

Isaac Giménez Sonsona

Desarrollo de procedimientos
organocatalíticos enantioselectivos
para la síntesis de compuestos de
interés

Director/es

Marqués López, M^a Eugenia
Pérez Herrera, Raquel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

DESARROLLO DE PROCEDIMIENTOS
ORGANOCATALÍTICOS ENANTIOSELECTIVOS
PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE
INTERÉS

Autor

Isaac Giménez Sonsona

Director/es

Marqués López, M^a Eugenia
Pérez Herrera, Raquel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Química Orgánica

2019



Universidad
Zaragoza



Departamento de
Química Orgánica
Universidad Zaragoza



CSIC
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea

DESARROLLO DE PROCEDIMIENTOS ORGANOCATALÍTICOS ENANTIOSELECTIVOS PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE INTERÉS

TESIS DOCTORAL

Directoras:

Dra. Raquel Pérez Herrera

Dra. María Eugenia Marqués López



Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias
Universidad de Zaragoza

Isaac Giménez Sonsona

Lista de abreviaturas

ac	acuoso
AL	ácido de Lewis
APT	<i>attached proton test</i>
BINOL	1,1'-bi-(2-naftol)
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bz	benzoílo
Cat	catalizador
CBZ	carboxibencilo
CCF	cromatografía de capa fina
CGC	concentración crítica de gelificación
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIBAL	hidruro de diisobutil aluminio
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetil)aminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
DPEN	difeniletanodiamina
DPPA	difenilfosforazida
ed	exceso diastereomérico
ee	exceso enantiomérico
eq.	equivalentes
GP	grupo protector
h	horas
HOMO	orbital ocupado de mayor energía
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
Im	imidazol
IR	infrarrojo
KIE	efecto isotópico cinético
LRMS	espectrometría de masas de baja resolución
LUMO	orbital no ocupado de menor energía
MALDI	<i>matrix-assisted laser desorption/ionization</i>
min	minutos
NOBIN	2-amino-2'-hidroxi-1,1'-binaftilo
P.f.	punto de fusión
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -tolilo
rd	relación diastereomérica
rdto.	rendimiento
RMN	resonancia magnética nuclear
SOMO	orbital ocupado por un solo electrón
t.a.	temperatura ambiente
TBSCI	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
Tf	trifluorometilsulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

TOF
Tos
TPSCI

time-of-flight
p-toluensulfonilo
clorotriifenilsilano

ÍNDICE

Capítulo I. Introducción General	9
I.1. Métodos de obtención de compuestos enantiopuros	11
I.2. Organocatálisis Asimétrica: tipos de catalizadores y modos de activación	18
I.2.1. Organocatálisis Asimétrica covalente	21
I.2.1. Organocatálisis Asimétrica no covalente	25
Capítulo II. Aumento de la eficiencia catalítica en organocatalizadores de tipo urea y su empleo en la síntesis de 3-β-nitroalquil indoles	31
II.1. Alquilación de indoles con nitroalquenos: antecedentes en Catálisis Asimétrica	33
II.2. Ureas quirales en Organocatálisis Asimétrica	38
II.3. Aumento de la eficacia catalítica en <i>organocatalizadores de enlace de hidrógeno</i>	43
II.4. Objetivos	45
II.5. Discusión de los resultados	47
II.5.1. Empleo de aditivos ácidos de Brønsted en la reacción de Friedel-Crafts de indoles con nitroalquenos	47
II.5.2. Efecto del aditivo en la agregación del catalizador y estudio del mecanismo catalítico	50
II.6. Conclusiones	58
II.7. Experimental	59
II.7.1. Información general	59
II.7.2. Procedimiento general para la adición de derivados de indol a nitroalquenos	59
II.7.3. Procedimiento general para el estudio del efecto del aditivo en la agregación del catalizador por ^1H -RMN	61
II.7.4. Procedimiento general para la preparación de los geles	62
II.7.5. Procedimiento general para el cálculo de T_{gel}	62
II.7.6. Estudio por ^1H -RMN de la agregación del catalizador en presencia de ácido	63
II.7.7. Cromatogramas de HPLC quiral	67
Capítulo III. Adición catalítica enantioselectiva de nitroalcanos a substratos de tipo hidrazona	85
III.1. aza-Henry enantioselectiva: antecedentes en Catálisis Asimétrica	87
III.2. Objetivos	93
III.3. Discusión de los resultados	94
III.3.1. Estudio catalítico de la adición de nitroalcanos a hidrazonas alquil sustituidas en presencia de ácidos/bases de Brønsted quirales	94
III.3.2. Estudio del mecanismo catalítico	101
III.4. Conclusiones	108
III.5. Experimental	109
III.5.1. Información general	109
III.5.2. Procedimiento general para la síntesis de <i>N</i> -acilhidrazonas	109

III.5.3. Procedimiento general para la adición enantioselectiva de nitroalcanos a <i>N</i> -acilhidrazonas en presencia de quinina	111
III.5.4. Procedimiento general para la cinética de reacción y el cálculo de las velocidades iniciales	117
III.5.5. Estudio de los órdenes de reacción y KIE por el método de las velocidades iniciales	118
III.5.6. Espectros de ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN (APT) de las <i>N</i> -acilhidrazonas	121
III.5.7. Espectros de ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN (APT) de los productos	127
III.5.8. Cromatogramas de HPLC de los productos	140
Capítulo IV. Activación de cetonas α,β-insaturadas por una diamina aromática quirál: síntesis del anticoagulante warfarina y derivados	155
IV.1. Síntesis de warfarina y derivados: antecedentes en Catálisis Asimétrica	157
IV.2. Aminas aromáticas en <i>aminocatálisis asimétrica</i>: antecedentes	162
IV.3. Objetivos	164
IV.4. Discusión de los resultados	165
IV.4.1. Estudio de la actividad catalítica de aminas quirales en la síntesis asimétrica de warfarina y derivados	165
IV.4.2. Estudio del mecanismo de la reacción catalizada por una diamina aromática quirál	169
IV.5. Conclusiones	175
IV.6. Experimental	176
IV.6.1. Información general	176
IV.6.2. Procedimiento general para la síntesis de los reactivos de partida	177
IV.6.3. Procedimiento general para la síntesis enantioselectiva de derivados de warfarina catalizada por una diamina aromática quirál	178
IV.6.4. Estudio de las especies formadas en el medio de reacción mediante espectrometría de masas	181
IV.6.5. Espectros de ¹ H-RMN y ¹³ C-RMN (APT) de los reactivos de partida y los productos	182
III.6.6. Cromatogramas de HPLC de los productos	185

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN GENERAL

I. Introducción general

I.1. Métodos de obtención de compuestos enantiopuros

Gran parte de las moléculas orgánicas que componen los seres vivos son quirales, encontrándose, a menudo, exclusivamente el mismo enantiómero en todos los organismos (Figura I.1). El proceso a través del cual las moléculas que dieron lugar a la vida pasaron de encontrarse en una mezcla racémica a formar parte de estructuras homoquirales en un ambiente prebiótico constituye, a día de hoy, uno de los misterios fundamentales para explicar el origen de la vida en la Tierra. Dicha etapa fue crítica en la evolución, permitiendo a la materia orgánica alcanzar el grado de reconocimiento molecular necesario para realizar los procesos metabólicos que requieren los seres vivos.¹ Así, grandes grupos de biomoléculas como los polisacáridos, los ácidos nucleicos o las proteínas contienen en su estructura azúcares de configuración D (los dos primeros) y aminoácidos de configuración L, respectivamente, mientras que los azúcares de configuración L y las aminoácidos de configuración D son relativamente escasos y realizan otras funciones biológicas.²

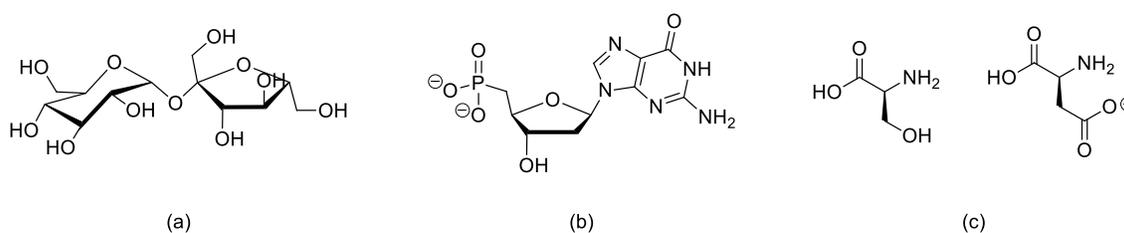


Figura I.1. Ejemplos de biomoléculas quirales. (a) Disacárido de sacarosa, presente en la caña de azúcar y la remolacha.^{2b} (b) Desoxirribonucleótido de guanidina, forma junto con otros nucleótidos la doble hélice del ADN.^{2b} (c) D-Serina y D-aspartato, aminoácidos de configuración D más abundantes en los mamíferos, los cuales actúan como neurotransmisor y regulador de la secreción hormonal, respectivamente.^{2c}

Como consecuencia de la homoquiralidad de las biomoléculas que constituyen la materia viva, ésta puede interactuar de manera estereoespecífica con otras moléculas quirales. Esto ocurre en las dianas terapéuticas, las cuales, formadas principalmente por proteínas y ácidos nucleicos, proporcionan sitios de unión a ligandos que inducen cambios fisiológicos (Figura I.2, a).³ Así, en un fármaco quiral, ambos enantiómeros pueden interactuar de manera diferente con una misma diana terapéutica, mostrando distinta actividad. En general, ambos enantiómeros suelen presentar distinta farmacocinética y farmacodinámica, uniéndose a distintos receptores, degradándose por diferentes

¹ a) Bonner, W. A. *Orig. Life Evol. Biosph.* **1991**, *21*, 59-111; b) Guijarro, A.; Yus, M. *The Origin of Chirality in the Molecules of Life: A Revision from Awareness to the Current Theories and Perspectives of this Unsolved Problem*. RSC Publishing, Cambridge, **2009**; c) Hein, J. E.; Blackmond, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2045-2054.

² a) Simpson, F. J.; Wolin, M. J.; Wood, W. A. *J. Biol. Chem.* **1958**, *230*, 457-472; b) Nelson, D.; Cox, M.; Boyle, J. (Ed.) *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4^a ed. IUBMB, **2006**; c) Ohide, H.; Miyoshi, Y.; Maruyama, R.; Hamase, K.; Konno, R. *J. Chromatogr. B.* **2011**, *879*, 3162-3168.

³ Schreiber, S. L. *Science* **1991**, *251*, 283-287.

rutas metabólicas y mostrando cada uno distintas interacciones con otros fármacos.⁴ Un ejemplo característico de interacción estereoespecífica entre un fármaco y el medio biológico es el caso del propoxifeno **1**, en el que ambos enantiómeros poseen distinta actividad biológica (Figura I.2, b).

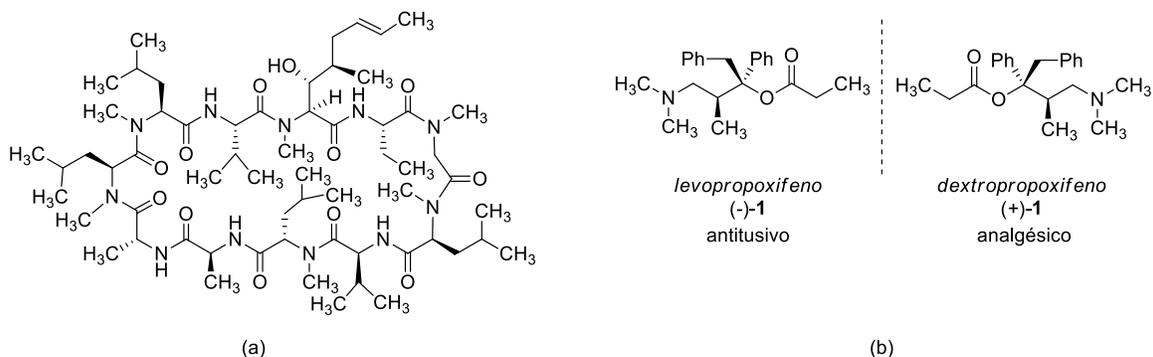


Figura I.2. (a) Ciclosporina A, oligopéptido natural que se une a receptores proteicos de los linfocitos T, inhibiendo la respuesta inmunológica.³ Empleado para prevenir el rechazo en trasplantes. (b) Enantiómeros del propoxifeno (**1**). Mientras que el *dextropropoxifeno* ((+)-**1**)⁵ interacciona con receptores opiáceos provocando un efecto analgésico, el *levopropoxifeno* ((-)-**1**)⁶ no interacciona con dichos receptores y muestra un efecto antitusivo.

A finales de la década de los 50 y principios de los 60, la talidomida (**2**) se administraba a mujeres como calmante de las náuseas asociadas al embarazo. Pero mientras el enantiómero (*R*)-**2** tenía el efecto sedante requerido, el enantiómero (*S*)-**2** exhibía un efecto teratogénico (Figura I.3). Como consecuencia, miles de niños nacieron afectados con severas malformaciones (focomelia). Este suceso trágico mostró la importancia de emplear compuestos farmacológicos enantiopuros y generó una demanda en la industria de productos homóquiales.^{4d} Así, en las décadas posteriores, se han dedicado multitud de esfuerzos al desarrollo de distintas metodologías que permiten la obtención y comercialización de compuestos farmacológicos ópticamente activos.⁷

Las distintas estrategias desarrolladas hasta la fecha para la obtención de compuestos enantiopuros parten, en última instancia, del empleo de compuestos homóquiales obtenidos de la naturaleza, los cuales, mediante interconversión de grupos funcionales y el uso de reacciones enantioespecíficas, pueden derivatizarse para dar lugar a una amplia gama de productos quirales ópticamente puros.⁸

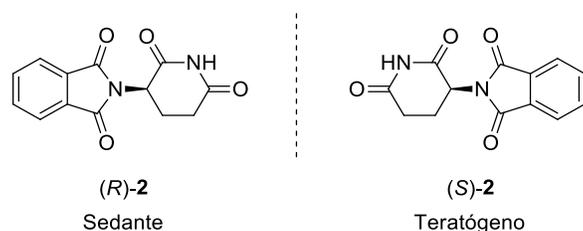
⁴ a) Waldeck, B. *Chirality* **1993**, 5, 350-355; b) Hutt, A. J.; Tan, S. C. *Drugs* **1996**, 52, 1-12; c) Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, 2, 85-100; d) Núñez, M. C.; García-Rubiño, M. E.; Conejo-García, A.; Cruz-López, O.; Kimatrai, M.; Gallo, M. A.; Espinosa, A.; Campos, J. M. *Curr. Med. Chem.* **2009**, 16, 2064-2074.

⁵ Se comercializa actualmente como *Darvon*®.

⁶ Comercializado como *Novrad*®.

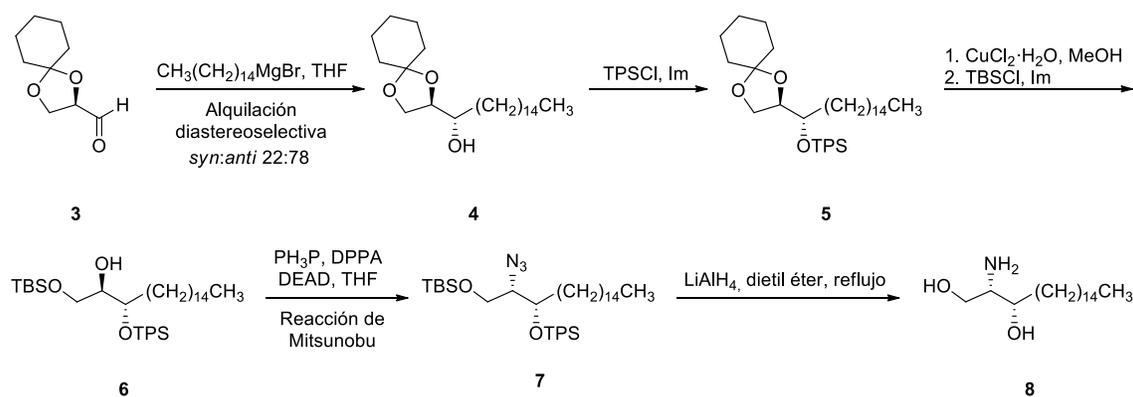
⁷ a) Beck, G. *Synlett* **2002**, 837-850; b) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2734-2793; c) Rouf, A.; Taneja, S. C. *Chirality* **2014**, 26, 63-78.

⁸ a) Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935-952; b) Alezra, V.; Kawabata, T. *Synthesis* **2016**, 48, 2997-3016.


Figura I.3. Enantiómeros del compuesto talidomida (**2**).

Estos compuestos, entre los cuales se incluyen aminoácidos, distintos alcaloides, carbohidratos, terpenos e hidroxiácidos, constituyen un amplio grupo de reactivos de partida denominados *chiral pool* y han sido ampliamente empleados en la industria farmacéutica para la síntesis de moléculas complejas debido a su bajo coste y a su gran accesibilidad.^{7a} A su vez, sirven de precursores para la síntesis de compuestos enantiopuros empleados en otras metodologías como la resolución de mezclas racémicas, el empleo de auxiliares quirales o la catálisis asimétrica.^{8a} No obstante, dichos reactivos de partida no siempre pueden obtenerse en la cantidad suficiente para satisfacer la demanda y, a menudo, requieren de un elevado número de transformaciones hasta llegar al producto final, lo que encarece el procedimiento y presenta una mayor dificultad operativa. Un ejemplo de preparación de un compuesto farmacológico enantiopuro a partir del *chiral pool* es la síntesis de safingol (**8**) a partir de D-manitol (**3**), llevada a cabo por Chattopadhyay y colaboradores (Esquema I.1).⁹ La reacción transcurre en 5 pasos a través de los intermedios **4-7**, incluyendo etapas de protección y desprotección, siendo necesario el empleo de una reacción estereoespecífica (Mitsunobu) para la interconversión de un grupo hidroxilo en un grupo amino sin pérdida de la homociralidad.

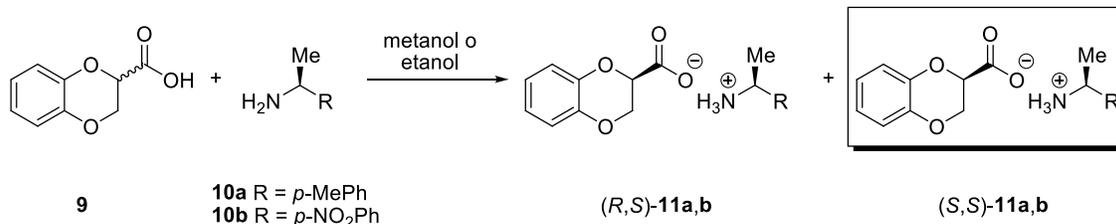
Otra metodología empleada exitosamente en la obtención de compuestos farmacológicos enantiopuros es la resolución de mezclas racémicas, normalmente mediante recristalización o técnicas cromatográficas.^{7,10}


Esquema I.1. Síntesis del antineoplásico safingol (**8**).

⁹ Sharma, A.; Gamre, S.; Chattopadhyay, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 633-634.

¹⁰a) Secor, R. M. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 297-309; b) Lochmüller, C. H.; Souter, R. W. *J. Chromatogr. A* **1975**, *113*, 283-302; b) Collet, A.; Brienne, M.-J.; Jacques, *J. Chem. Rev.* **1980**, *80*, 215-230.

Un procedimiento habitual consiste en hacer reaccionar el producto, en forma de racemato, con un agente homoquiral, obteniéndose así una mezcla de diastereoisómeros que presentan distintas propiedades fisicoquímicas entre sí (incluyendo solubilidad, punto de fusión o ebullición, coeficiente de reparto en mezclas bifásicas, adsorción, etc.), los cuales pueden separarse atendiendo a dichas diferencias.¹¹ Posteriormente, el producto puede recuperarse enantiopuro a partir del diastereoisómero correspondiente. Dicho proceso se lleva a cabo generalmente en disolución, precipitando uno de los diastereoisómeros puro tras recristalización (Esquema I.2).



Esquema I.2. Resolución de la mezcla racémica de benzodioxano quirál **9** mediante el empleo de las aminas **10a-b**, desarrollada por Bolchi y colaboradores.¹² Ambos diastereoisómeros presentan distinta solubilidad, precipitando enantiopuro el (*S,S*)-**11**.

Posteriormente, el desarrollo de la llamada Síntesis Asimétrica ha supuesto una auténtica revolución en la obtención de compuestos enantiopuros, captando la atención de la industria farmacéutica.^{7b,13} Dicha metodología permite la construcción de centros estereogénicos homoquirales partiendo de centros aquirales. Esto permite ampliar la oferta de reactivos de partida enantiopuros obtenidos a través del *chiral pool* y, a diferencia de la resolución de racematos por recristalización, permite la obtención del enantiómero deseado con rendimientos mayores del 50%. En estos procedimientos, el control de la estereoselectividad puede provenir del propio substrato a través de estereocentros homoquirales ya preexistentes (síntesis diastereoselectiva), o controlarse mediante el empleo de agentes externos quirales, incluyendo reactivos, auxiliares, promotores y catalizadores.¹⁴ Un ejemplo de síntesis diastereoselectiva sería la alquilación de D-manitol (**3**) en el Esquema I.1.⁹ Por otro lado, el isolaurepan (**14**) puede obtenerse ópticamente puro mediante la hidrogenación enantioselectiva del compuesto **12**, para la cual se emplea un auxiliar sulfóxido quirál que se elimina posteriormente (Esquema I.3).¹⁵

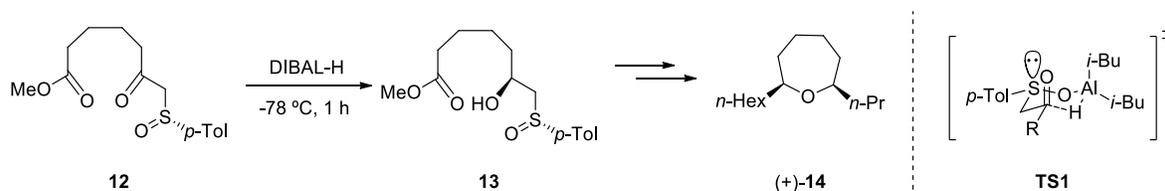
¹¹ a) Fogassy, E.; Nógradi, M.; Kozma, D.; Egri, G.; Pálovics, E.; Kiss, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3011-3030; b) Vries, T.; Wynberg, H.; Echten, E.; Kock, J.; Hoeve W.; Kellogg, R. M.; Broxterman, Q. B.; Minnaard, A.; Kaptein, B.; Sluis, S.; Hulshof, L.; Kooistra, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2349-2354.

¹² Bolchi, C.; Pallavicini, M.; Fumagali, L.; Marchini, N.; Moroni, B.; Rusconi, C.; Valoti, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1639-1643.

¹³ a) Aitken, R. A.; Kilényi, S. N. (Eds.) *Asymmetric Synthesis*. Chapman & Hall, Cambridge, **1992**; b) Nógrádi, M. (Ed.) *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*. Wiley-VCH, Weinheim, **1995**; c) Enders, D.; Jaeger, K.-E. (Eds.) *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*. Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; d) Christmann, M.; Bräse, S. (Eds.) *Asymmetric Synthesis II: More Methods and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.

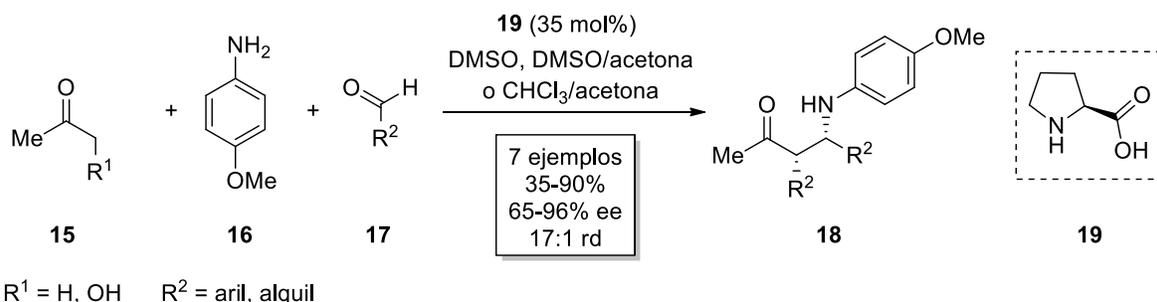
¹⁴ a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5368-5373; b) Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899-1933; c) Ruano, J. L. G.; Topp, M.; López-Cantarero, J.; Alemán, J.; Remuiñán, M. J.; Cid, M. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4407-4410.

¹⁵ Carreño, M. C.; Mazery, R. D.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 296-299.



Esquema I.3. Síntesis asimétrica de isolaurepan (**14**) mediante el empleo de un auxiliar quiral.

La Síntesis Asimétrica ha dado lugar, en las últimas décadas, a la llamada Catálisis Asimétrica, la cual constituye una metodología versátil y eficiente para la síntesis de productos naturales, compuestos farmacológicos, estructuras catalíticas y precursores sintéticos enantiopuros.^{14a,16} Dichos procedimientos emplean cantidades subestequiométricas de un compuesto ópticamente puro para inducir quiralidad en reacciones con reactivos de partida aquirales, obteniéndose los correspondientes productos enantioméricamente enriquecidos. El proceso transcurre, por tanto, a través de un ciclo catalítico, recuperándose el catalizador al final de dicho ciclo. Durante el estado de transición de la reacción, el catalizador interacciona con uno o ambos substratos, generando un entorno asimétrico que permite el control de la enantioselectividad. Algunos ejemplos del poder sintético que exhibe dicha estrategia catalítica son la construcción estereoselectiva de moléculas complejas con varios centros asimétricos y la síntesis asimétrica multicomponente de compuestos quirales.¹⁷ Así, siguiendo esta última metodología, List desarrolló la primera reacción de Mannich asimétrica multicomponente a partir de cetonas **15**, *p*-anisidina (**16**), y aldehídos **17**, empleando prolina (**19**) como catalizador (Esquema I.4).¹⁸



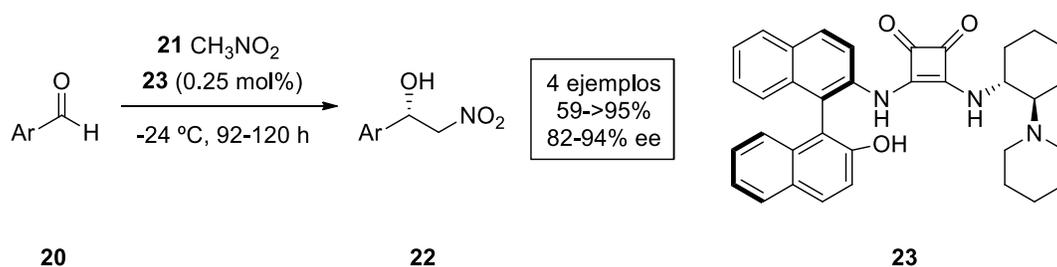
Esquema I.4. Ejemplo de catálisis asimétrica (organocatálisis). Reacción de Mannich asimétrica multicomponente.

¹⁶ a) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, 2^a ed. Springer-Verlag, Berlín-Heidelberg, **2004**; b) Mikami, K.; Lautens, M. (Eds.) *Asymmetric Catalysis*. Wiley, Hoboken-New Jersey, **2007**; c) Caprio, V.; Williams, J. (Eds.) *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, 2^a ed. Wiley-Blackwell, Oxford, **2009**; d) Ojima, I. (Ed.) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3^a ed. Wiley, New Jersey, **2010**.

¹⁷ a) Zhu, J.; Bienaymé, H. (Eds.) *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581; c) Volla, C. M. R.; Atodiresi, I.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390-2431; d) Herrera, R. P.; Marqués-López, E. (Eds.) *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*. Wiley, Hoboken, New Jersey, **2015**.

¹⁸ List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.

Puesto que la catálisis enantioselectiva emula la síntesis de compuestos homóqu岸ales llevada a cabo en los organismos vivos, no es de extrañar que, entre las diversas alternativas, se encuentre la Biocatálisis, la cual se basa en el empleo de enzimas para llevar a cabo transformaciones enantioselectivas.¹⁹ Dichas proteínas poseen centros catalíticos asimétricos en su estructura, los cuales pueden incluir metales y restos orgánicos que interactúan mediante enlaces covalentes y no covalentes con los sustratos. Inspiradas en la catálisis enzimática y, con el objetivo de reducir el centro catalítico de la enzima a estructuras moleculares más sencillas que permitan la activación de una mayor variedad de sustratos, se han desarrollado estrategias como la Catálisis Organometálica Asimétrica^{16a,20} y, más recientemente, la Organocatálisis Asimétrica,²¹ las cuales emplean complejos organometálicos y compuestos orgánicos enantiopuros respectivamente para el desarrollo de procesos catalíticos estereoselectivos. En general, estas tres alternativas permiten la síntesis de compuestos quirales con elevados rendimientos y excesos enantioméricos, presentando cada una de ellas distintas limitaciones que dependen del sistema concreto de estudio. Así, aunque las enzimas presentan, en general, una gran especificidad, dicha limitación se ve parcialmente resuelta en las *promiscuous enzymes*.²² Si bien es cierto que la organocatálisis proporciona, en general, menores reactividades que la catálisis metálica (lo que implica mayores tiempos de reacción y el empleo de mayores cargas catalíticas), esta limitación se está viendo parcialmente superada en los últimos años por la incorporación de múltiples grupos auxiliares en la estructura del organocatalizador, los cuales contribuyen a una mayor activación de los sustratos, y el desarrollo de nuevas estructuras catalíticas más eficientes (Esquema I.5).²³ Del mismo modo, no todos los complejos metálicos presentan una elevada toxicidad y, algunos de ellos, pueden emplearse en la síntesis asimétrica de compuestos farmacológicos.^{7b}



Esquema I.5. Reacción de Henry asimétrica catalizada por un 0.25% de escuaramida trifuncional **23**.^{23c}

¹⁹ a) Ran, N.; Zhao, L.; Chen, Z.; Tao, J. *Green Chem.* **2008**, *10*, 361-372; b) Matsuda, T.; Yamanaka, R.; Nakamura, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 513-557; c) Drauz, K.; Gröger, H.; May, O. (Eds.) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; d) Clouthier, C. M.; Pelletier, J. N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1585-1605.

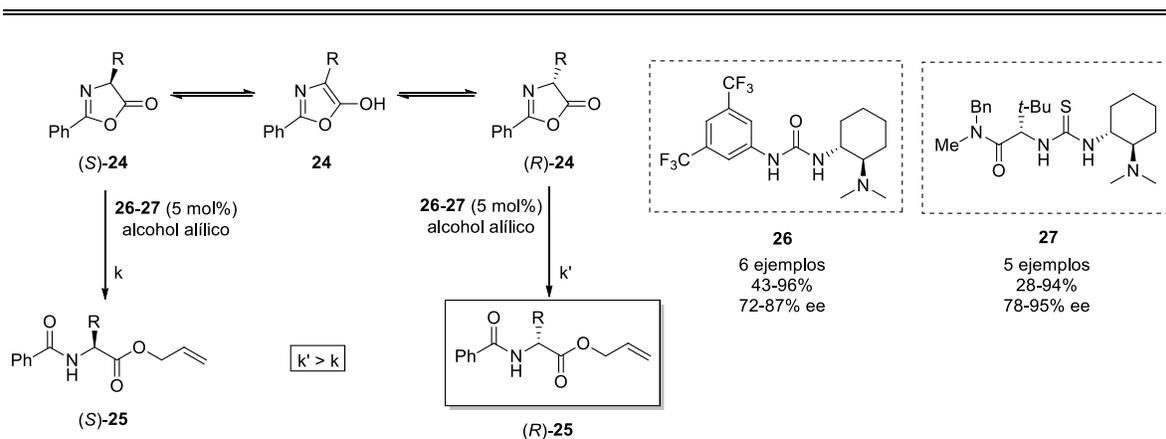
²⁰ Ma, J. A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566-4583.

²¹ a) Berkessel, A.; Gröger, H. (Eds.) *Asymmetric Organocatalysis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) Dalko, P. I. (Ed.) *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, New York, **2007**; c) Dalko, P. I. (Ed.) *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.

²² Bornscheuer, U. T.; Kazlauskas, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6032-6040; b) Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4504-4523.

²³ a) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406-2447; b) Auvil, T. J.; Schafer, A.; Mattson, A. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2633-2646; c) Alegre-Requena, J.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1801-1809.

A su vez, los catalizadores anteriores pueden emplearse en la resolución cinética de mezclas racémicas.²⁴ En este tipo de procedimientos, se parte de un mezcla racémica de precursor sintético, y se emplea un compuesto quiral que cataliza la transformación de uno de los enantiómeros más rápido que la transformación del otro enantiómero, obteniéndose el correspondiente producto enantioméricamente enriquecido atendiendo a la diferencia de velocidad entre ambas reacciones. Aunque dicho procedimiento permitiría obtener el producto enantiopuro deseado con un rendimiento máximo del 50%, a menudo el proceso incluye una especie que cataliza la racemización del reactivo de partida (resolución cinética dinámica). Así, conforme reacciona uno de los enantiómeros, éste se genera nuevamente en el medio de reacción a partir del otro enantiómero. Dicha estrategia permite acceder a compuestos enantioméricamente enriquecidos con buenos rendimientos (Esquema I.6).



Esquema I.6. Resolución cinética dinámica en la apertura de azalactonas **24** catalizada por la urea **26** y la tiourea **27**.²⁵ A partir de la lactona racémica **24** se obtiene el producto (*S*)-**25** con buena selectividad.

²⁴ a) Turner, N. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 114-119; b) Verho, O.; Bäckwall, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3996-4009; c) Li, P.; Hu, X.; Dong, X.-Q.; Zhang, X. *Molecules* **2016**, *21*, 1327; d) Femmer, C.; Bechtold, M.; Roberts, T. M.; Panke, S. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *100*, 7423-7436; e) Chen, S.; Shi, Y.-S.; Wang, M. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2184-2194.

²⁵ a) Berkessel, A.; Cleeman, F.; Mukherjee, S.; Müller, T. N.; Lex, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807-811; b) Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Cleeman, F.; Müller, T. N.; Lex, J. *Chem. Commun.* **2005**, 1898-1900.

I.2. Organocatálisis Asimétrica: tipos de catalizadores y modos de activación

En las últimas décadas, la Organocatálisis Asimétrica ha emergido como una poderosa herramienta para la obtención eficiente de compuestos enantioméricamente enriquecidos, constituyendo actualmente uno de los pilares de la Catálisis Asimétrica.²⁶ Dicha estrategia catalítica ha atraído enormemente la atención de la química sintética y la química médica, mostrando un espectacular desarrollo en los últimos años (Figura I.4).²⁷ Entre sus principales aplicaciones, se encuentra la síntesis estereoselectiva de productos naturales y farmacológicos, la obtención de precursores para la preparación de auxiliares, ligandos y catalizadores quirales, o la creación de librerías moleculares de compuestos enantiopuros.^{21,27,28} Además de las ventajas típicas de la Catálisis Asimétrica frente al empleo de auxiliares o promotores quirales, las cuales incluyen el ahorro de reactivos, tiempo, energía o la eliminación de residuos, dicha alternativa catalítica presenta otras, como son el elevado número de compuestos orgánicos homoquirales accesibles a través del *chiral pool* que pueden desempeñar actividad catalítica; su simplicidad operacional, como consecuencia de la relativa estabilidad de los compuestos orgánicos frente al oxígeno y humedad ambientales; o su facilidad para ser soportados en distintos materiales mediante la formación de enlaces covalentes.

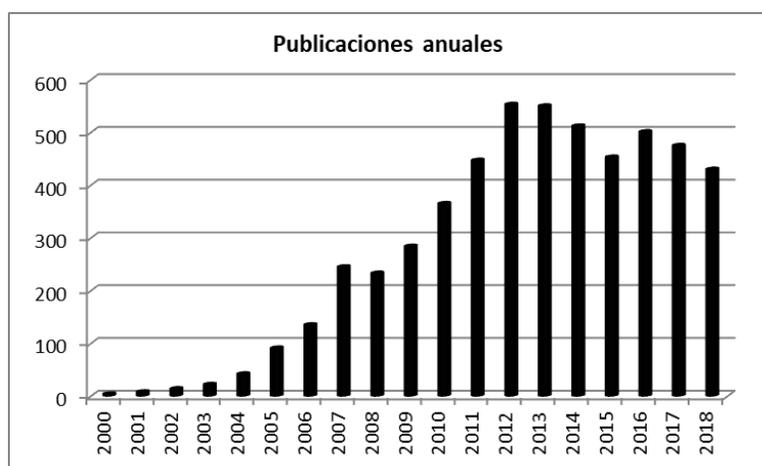


Figura I.4. Publicaciones por año en el campo de la Organocatálisis Asimétrica. Datos correspondientes a la búsqueda del término *Enantioselective Organocatalysis* en la base de datos *Scifinder* (diciembre, 2018). Dicha área creció extraordinariamente entre los años 2000 y 2013. Actualmente se ha estabilizado su desarrollo, generándose al año entre 400 y 500 publicaciones.

²⁶ Reetz, M. T.; List, B.; Jaroch, S.; Weinmann, H. (Eds.) *Organocatalysis*. Springer, Berlín-Heidelberg-New York, **2007**.

²⁷ a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; b) *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8), número especial sobre organocatálisis; c) Seayed, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724; d) *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), número especial sobre organocatálisis; e) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660; f) Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922-948; g) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189; h) *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15* (13), número especial sobre organocatálisis; i) Kucherenko, A. S.; Siyutkin, D. E.; Maltsev, O. V.; Kochetkov, S. V.; Zlotin, S. G. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 1313-1320; j) Selig, P. *Synthesis* **2013**, *45*, 703-718.

²⁸ a) Figueiredo, R. M.; Christmann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575-2600; b) Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Christmann, M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1138-1167; c) Ricci, A. *ISRN Org. Chem.* **2014**, 531695; e) Sun, B.-F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2133-2140.

Además, los compuestos orgánicos presentan, en general, un menor impacto medioambiental y una menor toxicidad que los complejos de metales de transición, siendo los *organocatalizadores* candidatos adecuados para su empleo en procesos catalíticos industriales y en la síntesis de fármacos, existiendo, no obstante, excepciones.

Uno de los mayores atractivos que presenta la Organocatálisis Asimétrica, la cual podría definirse como el empleo de cantidades subestequiométricas de compuestos orgánicos quirales para, en ausencia de metales de transición, llevar a cabo la catálisis estereoselectiva de reacciones químicas; es la existencia de varios modos de activación que, unido a la gran diversidad de familias de organocatalizadores, permite activar gran variedad de sustratos y diseñar multitud de estrategias catalíticas (Figura I.5).

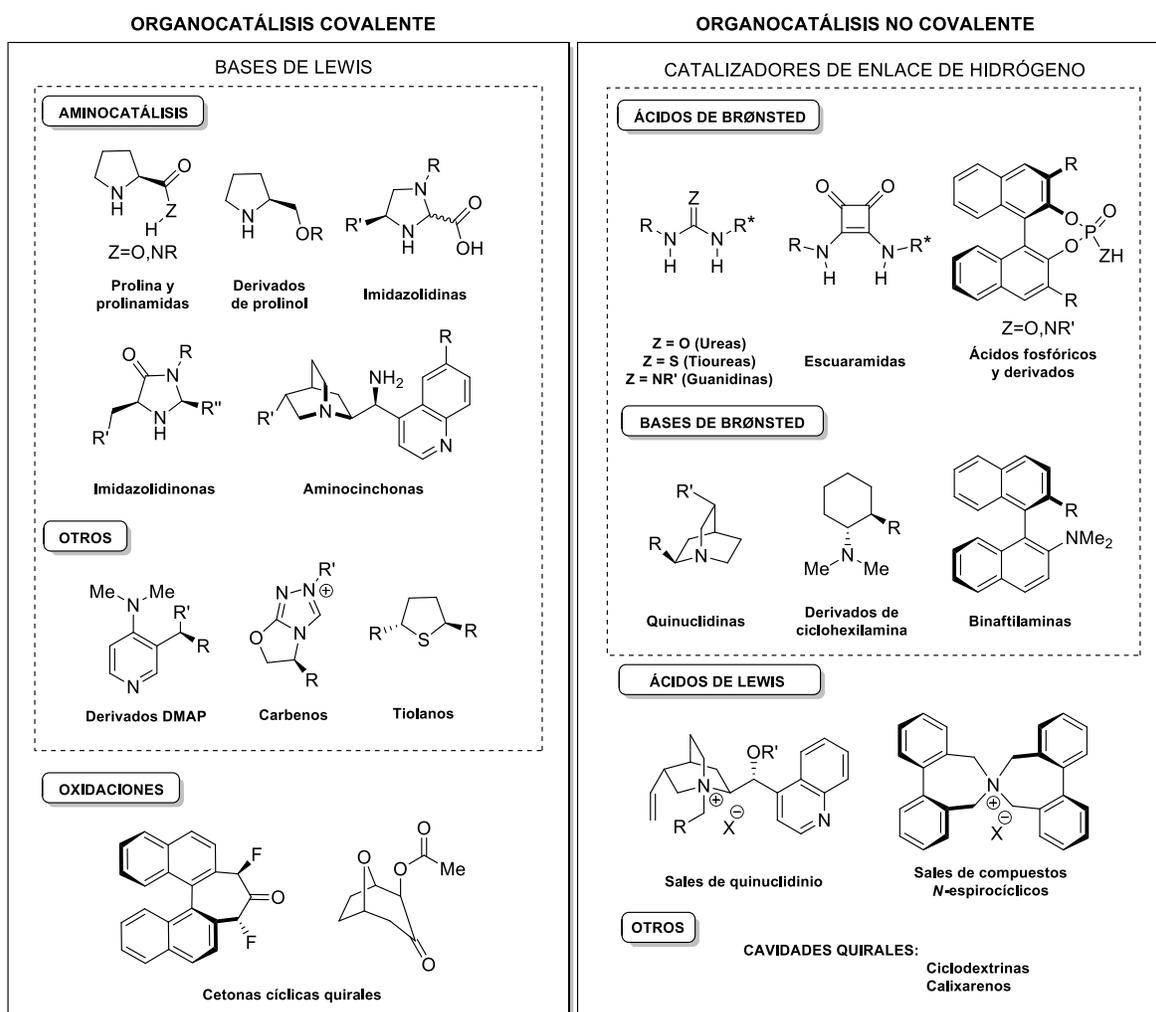


Figura I.5. Tipos más frecuentes de Organocatálisis Asimétrica y algunos ejemplos de organocatalizadores empleados.

Así, los organocatalizadores pueden clasificarse, atendiendo a la naturaleza de las interacciones creadas con los sustratos, en aquellos que actúan a través de enlaces covalentes (*organocatálisis covalente*) y aquellos que actúan mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno u otras interacciones no covalentes (*organocatálisis no covalente*).^{27a} En la mayoría de ocasiones, dichos procesos contemplan la reacción entre un nucleófilo y electrófilo, pudiendo actuar el catalizador de modo bifuncional si lleva a cabo la activación simultánea de ambos sustratos en el estado de transición.²⁹

Asimismo, gran parte de los organocatalizadores pueden clasificarse, según el modo de activación de los sustratos, en ácidos de Lewis, bases de Lewis, ácidos de Brønsted y bases de Brønsted, siguiendo diferentes ciclos catalíticos (Figura I.6).^{27c} En la *Organocatálisis Asimétrica covalente*, el catalizador, que podría considerarse una base de Lewis, lleva a cabo la activación de uno de los sustratos vía adición nucleofílica y formación de un enlace covalente. El intermedio quiral resultante reacciona con el otro sustrato de manera estereoselectiva generando un nuevo intermedio, el cual se disocia posteriormente dando lugar al producto enantioméricamente enriquecido y al catalizador, que comienza un nuevo ciclo catalítico (Figura I.6, a).

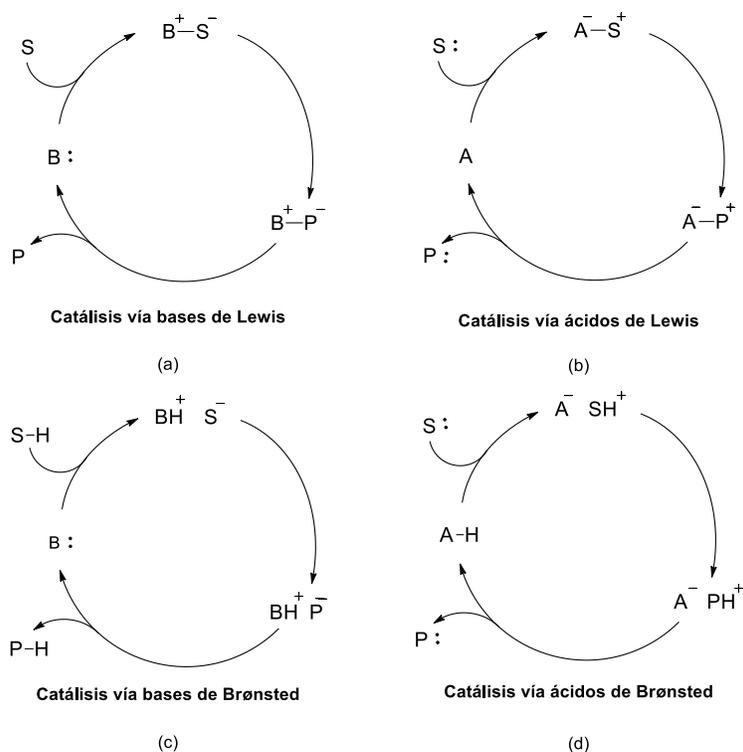


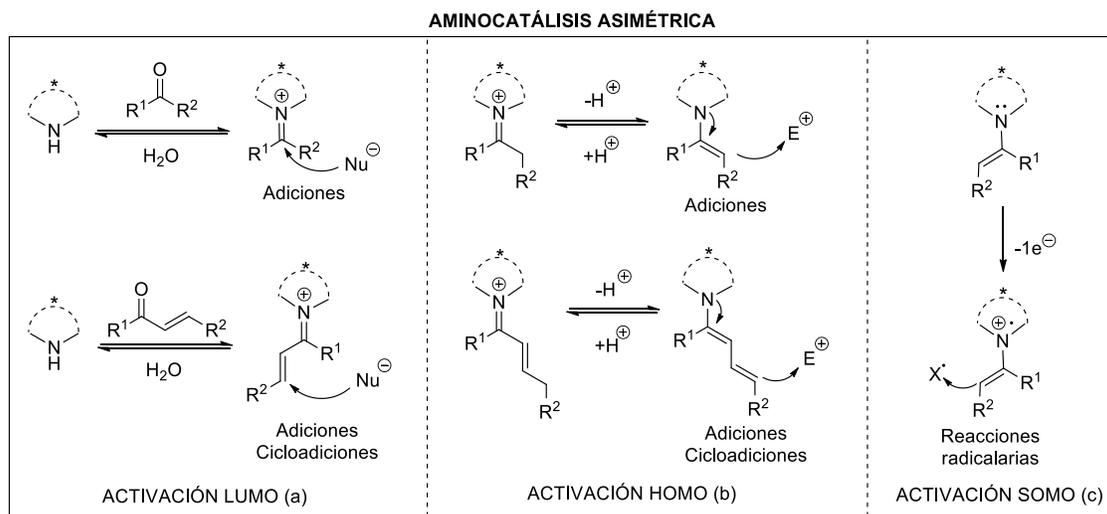
Figura I.6. Ciclos organocatalíticos (simplificados) propuestos por List.^{27c}

²⁹ a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673; b) Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496-7504; c) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499-2510; d) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890-6899; e) Siau, W.-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298-1310; f) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051-7071; g) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253-281.

En la *Organocatálisis Asimétrica no covalente*, podemos clasificar los catalizadores en función del carácter parcial covalente o electrostático de las interacciones creadas con los sustratos. Un amplio grupo lo forman los compuestos que poseen en su estructura hidrógenos ácidos y/o grupos básicos, pudiendo actuar como dadores o aceptores de enlaces de hidrógeno, respectivamente. Dependiendo de varios factores (como el disolvente o la acidez/basicidad del centro activante y el sustrato), los catalizadores llevarán a cabo la activación mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno o, en una situación límite, mediante la protonación o desprotonación del sustrato. Esto hace que puedan considerarse como ácidos o bases de Brønsted (Figura I.6, d y c, respectivamente). A diferencia de éstos últimos, los llamados *organocatalizadores de transferencia de fase*, podrían considerarse ácidos de Lewis. Dichos catalizadores consisten en cationes quirales que estabilizan, de manera electrostática, la densidad de carga de un sustrato aniónico, el cual suele actuar como nucleófilo en la reacción. En el estado de transición, el sustrato ataca al electrófilo de manera estereoselectiva gracias al entorno quiral proporcionado por el catalizador (Figura I.6, b).

I.2.1 Organocatálisis Asimétrica covalente

La *Aminocatálisis Asimétrica*,³⁰ o el empleo de aminas quirales en la activación de compuestos carbonílicos para el desarrollo de procesos estereoselectivos, constituye una de las metodologías más amplias en el campo de la *Organocatálisis Asimétrica covalente*,^{27a} la cual tiene interesantes aplicaciones en la síntesis de productos naturales.³¹ Esto es debido, entre otras causas, al elevado número de aminas enantiopuras que pueden obtenerse a través del *chiral pool* (incluyendo aminoácidos) y la gran variedad de modos de activación que presenta dicha estrategia catalítica (Esquema I.7).



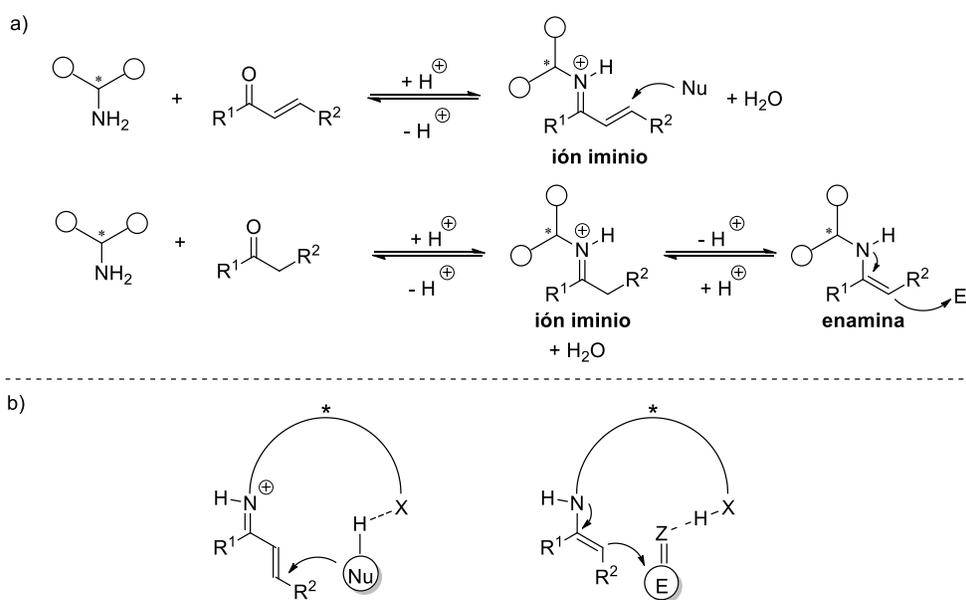
Esquema I.7. Activación de compuestos carbonílicos por aminas secundarias.

³⁰ a) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470; b) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569; c) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171.

³¹ Abbasov, M. E.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1318-1327.

En la aminocatálisis típica, una amina secundaria cíclica activa un sustrato carbonílico *vía* condensación y formación de un intermedio ión iminio quiral. Dicho intermedio presenta una mayor electrofilia que el carbonilo análogo, reaccionando con distintos sustratos nucleofílicos (Esquema I.7, a). Por otro lado, el intermedio ión iminio puede dar lugar a la enamina correspondiente tras una etapa de desprotonación. En este último intermedio, la enamina presenta una mayor nucleofilia que su análogo enolato, promoviendo su reacción con sustratos electrofílicos (Esquema I.7, b). Por último, el intermedio catalizador-sustrato enamina puede oxidarse a través de distintos procesos para dar lugar a un radical catiónico, el cual puede emplearse en procesos radicalarios catalíticos enantioselectivos (Esquema I.7, c).³² En todos los casos, el entorno asimétrico generado por una amina quiral permite que el proceso transcurra de manera estereoselectiva.

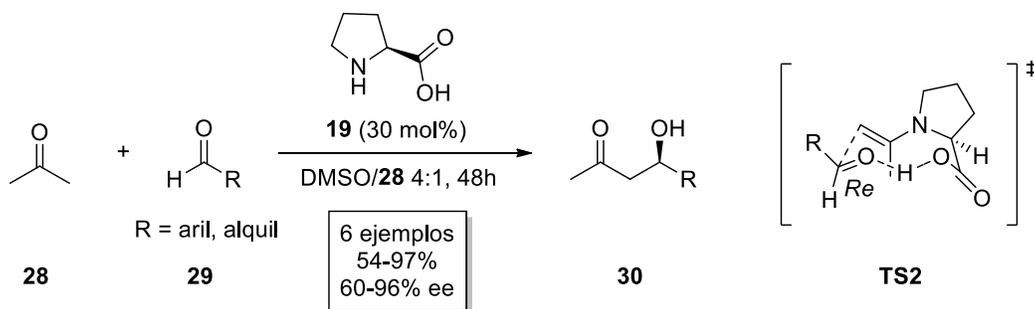
En los últimos años, además de aminas secundarias, también se han empleado distintas aminas primarias quirales.³³ Dichos catalizadores a menudo presentan una menor repulsión estérica, lo que puede ser una ventaja a la hora de activar sustratos impedidos. En general, estas aminas suelen emplearse junto con ácidos de Brønsted externos, los cuales permiten generar el correspondiente ión iminio en el medio de reacción (Esquema I.8, a).^{33b} Por otro lado, tanto las aminas primarias como las secundarias pueden presentar grupos auxiliares dadores/aceptores de enlaces de hidrógeno en su estructura, los cuales activan el otro sustrato mediante el establecimiento de interacciones no covalentes en el estado de transición, transcurriendo la reacción a través de un mecanismo catalítico bifuncional (Esquema I.8, b).^{29e,30,33}



Esquema I.8. (a) Activación de compuestos carbonílicos por aminas primarias. (b) Modos de activación bifuncional en presencia de aminas primarias.

³² a) Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722-6724; b) *Science* **2007**, *316*, 582-585; c) Silvi, M.; Arceo, E.; Jurberg, I. D.; Cassani, C.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6120-6123.

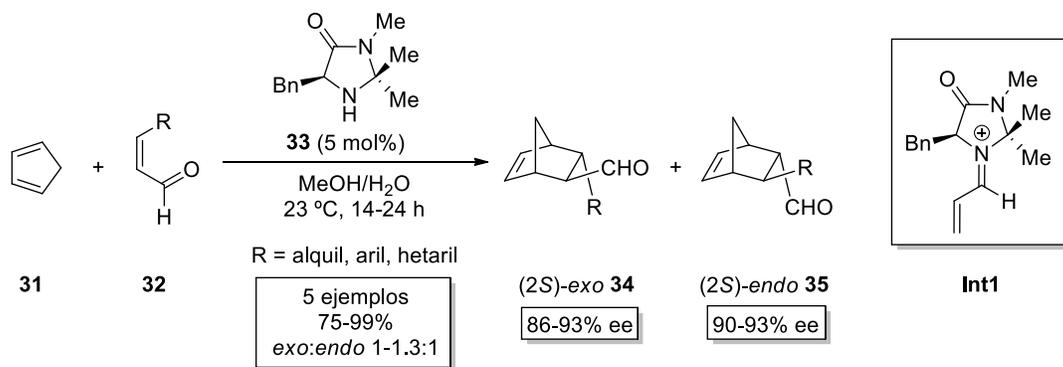
³³ a) Peng, F.; Shao, Z. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2008**, *285*, 1-13; b) Xu, L. W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807-1821; c) Duan, J.; Li, P. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 311-320.



Esquema I.9. Síntesis enantioselectiva de compuestos aldólicos **30** catalizada por prolina (**19**).

Entre los distintos catalizadores empleados en aminocatálisis, el aminoácido prolina (**19**) y sus derivados ocupan una posición destacada, hasta el punto de que dicho aminoácido (**19**) está considerado como “la enzima más simple de la naturaleza”.³⁴ Así, inspirados en el trabajo pionero de Hajos y Parrish, y de Eder, Sauer y Wiechert en la década de los 70, los cuales emplearon prolina (**19**) para catalizar una reacción aldólica intramolecular,³⁵ Barbas, List *et al* desarrollaron en el año 2000 la adición organocatalítica enantioselectiva de acetona **28** a aldehídos **29**, obteniendo mejores rendimientos y enantioselectividades al emplear aldehídos alifáticos (Esquema I.9).³⁶ Dicho estudio, que emplea moléculas orgánicas simples para mimetizar el papel catalítico de las enzimas en la naturaleza, tuvo una enorme repercusión en el campo de la Catálisis Asimétrica, dando origen a la catálisis vía enamina (**TS2**) y el desarrollo de multitud de procesos enantioselectivos.^{30b}

En el mismo año y en un nuevo trabajo pionero, MacMillan y colaboradores emplearon la imidazolidinona quiral **33** para catalizar la reacción Diels-Alder asimétrica entre aldehídos α,β -insaturados **32** y el ciclodieno **31**, obteniéndose los correspondientes aductos **34** y **35** con muy buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema I.10).³⁷



Esquema I.10. Cicloadición [4+2] asimétrica catalizada por la imidazolidinona **33**.

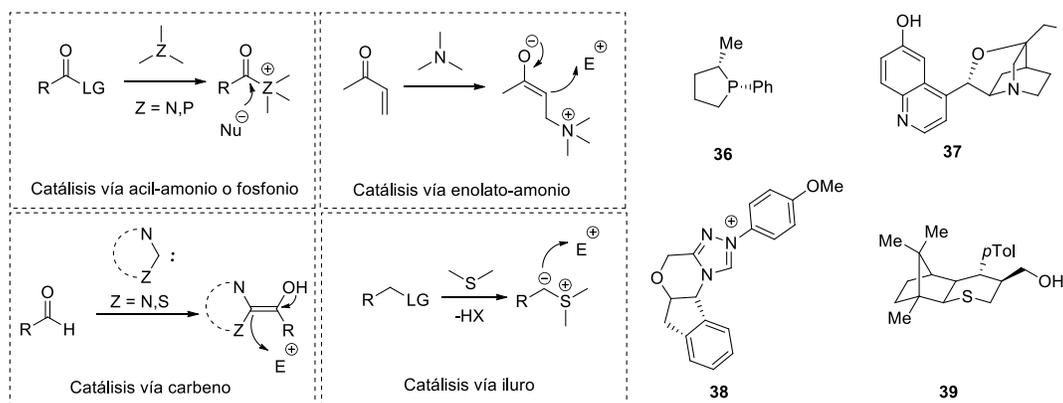
³⁴ Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, 298, 1904-1905.

³⁵ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *German Patent DE 2102623*, 29 July, **1971**; b) Eder, U; Sauer, G.; Wiechert, R. *German Patent DE 2014757*, 7 October, **1971**; c) Eder, U; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496-497; d) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.

³⁶ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.

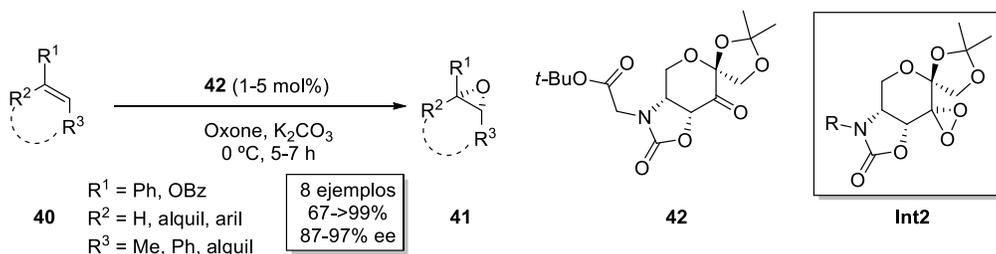
³⁷ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.

Dicho estudio estableció el uso de la catálisis vía iminio (**Int1**),^{30a} y junto con el trabajo anterior de Barbas y List, sentó las bases de la entonces emergente Organocatálisis Asimétrica, la cual tuvo un desarrollo extraordinario los años siguientes. A partir de dichos estudios, la prolina (**19**), la imidazolidinona **34**, y sus derivados, se han empleado recurrentemente en aminocatálisis enantioselectiva.³⁰ Además de aminas primarias y secundarias, se han empleado otras bases de Lewis quirales para llevar a cabo procesos enantioselectivos, entre las cuales se encuentran aminas terciarias, incluyendo isocupreidinas, cinchonas y derivados de DMAP; carbenos, sulfuros disustituídos y fosfolanos (Esquema I.11).^{27a,d}



Esquema I.11. Otros modos de activación por bases de Lewis quirales y algunos catalizadores empleados **36-39**.^{27a,d}

Por último, otros procesos enantioselectivos que podrían enmarcarse en el campo de la Organocatálisis *covalente* son las oxidaciones.^{21,27a,38} Un ejemplo pionero es la epoxidación asimétrica de alquenos **40** mediante el empleo de la cetona derivada de fructosa **42** como catalizador, desarrollada por Shi y colaboradores (Esquema I.12).³⁹ Los correspondientes epóxidos **41** se obtuvieron con muy buenos rendimientos y selectividades. Durante el ciclo catalítico, se genera el intermedio peróxido **Int2**, el cual lleva a cabo la epoxidación enantioselectiva del sustrato **40**.



Esquema I.12. Epoxidación organocatalítica enantioselectiva de alquenos.

³⁸ Davis, L. R.; Stiller, J.; Naicker, T.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7406-7426.

³⁹ Tian, H.; She, X.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 715-718.

I.2.2 Organocatálisis Asimétrica no covalente

En las últimas décadas, la llamada Organocatálisis Asimétrica *no covalente* ha mostrado un amplísimo desarrollo, empleándose una gran diversidad de compuestos orgánicos quirales en la catálisis de numerosos procesos asimétricos.^{27a,40} Dicha estrategia organocatalítica se basa en la creación de un complejo quiral entre el catalizador y uno o ambos substratos en el estado de transición, de manera que el entorno asimétrico generado por el catalizador favorece que la reacción transcurra de manera estereoselectiva. Esto presenta un campo de estudio vasto y heterogéneo debido a la gran diversidad de interacciones intermoleculares y de estructuras catalíticas posibles. En general, en función del carácter covalente o electrostático de las interacciones creadas entre el catalizador y los substratos, podríamos distinguir entre aquellos catalizadores que actúan mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno, o aquellos que actúan mediante la formación de pares iónicos.^{40b}

Entre los distintos catalizadores empleados en Organocatálisis Asimétrica *no covalente*, los ácidos y bases de Brønsted quirales poseen un puesto privilegiado (Figura I.7).^{40a,c-d} Dichos compuestos presentan en su estructura grupos con hidrógenos ácidos, los cuales pueden actuar como dadores de enlace de hidrógeno, o grupos básicos, los cuales pueden actuar como aceptores de enlace de hidrógeno.

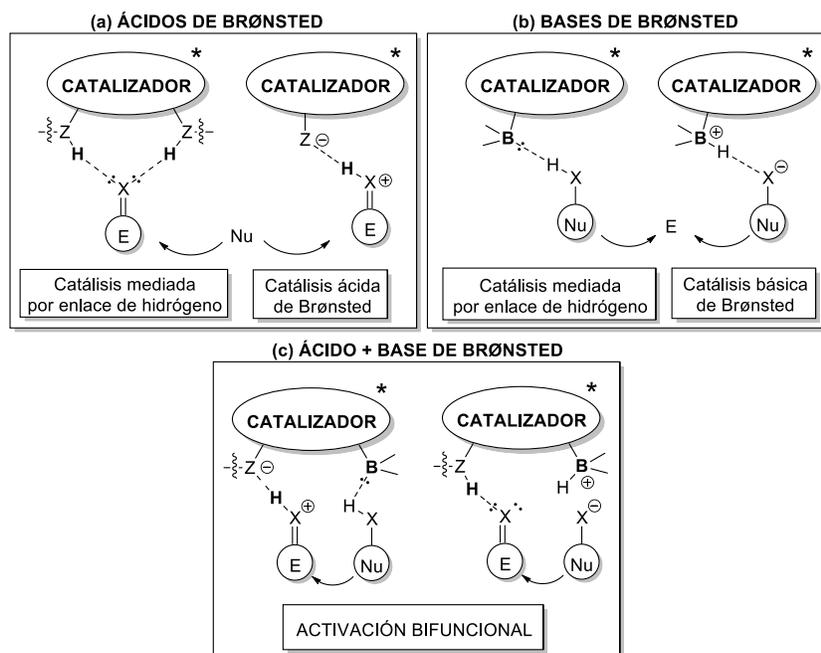


Figura I.7. Modos de activación en presencia de ácidos y bases de Brønsted quirales.

⁴⁰ a) Akiyama, T.; Itoh, J. Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010; b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743; c) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758; d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632-653; e) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 44, 14416-14417; f) Brière, J.-F.; Oudeyer, S.; Dalla, V.; Levacher, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1696-1707; g) Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534-561; g) Selig, P. *Synthesis* **2013**, *45*, 703-718.

En general, compuestos con hidrógenos ácidos van a retirar densidad electrónica de un sustrato electrofílico, aumentando la polarización presente en la molécula y favoreciendo el ataque a éste de compuestos nucleofílicos (Figura I.7, a). Por otro lado, las bases de Brønsted van a ceder densidad electrónica al nucleófilo, aumentando la propia nucleofilia de la molécula y favoreciendo el ataque a electrófilos (Figura I.7, b). En función de ciertos parámetros como la polaridad del disolvente o la acidez y la basicidad de los centros activantes y de los sustratos, los ácidos y bases de Brønsted van a activar a estos últimos mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno (*catálisis mediada por enlace de hidrógeno*) o, en una situación límite, van a protonar o desprotonar, respectivamente, al sustrato, obteniéndose el correspondiente par iónico (*catálisis ácida o básica de Brønsted*).^{40c} Normalmente, el catalizador presenta en su estructura a la vez grupos ácidos y básicos, permitiendo la activación simultánea del electrófilo y el nucleófilo en el estado de transición. En estos casos, el efecto sinérgico producido por la presencia de varios centros activantes suele conllevar un aumento de la reactividad y una mejor inducción de quiralidad por parte del catalizador (Figura I.7, c).²⁹

Aunque las interacciones creadas entre el catalizador y el sustrato dependen del sistema concreto de estudio, en general ácidos de Brønsted de tipo tiourea van a coordinarse de manera bidentada con el electrófilo, activándolo vía *catálisis mediada por enlace de hidrógeno*, mientras que otros compuestos de mayor acidez, como los ácidos fosfóricos, van a protonar dicho sustrato, activándolo vía *catálisis ácida de Brønsted*. Esto ha permitido clasificar los ácidos de Brønsted como neutros o fuertes dependiendo de su acidez y el modo en el que normalmente llevan a cabo la activación de los sustratos (Figura I.8, a).^{40c} Por otro lado, el empleo de aminas terciarias como bases de Brønsted conlleva normalmente la desprotonación del nucleófilo (Figura I.8, b).^{40d} En general, la formación de pares iónicos entre el ácido o base de Brønsted y los sustratos dificulta la inducción de quiralidad, como consecuencia del menor carácter direccional de las interacciones electrostáticas respecto a los enlaces de hidrógeno.

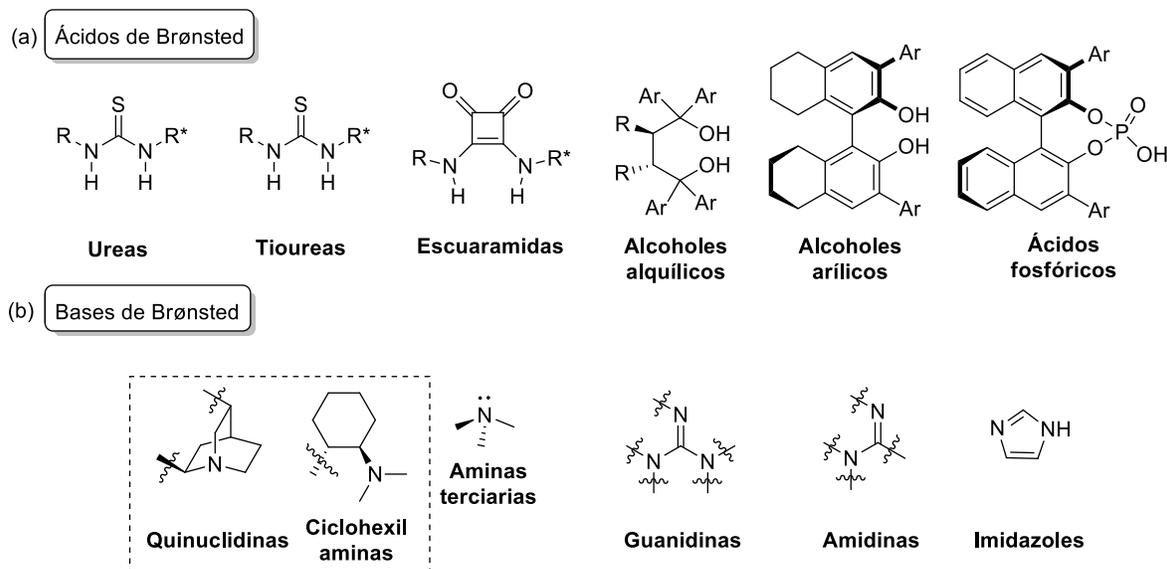
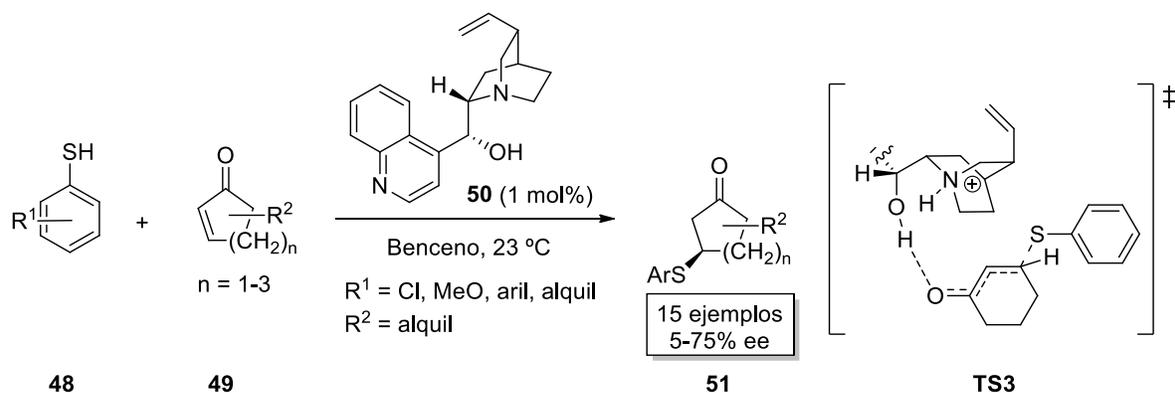
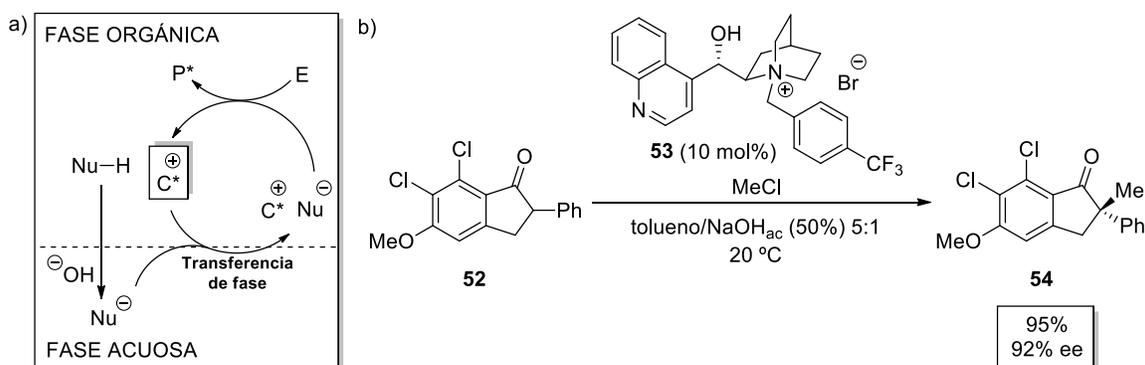


Figura I.8. Algunos ácidos y bases de Brønsted empleados en organocatálisis *no covalente*.^{40d,e}



Esquema I.14. Adición conjugada de tioles **48** a cetonas α,β -insaturadas **49** catalizada por una base de Brønsted quiral (**50**).

Otro tipo de compuestos que han sido empleados recurrentemente en el campo de la Organocatálisis Asimétrica *no covalente* son los llamados *catalizadores de transferencia de fase*, los cuales están formados por sales orgánicas quirales capaces de inducir enantioselectividad mediante el establecimiento de interacciones electrostáticas con los sustratos.⁴⁴ Dichos procesos catalíticos suelen requerir del empleo de una base externa, la cual se encuentra precipitada en el medio de reacción o disuelta en una segunda fase. En una primera etapa, la base activa al nucleófilo vía desprotonación, dando lugar a una especie más nucleófila. Posteriormente, el anión resultante puede migrar al medio de reacción, donde se encuentra el electrófilo, mediante la formación de un par iónico con el catión quiral del catalizador. Una vez en el medio de reacción, el electrófilo reacciona con el par iónico quiral, transcurriendo el proceso de manera estereoselectiva gracias al entorno asimétrico generado por el catalizador (Esquema I.15, a).



Esquema I.15. (a) Mecanismo típico en la *catálisis de transferencia de fase*. (b) Metilación asimétrica de indanona **52** mediante el empleo de la sal cuaternaria de cinchona **53**

⁴⁴ a) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 4222-4266; b) Maruoka, K. (Ed.) *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. kGaA, **2008**; c) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312-4348; d) Tan, J.; Yasuda, N. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1731-1746.

Uno de los ejemplos pioneros de este tipo de catálisis fue desarrollado por los científicos de Merck en 1984, los cuales emplearon una sal cuaternaria de cinchona **53** para catalizar la alquilación asimétrica de la indanona **52** con cloruro de metilo, obteniéndose el correspondiente producto alquilado **54** con un excelente rendimiento y exceso enantiomérico (Esquema I.15, b).⁴⁵

A excepción de la *catálisis de transferencia de fase*, la cual se ha empleado en el desarrollo de numerosos procesos catalíticos asimétricos, es relativamente raro el empleo de catalizadores quirales que establezcan interacciones electrostáticas con los sustratos. Esto es debido al carácter no direccional de estas interacciones, lo que a menudo dificulta la transferencia de quiralidad del catalizador a los productos (Figura I.9, a).^{40g} No obstante, en los años recientes, han surgido nuevas estrategias que se basan en la formación de pares iónicos entre el catalizador y los sustratos, las cuales podrían ganar protagonismo en la Organocatálisis Asimétrica *no covalente* los próximos años (Figura I.9, b).^{40f,g}

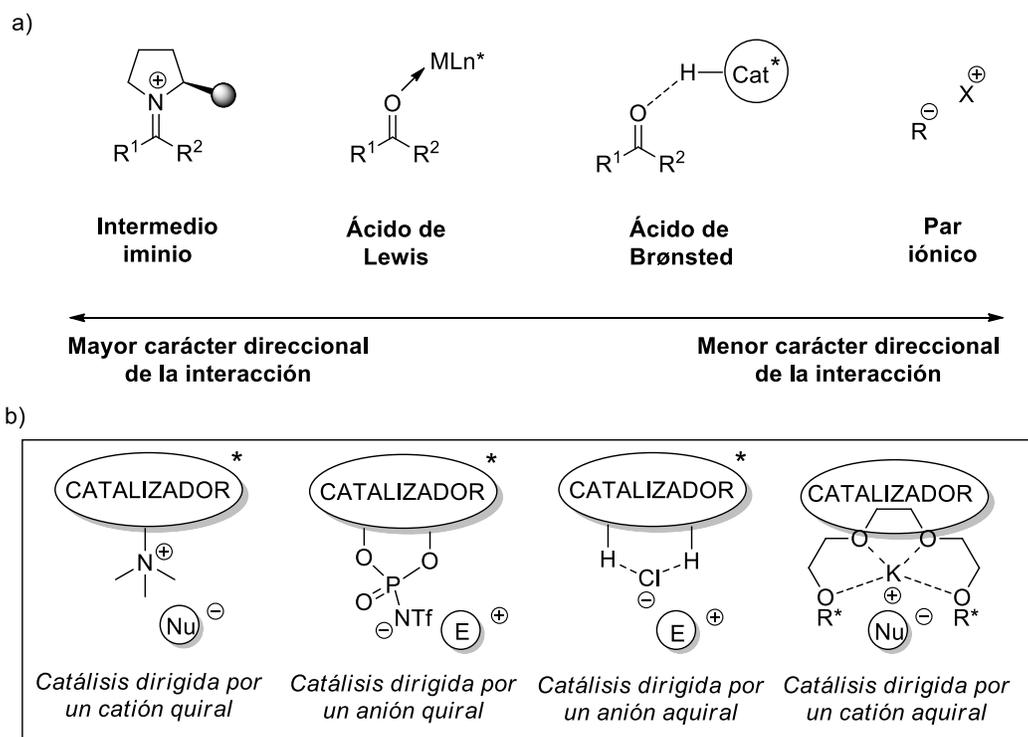


Figura I.9. (a) Carácter direccional de distintos tipos de interacciones catalizador-sustrato empleadas en Organocatálisis Asimétrica. (b) Algunos modos de activación basados en la formación de pares iónicos.

⁴⁵ Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447.

CAPÍTULO II

***AUMENTO DE LA EFICIENCIA CATALÍTICA EN ORGANOCATALIZADORES DE
TIPO UREA Y SU EMPLEO EN LA SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE 3- β NITROALQUIL
INDOLES***

II. Aumento de la eficiencia catalítica en organocatalizadores de tipo urea y su empleo en la síntesis asimétrica de 3- β -nitroalquil indoles

II.1. Alquilación de indoles con nitroalquenos: antecedentes en Catálisis Asimétrica

El motivo estructural indol (**1**) aparece recurrentemente en multitud de compuestos naturales y sintéticos que presentan una diversa actividad biológica, siendo un patrón molecular clave en el desarrollo de nuevos fármacos (Figura II.1).⁴⁶ Gran parte de los derivados naturales que contienen este farmacóforo se encuentran en su forma enantiopura, siendo crítica la configuración de sus centros estereogénicos en las propiedades farmacológicas que exhiben dichos compuestos.⁴⁷ Entre la pléthora de arquitecturas moleculares basadas en el indol, los 3- β -nitroalquil indoles sustituidos **2** han recibido gran interés en campos como la química sintética y la química médica al ser potenciales precursores en la síntesis de compuestos indólicos con actividad farmacológica, incluyendo triptaminas, melatoninas y tetrahydro- β -carbolinas quirales.⁴⁸ Por otro lado, algunos trabajos recientes han mostrado la importancia biológica de algunos de sus derivados, los cuales actúan como moduladores alostéricos del receptor cannabinoide CB1R.⁴⁹

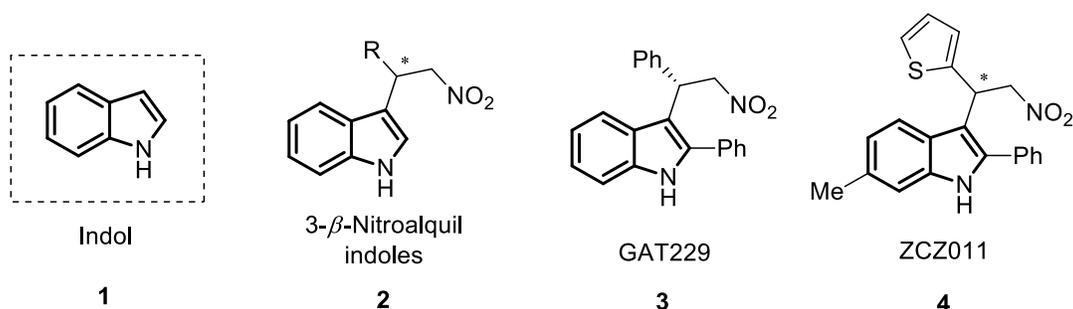


Figura II.1. Indol (**1**), 3- β -nitroalquil indoles **2** y derivados de interés biológico **3** y **4**.

⁴⁶ a) Sravanthi, T. V.; Manju, S. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 1-40; b) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620-6662; c) Singh, T. P.; Singh, O. M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 9-25.

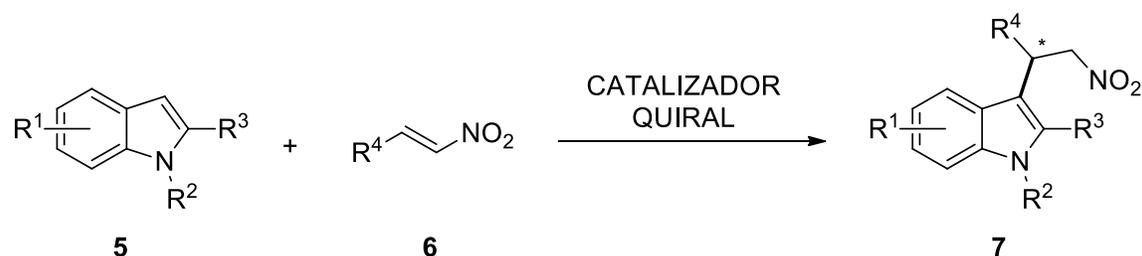
⁴⁷ a) Ariëns, E. J. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, *26*, 663-668; b) Brooks, W. H.; Guida, W. C.; Daniel, K. G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 760-770.

⁴⁸ a) Yevic, J. P.; Yocca, F. D. *Curr. Med. Chem.* **1997**, *4*, 295-312; b) Arendt, J.; Deacon, S. *Chronobiol. Int.* **1997**, *14*, 185-204; c) Jand, K. S.; Barrett, V.; Brockwell, M.; Cambridge, D.; Farrant, D. R.; Foster, C.; Giles, H.; Glen, R. C.; Hill, A. P.; Hobbs, H.; Honey, A.; Martin, G. R.; Salmon, J.; Smith, D.; Woollard, P.; Selwood, D. L. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 681-693; d) Zhu, H. J.; Zhao, B. T.; Zuo, G. Y.; Pittman, C. U.; Ma, W. M.; Hao, X. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2613-2619; e) Finaru, A.; Berthault, A.; Guillaumet, G.; Berteina-Raibon, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 787-790; f) Tsotinis A.; Eleutheriades A.; Hough K.; Sugden D. *Chem. Commun.* **2003**, 382-383.

⁴⁹ a) Laprairie, R.B.; Kulkarni, P. M.; Deschamps, J. R.; Kelly, M. E. M.; Janero, D. R.; Cascio, M. G.; Stevenson, L. A.; Pertwee, R. G.; Kenakin, T. P.; Denovan-Wright, E. M.; Thakur, G. A. *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8*, 1188-1203; b) Mitjavila, J.; Yin, D.; Kulkarni, P. M.; Zanato, C.; Thakur, G. A.; Ross, R.; Greig, I.; Mackie, K.; Straiker, A. *Pharmacol. Res.* **2018**, *129*, 475-481; c) Saleh, N.; Hucke, O.; Kramer, G.; Schmidt, R.; Montel, F.; Lipinski, R.; Ferger, B.; Clark, T.; Hildebrand, P. W.; Tautermann, C. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2580-2585.

Así, compuestos como el GAT229 (**3**) o el ZCZ011 (**4**) presentan actividad PAM (*Positive Allosteric Modulators*) frente a dicho receptor, siendo potenciales agentes terapéuticos para el tratamiento de la inflamación y el dolor crónico.

Una estrategia típicamente empleada en la síntesis enantioselectiva de 3- β -nitroalquil indoles sustituidos **7** es la adición tipo Michael⁵⁰ de indolil derivados **5** a *trans*- β -nitroalquenos **6** en presencia de un catalizador quiral (Esquema II.1). Dicha reacción ha sido ampliamente explorada en las últimas décadas mediante el empleo de diversos organocatalizadores y compuestos organometálicos, hasta el punto de usarse como modelo de reacción para el estudio de la actividad catalítica de nuevos compuestos quirales.⁵¹ Por un lado, la remarcada nucleofilia que presenta la molécula de indol (**1**) en su posición 3 le permite reaccionar de forma regioselectiva con gran diversidad de electrófilos, siendo un sustrato sumamente adecuado para reacciones de alquilación de Friedel-Crafts.⁵² Esta propiedad ha sido explotada eficazmente en el campo de la Catálisis Asimétrica, permitiendo el acceso a derivados 3-alquil indol enantioméricamente enriquecidos.⁵³ Por otro lado, los *trans*- β -nitroalquenos **6** son aceptores de Michael interesantes por su alta disponibilidad, versatilidad y por la fácil funcionalización del grupo nitro,⁵⁴ por lo que han sido empleados como electrófilos en multitud de procesos enantioselectivos.⁵⁵



Esquema II.1. Alquilación asimétrica de indolil derivados **5** con nitroalquenos **6**.

⁵⁰ a) Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349-356; b) Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1894**, 49, 20-25.

⁵¹ a) Cattoën, X.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8199-8205; b) Lin, S.; You, T. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1010-1016; c) Wu, L.-Y.; Hao, X.-Q.; Xu, Y.-X.; Jia, M.-Q.; Wang, Y.-N.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2009**, 28, 3369-3380; c) Mei, W.; Shoufeng, W.; Chungu, X.; Wei, S. *Chin. J. Chem.* **2010**, 28, 1424-1428; d) Schneider, J. F.; Falk, F. C.; Fröhlich, R.; Paradies, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2265-2269; e) McKeon, S. C.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7107-7115; f) Drabina, P.; Brož, B.; Padělková, Z.; Sedlák, M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 971-981; g) Quigley, C.; Rodríguez-Docampo, Z.; Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1443-1445; h) Chen, L.-Y.; Guillarme, S.; Saluzzo, C. *Arkivok* **2013**, 3, 227-244; i) Chittory, A. K.; Kumari, G.; Mohapatra, S.; Kundu, P. P.; Maji, T. K.; Narayana, C.; Rajaram, S. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3459-3465.

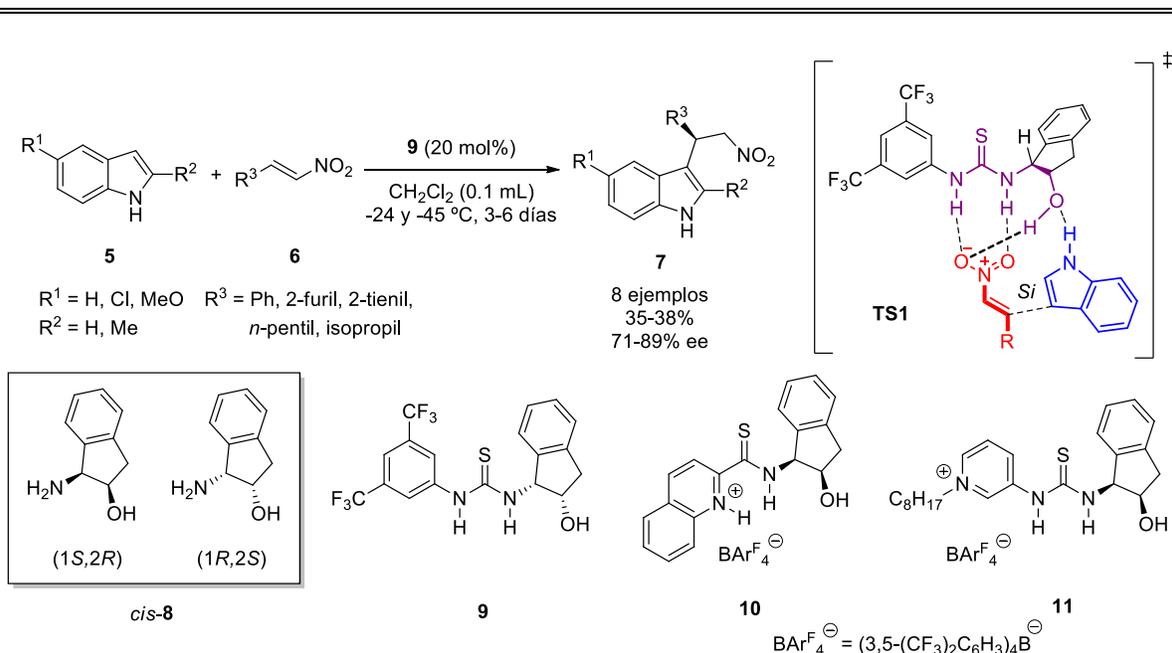
⁵² a) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Comptes Rendus Acad. Sci.* **1877**, 84, 1392-1395; b) Friedel, C.; Crafts, J. M. *Comptes Rendus Acad. Sci.* **1877**, 84, 1450-1454.

⁵³ a) Marqués-López, E.; Martínez-Diez, A.; Merino, P.; Herrera, R. P. *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 1585-1609; b) Zeng, M.; You, S.-L. *Synlett* **2010**, 9, 1289-1301; c) Beletskaya, I.; Averin, A. D. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 3, 60-83; d) Sonsona, I. G. *Synlett* **2015**, 26, 2325-2326; e) Terrasson, V.; Figueiredo, R. M.; Campagne, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2635-2655.

⁵⁴ a) Ono, N. (Ed.) *The Nitro Group in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, New York, **2001**; b) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017-1047.

⁵⁵ Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877-1894.

La primera versión catalítica enantioselectiva de la reacción fue desarrollada por Ricci y colaboradores en 2005, los cuales llevaron a cabo el proceso en presencia de la tiourea **9**.⁵⁶ Los autores propusieron un modo de activación bifuncional, mediado por interacciones de enlace de hidrógeno: por un lado, las unidades N-H ácidas de la tiourea fijarían el nitroalqueno **6** mediante coordinación con su grupo nitro; por otro lado, el oxígeno de la unidad hidroxilo presente en el resto aminoindanol del catalizador orientaría el derivado indólico **5** en el espacio, favoreciendo el ataque por la cara *Si* del nitroalqueno. La propuesta fue respaldada mediante cálculos *ab initio* (**TS1**), en los cuales se observó que el hidrógeno ácido del grupo hidroxilo tenía un papel decisivo en la activación de la nitroolefina **6** (Esquema II.2).⁵⁷



Esquema II.2. Alquilación de Friedel-Crafts asimétrica catalizada por la tiourea **9** y otros catalizadores (**10** y **11**) derivados de aminoindanol **8**.

Dicho trabajo pionero tuvo gran repercusión en el campo de la Catálisis Asimétrica al emplear por vez primera un catalizador derivado de aminoindanol **8**. Este motivo catalítico ha sido incorporado posteriormente en la estructura de nuevos organocatalizadores y complejos metálicos quirales, siendo clave en el desarrollo de diferentes de procesos enantioselectivos.⁵⁸ En lo que respecta a la alquilación asimétrica de indoles con nitroalquenos, el compuesto **9** ha servido de inspiración para la búsqueda de nuevos catalizadores, como la tioamida de Seidel **10**,⁵⁹ la cual está

⁵⁶ Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576-6579.

⁵⁷ Roca-López, D.; Marqués-López, E.; Alcaine, A.; Merino, P.; Herrera, R. P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4503-4510.

⁵⁸ Sonsona, I. G.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 505-523.

⁵⁹ Ganesh, M.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464-16465.

involucrada en la síntesis asimétrica de ligandos quirales⁶⁰ y compuestos farmacológicamente activos;⁶¹ o la tiourea **11**, empleada recientemente por Kass y colaboradores.⁶²

Tras el estudio anterior, se han desarrollado multitud de procedimientos catalíticos para la obtención de 3- β -nitroalquil indoles enantioméricamente enriquecidos. En dichos procesos, se emplean diferentes ácidos de Lewis y de Brønsted para activar la molécula de nitroalqueno mediante coordinación con el grupo nitro, siendo la interacción catalizador-nitroalqueno clave en la generación de un entorno asimétrico y la inducción de quiralidad por parte del catalizador. Entre los diversos ácidos de Lewis empleados en el proceso,⁶³ los complejos de zinc (II) y cobre (II) con ligandos bis(oxazolona) quirales han mostrado un amplio desarrollo, proporcionando excelentes rendimientos y excesos enantioméricos con bajas cargas de catalizador.⁶⁴ Un ejemplo es la especie catalítica **12**, desarrollada por Du y colaboradores en 2006 (Figura II.2, a).^{64b}

Por otro lado, entre los diferentes ácidos de Brønsted y compuestos dadores de enlace de hidrógeno quirales que actúan como catalizadores de la reacción,^{40a-c} se encuentran la bis-sulfonamida **13**,⁶⁵ la bis-ariltiourea **14**,⁶⁶ y diferentes derivados quirales del ácido fosfórico, aportando estos últimos excelentes resultados catalíticos.⁶⁷ El primer ejemplo de este tipo (**15**) fue empleado por Akiyama y colaboradores en 2008 (Figura II.2, a).^{67a} Algunos autores han propuesto un modo de activación bifuncional por parte del catalizador, en los que interacciones secundarias creadas entre éste y la molécula de indol durante el estado de transición son determinantes en la selectividad obtenida en el proceso.^{63c-e,64b,d,67a,b} Así, en el caso de la especie catalítica **12**, la interacción N-H $\cdots\pi$ generada entre el ligando bis(oxazolona) y la molécula de indol dirigiría el

⁶⁰ Loh, C. C. J.; Atodiressei, I.; Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10822-10826.

⁶¹ a) Loh, C. C. J.; Badorrek, J.; Raabe, G.; Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13409-13414; b) Loh, C. C. J.; Raabe, G.; Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13250-13254.

⁶² Fan, Y.; Kass, S. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13288-13296.

⁶³ a) Bandini, M.; Garelli, A.; Rovinetti, M.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Chirality* **2005**, *17*, 522-529; b) Yuan, Z.-L.; Lei, Z.-Y.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1339-1346; c) Kim, H. Y.; Kim, S.; Oh, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4476-4478; d) Guo, F.; Lai, G.; Xiong, S.; Wang, S.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6438-6441; e) Wu, J.; Li, X.; Wu, F.; Wan, B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4834-4837; f) Huang, W.; Wang, H.; Huang, G.; Wu, Y.; Pan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5839-5843; g) Hao, X.-Q.; Xu, Y.-X.; Yang, M.-J.; Wang, L.; Niu, J.-L.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Organometallics* **2012**, *31*, 835-846; h) Li, W.-J. *Catal. Commun.* **2014**, *52*, 53-56; i) Carmona, D.; Méndez, I.; Rodríguez, R.; Lahoz, F. J.; García-Orduña, P.; Oro, L. A. *Organometallics* **2014**, *33*, 443-446; j) Islam, M. S.; Majid, A. M. A. A.; Al-Othman, Z. A.; Barakat, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 245-251; k) Zhang, G. *Inorg. Chem. Commun.* **2014**, *40*, 1-4; l) More, G. V.; Bhanage, B. M. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 1514-1520; m) Méndez, I.; Rodríguez, R.; Polo, V.; Passarelli, V.; Lahoz, F. J.; García-Orduña, P.; Carmona, D. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11064-11083; n) Arai, T.; Tsuchida, A.; Miyazaki, T.; Awata, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 758-761; o) Wu, H.; Sheng, W.-J.; Chen, B.; Liu, R.-R.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. *Synlett* **2015**, *26*, 2817-2820.

⁶⁴ a) Jia, Y.-X.; Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 75-80; b) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Xu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2115-2118; c) Singh, P. K.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1127-1129; d) Liu, H.; Lu, S.-F.; Xu, J.; Du, D.-M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1111-1121; e) Liu, H.; Du, D.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2121-2131; f) Li, W. *Catal. Lett.* **2014**, *144*, 943-948; g) O'Reilly, S.; Aylward, M.; Keogh-Hansen, C.; Fitzpatrick, B.; McManus, H. A.; Müller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10177-10186.

⁶⁵ Zhuang, W.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2566-2571.

⁶⁶ Fleming, E. M.; McCabe, T.; Connon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7037-7042.

⁶⁷ a) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016-4018; b) Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4536-4539; c) Tang, H.-Y.; Zhang, Z.-B. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 2038-2046.

ataque de ésta última a la cara *Si* del nitroalqueno (**TS2**) (Figura II.2, b). Por otro lado, el organocatalizador **15** puede actuar de manera bifuncional a través del oxígeno presente en el doble enlace O=P del grupo fosfato, el cual actúa como aceptor de enlace de hidrógeno, dirigiendo el ataque de la molécula de indol hacia la cara *Re* del nitroalqueno (**TS3**) (Figura II.2, c).

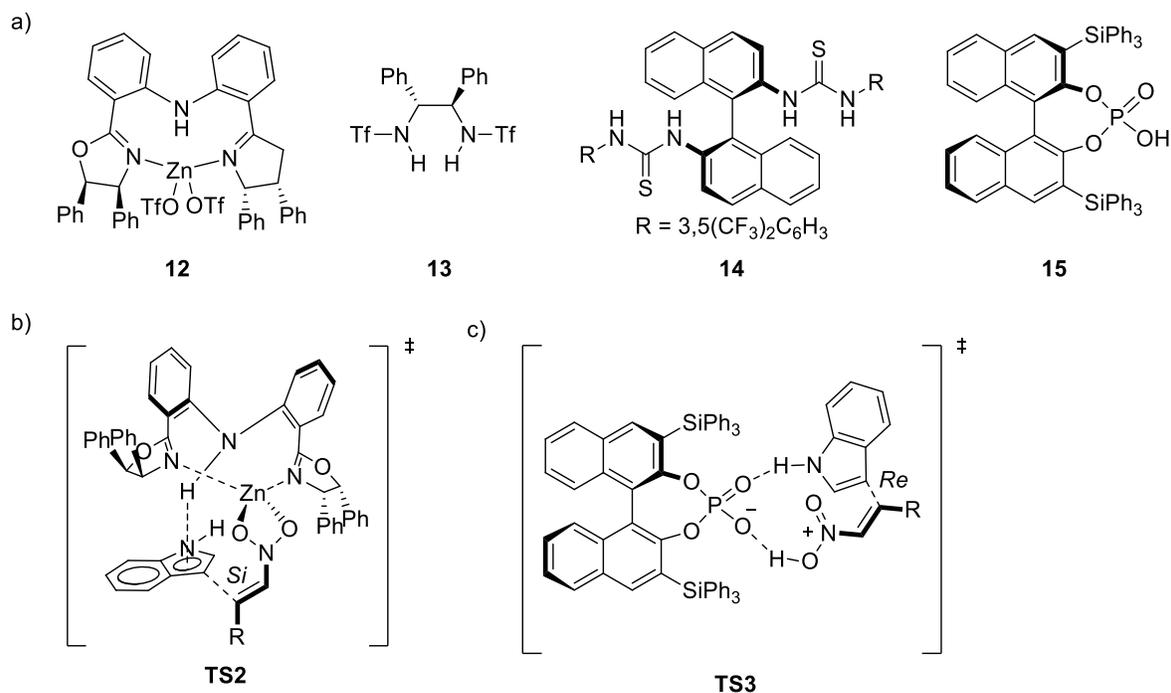


Figura II.2. (a) Algunos catalizadores empleados en la alquilación asimétrica de indoles con nitroalquenos. (b) Estado de transición en la reacción catalizada por **12**. (c) Estado de transición en presencia del catalizador **15**.

II.2. Ureas quirales en Organocatálisis Asimétrica

El espectacular desarrollo que ha experimentado la *organocatálisis no covalente* en las últimas décadas ha supuesto una auténtica revolución en el campo de la Catálisis Asimétrica, siendo crucial en el establecimiento de nuevos procesos catalíticos enantioselectivos.^{40,68} Entre los diferentes tipos de catalizadores empleados en esta disciplina, los *organocatalizadores de enlace de hidrógeno* constituyen, actualmente, un importante campo de estudio (Figura II.3).^{40a-d,69} Gran parte de estos compuestos poseen hidrógenos ácidos en su estructura, los cuales actúan como dadores de enlace de hidrógeno activando diferentes sustratos.^{40b} Dichos catalizadores han sido clasificados como ácidos de Brønsted neutrales, diferenciándose así de otros ácidos de Lewis más convencionales, los cuales se coordinan con el sustrato a través del centro metálico presente en su estructura.^{40c}

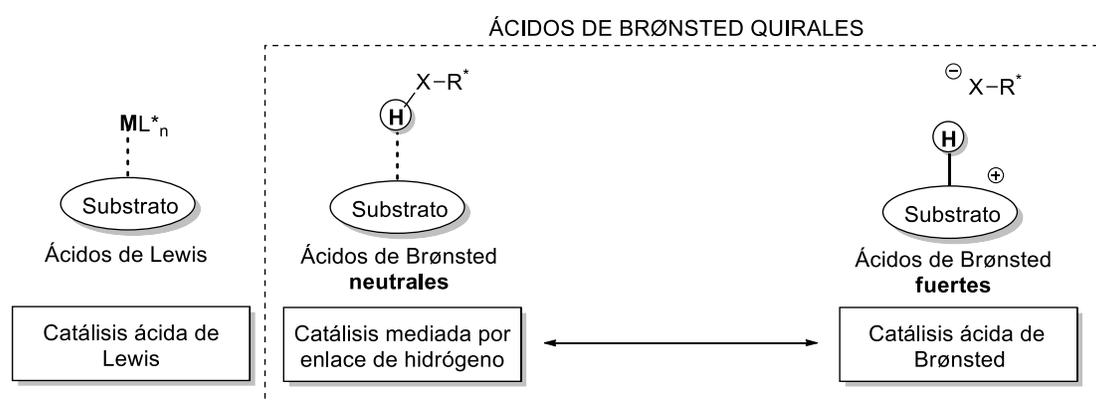


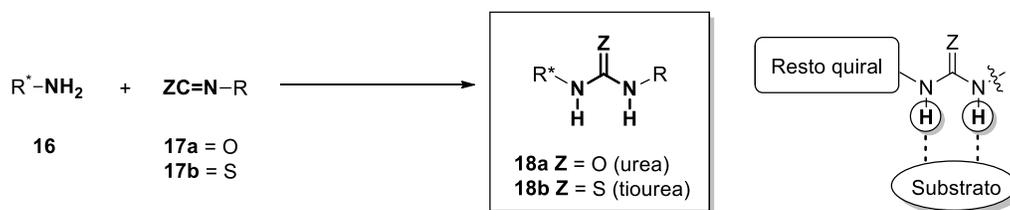
Figura II.3. Ácidos de Lewis y ácidos de Brønsted quirales.

Entre las diferentes familias de *organocatalizadores de enlace de hidrógeno*, los derivados *N,N*-disustituidos de urea **18a** y tiourea **18b** poseen un puesto privilegiado (Esquema II.3).⁷⁰ Estos compuestos pueden sintetizarse de manera directa y sencilla a partir de diferentes aminas enantiopuras **16** y derivados de isocianato **17a** e isotiocianato **17b**, lo que permite su funcionalización con una gran diversidad de motivos quirales.⁵⁶

⁶⁸ Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *New Strategies in Chemical Synthesis and Catalysis* (B. Pignataro, Ed.). Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, 175-199.

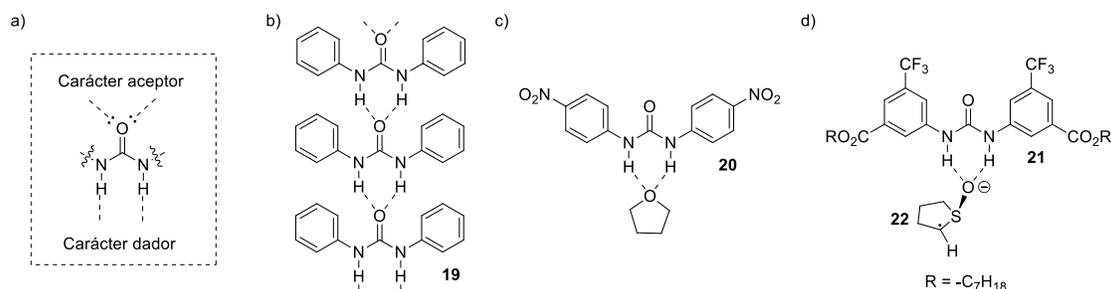
⁶⁹ a) Berkessel, A. *Organocatalysis* (Reetz, M. T.; List, B.; Jaroch, H.; Weinmann, H. Eds.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2008**, 281-297; b) Pihko, P. M. (Ed.) *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; c) Kerstin, E.-E.; Berkessel, A. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 1-27.

⁷⁰ a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289-296; b) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299-4306; c) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5429; d) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543; f) Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785-795; g) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187-1198; h) Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *An. Quím.* **2009**, *105*, 5-12; i) Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593-601; j) Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Synlett* **2010**, 1-22; k) Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7777-7789; l) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051-7071; m) Xi, Y.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8583-8585; n) Narayanaperumal, S.; Rivera, D. G.; Silva, R. C.; Paixão, M. W. *ChemCatChem.* **2013**, *5*, 2756-2773; o) Zhang, Z.; Bao, Z.; Xing, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3151-3162; p) Fang, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185-1197.


Esquema II.3. Síntesis de derivados quirales de urea **18a** y tiourea **18b**.

Dichos catalizadores aúnan la rigidez estructural del grupo (tio)urea con la presencia de dos unidades N-H ácidas, las cuales son capaces de activar eficazmente diferentes substratos al coordinarse con éstos de manera bidentada.^{70,71} La gran versatilidad catalítica que presentan estos derivados, junto a su elevada disponibilidad y eficiencia, ha propiciado su estudio y posterior aplicación en multitud de procesos asimétricos.⁷⁰

Además de emplearse en catálisis, las ureas *N,N*-disustituidas poseen importancia en campos como el reconocimiento molecular o la obtención de geles supramoleculares por su excepcional habilidad para establecer enlaces de hidrógeno intermoleculares con multitud de substratos.⁷² Esto es debido al carácter dual dador-aceptor que presentan dichos compuestos, los cuales exhiben una configuración *trans-trans* en las que ambas unidades N-H, de carácter dador, quedan orientadas al mismo lado de la molécula, mientras que el grupo carbonilo, de carácter aceptor, queda orientado al lado contrario (Figura II.4, a).⁷³ En general, ureas con sustituyentes neutros o electrodonores son buenos aceptores de enlace de hidrógeno, prefiriendo la auto-asociación a la coordinación con otras especies aceptoras, como ocurre con la bis-fenil urea **19** (Figura II.4, b); por el contrario, ureas con sustituyentes electroattractores presentan un remarcado carácter dador, coordinándose con multitud de substratos a través de sus dos unidades N-H y presentando una menor tendencia auto-asociativa.⁷⁴


Figura II.4. (a) Carácter dador-aceptor de ureas *N,N*-disustituidas. (b) Autoasociación en ureas. (c) Complejo de Etter. (d) Intermedio propuesto por Curran.

⁷¹ Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3261.

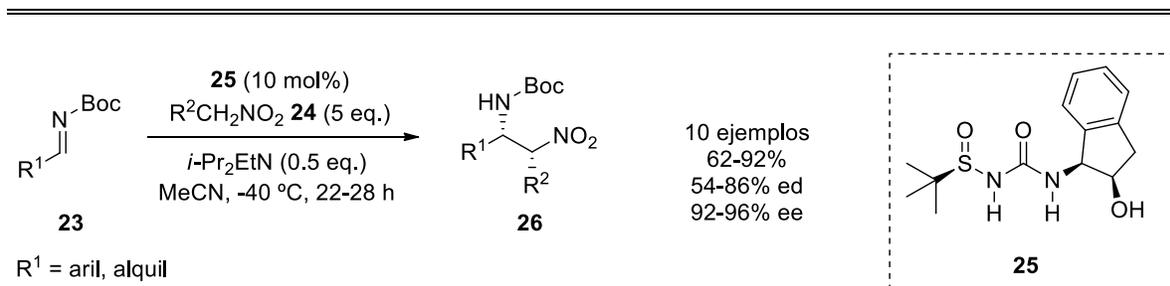
⁷² a) Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072-7080; b) Esch, J.; Schoonbeek, F.; Loos, M.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 937-950.

⁷³ a) Mido, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1833-1837; b) Clayden, J.; Hennecke, U.; Vincent, M. A.; Hillier, I. H. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 15056-15064.

⁷⁴ a) Etter, M. C.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896-5897; b) Etter, M. C.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415-8426.

Un ejemplo es el complejo **20**, obtenido por Etter y colaboradores (Figura II.4, c).⁷⁴ Estas últimas han resultado sumamente adecuadas en organocatálisis, especialmente tras el trabajo pionero de Curran y colaboradores, los cuales emplearon la urea **21** en la alilación diastereoselectiva de sulfóxidos quirales **22** (Figura II.4, d).⁷¹

En general, los organocatalizadores derivados de urea **18a** presentan propiedades menos favorables para la catálisis que sus análogos tiourea **18b**, como consecuencia de la propia estereoelectrónica de la molécula.^{70a} Por un lado, el mayor carácter aceptor del grupo C=Z en ureas hace que dichos compuestos presenten una mayor tendencia a la auto-asociación y una menor solubilidad en disolventes orgánicos.⁷⁵ Por otro lado, la menor acidez de sus unidades N-H (pK_a urea = 26.9; pK_a tiourea = 21.0),⁷⁶ les convierte en dadores de enlace de hidrógeno menos eficientes. Estas propiedades hacen que los organocatalizadores urea **18a** proporcionen, en general, peores rendimientos y excesos enantioméricos que sus análogos tiourea **18b**, lo que ha contribuido a que se desarrollen en menor grado.^{56,21} No obstante, existen algunos ejemplos de procesos catalíticos enantioselectivos en los que los derivados de urea **18a** han resultado ser los catalizadores más eficientes para la reacción. En un trabajo pionero, Ellman y colaboradores emplearon el derivado de urea **25** en la adición enantioselectiva de nitroalcanos **24** a aldminas protegidas **23**, obteniéndose los correspondientes productos **26** con buenos rendimientos y excelentes selectividades (Esquema II.4).⁷⁷ El grupo sulfinilo presente en el catalizador **25** es clave en la consecución de dichos resultados, actuando simultáneamente como sustituyente acidificante y como inductor de quiralidad. Tras el estudio anterior, los autores han incorporado restos sulfinilo quirales en nuevos organocatalizadores derivados de urea, llevando a cabo eficazmente diferentes adiciones de Michael asimétricas.⁷⁸



Esquema II.4. Adición de nitroalcanos **24** a aldminas protegidas **23** catalizada por la urea **25**.

⁷⁵ a) Scheerder, J.; Engbersen, J. F. J.; Casnati, A.; Ungaro, R.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6448-6454; b) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217-220; c) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407-414.

⁷⁶ a) Brodwell, F. G.; Algrim, D. J.; Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903-5904; b) Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724-1727.

⁷⁷ Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110-15111.

⁷⁸ a) Kimmel, K. L.; Robak, M. T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8754-8755; b) Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Lee, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9058-9061; c) Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Ellman, J. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 121-125; d) Kimmel, K. L.; Robak, M. T.; Thomas, S.; Lee, M.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2704-2712.

Posteriormente, se desarrollaron algunos catalizadores bis-urea, los cuales se emplearon en diferentes transformaciones enantioselectivas.⁷⁹ En general, la mayoría de los organocatalizadores urea **18a** empleados hasta la fecha incorporan sustituyentes quirales con bases de Brønsted en su estructura, las cuales crean interacciones adicionales con los sustratos durante el estado de transición y aumentan significativamente la eficiencia del catalizador.⁸⁰ Entre las diversas ureas bifuncionales empleadas hasta la fecha, aquellas con restos cinchona han mostrado un gran potencial, siendo catalizadores sumamente eficaces en diferentes procesos asimétricos, incluyendo adiciones de Michael,⁸¹ reacciones aldólicas⁸² y reacciones de Mannich,⁸³ entre otros.⁸⁴ Un ejemplo es la adición conjugada de tiofenoles **28** a cetonas cíclicas α,β -insaturadas **27** catalizada por la urea **29** (Esquema II.5).^{81a} En el estado de transición, la urea **29** activaría el sustrato cetona mediante una coordinación de tipo quelato con el grupo carbonilo; mientras, el nitrógeno básico presente en el resto cinchona desprotonaría la molécula de tiofenol, dirigiendo el ataque a la cara *Si* de la enona (**TS4**). Los correspondientes productos **30** se obtuvieron con excelentes rendimientos y selectividades empleando solamente un 0.1% de carga catalítica.

⁷⁹ a) Monge, D.; Crespo-Peña, A. M.; Martín-Zamora, E.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8421-8425; b) Serrano, I.; Monge, D.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4077-4080; c) Yang, Q.-Q.; Xiao, W. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *10*, 233-236.

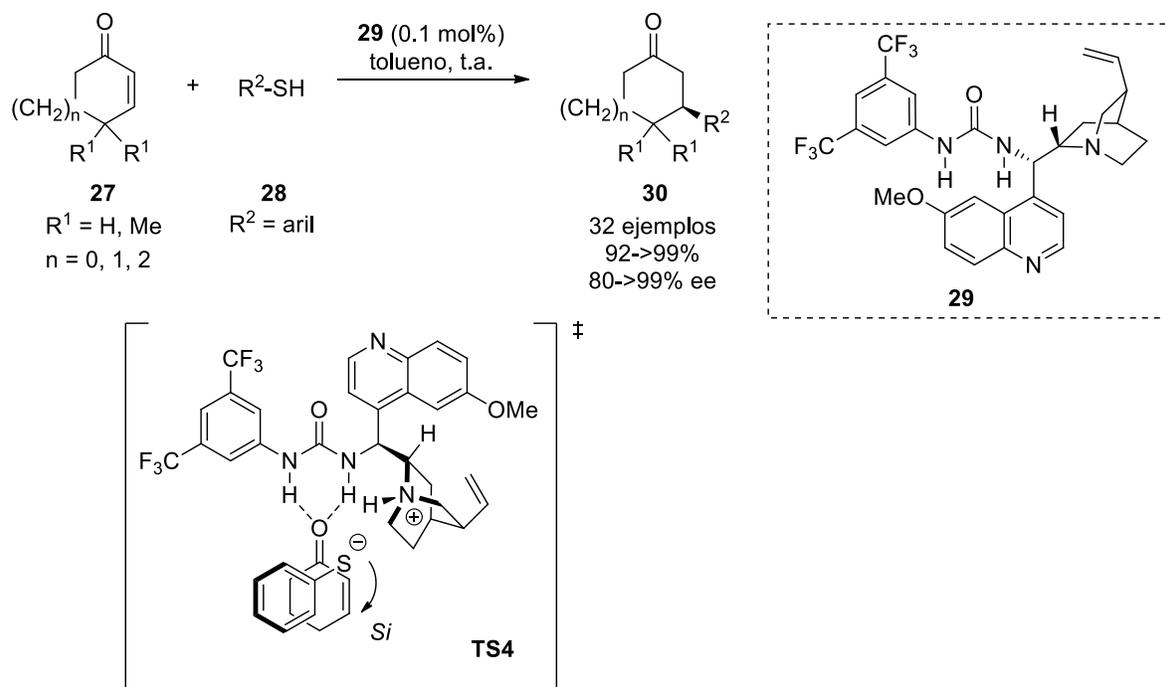
⁸⁰ a) Kwon, B. K.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 759-761; b) Lee, J. H.; Kim, D. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1779-1782; c) Wei, Q.; Gong, L. *Z. Org. Lett.* **2010**, *12*, 1008-1011; d) Kawazoe, S.; Yoshida, K.; Shimazaki, Y.; Oriyama, T. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1659-1661; e) Bai, X.; Jing, Z.; Liu, Q.; Ye, X.; Zhang, G.; Zhao, X.; Jiang, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12686-12696; f) Wang, H.; Yan, L.; Wu, Y.; Lu, Y.; Chen, F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5452-5455; g) Zhu, B.; Lee, R.; Li, J.; Ye, X.; Hong, S.-N.; Qiu, S.; Coote, M. L.; Jiang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1299-1303; h) Jioa, L.; Bu, L.; Ye, X.; Zhao, X.; Jiang, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9620-9629; i) Wang, H.; Yan, L.; Wu, Y.; Chen, F. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2793-2800; j) Zhang, G.; Yin, Y.; Zhao, X.; Jiang, Z. *Synlett* **2017**, *28*, 1310-1314.

⁸¹ a) Rana, N. K.; Selvakumar, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2089-2091; b) Gleeson, O.; Davies, G.-L.; Peschiulli, A.; Takorlute, R.; Gun'ko, Y. K.; Connon, S. J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7929-7940; c) Fochi, M.; Gramigna, L.; Mazzanti, A.; Duce, S.; Fantini, S.; Palmieri, A.; Petrini, M.; Bernardi, L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1373-1380; d) Molleti, N.; Rana, N. K.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4322-4325; e) Rana, N. K.; Unhale, R.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2121-2124; f) Tan, B.; Hernández-Torres, G.; Barbas, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5481-5385; g) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3658-3661; h) Arakawa, Y.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3937-3945; i) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 119-122; j) Chang, C.-H.; Han, J.-L. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5628-5632; k) Cosimi, E.; Saadi, J.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6014-6017.

⁸² a) Allu, S.; Molleti, N.; Panem, R.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4080-4083; b) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1919-1921; c) Okumus, S.; Tanyeli, C.; Demir, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4302-4305; d) Echave, H.; López, R.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3364-3368; e) Saadi, J.; Wennemers, H. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 276-280; f) Vamisetti, G. B.; Chowdhury, R.; Ghosh, S. K. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3869-3873.

⁸³ a) Bahlinger, A.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8779-8783; b) Guang, J.; Larson, A. J.; Zhao, J. C.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 523-529; c) Guang, J.; Rout, S.; Bihani, M.; Larson, A. J.; Arman, H. D.; Zhao, J. C.-G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2648-2651; d) Makhathini, S. S.; Das, S. K.; Singh, T.; Arvidsson, P. I.; Kruger, H. G.; Gunosewoyo, H.; Govender, T.; Naicker, T. *Arkivok* **2016**, *3*, 134-144; e) Yu, J.-S.; Zhou, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 398-303.

⁸⁴ a) Liu, Y.-L.; Shi, T.-D.; Zhou, F.; Zhao, X.-L.; Wang, X.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3826-3829; b) Rong, Z.-Q.; Pan, H.-J.; Yan, H.-L.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 208-211; c) Manna, M. S.; Mukherjee, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 130-133; d) Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6766-6769; e) Miyaji, R.; Wada, Y.; Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *113*, 1518-1523; f) Suga, H.; Hashimoto, Y.; Toda, Y.; Fukushina, K.; Esaki, H.; Kikuchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11936-11939.



Esquema II.5. Adición catalítica enantioselectiva de derivados de tiofenol **28** a enonas cíclicas **27**.

II.3. Aumento de la eficacia catalítica en organocatalizadores de enlace de hidrógeno

El desarrollo de *catalizadores de enlace de hidrógeno* más eficientes constituye uno de los retos más importantes en el campo de la Organocatálisis Asimétrica, el cual pretende superar desventajas propias de este tipo de catálisis como el empleo de altas cargas catalíticas o los tiempos largos de reacción y mejorar la enantioselectividad obtenida en los procesos.^{23a} En este sentido, tanto la acidez de los hidrógenos responsables de la activación de los sustratos,⁸⁵ como la posible auto-asociación de la molécula de catalizador, son factores clave que determinan la eficiencia del proceso. Así, se han dedicado múltiples esfuerzos a la búsqueda de nuevos organocatalizadores que incorporen hidrógenos más ácidos en su estructura y posean una menor tendencia a la auto-asociación (Figura II.5, a). Por otro lado, se han diseñado nuevas especies catalíticas más eficientes modificando la estructura de catalizadores descritos previamente, manteniendo el resto quiral responsable de la selectividad del proceso e incorporando elementos acidificantes (Figura II.5, b).^{23b}

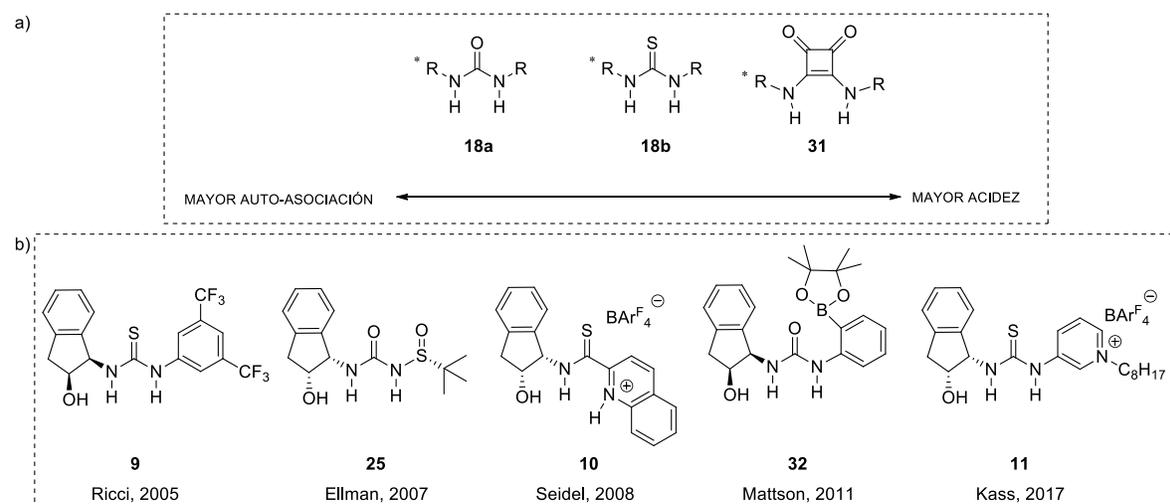


Figura II.5. (a) Ureas **18a**, tioureas **18b** y escuaramidas⁸⁶ **31** quirales. (b) Diferentes modificaciones estructurales de la tiourea **9**⁵⁶ (y su análogo urea) **25**,⁷⁷ **10**,⁵⁹ **32**⁸⁷ y **11**.⁶²

En 2011, Herrera y colaboradores mostraron cómo el empleo de ácidos de Brønsted externos permitía mejorar significativamente la eficiencia de organocatalizadores tiourea sin la necesidad de modificar la estructura del catalizador (Figura II.6, a).⁸⁸ En este sistema catalítico, se propone la interacción de un ácido orgánico con el azufre de la tiourea *ent*-**9**, polarizando la molécula de catalizador y aumentando la acidez de sus unidades N-H, obteniéndose mejores rendimientos y excesos enantioméricos en el proceso. Inspirados en este estudio, pensamos que la adición de ácidos de Brønsted externos podría también eliminar o reducir parcialmente la auto-agregación en los catalizadores urea, al establecer interacciones de enlace de hidrógeno con las moléculas de catalizador que forman los agregados. Esto permitiría mejorar la eficiencia catalítica de este tipo de

⁸⁵ Jensen, K. H.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4748-4750.

⁸⁶ Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416-14417.

⁸⁷ So, S. S.; Burkett, J. A.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 716-719.

⁸⁸ Marqués-López, E.; Alcaine, A.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3700-3705.

compuestos, puesto que dichos procesos auto-asociativos podrían conllevar una disminución del número de centros activos y una distorsión de la geometría del catalizador, afectando negativamente a la reactividad y a la enantioselectividad del proceso.

II.4. Objetivos

En base a los antecedentes expuestos anteriormente, se proponen los siguientes objetivos para la presente investigación:

- a) **Explorar el empleo de aditivos ácidos de Brønsted en la catálisis con ureas, usando como modelo de reacción la alquilación de Friedel-Crafts de indoles con nitroalquenos.**

Puesto que la auto-agregación en catalizadores urea constituye uno de los mayores inconvenientes en el campo de la *catálisis mediada por enlaces de hidrógeno*,^{69b} estos compuestos son sumamente adecuados para el estudio. En concreto, el catalizador urea **34** posee una gran tendencia a la auto-asociación, hasta el punto de emplearse en la preparación de geles supramoleculares.⁸⁹ Se ha observado que dicho catalizador proporciona peores resultados que su análogo tiourea en la adición catalítica de indoles a nitroalquenos, lo que podría estar relacionado con dicha tendencia auto-asociativa y su menor acidez.^{70a,75,76} Así, la adición de ácidos de Brønsted externos podría solventar alguna de estas desventajas, mejorando los rendimientos y enantioselectividades proporcionadas por el catalizador.

- b) **Estudiar el efecto del aditivo en la agregación del catalizador y establecer el mecanismo catalítico en presencia de un ácido de Brønsted externo.**

Como hipótesis de partida, pensamos que el aditivo ácido de Brønsted podría competir con el catalizador **34** en el establecimiento de enlaces de hidrógeno intermoleculares, rompiendo el patrón presente en los agregados de urea **33** y desplazando el equilibrio hacia la formación de agregados de menor tamaño y una mayor presencia de urea libre en disolución (Figura II.6, b), lo que proporcionaría mejores resultados catalíticos.

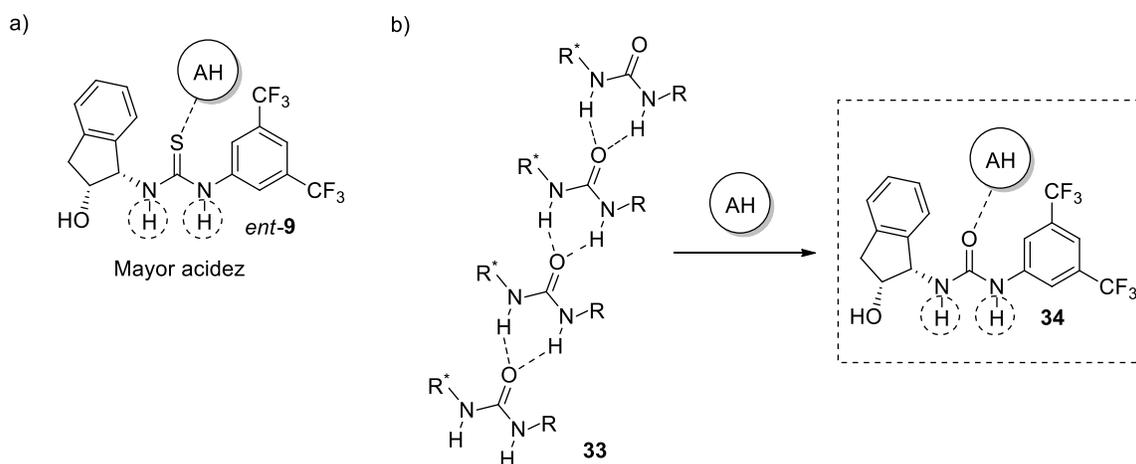


Figura II.6. (a) Estudio de Herrera y colaboradores en 2011.⁸⁸ (b) Propuesta inicial del efecto de ácidos de Brønsted externos en la catálisis con la urea **34**.

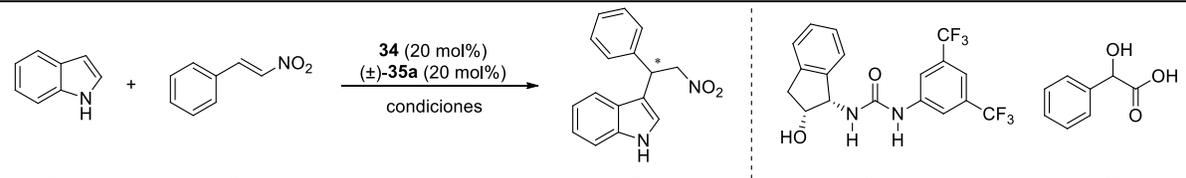
⁸⁹ Schön, E.-M.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Alemán, C.; Díaz, D. D. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10720-10731.

Además, el aditivo ácido y la urea libre generada en el medio de reacción podrían auto-ensamblarse *in situ* para dar lugar a un complejo urea **34**-ácido más activo, el cual proporcionaría mejores enantioselectividades y evitaría la auto-asociación de la molécula de catalizador con moléculas de urea vecinas.⁸⁵ Así, tanto la reactividad como la selectividad del catalizador podrían ser moduladas mediante el empleo de distintos ácidos externos.

II.5. Discusión de los resultados

II.5.1. Empleo de aditivos ácidos de Brønsted en la reacción de Friedel-Crafts de indoles con nitroalquenos

En el trabajo llevado a cabo por Herrera y colaboradores en 2011,⁵⁰ el efecto cooperativo entre la tiourea **9** y el ácido mandélico (**35a**) proporcionó los mejores resultados catalíticos. Por ello, decidimos emplear el ácido de Brønsted **35a** en un primer estudio, en el que se exploró la adición de indol (**5a**) a *trans*- β -nitroestireno (**6a**) catalizada por la urea **34** en presencia y en ausencia de dicho ácido. El proceso se llevó a cabo en varios disolventes, a diferentes temperaturas y empleando distintas cantidades de aditivo (\pm)-**35a** (Tabla II.1).

Tabla II.1. Efecto del ácido externo (\pm)-**35a** en la adición catalítica de indol **5a** a nitroestireno **6a**.^[a]


Entrada	Catalizador	Aditivo	Disolvente	T (°C)	t (días)	Rdto. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	-	-	CH ₂ Cl ₂	25	3	n.r. ^[d]	-
2	-	(\pm)- 35a	CH ₂ Cl ₂	25	3	30	rac. ^[e]
3	34	-	CH ₂ Cl ₂	25	3	37	32 (S)
4	34	(\pm)- 35a	CH ₂ Cl ₂	25	3	44	52 (S)
5	34	-	CHCl ₃	25	3	46	36 (S)
6	34	(\pm)- 35a	CHCl ₃	25	3	88	55 (S)
7	34	(\pm)- 35a ^[g]	CHCl ₃	25	3	88	54 (S)
8	34	(\pm)- 35a ^[h]	CHCl ₃	25	3	95	52 (S)
9	34	(\pm)- 35a ^[i]	CHCl ₃	25	3	99	52 (S)
10	34	-	Tolueno	25	3	10	18 (S)
11	34	(\pm)- 35a	Tolueno	25	3	38	42 (S)
12	34	-	Xileno	25	4	18	28 (S)
13	34	(\pm)- 35a	Xileno	25	4	95	47 (S)
14	34	-	CH ₃ CN	25	10	n.r. ^[d]	-
15	34	(\pm)- 35a	CH ₃ CN	25	4	n.d. ^[f]	8 (S)
16	34	-	THF	25	10	n.r. ^[d]	-
17	34	(\pm)- 35a	THF	25	10	n.r. ^[d]	-
18	34	-	AcOEt	25	10	n.r. ^[d]	-
19	34	(\pm)- 35a	AcOEt	25	10	n.r. ^[d]	-
20	34	-	CHCl ₃	15	5	24	46 (S)
21	34	(\pm)- 35a ^[g]	CHCl ₃	15	4	60	62 (S)
22	34	(\pm)- 35a ^[h]	CHCl ₃	15	4	77	60 (S)
23	34	(\pm)- 35a ^[i]	CHCl ₃	15	4	82	57 (S)
24	34	-	CHCl ₃	-25	5	15	57 (S)
25	34	(\pm)- 35a	CHCl ₃	-25	5	23	68 (S)

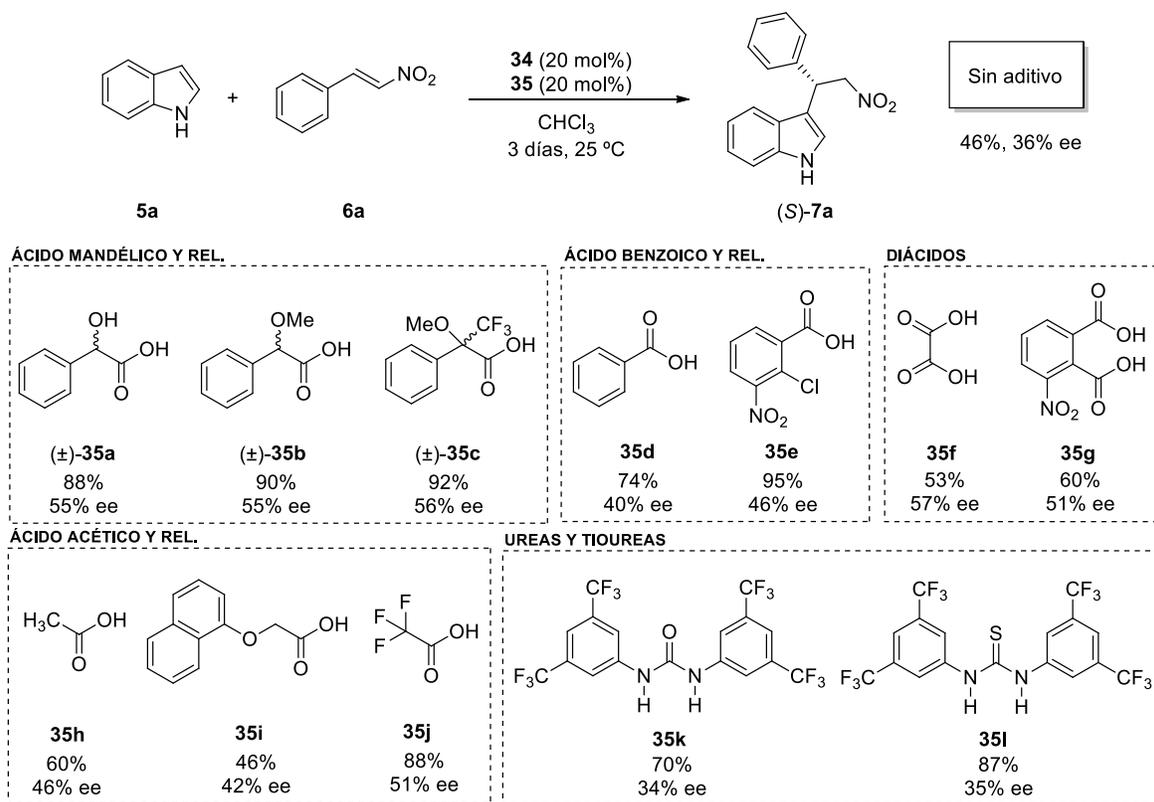
^[a] A una mezcla de urea **34** (0.02 mmol), ácido (\pm)-**35a** (0.02 mmol) y *trans*- β -nitroestireno (**6a**, 0.1 mmol) a la temperatura indicada, se le adicionan 0.5 mL del disolvente correspondiente e indol (**5a**, 0.15 mmol); ^[b] Tras purificación por columna cromatográfica; ^[c] Determinado mediante HPLC quiral; ^[d] No se observa que transcurra la reacción por CCF; ^[e] Obtenido el producto racémico; ^[f] No determinado; ^[g] Adicionados 0.04 mmol de ácido (\pm)-**35a**; ^[h] Adicionados 0.06 mmol de ácido (\pm)-**35a**; ^[i] Adicionados 0.08 mmol de ácido (\pm)-**35a**.

Tras llevar a cabo el estudio, se pudo comprobar que la adición de ácido mandélico racémico ((\pm)-**35a**) en equivalencia con el catalizador **34** tiene un efecto beneficioso en la catálisis, mejorando el rendimiento y la enantioselectividad proporcionados por la urea **34** y conduciendo al mismo

enantiómero mayoritario (*S*)-**7a** que el obtenido en ausencia de ácido (entradas 3 y 4). Por otro lado, el aumento de reactividad observado en presencia de ácido (\pm)-**35a** no podría corresponder a la reacción catalizada sólo por este último, lo que conduciría a una disminución del exceso enantiomérico (entrada 2). Así, los resultados parecen indicar que, o bien la urea **34**, o ambos urea **34** y ácido (\pm)-**35a** participan en la catálisis de la reacción.

Puesto que la naturaleza del disolvente puede afectar significativamente tanto a la auto-agregación del catalizador como a las interacciones creadas entre el catalizador, el ácido y los substratos, decidimos estudiar el efecto del aditivo (\pm)-**35a** en la catálisis llevando a cabo el proceso en distintos disolventes (Tabla II.1). Por un lado, la reacción no transcurrió significativamente en disolventes con apreciable carácter aceptor (entradas 14-19). En estos casos, los disolventes podrían competir por el centro activo, debilitando las interacciones creadas entre el catalizador y los substratos. Por otro lado, se obtuvieron buenos resultados con disolventes halogenados y aromáticos, observándose en todos los casos un efecto beneficioso en presencia del ácido (\pm)-**35a**, siendo dicho efecto especialmente importante en xileno (entradas 12 y 13) y cloroformo (entradas 5 y 6), aportando éste último mejores selectividades con similares rendimientos, por lo que se escogió este disolvente para futuros experimentos. En todos los disolventes estudiados en los que transcurrió la reacción, se obtuvo el mismo enantiómero mayoritario (*S*)-**7a** que en ausencia de aditivo. La presencia de mayores concentraciones de ácido (\pm)-**35a** en el medio de reacción proporcionó mejores rendimientos pero con selectividades ligeramente menores (entradas 7-9 y 21-23). Esto podría indicar que, paralelamente al efecto observado con anterioridad, la catálisis de la reacción llevada a cabo sólo por el ácido (\pm)-**35a** podría comenzar a ser significativa al emplear mayores concentraciones de éste, perjudicando la selectividad del proceso. Por último, el efecto beneficioso producido por el ácido (\pm)-**35a** parece disminuir junto con la temperatura (entradas 24 y 25), lo que podría ser debido a una mayor tendencia auto-asociativa de la urea al bajar la temperatura, o a una menor solubilidad del ácido en el medio de reacción.

Tras el estudio anterior, se decidió explorar el uso de otros aditivos, contemplando la posibilidad de modular los rendimientos y selectividades proporcionadas por el catalizador variando el ácido de Brønsted empleado en el proceso (Esquema II.6). Entre los diversos aditivos estudiados **35a-i** se encuentran diferentes ácidos carboxílicos, incluyendo distintos derivados de ácido mandélico (\pm)-**35b-c** y acético **35h-j**, los ácidos aromáticos **35d-e** y algunos diácidos **35f-g**, así como otros ácidos de Brønsted, incluyendo la urea **35k** y la tiourea **35l**. Tras el estudio, pudimos comprobar que, en todos los casos, la adición de ácido de Brønsted externo conlleva una mejora del rendimiento y la selectividad proporcionados por el catalizador, obteniéndose como mayoritario el mismo enantiómero (*S*)-**7a** que en ausencia de aditivo. Por otro lado, no se observó una correlación clara entre la acidez del correspondiente aditivo y los resultados de rendimiento y enantioselectividad obtenidos en la catálisis. Pensamos que el efecto observado en la catálisis podría deberse a dos fenómenos distintos. Por un lado, a la disgregación del catalizador por parte del aditivo, la cual estaría promovida, principalmente, por interacciones de enlace de hidrógeno entre el aditivo y el catalizador, aunque no descartamos que afecten al proceso otros tipos de interacciones intermoleculares. Así, una mayor concentración de urea libre en disolución, junto con agregados más pequeños, podría suponer un mayor número de centros activos, obteniéndose mayores rendimientos.



Esquema II.6. Ácidos de Brønsted **35a-i** empleados en la reacción catalizada por la urea **34**.

Por otro lado, la activación del catalizador **34** vía formación del complejo **34**-(±)-**35a**, el cual polarizaría la molécula de urea aumentando la acidez de los centros N-H, podría tener un efecto importante en la enantioselectividad,⁸⁵ además de proporcionar mayores rendimientos. Así, mientras que la tiourea **35l** (87% rdto, 35% ee) tendría un efecto significativo en la disgregación del catalizador, siendo su activación por parte del aditivo ineficiente, el diácido **35f** (53% rdto., 57% ee) activaría eficazmente el catalizador, afectando en menor medida a la estabilidad de los agregados. Por otro lado, compuestos como los aditivos (±)-**35a-c** llevarían a cabo la eficaz disgregación y activación del catalizador.

Con objeto de estudiar si el efecto observado era extensible a otros sustratos, se llevó a cabo la adición de los derivados de indol **5a-d** a los nitroalquenos **6a-i** empleando la urea **34** como catalizador, tanto en ausencia como en presencia de ácido. Aunque los ácidos carboxílicos (±)-**35b-c** proporcionaron resultados catalíticos ligeramente superiores al aditivo (±)-**35a**, se decidió emplear este último en el estudio por su mayor disponibilidad y su menor coste (Tabla II.2). El efecto cooperativo entre la urea **34** y el ácido (±)-**35a** se observó en todos los casos, mejorando significativamente el rendimiento y la selectividad proporcionados por el catalizador **34** y conduciendo a la obtención del mismo enantiómero mayoritario (*S*)-**7a** que en ausencia de ácido. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que el centro catalítico responsable de la activación de los sustratos es el de la urea, mientras que el ácido únicamente mejoraría la eficiencia del catalizador a través de los procesos mencionados anteriormente.

Tabla II.2. Estudio del efecto cooperativo de la especie catalítica (\pm)-**35a**·**34a** en la adición asimétrica de indoles **5a-d** a nitroalquenos **6a-i**.^[a]

Entrada	R ¹	R ²	Producto	Rdto. (%) ^[b] [d]	Rdto. (%) ^[b]	ee (%) ^[c] [d]	ee (%) ^[c]
1	H (5a)	Ph (6a)	7aa	46	88	36	55
2	H (5a)	4-(Cl)Ph (6b)	7ab	45	94	30	55
3	H (5a)	4-(Br)Ph (6c)	7ac	41	95	32	55
4	H (5a)	4-(Me)Ph (6d)	7ad	18	80	23	54
5	H (5a)	4-(MeO)Ph (6e)	7ae	13	62	24	48
6	H (5a)	2,4-(Cl) ₂ Ph (6f)	7af	75	97	31	53
7	H (5a)	2-(Br)Ph (6g)	7ag	64	94	32	54
8	H (5a)	2-tiofenil (6h)	7ah	20	68	36	52
9	H (5a)	2-furil (6i)	7ai	28	58	25	50
10	Cl (5b)	Ph (6a)	7ba	<5	36	18	50
11	F (5c)	Ph (6a)	7ca	18	43	25	53
12	MeO (5d)	Ph (6a)	7da	80	98	40	55

^[a] A una mezcla de urea **34** (0.02 mmol), ácido (\pm)-**35a** (0.02 mmol) y el correspondiente *trans*- β -nitroestireno (**6**, 0.1 mmol) a temperatura ambiente, se le adicionan 0.5 mL de CHCl₃ y el derivado de indol (**5**, 0.15 mmol); ^[b] Tras purificación por columna cromatográfica; ^[c] Determinado mediante HPLC quiral; ^[d] En ausencia de ácido (\pm)-**35a**.

II.5.2. Efecto del aditivo en la agregación del catalizador y estudio del mecanismo catalítico

De acuerdo a nuestra hipótesis de partida, la adición de ácidos de Brønsted externos podría desplazar el equilibrio hacia la formación de agregados de menor tamaño y/o generar una mayor cantidad de urea libre en disolución. Según se ha descrito en otros procesos auto-asociativos mediados por enlace de hidrógeno, el crecimiento de los agregados suele conllevar cambios en el espectro de ¹H-RMN de los compuestos, disminuyendo el tamaño de las señales y produciendo su desapantallamiento.⁹⁰

Con objeto de estudiar la posible disgregación del catalizador **34** por parte del aditivo (\pm)-**35a**, se observó la evolución de las señales de ¹H-RMN de la urea **34** (0.02 mmol en 0.5 mL de CDCl₃) al aumentar progresivamente la concentración de ácido (\pm)-**35a** (Figuras II.E1-II.E8, apartado II.7.6.). Para poder cuantificar el área de las señales, se añadió un estándar interno (mesitileno, 0.075 mmol). Los desplazamientos químicos de las señales del catalizador **34**, así como la relación de la integral **34**:estándar para las correspondientes concentraciones de ácido (\pm)-**35a** aparecen recogidas en la Tabla II.3

⁹⁰ a) Schoonbeek, F. S.; Esch, J. H.; Hulst, R.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2633-2643; b) Jung, J. H.; Shinkai, S.; Shimizu, T. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2684-2690; c) Escuder, B.; Llusar, M.; Miravet, J. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7747-7752.

Tabla II.3. Efecto del ácido (\pm)-**35a** en el espectro de ^1H -RMN del catalizador **34** (CDCl_3).^[a]

Entrada	(\pm)- 36a (mmol)	Relación molar Urea:AH	δ NHa (ppm)	δ Hb (ppm)	δ Hc (ppm)	δ Hd (ppm)	δ Hd' (ppm)	Relación integral 1H Urea:Estandar
1	0	1:0	7.937	5.553	4.691	3.238	2.976	0.22:1
2	0.01	1:0.5	7.888	5.818	4.670	3.219	2.949	0.37:1
3	0.02	1:1	7.852	5.971	4.635	3.177	2.923	0.62:1
4	0.03	1:1.5	7.852	6.030	4.629	3.173	2.926	0.70:1
5	0.04	1:2	7.844	6.032	4.630	3.176	2.923	0.79:1
6	0.06	1:3	7.845	6.034	4.625	3.167	2.920	0.78:1
7	0.08	1:4	7.770	5.960	4.554	3.093	2.820	0.82:1
8	0.1	1:5	7.844	6.035	4.631	3.169	2.920	0.88:1

^[a] A 0.02 mmol de urea **34** en un tubo de RMN y a temperatura ambiente, se le adicionan 0.5 mL de una disolución de mesitileno (0.015 M) en CHCl_3 . Posteriormente, se adicionan cantidades sucesivas de ácido (\pm)-**35a**, obteniéndose el correspondiente espectro de ^1H -RMN tras cada adición.

En el estudio, se observó que las señales de urea **34** son sensibles a la adición de ácido (\pm)-**35a**, aumentando su intensidad y desplazándose a campos más altos (Figura II.7, a). Esto podría racionalizarse en términos de la disgregación del catalizador **34** por parte del aditivo (\pm)-**35a**, apoyando nuestra hipótesis acerca del origen en la mejora de los resultados observada durante la catálisis (Figura II.6, b). Así, en el espectro se apreciaría únicamente una especie de urea **34**, como consecuencia de un rápido intercambio entre los agregados y la especie en disolución. En ausencia de ácido (\pm)-**35a**, los agregados de urea **34** tendrían un tamaño promedio mayor, presentando tiempos de relajación transversal t_2 cortos y dando lugar a señales de bajas intensidades. La presencia de ácido conllevaría una disminución del tamaño de los agregados, presentando t_2 mayores y una mayor intensidad de señal en el espectro. Asimismo, el desplazamiento de la señal a campos más altos podría ser consecuencia de una disminución de las interacciones entre moléculas de urea.⁹⁰

Para poder relacionar el efecto observado en la agregación del catalizador con los resultados catalíticos proporcionados por éste, se llevó a cabo la adición de indol **5a** a nitroalqueno **6a** catalizada por la urea **34** en presencia de distintas concentraciones de ácido (\pm)-**35a**, empleando CHCl_3 como disolvente y en las mismas condiciones de concentración y temperatura que en el estudio de ^1H -RMN (Figura II.7, b). Los resultados obtenidos parecen indicar que la disgregación del catalizador **34** por el ácido (\pm)-**35a** podrían estar directamente relacionada con el aumento de rendimiento observado en la catálisis (comparar gráficas Figura II.7, c-d). Así, el mayor efecto en la auto-asociación del catalizador **34** ocurre en la adición de 0.5 y 1 equivalentes de aditivo (\pm)-**35a** respecto a éste, coincidiendo con un aumento significativo del rendimiento de la reacción. Aunque la disgregación del catalizador urea **34** continuaría para mayores concentraciones de aditivo (\pm)-**35a**, obteniéndose mayores rendimientos, la catálisis de la reacción por parte del ácido (\pm)-**35a** comenzaría a ser significativa, afectando negativamente a la selectividad del proceso (Figura II.7, d).

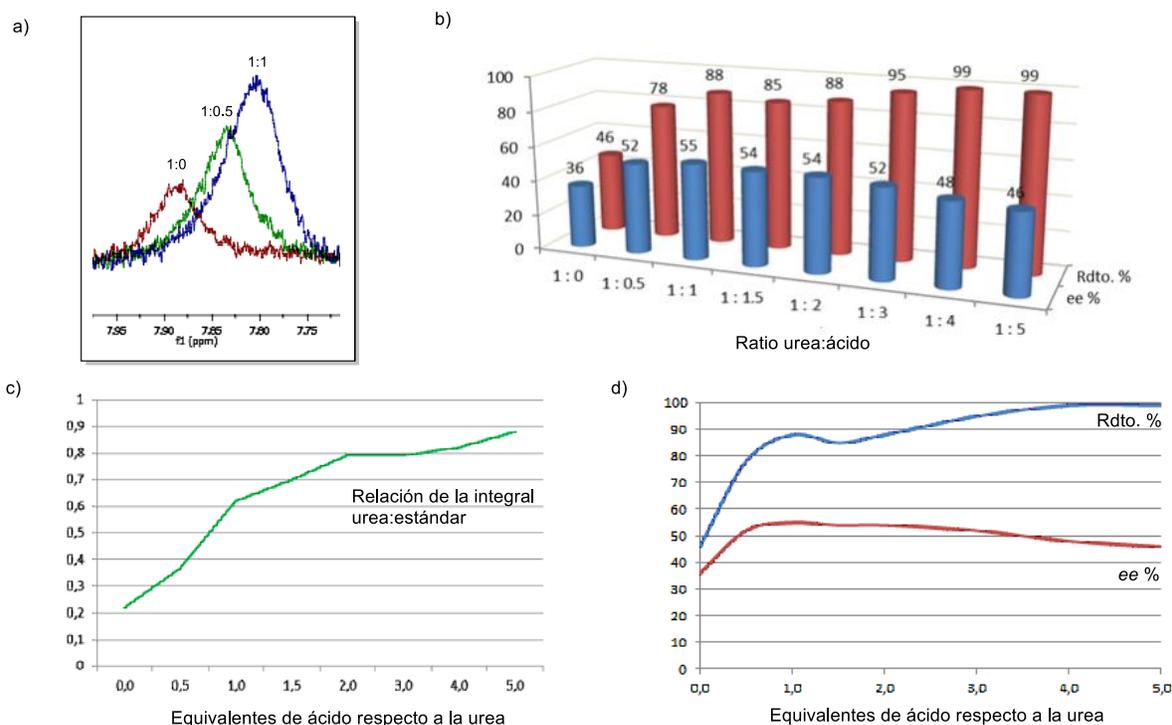


Figura II.7. (a) Aumento de intensidad y apantallamiento de la señal NH_a . (b) Resultados obtenidos en la adición de indol (**5a**, 0.15 mmol) al nitroalqueno (**6a**, 0.1 mmol) catalizada por la urea **34** (0.02 mmol) a distintas concentraciones de ácido. (c) Variación de la integral de la señal de urea **34** al aumentar la concentración de ácido (\pm)-**35a**. (d) Variación de los resultados catalíticos al aumentar la concentración de ácido (\pm)-**35a**.

Así, los mejores valores de rendimiento y enantioselectividad se obtuvieron en presencia de 1 equivalente de ácido (\pm)-**35a** en relación a la urea **34**. Aunque una menor agregación del catalizador podría explicar la mejora del rendimiento observada, no implica necesariamente un aumento de la enantioselectividad del proceso.

Tras el estudio anterior, se llevaron a cabo diferentes experimentos con objeto de entender el aumento de selectividad observado en la reacción en presencia de ácido (\pm)-**35a** (Tabla II.4). En estudios previos llevados a cabo con la tiourea **9**,^{56,57} se constató que la presencia y orientación en *cis* del grupo hidroxilo en el catalizador era crítico en la activación de la molécula de nitroalqueno **6a** y en la orientación de la molécula de indol **5a** en el ataque, afectando decisivamente al rendimiento y a la selectividad de la reacción. Siguiendo un comportamiento similar en nuestro caso, los catalizadores urea **37** y **38** con el grupo hidroxilo en *trans* y sin grupo hidroxilo, respectivamente, proporcionaron bajos rendimientos y condujeron a la obtención del producto en su forma racémica (entradas 5 y 7). Sorprendentemente, la presencia de los catalizadores **37-38** en el medio de reacción inhibe la catálisis llevada a cabo por el ácido **35a** (entradas 2, 3, 6 y 8), lo que podría explicarse a través de la formación de un complejo urea-ácido (Figura II.6, b) y descartaría

los posibles modos de activación **I** y **II** (Figura II.8, b), en los cuales el ácido activa el sustrato.⁹¹ Tanto el ácido (*R*)-**35a** como su enantiómero (*S*)-**35a** proporcionaron similares resultados de rendimiento y selectividad en la catálisis con la urea **34**, conduciendo a la obtención del mismo enantiómero mayoritario (*S*)-**7a** (entradas 9 y 10). Dichos resultados parecen indicar que el centro catalítico responsable de la activación de los sustratos y la inducción de quiralidad pertenece a la urea **34**, descartando una vez más el modo de activación **I**. Por otro lado, la activación del catalizador vía formación del complejo **34**·**35a** se produciría a través del hidrógeno perteneciente al grupo carboxilo del ácido mandélico (**35a**). Así, el empleo de diferentes ésteres derivados de dicho ácido (\pm)-**36a-b** no mejoraron la enantioselectividad del proceso (entradas 11 y 12).

Tabla II.4. Estudio del mecanismo catalítico.^[a]

Entrada	Catalizador	Aditivo	Rdto. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	34	-	46	36
2	-	(\pm)- 35a	41	Rac. ^[d]
3	-	(<i>R</i>)- 35a	38	Rac. ^[d]
4	34	(\pm)- 35a	88	55
5	37	-	13	Rac. ^[d]
6	37	(\pm)- 35a	18	Rac. ^[d]
7	38	-	7	Rac. ^[d]
8	38	(\pm)- 35a	25	Rac. ^[d]
9	34	(<i>R</i>)- 35a	85	55
10	34	(<i>S</i>)- 35a	90	55
11	34	(\pm)- 36a	57	40
12	34	(\pm)- 36b	55	37
13	34	35m	83	48
14	34	(<i>S</i>)- 35n	64	55
15	34	MeOH	68	40

^[a] A una mezcla de catalizador **34,37,38** (0.02 mmol), aditivo **35a,m,n** o **36a,b** y nitroalqueno **6a** (0.1 mmol) se le adiciona indol **5a** (0.15 mmol) y CHCl₃ (0.5 mL); ^[b] Tras purificación por columna cromatográfica; ^[c] Determinado mediante HPLC quiral; ^[d] Obtenido el producto racémico.

⁹¹ Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, 327, 986-990.

La presencia del grupo hidroxilo en el ácido mandélico (**35a**) y el láctico (**35n**) podría intervenir en activación del catalizador, proporcionando mejores resultados de selectividad que el ácido fenilacético (**35m**) (entradas 4, 13 y 14). Por otro lado, la acidez del hidrógeno presente en el aditivo podría ser importante en la activación del catalizador. Así, la adición de metanol, aunque mejora el rendimiento como consecuencia de la posible disgregación del catalizador, no mejora el exceso enantiomérico (entrada 15). A la vista de dichos resultados, proponemos un mecanismo catalítico en el cual el ácido se encontraría coordinado a la urea **34** a través del oxígeno del motivo urea, polarizando la molécula de catalizador y aumentando la acidez de sus unidades N-H. En el complejo resultante, el centro activo de la urea **34** llevaría a cabo la transformación de los sustratos, activando el nitroalqueno **6a** a través de sus unidades N-H y redirigiendo el ataque de la molécula de indol **5a** hacia la cara *Re* del nitroalqueno a través del grupo hidroxilo (**TS4**) (Figura II.8, a).

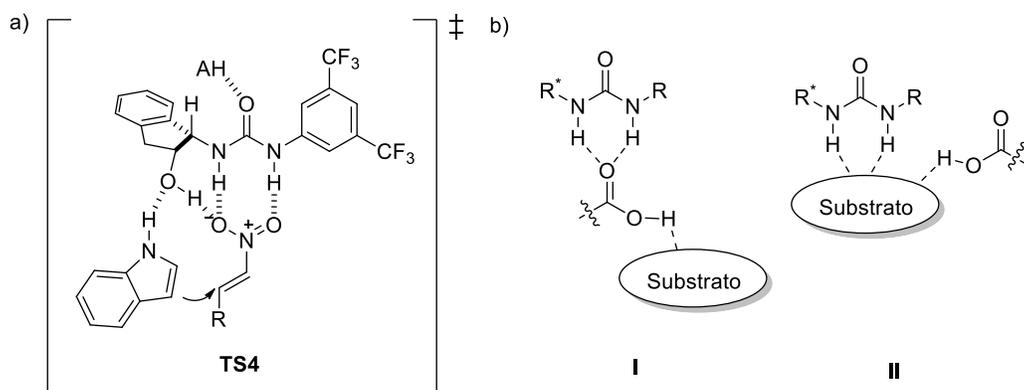


Figura II.8. (a) Estado de transición **TS4** propuesto. (b) Otros modos de activación (**I** y **II**).

Puesto que la espectrometría de masas constituye una importante herramienta en el estudio de las reacciones orgánicas,⁹² se llevó a cabo el análisis de la mezcla de urea **34**-ácido (\pm)-**35a** (0.02 mmol:0.02 mmol) en cloroformo (0.5 mL) empleando dicha técnica. Los resultados obtenidos parecen apoyar nuestra hipótesis de la formación de un complejo urea-ácido en el medio de reacción. Así, en el espectro catiónico obtenido directamente de la vaporización de la mezcla, se encontraron las señales correspondientes a distintos agregados entre el catalizador **34** y el aditivo ácido (\pm)-**35a** (Figura II.9). Aunque no se observó la formación de agregados entre moléculas de urea, no podemos descartar la presencia de dichas especies en el medio de reacción.

⁹² Santos, L. S. (Ed.) *Reactive Intermediates*. Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

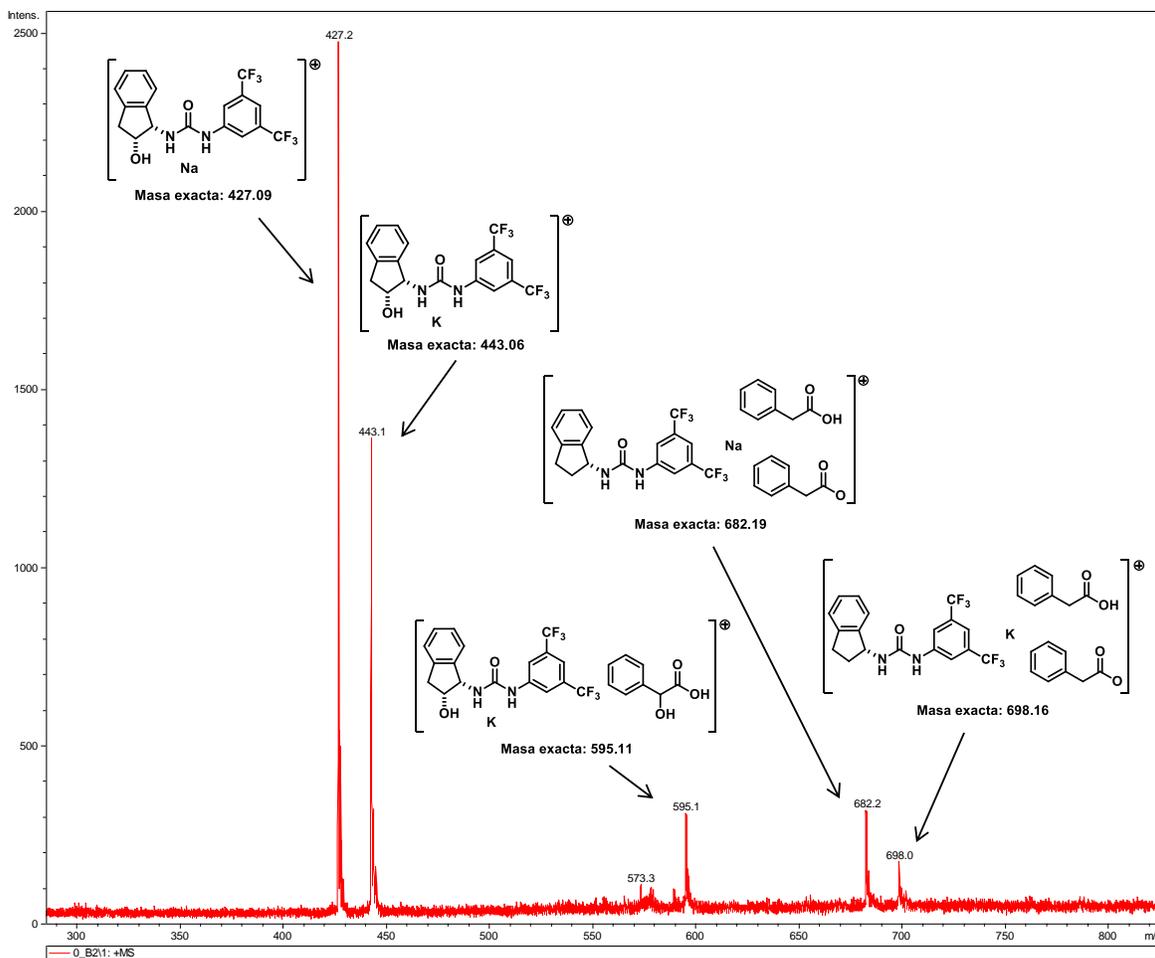


Figura II.9. Espectro de masas de la mezcla **34**·(±)-**35a** en cloroformo (MALDI-TOF-LRMS).

Cuando se lleva a cabo la reacción catalizada por la urea **34** en disolventes como diclorometano o cloroformo, puede observarse la formación de agregados en el medio de reacción, lo que no es extraño dada la elevada tendencia auto-asociativa de estos compuestos en disolución. Tras la adición del ácido (±)-**35a**, se observa una disminución de la viscosidad del medio de reacción, lo que estaría en acuerdo con el debilitamiento de las interacciones auto-asociativas de las moléculas de catalizador por parte del ácido. Inspirados en este hecho, decidimos explorar el efecto de aditivos ácidos de Brønsted en otros sistemas basados en procesos auto-asociativos, como son los geles supramoleculares.⁹³ Con este fin, se llevó a cabo la preparación del gel supramolecular de urea **34** en cloroformo (Figura II.10, b) a la concentración crítica de gelificación (*CGC*, mínima concentración de agente gelificante necesaria para la formación de un gel estable en un disolvente dado), la cual fue establecida previamente en 7 g/L.⁸⁹ Posteriormente, se prepararon otros geles de urea **34**, a la *CGC*, a los que se les adicionó una disolución *stock* de diferentes ácidos de Brønsted en varias concentraciones (relaciones molares aditivo/urea: 0.1, 0.3 y 0.9) en lugar de cloroformo puro.

⁹³ a) Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821-836; b) Steed, J. W. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1379-1383.

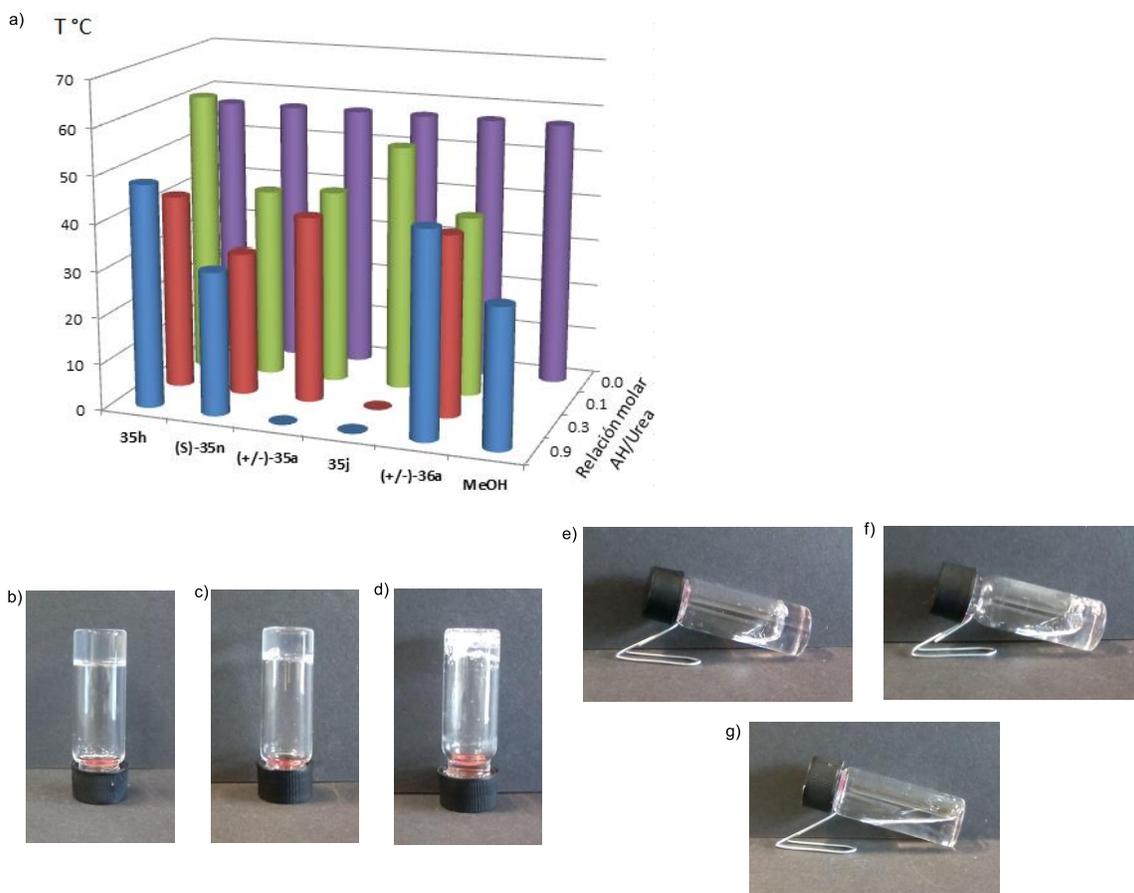


Figura II.10. (a) T_{gel} de los geles obtenidos; (b) Gel urea **34** (0.017 mmol en 1 mL de CHCl_3); (c) y (e) Gel dopado con 0.1 eq. de (\pm) -**35a**; (d) y (f) Gel dopado con 0.3 eq. de (\pm) -**35a**; (g) Gel dopado con 0.9 eq. de (\pm) -**35a**.

Dichos experimentos permitieron estudiar cómo afectaban los distintos aditivos al aspecto, tiempo de gelificación y T_{gel} (temperatura a la cual el gel, formado previamente, colapsa) de los geles resultantes (Tabla II.5).⁹⁴ En general, se observó que la presencia del aditivo dificultaba la formación del gel, retrasando los tiempos de gelificación de varios minutos a varias horas. Tras dejar reposar una noche, la estabilidad de los distintos geles se estudió invirtiendo la posición del vial y observando si se producía el flujo del gel hacia la parte inferior del vial. Así, se pudo comprobar que, en la mayoría de los casos, el aditivo producía la desestabilización del gel, conduciendo a la formación de una mezcla gel-disolución. Compuestos como el ácido mandélico (\pm) -**35a** y el ácido trifluoroacético (**35j**) produjeron la mayor desestabilización del gel, obteniéndose una disolución translúcida con escasos restos de gel (Figura II.10, g) y una disolución transparente, respectivamente, en relación molar aditivo/urea: 0.9 (entradas 10 y 13). En caso del ácido mandélico, se observó que el aumento gradual de dicho aditivo en el medio conllevaba a la desestabilización gradual del gel (Figura II.10, c-f). Dichos resultados son consistentes con los resultados obtenidos en la catálisis y con nuestra hipótesis inicial acerca del posible efecto del

⁹⁴ Hench, L. L.; West, J. K. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 33-72.

aditivo en la auto-asociación del catalizador. Tras retirar la disolución generada, se calcularon las correspondientes T_{gel} para los geles estables y geles parciales obtenidos en el estudio (Figura II.10, a). Dicho parámetro permite comparar la fortaleza de los distintos geles. Así, otros dadores de enlace de hidrógeno como el metanol o el éster de ácido mandélico (**35a**) produjeron el debilitamiento del gel de manera similar a los ácidos carboxílicos acético (**35h**) y láctico (**35n**), lo que podría explicar el aumento de rendimiento observado en presencia de dichos aditivos.

Tabla II.5. Efecto de la adición de diferentes aditivos en el aspecto, tiempo de gelificación y T_{gel} de geles de urea **34**, a la concentración mínima de gelificación, en $CHCl_3$.

Entrada	Aditivo	Ratio molar 34a:aditivo	Aspecto	Tiempo de gelificación	T_{gel} (± 2 °C)	Fase líquida (μL)
1	-	-	Gel incoloro, translúcido. ^[a]	6 min	57	-
2	35h	0.1	Gel incoloro, translúcido. ^[a]	8 min	61	-
3	35h	0.3	Gel incoloro, translúcido. ^[a]	13 min	42	-
4	35h	0.9	Gel incoloro, translúcido. ^[a]	8 min	48	-
5	(S)- 35n	0.1	Gel parcial, incoloro, translúcido.	>overnight ^[b]	41	≈ 100
6	(S)- 35n	0.3	Gel parcial, incoloro, translúcido.	>overnight ^[b]	31	≈ 500
7	(S)- 35n	0.9	Gel incoloro, translúcido.	<overnight ^[b]	31	-
8	(±)- 35a	0.1	Gel parcial incoloro, translúcido.	12 min	42	n.d. ^[c]
9	(±)- 35a	0.3	Gel parcial incoloro, translúcido.	>overnight ^[b]	40	n.d. ^[c]
10	(±)- 35a	0.9	Disolución translúcida con restos de gel.	>overnight ^[b]	n.d. ^[c]	n.d. ^[c]
11	35j	0.1	Gel parcial incoloro, translúcido. ^[a]	9 min	53	-
12	35j	0.3	Disolución translúcida con restos de gel.	>overnight ^[b]	n.d. ^[c]	n.d. ^[c]
13	35j	0.9	Disolución incolora transparente.	>overnight ^[b]	n.d. ^[c]	-
14	(±)- 36a	0.1	Gel parcial incoloro, translúcido.	>overnight ^[b]	39	≈ 100
15	(±)- 36a	0.3	Gel parcial incoloro, translúcido.	>overnight ^[b]	39	≈ 300
16	(±)- 36a	0.9	Gel incoloro, translúcido.	<overnight ^[b]	44	< 50
17	MeOH	0.9	Gel parcial incoloro, translúcido.	>overnight ^[b]	30	-

^[a] Se observa deslizarse una gota de líquido al poner boca-abajo el vial; ^[b] Aspecto tras una noche; ^[c] No determinado.

II.6. Conclusiones

En el presente trabajo se ha demostrado cómo el empleo de ácidos de Brønsted externos puede eliminar parcialmente la auto-agregación de organocatalizadores derivados de urea, lo que conlleva una mejora significativa en el rendimiento del proceso catalítico. El estudio llevado a cabo por ^1H -RMN muestra cómo la presencia de dichos aditivos desplaza el equilibrio hacia la formación de agregados de menor tamaño, junto con una mayor concentración de urea libre en disolución. Por otro lado, el efecto de estos ácidos en geles supramoleculares muestra de manera visual su capacidad para desestabilizar este tipo de sistemas basados en la auto-asociación.

Otros experimentos adicionales han mostrado como distintos ácidos orgánicos pueden coordinarse *in situ* con el catalizador para dar lugar a una especie más activa. En dicho complejo, el centro activo de la urea queda intacto, llevando a cabo la catálisis del proceso. La polarización de la molécula de urea, como consecuencia de su coordinación con el ácido, aumenta la acidez de los centros N-H, lo que puede traducirse en mayores enantioselectividades.

Los resultados obtenidos muestran que la actividad y selectividad del catalizador pueden modularse empleando diferentes ácidos de Brønsted. Así, algunos aditivos llevan a cabo la disgregación parcial del catalizador, proporcionando buenos rendimientos. Otros, en cambio, pueden coordinarse eficazmente con el catalizador, proporcionando buenos excesos enantioméricos. Aditivos como el ácido mandélico, llevan a cabo tanto la disgregación del catalizador como su activación, mejorando significativamente la reactividad y la selectividad del proceso. Existe, no obstante, un límite en el empleo de aditivo. Así, mayores concentraciones del aditivo mejoran la disgregación de catalizador pero afectan negativamente a la selectividad del proceso, pudiendo competir el ácido de Brønsted externo con el catalizador derivado de urea en la activación de los sustratos.

Como prueba de concepto, el presente trabajo ha demostrado la posibilidad de emplear aditivos ácidos de Brønsted para aumentar la eficiencia de catalizadores derivados de urea, disminuyendo problemas típicos como la auto-agregación del catalizador o su menor acidez, sin la necesidad de llevar a cabo transformaciones estructurales en el catalizador.

II.7. Experimental

II.7.1. Información general

Todos los disolventes y reactivos comerciales fueron usados tal cual se recibieron. El cloroformo empleado como disolvente fue filtrado previamente a través de alúmina básica para evitar la presencia de trazas de ácido clorhídrico.

Las reacciones se siguieron mediante cromatografía de capa fina (CCF) empleando láminas de aluminio recubiertas de sílica gel (60 F₂₅₄, 0.2 mm grosor, Merck). Los productos **7aa-ai,ba-da** fueron purificados mediante cromatografía en columna, empleando sílica-gel (0.06-0.2 nm) como fase móvil y una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo comerciales como eluyente. Los rendimientos proporcionados en el estudio corresponden al producto aislado tras purificación.

Los excesos enantioméricos de los productos **7aa-ai,ba-da** fueron determinados mediante un equipo de HPLC (Waters 600) con columnas quirales (Daicel Chiralpak IA y Daicel Chiralpak IB) empleando mezclas de *n*-hexano/isopropanol comerciales de calidad HPLC.

La rotación específica de los productos **7aa-ai,ba-da** fue determinada en un polarímetro Jasco P-1020 empleando como disolvente diclorometano y cloroformo comerciales de calidad HPLC. La configuración absoluta de los productos fue asignada de acuerdo a su rotación específica tras ser comparada con la descrita en la bibliografía.^{59,67a,72,89,95,96}

Los catalizadores derivados de urea **34**,⁸⁹ **37**⁸⁹ y **38**⁹⁷ fueron sintetizados de acuerdo a los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los espectros de ¹H-RMN de los productos **7aa**,⁵⁶ **7ab**,⁹⁵ **7ac**,⁹⁵ **7ad**,⁹⁵ **7ae**,⁹⁵ **7af**,⁹⁸ **7ag**,⁹⁶ **7ah**,⁹⁵ **7ai**,⁹⁵ **7ba**,⁵⁶ **7ca**,⁸⁹ **7da**,⁵⁹ fueron realizados en un equipo Bruker ARX 300 MHz empleando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente, siendo consistentes con los valores previamente descritos en la bibliografía.

II.7.2. Procedimiento general para la adición de derivados de indol **5** a nitroalquenos **6** catalizada por la mezcla **34**·(±)-**35a**

A una mezcla de urea **34** (0.02 mmol, 8.08 mg), ácido mandélico (±)-**35a** (0.02 mmol, 3.11 mg), y nitroalqueno **6a-i** (0.1 mmol) a 25 °C se le adiciona el correspondiente derivado de indol **5a-d** (0.15 mmol) y CHCl₃ pasado por alúmina básica (0.5 mL). Tras tres días de agitación a 25 °C, el crudo de reacción es purificado mediante cromatografía en columna (Hx/AcOEt 8:2). Los rendimientos y excesos enantioméricos de los productos **7** quedan recogidos en la Tabla II.2. Los datos espectroscópicos de los compuestos **7** son consistentes con los previamente descritos en la bibliografía.^{56,59,89,95,96,98}

⁹⁵ Jia, Y.-X.; Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 75-80.

⁹⁶ Wu, J.; Li, X.; Wu, F.; Wan, B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4834-4837.

⁹⁷ Liu, X.-G.; Jiang, J.-J.; Shia, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2773-2781.

⁹⁸ Meshram, H. M.; Rao, N. N.; Kumar, G. S. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3496-3500.

(S)-3-(2-Nitro-1-feniletil)-1H-indol (7aa)⁵⁶

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7aa** fue obtenido con un rendimiento del 88%. El ee de 55% fue determinado por HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano/isopropanol 90:10, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 254.0$ nm): T_{mayor} = 15.3 min; T_{minor} = 14.0 min. $[\alpha]_D^{24} = +10.7$ ($c = 0.40$, CH₂Cl₂, 55% ee). {lit.,⁵⁹ $[\alpha]_D^{24} = +25.3$ ($c = 0.53$, CH₂Cl₂, (S)-**7aa**, 88% ee)}.

(S)-3-(1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil)-1H-indol (7ab)⁹⁵

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7ab** fue obtenido con un rendimiento del 94%. El ee de 55% fue determinado por HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano/isopropanol 90:10, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 254.0$ nm): T_{mayor} = 20.2 min; T_{minor} = 16.8 min. $[\alpha]_D^{24} = +1.5$ ($c = 0.53$, CH₂Cl₂, 55% ee). {lit.,⁹⁵ $[\alpha]_D^{20} = +7.5$ ($c = 1.2$, CH₂Cl₂, (S)-**7ab**, 82% ee)}.

(S)-3-(1-(4-Bromofenil)-2-nitroetil)-1H-indol (7ac)⁹⁵

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7ac** fue obtenido con un rendimiento del 95%. El ee de 55% fue determinado por HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano/isopropanol 90:10, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 236.7$ nm): T_{mayor} = 21.2 min; T_{minor} = 17.6 min. $[\alpha]_D^{24} = -4.2$ ($c = 0.47$, CH₂Cl₂, 55% ee). {lit.,⁹⁵ $[\alpha]_D^{20} = -1.7$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂, (S)-**7ac**, 90% ee)}.

(S)-3-(2-Nitro-1-*p*-toliletil)-2-nitroetil)-1H-indol (7ad)⁹⁵

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7ad** fue obtenido con un rendimiento del 80%. El ee de 54% fue determinado por HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano/isopropanol 90:10, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 254.0$ nm): T_{mayor} = 14.4 min; T_{minor} = 13.0 min. $[\alpha]_D^{25} = +5.1$ ($c = 0.43$, CH₂Cl₂, 54% ee). {lit.,⁹⁵ $[\alpha]_D^{20} = +16.4$ ($c = 0.9$, CH₂Cl₂, (S)-**7ad**, 81% ee)}.

(S)-3-(1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil)-1H-indol (7ae)⁹⁵

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7ae** fue obtenido con un rendimiento del 62%. El ee de 48% fue determinado por HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 254.0$ nm): T_{mayor} = 22.4 min; T_{minor} = 24.3 min. $[\alpha]_D^{25} = +14.4$ ($c = 0.19$, CH₂Cl₂, 48% ee). {lit.,⁹⁵ $[\alpha]_D^{20} = +26.4$ ($c = 1.1$, CH₂Cl₂, (S)-**7ae**, 81% ee)}.

(S)-3-(1-(2,4-Diclorofenil)-2-nitroetil)-1H-indol (7af)⁹⁵

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7af** fue obtenido con un rendimiento del 97%. El ee de 53% fue determinado por HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano/isopropanol 90:10, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 254.0$ nm): T_{mayor} = 14.1 min; T_{minor} = 12.7 min. $[\alpha]_D^{25} = +32.5$ ($c = 0.27$, CH₂Cl₂, 53% ee).

(S)-3-(1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil)-1H-indol (7ag)⁹⁶

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7ag** fue obtenido con un rendimiento del 94%. El ee de 54% fue determinado por HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 254.0$ nm): T_{mayor} = 26.7 min; T_{minor} = 18.4 min. $[\alpha]_D^{25} = +32.5$ ($c = 0.27$, CH₂Cl₂, 54% ee). {lit.,⁹⁶ $[\alpha]_D^{22} = -99.9$ ($c = 1.3$, CH₂Cl₂, (S)-**7ag**, 96% ee)}.

(S)-3-(2-Nitro-1-(tiofen-2-il)etil)-1H-indol (7ah)⁹⁵

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7ah** fue obtenido con un rendimiento del 68%. El ee de 52% fue determinado por HPLC quirral (columna Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano/isopropanol 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 254.0 nm): T_{mayor} = 19.1 min; T_{minor} = 17.2 min. [α]_D²⁴ = +10.6 (*c* = 0.46, CH₂Cl₂, 52% ee). {lit.,⁹⁵ [α]_D²⁰ = +24.3 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂, (*S*)-**7ah**, 82% ee)}.

(S)-3-(1-(Furan-2-il)-2-nitroetil)-1H-indol (7ai)⁹⁵

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7ai** fue obtenido con un rendimiento del 58%. El ee de 50% fue determinado por HPLC quirral (columna Daicel Chiralpak IB, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 219.9 nm): T_{mayor} = 16.7 min; T_{minor} = 12.6 min. [α]_D²⁵ = -16.4 (*c* = 1.24, CH₂Cl₂, 50% ee). {lit.,⁹⁵ [α]_D²⁰ = -78 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂, (*S*)-**7ai**, 82% ee)}.

(S)-5-Cloro-3-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol (7ba)⁵⁶

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7ba** fue obtenido con un rendimiento del 36%. El ee de 50% fue determinado por HPLC quirral (columna Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano/isopropanol 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 254.0 nm): T_{mayor} = 13.3 min; T_{minor} = 12.1 min. [α]_D²⁵ = -14.7 (*c* = 0.83, CH₂Cl₂, 50% ee). {lit.,^{67a} [α]_D²⁰ = -27.8 (*c* = 1.1, CH₂Cl₂, (*S*)-**7ba**, 90% ee)}.

(S)-5-Fuoro-3-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol (7ca)⁸⁹

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7ca** fue obtenido con un rendimiento del 43%. El ee de 53% fue determinado por HPLC quirral (columna Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano/isopropanol 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 254.0 nm): T_{mayor} = 13.7 min; T_{minor} = 12.2 min. [α]_D²⁵ = +6.3 (*c* = 0.92, CHCl₃, 53% ee). {lit.,⁸⁹ [α]_D²⁰ = +11 (*c* = 0.38, CHCl₃, (*S*)-**7ca**, 86% ee)}.

(S)-5-Metoxi-3-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol (7da)⁵⁹

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **7da** fue obtenido con un rendimiento del 98%. El ee de 55% fue determinado por HPLC quirral (columna Daicel Chiralpak IA, *n*-hexano/isopropanol 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 254.0 nm): T_{mayor} = 20.4 min; T_{minor} = 17.1 min. [α]_D²³ = -15.5 (*c* = 0.34, CH₂Cl₂, 55% ee). {lit.,⁷² [α]_D²⁰ = -28.4 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂, (*S*)-**7da**, 86% ee)}.

II.7.3. Procedimiento general para el estudio del efecto del aditivo en la agregación del catalizador por ¹H-RMN

A una suspensión de urea **34** (0.02 mmol, 8.08 mg) en CDCl₃ (0.5 ml) se le adicionan cantidades sucesivas de ácido mandélico racémico ((±)-**35a**) (0.01 mmol, 1.55 mg, entradas 2-5, Tabla II.3; 0.02 mmol, 3.11 mg, entradas 6-8, Tabla II.3) obteniendo el correspondiente espectro de ¹H-RMN tras cada adición. Para el estudio se empleó un espectrómetro Bruker AV-500 MHz.

II.7.4. Procedimiento general para la preparación de los geles

A la urea **34** (0.017 mmol, 7.0 mg) se le adiciona una disolución stock 0.017 M del aditivo **35a,h,n,j-36a** en CHCl_3 (0, 0.1, 0.3 y 0.9 mL para los ratios molares de 0.1, 0.3 y 0.9, respectivamente) y se completa hasta el volumen de 1 mL con CHCl_3 puro comercial. Posteriormente, los geles fueron preparados mediante ciclos de calentamiento-enfriamiento, dejándose reposar durante una noche. Para estudiar la estabilidad del gel, se invirtió la posición del vial y se observó si el gel resultante fluía hacia la parte superior del vial (gel inestable) o si el gel se mantenía en la parte inferior (gel estable).

II.7.5. Procedimiento general para el cálculo de T_{gel}

El cálculo de las correspondientes T_{gel} se realizó tras dejar el gel una noche en reposo, siendo considerada como la temperatura a partir de la cual se produce el flujo del gel al invertir el vial. Para el estudio se empleó un equipo que constaba de placa calefactora con control de temperatura y una placa isoterma. Cada medida fue repetida dos veces, siendo el error estimado de ± 2 °C. Los valores de T_{gel} proporcionados (Tabla II.5) corresponden a la fase gel una vez separado el líquido generado por el aditivo ácido.

II.7.6. Estudio por ^1H -RMN de la agregación del catalizador en presencia de ácido

Figura II.E1. Urea **34** (0.02 mmol) y mesitileno (0.075 mmol).

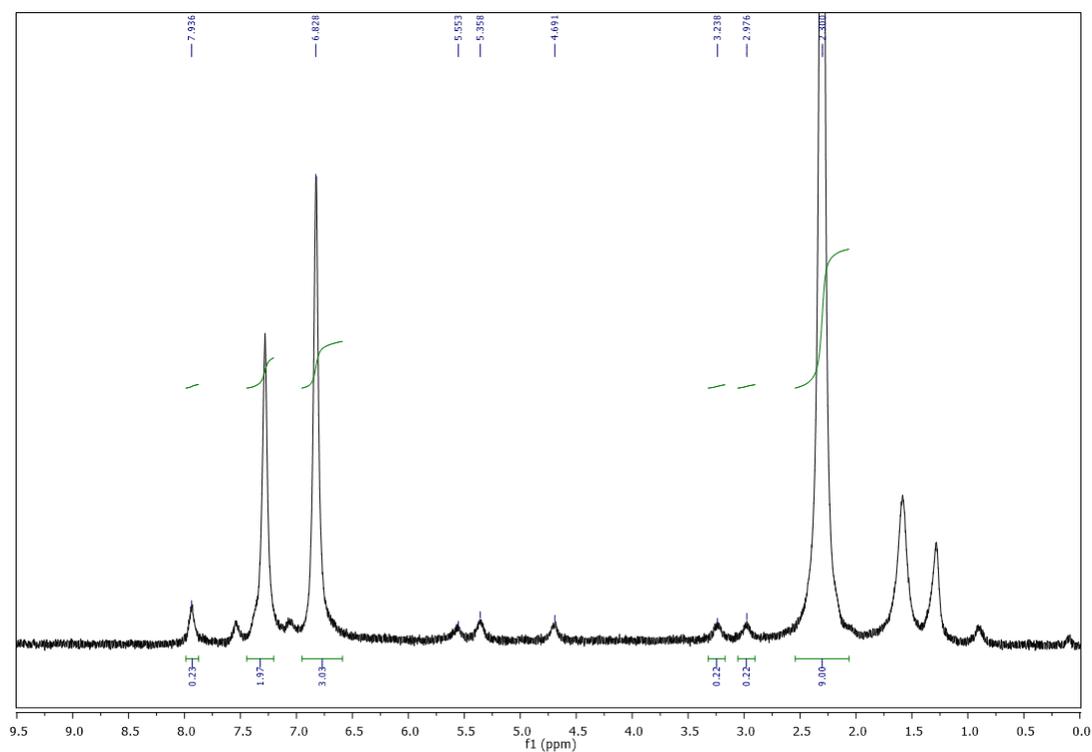


Figura II.E2. Urea **34** (0.02 mmol), ácido (\pm)-**35a** (0.01 mmol) y mesitileno (0.075 mmol).

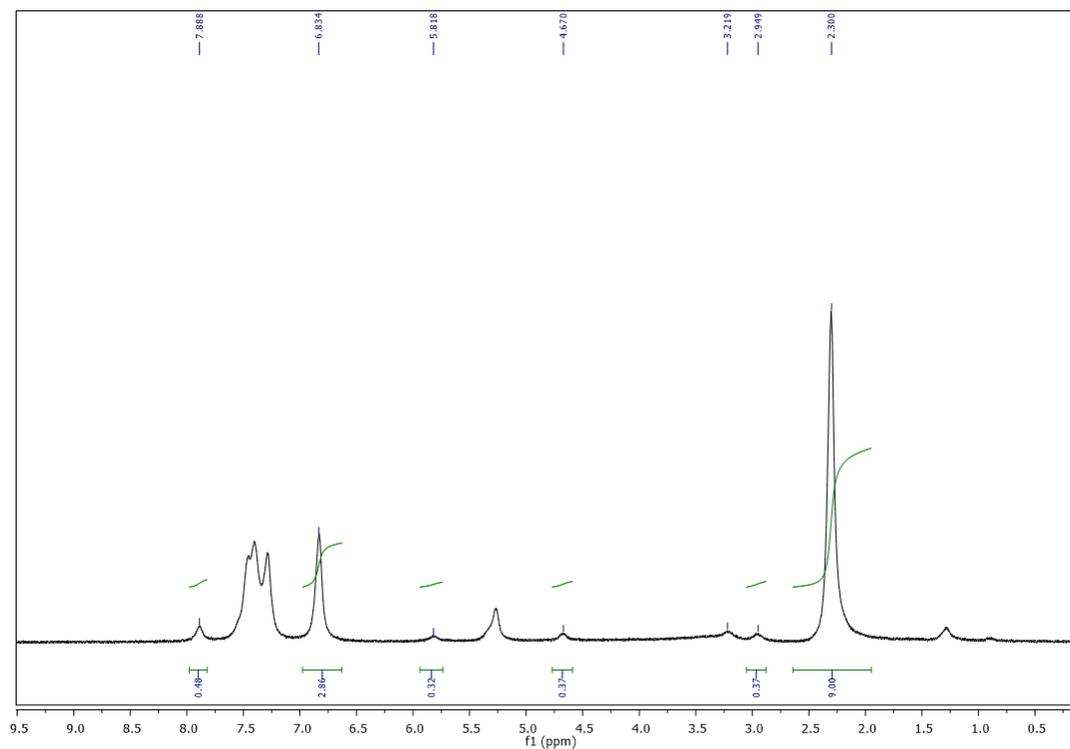


Figura II.E3. Urea **34** (0.02 mmol), ácido (\pm)-**35a** (0.02 mmol) y mesitileno (0.075 mmol).

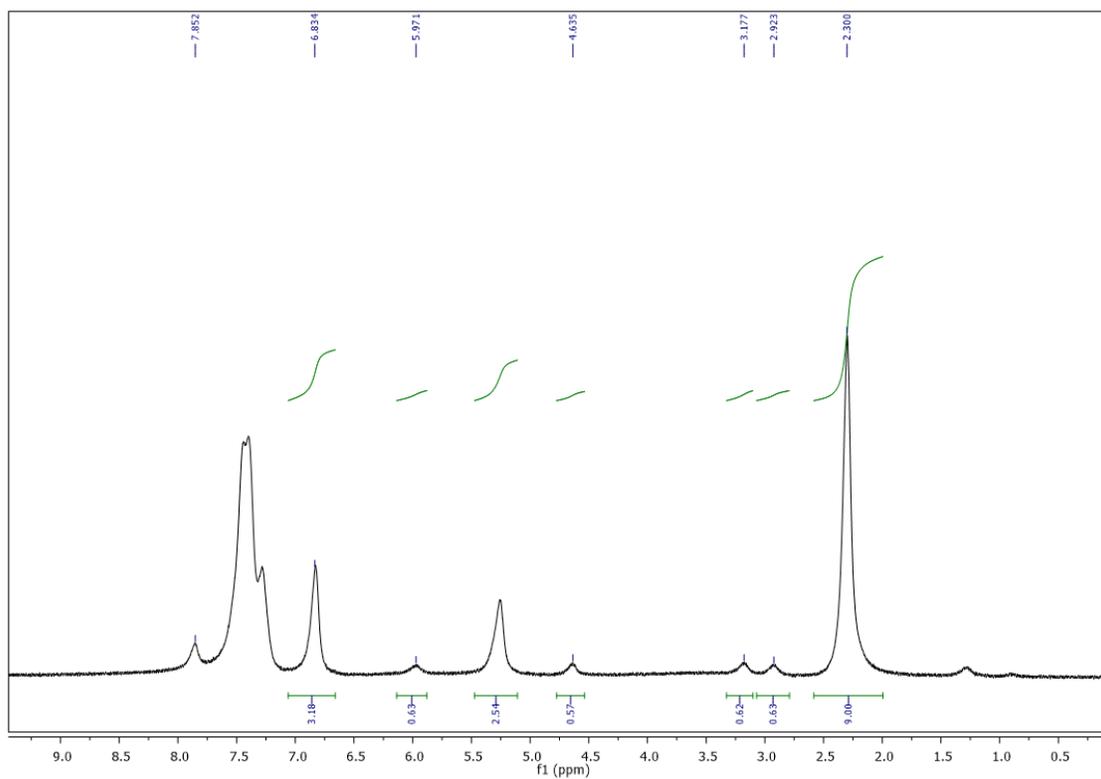


Figura II.E4. Urea **34** (0.02 mmol), ácido (\pm)-**35a** (0.03 mmol) y mesitileno (0.075 mmol).

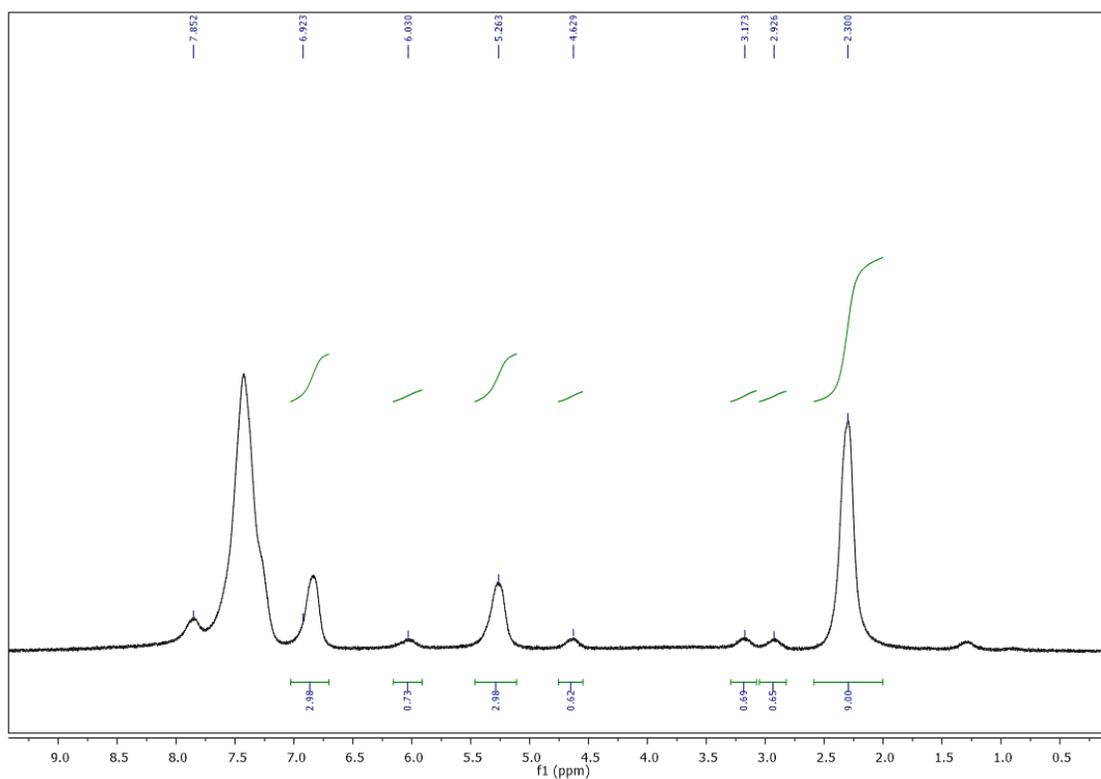


Figura II.E5. Urea **34** (0.02 mmol), ácido (\pm)-**35a** (0.04 mmol) y mesitileno (0.075 mmol).

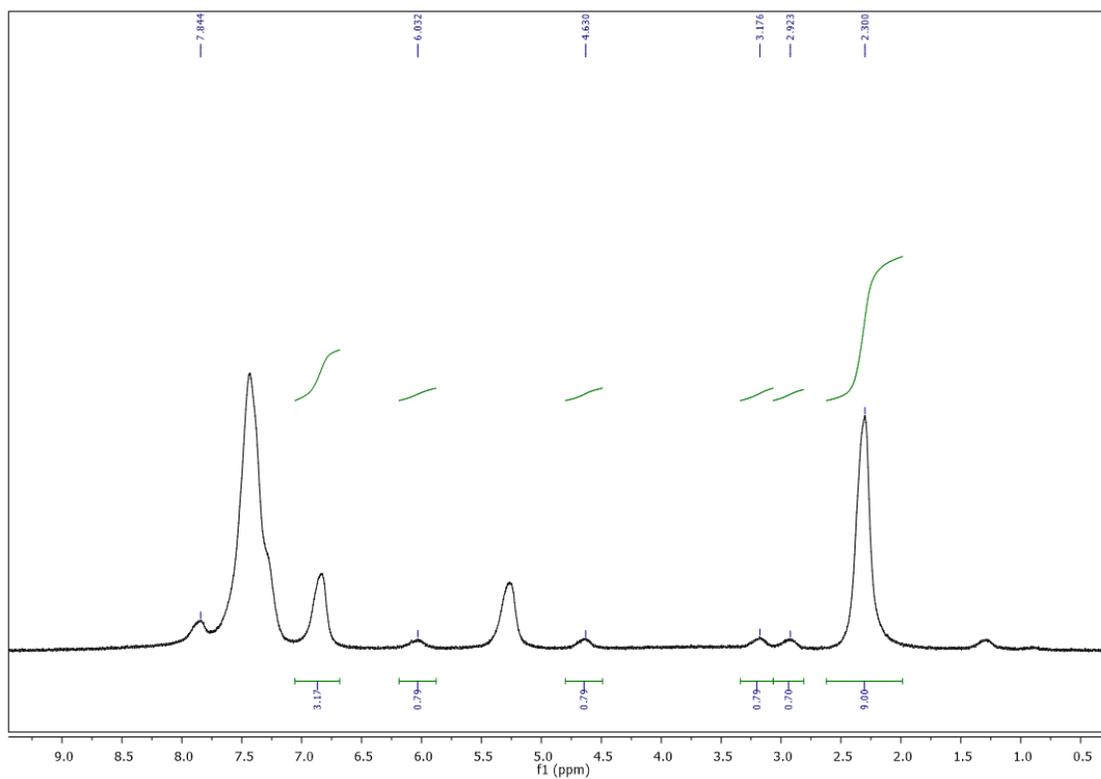


Figura II.E6. Urea **34** (0.02 mmol), ácido (\pm)-**35a** (0.06 mmol) y mesitileno (0.075 mmol).

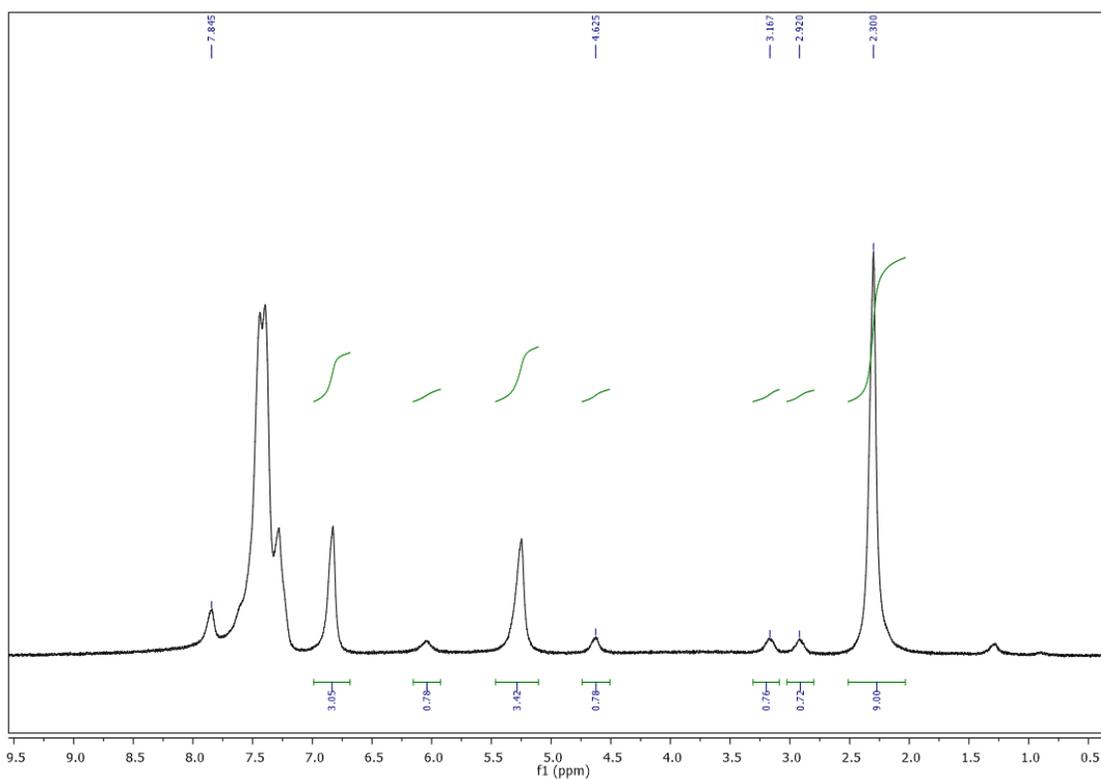


Figura II.E7. Urea **34** (0.02 mmol), ácido (\pm)-**35a** (0.08 mmol) y mesitileno (0.075 mmol).

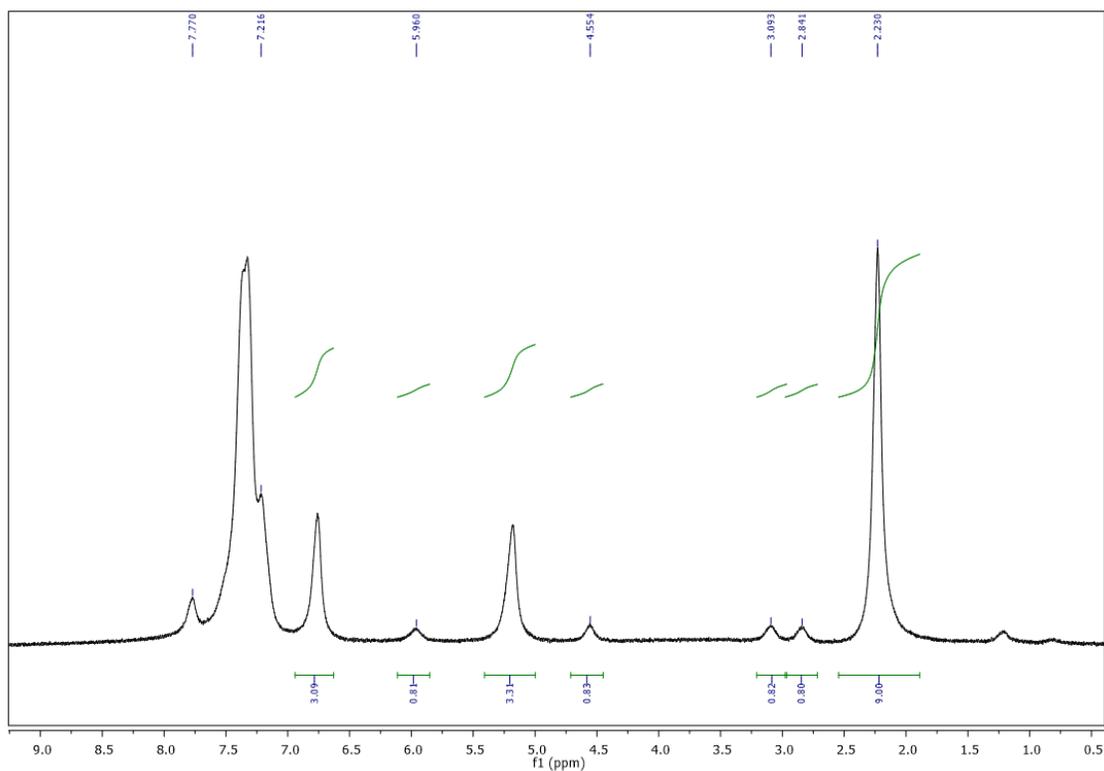
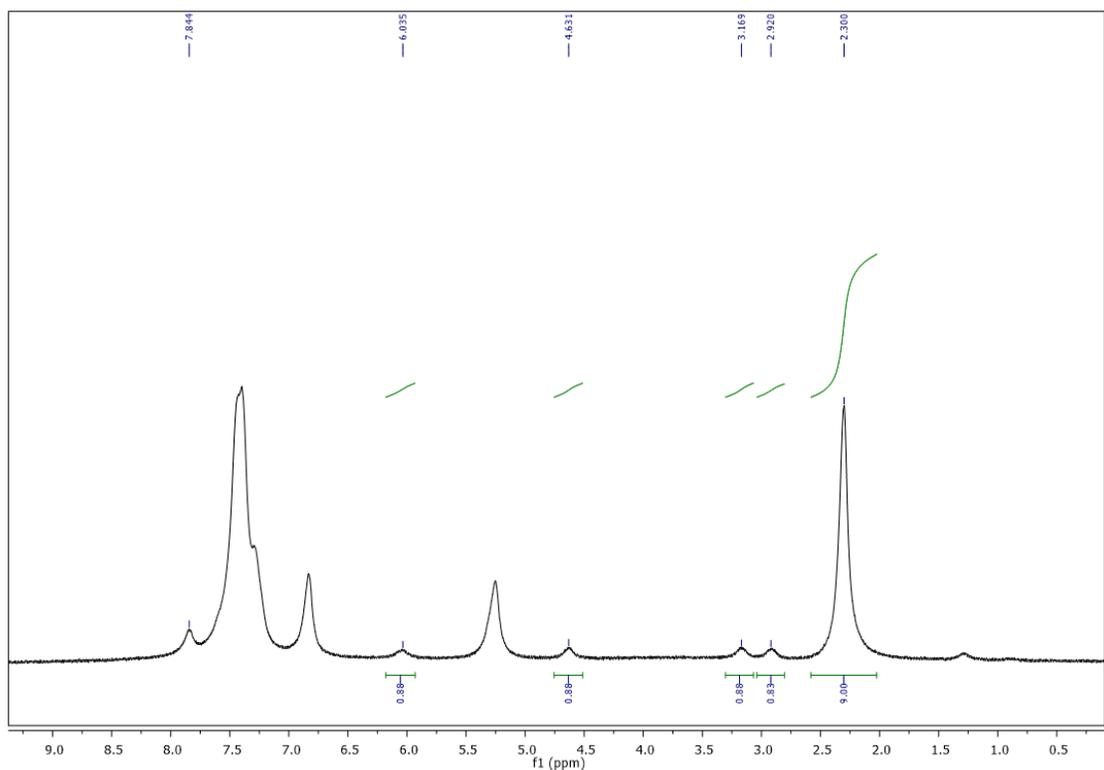
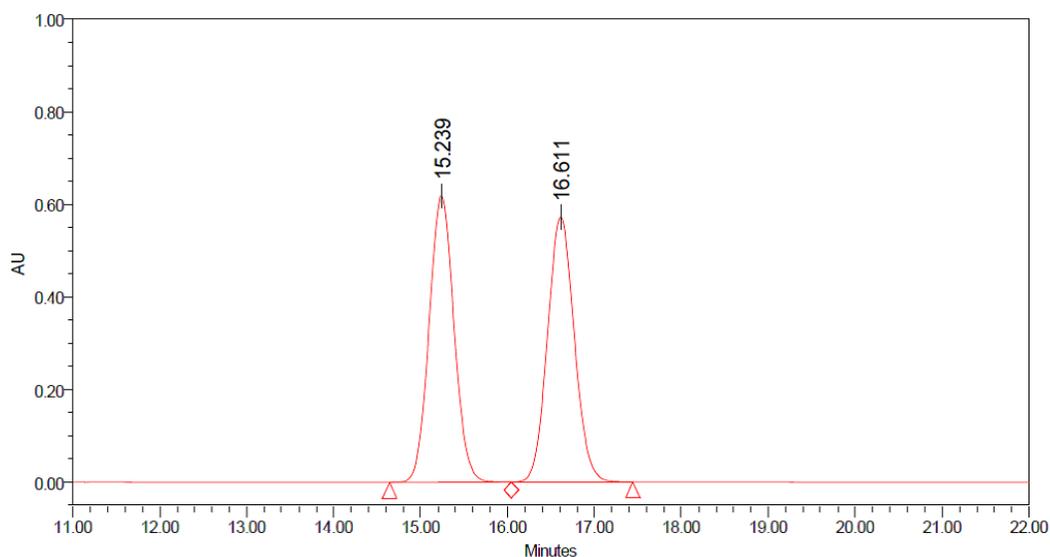


Figura II.E8. Urea **34** (0.02 mmol), ácido (\pm)-**35a** (0.10 mmol) y mesitileno (0.075 mmol).



II.7.7. Cromatogramas de HPLC quiral

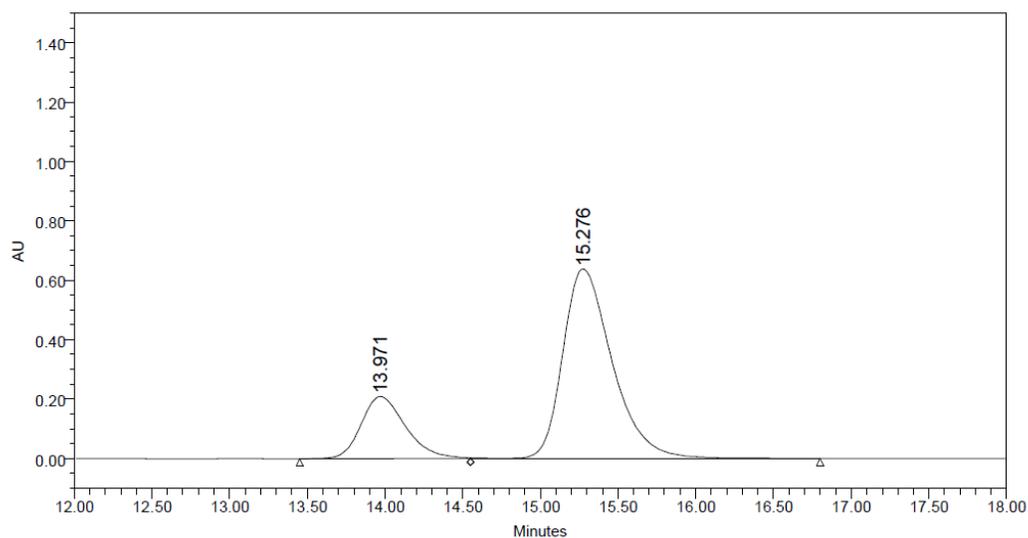
Figura II.E9. Mezcla racémica de **7aa**. Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/isopropanol = 90:10, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 254.0$).



Processed Channel: PDA 254.0 nm

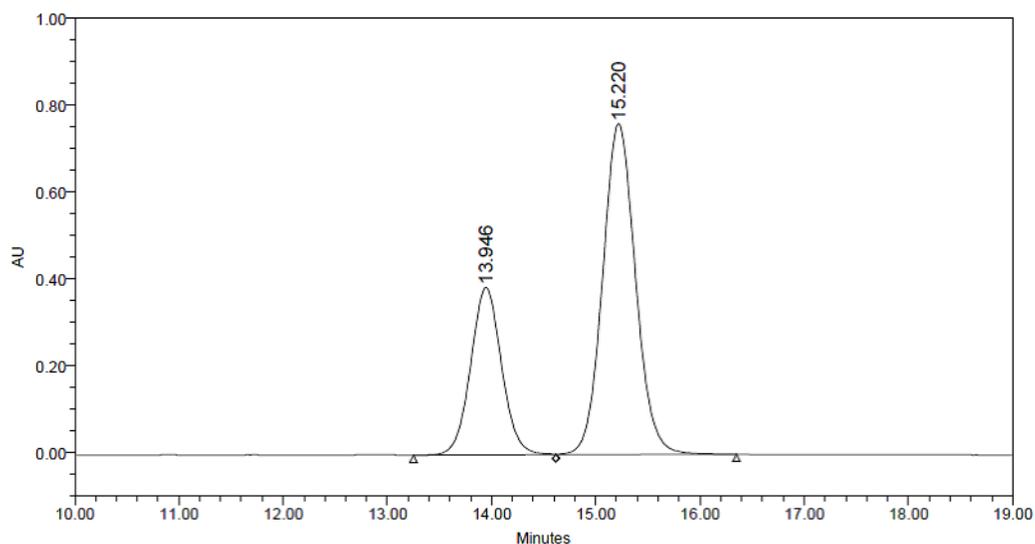
	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 254.0 nm	15.239	12306311	49.97	619767
2	PDA 254.0 nm	16.611	12319344	50.03	572872

Figura II.E10. Muestra quiral de (*S*)-**7aa** empleando urea·AH (**34**·(±)-**35a**) como catalizador.



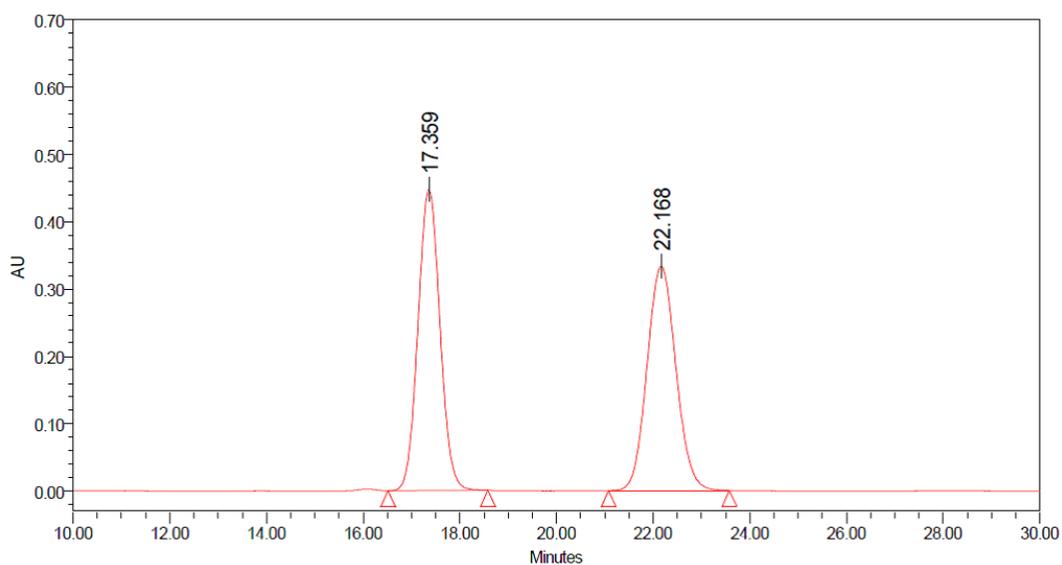
	RT	Area	% Area	Height
1	13.971	4143910	22.71	208790
2	15.276	14099217	77.29	638627

Figura II.E11. Muestra quiral de (*S*)-**7aa** empleando urea **34** como catalizador.



	RT	Area	% Area	Height
1	13.946	7946332	32.22	385724
2	15.220	16713854	67.78	762756

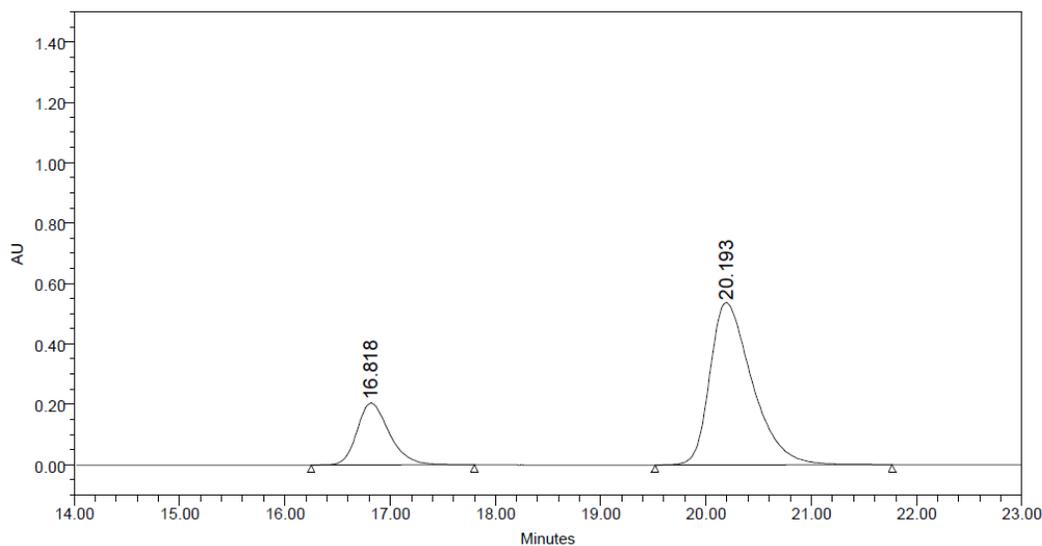
Figura II.E12. Mezcla racémica de **7ab**. Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/isopropanol = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 254.0).



Processed Channel: PDA 254.0 nm

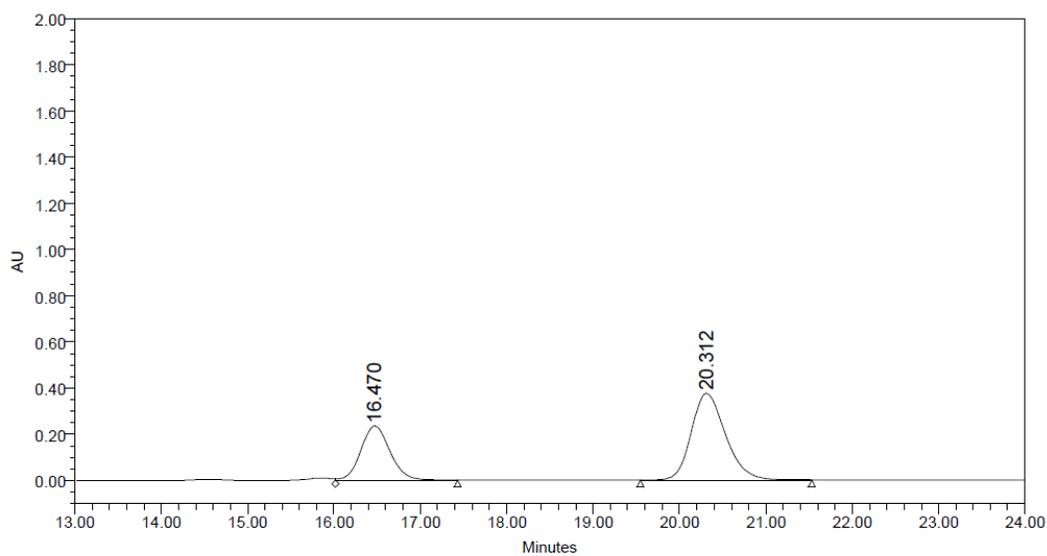
	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 254.0 nm	17.359	14157054	50.57	447551
2	PDA 254.0 nm	22.168	13840118	49.43	333279

Figura II.E13. Muestra quiral de (*S*)-**7ab** empleando urea·AH (**34**·(±)-**35a**) como catalizador.



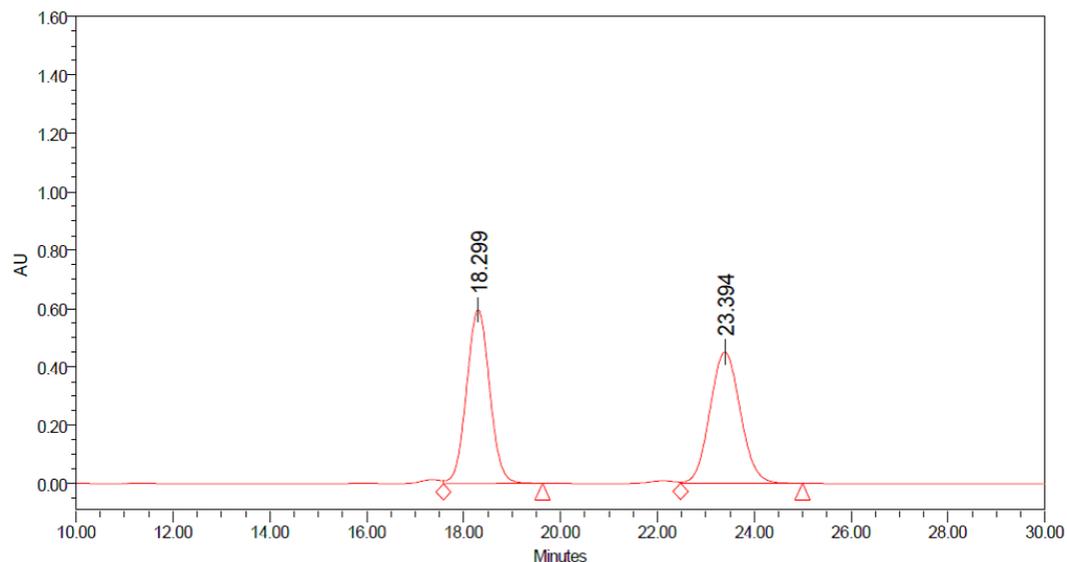
	RT	Area	% Area	Height
1	16.818	4350626	22.50	204049
2	20.193	14984915	77.50	537104

Figura II.E14. Muestra quiral de (*S*)-**7ab** empleando urea **34** como catalizador.



	RT	Area	% Area	Height
1	16.470	5511957	34.85	235320
2	20.312	10305258	65.15	375595

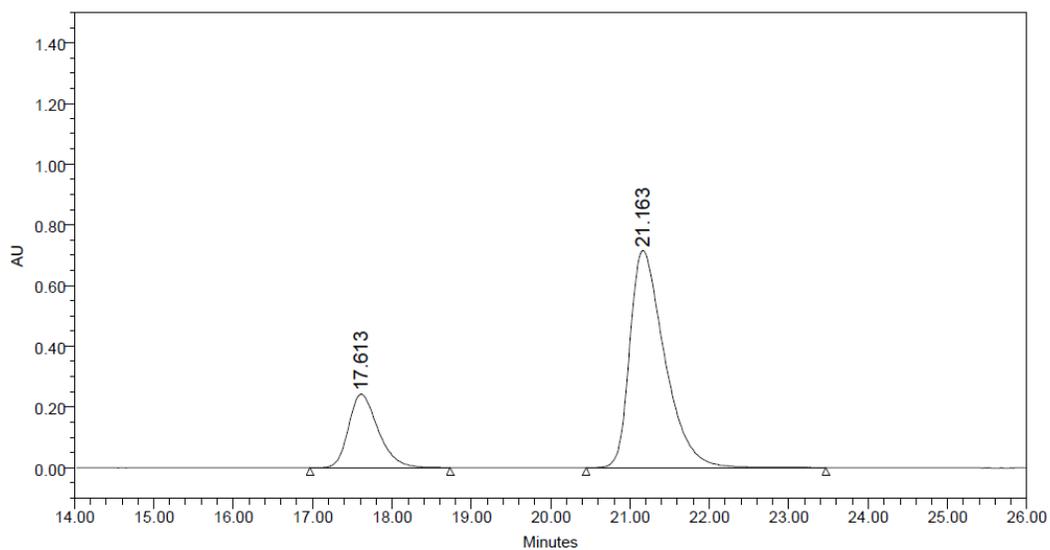
Figura II.E15. Mezcla racémica de **7ac**. Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/isopropanol = 90:10, 1 mL min⁻¹, 236.7).



Processed Channel: PDA 236.7 nm

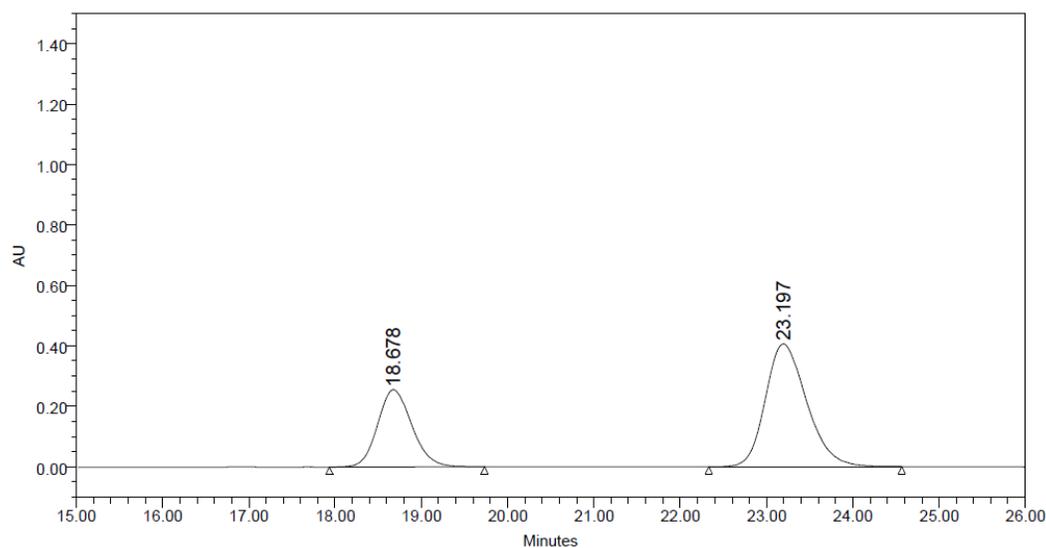
	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 236.7 nm	18.299	19691082	50.00	595626
2	PDA 236.7 nm	23.394	19689266	50.00	450404

Figura II.E16. Muestra quiral de (*S*)-**7ac** empleando urea·AH (**34**·(±)-**35a**) como catalizador.



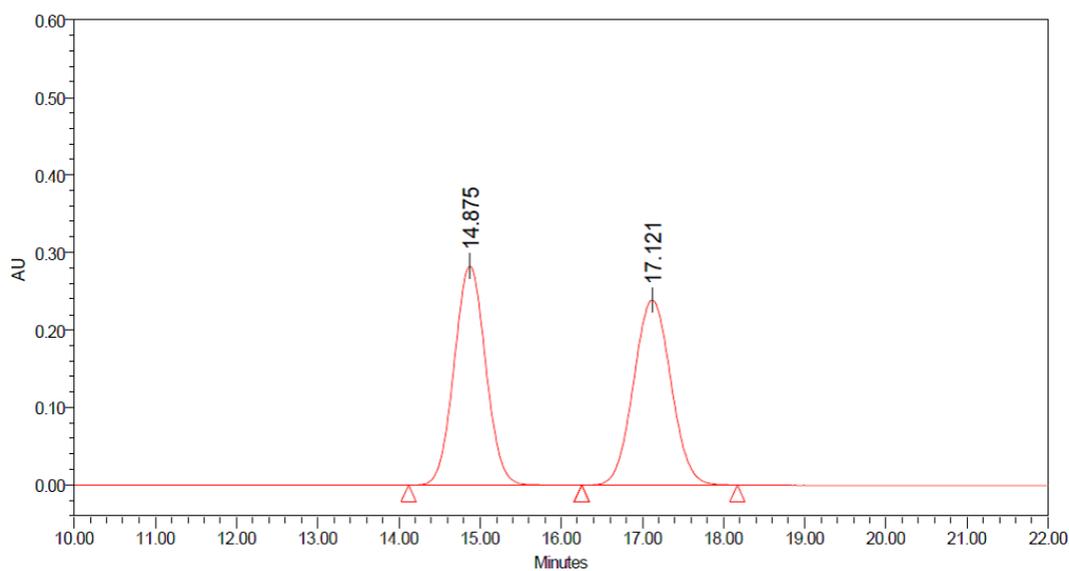
	RT	Area	% Area	Height
1	17.613	6269894	22.34	241758
2	21.163	21793879	77.66	715428

Figura II.E17. Muestra quiral de (*S*)-7ac empleando urea **34** como catalizador.



	RT	Area	% Area	Height
1	18.678	7037041	34.24	255022
2	23.197	13513282	65.76	406287

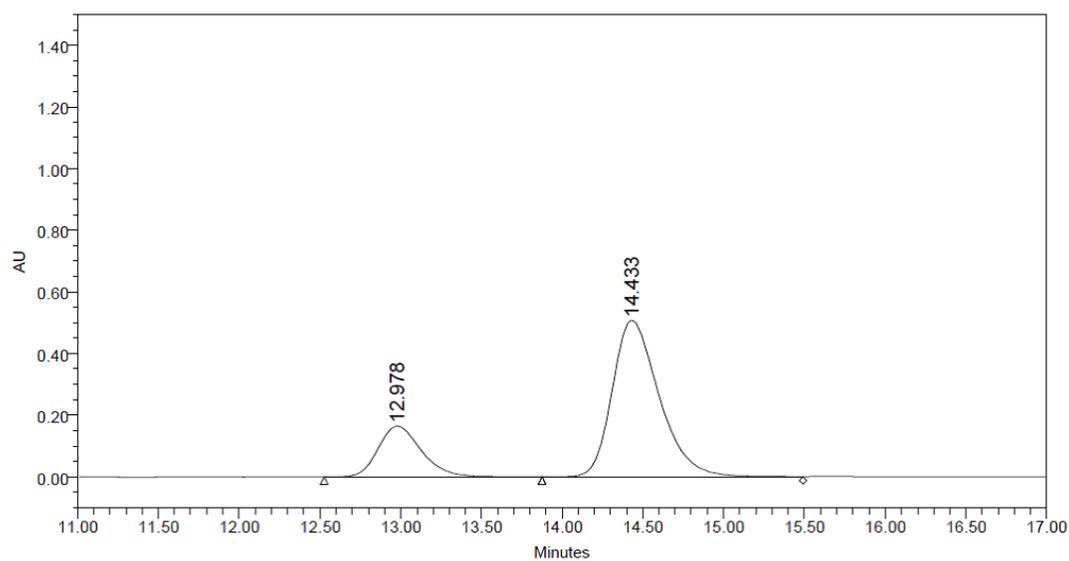
Figura II.E18. Mezcla racémica de 7ad. Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/isopropanol = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 254.0).



Processed Channel: PDA 254.0 nm

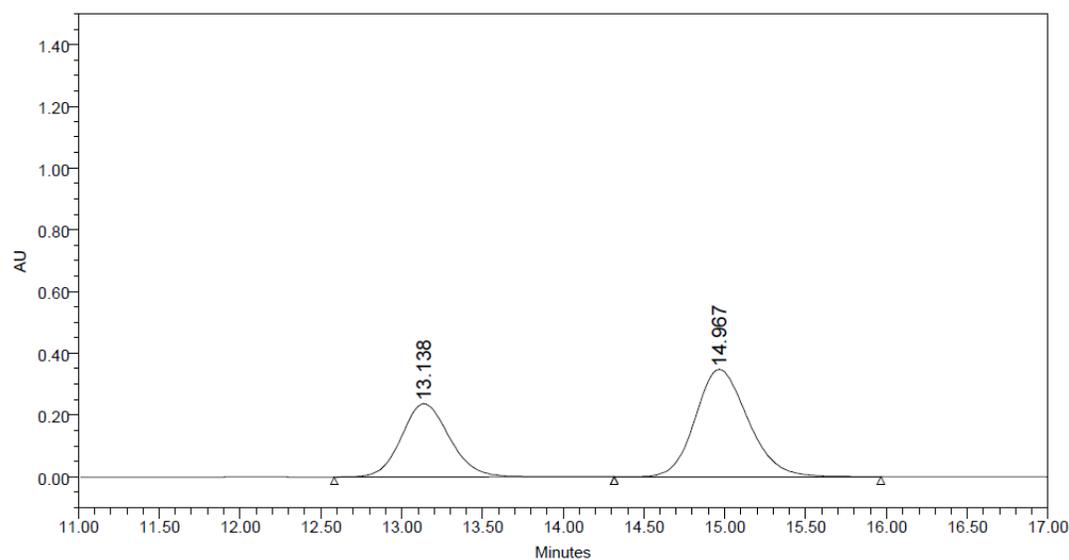
	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 254.0 nm	14.875	7658569	50.03	283205
2	PDA 254.0 nm	17.121	7649169	49.97	239101

Figura II.E19. Muestra quiral de (*S*)-**7ad** empleando urea·AH (**34**·(±)-**35a**) como catalizador.



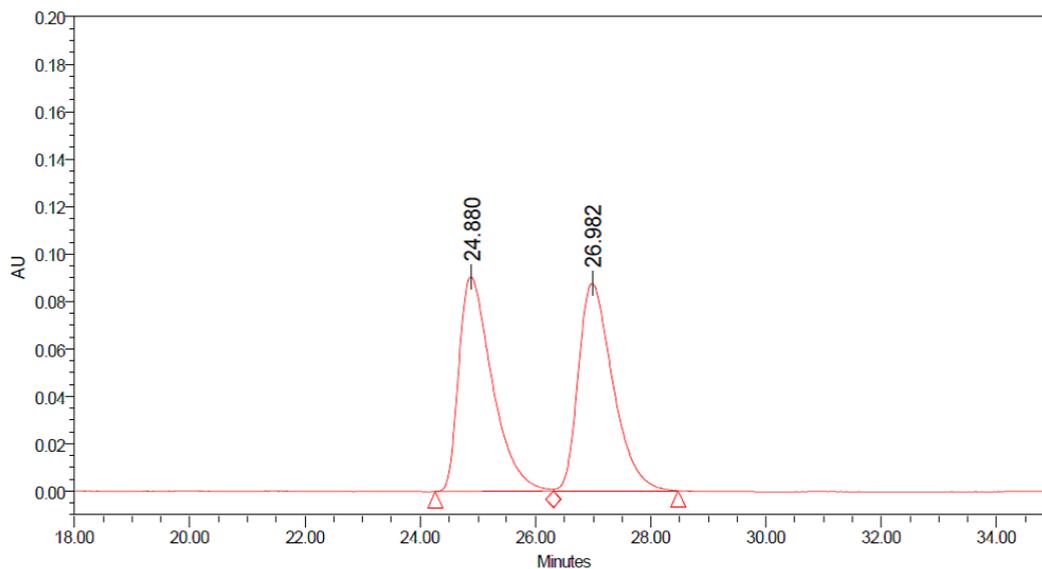
	RT	Area	% Area	Height
1	12.978	3061150	23.00	165026
2	14.433	10245387	77.00	507780

Figura II.E20. Muestra quiral de (*S*)-**7ad** empleando urea **34** como catalizador.



	RT	Area	% Area	Height
1	13.138	4925932	38.44	237122
2	14.967	7887706	61.56	347726

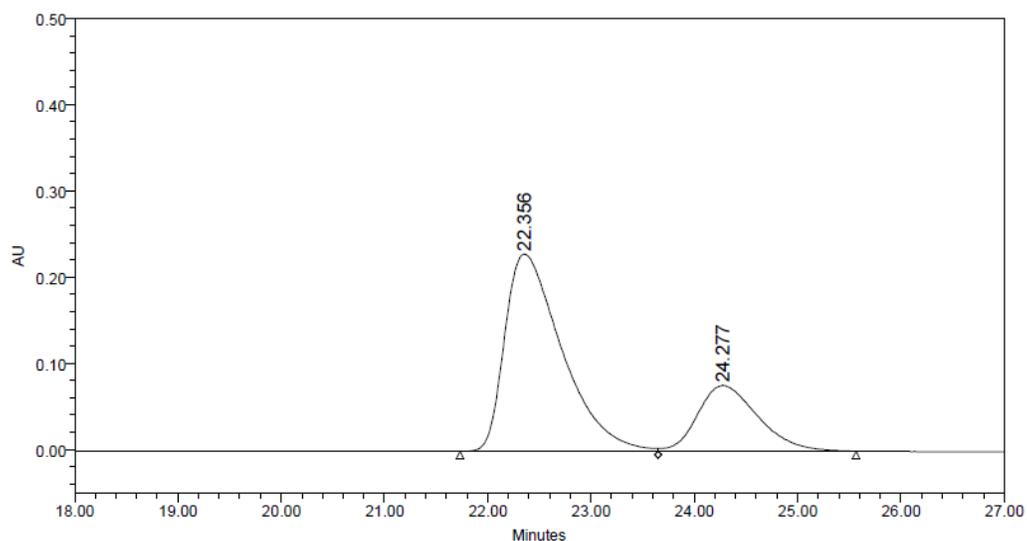
Figura II.E21. Mezcla racémica de **7ae**. Columna Daicel Chiralpak IB (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 254.0$).



Processed Channel: PDA 254.0 nm

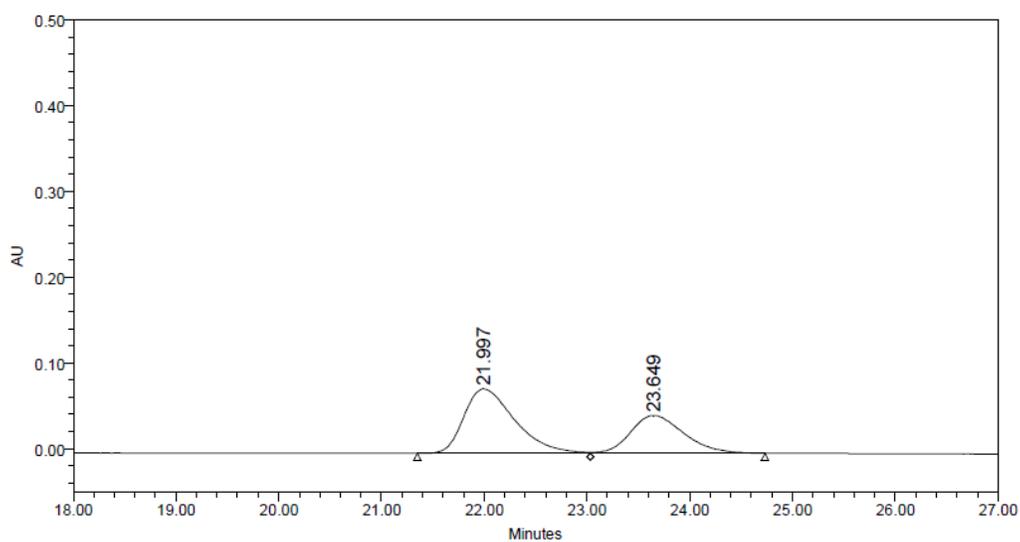
	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 254.0 nm	24.880	3648989	50.03	90622
2	PDA 254.0 nm	26.982	3644486	49.97	87594

Figura II.E22. Muestra quiral de (*S*)-**7ae** empleando urea·AH (**34**·(±)-**35a**) como catalizador.



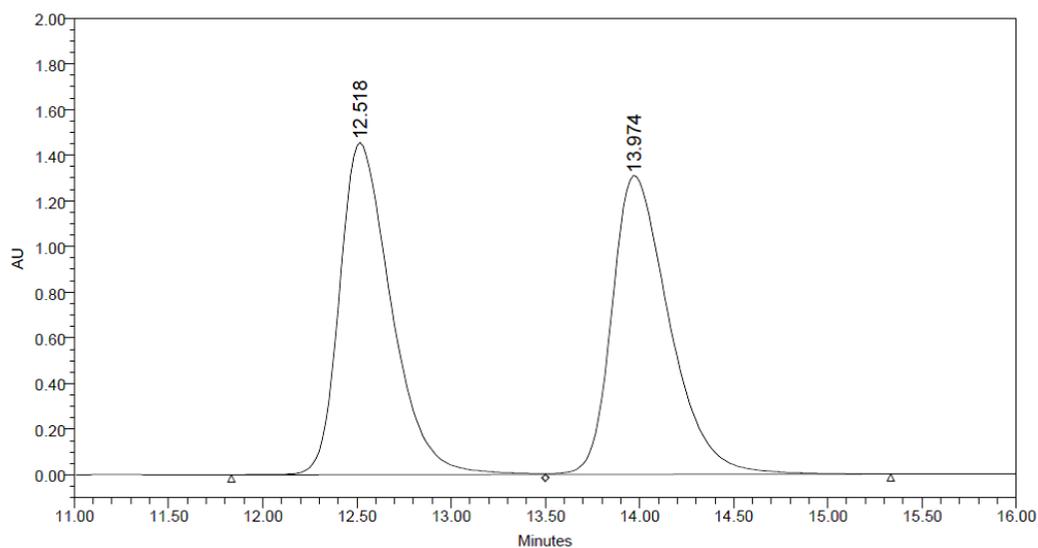
	RT	Area	% Area	Height
1	22.356	8820147	74.08	228768
2	24.277	3085521	25.92	75997

Figura II.E23. Muestra quiral de (*S*)-**7ae** empleando urea **34** como catalizador.



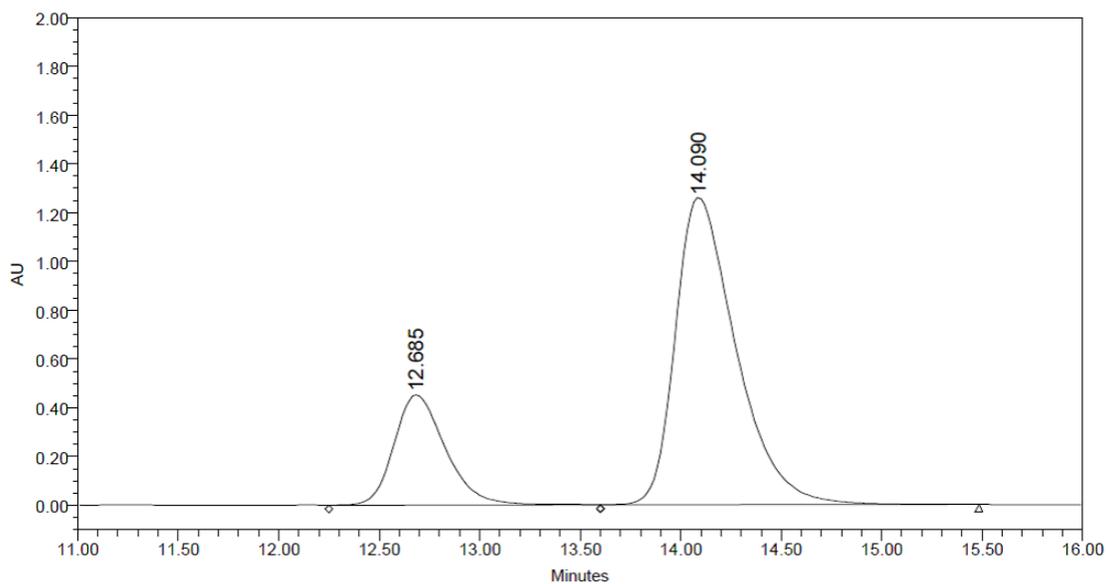
	RT	Area	% Area	Height
1	21.997	2577616	61.92	75065
2	23.649	1584964	38.08	44002

Figura II.E24. Mezcla racémica de **7af**. Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/isopropanol = 90:10, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 254.0$ nm).



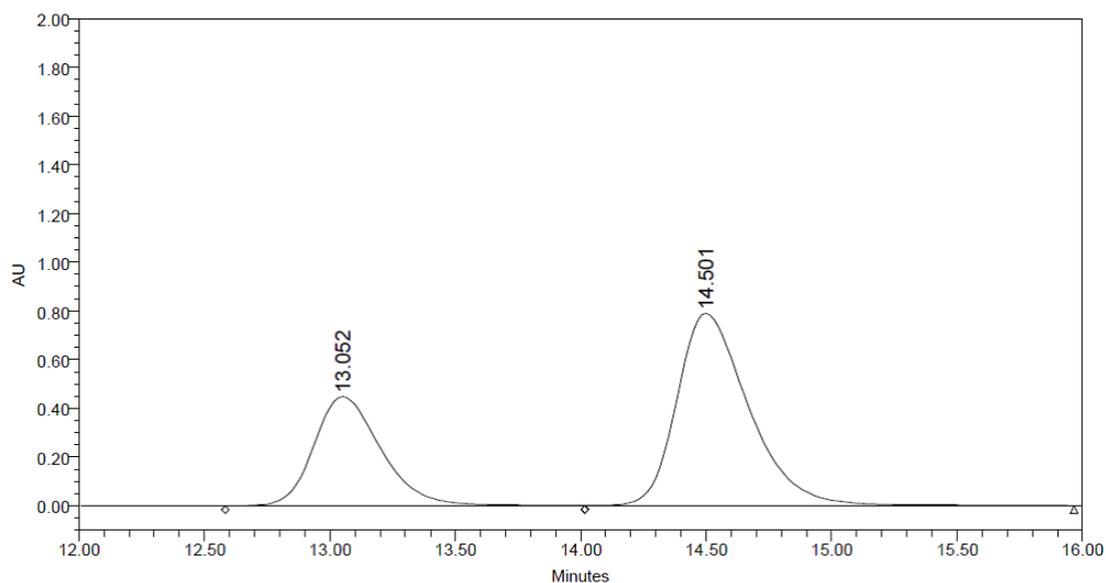
	RT	Area	% Area	Height
1	12.518	27661131	50.00	1455165
2	13.974	27665770	50.00	1310171

Figura II.E25. Muestra quiral de (*S*)-7af empleando urea·AH (34·(±)-35a) como catalizador.



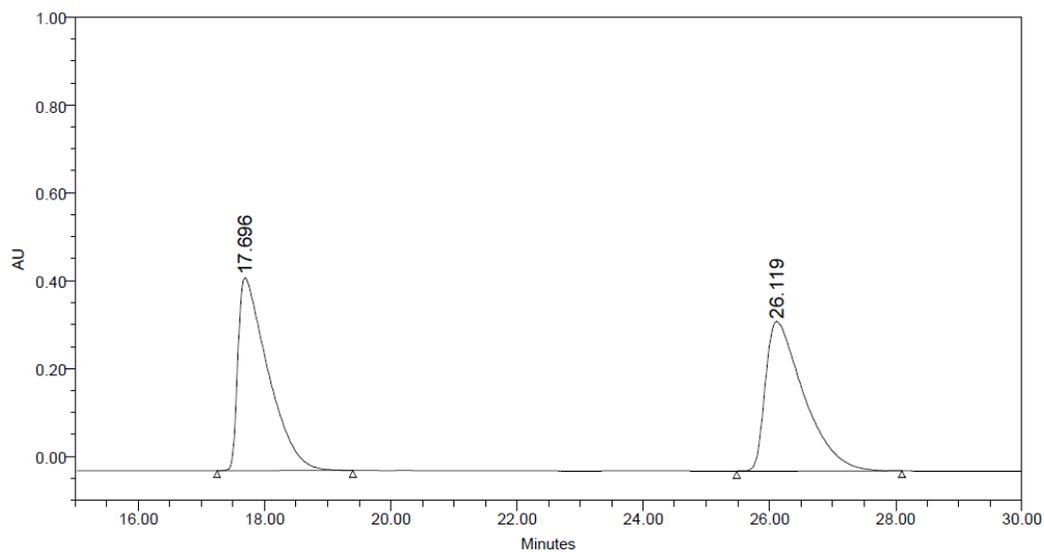
	RT	Area	% Area	Height
1	12.685	8043703	23.28	452597
2	14.090	26503853	76.72	1262108

Figura II.E26. Muestra quiral de (*S*)-7af empleando urea 34 como catalizador.



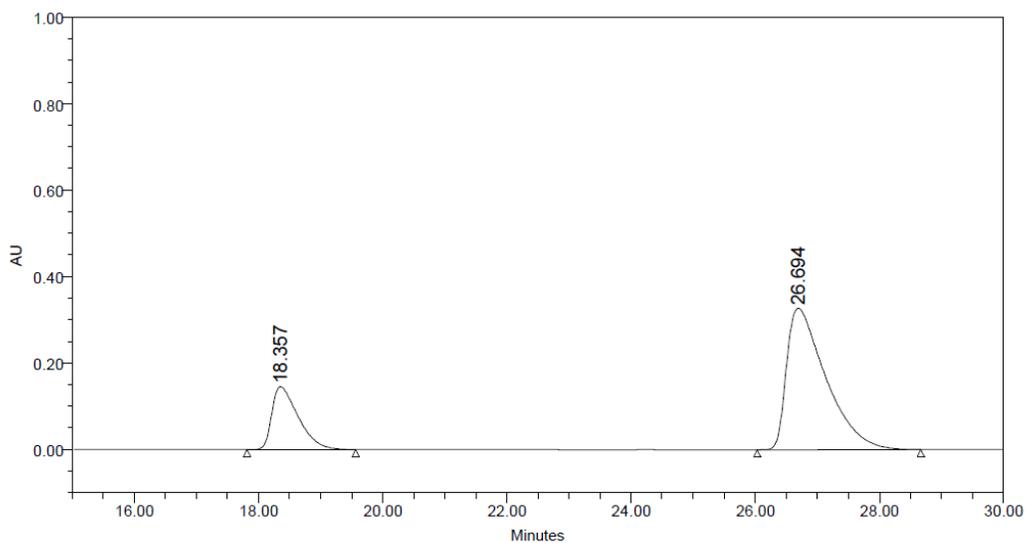
	RT	Area	% Area	Height
1	13.052	8369888	34.70	449448
2	14.501	15747633	65.30	790244

Figura II.E27. Mezcla racémica de **7ag**. Columna Daicel Chiralpak IB (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 254.0 nm).



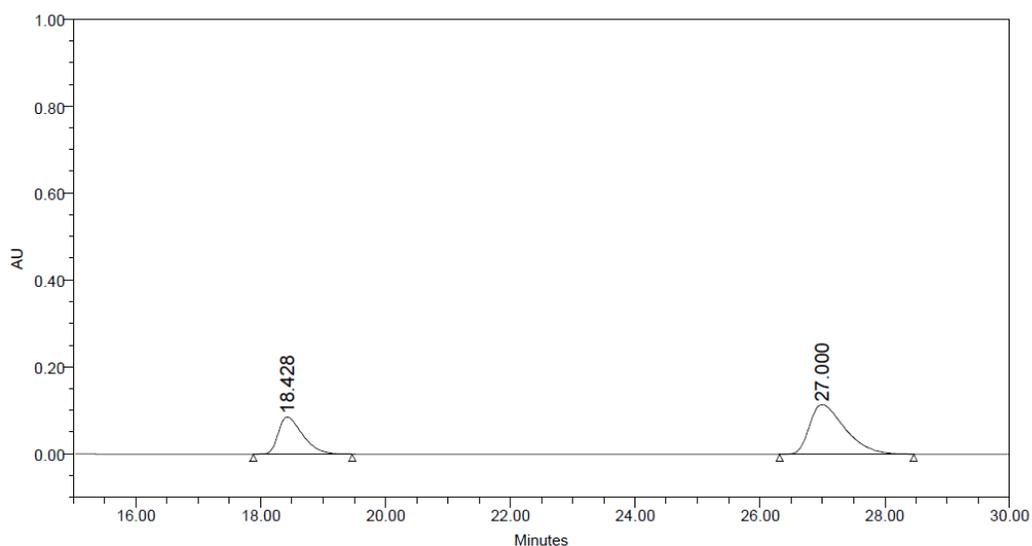
	RT	Area	% Area	Height
1	17.696	14464380	50.04	438519
2	26.119	14440648	49.96	340304

Figura II.E28. Muestra quiral de (*S*)-**7ag** empleando urea·AH (**34**·(±)-**35a**) como catalizador.



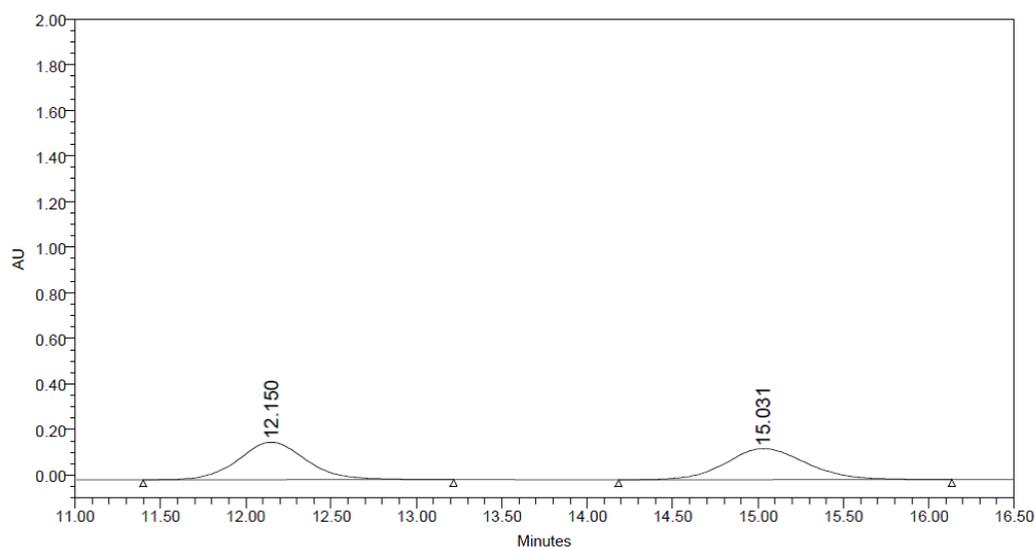
	RT	Area	% Area	Height
1	18.357	4284078	22.97	145860
2	26.694	14367925	77.03	327798

Figura II.E29. Muestra quiral de (*S*)-**7ag** empleando urea **34** como catalizador.



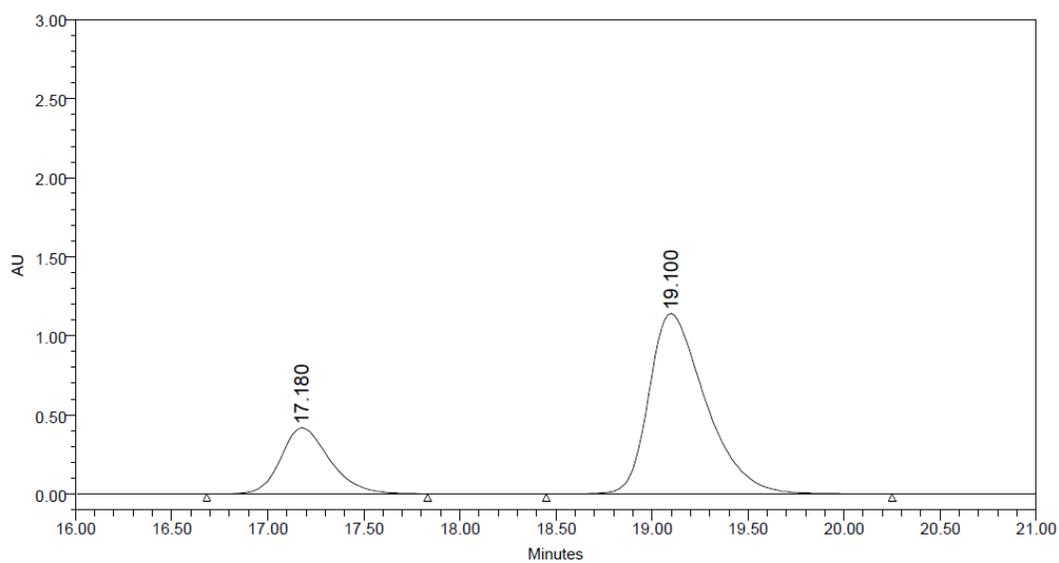
	RT	Area	% Area	Height
1	18.428	2330951	33.84	85747
2	27.000	4556508	66.16	114939

Figura II.E30. Mezcla racémica de **7ah**. Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/isopropanol = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 254.0 nm).



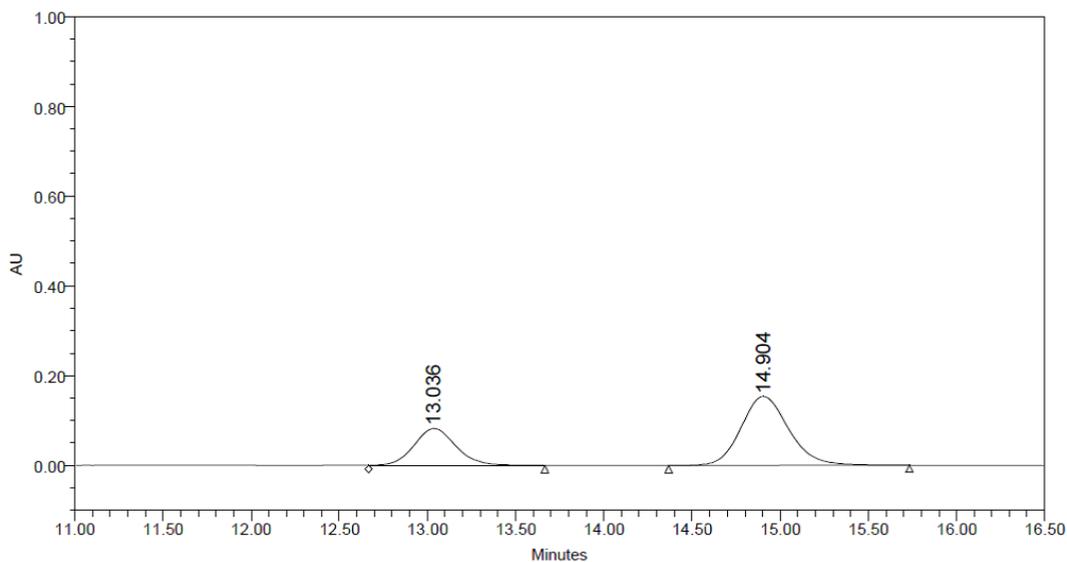
	RT	Area	% Area	Height
1	12.150	4528607	50.47	164291
2	15.031	4443523	49.53	135942

Figura II.E31. Muestra quiral de (*S*)-7ah empleando urea·AH (**34**·(±)-**35a**) como catalizador.



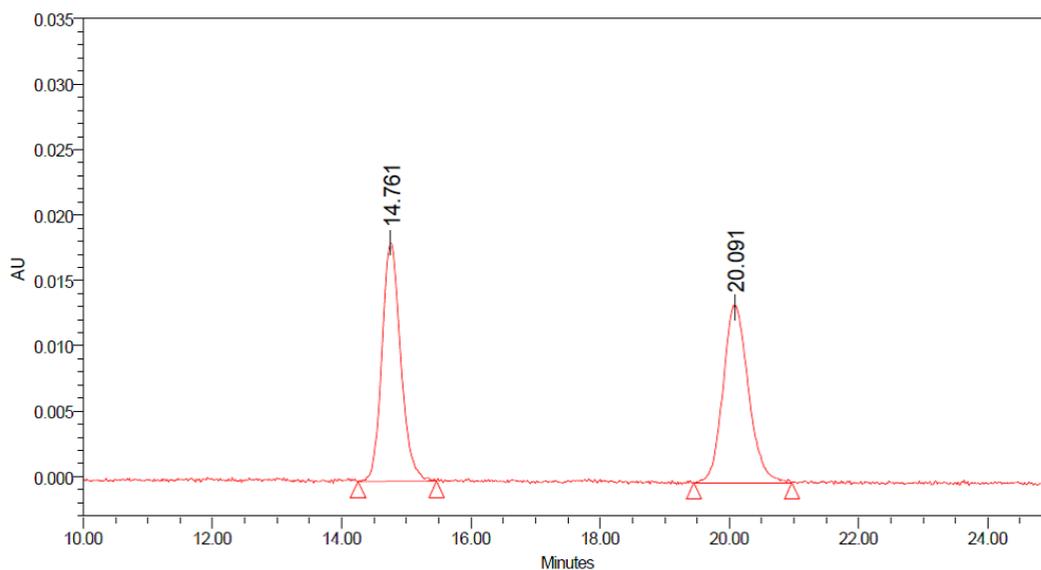
	RT	Area	% Area	Height
1	17.180	7344567	23.94	415898
2	19.100	23333313	76.06	1138711

Figura II.E32. Muestra quiral de (*S*)-7ah empleando urea **35a** como catalizador.



	RT	Area	% Area	Height
1	13.036	1354834	31.80	82250
2	14.904	2905834	68.20	154166

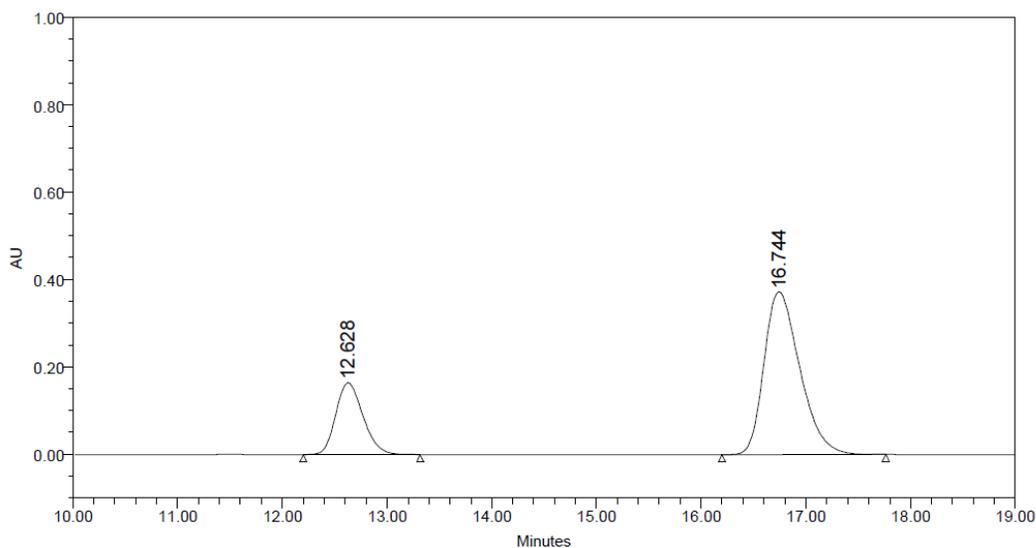
Figura II.E33. Mezcla racémica de **7ai**. Columna Daicel Chiralpak IB (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 219.9 nm).



Processed Channel: PDA 219.9 nm

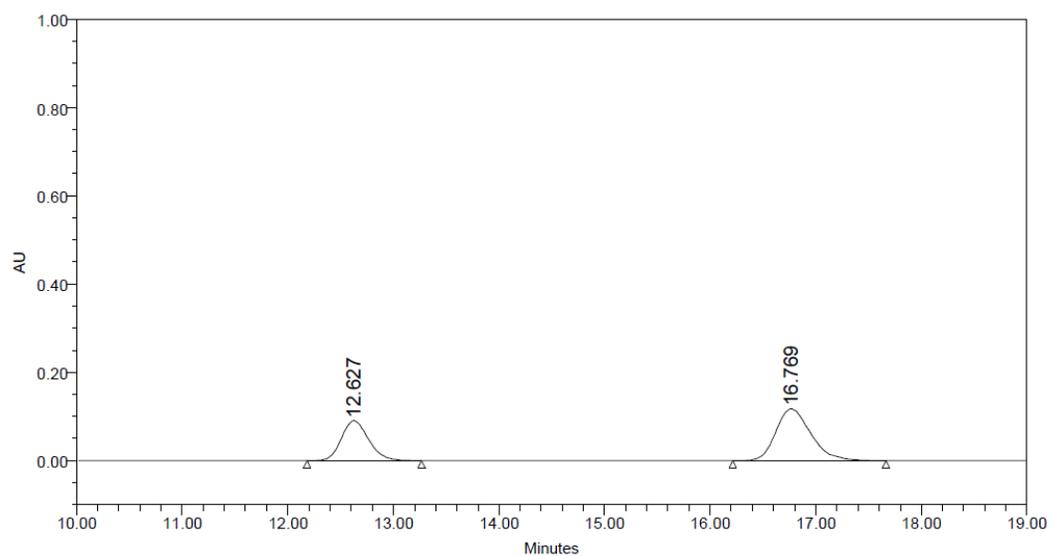
	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 219.9 nm	14.761	368948	50.04	18269
2	PDA 219.9 nm	20.091	368339	49.96	13491

Figura II.E34. Muestra quiral de (*S*)-**7ai** empleando urea·AH (**34**·(±)-**35a**) como catalizador.



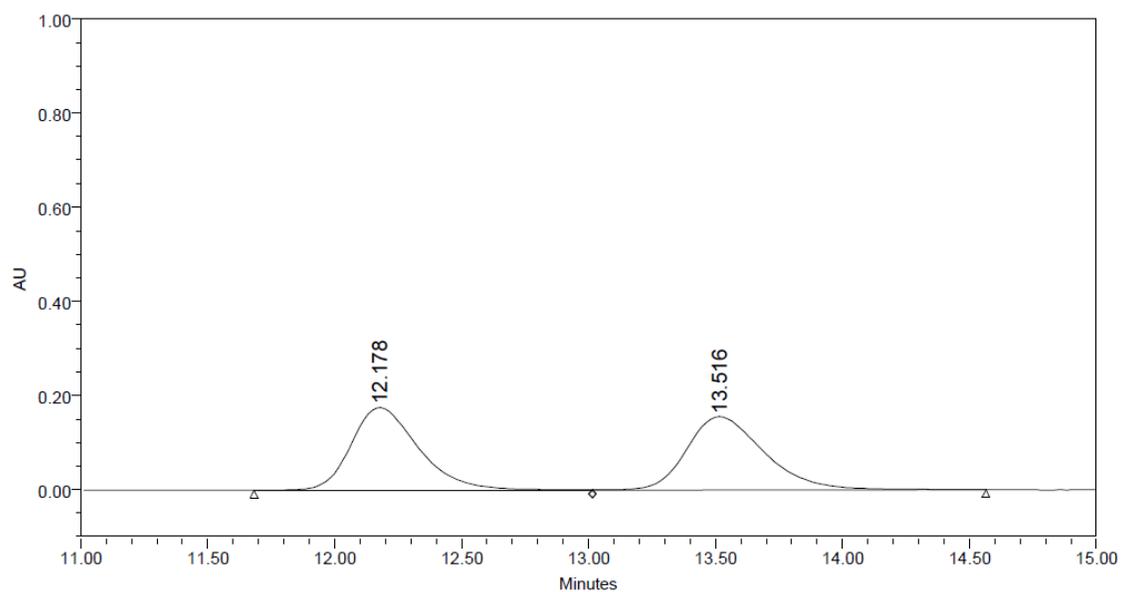
	RT	Area	% Area	Height
1	12.628	2980515	25.14	164763
2	16.744	8873155	74.86	373109

Figura II.E35. Muestra quiral de (*S*)-**7ai** empleando urea **34** como catalizador.



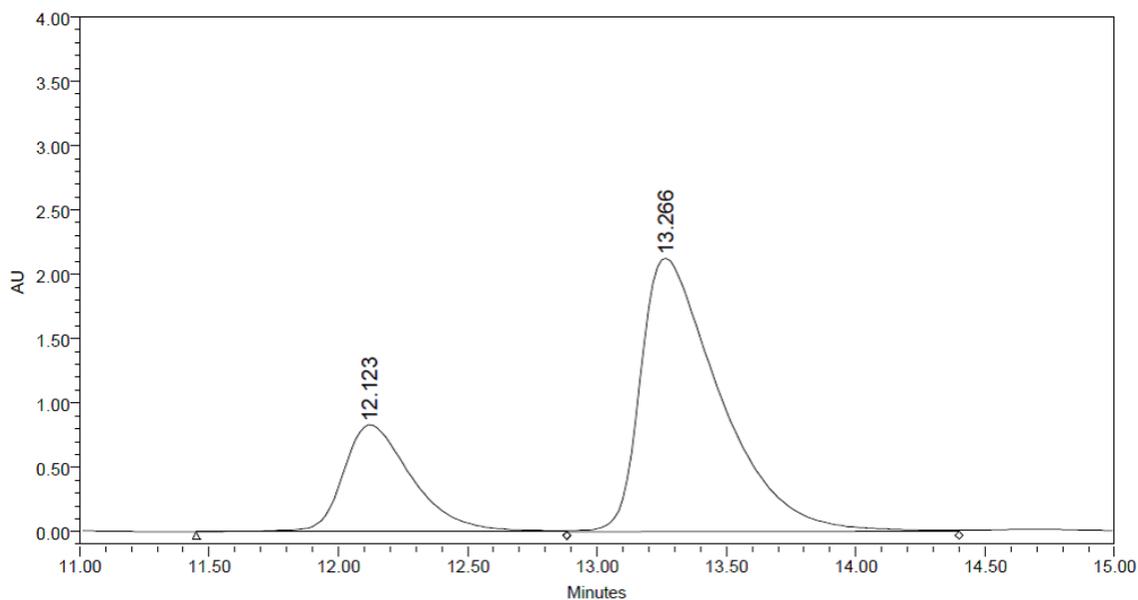
	RT	Area	% Area	Height
1	12.627	1610273	37.44	90095
2	16.769	2691210	62.56	117219

Figura II.E36. Mezcla racémica de **7ba**. Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/isopropanol = 90:10, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 254.0$ nm).



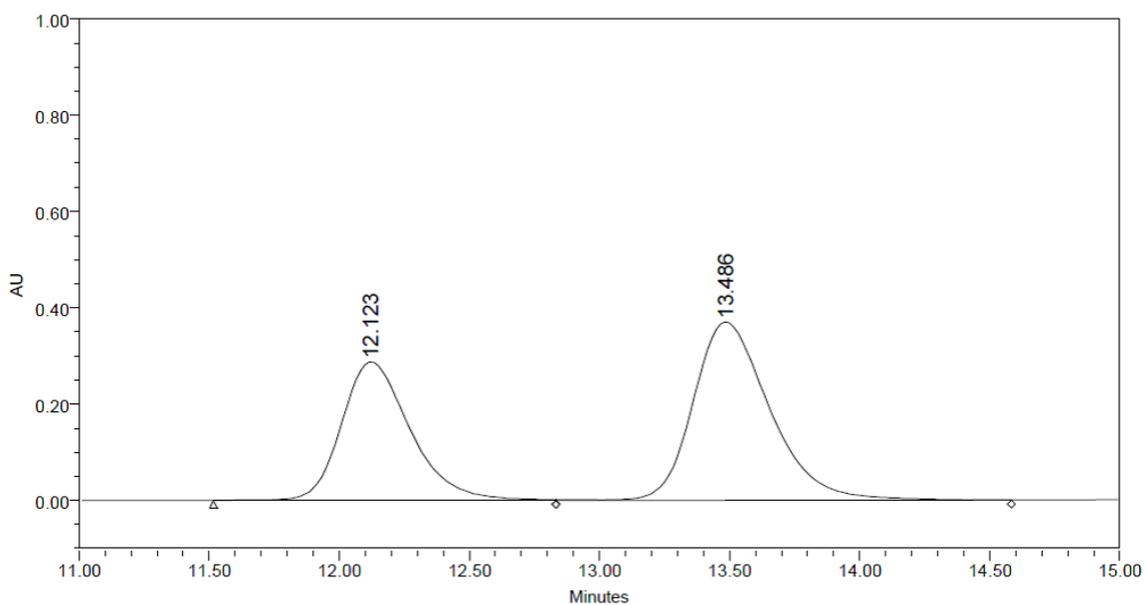
	RT	Area	% Area	Height
1	12.178	3237841	49.49	175366
2	13.516	3304279	50.51	155674

Figura II.E37. Muestra quiral de (*S*)-**7ba** empleando urea·AH (**34**·(±)-**35a**) como catalizador.



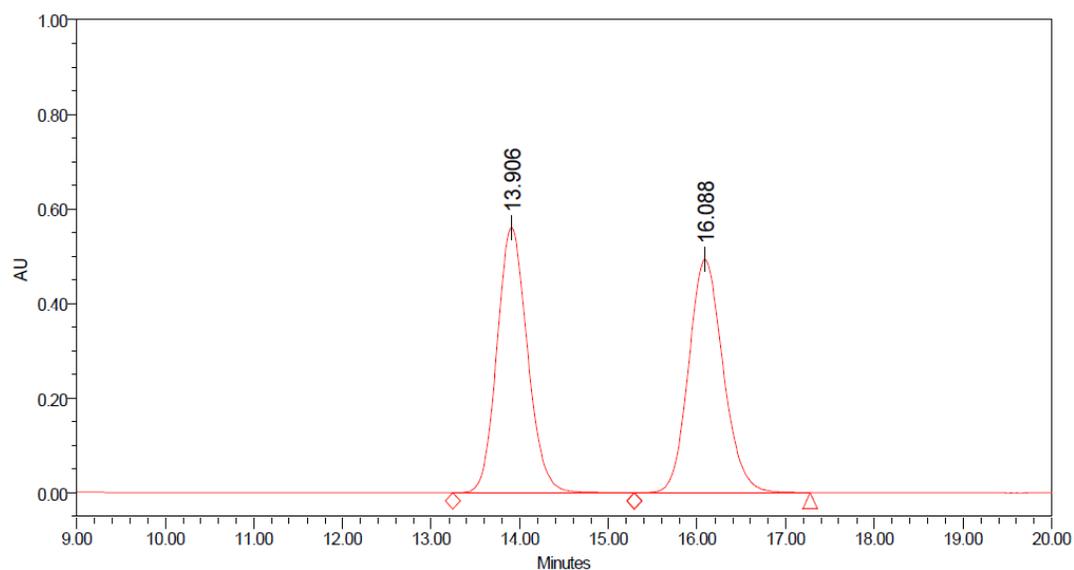
	RT	Area	% Area	Height
1	12.123	15260483	25.20	828761
2	13.266	45307505	74.80	2125081

Figura II.E38. Muestra quiral de (*S*)-**7ba** empleando urea **34** como catalizador.



	RT	Area	% Area	Height
1	12.123	5289776	41.05	288180
2	13.486	7596662	58.95	370126

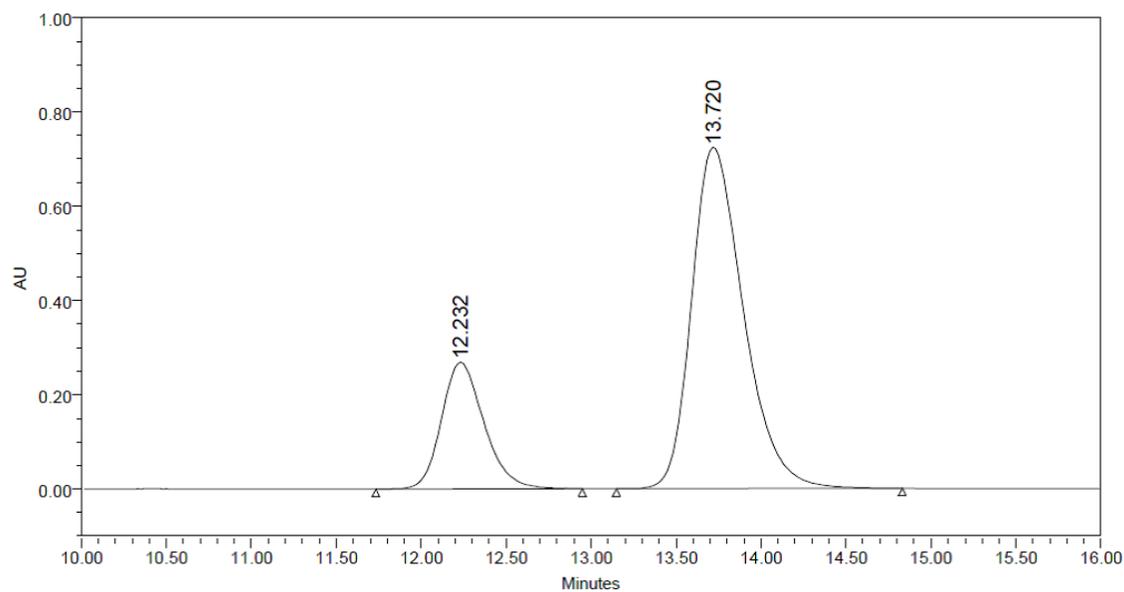
Figura II.E39. Mezcla racémica de **7ca**. Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/isopropanol = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 254.0).



Processed Channel: PDA 254.0 nm

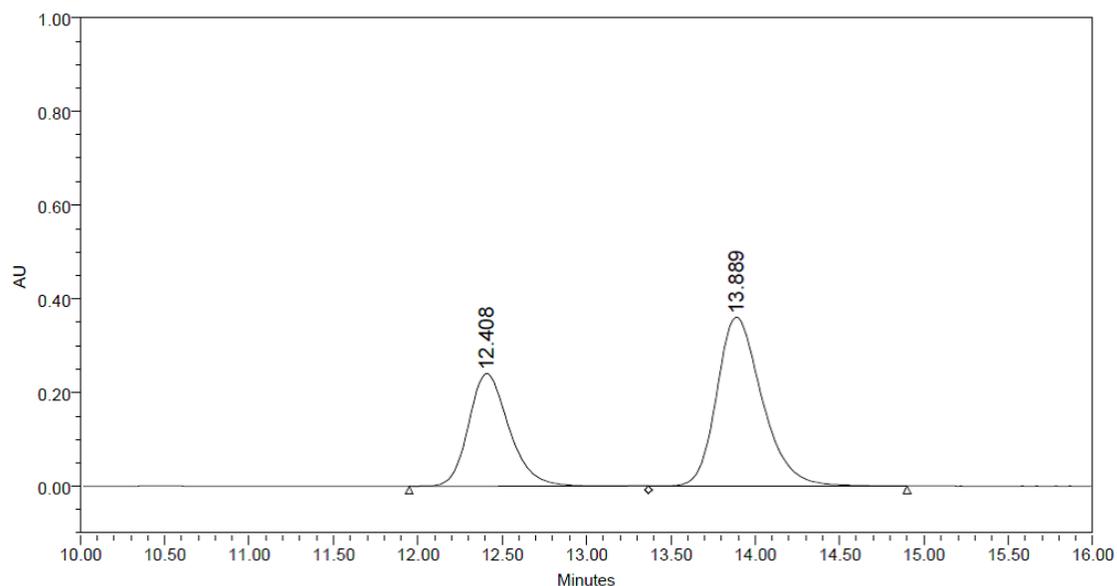
	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 254.0 nm	13.906	13397064	50.07	560509
2	PDA 254.0 nm	16.088	13357204	49.93	492850

Figura II.E40. Muestra quiral de (*S*)-**7ca** empleando urea·AH (**34**·(±)-**35a**) como catalizador.



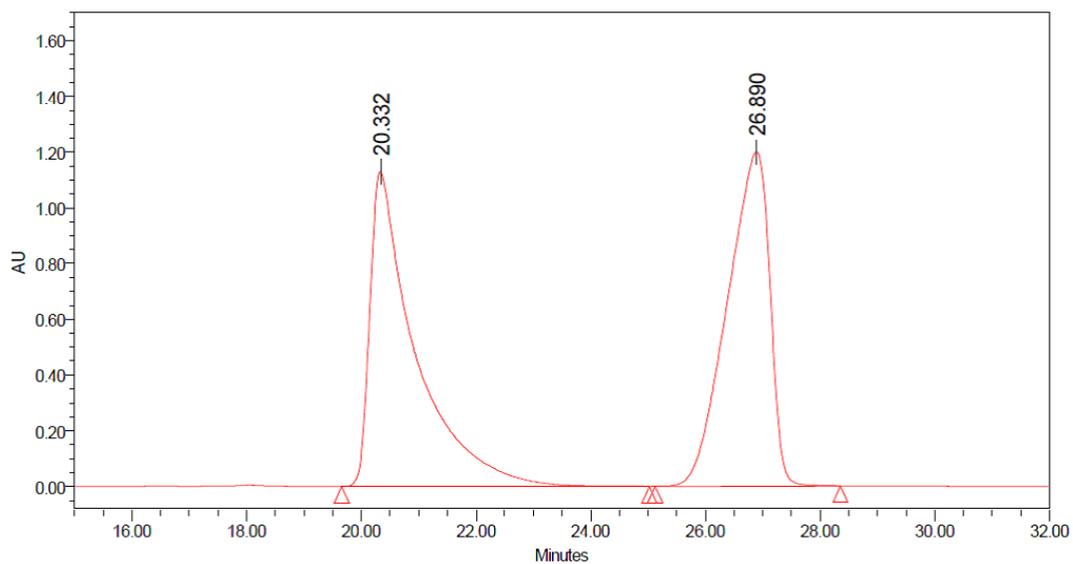
	RT	Area	% Area	Height
1	12.232	4673050	23.33	268476
2	13.720	15356996	76.67	724325

Figura II.E41. Muestra quiral de (*S*)-7ca empleando urea **34** como catalizador.



	RT	Area	% Area	Height
1	12.408	4020655	37.34	240435
2	13.889	6747383	62.66	360628

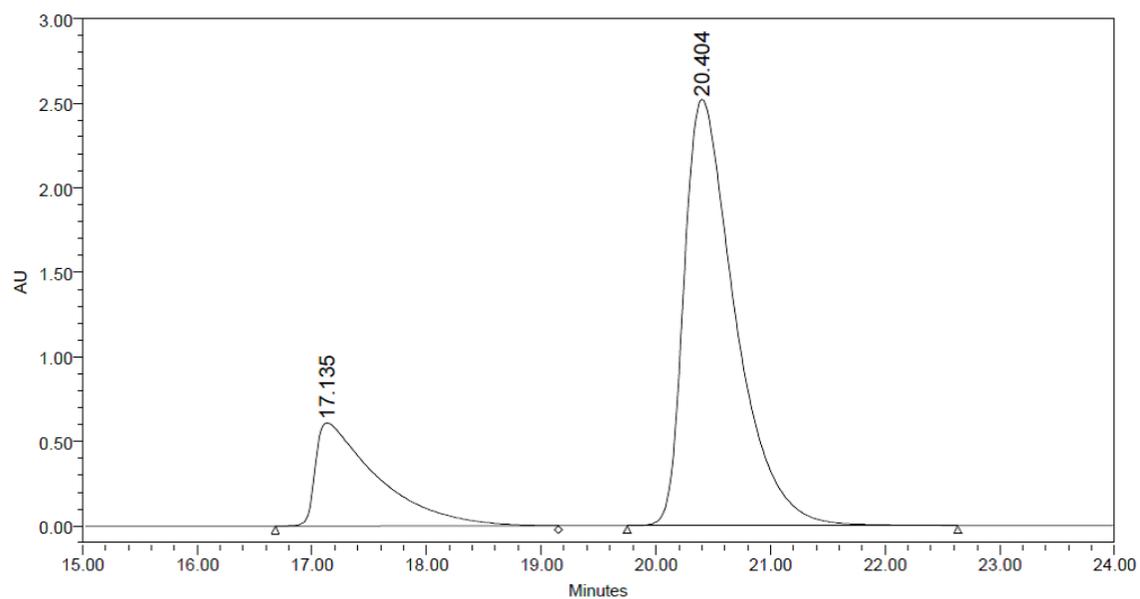
Figura II.E42. Mezcla racémica de 7da. Columna Daicel Chiralpak IA (*n*-hexano/isopropanol = 90:10, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 254.0$ nm).



Processed Channel: PDA 254.0 nm

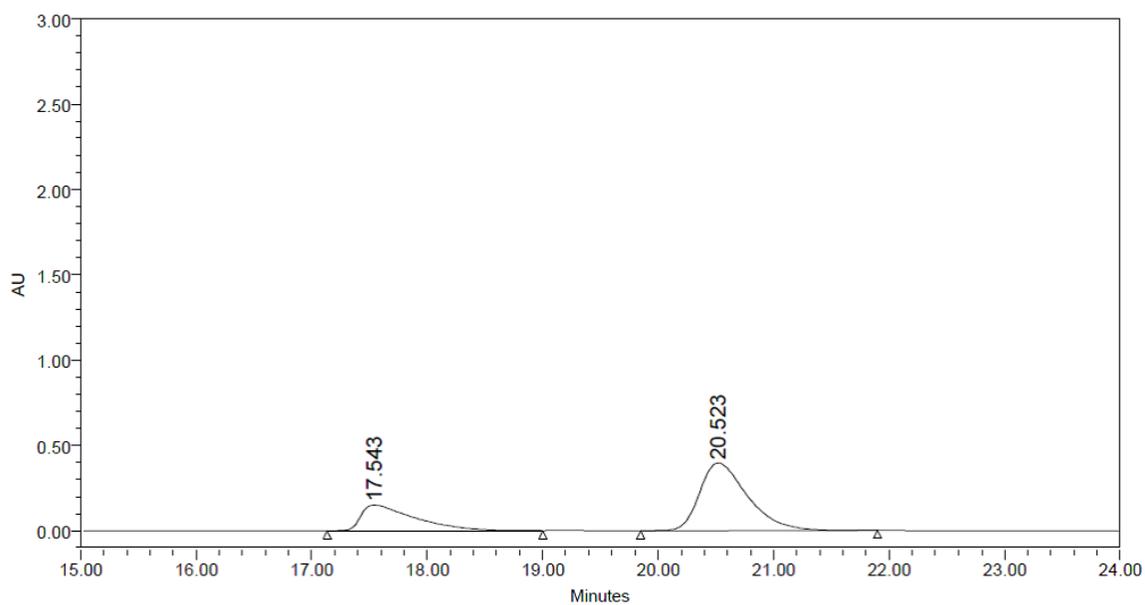
	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 254.0 nm	20.332	61901349	50.11	1131551
2	PDA 254.0 nm	26.890	61619817	49.89	1199903

Figura II.E43. Muestra quiral de (*S*)-**7da** empleando urea·AH (**34**·(±)-**35a**) como catalizador.



	RT	Area	% Area	Height
1	17.135	22846810	22.65	610172
2	20.404	78007944	77.35	2522436

Figura II.E44. Muestra quiral de (*S*)-**7da** empleando urea **34** como catalizador.



	RT	Area	% Area	Height
1	17.543	4867175	29.76	151040
2	20.523	11489732	70.24	397473

CAPÍTULO III

*ADICIÓN CATALÍTICA ENANTIOSELECTIVA DE NITROALCANOS A
SUBSTRATOS DE TIPO HIDRAZONA*

III. Adición catalítica enantioselectiva de nitroalcanos a substratos de tipo hidrazona

III.1. aza-Henry enantioselectiva: antecedentes en Catálisis Asimétrica

La adición nucleófila de nitroalcanos **2** a iminas **1**, en presencia de un catalizador quiral (aza-Henry o nitro-Mannich asimétrica), proporciona un método altamente eficiente para la síntesis de β -nitroaminas enantioméricamente enriquecidas **3** (Esquema III.1).⁹⁹ Estos productos poseen dos grupos nitrogenados vecinales con diferente estado de oxidación, siendo valiosos intermedios en la síntesis asimétrica de β -aminoácidos y diaminas quirales,¹⁰⁰ los cuales pueden obtenerse vía reacción de Nef y reducción del grupo nitro, respectivamente.¹⁰¹ Por otro lado, dicho proceso catalítico constituye la etapa sintética clave en la preparación estereoselectiva de compuestos farmacológicos y productos naturales de interés.¹⁰² En la mayoría de los casos, el proceso catalítico requiere el uso de iminas protegidas **1**, por lo que es necesario llevar a cabo posteriormente una etapa de desprotección.^{101e,103} En general, los distintos grupos protectores empleados suelen tener un efecto significativo en la selectividad de la reacción, escogiéndose el más idóneo en cada sistema catalítico.^{101b,104} Otra posibilidad es el empleo de α -amidosulfonas protegidas como reactivos de partida, las cuales reaccionan en presencia de bases generando *in situ* la correspondiente imina **1**.¹⁰⁵

⁹⁹ a) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797-5815; b) Marqués-López, E.; Merino, P.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401-2420; c) Noble, A.; Anderson, J. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887-2939.

¹⁰⁰ a) Westermann, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 151-153; b) Weiner, B.; Szymański, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1656-1691; c) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580-2627; d) Kotti, S. R. S. S.; Timmons, C.; Li, G. *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 101-114; e) Kim, H.; So, S. M.; Chin, J.; Kim, B. M. *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 77-88.

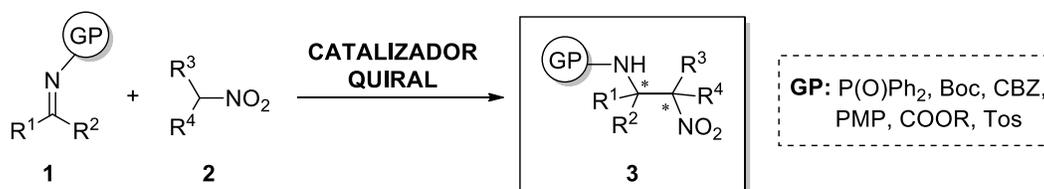
¹⁰¹ a) Zhou, H.; Peng, D.; Quin, B.; Hou, Z.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10302-10304; b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; López, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 117-120; c) Wei, Y.; He, W.; Liu, Y.; Liu, P.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 704-707; d) Núñez, M. G.; Farley, A. J. M.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16348-16351; e) Menapara, T.; Tak, R.; Chinnaraja, E.; Kureshy, R. I. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 4063-4067.

¹⁰² a) Xie, H.; Zhang, Y.; Zhang, S.; Chen, X.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11773-11776; b) Dobish, M. C.; Villalta, F.; Waterman, M. R.; Lepesheva, G.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6322-6325; c) Davis, T. A.; Danneman, M. W.; Johnston, J. N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5578-5580.

¹⁰³ a) Choudhary, M. K.; Das, A.; Kureshy, R. I.; Kumar, M.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 548-555; b) Uraguchi, D.; Oyaizu, K.; Noguchi, H.; Ooi, T. *Chem. Asian. J.* **2015**, *10*, 334-337; c) Menapara, T.; Choudhary, M. K.; Tak, R.; Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, *421*, 161-166.

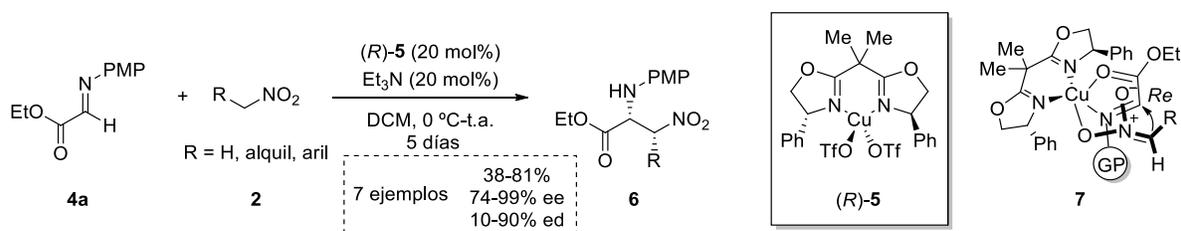
¹⁰⁴ a) Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466-476; b) Wang, C.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1707-1710; c) Gómez-Bengoña, E.; Linden, A.; López, R.; Múgica-Mendiola, I.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955-7966.

¹⁰⁵ a) Fini, F.; Sgarzani, V.; Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975-7978; b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; López, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622-17623; c) Jiang, X.; Zhang, Y.; Wu, L.; Zhang, G.; Liu, X.; Zhang, H.; Fu, D.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2096-2100; d) Cao, D.; Chai, Z.; Zhang, J.; Ye, Z.; Xiao, H.; Wang, H.; Chen, J.; Wu, X.; Zhao, G. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5972-5974.



Esquema III.1. Adición catalítica enantioselectiva de nitroalcanos **2** a iminas **1**.

Desde nuestro conocimiento, la primera catálisis enantioselectiva de la reacción fue llevada a cabo por Shibasaki y colaboradores en 1999, los cuales emplearon un complejo heterobimetálico quiral de iterbio y potasio como catalizador.¹⁰⁶ En las décadas siguientes, se han desarrollado distintos compuestos organometálicos quirales basados en Y/K,¹⁰⁷ Al,¹⁰⁸ Zn^{101b,109} y Cu,¹¹⁰ siendo estos últimos ampliamente empleados. En este tipo de catalizadores, el substrato imina **1** es activado tras coordinarse al átomo de cobre (II), siendo necesario, en algunas ocasiones, el empleo de bases externas que lleven a cabo la activación del nitroalcano **2**. Tras desprotonarse, el nitronato se coordina al centro metálico, siendo dirigido en su ataque a la imina **1**. Un ejemplo es la adición de nitroalcanos **2** al α -iminoéster **4a**, desarrollada por Jørgensen y colaboradores (Esquema III.2).^{110a} Dicha reacción transcurre en presencia del complejo quiral **5**, el cual proporciona excelentes resultados de enantioselectividad. Los autores propusieron la especie **7** como intermedio clave en el proceso.



Esquema III.2. Adición asimétrica de nitroalcanos **2** al α -iminoéster **4** catalizada por el complejo **5**.

¹⁰⁶ Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504-3506.

¹⁰⁷ Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Molecules* **2010**, *15*, 1280-1290.

¹⁰⁸ Yamada, K.-I.; Moll, G.; Shibasaki, M. *Synlett.* **2001**, 980-982.

¹⁰⁹ Trost, B. M.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2023-2026.

¹¹⁰ a) Nishiwaki, N.; Knudsen, K. R.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992-2995; b) Knudsen, K. R.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1362-1364; c) Zhou, H.; Peng, D.; Quin, B.; Hou, Z.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10302-10304; d) Tan, C.; Liu, X.; Wang, L.; Wang, J.; Feng, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5305-5308; e) Zhang, G.; Yashima, E.; Woggon, W.-D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1255-1262; f) Blay, G.; Escamilla, A.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R.; Sanz-Marco, A. *Chirality* **2012**, *24*, 441-450; g) Holmquist, M.; Blay, G.; Pedro, J. R. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9309-9312; h) Das, A.; Choudhary, M. K.; Kureshy, R. I.; Roy, T.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *Chem. Plus. Chem.* **2014**, *79*, 1138-1146; i) Choudhary, M. K.; Das, A.; Kureshy, R. I.; Kumar, M.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 548-555; j) Holmquist, M.; Blay, G.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3857-3862; k) Menapara, T.; Choudhary, M. K.; Tak, R.; Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, *421*, 161-166; l) Menapara, T.; Tak, R.; Chinnaraja, R.; Kureshy, R. I.; Patel, P.; Khan, N. H. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 4063-4067.

Aunque el uso de complejos metálicos quirales en la catálisis enantioselectiva de la reacción es un hecho notorio, gran parte de los procedimientos desarrollados para tal fin se encuentran enmarcados en el campo de la Organocatálisis Asimétrica.²⁷ Entre los catalizadores empleados en el proceso, podemos encontrar catalizadores de *transferencia de fase*^{44,111} y catalizadores de *enlace de hidrógeno*, los cuales se han utilizado en mayor medida. Estas últimas metodologías requieren del empleo de bases de Brønsted quirales,^{40d} las cuales se encuentran formando parte de tioureas,¹¹² escuaramidas¹¹³ o guanidinas bifuncionales.¹¹⁴ Más en concreto, los alcaloides cinchona y sus derivados¹¹⁵ han demostrado ser excelentes bases para la reacción, proporcionando un entorno quiral óptimo para una adecuada inducción de quiralidad, por lo que han sido incluidos en la estructura de multitud de catalizadores empleados en el proceso.¹¹⁶ En estos sistemas catalíticos, la base de Brønsted lleva a cabo la desprotonación del nitroalcano **2**, activando dicho sustrato y permitiendo que transcurra la reacción. Grupos dadores de enlaces de hidrógeno presentes en el catalizador pueden contribuir, junto con la base protonada, a anclar el anión nitronato a su estructura, favoreciendo así la generación de un entorno quiral durante el ataque del nitronato a la imina **1**. Un ejemplo es la adición enantioselectiva de nitroalcanos **2** a aciliminas catalizada por una tiourea derivada de hidroquinina,^{116b} en la que el grupo quinolina del catalizador bloquea una de las caras del ión nitronato en su ataque a la imina **1** (Figura III.1, a). Por otro lado, los grupos dadores auxiliares pueden participar activando el sustrato imina **1**, transcurriendo la reacción a través de un mecanismo bifuncional. Un ejemplo de esto último es la reacción aza-Henry asimétrica de iminas derivadas de isatina catalizada por un alcaloide cinchona modificado, en la que el grupo hidroxilo del catalizador orienta al sustrato imina **1** en el ataque del nitroalcano **2** (Figura III.1, b).^{116e}

¹¹¹ a) Gómez-Bengoa, E.; Linden, A.; López, R.; Múgica-Mendiola, I.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955-7966; b) Wang, H.-Y.; Chai, Z.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5104-5111; c) Lu, N.; Bai, F.; Fang, Y.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4111-4116; d) Lu, N.; Fang, Y.; Gao, Y.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1486-1492.

¹¹² a) Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625-627; b) Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466-476; c) Chang, Y.-W.; Yang, J.-J.; Dang, J.-N.; Xue, Y.-X. *Synlett* **2007**, 2283-2285; d) Wang, C.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1707-1710; e) Amarasinghe, N. R.; Turner, P.; Todd, M. H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2954-2958; f) Núñez, M. G.; Farley, A. J. M.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16348-16351; g) Pedrosa, R.; Andrés, J. M.; Ávila, D. P.; Ceballos, M.; Pindado, R. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217-2225; h) Wang, H.-Y.; Zhang, K.; Zheng, C.-W.; Chai, Z.; Cao, D.-D.; Zhang, J.-X.; Zhao, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1775-1779; i) Andrés, J. M.; Cruz, N.; Valle, M.; Pedrosa, R. *ChemPlusChem.* **2016**, *81*, 86-92; j) Andrés, J. M.; González, F.; Maestro, A.; Pedrosa, R.; Valle, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3658-3665.

¹¹³ a) He, H.-X.; Yang, W.; Du, D.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1137-1148; b) Susam, D.; Tanyeli, C. *New. J. Chem.* **2017**, *41*, 3555-3561.

¹¹⁴ a) Lovick, H. M.; Michael, F. E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1016-1019; b) Fang, B.; Liu, X.; Zhao, J.; Tang, Y.; Lin, L.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3332-3338.

¹¹⁵ a) Kacprzak, K.; Gawroński, J. *Synthesis* **2001**, 961-998; b) Song, C. E. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; c) Marcelli, T.; Hiemstra, H. *Synthesis* **2010**, 1229-1279.

¹¹⁶ a) Bernardi, L.; Fini, F.; Herrera, R. P.; Ricci, A.; Sgarzani, V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 375-380; b) Bode, C. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11499-11505; c) Li, H.; Zhang, X.; Shi, X.; Ji, N.; He, W.; Zhang, S.; Zhang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2264-2274; d) Parra, A.; Alfaro, R.; Marzo, L.; Moreno-Carrasco, A.; Ruano, J. L. G.; Alemán, J. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 9759-9731; e) Kumar, A.; Kaur, J.; Chimni, S. S.; Jassal, A. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 24816-24819; f) Vicario, J.; Ortiz, P.; Ezpeleta, J. M.; Palacios, F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 156-164.

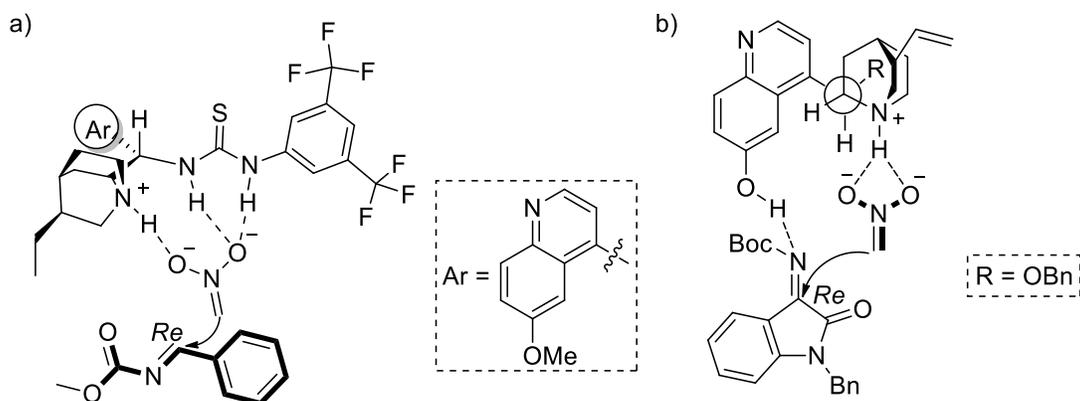
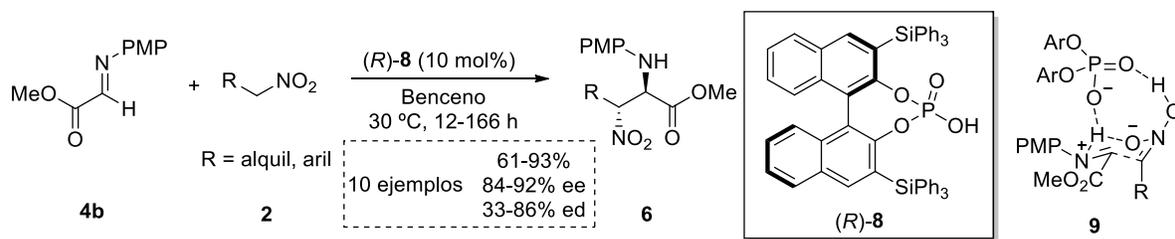


Figura III.1. (a) Activación propuesta por Schaus y colaboradores. (b) Modo de activación bifuncional propuesto por el grupo de Chimni (proyección de Newman).

Además de bases quirales, algunos ácidos de Brønsted han catalizado la reacción de manera eficaz, proporcionando excelentes resultados catalíticos.^{77,117} Dicha estrategia se encuentra orientada a la activación del sustrato imina **1**, mientras que grupos aceptores de enlaces de hidrógeno presentes en el catalizador pueden dirigir el ataque del nitroalcano **2** en un modo de activación igualmente bifuncional. Un ejemplo es la adición asimétrica de nitroalcanos **2** al α -iminoéster **4b** catalizada por el ácido fosfórico **8**, para la que se ha propuesto la formación del intermedio quiral **9** (Esquema III.3).^{117b}



Esquema III.3. aza-Henry asimétrica catalizada por el ácido de Brønsted **8**.

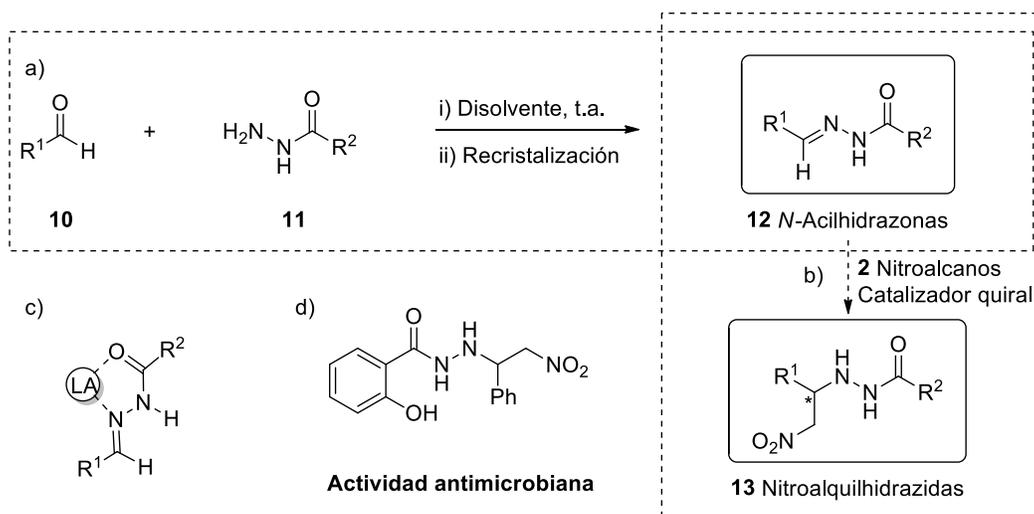
En las últimas décadas, las *N*-acilhidrazonas **12** se han venido empleando como sustitutos sintéticos estables de iminas **1**,¹¹⁸ apareciendo en multitud de ejemplos de Catálisis Asimétrica, incluyendo reacciones de Mannich,¹¹⁹ hidrogenaciones,¹²⁰ alilaciones,¹²¹ hidrocianaciones¹²² y

¹¹⁷ a) Nugent, B. M.; Yoder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418-3419; b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466-468; c) Rüping, M.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731-1734; d) Rampalagos, C.; Wulff, W. D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785-1790; e) Davis, T. A.; Wilt, J. C.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2880-2882; f) Belding, L.; Taimoory, S. M.; Dudding, T. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 343-349.

¹¹⁸ Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5176-5186.

¹¹⁹ a) Kobayashi, S.; Hasegawa, Y.; Ishitani, H. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1131-1132; b) Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640-5641; c) Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am.*

cicloadiciones enantioselectivas.¹²³ Asimismo, las *N*-acilhidrazonas **12** podrían ser sustratos adecuados para emplearse en procesos aza-Henry catalíticos enantioselectivos (Esquema III.4, b), ya que los grupos imino y carbonilo básicos presentes en la estructura podrían interactuar con ácidos de Brønsted quirales, produciéndose la activación de los sustratos **12** de manera similar a la observada en presencia de ácidos de Lewis metálicos (Esquema III.4, c).¹²⁴ Por otro lado, las β -nitroalquilhidrazidas resultantes **13** podrían sufrir una elevada gama de transformaciones, permitiendo el acceso a otros compuestos nitrogenados.^{101,120a,125} Estos sustratos pueden prepararse fácilmente mediante condensación de un amplio espectro de aldehídos **10** con hidrazidas sustituidas **11**, obteniéndose puros tras una simple recrystalización (Esquema III.4, a).



Esquema III.4. (a) Síntesis de *N*-acilhidrazonas **12** a partir de hidrazidas **11** y aldehídos **10**. (b) Posible obtención de nitroalquilhidrazidas enantioenriquecidas **13** via adición catalítica enantioselectiva de nitroalcanos **2** a *N*-acilhidrazonas **12**. (c) Activación de sustratos *N*-acilhidrazona **12** por ácidos de Lewis metálicos. (d) Derivado de hidrazida con actividad antimicrobiana.

Chem. Soc. **2004**, *126*, 7768-7769; d) Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1205-1215.

¹²⁰ a) Burk, M. J.; Feaster, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266-6267; b) Burk, M. J.; Martinez, J. P.; Feaster, J. E.; Cosford, N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399-4428; c) Chen, Z.-P.; Hu, S.-B.; Chen, M.-W.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2676-2679.

¹²¹ a) Kobayashi, S.; Ogawa, C.; Konishi, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610-6611; b) Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3927-3930; c) Tan, K. L.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315-1317; d) Kim, S. J.; Jang, D. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12168-12169.

¹²² a) Keith, J. M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153-155; b) Zamfir, A.; Tsogoeva, S. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 188-191.

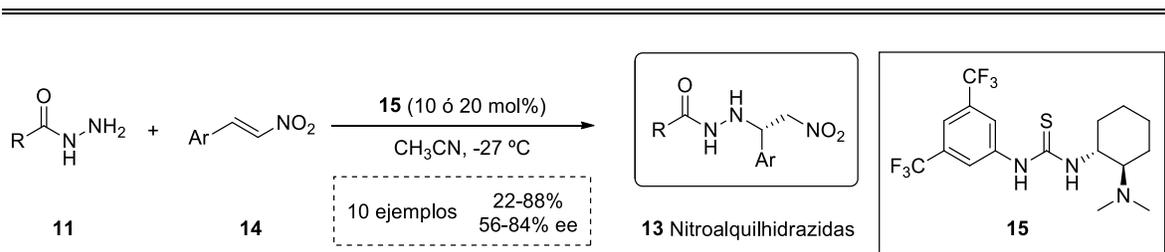
¹²³ a) Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11279-11282; b) Yamashita, Y.; Mizuki, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 1803-1806; c) Zamfir, A.; Tsogoeva, S. B. *Synthesis* **2011**, 1988-1992; Rüping, M.; Maji, M. S.; Küçük H. B.; Atodiresei, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12864-12868.

¹²⁴ a) Jacobsen, M. F.; Ionita, L.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4792; b) Salvador-Gil, D.; Ortego, L.; Herrera, R. P.; Marzo, I.; Gimeno, M. C. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 13745-13755.

¹²⁵ Ding, H.; Friestad, G. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 637-640.

Recientemente, los derivados de hidrazida han cobrado especial interés en campos como la química médica al exhibir distintas propiedades farmacológicas, encontrándose ejemplos de estos compuestos con actividad antigripal¹²⁶ y antituberculosa,¹²⁷ entre otras.¹²⁸ Puesto que diferentes enantiómeros, a menudo, presentan distinta actividad biológica,⁴ el establecimiento de procesos catalíticos para la síntesis asimétrica de dichos derivados es necesario para el ulterior estudio de sus propiedades. Más concretamente, las propiedades de compuestos β -nitroalquilhidrazidas **13** han sido escasamente investigadas, siendo, en la actualidad, un campo pendiente de estudio. Aun así, se ha comprobado que algunos de sus derivados poseen actividad antimicrobiana (Esquema III.4, d).¹²⁹

Existen algunos pocos ejemplos de la síntesis racémica de estos compuestos **13**, los cuales se basan, principalmente, en la adición de hidrazidas **11** a derivados de nitroalqueno **14**.¹³⁰ Siguiendo esta aproximación sintética, nuestro grupo desarrolló en 2014 la versión asimétrica de la reacción mediante el empleo de la tiourea bifuncional **15** como organocatalizador, obteniéndose buenos resultados de rendimiento y selectividad para β -nitroalquilhidrazidas aril sustituidas **13** (Esquema III.5).¹³¹



Esquema III.5. Síntesis organocatalítica asimétrica de β -nitroalquilhidrazidas **13**.

Desde nuestro conocimiento, solo existe un único procedimiento en el cual se lleve a cabo la síntesis de los compuestos **13** vía adición de nitroalcanos **2** a *N*-acilhidrazonas **12**.¹³² Dicha metodología contempla la síntesis estereoselectiva de los productos **13** mediante el empleo de cantidades estequiométricas de un promotor quiral. Así pues, hasta la fecha, no hay ningún trabajo descrito en la bibliografía en el que se lleve a cabo la adición catalítica enantioselectiva de nitroalcanos **2** a hidrazonas **12**.

¹²⁶ Kolotova, N. V.; Koz'minykh, E. N.; Kolla, V. É.; Syropyatov, B. Ya.; Voronina, E. V.; Koz'minykh, V. O. *Pharm. Chem. J.* **1999**, *33*, 248-254.

¹²⁷ Abdel-Aziz, M.; Abdel-Rahman, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3384-3388.

¹²⁸ a) Narasimhan, B.; Kumar, P.; Sharma, D. *Acta Pharm. Sci.* **2010**, *52*, 169-180; b) Narang, R.; Narasimhan, B.; Sharma, S. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 569-612.

¹²⁹ Carnahan, E. R.; Kent, R. E. *US2865923A* **1954**.

¹³⁰ a) Efremova, I. E.; Vakulenko, M. I.; Lysenko, K. A.; Bushmarinov, I. S.; Lapshina, L. V.; Berkova, G. A.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 2298-2305; b) Vakulenko, M. I.; Lapshina, L. V.; Grishchenko, S. I.; Efremova, I. E.; Berestovitskaya, V. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 2393-2395; c) Fan, K.; Hui, Y.; Hu, X.; Shi, W.; Pang, H.; Xie, Z. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 5916-5919.

¹³¹ Alcaine, A.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 9856-9865.

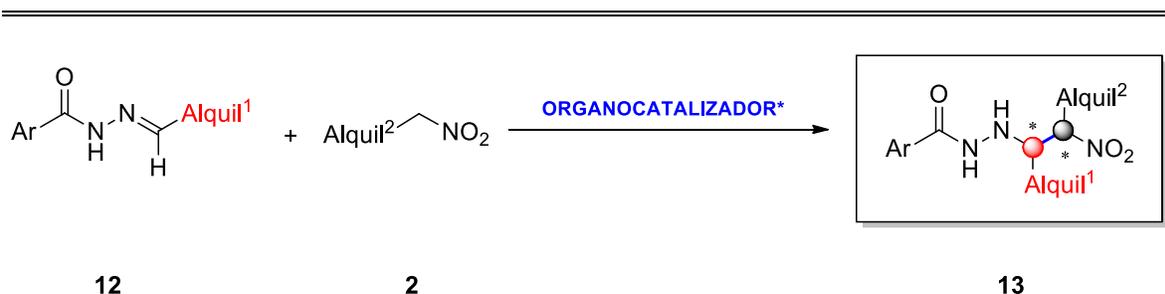
¹³² Leighton, J. L.; Berger, R.; Shirakawa, S.; Notte, G. T. *US2008/0167468A1* **2008**.

III.2. Objetivos

Con la idea de explorar metodologías más eficientes para la síntesis de β -nitroalquilhidrazidas enantioenriquecidas **13** y de establecer nuevos procesos aza-Henry catalíticos, se proponen los siguientes objetivos para la presente investigación:

a) Explorar la reacción aza-Henry asimétrica de hidrazonas vía organocatálisis.

Como se ha demostrado en el campo de la catálisis con sustratos imina **1**, la Organocatálisis Asimétrica ha resultado ser una herramienta sumamente eficaz en el desarrollo de nuevos procesos aza-Henry enantioselectivos, los cuales emplean organocatalizadores que actúan mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno con los sustratos. Siguiendo esta estrategia catalítica, pensamos que la presencia de cantidades subestequiométricas de bases/ácidos de Brønsted quirales en el medio de reacción podría catalizar la adición de nitroalcanos **2** a *N*-acilhidrazonas **12**, conduciendo a la obtención de las correspondientes β -nitroalquilhidrazidas enantioméricamente enriquecidas **13** (Esquema III.6). Dicho estudio estaría enfocado a la obtención de derivados alquil sustituidos, de los cuales existen tan solo unos pocos ejemplos en la bibliografía, complementando así al procedimiento catalítico desarrollado anteriormente en el seno de nuestro grupo y descrito en el apartado previo (Esquema III.5), el cual permite acceder a los correspondientes derivados arílicos.¹³¹



Esquema III.6. Reacción aza-Henry catalítica asimétrica de hidrazonas **12**.

b) Estudiar el mecanismo catalítico del proceso.

Tras explorar el empleo de distintos organocatalizadores y optimizar las condiciones de reacción, se llevará a cabo el estudio del mecanismo catalítico. Así, una mayor comprensión de las interacciones creadas entre el catalizador y los sustratos durante el estado de transición podría ser clave para entender el origen de la selectividad observada en la reacción permitiendo, en el futuro, diseñar catalizadores más eficientes para llevar a cabo el proceso.

III.3. Discusión de los resultados

III.3.1. Estudio catalítico de la adición de nitroalcanos a hidrazonas alquil sustituidas en presencia de ácidos/bases de Brønsted quirales

En un primer estudio, decidimos explorar la actividad catalítica de alcaloides pertenecientes a la familia de las cinchonas y sus derivados, los cuales han demostrado ser candidatos adecuados para el desarrollo de otras reacciones de aza-Henry enantioselectivas.¹¹⁶ Estos compuestos naturales quirales han sido ampliamente empleados en Organocatálisis Asimétrica, presentando varias ventajas como la elevada disponibilidad de gran número de sus derivados, su bajo coste, o la posibilidad de ser ampliamente funcionalizados a través de su grupo hidroxilo.^{29c,115,133} Como hipótesis de partida, pensamos que la base quinuclidínica presente en la estructura de estos alcaloides podría llevar a cabo la activación del sustrato nitroalcano **2** vía desprotonación, fijando el nitronato resultante mediante enlaces de hidrógeno y proporcionando el resto de la estructura del catalizador un entorno asimétrico óptimo para la correcta inducción de quiralidad durante el ataque a la hidrazona **12**. Asimismo, la presencia simultánea de grupos dadores de enlaces de hidrógeno en la estructura del catalizador podría poseer un papel relevante en la catálisis, fijando y orientando el sustrato *N*-acilhidrazona **12** durante el estado de transición. Este posible modo de activación bifuncional en presencia de compuestos derivados de cinchona podría aportar buenas reactividades, a la par que una adecuada transferencia de quiralidad a los sustratos (Figura III.2, a). Por otro lado, como se ha observado en la catálisis con iminas **1**, el empleo de ácidos de Brønsted quirales también podría proporcionar buenos resultados de selectividad.¹¹⁷

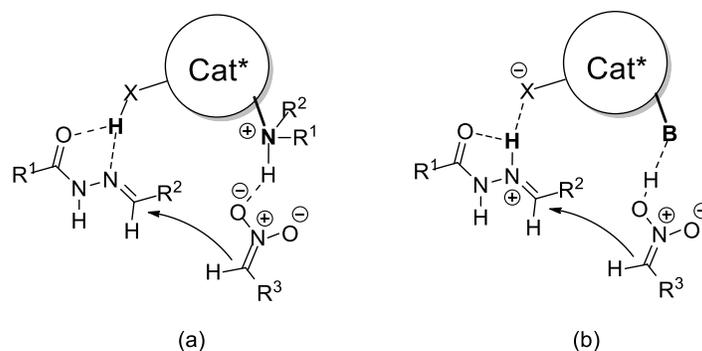
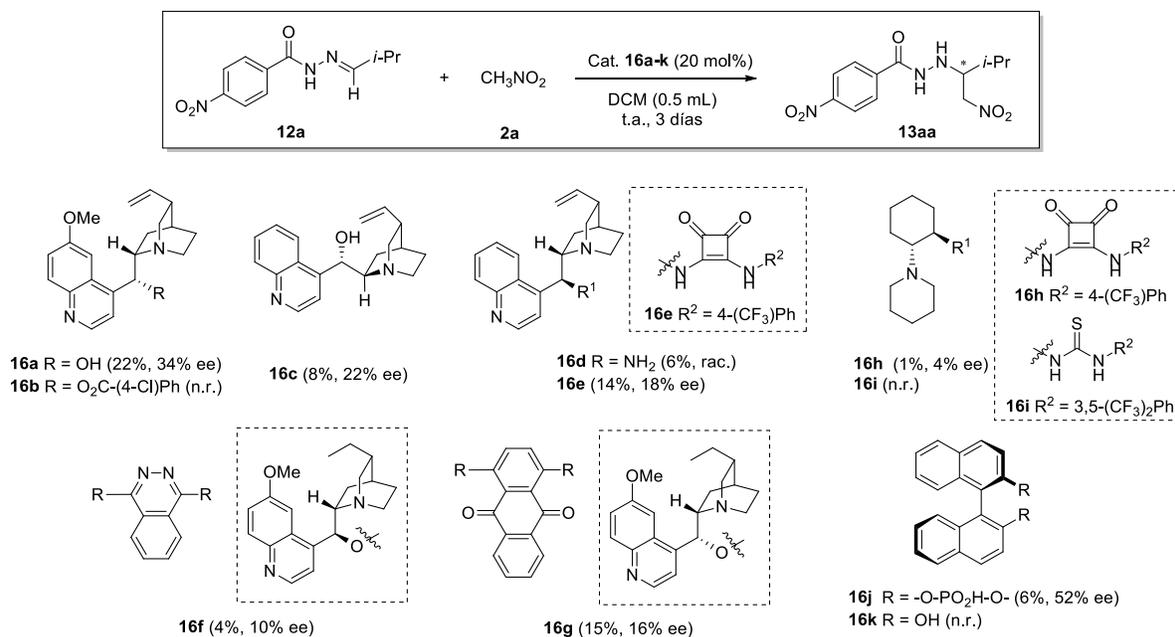


Figura III.2. a) Modo de activación bifuncional hipotético en presencia de bases de Brønsted quirales con grupos dadores de enlace de hidrógeno en su estructura. b) Posible modo de activación bifuncional por ácidos de Brønsted quirales con grupos aceptores de enlace de hidrógeno.

En este otro enfoque catalítico, el ácido podría estar involucrado en la activación del sustrato *N*-acilhidrazona **12**, fijando la correspondiente especie protonada mediante enlace de hidrógeno y proporcionando a su vez un entorno asimétrico en el ataque del nitroalcano **2** (Figura III.2, b). La presencia simultánea de grupos aceptores de enlace de hidrógeno en el catalizador podría orientar al nitroalcano (en su forma tautomérica) durante el ataque a la hidrazona activada.

¹³³ Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725-1762.



Esquema III.7. Estudio de la actividad catalítica de los compuestos **16a-k** en la adición asimétrica de nitrometano (**2a**) a la *N*-acilhidrazona (**12a**). [n.r. = no reacción; rac. = racémico]

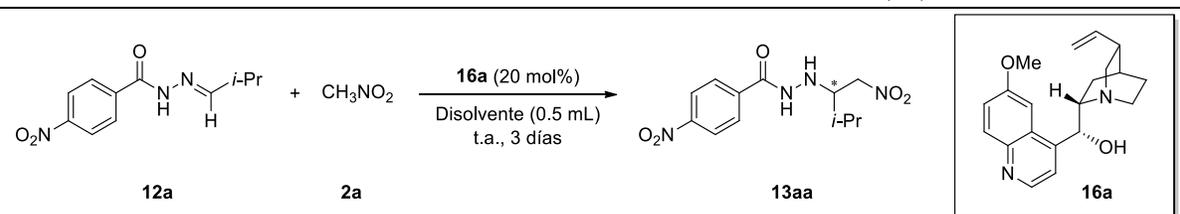
Siguiendo nuestra hipótesis de partida, se evaluó la actividad catalítica de diferentes derivados de cinchona **16a-g**, así como otras bases **16h,i** y ácidos de Brønsted quirales **16j,k**, escogiendo como modelo de reacción la adición de nitrometano (**2a**, 10 eq.) a la *N*-acilhidrazona isopropil sustituida (**12a**, 0.1 mmol). El estudio se llevó a cabo en diclorometano, a temperatura ambiente, empleando un 20% del correspondiente catalizador **16a-k** (Esquema III.7). Las reacciones se purificaron transcurridos tres días, comparándose las distintas reactividades y selectividades obtenidas en el proceso.

Entre los distintos derivados de cinchona testados, el catalizador quinina (**16a**) proporcionó los mejores resultados de reactividad y selectividad (22% rdto., 34% ee). Otros catalizadores, como la cinchonina (**16c**) (8% rdto., 22% ee) y la escuaramida derivada de *epi*-cinchonidina **16e** (14% rdto., 18% ee), también proporcionaron selectividades prometedoras, aunque acompañadas de menores reactividades. Asimismo, el empleo de las biscinchonas **16f** (4% rdto., 10% ee) y **16g** (15%, 16% ee) proporcionó ligeros excesos enantioméricos. Por último, la 9-desoxi-9-amino-*epi*-cinchonidina (**16d**) condujo a la obtención del producto racémico, y la protección del grupo hidroxilo de la quinina (**16a**) con un grupo éster (catalizador **16b**), conllevó la pérdida de su actividad catalítica. Por otro lado, el empleo de bases de Brønsted derivadas de la 2-piperidilciclohexilamina **16h,i** no proporcionaron resultados catalíticos significativos. En cuanto al empleo de ácidos de Brønsted, el catalizador derivado de ácido fosfórico **16j** proporcionó buenos resultados de enantioselectividad (6% rdto., 52% ee), mientras que el compuesto **16k** no catalizó la reacción. Aunque el mejor exceso enantiomérico se obtuvo en presencia del ácido **16j**, dicho aumento de selectividad fue acompañado de una pérdida significativa de la reactividad. Así, tras

este primer estudio, se escogió el catalizador **16a** como el más adecuado para llevar a cabo el proceso, el cual tiene un bajo coste y presenta un balance óptimo entre selectividad y reactividad.

Los resultados obtenidos en presencia del catalizador **16a** resultan prometedores teniendo en cuenta los pocos ejemplos de β -nitrohidrazidas alquil sustituidas presentes en la bibliografía y la escasa metodología existente para la síntesis asimétrica de estos compuestos, lo que nos animó a optimizar distintos parámetros de la reacción en vistas a mejorar los resultados catalíticos. Puesto que la naturaleza del medio en el cual transcurre la reacción puede afectar a las interacciones creadas entre el catalizador y los sustratos, modulando la reactividad y selectividad proporcionadas por el catalizador, se exploraron otros disolventes en los que llevar a cabo el proceso. Para ello, se adicionó nitrometano (**2a**) a la *N*-acilhidrazona **12a** en un amplio espectro de disolventes de distinta polaridad, usando quinina (**16a**) como catalizador. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, empleando un 20% de carga catalítica (Tabla III.1).

Tabla III.1. Estudio del disolvente en la adición catalítica de nitrometano (**2a**) a la hidrazona **12a**.^[a]



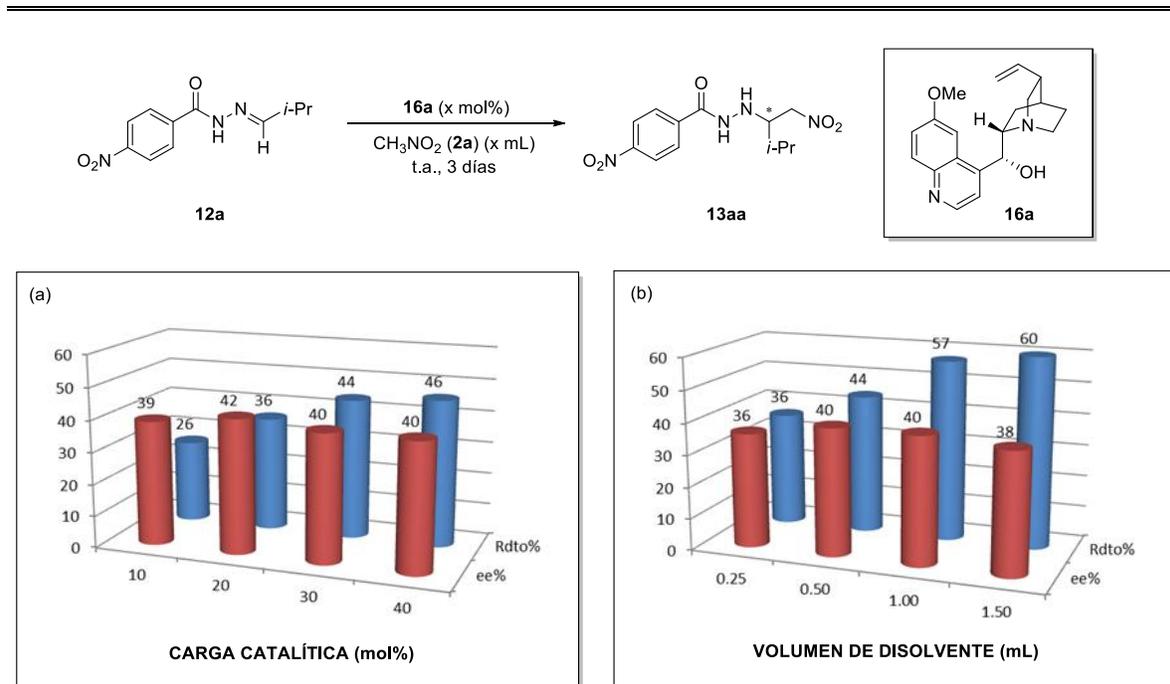
Entrada	Disolvente	Rdto. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	Hexano	n.r. ^[d]	-
2	Cloroformo	21	39
3	Diclorometano	22	34
4	1,2-Dicloroetano	18	30
5	Tolueno	7	25
6	Xileno	15	24
7	Benzonitrilo	8	27
8	Nitrobenceno	14	28
9	Tetrahidrofurano	4	8
10	Dioxano	n.r. ^[d]	-
11	Acetato de etilo	n.d. ^[e]	26
12	Acetonitrilo	11	34
13	Acetona	3	30
14	Nitrometano (2a)	36	42
15	Metanol	7	Rac. ^[f]

^[a] A una suspensión de catalizador **16a** y *N*-acilhidrazona **12a** (0.1 mmol) en la cantidad de disolvente indicada, y a la temperatura indicada, se le adiciona el nitroalcano **2a** (1 mmol). La reacción se deja agitando a la temperatura indicada durante 3 días. ^[b] Tras purificación por cromatografía en columna (*n*-hexano/AcOEt 7:3). ^[c] Determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/acetato de etilo 85:15; 1 mL min⁻¹; $\lambda = 347.9$ nm); $\tau_{\text{mayor}} = 19.7$ min; $\tau_{\text{minor}} = 22.7$ min). ^[d] No se produce la reacción (seguido por CCF). ^[e] No determinado. ^[f] Obtenido el producto racémico.

Comparando los nuevos resultados con los obtenidos inicialmente en diclorometano, se observó que otros disolventes halogenados proporcionaban similares rendimientos, produciéndose un aumento de la selectividad al disminuir la polaridad del haloalcano correspondiente (entradas 2-

4). Así, el mejor exceso enantiomérico en este tipo de disolventes se obtuvo cuando la reacción transcurrió en cloroformo (entrada 2, 21% rdto., 39% ee). Por otro lado, el empleo de disolventes aromáticos de distinta polaridad no mejoró los resultados catalíticos, obteniéndose en general, peores reactividades y selectividades, ligeramente inferiores a las de los disolventes halogenados (entradas 5-8). El uso de distintos disolventes polares apróticos como acetonitrilo o acetona proporcionaron prometedores excesos enantioméricos, aunque con una disminución del rendimiento (entradas 12-13). Finalmente, se observó un aumento considerable de la reactividad y la selectividad de la reacción al emplear el nitroalcano **2a** como disolvente (entrada 14, 36% rdto., 42% ee), por lo que se eligió éste como el disolvente más adecuado para llevar a cabo el proceso. Dicho aumento de la reactividad podría estar relacionado tanto con la naturaleza del disolvente como la presencia de un mayor número de equivalentes de nitrometano (**2a**) en el medio de reacción.

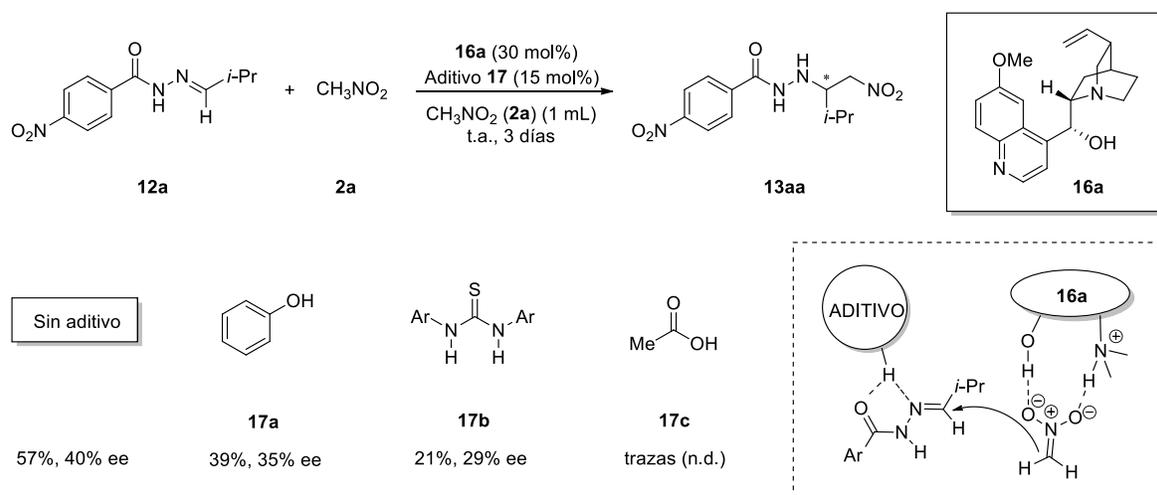
Tras la elección del disolvente, se optimizaron otros parámetros de la reacción, incluyendo la carga catalítica y el volumen de disolvente, con objeto de mejorar el rendimiento y la enantioselectividad proporcionados por el catalizador **16a** (Esquema III.8). Dado el bajo coste del catalizador **16a**, decidimos explorar el efecto de mayores cargas catalíticas en la reactividad y selectividad de la reacción (Esquema III.8, a). Por un lado, un aumento del 20% al 30 mol% de catalizador mejoró la reactividad del proceso de manera significativa (36% y 44% rdto., respectivamente), sin afectar a la selectividad de la reacción. El uso de mayores cantidades de catalizador (40 mol%) condujo a la obtención de similares rendimientos y excesos enantioméricos, por lo que se descartó emplear cargas catalíticas superiores al 30%.



Esquema III.8. Estudio de la carga catalítica (a) y el volumen del disolvente (b) en la adición catalítica enantioselectiva de nitrometano (**2a**) a la hidrazona **12a**.

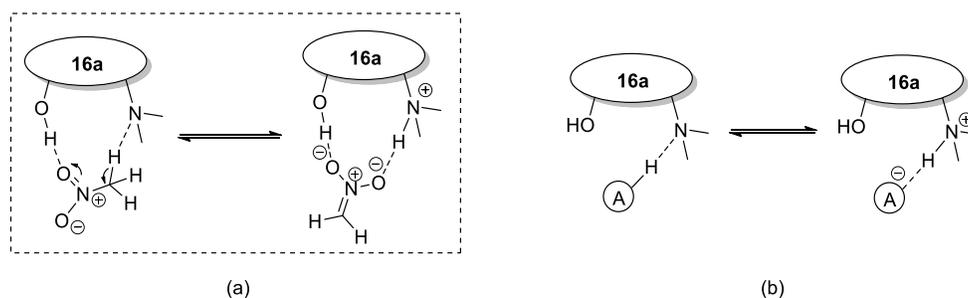
Por otro lado, el uso de menores cantidades de quinina **16a** (10 mol%) condujo a la obtención del producto **13aa** con peores rendimientos. Tras el estudio anterior, se escogió la carga catalítica del 30% como la más adecuada para llevar a cabo el proceso. Posteriormente, se evaluó el empleo de distintos volúmenes de nitroalcano (**2a**) en la reacción, siendo la carga catalítica, en todos los casos, del 30% (Esquema III.8, b). En el estudio, se comprobó que la dilución del medio de reacción (junto con el empleo de un mayor número de equivalentes de nitrometano **2a**) tenía un efecto beneficioso en la catálisis, produciéndose un aumento considerable del rendimiento de la reacción acompañado de similares excesos enantioméricos. Dicho balance reactividad-selectividad resultó óptimo al emplear 1 mL de nitroalcano **2a** (57% rdto., 40% ee). Así, un mayor volumen de disolvente (1.5 mL) no mejoró significativamente ni el rendimiento ni la enantioselectividad del proceso (60% rdto., 38% ee).

Por último, tras optimizar las condiciones de reacción, se estudió el empleo de aditivos ácidos **17** en el proceso catalítico. Siguiendo nuestra propuesta preliminar de la posible activación bifuncional de los substratos por derivados de cinchona (Figura III.2, a), la base quinuclidínica de la molécula de quinina (**16a**) llevaría a cabo la activación del nitroalcano **2a** vía desprotonación, sirviendo el resto de la molécula de catalizador **16a** como entorno quiral para que el proceso transcurra de manera enantioselectiva. Simultáneamente, el grupo hidroxilo presente en la estructura del catalizador podría activar o fijar la hidrazona **12a** durante el ataque del nitroalcano. Teniendo en mente este posible mecanismo catalítico, se decidió explorar el empleo de ácidos de Brønsted externos que pudieran activar el substrato hidrazona **12a** de manera más eficiente que el grupo hidroxilo del catalizador **16a**. Así, durante el estado de transición, la activación cooperativa de los substratos por parte del catalizador **16a** y el aditivo ácido **17** podría proporcionar mejores reactividades (Esquema III.9). Por otro lado, algunos autores han propuesto que catalizadores tiourea podrían activar el grupo nitro del nitroalcano, favoreciendo así su desprotonación por la base del catalizador.^{112a}



Esquema III.9. Empleo de los aditivos ácidos de Brønsted **17** en la adición de nitrometano (**2a**) a la hidrazona **12a** catalizada por quinina (**16a**).

En este sentido, se llevó a cabo el proceso catalítico en las condiciones óptimas de reacción usando los aditivos **17a-c** (Esquema III.9). Para el estudio, se empleó una relación catalizador **16a**-aditivo de 2:1. La reacción se purificó tras tres días a temperatura ambiente. Al llevar a cabo dichos experimentos, se comprobó que el empleo de los ácidos de Brønsted externos **17** no mejoraba la reactividad del proceso, descartando su posible papel como co-catalizadores de la reacción. De hecho, el uso de estos aditivos proporcionó, en general, peores resultados. Esto podría explicarse mediante una posible interacción del aditivo con el centro básico del catalizador **16a**, inhibiendo la desprotonación del nitroalcano **2a** y dando lugar a peores rendimientos (Esquema III.10).



Esquema III.10. (a) Activación hipotética de la molécula de nitroalcano **2a** por el grupo amino básico del catalizador **16a**. (b) Posible protonación del catalizador en presencia de aditivos ácidos.

Tras el estudio anterior, el catalizador **16a** condujo a la obtención de la correspondiente β -nitrohidrazida alquil sustituida **13aa** con rendimientos y enantioselectividades sin precedentes en este tipo de compuestos (57% rdto., 40% ee), lo que nos llevó a estudiar en profundidad la aplicabilidad del procedimiento catalítico, llevando a cabo la reacción con diferentes *N*-acilhidrazonas sustituidas **12a-j** y nitroalcanos **2a-b** (Tabla III.2).

En general, la adición de nitrometano (**2a**) a las hidrazonas alquil sustituidas **12b-i** condujo a la obtención de los correspondientes aductos **13ba-13ia** con similares selectividades a la obtenida para el compuesto **13aa** (37-45% ee). En lo que respecta al rendimiento, tanto la sustitución del carbono en α al doble enlace C=N, como el carácter inductivo del sustituyente en R¹, afectaron de manera significativa a la reactividad del proceso catalítico. Así, el empleo de hidrazonas menos impedidas **12b,e-i**, con sustituyentes alquilo lineales, condujo a la obtención de los correspondientes productos **13ba,ea-ia** con muy buenos rendimientos (74-91%, entradas 2,5-9), mientras que no se observó la aparición de producto en la adición de nitrometano (**2a**) a la hidrazona **12j**, la cual portaba un sustituyente *terc*-butilo en su estructura (entrada 10). Por otro lado, la sustitución del grupo nitro en la hidrazona **12b** (entrada 2, 91% rdto.) por los halógenos Cl y Br, de menor carácter electroattractor, condujo a la formación de los correspondientes productos **13ca-da** con menores rendimientos (entradas 3 y 4, 55% y 24% rdto., respectivamente).

Tabla III.2. Estudio de sustrato en la reacción aza-Henry de hidrazonas catalizada por quinina (**16a**).^[a]

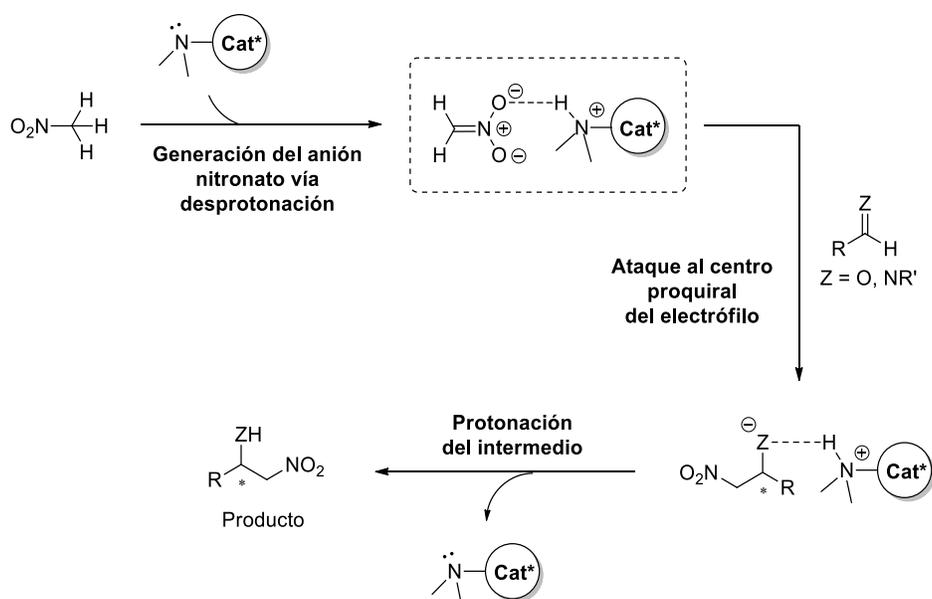
Ent.	<i>N</i> -Acilhidrazona 12	Nitroalcano 2	Aducto	Rdto (%) ^[b]	rd	ee (%) ^[c]
1	12a R ¹ = NO ₂ R ² = <i>i</i> -Pr	2a R ³ = H	13aa	57	-	40
2	12b R ¹ = NO ₂ R ² = Me	2a R ³ = H	13ba	91	-	45
3	12c R ¹ = Cl R ² = Me	2a R ³ = H	13ca	55	-	37
4	12d R ¹ = Br R ² = Me	2a R ³ = H	13da	24	-	39
5	12e R ¹ = NO ₂ R ² = Et	2a R ³ = H	13ea	79	-	39
6	12f R ¹ = NO ₂ R ² = <i>n</i> -Hx	2a R ³ = H	13fa	79	-	39
7	12g R ¹ = NO ₂ R ² = <i>i</i> -Bu	2a R ³ = H	13ga	83	-	40
8	12h R ¹ = NO ₂ R ² = Bn	2a R ³ = H	13ha	74	-	43
9	12i R ¹ = NO ₂ R ² = -CH ₂ -Bn	2a R ³ = H	13ia	80	-	41
10	12j R ¹ = NO ₂ R ² = <i>t</i> -Bu	2a R ³ = H	13ja	n.r. ^[d]	-	-
11 ^[e]	12i R ¹ = NO ₂ R ² = -CH ₂ -Bn	2a R ³ = H	13ia	32	-	51
12 ^[f]	12i R ¹ = NO ₂ R ² = -CH ₂ -Bn	2a R ³ = H	13ia	n.r. ^[d]	-	-
13 ^[g]	12i R ¹ = NO ₂ R ² = -CH ₂ -Bn	2a R ³ = H	13ia	18	-	56
14 ^[f]	12b R ¹ = NO ₂ R ² = Me	2b R ³ = Me	13bb	65	58:42	54 ^[h]
15 ^[f]	12e R ¹ = NO ₂ R ² = Et	2b R ³ = Me	13eb	40	63:37	50 ^[h]
16 ^[f]	12f R ¹ = NO ₂ R ² = <i>n</i> -Hx	2b R ³ = Me	13fb	27	69:31	72 ^[h]
17 ^[f]	12g R ¹ = NO ₂ R ² = <i>i</i> -Bu	2b R ³ = Me	13gb	25	71:29	77 ^[h]
18 ^[f]	12i R ¹ = NO ₂ R ² = -CH ₂ -Bn	2b R ³ = Me	13ib	41	63:37	73 ^[h]

^[a] A una mezcla de catalizador **16a** (0.03 mmol) e hidrazona **12a-k** (0.1 mmol) se le adiciona el correspondiente nitroalcano **2a-b** (1 mL). La mezcla de reacción se mantiene agitando tres días a temperatura ambiente. ^[b] Tras purificación por columna cromatográfica. ^[c] Determinado mediante HPLC quiral. ^[d] No se observa la formación de producto por CCF. ^[e] La reacción transcurrió a 10 °C durante 4 días. ^[f] La reacción transcurrió a -20 °C durante 7 días. ^[g] La reacción transcurrió a -20 °C durante 5 días empleando una mezcla **2a**/cloroformo 5:1. ^[h] Para el diastereoisómero mayoritario.

Las buenas reactividades obtenidas en la reacción al emplear hidrazonas con sustituyentes alquilo lineales nos permitieron llevar a cabo el proceso catalítico a menores temperaturas, puesto que es ampliamente conocido que una disminución de la temperatura suele tener un efecto beneficioso en la enantioselectividad de la reacción. Así, a la temperatura de 10 °C, la hidrazona **12i** reaccionó para dar el correspondiente producto **13ia** con una selectividad ligeramente superior a la obtenida a temperatura ambiente (entradas 9 y 11, 41% ee y 51% ee, respectivamente), aunque con un rendimiento sensiblemente inferior (80% rdto. vs 32% rdto.), mientras que el empleo de una mezcla nitrometano (**2a**)/cloroformo 5:1 como disolvente, a baja temperatura (-20 °C), proporcionó el mejor exceso enantiomérico en la síntesis de dicho compuesto **13ia** (entrada 13, 56% ee), aunque con bajos rendimientos (18% rdto.). El uso de nitroetano (**2b**) como disolvente en lugar de nitrometano (**2a**) proporcionó mejores reactividades a baja temperatura (-20 °C) (comparar entradas 12 y 18), lo que permitió obtener los aductos **13bb-ib** con buenos excesos enantioméricos (50-77% ee) y rendimientos aceptables (25-65%). La reacción transcurrió, en general, con moderada diastereoselectividad, obteniéndose las mejores relaciones diastereoméricas para los compuestos **13fb,gb** (entradas 16 y 17, 69:31 y 71:29 rd, respectivamente).

III.3.2. Estudio del mecanismo catalítico

Tras estudiar la actividad catalítica de los compuestos **16a-k**, optimizar las condiciones de reacción y estudiar la aplicabilidad del proceso a diferentes sustratos, se llevó a cabo una serie de experimentos con el objetivo de elucidar un posible mecanismo para la adición asimétrica de nitroalcanos **2** a hidrazonas **12** en presencia de quinina (**16a**), seleccionado como el catalizador más adecuado en este trabajo. Como punto de partida, nos inspiramos en los mecanismos descritos previamente para reacciones Henry enantioselectivas catalizadas por bases de Brønsted quirales.^{99,134} Dichos procesos, los cuales contemplan la adición de nitroalcanos a sustratos electrofílicos de tipo aldehído ($Z=O$) o imina ($Z=N$), constan generalmente de tres etapas: en primer lugar, el catalizador activa el nitroalcano a través de su grupo amino básico, dando lugar a la formación del correspondiente anión nitronato, el cual se comporta como nucleófilo en la reacción (Esquema III.11). En una segunda etapa, el anión nitronato, formando un complejo quiral con el catalizador protonado, ataca al carbono sp^2 del electrófilo, transcurriendo el proceso de manera enantioselectiva. Por último, en una tercera etapa, el intermedio resultante es protonado y el catalizador se regenera, iniciándose un nuevo ciclo catalítico (Esquema III.11).



Esquema III.11. Mecanismo típico en la adición de nitroalcanos a sustratos imina y aldehído en presencia de bases de Brønsted quirales.

En un primer experimento, se monitorizó la desaparición del sustrato hidrazona **12** a lo largo del tiempo mediante espectroscopia de 1H -RMN, empleándose como modelo de reacción la adición de nitrometano deuterado (CD_3NO_2) a la hidrazona **12c** catalizada por quinina (**16a**) (Figura III.3).

¹³⁴ a) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315-3326; b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561-2574; c) Alvarez-Casao, Y.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Symmetry* **2011**, *3*, 220-245.

La reacción se llevó a cabo en una mezcla $\text{CD}_3\text{NO}_2/\text{CDCl}_3$ 3:2, empleando un 30% de carga catalítica.

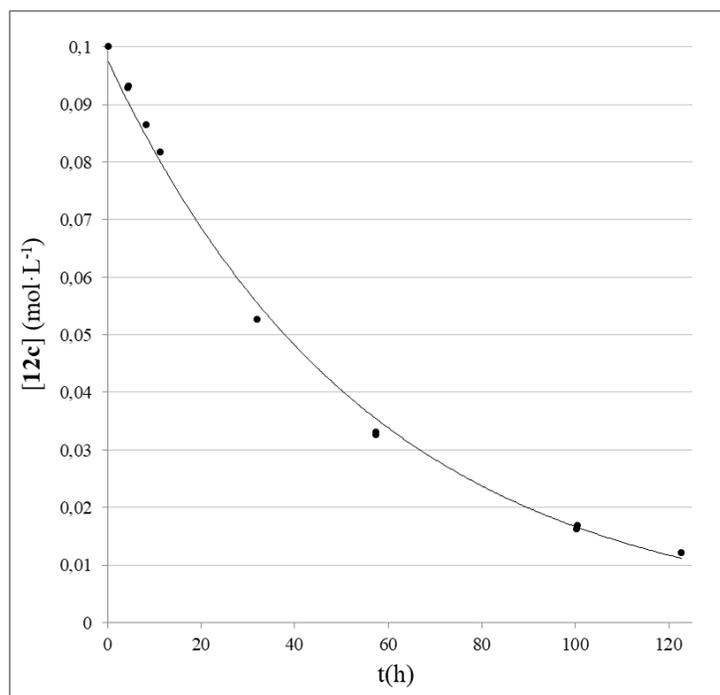


Figura III.3. Variación de la concentración de *N*-acilhidrazona **12c** frente al tiempo de reacción. A una disolución de hidrazona **12c** (9.83 mg, 0.050 mmol), catalizador **16a** (4.97 mg, 0.015 mmol) y estándar interno (mesitileno, 6.13 mg, 0.050 mmol) en cloroformo deuterado (0.20 mL), se le adiciona nitrometano deuterado (NO_2CD_3 , 0.30 mL, 5.54 mmol). La reacción transcurrió a la temperatura de 22.5 °C. En la figura, se muestran dos réplicas superpuestas.

Tras representar el logaritmo de la concentración de sustrato **12c** frente al tiempo de reacción, se observó que los datos obtenidos se ajustaban a una recta (Figura III.4). Esto indicaría que el proceso sigue una cinética de pseudoprimer orden, dependiendo la velocidad de reacción únicamente de la concentración de hidrazona **12c**.

Así, la reacción seguiría la siguiente ecuación cinética global:

$$v = k' [\mathbf{12c}] \quad \text{siendo} \quad k' = k [\text{CD}_3\text{NO}_2]^\alpha [\mathbf{16a}]^\beta \quad \text{Ecuación (1)}$$

La ecuación cinética obtenida sugiere que la velocidad de la reacción podría estar gobernada por una única etapa lenta, en la cual participaría el sustrato hidrazona **12**. Dicho experimento no proporcionó información acerca del papel del nitroalcano en dicha etapa, puesto que al encontrarse en franco exceso, su concentración no variaría significativamente a lo largo de la reacción y debería incluirse en la constante cinética, no observándose dependencia con la velocidad de reacción.

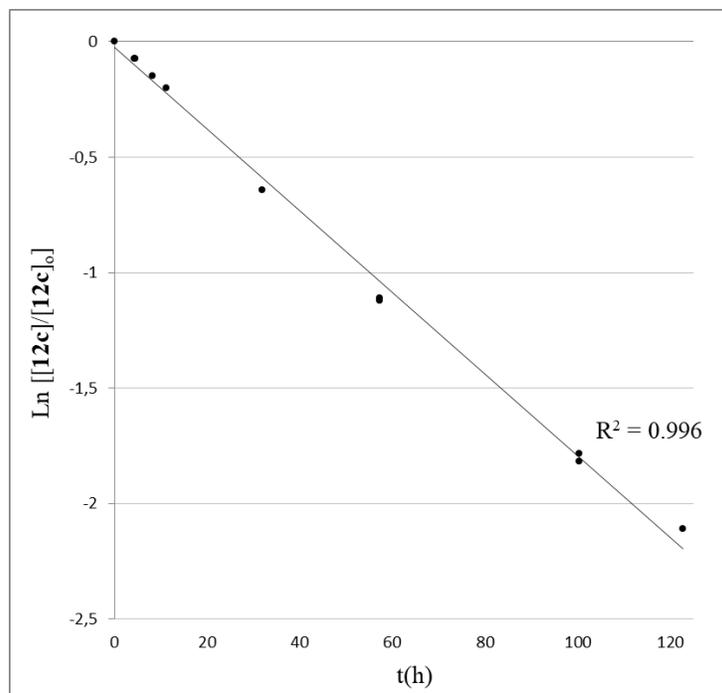


Figura III.4. Representación del logaritmo de la concentración de hidrazona **12c** frente al tiempo de reacción. A la temperatura de 22.5 °C, se obtuvo una constante cinética $k' = 1.66 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$. En la figura, se muestran dos réplicas superpuestas.

Por otro lado, la cinética de reacción observada permite descartar que la desprotonación del nitroalcano por la base quinuclidínica del catalizador **16a** sea la etapa limitante de la velocidad de la reacción (Esquema III.11), en cuyo caso la velocidad no dependería de la concentración de hidrazona **12** y se observaría una cinética de pseudoorden cero.

Posteriormente, se llevó a cabo la determinación de los órdenes parciales de reacción del substrato hidrazona **12c** y el catalizador **16a** empleando el método de las velocidades iniciales (Tabla III.3).¹³⁵ En el estudio, se determinó un orden parcial de 1 tanto para el substrato hidrazona **12c** como para el catalizador **16a** (1.08 y 0.97, respectivamente). Así, al emplearse el doble de concentración de quinina (**16a**), se duplicó la velocidad de reacción (Tabla III.3, entradas 1 y 2), mientras que, al reducirse la concentración de la hidrazona **12c** a la mitad, se observó una disminución proporcional de la velocidad de reacción (Tabla III.3, entradas 1 y 3). Dichos resultados confirman la expresión obtenida anteriormente para la velocidad (Ecuación 1), e indican la participación de una molécula de hidrazona **12c** y una molécula de quinina (**16a**) en la etapa determinante de la velocidad de la reacción.

Por otro lado, la ecuación cinética obtenida anteriormente también contemplaría la posibilidad de que, en un equilibrio rápido previo, el catalizador **16a** activara la molécula de nitrometano vía desprotonación para dar lugar a un complejo entre el catalizador protonado [**16a-H**]⁺ y el correspondiente anión nitronato (Ecuaciones 2-4). En este caso, la concentración del

¹³⁵ Casado, J.; Lopez-Quintela, M. A.; Lorenzo-Barral, F. M. *J. Chem. Educ.* **1986**, 63, 450-452.

intermedio $[16a-H]^+[CD_2NO_2]^-$ podría sustituirse en la ecuación cinética por el producto de las concentraciones del catalizador **16a** y el nitroalcano, ya que se encontrarían relacionados por la constante de equilibrio correspondiente a la etapa de desprotonación:

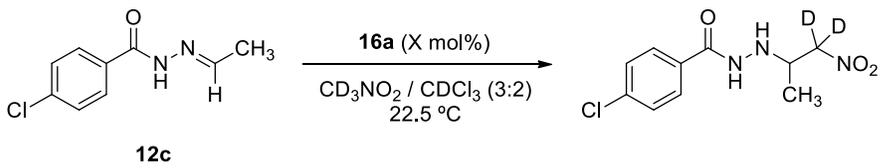
$$v = k [12c] [[16a-H]^+[CD_2NO_2]^-] \quad \text{Ecuación (2)}$$

$$v = k K [12c] [16a] [CD_3NO_2] \quad \text{Ecuación (3)}$$

$$v = k' [12c] \quad k' = k K [16a][CD_3NO_2] \quad \text{Ecuación (4)}$$

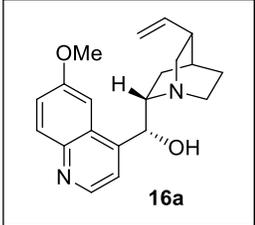
Al llevar a cabo el estudio de las velocidades iniciales no se determinó el orden parcial correspondiente al nitroalcano, puesto que pensamos que el empleo de cantidades estequiométricas de este sustrato podría dar lugar a cambios en el mecanismo de reacción, ya que la reacción transcurre en el propio nitroalcano como disolvente. Para obtener información acerca del posible papel del nitroalcano en la etapa determinante de la velocidad de la reacción, se compararon las velocidades iniciales obtenidas tras emplear nitrometano **2a** y nitrometano deuterado (Tabla III.3, entradas 4 y 1, respectivamente), obteniéndose una relación $k_H/k_D = 1.31$. El efecto isotópico cinético (KIE) obtenido atrajo nuestra atención. Por un lado, de producirse la desprotonación de la molécula de nitrometano durante la etapa lenta, se observaría un KIE primario, como consecuencia de la transferencia de un átomo de deuterio ($k_H/k_D > 2$).¹³⁶ Por otro lado, de ser el ataque del anión nitronato a la hidrazona **12** la etapa determinante de la velocidad de la reacción, se esperaría un KIE secundario inverso ($k_H/k_D < 1$), como consecuencia del cambio de hibridación del átomo de carbono del anión nitronato de sp^2 a sp^3 .¹³⁷

Tabla III.3. Estudio de las velocidades iniciales en la adición asimétrica de nitrometano deuterado a la hidrazona **12c** catalizada por quinina (**16a**).^[a]



12c

$\xrightarrow[\text{CD}_3\text{NO}_2 / \text{CDCl}_3 (3:2), 22.5\text{ }^\circ\text{C}]{\text{16a (X mol\%)}}$



16a

Ent.	[12c] (mol·L ⁻¹)	[16a] (mol·L ⁻¹)	Velocidad inicial (10 ⁻⁷ mol·L ⁻¹ ·s ⁻¹)	Velocidad inicial relativa
1	0.10	0.03	3.80 ± 0.06	1.00
2	0.10	0.06	7.46 ± 0.04	1.96
3	0.05	0.03	1.80 ± 0.07	0.47
4 ^[b]	0.10	0.03	4.97 ± 0.03	1.31

^[a] A una disolución de hidrazona **12c**, catalizador **16a** y mesitileno (estándar interno) en cloroformo deuterado (CDCl₃, 200 μL) a 22.5 °C, se le adiciona nitrometano deuterado (CD₃NO₂, 300 μL). La variación de concentración de reactivo **12c** en los primeros instantes de la reacción se monitoriza por espectroscopia de ¹H-RMN. ^[b] Reacción llevada a cabo empleando nitrometano (**2a**, 300 μL) en lugar de nitrometano deuterado (CD₃NO₂).

A diferencia de los casos anteriores, el KIE obtenido parece coincidir con el observado por otros autores en procesos en los que, de manera simultánea, se produce una transferencia de

¹³⁶ Dixon, J. E.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 905-909.

¹³⁷ Alegre-Requena, J. V.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6430-6439.

deuterio acompañada de un cambio de hibridación en el centro deuterado. En estos sistemas, la mezcla de ambos efectos podría proporcionar relaciones k_H/k_D menores a las esperadas en un KIE primario obteniéndose, en algunos casos, valores de k_H/k_D en el rango de 1.1-1.3.¹³⁸ Así, a partir de los resultados obtenidos en el estudio, se propusieron los estados de transición **TS1-TS2** como los más probables para esta reacción (Figura III.5).

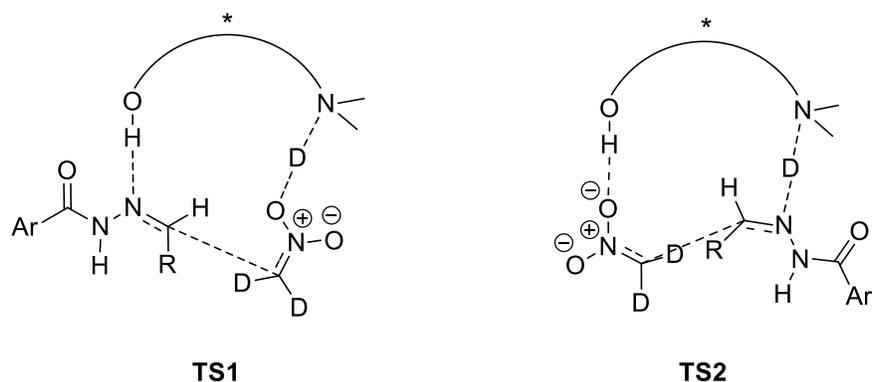


Figura III.5. Propuesta de los estados de transición **TS1** y **TS2** para la reacción aza-Henry asimétrica de hidrazonas **12** catalizada por quinuclidina (**16a**).

En el primer estado de transición propuesto (**TS1**) el catalizador **16a** desprotonaría al nitroalcano (el cual se encontraría en su forma tautomérica) activándolo y favoreciendo, de manera simultánea, el ataque sobre el sustrato hidrazona **12**. En el otro estado de transición propuesto (**TS2**), el grupo quinuclidina del catalizador **16a**, protonado tras la activación del nitroalcano en un equilibrio previo, activaría el sustrato hidrazona **12**, favoreciendo el ataque simultáneo del anión nitronato y la formación del enlace carbono-carbono.

Durante el transcurso de la reacción, se observó un desapantallamiento de las señales correspondientes a los hidrógenos próximos al átomo de nitrógeno quinuclidínico (H_a , H_b y H_c) y al grupo hidroxilo (H_d) del catalizador **16a**, mientras que no se observaron cambios apreciables en las señales correspondientes al motivo quinolina (H_g y H_h) y vinilo (H_e y H_f) del catalizador (Figura III.6, a). Dichos cambios en el espectro de 1H -RMN podrían deberse a la protonación parcial del grupo quinuclidina del catalizador **16a** y formación de un enlace de hidrógeno intramolecular, como consecuencia de la activación del nitroalcano y formación del correspondiente complejo catalizador protonado-anión nitronato (Figura III.6, b). Así, en los primeros instantes de la reacción, el complejo $[16a-H]^+[CD_2NO_2]^-$ reaccionaría con el sustrato hidrazona **12** para dar lugar al correspondiente producto **13**. Al disminuir la concentración de hidrazona **12** a lo largo del tiempo, la desaparición del intermedio $[16a-H]^+[CD_2NO_2]^-$ sería más lenta, acumulándose en el medio de reacción y siendo observado mediante espectroscopia de RMN.

¹³⁸ Hoque, E. U.; Guha, A. K.; Kim, C. K.; Lee, B. S., Lee B. S.; Lee, H. W. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2919-2925.

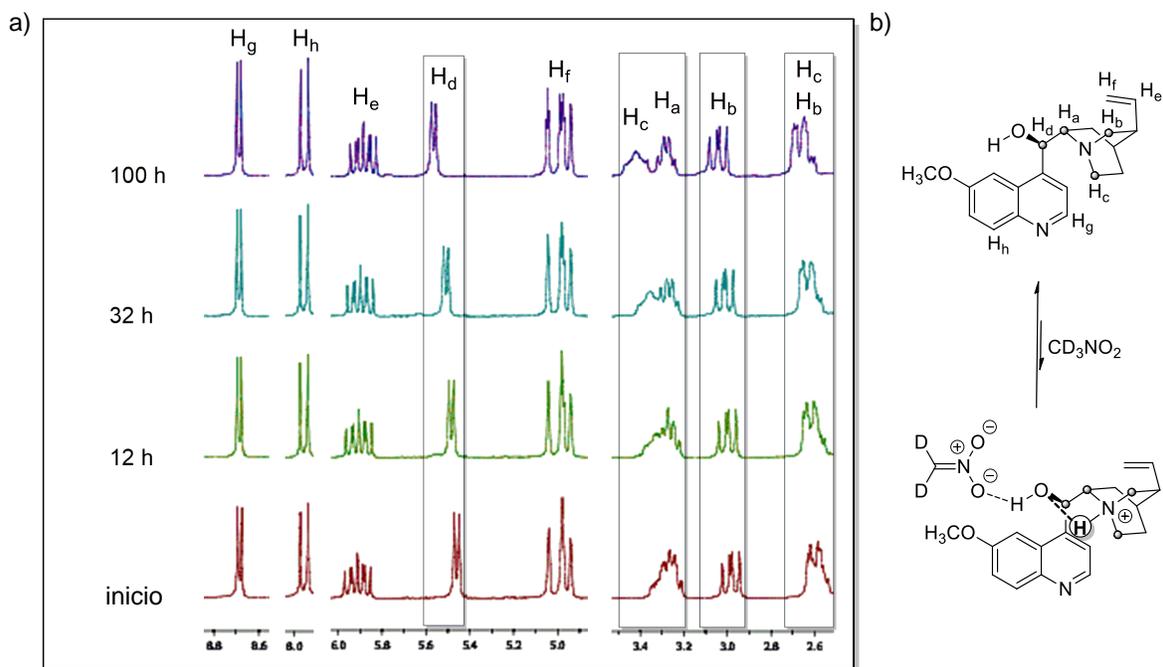
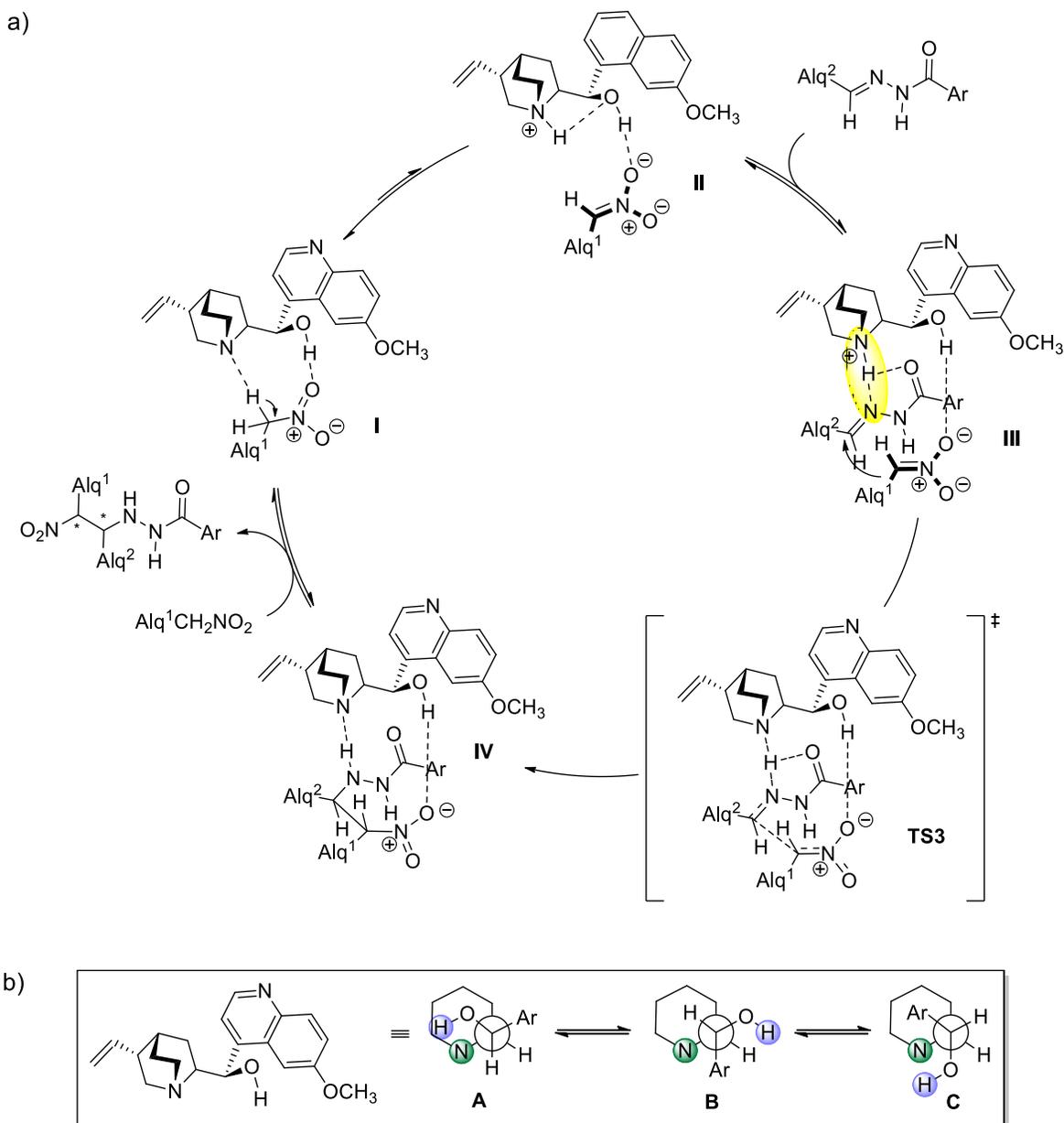


Figura III.6. Desplazamiento de señales seleccionadas del catalizador **16a** a distintos tiempos de reacción ($\text{CD}_3\text{NO}_2/\text{CDCl}_3$ 3:2).

Los resultados obtenidos nos permitieron elucidar un posible mecanismo catalítico para la adición de nitroalcanos a hidrazonas **12** en presencia del catalizador **16a** (Esquema III.12, a). En una primera etapa, el catalizador se coordinaría con una molécula de disolvente para dar lugar a un complejo catalizador-nitroalcano (**I**). Posteriormente, la base del catalizador desprotonaría la molécula de nitroalcano en un equilibrio rápido para dar lugar al complejo quiral catalizador protonado-anión nitronato (**II**). En un segundo equilibrio, el substrato hidrazona **12** se coordinaría con el complejo anterior, dando lugar a un complejo ternario entre el catalizador y ambos substratos (**III**). En el estado de transición de la etapa determinante de la velocidad de la reacción (**TS3**), el catalizador activaría la molécula de hidrazona a través de su enlace $\text{N}^+\text{-H}$. Simultáneamente, el grupo hidróxilo del catalizador orientaría al anión nitronato en el ataque a la molécula de hidrazona **12**, transcurriendo el proceso de manera estereoselectiva. Por último, una molécula de disolvente desplazaría al producto **13** en el complejo (**IV**), iniciándose un nuevo ciclo catalítico. Durante el transcurso de la reacción, el catalizador podría adoptar la conformación A, orientando ambos grupos activantes hacia la misma cara de la molécula y minimizando la posible repulsión estérica entre el grupo quinolina y quinuclidina (Esquema III.12, b). Así, la activación bifuncional de los substratos, junto con la adecuada orientación de los centros activantes del catalizador, serían responsables de las buenas reactividades y selectividades observadas en el proceso.



Esquema III.12. (a) Mecanismo propuesto en la reacción aza-Henry asimétrica de hidrazonas **12** catalizada por quinina (**16a**). (b) Proyecciones de Newman de las conformaciones del centro catalítico en el alcaloide **16a**.

Cálculos computacionales realizados por el Dr. Juan V. Alegre-Requena (Colorado State University), en el seno de una estrecha colaboración con nuestro grupo de investigación, apoyan esta propuesta mecanística.

III.4. Conclusiones

En la presente investigación se ha llevado a cabo, por vez primera, la adición catalítica enantioselectiva de nitroalcanos **2** a compuestos de tipo hidrazona **12**. Dichos sustratos han demostrado ser adecuados para su empleo en procesos aza-Henry asimétricos. Asimismo, la metodología desarrollada ha permitido acceder a nuevas β -nitrohidrazidas alquil sustituidas **13** con buenos rendimientos y con selectividades sin precedentes en este tipo de compuestos.

Entre los distintos ácidos y bases de Brønsted empleados en el estudio, el alcaloide quinina (**16a**) ha demostrado ser el más idóneo para llevar a cabo el proceso. Dicho catalizador presenta un balance óptimo de reactividad, selectividad y coste. El empleo del ácido (*R*)-binaftilfosfórico (**16j**) también proporcionó buenas selectividades, aunque con rendimientos significativamente menores.

El uso del propio nitroalcano como disolvente, así como el empleo de mayores volúmenes de disolvente, tuvo un efecto beneficioso en la catálisis, obteniéndose mayores rendimientos. Por otro lado, la sustitución en el carbono en α al carbono azometínico de la hidrazona y el efecto inductivo del sustituyente del grupo arilo en el sustrato **12**, afectaron de manera significativa a la reactividad del proceso, obteniéndose, no obstante, similares enantioselectividades. El empleo de nitroetano (**2b**) en lugar de nitrometano (**2a**) dio lugar a mayores rendimientos a baja temperatura, lo que permitió obtener los correspondientes productos derivados de nitroetano con mayores excesos enantioméricos.

Durante la investigación, se ha llevado a cabo el estudio del mecanismo de reacción con objeto de entender el origen de la reactividad y selectividad proporcionadas por el catalizador **16a**. Dicho alcaloide presenta una orientación adecuada de sus centros activantes amino e hidroxilo, capaces de llevar a cabo la activación bifuncional de ambos sustratos, proporcionando el resto de la molécula un entorno asimétrico para que el proceso transcurra de manera estereoselectiva. Por otro lado, la activación del sustrato hidrazona **12** por la base protonada del catalizador durante el ataque del nucleófilo podría ser clave para el transcurso de la reacción.

III.5. Experimental

III.5.1. Información general

Todos los disolventes y reactivos comerciales fueron usados tal cual se recibieron. El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía en capa fina (CCF) empleando láminas de aluminio recubiertas de sílica gel con indicador de fluorescencia (60 F₂₅₄, 0.2 mm grosor, Merk), observándose los distintos compuestos a $\lambda = 254$ nm. Los productos **13aa-13nb** fueron purificados mediante cromatografía en columna, empleando sílica-gel (0.06-0.2 nm, Sigma) como fase estacionaria y una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo comerciales como eluyente. Los rendimientos proporcionados en el estudio corresponden al producto aislado tras purificación. Los excesos enantioméricos de los productos fueron determinados mediante un equipo de HPLC (Waters 600) con columnas quirales (Daicel Chiralpak IA, IB y IC) empleando mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo (compuestos **13aa-ia,ib**) y *n*-hexano/tetrahidrofurano (compuestos **13bb-gb**) comerciales de calidad HPLC. La rotación específica de los productos fue determinada en un polarímetro Jasco P-1020, empleándose como disolvente acetona comercial de calidad HPLC. Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los reactivos de partida y de los productos fueron adquiridos en espectrómetros de RMN Bruker ARX 300 MHz y Bruker AV 400 MHz, empleándose DMSO-*d*₆ como disolvente deuterado. Los espectros de HRMS de los reactivos de partida y de los productos fueron obtenidos empleando el método de ionización ESI y un analizador MicroTof-Q. Los puntos de fusión de los reactivos de partida y los productos fueron medidos en un equipo Gallenkamp MPD 350 BM 2.5. Las *N*-acilhidrazonas **12a,g,i,j** fueron sintetizadas siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.¹³⁹ Los datos espectroscópicos correspondientes a los reactivos de partida **12a**,^{139,140} **12g**,^{139,140} **12i**,¹³⁹ **12j**,^{139,140} y al producto **13ia**¹³¹ fueron consistentes con los valores presentes en la bibliografía.

III.5.2. Procedimiento general para síntesis de las *N*-acilhidrazonas **12**

A una suspensión de la *N*-acilhidrazida comercial en diclorometano, a temperatura ambiente, se le adiciona el aldehído en exceso. La mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente durante un día. Tras ese tiempo, se evapora el disolvente y el crudo de reacción se recristaliza empleando etanol como disolvente. El sólido obtenido se filtra y se lava con etanol frío, obteniéndose la correspondiente *N*-acilhidrazona como una mezcla de isómeros (*E*)/(*Z*), altamente enriquecida en el isómero (*E*).

(*E*)-*N*²-(2-Etiliden)-4-nitrobenzohidrazida (**12b**)

Seguendo el procedimiento general, a una disolución de 4-nitrobenzohidrazida (2.59 g, 14.0 mmol) en diclorometano (40 mL), se le adicionó acetaldehído en exceso (2.0 mL, 35.8 mmol). Tras recristalización, se obtuvo 1.60 g de un sólido amarillo pálido (55% rdto.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (*E*)/(*Z*) 90:10. P.f. 197-199 °C. IR (cm⁻¹) 3260 (N-H), 3080, 1651 (C=O), 1599, 1554 (N-H), 1518 (NO₂), 1487, 1380, 1340 (NO₂), 1302, 1281, 868, 843, 718. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, RCH₃), 7.77 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, N=CHR), 8.08 (d, *J* = 11.6

¹³⁹ Herrera, R. P.; Roca-López, D.; Navarro-Moros, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1450-1454.

¹⁴⁰ Marqués-López, E.; Díez, E.; Martín-Zamora, E.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Synlett* **2012**, 23, 885-888.

Hz, 2H, Ar-H), 8.34 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H, Ar-H), 11.72 (s, 1H, N-H). ^{13}C -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 18.4 (CH_3), 123.5 (2 x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 129.0 (2 x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 139.3 (2 x C_{Ar}), 149.1 (2 x C_{Ar}), 149.8 (N=CHR), 161.0 (C=O). Masa exacta calculada para $[\text{NaC}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3]^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 230.0542; encontrada 230.0536.

(E)-N³-(2-Etiliden)-4-clorobenzohidrazida (12c)

Siguiendo el procedimiento general, a una disolución de 4-clorobenzohidrazida (0.87 g, 5.0 mmol) en diclorometano (5 mL), se le adicionó acetaldehído en exceso (0.85 mL, 15.1 mmol). Tras recristalización, se obtuvo 0.42 g de un sólido blanco (42% rdto.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (E)/(Z) 93:07. P.f. 180-182 °C. IR (cm^{-1}) 3204 (N-H), 3061, 2914, 1647 (C=O), 1621, 1594, 1546 (N-H), 1485, 1400, 1352, 1297, 1275, 868, 842, 528. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H, RCH_3), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.74 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H, N=CHR), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 11.50 (s, 1H, N-H). ^{13}C -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 18.4 (CH_3), 128.5 (2 x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 129.4 (2 x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 132.3 (2 x C_{Ar}), 136.3 (2 x C_{Ar}), 148.8 (N=CHR), 161.6 (C=O). Masa exacta calculada para $[\text{NaC}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}]^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 219.0301; encontrada 219.0296.

(E)-N³-(2-Etiliden)-4-bromobenzohidrazida (12d)

Siguiendo el procedimiento general, a una disolución de 4-bromobenzohidrazida (1.10 g, 5.0 mmol) en diclorometano (5 mL), se le adicionó acetaldehído en exceso (0.85 mL, 15.1 mmol). Tras recristalización, se obtuvo 0.68 g de un sólido blanco (56% rdto.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (E)/(Z) 93:07. P.f. 189-191 °C. IR (cm^{-1}) 3187 (N-H), 3060, 2833, 1650 (C=O), 1621, 1591, 1552 (N-H), 1484, 1395, 1354, 1300, 1283, 1269, 868, 837, 504. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.93 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 7.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.74 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H, N=CHR), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 11.50 (s, 1H, N-H). ^{13}C -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 18.9 (CH_3), 125.2 (2 x C_{Ar}), 129.6 (2 x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 131.4 (2 x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 132.6 (2 x C_{Ar}), 148.9 (N=CHR), 161.8 (C=O). Masa exacta calculada para $[\text{NaC}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}]^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 262.9796; encontrada 262.9790.

(E)-N³-(2-Propiliden)-4-nitrobenzohidrazida (12e)

Siguiendo el procedimiento general, a una disolución de 4-nitrobenzohidrazida (0.92 g, 5.0 mmol) en diclorometano (10 mL), se le adicionó propionaldehído en exceso (0.44 mL, 6.0 mmol). Tras recristalización, se obtuvo 0.52 g de un sólido amarillo pálido (47% rdto.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (E)/(Z) 91:09. P.f. 160-162 °C. IR (cm^{-1}) 3212 (N-H), 3055, 2973, 1651 (C=O), 1600, 1557 (N-H), 1516 (NO_2), 1489, 1341 (NO_2), 1325, 1302, 1279, 868, 847, 707. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, RCH_3), 2.30 (dq, $J^1 = 5.1$ Hz, $J^2 = 7.5$ Hz, 2H, $\text{RCH}_2\text{R}'$), 7.78 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, N=CHR), 8.06-8.09 (m, 2H, Ar-H), 8.32-8.35 (m, Ar-H), 11.70 (s, 1H, N-H). ^{13}C -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.5 (CH_3), 25.5 (CH_2), 123.6 (2 x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 129.0 (2 x $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 139.3 (2 x C_{Ar}), 149.1 (2 x C_{Ar}), 154.5 (N=CHR), 161.2 (C=O). Masa exacta calculada para $[\text{NaC}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3]^+ [\text{M} + \text{Na}]^+$ 244.0698; encontrada 244.0693.

(E)-N³-(2-Heptiliden)-4-nitrobenzohidrazida (12f)

Siguiendo el procedimiento general, a una disolución de 4-nitrobenzohidrazida (0.92 g, 5.0 mmol) en diclorometano (10 mL), se le adicionó heptanal en exceso (0.86 mL, 6.0 mmol). Tras

recristalización, se obtuvo 1.02 g de un sólido amarillo pálido (74% rdto.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (*E*)/(*Z*) 90:10. P.f. 106-108 °C. IR (cm⁻¹) 3244 (N-H), 3073, 2938, 1660 (C=O), 1599, 1552 (N-H), 1513 (NO₂), 1348 (NO₂), 1318, 1288, 867, 845, 693. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.85-0.89 (m, 3H, RCH₃), 1.23-1.36 (m, 6H, RCH₂R'), 1.46-1.53 (m, 2H, RCH₂R'), 2.25-2.30 (m, 2H, RCH₂R'), 7.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, N=CHR), 8.07-8.09 (m, 2H, Ar-H), 8.33-8.35 (m, 2H, Ar-H), 11.70 (s, 1H, N-H). ¹³C-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.9 (CH₃), 22.0 (CH₂), 25.9 (CH₂), 28.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 32.0 (CH₂), 123.6 (2 x C_{Ar}-H), 129.0 (2 x C_{Ar}-H), 139.3 (2 x C_{Ar}), 149.1 (2 x C_{Ar}), 153.7 (N=CHR), 161.1 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₄H₁₉N₃O₃]⁺ [M + Na]⁺ 300.1324; encontrada 300.1319.

(E)-N⁷-(2-Benzylmetiliden)-4-nitrobenzohidrazida (12h)

Siguiendo el procedimiento general, a una disolución de 4-nitrobenzohidrazida (0.74 g, 4.0 mmol) en diclorometano (15 mL), se le adicionó fenilacetaldehído en exceso (0.59 mL, 4.8 mmol). Tras recristalización, se obtuvo 0.78 g de un sólido amarillo (68% rdto.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (*E*)/(*Z*) 90:10. P.f. 158-160 °C. IR (cm⁻¹) 3179 (N-H), 3046, 1654 (C=O), 1599, 1542 (N-H), 1513 (NO₂), 1347 (NO₂), 1284, 860, 845, 695. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, RCH₂R'), 7.23-7.38 (m, 5H, Ar-H), 7.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, N=CHR), 8.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 11.81 (s, 1H, N-H). ¹³C-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 38.4 (CH₂), 123.6 (2 x C_{Ar}-H), 126.68 (C_{Ar}-H), 128.7 (2 x C_{Ar}-H), 128.9 (2 x C_{Ar}-H), 129.1 (2 x C_{Ar}-H), 136.7 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 149.2 (C_{Ar}), 152.0 (N=CHR), 161.2 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₅H₁₃N₃O₃]⁺ [M + Na]⁺ 306.0854; encontrada 306.0849.

III.5.3. Procedimiento general para la adición enantioselectiva de nitroalcanos **2 a *N*-acilhidrazonas **12** en presencia de quinina (**16a**)**

A una mezcla de *N*-acilhidrazona **12** (0.1 mmol) y catalizador **16a** (0.03 mmol, 9.73 mg) en un tubo de reacción, se le adiciona el correspondiente nitroalcano **2** (1 mL). La mezcla de reacción se mantiene agitando a la temperatura indicada, observándose la formación de los productos **13** mediante cromatografía en capa fina (CCF), empleando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 5:5 como eluyente. Tras el tiempo indicado, los productos **13** son purificados mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo como fase móvil. La relación diastereomérica (rd) de los productos fue determinada a partir de una alícuota del crudo de reacción, mediante espectroscopia de ¹H-RMN empleando DMSO-*d*₆ como disolvente. Las condiciones de reacción, así como los distintos rendimientos y selectividades obtenidas aparecen recogidos en la Tabla III.2.

2-[1-(2-Propil)-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (13aa)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13aa** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12a** (23.52 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2a** (1 mL, 18.3 mmol). Tras tres días de reacción a temperatura ambiente, el producto **13aa** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 8:2, obteniéndose 16.89 mg de un aceite amarillo (57% rdto.). El correspondiente ee (40%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/acetato de etilo 85:15; 1 mL min⁻¹; λ = 347.9 nm): τ_{mayor} = 19.7 min; τ_{menor} = 22.7 min. [α]_D^{24.2} = -1.82 (*c* = 1.17, acetona, 40% ee). IR (cm⁻¹) 3285 (N-H), 3106, 2958, 1648 (C=O), 1599,

1550 (N-H), 1523 (NO₂), 1461, 1376, 1344 (NO₂), 867, 849, 714. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.97 (dd, *J*¹ = 7.1 Hz, *J*² = 0.8, 6H, RCH₃), 1.87-1.98 (m, 1H, R'CHR₂), 3.54 (dq, *J*¹ = 4.0 Hz, *J*² = 1.2, 1H, NCHRR'), 4.54 (dd, *J*¹ = 13.6 Hz, *J*² = 7.9, 1H, RCH₂NO₂), 4.72 (dd, *J*¹ = 13.6 Hz, *J*² = 3.9, 1H, RCH₂NO₂), 5.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, N-NH-C), 7.97-8.01 (m, 2H, Ar-H), 8.29-8.31 (m, 2H, Ar-H), 10.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, (RC=O)NHR). ¹³C-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 18.1 (CH₃), 19.0 (CH₃), 28.8 (CH), 63.2 (NCHRR'), 76.9 (RCH₂NO₂), 124.0 (2 x C_{Ar}-H), 129.1 (2 x C_{Ar}-H), 139.0 (C_{Ar}), 149.6 (C_{Ar}), 164.7 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₂H₁₆N₄O₅]⁺ [M + Na]⁺ 319.1018; encontrada 319.1013.

2-[1-Metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (13ba)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13ba** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12b** (20.72 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2a** (1 mL, 18.3 mmol). Tras tres días de reacción a temperatura ambiente, el producto **13ba** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 6:4, obteniéndose 24.50 mg de un sólido amarillo (91% rdt.). El correspondiente ee (45%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/acetato de etilo 85:15; 1 mL min⁻¹; λ = 255.5 nm): τ_{mayor} = 20.5 min; τ_{menor} = 18.7 min. [α]_D^{28.5} = -1.91 (*c* = 1.23, acetona, 45% ee). P.f. 112-114 °C. IR (cm⁻¹) 3352 (N-H), 3313 (N-H), 3110, 2977, 1665 (C=O), 1597, 1555 (N-H), 1516 (NO₂), 1409, 1379, 1343 (NO₂), 1324, 1305, 866, 844, 712. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, RCH₃), 3.65-3.73 (m, 1H, NCHRR'), 4.53 (dd, *J*¹ = 13.0 Hz, *J*² = 5.4, 1H, RCH₂NO₂), 4.62 (dd, *J*¹ = 13.0 Hz, *J*² = 7.1, 1H, RCH₂NO₂), 5.43 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, N-NH-C), 7.54 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar-H), 7.82 (d, *J* = 8.5, 2H, Ar-H), 10.07 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, (RC=O)NHR). ¹³C-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.9 (CH₃), 53.4 (NCHRR'), 79.0 (RCH₂NO₂), 123.6 (2 x C_{Ar}-H), 128.7 (2 x C_{Ar}-H), 138.6 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 164.3 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₀H₁₂N₄O₅]⁺ [M + Na]⁺ 291.0705; encontrada 291.0709.

2-[1-Metil-2-nitroetil]-*p*-clorobenzohidrazida (13ca)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13ca** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12c** (19.63 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2a** (1 mL, 18.3 mmol). Tras tres días de reacción a temperatura ambiente, el producto **13ca** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 7:3, obteniéndose 14.17 mg de un sólido amarillo pálido (55% rdt.). El correspondiente ee (37%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IA; *n*-hexano/acetato de etilo 70:30; 1 mL min⁻¹; λ = 247.2 nm): τ_{mayor} = 19.5 min; τ_{menor} = 18.0 min. [α]_D^{27.8} = -3.68 (*c* = 0.72, acetona, 37% ee). P.f. 114-116 °C. IR (cm⁻¹) 3277 (N-H), 2982, 1623 (C=O), 1596, 1542 (N-H), 1459, 1444, 1389, 1306, 1092, 839, 802, 527. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, RCH₃), 3.63-3.76 (m, 1H, NCHRR'), 4.53 (dd, *J*¹ = 13.2 Hz, *J*² = 5.4, 1H, RCH₂NO₂), 4.62 (dd, *J*¹ = 13.2 Hz, *J*² = 7.2, 1H, RCH₂NO₂), 5.43 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, N-NH-C), 7.52-7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.80-7.85 (m, 2H, Ar-H), 10.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, (RC=O)NHR). ¹³C-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.9 (CH₃), 53.5 (NCHRR'), 79.0 (RCH₂NO₂), 128.4 (2 x C_{Ar}-H), 129.1 (2 x C_{Ar}-H), 131.6 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 165.1 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₀H₁₂ClN₃O₃]⁺ [M + Na]⁺ 280.0465; encontrada 280.0459.

2-[1-Metil-2-nitroetil]-*p*-bromobenzohidrazida (13da)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13da** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12d** (24.11 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2a** (1 mL, 18.3 mmol). Tras tres días de reacción a temperatura ambiente, el producto **13da** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 7:3, obteniéndose 7.25 mg de un sólido blanco (24% rdto.). El correspondiente ee (39%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IA; *n*-hexano/acetato de etilo 70:30; 1 mL min⁻¹; λ = 246.0 nm): τ_{mayor} = 23.5 min; τ_{menor} = 20.0 min. [α]_D^{27.9} = -5.07 (*c* = 0.36, acetona, 39% ee). P.f. 121-123 °C. IR (cm⁻¹) 3275 (N-H), 3095, 2975, 1623 (C=O), 1591, 1544 (N-H), 1459, 1444, 1389, 1302, 1071, 837, 801, 503. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, RCH₃), 3.63-3.76 (m, 1H, NCHRR'), 4.53 (dd, *J*' = 12.9 Hz, *J*² = 5.1, 1H, RCH₂NO₂), 4.62 (dd, *J*' = 12.9 Hz, *J*² = 6.9, 1H, RCH₂NO₂), 5.40-5.45 (m, 1H, N-NH-C), 7.66-7.70 (m, 2H, Ar-H), 7.73-7.77 (m, 2H, Ar-H), 10.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, (RC=O)NHR). ¹³C-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.9 (CH₃), 53.5 (NCHRR'), 79.0 (RCH₂NO₂), 125.1 (C_{Ar}), 129.3 (2 x C_{Ar}-H), 131.3 (2 x C_{Ar}-H), 132.0 (C_{Ar}), 165.2 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₀H₁₂BrN₃O₃]⁺ [M + Na]⁺ 323.9959; encontrada 323.9954.

2-[1-Etil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (13ea)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13ea** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12e** (24.11 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2a** (1 mL, 18.3 mmol). Tras tres días de reacción a temperatura ambiente, el producto **13ea** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 7:3, obteniéndose 22.30 mg de un sólido blanco (79% rdto.). El correspondiente ee (39%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/acetato de etilo 85:15; 1 mL min⁻¹; λ = 255.5 nm): τ_{mayor} = 17.4 min; τ_{menor} = 19.2 min. [α]_D^{29.5} = -6.91 (*c* = 1.11, acetone, 39% ee). M.p. 135-137 °C. IR (cm⁻¹) 3271 (N-H), 3107, 2934, 1625 (C=O), 1595, 1551 (N-H), 1511 (NO₂), 1424, 1395, 1346 (NO₂), 1326, 1315, 868, 849, 714. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, RCH₃), 1.39-1.66 (m, 2H, RCH₂R'), 3.48-3.59 (m, 1H, NCHRR'), 4.59-4.66 (m, 2H, RCH₂NO₂), 5.52 (t, 1H, N-NH-C), 8.00-8.05 (m, 2H, Ar-H), 8.29-8.33 (m, 2H, Ar-H), 10.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, (RC=O)NHR). ¹³C-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.1 (CH₃), 22.9 (CH₂), 59.2 (NCHRR'), 77.6 (RCH₂NO₂), 123.6 (2 x C_{Ar}-H), 128.7 (2 x C_{Ar}-H), 138.6 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 164.3 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₁H₁₄N₄O₅]⁺ [M + Na]⁺ 305.0861; encontrada 305.0856.

2-[1-Hexil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (13fa)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13fa** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12f** (27.73 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2a** (1 mL, 18.3 mmol). Tras tres días de reacción a temperatura ambiente, el producto **13fa** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 8:2, obteniéndose 26.73 mg de un sólido amarillo (79% rdto.). El correspondiente ee (39%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/acetato de etilo 85:15; 1 mL min⁻¹; λ = 255.5 nm): τ_{mayor} = 12.5 min; τ_{menor} = 14.2 min. [α]_D^{29.6} = -4.92 (*c* = 1.34, acetone, 39% ee). P.f. 96-98 °C. IR (cm⁻¹) 3391 (N-H), 3311 (N-H), 3108, 2952, 1661 (C=O), 1598, 1549 (N-H), 1517 (NO₂), 1462, 1383, 1339 (NO₂), 1327, 872, 846, 713.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.80-0.91 (m, 3H, RCH₃), 1.17-1.36 (m, 6H, Alq-H), 1.35-1.49 (m, 3H, Alq-H), 1.49-1.60 (m, 1H, Alq-H), 3.56-3.63 (m, 1H, NCHRR'), 4.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, RCH₂NO₂), 5.51 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, N-NH-C), 8.00-8.04 (m, 2H, Ar-H), 8.29-8.34 (m, 2H, Ar-H), 10.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, (RC=O)NHR). ^{13}C -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.0 (CH₃), 22.0 (CH₂), 25.1 (CH₂), 28.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 31.1 (CH₂), 57.8 (NCHRR'), 78.0 (RCH₂NO₂), 123.5 (2 x C_{Ar}-H), 128.7 (2 x C_{Ar}-H), 138.6 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 164.2 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₅H₂₂N₄O₅]⁺ [M + Na]⁺ 361.1488; encontrada 361.1479.

2-[1-(2-Metil)propil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (13ga)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13ga** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12g** (24.93 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2a** (1 mL, 18.3 mmol). Tras tres días de reacción a temperatura ambiente, el producto **13ga** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 8:2, obteniéndose 25.87 mg de un sólido amarillo (83% rdt.). El correspondiente ee (40%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/acetato de etilo 85:15; 1 mL min⁻¹; $\lambda = 255.5$ nm): $\tau_{\text{mayor}} = 12.4$ min; $\tau_{\text{minor}} = 17.7$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{29.1} = -8.20$ ($c = 1.29$, acetona, 40% ee). P.f. 118-120 °C. IR (cm⁻¹) 3379 (N-H), 3301 (N-H), 3108, 2953, 1657 (C=O), 1596, 1550 (N-H), 1513 (NO₂), 1467, 1383, 1345 (NO₂), 1320, 867, 845, 714. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.90 (t, $J = 6.6$, 3H, RCH₃), 1.20 (ddd, $J^1 = 13.8$ Hz, $J^2 = 7.7$, $J^3 = 5.1$, 1H, RCH₂R'), 1.46 (ddd, $J^1 = 14.0$ Hz, $J^2 = 7.7$, $J^3 = 6.5$, 1H, RCH₂R'), 1.74-1.90 (m, 1H, R₂CHR'), 3.61-3.71 (m, 1H, NCHRR'), 4.54-4.66 (m, 2H, RCH₂NO₂), 5.50 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, N-NH-C), 8.00-8.04 (m, 2H, Ar-H), 8.30-8.34 (m, 2H, Ar-H), 10.31 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, (RC=O)NHR). ^{13}C -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 22.2 (CH₃), 22.8 (CH₃), 24.0 (CH), 39.0 (CH₂), 56.1 (NCHRR'), 78.3 (RCH₂NO₂), 123.6 (2 x C_{Ar}-H), 128.7 (2 x C_{Ar}-H), 138.6 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 164.3 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₃H₁₈N₄O₅]⁺ [M + Na]⁺ 333.1175; encontrada 333.1169.

2-[1-Benzil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (13ha)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13ha** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12h** (28.33 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2a** (1 mL, 18.3 mmol). Tras tres días de reacción a temperatura ambiente, el producto **13ha** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 7:3, obteniéndose 25.47 mg de un sólido amarillo (74% rdt.). El correspondiente ee (43%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/acetato de etilo 85:15; 1 mL min⁻¹; $\lambda = 256.7$ nm): $\tau_{\text{mayor}} = 16.1$ min; $\tau_{\text{minor}} = 18.2$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{24.5} = -5.73$ ($c = 1.27$, acetona, 43% ee). P.f. 153-155 °C. IR (cm⁻¹) 3281 (N-H), 3200 (N-H), 3106, 2926, 1670 (C=O), 1649, 1597, 1548 (N-H), 1528 (NO₂), 1448, 1388, 1346 (NO₂), 1319, 864, 849, 707. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.74 (dd, $J^1 = 14.0$, $J^2 = 7.4$, 1H, RCH₂Ph), 2.95 (dd, $J^1 = 13.9$, $J^2 = 6.3$, 1H, RCH₂Ph) 3.85-3.96 (m, 1H, NCHRR'), 4.51 (dd, $J^1 = 13.4$, $J^2 = 4.5$, 1H, RCH₂NO₂), 4.64 (dd, $J^1 = 13.4$, $J^2 = 7.7$, 1H, RCH₂NO₂), 5.67 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, N-NH-C), 7.19-7.36 (m, 5H, Ar-H) 7.99-8.03 (m, 2H, Ar-H), 8.28-8.33 (m, 2H, Ar-H), 10.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, (RC=O)NHR). ^{13}C -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 36.2 (CH₂), 22.8 (CH₃), 59.4 (NCHRR'), 77.2 (RCH₂NO₂), 123.5 (2 x C_{Ar}-H), 126.5 (2 x C_{Ar}-H), 128.5 (C_{Ar}-H), 128.7 (2 x C_{Ar}-H), 129.3 (2 x C_{Ar}-H), 137.6 (C_{Ar}), 138.5 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}(a)+ C_{Ar}(b)), 164.2 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₆H₁₆N₄O₅]⁺ [M + Na]⁺ 367.1018; encontrada 367.1013.

2-[1-(2-Fenil)etil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (13ia)¹³¹

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13ia** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12i** (29.73 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2a** (1 mL, 18.3 mmol). Tras tres días de reacción a temperatura ambiente, el producto **13ia** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 8:2, obteniéndose 28.67 mg de un sólido amarillo (80% rdto.). El correspondiente ee (41%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/acetato de etilo 85:15; 1 mL min⁻¹; λ = 256.7 nm): τ_{mayor} = 15.9 min; τ_{menor} = 18.4 min. [α]_D^{27.7} = -7.29 (c = 1.43, acetona, 41% ee). {Lit.¹³¹ [α]_D²⁵ = -10.5 (c = 0.31, acetona), (*S*)-**13ia**, 26% ee}.

2-[1-Metil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (13bb)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13bb** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12b** (20.72 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2b** (1 mL, 12.6 mmol). Tras siete días de reacción a -20 °C, el producto **13bb** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 7:3, obteniéndose 18.46 mg de un sólido amarillo (65% rdto.; 58:42 rd). El correspondiente ee (54%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/tetrahidrofurano 90:10; 1 mL min⁻¹; λ = 241.7 nm): τ_{mayor} = 27.0 min; τ_{menor} = 36.5 min. P.f. 111-113 °C. IR (cm⁻¹) 3242 (N-H), 3092, 2988, 1640 (C=O), 1598, 1541 (N-H), 1522 (NO₂), 1451, 1392, 1344 (NO₂), 1321, 1307, 871, 849, 690. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H_a, RCH₃), 1.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H_b, RCH₃), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H_a, RCH₃), 1.51 (d, *J* = 6.7, 3H_b, RCH₃), 3.51-3.66 (m, 1H_a + 1H_b, NCHRR'), 4.73-4.86 (m, 1H_a + 1H_b, RCHR'NO₂), 5.39 (dd, *J*¹ = 5.5, *J*² = 4.5, 1H_b, N-NH-C), 5.49 (t, *J* = 6.0, 1H_a, N-NH-C), 7.98-8.07 (m, 2H_a+2H_b, Ar-H), 8.29-8.34 (m, 2H_a+2H_b, Ar-H), 10.20 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H_b, (RC=O)NHR), 10.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H_a, (RC=O)NHR). ¹³C-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.5 (CH₃), 13.9 (CH₃), 14.1 (CH₃), 14.8 (CH₃), 57.3 (NCHRR'), 57.8 (NCHRR'), 85.0 (RCHR'NO₂), 85.2 (RCHR'NO₂), 123.6 (2 x C_{Ar}-H), 123.6 (2 x C_{Ar}-H), 128.7 (2 x C_{Ar}-H) + 2 x C_{Ar}-H), 138.6 (C_{Ar}), 138.7 (C_{Ar}), 149.1 (2 x C_{Ar}(a) + 2 x C_{Ar}(b)), 164.1 (C=O), 164.6 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₁H₁₄N₄O₅]⁺ [M + Na]⁺ 305.0862; encontrada 305.0856.

2-[1-Etil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (13eb)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13eb** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12e** (24.11 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2b** (1 mL, 12.6 mmol). Tras siete días de reacción a -20 °C, el producto **13eb** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 7:3, obteniéndose 11.72 mg de un sólido amarillo (40% rdto.; 63:37 rd). El correspondiente ee (50%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/tetrahidrofurano 90:10; 1 mL min⁻¹; λ = 256.7 nm): τ_{mayor} = 32.2 min; τ_{menor} = 25.5 min. P.f. 81-83 °C. IR (cm⁻¹) 3251 (N-H), 3082, 2968, 1627 (C=O), 1596, 1546 (N-H), 1519 (NO₂), 1448, 1390, 1338 (NO₂), 1318, 1302, 861, 847, 697. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.96-1.04 (m, 3H_a + 3H_b, RCH₃), 1.40-1.53 (m, 5H_a + 5H_b, Alk-H), 3.56-3.37 (m, 1H_a + 1H_b, NCHRR'), 4.72-4.88 (m, 1H_a + 1H_b, RCHR'NO₂), 5.34 (dd, *J*¹ = 5.4, *J*² = 4.6, 1H_b, N-NH-C), 5.47 (t, *J* = 6.0, 1H_a, N-NH-C), 7.94-7.98 (m, 2H_b, Ar-H) 8.04-8.07 (m, 2H_a, Ar-H), 8.29-8.35 (m, 2H_a + 2 H_b, Ar-H),

10.13 (d, $J = 5.6$ Hz, $1H_b$, (RC=O)NHR), 10.36 (d, $J = 6.3$ Hz, $1H_a$, (RC=O)NHR). ^{13}C -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (CH₃), 10.8 (CH₃), 12.7 (CH₃), 13.7 (CH₃), 20.4 (CH₂), 22.5 (CH₂), 63.3 (NCHRR'), 63.7 (NCHRR'), 83.9 (RCHR'NO₂), 84.0 (RCHR'NO₂), 123.5 (2 x C_{Ar}-H), 123.6 (2 x C_{Ar}-H), 128.7 (2 x C_{Ar}-H), 128.7 (2 x C_{Ar}-H), 138.6 (C_{Ar}), 138.7 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}(a) + C_{Ar}(b)), 163.9 (C=O), 164.4 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₂H₁₆N₄O₅]⁺ [M + Na]⁺ 319.1018; encontrada 319.1013.

2-[1-Hexil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (13fb)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13fb** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12f** (27.73 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2b** (1 mL, 12.6 mmol). Tras siete días de reacción a -20 °C, el producto **13fb** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 8:2, obteniéndose 9.34 mg de un aceite amarillo (27% rdto.; 69:31 rd). El correspondiente ee (72%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/tetrahidrofurano 90:10; 1 mL min⁻¹; $\lambda = 255.5$ nm): $\tau_{\text{mayor}} = 24.7$ min; $\tau_{\text{minor}} = 16.0$ min. IR (cm⁻¹) 3282 (N-H), 2950, 2917, 1651 (C=O), 1600, 1547 (N-H), 1525 (NO₂), 1456, 1376, 1345 (NO₂), 1300, 867, 849, 718. 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.78-0.90 (m, 3H, RCH₃), 0.97-1.60 (m, 13H, Alq-H), 3.38-3.49 (m, 1H, NCHRR'), 3.54-3.65 (m, 1H, NCHRR'), 4.71-4.87 (m, $1H_a + 1H_b$, RCHR'NO₂), 5.30-5.34 (m, $1H_b$, N-NH-C), 5.45 (t, $J = 5.9$, $1H_a$, N-NH-C), 7.93-7.97 (m, $2H_b$, Ar-H), 8.03-8.07 (m, $2H_a$, Ar-H), 8.29-8.35 (m, $2H_a + 2 H_b$, Ar-H), 10.14 (d, $J = 5.6$ Hz, $1H_b$, (RC=O)NHR), 10.37 (d, $J = 6.3$ Hz, $1H_a$, (RC=O)NHR). ^{13}C -RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ 13.1 (CH₃), 13.7 (CH₃), 14.7 (CH₃), 22.5 (CH₂), 25.7 (CH₂), 26.1 (CH₂), 27.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 31.5 (CH₂), 31.6 (CH₂), 62.0 (NCHRR'), 62.7 (NCHRR'), 84.3 (RCHR'NO₂), 84.7 (RCHR'NO₂), 123.9 (2 x C_{Ar}-H), 124.0 (2 x C_{Ar}-H), 129.1 (2 x C_{Ar}-H), 129.1 (2 x C_{Ar}-H), 139.0 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 149.2 (C_{Ar}), 149.2 (C_{Ar}), 164.2 (C=O), 164.5 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₆H₂₄N₄O₅]⁺ [M + Na]⁺ 375.1644; encontrada 375.1639.

2-[1-(2-Metil)propil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (13gb)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13gb** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12g** (24.93 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2b** (1 mL, 12.6 mmol). Tras siete días de reacción a -20 °C, el producto **13gb** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 8:2, obteniéndose 8.16 mg de un sólido amarillo pálido (25% rdto.; 71:29 rd). El correspondiente ee (77%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/tetrahidrofurano 90:10; 1 mL min⁻¹; $\lambda = 255.5$ nm): $\tau_{\text{mayor}} = 27.8$ min; $\tau_{\text{minor}} = 24.7$ min. P.f. 132-134 °C. IR (cm⁻¹) 3263 (N-H), 2953, 2867, 1644 (C=O), 1599, 1548 (N-H), 1517 (NO₂), 1468, 1387, 1343 (NO₂), 1302, 870, 851, 718. 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85-1.03 (m, 13H, Alq-H), 1.14-1.23 (m, 1H, Alq-H), 1.31-1.51 (m, 8H, Alq-H), 179-194 (m, 2H, Alq-H), 3.48-3.56 (m, 1H, NCHRR'), 4.73 (qd, $J^1 = 6.7$ Hz, $J^2 = 3.4$ Hz, $1H_b$, RCHR'NO₂), 4.81-4.89 (m, $1H_a$, RCHR'NO₂), 5.58-5.31 (m, $1H_b$, N-NH-C), 5.42 (t, $J = 5.8$, $1H_a$, N-NH-C), 7.93-7.97 (m, $2H_b$, Ar-H), 8.04-8.08 (m, $2H_a$, Ar-H), 8.29-8.35 (m, $2H_a + 2 H_b$, Ar-H), 10.13 (d, $J = 5.6$ Hz, $1H_b$, (RC=O)NHR), 10.37 (d, $J = 6.2$ Hz, $1H_a$, (RC=O)NHR). ^{13}C -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.7 (C_{Alq}), 12.7 (C_{Alq}), 21.7 (C_{Alq}), 22.1 (C_{Alq}), 23.0 (C_{Alq}), 23.6 (C_{Alq}), 24.3 (C_{Alq}), 24.4 (C_{Alq}), 36.5 (CH₂), 38.6 (CH₂), 59.8 (NCHRR'), 60.5 (NCHRR'), 84.0 (RCHR'NO₂), 84.5 (RCHR'NO₂), 123.6 (2 x C_{Ar}-H), 123.7 (2 x C_{Ar}-H), 128.8 (2 x C_{Ar}-H), 128.8 (2 x C_{Ar}-H), 138.6 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 149.1

(C_{Ar}(a) + C_{Ar}(b)), 163.9 (C=O), 164.4 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₄H₂₀N₄O₅]⁺ [M + Na]⁺ 347.1331; encontrada 347.1326.

2-[1-(2-Fenil)etil-2-metil-2-nitroetil]-p-nitrobenzohidrazida (13nb)

Siguiendo el procedimiento general, el compuesto **13nb** fue sintetizado a partir de la hidrazona **12n** (29.73 mg, 0.1 mmol) y el nitroalcano **2b** (1 mL, 12.6 mmol). Tras siete días de reacción a -22 °C, el producto **13nb** fue purificado por cromatografía en columna usando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 8:2, obteniéndose 9.36 mg de un aceite amarillo (41% rdto.; 63:37 rd). El correspondiente ee (73%) fue determinado mediante HPLC quirral (columna Daicel Chiralpak IC; *n*-hexano/acetato de etilo 85:15; 1 mL min⁻¹; λ = 247.1 nm): τ_{mayor} = 14.1 min; τ_{menor} = 15.6 min. IR (cm⁻¹) 3284 (N-H), 2923, 1656 (C=O), 1600, 1544 (N-H), 1522 (NO₂), 1453, 1391, 1344 (NO₂), 1298, 866, 849, 699. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.49-1.52 (m, 3H_a + 3H_b, RCH₃), 1.59-1.79 (m, 2H_a + 2H_b, RCH₂R'), 2.66-2.93 (m, 2H_a + 2H_b, RCH₂R'), 3.42-3.50 (m, 1H, NCHRR'), 3.62-3.64 (m, 1H, NCHRR'), 4.79-4.93 (m, 1H_a + 1H_b, RCHR'NO₂), 5.50-5.53 (m, 1H, N-NH-C), 5.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, N-NH-C), 7.16-7.31 (m, 5H_a + 5H_b, Ar-H) 7.94-7.99 (m, 2H, Ar-H), 8.04-8.08 (m, 2H, Ar-H), 8.03-8.35 (m, 2H_a + 2H_b, Ar-H), 10.18 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, (RC=O)NHR), 10.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, (RC=O)NHR). ¹³C-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.9 (CH₃), 13.7 (CH₃), 29.6 (CH₂), 31.3 (CH₂), 31.5 (CH₂), 61.4 (NCHRR'), 62.0 (NCHRR'), 83.9 (RCHR'NO₂), 84.2 (RCHR'NO₂), 123.5 (C_{Ar}-H), 123.6 (C_{Ar}-H), 125.8 (C_{Ar}-H), 125.9 (C_{Ar}-H), 128.3 (C_{Ar}-H), 128.3 (C_{Ar}-H), 128.4 (C_{Ar}-H), 128.7 (C_{Ar}-H), 128.7 (C_{Ar}-H), 138.6 (C_{Ar}), 138.7 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 164.1 (C=O), 164.5 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₈H₂₀N₄O₅]⁺ [M + Na]⁺ 395.1331; encontrada 395.1326.

III.5.4. Procedimiento general para la cinética de reacción y el cálculo de las velocidades iniciales

A una mezcla de quinina (**16a**) y *N*-acilhidrazona **12c** en un vial, se le adiciona una disolución de estándar interno (mesitileno, 0.25 M) en cloroformo deuterado (0.20 mL), obteniéndose tras agitación una disolución transparente e incolora. Posteriormente, se adiciona el correspondiente nitroalcano (0.30 mL, 5.5 mmol). Tras ser agitada, la nueva disolución es trasvasada a un tubo de RMN. La concentración del reactivo limitante en el medio de reacción se monitoriza a lo largo del tiempo mediante espectroscopia de ¹H-RMN a la temperatura de 22.5 °C, calculándose dicha concentración a partir de relación existente entre el área de la señal C_{Ar}-H del estándar interno (0.10 M) y el área de la señal del grupo metilo de la hidrazona **12c**. Los experimentos fueron realizados en un equipo Bruker ARX300 (300 MHz). Las velocidades iniciales fueron obtenidas a partir de la pendiente de la recta resultante de interpolar la concentración de hidrazona **12c** frente a tiempo en los primeros instantes de la reacción. Al menos dos réplicas fueron realizadas, siendo el correspondiente error la desviación estándar obtenida entre ambas réplicas. Los órdenes de reacción fueron obtenidos empleando la siguiente ecuación:

$$\text{Orden de Reacción Parcial} = \frac{\log\left(\frac{\text{vel. inicial 1}}{\text{vel inicial 2}}\right)}{\log\left(\frac{[X]_1}{[X]_2}\right)}$$

III.5.5. Estudio de los órdenes de reacción y KIE por el método de las velocidades iniciales

Figura III.E1. Velocidades iniciales obtenidas a partir de la pendiente de la recta que interpola los puntos concentración de **12c** versus tiempo de reacción (Tabla III.3). A y B: referencia (ver Figura III.3). C y D: mitad de concentración de **12c** (0.05 mol L^{-1}). E y F: doble de concentración del catalizador **16a** (0.06 mol L^{-1}). G y H: empleando CH_3NO_2 en lugar de CD_3NO_2 .

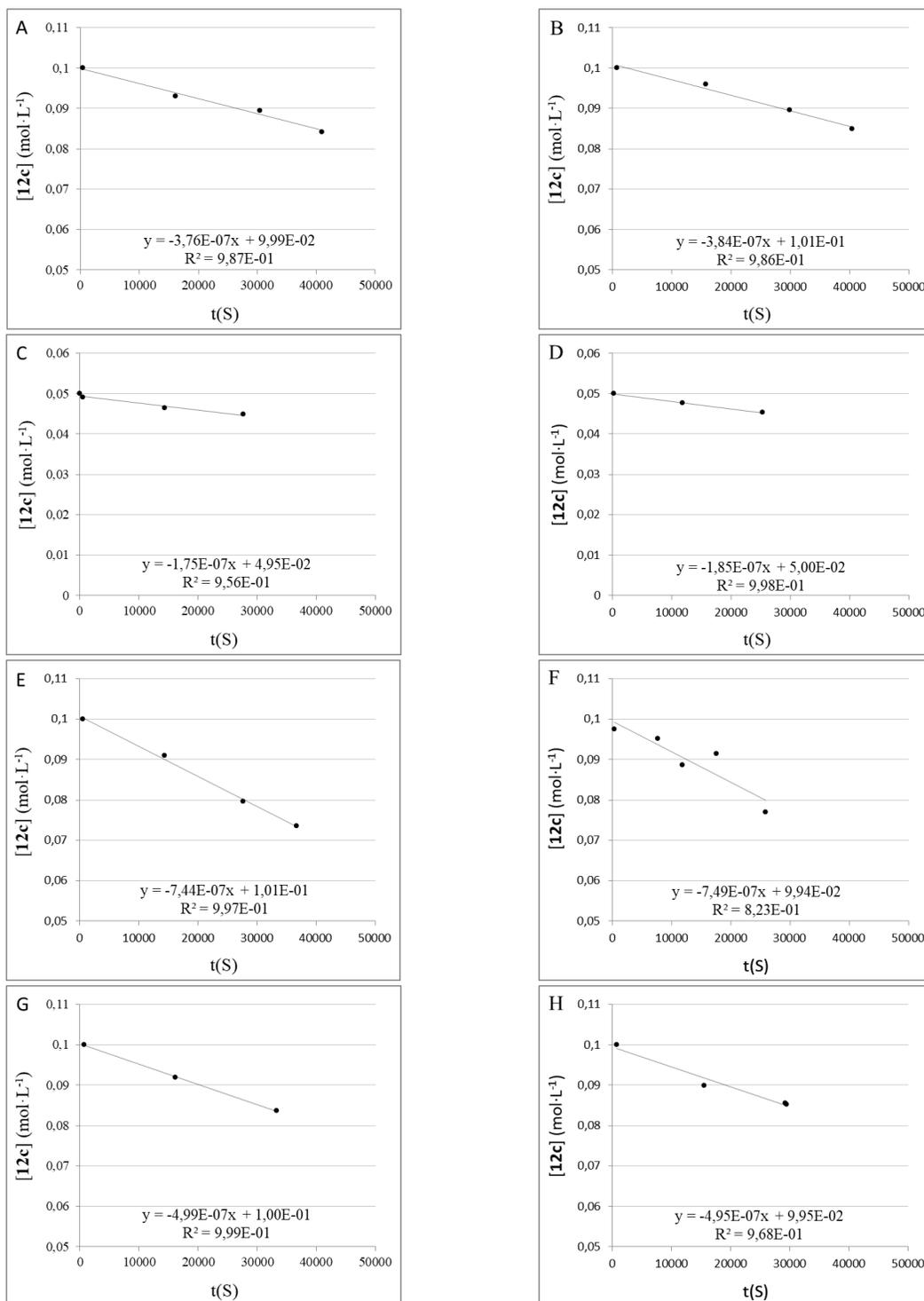


Figura III.E2. Espectro de ^1H -RMN del crudo a distintos tiempos ($\text{CD}_3\text{NO}_2/\text{CDCl}_3$ 3:2).

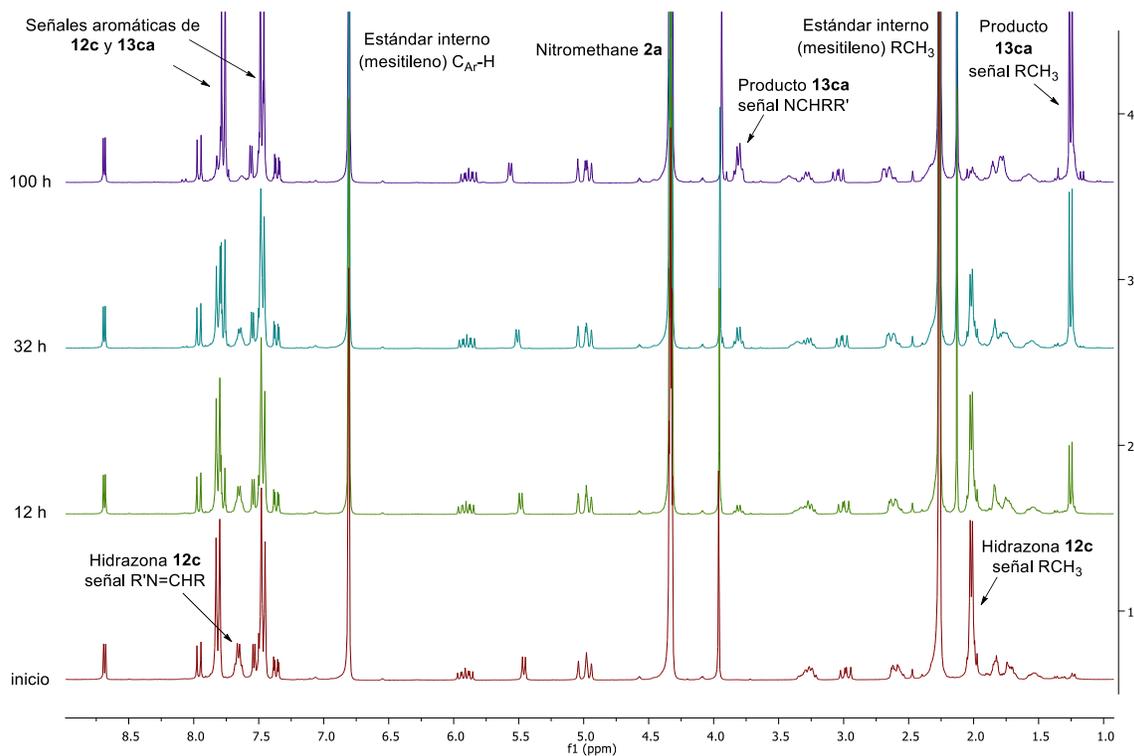


Figura III.E3. Espectro de ^1H -RMN del catalizador **16a** ($\text{CD}_3\text{NO}_2/\text{CDCl}_3$ 3:2).

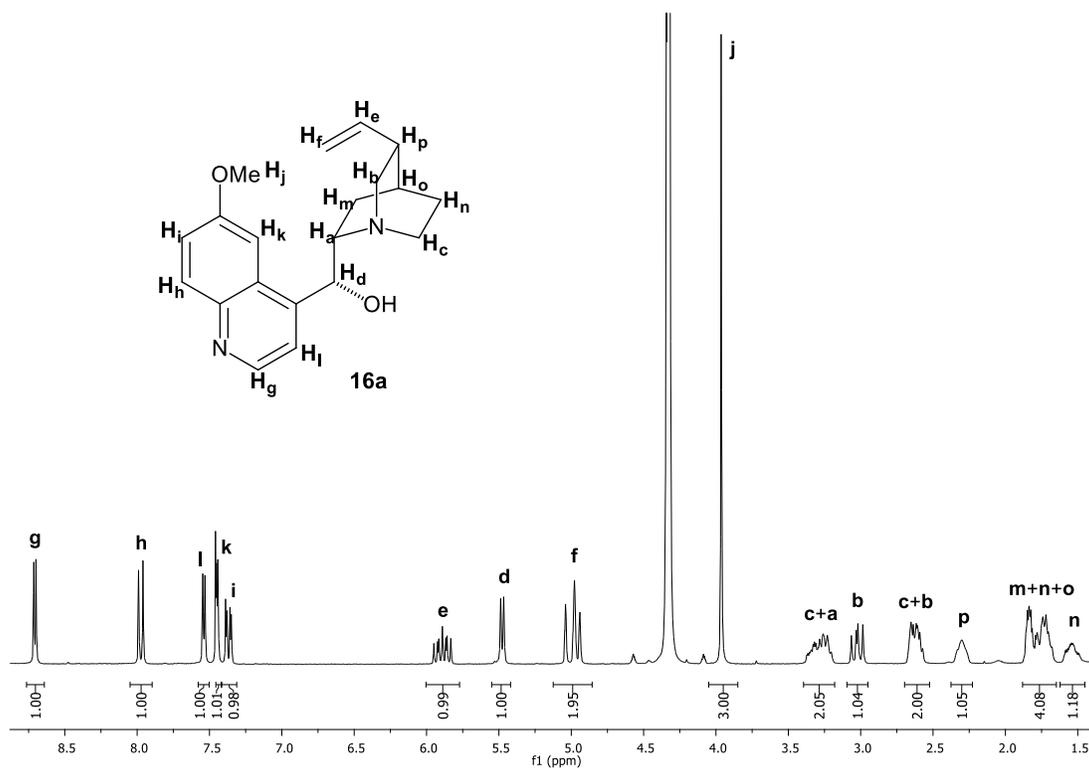
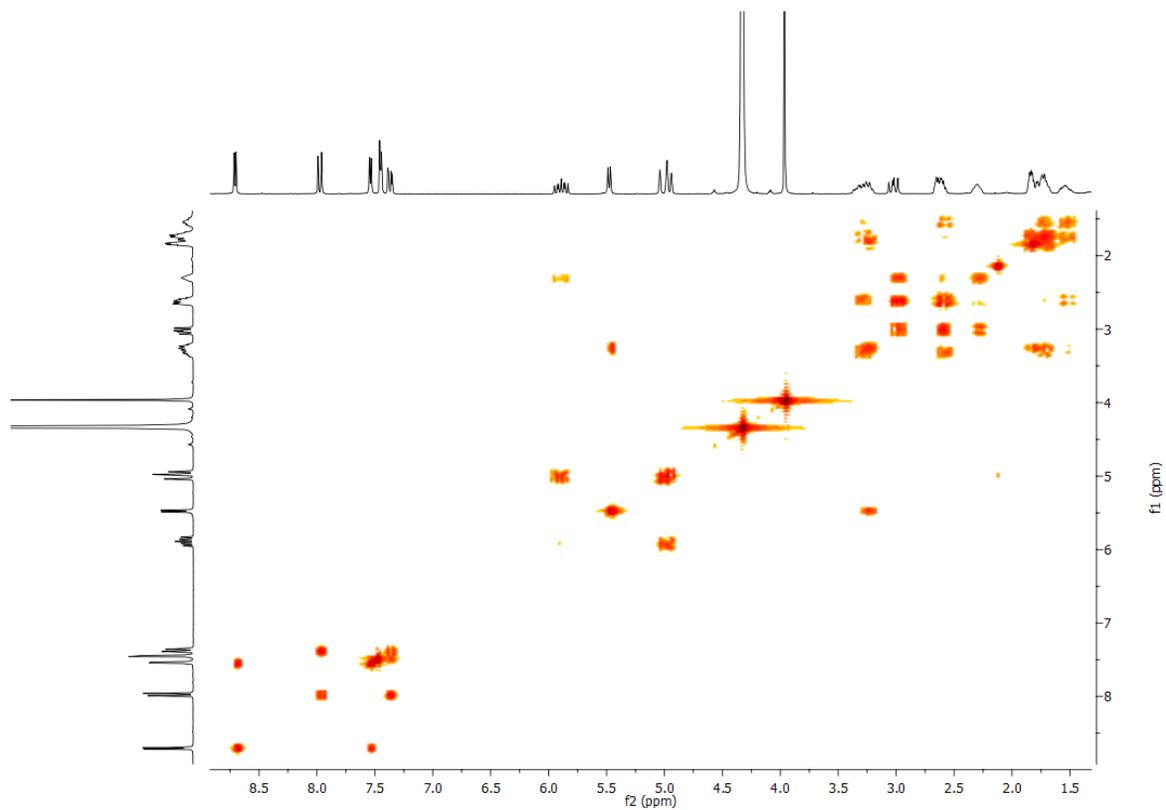


Figura III.E4. Espectro COSY ^1H - ^1H del catalizador **16a** ($\text{CD}_3\text{NO}_2/\text{CDCl}_3$ 3:2).



III.5.6. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de las *N*-acilhidrazonas 12.

Figura III.E5. ^1H -RMN de la (*E*)-*N'*-(2-etiliden)-4-nitrobenzohidrazida (**12b**).

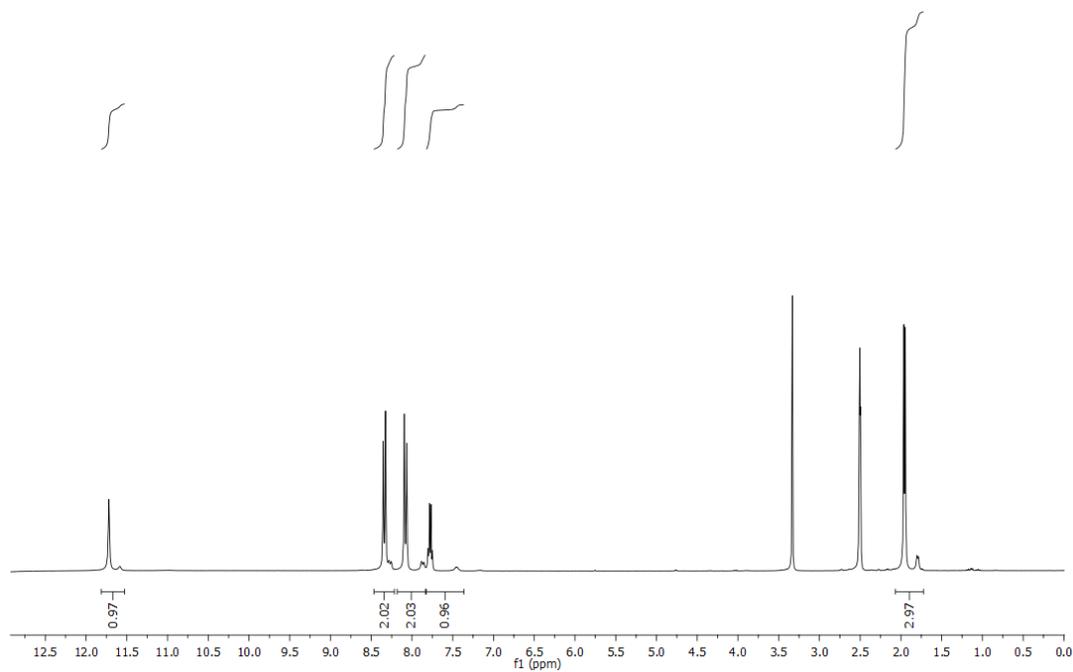


Figura III.E6. ^{13}C -RMN de la (*E*)-*N'*-(2-etiliden)-4-nitrobenzohidrazida (**12b**).

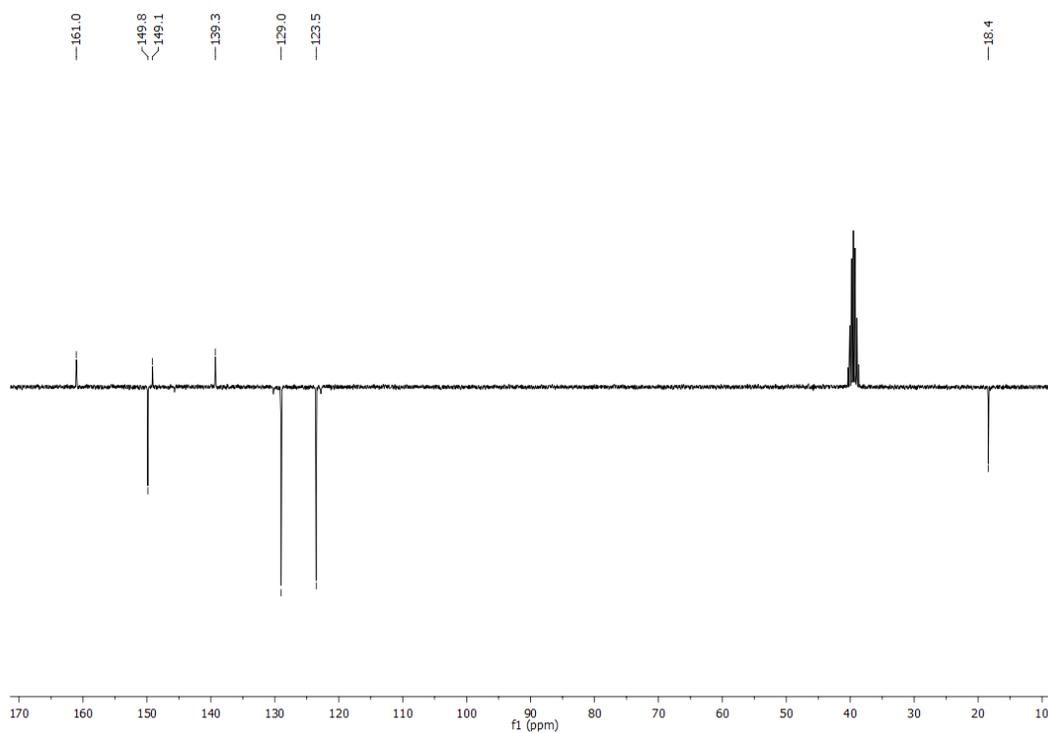


Figura III.E7. ^1H -RMN de la (*E*)-*N'*-(2-etiliden)-4-clorobenzohidrazida (**12c**).

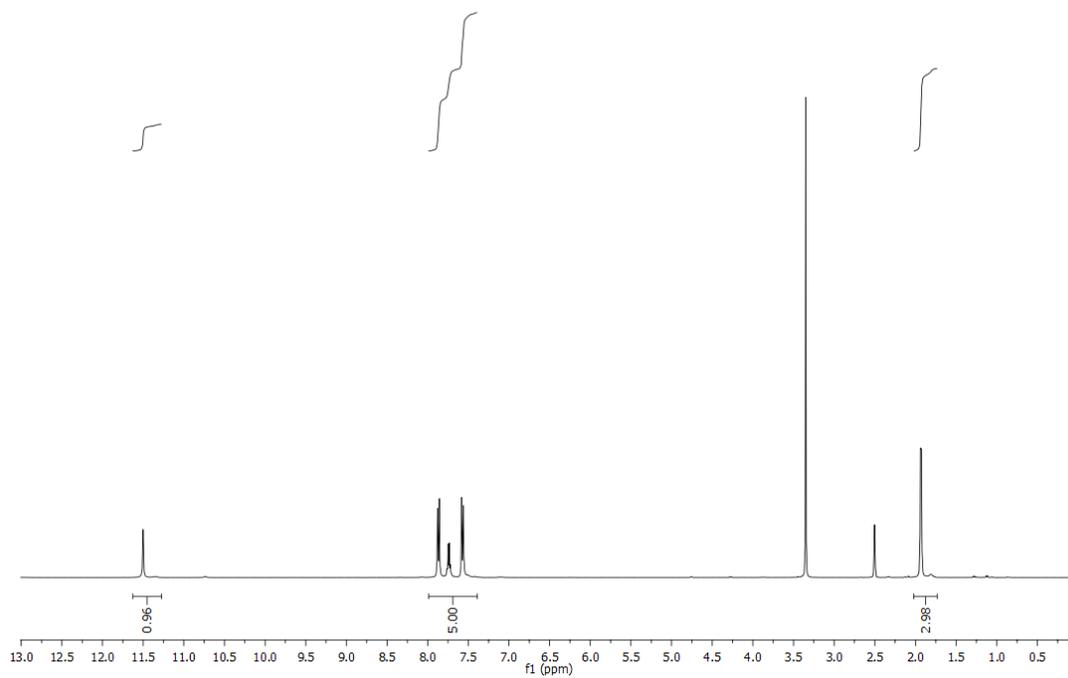


Figura III.E8. ^{13}C -RMN de la (*E*)-*N'*-(2-etiliden)-4-clorobenzohidrazida (**12c**).

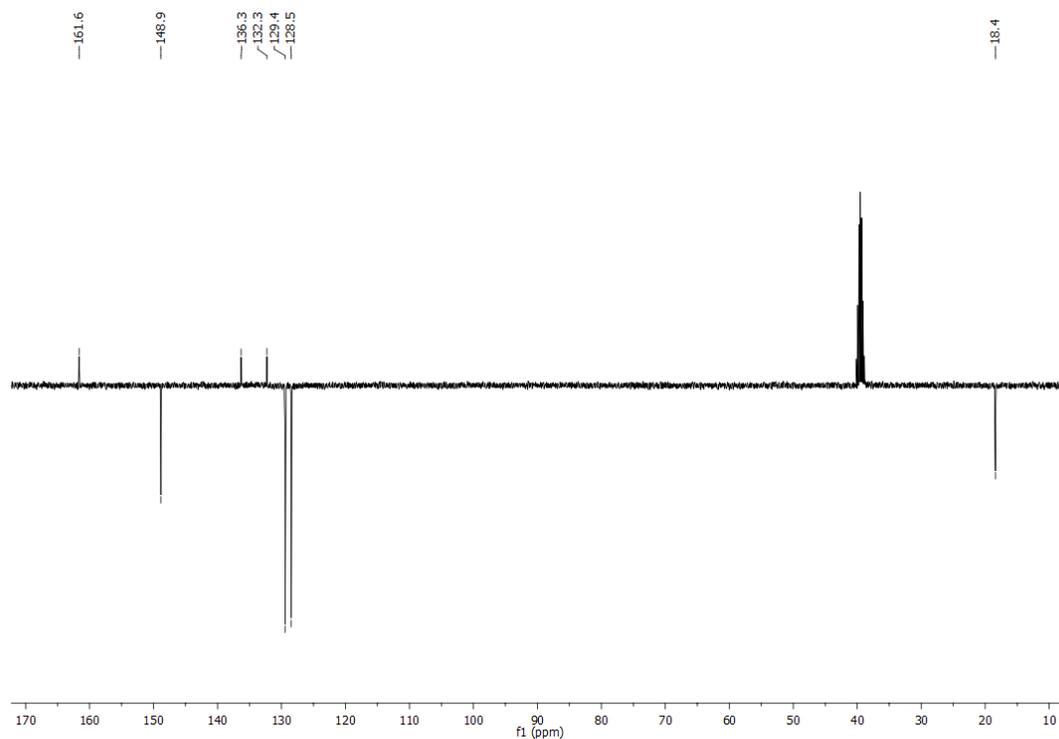


Figura III.E9. ^1H -RMN de la (*E*)-*N'*-(2-etiliden)-4-bromobenzohidrazida (**12d**).

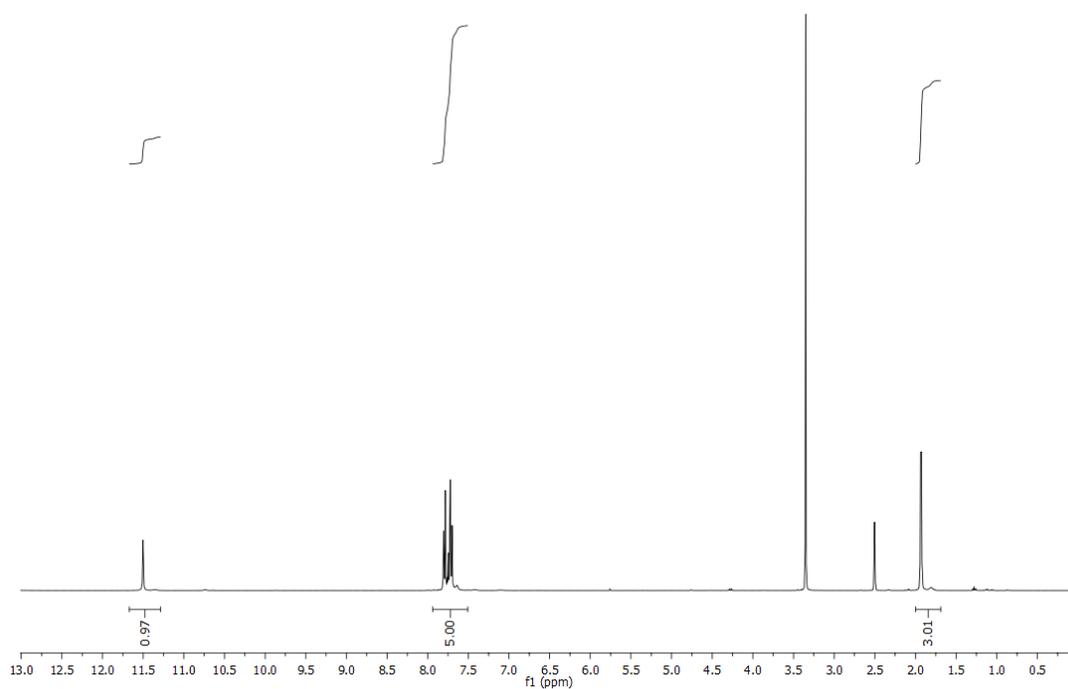


Figura III.E10. ^{13}C -RMN de la (*E*)-*N'*-(2-etiliden)-4-bromobenzohidrazida (**12d**).

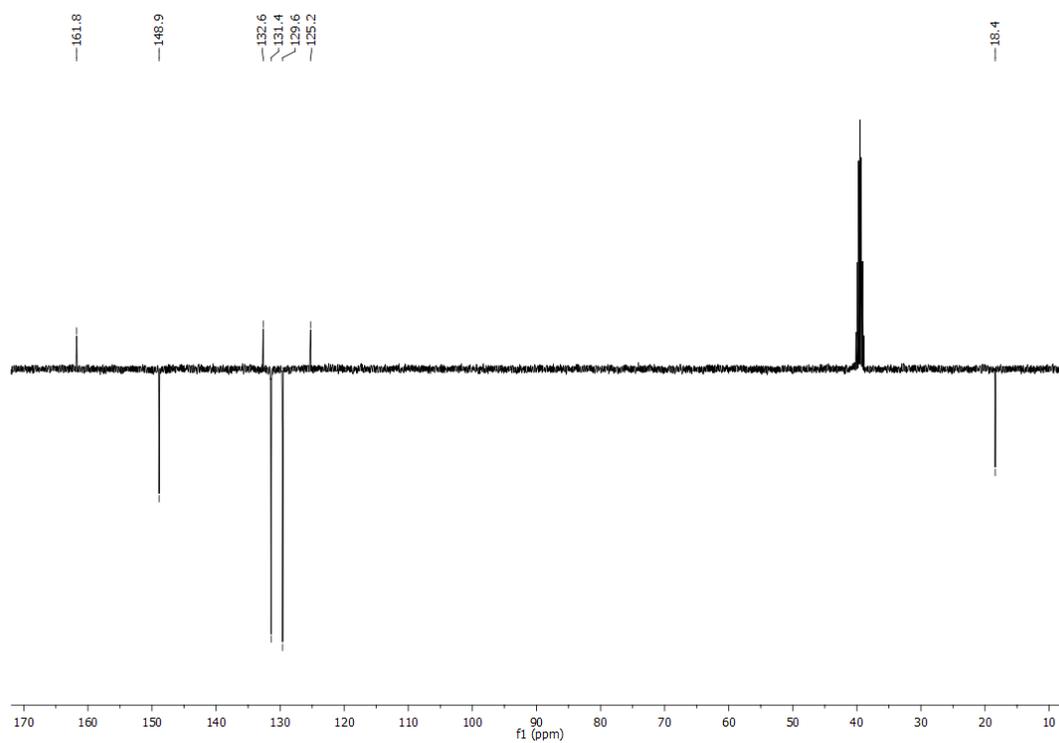


Figura III.E11. ^1H -RMN de la (*E*)-*N*'-(2-propiliden)-4-nitrobenzohidrazida (**12e**).

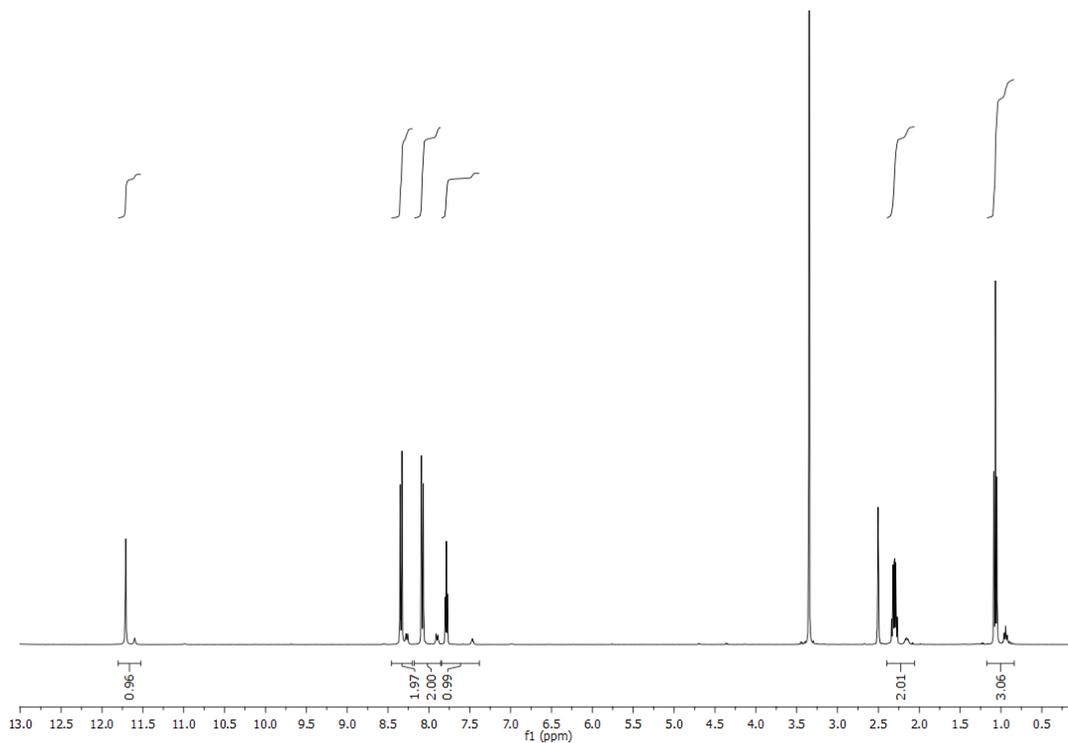


Figura III.E12. ^{13}C -RMN de la (*E*)-*N*'-(2-propiliden)-4-nitrobenzohidrazida (**12e**).

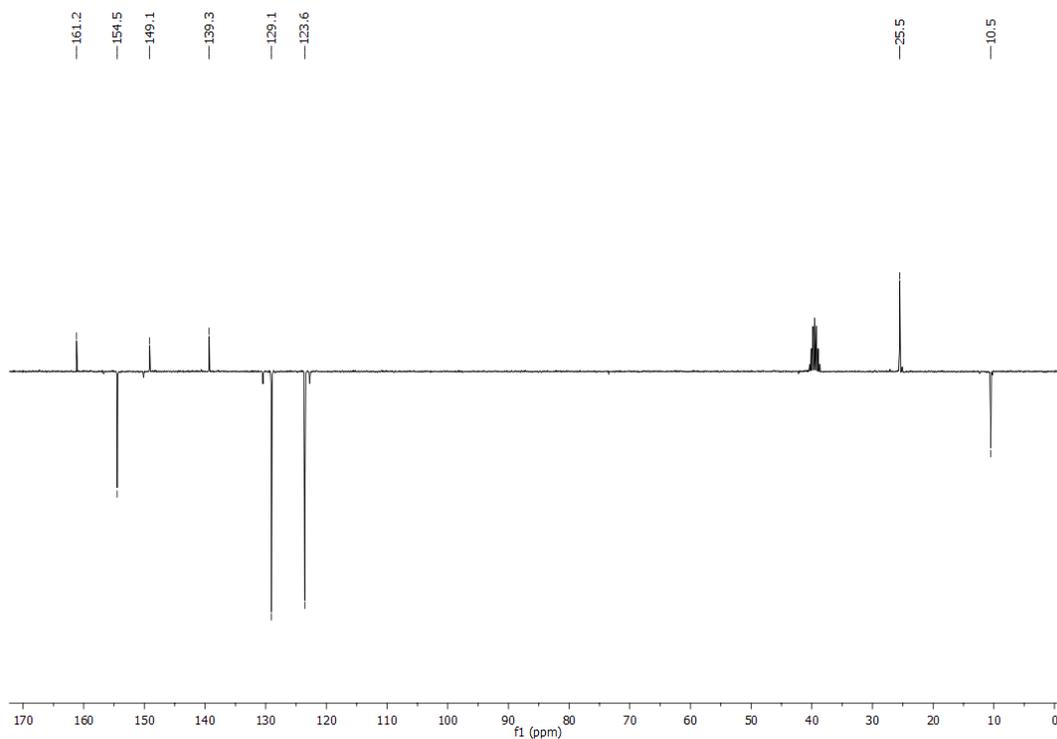


Figura III.E13. ^1H -RMN de la (*E*)- N^7 -(2-heptiliden)-4-nitrobenzohidrazida (**12f**).

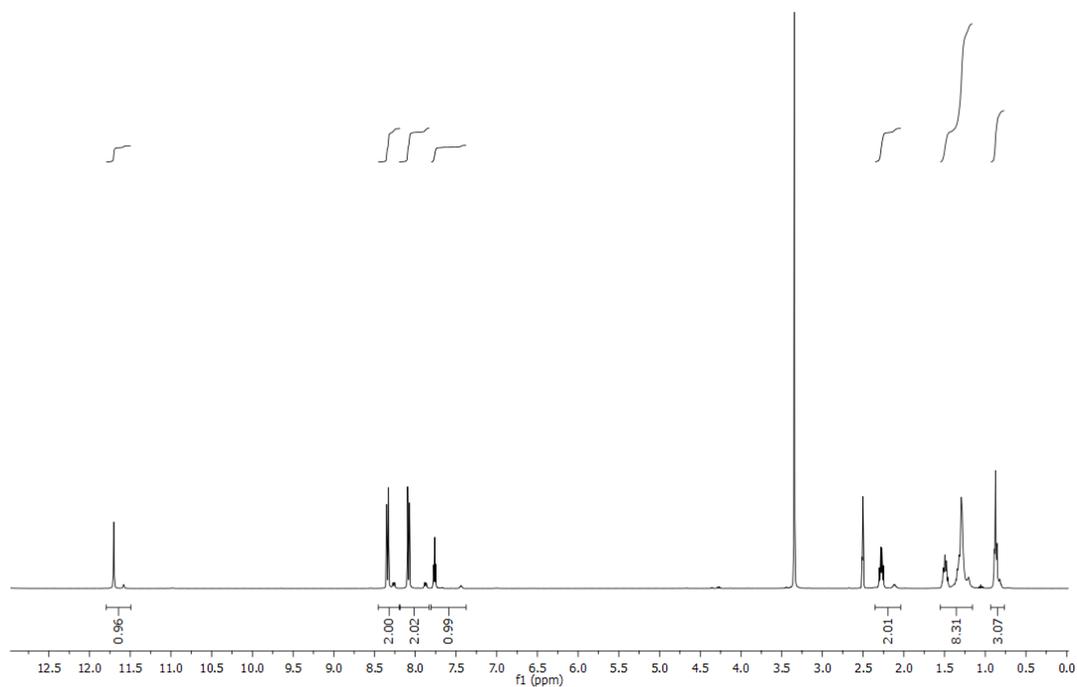


Figure III.E14 ^{13}C -RMN de la (*E*)- N^7 -(2-heptiliden)-4-nitrobenzohidrazida (**12f**).

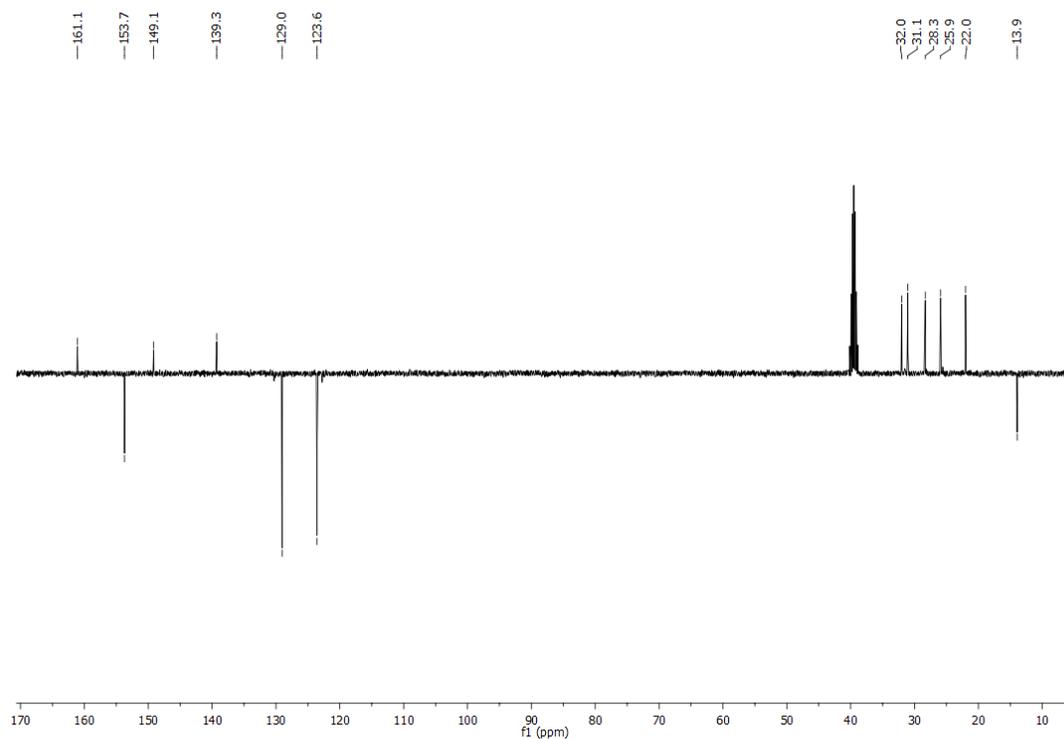


Figura E15. ^1H -RMN de la (*E*)-*N'*-(2-benziliden)-4-nitrobenzohidrazida (**12h**).

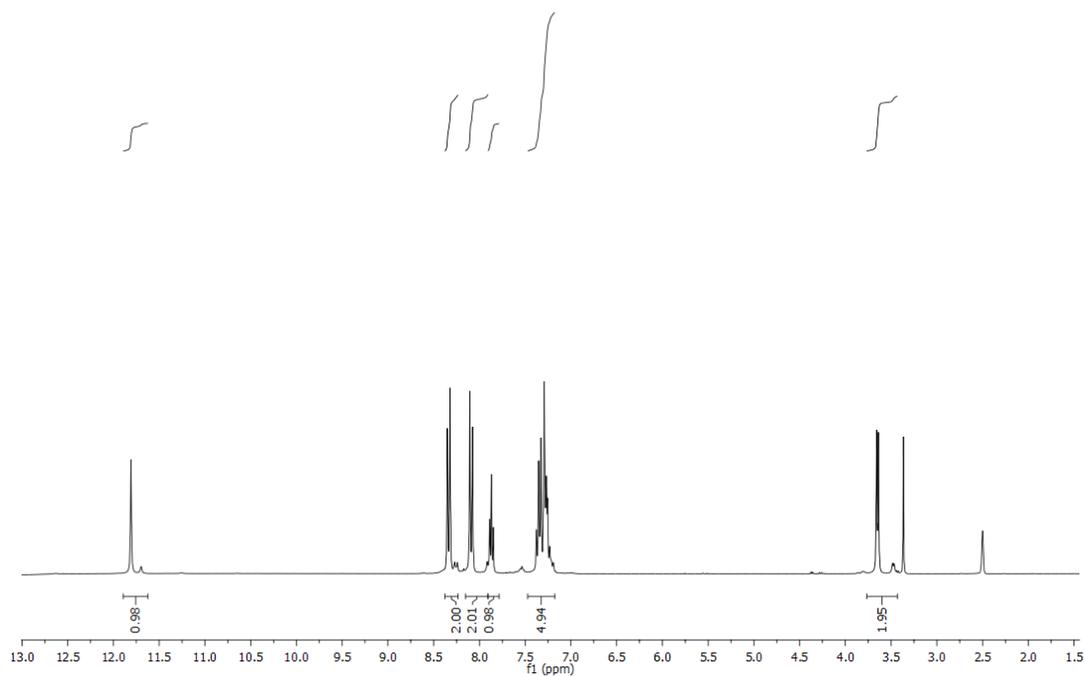
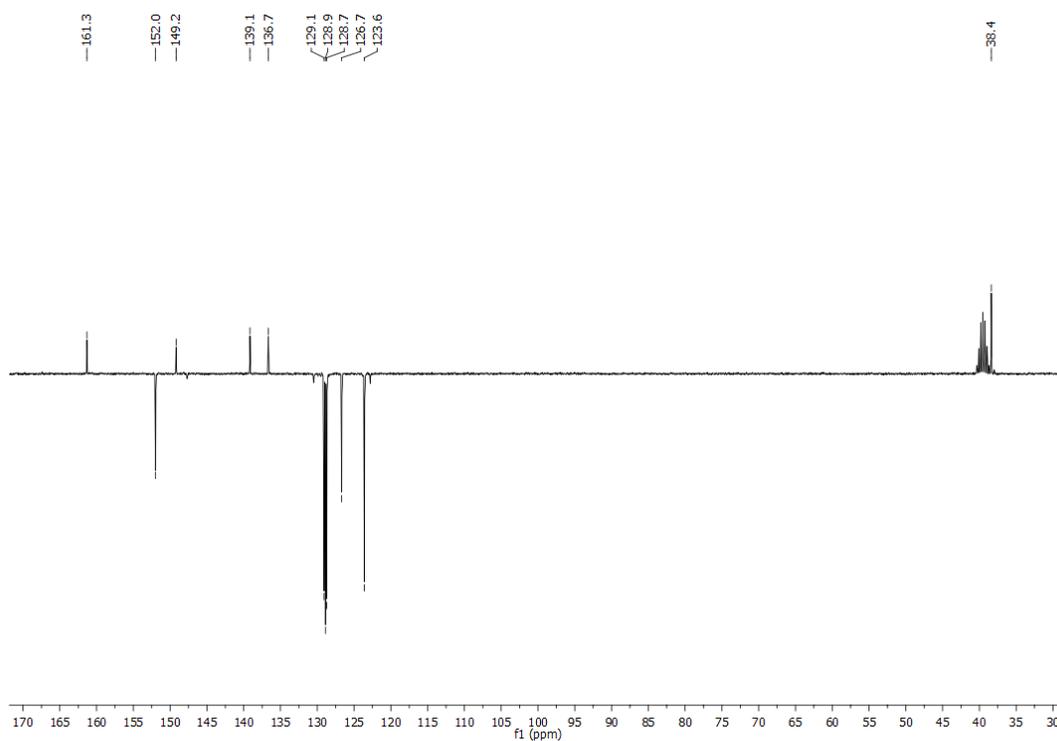


Figure III.E16. ^{13}C -RMN de la (*E*)-*N'*-(2-benziliden)-4-nitrobenzohidrazida (**12h**).



III.5.7. Espectros de $^1\text{H-NMR}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ de los productos 13.

Figura III.E17. $^1\text{H-RMN}$ de la (*R*)-2-[1-(2-propil)-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13aa**).

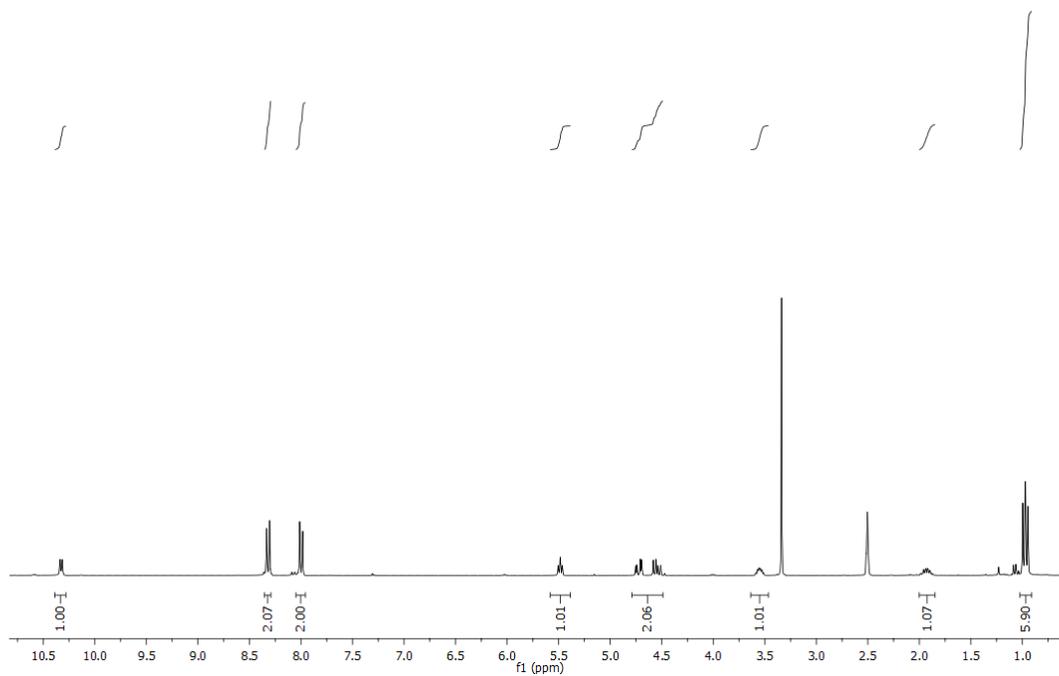


Figura III.E18. $^{13}\text{C-RMN}$ de la (*R*)-2-[1-(2-propil)-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13aa**).

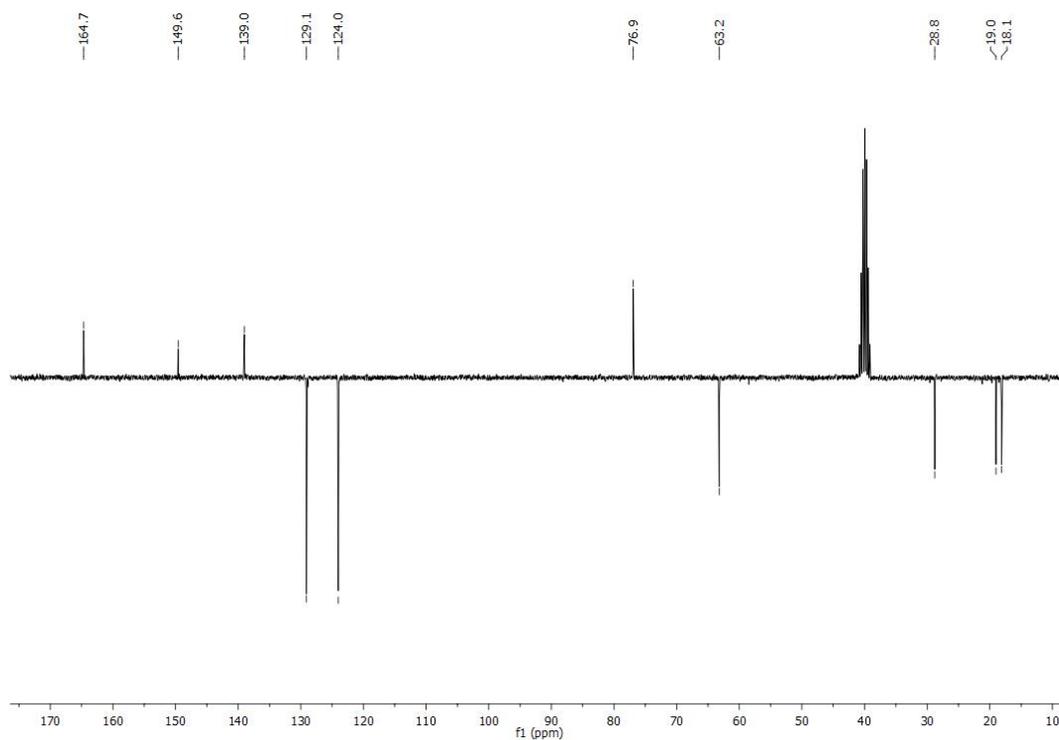


Figura III.E19. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13ba**).

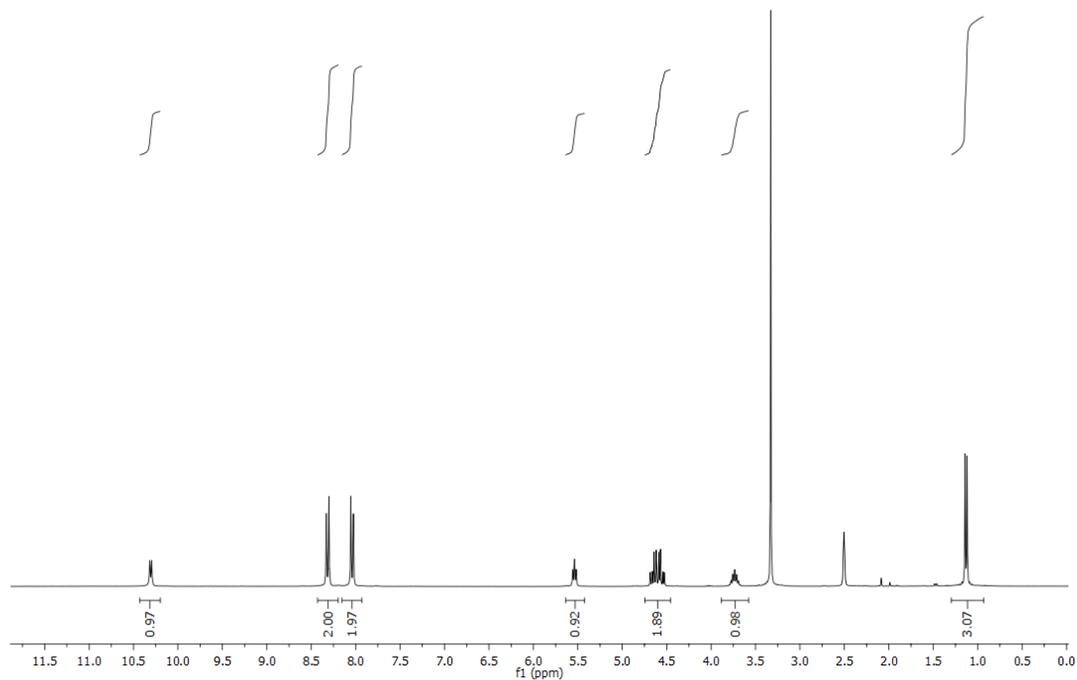


Figura III.E20. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13ba**).

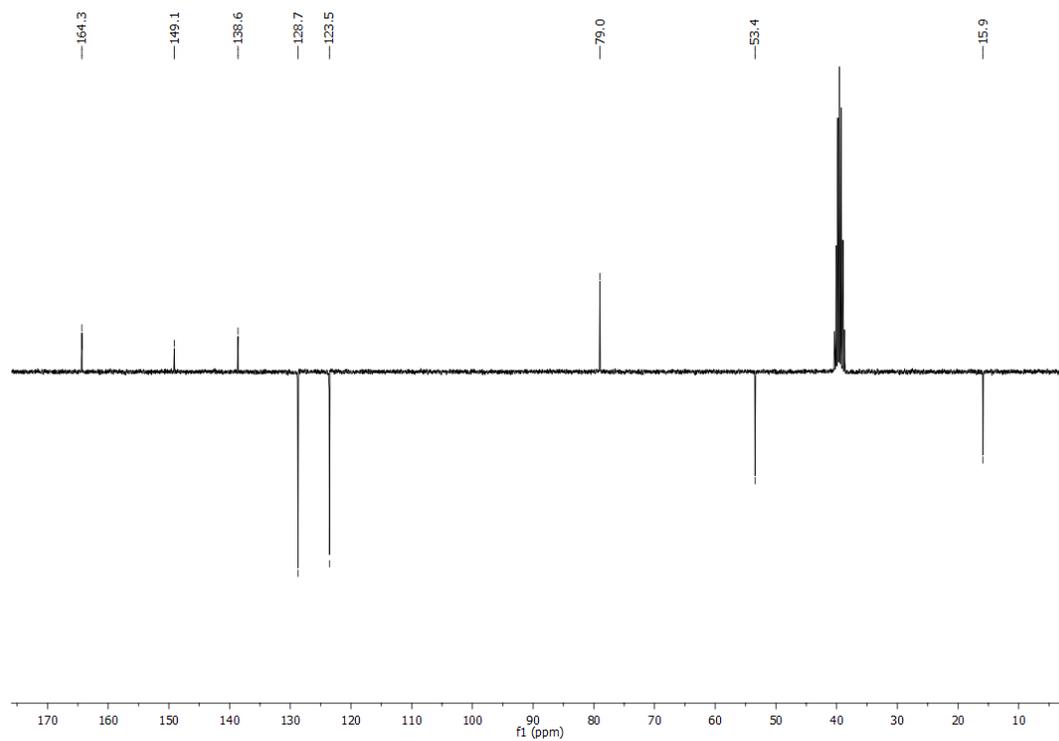


Figura III.E21. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-metil-2-nitroetil]-*p*-clorobenzohidrazida (**13ca**).

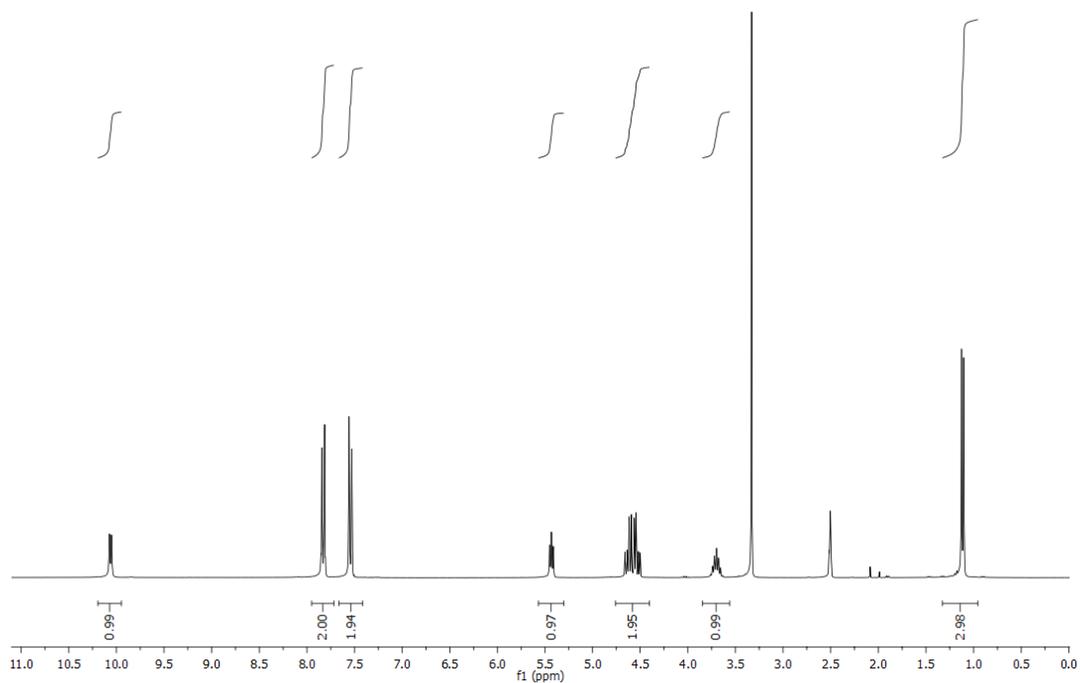


Figura III.E22. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-metil-2-nitroetil]-*p*-clorobenzohidrazida (**13ca**).

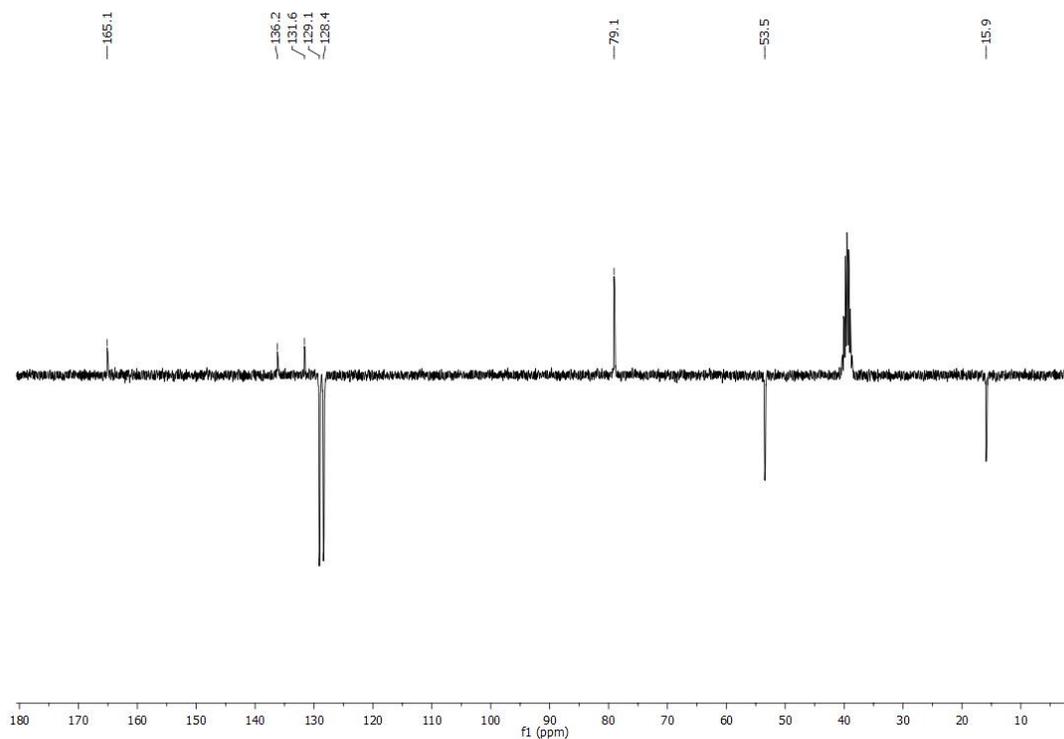


Figura III.E23. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-metil-2-nitroetil]-*p*-bromobenzohidrazida (**13da**).

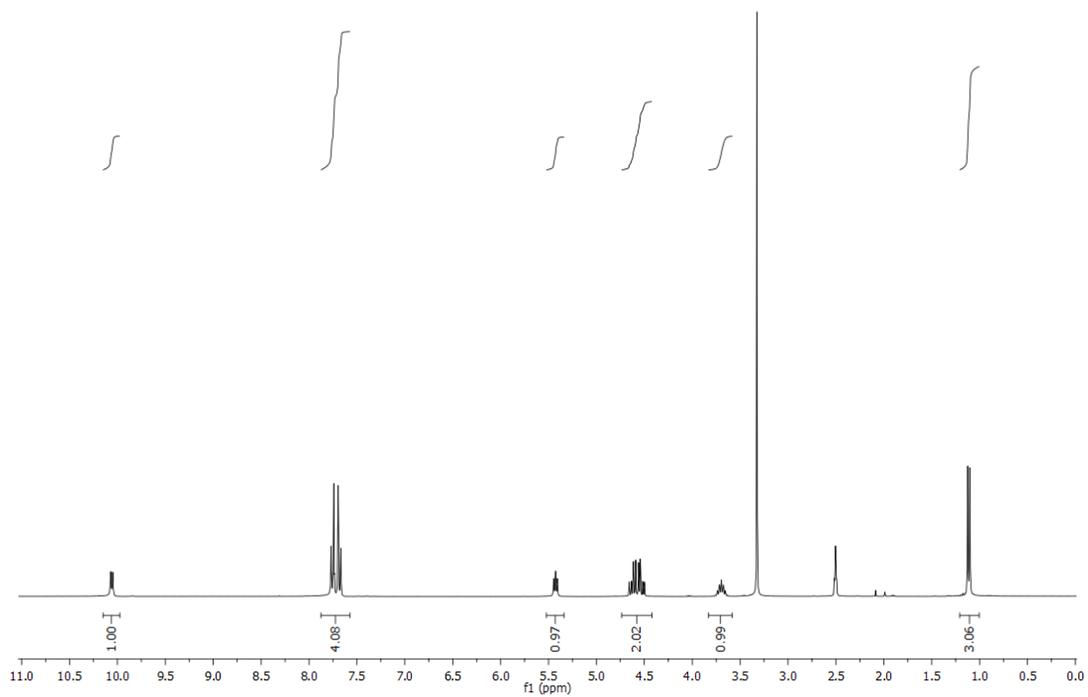


Figura III.E24. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-metil-2-nitroetil]-*p*-bromobenzohidrazida (**13da**).

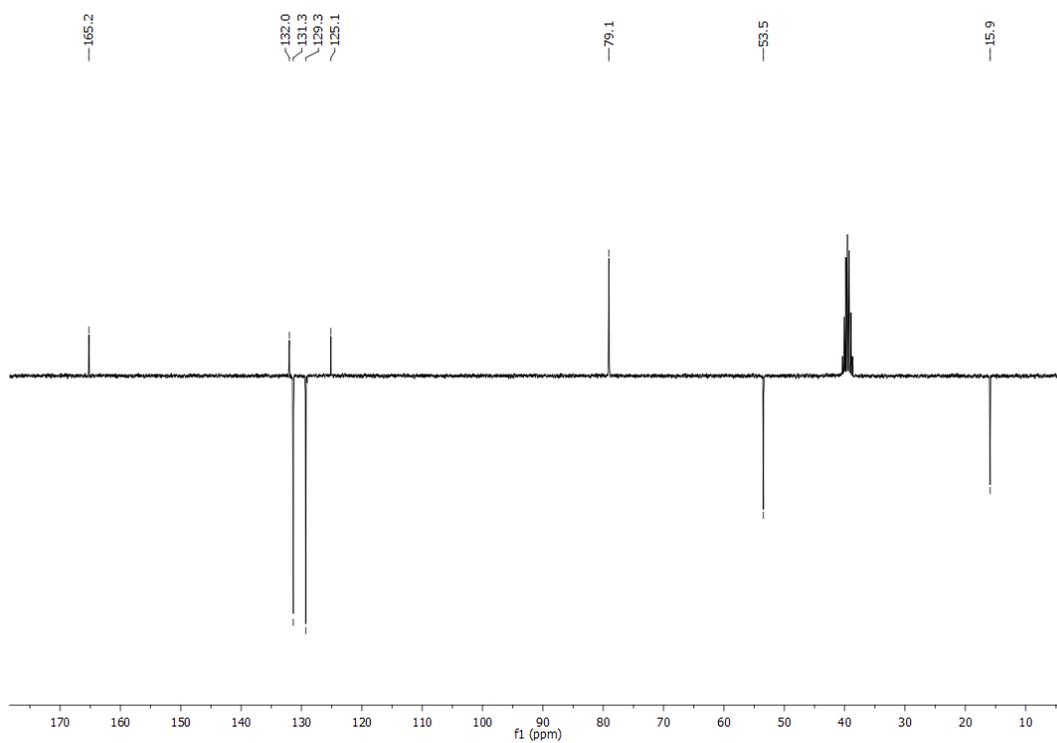


Figura III.E25. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-etil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13ea**).

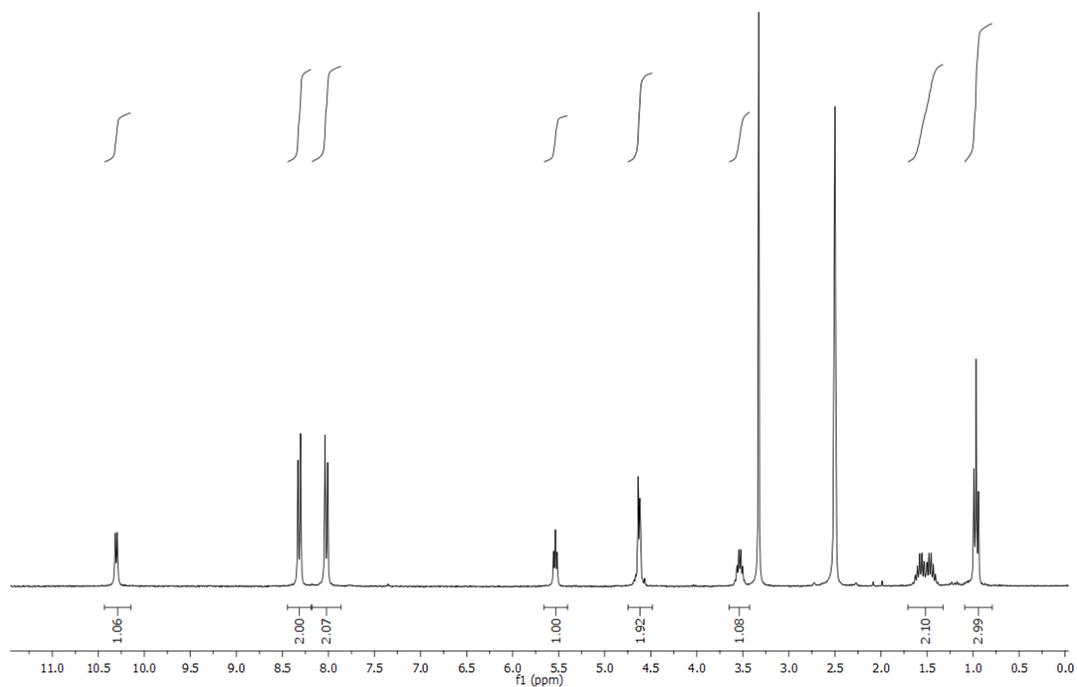


Figura III.E26. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-etil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13ea**).

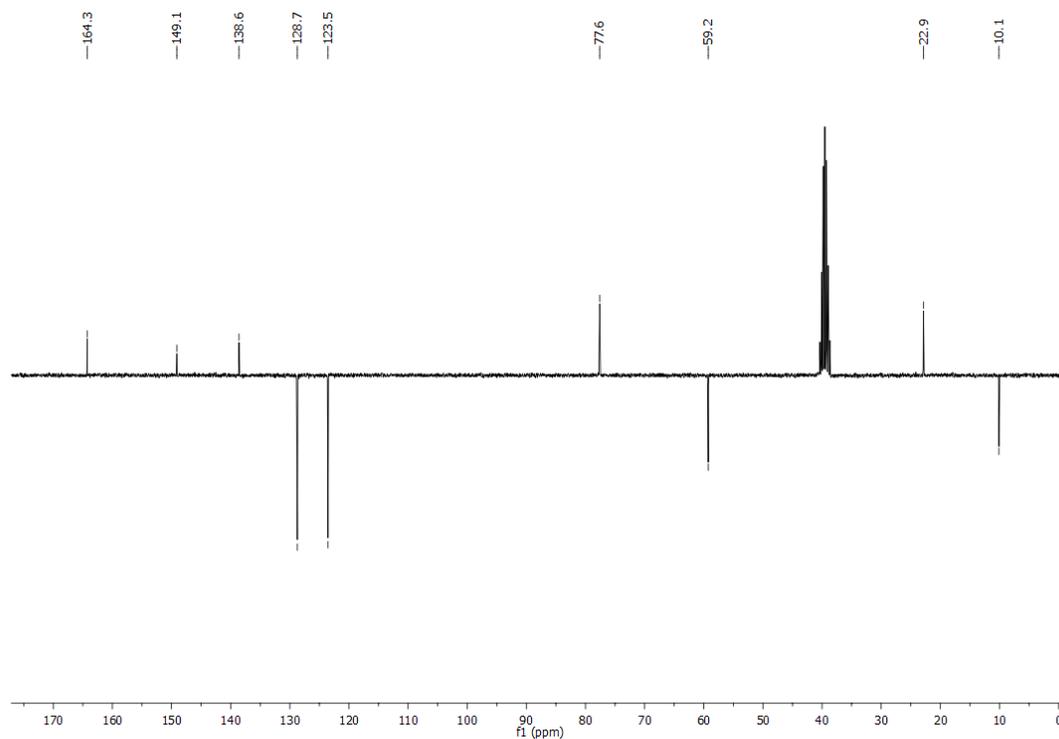


Figura III.E27. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-hexil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13fa**).

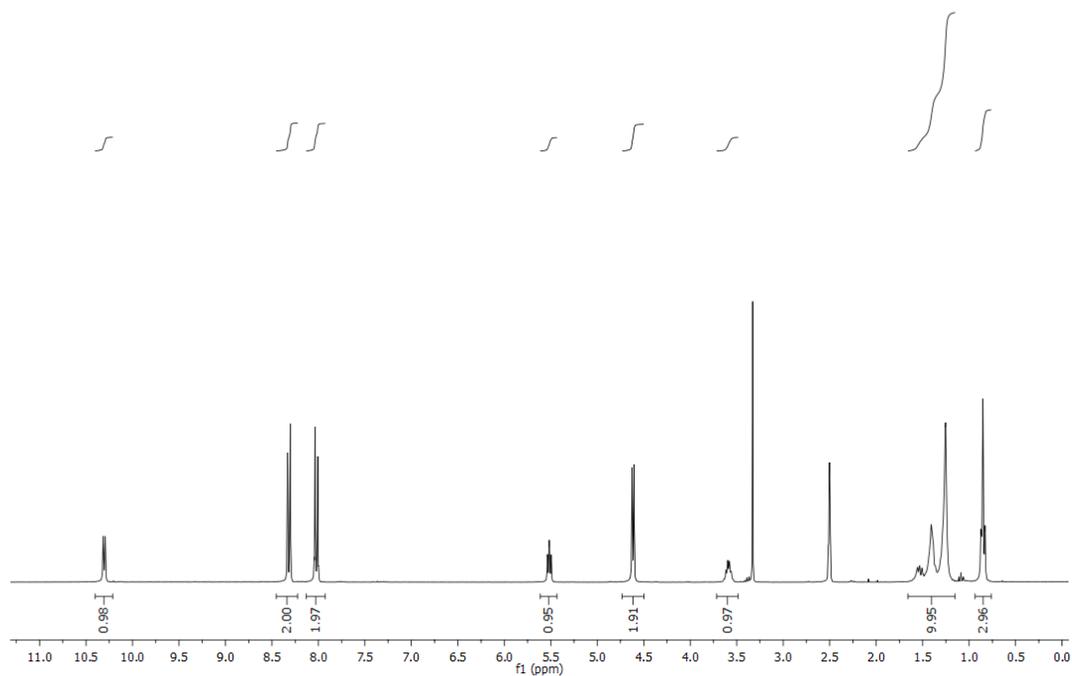


Figura III.E28. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-hexil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13fa**).

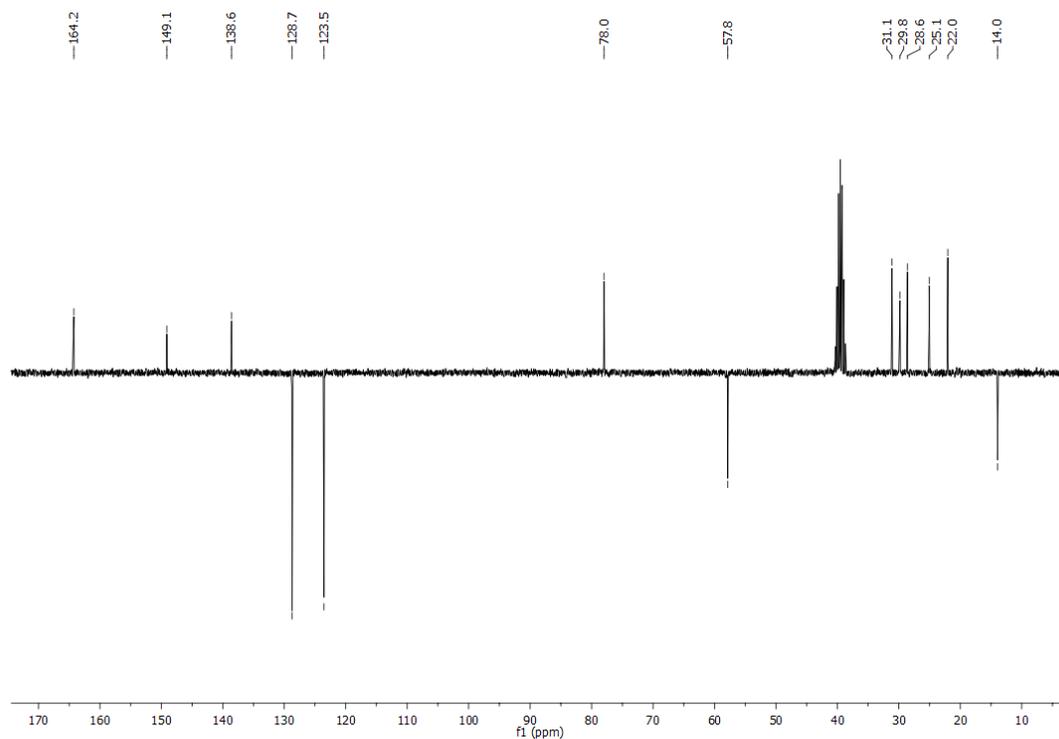


Figura III.E29. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-(2-metil)propil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13ga**).

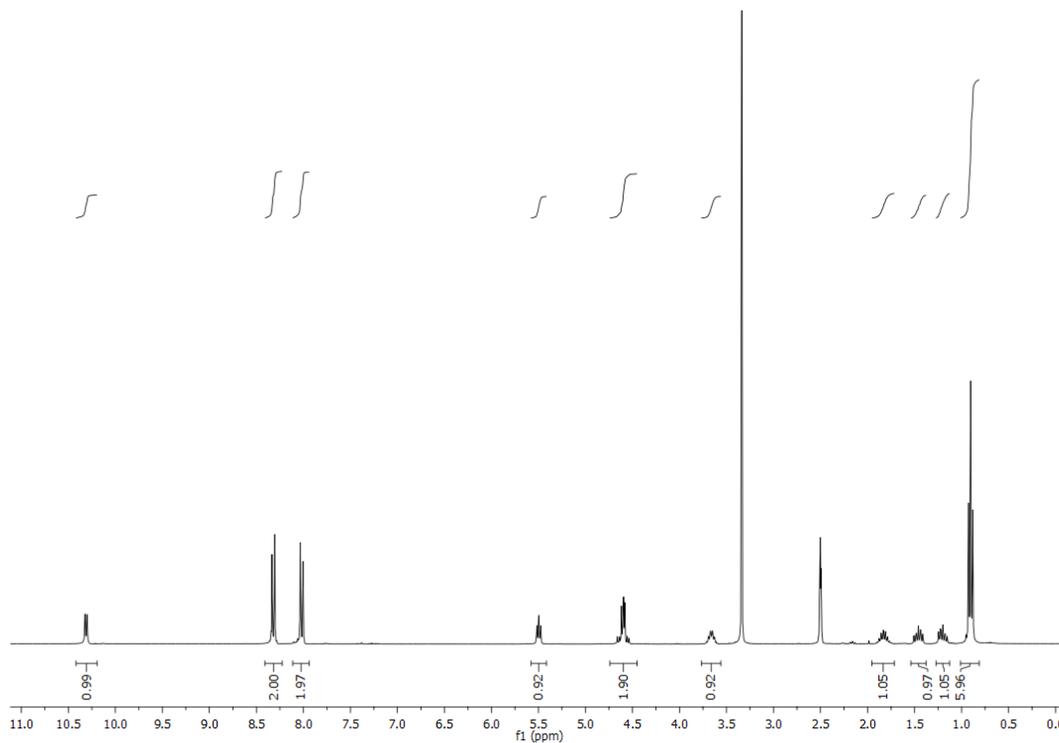


Figura III.E30. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-(2-metil)propil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13ga**).

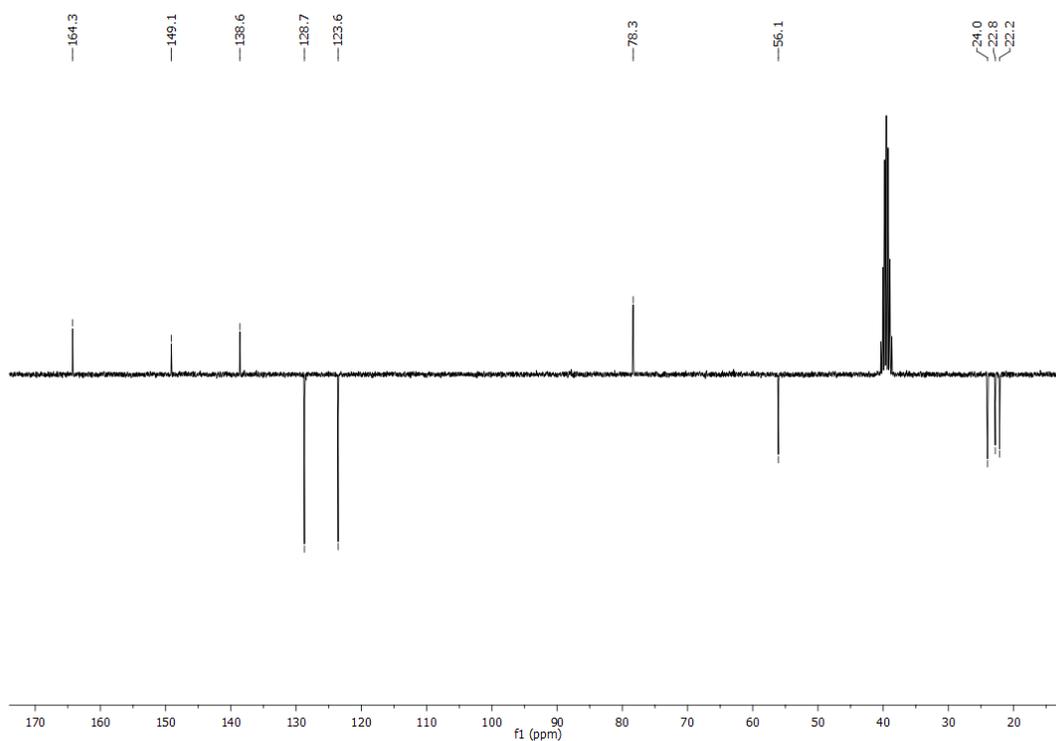


Figura III.E31. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-benzil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13ha**).

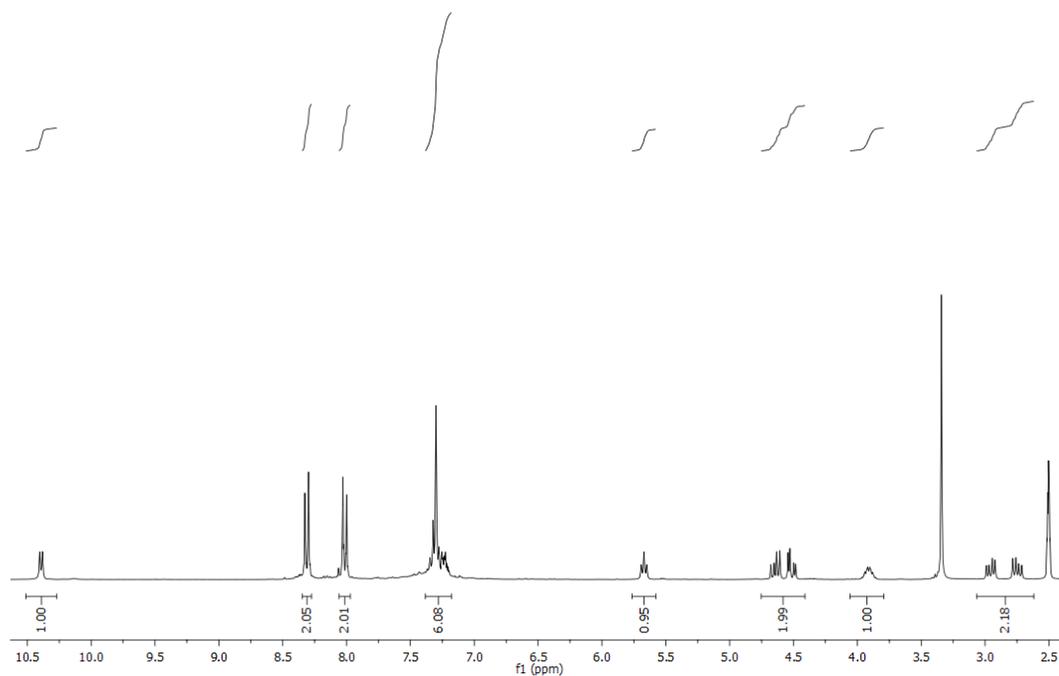


Figura III.E32. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-benzil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13ha**).

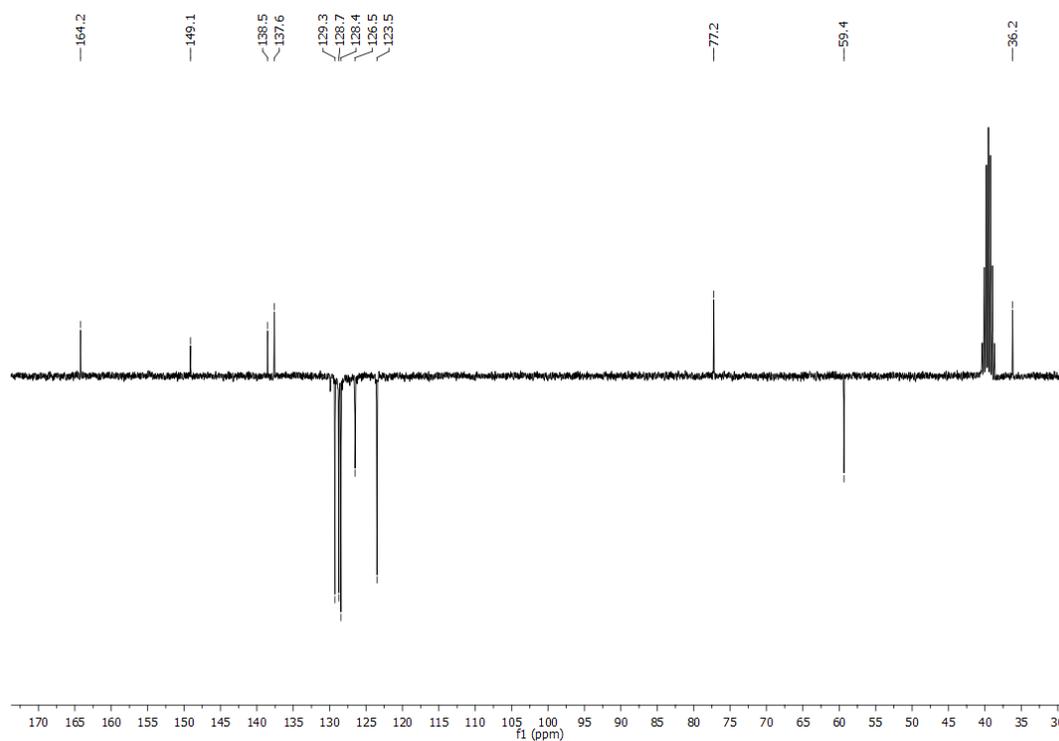


Figura III.E33. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-metil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13bb**).

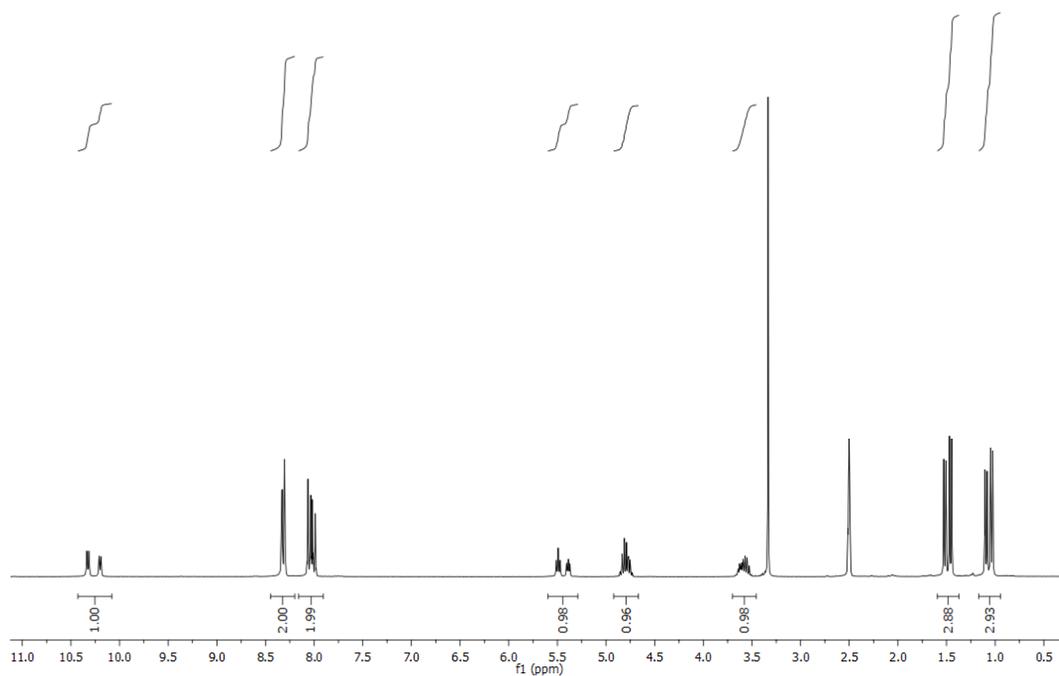


Figure III.E34. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-metil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13bb**).

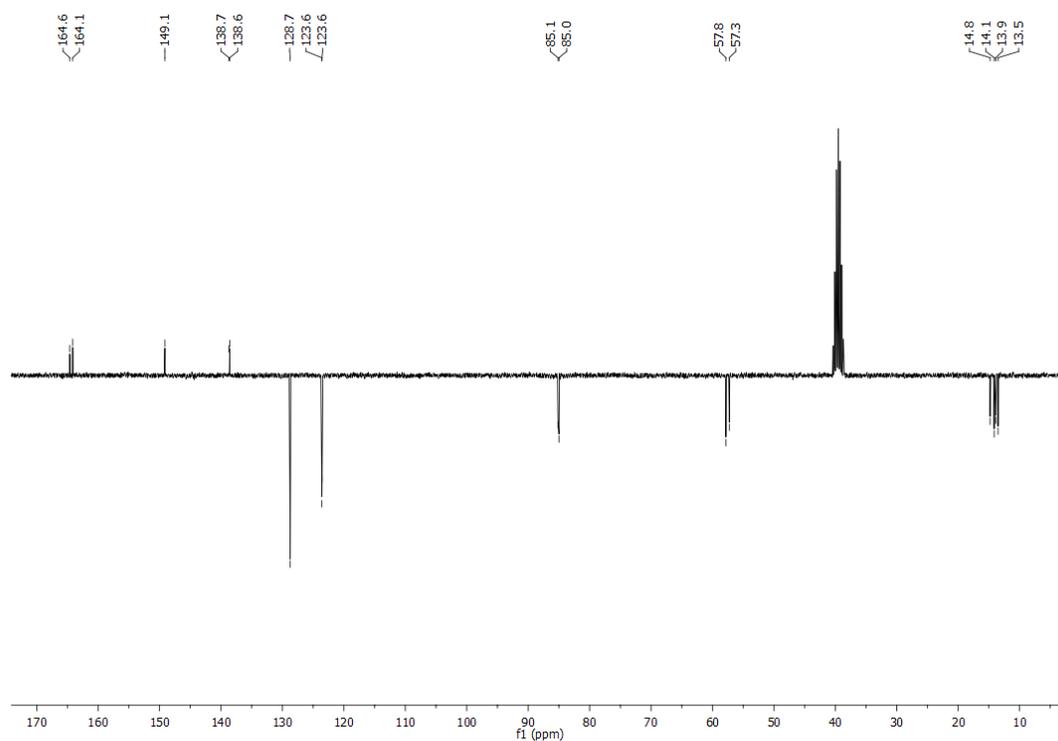


Figura III.E35. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-etil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13eb**).

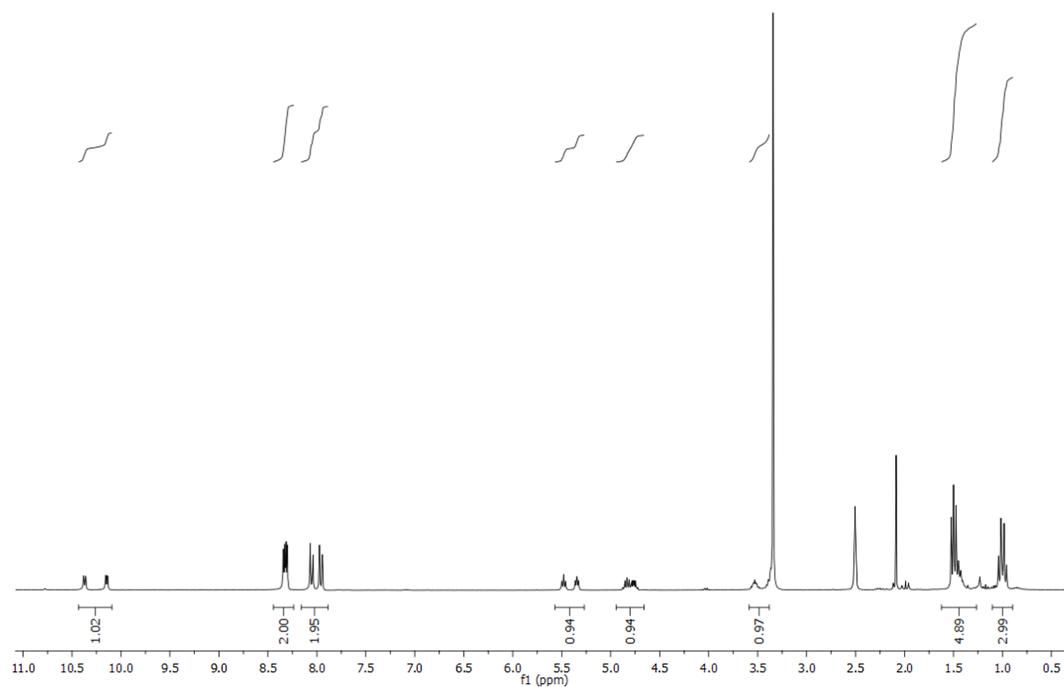


Figure III.E36. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-etil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13eb**).

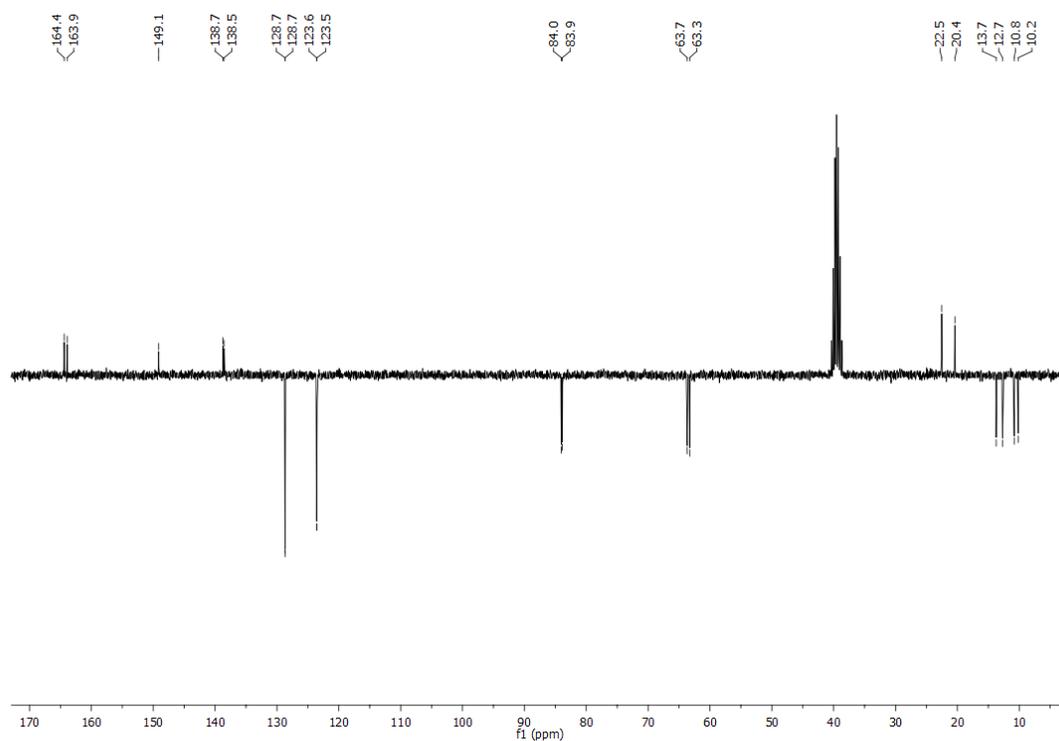


Figura III.E37. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-hexil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13fb**).

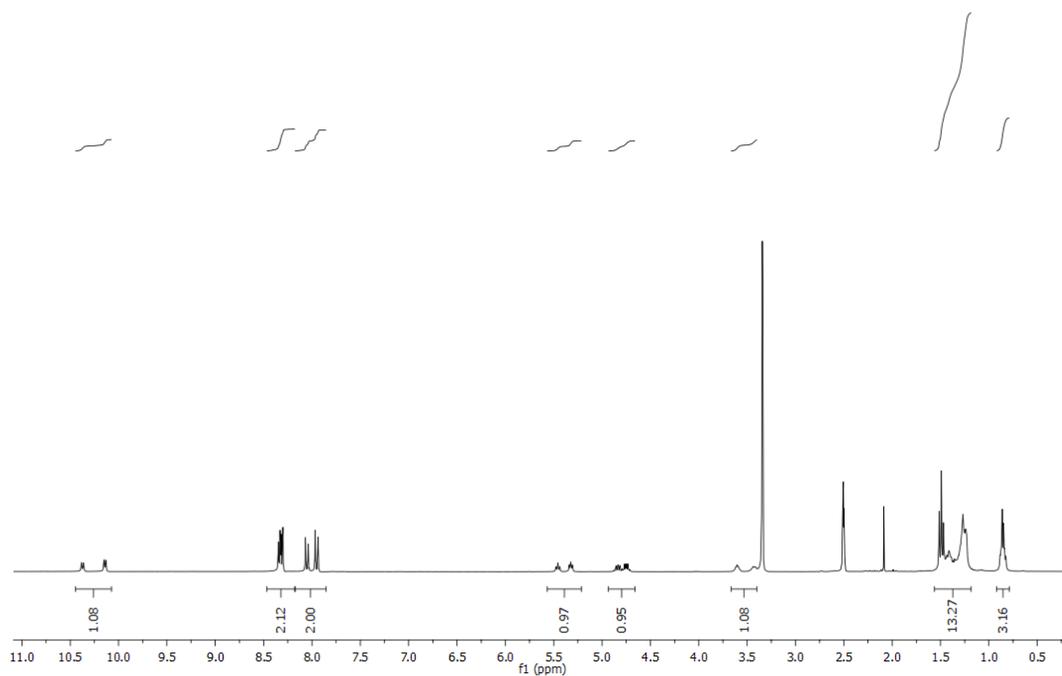


Figura III.E38. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-hexil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13fb**).

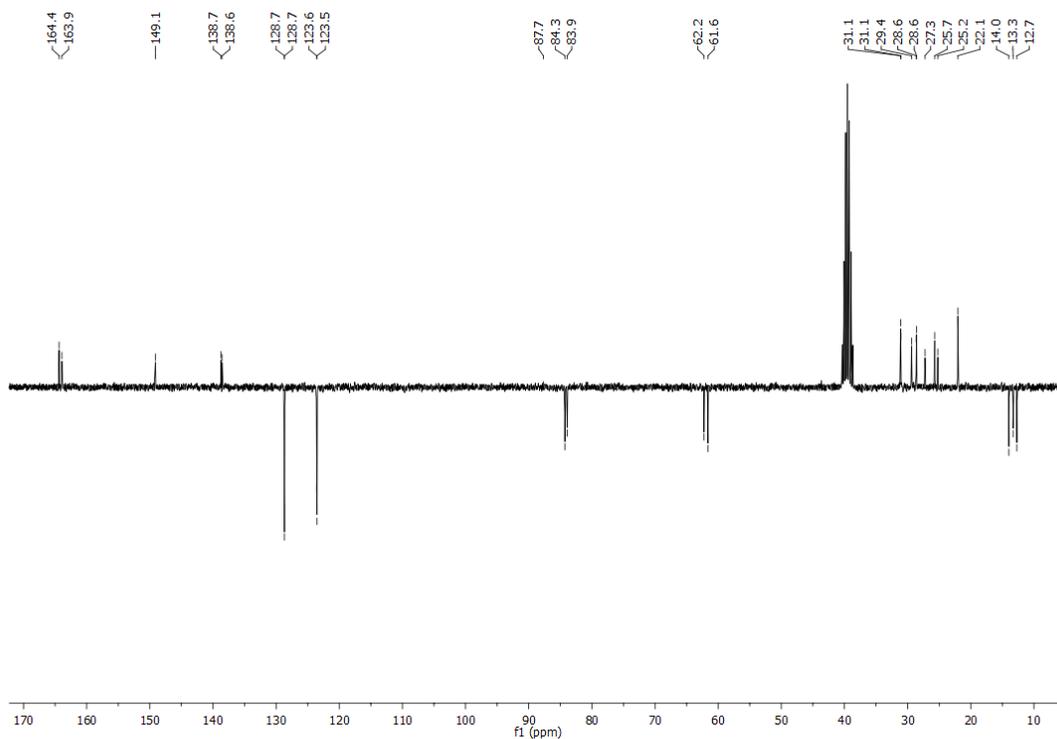


Figura III.E39. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-(2-metil)propil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13gb**).

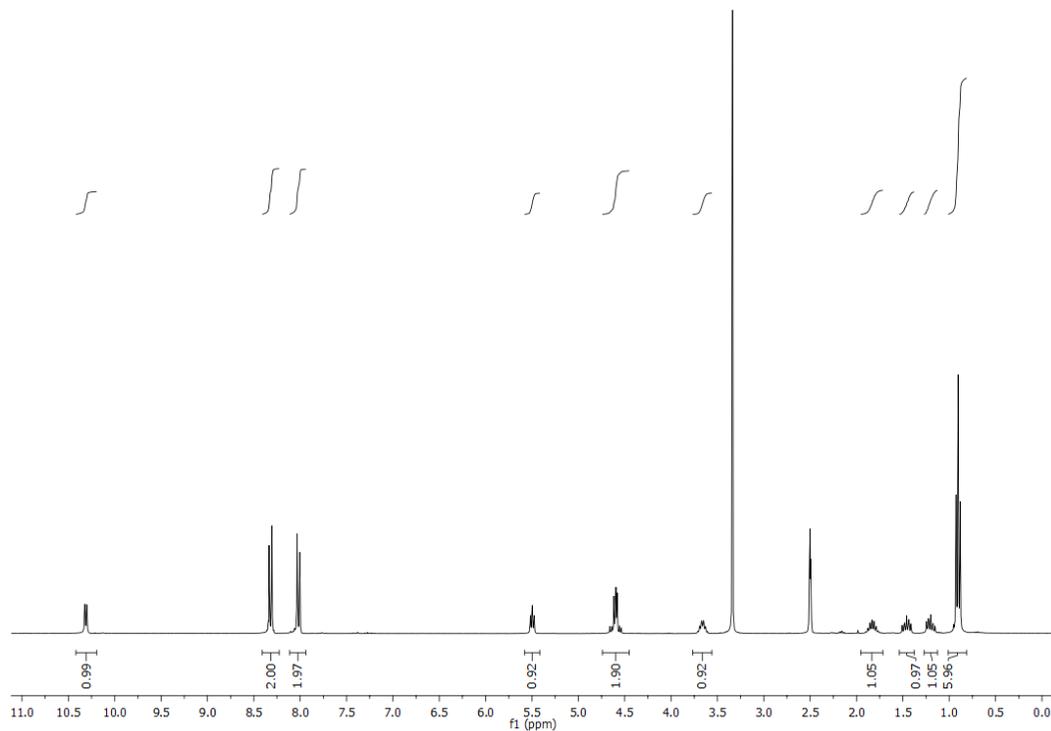


Figura III.E40. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-(2-metil)propil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13gb**).

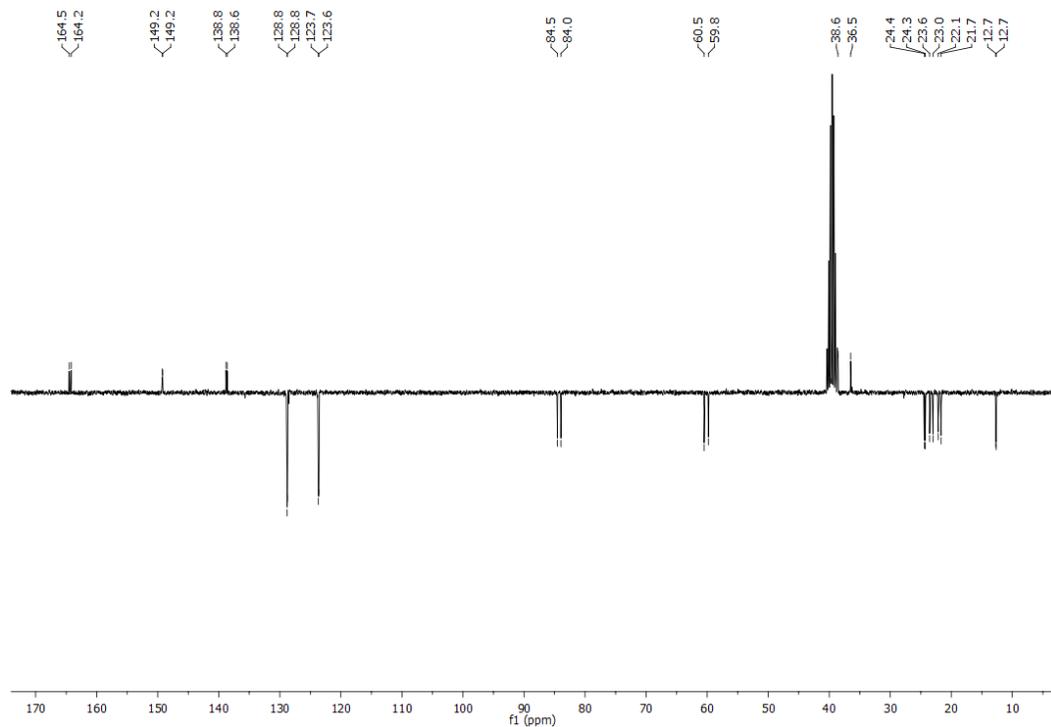


Figura III.E41. ^1H -RMN de la (*R*)-2-[1-(2-fenil)etil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13ib**).

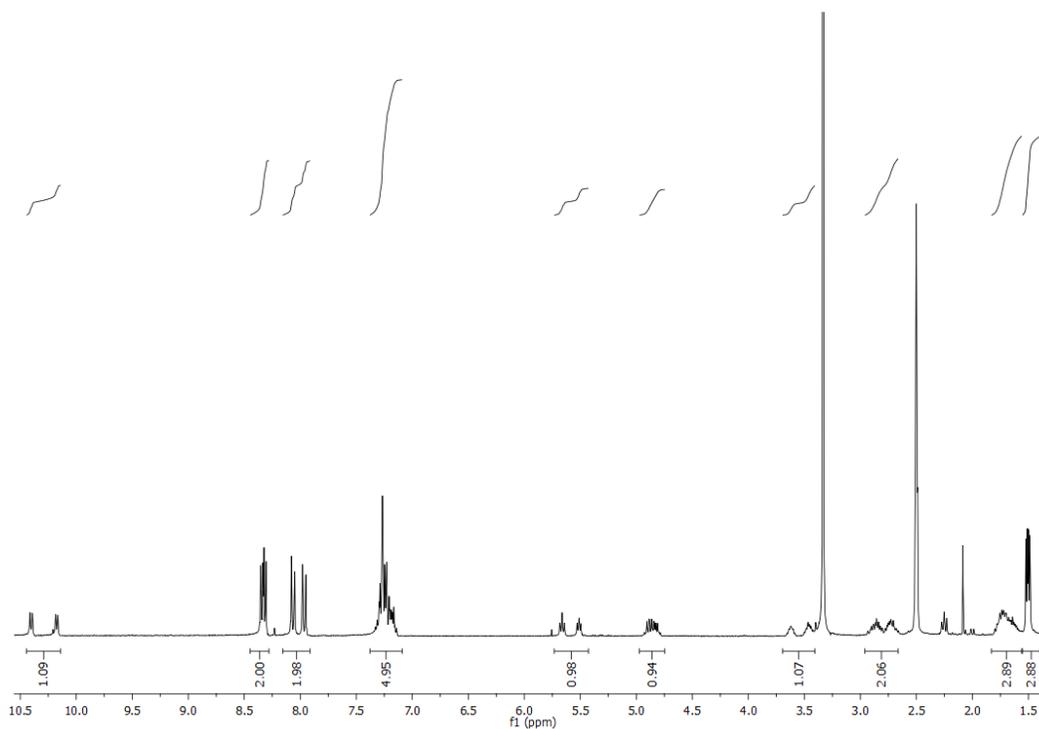
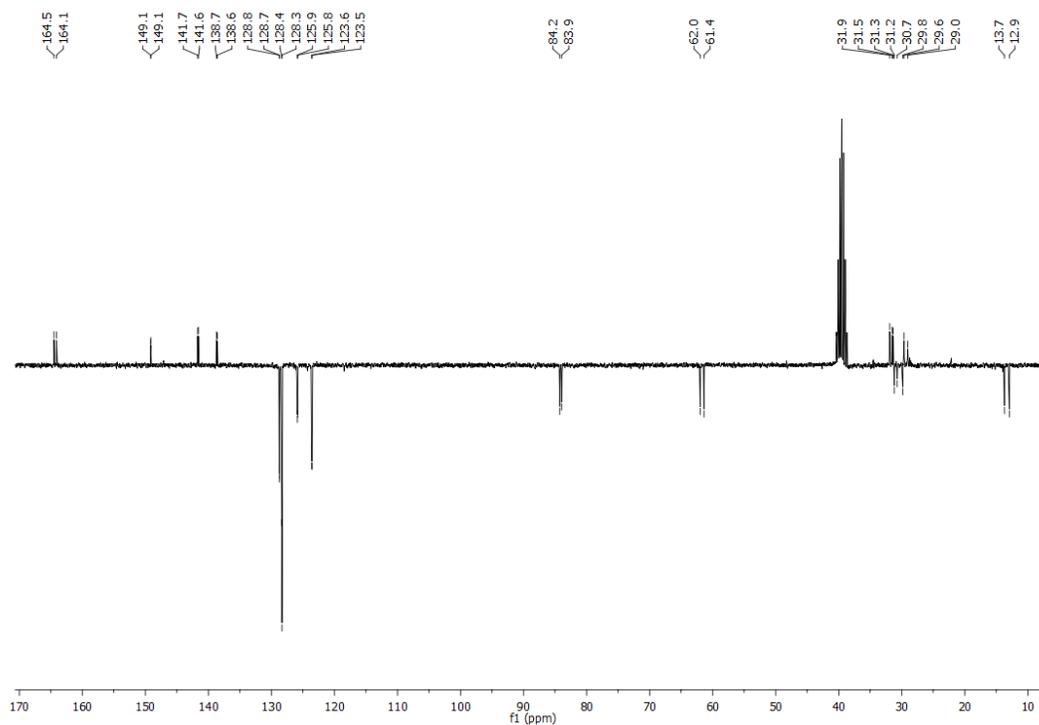
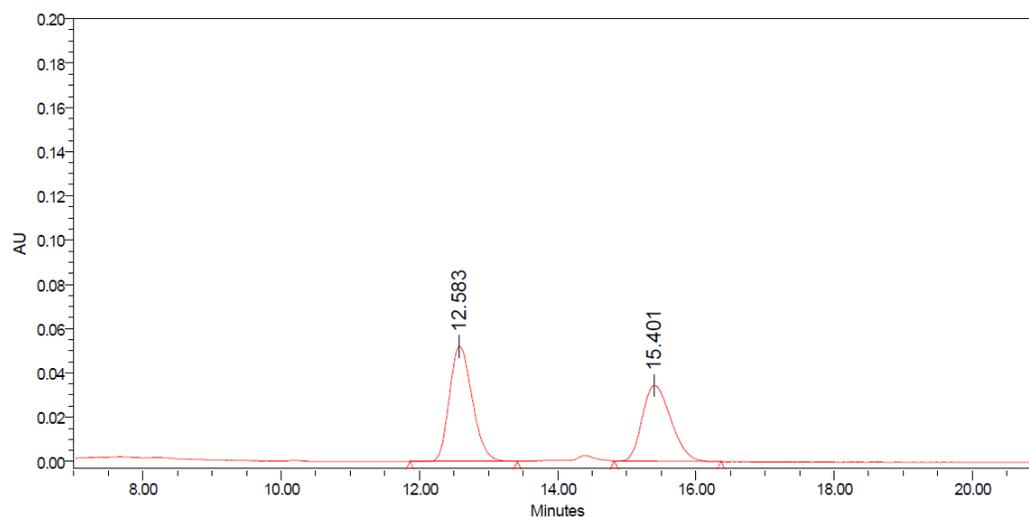


Figura III.E42. ^{13}C -RMN de la (*R*)-2-[1-(2-fenil)etil-2-metil-2-nitroetil]-*p*-nitrobenzohidrazida (**13ib**).



III.5.8. Cromatogramas de los productos 13.

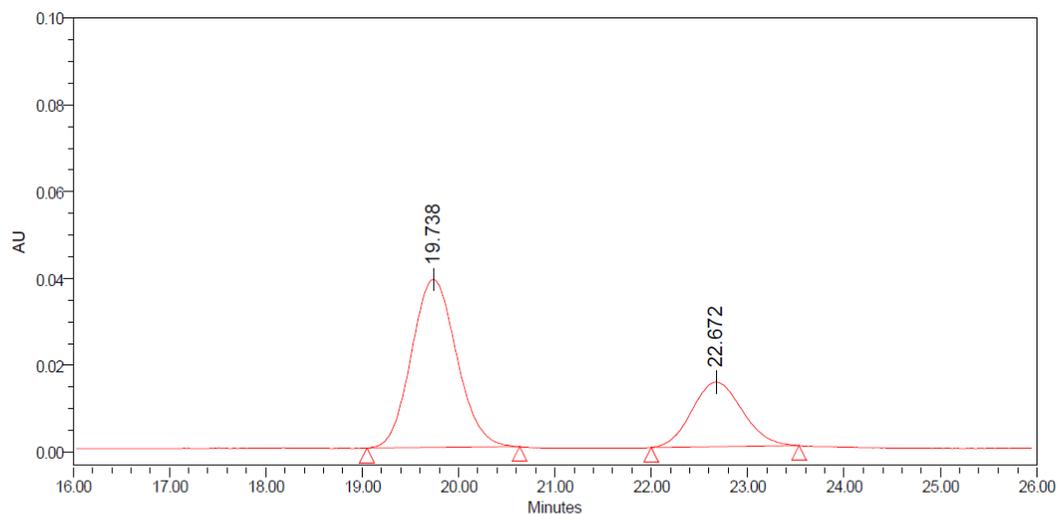
Figura III.E43. Mezcla racémica de **13aa**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 350.3 nm).



Processed Channel: PDA 350.3 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 350.3 nm	12.583	1193476	54.70	51980
2	PDA 350.3 nm	15.401	988461	45.30	34264

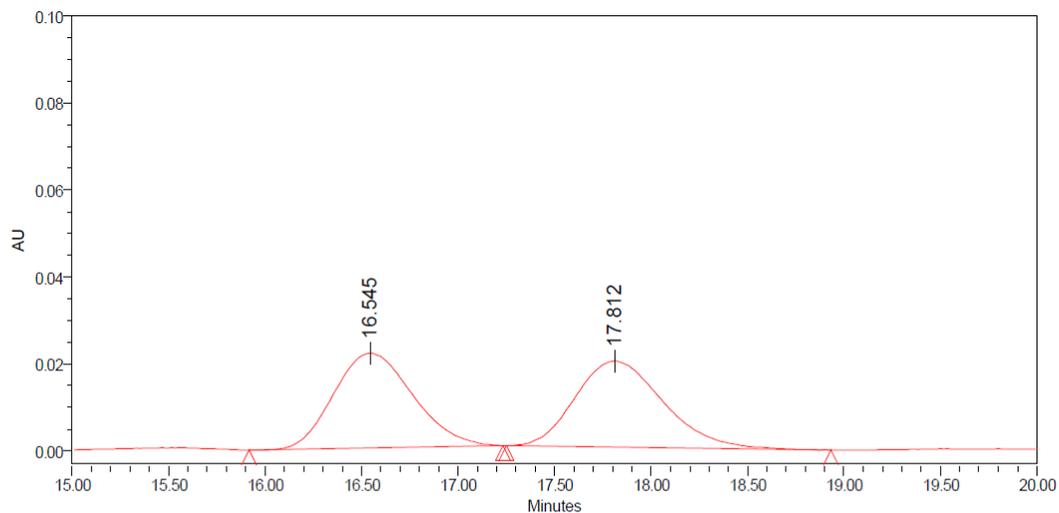
Figura III.E44. Mezcla enantioenriquecida de **13aa** (40% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 347.9 nm).



Processed Channel: PDA 347.9 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 347.9 nm	19.738	1262012	69.99	38697
2	PDA 347.9 nm	22.672	541196	30.01	14853

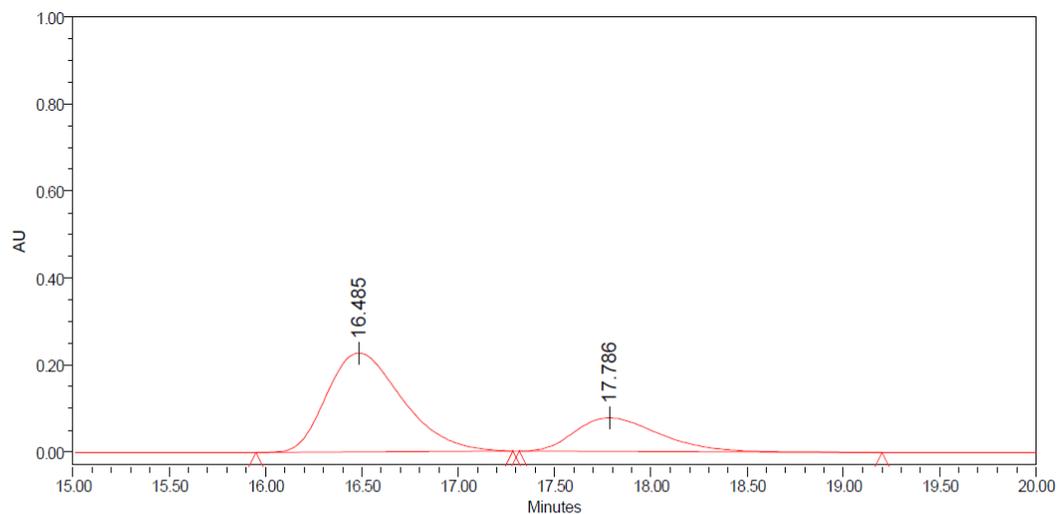
Figura III.E45. Mezcla racémica de **13ba**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 325.2 nm).



Processed Channel: PDA 325.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 325.2 nm	16.545	621714	49.89	21825
2	PDA 325.2 nm	17.812	624541	50.11	19778

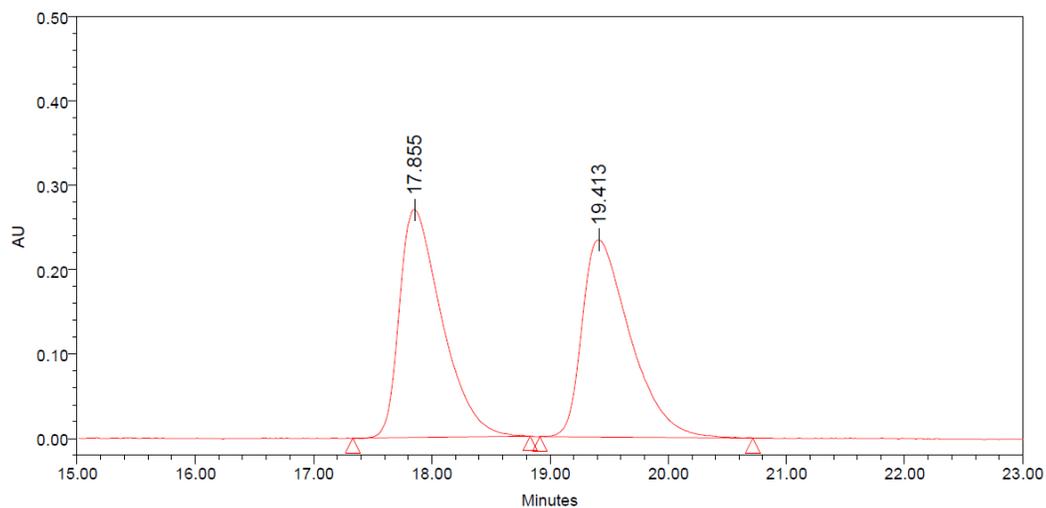
Figura III.E46. Mezcla enantioenriquecida de **13ba** (45% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 255.5 nm).



Processed Channel: PDA 325.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 325.2 nm	16.485	6197460	72.52	227345
2	PDA 325.2 nm	17.786	2348781	27.48	77216

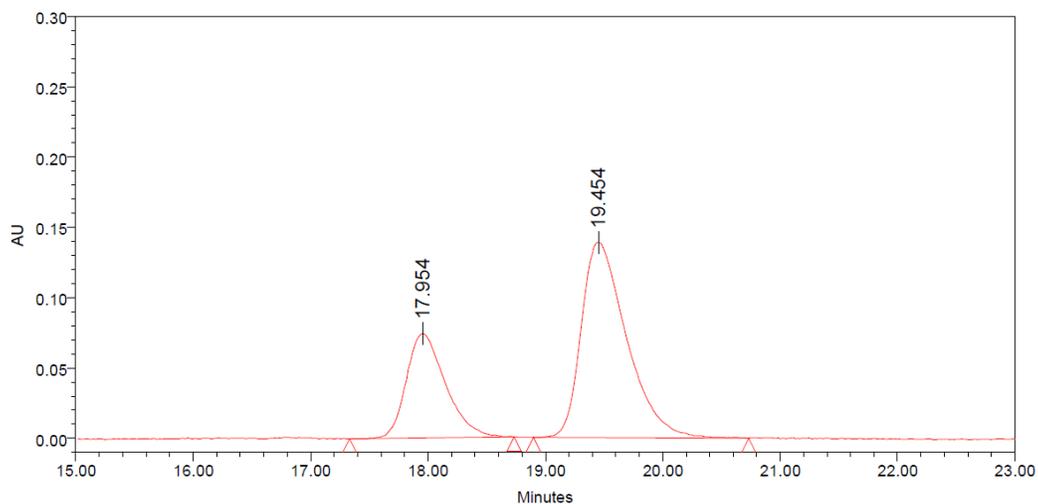
Figura III.E47. Mezcla racémica de **13ca**. Columna Daicel ChiralPak IA (*n*-hexano/acetato de etilo = 70:30, 1 mL min⁻¹, λ = 247.2 nm).



Processed Channel: PDA 247.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 247.2 nm	17.855	6744129	50.62	270191
2	PDA 247.2 nm	19.413	6579672	49.38	233552

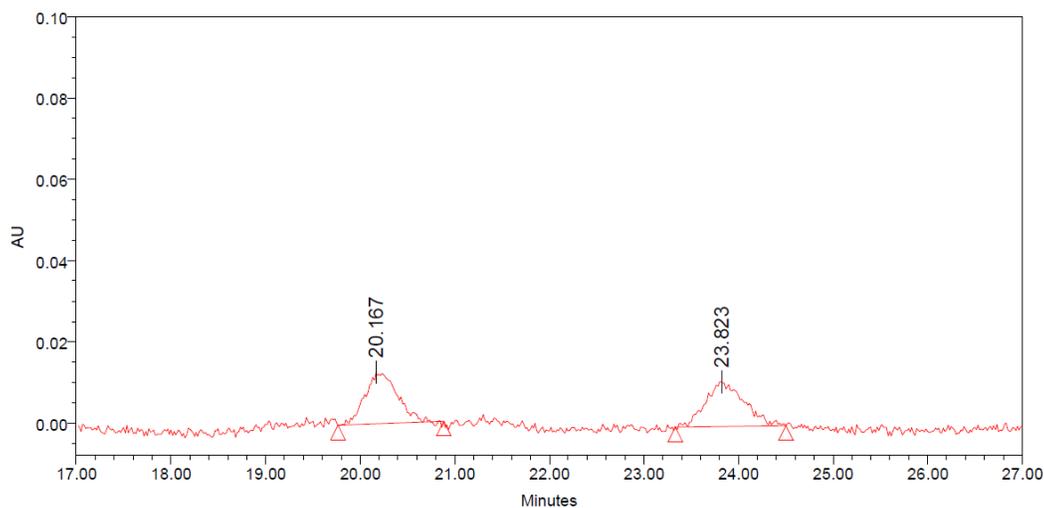
Figura III.E48. Mezcla enantioenriquecida de **13ca** (37% ee). Columna Daicel ChiralPak IA (*n*-hexano/acetato de etilo = 70:30, 1 mL min⁻¹, λ = 247.2 nm).



Processed Channel: PDA 247.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 247.2 nm	17.954	1716721	31.57	74130
2	PDA 247.2 nm	19.454	3721713	68.43	139122

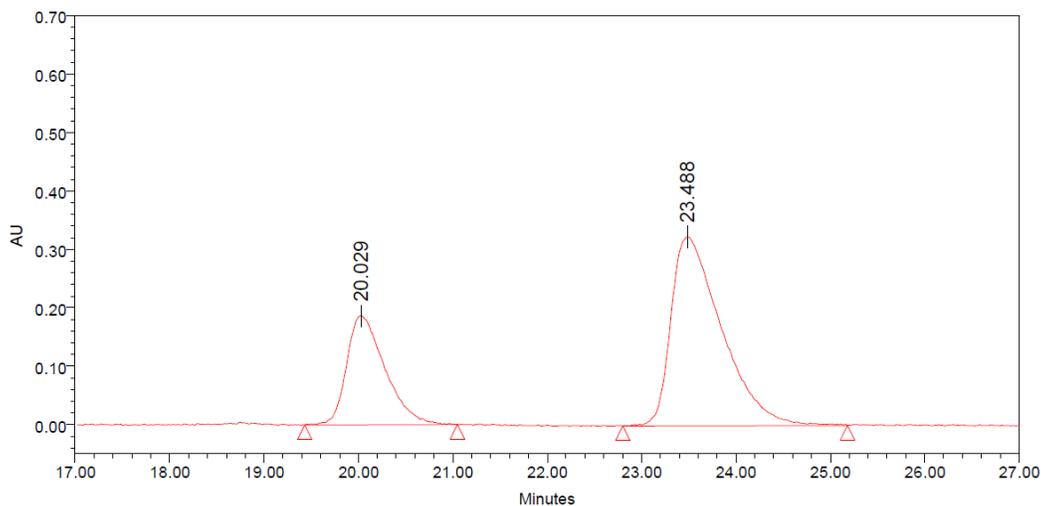
Figura III.E49. Mezcla racémica de **13da**. Columna Daicel ChiralPak IA (*n*-hexano/acetato de etilo = 70:30, 1 mL min⁻¹, λ = 246.0 nm).



Processed Channel: PDA 246.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 246.0 nm	20.167	304119	49.40	12685
2	PDA 246.0 nm	23.823	311525	50.60	11034

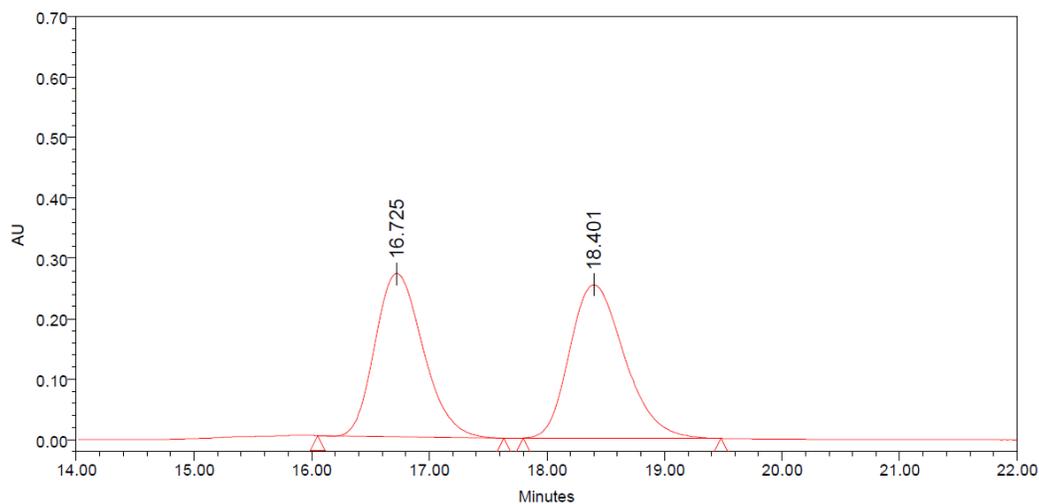
Figura III.E50. Mezcla enantioenriquecida de **13da** (39% ee). Columna Daicel ChiralPak IA (*n*-hexano/acetato de etilo = 70:30, 1 mL min⁻¹, λ = 246.0 nm).



Processed Channel: PDA 246.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 246.0 nm	20.029	5268327	30.49	186472
2	PDA 246.0 nm	23.488	12009843	69.51	322821

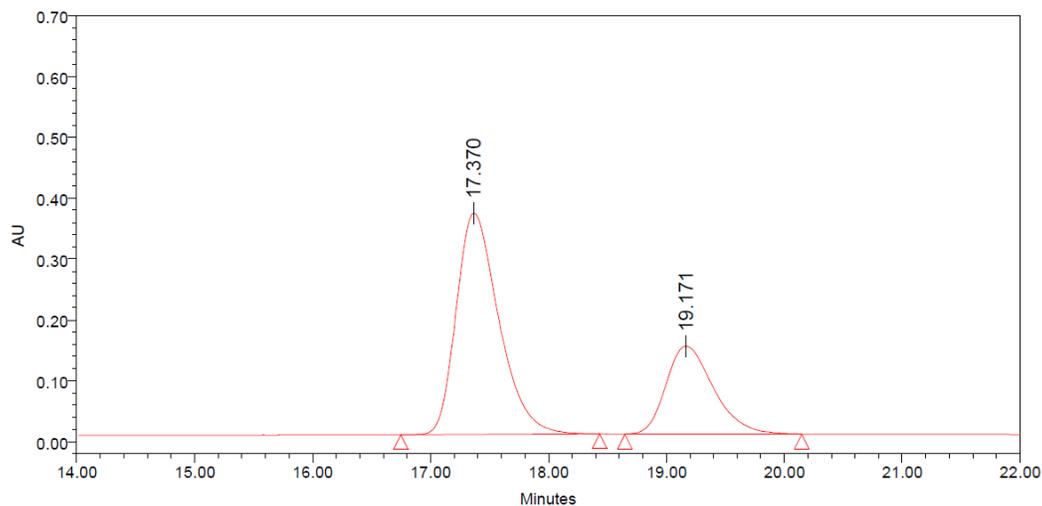
Figura III.E51. Mezcla racémica de **13ea**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 255.5 nm).



Processed Channel: PDA 255.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 255.5 nm	16.725	7681353	48.35	269719
2	PDA 255.5 nm	18.401	8205264	51.65	253357

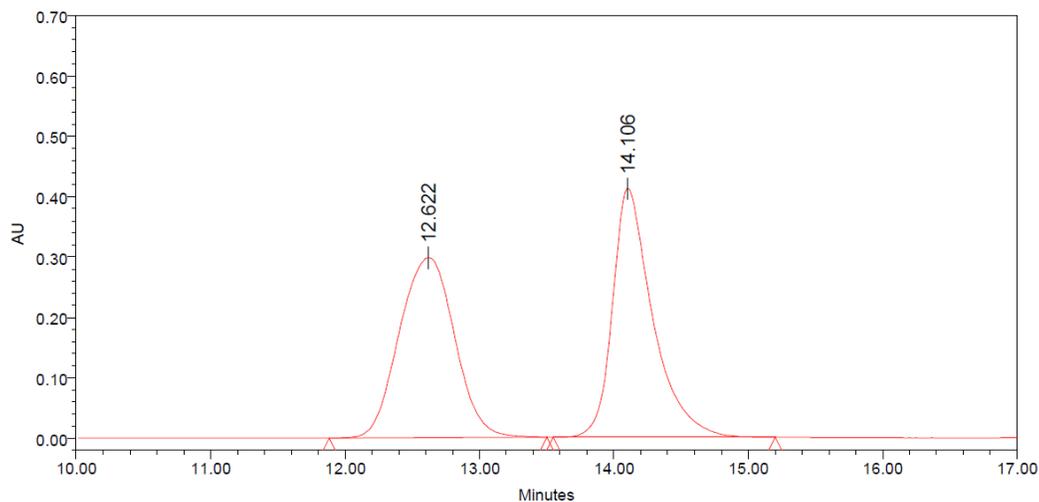
Figura III.E52. Mezcla enantioenriquecida de **13ea** (39% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 255.5 nm).



Processed Channel: PDA 255.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 255.5 nm	17.370	9121208	69.32	363777
2	PDA 255.5 nm	19.171	4037425	30.68	144396

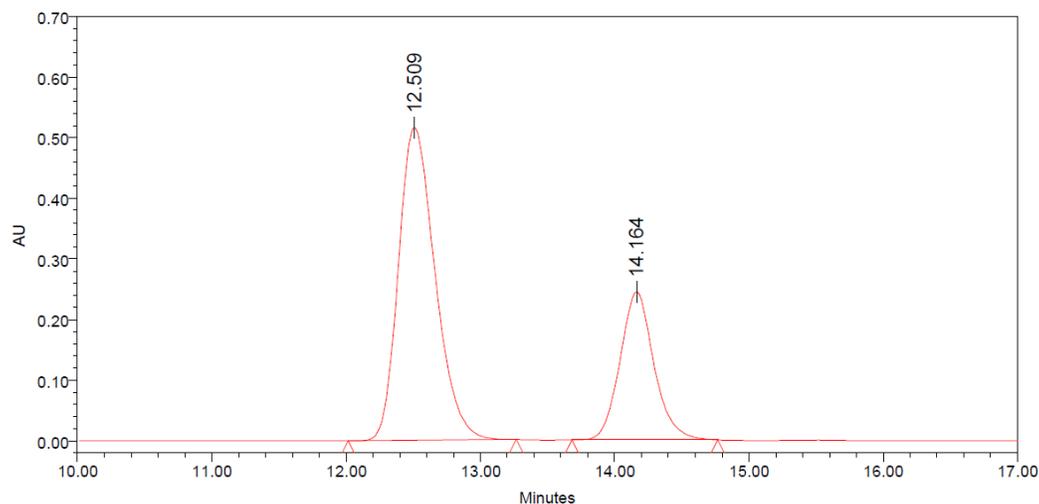
Figura III.E53. Mezcla racémica de **13fa**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 255.5 nm).



Processed Channel: PDA 255.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 255.5 nm	12.622	8529745	49.90	298326
2	PDA 255.5 nm	14.106	8564703	50.10	412712

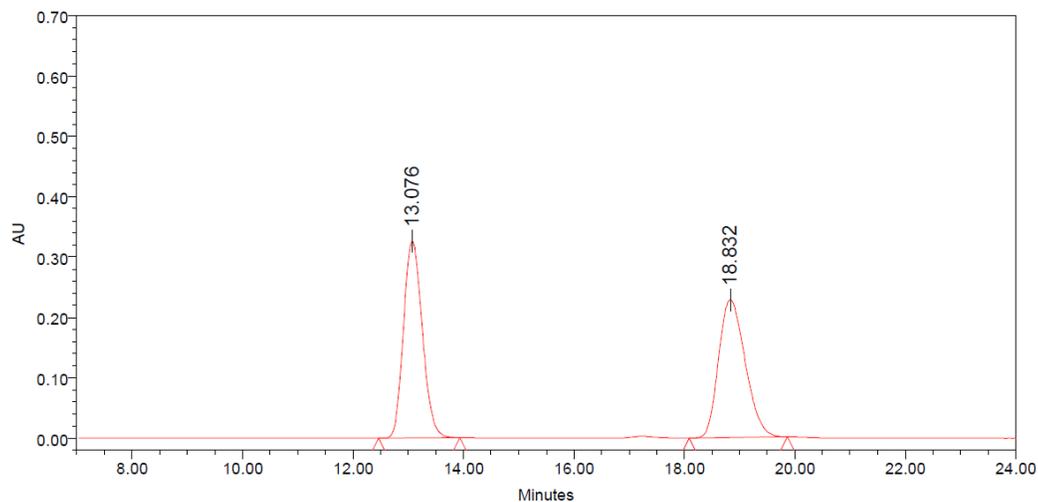
Figura III.E54. Mezcla enantioenriquecida de **13fa** (39% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 255.5 nm).



Processed Channel: PDA 255.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 255.5 nm	12.509	9780150	69.54	516352
2	PDA 255.5 nm	14.164	4284278	30.46	244584

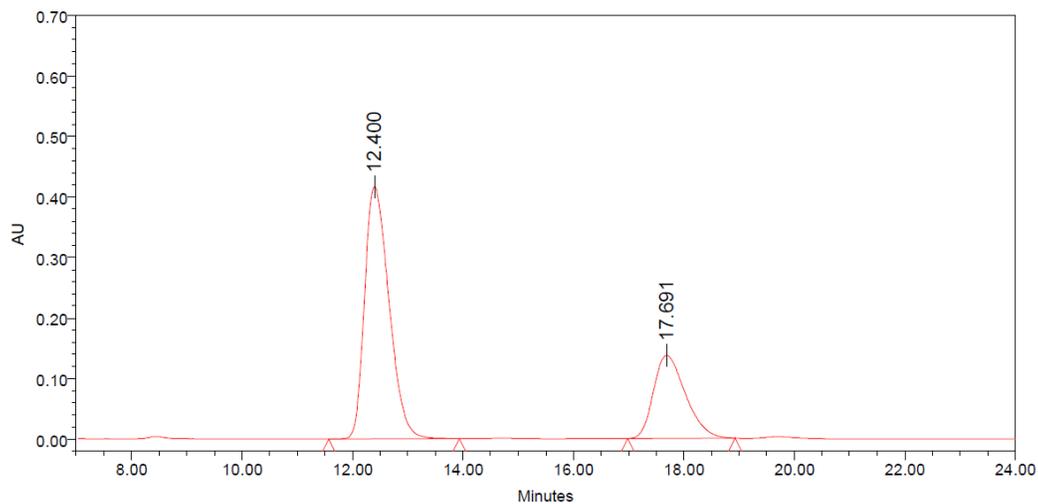
Figura III.E55. Mezcla racémica de **13ga**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 255.5 nm).



Processed Channel: PDA 255.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 255.5 nm	13.076	7732110	50.28	326350
2	PDA 255.5 nm	18.832	7646214	49.72	227944

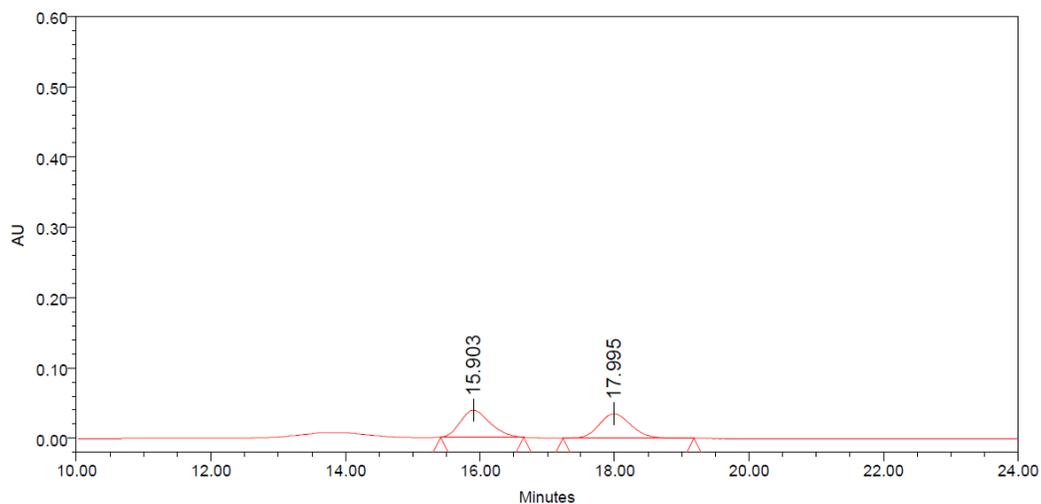
Figura III.E56. Mezcla enantioenriquecida de **13ga** (40% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 255.5 nm).



Processed Channel: PDA 255.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 255.5 nm	12.400	12767888	69.81	416323
2	PDA 255.5 nm	17.691	5521056	30.19	137238

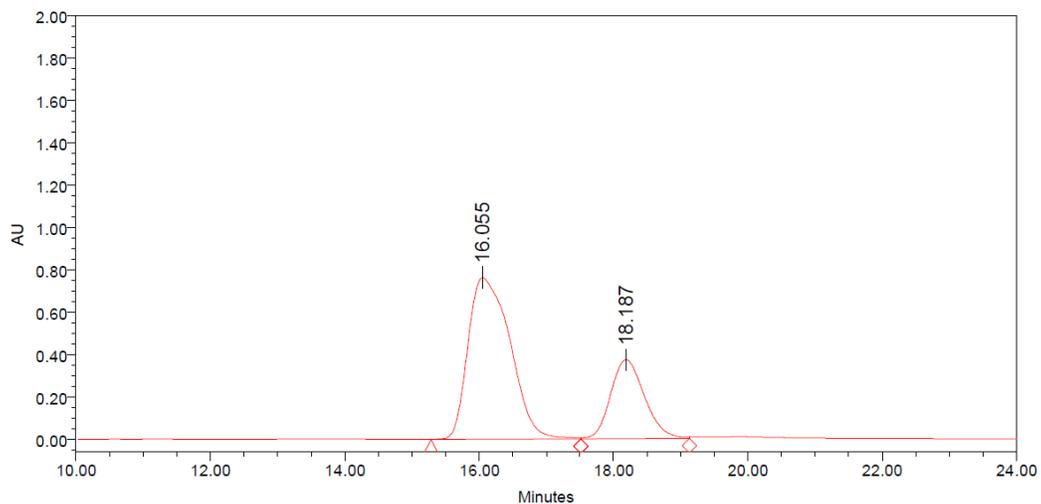
Figura III.E57. Mezcla racémica de **13ha**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 256.7 nm).



Processed Channel: PDA 256.7 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 256.7 nm	15.903	1169138	50.65	38225
2	PDA 256.7 nm	17.995	1139145	49.35	34746

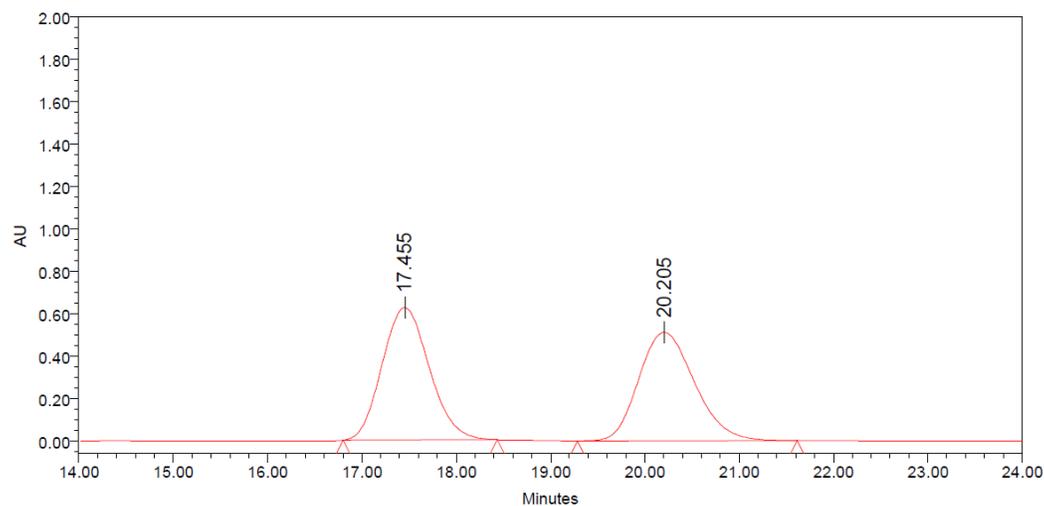
Figura III.E58. Mezcla enantioenriquecida de **13ha** (43% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 256.7 nm).



Processed Channel: PDA 256.7 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 256.7 nm	16.055	33093030	71.74	761913
2	PDA 256.7 nm	18.187	13033562	28.26	372347

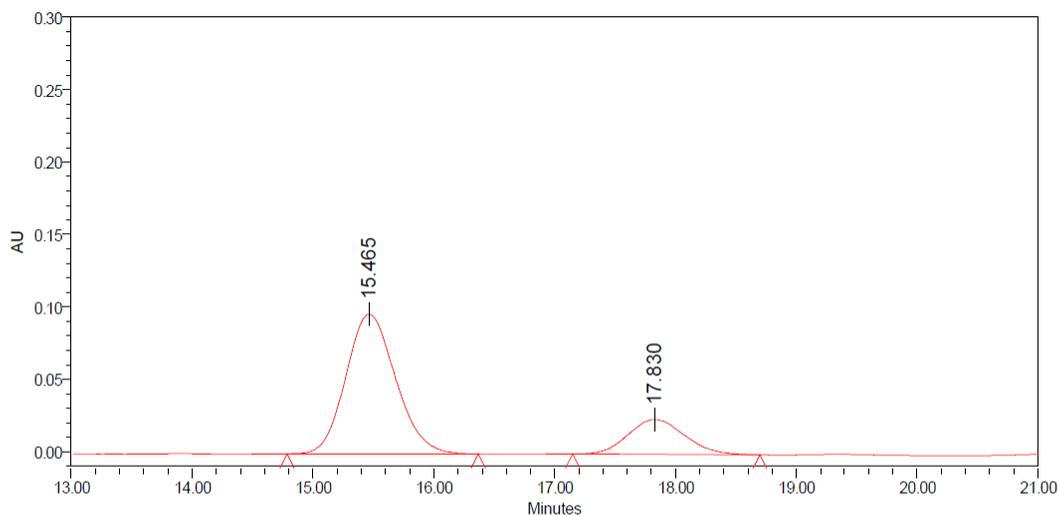
Figura III.E59. Mezcla racémica de **13ia**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 256.7 nm).



Processed Channel: PDA 256.7 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 256.7 nm	17.455	21682115	50.84	624280
2	PDA 256.7 nm	20.205	20968680	49.16	510831

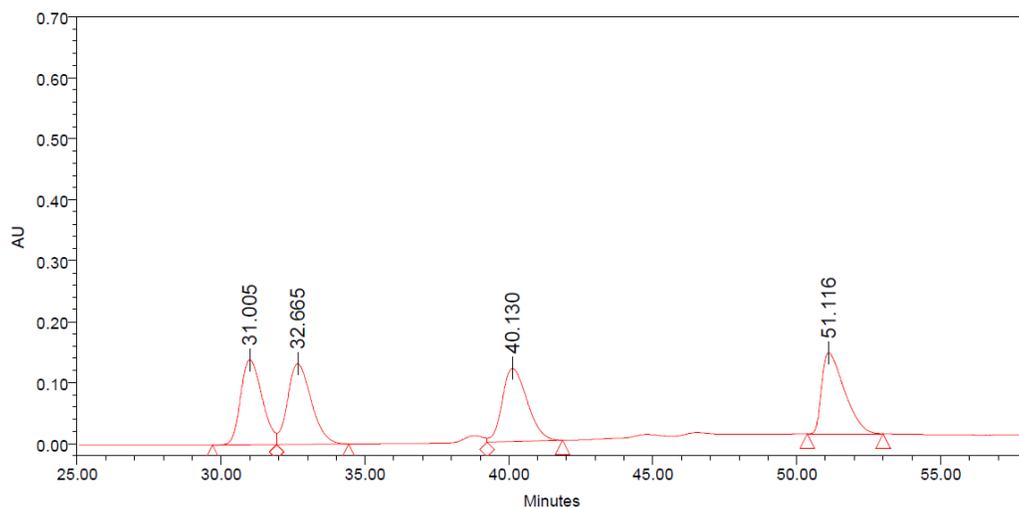
Figura III.E60. Mezcla enantioenriquecida de **13ia** (56% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 256.7 nm).



Processed Channel: PDA 256.7 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 256.7 nm	15.465	2759961	77.77	96364
2	PDA 256.7 nm	17.830	789038	22.23	24087

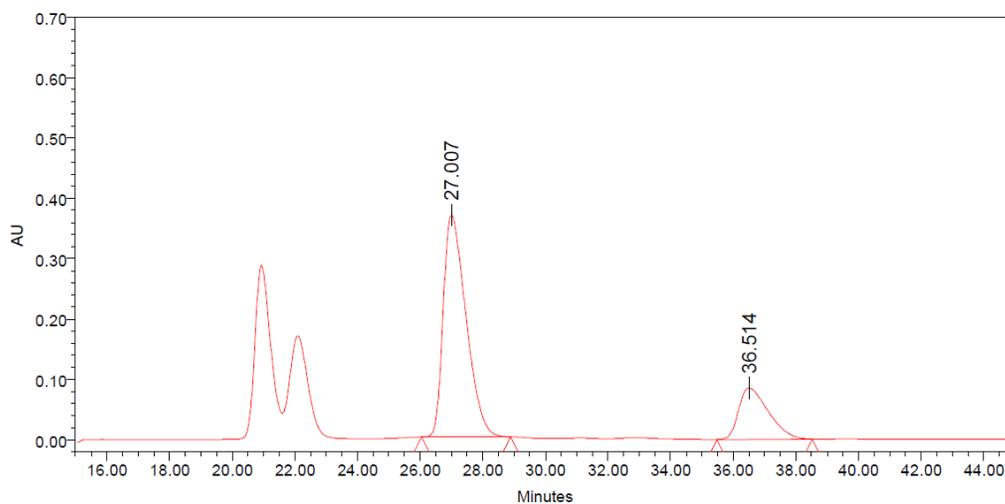
Figura III.E61. Mezcla racémica de **13bb**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/tetrahidrofurano = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 256.7 nm).



Processed Channel: PDA 241.7 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 241.7 nm	31.005	7206232	24.65	139348
2	PDA 241.7 nm	32.665	7569720	25.89	132252
3	PDA 241.7 nm	40.130	7194500	24.61	119666
4	PDA 241.7 nm	51.116	7266977	24.86	132941

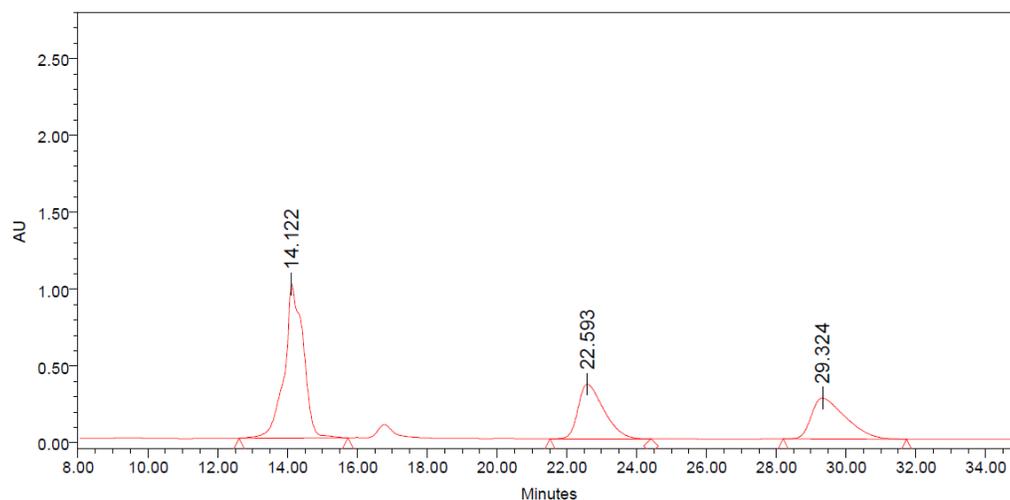
Figura III.E62. Mezcla enantioenriquecida de **13bb** (54% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/tetrahidrofurano = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 241.7 nm).



Processed Channel: PDA 241.7 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 241.7 nm	27.007	18547684	76.84	366983
2	PDA 241.7 nm	36.514	5591376	23.16	85109

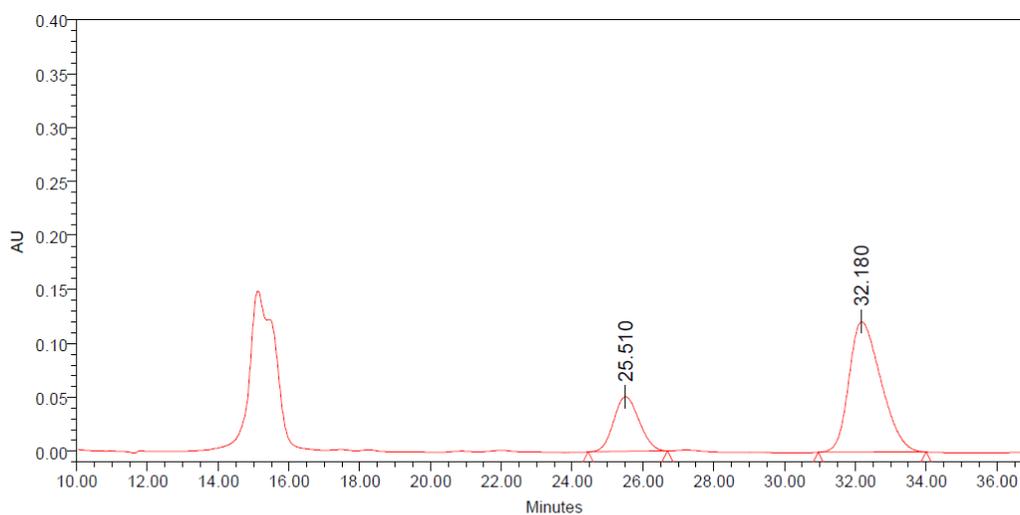
Figura III.E63. Mezcla racémica de **13b**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/tetrahidrofurano = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 251.7 nm).



Processed Channel: PDA 256.7 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 256.7 nm	14.122	37540018	50.96	1002814
2	PDA 256.7 nm	22.593	18164797	24.66	355694
3	PDA 256.7 nm	29.324	17960109	24.38	265712

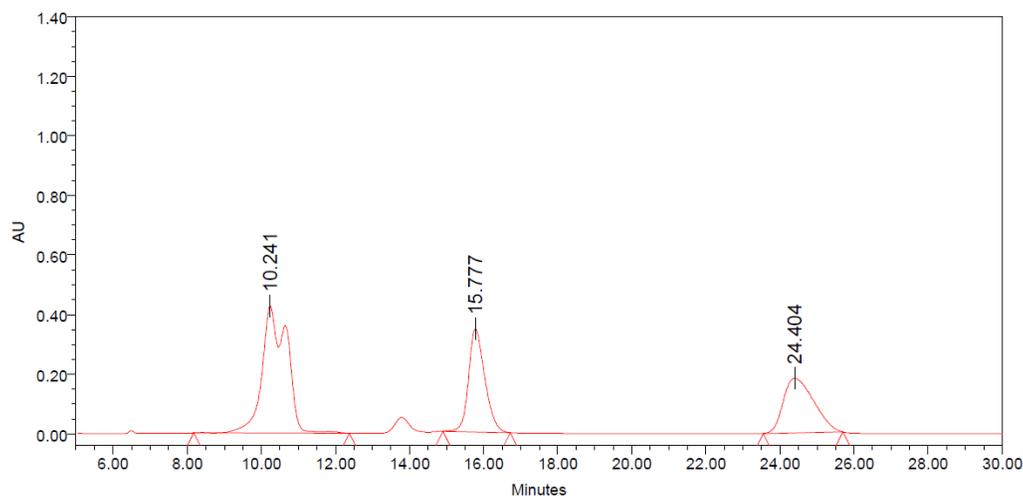
Figura III.E64. Mezcla enantioenriquecida de **13b** (50% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/tetrahidrofurano = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 251.7nm).



Processed Channel: PDA 256.7 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 256.7 nm	25.510	2536779	25.08	50634
2	PDA 256.7 nm	32.180	7577147	74.92	120663

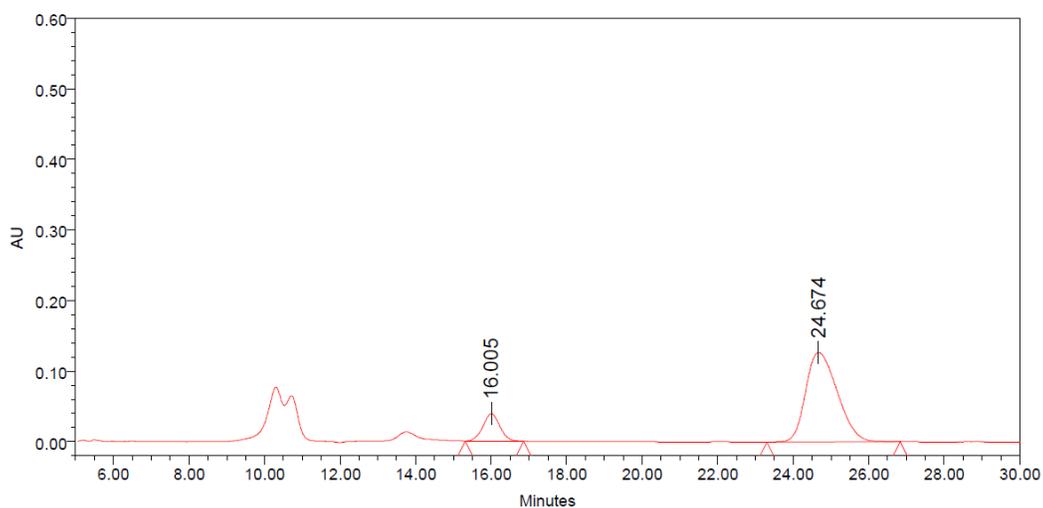
Figura III.E65. Mezcla racémica de **13fb**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/tetrahidrofurano = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 255.5 nm).



Processed Channel: PDA 255.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 255.5 nm	10.241	19970165	48.79	426960
2	PDA 255.5 nm	15.777	10497669	25.65	345756
3	PDA 255.5 nm	24.404	10461753	25.56	183591

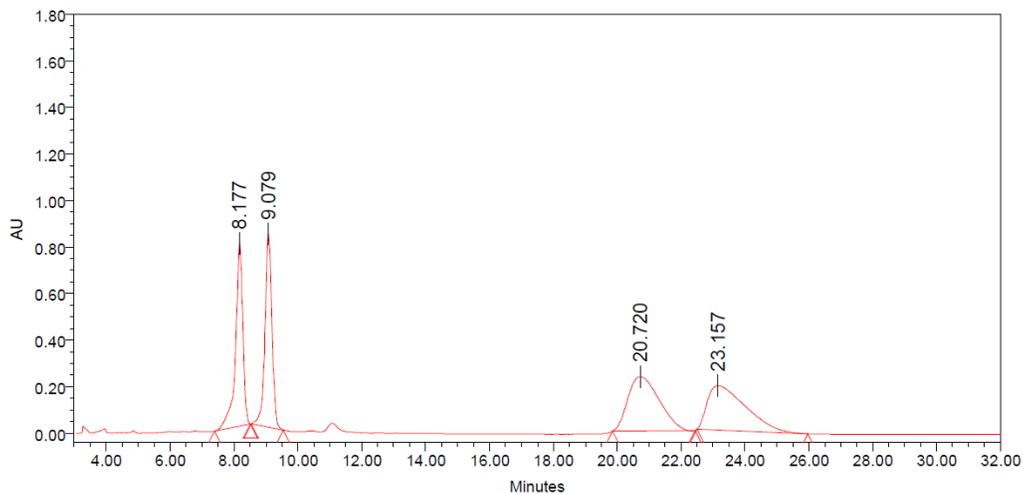
Figura III.E66. Mezcla enantioenriquecida de **13fb** (72% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/tetrahidrofurano = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 255.5 nm).



Processed Channel: PDA 255.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 255.5 nm	16.005	1220045	14.24	38949
2	PDA 255.5 nm	24.674	7344755	85.76	126499

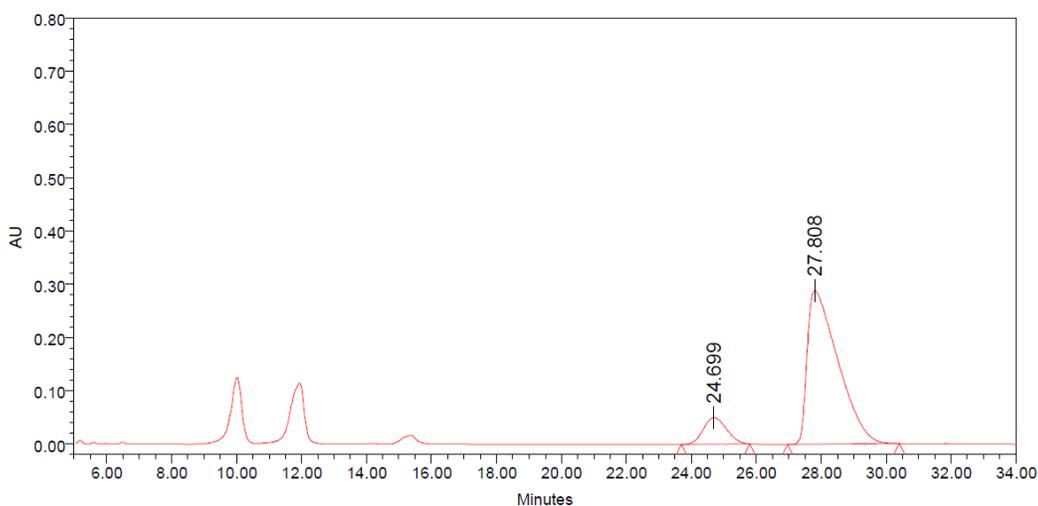
Figura III.E67. Mezcla racémica de **13gb**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/tetrahidrofurano = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 255.5 nm).



Processed Channel: PDA 255.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 255.5 nm	8.177	12541184	22.05	786449
2	PDA 255.5 nm	9.079	12635063	22.22	830834
3	PDA 255.5 nm	20.720	15883376	27.93	233724
4	PDA 255.5 nm	23.157	15806111	27.80	189972

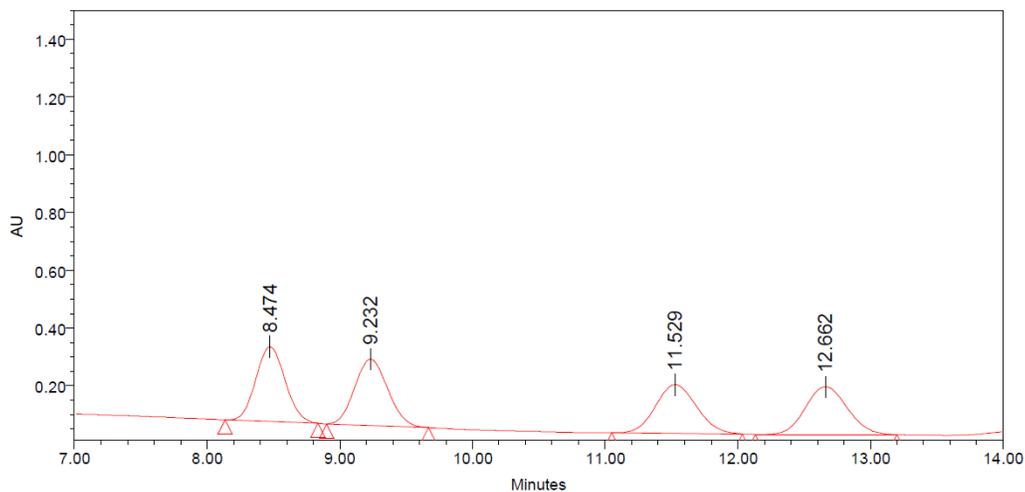
Figura III.E68. Mezcla enantioenriquecida de **13gb** (77% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/tetrahidrofurano = 90:10, 1 mL min⁻¹, λ = 255.5 nm).



Processed Channel: PDA 255.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 255.5 nm	24.699	2477970	11.57	49590
2	PDA 255.5 nm	27.808	18933109	88.43	288348

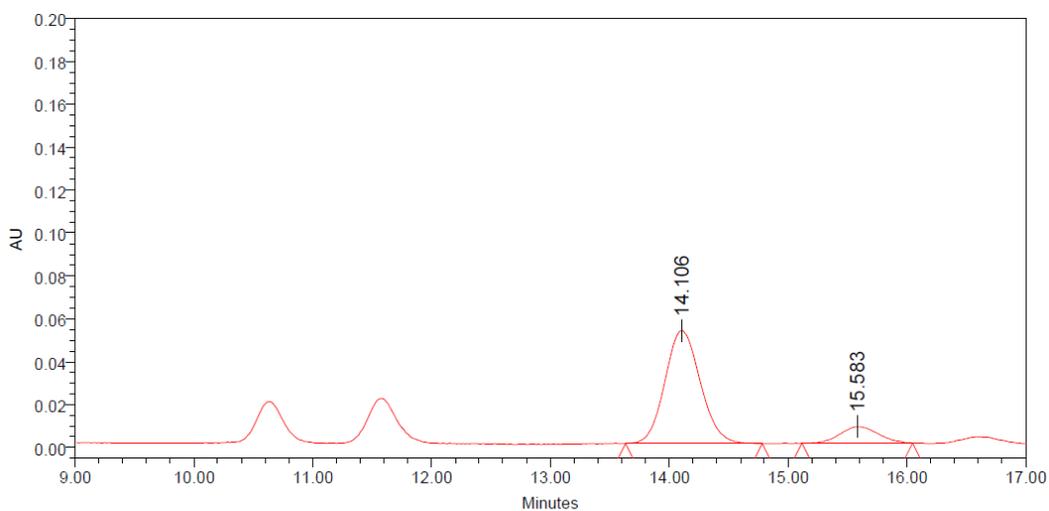
Figura III.E69. Mezcla racémica de **13ib**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 247.1 nm).



Processed Channel: PDA 247.1 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 247.1 nm	8.474	3983703	26.16	259343
2	PDA 247.1 nm	9.232	3981407	26.14	229939
3	PDA 247.1 nm	11.529	3635486	23.87	169435
4	PDA 247.1 nm	12.662	3629760	23.83	165573

Figura III.E70. Mezcla enantioenriquecida de **13ib** (73% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/acetato de etilo = 85:15, 1 mL min⁻¹, λ = 247.1 nm).



Processed Channel: PDA 247.1 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 247.1 nm	14.106	1087017	86.58	52634
2	PDA 247.1 nm	15.583	168561	13.42	7588

CAPÍTULO IV

***ACTIVACIÓN DE CETONAS α,β -INSATURADAS POR UNA DIAMINA
AROMÁTICA QUIRAL: SÍNTESIS DEL ANTICOAGULANTE
WARFARINA Y DERIVADOS***

IV. Activación de cetonas α,β -insaturadas por una diamina aromática: síntesis asimétrica del anticoagulante warfarina y derivados

IV.1. Síntesis de warfarina y derivados: antecedentes en Catálisis Asimétrica

El compuesto quiral warfarina (**1aa**) (Coumadin[®]) y alguno de sus derivados como el acenocumarol (**1ab**) (Sintrom[®]) poseen gran interés en la actualidad debido a su uso extendido como anticoagulantes orales, los cuales llevan comercializándose y empleándose desde la década de 1950 hasta la actualidad (Figura IV.1). Desde el punto de vista farmacológico, estos antagonistas de la vitamina K (VKAs) presentan serios inconvenientes, entre los que se encuentran la dificultad para establecer la dosis adecuada para el paciente, lo que conlleva la necesidad de monitorizar el tratamiento, y las interacciones con otros fármacos.¹⁴¹ Esto ha propiciado en los últimos años el desarrollo de los llamados *nuevos anticoagulantes orales* (NOACs), los cuales reducen parcialmente las desventajas que presentan este tipo de compuestos pero presentan otras, como son la ausencia de antídotos específicos, el deterioro de la función renal o un coste significativamente superior.¹⁴² No obstante, gran parte de las desventajas farmacológicas que presentan la warfarina y sus derivados se encuentran asociadas a su uso como racemato, puesto que ambos enantiómeros presentan diferente actividad (siendo el enantiómero *S* en torno a 5-8 veces más activo que el *R*), diferentes rutas metabólicas y diferentes tiempos de vida media en el organismo. Por ello, el empleo de uno u otro enantiómero por separado facilitaría la dosificación, permitiría adecuar el tratamiento al paciente en función de su tolerancia y disminuiría la interacción con otros fármacos.¹⁴³ Con este propósito, en las últimas décadas, se han desarrollado distintas metodologías orientadas a la preparación de derivados de warfarina ópticamente puros.¹⁴⁴

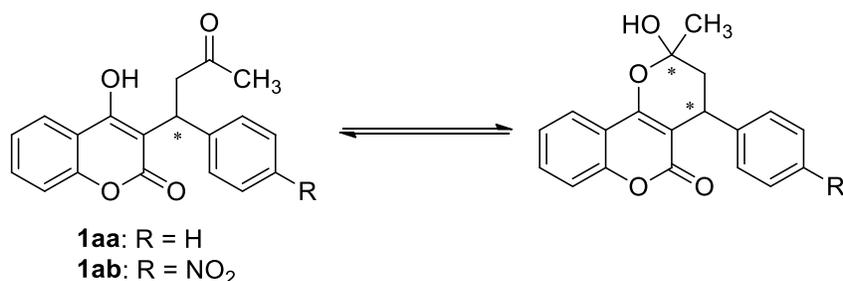


Figura IV.1. Warfarina (**1aa**) y acenocumarol (**1ab**). Forma abierta en equilibrio con la forma hemiacetal.

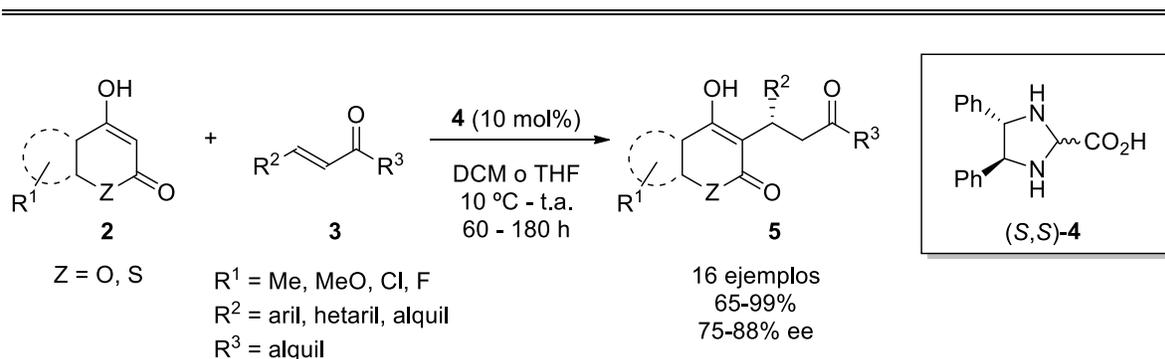
¹⁴¹ Shameem, R.; Ansell, J. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* **2013**, *26*, 103-104.

¹⁴² a) Schulman, S. *J. Intern. Med.* **2014**, *275*, 1-11; b) Mekaj, Y. H.; Mekaj, A. Y.; Duci, S. B.; Miftari, E. I. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2015**, *11*, 967-977.

¹⁴³ a) O'Reilly, R. A. *N. Engl. J. Med.* **1976**, *295*, 354-357; b) Wingard, L. B.; O'Reilly, R. A.; Levy, G. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1978**, *23*, 212-217.

¹⁴⁴ a) Demir, A. S.; Tanyeli, C.; Gülbeyaz, V.; Akgün, *Turk. J. Chem.* **1996**, *20*, 139-145; b) Robinson, A.; Li, H.-Y.; Feaster, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8321-8324; c) Cravotto, G.; Nano, G. M.; Palmisano, G.; Tagliapietra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 707-709; d) Tsuchiya, Y.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4851-4854.

Una de las principales rutas sintéticas para la obtención de derivados de warfarina **1** enantioméricamente enriquecidos es la adición conjugada de 4-hidroxicumarinas a derivados de bencilidenacetona en presencia de un catalizador quiral, la cual se ha llevado a cabo principalmente en el campo de la aminocatálisis asimétrica.¹⁴⁵ Además de dicha estrategia organocatalítica, también pueden encontrarse algunos ejemplos de catálisis enzimática¹⁴⁶ y metálica.¹⁴⁷ Desde nuestro conocimiento, la primera versión catalítica enantioselectiva de la reacción fue desarrollada por Jørgensen y colaboradores en 2003, los cuales exploraron la actividad catalítica de distintas imidazolidinas quirales en la adición de Michael asimétrica de 4-hidroxi-2-piranoas **2** a compuestos carbonílicos α,β -insaturados **3** (Esquema IV.1).¹⁴⁸ En dicho estudio, el organocatalizador (*S,S*)-**4** proporcionó las mejores selectividades, obteniéndose los correspondientes productos **5** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.



Esquema IV.1. Síntesis asimétrica de warfarina y análogos catalizada por la imidazolidina (*S,S*)-**4**.

Posteriormente, Chin y colaboradores propusieron que, durante el transcurso de la reacción, la imidazolidina **4** podría reaccionar con 4-hidroxicumarina (**6a**) para liberar en el medio difeniletildiamina (DPEN) (**8**) (Esquema IV.2, a).¹⁴⁹ Dicho compuesto **8** sería el auténtico catalizador del proceso, llevando a cabo la activación del electrófilo vía formación del intermedio diimina **10**. Además, los autores propusieron que el ácido carboxílico **7** obtenido junto con la diamina **8** podría actuar como cocatalizador en el proceso. Así, se observó un aumento del rendimiento y de la enantioselectividad de la reacción al emplear ácido acético como aditivo en la adición de 4-hidroxicumarina (**6a**) a bencilidenacetona (**9a**) catalizada por la diamina quiral (*R,R*)-**8** (Esquema IV.2, b). Posteriormente, la diamina vecinal **8** ha sido empleada recurrentemente en la

¹⁴⁵ Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171.

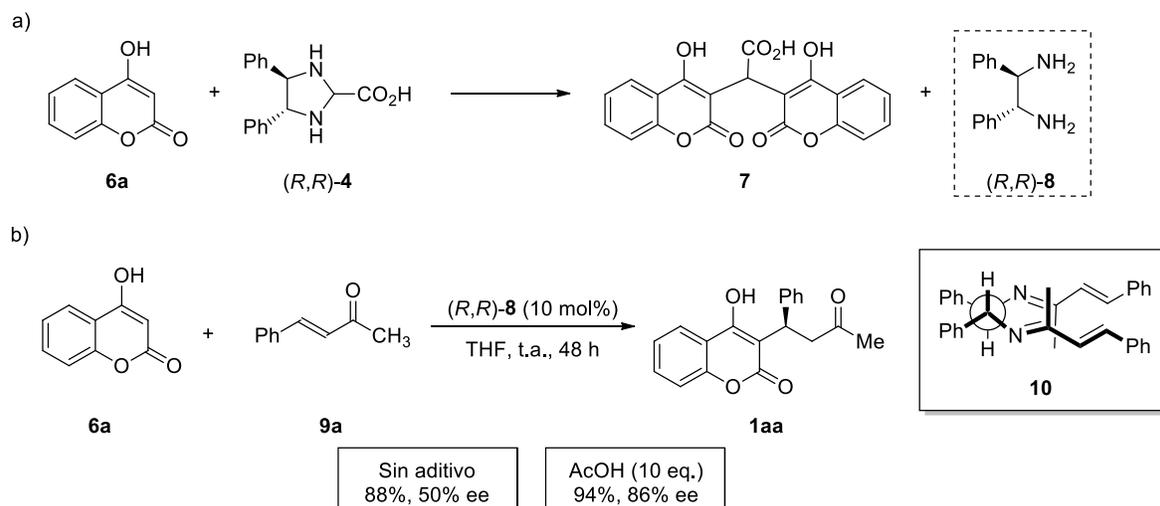
¹⁴⁶ a) Xie, B.-H.; Guan, Z.; He, Y.-H. *J. Chem. Tech. Biotech.* **2012**, *87*, 1709-1714; b) Sano, K.; Saito, S.-I.; Hirose, Y.; Kohari, Y.; Nakano, H.; Seki, C.; Tokiwa, M.; Takeshita, M.; Uwai, K. *Heterocycles* **2013**, *87*, 1269-1278; c) Liu, W.-L.; Yang, N.-S.; Chen, Y.-T.; Lirio, S.; Wu, C.-Y.; Lin, C.-H.; Huang, H.-Y. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 115-119.

¹⁴⁷ Robinson, A.; Li, H.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8321-8324.

¹⁴⁸ Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955-4957.

¹⁴⁹ Kim, H.; Yen, C.; Preston, P.; Chin, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5239-5242.

síntesis asimétrica de warfarina (**1aa**), dando lugar a estrategias de química sostenible¹⁵⁰ o incorporándose como motivo estructural en nuevos organocatalizadores quirales.¹⁵¹



Esquema IV.2. (a) Generación de la diamina (*R,R*)-**8** en el medio de reacción a partir de 4-hidroxycumarina (**6a**) y la imidazolidina (*R,R*)-**4**. (b) Síntesis asimétrica de warfarina (**1b**) catalizada por el compuesto (*R,R*)-**8**.

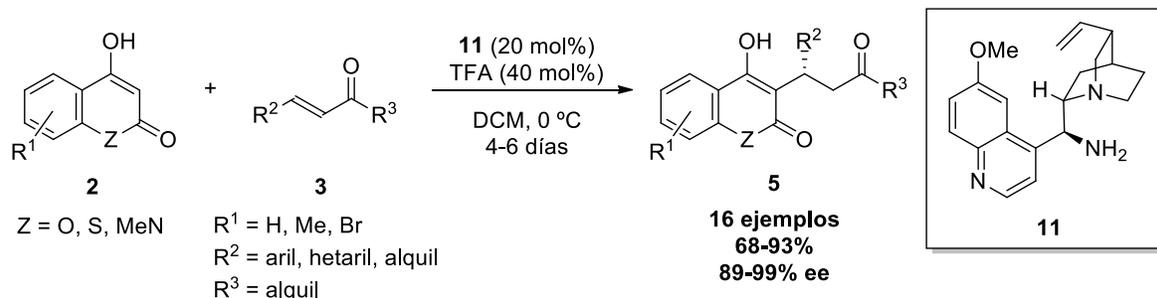
Tras los trabajos anteriores, se han empleado varias aminas alifáticas quirales en la catálisis asimétrica de la reacción siendo necesaria, en algunos casos, la adición de ácidos de Brønsted externos para la obtención de buenas enantioselectividades. Entre los distintos catalizadores explorados, las 9-amino-9-desoxi-*epi*-cinchonas¹⁵² han mostrado un mayor desarrollo.¹⁵³ El primer ejemplo de este tipo fue desarrollado por Chen y colaboradores en 2007, los cuales usaron una amina derivada de quinina **11** para catalizar la adición enantioselectiva de 4-hidroxycumarinas **2** a compuestos carbonílicos α,β -insaturados **3**.^{153a} En presencia de ácido trifluoroacético, el catalizador **11** condujo a la obtención de los correspondientes aductos **5** con buenas reactividades y excelentes selectividades (Esquema IV.3).

¹⁵⁰ a) Rogozińska, M.; Adamkiewicz, A.; Mlynarski, J. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1155-1157; b) Kucherenko, A. S.; Siyutkin, D. E.; Nigmatov, A. G.; Chizhov, A. O.; Zlotin, S. G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3078-3086; c) Shi, T.; Guo, Z.; Yu, H.; Xie, J.; Zhong, Y.; Zhu, W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2538-2543; d) Kuruchenko, A. S.; Lisnyak, V. G.; Chizhov, A. O.; Zlotin, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3808-3814; e) Rogozińska-Szymczak, M.; Mlynarski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 813-820.

¹⁵¹ a) Zhu, X.; Lin, A.; Shi, Y.; Guo, J.; Zhu, C.; Cheng, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4382-4385; b) Mei, R.-Q.; Xu, X.-Y.; Li, Y.-C.; Fu, J.-Y.; Huang, Q.-C.; Wang, L.-X. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1566-1568; c) Lim, Y. J.; Kin, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1825-1826; d) Dong, J.; Du, D.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8125-8135; e) Kochetkov, S. V.; Kucherenko, A. S.; Zlotin, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6423-6429.

¹⁵² Cassani, C.; Martín-Rapún, R.; Arceo, E.; Bravo, F.; Melchiorre, P. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 325-344.

¹⁵³ a) Xie, J.-W.; Yue, L.; Chen, W.; Du, W.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413-415; b) Fredriksen, K. A.; Kristensen, T. E.; Hansen, T. Beilstein *J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1126-1133; c) Porta, R.; Coccia, F.; Annunziata, R.; Puglisi, A. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1490-1499; d) Massolo, E.; Palmieri, S.; Benaglia, M.; Capriati, V.; Perna, F. M. *Green Chem.* **2016**, *18*, 792-797.



Esquema IV.3. Adición de cumarinas y compuestos análogos **2** a carbonilos α,β -insaturados **3** en presencia de la amina derivada de quinina **11** y ácido trifluoroacético.

Con objeto de disminuir la carga catalítica y emplear menores tiempos de reacción, algunos catalizadores amina incorporan grupos dadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno en su estructura. Estos grupos cumplen la función de activar al nucleófilo mediante el establecimiento de una red de enlaces de hidrógeno, orientando dicho sustrato en su ataque al aceptor Michael en el estado de transición. Simultáneamente, el grupo amino activaría el electrófilo mediante la formación de un intermedio iminio o imino. Así, la plausible activación bifuncional de los sustratos por parte del catalizador sería la responsable de las buenas reactividades y selectividades obtenidas en el proceso (Figura IV.2, b, **TS1-2**). Algunos ejemplos de aminas bifuncionales empleadas en la síntesis asimétrica de warfarina (**1aa**) son las prolinamidas **12,13**,¹⁵⁴ el aminoalcohol **14**,¹⁵⁵ y los derivados de DPEN **15-17** (Figura IV.2, a).^{151a,d,e}

¹⁵⁴ a) Dong, Z.; Wang, L.; Chen, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5192-5197; b) Işık, M.; Akkoca, H. U.; Akhmedov, İ. M.; Tanyeli, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, 27, 384-388.

¹⁵⁵ Kumagai, J.; Kohari, Y.; Seki, C.; Uwai, K.; Okuyama, Y.; Kwon, E.; Nakano, H. *Heterocycles* **2015**, 90, 1124-1134.

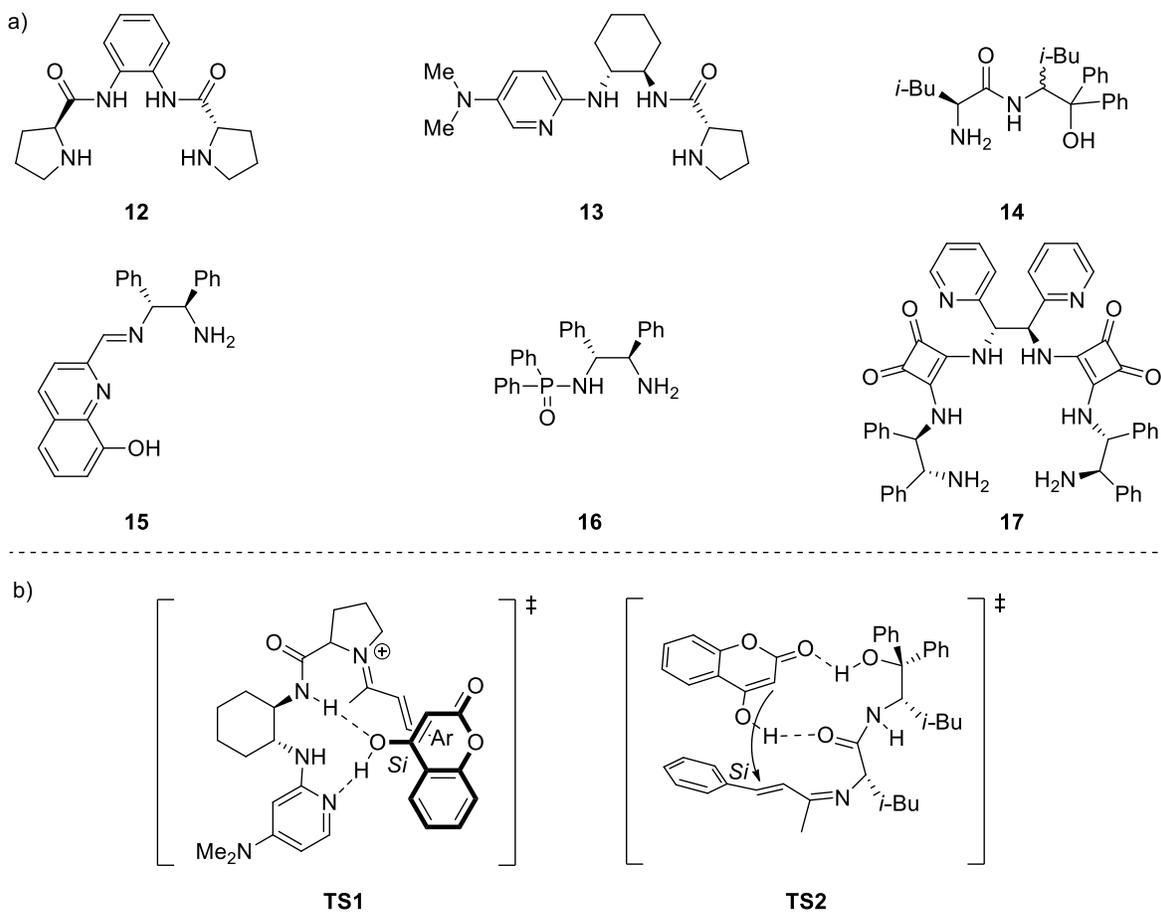


Figura IV.2. (a) Aminas bifuncionales empleadas en la síntesis asimétrica de warfarina (**1aa**) y derivados. (b) Propuestas de estados de transición para el catalizador **13** (**TS1**) y **14** (**TS2**).

IV.2. Aminas aromáticas en *aminocatálisis asimétrica*: antecedentes

Desde el surgimiento de la *aminocatálisis asimétrica* en torno al año 2000, el uso de aminas aromáticas quirales como organocatalizadores se ha visto restringido, encontrándose tan solo unos pocos ejemplos en la bibliografía.¹⁵⁶ Por el contrario, sus análogos alifáticos se han empleado extensamente, participando en multitud de procedimientos catalíticos enantioselectivos.¹⁴⁵ Este escaso desarrollo de los aminocatalizadores aromáticos podría ser consecuencia de las propiedades estereoelectrónicas que presentan este tipo de compuestos. Por un lado, la deslocalización de uno de los pares de electrones del átomo de nitrógeno a través del anillo aromático hace que dichas aminas presenten una menor nucleofilia, lo que dificulta la activación de sustratos vía condensación y formación de un intermedio iminio o enamina. Además, los correspondientes intermedios imino/iminio presentan, una vez formados, una mayor estabilidad como consecuencia de la conjugación con el anillo aromático. Todo esto hace que, en general, la reacción transcurra a través de ciclos catalíticos más lentos y el empleo de dichos catalizadores requiera de mayores tiempos de reacción. No obstante, las aminas aromáticas presentan algunas ventajas que las hacen interesantes para la catálisis, como la mayor rigidez estructural de los intermedios imina o iminio resultantes, lo que podría favorecer la inducción de quiralidad por parte del catalizador. Entre los distintos catalizadores empleados hasta la fecha, las aril diaminas han adquirido un gran protagonismo (Figura IV.3), apareciendo en diferentes procesos asimétricos como cicloadiciones¹⁵⁷ y reacciones aldólicas.¹⁵⁸



Figura IV.3. Ventajas e inconvenientes de las aril diaminas como organocatalizadores.

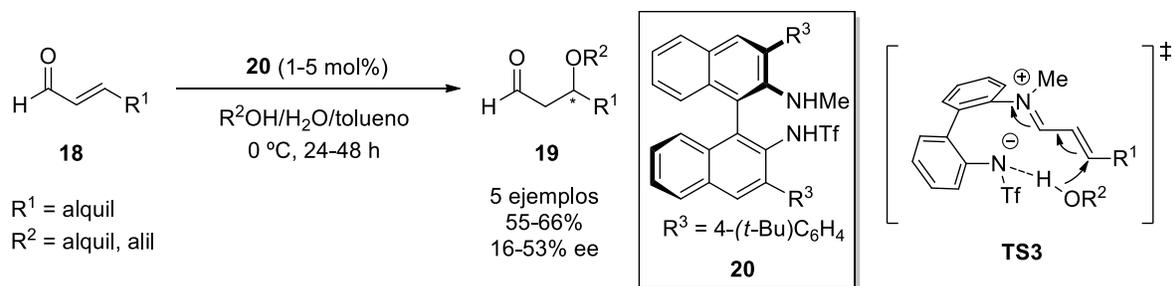
Una de las mayores limitaciones que presentan los aminocatalizadores aromáticos es su dificultad para activar sustratos que presentan baja electrofilia. Así, hasta la fecha, únicamente se ha conseguido activar vía *iminio* electrófilos con grupos aldehído. Algunos estudios previos han mostrado la capacidad de las aril diaminas para activar aldehídos α,β -insaturados **17** e inducir quiralidad en procesos de adición Michael. Así, en 2007, Maruoka y colaboradores desarrollaron la adición enantioselectiva de alcoholes a estos electrófilos **17** en presencia de la aril diamina **20**

¹⁵⁶ Lv, J.; Zhang, Q.; Cai, M.; Han, Y.; Luo, S. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 740-753.

¹⁵⁷ a) Sakakura, A.; Suzuki, K.; Nakano, K.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2229-2232; b) Kano, T.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2697-2689; c) Kano, T.; Tanaka, Y.; Osawa, K.; Yurino, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2009**, 1956-1958.

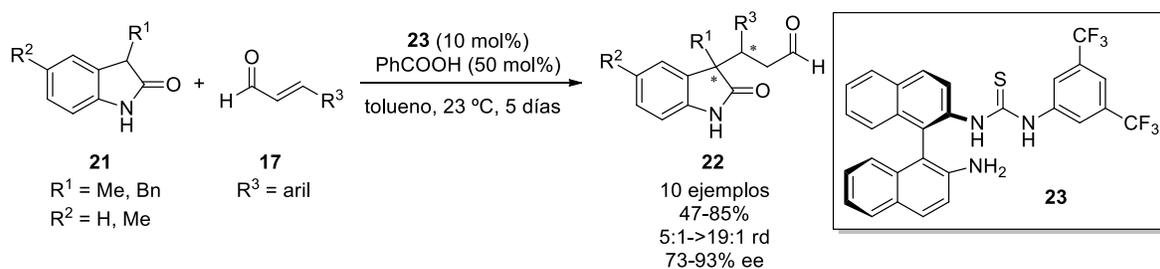
¹⁵⁸ a) Deng, Y.; Liu, L.; Sarkisian, R. G.; Wheeler, K.; Wang, H.; Xu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3663-3667; b) Baba, T.; Yamamoto, J.; Hayashi, K.; Sato, M.; Yamanaka, M.; Kawabata, T.; Furuta, T. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3791-3797.

(Esquema IV.4).¹⁵⁹ Los correspondientes productos **19** se obtuvieron con rendimientos y selectividades moderados. En el proceso, el motivo metilamina presente en el catalizador activaría el aldehído tras condensación y formación de una sal de iminio. Mientras, el grupo sulfonamida contribuiría a la formación de dicho intermedio activando el grupo carbonilo y favoreciendo la salida de una molécula de agua. En el estado de transición, el grupo sulfonamida desprotonado orientaría a la molécula de alcohol, lo que explicaría la enantioselectividad observada en la reacción (TS3, Esquema IV.4).



Esquema IV.4. Adición oxa-Michael enantioselectiva en presencia de la aril diamina **20**.

Posteriormente, Melchiorre y colaboradores emplearon la tiourea **23** en la adición de oxindoles **21** a los substratos **17**, obteniéndose los correspondientes aductos **22** con buenos rendimientos y excelentes selectividades tras tiempos relativamente largos de reacción (Esquema IV.5).¹⁶⁰ El uso de ácido benzoico como aditivo fue clave para la obtención de buenas reactividades, lo que permitió a los autores emplear una menor carga catalítica.



Esquema IV.5. Síntesis asimétrica de 3-alkyloxindoles **22** catalizada por la amina **23** en presencia de ácido benzoico.

¹⁵⁹ Kano, T.; Tanaka, Y.; Maruoka, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8658-8664.

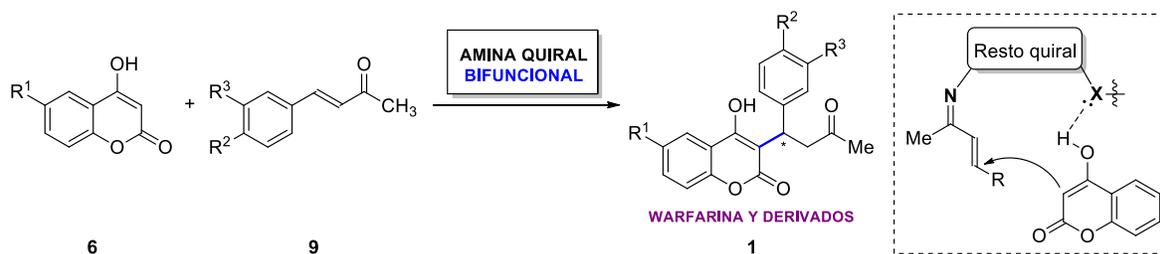
¹⁶⁰ Galzerano, P.; Bencivenni, G.; Pesciaioli, F.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Sambri, L.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7846-7849.

IV.3. Objetivos

Para la presente investigación, se han propuesto los siguientes objetivos:

a) Explorar la actividad catalítica de aminas quirales en la síntesis asimétrica de warfarina y derivados 1a.

En base a los antecedentes expuestos y la experiencia previa de nuestro grupo en el establecimiento de adiciones Michael enantioselectivas^{56,57,88,161} nos planteamos profundizar en el estudio de la adición de derivados de 4-hidroxicumarinas **6** a derivados de bencilidenacetona **9**, cuyos productos **1** poseen gran interés farmacológico al pertenecer a la familia de anticoagulantes cumarínicos (Esquema IV.6).¹⁶² Para ello, se propone explorar la actividad catalítica de diversas aminas quirales en la reacción, las cuales han sido escasamente empleadas en este tipo de procesos. En este caso, la activación principal ocurriría vía catálisis covalente mediante condensación del grupo amino del catalizador con el carbonilo del electrófilo. No obstante, con idea de posibilitar una activación bifuncional de ambos sustratos por parte de dichas aminas, se plantea estudiar aquellas con grupos auxiliares en su estructura capaces de establecer enlaces de hidrógeno con los mismos, tal como se observa a modo de ejemplo en el Esquema IV.6.



Esquema IV.6. Adición enantioselectiva de 4-hidroxicumarinas **6** a derivados de bencilidenacetona **9** catalizado por aminas quirales.

b) Estudiar el mecanismo de la reacción.

Además de estudiar el empleo de nuevas aminas quirales en la catálisis enantioselectiva de la reacción, y optimizar las condiciones de reacción para aquel catalizador que proporcione mejores resultados, se pretende llevar a cabo el estudio del mecanismo catalítico con objeto de entender la inducción de quiralidad por parte de la amina y elucidar las interacciones creadas entre el catalizador y los sustratos.

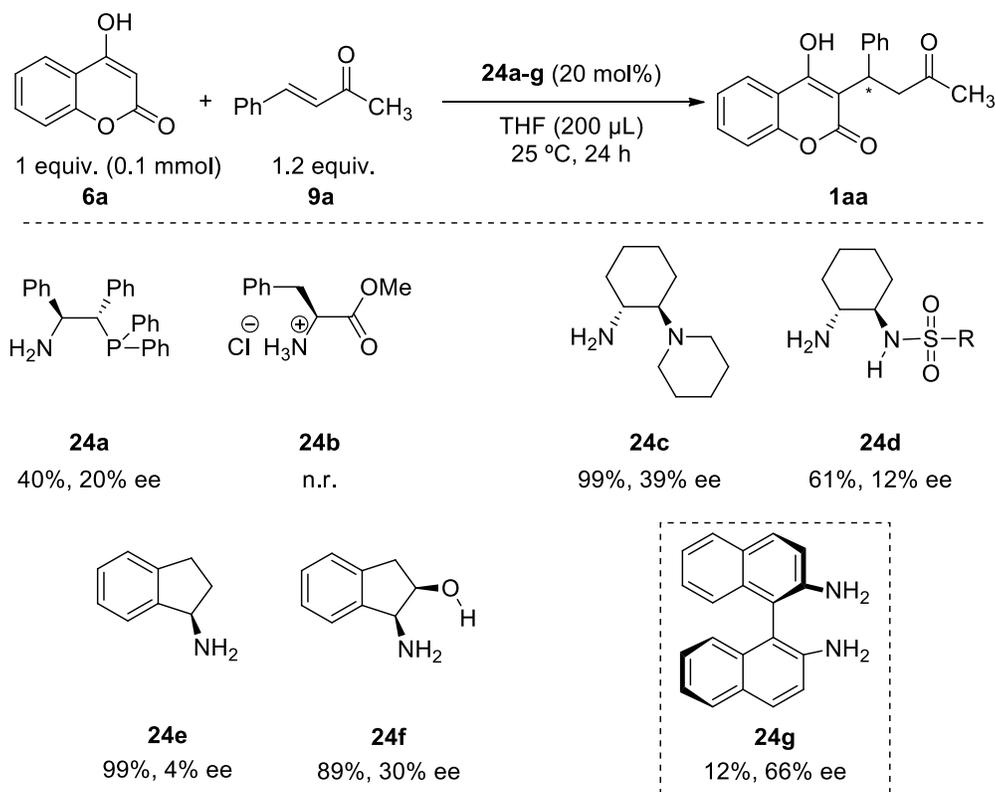
¹⁶¹ Sonsona, I. G.; Marqués-López, E.; Häring, M.; Díaz, D. D.; Herrera, R. P. *Catalysts* **2018**, *8*, 305.

¹⁶² Lowenthal, J.; Birnbaum, H. *Science* **1969**, *164*, 181-183.

IV.4. Discusión de resultados

IV.4.1. Estudio de la actividad catalítica de aminas quirales en la síntesis asimétrica de warfarina y derivados

De acuerdo con los objetivos planteados, en primer lugar se evaluó la actividad catalítica de una serie de aminas primarias quirales **24** en la adición de 4-hidroxicumarina (**6a**) a bencilidenacetona (**9a**) (Esquema IV.7). Dichos compuestos (con excepción de la amina **24e**) poseen en su estructura motivos aceptores de enlaces de hidrógeno. Como se ha indicado en el apartado de Objetivos, en nuestra estrategia inicial, el grupo amino del catalizador activaría la molécula de bencilidenacetona (**9a**) mediante condensación y formación de un intermedio imina. Simultáneamente, el grupo auxiliar presente en el catalizador aproximaría la molécula de 4-hidroxicumarina (**6a**), orientando dicho sustrato en el ataque al intermedio imina α,β -insaturado mencionado anteriormente (Esquema IV.6). Así, el establecimiento de interacciones entre el catalizador y ambos sustratos podría dar lugar a mayores reactividades junto con la adecuada inducción de quiralidad. Además de grupos aceptores de enlaces de hidrógeno, las aminas **24b,d,f,g** presentan hidrógenos de diferente acidez en su estructura, los cuales podrían activar el intermedio imina vía protonación o establecimiento de enlaces de hidrógeno. No obstante, como se verá más adelante, esta misma capacidad podría disminuir la nucleofilia del grupo amino, dificultando así el ataque de la amina al carbonilo y la formación de dicho intermedio.



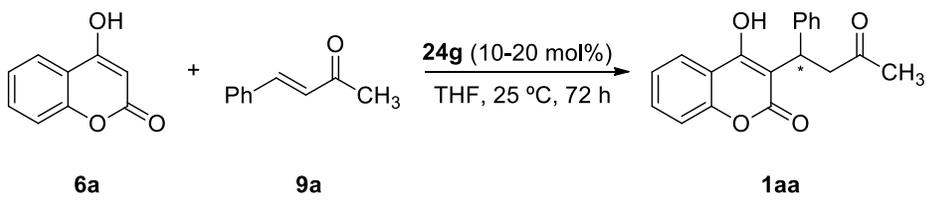
Esquema IV.7. Estudio de la actividad catalítica de los compuestos quirales **24a-g** en la adición de 4-hidroxicumarina (**6a**) a bencilidenacetona (**9a**). [n.r. = no reacción]

El estudio se llevó a cabo en tetrahidrofurano (THF) como disolvente y a temperatura ambiente, comparándose los resultados obtenidos tras 24 horas de reacción, los cuales se recogen en el Esquema IV.7. El mejor resultado de enantioselectividad fue obtenido en presencia de la diamina aromática **24g**, aunque acompañado de un bajo rendimiento (12% rdto., 66% ee). Las aminas **24c** y **24f** también proporcionaron excesos enantioméricos prometedores, a la par que excelentes reactividades (99% rdto., 39% ee y 89% rdto., 30% ee, respectivamente). Por otro lado, la ausencia de un grupo hidroxilo en el catalizador **24e** llevó a una pérdida de la selectividad en comparación con la proporcionada por el catalizador **24f**, que sí contiene dicho grupo. Este último resultado parece indicar que la presencia de motivos dadores/aceptores de enlace de hidrógeno cerca del centro aminocatalítico contribuye a mejorar la inducción de quiralidad por parte del catalizador en este tipo de sistemas, como ha sido propuesto anteriormente por otros autores (Figura IV.2).^{150a,d,e,154,155} Por otro lado, la presencia de hidrógenos ácidos en los catalizadores **24b**, **24d** y **24f** podría afectar negativamente al rendimiento, disminuyendo la nucleofilia del grupo amino involucrado en la activación del sustrato **9a**. Esta menor nucleofilia del grupo amino también podría darse en el compuesto **24a**, el cual posee un grupo voluminoso cerca del centro catalítico.

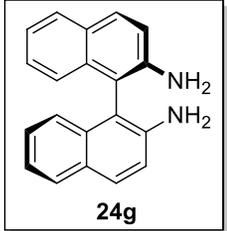
Tras el estudio anterior, el catalizador **24g** atrajo nuestra atención debido a los buenos resultados de selectividad obtenidos en la síntesis de warfarina **1aa** (66% ee) y a los escasos ejemplos de aminocatálisis aromática presentes en la bibliografía (apartado IV.2). Como se ha comentado anteriormente, dichos catalizadores suelen requerir mayores tiempos de reacción que sus análogos alifáticos, lo que podría explicar la baja reactividad observada en presencia de la diamina aromática **24g** en relación al resto de aminas alifáticas **24a-f**. No obstante, creemos que el empleo del catalizador aromático **24g** podría ofrecer ciertas ventajas en la catálisis de la reacción, como una mayor rigidez del intermedio imina, lo que podría ser beneficioso para la selectividad del proceso. Con objeto de mejorar los rendimientos proporcionados por dicho catalizador, se optimizaron distintos parámetros de la reacción. Como modelo de reacción, se empleó nuevamente la adición de la cumarina **6a** al electrófilo **9a** a 25 °C. Las reacciones se purificaron tras 3 días, comparándose los diferentes resultados obtenidos (Tabla IV.1 y Figura IV.4).

Por un lado, el exceso de 4-hidroxycumarina (**6a**) en el medio de reacción mejoró ligeramente los rendimientos proporcionados por el catalizador (Tabla IV.1, entradas 3, 6 y 7 vs 1), mientras que un mayor número de equivalentes de bencilidenacetona (**9a**) no condujo a mejores resultados catalíticos (Tabla IV.1, entrada 2 vs 1). Por otro lado, un aumento de un 10% a un 20% de carga catalítica produjo una mejora del rendimiento de la reacción (Tabla IV.1, entrada 8 vs 7). Por último, la concentración de los sustratos en el medio de reacción resultó ser un factor clave en la reactividad del proceso. Así, la disminución del volumen de disolvente permitió obtener rendimientos aceptables, aunque acompañados de un ligero descenso de la selectividad (Tabla IV.1, entradas 5 y 8 vs 3 y 9, respectivamente). El empleo de ácido benzoico como aditivo se traduce normalmente en una mejora de los resultados de la reacción, sin embargo en este caso no se incrementó ni el rendimiento ni la enantioselectividad del proceso catalítico (Tabla IV.1, entradas 4 y 10 vs 3 y 9).

Tabla IV.1. Optimización de las condiciones de reacción.^{[a][b]}



Oc1ccc2c(c1)oc(=O)cc2 + CC(=O)C=Cc1ccccc1
 $\xrightarrow[\text{THF, 25 }^\circ\text{C, 72 h}]{\text{24g (10-20 mol\%)}}$
CC(=O)C(c1ccccc1)C2=C(O)C=CC=C2

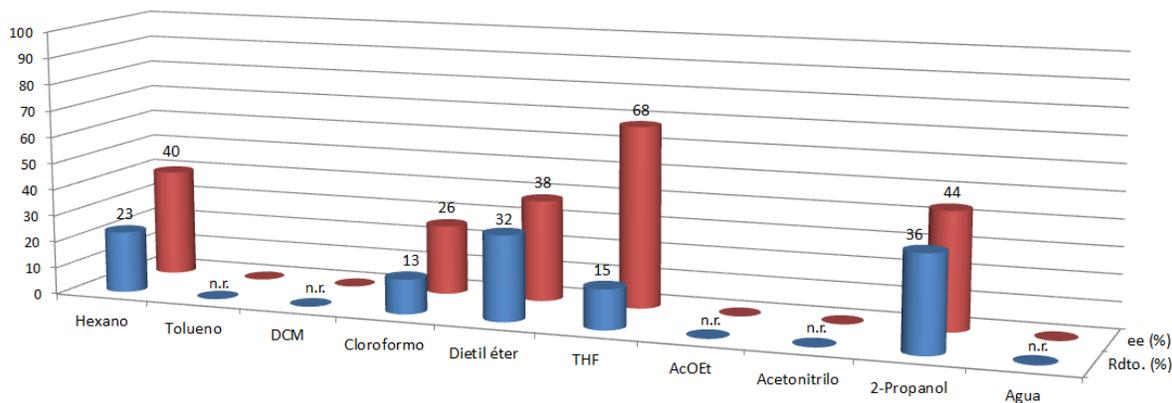


24g

Entrada	Eq. 6a	Eq. 9a	24g (mol%)	THF (μL)	Rdto. (%) ^[c]	ee (%) ^[d]
1	1.0	1.0	10	200	13	70
2	1.0	1.2	10	200	10	68
3	1.2	1.0	10	200	15	68
4 ^[e]	1.2	1.0	10	200	16	69
5	1.2	1.0	10	100	42	64
6	1.5	1.0	10	200	18	68
7	2.0	1.0	10	200	22	67
8	2.0	1.0	20	200	30	68
9	2.0	1.0	20	100	68	64
10 ^[e]	2.0	1.0	20	100	68	64

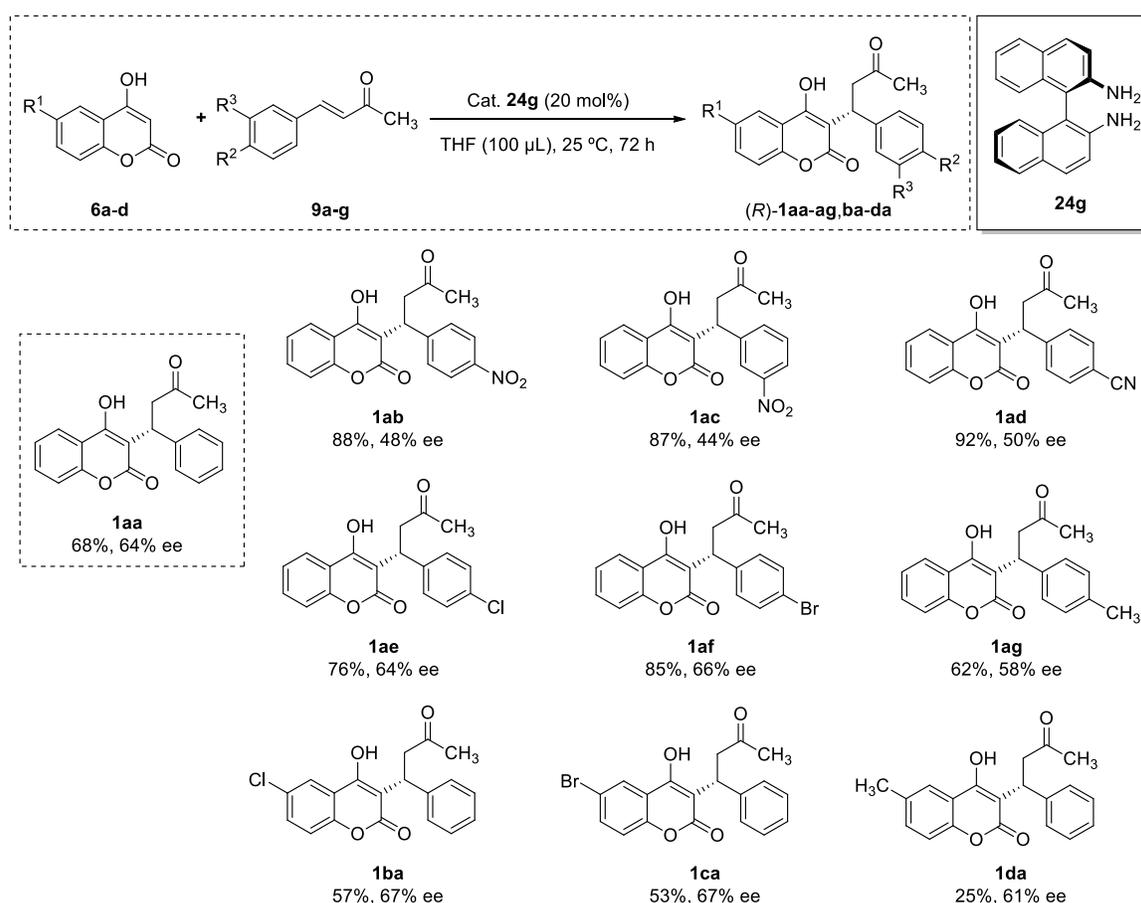
^[a] A una disolución de bencilidenacetona (**9a**) y diamina **24g** en THF, se le adiciona la 4-hidroxicumarina **6a**. La mezcla de reacción se mantiene agitando durante 72 horas a temperatura ambiente. ^[b] Escala: 0.1 mmol de reactivo limitante. ^[c] Obtenido tras purificación por cromatografía en columna, empleando un gradiente CH₂Cl₂(0.5% AcOEt)-CH₂Cl₂(6% AcOEt). ^[d] Determinado mediante análisis de HPLC quiral (Chiralpak IC, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 282.5 nm, τ_{mayor} = 16.7 min, τ_{menor} = 24.3 min). ^[e] Adicionado ácido benzoico en equivalencia con el catalizador.

En el estudio del disolvente, no se observó una relación clara entre la polaridad o naturaleza de éste y los resultados de reactividad y selectividad obtenidos en presencia del catalizador **24g** y en condiciones reflejadas en la entrada 3 de la Tabla 1 (Figura IV.4).


Figura IV.4. Estudio del disolvente en la adición enantioselectiva de 4-hidroxicumarina (**6a**) a bencilidenacetona (**9a**) catalizada por la diamina **24g** (condiciones de reacción: Tabla 1, entrada 3).

En general, la reacción transcurrió en hexano, dietiléter e isopropanol con selectividades moderadas y rendimientos sensiblemente mayores que en tetrahidrofurano. Por otro lado, no se observó que la reacción transcurriera en tolueno, diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo o agua. La selectividad proporcionada por el catalizador **24g** en tetrahidrofurano, empleado como disolvente de referencia, fue considerablemente superior a la obtenida en el resto de disolventes, por lo que se escogió como el más idóneo para llevar a cabo el proceso catalítico.

Tras optimizar las condiciones de reacción y elegir el disolvente más adecuado para llevar a cabo el proceso catalítico, el empleo de la diamina aromática **24g** permitió acceder al compuesto **1aa** enantioméricamente enriquecido con buen rendimiento y exceso enantiomérico (68% rdt., 64% ee). Los resultados obtenidos en presencia de dicho catalizador nos motivaron a estudiar la aplicabilidad del método. Para ello, se exploró el empleo de distintas 4-hidroxicumarinas sustituidas **6** y derivados de bencilidenacetona **9** en la catálisis, transcurriendo el proceso en las condiciones óptimizadas de reacción descritas en la entrada 9 de la Tabla IV.1 (Esquema IV.8).



Esquema IV.8. Estudio de los substratos **6a-d** y **9a-g** en la síntesis asimétrica de warfarina y derivados **1** catalizada por la diamina **24g**.

En general, el catalizador **24g** proporcionó excesos enantioméricos moderados para la mayoría de sustratos empleados (productos **1ae-ag,ba-da**, 58-67% ee), observándose, no obstante, menores selectividades al emplear derivados de bencilidenacetona con sustituyentes fuertemente electroattractores (productos **1ab-ad**, 44-50% ee). La presencia de sustituyentes débilmente electroattractores en el sustrato **9** no produjo cambios significativos en la selectividad de la reacción, obteniéndose excesos enantioméricos similares (producto **1ae**, 64% ee) o ligeramente superiores (producto **1af**, 66% ee) a los obtenidos inicialmente para el compuesto **1aa** (64% ee). Asimismo, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de cloro (producto **1ba**) o bromo (producto **1ca**) en la posición 6 de la cumarina **6** mejoró ligeramente la selectividad del proceso (67% ee, en ambos casos), mientras que la presencia de sustituyentes metilo tanto en el sustrato bencilidenacetona **9** (producto **1ag**) como en la cumarina **6** (producto **1da**) dieron lugar a excesos enantioméricos ligeramente inferiores (58% ee y 61% ee, respectivamente). Por otro lado, se obtuvo un amplio espectro de reactividades para los distintos sustratos empleados, encontrándose una relación entre la capacidad donora/aceptora de densidad electrónica del sustituyente y las reactividades observadas. Así, la presencia de grupos electroattractores en el sustrato bencilidenacetona **9** llevó a la obtención de buenos-excelentes rendimientos (76-92% rdto., **1ab-af**), mientras que el empleo de un sustituyente metilo, ligeramente electrodonador, dio lugar a una disminución de la reactividad de la reacción (**1ag**, 62% rdto.). Por otro lado, el empleo de sustituyentes electroattractores en la 4-hidroxycumarina **6** (**1ba-ca**) dio lugar a rendimientos algo menores (53-57%). En contra de lo esperado, la presencia de un sustituyente metilo en el nucleófilo **6** tuvo un efecto negativo en la reactividad de la reacción, obteniéndose el correspondiente producto **1da** con bajo rendimiento (25% rdto.).

IV.4.2. Estudio del mecanismo de la reacción catalizada por la amina **24g**

Como se ha visto en el estudio descrito anteriormente, la diamina aromática **24g** es capaz de catalizar la adición enantioselectiva de distintas 4-hidroxycumarinas **6** a cetonas α,β -insaturadas **9** con buenos rendimientos y selectividades, transcurriendo la reacción en condiciones suaves y con ausencia de subproductos. Dicho estudio podría tener un gran impacto en el campo de la organocatálisis asimétrica, teniendo en cuenta los escasos ejemplos de aminocatálisis aromática presentes en la bibliografía y la limitación de dichos catalizadores para activar vía *iminio* sustratos poco electrofílicos como las cetonas. Por tanto, se decidió estudiar el mecanismo a través del cual el sustrato carbonílico **9** es activado por el catalizador **24g**.

En el caso de que la reacción transcurriera vía organocatálisis covalente, tanto el modo de activación **I** como el **II** serían posibles (Figura IV.5). En el primero de ellos (**I**), una de las unidades amino del catalizador condensaría con el electrófilo para dar lugar a un intermedio imina más activo, mientras que el otro grupo amino quedaría disponible para el establecimiento de interacciones con el nucleófilo **6a**, permitiendo al catalizador actuar de manera bifuncional. El segundo (**II**) contemplaría la activación simultánea de dos moléculas de bencilidenacetona (**9a**) mediante la formación de una especie diimina, quedando bloqueado el ataque de la cumarina **6a** a una de las caras del centro proquiral. Por otro lado, los grupos amina del catalizador **24g** presentan relativa acidez, posiblemente como consecuencia de la conjugación con los respectivos anillos aromáticos y el establecimiento de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los dos grupos amino. Por tanto, no podemos descartar, *a priori*, una posible activación del electrófilo (sustrato **9**)

vía organocatálisis no covalente. Así, el catalizador **24g** podría coordinarse de forma bidentada con el sustrato **9a**, de manera similar a los catalizadores tiourea o escuaramida,^{40e,70a} activándolo mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno y ofreciendo el resto del catalizador un entorno quiral para que la reacción transcurra de manera enantioselectiva (**III**, Figura IV.5). Tampoco podría descartarse una activación bifuncional no covalente (**IV**, Figura IV.5), como resultado del establecimiento de una red de enlaces de hidrógeno entre la diamina **24g** y los sustratos **6** y **9** de forma simultánea.

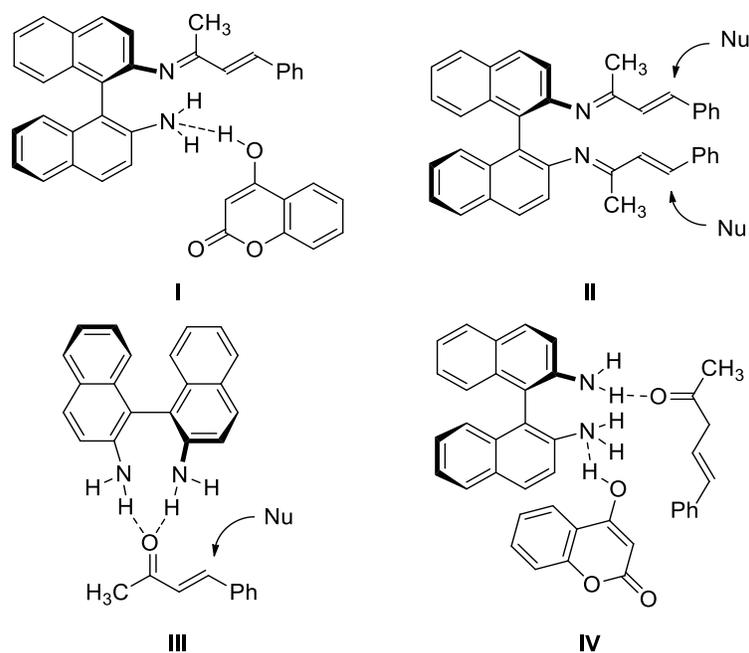


Figura IV.5. Posibles modos de activación de los sustratos **I-IV** en presencia del catalizador **24g**.

En un primer estudio del mecanismo catalítico, se llevó a cabo un análisis de las especies presentes en el medio de reacción mediante espectrometría de masas,⁹² empleando como sistema de estudio la reacción entre 4-hidroxycumarina **6a** y bencilidenacetona **9a** catalizada por la diamina aromática **24g** (Figura IV.6).

Mediante dicho experimento, pudimos detectar varios posibles intermedios de la reacción, entre los cuales se encontraba la imina resultante de la condensación del catalizador y la cetona α,β -insaturada (**25c-d**), así como el intermedio inmediatamente posterior al ataque de la cumarina a la imina (**25e,f**). Estos resultados apoyan que la reacción transcurre a través de un ciclo aminocatalítico, en el cual el sustrato bencilidenacetona es activado mediante la formación de un intermedio imina (**I**, Figura IV.5). Por otro lado, no se detectaron en el espectro señales correspondientes al intermedio diimina **25g**, el cual ha sido propuesto previamente¹⁴⁹ y observado mediante esta técnica¹⁶³ al llevar a cabo la reacción en presencia de diaminas alifáticas.

¹⁶³ Yang, H.-M.; Li, L.; Jiang, K.-Z.; Jiang, J.-X.; Lai, G.-Q.; Xu, L.-W. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9708-9713.

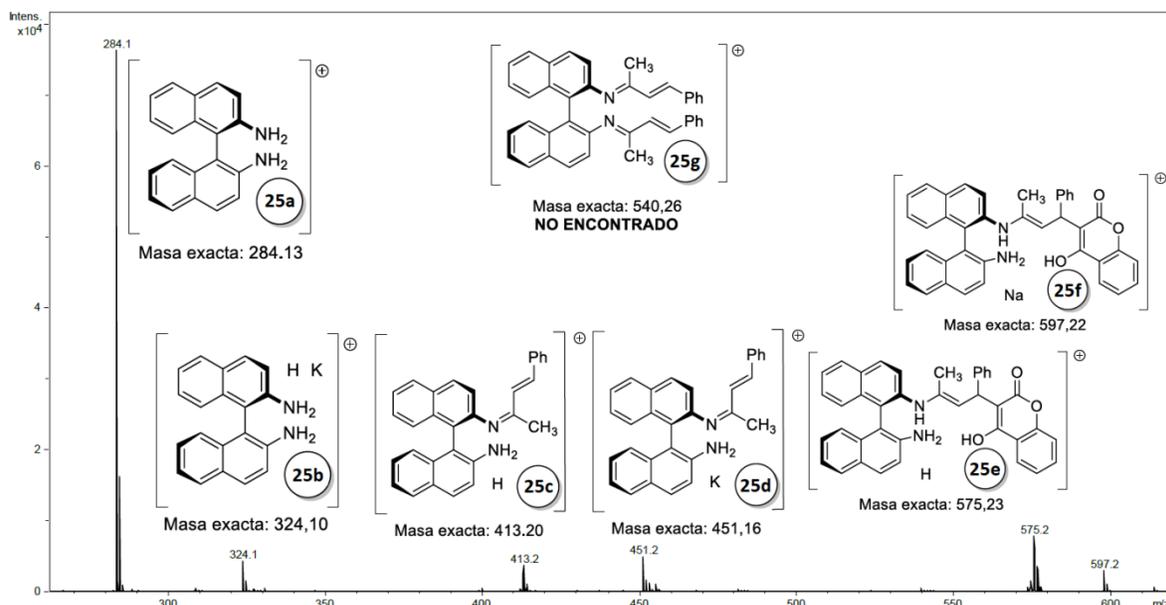
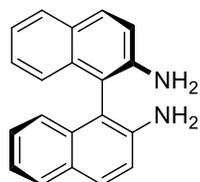
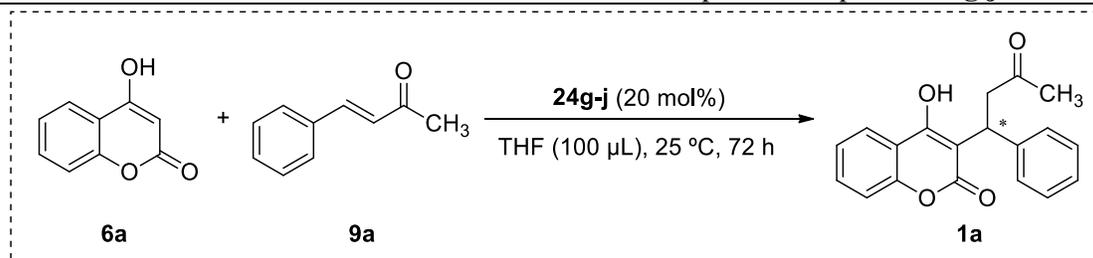
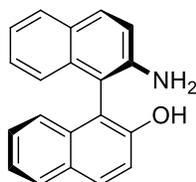
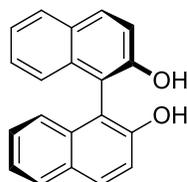
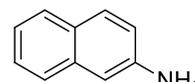


Figura IV.6. Espectro de masas del medio de reacción (MALDI-TOF-LRMS).

En un estudio posterior, se llevaron a cabo distintos experimentos con el objetivo de valorar la actuación de los otros posibles modos de activación **II-IV** descritos en la Figura 5 (Tabla IV.2). Por un lado, la reacción entre la cumarina **6a** y la bencilidenacetona **9a** no transcurrió al cambiar el catalizador **24g** por BINOL (**24i**), el cual presenta una mayor acidez pero no posee grupos amino en su estructura (Tabla IV.2, entrada 4). Este resultado permitiría descartar el modo de activación **III** (Figura IV.5), puesto que cabría esperar que el catalizador **24i** proporcionara mayores reactividades, incluso, que el catalizador **24g**. De manera similar, el empleo de NOBIN (**24h**), el cual posee simultáneamente ambas unidades naftol y naftilamina en su estructura, condujo a la obtención de menores rendimientos que la diamina (Tabla IV.2, comparar entradas 1 y 3), lo que nos permitiría descartar el modo de activación **IV** (Figura IV.5), ya que se esperaría que el catalizador **24h** proporcionara, en este caso, superiores resultados catalíticos.

Los experimentos anteriores sugieren que la reacción transcurriría vía aminocatálisis. En este sentido, las menores reactividades observadas al emplear el catalizador **24g** (68% rdt.) y **24h** (38% rdt.) en lugar de la amina **24j** (77% rdt.) podrían deberse a una menor nucleofilia del grupo amino del catalizador, como consecuencia del establecimiento de enlaces de hidrógeno con los grupos auxiliares amino (en **24a**) e hidroxilo (en **24h**), respectivamente. Esto dificultaría el ataque de la amina a la cetona α,β -insaturada y la consiguiente activación del sustrato **9a**. Cabe destacar que la sustitución de un grupo amino en el catalizador **24g** por un grupo hidroxilo (catalizador **24h**), condujo a la obtención del producto **1a** en su forma racémica. Así, deducimos que la segunda unidad amino presente en la diamina **24g** podría estar involucrada en la inducción de quiralidad por parte del catalizador.

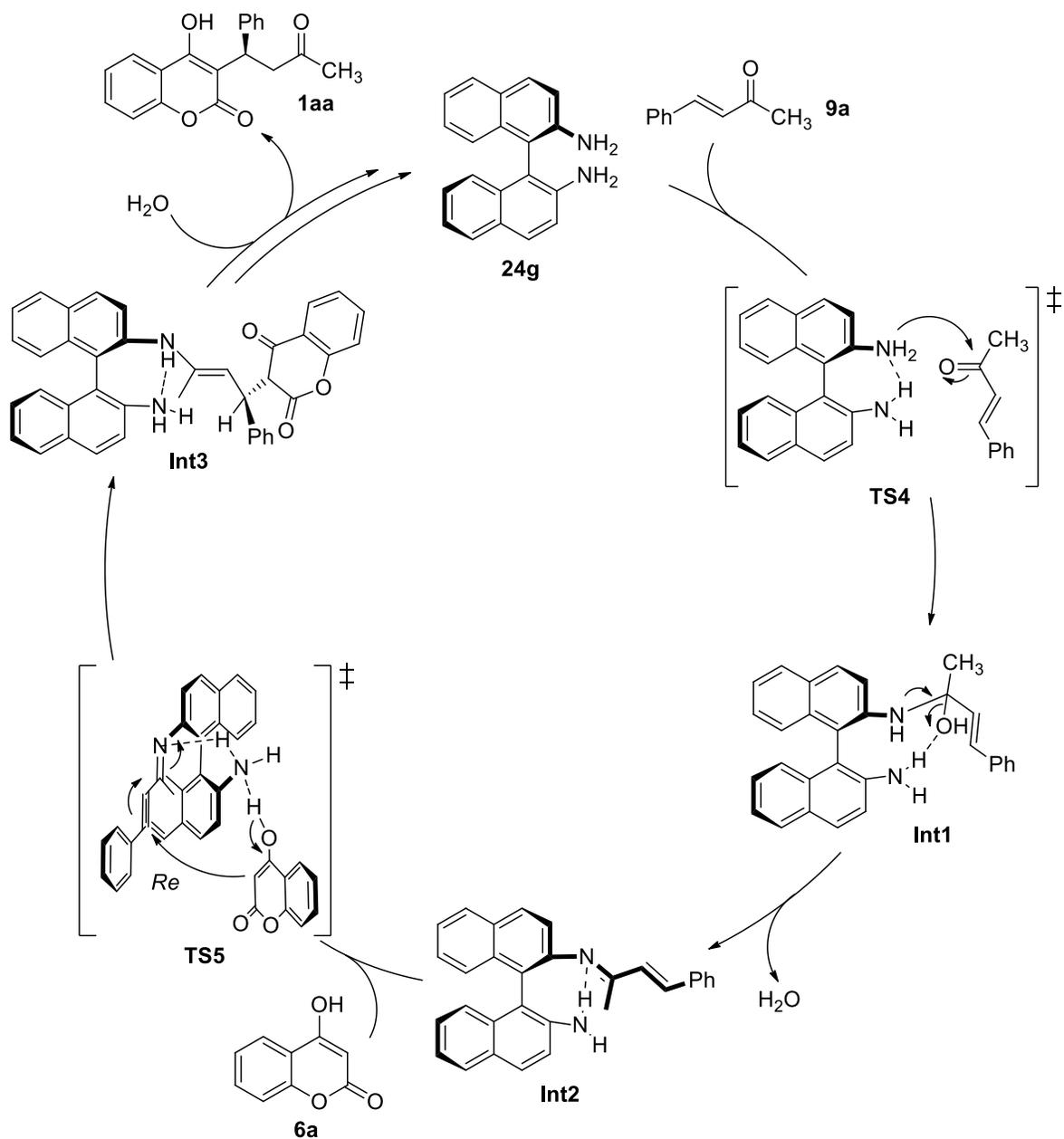
Tabla IV.2. Estudio del mecanismo de la reacción catalizada por los compuestos **24g-j**.^[a]**24g****24h****24i****24j**

Entrada	Catalizador	Aditivo (mol%)	Rdto. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	24g	-	68	64
2	24g	PhCOOH (20)	68	64
3	24h	-	38	rac. ^[d]
4	24i	-	n.r. ^[e]	-
5	24j	-	77	-
6	24j	PhCOOH (20)	83	-

^[a] A una disolución de bencilidenacetona (**9a**) (0.1 mmol) y catalizador **24g-j** (0.02 mmol) en THF (100 μL), se le adiciona la 4-hidroxicumarina **6a** (0.2 mmol). La mezcla de reacción se mantiene agitando durante 72 horas a temperatura ambiente. ^[b] Obtenido tras purificación por cromatografía en columna, empleando un gradiente CH_2Cl_2 (0.5% AcOEt)- CH_2Cl_2 (6% AcOEt). ^[c] Determinado mediante análisis de HPLC quiral (Chiralpak IC, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min^{-1} , $\lambda = 282.5 \text{ nm}$, $\tau_{\text{mayor}} = 16.7 \text{ min}$, $\tau_{\text{menor}} = 24.3 \text{ min}$). ^[d] El producto fue obtenido como mezcla racémica. ^[e] No se observa reacción (seguida por CCF).

Como se ha comentado en el apartado IV.1, el empleo de ácidos orgánicos como co-catalizadores de la reacción suele conllevar una ligera mejora del rendimiento junto con un aumento considerable de la selectividad de la reacción.¹⁴⁹ No obstante, en este caso, el empleo de ácido benzoico como aditivo no tuvo un efecto apreciable en los resultados de reactividad y selectividad proporcionados por el catalizador **24g** (Tabla IV.2, entrada 2 vs 1). Sí se observó un ligero aumento del rendimiento en presencia de ácido benzoico en la reacción catalizada por la β -naftilamina (**24j**) (Tabla IV.2, entrada 6 vs 5). Esto podría indicar que el segundo grupo amino presente en el catalizador **24g** podría desempeñar un papel similar al aditivo ácido en el transcurso de la reacción.

Con los resultados obtenidos en el estudio anterior se puede proponer para la reacción el ciclo catalítico representado en el Esquema IV.9.



Esquema IV.9. Ciclo catalítico propuesto para la síntesis asimétrica de warfarina y derivados **1** en presencia de la diamina aromática **24g**.

En dicha propuesta, la diamina **24g** activaría el substrato carbonílico **9a** vía condensación y formación de un intermedio imina **Int2**. Asimismo, no descartamos la participación del grupo amino auxiliar del catalizador en la formación de dicho intermedio, el cual se comportaría como ácido de Brønsted y facilitaría la salida de una molécula de agua (**Int1**). Posteriormente, la cumarina **6** atacaría al intermedio **Int2**, dando lugar a la formación de un enlace carbono-carbono y la creación del centro quiral (**Int3**). Durante el estado de transición (**TS5**), el grupo auxiliar amino presente en el catalizador activaría la imina mediante el establecimiento de un enlace de hidrógeno intramolecular, lo que podría aumentar la rigidez del sistema fijando la conformación del

catalizador. Simultáneamente, el mismo grupo crearía una red de enlaces de hidrógeno con el sustrato cumarina **6a**, orientándolo durante el ataque al centro proquiral. Dicha interacción catalizador-sustrato **6a** favorecería el ataque de éste a la cara *Re* del intermedio imina **Int2**, obteniéndose como mayoritario el enantiómero (*R*)-**1aa**. La activación bifuncional de los sustratos, junto con la especial rigidez del sistema dada la conjugación del intermedio imina y el establecimiento de un enlace de hidrógeno intramolecular, serían los responsables de las buenas selectividades observadas en presencia del catalizador **24g**. Tras sucesivas tautomerizaciones, el **Int3** daría lugar a la correspondiente imina. El ataque de una molécula de agua a éste último intermedio conllevaría la formación del producto **1aa** y la regeneración del catalizador **24g**, el cual volvería a iniciar un nuevo ciclo catalítico.

IV.5. Conclusiones

Durante la presente investigación, se ha explorado la actividad catalítica de distintas aminas quirales bifuncionales en la adición enantioselectiva de 4-hidroxicumarinas **6** a derivados de bencilidenacetona **9**, cuyos productos **1** poseen interés farmacológico. En general, el empleo de las aminas alifáticas **24a,c-f** proporcionó mejores rendimientos que la diamina aromática **24g** tras similares tiempos de reacción, aunque acompañados de menores excesos enantioméricos. Por otro lado, la presencia de hidrógenos ácidos próximos al grupo amino del catalizador en las aminas alifáticas **24b,d,f** y en las aminas aromáticas **24g,h** podría afectar negativamente a la nucleofilia del grupo amino, lo que explicaría la disminución del rendimiento de la reacción observada al emplear dichos catalizadores. Tras el estudio, la diamina **24g** proporcionó la mayor enantioselectividad, por lo que se escogió como el catalizador más idóneo para llevar a cabo el proceso.

En presencia de la diamina aromática **24g**, la reacción transcurrió en condiciones suaves y con ausencia de subproductos, obteniéndose los correspondientes productos **1** con rendimientos de moderados a excelentes (25-92%) y moderadas a buenas selectividades (44-67% ee) tras optimizar las condiciones de reacción. La concentración de los substratos en el medio de reacción constituyó un factor clave en la reactividad del proceso, obteniéndose mejores rendimientos al reducir el volumen de disolvente.

El estudio del mecanismo catalítico sugiere que la reacción transcurre vía aminocatálisis a través de un intermedio imina α,β -insaturada **Int2**, formado entre el compuesto carbonílico **9** y uno de los grupos amino del catalizador **24g**. Esto tiene gran interés dado el escaso número de ejemplos de aminocatálisis aromática descritos en la bibliografía. Asimismo, tiene una remarcada importancia el hecho de que se haya logrado la activación de cetonas α,β -insaturadas **9** en procesos de adición Michael por parte de este tipo de catalizadores, cuyo uso en estos sistemas ha estado restringido a la activación de grupos aldehído.

El grupo amino auxiliar presente en el catalizador podría tener un rol adicional en la catálisis (debido a su capacidad dadora/aceptora de enlaces de hidrógeno). Así, durante el estado de transición, dicho grupo orientaría al sustrato **6** en su ataque al intermedio imina formado previamente. Este efecto junto con el establecimiento de un enlace intramolecular en dicho intermedio **Int2**, que aumentaría la rigidez del sistema, serían los responsables de las buenas selectividades observadas en el proceso.

IV.6. Experimental

IV.6.1. Información general

Los compuestos **6a-d**, **9a** y **24a-j** son comerciales y se usaron tal cual se recibieron. Los disolventes empleados en el estudio, excepto en el caso del agua destilada, se emplearon tras trasvasar el correspondiente disolvente comercial a una botella con tamices (4Å).

El control de la temperatura se realizó mediante el empleo de una placa isoterma y una placa calefactora con sonda de temperatura.

Las reacciones se siguieron mediante cromatografía de capa fina (CCF), empleando láminas de aluminio recubiertas de sílica gel (60 F₂₅₄, 0.2 mm grosor, Merck).

Los reactivos de partida **9b-g** y los productos **1ab-ag,ba-da** se purificaron mediante columna cromatográfica, con sílica-gel (0.06-0.2 nm, Sigma) como fase estacionaria y mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo y diclorometano/acetato de etilo comerciales como fase móvil, respectivamente.

Los excesos enantioméricos de los productos **1ab-ag,ba-da** fueron determinados mediante el empleo de un equipo de HPLC Waters 600, con una columna quiral Daicel Chiralpak IC. Como eluyente, se usaron mezclas de *n*-hexano/isopropanol comerciales de calidad HPLC.

La rotación específica de los compuestos **1ab-ag,ba-da** fue determinada mediante el empleo de un polarímetro Jasco P-1020 en acetonitrilo de calidad HPLC. La configuración absoluta de los productos **1aa** y **1ae** fue asignada tras comparar su rotación específica con la descrita en la bibliografía.^{164,151e} Para el resto de productos se asumió la misma configuración.

Los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN (APT) del reactivo de partida **9c** y de los productos **1ac-ad** fueron recogidos en un equipo Bruker ARX 300 MHz, empleando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente. Los desplazamientos proporcionados se han determinado en relación al pico de CHCl₃ residual (7.26 ppm para las señales de ¹H-RMN) y al pico de CDCl₃ (77.2 ppm para las señales de ¹³C-RMN).

Los espectros de HRMS del reactivo de partida **9c** y los productos **1ac-ad** fueron obtenidos empleando ESI como método de ionización y un analizador Micro-Tof-Q.

Los puntos de fusión del reactivo de partida **9c** y los productos **1ac-ad** fueron medidos en un equipo Gallenkamp MPD 350 BM 2.5.

Los datos espectroscópicos correspondientes a los compuestos **9b,d-g** y **1aa-ab,ae-ag,ba-da** fueron consistentes con los valores descritos en la bibliografía.^{148,151b,153a,163,165}

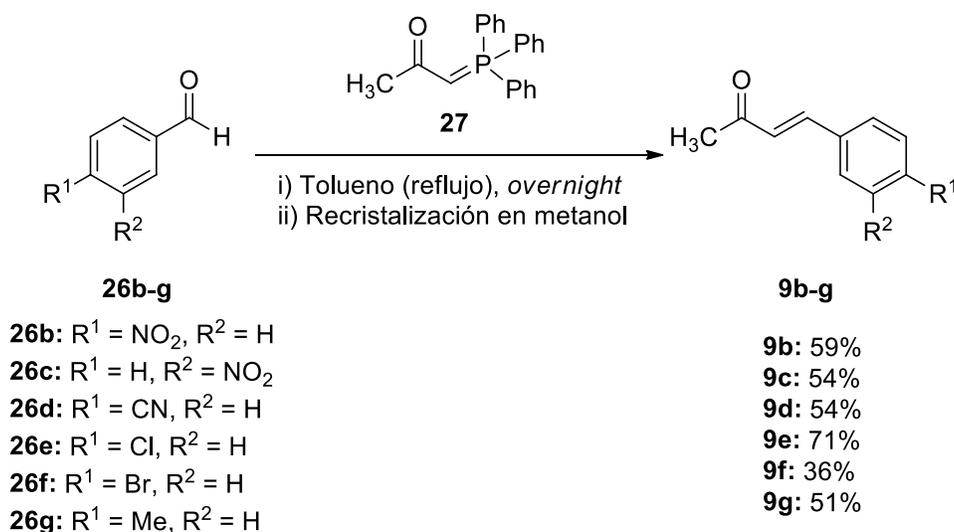
¹⁶⁴ West, B. D.; Preis, S.; Schroeder, C. H.; Link, K. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2676-2679.

¹⁶⁵ a) Stern, T.; Rückbrod, S.; Czekelius C.; Donner, C.; Brunner, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1983-1992; b) Shi, T.; Guo, Z.; Yu, H.; Xie, J.; Zhong, Y.; Zhu, W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2538-2543.

La proporción (*E*)/(*Z*) de los reactivos de partida **9b-g** se calculó mediante espectroscopia de ¹H-RMN en dimetilsulfóxido deuterado (CD₃SOCD₃) como disolvente (equipo Bruker ARX 300 MHz).

IV.5.2. Procedimiento general para la síntesis de los compuestos **9b-g**

A una suspensión del aldehído correspondiente **26b-g** (2.5 mmol) en tolueno (4 mL) se le adiciona el iluro de fósforo **27** (955 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción es agitada a reflujo durante una noche. Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna (sílica-gel, 0.06-0.2 nm), empleando una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo 8:2 como eluyente. El residuo resultante se recrystaliza en metanol y se filtra a vacío, obteniéndose puro el correspondiente producto *trans*-**9b-d,f**. (Esquema IV.E1). Para el compuesto **9g**, en lugar de una recrystalización, se llevó a cabo una segunda purificación por cromatografía en columna empleando una mezcla de *n*-hexano/dietiléter 9:1 como eluyente. En caso del compuesto **9e**, el residuo obtenido tras cromatografía se trituró y se lavó con *n*-hexano, obteniéndose el correspondiente producto puro. El iluro **27** empleado en la síntesis de los reactivos de partida **9b-g** fue sintetizado de acuerdo al protocolo descrito en la bibliografía.¹⁶⁶ Los rendimientos proporcionados corresponden a los obtenidos tras recrystalización.



Esquema IV.E1. Síntesis de los reactivos de partida **9b-g**.

(*trans*)-*p*-Nitrobencilidenacetona (**9b**)^{165a}

A partir de *p*-nitrobenzaldehído (**26b**) (381.6 mg, 2.5 mmol) y siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 279.7 mg del compuesto **9b** (59% rdt.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (*E*)/(*Z*): 99:1.

¹⁶⁶ Vicente, J.; Chicote, M. T.; Saura-Llamas, I. *J. Chem. Ed.* **1993**, *70*, 163-164.

(trans)-m-Nitrobencilidenacetona (9c)

A partir de *m*-nitrobenzaldehído (**26c**) (381.6 mg, 2.5 mmol) y siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 259.2 mg del compuesto **9c** (sólido amarillo pálido, 54% rdto.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (*E*)/(*Z*): 99:1. P.f. 97-99 °C. IR (cm⁻¹) 3073, 1667 (C=O), 1519 (NO₂), 1350 (NO₂), 1257, 977, 753. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H, RCH₃), 6.83 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, C=CHR), 7.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, C=CHR), 7.60 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 7.85 (m, 1H, Ar-H), 8.24 (ddd, 1H, *J*¹ = 8.0, *J*² = 2.0 Hz, *J*³ = 0.8 Hz, Ar-H), 8.40 (m, 1H, Ar-H). ¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 28.3 (CH₃), 122.8 (Csp²-H), 124.8 (Csp²-H), 124.9 (Csp²-H), 129.6 (Csp²-H), 130.2 (Csp²-H), 133.9 (Csp²-H), 136.5 (C_{Ar}), 140.3 (Csp²-H), 197,7 (C=O). Masa exacta calculada para [NaC₁₀H₉NO₃]⁺ [M + Na]⁺ 214.0480; encontrada 214.0476.

(trans)-p-Cianobencilidenacetona (9d)^{165a}

A partir de *p*-cianobenzaldehído (**26d**) (345.1 mg, 2.5 mmol) y siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 230.0 mg del compuesto **9d** (54% rdto.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (*E*)/(*Z*): 99:1.

(trans)-p-Clorobencilidenacetona (9e)^{165a}

A partir de *p*-clorobenzaldehído (**26e**) (356.8 mg, 2.5 mmol) y siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 319.8 mg del compuesto **9e** (71% rdto.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (*E*)/(*Z*): 99:1.

(trans)-p-Bromobencilidenacetona (9f)^{165a}

A partir de *p*-bromobenzaldehído (**26f**) (467.2 mg, 2.5 mmol) y siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 203.0 mg del compuesto **9f** (36% rdto.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (*E*)/(*Z*): 99:1.

(trans)-p-Metilbencilidenacetona (9g)^{165a}

A partir de *p*-metilbenzaldehído (**26g**) (304 μL, 2.5 mmol) y siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 204.8 mg del compuesto **9g** (51% rdto.), correspondiendo a una mezcla de isómeros (*E*)/(*Z*): 99:1.

IV.6.3. Procedimiento general para la síntesis enantioselectiva de derivados de warfarina 1 catalizada por la dimina aromática quiral 24g

A una disolución de derivado de bencilidenacetona **9a-g** (0.1 mmol) y catalizador **24g** (5.74 mg, 0.02 mmol) en THF (100 μL) a 25 °C, se le adiciona la correspondiente 4-hidroximarina **6a-d** (0.2 mmol). La reacción se deja agitando a 25 °C durante 72 horas. Tras ese tiempo de reacción, el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna, empleando un gradiente de CH₂Cl₂(1% AcOEt)-CH₂Cl₂(6% AcOEt), obteniéndose el correspondiente producto **1aa-ag,ba-da** puro. Los rendimientos y excesos enantioméricos obtenidos para los distintos productos se recogen en el Esquema IV.8.

(R)-3-(1-Acetil-1-fenil)metil-4-hidroxicumarina (1aa)¹⁴⁸

A partir de 4-hidroxicumarina (**6a**) (33.09 mg) y bencilidenacetona (**9a**) (14.92 mg), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 20.94 mg de producto **1aa** (68% rdto.). El exceso enantiomérico (64%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 282.5 nm): τ_{mayor} = 16.7 min; τ_{menor} = 24.3 min. [α]_D²³ = +8.7 ± 0.1 (*c* = 0.75, acetonitrilo, 64% ee). {lit.,¹⁶⁴ [α]_D²⁵ = -15.5 ± 1 (*c* = 3.00, acetonitrilo, (*S*)-**1aa**, >99% ee)}.

(R)-3-(1-Acetil-1-(4-nitrofenil)metil-4-hidroxicumarina (1ab)¹⁴⁸

A partir de 4-hidroxicumarina (**6a**) (33.09 mg) y *p*-nitrobencilidenacetona (**9b**) (19.12 mg), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 31.09 mg de producto **1ab** (88% rdto.). El exceso enantiomérico (48%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm): τ_{mayor} = 15.3 min; τ_{menor} = 14.0 min. [α]_D²² = -24.5 ± 0.1 (*c* = 1.59, tetrahidrofurano, 48% ee).

(R)-3-(1-Acetil-1-(3-nitrofenil)metil-4-hidroxicumarina (1ac)

A partir de 4-hidroxicumarina (**6a**) (33.09 mg) y *m*-nitrobencilidenacetona (**9c**) (19.12 mg), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 30.68 mg de producto **1ac** (87% rdto., sólido amarillo pálido). El exceso enantiomérico (44%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 266.3 nm): τ_{mayor} = 13.8 min; τ_{menor} = 19.1 min. [α]_D²² = -46.0 ± 0.1 (*c* = 1.36, tetrahidrofurano, 44% ee). P.f. 197-199 °C. IR (cm⁻¹) 3376 (OH), 1677 (C=O), 1618 (C=O), 1526 (NO₂), 1345 (NO₂), 1066, 751, 738. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (s, 0.9H_a, RCH₃), 1.80 (s, 1.8H_b, RCH₃), 1.98 (dd, *J*¹ = 13.9 Hz, *J*² = 12.0 Hz, 0.6H_b, RCH₂R'), 2.34 (s, 0.3H_c, RCH₃), 2.39-2.55 (m, 1.2H_a, RCH₂R'), 2.87 (s_a, 0.3H_b, ROH), 3.12 (s_a, 0.6H_a, ROH), 3.32-3.39 (m, 0.1H_c, RCH₂R'), 3.93 (dd, *J*¹ = 19.6 Hz, *J*² = 11.0 Hz, 0.1H_c, RCH₂R'), 4.26-4.32 (m, 0.6H_b + 0.3H_a, RCHR'R''), 4.72-4.76 (m, 0.1H_c, RCHR'R''), 7.11-7.67 (m, 3.0H_b + 1.5H_a + 0.4H_c, Ar-H), 7.83-7.92 (m, 0.6H_b + 0.3H_a + 0.1 H_c, Ar-H), 7.97-8.01 (m, 0.1H_c, Ar-H), 8.05-8.14 (m, 1.2H_b + 0.6H_a, Ar-H), 8.19-8.20 (m, 0.1H_c, Ar-H), 9.67 (s_a, 0.1H_c, ROH). ¹³C-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 28.4, 28.6, 34.8, 34.9, 35.5, 39.5, 42.1, 98.9, 100.0, 116.9, 117.0, 121.8, 121.9, 122.0, 122.9, 123.0, 124.1, 124.2, 129.3, 129.7, 132.2, 132.5, 134.0, 134.1, 145.7. Masa exacta calculada para [NaC₁₉H₁₅NO₆]⁺ [M + Na]⁺ 376.0797; encontrada 376.0792.

(R)-3-(1-Acetil-1-(4-cianofenil)metil-4-hidroxicumarina (1ad)

A partir de 4-hidroxicumarina (**6a**) (33.09 mg) y *p*-4-cianobencilidenacetona (**9d**) (17.12 mg), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 30.65 mg de producto **1ad** (92% rdto., sólido amarillo pálido). El exceso enantiomérico (50%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 250.0 nm): τ_{mayor} = 20.8 min; τ_{menor} = 26.5 min. [α]_D²² = -10.9 ± 0.1 (*c* = 1.37, acetonitrilo, 50% ee). P.f. 105-107 °C. IR (cm⁻¹) 3353 (OH), 2226 (CN), 1680 (C=O), 1617 (C=O), 1608 (C=O), 1381, 1068, 759, 727, 563. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.72 (s, 0.9H_a, RCH₃), 1.77 (s, 1.8H_b, RCH₃), 1.92 (dd, *J*¹ = 10.4 Hz, *J*² = 8.9 Hz, 0.6H_b, RCH₂R'), 2.32 (s, 0.3H_c, RCH₃), 2.37-2.49 (m, 1.2H_a, RCH₂R'), 3.01 (s_a, 0.3H_b, ROH), 3.33 (s_a, 0.6H_a, ROH), 3.23-3.33 (m, 0.1H_c, RCH₂R'), 3.86 (dd, *J*¹ = 14.5 Hz, *J*² = 8.0 Hz, 0.1H_c, RCH₂R'), 4.19-4.24 (m, 0.6H_b + 0.3H_a, RCHR'R''), 4.68-4.71 (m, 0.1H_c, RCHR'R''), 7.22-

7.24 (m, 0.1H_c, Ar-H), 7.27-7.37 (m, 2.4H_b + 1.2H_a, Ar-H), 7.41-7.43 (m, 0.2H_c, Ar-H), 7.50-7.60 (m, 1.8H_b + 0.9H_a + 0.4H_c, Ar-H), 7.81-7.83 (m, 0.6H_b, Ar-H), 7.86-7.88 (m, 0.3H_b, Ar-H), 7.95-7.98 (m, 0.1H_c, Ar-H), 9.64 (s_a, 0.1H_c, ROH). ¹³C-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 28.2, 28.4, 35.1, 35.2, 35.8, 39.6, 42.0, 44.9, 98.9, 100.0, 101.0, 103.3, 110.4, 110.5, 115.5, 115.8, 116.5, 116.8, 116.9, 119.1, 122.9, 123.0, 124.0, 124.2, 128.1, 128.5, 129.1, 132.0, 132.1, 132.3, 132.4, 132.7, 148.4, 149.3, 153.1, 159.4, 161.3. Masa exacta calculada para [NaC₂₀H₁₅NO₄]⁺ [M + Na]⁺ 356.0899; encontrada 356.0893.

(R)-3-(1-Acetil-1-(4-clorofenil)metil-4-hidroxicumarina (1ae)^{165b}

A partir de 4-hidroxicumarina (**6a**) (33.09 mg) y *p*-clorobencilidenacetona (**9e**) (18.06 mg), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 26.03 mg de producto **1ae** (76% rdto.). El exceso enantiomérico (64%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm): τ_{mayor} = 10.5 min; τ_{menor} = 21.3 min. [α]_D²³ = -6.1 ± 0.1 (*c* = 0.60, acetonitrilo, 64% ee). {lit.,^{151e} [α]_D²⁰ = +22.44 (*c* = 1.00, acetonitrilo, (*S*)-**1ae**, 88% ee)}.

(R)-3-(1-Acetil-1-(4-bromofenil)metil-4-hidroxicumarina (1af)^{165b}

A partir de 4-hidroxicumarina (**6a**) (33.09 mg) y *p*-bromobencilidenacetona (**9f**) (22.50 mg), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 33.04 mg de producto **1af** (85% rdto.). El exceso enantiomérico (66%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm): τ_{mayor} = 11.7 min; τ_{menor} = 23.0 min. [α]_D²³ = -10.0 ± 0.1 (*c* = 1.07, acetonitrilo, 64% ee).

(R)-3-(1-Acetil-1-(4-metilfenil)metil-4-hidroxicumarina (1ag)^{165b}

A partir de 4-hidroxicumarina (**6a**) (33.09 mg) y *p*-metilbencilidenacetona (**9g**) (16.32 mg), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 20.10 mg de producto **1ag** (62% rdto.). El exceso enantiomérico (58%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm): τ_{mayor} = 17.3 min; τ_{menor} = 33.2 min. [α]_D²³ = +3.3 ± 0.2 (*c* = 0.37, acetonitrilo, 58% ee).

(R)-3-(1-acetil-1-fenil)metil-6-cloro-4-hidroxicumarina (1ba)¹⁶³

A partir de 6-cloro-4-hidroxicumarina (**6b**) (40.53 mg) y bencilidenacetona (**9a**) (14.92 mg), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 19.41 mg de producto **1ba** (57% rdto.). El exceso enantiomérico (67%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 272.2 nm): τ_{mayor} = 13.1 min; τ_{menor} = 18.3 min. [α]_D²³ = -22.1 ± 0.1 (*c* = 0.69, acetonitrilo, 66% ee).

(R)-3-(1-Acetil-1-fenil)metil-6-bromo-4-hidroxicumarina (1ca)^{153a}

A partir de 6-bromo-4-hidroxicumarina (**6c**) (49.19 mg) y bencilidenacetona (**9a**) (14.92 mg), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 20.69 mg de producto **1ca** (53% rdto.). El exceso enantiomérico (67%) fue determinado mediante HPLC quiral (columna Daicel Chiralpak IC,

n-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 272.2$ nm): $\tau_{\text{mayor}} = 13.7$ min; $\tau_{\text{minor}} = 18.9$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -24.3 \pm 0.1$ ($c = 1.00$, acetonitrilo, 68% ee).

(R)-3-(1-Acetil-1-fenil)metil-4-hidroxi-6-metilcumarina (1da)^{153a}

A partir de 4-hidroxi-6-metilcumarina (**6d**) (35.95 mg) y bencilidenacetona (**9a**) (14.92 mg), siguiendo el procedimiento general, se obtuvieron 6.06 mg de producto **1da** (25% rdto.). El exceso enantiomérico (61%) fue determinado mediante HPLC quirral (columna Daicel Chiralpak IC, *n*-hexano/isopropanol 80:20, 1 mL min⁻¹, $\lambda = 271.0$ nm): $\tau_{\text{mayor}} = 20.0$ min; $\tau_{\text{minor}} = 30.7$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -4.9 \pm 0.1$ ($c = 0.31$, acetonitrilo, 61% ee).

IV.6.4. Estudio de las especies formadas en el medio de reacción mediante espectrometría de masas

A una disolución bencilidenacetona (**9a**) (14.92 mg, 0.1 mmol) y catalizador **24g** (5.74 mg, 0.02 mmol) en THF (200 μ L) a 25 °C, se le adiciona 4-hidroxycumarina (**6a**) (24.82 mg, 0.15 mmol). La reacción se deja agitando a 25 °C durante dos días. Transcurrido el tiempo de reacción, se lleva a cabo un análisis mediante espectrometría de masas directamente del medio de reacción, empleando la técnica MALDI-TOF (sin usar matriz).

IV.6.5. Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN (APT) de los compuestos **9c** y **1ac-ad**.

Figura IV.E1. ^1H -RMN de la (*trans*)-*m*-nitrobencilidenacetona (**9c**).

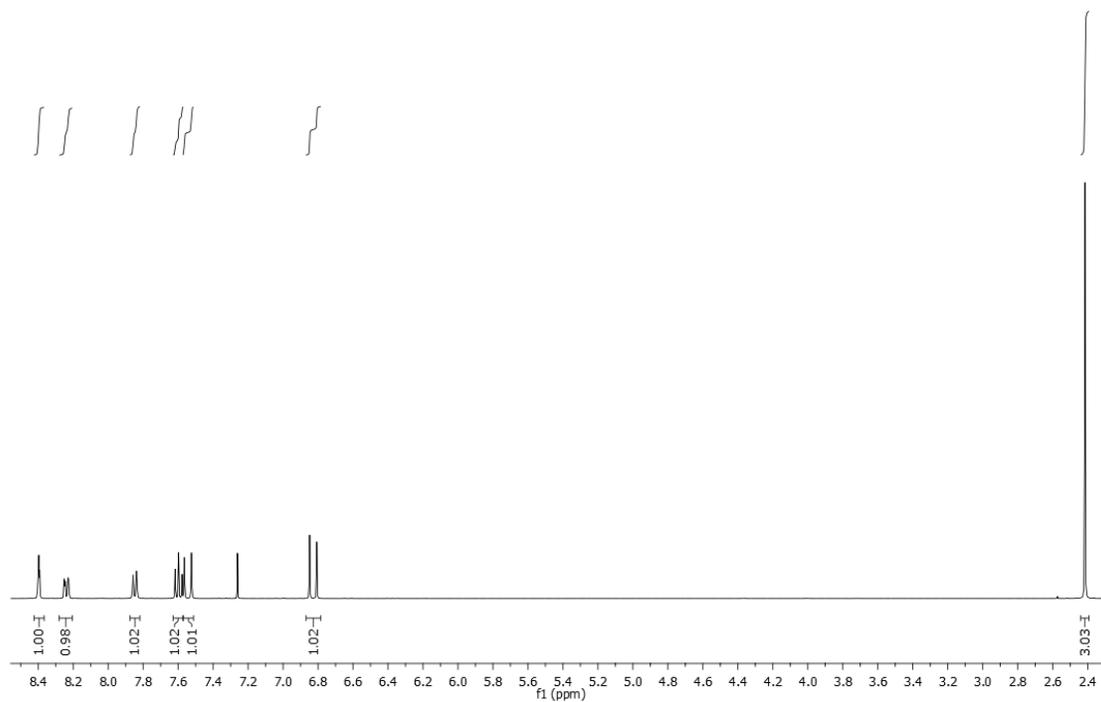


Figura IV.E2. ^{13}C -RMN (APT) de la (*trans*)-*m*-nitrobencilidenacetona (**9c**).

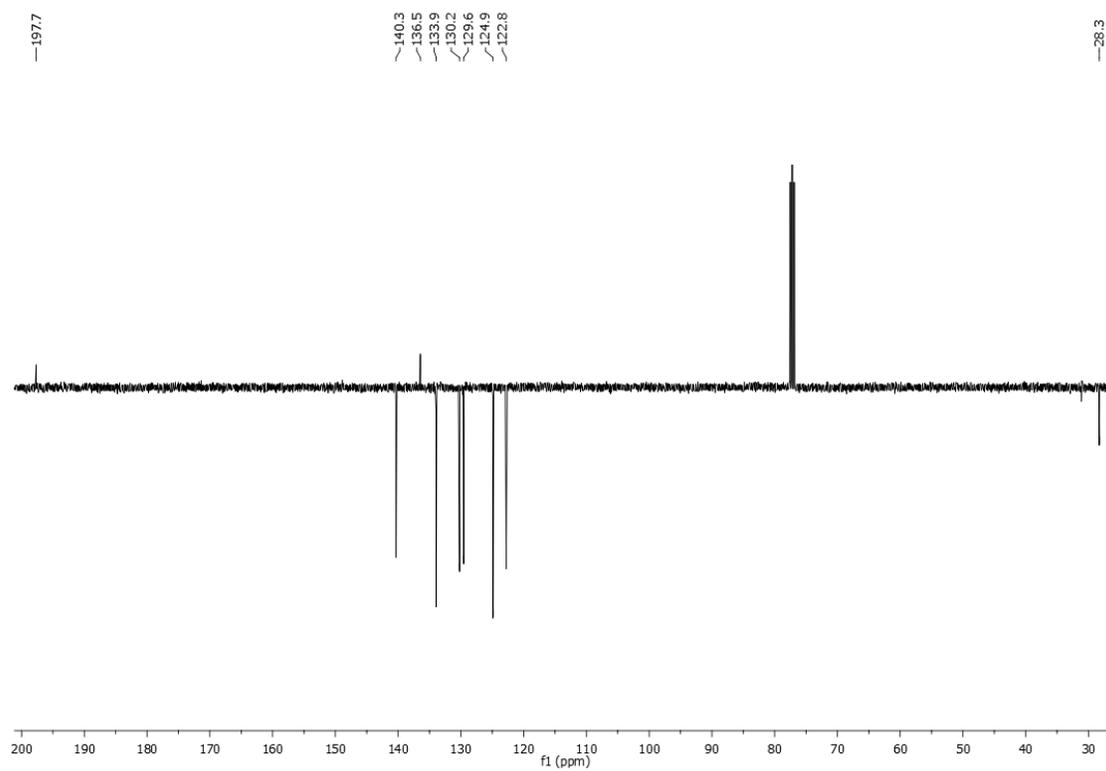


Figura IV.E3. ^1H -RMN de la (*R*)-3-(1-acetil-1-(3-nitrofenil)metil-4-hidroxycumarina (**1ac**).

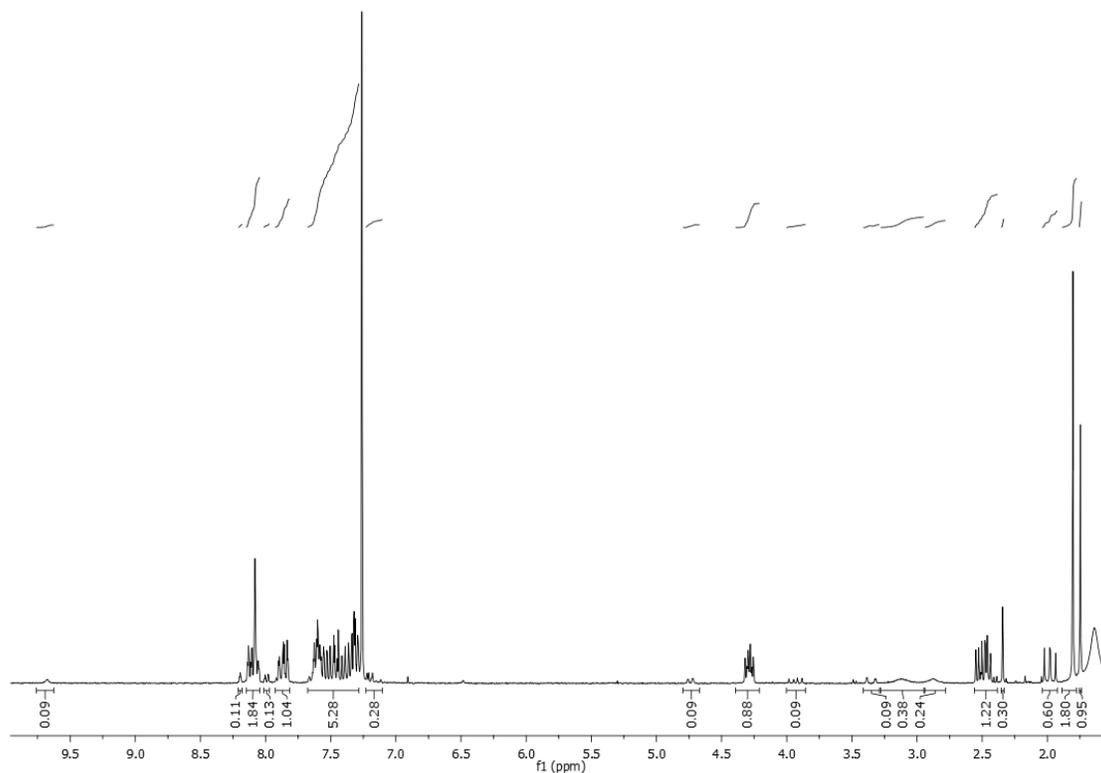


Figura IV.E4. ^{13}C -RMN (APT) de la (*R*)-3-(1-acetil-1-(3-nitrofenil)metil-4-hidroxycumarina (**1ac**).

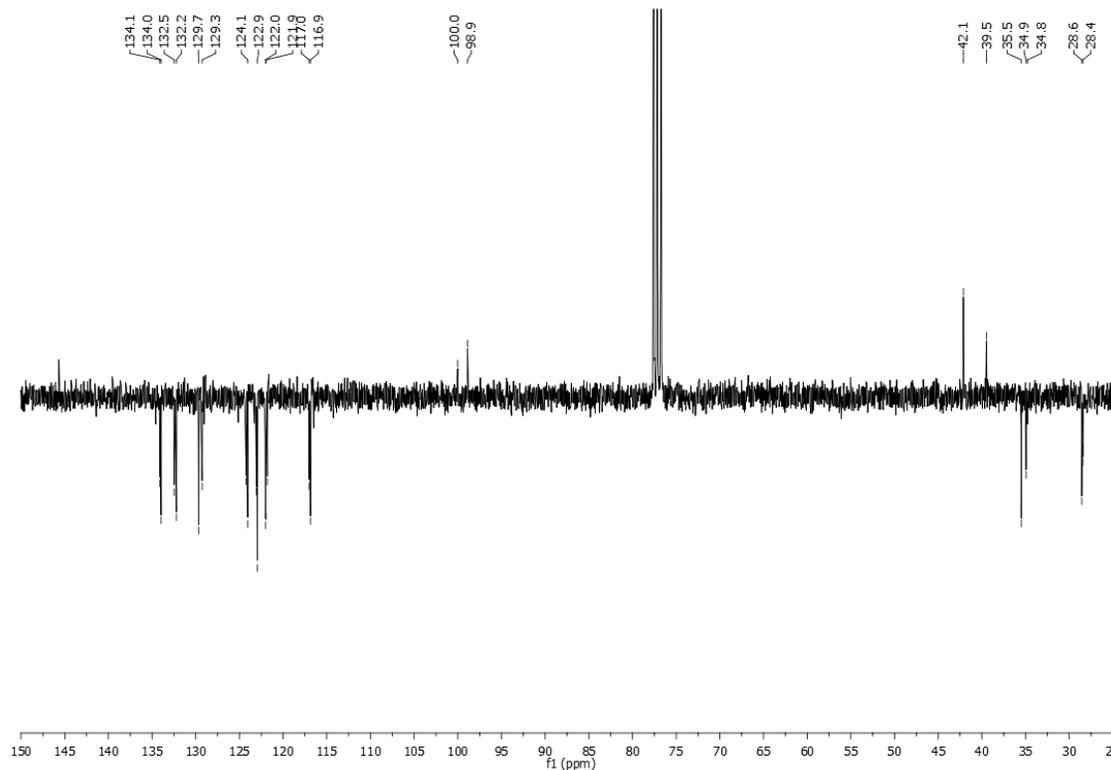


Figura IV.E5. ^1H -RMN de la (*R*)-3-(1-acetil-1-(4-cianofenil)metil-4-hidroxycumarina (**1ad**).

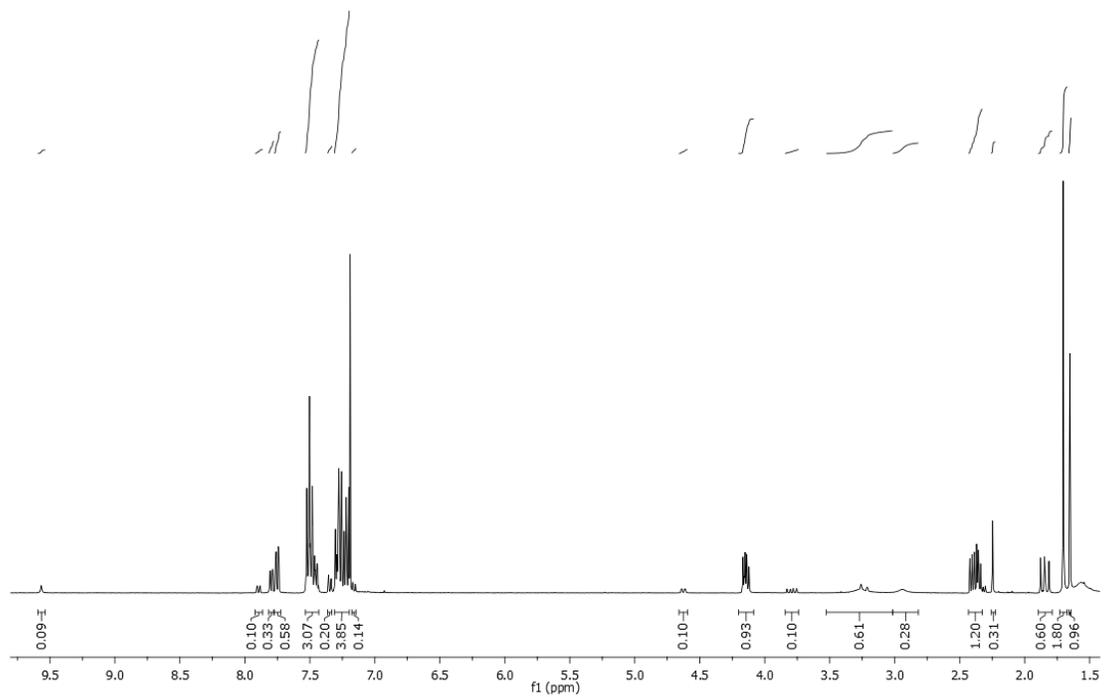
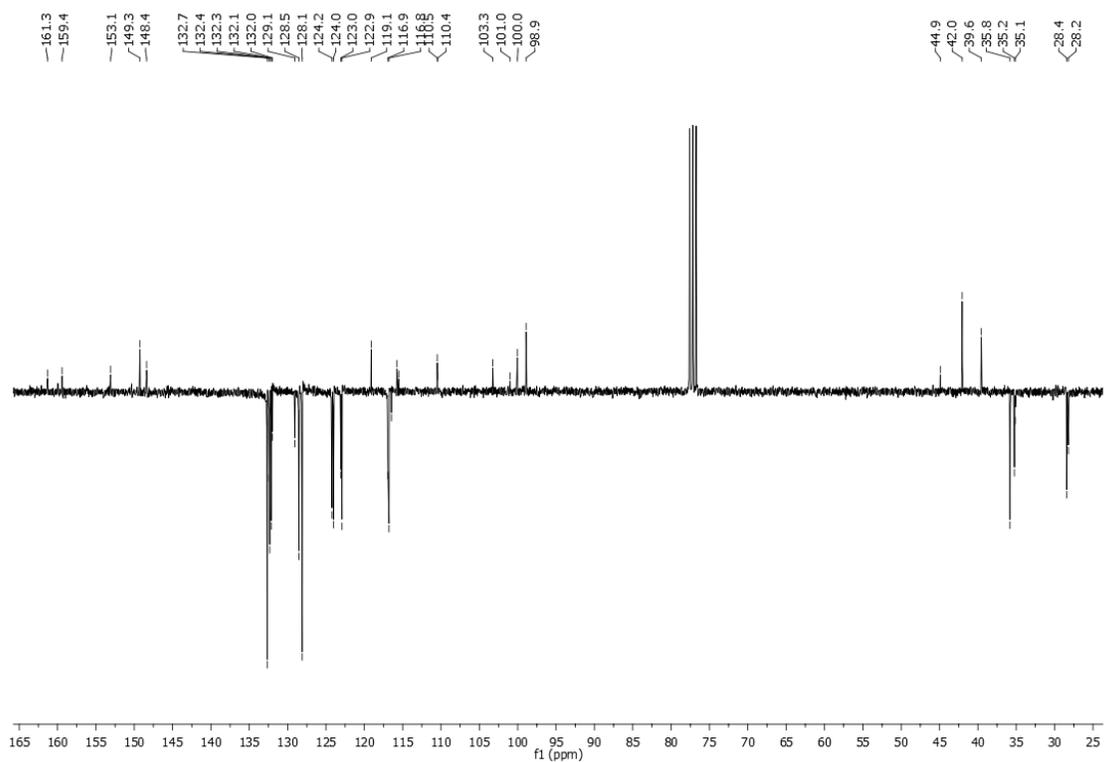
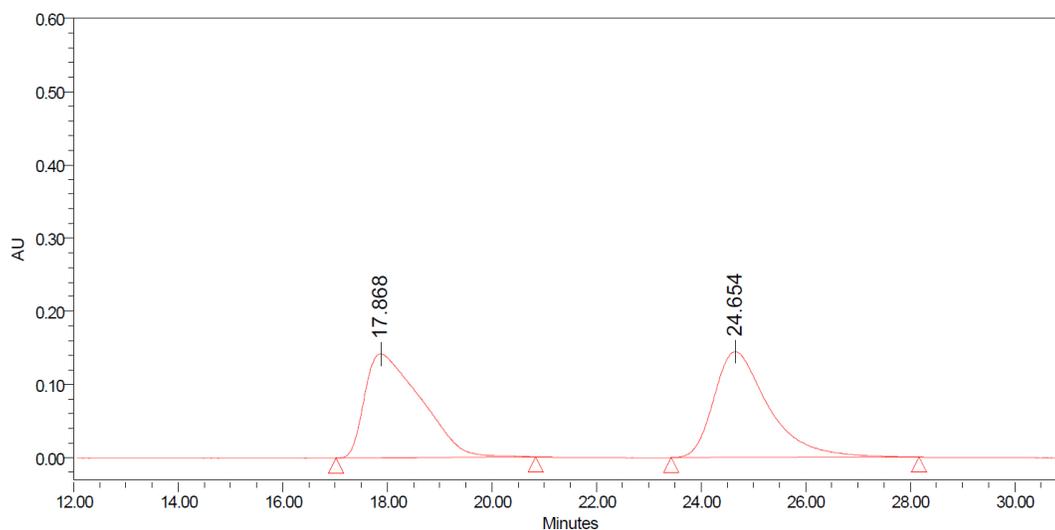


Figura IV.E6. ^{13}C -RMN (APT) de la (*R*)-3-(1-acetil-1-(4-cianofenil)metil-4-hidroxycumarina (**1ad**).



IV.6.6. Cromatogramas de HPLC de los productos 1.

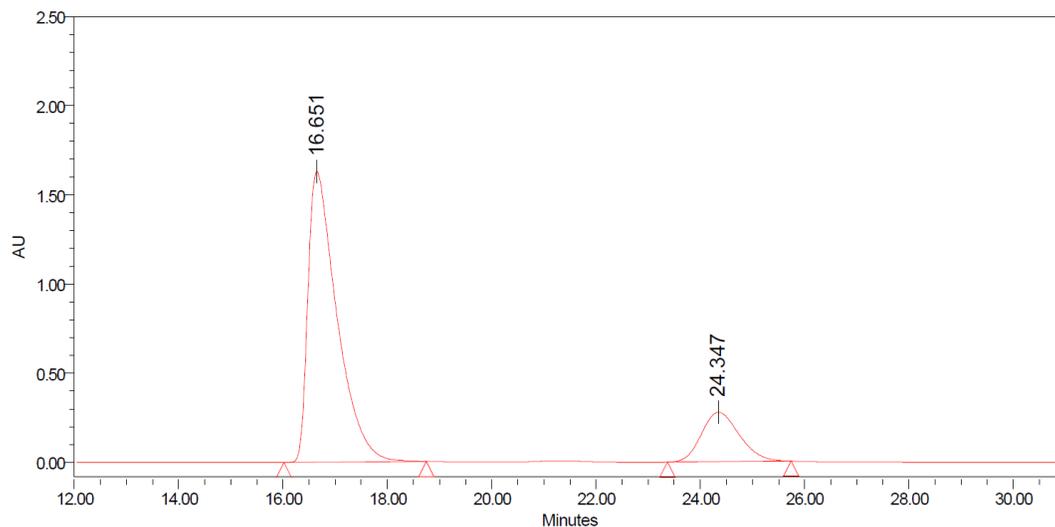
Figura IV.E7. Mezcla racémica de **1aa**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 282.5 nm).



Processed Channel: PDA 282.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 282.5 nm	17.868	10508431	49.98	141912
2	PDA 282.5 nm	24.654	10518842	50.02	144596

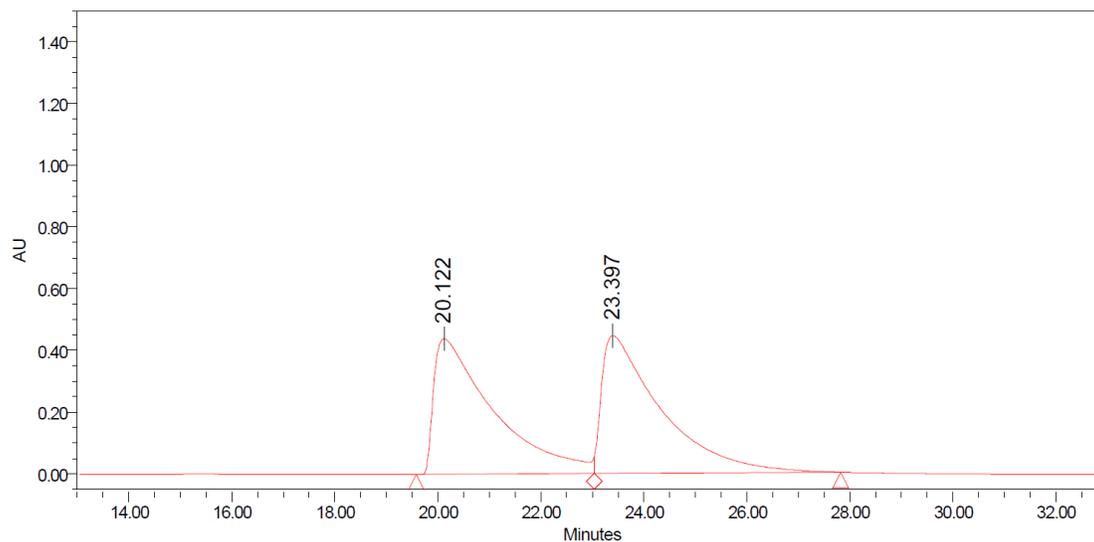
Figura IV.E8. Mezcla enantioenriquecida de **1aa** (64% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 282.5 nm).



Processed Channel: PDA 282.5 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 282.5 nm	16.651	62871769	81.81	1630861
2	PDA 282.5 nm	24.347	13977288	18.19	277482

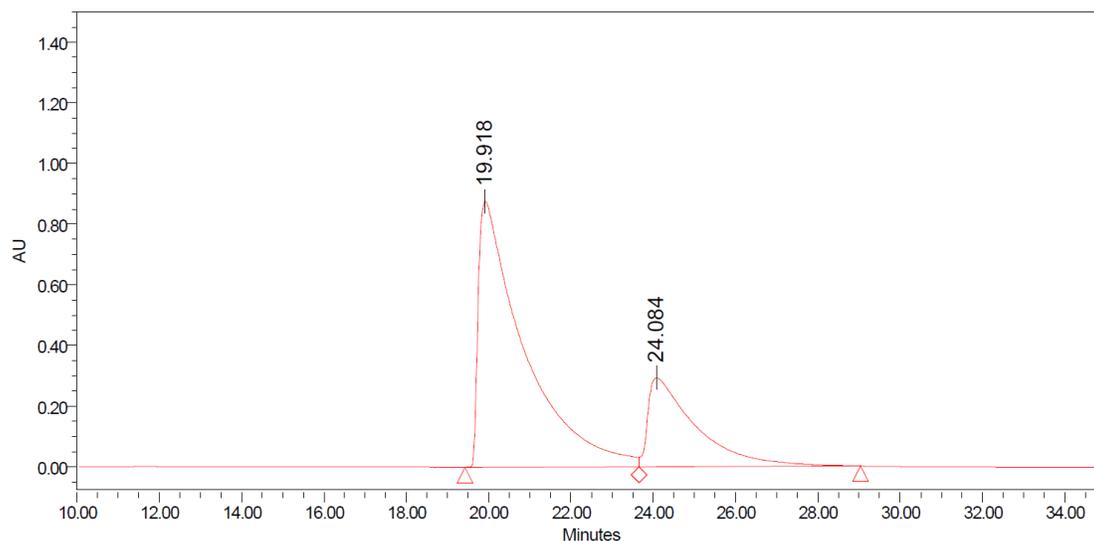
Figura IV.E9. Mezcla racémica de **1ab**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm).



Processed Channel: PDA 279.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 279.4 nm	20.122	35197458	49.75	439148
2	PDA 279.4 nm	23.397	35549204	50.25	446903

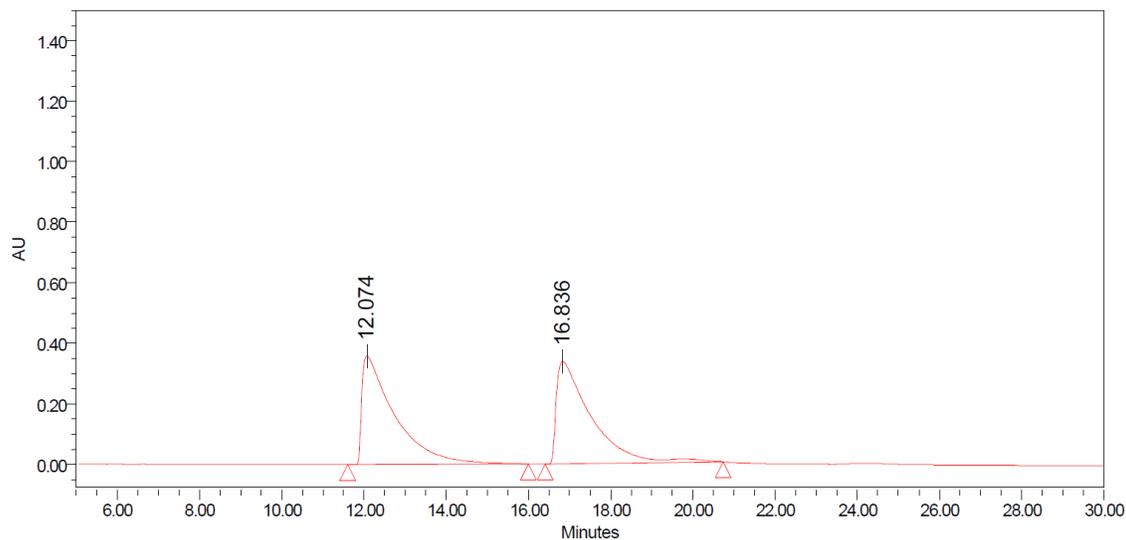
Figura IV.E10. Mezcla enantioenriquecida de **1ab** (48% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm).



Processed Channel: PDA 279.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 279.4 nm	19.918	67136505	74.06	876317
2	PDA 279.4 nm	24.084	23511910	25.94	292830

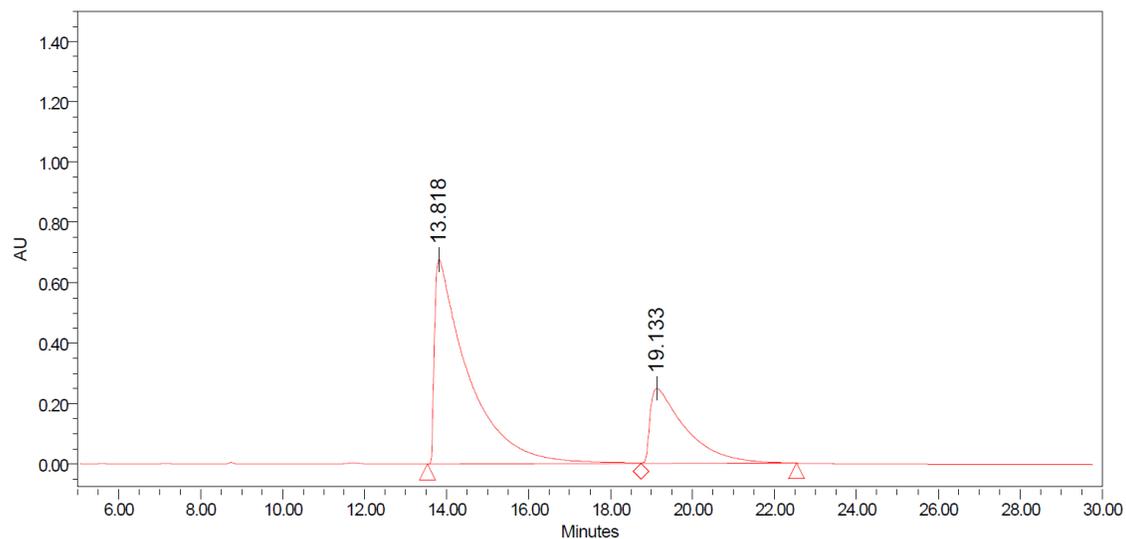
Figura IV.E11. Mezcla racémica de **1ac**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 266.3 nm).



Processed Channel: PDA 266.3 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 266.3 nm	12.074	19819455	50.05	359397
2	PDA 266.3 nm	16.836	19778626	49.95	338451

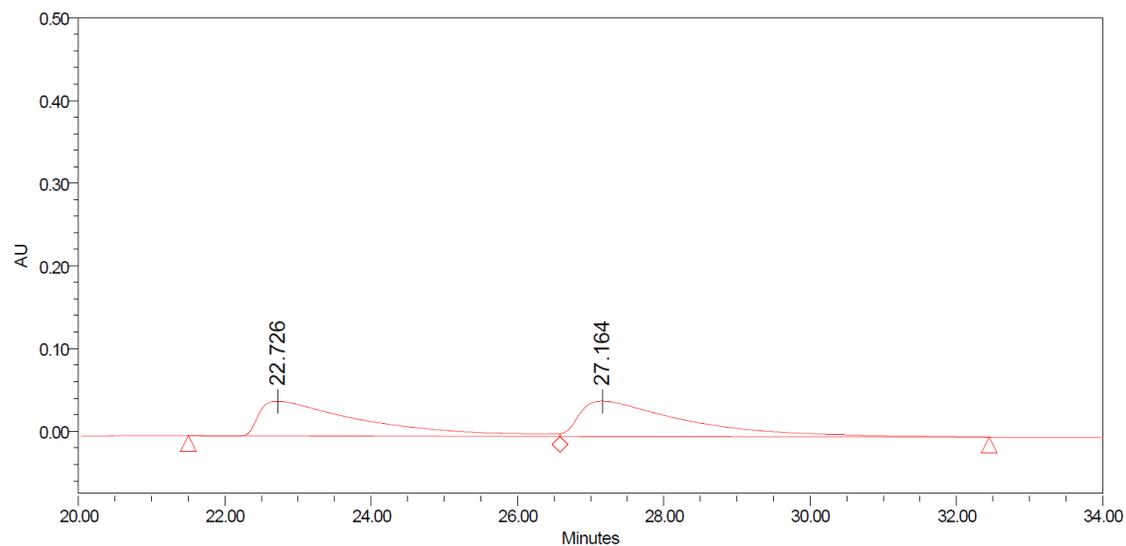
Figura IV.E12. Mezcla enantioenriquecida de **1ac** (44% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 266.3 nm).



Processed Channel: PDA 266.3 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 266.3 nm	13.818	38654501	72.14	677771
2	PDA 266.3 nm	19.133	14929563	27.86	248873

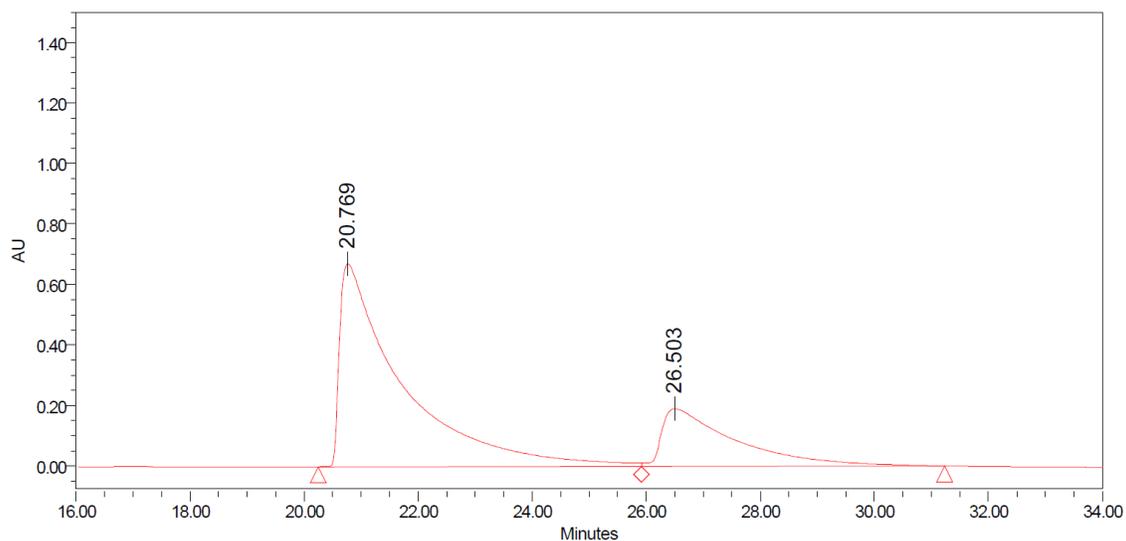
Figura IV.E13. Mezcla racémica de **1ad**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 250.0 nm).



Processed Channel: PDA 250.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 250.0 nm	22.726	4081700	48.63	41799
2	PDA 250.0 nm	27.164	4312163	51.37	42798

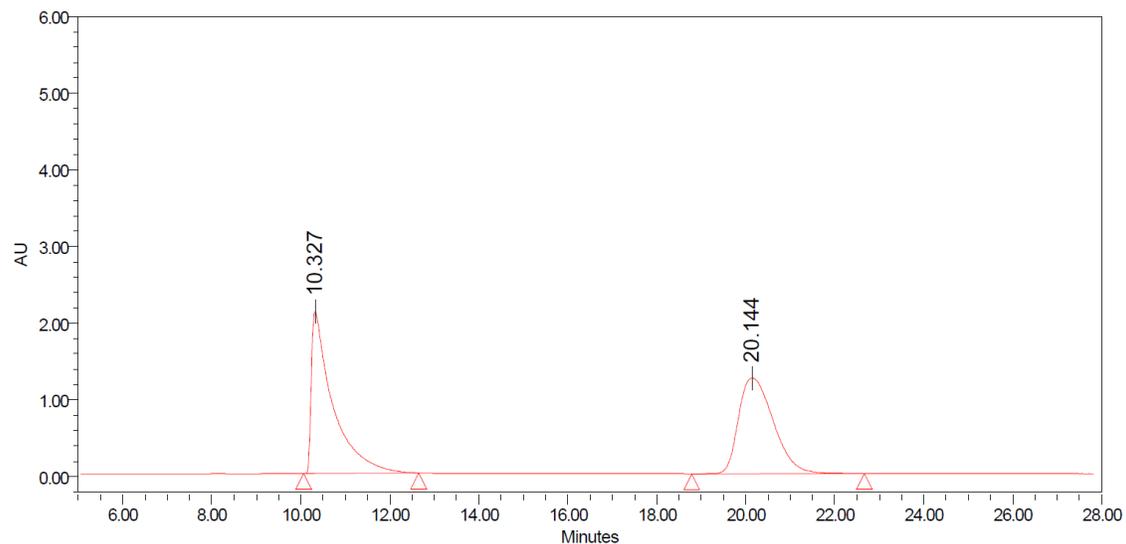
Figura IV.E14. Mezcla enantioenriquecida de **1ad** (50% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 250.0 nm).



Processed Channel: PDA 250.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 250.0 nm	20.769	50779910	75.00	671849
2	PDA 250.0 nm	26.503	16926677	25.00	190616

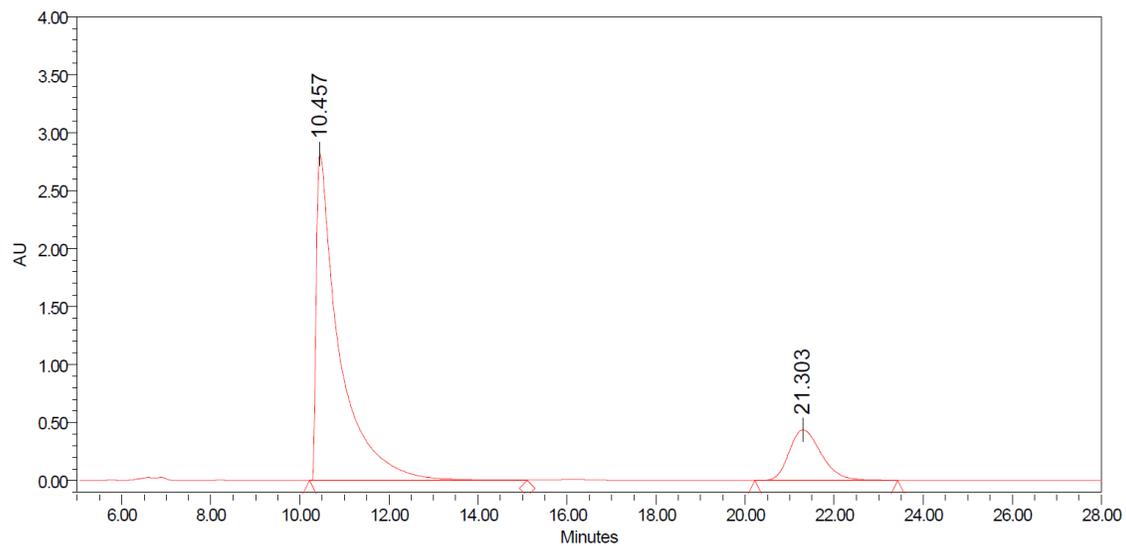
Figura IV.E15. Mezcla racémica de **1ae**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm).



Processed Channel: PDA 279.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 279.4 nm	10.327	70618459	51.15	2116294
2	PDA 279.4 nm	20.144	67455943	48.85	1248455

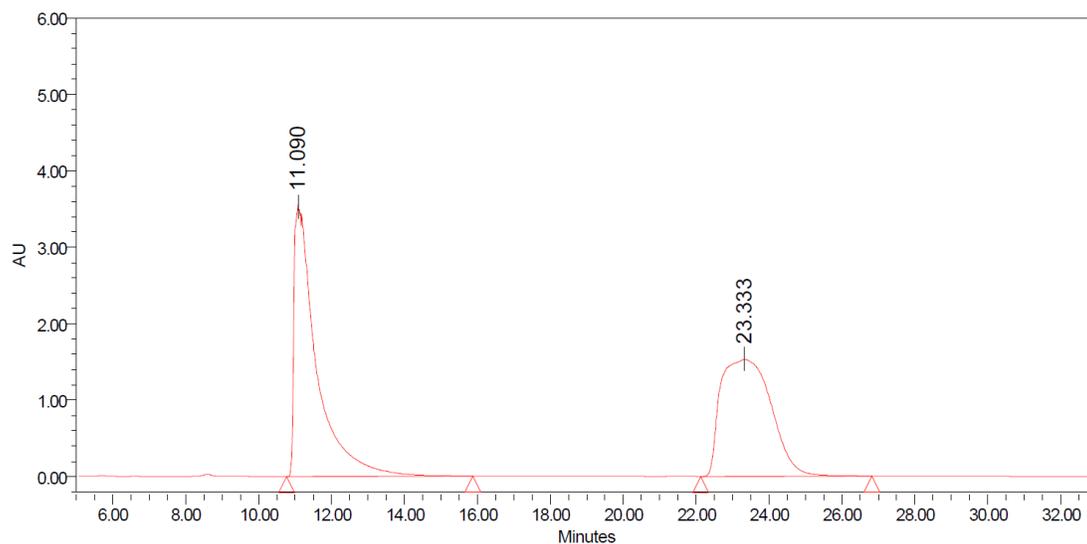
Figura IV.E16. Mezcla enantioenriquecida de **1ae** (64% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm).



Processed Channel: PDA 279.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 279.4 nm	10.457	100487064	82.14	2821345
2	PDA 279.4 nm	21.303	21852131	17.86	436846

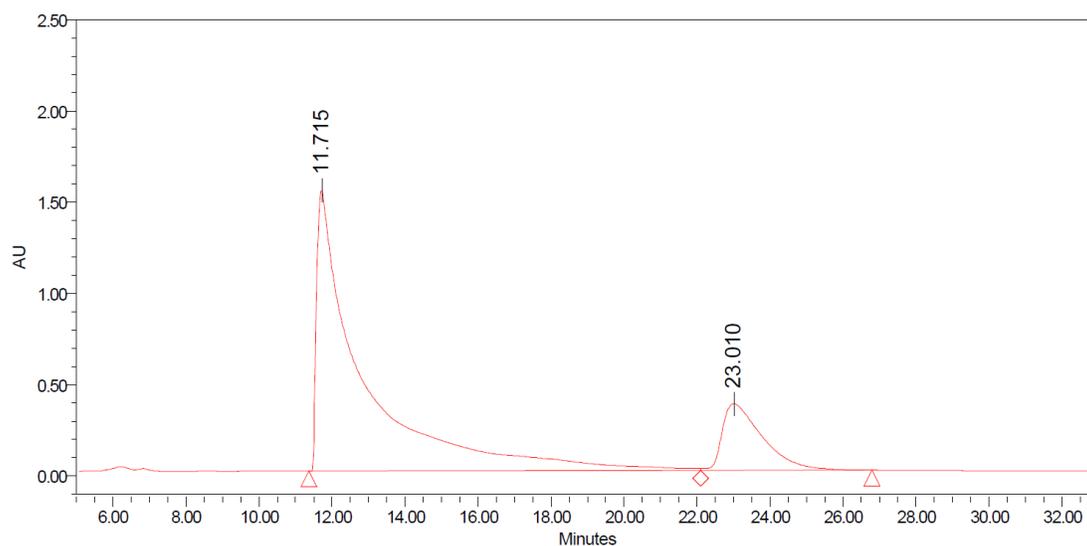
Figura IV.E17. Mezcla racémica de **1af**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm).



Processed Channel: PDA 279.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 279.4 nm	11.090	151429001	50.64	3521102
2	PDA 279.4 nm	23.333	147626932	49.36	1532173

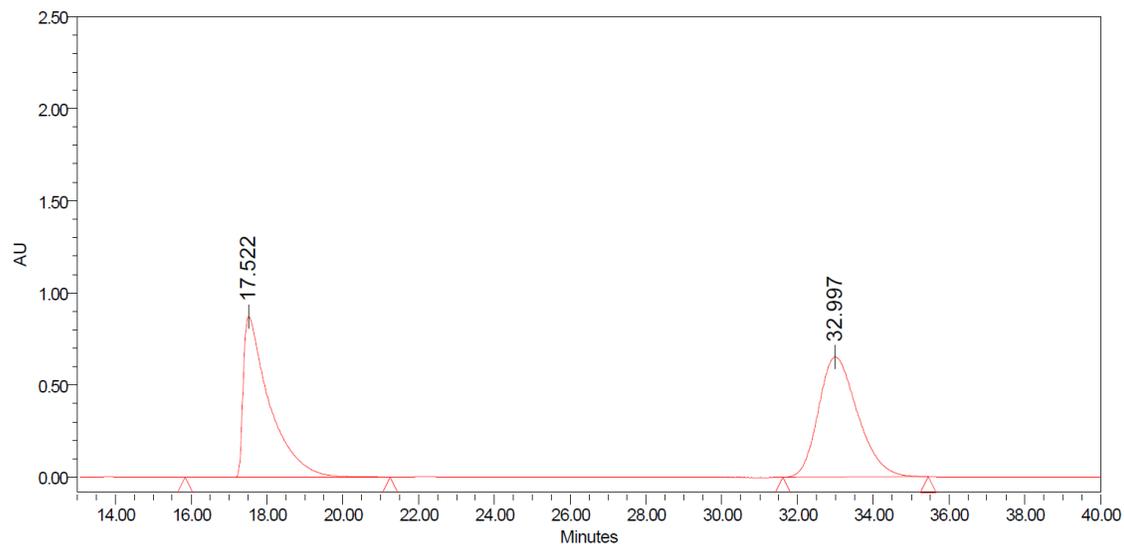
Figura IV.E18. Mezcla enantioenriquecida de **1af** (66% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm).



Processed Channel: PDA 279.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 279.4 nm	11.715	135539213	82.90	1537290
2	PDA 279.4 nm	23.010	27960604	17.10	365809

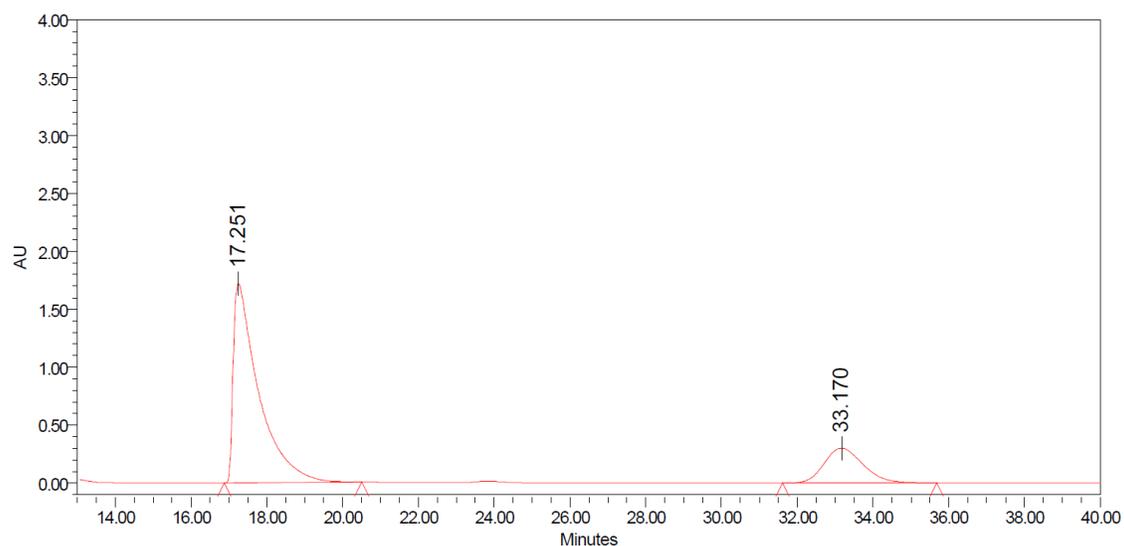
Figura IV.E19. Mezcla racémica de **1ag**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm).



Processed Channel: PDA 279.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 279.4 nm	17.522	41570657	47.02	871881
2	PDA 279.4 nm	32.997	46836944	52.98	651692

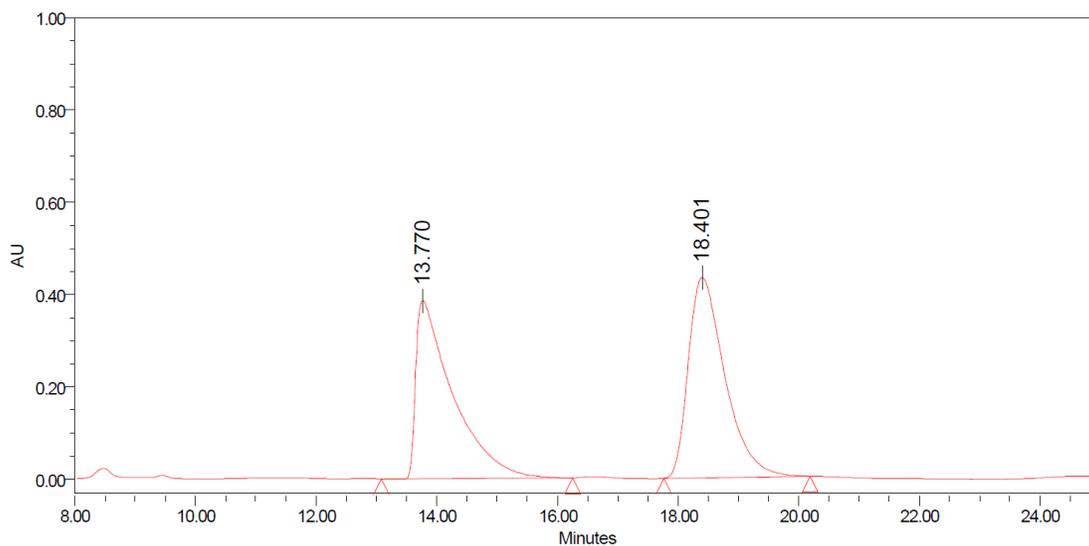
Figura IV.E20. Mezcla enantioenriquecida de **1ag** (58% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 279.4 nm).



Processed Channel: PDA 279.4 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 279.4 nm	17.251	79986114	78.88	1721727
2	PDA 279.4 nm	33.170	21420841	21.12	300879

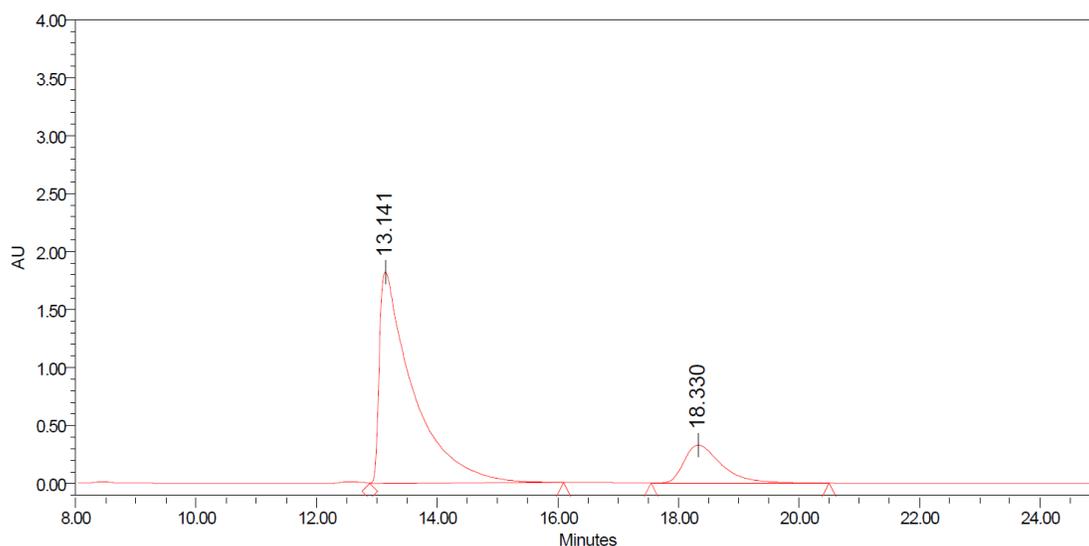
Figura IV.E21. Mezcla racémica de **1ba**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 272.2 nm).



Processed Channel: PDA 272.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 272.2 nm	13.770	16404339	47.31	385959
2	PDA 272.2 nm	18.401	18267377	52.69	433442

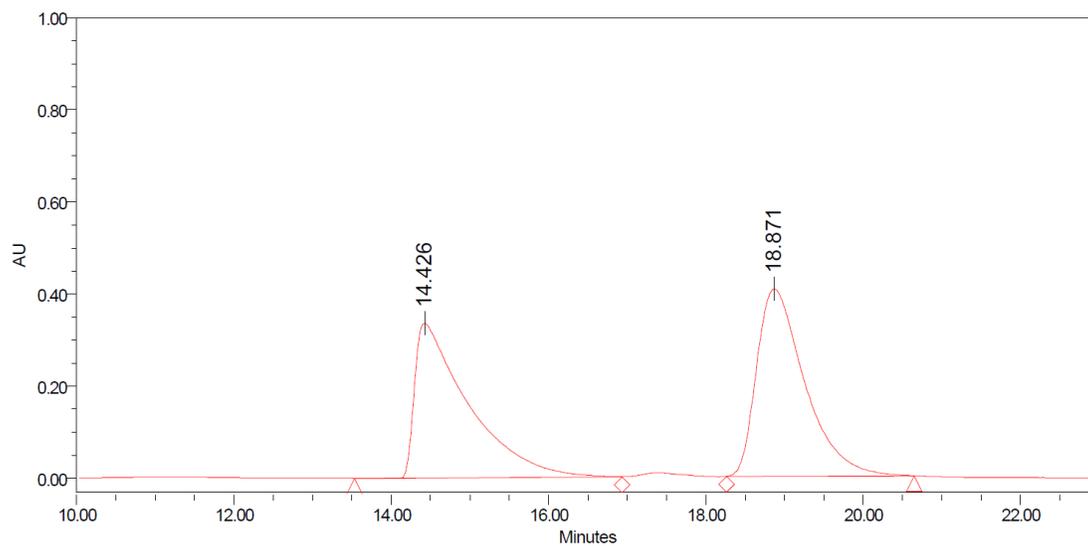
Figura IV.E22. Mezcla enantioenriquecida de **1ba** (67% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 272.2 nm).



Processed Channel: PDA 272.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 272.2 nm	13.141	70400701	83.33	1825639
2	PDA 272.2 nm	18.330	14087249	16.67	327796

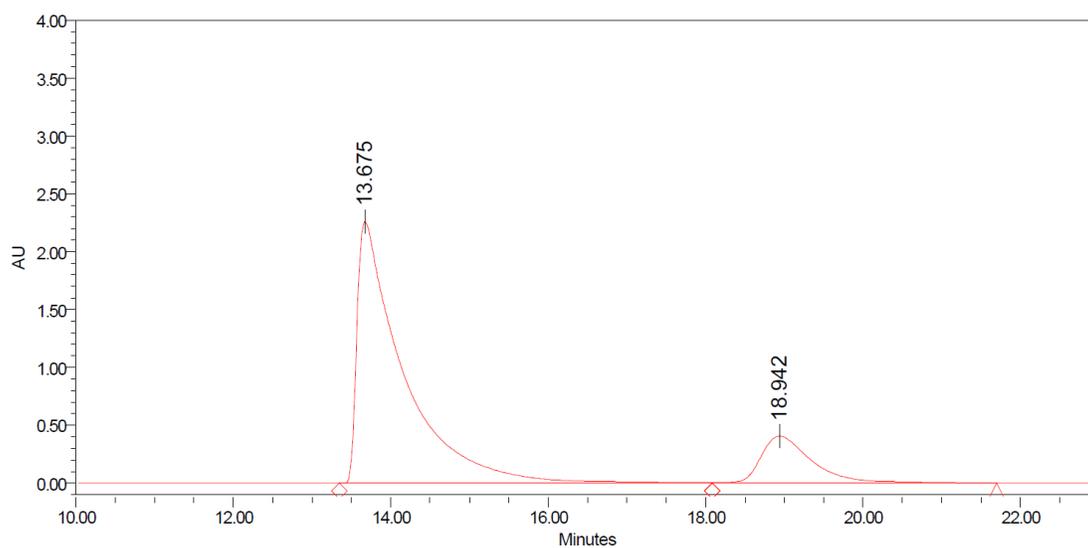
Figura IV.E23. Mezcla racémica de **1ca**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 272.2 nm).



Processed Channel: PDA 272.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 272.2 nm	14.426	15901013	47.84	336429
2	PDA 272.2 nm	18.871	17339424	52.16	407055

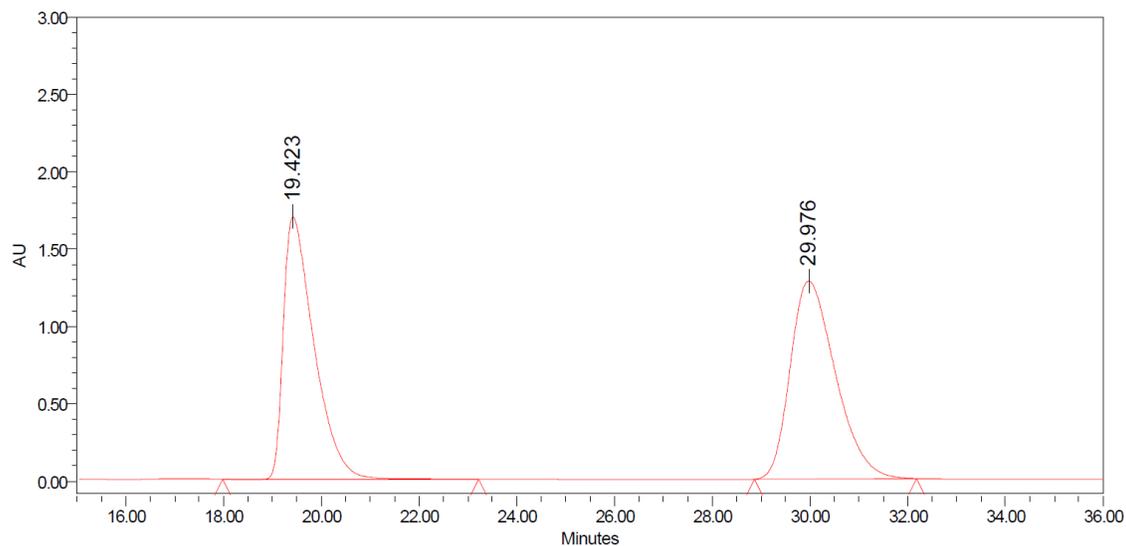
Figura IV.E24. Mezcla enantioenriquecida de **1ca** (67% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 272.2 nm).



Processed Channel: PDA 272.2 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 272.2 nm	13.675	92408505	83.52	2266228
2	PDA 272.2 nm	18.942	18233692	16.48	405590

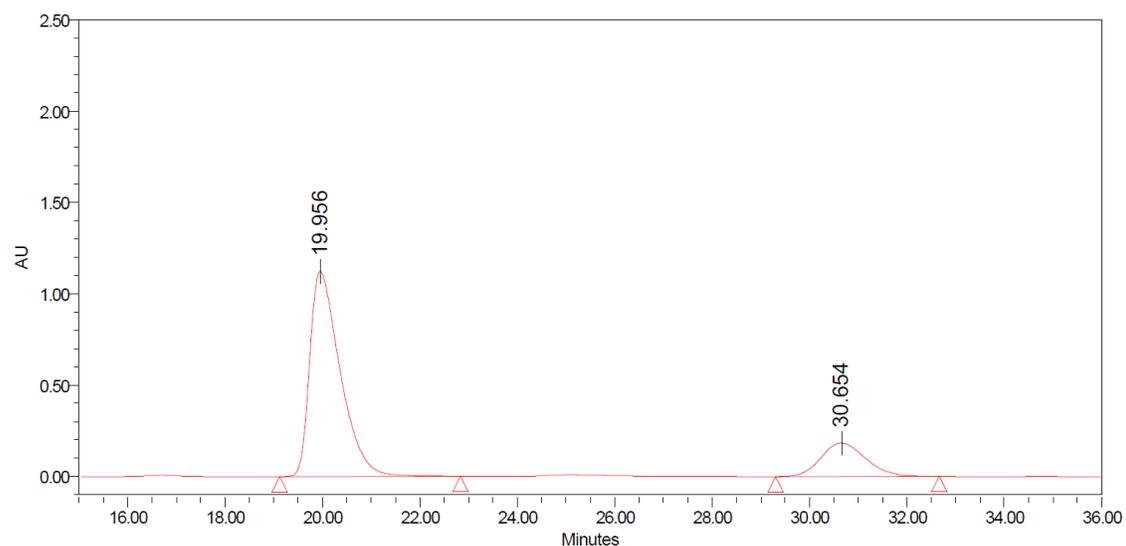
Figura IV.E25. Mezcla racémica de **1da**. Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 271.0 nm).



Processed Channel: PDA 271.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 271.0 nm	19.423	74071932	47.42	1698641
2	PDA 271.0 nm	29.976	82145423	52.58	1280434

Figura IV.E26. Mezcla enantioenriquecida de **1da** (61% ee). Columna Daicel ChiralPak IC (*n*-hexano/isopropanol = 80:20, 1 mL min⁻¹, λ = 271.0 nm).



Processed Channel: PDA 271.0 nm

	Processed Channel	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	PDA 271.0 nm	19.956	48489860	80.62	1122777
2	PDA 271.0 nm	30.654	11655126	19.38	183148