo y confidente. Y a mi familia, mi gran pilar. Gracias por estar siempre a mi lado y creer en mí.

Publicaciones derivadas del presente trabajo de tesis

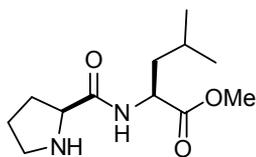
➤ Artículos:

- Elizabeth Machuca, Eusebio Juaristi “*Organocatalytic activity of α,α -dipeptide derivatives of (S)-proline in the asymmetric aldol reaction in absence of solvent. Evidence for non-covalent π - π interactions in the transition state*” *Tetrahedron Letters* **2015**, 56, 1144–1148.
- Elizabeth Machuca, Yenisey Rojas, Eusebio Juaristi “*Synthesis and evaluation of (S)-proline-containing α,β -dipeptides as organocatalysts in solvent free asymmetric aldol reactions under ball-milling conditions*” *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 46–53. Clasificado por la revista Wiley en “Most Accessed Articles in 2015 in Organic Chemistry”, [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)21935815/homepage/2157_mostaccessed.html?campaign=wlytk-42324.5715393519](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)21935815/homepage/2157_mostaccessed.html?campaign=wlytk-42324.5715393519)
- Elizabeth Machuca, Giovanna Granados, Bruno Hinojosa, Eusebio Juaristi “*Synthesis and evaluation of (S)-proline-containing dipeptidic organocatalysts bound to MBHA resin in asymmetric aldol reactions*” *Tetrahedron Letters* **2015**, 56, 6047–6051.

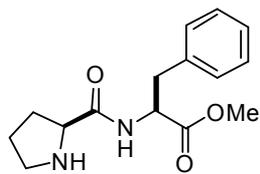
➤ Capítulo de libro:

- Elizabeth Machuca, Eusebio Juaristi “Asymmetric Organocatalytic Reactions Under Ball Milling”, en “*Ball Milling Towards Green Synthesis: Applications, Projects, Challenges*”; B. Ranu, A. Stolle Ed.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2014**, p 81–95.

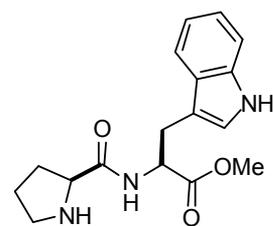
Organocatalizadores sintetizados en el presente trabajo de tesis



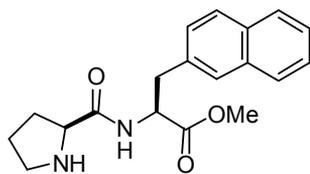
1a



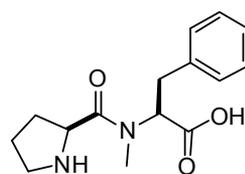
1b



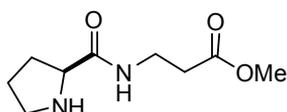
1c



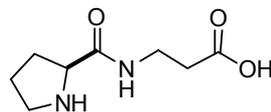
1d



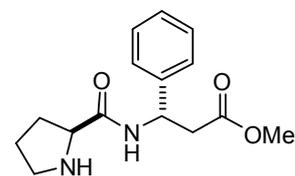
1e



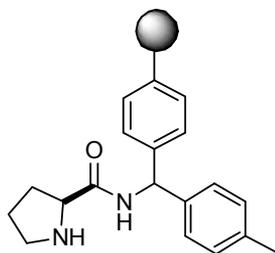
1f



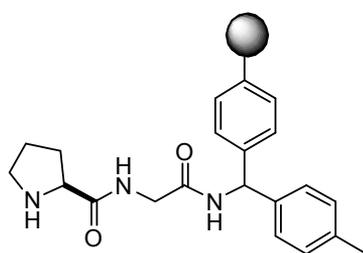
1g



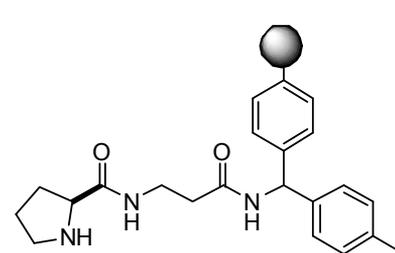
1h



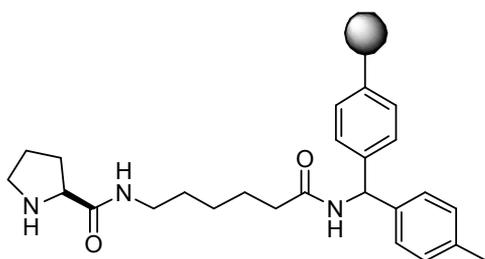
1i



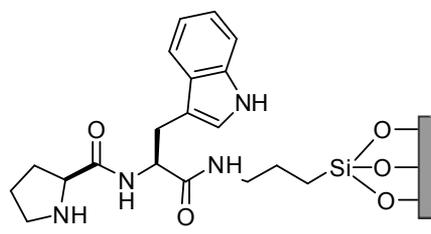
1j



1k



1l



1m

A mi Negrito hermoso !!

Índice

Resumen	19
Abstract	21
Abreviaturas y Acrónimos	23
1.0 Introducción	
1.1 Química verde	25
1.2 Molienda de bolas a alta velocidad	28
1.3 Química de flujo continuo	30
1.4 Organocatálisis asimétrica	32
1.5 Referencias	37
2.0 Objetivos	43
3.0 Capítulo I. Actividad organocatalítica de α,α-dipéptidos derivados de (S)-prolina en la reacción aldólica asimétrica en ausencia de disolvente. Evidencia de interacciones no covalentes π-π en el estado de transición.	
3.1 Antecedentes	47
3.2 Discusión de resultados	50
3.3 Conclusiones	60
4.0 Capítulo II. Síntesis y evaluación de α,β-dipéptidos conteniendo (S)-prolina como organocatalizadores en condiciones libres de disolvente en la reacción aldólica asimétrica mediante molienda de bolas a alta velocidad.	
4.1 Antecedentes	61
4.2 Discusión de resultados	64
4.3 Conclusiones	76

5.0 Capítulo III. <i>Síntesis y evaluación de organocatalizadores dipeptídicos conteniendo (S)-prolina unidos a la resina MBHA en la reacción aldólica asimétrica.</i>	
5.1 <i>Antecedentes</i>	77
5.2 <i>Discusión de resultados</i>	79
5.3 <i>Conclusiones</i>	85
6.0 Capítulo IV. <i>Síntesis y evaluación de organocatalizadores dipeptídicos conteniendo (S)-prolina soportados en sílica gel en la reacción aldólica asimétrica en flujo continuo.</i>	
6.1 <i>Antecedentes</i>	87
6.2 <i>Discusión de resultados</i>	89
6.3 <i>Conclusiones</i>	96
7.0 Conclusiones Generales	97
8.0 Materiales y Métodos	99
9.0 Parte experimental	
9.1 <i>Preparación general de los organocatalizadores (S,S)-dipeptídicos</i>	100
9.2 <i>Procedimiento general para la preparación de organocatalizadores con β-alanina</i>	102
9.3 <i>Procedimiento general para la preparación de organocatalizadores derivados de prolina unidos a resinas</i>	104
9.4 <i>Preparación general de los organocatalizadores (S,S)-dipeptídicos unidos a geles</i>	105
9.5 <i>Procedimiento general para la reacción aldólica intermolecular catalizada por dipéptidos bajo la</i>	

<i>activación de molienda con bolas</i>	105
9.6 <i>Procedimiento general para la reacción aldólica intermolecular catalizada por dipéptidos en solución</i>	106
9.7 <i>Procedimiento general para la reacción aldólica intermolecular catalizada por dipéptidos en un reactor de flujo continuo</i>	106
9.8 <i>Datos de desplazamiento químico de resonancia magnética nuclear de los productos aldólicos</i>	107
10.0 Referencias	113
11.0 Anexos	
11.1 <i>Espectros selectos de RMN de ^1H y ^{13}C de los organocatalizadores</i>	119
11.2 <i>Cromatogramas selectos de los productos aldólicos</i>	126
11.3 <i>Datos cromatográficos de los productos aldólicos</i>	133
12.0 Publicaciones derivadas del presente trabajo de tesis	135

Resumen

En los últimos años, el impacto ecológico que provocan algunos procesos químicos ha motivado a mejorar el diseño de organocatalizadores y las diversas técnicas utilizadas en laboratorios de investigación y procesos industriales para la disminución de daño ambiental. Los organocatalizadores peptídicos derivados de la (S)-prolina presentan las virtudes de requerir un menor número de pasos de reacción en su preparación; además provienen de materias primas biodisponibles y generan una menor cantidad de sustancias tóxicas al degradarse. Por otro lado, estos organocatalizadores pueden ser utilizados en la técnica de molienda con bolas a alta velocidad (HSBM) para así mejorar las condiciones de reacción, la reproducibilidad de la reacción y la eliminación de disolventes, entre otras. También es posible reutilizar varias veces los organocatalizadores peptídicos en un sistema de flujo continuo, lo que disminuye la cantidad de desechos generados y optimiza al máximo los reactivos y catalizadores utilizados.

En el capítulo I, se presenta el diseño y el estudio de organocatalizadores peptídicos derivados de (S)-prolina y aminoácidos con sustituyentes aromáticos, utilizando la técnica HSBM. La densidad electrónica en estos organocatalizadores da lugar a un estado de transición estabilizado por apilamientos aromáticos que llevan a la obtención de un solo enantiómero entre cuatro posibles productos, con un rendimiento cuantitativo, $rd(anti/syn)$ 99:1 y una relación enantiomérica para el aldol (2S,1'R)-**4d** de 99:1.

En el capítulo II, se presenta el diseño y el análisis de organocatalizadores peptídicos derivados de (S)-prolina con β -aminoácidos aquirales. Estos organocatalizadores presentan actividad catalítica comparable con la exhibida por catalizadores con β -aminoácidos quirales. La reactividad de los organocatalizadores permitió obtener al producto aldólico en rendimientos de 94%, $rd(anti/syn)$ 90:10 y una re 91:9 para el aducto (2S,1'R)-**4d** bajo la técnica HSBM.

En el capítulo III se describe el anclaje a resinas de diversos organocatalizadores peptídicos con un solo centro estereogénico. Este anclaje les confirió a los organocatalizadores insolubilidad en diferentes disolventes, haciéndolos ideales para su recuperación sin perder su actividad catalítica.

De acuerdo con los lineamientos en química verde, al utilizar sílica gel (capítulo IV), el organocatalizador queda soportado y expuesto de manera eficiente para ser aplicado como un organocatalizador quiral en columna, en un sistema de flujo continuo.

Abstract

In recent years, as a consequence of the ecological impact of some chemical processes, an improved design of several organocatalysts and various techniques used in research laboratories and industrial processes for the reduction of environmental damage has taken place. (*S*)-Proline derivatives used as organocatalysts require fewer reaction steps in the synthetic route, come from bioavailable raw materials and generate less toxic side products. Furthermore, these organocatalysts can be used in the High Speed Ball Milling (HSBM) technique allowing for the elimination of solvents. Additionally, peptide organocatalysts can be reused in a continuous flow system; this decreases the amount of generated waste and optimizes the use of the reagents and catalysts.

In Chapter I, it is described the design and study of peptidic (*S*)-proline organocatalysts containing amino acids with aromatic substituents, to be used under the HSBM technique. The electron density in these organocatalysts is relevant in the transition states that are stabilized by aromatic stacking leading to a single enantiomer out of four possible stereoisomeric products, in quantitative yield with $r_d(\text{anti/syn})$ 99:1 and r_e 99: 1; in favor of the aldol product (*2S,1'R*)-**4d**.

In Chapter II, it is described the design and analysis of (*S*)-proline derivatives containing achiral β -amino acids as peptidic organocatalysts. These organocatalysts present catalytic activity comparable to that obtained with chiral β -amino acids. In an illustrative example, aldol adduct (*2S,1'R*)-**4d** was obtained in 94% yield, $r_d(\text{anti/syn})$ 90:10, r_e 91:9, under the HSBM technique.

Chapter III reports the anchoring to resins of various peptide organocatalysts with one chiral center. This immobilization process rendered them insoluble in different solvents, facilitating their recovery without significant loss in its catalytic activity.

When anchored to silica gel (Chapter IV), the organocatalyst can be applied as a chiral organocatalyst in a column for a continuous flow process.

Abreviaturas y Acrónimos

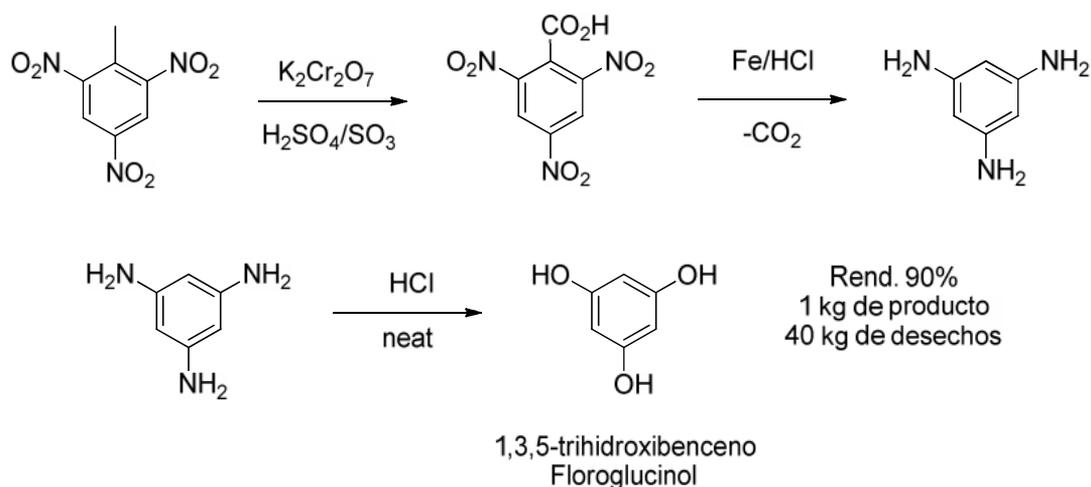
APTES	(3-Aminopropil)trietoxilsilano
AcOEt	Acetato de etilo
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonil-
Cbz	Carboxibencil-
DCM	Diclorometano
DIC	Diciclohexilcarbodiimida
DIEA	Diisopropiletilamina
DMAP	Dimetilamino piridina
DMF	Dimetilformamida
rd	relación diastereomérica
ee	exceso enantiomérico
Fmoc	<i>N</i> -(9-Fluorenilmetoxicarbonil)-
HBTU	Hexafluorofosfato de (2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt	Hidroxibenzotriazol
hPhg	Homofenilglicina
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
HSBM	Molienda con bolas de alta velocidad
<i>i</i> -BBCI	Cloroformiato de isobutilo
IR	Infrarrojo
MBHA	Metil benzhidrilamina
MS-HR-ESI-TOF	mass spectrometry High Resolution electrospray ionization High Resolution
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina

SEM	Microscopía de barrido electrónico
TEOS	Tetraetilortosilicato
TFA	Ácido trifluoroacético
T3P	Anhídrido propilfosfónico
TEM	Microscopía de transmisión electrónica

INTRODUCCIÓN

1.1 Química verde.

Históricamente, como sociedad nos hemos preocupado constantemente por la búsqueda de alternativas que mejoren la calidad de vida de los seres humanos. El ingenio y la gran dedicación de los químicos han contribuido ampliamente para el desarrollo de una vida más cómoda. Sin embargo, el crecimiento explosivo de la industria química ha generado un costo ambiental significativo. El notable impacto ecológico que se ha generado en los últimos siglos ha llevado a la búsqueda de diversas estrategias para disminuir y/o contrarrestar los daños provocados al medio ambiente, como es el caso de la síntesis del Floroglucinol (Esquema 1).¹



Esquema 1. Síntesis de Floroglucinol, un potente antiespasmódico infantil y su impacto ecológico en el año 2000.¹

Diversas medidas han sido implementadas desde la observación de estos daños ambientales. La publicación del reporte “Nuestro futuro común” por parte de la comisión mundial para el desarrollo y medio ambiente de las Naciones Unidas dio lugar a iniciativas en pro de la sostenibilidad y protección del medio ambiente.² En el área de la química, la promulgación de los doce principios de la química verde y la valoración del factor E^3 modificaron drásticamente las formas de llevar a cabo el diseño de las reacciones químicas en la industria y en el laboratorio,⁴ siendo el

objetivo principal “*el diseño de productos y procesos químicos minimizando el uso y generación de sustancias peligrosas*”. Los doce principios que rigen a la química verde se resumen en: (1) Prevención de la formación de desechos, (2) economía atómica, (3) usar y generar sustancias seguras, (4) productos seguros, (5) disminuir el uso de disolventes y auxiliares químicos, (6) eficiencia energética, (7) usar materiales de fuentes renovables, (8) evitar la formación de derivados químicos, (9) usar catalizadores, (10) emplear materias primas y obtener productos que sean biodegradables, (11) monitoreo en tiempo real de los procesos químicos, y (12) prevención de accidentes.

El objetivo de los doce principios de la química verde es evaluar qué tan amigable con el medio ambiente puede llegar a ser un proceso químico. Así, el reto que concierne a una gran cantidad de grupos de investigación a nivel mundial consiste en aplicar en una reacción o proceso químico el mayor número de los principios antes mencionados, logrando que la reacción química sea más amigable desde el punto de vista ecológico. El disminuir la presencia de disolventes en la reacción mejora considerablemente el diseño de la ruta sintética, ya que los disolventes incrementan de forma considerable el Factor E (es decir, la relación entre el peso de los desechos y el peso del producto deseado) por la generación de desechos en el tratamiento de la reacción y del producto. Todos los disolventes utilizados, incluida el agua, en la síntesis orgánica presentan pros y contras como disolventes.⁵

Una opción es utilizar aquel disolvente que presente el menor riesgo de ser un agente dañino o tóxico, tanto en el proceso de obtención del disolvente como en su recuperación después de ser utilizado (Figura 1).⁶ Sin lugar a duda, la mejor estrategia consiste en no usar disolventes en el medio de reacción. Las reacciones en ausencia de disolvente no son imposibles, muestra de ello es que desde hace tiempo se han llevado a cabo reacciones químicas en estado sólido en ausencia de disolventes.^{3c}

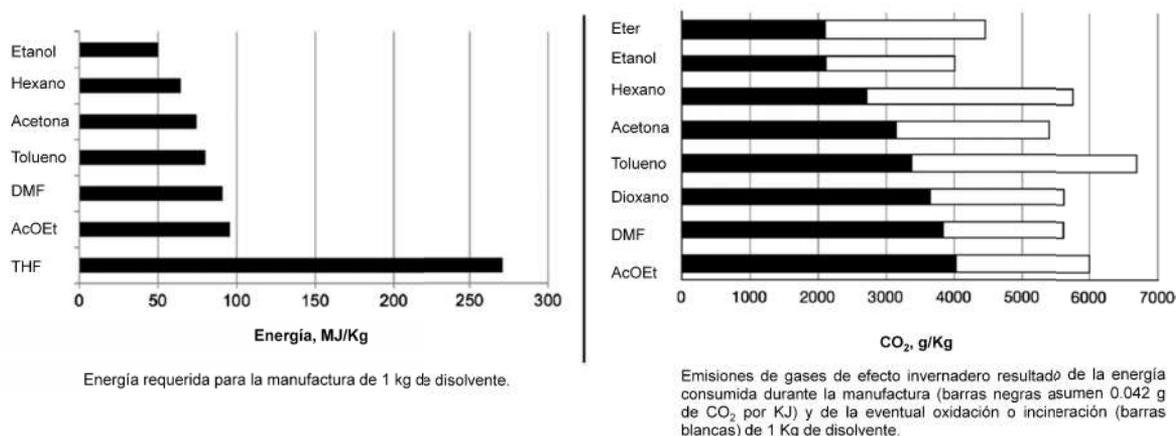


Figura 1. Análisis del costo energético del uso de algunos disolventes.⁶

Una de las estrategias para llevar a cabo reacciones en condiciones libres de disolvente con buena eficiencia son las reacciones en equipo de molienda con bolas a alta velocidad. Tal como lo muestra James Mark en su análisis de las ventajas de utilizar estrategias alternativas de síntesis a la síntesis convencional, se puede observar por ejemplo que las reacciones en molienda con bolas a alta velocidad evitan los pasos de extracción, destilación de disolventes, columnas cromatográficas y el uso de rotavapor (Figura 2).^{7,8}

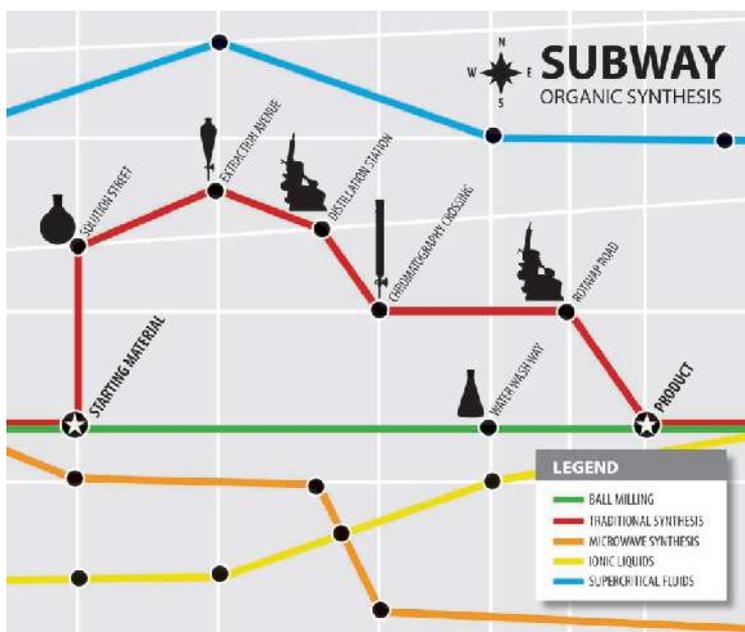


Figura 2. Modelo de James Mark de las ventajas de utilizar estrategias alternativas a la síntesis tradicional.^{7,8}

1.2 Molienda con Bolas a Alta Velocidad (HSBM).

La activación por medio de la molienda con bolas a alta velocidad (HSBM, por sus siglas en inglés), es una excelente estrategia mecanoquímica para llevar a cabo reacciones bajo los principios de química verde. De acuerdo a la IUPAC, una reacción mecanoquímica es una reacción química que es inducida por la absorción directa de energía mecánica que puede provenir de molienda, maceración o fricción.⁹

Herramientas similares a los morteros, utilizados hoy en día en reacciones mecanoquímicas, se han utilizado en México y en el mundo desde varios siglos antes de Cristo. Las primeras aplicaciones del molcajete (del náhuatl: mollicaxtli y temolcaxitl) y metate (del náhuatl metlatl) consistieron en la elaboración de alimentos y/o la aplicación de la herbolaria en diferentes culturas de nuestro país (Figura 3).¹⁰

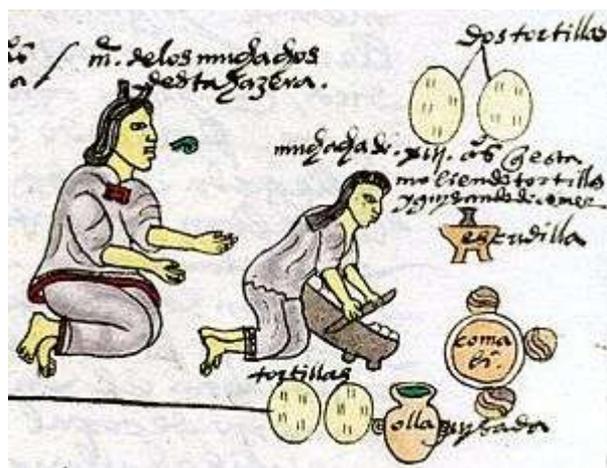


Figura 3. Niña azteca aprendiendo a usar un metate para la elaboración de tortillas, Códice Mendoza.¹⁰

La primera reacción mecanoquímica fue reportada por Teofrasto de Ephesus en el año de 315 a.C. En su escrito titulado “sobre piedras (On Stones)” describe la reacción de reducción de la cinabrita a mercurio por maceración con vinagre en un mortero de cobre.¹¹

Hoy en día en los laboratorios se utilizan morteros manuales y mecánicos de porcelana, ágata o vidrio.¹² Este tipo de estrategias ha sido ampliamente utilizada en diferentes áreas como son: química orgánica,¹³ modificación estructural de fulerenos,¹⁴ co-cristalización,¹⁵ degradación de biomasa,¹⁶ síntesis de péptidos,¹⁷ química supramolecular,¹⁸ entre otros,¹⁹ y en la mayoría de estos procesos, las reacciones se llevaron a cabo en condiciones libres de disolvente (Figura 4).

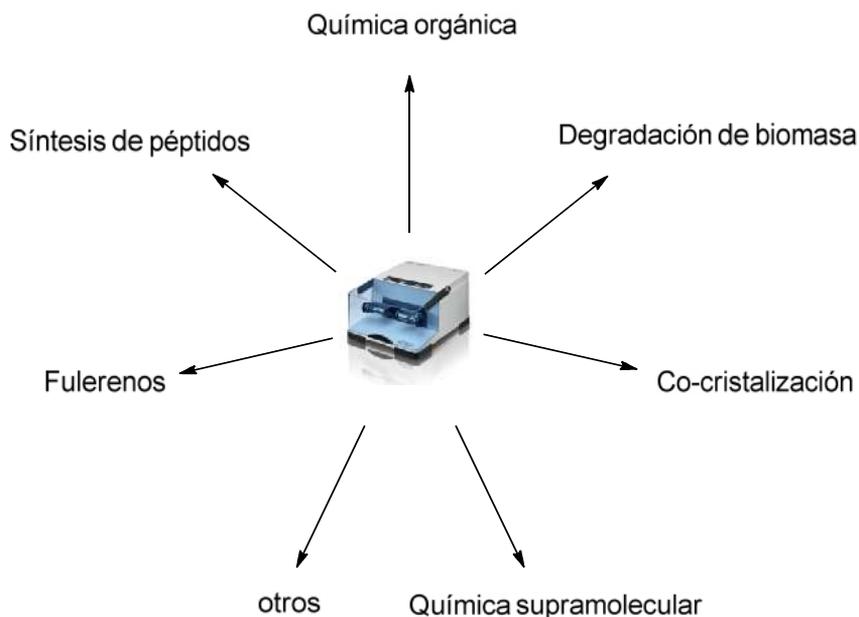


Figura 4. Áreas de aplicación de mecanoquímica usando la molienda de bolas a alta velocidad.

Los parámetros que se recomienda tomar en cuenta al realizar reacciones orgánicas libres de disolvente bajo la técnica HSBM, son: (1) conocer la temperatura de la reacción, si los reactivos o el producto requieren altas temperaturas, condiciones libres de disolvente, inertes, en disolventes, metales, etc. (2) elegir el material con el cual se llevará a cabo la reacción, ya que la densidad del material con el cual están hechos los contenedores y los balines está íntimamente relacionada con la energía que se generará en el reactor. (3) Controlar las condiciones de reacción como baja temperatura, para lo cual se pueden utilizar ciclos de enfriamiento, sin agitación o molienda, para evitar que se eleve drásticamente la temperatura interna del medio de reacción. (4) Se puede

hacer uso de algún aditivo líquido que ayude a lubricar el proceso de reacción. (5) Y en la optimización de la reacción se recomienda determinar la frecuencia de operación y (6) el número de balines.²⁰

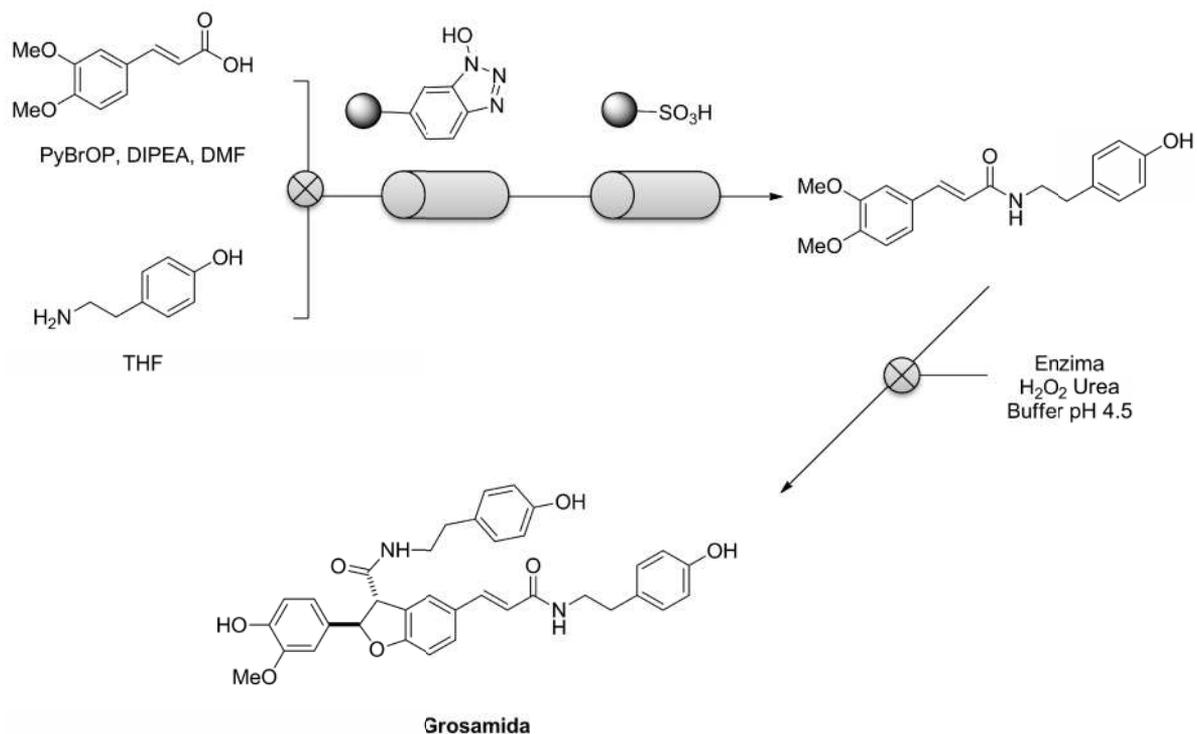
Las reacciones organocatalizadas en la técnica de molienda con bolas a alta velocidad presentan cierta dificultad para controlar eficientemente la estereoselectividad de la síntesis asimétrica. En la literatura, se registra una cantidad pequeña de trabajos de reacciones asimétricas organocatalizadas bajo la técnica de HSBM, lo cual indica la amplitud del área que queda por investigar.²¹

1.3 Flujo continuo.

El entorno generado a partir de la química verde evidenció la necesidad de mejorar las estrategias para llevar a cabo reacciones y procesos químicos. Una excelente metodología desarrollada en los últimos años consiste en utilizar la técnica de flujo continuo. Al considerar que la síntesis de productos se lleve a cabo de forma seriada y continua, como en los procesos de producción industrial, no sería necesario detener el proceso o la ruta sintética en cada paso de reacción, disminuyendo de forma significativa: (1) los disolventes utilizados como medio de reacción, (2) los desechos generados al llevar a cabo la purificación de cada intermediario, (3) los costos energéticos al incrementar la eficiencia de la formación del producto y (4) el costo económico y ecológico del proceso.

Estos aspectos se ven perfectamente realizados en el ingenioso trabajo realizado por S. V. Ley y su grupo de colaboradores en el año de 2006 (Esquema 2).²²

En las especificaciones de las reacciones orgánicas estereoselectivas, el fijar un catalizador en soportes insolubles, permite recuperar y reutilizar fácilmente estos catalizadores en procesos de flujo continuo. Además esta metodología es de fácil manejo y disminuye los riesgos para quien la realiza.²³



Esquema 2. Primera síntesis de un producto natural por flujo continuo.^{22a}

En los últimos años, el diseño de los equipos de flujo continuo ha mejorado sustancialmente. En un inicio la inyección de los reactivos y los disolventes era manual, en columnas de sílica gel eluidas a gravedad; hoy en día se cuenta con sistemas de bombeo que controlan la cantidad de reactivos y de disolventes utilizados.²⁴ Las partes de un reactor de flujo continuo consisten en: (1) el área de reactivos, (2) bombas, (3) columna con catalizadores y (4) colector del producto (Figura 5).

Los reactores de flujo continuo pueden ser clasificados como: micro y mini reactores. Los micro reactores cuentan con un diámetro de capilar de 0.05 a 0.5 mm y los mini reactores de 0.5 a 2 mm.²⁵ En los reactores de flujo continuo entre menor es el diámetro (y capacidad de volumen) de los capilares del reactor, menor es el costo de la reacción gracias a la pequeña cantidad de los reactivos utilizados, principalmente en el proceso de optimización. Por otro lado, los capilares de menor tamaño disminuyen el riesgo de accidentes, por la mínima cantidad de reactivos que van reaccionando poco a poco.

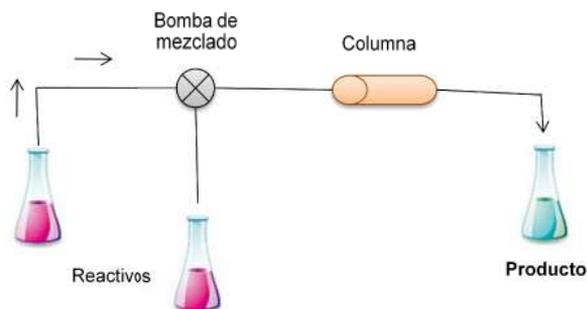
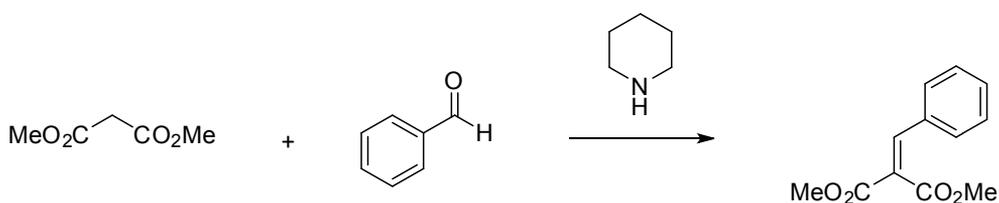


Figura 5. Esquema general de las partes de un equipo de flujo continuo.

En los reactores de flujo continuo se puede observar que: (1) la eficiencia en el mezclado de los reactivos es tan alta que se facilita el control de la temperatura, (2) las reacciones químicas en reactores de flujo continuo permiten su escalamiento, al incrementar el número de micro reactores o al incrementar las concentraciones de los reactivos,²⁶ (3) la eficiencia energética es alta, un aspecto fundamental para denominar a un proceso como amigable con el medio ambiente.²⁷

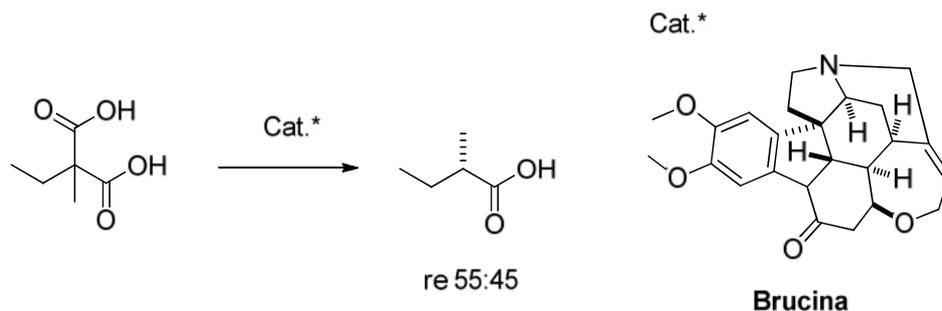
1.4 Organocatálisis.

La organocatálisis consiste en reacciones que son catalizadas por cantidades sub-estequiométricas de moléculas orgánicas pequeñas que no presentan metales en su estructura.²⁸ El primer reporte de una reacción orgánica catalizada por una molécula totalmente orgánica fue la reacción de Emil Knoevenagel en el año de 1896.²⁹ En ese año, Knoevenagel llevó a cabo la condensación de β -ceto ésteres o malonatos con aldehídos/cetonas por medio de aminas primarias y secundarias (Esquema 3).



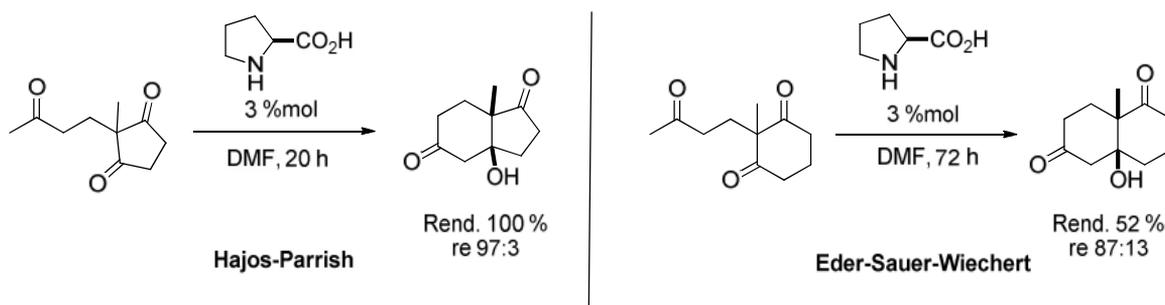
Esquema 3. Primera reacción organocatalizada.²⁹

En el área de síntesis orgánica asimétrica, la primera obtención de productos quirales mediante el uso de organocatalizadores fue reportada en el año de 1904, cuando Marckwald llevó a cabo la descarboxilación térmica del ácido 2-etil-2-metilmalónico en presencia de brucina, obteniendo el producto quiral ácido 2-metilbutírico en una relación enantiomérica de 55:45 (Esquema 4).³⁰



Esquema 4. Primera reacción asimétrica organocatalizada por Brucina.³⁰

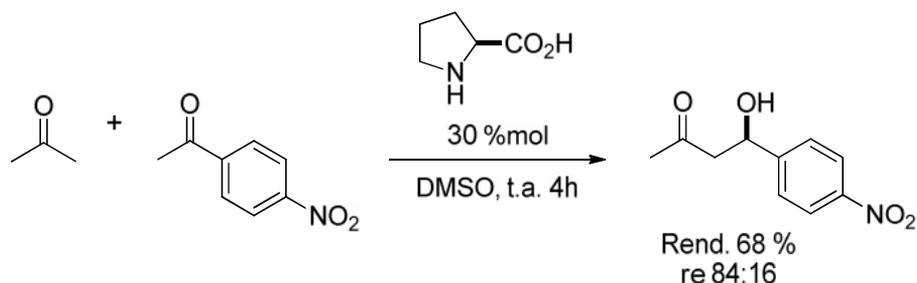
Al igual que en el reporte de Marckwall, diversas reacciones organocatalizadas fueron descritas sin utilizar el término *organocatálisis*. Una de las áreas de la síntesis asimétrica más estudiada por la organocatálisis consiste en las reacciones de formación de enlace C-C, como son las reacciones aldol, Michael, Mannich, etc.³¹ La primera reacción asimétrica organocatalizada por (S)-prolina fue descrita en el año de 1971, cuando los grupos de Hajos y Wiechert de forma independiente reportaron la reacción aldólica asimétrica intramolecular catalizada con este aminoácido (Esquema 5).³²



Esquema 5. Primera reacción asimétrica organocatalizada por (S)-prolina.³²

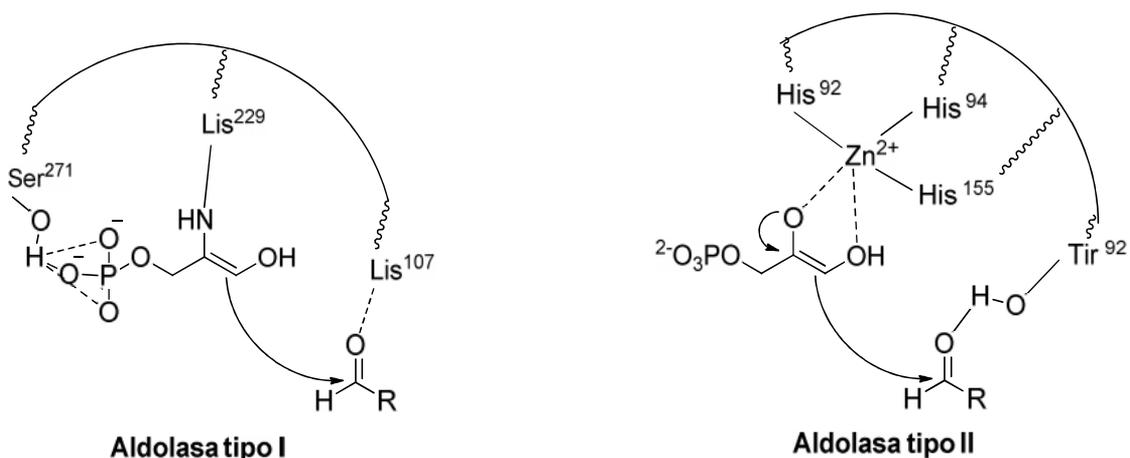
Pero, no fue hasta el año 2000 cuando el grupo de Barbas y MacMillan describen reacciones aldólicas asimétricas intermoleculares (Esquema 6).^{28,33} A partir del

año 2000, la conceptualización de esta área de la química orgánica como *organocatálisis* se establece rápidamente, pasando a ser parte de las tres estrategias primordiales en la catálisis asimétrica, junto con la biocatálisis y la catálisis metálica. Una gran diversidad de organocatalizadores para reacciones químicas asimétricas han sido diseñados con base en el tipo de activación covalente y no covalente.³⁴



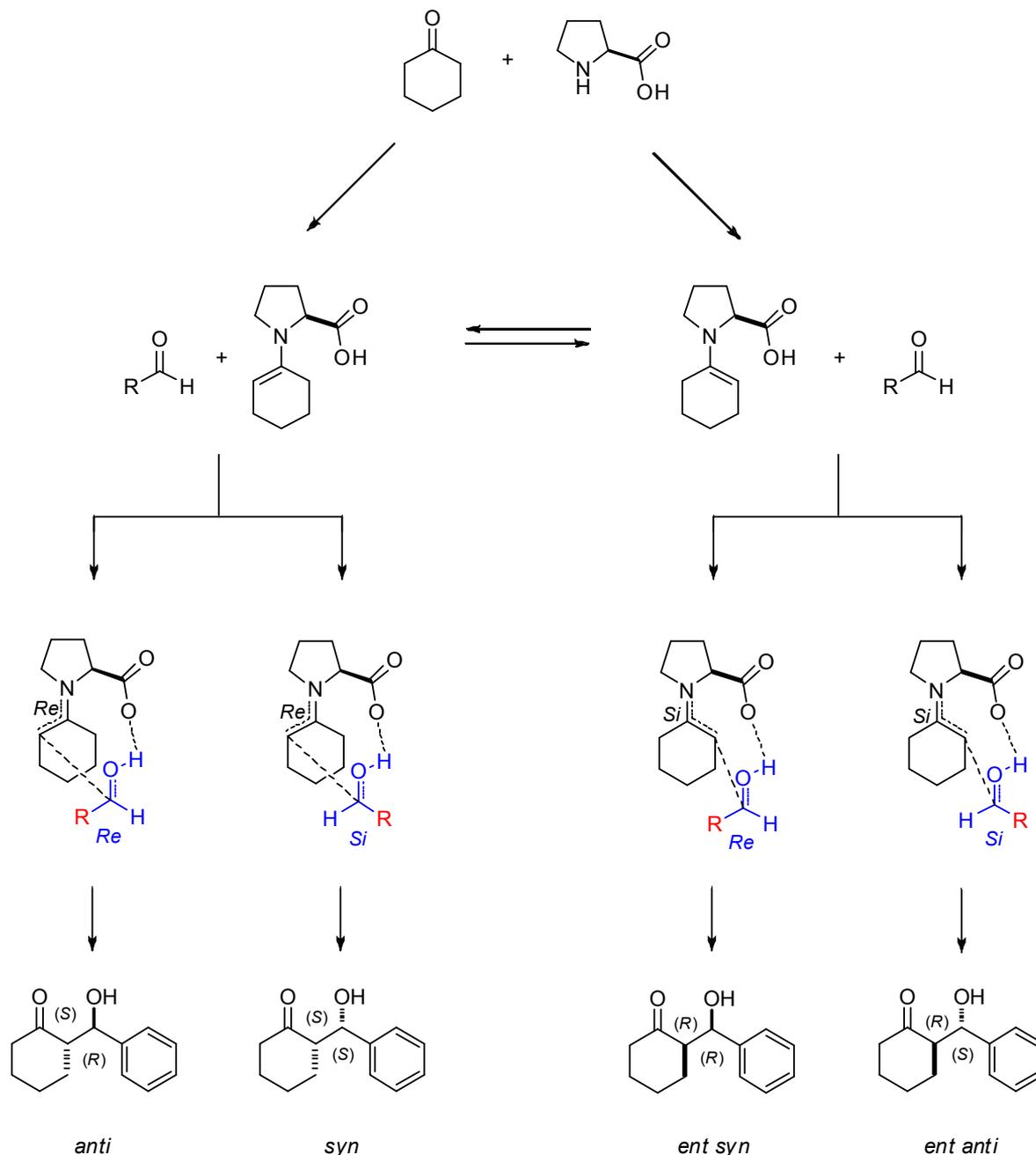
Esquema 6. Reacción asimétrica organocatalizada por (S)-prolina desarrollada por List, Lerner y Barbas.³³

Los organocatalizadores más estudiados son los derivados de aminoácidos, esto debido a su relación con las enzimas aldolasas, de la que surgió la inspiración de catalizadores pequeños para la obtención de productos aldólicos asimétricos (Esquema 7).³⁵ La notable diversidad de organocatalizadores que han sido diseñados como modificaciones del aminoácido (S)-prolina es tan grande que se conocen como organocatalizadores derivados de la (S)-prolina.



Esquema 7. Mecanismo de acción de la aldolasa tipo I y la aldolasa tipo II.³⁵

Al emular el efecto biocatalítico de las enzimas aldolasas que llevan a cabo la reacción aldólica asimétrica en los organismos vivos, el aminoácido prolina ha sido denominado como una “micro aldolasa”.³⁶



Esquema 8. Estados de transición en la reacción aldólica entre ciclohexanona y aldehído organocatalizada por (S)-prolina.³⁷

A partir del año 2000, se han llevado a cabo una gran cantidad de estudios para entender el mecanismo de acción de la prolina. Hoy en día con el apoyo de diferentes herramientas, incluida la química computacional se puede visualizar un mecanismo razonable de la reacción aldólica catalizada por dicho aminoácido. Así, la prolina actúa como un catalizador bifuncional: por un lado el anillo de pirrol genera una enamina quiral por una reacción de condensación. Simultáneamente el grupo carboxilo de la (S)-prolina logra fijar el aldehído al aceptor para favorecer el ataque por la cara proquiral menos impedida generando selectivamente el producto aldólico (Esquema 8).³⁷

Referencias

1. Artículos de revisión acerca del impacto ecológico: (a) Sheldon, R. A. *C. R., Acad. Sci. Paris, Chimie/Chemistry* **2000**, 3, 541–551; (b) Sheldon, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1437–1451.
2. World Commission on Environmental and Development, *Our Common Future*, Oxford University Press, Oxford, UK, **1987**.
3. (a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**; (b) Anastas, P. T.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301–312; (c) Sheldon, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1437–1451.
4. (a) Watson, W. J. W. *Green Chem.* **2012**, 14, 251–259; (b) Dunn, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1452–1461; (c) Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Ponder, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1485–1498.
5. Blackmond, D. G.; Armstrong, A.; Coombe V.; Wells, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 3798–3800.
6. (a) Jessop, P. G. *Green Chem.* **2011**, 13, 1391–1398; (b) Prat, D.; Harley, J.; Wells, A. *Green Chem.* **2014**, 16, 4546–4551.
7. (a) Shearouse, W. C.; Korte, C. M.; Mack, J. *Green Chem.* **2011**, 13, 598–601; (b) Stolle, A.; Ondruschka, B. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 1343–1349.
8. Estrategias alternativas para la aplicación de química verde: (a) Bruckmann, A.; Krebs, A.; Bolm, C. *Green Chem.* **2008**, 10, 1131–1141; (b) Hernández, J. G.; Juaristi, E. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5396–5409.
9. IUPAC Compendium of Chemical Technology (the “Gold Book”), ed. McNaught, A. D.; Wilkinson, A. Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**.
10. Imagen tomada del Códice Mendoza, 21/octubre/2015.
<https://polemologia.files.wordpress.com/2014/07/codicemendoza.pdf>.
11. Breve historia de la mecanoquímica, ver: Takacs, L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7649–7659.

12. (a) Waddell, D. C.; Clark, T. D.; Mack, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4510–4513; (b) Wang, G.-W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7668–7700.
13. (a) Mack J.; Shumba, M. *Green Chem.* **2007**, *9*, 328–330; (b) Mack, J.; Fulmer, D.; Stofel S.; Santos, N. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1041–1043; (c) Szuppa, T.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Hopfe, W. *ChemSusChem* **2010**, *3*, 1181–1191; (d) O'Brien, M.; Denton R.; Ley, S. V. *Synthesis* **2011**, 1157–1192; (e) Mukherjee, N.; Chatterjee, T.; Ranu, B. C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11110–11114.
14. Wang, G. W.; Komatsu, K.; Murata, Y.; Shiro, M. *Nature* **1997**, *387*, 583–586.
15. (a) Shan, N.; Toda, F.; Jones, W. *Chem. Commun.* **2002**, 2372–2373; (b) Eddleston, M. D.; Arhangelskis, M.; Friščić, T.; Jones, W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11340–11342; (c) Espinosa-Lara, J. C.; Guzman-Villanueva, D.; Arenas-García, J. I.; Herrera-Ruiz, D.; Rivera-Islas, J.; Roman-Bravo, P.; Morales-Rojas, H.; Hoepfl, H. *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 169–185; (d) Halasz, I.; Puskaric, A.; Kimber, S. A. J.; Beldon, P. J.; Belenguer, A. M.; Adams, F.; Honkimäki, V.; Dinnebier, R. E.; Patel, B.; Jones, W.; Štrukil, V.; Friščić, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11538–11541; (e) Shimono, K.; Kadota, K.; Tozuka, Y.; Shimosaka, A.; Shirakawa, Y.; Hidaka, J. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2015**, *76*, 217–224.
16. (a) Zhang, H.; Carlson, T. R.; Xiaoa R.; Huber, G. W. *Green Chem.* **2012**, *14*, 98–110; (b) Kleine, T.; Buendia, J.; Bolm, C. *Green Chem.* **2013**, *15*, 160–166; (c) Liao, Y.; Liu, Q.; Wang, T.; Long, J.; Ma L.; Zhanga, Q. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3305–3312.
17. (a) de Clerck, V.; Nun, P.; Martinez J.; Lamaty, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9318–9321; (b) Hernández, J. G.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7107–7111; (c) Métro, T.-X.; Bonnamour, J.; Reidon, T.; Sarpoulet, J.; Martinez J.; Lamaty, F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11781–11783; (d) Štrukil, V.; Bartolec, B.; Portada, T.; Đilović, I.; Halasz, I.; Margetić, D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 12100–12102; (e) Bonnamour, J.; Métro, T.-X.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1116–1120.

18. Hsu, C.-C.; Chen, N.-C.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7475–7478.
19. Hernández, J. G.; Avila-Ortiz, C. G.; Juaristi E. Useful chemical activation alternatives in solvent-free organic reactions, en *Comprehensive Organic Synthesis*; Molander, G.A.; Knochel, P., Ed.; Oxford: Elsevier, **2014**; 287–314.
20. (a) Stolle, A.; Szuppa, T.; Leonhardt, S. E. S.; Ondruschka, B. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2317–2329; (b) Bowmaker, G. A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 334–348; (c) Štefanić, G.; Krehula, S.; Štefanić, I. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9245–9247; (d) Michalchuk, A. A. L.; Tumanov, I. A.; Boldyreva, E. V. *Cryst Eng Comm* **2013**, *15*, 6403–6412; (e) Gracin, D.; Štrukil, V.; Friščić, Halasz, I.; Užarević, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6193–6197.
21. Machuca, E.; Juaristi, E. Asymmetric Organocatalytic Reactions Under Ball Milling, en *Ball Milling Towards Green Synthesis: Applications, Projects, Challenges*; Ranu, B.; Stolle, A., Ed.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, **2015**; 81–95.
22. (a) Primer reporte de la síntesis total de un producto natural por flujo continuo, ver: Baxendale, I. R.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Tranmer, G. K. *Synlett* **2006**, 427–430; (b) Artículo de revisión de diversas síntesis totales en flujo continuo, ver: Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849–8869.
23. Organocatalizadores peptídicos soportados, ver: Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666–1688.
24. Aplicación de la organocatálisis en flujo continuo, ver: Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *6*, 1173–1188.
25. Puglisi, A.; Benaglia, M.; Chirolì, V. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1790–1813.
26. Bedore, M. W.; Zaborenko, N.; Jensen, K. F.; Jamison, T. F. *Org. Process. Res. Dev.* **2010**, *14*, 432–440.
27. (a) Vaccaro, L.; Lanari, D.; Marrocchi, A.; Strappaveccia, G. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3680–3704; (b) Yoshida, J.-I.; Takahashi, Y.; Nagaki, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9896–9904.

28. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
29. (a) Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 172–174; (b) Lee, A.; Michrowska, A.; Sulzer-Mosse, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1707–1710.
30. Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349–354.
31. *Stereoselective Organocatalysis. Bond Formation Methodologies and Activation Modes*; RiosTorres, R., Ed.; Wiley: New Jersey, **2013**.
32. (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621; (b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497.
33. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
34. (a) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724; (b) MacMillan D. W. C. *Nature* **2008**, *445*, 304–308. Para ejemplos adicionales de organocatalizadores, ver (c) Jarvo, E. R. Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495; (d) Trost, B M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600–1632.
35. Aminoácidos diferentes a la prolina: ver (a) Córdova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Liao W.-W., *Chem. Commun.* **2005**, 3586–3588; (b) Dziejczak, P.; Córdova, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1033–1037; (c) Yong, F.-F.; Teo, Y.-C. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1293–1300; Para β -aminoácidos empleados como catalizadores en reacciones asimétricas Mannich, ver: (d) Theodorou, A.; Papadopoulos, G. N.; Kokotos, C. G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5438–5443; (e) Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2406–2409; (f) Psarra, A.; Kokotos, C. G.; Moutevelis-Minakakis, P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 608–615; (g) Yolacan, C.; Mavis, M. E.; Aydogan, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3707–3713.
36. (a) Machajewski, T. D.; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1374; (b) Bernardi, L.; Fochi, M.; Franchini M.C.; Ricci, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2911–2922; (c) Paradowska, J.; Pasternak, M.; Gut, B.;

Gryzlo, B.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 173–187; (d) Armacost, K.; Acevedo, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 147–156.

37.(a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479; (b) Calderón, F.; Doyagüez, E. G.; Cheong, P. H.-Y.; Fernández-Mayoralas, A.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7916–7920.

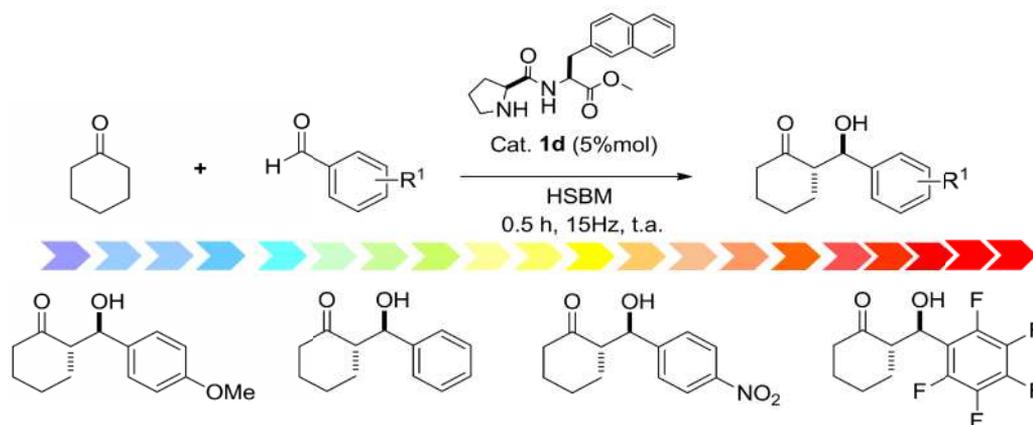
OBJETIVOS

General

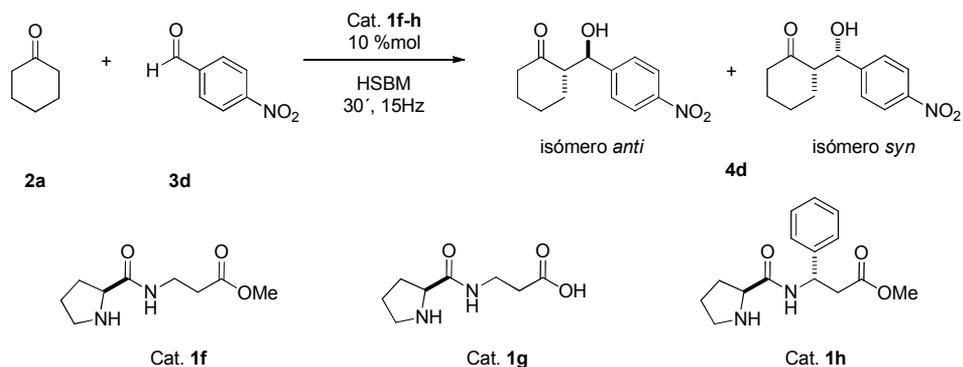
Diseñar, sintetizar y evaluar organocatalizadores dipeptídicos derivados de la (S)-prolina con actividad catalítica para la reacción aldólica asimétrica, que puedan emplearse en las técnicas de molienda con bolas a alta velocidad y flujo continuo aplicando las estrategias de química verde.

Particulares

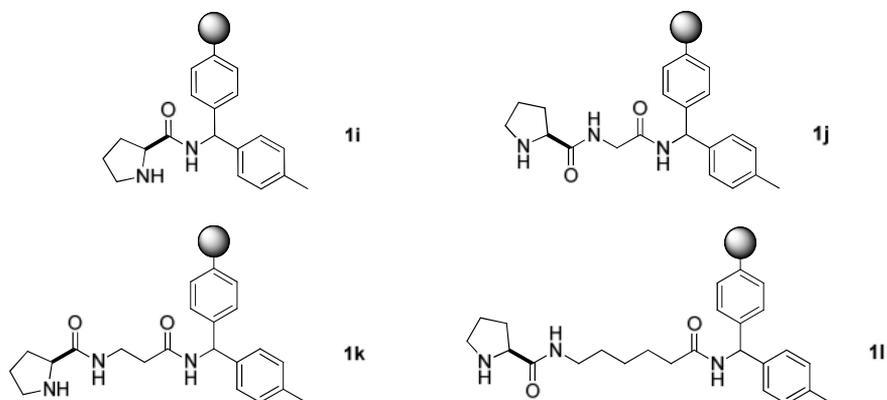
- Análisis de la capacidad organocatalítica de péptidos derivados de (S)-prolina en la reacción aldólica asimétrica; efecto de la densidad electrónica e influencia de un segundo centro de quiralidad.



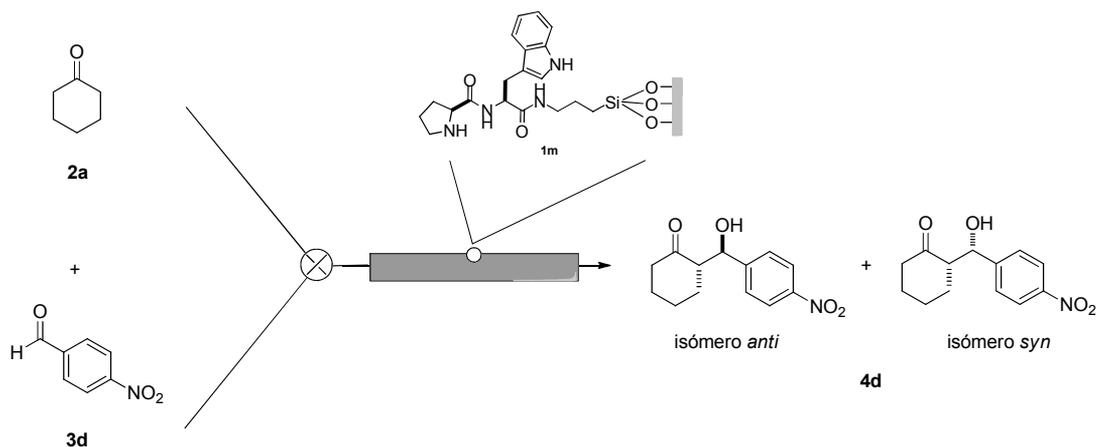
- Aplicación de nuevos organocatalizadores peptídicos derivados de (S)-prolina en condiciones libres de disolvente bajo la técnica de HSBM.



- Anclaje de organocatalizadores peptídicos a resinas para su reutilización en la reacción aldólica asimétrica bajo condiciones libres de disolvente.



- Diseño y soporte de organocatalizadores en geles de sílica para su aplicación en la reacción aldólica asimétrica en condiciones de flujo continuo.



Actividad organocatalítica de α,α -dipéptidos derivados de (S)-prolina en la reacción aldólica asimétrica en ausencia de disolvente. Evidencia de interacciones no covalentes π - π en el estado de transición.

3.1 Antecedentes.

A partir del trabajo pionero realizado por List y colaboradores en el año 2000 acerca de la capacidad organocatalítica de la (S)-prolina en la reacción aldólica asimétrica, se ha desarrollado una gran variedad de derivados de este α -aminoácido.¹ Entre ellos se encuentra un extenso grupo de organocatalizadores peptídicos (Figura 6).² Estos catalizadores han demostrado su eficacia en las reacciones aldólicas asimétricas manteniendo las características favorables de la (S)-prolina.

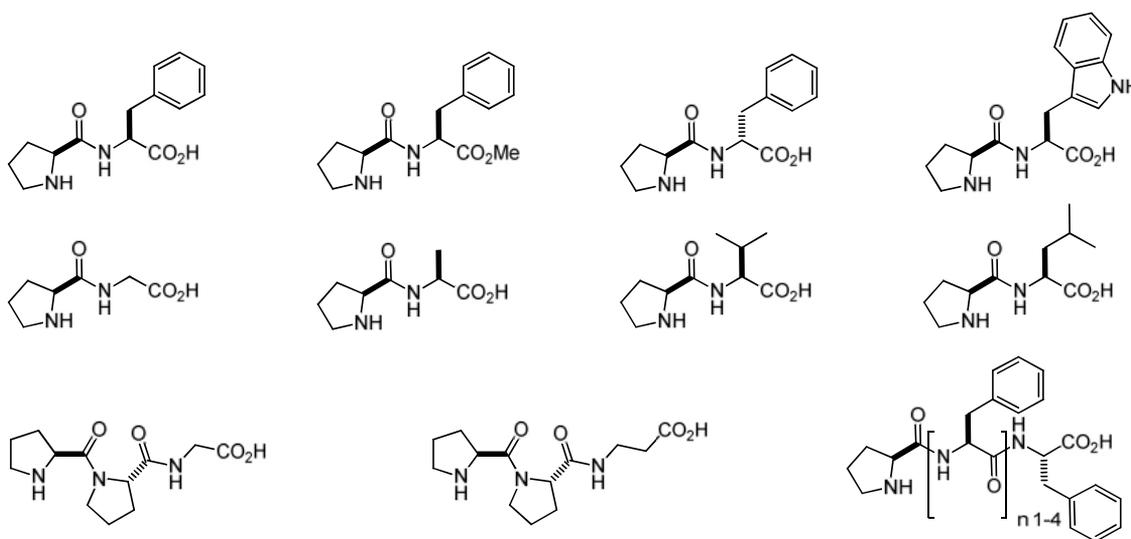
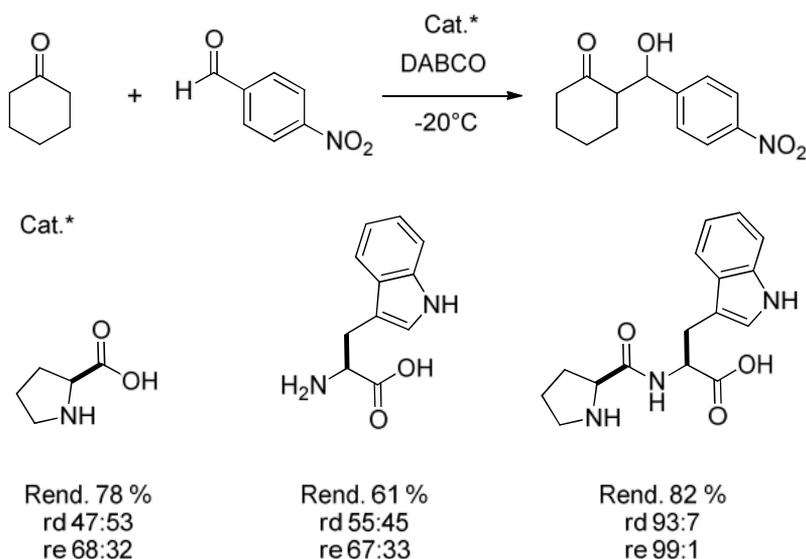


Figura 6. Organocatalizadores peptídicos derivados de (S)-prolina utilizados en la reacción aldólica asimétrica.²

En particular, estos catalizadores son de manejo fácil y seguro porque actúan a presión atmosférica, temperatura ambiente y sin la necesidad de condiciones inertes o anhidras, presentan alta biodisponibilidad y son biodegradables, son de bajo costo y poco tóxicos al medio ambiente. Además se pueden obtener mediante síntesis en pocos pasos. Finalmente pueden ser utilizados en diferentes tipos de disolventes, o incluso en ausencia de éstos.^{3,4}

El grupo de investigación de Lei observó un efecto sinérgico entre la (S)-prolina y otros aminoácidos, fusionados en un catalizador dipeptídico.^{5c} Así, los organocatalizadores (S)-prolina y (S)-triptófano presentaron rendimientos de 78 y 61%, respectivamente, una relación diastereomérica (*anti:syn*) cercana a 1:1 y una relación enantiomérica de apenas 68:32 para el aducto aldólico (2*S*,1'*R*). En contraste, el organocatalizador dipeptídico (prolil-triptofano) presentó un rendimiento del 82%, una relación 93:7 (*anti:syn*) y una relación enantiomérica 99:1(2*S*,1'*R*), valores mucho mayores a los observados con la catálisis de los α -aminoácidos individuales. De los aminoácidos utilizados, son más efectivos aquellos organocatalizadores con mayor densidad electrónica presente en anillos aromáticos (Esquema 9).^{5c}



Esquema 9. Efecto sinérgico en organocatalizador dipeptídico.^{5c}

La importancia del anillo aromático en estos organocatalizadores radica en la estabilización de su estado de transición. Tal como lo proponen Lu^{5b} y Lattanzi⁶, la atracción electrostática y la formación de puentes de hidrógeno entre los grupos idóneos del organocatalizador, propicia un estado de transición con mayor estabilidad mejorando así la diastereo y enantioselectividad de la reacción (Figura 7).

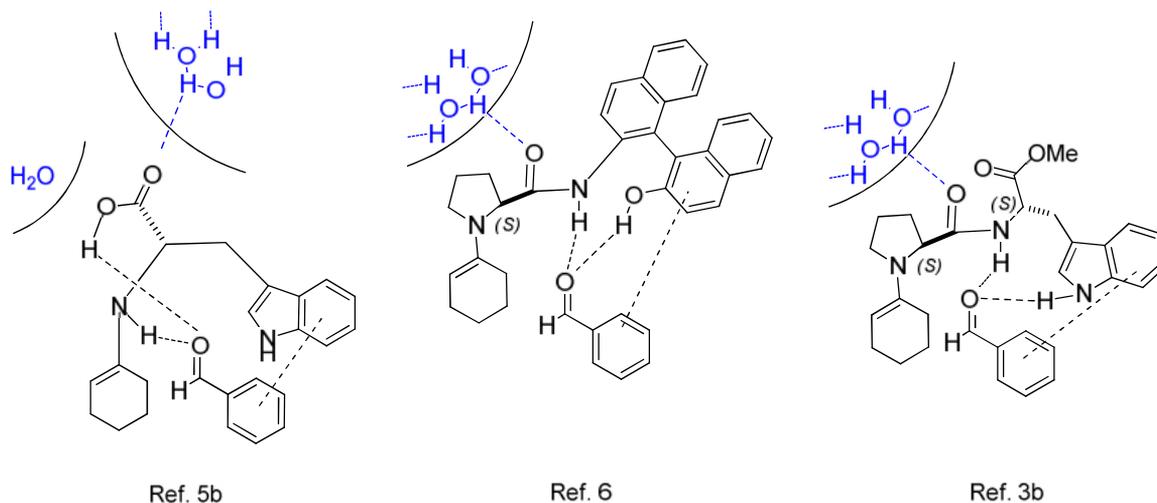
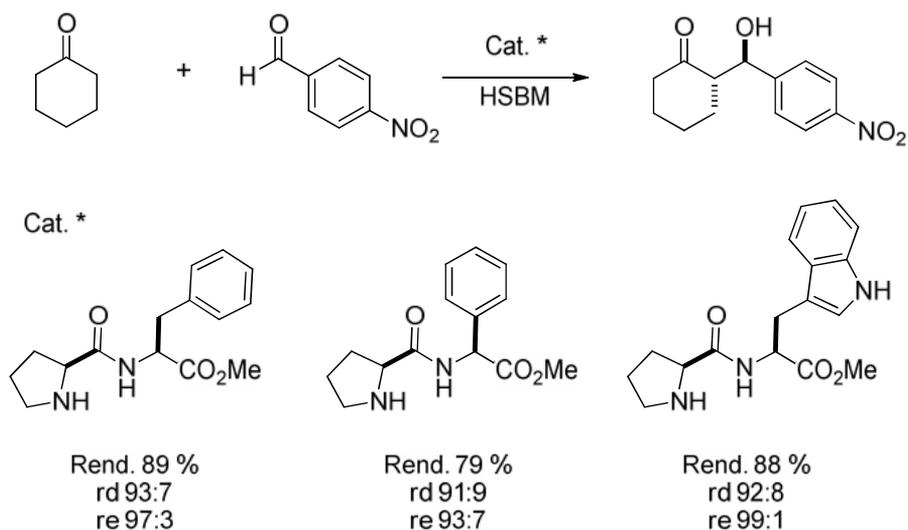


Figura 7. Estados de transición estabilizados por efectos de apilamiento de densidad electrónica π .

Con estas características moleculares, los catalizadores se convierten en buenos candidatos para ser utilizados en la técnica de HSBM. Así, Hernández y Juaristi evaluaron estos organocatalizadores en la reacción aldólica entre cetonas representativas y varios aldehídos aromáticos. La reacción se llevó a cabo a -20 °C en un molino de bolas a alta velocidad a 2760 rpm, en presencia de 1.1 equivalentes de H_2O , y $PhCO_2H$ (5% mol) como aditivos. Después de 6 horas de molienda, se obtuvo el producto aldólico en rendimientos del 88%, alta diastereoselectividad, rd (anti/syn) 92:8, y alta enantioselectividad, re 99:1 (Esquema 10).^{3a,b}



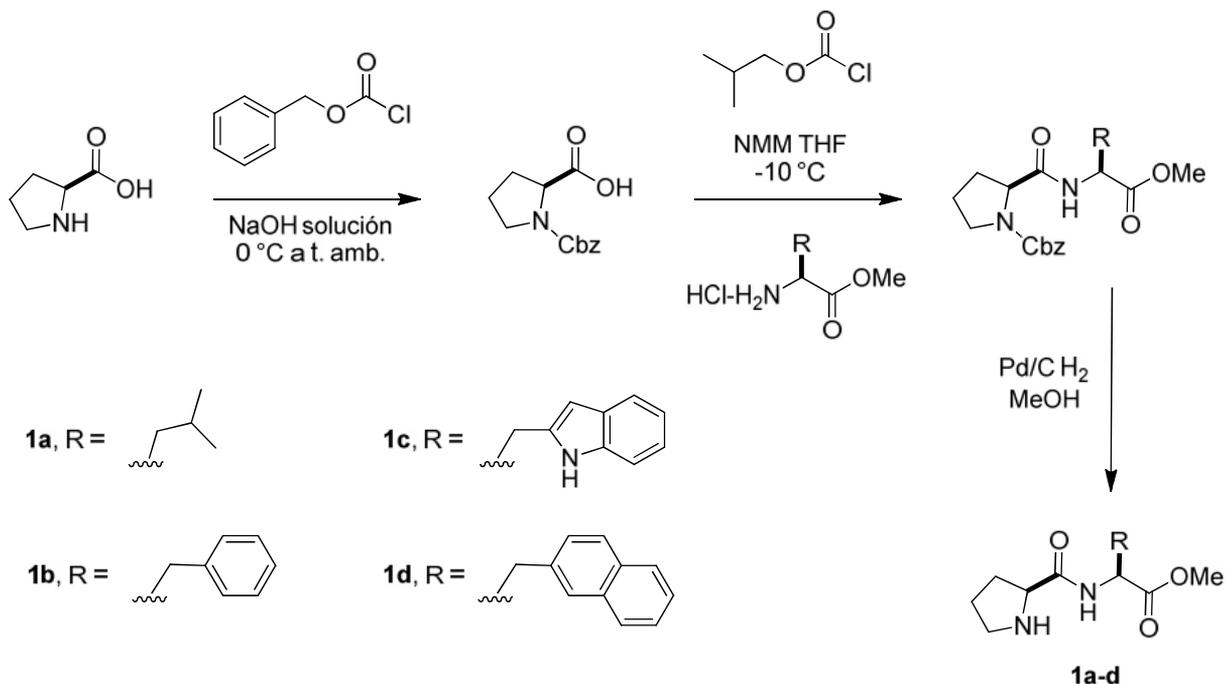
Esquema 10. Organocatalizadores dipeptídicos con alta densidad electrónica en la reacción aldólica asimétrica.^{3a,b}

Sin embargo, se conoce aún poco acerca de la naturaleza de los estados de transición en este tipo de reacciones. Es importante definir la función que juega la presencia de densidad electrónica en el catalizador pues ayudará para el diseño racional de otros organocatalizadores peptídicos. En este contexto, en nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la síntesis de dipéptidos con potencial capacidad organocatalítica en la reacción aldólica asimétrica en condiciones libres de disolvente.

3.2 Discusión de resultados.

Los (S,S)-dipéptidos **1a-d** fueron preparados mediante la condensación de la Cbz-*N*-(S)-prolina con el clorhidrato del éster metílico de los (S)-aminoácidos correspondientes. Posteriormente, los dipéptidos diprottegidos disueltos en metanol se *N*-desprotegieron con Pd/C en presencia de hidrógeno (Esquema 11).^{2c}

Como primera parte de la evaluación de los organocatalizadores se analizó el efecto de la densidad π presente en el segundo aminoácido del catalizador (*S,S*)-dipeptídico como estrategia para mejorar el estado de transición por apilamientos π .⁷



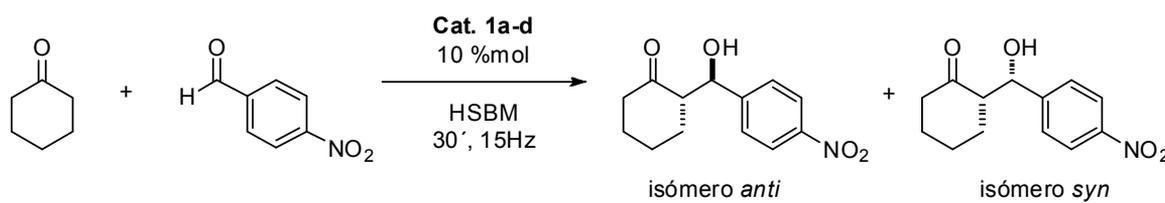
Esquema 11. Síntesis de los (*S,S*)-dipeptidos **1a-d**.

Las condiciones de reacción libre de disolvente pueden ser útiles en el estudio del fenómeno de apilamiento electrónico π - π , principalmente por no requerir en las aproximaciones computacionales la presencia de disolventes.⁸ De este modo, en condiciones de HSBM libre de disolvente se puede analizar adecuadamente el efecto de la naturaleza electrónica de los diferentes organocatalizadores.

Los organocatalizadores **1a-d** sintetizados se evaluaron en la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona **2a** y 4-nitrobenzaldehído **3d**, en ausencia de disolvente por 30 minutos en un molino de bolas MM200 de la marca Retsch® usando contenedores y balines de ágata a temperatura ambiente. Tal como se puede observar en la Tabla 1, el producto aldólico esperado se obtuvo con rendimientos de entre 57 y 99%, con relación diastereoselectiva (rd) del 80:20 al 86:14 (*anti:syn*) y una relación enantiomérica (re) de hasta 87:13, favoreciendo el

enantiómero (2*S*,1'*R*)-**4d**. Al incrementar la densidad electrónica en los catalizadores peptídicos se observa un incremento en la enantioselectividad de los productos aldólicos (2*S*,1'*R*)-**4d** obtenidos, siendo el organocatalizador **1d** el que induce mayor estereoselectividad.

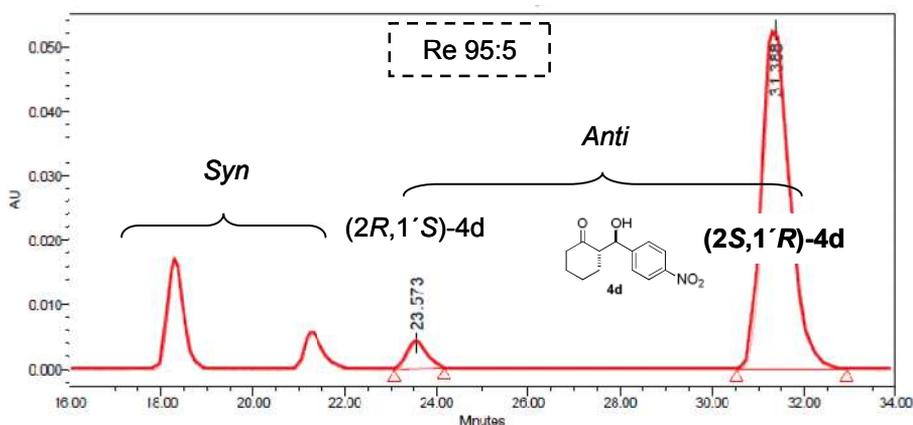
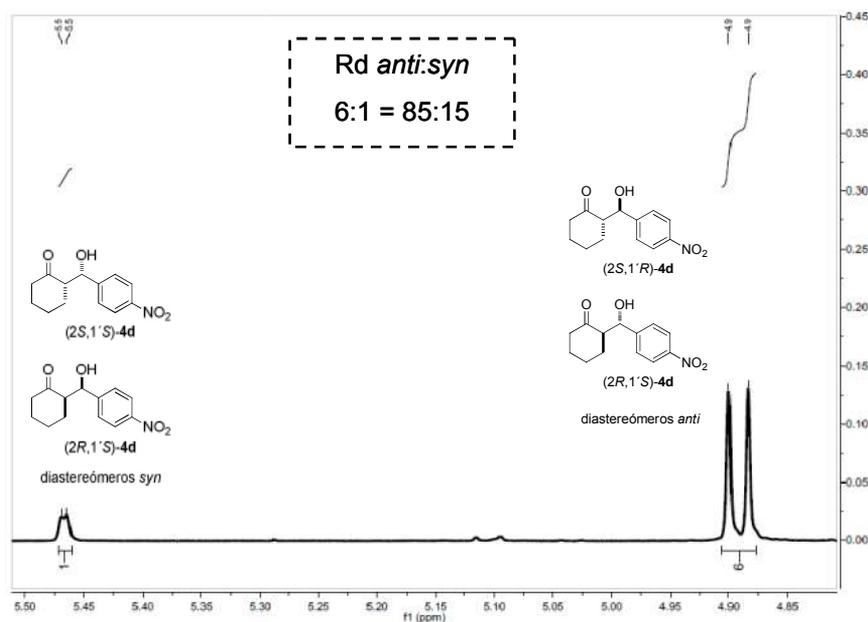
Tabla 1. El efecto de la densidad electrónica de los catalizadores peptídicos (*S,S*)-**1a-d** en la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído.^a



Ensayo	Cat.	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
1	1a	99	80:20	77:23
2	1b	97	86:14	80:20
3	1c	48	86:14	84:16
4	1d	57	84:16	87:13

^a Condiciones de reacción: cetona **2a** (0.5 mmol), aldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1a-d** (10% mol), temperatura ambiente, 0.5 horas, 15 Hz, MM200. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (2*S*,1'*R*)/(2*R*,1'*S*).

La Figura **8a** muestra cómo se determinaron las relaciones diastereoméricas a partir de la configuración relativa encontrada por RMN ¹H. Así, para los diastereómeros *anti* se tiene una $J = 8.4$ Hz, mientras para los diastereómeros *syn* se tiene una $J = 2.8$ Hz, pertenecientes al acoplamiento entre los protones C(O)-*CH* y *CH*-OH. La Figura **8b** es un cromatograma de HPLC en el cuál se muestran las relaciones enantioméricas, las configuraciones absolutas de los productos aldólicos fueron asignadas por comparación con los datos de la literatura.^{3,5c}



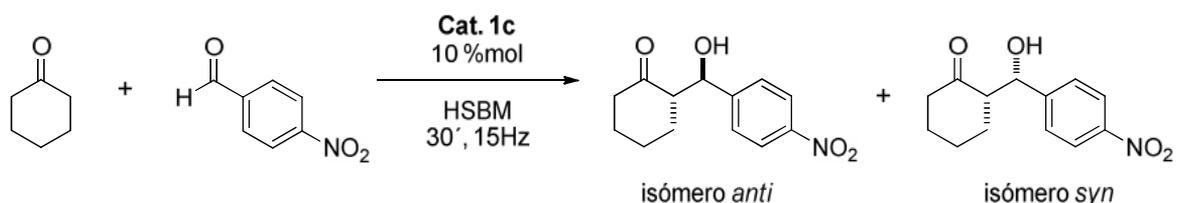
Peak Results			
	RT	Area	% Area
1	23.573	115639	5.08
2	31.388	2179702	94.92

Figura 8. a) arriba, determinación de la relación diastereomérica en RMN ^1H . b) abajo, determinación de la relación enantiomérica en cromatograma de HPLC quiral.

En el año de 2006 los grupos de Barbas y Hayashi realizaron un estudio de organocatalizadores derivados de prolina con grupos hidrofóbicos en medio acuoso.⁹ Los organocatalizados sintetizados por Barbas y Hayashi presentaron gran eficiencia al llevar a cabo la reacción aldólica asimétrica, observando que la presencia de agua en el medio de reacción tiene un efecto favorable en la reacción aldólica asimétrica por la formación de micelas quirales que inducían la

estereoselectividad de la reacción. En este sentido, el efecto del agua en el medio de reacción fue evaluado en la reacción modelo de la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona **2a** y 4-nitrobenzaldehído **3d** organocatalizada por el dipéptido (*S,S*)-**1c**. Se evaluaron diferentes cantidades de agua, siendo 2.5 equivalentes la cantidad ideal para optimizar el rendimiento de la reacción, obteniendo el producto aldólico en un 99% en rendimiento, rd (*anti:syn*) 88:12 y re (*2S,1'R*) 87:13 (ensayo 2, Tabla 2).

Tabla 2. Efecto de los aditivos en la reacción aldólica asimétrica organocatalizada por el dipéptido **1c**.^a



Ensayo	H ₂ O (equiv.)	Ácido benzoico (% mol)	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
1	1.0	----	95	89:11	89:11
2	2.5	----	99	88:12	87:13
3	5.0	----	98	87:13	64:16
4	10.0	----	55	88:12	85:15
5	2.5	5 %	99	87:13	78:22
6	2.5	10 %	99	88:12	82:18
7	2.5	20 %	98	89:11	91:9
8	2.5	30 %	93	90:10	91:9

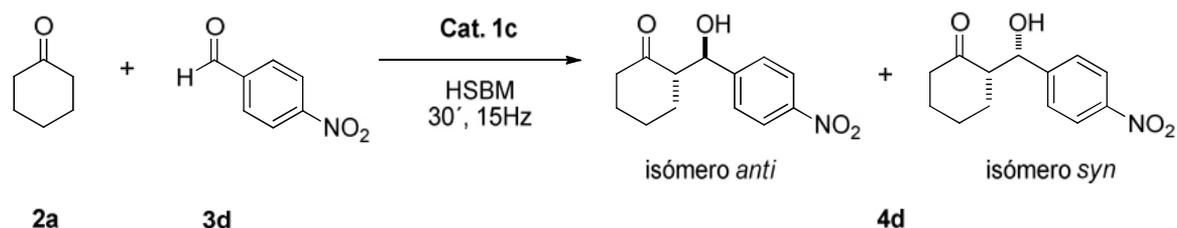
^a Condiciones de reacción: cetona **2a** (0.5 mmol), aldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1c** (10% mol), temperatura ambiente, 0.5 horas, 15 Hz, MM200. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (*2S,1'R*)/(*2R,1'S*).

Para optimizar las condiciones de reacción del organocatalizador (*S,S*)-**1c** se adicionó a la reacción ácido benzoico como ácido de Brønsted.¹⁰ Años atrás, Pihko¹¹ y Gryko¹² determinaron que la presencia de un aditivo donador de

protones (ácidos de Brønsted) en la reacción aldólica puede mejorar su actividad catalítica por una aceleración en la formación de la enamina quiral, y con ello poder incrementar tanto la diastereoselectividad como el rendimiento de la reacción aldólica. Se evaluaron diferentes cantidades de ácido benzoico en la reacción aldólica asimétrica. Al evaluar 5, 10, 20 y 30% mol de ácido benzoico, 20% mol de ácido benzoico resultó ser la cantidad óptima para la reacción aldólica asimétrica organocatalizada en presencia de 2.5 equivalentes de agua, Tabla 2.

Con el objeto de optimizar los parámetros de la reacción, se evaluó la cantidad mínima necesaria de organocatalizador para llevar a cabo la reacción aldólica. Tal como se puede observar en la ensayo 1 de la Tabla 3, tan solo 5% mol de catalizador fueron suficientes para alcanzar altos niveles de conversión y estereoselectividad de la reacción; obteniéndose un rendimiento de 98%, una rd (*anti:syn*) de 90:10 y una re (*2S,1'R*):(*2R,1'S*) de 91:9.

Tabla 3. Efecto de la cantidad de catalizador (*S,S*)-**1c** en la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona **2a** y 4-nitrobenzaldehído **3d**.^a



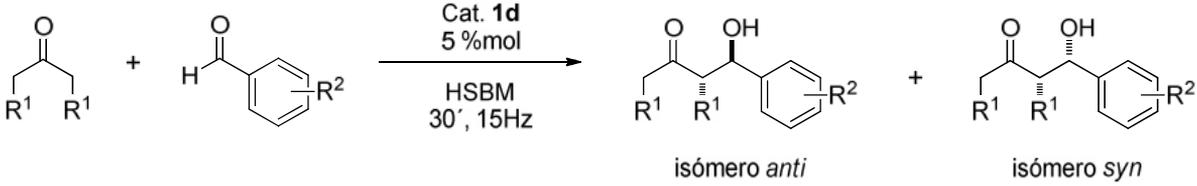
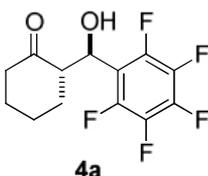
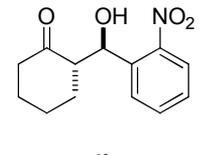
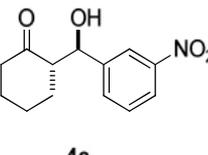
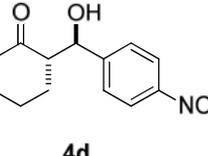
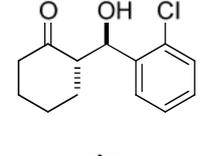
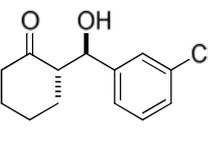
Ensayo	Cat. (%mol)	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
1	5 %	98	90:10	91:9
2	10 %	98	89:11	91:9
3	15 %	97	89:11	89:11
4	20 %	88	86:14	89:11
5	30 %	88	85:15	88:12

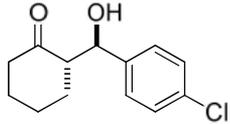
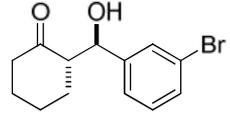
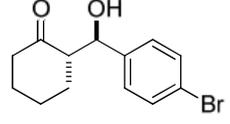
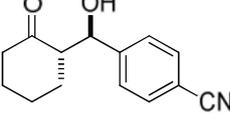
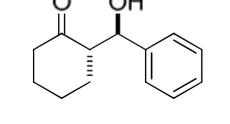
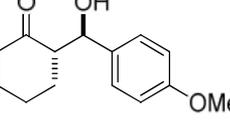
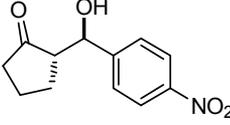
^a Condiciones de reacción: cetona **2a** (0.5 mmol), aldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1c** (% mol), agua (2.5 equiv), ácido benzoico (20% mol), temperatura ambiente, 0.5 horas, 15 Hz, MM200. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (*2S,1'R*)/(*2R,1'S*).

Habiendo determinado las condiciones óptimas de reacción (5% mol de catalizador, 2.5 equivalentes de agua, 20% mol de ácido benzoico) se analizó el comportamiento del organocatalizador (*S,S*)-**1d** con aldehídos de diferente densidad electrónica. Los aldehídos con grupos tetrafluoro, nitro, cloro, bromo y ciano fueron escogidos como aldehídos electroattractores. Los aldehídos con grupo 4-hidroxilo y 4-metoxilo fueron escogidos como aldehídos con grupos electrodonadores. Como se puede observar en la Tabla 4, los aldehídos con deficiencia electrónica en el anillo aromático presentan estereoselectividades altas. En general, los productos aldólicos **4a-j** con grupos electroattractores se formaron con buenos rendimientos, con excepción del producto **4f** (3-clorobenzaldehído) con un rendimiento del 46%. También los productos aldólicos **4a-j** en su mayoría presentaron muy buenas relaciones diastereoméricas 93:7 (*anti:syn*). El mejor resultado corresponde al producto aldólico **4a** que presentó una relación diastereomérica de 99:1 (*anti:syn*) y relación enantiomérica de 99:1 para el enantiómero (2*S*,1'*R*)-**4a**, obteniéndose prácticamente solo un producto aldólico de los cuatro posibles estereoisómeros.

El producto aldólico **4k** se utilizó como estándar por presentar densidad electrónica intermedia y se obtuvo con un rendimiento del 51%. La diastereoselectividad en la preparación del producto aldólico **4k** fue de 94:6 a favor del diastereómero *anti*, mientras que la enantioselectividad de la reacción fue de 93:7 a favor del enantiómero (2*S*,1'*R*)-**4k**. En contraste, el aducto aldólico **4l**, proveniente de un aldehído electrodonador, se obtuvo en bajo rendimiento, lo que se atribuye principalmente a la poca actividad del aldehído. Sin embargo, las relaciones diastereoméricas se mantuvieron en rangos superiores a 90:10 *anti:syn*. Por otra parte, es importante observar que el producto aldólico-**4m** que se obtiene cuando se lleva a cabo la reacción aldólica con ciclopentanona, presentó un rendimiento del 81% y una relación enantiomérica 94:6 para el aducto (2*S*,1'*R*)-**4m**, lo que corresponde a una estereoselectividad alta para dicho sustrato.

Tabla 4. Reacción aldólica asimétrica de ciclohexanona con diferentes aldehídos, organocatalizada por el (S,S)-dipéptido **1d**.^a

				
2	3	4		
Ensayo	Producto	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
1	 4a	99	99:1	99:1
2	 4b	94	96:4	95:5
3	 4c	98	95:5	89:11
4	 4d	98	98:2	95:5
5	 4e	84	94:6	95:5
6	 4f	46	97:3	94:6

7	 4g	72	93:7	94:6
8	 4h	69	93:7	92:8
9	 4i	68	96:4	93:7
10	 4j	99	94:6	90:10
11	 4k	51	94:6	93:7
12	 4l	7	91:9	92:8
13	 4m	81	55:45	94:6

^a Condiciones de reacción: cetona **2a** (0.5 mmol), aldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1d** (5% mol), agua (2.5 equiv), ácido benzoico (20% mol), temperatura ambiente, 0.5 horas, 15 Hz, MM200.

^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (2*S*,1'*R*)/(2*R*,1'*S*).

Tal como lo han observado Rashkin y Waters en otros sistemas aromáticos,¹³ se sugiere evidencia de apilamiento π - π entre un segmento con deficiencia electrónica y otro rico en electrones. Se favorece la interacción entre las dos especies, ya que forman un complejo en forma de sandwich, originado por el apilamiento π - π entre el anillo aromático perfluorado del aldehído y la densidad electrónica presente en el grupo naftilo del organocatalizador (*S,S*)-**1d**, Figura 9.

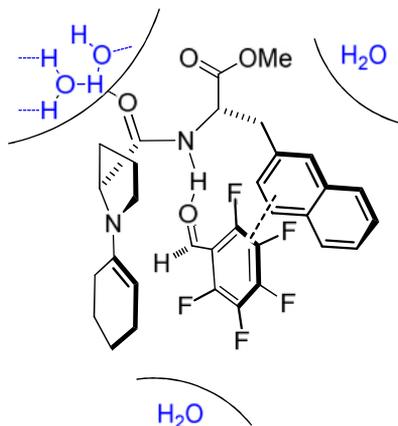


Figura 9. Estado de transición propuesto para la reacción aldólica asimétrica catalizada por el dipéptido (*S,S*)-**1d**.

En el estado de transición se propone la formación de un puente de hidrógeno entre el grupo NH del organocatalizador y el carbonilo del aldehído, que podría ayudar a conferir estabilidad al mismo.¹⁴ Para poder corroborar la contribución de este puente de hidrógeno, se sintetizó un organocatalizador *N*-metilado, de modo que dicho enlace de hidrógeno no fuera posible.¹⁵

Sin embargo, como se observa en la Figura 10, al evaluar al organocatalizador **1e** en condiciones libres de disolventes y aditivos, para evitar la formación de enlaces de hidrógeno adicionales en el estado de transición, se obtiene una estereoselectividad similar a la obtenida en un sistema organocatalizado por el péptido (*S,S*)-**1b**, rd (*anti:syn*) 88:12 y re (*2S,1'R*):(*2R,1'S*) 79:21.

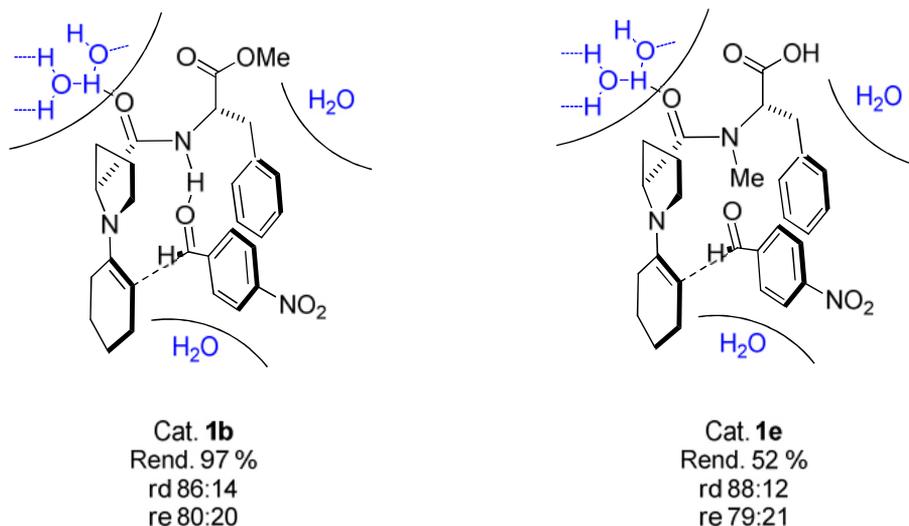


Figura 10. Efecto de la presencia de grupo *N*-metilo en el organocatalizador (*S,S*)-**1e** en la reacción aldólica asimétrica modelo.

Lo anterior parece indicar que el grupo NH no contribuye a la estabilidad del estado de transición entre el organocatalizador y el aldehído en la reacción aldólica.

3.3 Conclusiones.

Los organocatalizadores α,α -dipeptídicos que incorporan un sustituyente aromático rico en electrones son activadores eficientes de la reacción aldólica entre ciclohexanona (como cetona representativa) y aldehídos aromáticos sustituidos. Se encontraron altas estereoselectividades con aldehídos aromáticos pobres en electrones, esto de acuerdo con el concepto de apilamiento π - π entre los anillos aromáticos del catalizador y del aldehído, permitiendo un estado de transición rígido que proporciona reacciones con mejores estereoselectividades.

Síntesis y evaluación de α,β -dipeptidos conteniendo (S)-prolina como organocatalizadores en condiciones libres de disolvente en la reacción aldólica asimétrica mediante molienda de bolas a alta velocidad.

4.1 Antecedentes.

Con base en los resultados obtenidos en las reacciones aldólicas asimétricas activadas mediante organocatalizadores α,α -dipeptídicos, se diseñó una nueva generación de catalizadores: dipeptidos derivados de (S)-prolina con β -aminoácidos (Figura 11).^{2g,16}

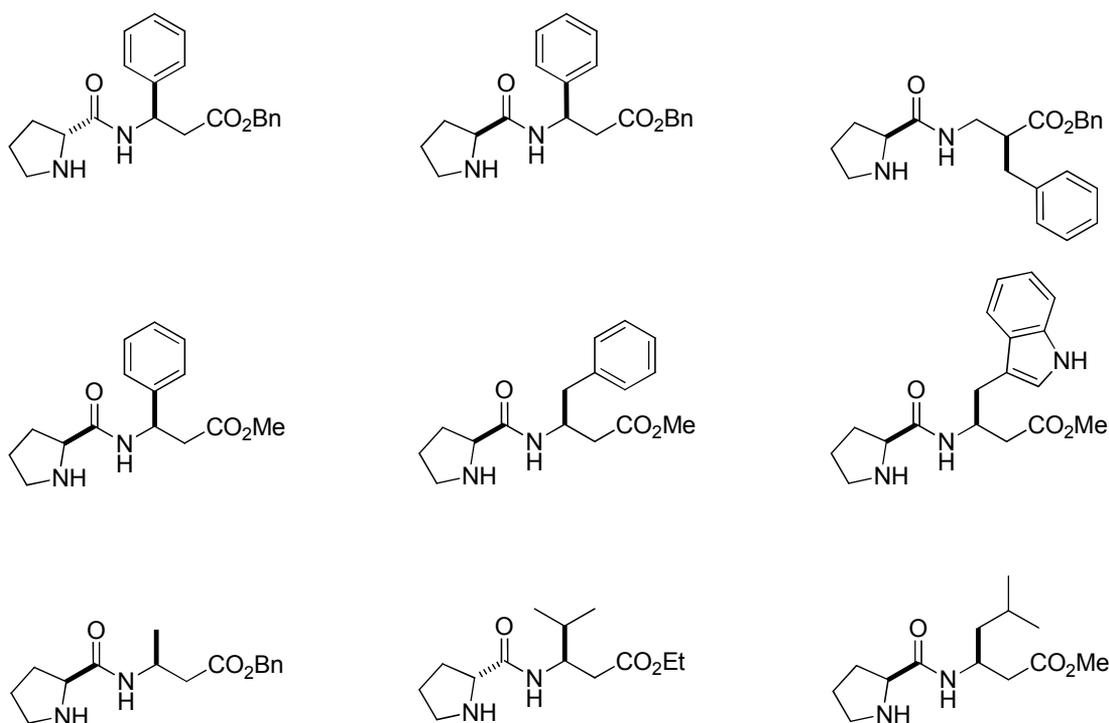
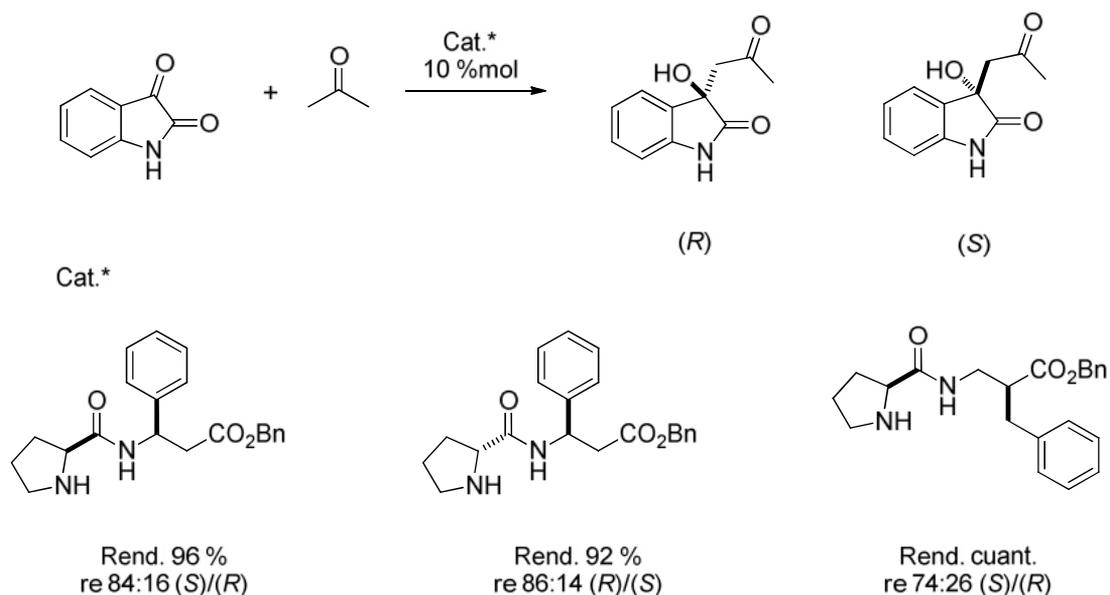


Figura 11. Organocatalizadores dipeptídicos derivados de prolina con β -aminoácidos.¹⁶

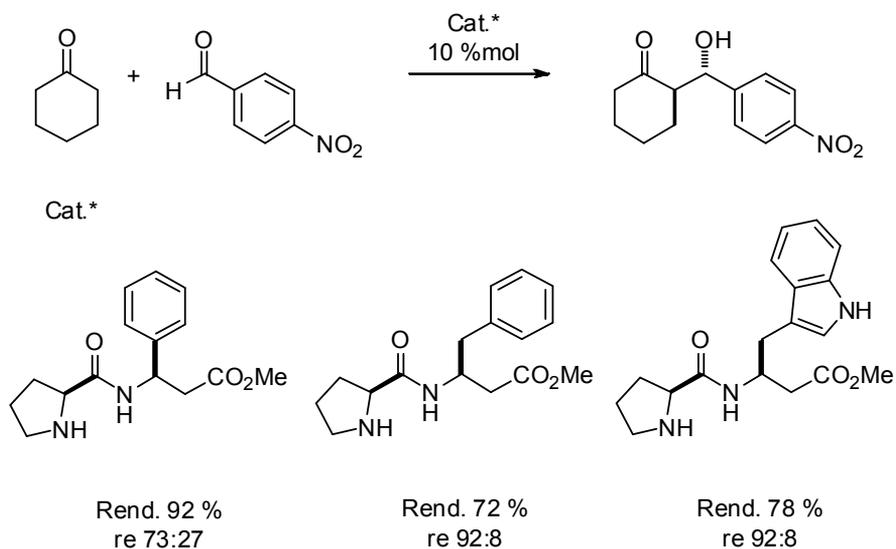
En el año 2005, Luppi y colaboradores diseñaron una serie de organocatalizadores α,β -dipeptídicos derivados de (*R*)- y (*S*)-prolina.^{16a} En general, estos dipéptidos presentaron buena actividad catalítica en la reacción aldólica entre isatinas y acetonas. En este trabajo se pudo observar que 1) la configuración de la prolina determinó la configuración del producto quiral, 2) la posición del centro estereogénico en el β -aminoácido no tuvo efecto en la configuración del producto, 3) al reemplazar la α -prolina por β -homoprolina no se observó actividad catalítica, y finalmente, 4) organocatalizadores con el segundo aminoácido demasiado impedido estéricamente presentaron una baja actividad catalítica (Esquema 12).



Esquema 12. Organocatalizadores α,β -dipeptídicos en la reacción aldólica entre isatina y acetona.^{16a}

Los organocatalizadores α,β -dipeptídicos que fueron probados en la reacción aldólica entre ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído mostraron resultados satisfactorios. Los catalizadores con sustituyentes aromáticos en el centro estereogénico del β -aminoácido generaron productos aldólicos en una relación enantiomérica 92:8 a favor del (*2S,1'R*)-aldólico, en buenos rendimientos (hasta 78%), lo que está de acuerdo con los resultados de De Nisco y colaboradores (Esquema 13).^{16b}

Así pues, los dipéptidos constituyen una excelente alternativa como organocatalizadores, pues su síntesis es bastante amigable. Sin embargo, el empleo de organocatalizadores que contienen aminoácidos no naturales como los β -aminoácidos, representa un costo adicional en su obtención debido a su menor disponibilidad lo que implica una síntesis más compleja.



Esquema 13. Organocatalizadores α,β -dipeptídicos en la reacción aldólica entre ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído.^{16b}

Por otro lado, el contar con una biblioteca de diferentes organocatalizadores es de gran utilidad, ya que no todas las reacciones proceden de la misma forma bajo las mismas condiciones de reacción, de tal modo que uno puede hacer uso selectivo de estas moléculas orgánicas. Se prefirió preparar moléculas sencillas que puedan aportar los mismos beneficios que moléculas complejas pero con menos pasos en su preparación. Nuestra inquietud fue llevar a cabo reacciones aldólicas con catalizadores α,β -dipeptídicos, a partir de materias primas de alta biodisponibilidad, en condiciones libres de metales que pudieran ser usados con la técnica de HSBM en condiciones libres de disolvente.¹⁷

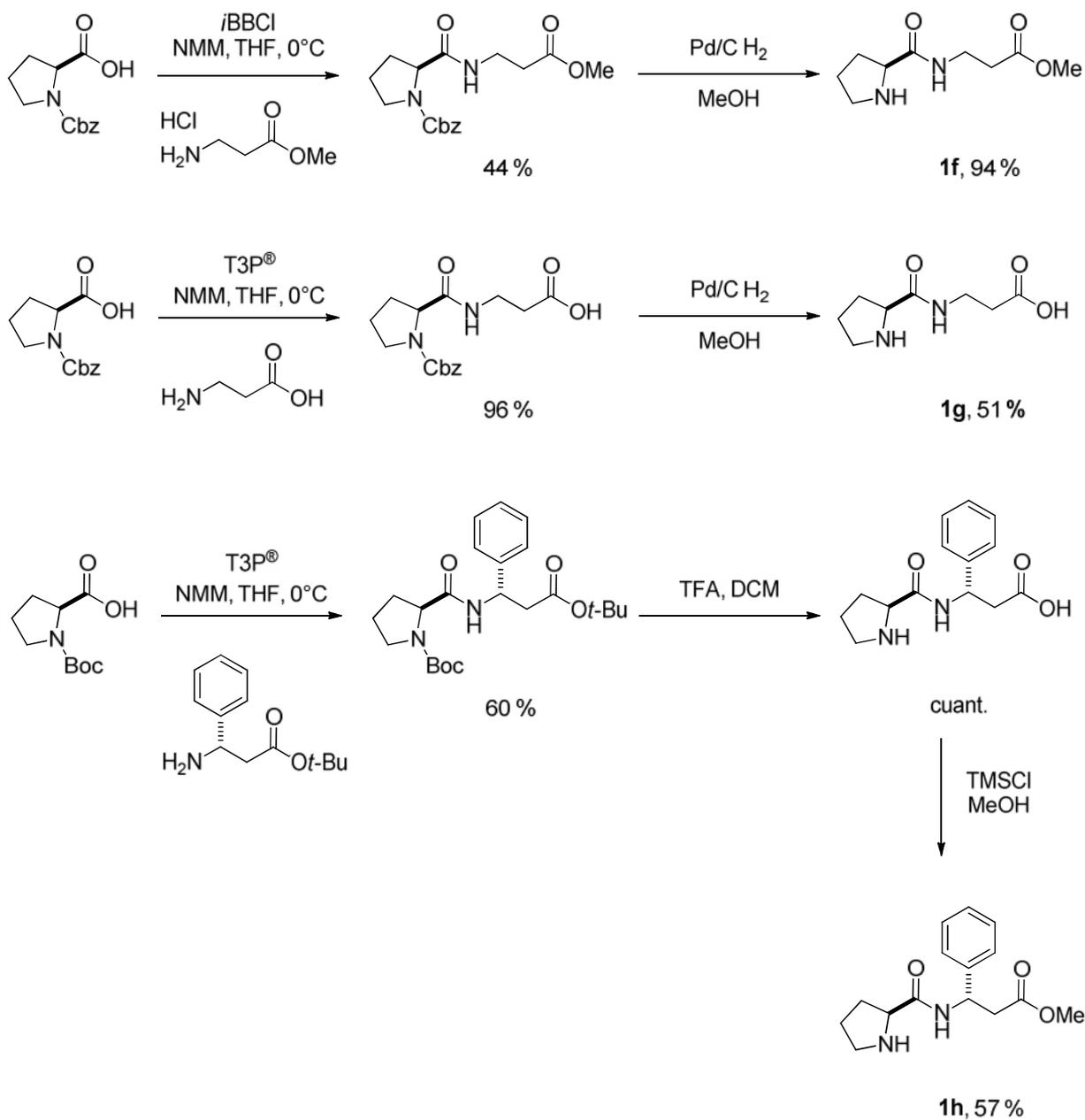
4.2 Discusión de resultados.

La síntesis de los organocatalizadores **1f** y **1g** se realizó mediante activación del anhídrido mixto, seguido por una *N*-desprotección, de acuerdo al método general ya reportado en la literatura.^{2c} En contraste, para la preparación del organocatalizador **1g** fue necesario el agente activante anhídrido propilfosfónico T₃P[®] para facilitar el acoplamiento de la β-alanina disuelta en agua con la prolina *N*-protegida. Para ambos organocatalizadores **1f** y **1g**, el último paso de la ruta sintética consistió en la hidrogenólisis catalítica con H₂ y Pd/C (Esquema 14).¹⁸

Por otro lado, la síntesis del organocatalizador **1h** requirió la preparación de la β³-(*S*)-homofenilglicina.¹⁹ El acoplamiento entre el β³-aminoácido enantiopuro con *N*-Boc-(*S*)-Pro fue realizado con el grupo activante T₃P[®]. El dipéptido resultante fue desprotegido (TFA/DCM) y esterificado (TMSCl/MeOH) para dar el dipéptido deseado (*S,S*)-**1h** (Esquema 14).

La eficiencia organocatalítica de los α,β-dipéptidos enantiopuros **1f-h** fue evaluada en la reacción aldólica asimétrica entre la ciclohexanona **2a** y el 4-nitrobenzaldehído **3d** en condiciones libres de disolvente y con activación mecanoquímica en un molino de bolas de alta velocidad.

Inicialmente, las reacciones organocatalizadas fueron llevadas a cabo durante media hora a 15 Hz. Bajo estas condiciones, se obtuvo el producto aldólico con un excelente rendimiento del 99%, una relación diastereomérica 83:17 (*anti:syn*) y una relación enantiomérica 82:18 para el producto (2*S*,1'*R*)-**4d** (entrada 4, Tabla 5).

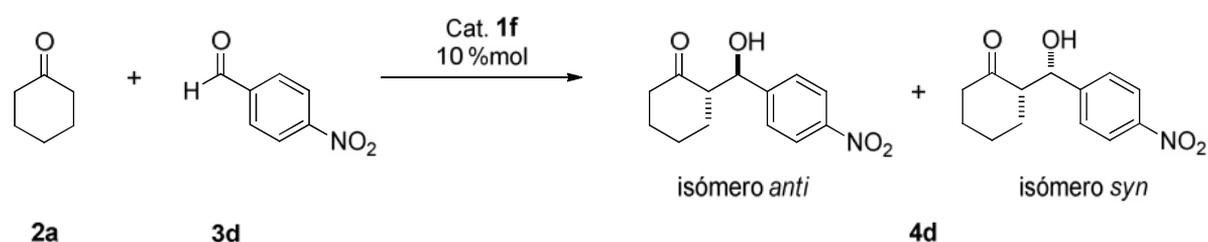


Esquema 14. Síntesis peptídica de α,β -dipéptidos **1f-h**.

La misma diastereoselectividad en la reacción aldólica se obtuvo al reducir el tiempo de reacción; sin embargo, la reacción no fue completada (ensayo 3 y 4, Tabla 5). Cuando se aumentó la potencia aplicada al proceso de molienda, la enantioselectividad de la reacción disminuyó, probablemente como consecuencia del incremento de temperatura del medio de reacción (comparar ensayo 1 y 4, Tabla 5). En este sentido, un mayor tiempo de reacción acompañado por periodos

de enfriamiento no dio lugar a una mejora en la enantioselectividad de la reacción (ensayo 5 y 6, Tabla 5).

Tabla 5. Efecto de la potencia aplicada y del tiempo de reacción en la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona **2a** y 4-nitrobenzaldehído **3d**, organocatalizada por el dipéptido **1f**.^a



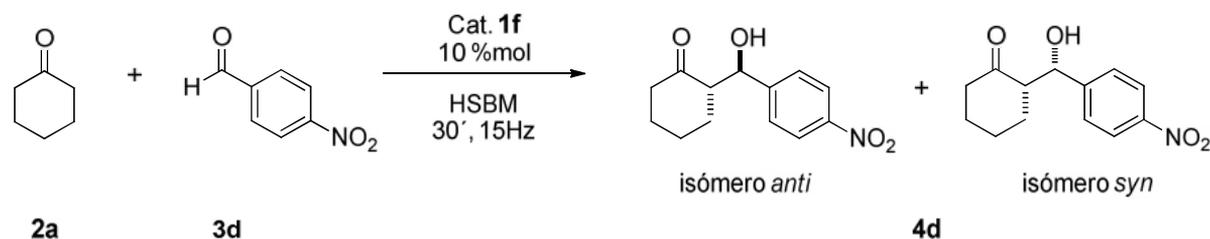
Ensayo	Tiempo (min)	Potencia (Hz)	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
1	30	20	97	82:18	76:24
2	15	20	70	81:19	71:29
3	15	15	64	81:19	73:27
4	30	15	99	83:17	82:18
5 ^e	60	15	96	81:19	61:39
6 ^f	30	20	86	81:19	76:24

^a Condiciones de reacción: cetona **2a** (0.5 mmol), aldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1f** (10% mol), temperatura ambiente, 0,5 horas, 15 Hz, MM200. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la *re* (2*S*,1'*R*)/(2*R*,1'*S*). ^e Periodos de 5 minutos de reacción, 5 minutos de enfriamiento. El tiempo total de la reacción fue de 60 minutos. ^f Periodos de 5 minutos de reacción, y 5 minutos de enfriamiento. El tiempo total de la reacción fue de 30 minutos.

Con el objetivo de mejorar la enantioselectividad alcanzada con el organocatalizador α,β -dipeptídico **1f**, se evaluó el efecto potencial del agua como aditivo en la reacción aldólica. Se observó una mayor enantioselectividad al agregar agua a las reacciones aldólicas organocatalizadas con catalizadores quirales lipofílicos, probablemente como una consecuencia de un efecto hidrofóbico.^{20,21} La adición de 1.0 equivalente de agua en la mezcla de reacción no mejoró la estereoselectividad de la reacción (ensayo 2, Tabla 6). La adición de 3.0 equivalentes de agua en la mezcla de reacción llevó a un ligero incremento en la enantioselectividad (99% rendimiento, 83:17 rd (*anti:syn*), 85:15 re, ensayo 3 en la

Tabla 6). La adición de 5.0 equivalentes de agua dio lugar a 56% de rendimiento en la reacción, y disminuyó la estereoselectividad (84:16 (*anti:syn*) y 82:18 re (ensayo 4, Tabla 6).^{22,23}

Tabla 6. Efecto del agua en la reacción aldólica asimétrica.^a



Ensayo	H ₂ O (equiv)	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
1	0.0	99	83:17	82:18
2	1.0	80	86:14	81:19
3	3.0	99	83:17	85:15
4	5.0	56	84:16	82:18

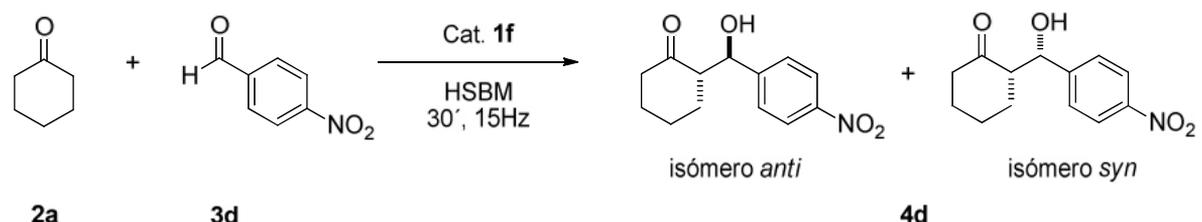
^a Condiciones de reacción: cetona **2a** (0.5 mmol), aldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1f** (10% mol), temperatura ambiente, 0.5 horas, 15 Hz, MM200. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (2*S*,1'*R*)/(2*R*,1'*S*).

En este contexto, Pihko¹¹ y Gryko¹² analizaron recientemente el efecto de aditivos ácidos en la reacción aldólica, encontrando que los aditivos ácidos pueden mejorar la eficiencia del organocatalizador. Motivados por esta observación, se evaluó el efecto de diferentes ácidos de Brønsted como aditivos en la reacción entre ciclohexanona **2a**, 4-nitrobenzaldehído **3d** y agua, organocatalizada por **1f** (Tabla 7).

Se observó que la adición del ácido 4-clorobenzoico mejoró significativamente la diastereoselectividad de la reacción (rd (*anti:syn*) 91:9), aunque no se incrementó la enantioselectividad en la formación del aducto predominante (2*S*,1'*R*)-**4d** (85:15 re), comparar ensayos 4 y 10, Tabla 7. Otros ácidos de Brønsted fueron examinados como aditivos en la reacción, encontrando que el mejor resultado se obtuvo en presencia del ácido benzoico, ofreciendo el producto aldólico (2*S*,1'*R*)-

relación a la obtenida con 10% mol de catalizador (comparar ensayos 1 y 2, Tabla 8). Por otro lado, mayores cantidades del organocatalizador **1f** no resultaron en una alta estereoselectividad (comparar los ensayos 3-5 con el ensayo 2, Tabla 8).

Tabla 8. Efecto de la cantidad de catalizador **1f** en la reacción aldólica asimétrica.^a



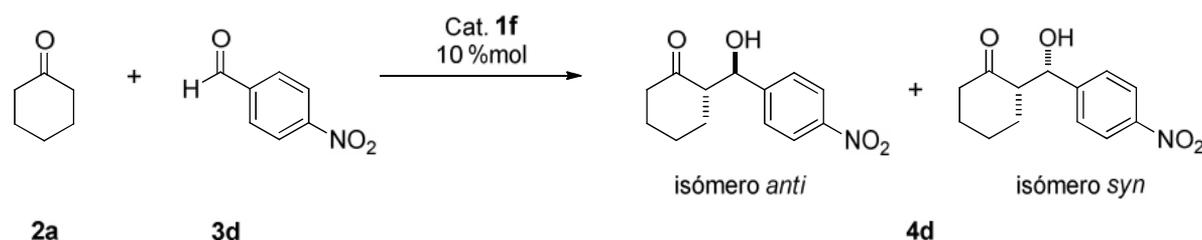
Ensayo	1f (%mol)	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
1	5 %	71	89:11	89:11
2	10 %	94	90:10	91:9
3	15 %	92	89:11	87:13
4	20 %	92	87:13	90:10
5	30 %	97	89:11	85:15

^a Condiciones de reacción: cetona **2a** (0.5 mmol), aldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1f** (10% mol), H₂O (3.0 equiv), ácido benzoico (20% mol), temperatura ambiente, 0.5 horas, 15 Hz, MM200.
^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (2*S*,1'*R*)/(2*R*,1'*S*).

Una vez establecidas las condiciones óptimas para la reacción, la actividad organocatalítica de los α,β-dipéptidos **1f-h** fue evaluada en la reacción aldólica asimétrica entre ciclohexanona **2a** y 4-nitrobenzaldehído **3d** de acuerdo a 3 protocolos experimentales: (1) libre de disolvente con activación de molienda de bolas a alta velocidad, (2) condiciones libre de disolvente con agitación convencional y (3) en solución con agitación convencional. Como se puede apreciar en la Tabla 9, el uso de HSBM da lugar a los aductos aldólicos en un 94% en rendimiento, una relación diastereomérica 90:10 (*anti:syn*) y una relación enantiomérica 91:9 para el producto predominante (2*S*,1'*R*)-**4d**. Bajo estas condiciones de reacción solo se requiere 0.5 horas de reacción, que corresponde a un tiempo de reacción relativamente corto (ensayo 1, Tabla 9). Cuando la reacción se llevó a cabo en solución o en condiciones libre de disolvente, la

reacción procedió en buenos rendimientos tras 48 horas de reacción. Sin embargo, la estereoselectividad disminuyó. En contraste, cuando la reacción se llevó a cabo en disolvente orgánico (THF), el producto aldólico **4d** resultó ser racémico después de 10 días de reacción (ensayo 5, Tabla 9). Así pues, la técnica de HSBM constituyó la mejor estrategia sintética para la reacción aldólica asimétrica, procediendo en cortos tiempo de reacción y con buena estereoselectividad, bajo condiciones “verdes” libre de disolvente.

Tabla 9. Efecto del disolvente en la reacción aldólica asimétrica organocatalizada por el dipéptido **1f**.^a



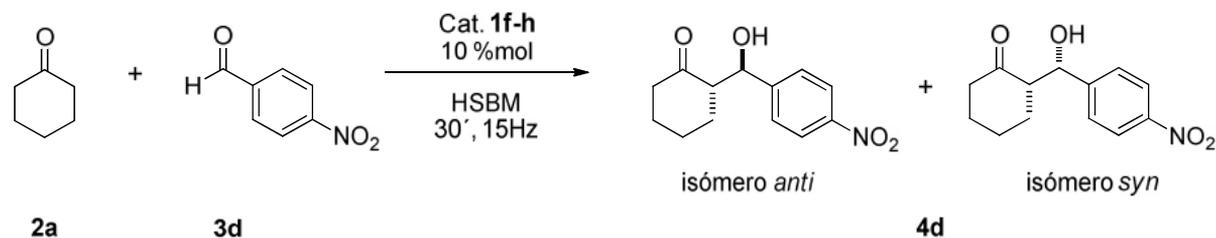
Ensayo	Método (tiempo)	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
1	HSBM (0.5 h)	94	90:10	91:9
2	Solución (48 h)	98	84:16	85:15
3	H ₂ O (48 h)	99	80:20	84:16
4	Sol. Salina (48 h)	99	80:20	79:21
5	THF (10 d)	95	45:55	50:50

^a Condiciones de reacción: en condiciones HSBM; cetona **2a** (0.5 mmol), aldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1f** (10 %mol), H₂O (3.0 equiv), ácido benzoico (20 %mol), temperatura ambiente, 0.5 horas, 15 Hz, MM200. en condiciones *solución*; cetona **2a** (0.5 ml), aldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1f** (10 %mol), H₂O (3.0 equiv), ácido benzoico (20 %mol), temperatura ambiente. en condiciones en solvente; H₂O, solución salina o THF (0.5 ml), cetona **2a** (0.5 mmol), aldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1f** (10 %mol), H₂O (3.0 equiv), ácido benzoico (20 %mol), temperatura ambiente. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (2*S*,1'*R*)/(2*R*,1'*S*).

Al comparar los organocatalizadores **1f-h** en la reacción aldólica asimétrica en las condiciones optimizadas se obtuvieron buenos resultados. En particular, el organocatalizador **1g** fue evaluado para establecer la relevancia de la presencia del ácido carboxílico libre. Como se observa en la Tabla 10, la presencia o

ausencia del grupo carboxilo terminal (dipéptido-**1g** y dipéptido-**1f**) no afecta la estereoselectividad de la reacción aldólica, 90:10_{anti:syn} en relación diastereoselectiva y relación enantiomérica 89:11 en el isómero predominante *anti*. Sin embargo; la reacción aldólica no se completó con el catalizador **1g**, dando solo 17% del producto deseado (ensayo 2, Tabla 10). Esto puede explicarse en términos de la escasa solubilidad del organocatalizador **1g**, el cual permaneció como un sólido compacto a través del proceso de molienda. En contraste, el éster derivado del organocatalizador **1f** es un aceite que fácilmente se incorpora a la mezcla de la reacción dando lugar a un sistema homogéneo (ensayo 1, Tabla 10).

Tabla 10. Efecto del catalizador sobre la reacción aldólica asimétrica organocatalizada por los dipéptidos **1f-h**.^a

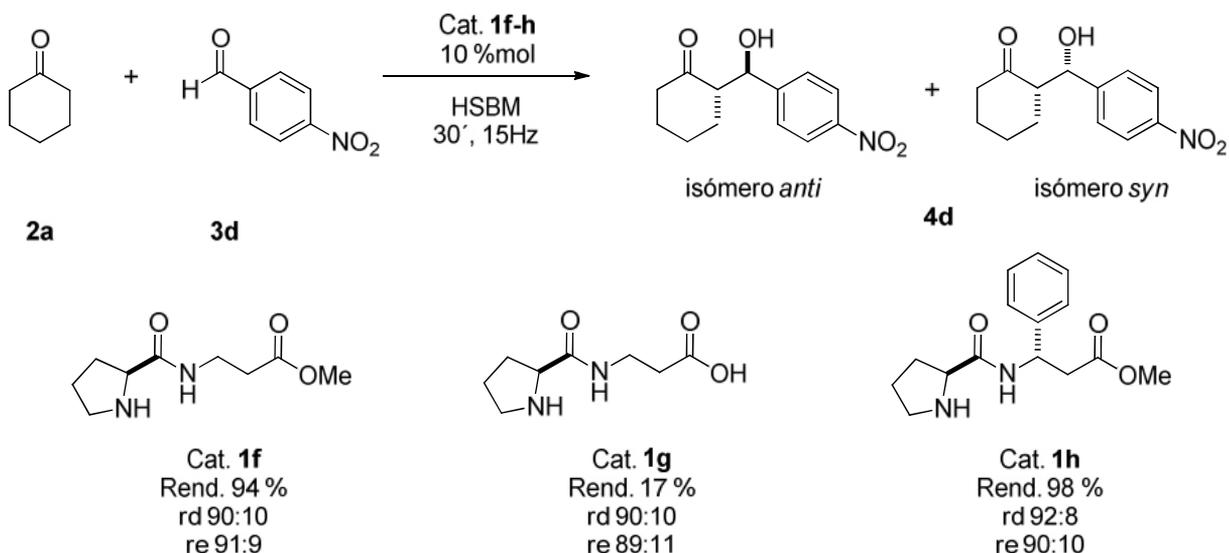


Ensayo	Cat.	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
1	1f	94	90:10	91:9
2	1g	17	90:10	89:11
3	1h	98	92:8	90:10

^a Condiciones de reacción: cetona **2a** (0.5 mmol), aldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1f-h** (10 %mol), H₂O (3.0 equiv), ácido benzoico (20 %mol), temperatura ambiente, 0.5 horas, 15 Hz, MM200. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (2*S*,1'*R*)/(2*R*,1'*S*).

La reacción aldólica asimétrica organocatalizada por el dipéptido **1h**, el cual incorporó un centro estereogénico adicional a través del residuo del β³-aminoácido, ofreció el producto esperado en rendimientos y estereoselectividades similares a los obtenidos con el organocatalizador **1f**. Esta observación sugiere que la incorporación del segundo centro estereogénico (como en el caso de **1h**) no indujo un incremento en la estereoselectividad de la reacción. De esta manera, el

organocatalizador **1g** bajo condiciones libres de disolvente constituyó un catalizador adecuado para la obtención enantioselectiva de compuestos β -hidroxicarbonílicos (Esquema 15).

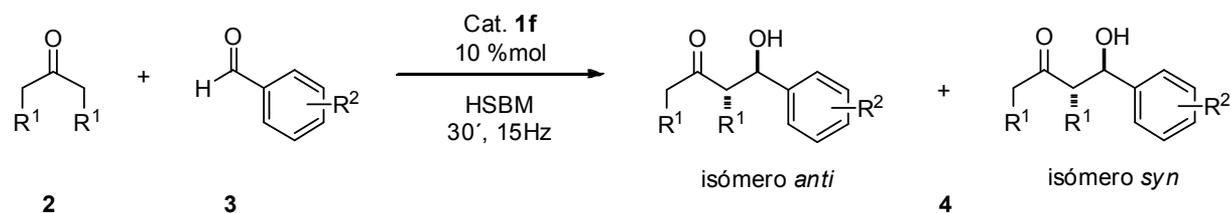


Esquema 15. Comparación de los organocatalizadores **1f-h** en la reacción aldólica asimétrica.

Finalmente, se evaluó el alcance del organocatalizador **1f** con diversas cetonas **2** y benzaldehídos sustituidos **3**. En algunos casos, la reacción aldólica no se completó después de 0.5 horas, por lo que el tiempo de reacción se extendió a 2 horas.

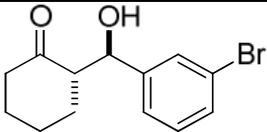
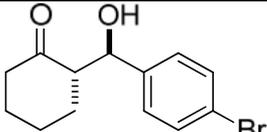
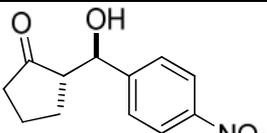
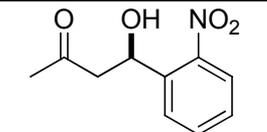
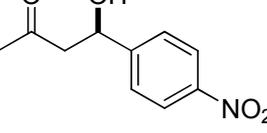
Los sustituyentes nitro, bromo y cloro fueron utilizados como grupos electroattractores en los benzaldehídos **3b-i** (ensayos 1-8, Tabla 11). Por otra parte, la ciclopentanona **2b** y la acetona **2c** fueron seleccionadas como cetonas representativas (Tabla 11). Los mejores resultados fueron observados con los derivados que incorporan grupos electroattractores nitro (ensayos 1-3, Tabla 11), con rendimientos en el intervalo de 87-98%, la relación diastereomérica de alrededor de 90:10, y la relación enantiomérica para el isómero predominante **4d-anti** arriba de 92:8. Finalmente, el organocatalizador **1f** dió lugar a los aductos aldólicos **4n-ñ** con buenos rendimientos (entre 50 y 99 %) y enantioselectividades de 67:33 y 77:23 (Tabla 11).

Tabla 11. Alcance del organocatalizador **1f** en la reacción aldólica asimétrica con diferentes cetonas **2** y benzaldehidos sustituidos **3**.^a



Ensayo	Producto	Tiempo (min)	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
1	 4b	0.5	75	90:10	93:7
		2.0	87	89:11	92:8
2	 4c	0.5	74	89:11	89:11
		2.0	98	82:18	n.d.
3	 4d	0.5	94	90:10	91:9
		2.0	93	89:11	89:11
4	 4e	0.5	37	91:9	95:5
		1.0	62	89:11	92:8
		2.0	87	88:12	98:2
		2.5	78	89:11	94:6
5	 4f	0.5	25	92:8	89:11
		2.0	31	84:16	80:20
6	 4g	0.5	26	90:10	83:17
		2.0	51	88:12	98:2

Table 11. (continuación)

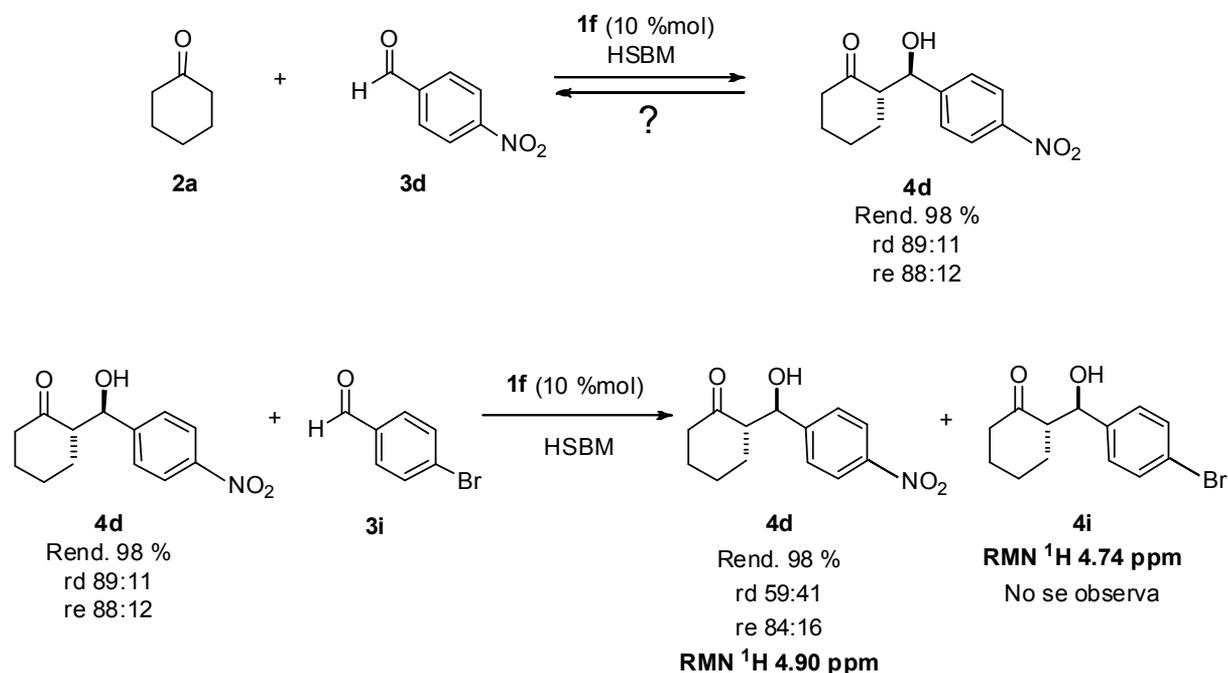
Ensayo	Producto	Tiempo (h)	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
7	 4h	0.5	37	88:12	94:6
		2.0	66	87:13	88:12
8	 4i	0.5	52	91:9	92:8
		2.0	59	88:12	87:13
9	 4m	0.5	97	37:63	76:24
		2.0	99	35:65	73:27
10	 4n	0.5	29	---	66:34
		2.0	50	---	67:33
11	 4ñ	0.5	34	---	76:24
		2.0	99	---	77:23

^a Condiciones de reacción: cetona **2** (0.5 mmol), aldehído **3** (0.25 mmol), catalizador **1f** (10% mol), H₂O (3.0 equiv), ácido benzoico (20% mol), temperatura ambiente, 0.5-2.5 horas, 15 Hz, MM200.

^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (2*S*,1'*R*)/(2*R*,1'*S*).

Por otro lado, un incremento en el tiempo de reacción a 2 horas no resultó en un incremento en el rendimiento de los productos aldólicos **4d**, **4f** y **4i** (ensayos 3, 5, 8, Tabla 11). De hecho, se observó una disminución del rendimiento correspondiente al producto aldólico **4e** (ensayo 4, Tabla 11). Además, en algunos casos el exceso enantiomérico encontrado fue significativamente bajo,

probablemente como resultado de un calentamiento de la mezcla de reacción por el incremento en el tiempo de reacción.



Esquema 16. Evaluación de la reversibilidad potencial de la reacción aldólica bajo condiciones de molienda de bolas a alta velocidad.

En éste sentido, con la finalidad de determinar si la disminución de rendimientos y estereoselectividades están relacionados por un proceso reversible de la reacción, el producto aldólico **4d** se hizo reaccionar en combinación con el 4-bromobenzaldehído **3i** en condiciones convencionales de reacción. Al finalizar el tiempo de reacción, el análisis de RMN de la mezcla de reacción no mostró la formación del producto aldólico **4i**, el cual se esperaba si la reacción fuese reversible (Esquema 16).

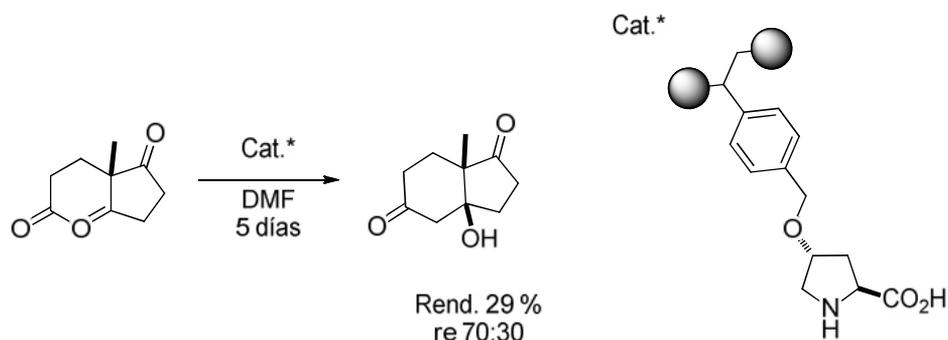
4.3 Conclusiones.

La actividad organocatalítica de los α,β -dipéptidos **1f-h** fue evaluada en la reacción aldólica asimétrica entre la ciclohexanona **2a** y el 4-nitrobenzaldehído **3d** de acuerdo a tres protocolos experimentales: (1) libre de disolvente con activación de molienda con bolas de alta velocidad (HSBM), (2) condiciones libre de disolvente con agitación convencional y (3) en solución con agitación convencional. La técnica de HSBM resultó ser la mejor estrategia sintética para la reacción aldólica asimétrica, procediendo en tiempos cortos de reacción y con alta estereoselectividad. Los dipéptidos **1f-h** fueron evaluados como organocatalizadores en la reacción aldólica asimétrica bajo condiciones libre de disolvente en condiciones de HSBM. Los organocatalizadores **1f** y **1h** dieron los productos aldólicos en rendimientos y estereoselectividades comparables (98% rendimiento, 90:10 rd y 90:10 re). Esto permite concluir que el centro estereogénico en el segundo residuo de los derivados de (S)-prolina no es responsable de la enantioinducción observada en el proceso. Efectivamente, la incorporación de un β -aminoácido quiral en el dipéptido contenido (S)-prolina no mejoró la estereoselectividad de la reacción aldólica asimétrica. Por otro lado, la evidencia experimental sugiere que la reacción aldólica libre de disolvente activada en HSBM no es un proceso reversible.

Síntesis y evaluación de organocatalizadores dipeptídicos conteniendo (S)-prolina unidos a la resina MBHA en la reacción aldólica asimétrica.

5.1 Antecedentes.

Los organocatalizadores derivados de la (S)-prolina presentan buena actividad catalítica en las reacciones aldólicas asimétricas. Sin embargo, la recuperación del organocatalizador para ser reutilizado no es un proceso sencillo. El primer grupo que apreció el potencial de la (S)-prolina soportada como catalizador orgánico para reacciones asimétricas fue el grupo de Kondo. En 1985, Kondo y colaboradores adsorvieron la (S)-prolina a una resina insoluble que al ser tratada con éter inducía la precipitación del organocatalizador, permitiendo su recuperación. Al evaluar la capacidad catalítica de este organocatalizador, se obtuvo el producto en un 29% y una re de 70:30 (Esquema 17).²⁴



Esquema 17. Primer reacción organocatalizada por (S)-prolina soportada.²⁴

A partir del año 2000, diferentes soportes orgánicos han sido utilizados para llevar a cabo el anclaje de los organocatalizadores. Entre los más utilizados se encuentran las resinas de PEG^{25a,b} y el poliestireno.^{25c,d} Varios años después de fijar a la (S)-prolina de diversas formas en soportes insolubles, se anclaron

péptidos a diversas resinas empleadas en la síntesis peptídica. Una ventaja adicional que presenta el anclar estos organocatalizadores a resinas consiste en la sencillez con la cual se lleva a cabo dicha fijación. Así, se soportaron varios dipéptidos y tripéptidos a resinas de TG, Poliestireno, SPAR, TentaGel y PEGA, PEG-PS, Figura 12.²⁶

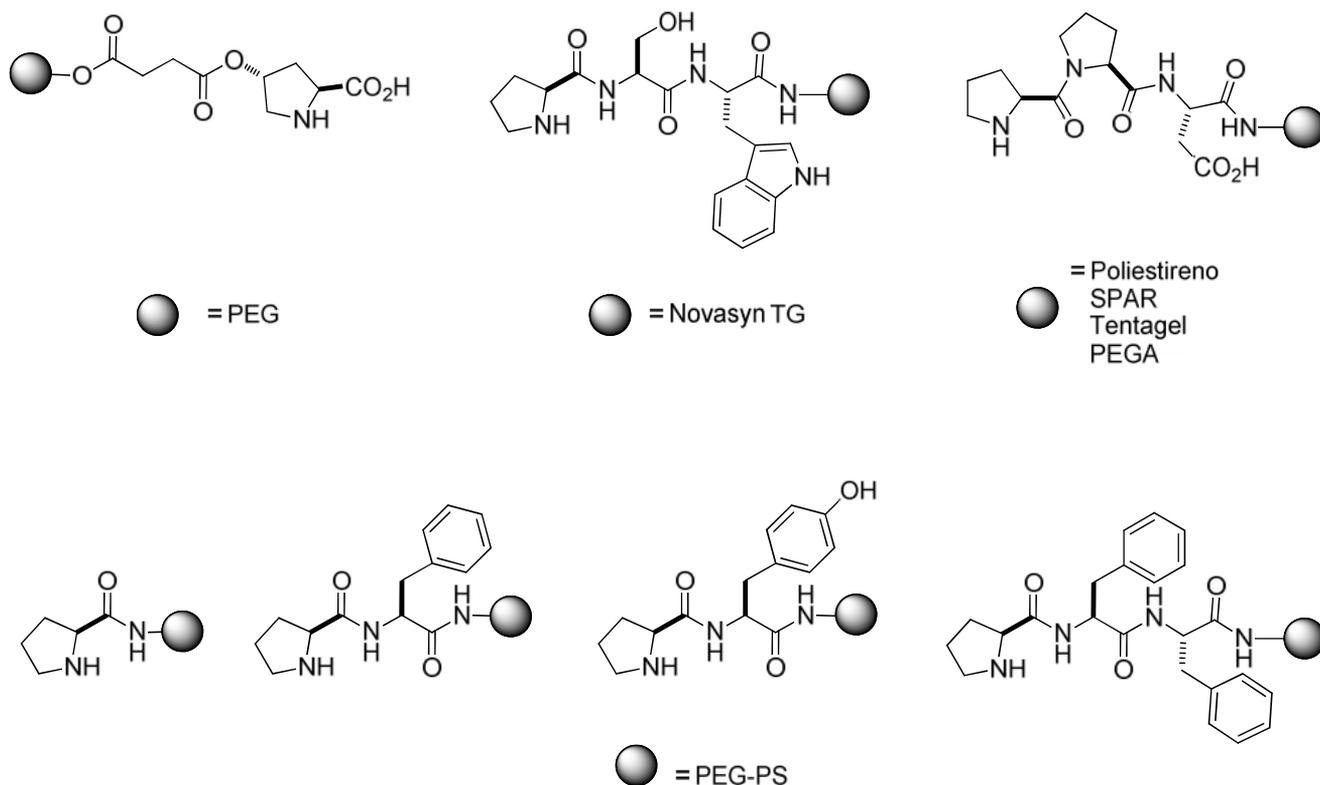
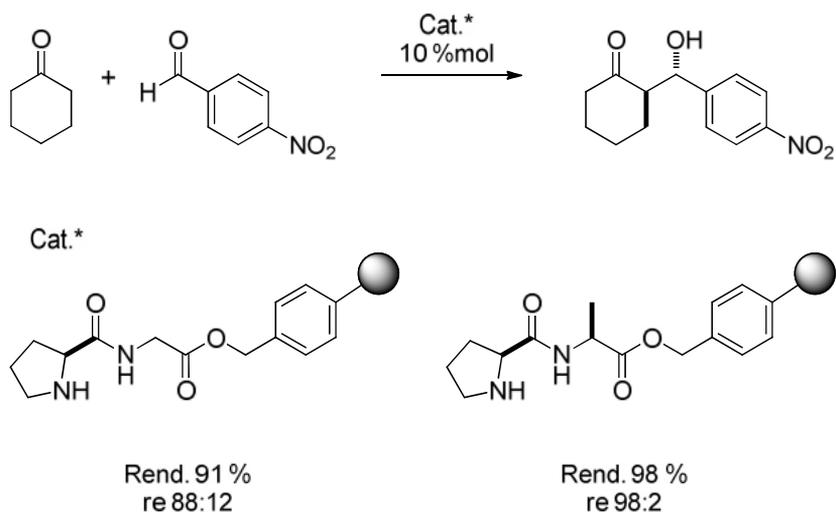


Figura 12. Organocatalizadores derivados de (*S*)-prolina soportados en resinas.²⁶

En el año 2008, Yang y Wang realizaron la fijación de diversos dipéptidos y tripéptidos a la resina Merrifield. Se pudo observar que un dipéptido con un único centro quiral en la (*S*)-prolina indujo la formación del producto aldólico deseado en un rendimiento del 91% y una relación enantiomérica de 88:12 para el producto principal (*2S,1'R*). Además, el organocatalizador constituido por (*S,S*)-prolil-alanina se reutilizó 7 veces en la reacción aldólica asimétrica entre la ciclohexanona y el 4-nitrobenzaldehído sin perder su eficacia (Esquema 18).^{26c}

En este contexto, con la finalidad de recuperar y reutilizar los organocatalizadores probados con éxito en el capítulo anterior, se llevó a cabo la unión de diferentes dipéptidos con un solo centro estereogénico a resinas de MBHA.²⁷



Esquema 18. Organocatalizadores unidos a resina con buena eficacia en la reacción aldólica asimétrica.^{26c}

5.2 Discusión de resultados.

Los organocatalizadores **1i-l** (Figura 13) fueron sintetizados manualmente de

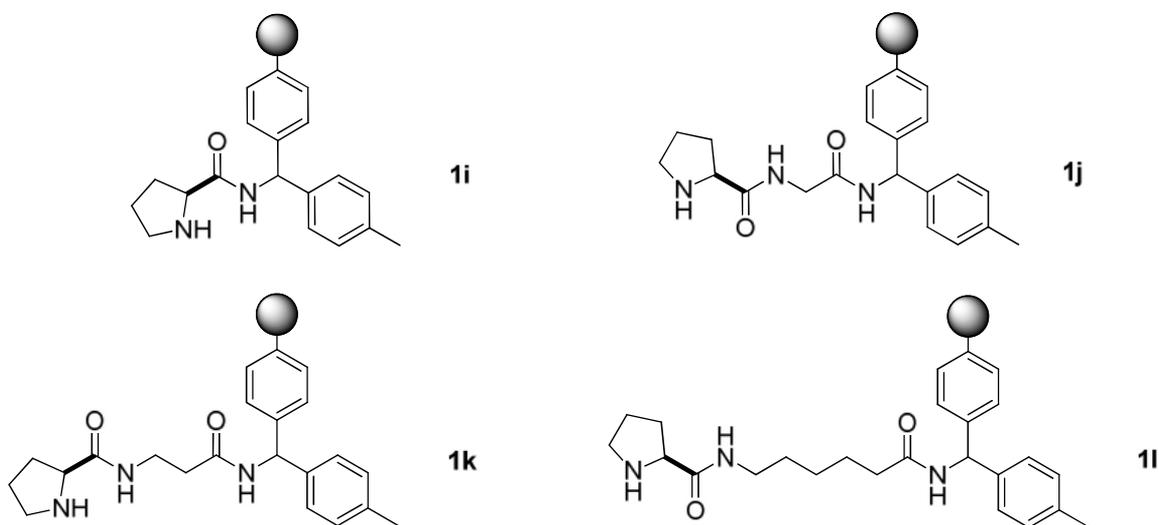
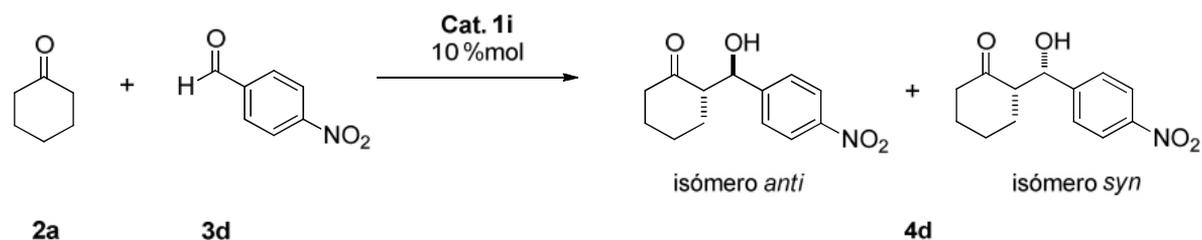


Figura 13. Organocatalizadores peptídicos derivados de (S)-prolina soportados en la resina MBHA.

Durante el proceso de optimización, la reacción aldólica se llevó a cabo con la catálisis del dipéptido **1i** como modelo de reacción. Con la finalidad de mejorar la diastereoselectividad y enantioselectividad de la reacción se exploró la estrategia de agregar aditivos como agua y ácidos de Brønsted en el medio de reacción.^{10,11,12}

Tabla 13. Optimización de las condiciones de reacción en la reacción aldólica asimétrica organocatalizada por **1i**.^a



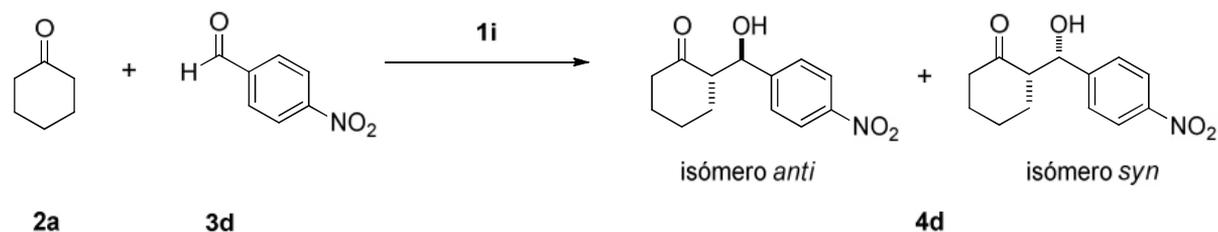
Ensayo	2a :H ₂ O(mL)	Ácidos (%mol)	Rend.(%) ^b	rd(<i>anti</i> : <i>syn</i>) ^c	re ^d
1	----	-----	92	74:26	77:23
2	1.5:1	----	99	86:14	75:25
3	1:1	---	99	80:20	78:22
4	1:1.5	---	98	88:12	78:22
5	---	PhCO ₂ H (10 %)	99	72:28	75:25
6	1:1.5	PhCO ₂ H (5 %)	99	85:15	81:19
7	1:1.5	PhCO ₂ H (10 %)	99	89:11	81:19
8	1:1.5	PhCO₂H (20 %)	99	91:9	83:17
9	1:1.5	PhCO ₂ H (30 %)	99	85:15	78:22
10	1:1.5	PhCO ₂ H (40 %)	99	86:14	80:20
11	1:1.5	4-NO ₂ -PhCO ₂ H (20 %)	99	87:13	78:22
12	1:1.5	2-HO-PhCO ₂ H (20 %)	99	85:15	78:22
13	1:1.5	(D)-mandélico (20 %)	99	87:13	78:22
14	1:1.5	(L)-mandélico (20 %)	99	90:10	77:23

^a Condiciones de reacción: cetona **2a** (0.5 mL), aldehído **3d** (0.2 mmol), catalizador **1i** (10% mol), 24 horas, temperatura ambiente. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (2*S*,1'*R*)/(2*R*,1'*S*).

Para evaluar el efecto de la cantidad de agua presente en el sistema de reacción, se determinó el rendimiento de la reacción y la diastereoselectividad de la misma. La proporción óptima de agua fue de 1.5 mL de H₂O por 1 mL de ciclohexanona **2a** (98% rendimiento, 88:12 rd_{anti/syn}, 78:22 re, ensayo 4 en la Tabla 13).

También se llevó a cabo la evaluación del efecto de diferentes ácidos de Brønsted como aditivos. Al adicionar 10% mol de ácido benzoico en condiciones libre de disolvente, y en ausencia de agua como aditivo, se mejoró el rendimiento de la reacción completándose en solo 6 h (comparar ensayo 1 y 5, Tabla 13). Para evaluar el efecto sinérgico de agua y el ácido de Brønsted, se adicionaron diferentes cantidades de ácido benzoico a una mezcla 1:1.5 de ciclohexanona **2a** y agua.

Tabla 14. Evaluación de la cantidad de catalizador en la reacción aldólica asimétrica organocatalizada por **1i**.^a



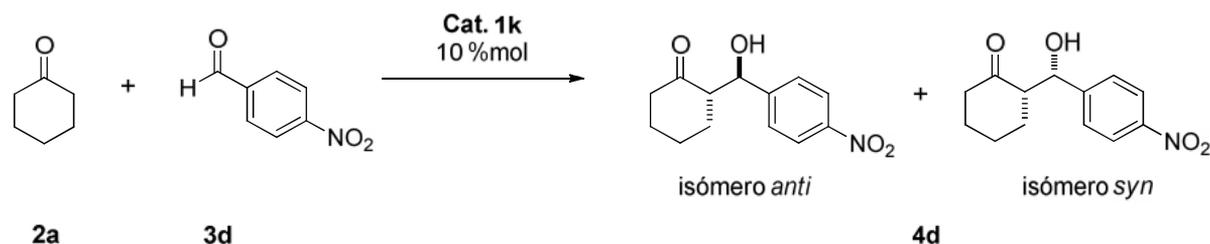
Ensayo	Cat. (%mol)	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	re ^d
1	resina	----	----	----
2	1 %	53	92:8	72:28
3	3 %	91	90:10	78:22
4	5 %	98	92:8	72:28
5	10 %	99	91:9	83:17
6	20 %	99	84:16	75:25
7	30 %	99	87:13	80:20

^a Condiciones de reacción: cetona **2a** (0.5 mL), aldehído **3d** (0.2 mmol), catalizador **1i** (1-30% mol), H₂O (0.75 mL), ácido benzoico (20% mol), 24 horas, temperatura ambiente. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (2*S*,1'*R*)/(2*R*,1'*S*).

Bajo las condiciones óptimas, la estereoselectividad observada fue similar con los cuatro organocatalizadores. Así, la extensión de la cadena del espaciador no influyó en los resultados. Como la resina es un complejo sistema de polímeros, las diferentes cadenas del espaciador no son diferenciadas en el entorno que rodea al catalizador.

Con el objeto de determinar la posibilidad de reutilizar el organocatalizador anclado, se confirmó que el organocatalizador **1k** pudo ser reutilizado al menos 5 veces, aunque se observó una pérdida en rendimiento y estereoselectividad de la reacción (Tabla 16), posiblemente debido a la pérdida de pequeñas cantidades del catalizador entre un ciclo y otro. Dado que la escala de la reacción es muy pequeña, una mínima pérdida de catalizador **1k** se ve reflejada en la menor eficiencia de la reacción. En este contexto, el organocatalizador **1k** es recuperado fácilmente al lavar la resina con DCM antes de ser reutilizada.

Tabla 16. Ciclos de reciclaje del organocatalizador **1k** en la reacción aldólica asimétrica.^a



Ensayo	Ciclo	Rend. (%) ^b	rd (<i>anti:syn</i>) ^c	er ^d
1	1	97	94:6	89:11
2	2	93	76:24	84:16
3	3	60	86:14	80:20
4	4	63	84:16	83:17
5	5	75	84:16	96:4

^a Condiciones de reacción: cetona **2a** (0.5 mL), aldehído **3d** (0.2 mmol), catalizador **1i** (10% mol), H₂O (0.75 mL), ácido benzoico (20% mol), 24 horas, temperatura ambiente. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. ^d Determinado por HPLC quiral de la re (2*S*,1'*R*)/(2*R*,1'*S*).

En contraste, los organocatalizadores **1i-1l** no presentaron actividad con aldehídos menos electrofílicos, comportamiento que se ha observado previamente con otros organocatalizadores peptídicos.²⁹

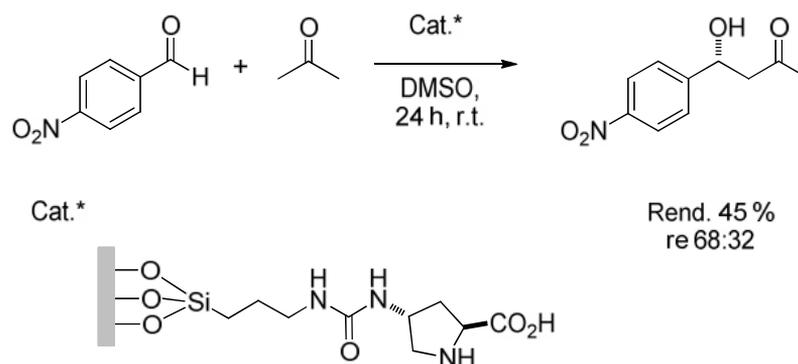
5.3 Conclusiones.

Se llevó a cabo la síntesis de varios organocatalizadores que contienen (S)-dipéptidos unidos a la resina MBHA y se evaluó su eficiencia en la reacción aldólica asimétrica entre la ciclohexanona **2a** y el 4-nitrobenzaldehído **3d**. Se utilizaron espaciadores con diferente tamaño de cadena, variando el número de metilenos. Los organocatalizadores **1i-l** proporcionaron el producto aldólico **4d** con estereoselectividades similares, reflejando que la extensión de la cadena del espaciador no influye en la reactividad de los catalizadores. El organocatalizador soportado **1k** se reutilizó 5 ciclos, lo que satisface una de las estrategias de la química verde.

Síntesis y evaluación de organocatalizadores dipeptídicos conteniendo (S)-prolina soportados en sílica gel en la reacción aldólica asimétrica en flujo continuo.

6.1 Antecedentes.

Después de haber soportado organocatalizadores derivados de (S)-prolina en diversas resinas, se consideró una nueva estrategia para el soporte de organocatalizadores. Así, en el año 2003 ésta estrategia consistió en la unión covalente del organocatalizador 4-hidroxi prolina a una red mesoporosa de sílica gel.³⁰ El grupo de Chandrasekaran probó este organocatalizador en la reacción aldólica; sin embargo, el producto deseado se obtuvo en bajo rendimiento y en una baja relación enantiomérica (Esquema 19).



Esquema 19. 4-hidroxi prolina soportada en red de sílica.³⁰

Este resultado concuerda con las observaciones hechas por el grupo de Barbas III, quienes observaron que la prolina adsorbida en sílica gel proporcionan los productos con baja enantioselectividad.³¹ Por otra parte, en el año 2006 Li y colaboradores observaron que la (S)-prolina inmovilizada sobre alumina conduce

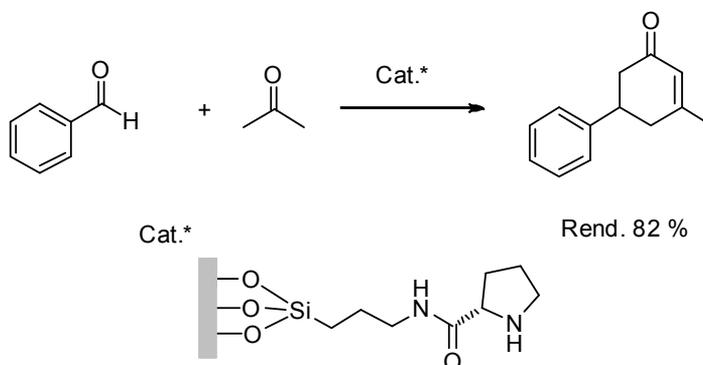
al enantiómero de configuración opuesta en la reacción aldólica, aunque con baja enantioselectividad.³²

Una forma efectiva para alcanzar una alta enantioselectividad es empleando el organocatalizador fijado en metilcelulosa con Pt sobre sílica.³³ Esta estrategia presentó buenos resultados para la catálisis de la reacción de hidrogenación asimétrica, rendimiento del 62% y una re de 96:4, esto bajo presión de hidrógeno (Esquema 20).



Esquema 20. Hidrogenación asimétrica organocatalizada por (S)-prolina fijada en celulosa con Pt en sílica.³³

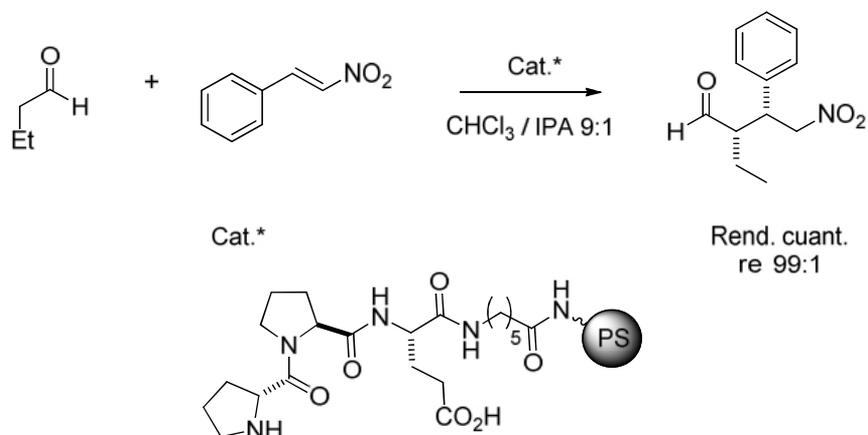
Recientemente, la (S)-prolina se fijó a la sílica mediante su grupo carboxilo,³⁴ y al ser usada en la reacción entre benzaldehído y acetona en flujo continuo, se obtuvo el producto con un rendimiento del 82%. Sin embargo, el producto fue racémico (Esquema 21).



Esquema 21. (S)-prolina soportado en sílica.³⁴

En este sentido, otros organocatalizadores soportados derivados de (S)-prolina han sido utilizados en reactores de flujo continuo. En el año 2011 el grupo de investigación de Wennemers describió un organocatalizador tripeptídico soportado

a una resina, usándolo como catalizador en la reacción asimétrica de Michael en un reactor de flujo continuo. Se generó el aducto Michael de forma cuantitativa y en una relación enantiomérica 99:1, Esquema 22.^{26d}



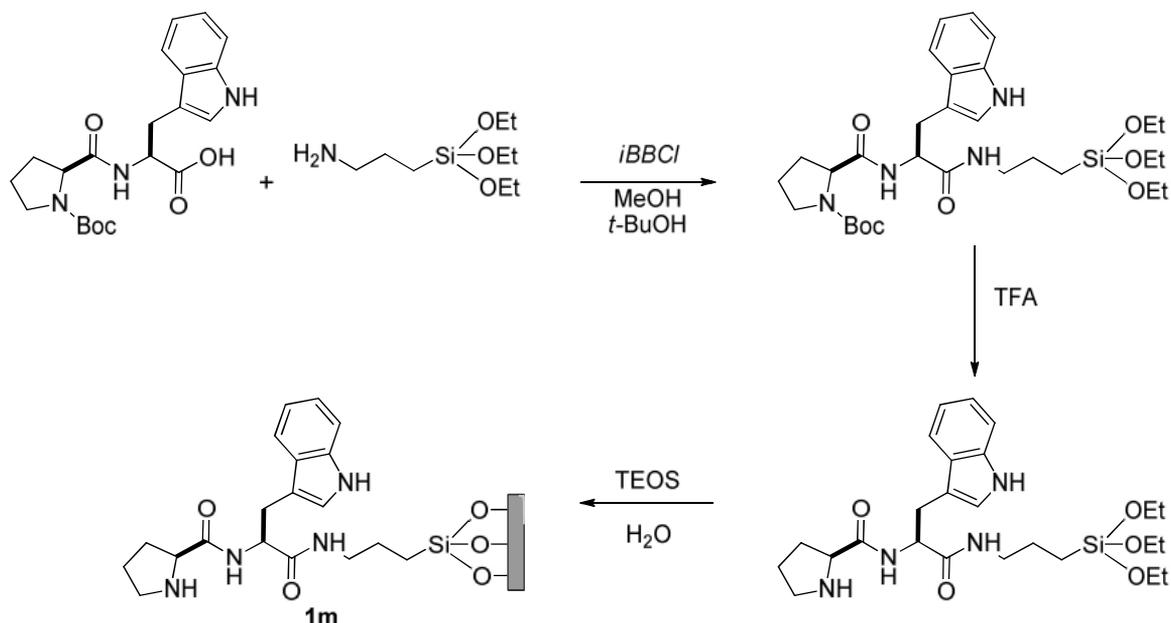
Esquema 22. Tripéptido derivado de (S)-prolina en flujo continuo.^{26d}

Tal como se puede apreciar, el empleo de organocatalizadores derivados de (S)-prolina soportados es un área con gran potencial para la formulación de la aplicación de organocatalizadores en sistemas de flujo continuo.

6.2 Discusión de resultados.

La síntesis del organocatalizador unido a sílica gel se llevó a cabo a partir de *N*-(Boc)-(S)-Pro-(S)-Trp-CO₂H. Este dipéptido *N*-protegido se disolvió en *t*-BuOH, se agregaron 1.2 equivalentes de clorofornio de isobutilo (*i*-BBCl) y 2.0 equivalentes de *N*-metilmorfolina (NMM). Después de 8 horas de reacción se adicionó el (3-aminopropil)-trietoxisilano (APTES) y se dejó reaccionar por 24 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se adicionaron 5 equivalentes de TFA para la desprotección del organocatalizador. Después de 24 horas de reacción, se neutralizó el pH del medio de reacción y se adicionó el tetraetil ortosilicato (TEOS) y H₂O. Posteriormente se agitó, se extrajo el agitador

magnético y finalmente se dejó gelificar por un periodo de 72 horas (Esquema 23).³⁵

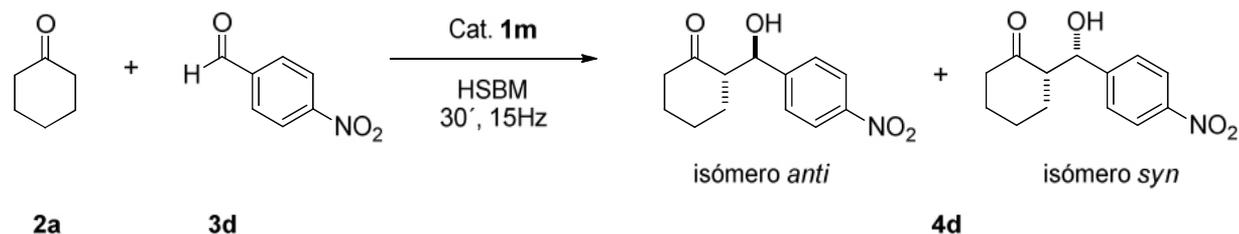


Esquema 23. Síntesis del organocatalizador **1m** fijado en sílica gel.³⁵

El organocatalizador **1m**, se evaluó en la reacción aldólica asimétrica. Se sintetizó en diferentes proporciones de TEOS:APTES:catalizador, con la finalidad de evaluar cuál es la proporción mínima de catalizador que se requiere para llevar a cabo la catálisis de la reacción aldólica asimétrica.

En la Tabla 17, se muestra que los organocatalizadores con mayor cantidad de TEOS no presentaron buena actividad catalítica. Probablemente, una proporción mayoritaria de sílica gel dejó poco expuesto al catalizador para llevar a cabo la reacción aldólica (ensayos 3 y 4, Tabla 17). Resultados similares se obtuvieron con el uso de ácido benzoico en el medio de reacción (ensayos 7 y 8, Tabla 17). La reacción aldólica se llevó a cabo en presencia del catalizador en una proporción 1:1:1 TEOS:APTES:catalizador, logrando tan solo un 35 a 43% de rendimiento y la relación diastereomérica en una proporción 75:25 (ensayos 6, Tabla 17). Esta reacción fue catalizada por el organocatalizador soportado **1m** y no por la red de sílica gel que soporta el organocatalizador, como se corroboró al

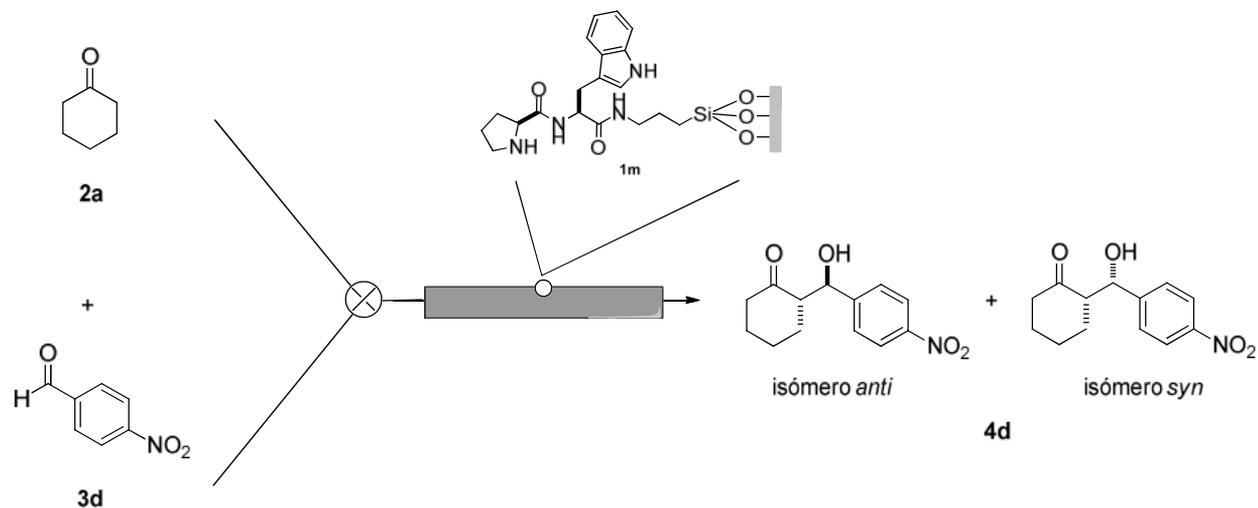
Tabla 18. Evaluación de la cantidad de organocatalizador soportados en sílica gel en la reacción aldólica asimétrica en HSBM.



Ensayo	TEOS:APTES:Cat	Aditivos	Rend. (%) ^b	Rd ^c
1	1:1:1	No	21	76:24
2	10:1:1	No	0	0
3	1:1:1	Si	10	75:25
4	10:1:1	Si	0	0

^a Condiciones de reacción: ciclohexanona **2a** (0.5 mmol), 4-nitrobenzaldehído **3d** (0.25 mmol), catalizador **1m** (10% mol), ácido benzoico (20% mol), temperatura ambiente, 0.5 horas, 15 Hz, MM200. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción.

Con el objetivo de reutilizar el organocatalizador **1m**, éste se empaquetó en una columna de vidrio para equipo de flujo continuo. A través de la columna se bombeó una solución de 0.35 g de 4-nitrobenzaldehído **3d** en 19 mL de ciclohexanona **2a** a un flujo de 10 μ L por minuto (Esquema 24).

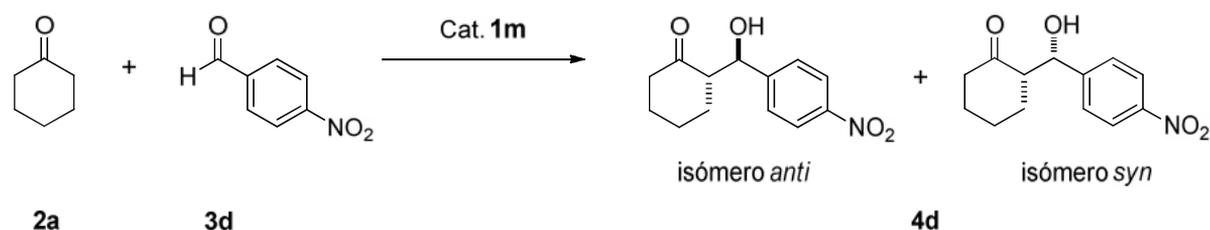


Esquema 24. Estrategia de aplicación del organocatalizador **1m** en sílica gel en la técnica de flujo continuo.

Sin embargo, bajo estas condiciones de reacción no se formó el producto aldólico deseado (Tabla 19). A continuación se adicionaron diferentes cantidades de ácido benzoico y encontrándose que la reacción se llevó a cabo con un rendimiento de 75 % y una relación diastereomérica de 75:25. Sin embargo, estos resultados se vieron opacados con la obtención de un producto en su forma racémica (Tabla 19).

Aun siendo poco favorables estos resultados, consideramos que constituyen un buen punto de partida para implementar el método de flujo continuo. Es de importancia mencionar que el diseño de organocatalizadores dipeptídicos unidos a sílica gel aun no ha sido reportado, pues las cadenas orgánicas largas unidas a la red de sílica dificultan la gelificación del mismo.

Tabla 19. Evaluación del organocatalizador soportado en sílica gel en la técnica de flujo continuo.^a



Ensayo	Ácido benzoico (%mol)	Rend. (%) ^b	Rd ^c
1	5	63	45:55
2	10	85	45:55
3	20	69	45:55
4	50	75	45:55

^a Condiciones de reacción: de 4-nitrobenzaldehído **3d** (0.3023 g, 2.00 mmol) y ácido benzoico (0.05–0.5 equivalentes) disueltos en ciclohexanona **2a** (19 ml), columna con catalizador **1m**, temperatura ambiente, 10 µl por minuto. ^b Rendimiento aislado. ^c Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción.

Caracterización del organocatalizador **1m** en sílica gel.

Se realizaron diversos estudios espectroscópicos a los organocatalizadores unidos al soporte de sílica gel. En particular, el organocatalizador soportado **1m** fue insoluble en diversos disolventes y muy poco soluble en agua o metanol. Por lo cual, se realizó un experimento de Masas en un equipo MS-HR-ESI-TOF al organocatalizador unido al APTES, ya que este compuesto es soluble en metanol, un paso antes de la formación del gel de sílica. Tal como se observa en la Figura 14, el ensayo de MS-HR-ESI-TOF refleja el peso molecular del organocatalizador **1m** unido al (3-aminopropil)trietoxisilano (APTES).

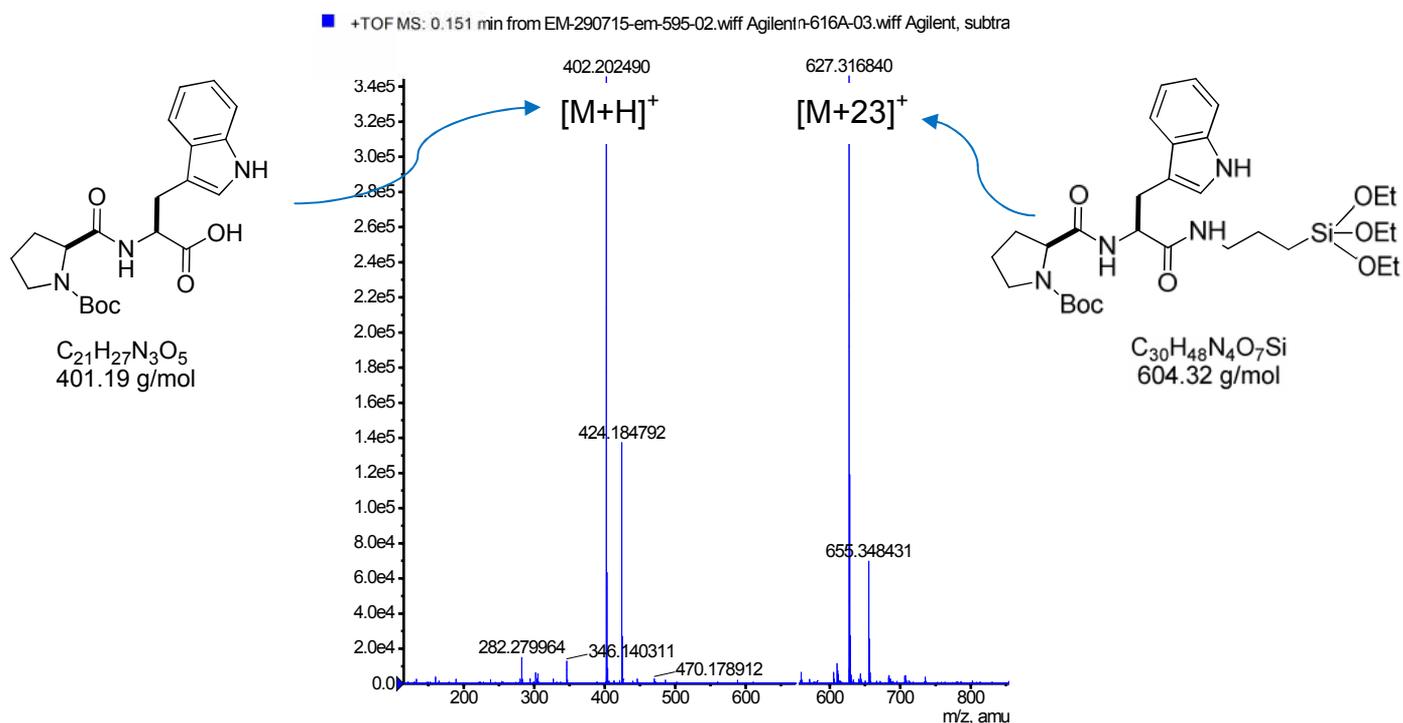


Figura 14. MS-HR-ESI-TOF de la materia prima y del organocatalizador **1m** anclado a APTES.

En el análisis de IR-TF se observó que las bandas características de vibración de estiramiento pertenecientes a la formación de la red del gel de sílica absorben energía con número de onda de 1041 cm^{-1} . Al unirse el organocatalizador al gel, la banda perteneciente a éste se presentó en 1061 cm^{-1} . Además, se observaron bandas a 1671 cm^{-1} , características del enlace C=O de la amida. Sin embargo, las

se observaron canales perfectos y la formación de gel en forma de cuentas, este patrón se perdió en parte en el gel unido al catalizador, haciendo diferentes los tamaños de poro de los canales.

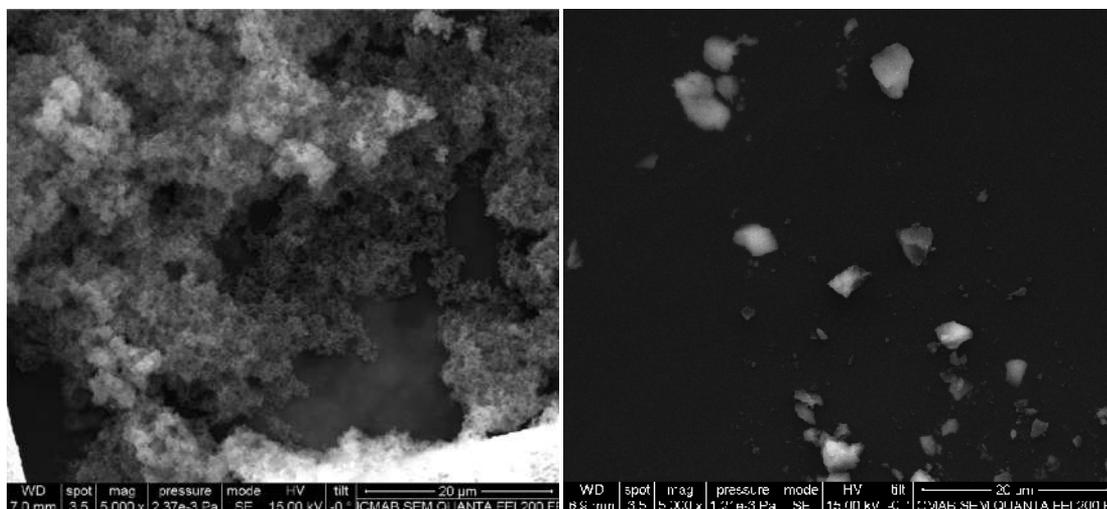


Figura 16. Izquierda, patrón de un gel de sílica (blanco). Derecha, organocatalizador **1m**.

6.3 Conclusiones.

Se llevó a cabo la síntesis del organocatalizador **1m** soportado a una red de sílica gel. La información proporcionada por MS-HR-ESI-TOF, IR, SEM y Rayos X confirman acoplamiento del dipéptido a la red de sílica gel. Sin embargo, interacciones entre el NH del anillo pirrolidínico y los OH de la red de sílica podrían estar compitiendo en la actividad de la reacción aldólica asimétrica. El organocatalizador **1m** fue evaluado en tres diferentes condiciones: solución, HSBM y flujo continuo. Para la metodología en flujo continuo, el organocatalizador **1m** fue empacado en una columna. Esta fue la mejor condición de reacción, pues se obtuvo el producto aldólico **4d** en un rendimiento del 75 % y una rd (*anti:syn*) 45:55.

CONCLUSIONES GENERALES

El interés generado alrededor de la química verde ha llevado a proponer nuevas estrategias de síntesis con la cual se lleven a cabo *el diseño de productos y procesos químicos reduciendo o eliminando el uso y/o formación de sustancias tóxicas*.

La organocatálisis peptídica satisface la aplicación de diversos principios de la química verde. Estos catalizadores orgánicos han sido aplicados en diferentes técnicas mecanoquímicas en ausencia de disolvente. En el presente trabajo se desarrollaron estrategias para llevar a cabo la síntesis de diversos organocatalizadores dipeptídicos que fueron aplicados en diferentes técnicas de reacción como son: condiciones libre de disolvente, en HSBM y flujo continuo.

En cada uno de los cuatro capítulos que integran esta tesis se mostró una forma diferente de aplicar los principios de la química verde. Ya sea mediante la aplicación de técnicas libres de disolvente en HSBM (Capítulo I), o mediante la síntesis de organocatalizadores dipeptídicos, así como la versatilidad de los mismos al ser aplicados en diferentes medios de reacción, Capítulo II. La disminución de desechos al utilizar organocatalizadores peptídicos que puedan ser reutilizados varias veces por estar anclados a soportes insolubles, Capítulo III. Y la aplicación de organocatalizadores peptídicos unidos a soportes de sílica gel para la reutilización bajo la técnica de flujo continuo, Capítulo IV.

En conclusión, la síntesis y aplicación de los diferentes organocatalizadores dipeptídicos desarrollados en este trabajo se apegaron a los principios de química verde, contribuyendo de esta forma al diseño de productos y procesos químicos verdes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Información general.

Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina, utilizando cromatofolios Merck 60 F254 y radiación ultravioleta de 254 nm o vapores de yodo. La purificación de los compuestos fue por cromatografía en columna empleando sílica gel Merck de malla 230-400 y disolventes grado técnico.

Los espectros de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) de ^1H y ^{13}C fueron realizados en un espectrómetro Jeol ECA-500 de 500 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) están dados en partes por millón (ppm) usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Las constantes de acoplamiento (J) están reportadas en Hercios (Hz). La multiplicidad de las señales en RMN ^1H están indicadas por las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple y (a) señal ancha.

Los pesos moleculares fueron determinados en un espectrómetro de masas de alta resolución, Agilent LC/MSD-TOF model 1069 A. Los espectros de infrarrojo (IR) son reportados en centímetros recíprocos (cm^{-1}) y fueron tomados en un espectrofotómetro Varian 640-IR FT-IR. Las rotaciones ópticas se obtuvieron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 241, usando una celda con longitud de 1 cm.

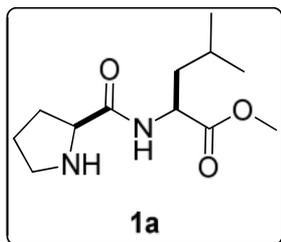
Las relaciones enantioméricas fueron medidas en un equipo HPLC a temperatura ambiente usando un equipo Waters 600 E equipado con un detector UV-Vis Waters 2487 a 210 y/o 254 nm, con columnas Chiralpak AD-H y Chiralcel OD-H y un equipo de HPLC Dionex modelo Ultimate 3000.

Las reacciones realizadas bajo las condiciones de Ball-milling fueron llevadas a cabo en un molino MM200 RETSCH, utilizando contenedores de 5 mL y 2 bolas de molienda de 7 mm de diámetro, ambos de ágata.

PARTE EXPERIMENTAL

9.1 Preparación general de los organocatalizadores (S,S)-dipeptídicos.

A una solución de *N*-Cbz-(*S*)-prolina (0.1452 g, 0.57 mmol) y NMM (0.07 mL, 0.62 mmol) en THF anhidro y en atmósfera de nitrógeno a 0°C, se agregó una solución de cloroformiato de isobutilo (0.07 mL, 0.68 mmol). La mezcla se agitó de 0°C a 10°C por 30 min antes de adicionar el clorhidrato del éster 2-(*S*)-naftil-alanina (0.1819 g, 0.68 mmol) y NMM (0.08 mL, 0.81 mmol) en THF anhidro. Después de 2 h de agitación de 0 a 10°C, la temperatura de la mezcla de reacción se incrementó hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante toda la noche. El crudo de la reacción se concentró y extrajo con AcOEt. La fase orgánica fue lavada con solución HCl 1N, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna cromatográfica de sílica gel usando como eluyente DCM/MeOH (95:5 v/v) para obtener el producto *N*-(Cbz)-(*S*)-Pro-(*S*)-2-Nal-CO₂Me dipéptido. El dipéptido fue *N*-desprotegido por hidrogenólisis con hidrógeno y Pd/C al 10% en peso (50 mg). La mezcla de reacción se filtró y lavó con metanol. La solución filtrada se concentró y el crudo del producto se purificó por columna cromatográfica de sílica gel usando como eluyente DCM/MeOH (95:5 v/v) para obtener el dipéptido deseado, éster metílico de (*S,S*)-prolil-2-naftilalanina.



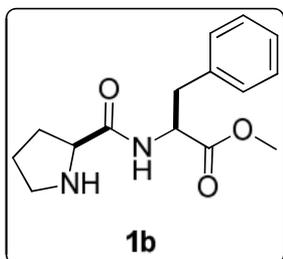
Éster metílico de (*S,S*)-Prolileucina (1a).^{2e}

R_f = 0.42 [sílica gel, DCM/MeOH 95:5], [α]_D²² = - 63.48

(c=1.0, CH₃Cl), IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹ = 3314, 2955, 1742, 1667. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, NH), 4.59–4.54 (1H, m, *CHCO₂Me), 3.74 (1H, dd, *J* = 5.2,

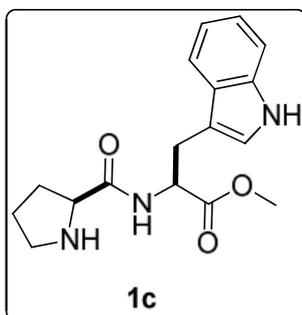
9.2 Hz, *CHCONH), 3.69 (3H, s, OCH₃), 3.04–2.99 (1H, m, NHCH₂CH₂), 2.92–2.87 (1H, m, NHCH₂CH₂), 2.32 (1H, a, NH), 2.16–2.09 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.91–1.85 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.71–1.53 (5H, m, CH₂CHCH₃, CH₂CHCH₃, *CHCH₂CH₂), 0.91 (3H, d, 5.0 Hz, CH(CH₃)₂), 0.92 (3H, d, 5.0 Hz, CH(CH₃)₂). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (CO₂CH₃), 173.6 (*CHCONH), 60.5 (*CHCONH), 52.2

(*CHCO₂Me), 50.2 (CHCO₂CH₃), 47.3 (NHCH₂CH₂), 41.5 (CHCH₂CH), 30.9 (CHCH₂CH₂), 26.0 (CHCH₂CH₂), 25.0 (CH(CH₃)₂), 22.9(CH(CH₃)₂), 21.9 (CH(CH₃)₂). MS-HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) Calculado para C₁₂H₂₃N₂O₃: 243.1703; encontrado: 243.1709 (2.3 ppm error).



Éster metílico de (S,S)-Prolilfenilalanina (1b).^{2e}

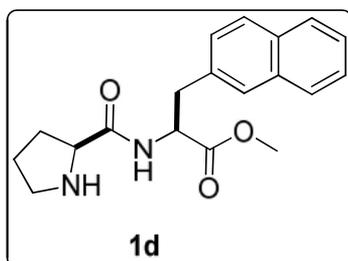
R_f = 0.38 [sílica gel, DCM/MeOH 95:5], [α]_D²² = - 43.82 (c=1.0, CH₃Cl), IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹ = 3294, 2952, 1741, 1659. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.24–7.15 (4H, m), 7.05 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.81–4.75 (1H, m, *CHCO₂Me), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.12 (1H, dd, *J* = 5.5, 13.9 Hz, NHCH₂CH₂), 2.98 (1H, dd, *J* = 7.3, 13.8 Hz, NHCH₂CH₂), 2.89–2.82 (2H, m, *CHCH₂Ph), 2.71–2.65 (1H, m, NH*CHCO), 2.01–1.95 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.70–1.64 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.57–1.45 (2H, m, CH₂CH₂CH₂). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 174.8 (CO₂CH₃), 172.1 (*CHCONH), 135.6, 128.8, 127.8, 126.3, 60.3 (*CHCONH), 52.6 (*CHCH₂Ph), 52.3 (OCH₃), 47.2 (NHCH₂CH₂), 38.1 (*CHCH₂Ph), 30.7 (*CHCH₂CH₂), 26.1 (CH₂CH₂CH₂). MS-HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) Calculado para C₁₅H₂₁N₂O₃: 277.1546; encontrado: 277.1551 (1.5 ppm error).



Éster metílico de (S,S)-Proliltryptófano (1c).^{2c}

R_f = 0.21 [sílica gel, DCM/MeOH 95:5], [α]_D²² = - 14.86 (c=1.0, CH₃Cl), IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹ = 3301, 2952, 1737, 1652. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (1H, a, NH), 8.10 (1H, a, NH), 7.55 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.16 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.09 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 6.95 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 4.93–4.89 (1H, m, *CHCO₂Me), 3.67 (4H, s, OCH₃, NH*CHCO), 3.30 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, *CHCH₂Indol), 2.87–2.82 (1H, m, NHCH₂CH₂), 2.64–2.59 (1H, m, NHCH₂CH₂), 2.06–2.01 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.98–1.95 (1H, m, NH), 1.77–1.72 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.58–1.42 (2H, m, CH₂CH₂CH₂). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 175.3 (CO₂CH₃), 172.7 (*CHCONH),

136.1, 127.7, 122.7, 122.1, 119.5, 118.6, 111.3, 110.2, 60.4 (*CHCONH), 52.6 (*CHCH₂Indol), 52.4 (OCH₃), 47.1 (NHCH₂CH₂), 30.7 (*CHCH₂Indol), 27.9 (*CHCH₂CH₂), 26.2 (CH₂CH₂CH₂). MS-HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) Calculado para C₁₇H₂₂N₃O₃: 316.1655; encontrado: 316.1659 (1.0 ppm error).



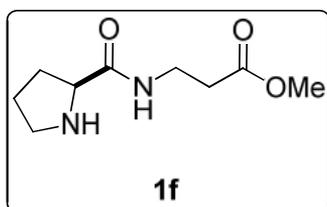
Éster metílico de (*S,S*)-Prolil-2-naftilalanina (**1d**).

R_f = 0.34 [silica gel, DCM/MeOH 95:5], [α]_D²² = - 14.98 (c=1.0, CH₃Cl), IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹ = 3316, 2951, 1740, 1666. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, NH), 7.77–7.72 (3H, m), 7.65 (1H, a), 7.45–7.38 (2H, m), 7.30–7.25 (1H, m), 4.83 (1H, dd, *J* = 7.5, 13.7 Hz, *CHCO₂Me), 4.29–4.24 (1H, m, NH*CHCO), 3.66 (3H, s, OCH₃), 3.35–3.24 (2H, m, *CHCH₂naftil), 3.16–3.08 (1H, m, NHCH₂CH₂), 3.05–2.99 (1H, m, NHCH₂CH₂), 2.27–2.20 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.90–1.85 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.76–1.70 (1H, m, CH₂CH₂CH₂), 1.67–1.60 (1H, m, CH₂CH₂CH₂). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 171.8 (CO₂CH₃), 171.1 (*CHCONH), 133.8, 133.4, 132.4, 129.3, 128.6, 128.2, 127.7, 127.2, 126.2, 125.6, 59.9 (*CHCONH), 53.9 (*CHCH₂naftil), 52.4 (OCH₃), 46.9 (NHCH₂CH₂), 37.6 (*CHCH₂naftil), 30.6 (*CHCH₂CH₂), 24.9 (CH₂CH₂CH₂). MS-HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculado para C₁₉H₂₃N₂O₃: 327.1703; encontrado: 327.1711 (2.3 ppm error).

9.2 Procedimiento general para la preparación de organocatalizadores con β-alanina.

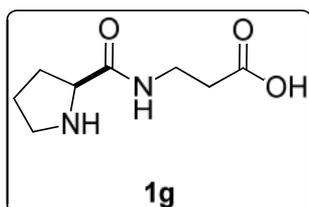
A una solución de *N*-Boc-(*S*)-prolina (0.54 g, 2.49 mmol) y NMM (2.85 mL, 25.99 mmol) en THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C se le agregó una solución de T3P[®] (1.6 mL, 2.91 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a una temperatura entre 0°C a 10°C antes de agregar una solución del clorhidrato de amino éster de β-alanina (21.66 mmol) en THF anh. Después de 2 horas de agitación se incrementó la temperatura y se agitó durante toda la noche.

La mezcla primero se concentró y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución de HCl 1N y solución saturada de NaHCO₃, y se secó con Na₂SO₄ anh. Después se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica usando DCM/MeOH (95:5 v/v) como eluyente para obtener el dipéptido *N*-(Boc)-(S)-Pro-β-ala-CO₂Me. Al dipéptido se le adicionó 0.5 mL de TFA en DCM. La fase orgánica se lavó con una solución de HCl 1N y luego con una solución saturada de NaHCO₃. Se secó con Na₂SO₄ anh. y se concentró. El residuo se purificó por columna cromatográfica usando DCM/MeOH (95:5 v/v) como eluyente para ofrecer el dipéptido (S)-Pro-β-ala-CO₂Me.



Éster metílico de (S)-Prolil-β-alanina (1f).^{2k}

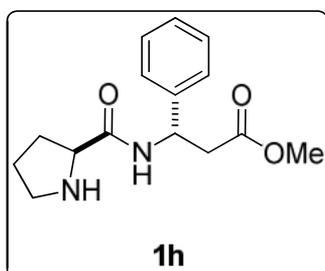
R_f = 0.26 (sílica gel, DCM/MeOH, 95:5), [α]_D²² = - 82.0 (c=1.0, CH₃Cl), IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹ = 3287, 2949, 1733, 1650. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (1H, s, NH), 3.62 (1H, dd, *J* = 9.1, *J* = 5.3 Hz, NH*CHCO), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.42–3.38 (2H, m, NHCH₂CH₂), 2.92–2.88 (1H, m, NHCH₂CH₂), 2.82–2.76 (1H, m, NHCH₂CH₂), 2.52 (1H, s, NH), 2.44 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, CH₂CO₂Me), 2.06–1.98 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.81–1.74 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.62–1.56 (2H, m, CH₂CH₂CH₂). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 175.2 (CO₂CH₃), 172.7 (*CHCONH), 60.5 (*CHCONH), 51.7 (OCH₃), 47.2 (NHCH₂CH₂), 34.4 (CONHCH₂), 34.1 (CH₂CO₂Me), 30.7 (*CHCH₂CH₂), 26.1 (CH₂CH₂CH₂). MS-HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculado para C₉H₁₇N₂O₃: 201.1236; encontrado: 201.1233 (1.14 ppm error).



(S)-Prolil-β-alanina (1g).^{2k}

R_f = 0.32 (sílica gel, 2-propanol/MeOH/AcOH, 5:1:0.1), [α]_D²² = 48.0 (c=1.0, H₂O), IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹ = 3229, 2979, 1678, 1626, 1561. RMN ¹H (500 MHz, D₂O) δ 4.13–4.10 (1H, m, NH*CHCO), 3.29–3.16 (4H, m, NHCH₂CH₂, CONHCH₂), 2.23 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, NHCH₂CH₂, *CHCH₂CH₂), 1.86–1.85 (3H, m, *CHCH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂). RMN ¹³C (125 MHz, D₂O) δ 180.1 (CO₂H), 169.6 (*CHCONH), 59.8

NH*CHCO, 46.3 (NHCH₂CH₂), 36.9 (CONHCH₂), 36.5 (CH₂CO₂H), 29.7 (*CHCH₂CH₂), 23.8 (CH₂CH₂CH₂). MS-HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculado para C₈H₁₅N₂O₃: 187.1077; encontrado: 187.1077 (0.23 ppm error).



Éster metílico de (S,S)-Prolil-β³-homofenilglicina (1h).¹⁶

R_f = 0.10 (sílica gel, DCM/MeOH, 95:5), [α]_D²² = -70.0 (c=1.0, acetona), IR ν_{max} (ATR) cm⁻¹ = 3291, 2925, 1735, 1654. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (1H, s, NH), 7.37–7.20 (5H, m, H-Ar), 5.40–5.34 (1H, m, NHCHCO), 4.23–4.15 (1H, m, NHCHPh), 3.59 (3H, OCH₃), 3.22–3.16 (1H, m, NHCH₂CH₂), 3.12–3.07 (1H, m, NHCH₂CH₂), 2.92 (1H, dd, *J* = 5.0, 15.0 Hz, CH₂CO₂Me), 2.80 (1H, dd, *J* = 5.0, 15.0 Hz, CH₂CO₂Me), 2.33–2.23 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.97–1.88 (1H, m, *CHCH₂CH₂), 1.86–1.75 (2H, m, *CHCH₂CH₂). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 172.4 (CO₂CH₃), 171.4 (*CHCONH), 140.9, 128.8, 127.7, 126.5, 60.3 (*CHCONH), 51.9 (OCH₃), 50.0 (NH*CHPh), 46.9 (NHCH₂CH₂), 41.0 (CH₂CO₂Me), 30.7(*CHCH₂CH₂), 24.9 (CH₂CH₂CH₂). MS-HR-ESI-TOF [M+H]⁺ (*m/z*) calculado para C₁₅H₂₁N₂O₃: 277.15466; encontrado: 277.1547 (0.17 ppm error).

9.3 Procedimiento general para la preparación de organocatalizadores derivados de prolina unidos a resinas.

Los dipéptidos se sintetizaron sobre resina MBHA (1a. 0.43, 1b. 0.29, 1c.0.27 y 1d. 0.22 mmoles) activada 0.63 mmol/g sobre reactores “T-bags” usando la química de Fmoc. En paralelo, una serie secundaria fue sintetizada sobre resina Rink-MBHA (0.74 mmol/g) usando las mismas condiciones de reacción para desanclar de la resina y utilizar el organocatalizador como control de síntesis. La síntesis se llevó a cabo únicamente con *N*-Fmoc-(*S*)-prolina. Las resinas fueron solvatadas por lavados con DCM (3 x 1min), 1% DIEA (3 x 1min), DCM (3 x 1min) y DMF (3 x 1min). La *N*-Fmoc-(*S*)-prolina se incorporó usando procedimientos estándares y

DIC:HOBt (1:1) en DMF (0.3M de *N*-Fmoc-(*S*)-prolina). El grupo Fmoc se removió por tratamiento con 37 % de piperidina y 0.07% de Triton® X-100 en DMF. Después, cada resina se lavó con DMF (7 mL x 1 min) y (2 mL x 1 min). La prueba de ninhidrina se usó para monitorear los acoplamientos y desprotecciones de la síntesis peptídica. Al final, el péptido control sobre la resina Rink-MBHA fue desanclado por tratamiento con 5 mL de una mezcla de TFA:H₂O (95:5 v/v) a 0°C por 15 minutos y 1.5 horas a temperatura ambiente. El TFA fue removido por evaporación y el péptido crudo se precipitó con una mezcla de *t*-butil metil éter:ciclohexanona (1:1).

9.4 Preparación general de los organocatalizadores (S,S)-dipeptídicos unidos a geles.

A una solución homogénea del organocatalizador *N*-(Boc)-(*S*)-Pro-(*S*)-Trp-CO₂H (29.95 g, 74.7 mmol) disuelto en 29 equivalentes de *t*-BuOH, se adicionaron 1.2 equivalentes de *i*-BBOCl (12.2g, 89.6 mmol), 1.2 equivalentes de NMM (9.85 mL, 89.6 mmol). Después de 8 horas de reacción se adicionó el APTES (16.17 mL, 67.9 mmol) y se dejó reaccionar por 24 horas.

Una vez transcurrido este tiempo, se adicionaron 5 equivalentes de TFA (11.4 mL, 149.3 mmol). Después de 24 horas de reacción se neutralizó la mezcla de reacción y se adicionaron 30 equivalentes de TEOS (15.15 mL, 67.88 mmol) y 20.0 equivalentes de H₂O (24.4 mL, 1357.6 mmol). Se agitó perfectamente, se extrajo la barra magnética y se dejó gelificar por un periodo de 72 horas.

9.5 Procedimiento general para la reacción aldólica intermolecular catalizada por dipéptidos bajo la activación de ball milling.

Una mezcla de ciclohexanona (0.5 mmol), benzaldehídos sustituidos (0.25 mmol) y organocatalizador (10 % mol), fueron puestos bajo molienda por 30 minutos a 15 Hz a temperatura ambiente en un molino MM200 RETSCH, en un contenedor con

2 balines de molienda, ambos de ágata. Después, la mezcla se extrajo con AcOEt, la cual se purificó en una columna cromatográfica (sílica gel, hexano/ AcOEt, 10:1 a 3:1). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar lugar al producto aldólico como una mezcla diastereomérica *anti:syn*. Las proporciones enantioméricas en el producto diastereomérico mayoritario fueron determinados por HPLC con columna quiral.

9.6 Procedimiento general para la reacción aldólica intermolecular catalizada por dipéptidos en condiciones en solución.

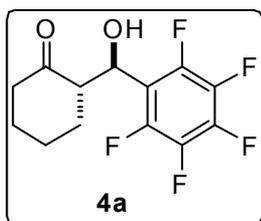
Una mezcla de ciclohexanona (0.5 mL), el benzaldehído correspondiente sustituido (0.25 mmol), el organocatalizador (10% mol), agua (0.75 mL) y ácido benzoico (20 %mol) se agitaron durante 6-24 horas. Después, la mezcla se extrajo con AcOEt, la cual se purificó en una columna cromatográfica (sílica gel, hexano/AcOEt, 10:1 a 3:1). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró para dar lugar al producto aldólico como una mezcla diastereomérica *anti:syn*. Las proporciones enantioméricas en el producto diastereomérico mayoritario fueron determinadas por HPLC con columna quiral.

9.7 Procedimiento general para la reacción aldólica intermolecular catalizada por dipéptidos en reactor de flujo continuo.

Una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (0.3023 g, 2.00 mmol) y ácido benzoico (0.05–0.5 equivalentes) disueltos en ciclohexanona (19 mL) se hicieron pasar por flujo continuo a través de una columna empacada con el organocatalizador (S)-Pro-(S)-Trp-SiO₂ **1m**, a un flujo de 10 µl por minuto. Después, la mezcla se extrajo con AcOEt, la cual fue purificada en una columna cromatográfica (sílica gel, hexano/AcOEt, 10:1 a 3:1). La fase orgánica se secó por Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto aldólico como una mezcla diastereomérica *anti:syn*. Las

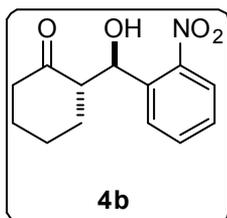
proporciones enantioméricas en el producto diastereomérico mayoritario fueron determinadas por HPLC con columna quiral.

9.8 Datos de desplazamiento químico de resonancia magnética nuclear de los productos aldólicos.^{3,5C}



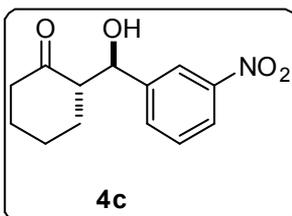
(S,R)-2-(Hidroxi(pentafluorofenil)metil)ciclohexanona.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, CH–OH), 3.93 (1H, s), 3.00–2.97 (1H, m), 2.51–2.49 (1H, m), 2.41–2.35 (1H, m), 2.14–2.10 (1H, m), 1.85–1.83 (1H, m), 1.67–1.56 (3H, m), 1.35–1.26(1H, m). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 214.2, 144.3, 139.9, 136.6, 113.7, 66.0, 54.2, 42.4, 30.2, 27.5, 24.5.



(S,R)-2-(Hidroxi(2-nitrofenil)metil)ciclohexanona.

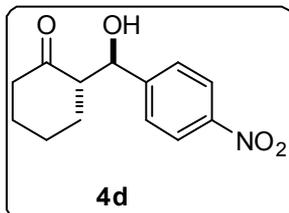
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, Ar–H), 7.77 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, Ar–H), 7.63 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, Ar–H), 7.43 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, Ar–H), 5.45 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, CH–OH), 4.20 (1H, s), 2.78–2.75 (1H, m), 2.48–2.43 (1H, m), 2.38–2.30 (1H, m), 2.12–2.04 (1H, m), 1.86–1.83 (1H, m), 1.83–1.60 (4H, m). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 214.9, 148.7, 136.6, 133.1, 129.0, 128.4, 124.0, 69.7, 57.3, 42.8, 31.1, 27.7, 24.9.



(S,R)-2-(Hidroxi(3-nitrofenil)metil)ciclohexanona.

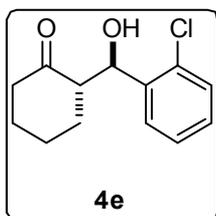
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (1H, t, *J* = 1.8 Hz, Ar–H), 8.15 (1H, m), 7.67 (1H, m, Ar–H), 7.56 (1H, m, Ar–H), 4.90 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, CH–OH), 4.12 (1H, s), 2.65–2.60 (1H, m), 2.53–2.49 (1H, m), 2.41–2.34 (1H, m), 2.15–2.10 (1H,

m), 1.85–1.83 (1H, m), 1.70–1.67 (1H, m), 1.59–1.57 (2H, m), 1.43–1.35 (1H, m).
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 215.0, 148.3, 143.3, 133.3, 129.4, 122.9, 122.1,
74.1, 57.2, 42.7, 30.8, 27.9, 24.8.



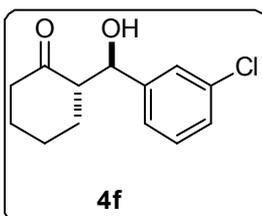
(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-H),
7.51 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar-H), 4.90 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, CH-OH),
4.07 (1H, m), 2.62–2.57 (1H, m), 2.53–2.46 (1H, m),
2.40–2.34 (1H, m), 2.14–2.08 (1H, m), 1.84–1.81 (1H, m),
1.67–1.15 (4H, m). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 214.8, 148.4, 147.5, 127.9,
123.6, 74.1, 57.2, 42.7, 30.8, 27.7, 24.7.



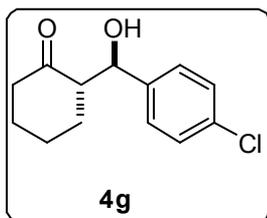
(*S,R*)-2-(Hidroxi(2-clorofenil)metil)ciclohexanona.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (1H, dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, Ar-H),
7.30–7.33 (2H, m, Ar-H), 7.19–7.22 (1H, m, Ar-H) 5.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, CH-OH),
4.02 (1H, s), 2.69–2.64 (1H, m), 2.48–2.44
(1H, m), 2.37–2.32 (1H, m), 2.11–2.06 (1H, m), 1.84–1.72 (1H,
m), 1.63–1.59 (4H, m). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 215.4, 139.1, 133.0, 129.3,
128.8, 128.3, 127.3, 70.5, 57.6, 42.8, 30.4, 27.9, 25.0.



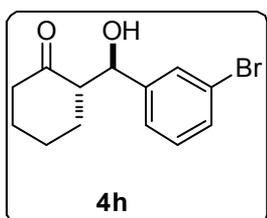
(*S,R*)-2-(Hidroxi(3-clorofenil)metil)ciclohexanona.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.32 (1 H, m, Ar-H), 7.24–
7.27 (2H, m, Ar-H), 7.22–7.26 (1H, m, Ar-H), 4.78 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, CH-OH),
4.0 (1H, s), 2.55–2.53 (1H, m), 2.46–2.43
(1H, m), 2.37–2.31 (1H, m), 2.11–2.06 (1H, m), 1.80–2.78
(1H, m), 1.69–1.49 (4H, m) ppm. RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 215.3, 139.1,
134.4, 131.7, 128.1, 127.2, 125.4, 74.3, 57.3, 42.7, 30.8, 27.8, 24.7 ppm.



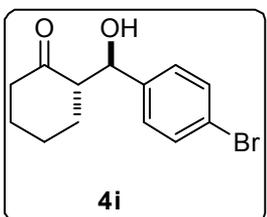
(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-clorofenil)metil)ciclohexanona.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (2H, m, Ar-H), 7.25 (2H, m, Ar-H), 4.75 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, CH-OH), 3.98 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 2.56–2.52 (1H, m), 2.48–2.45 (1H, m), 2.38–2.31 (1H, m), 2.10–2.06 (1H, m), 1.77–1.80 (1H, m), 1.67–1.54 (3H, m), 1.30–1.27 (1H, m). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 215.4, 139.5, 133.6, 128.6, 128.4, 74.2, 57.4, 42.7, 30.8, 27.8, 24.7.



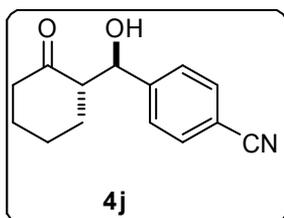
(*S,R*)-2-(Hidroxi(3-bromofenil)metil)ciclohexanona.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, Ar-H), 7.42 (1H, dt, $J = 7.2, 1.8$ Hz, Ar-H), 7.26–7.18 (2H, m, Ar-H), 4.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH-OH), 4.0 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 2.59–2.54 (1H, m), 2.50–2.44 (1H, m), 2.38–2.32 (1H, m), 2.12–2.07 (1H, m), 1.83–1.72 (1H, m), 1.70–1.51 (3H, m), 1.35–1.24 (1H, m). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 215.2, 143.3, 131.1, 130.0, 127.9, 125.8, 125.6, 74.4, 57.6, 42.8, 30.4, 27.5, 24.3.



(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-bromofenil)metil)ciclohexanona.

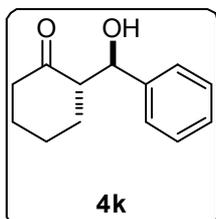
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47–7.44 (2H, m, Ar-H), 7.21–7.16 (2H, m, Ar-H), 4.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, CH-OH), 3.48 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 2.58–2.52 (1H, m), 2.49–2.40 (1H, m), 2.39–2.31 (1H, m), 2.11–2.06 (1H, m), 1.86–1.77 (1H, m), 1.71–1.49 (3H, m), 1.33–1.24 (1H, m). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 215.4, 140.1, 131.6, 128.8, 121.8, 74.3, 57.4, 42.8, 30.8, 27.8, 24.8.



(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-cianofenil)metil)ciclohexanona.

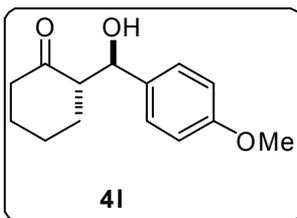
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (2H, d, $J = 10$ Hz, Ar-H), 7.20 (2H, d, $J = 10$ Hz, Ar-H), 4.75 (1H, m, CH-OH), 3.12

(1H, m), 2.59–2.53 (1H, m), 2.50–2.45 (1H, m), 2.42–2.35 (1H, m), 2.12–2.06 (1H, m), 1.82–1.78 (1H, m), 1.73–1.67 (3H, m), 1.59–1.54 (1H, m). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 214.2, 147.0, 132.1, 126.6, 118.9, 110.9, 70.2, 56.9, 42.7, 27.9, 25.9, 24.9.



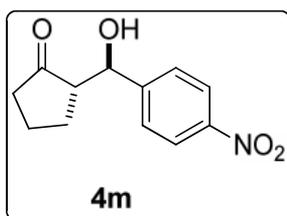
(S,R)-2-(Hidroxi(fenil)metil)ciclohexanona.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.25 (5H, m, Ar-H), 4.78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH-OH), 3.73 (1H, s), 2.64–2.58 (1H, m), 2.50–2.45 (1H, m), 2.39–2.32 (1H, m), 2.11–2.05 (1H, m), 1.73–1.70 (1H, m), 1.69–1.60 (1H, m), 1.57–1.52 (2H, m), 1.31–1.27 (1H, m). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 215.7, 140.9, 128.4, 127.9, 127.1, 74.8, 57.5, 42.8, 30.9, 27.9, 24.8.



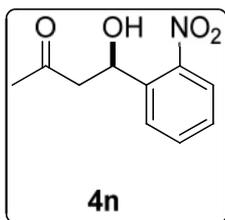
(S,R)-2-(Hidroxi(4-metoxifenil)metil)ciclohexanona.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (2H, m, Ar-H), 6.88 (2H, m, Ar-H), 4.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, CH-OH), 3.99 (1H, m), 3.80 (3H, s, OCH_3), 2.62–2.56 (1H, m), 2.52–2.45 (1H, m), 2.42–2.32 (1H, m), 2.15–2.08 (1H, m), 1.85–1.75 (1H, m), 1.75–1.50 (3H, m), 1.32–1.24 (1H, m). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 215.7, 159.2, 133.1, 128.0, 113.7, 74.3, 57.5, 55.1, 42.7, 30.6, 27.7, 24.7.



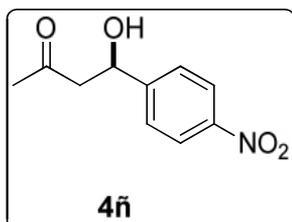
(S,R)-2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclopentanona.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (Mezcla de syn/anti: 69:31) anti-aldol δ 8.30–8.10 (2H, m, Ar-H), 7.60–7.40 (2H, m, Ar-H), 4.84 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, CH-OH), 4.77 (1H, a), 2.49–2.34 (3H, m), 2.18–2.11 (1H, m), 1.80–1.67 (3H, m). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 222.3, 219.4, 150.1, 148.7, 147.3, 127.4, 126.4, 123.8, 123.7, 74.5, 70.6, 56.1, 55.1, 38.9, 38.6, 26.9, 22.5, 20.4.



(R)-4-Hidroxi-4-(2-nitrofenil)butan-2-ona.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (1H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, Ar-H), 7.89 (1H, m, Ar-H), 7.65, (1H, m, Ar-H), 7.44 (1H, m, Ar-H), 5.67 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, CH-OH), 3.76 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 17.9, 2.1$ Hz, CH_2), 2.72 (1H, dd, $J = 17.7, 9.4$ Hz, CH_2), 2.23 (3H, s, CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 208.9, 147.2, 138.4, 133.9, 128.3, 128.2, 124.5, 65.7, 51.1, 30.5.



(R)-4-Hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, Ar-H), 7.53 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, Ar-H), 5.26 (1H, m, CH-OH), 3.68 (1H, a, OH), 2.85 (2H, m, CH_2), 2.22 (3H, s, CH_3). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 208.6, 149.9, 147.4, 126.5, 123.9, 69.0, 51.6, 30.8.

Referencias

1. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
2. Organocatalizadores peptídicos derivados de (S)-prolina: (a) Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1901–1902; (b) Kofoed, J.; Nielsen, J.; Reymond, J.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2445–2447; (c) Szöllösi, G.; London, G.; Balásperi, L.; Somlai, C.; Bartók, M. *Chirality* **2003**, *15*, S90–S96; (d) Shi, L.-X.; Sun, Q.; Ge, Z.-M.; Zhu, Y.-Q.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Synlett* **2004**, 2215–2217; (e) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2285–2287; (f) Lei, M.; Shi, L.; Li, G.; Chen, S.; Fang, W.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7892–7898; (g) Revell, J. D.; Wennemers, H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1046–1052; (h) Vishnumaya, M. R.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4289–4297; (i) Wang, B.; Chen, G.-H.; Liu, L.-Y.; Chang, W.-X.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2441–2448; (j) Chen, Y.-H.; Sung, P.-H.; Sung, K. *Amino Acids* **2010**, *38*, 839–845; (k) Erkkila, A.; Pihko, P. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538–2541.
3. (a) Hernández, J. G.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1464–1467; (b) Hernández, J. G.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6953–6959; (c) Hernández, J. G.; García-López, V.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 92–97.
4. Machuca, E.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1144–1148.
5. (a) Jiang, Z.; Liang, Z.; Wua, X.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 2801–2803; (b) Jiang, Z.; Yang, H.; Han, X.; Luo, J.; Wong, M. W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1368–1377; (c) Lei, M.; Xia, S.; Wang, J.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Chirality* **2010**, *22*, 580–586.
6. Russo, A.; Botta, G.; Lattanzi, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11886–11892.
7. (a) Dzedzic, P.; Zou, W.; Háfren, J.; Córdova, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 38–40; (b) Fuentes de Arriba, A. L.; Simón, L.; Raposo, C.; Alcázar, V.;

- Sanz, F.; Muñiz, F. M.; Morán, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2979–2985.
8. (a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479; (b) Hammar, P.; Córdova, A.; Himo, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1617–1621.
9. (a) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734–735; (b) Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958–961.
10. (a) Wang, Y.; Wei, S.; Sun, J. *Synlett* **2006**, 3319–3323; (b) Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074–3075; (c) Chen, F.; Huang, S.; Zhang, H.; Liu, F.; Peng, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9585–9591; (d) Zhuang, M.; Du, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4590–4593.
11. Pihko, P. M.; Laurikainen, K. M.; Usano, A.; Nyberg, A. I.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 317–328.
12. Gryko, D.; Zimnicka, M.; Lipiński, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 964–970.
13. Rashkin, M. J.; Waters, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1860–1861.
14. Ver, por ejemplo: (a) Huang, X.-Y.; Wang, H.-J.; Shi, J. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 1068–1081; (b) Wang, B.; Liu, X. W.; Liu, L. Y.; Chang, W. X.; Li, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5951–5954; (c) Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. *PNAS* **2010**, *107*, 20678–20685; (d) Cheong, P. H.-Y.; Legault, C. Y.; Um, J. M.; Celebi-Olcum, N.; Houk, K. N. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042–5137.
15. Thoen, J. C.; Lipton, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3947–3954.
16. (a) Luppi, G.; Cozzi, P. G.; Monari, M.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7418–7421; (b) De Nisco, M.; Pedatella, S.; Ullah, H.; Zaidi, J. H.; Naviglio, D.; Özdamar, Ö.; Caputo, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9562–9565.
17. Machuca, E.; Rojas, Y.; Juaristi, E. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 46–53.
18. Para referencias que describen el uso del T3P[®], ver: (a) Wissmann, H.; Kleiner, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 133–134; *Angew.*

- Chem.* **1980**, *92*, 129–130; (b) *Lebensmittelchem.*, R. E.; Bünning, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 277–278; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 264–265; (c) García, A. L. L. *Synlett* **2007**, 1328–1329; (d) Patterson, D. E.; Powers, J. D.; LeBlanc, M.; Sharkey, T.; Boehler, E.; Irdam, E.; Osterhout, M. H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 900–906; (e) Dunetz, J. R.; Xiang, Y.; Baldwin, A.; Ringling, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5048–5051; (f) Dunetz, J. R.; Berliner, M. A.; Xiang, Y.; Houck, T. L.; Salingue, F. H.; Chao, W.; Yuandong, C.; Shenghua, W.; Huang, Y.; Farrand, D.; Boucher, S. J.; Damon, D. B.; Makowski, T. W.; Barrila, M. T.; Chen, R.; Martínez, I. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1635–1645; (g) Basavaprabhu, C. M.; Vishwanatha, T. M.; Sureshbabu, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1406–1409; (h) Desroses, M.; Jacques-Cordonnier, M.-C.; Llona-Minguez, S.; Jacques, S.; Koolmeister, T.; Helleday, T.; Scobie, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5879–5885; (i) Basavaprabhu, C. M.; Vishwanatha, T. M.; Panguluri, N. R.; Sureshbabu, V. V. *Synthesis* **2013**, *45*, 1569–1601.
19. Bandala, Y.; Aviña, J.; González, T.; Rivero, I. A.; Juaristi, E. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 349–358.
20. Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816–7817.
21. Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Folkin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275–3279; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3339–3343.
22. Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103–8104; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8281–8282.
23. Reacciones aldólicas organocatalizadas por derivados de (S)-prolina en presencia de agua, ver: (a) Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958–961; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 972–975; (b) Fu, Y.-Q.; An, Y.-J.; Liu, W.-M.; Li, Z.-C.; Zhang, G.; Tao, J. C. *Catal. Lett.* **2008**, *124*, 397–404; (c) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Meo, P. L.; Riela, S.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2747–2760; (d) Font, D.; Sayalero, S.; Bastero, A.; Jimeno, C.; Pericas, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337–340; (e) Liu, Y.-X.; Sun, Y. N.; Tan,

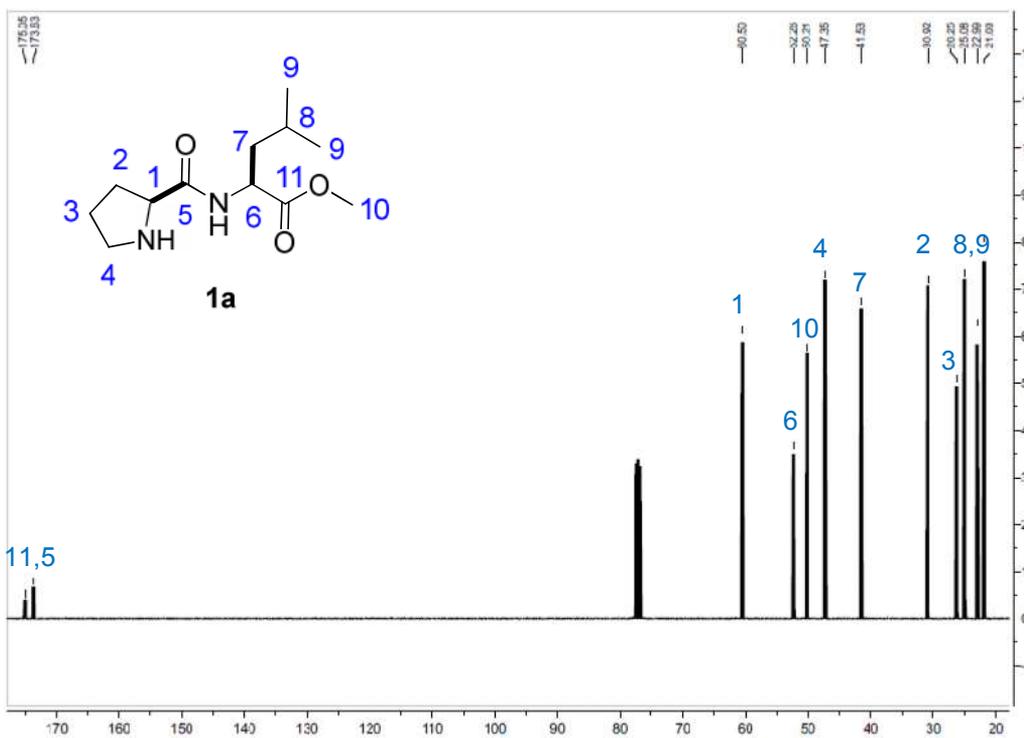
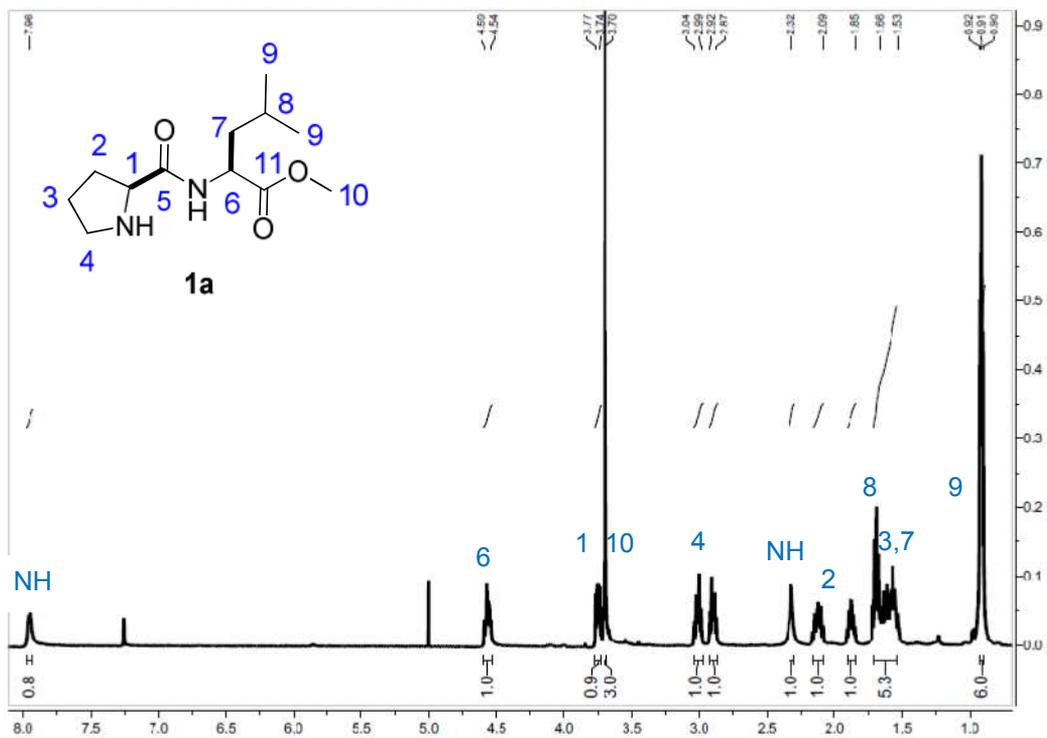
- H.-H.; Liu, W.; Tao, J.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2649–2656; (f) Raj, M.; Vishnumaya, Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4097–4099; (g) Peng, F.-Z.; Shao, Z.-H.; Pu, X.-W.; Zhang, H.-B. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2199–2204; h) Fu, Y.-Q.; Li, Z.-C.; Ding, L.-N.; Tao, J.-C.; Zhang, S.-H.; Tang, M.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3351–3357; (i) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734–735; (j) Zu, L.; Xie, H.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1211–1214.
24. Kondo, K.; Yamano, T.; Takemoto, K. *Makromol. Chem.* **1985**, *186*, 1781–1785.
25. Prolina unida a PEG; (a) Benaglia, M.; Celentano, G.; Cozzi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 171–173; (b) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Puglisi, A.; Celentano, G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 533–542. Prolina unida a poliestireno; (c) Font, D.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653–4655; (d) Font, D.; Sayalero, S.; Bastero, M.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337–340.
26. Dipeptidos soportados; (a) Andreae, M. R. M.; Davis, A. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2487–2492; (b) Akagawa, K.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8185–8187; (c) Yan, J.; Wang, L. *Synthesis* **2008**, *13*, 2065–2072; (d) Arakawa, Y.; Wiesner, M.; Wennemers, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1201–1206.
27. Machuca, E.; Granados, G.; Hinojosa, B.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6047–6051.
28. (a) Sarin, V. K.; Kent, S. B. H.; Tam, J. P.; Merrifield, R. B. *Anal. Biochem.* **1981**, *117*, 147–157; (b) Gude, M.; Ryf, J.; White, P. D. *Lett. Peptide Sci.* **2002**, *9*, 203–206.
29. (a) Berkessel, A.; Koch, B.; Lex, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1141–1146; (b) Tsandi, E.; Kokotos, C. G.; Kousidou, S.; Ragoussis, V.; Kokotos, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1444–1449; (c) Yolacan, C.; Mavis, M. E.; Aydogan, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3707–3713.

30. Dhar, D.; Beadham, I.; Chandrasekaran, S. *Proc. Indian Acad. Sci., Chem. Sci.* **2003**, *115*, 365–372.
31. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
32. Zhong, L.; Xiao, J.; Li, C. *J. Catal.* **2006**, *243*, 442–445.
33. Huang, K.; Xue, L.; Huang, M.-Y.; Jiang, Y.-Y. *Polym. Adv. Technol.* **2001**, *12*, 647–650.
34. Zhi, C.; Wang, J.; Luo, B.; Li, X.; Cao, X.; Pan, Y.; Gu, H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 15036–15039.
35. (a) Modificación de la metodología presentada en la Tesis doctoral; Moner, M.; Molins, E.; Roig, A. *Silica Aerogels: Synthesis and Characterization*, ICMAB, Universitat de Barcelona, Barcelona, **2002**; (b) Pons, A.; Casas, L.; Estop, E.; Molins, E.; Harris, K.D.M.; Xu, M. *J. Non-Cryst. Solids* **2012**, *358*, 461–469.

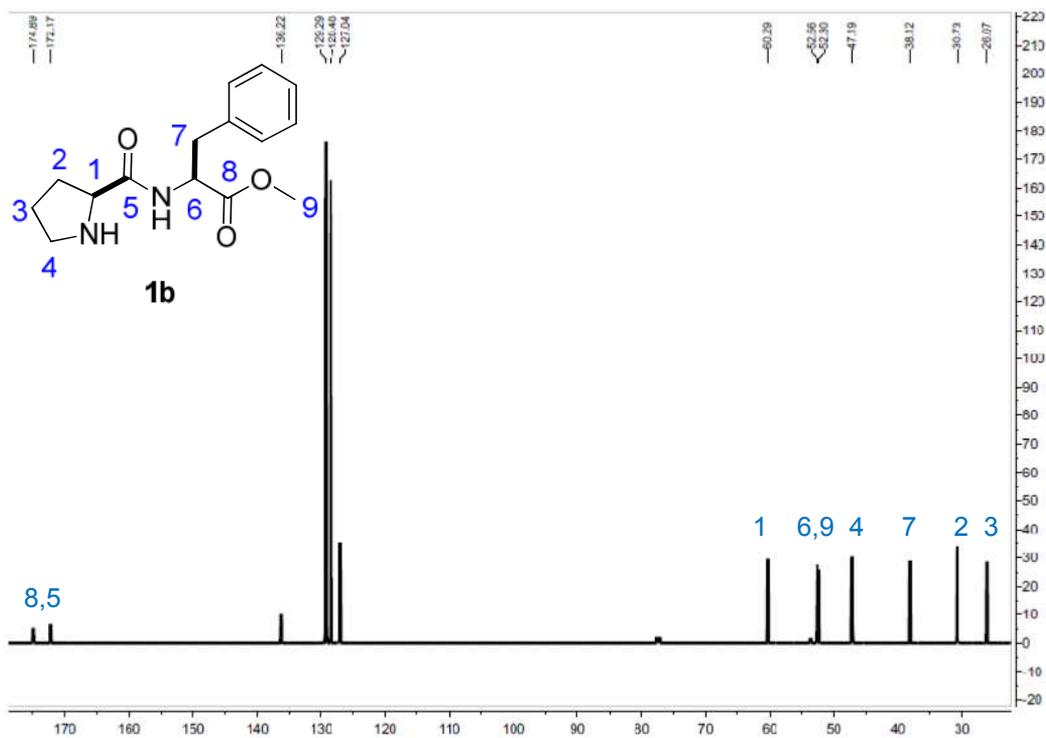
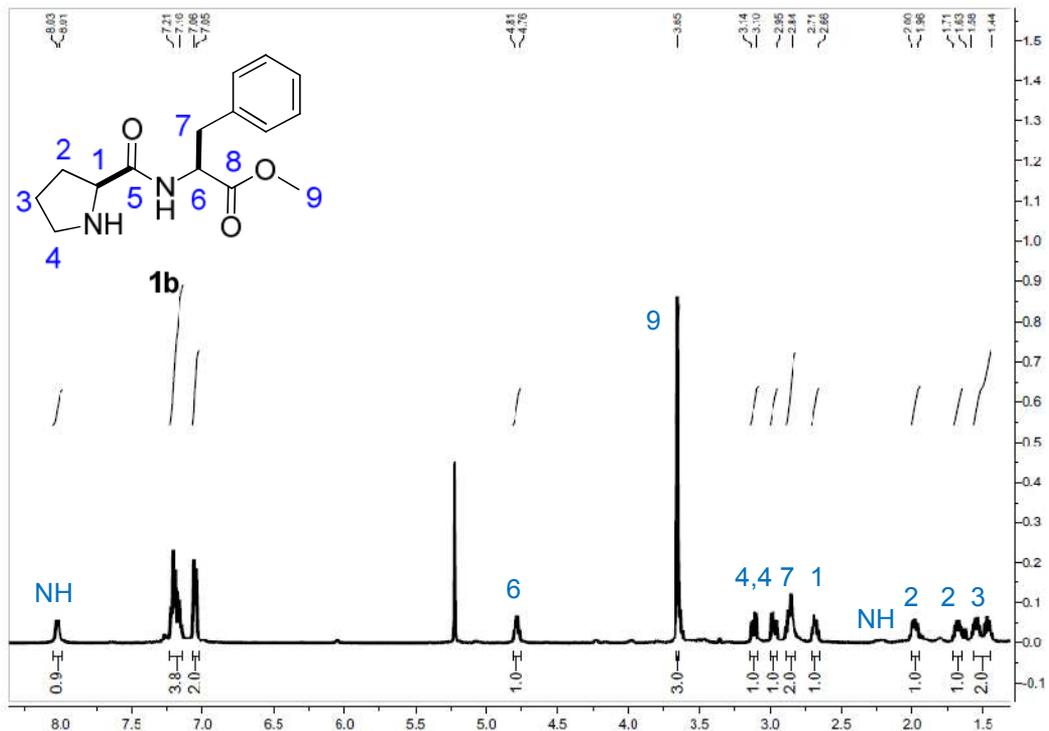
ANEXOS

11.1 Espectros selectos de RMN de ^1H y ^{13}C de los organocatalizadores.

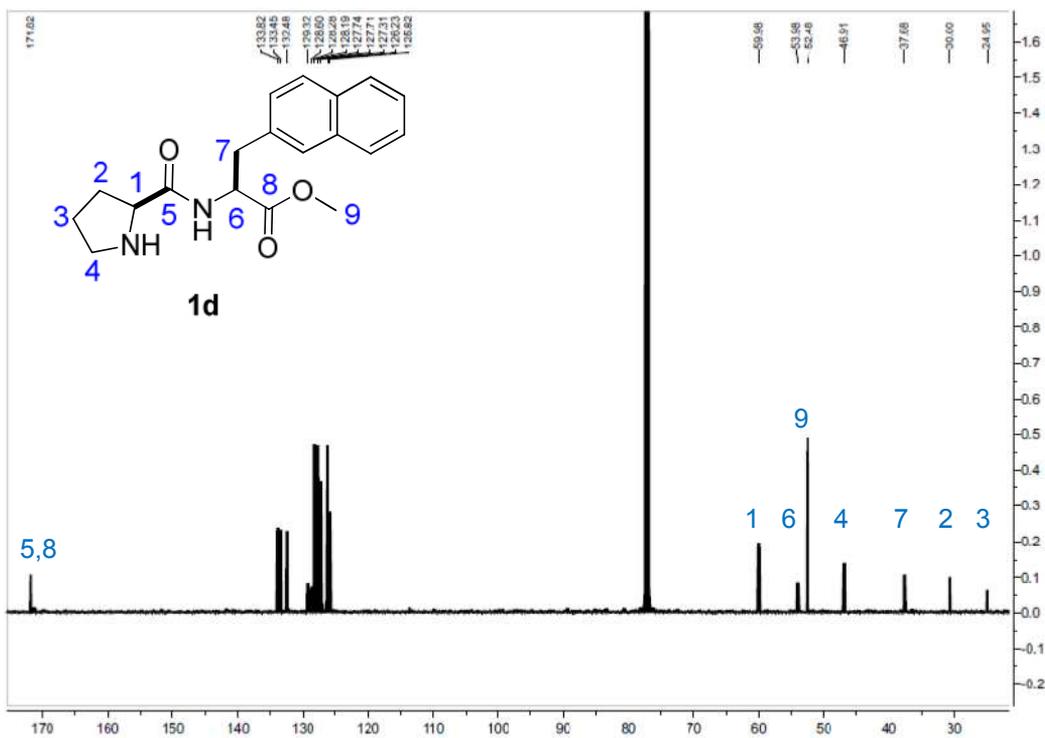
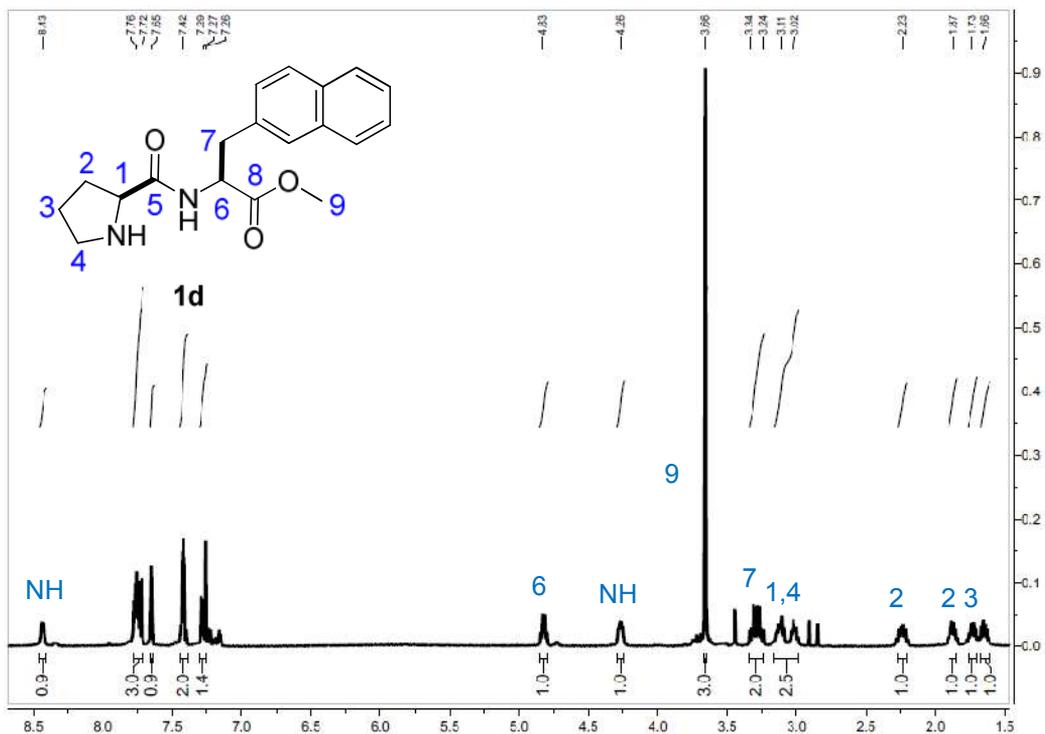
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del éster metílico de (S,S)-Prolileucina.



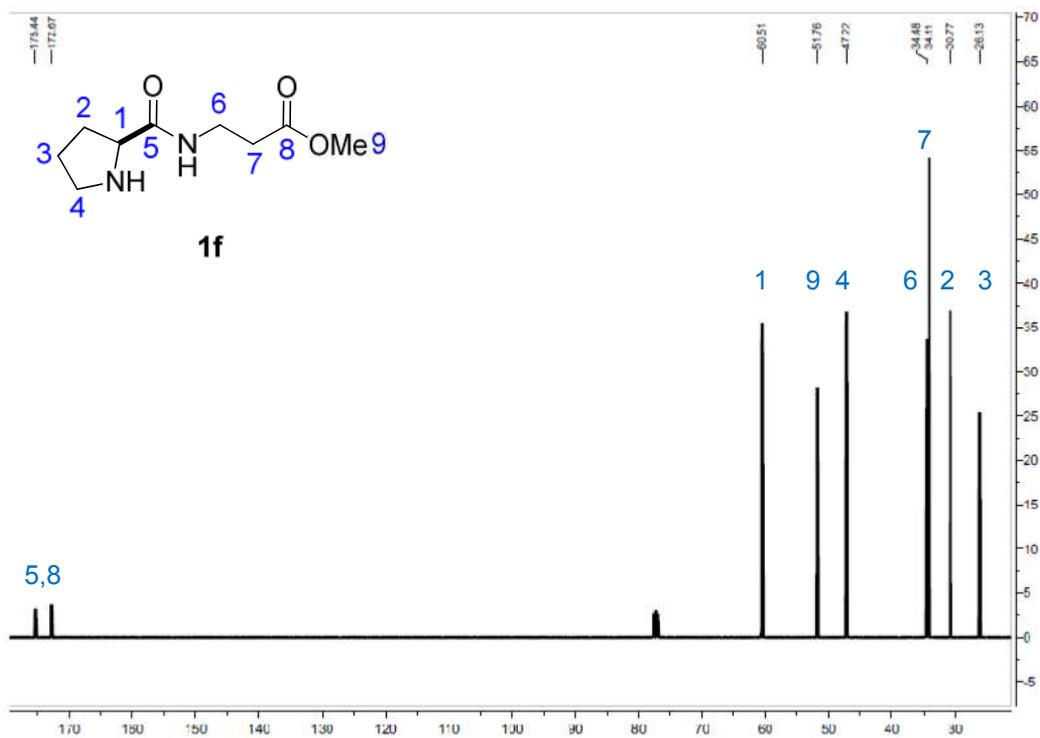
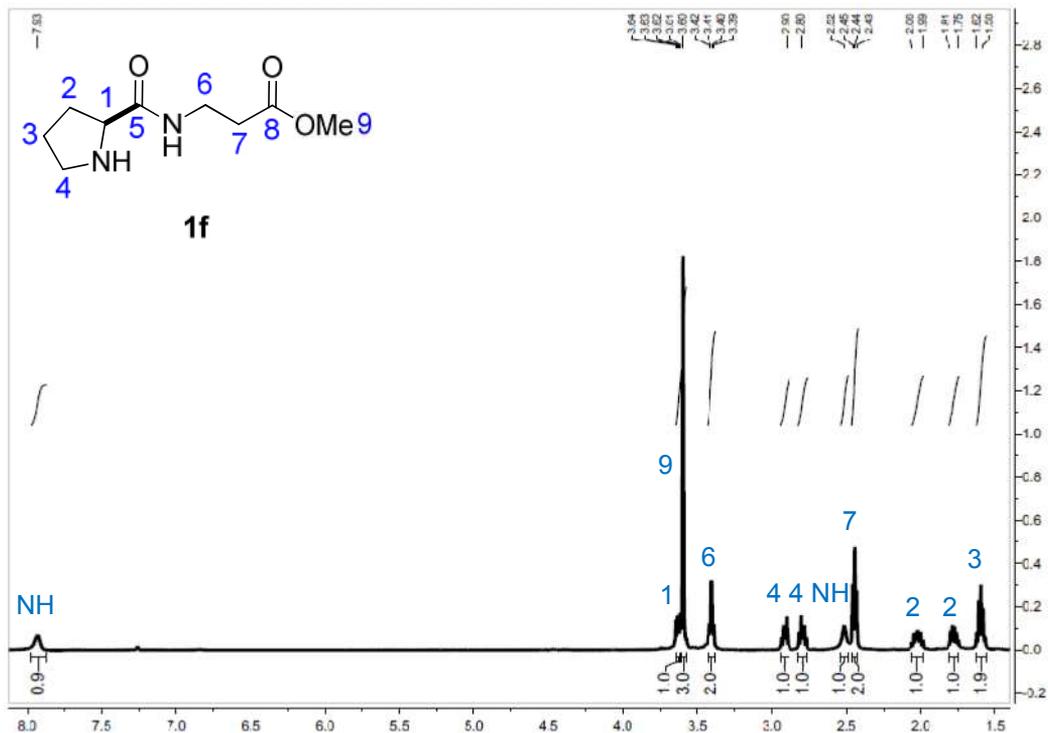
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del éster metílico de (S,S)-Prolilfenilalanina.



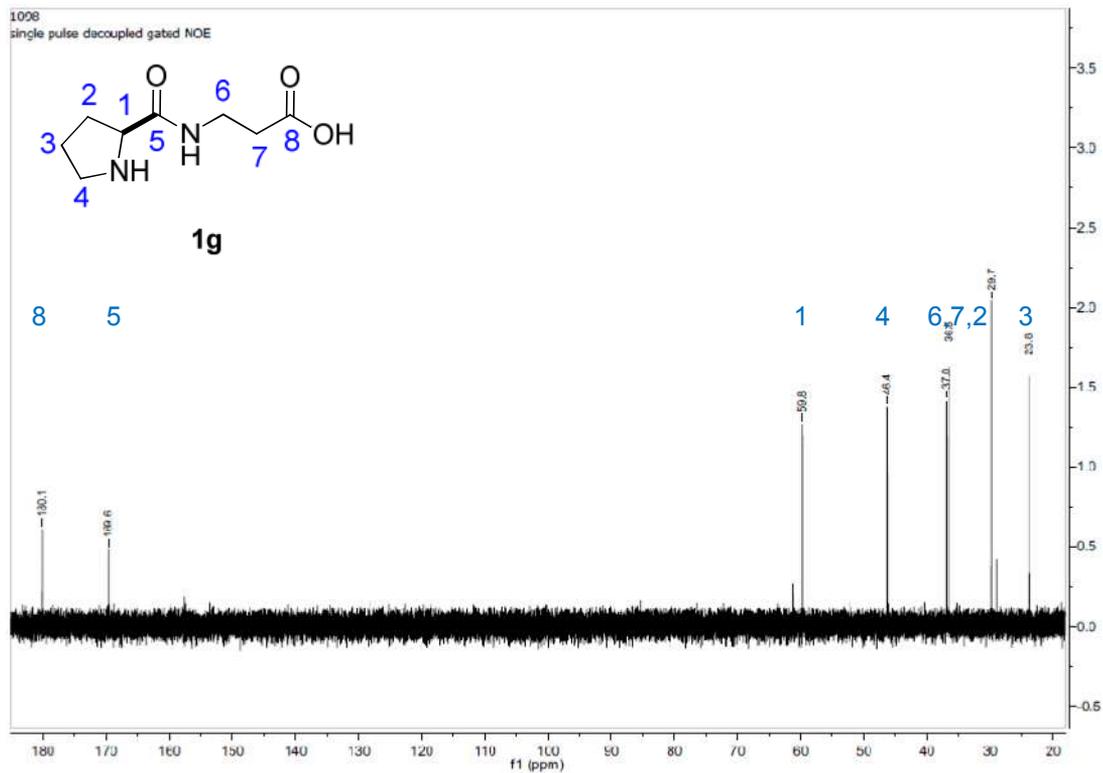
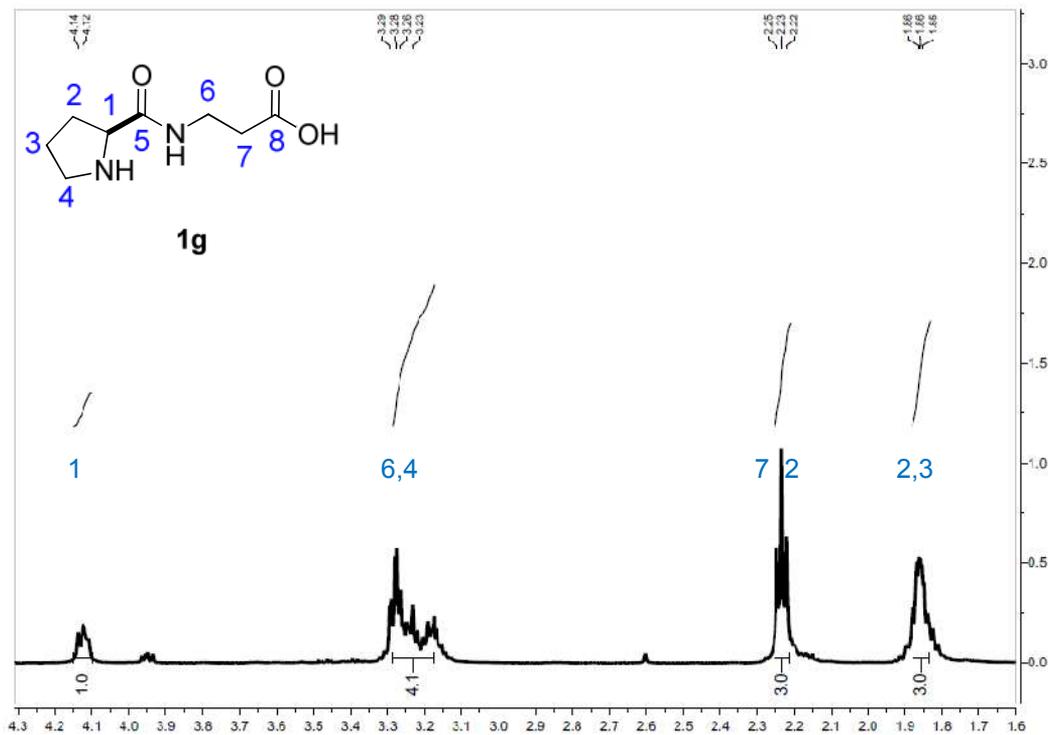
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del éster metílico de (S,S)-Prolil-2-naftilalanina.



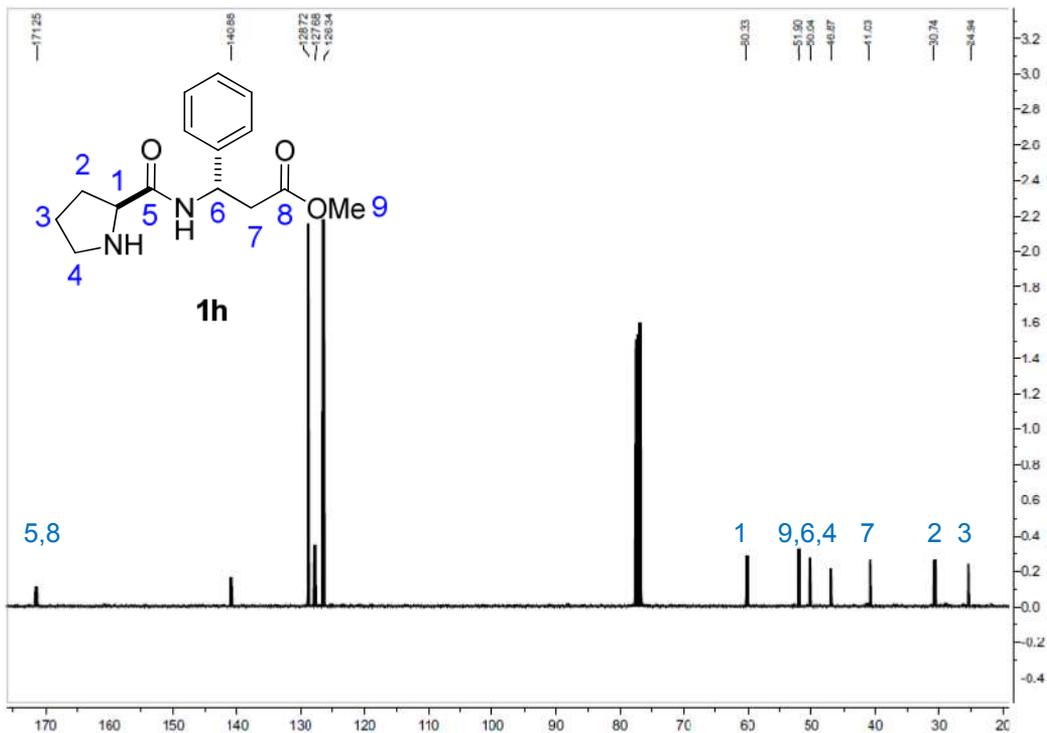
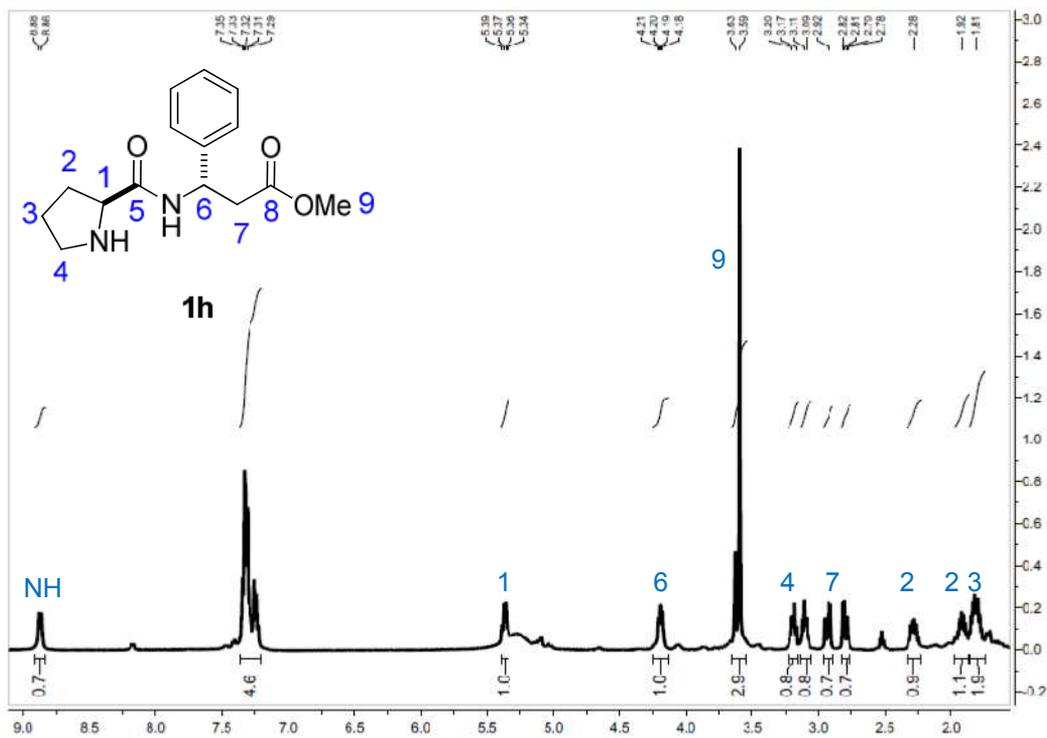
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del éster metílico de (S)-Prolil- β -alanina.



Espectro de RMN de 1H y ^{13}C de (S)-Prolil- β -alanina.

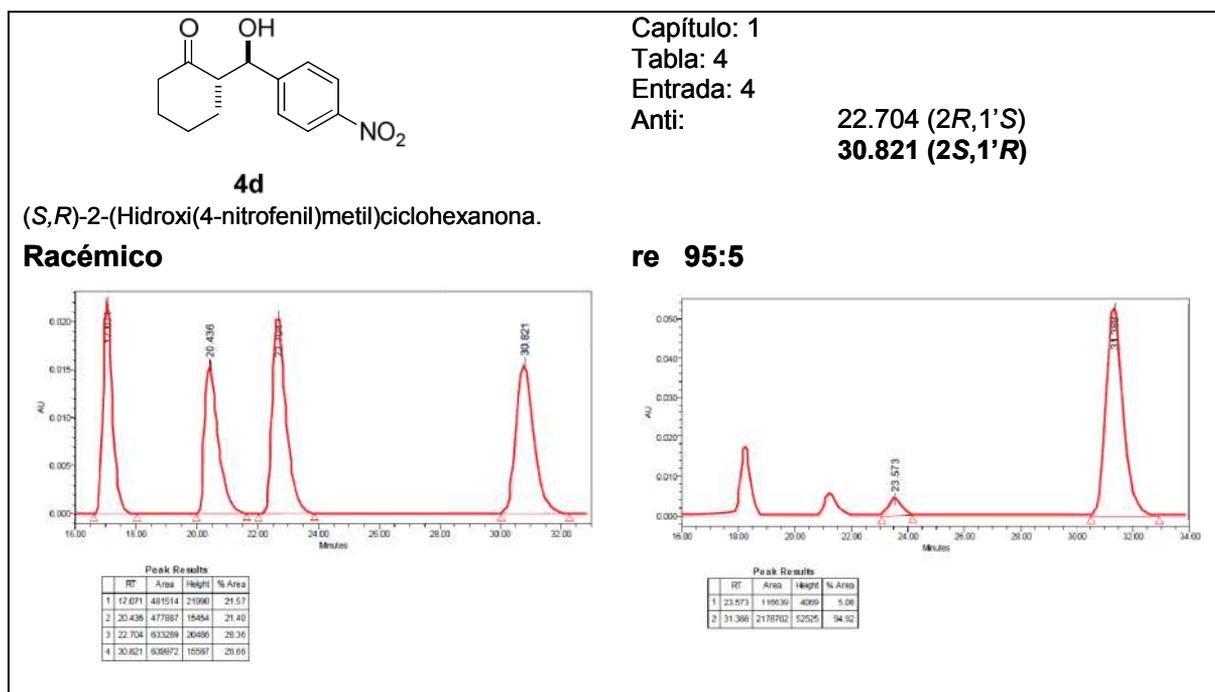
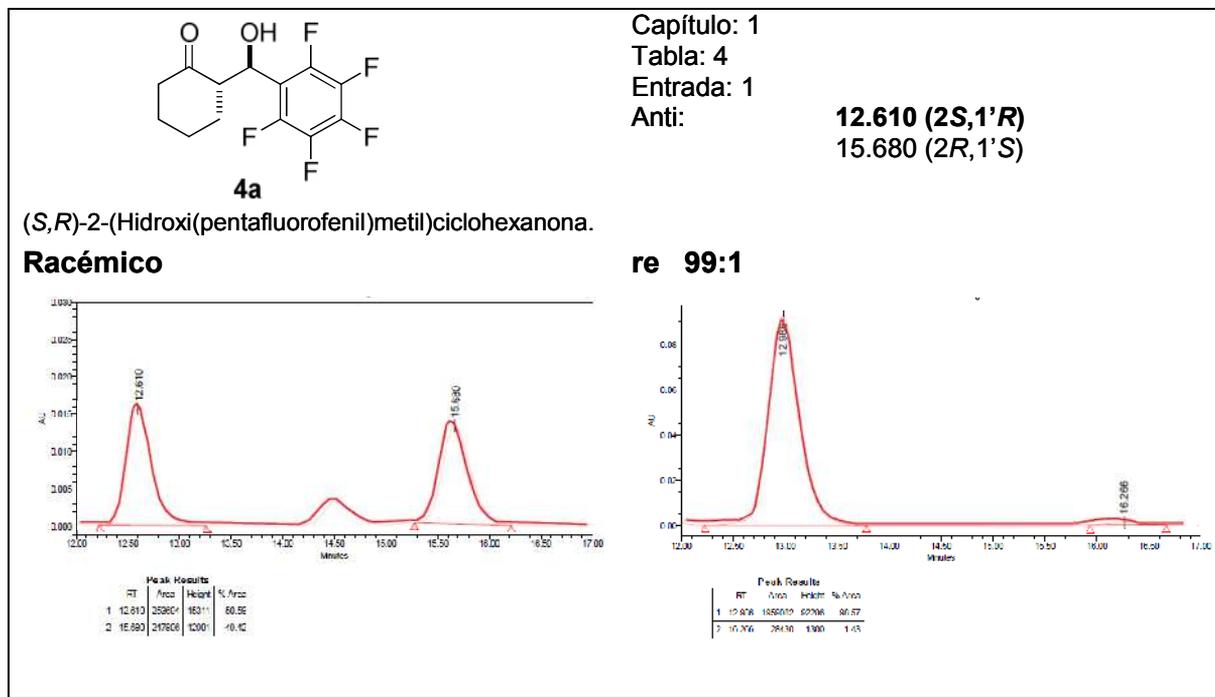


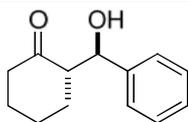
Espectro de RMN de ^1H y ^{13}C del éster metílico de (S,S)-Prolil- β -homofenilglicina.



11.2 Cromatogramas selectos de los productos aldólicos enantioméricos.

Cromatogramas del efecto de densidad electrónica.

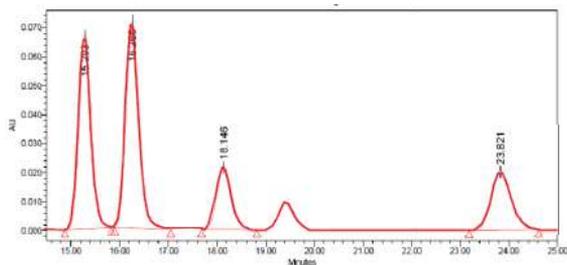




4k

(*S,R*)-2-(Hidroxi(fenil)metil)ciclohexanona.

Racémico



Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1	1185247	66607	33.23
2	1355635	71227	37.69
3	461445	24614	12.69
4	569637	20624	15.89

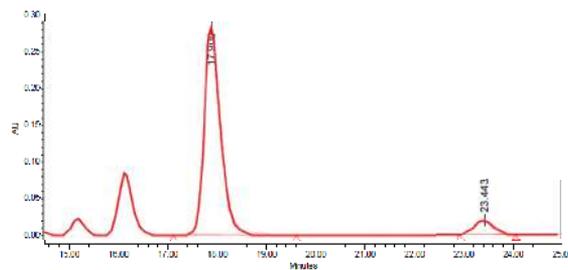
Capítulo: 1 391

Tabla: 4

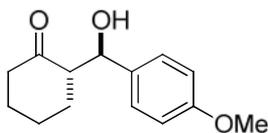
Entrada: 11

Anti: **18.146(2*S*,1'*R*)**
23.821(2*R*,1'*S*)

re 93:7



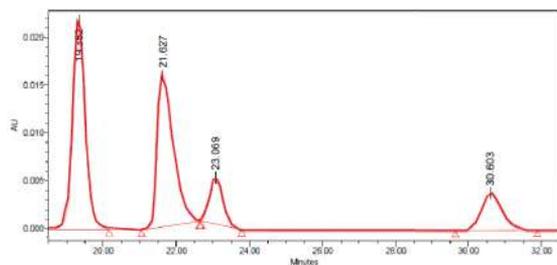
Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1	6162777	20676	57.64
2	572222	1676	7.47



4l

(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-metoxifenil)metil)ciclohexanona.

Racémico



Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1	520045	21712	40.53
2	409684	15784	38.03
3	123476	4536	9.60
4	151154	3036	11.76

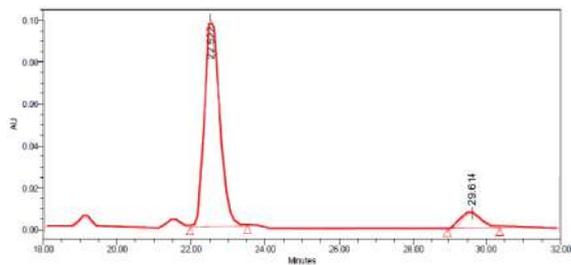
Capítulo: 1 404

Tabla: 4

Entrada: 12

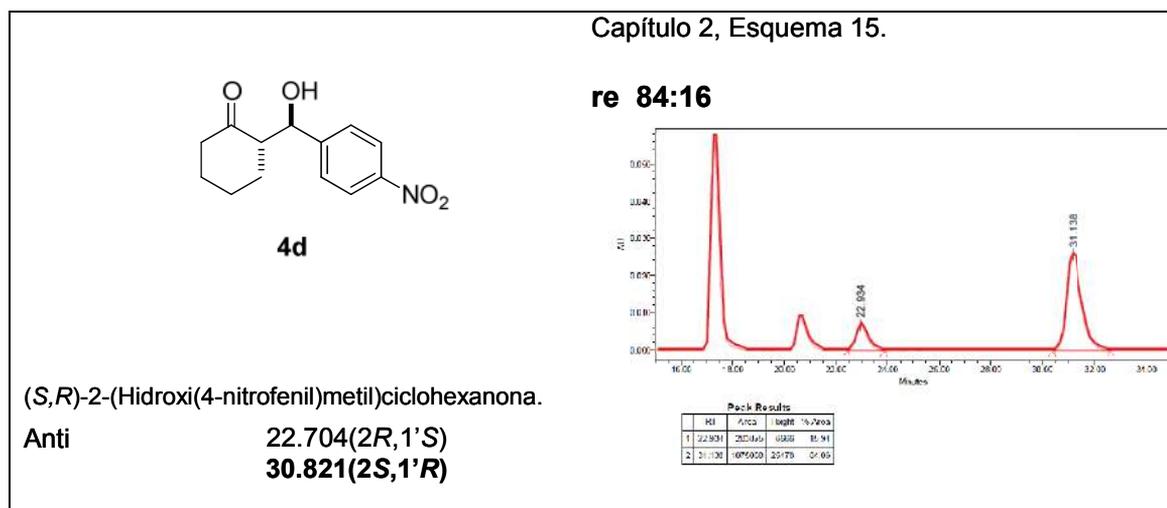
Anti: **23.069(2*S*,1'*R*)**
30.603(2*R*,1'*S*)

re 92:8

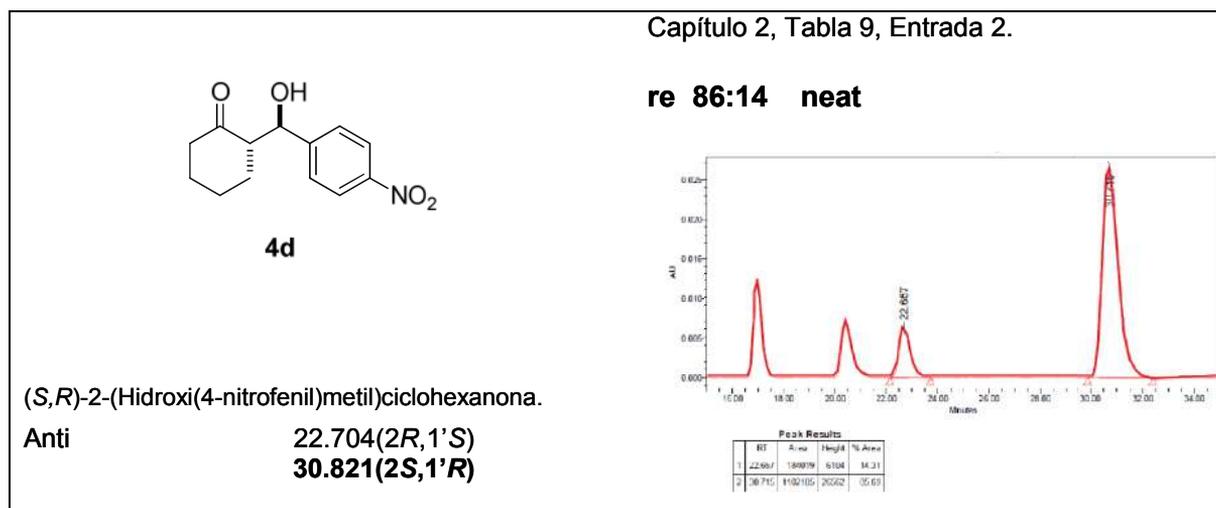


Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1	2752315	98816	91.94
2	241173	6876	6.06

Cromatogramas del efecto de densidad electrónica.

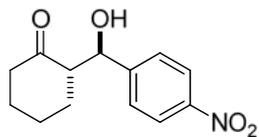


Cromatogramas del efecto del disolvente.



Capítulo 2, Tabla 9, Entrada 3.

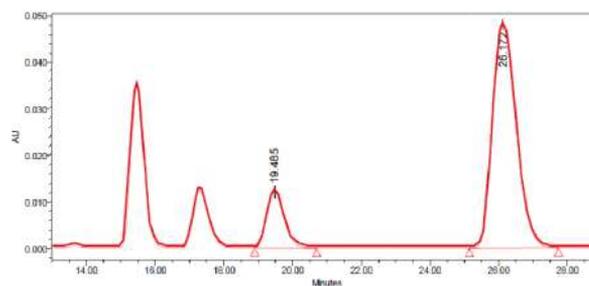
re 84:16 agua



4d

(*S,R*)-2-(Hidroxi(4nitrofenil)metil)ciclohexanona.

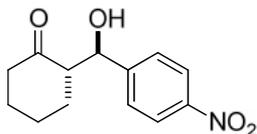
Anti 22.704 (2*R*,1'*S*)
30.821 (2*S*,1'*R*)



Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1 19.485	412748	11892	15.56
2 26.172	2241239	47803	84.45

Capítulo 2, Tabla 9, Entrada 4.

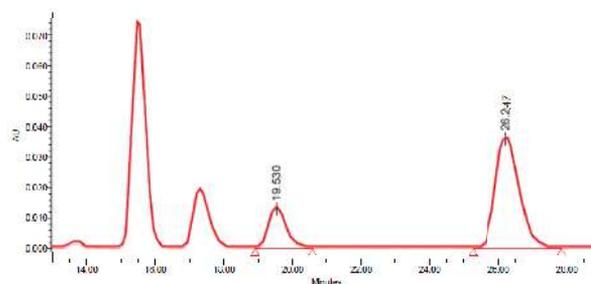
re 79:21 solución salina



4d

(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona.

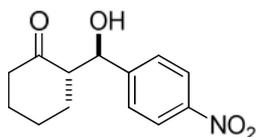
Anti 22.704 (2*R*,1'*S*)
30.821 (2*S*,1'*R*)



Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1 19.530	43723	12069	20.92
2 26.247	1718650	13121	79.07

Capítulo 2, Tabla 9, Entrada 5.

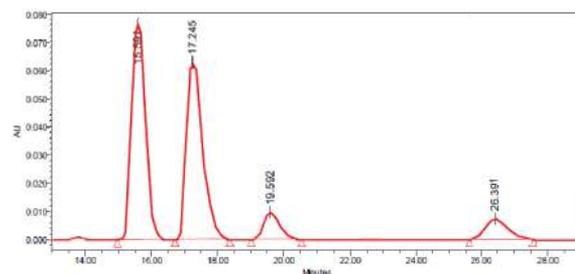
re 50:50 THF



4d

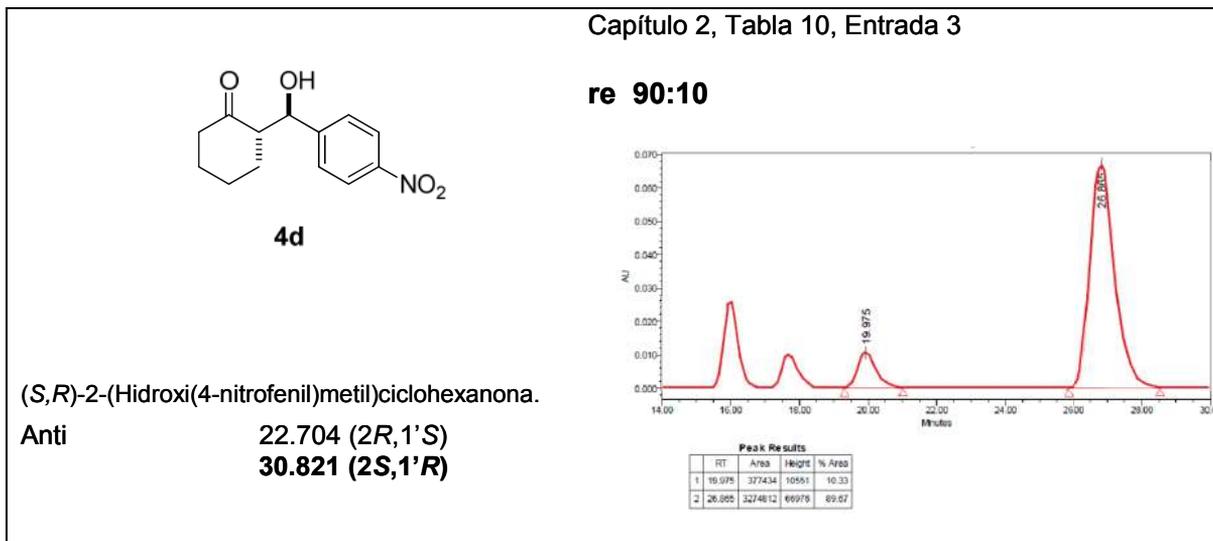
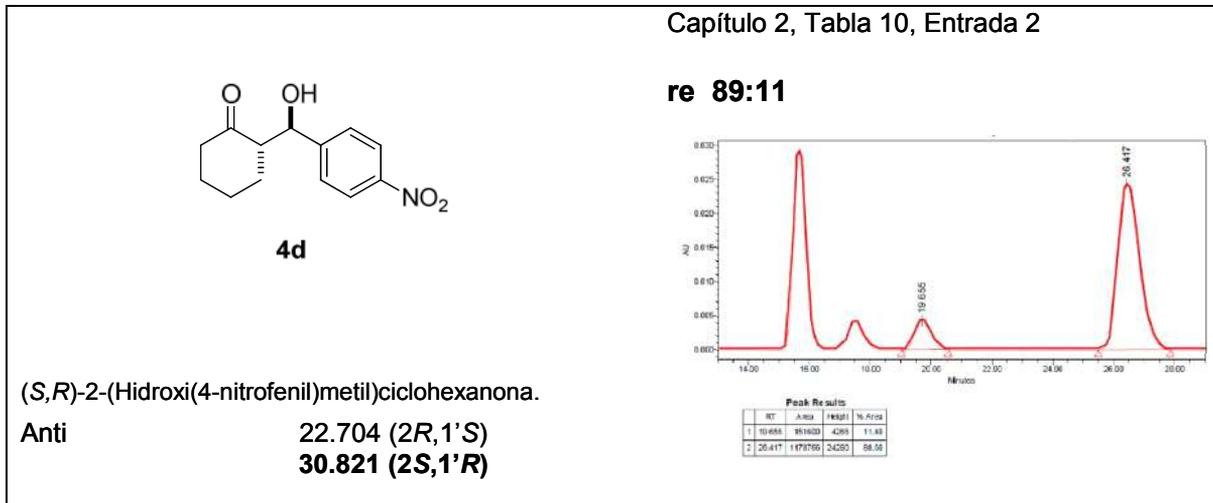
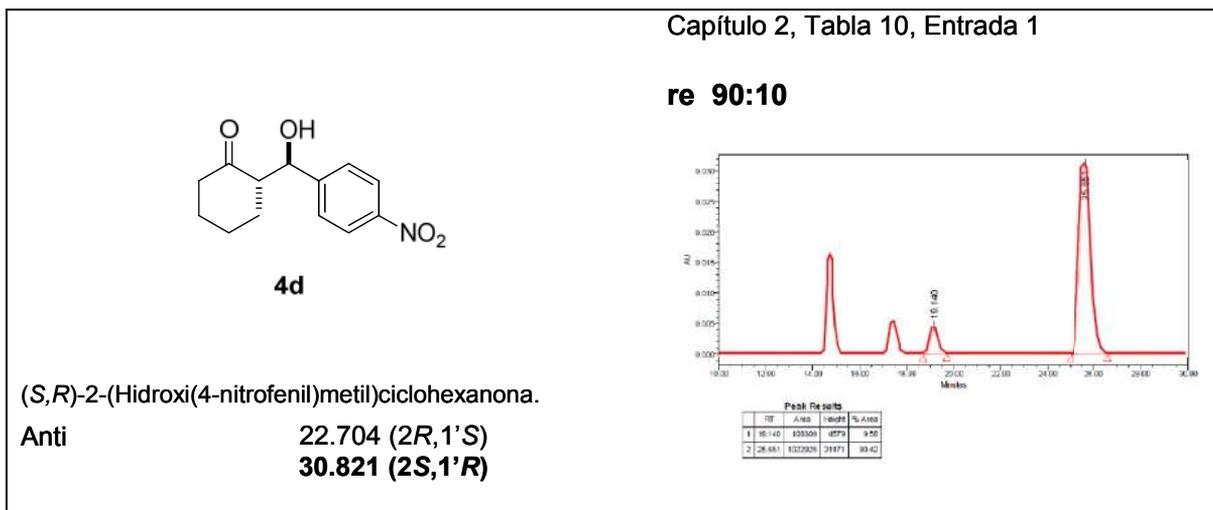
(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona.

Anti 22.704 (2*R*,1'*S*)
30.821 (2*S*,1'*R*)



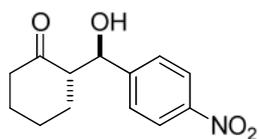
Peak Results			
RT	Area	Height	% Area
1 15.591	2110033	70550	43.52
2 17.245	2094930	62280	43.09
3 19.592	320451	9223	6.71
4 26.391	324425	6695	6.67

Cromatogramas del efecto de densidad electrónica.



Cromatogramas del efecto de la distancia de anclaje a la resina MBHA.

Capítulo 3, Tabla 15, Entrada 1.



4d

(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona.

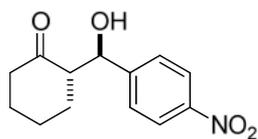
Anti 22.704 (*2R,1'S*)
30.821 (*2S,1'R*)

re 83:17 Pro-MBHA



Retention Time min	Area mAU·min	Height mAU	Relative Area %
22.704	88.061	131.905	17.18
30.821	382.046	119.912	82.82
	470.106	351.817	100.00

Capítulo 3, Tabla 15, Entrada 2.

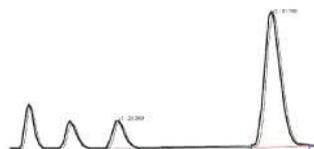


4d

(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona.

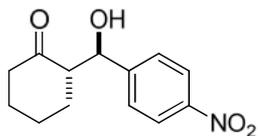
Anti 22.704 (*2R,1'S*)
30.821 (*2S,1'R*)

re 88:12 ProGli-MBHA



Retention Time min	Area mAU·min	Height mAU	Relative Area %
23.350	31.142	43.657	12.43
31.750	210.484	220.542	27.57
	250.626	264.200	100.00

Capítulo 3, Tabla 15, Entrada 3.

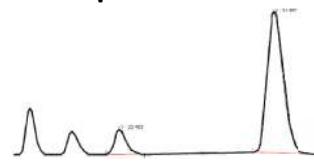


4d

(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona.

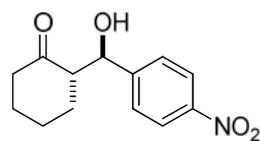
Anti 22.704 (*2R,1'S*)
30.821 (*2S,1'R*)

re 89:11 Proβala-MBHA



Retention Time min	Area mAU·min	Height mAU	Relative Area %
23.461	51.151	72.181	11.01
31.267	426.47	425.477	88.99
	477.621	497.658	100.00

Capítulo 3, Tabla 15, Entrada 4.

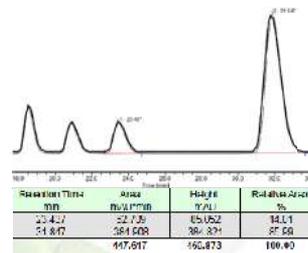


4d

(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona.

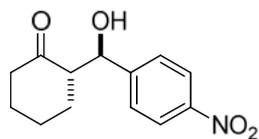
Anti **22.704 (2*R*,1'*S*)**
30.821 (2*S*,1'*R*)

re 86:14 ProHx-MBHA



Cromatograma del ciclo de reciclaje del organocatalizador anclado a la resina MBHA.

Capítulo 3, Tabla 16, Entrada 4.

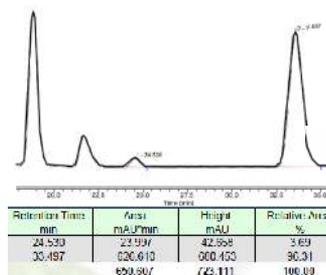


4d

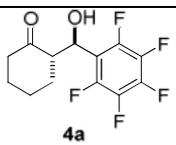
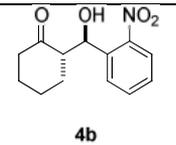
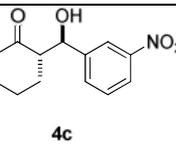
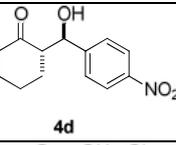
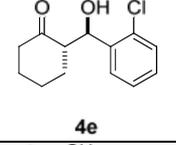
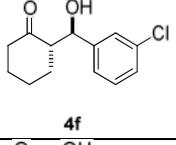
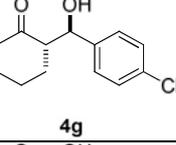
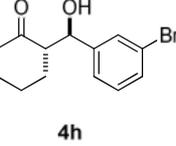
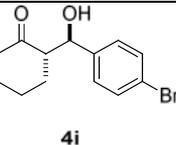
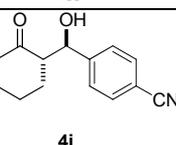
(*S,R*)-2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona.

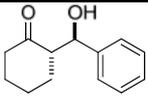
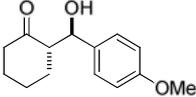
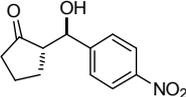
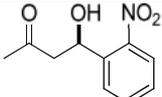
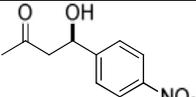
Anti **22.704 (2*R*,1'*S*)**
30.821 (2*S*,1'*R*)

re 96:4 5to. Ciclo de recuperación



11.3 Datos cromatográficos de los productos aldólicos.

Producto	CH-OH ^a	Columna	Disolventes Flujo	Tiempo de retención
 4a	5.30 ppm $J=9.5$ Hz	AD-H	Hx:Pr ⁱ OH 90:10 1.0 mL/min	12.610 (2S,1'R) 15.680 (2R,1'S)
 4b	5.45 ppm $J=7.1$ Hz	AD-H	Hx:Pr ⁱ OH 90:10 1.0 mL/min	16.579 (2S,1'R) 18.018 (2R,1'S)
 4c	4.90 ppm $J=8.5$ Hz	AD-H	Hx:Pr ⁱ OH 95:5 0.5 mL/min	54.018 (2S,1'R) 68.695 (2R,1'S)
 4d	4.90 ppm $J=8.4$ Hz	AD-H	Hx:Pr ⁱ OH 90:10 1.0 mL/min	22.704 (2R,1'S) 30.821 (2S,1'R)
 4e	5.35 ppm $J=8.1$ Hz	AD-H	Hx:Pr ⁱ OH 95:5 0.5 mL/min	27.452 (2S,1'R) 31.468 (2R,1'S)
 4f	4.78 ppm $J=8.7$ Hz	AD-H	Hx:Pr ⁱ OH 95:5 0.5 mL/min	24.785(2S,1'R) 27.219(2R,1'S)
 4g	4.75 ppm $J=8.9$ Hz	AD-H	Hx:Pr ⁱ OH 90:10 0.5 mL/min	23.368 (2R,1'S) 26.268 (2S,1'R)
 4h	4.75 ppm $J=8.8$ Hz	AD-H	Hx:Pr ⁱ OH 95:5 0.5 mL/min	35.421 (2S,1'R) 37.470 (2R,1'S)
 4i	4.74 ppm $J=8.6$ Hz	AD-H	Hx:Pr ⁱ OH 90:10 0.5 mL/min	23.943 (2R,1'S) 27.308 (2S,1'R)
 4j	4.75 ppm	AD-H	Hx:Pr ⁱ OH 90:10 0.5 mL/min	36.649 (2R,1'S) 45.762 (2S,1'R)

 4k	4.78 ppm $J=8.8$ Hz	OD-H	Hx:EtOH 95:5 0.5 mL/min	18.146 (2S,1'R) 23.821 (2R,1'S)
 4l	4.75 ppm $J=8.8$ Hz	OD-H	Hx:EtOH 95:5 0.5 mL/min	23.069 (2S,1'R) 30.603 (2R,1'S)
 4m	4.84 ppm $J=9.2$ Hz	AD-H	Hx:Pr'OH 95:5 1.0 mL/min	35.040 (2R,1'S) 35.195 (2S,1'R)
 4n	5.67 ppm $J=9.4$ Hz	AD-H	Hx:Pr'OH 95:5 0.5 mL/min	35.782 37.819
 4ñ	5.26 ppm	AD-H	Hx:Pr'OH 95:5 0.5 mL/min	51.763 53.366

^aRMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

ANEXOS

Publicaciones derivadas del presente trabajo de tesis.
