



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE ORGANOCATALIZADORES α,β -
DIPÉPTIDOS DERIVADOS DE LA PROLINA PARA LA REACCIÓN
ALDÓLICA ASIMÉTRICA LIBRE DE DISOLVENTE**

**TESIS
QUE PRESENTA:
YENISEY ROJAS MORALES**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. EUSEBIO JUARISTI COSÍO
ASESOR DE TESIS: DR. FRANCISCO OSCAR GUADARRAMA MORALES**

MÉXICO, D.F.

2014

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 51 del Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, bajo la dirección del Dr. Eusebio Juaristi Cosío, bajo la supervisión de la Q.F.B. Elizabeth Machuca de la Paz y con la asesoría interna del Dr. Francisco Oscar Guadarrama Morales por parte de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la Universidad Nacional Autónoma de México. Y con el apoyo presupuestal del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y del Sistema Nacional de Investigadores (SNI).

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi familia por su constante apoyo. A mis padres por permitirme empezar de nuevo desde otro camino; por la comprensión y motivación para afrontar nuevos retos. Por los desvelos de cada lunes, gracias Bado.

A los amigos que conocí en el proceso y a aquéllos para los que la distancia no representó un obstáculo; gracias por cada aventura y aprendizaje.

También agradecer a las personas que hicieron posible este trabajo, al Dr. Guadarrama por su asesoría; al Dr. Juaristi por permitirme ser parte de su equipo y a cada uno de los miembros de éste, en especial a Eli por su paciencia y valiosos comentarios.

Intenté no mencionar nombres, de lo contrario la lista sería más extensa que este manuscrito, pero a todos y cada uno de ustedes, muchas gracias.

Yenisey Rojas

CONTENIDO

Abreviaturas y Acrónimos	1
Resumen	3
Introducción	5
Antecedentes	7
Estereoquímica	7
Síntesis Asimétrica	8
Química Verde	10
Mecanoquímica	12
La Prolina en las Reacciones Aldólicas Asimétricas	14
Planteamiento del Problema	16
Objetivos Generales	18
Objetivos Específicos	18
Hipótesis	19
Resultados y Discusión	20
Conclusión	41
Parte Experimental	42
Referencias	58

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AcOEt	Acetato de etilo
anh	Anhídrido
Boc	Anhídrido de <i>tert</i> -butoxicarbonilo
(Boc) ₂ O	Dicarbonato de diterbutilo
cat	Catalizador
Cbz	Carboxibencil-
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DCM	Diclorometano
D ₂ O	Agua deuterada
rd	Relación diastereomérica
ee	Exceso enantiomérico
eq	Equivalente
GR	Grado reactivo
HCl	Ácido clorhídrico
Hex	Hexano
hPhg	Homofenilglicina
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HSBM	Molienda de bolas de alta velocidad
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
Hz	Hertz
<i>i</i> BBCl	Cloroformiato de isobutilo
IR	Infrarojo
J	Constante de acoplamiento
K ₂ HPO ₄	Fosfato ácido de potasio
M	Molar
MeOH	Metanol

mmol	milimol
N	Normal
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
n.d.	No determinado
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NMM	<i>N</i> -Metil morfolina
Pd	Paladio
ppm	Partes por millón
psi	Libras fuerza por pulgada cuadrada
RMN	Resonancia magnética nuclear
<i>t</i> -BuOH	<i>Tert</i> -butanol
t. a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMSCl	Cloruro de trimetilsilano
T3P [®]	Anhídrido de ácido propanofosfónico

RESUMEN

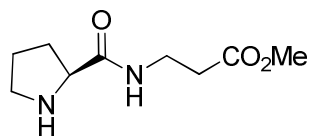
Las reacciones aldólicas son una de las más importantes en la síntesis química ya que mediante ellas es posible generar nuevos enlaces C-C.¹ En 1971 Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert^{2,3} reportaron por primera vez este tipo de reacciones catalizadas por moléculas orgánicas pequeñas no metálicas. A pesar de que estas reacciones fueron reportadas hace más de 40 años, su estudio sigue siendo de gran interés en el área.

Con la aparición del concepto de química verde en la década de los 90's muchos procesos químicos empezaron a cambiar, optando por aquellos diseños que preservaran la salud y el medio ambiente. La técnica mecanoquímica de molienda de bolas de alta velocidad (*High Speed Ball Milling, HSBM*) representó una alternativa verde para la síntesis orgánica. En el año 2006 Bolm y colaboradores⁴ emplearon ésta técnica en la reacción aldólica organocatalizada por la prolina. A partir de entonces se ha empleado esta técnica para estudiar varios catalizadores dipeptídicos derivados de la prolina. Estos organocatalizadores tienen en común la presencia de centros estereogénicos. Hasta ahora ningún catalizador dipeptídico derivado de la prolina con un solo centro de quiralidad había sido estudiado bajo la técnica *HSBM*. En este trabajo se evaluó la posibilidad de prescindir de un segundo centro quiral en la molécula del organocatalizador, sin que los rendimientos ni la estereoselectividad en la reacción aldólica en condiciones libres de disolvente se abatieran.

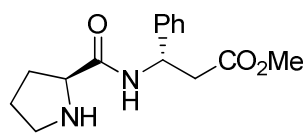
Para ello se empleó la técnica mecanoquímica *HSBM* en las reacciones aldólicas asimétricas catalizadas por el dipéptido éster metílico de la (S)-Prolina- β -Alanina ((S)-**1a**), los resultados obtenidos se compararon contra un dipéptido de eficacia probada,⁵ el éster metílico de la (S)-Prolina-(S)- β^3 -homofenilglicina ((S,S)-**1b**) que presenta dos centros asimétricos.

También se probó el alcance del catalizador y el efecto que juega la reversibilidad en este proceso. Además, fue posible comparar la técnica mecanoquímica *HSBM* contra la agitación tradicional, encontrando más atractivas

y útiles las reacciones aldólicas que se llevan a cabo en condiciones libres de disolvente.



Catalizador (S)-1a



Catalizador (S,S)-1b

Esquema 1. Organocatalizadores α,β -dipéptidos evaluados en la reacción aldólica asimétrica.

INTRODUCCIÓN

La química verde surgió a principios de la década de los 1990's. Este nuevo concepto que revolucionó la forma de trabajar en procesos químicos tuvo su inicio por la necesidad de proteger y cuidar la salud así como el medio ambiente. Con la aplicación de la química verde, muchos procesos en química orgánica fueron modificados,⁶ utilizando menor cantidad de energía, optimizando la cantidad de reactivos, previniendo la formación de desechos, y disminuyendo la cantidad de disolventes empleados o incluso eliminándolos del medio de reacción.

En el año de 1998 Anastas y Warner⁶ postularon los doce principios de la química verde, lo que originó la búsqueda de nuevas técnicas para satisfacer la mayoría de dichos principios. Una estrategia para llevar a cabo la nueva química verde consiste en utilizar técnicas mecanoquímicas como la molienda, empleada desde la antigüedad. En 1923 la empresa Retsch⁷ fabricó el primer molino motorizado que simulaba la molienda a mano. Años posteriores se empezó a utilizar en mecanoquímica la técnica de *HSBM* (High Speed Ball Milling), obteniendo importantes resultados en reacciones orgánicas libres de disolvente.

En síntesis orgánica asimétrica la aplicación de la técnica mecanoquímica *HSBM* es relativamente joven. Con ella, se pueden obtener compuestos enriquecidos enantioméricamente al utilizar moléculas orgánicas pequeñas no metálicas que catalicen la reacción,⁸ contribuyendo de esta forma a satisfacer uno de los principios de la química verde.

En particular, la técnica *HSBM* despertó el interés por las reacciones aldólicas organocatalizadas. En el 2006 Bolm y colaboradores publicaron la primera reacción aldólica empleando la técnica mecanoquímica *HSBM*. Utilizaron la prolina como catalizador, con buen rendimiento y alta enantioselectividad.⁴

Catalizadores peptídicos derivados de la L-Prolina han sido evaluados bajo esta técnica,^{5,9} en los cuales la importancia de un segundo centro estereogénico no ha sido evaluada. Por tanto este trabajo analizó al éster metílico del α,β -dipéptido (S)-Prolina- β -Alanina, que presenta un solo centro estereogénico, como organocatalizador en la reacción aldólica de la ciclohexanona con el 4-nitrobenzaldehído en condiciones libres de disolvente. Se evaluó el alcance del catalizador y se comparó con el éster metílico de la (S)-Prolina-(S)- β^3 -homofenilglicina, catalizador con dos centros estereogénicos, para analizar la necesidad de un segundo centro estereogénico en la molécula del organocatalizador.

ANTECEDENTES

ESTEREOQUÍMICA

La disposición espacial de los átomos que forman una molécula quiral determina su actividad. Es por ello que la estereoquímica, del griego “*stereos*” = sólido, es el área de la química encargada del estudio tridimensional de las moléculas y del comportamiento químico que depende de dicha estructura tridimensional.¹⁰

Los aspectos que definen la estructura molecular de la materia son la constitución, la conectividad, la configuración y la conformación.¹¹ Se entiende por constitución al tipo de átomos que forman parte de una molécula. La forma en cómo se encuentran unidos dichos átomos entre sí se refiere a la conectividad. La configuración describe la orientación en el espacio de los sustituyentes alrededor de centros de quiralidad presentes en la molécula. Finalmente, la conformación considera la orientación en el espacio de una molécula debida a giros alrededor de enlaces sencillos.

Si una molécula con la misma constitución y conectividad existe en dos formas no superponibles se dice que son isoméricas, y como la diferencia entre ellas reside únicamente en la arquitectura molecular tridimensional se les llama estereoisómeros.¹⁰

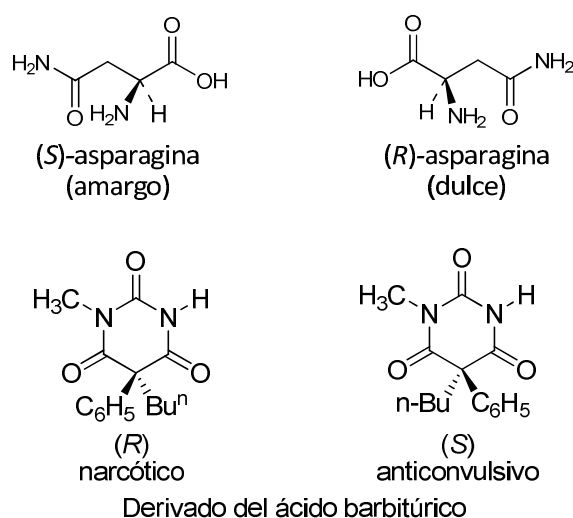
El tipo de estereoisómeros configuracionales que guardan una relación de imágenes en el espejo son los enantiómeros. Si una muestra contiene un solo enantiómero se dice que es enantioméricamente pura u homoquiral. Este tipo de isómeros se caracteriza por presentar las mismas propiedades físicas (punto de fusión, índice de refracción, acidez, etc.) y termodinámicas (energía libre, entalpía, entropía, etc.). En ambientes químicos quirales es posible diferenciar dichas

moléculas enantioméricas. Por ejemplo, las velocidades de reacción de los enantiómeros con reactivos quirales son diferentes.¹¹

Los diastereómeros son isómeros configuracionales que no son enantiómeros entre sí; es decir, no guardan una relación de imagen especular.¹¹ Generalmente los diastereoisómeros presentan propiedades físicas y químicas diferentes. Las moléculas que pueden presentar diastereoisomería son aquellas que tienen más de un centro quiral, olefinas del tipo $abC=Ccd$ (donde $a \neq b$ y $c \neq d$) y en compuestos cíclicos donde dos o más miembros del anillo tengan substituyentes diferentes.¹⁰

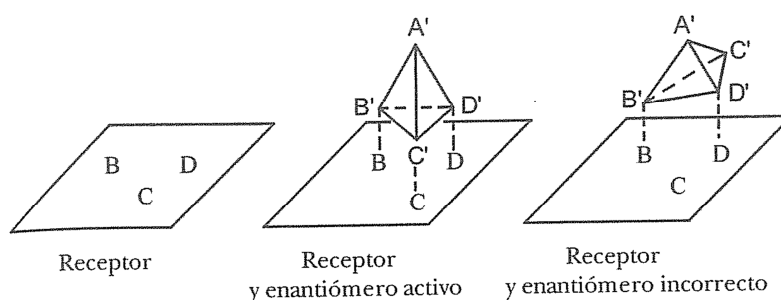
SÍNTESIS ASIMÉTRICA

La síntesis de compuestos ópticamente activos es muy importante en la química orgánica. Efectivamente, una molécula puede presentar distinta actividad y/o efecto dependiendo de su arreglo en el espacio,¹² dichas diferencias pueden ir desde el cambio de sabor en la molécula de asparagina, hasta el cambio del efecto terapéutico en algunos fármacos; como es el caso del derivado del ácido barbitúrico (Esquema 2), cuya forma enantiomérica (*S*) es un anticonvulsivo mientras que su enantiómero (*R*) es un narcótico.



Esquema 2. Distintos efectos causados por moléculas enantioméricas.

Las diferentes propiedades de los estereoisómeros se pueden explicar por la estereoespecificidad de las moléculas y su receptor. La correcta interacción entre el sustrato y un sitio receptor requiere de características específicas para cada isómero. El esquema 3 muestra una representación de reconocimiento entre un isómero y un sitio receptor, en el cual la relación estructura-actividad se da cuando todos los puntos de reconocimiento coinciden con los del sustrato.¹¹

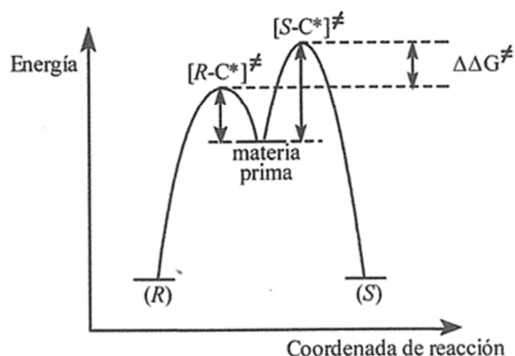


Esquema 3. Relación estructura-afinidad entre un isómero y su receptor.¹¹

Es por ello que en los últimos años la síntesis de productos enantioméricamente puros ha alcanzado gran éxito, tanto a nivel de laboratorio como industrial. A este tipo de síntesis se le conoce como síntesis asimétrica y fue definida en 1971 por Morrison y Mosher:¹³

“Una reacción en la que un fragmento aquiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo, en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en cantidades distintas”.

El éxito de la síntesis asimétrica depende de la diferencia en contenido energético de los estados de transición. Se deben tener estados de transición diastereoméricos (Esquema 4) para lograr que los productos se formen a distintas velocidades, favoreciendo de esta forma la obtención del producto que proviene de la energía de activación más baja al formarse éste más rápidamente.¹¹ Entre mayor sea la diferencia de las energías de activación, mayor será la selectividad en la formación de los productos.



Esquema 4. Estados de transición diastereoméricos.

Para que una síntesis asimétrica sea considerada de utilidad, ésta debe cumplir ciertas condiciones.¹⁴ La reacción se debe realizar con buen rendimiento químico, la molécula con el nuevo centro de quiralidad se debe separar limpiamente de la mezcla de reacción; debe además, tener una selectividad mayor o igual al 85%, es decir, su $\Delta\Delta G^{\ddagger} \geq 1$ kcal/mol; tener un balance favorable entre agente auxiliar quiral a producto con un nuevo centro de quiralidad, recuperar en buen rendimiento el auxiliar quiral empleado en la reacción y sin racemizarse; y éste debe ser fácilmente accesible en alto exceso enantiomérico.

QUÍMICA VERDE

La química verde se define como “el diseño de productos químicos y procesos que reduzcan o eliminen el uso y la generación de sustancias peligrosas”.⁶ Surgió a inicios de la década de los 1990's con la finalidad de promover la sustentabilidad. A partir de entonces, muchos programas e iniciativas gubernamentales sobre química verde empezaron a surgir en Estados Unidos, Reino Unido e Italia y pronto se extendieron por todo el mundo y en todos los sectores de la industria química.⁶

En 1998, Paul Anastas y John Warner propusieron doce principios para la química verde como un criterio para el diseño sostenible de sustancias químicas y procesos en los que se reduzcan los riesgos y daños potenciales a la salud humana y al medio ambiente.

Estos principios son:⁶

- I. Prevención de la formación de residuos.
- II. Economía atómica.
- III. Síntesis química menos peligrosa.
- IV. Diseño químico seguro.
- V. Disolventes y auxiliares químicos seguros.
- VI. Uso eficiente de la energía.
- VII. Uso de materias primas renovables.
- VIII. Reducción del número de derivados.
- IX. Catálisis
- X. Diseño para la degradación natural.
- XI. Análisis en tiempo real para la optimización de la reacción.
- XII. Sustancias químicas seguras.

Con la finalidad de evitar daños a la salud y el medio ambiente, los principios de la química verde ponen principal énfasis en el diseño de productos y procesos, así como la prevención de residuos.

El diseño consiste en proponer metodologías de síntesis que maximicen el número de átomos de los reactivos presentes en los productos;⁶ proponer métodos de síntesis donde se utilice eficientemente la energía y que ésta sea renovable. En la biomasa se puede encontrar la mayor cantidad de materias primas y energías renovables que garanticen procesos verdes. Un ejemplo de la reducción en el consumo de energía son los procesos a temperatura ambiente. La eficacia de un proceso verde se puede incrementar mediante la catálisis, al disminuir el gasto energético del proceso además de favorecer la selectividad del

producto. Un ejemplo es la biocatálisis, que da lugar a procesos con quimio-, regio- y estereoselectividad.

En el diseño de procesos “verdes” también se deben considerar metodologías químicas menos peligrosas que utilicen y generen la menor cantidad de sustancias tóxicas para la salud y el ambiente;⁶ optándose por el diseño de productos fácilmente degradables. En este contexto, los halógenos, las cadenas ramificadas, los carbonos cuaternarios, las aminas terciarias y algunos heterociclos presentan mayor persistencia a la degradación. En contraste, las amidas y ésteres son hidrolizados por las enzimas favoreciendo la degradación.¹⁵

Un diseño químico seguro permite reducir la toxicidad en los procesos. Una forma de evitar la generación de residuos peligrosos consiste en emplear disolventes y auxiliares químicos seguros como el agua, fluidos supercríticos o líquidos iónicos y si es posible, sistemas libres de disolventes. Un punto importante que se debe considerar en la elección de disolventes es su purificación posterior, eligiéndose aquellos que faciliten su separación y generen la menor cantidad de residuos. Otra forma de optimizar las reacciones consiste en minimizar el empleo de grupos protectores, disminuyendo el número de pasos en los procesos y por ende el consumo de tiempo y energía.

Un proceso verde debe, además, ser monitoreado y actuar inmediatamente para prevenir la generación de residuos propios del proceso, así como los generados durante el análisis.

MECANOQUÍMICA

Para la química verde, la mecanoquímica representa una herramienta altamente atractiva, con la cual se pueden llevar a cabo transformaciones químicas mediante procesos mecánicos como la agitación, la fricción, la

maceración, corte o compresión.¹⁶ De acuerdo con la IUPAC una reacción mecanoquímica se define como “una reacción química inducida por absorción directa de la energía mecánica”.¹⁷ El modelo más aceptado que explica este proceso asume que las reacciones se deben al calentamiento provocado por el impacto mecánico, lo que genera puntos calientes responsables de la transformación;¹⁸ otro modelo argumenta que el deslizamiento en los procesos mecánicos rompe directamente los enlaces generando enlaces libres responsables de la reactividad química.¹⁶

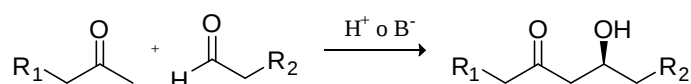
La técnica más importante en mecanoquímica es la molienda de bolas de alta velocidad (*HSMB*), que representa un avance en la tecnología de molienda y diseño de planta.¹⁶ En 1923 la empresa alemana Retsch desarrolló el primer molino motorizado, automatizando de esta forma la molienda tradicional. Alrededor de 1930 la misma empresa diseñó el primer molino de vibración,⁷ lo que permitió ampliar el campo de aplicación de la mecanoquímica desde el proceso de aleación mecánica hasta la síntesis orgánica.⁷

En química orgánica, la mecanoquímica tiene gran impacto e importancia pues mediante síntesis mecanoquímica se puede disminuir el tiempo de reacción, obtener alta estereoselectividad, eliminar el uso de disolventes e incluso favorecer la formación de productos diferentes a los obtenidos por síntesis convencional en solución.¹⁶

Existen dos grandes grupos en los que se pueden dividir las reacciones orgánicas mecanoquímicas.¹⁹ La primera se da cuando los enlaces covalentes se rompen y se forman nuevos enlaces generando un nuevo compuesto diferente del producto sintetizado por reacción a base de disolventes. El segundo se da solo si las interacciones secundarias como los puentes de hidrógeno son afectadas (interacciones supramoleculares), por ejemplo, la formación de cocristales.²⁰

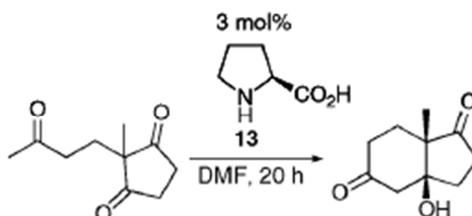
LA PROLINA EN LAS REACCIONES ALDÓLICAS ASIMÉTRICAS

Una de las reacciones más importantes y más utilizadas en química orgánica es la reacción aldólica, descubierta por primera vez en 1872 por Wurtz,²¹ ya que permite formar enlaces C-C de dos grupos carbonilos para formar β-hidroxicetonas con la formación de nuevos centros estereogénicos (Esquema 5).



Esquema 5. Formación de un compuesto β-hidroxicarbonílico quiral.

En 1971 Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert^{2,3} reportaron la primera reacción aldólica asimétrica catalizada por la L-Prolina (Esquema 6) vía la formación de enamina,²² que procedió con 3 % mol de catalizador para la formación del producto quiral deseado con buen rendimiento y enantioselectividad (> 99 % rend, 93 % ee).^{2,3}



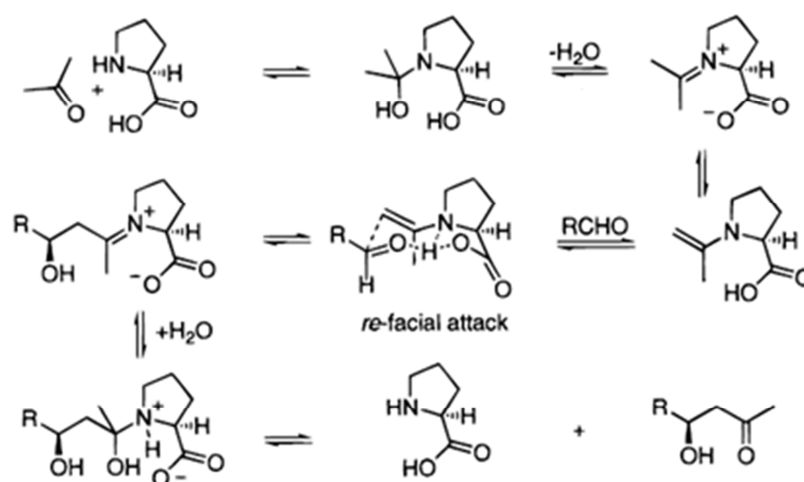
Esquema 6. Reacción de Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert catalizada por la prolina.^{2,3}

A partir de entonces la L-Prolina se ha utilizado ampliamente en organocatálisis asimétrica. Al ser un aminoácido natural, la prolina presenta la ventaja de ser enantioméricamente pura. Su estructura cíclica semirígida define su actividad química. Además, la prolina presenta alta estabilidad, economía, inocuidad y compatibilidad con gran número de sustratos.⁸

La prolina puede funcionar como una *microaldolasa*, pues debido a la presencia del grupo amino tiene la ventaja de comportarse como nucleófilo

mientras que con su sustituyente carboxilato puede funcionar como un cocatalizador ácido que facilita cada uno de los pasos del mecanismo de reacción (Esquema 7).^{22,23} En el cual el anillo pirrolidínico genera una enamina quiral y el grupo carboxílico fija el aldehído aceptor favoreciendo el ataque de la enamina a la cara proquiral menos impedida y así obtener el producto aldólico de manera estereoselectiva.²⁴ Lo anterior puede explicarse por el modelo del estado de transición Zimmerman-Traxler^{11,25} en el que a partir de un enolato *cis* se obtiene el producto *syn* y el aldol *anti* se obtiene del enolato *trans*.

En el año 2000 List, Lerner y Barbas²³ despertaron nuevamente el interés en este tipo de reacciones al reportar a la prolina como catalizador altamente eficiente. En el 2006 Bolm y colaboradores emplearon la técnica mecanoquímica *HSBM* para la reacción aldólica directa con dicho aminoácido, obtuvieron resultados de hasta 99 % ee, una relación diastereomérica *anti/syn* de 89:11 y rendimientos químicos de 99 %.⁴



Esquema 7. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción aldólica catalizada por prolina.²³

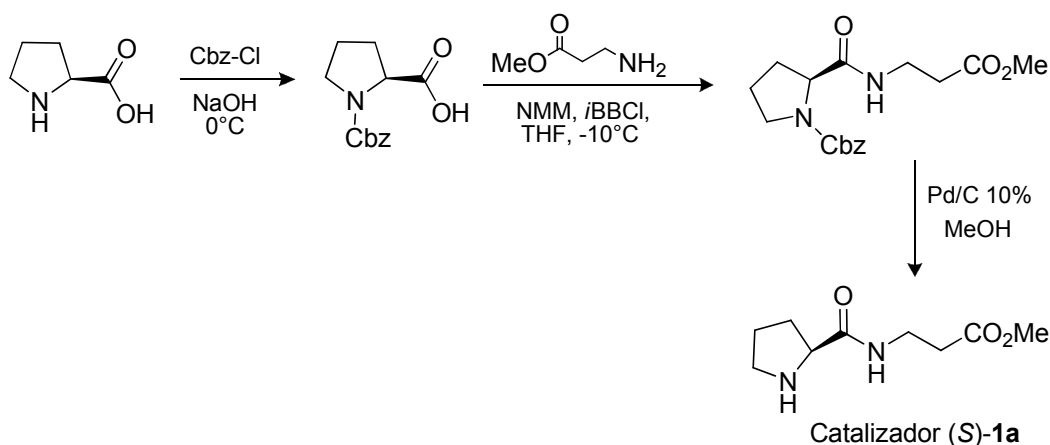
El avance en las reacciones orgánicas catalizadas por la L-Prolina²⁶ ha aumentado el interés en la modificación de éste aminoácido. Péptidos derivados de la L-Prolina y β-L-aminoácidos se han publicado como catalizadores enantioselectivos en reacciones aldólicas directas, con formación favorable del diastereómero *anti* sobre el *syn* y un exceso enantiomérico notable.^{5,9}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El auge de la química verde en las últimas décadas ha representado una mejora en la síntesis orgánica a través del uso de organocatalizadores derivados de compuestos asimétricos, debido a que con éstos se pueden obtener productos con alta quimio-, y estereoselectividad.

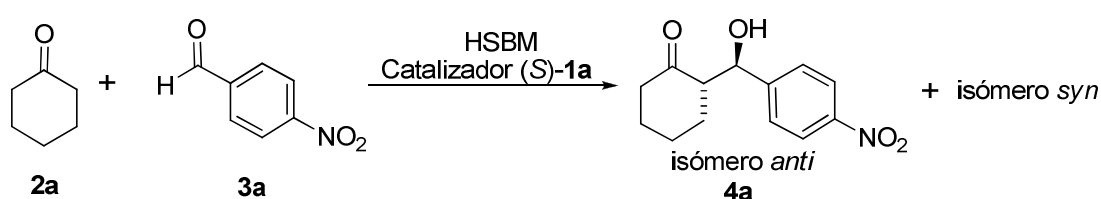
A partir del trabajo realizado por Bolm y colaboradores⁴ en el 2006, en el cual emplearon (S)-L-Prolina en reacciones aldólicas libres de disolventes, se han publicado diversos artículos donde se analiza la efectividad de organocatalizadores derivados de la prolina mediante la técnica mecanoquímica *HSBM*,^{8,27,28} los cuales tienen en común la presencia de dos centros estereogénicos como posibles responsables de la selectividad de los productos aldólicos.

Por tal motivo, se planteó la pregunta de si la presencia de un segundo centro estereogénico es vital para la efectividad del organocatalizador, o si se puede prescindir del segundo centro de quiralidad. Por lo anterior se propuso sintetizar el éster metílico de la (S)-Prolina-β-Alanina (S)-**1a**, dipéptido con un solo centro estereogénico mediante la ruta de síntesis propuesta en el esquema 8.



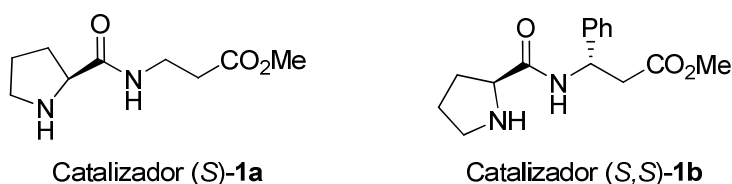
Esquema 8. Ruta de síntesis para el organocatalizador (S)-**1a** éster metílico de la (S)-Prolina-β-Alanina.

Para probar la efectividad del nuevo catalizador (S)-**1a** sintetizado, éste se probó en la reacción aldólica prototipo entre la ciclohexanona y el 4-nitrobenzaldehído (Esquema 9), para evaluar la inducción de diastereo- y enantioselectividad bajo condiciones libres de disolvente. Además, se propuso optimizar la reacción aldólica para escalarla y valorar la eficacia del organocatalizador sintetizado.



Esquema 9. Reacción aldólica asimétrica entre el 4-nitrobenzaldehído y la ciclohexanona.

Dado que la importancia de este trabajo radica en evaluar la efectividad del organocatalizador, el éster metílico de la (S)-Prolina-β-Alanina ((S)-**1a**) en reacciones aldólicas asimétricas, se comparó su desempeño contra un organocatalizador de eficacia probada, tal como es el éster metílico de la (S)-Prolina-(S)-β³-homofenilglicina,^{5,9} el cual presenta dos centros estereogénicos. Lo anterior permitió determinar si es necesaria la presencia de un segundo centro estereogénico en el catalizador, mediante los resultados de diastereo- y enantioselectividad obtenidos. (Esquema 1).



Esquema 1. Organocatalizadores α,β-dipéptidos a evaluados en la reacción aldólica asimétrica.

OBJETIVOS GENERALES

- Sintetizar el éster metílico de la (S)-Prolina- β -Alanina ((S)-**1a**), y el éster metílico de la (S)-Prolina-(S)- β^3 -homofenilglicina ((S,S)-**1b**), organocatalizadores a base de dipéptidos derivados de la (S)-Prolina.
- Probar dichos catalizadores en la reacción aldólica asimétrica libre de disolvente, con la finalidad de evaluar la relevancia de un segundo centro estereogénico presente en el catalizador.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar y caracterizar los dipéptidos éster metílico de la (S)-Prolina- β -Alanina ((S)-**1a**) y éster metílico de la (S)-Prolina-(S)- β^3 -homofenilglicina ((S,S)-**1b**).
- Evaluar la actividad de los organocatalizadores sintetizados en la reacción aldólica libre de disolvente entre 4-nitrobenzaldehído y ciclohexanona.
- Optimizar las condiciones de reacción para la reacción aldólica prototipo en condiciones libres de disolventes.
- Evaluar el alcance del organocatalizador éster metílico de la (S)-Prolina- β -Alanina con diferentes aldehídos y cetonas.
- Contrastar la eficacia del éster metílico de la (S)-Prolina- β -Alanina, organocatalizador con un centro estereogénico contra la presencia de dos centros estereogénicos en el éster metílico de la (S)-Prolina-(S)- β^3 -homofenilglicina.
- Evaluar la eficacia de la técnica mecanoquímica *HSBM* contra la síntesis del producto aldólico *anti-4a* en agitación tradicional.

HIPÓTESIS

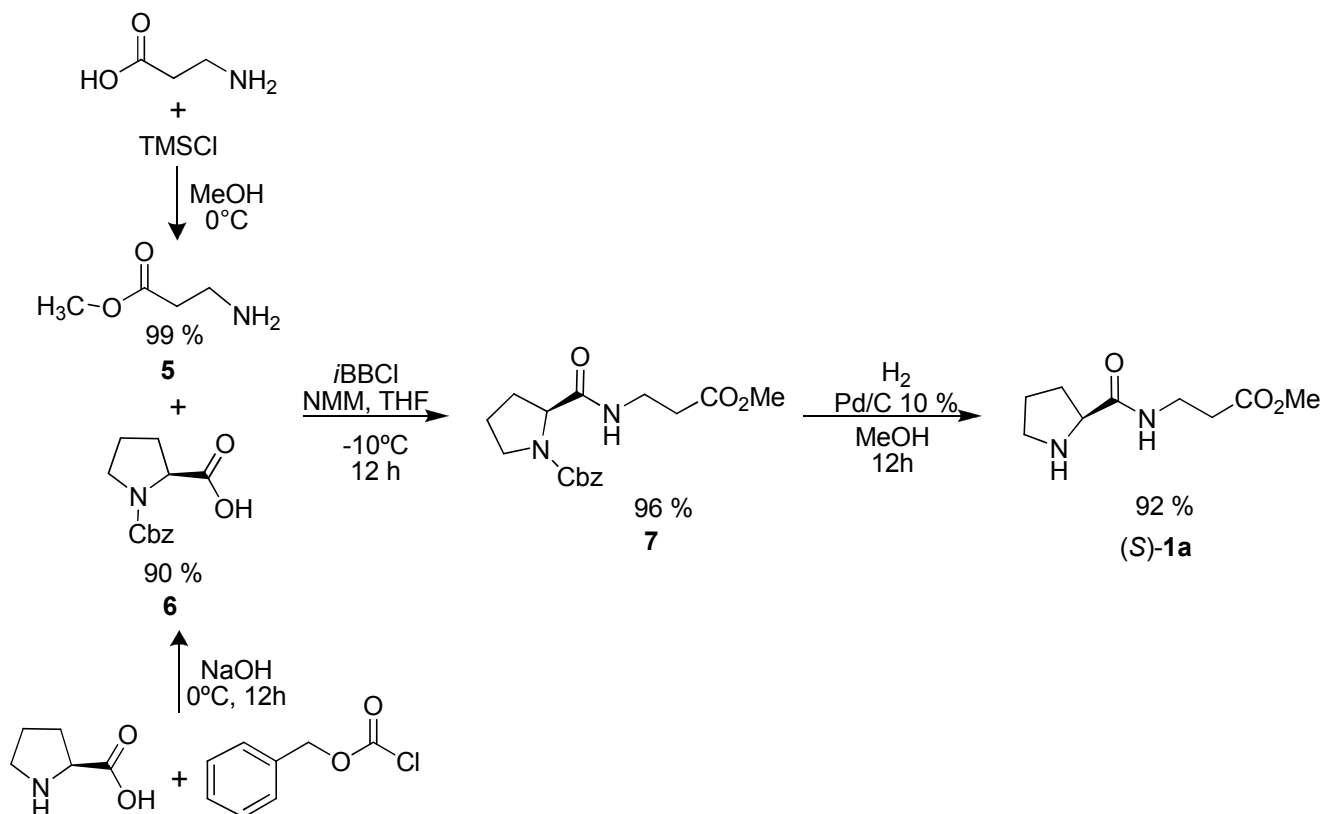
Si la reacción aldólica asimétrica catalizada por la (S)-Prolina y derivados de la misma⁹ como el éster metílico de la (S)-Prolina-(S)- β^3 -homofenilglicina⁵ generan productos aldólicos asimétricos,^{23,24} entonces al emplear un catalizador α,β dipéptido derivado de Prolina con un solo centro estereogénico, tal como el éster metílico de la (S)-Prolina- β -Alanina, (S)-**1a**, se podría obtener buena inducción asimétrica en la reacción aldólica libre de disolvente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Partiendo de la hipótesis que es posible prescindir de un segundo centro estereogénico en la molécula del catalizador, se sintetizó el dipéptido éster metílico de la (S)-Prolina-β-Alanina ((S)-**1a**). El organocatalizador fue preparado a partir de la (S)-L-prolina, que inicialmente se protegió con cloruro de carboxibencilo (Esquema 10) en medio básico. Por otro lado la β-Alanina se esterificó con cloruro de trimetil silano (TMSCl) en presencia de metanol.

El acoplamiento entre la N-Cbz-(S)-L-Prolina (**6**) y el éster metílico de β-Alanina (**5**) se realizó con cloroformiato de isobutilo (iBBCl) y N-metilmorfolina (NMM), en presencia de THF anhidro a -10°C.

Una vez formado el dipéptido **7**, se removió el grupo protector Cbz mediante una reacción de hidrogenólisis con Pd/C al 10 %, para obtener el éster metílico de la (S)-L-Prolina-β-Alanina ((S)-**1a**), con un rendimiento del 92 % (Esquema 10). El catalizador se purificó por cromatografía en columna (gel de



Esquema 10. Síntesis del organocatalizador (S)-**1a**, éster metílico de la (S)-Prolina-β-Alanina.

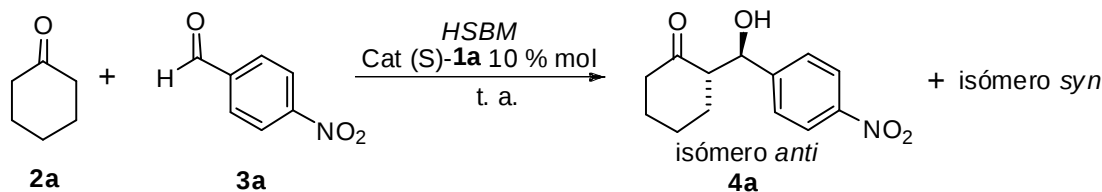
silice, Hexano/AcOEt) y se obtuvo un rendimiento global de la reacción del 79 %.

Posteriormente se evaluó su eficacia en la reacción aldólica asimétrica por la técnica mecanoquímica *HSBM*. Se empezó por optimizar las condiciones de reacción entre el 4-nitrobenzaldehído y la ciclohexanona en condiciones libres de disolvente para la formación del producto aldólico (S)-2-[(R)-hidroxi(4'-nitrofenil)metil]ciclohexanona (**4a**). Los primeros parámetros evaluados fueron el tiempo de reacción y la frecuencia de agitación en el molino de bolas Retsch MM200. Se evaluó también periodos de enfriamiento, ya que agitaciones rigurosas por periodos de tiempo prolongado provocan un sobrecalentamiento en el contenedor que se refleja en la disminución de la diastereo- y/o enantioselectividad de los productos aldólicos.²⁹

Como se observa en la tabla 1, la entrada 3 presentó el mejor rendimiento químico así como los mejores resultados de diastereo- y enantioselectividad (rend 99 %, $rd_{anti/syn}$ 83:17, 64 % ee). En el caso de las entradas 1 y 5 la enantioselectividad disminuyó con la agitación vigorosa a 52 % ee y 51 % ee, respectivamente. Lo mismo ocurrió con los periodos prolongados de reacción (entrada 4, 22 % ee y entrada 5); posiblemente por el sobrecalentamiento del sistema, generado por la mayor cantidad de energía mecánica. Sin embargo, con intervalos de enfriamiento no hubo un cambio significativo en favor de la selectividad en la reacción aldólica, pues se obtuvieron bajos excesos enantioméricos, entradas 4 y 5 (22 % y 51 % ee, respectivamente).

En contraste a la agitación vigorosa, la agitación débil por periodos cortos de reacción (Tabla 1, entrada 2) no proporcionó la suficiente energía mecánica al sistema para la formación del producto aldólico **4a**. Además, se puede observar que el producto aldólico presentó baja enantioselectividad (64 % rend, 45 % ee). A la luz de estos resultados se empezó a trabajar con las condiciones optimizadas de la entrada 3, en otras variables que favorecieran la estereoselectividad de la reacción.

Tabla 1. Optimización de los parámetros de la reacción aldólica asimétrica para el catalizador (S)-**1a** mediante la técnica mecanoquímica *HSBM*.



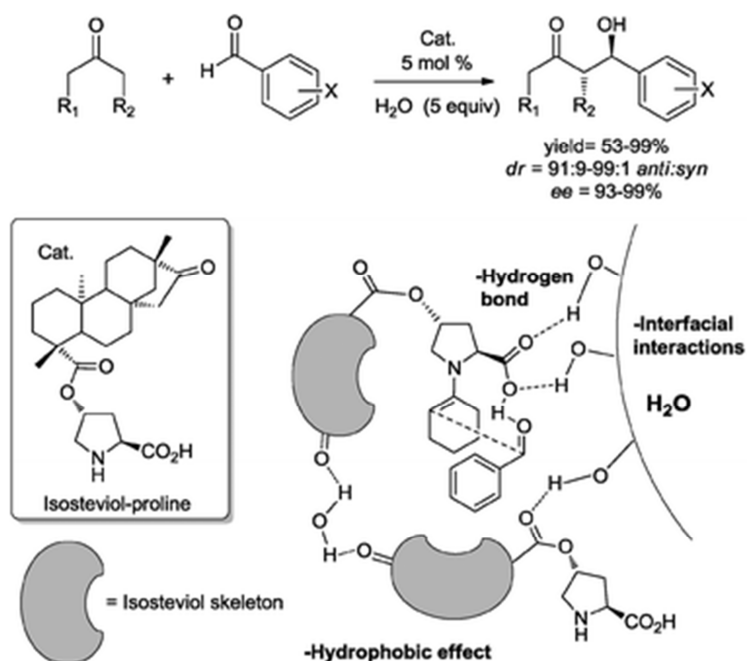
Entrada	Hz	Tiempo de reacción (min)	Tiempo de enfriamiento (min)	% Rend ^a	rd <i>anti:syn</i> ^b	% ee ^c
1	20	30	-----	97	82:18	52
2	15	15	-----	64	81:19	45
3	15	30	-----	99	83:17	64
4	15	4 ^d x 15	5	96	81:19	22
5	20	6 ^d x 5	5	86	81:19	51

Condiciones de reacción: se usó la cetona **2a** (0.49 mmol), el aldehído **3a** (0.25mmol), el catalizador (S)-**1a** (10 % mol) a temperatura ambiente en *HSBM*. ^a Purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/AcOEt). ^b Determinado por RMN. ^c Determinado por HPLC en columna quiral. ^d Número de ciclos.

Una estrategia utilizada para mejorar la selectividad de las reacciones consiste en emplear aditivos. El agua en pequeñas cantidades ha demostrado ser de gran ayuda en muchos procesos organocatalíticos,³⁰ como consecuencia de sus propiedades físicas como su alta polaridad, tensión superficial y capacidad de formar puentes de hidrógeno.

Barbas III y colaboradores³⁰ fueron los primeros en analizar el efecto del agua en la reacción aldólica asimétrica. Encontraron que con la adición de pequeñas cantidades de agua (≤ 4 % vol.) el exceso enantiomérico de las reacciones aldólicas mejoró.³⁰ No obstante, el mecanismo que describe la participación del agua no está bien definido. En el 2006 Jung y Marcus³¹ propusieron que las moléculas de agua forman puentes de hidrógeno con el catalizador, lo que le confiere rigidez al estado de transición, favoreciendo de esta forma la selectividad de la reacción. Otra propuesta³² sugiere que en el estado de

transición las moléculas del agua y del catalizador forman una especie de micelas hidrofóbicas quirales, las cuales facilitan la proximidad entre los reactivos y el dipéptido (Esquema 11).

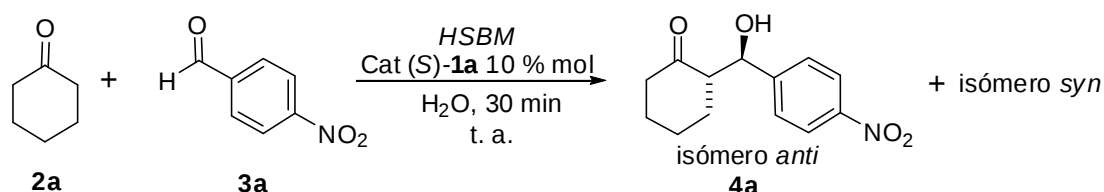


Esquema 11. Estado de transición propuesto para la reacción aldólica organocatalizada en presencia de agua.³²

Con estos antecedentes se realizó un ensayo para determinar si el agua favorecía la selectividad de la reacción aldólica asimétrica catalizada por el dipéptido (S)-**1a**, así como la cantidad óptima de la misma. Cuando se adicionó 1.0 y 5.0 eq. de agua se obtuvo un 63 y 64 % de exceso enantiomérico respectivamente (Tabla 2, entradas 2 y 4), que comparativamente con la reacción sin este aditivo no mostraron efecto alguno. En contraste, se puede observar que cuando se adicionó 3.0 eq. de agua el exceso enantiomérico del aldol *anti*-**4a** incrementó a un 70 % (entrada 3). La diastereoselectividad de la reacción no resultó severamente afectada, pues los resultados variaron de 83:17 a 86:14 en favor del diastereómero *anti*. En estos ensayos se asume que la cantidad óptima de agua es la responsable de un sistema de transición rígido y de la proximidad

entre los reactivos y el catalizador, lo que favorece la estereoselectividad de la reacción.^{30,31}

Tabla 2. Evaluación de la presencia de agua en la reacción aldólica asimétrica por la técnica mecanoquímica *HSBM*.

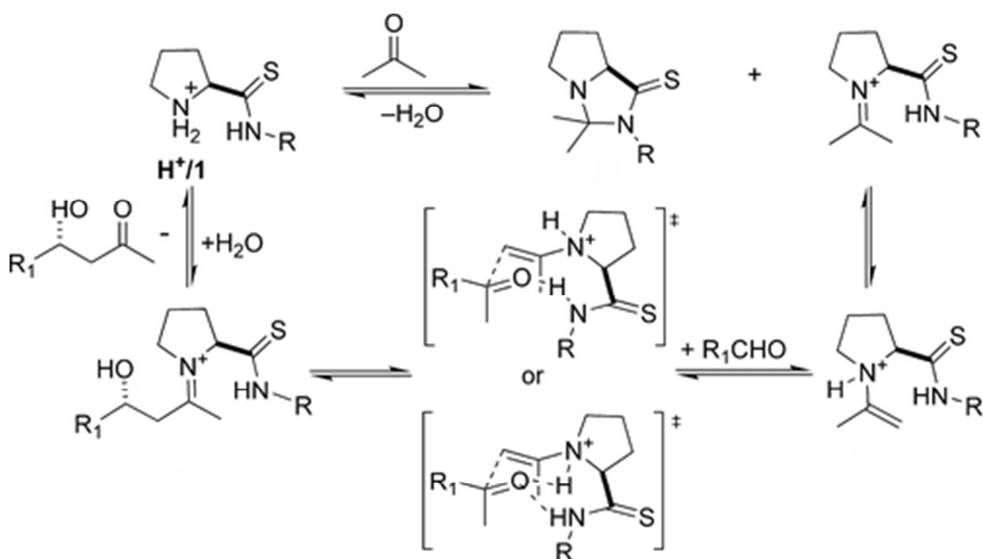


Entrada	H ₂ O	% Rend ^a	rd <i>anti:syn</i> ^b	% ee ^c
1	-----	99	83:17	64
2	1.0 eq	80	86:14	63
3	3.0 eq	99	83:17	70
4	5.0 eq	56	84:16	64

Condiciones de reacción: se usó la cetona **2a** (0.49 mmol), el aldehído **3a** (0.25mmol), el catalizador (S)-**1a** (10 % mol) y agua (1-3 eq) a 15 Hz, 30 min y temperatura ambiente en *HSBM*. ^a Purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/AcOEt). ^b Determinado por RMN. ^c Determinado por HPLC en columna quera.

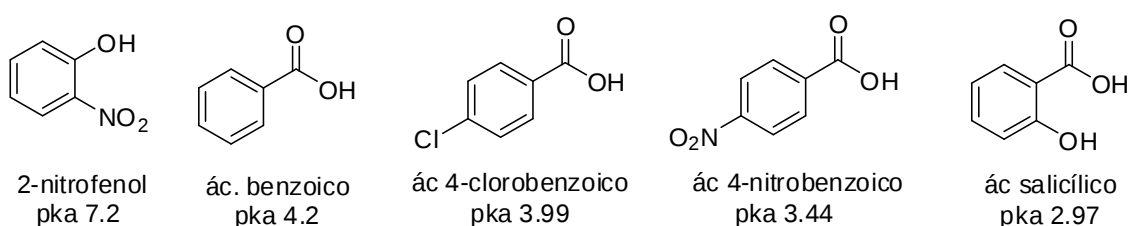
La adición de ácidos orgánicos también ha sido utilizada^{29,33} para incrementar la selectividad en reacciones aldólicas asimétricas catalizadas por derivados de prolina. El esquema 12 muestra el mecanismo de reacción propuesto en 2007 por Gryko y colaboradores³³ para la reacción aldólica asimétrica entre el 4-nitrobenzaldehído y la ciclohexanona catalizada por un derivado de (S)-L-Prolina.

La adición de ácidos aromáticos mejora la actividad del catalizador dipeptídico. Cuando el catalizador se protona, éste incrementa su acidez favoreciendo la formación de la enamina que conduce al producto aldólico y mejora así su estereoinducción.^{29,33}



Esquema 12. Mecanismo de reacción propuesto por Gryko y colaboradores para la reacción aldólica asimétrica entre acetona y 4-nitrobenzaldehído en presencia de ácido³⁴.

En este trabajo se evaluó el efecto del ácido benzoico y ácidos benzoicos sustituidos, así como del 2-nitrofenol (Esquema 13) en presencia de agua. Como se puede observar en la entrada 4 de la tabla 3, cuando se combinan los efectos de los aditivos: agua y ácido benzoico, la selectividad de la reacción mejoró a una relación diastereomérica *anti:syn* 89:11 y un exceso enantiomérico de 82 % para el producto *anti*-4a.

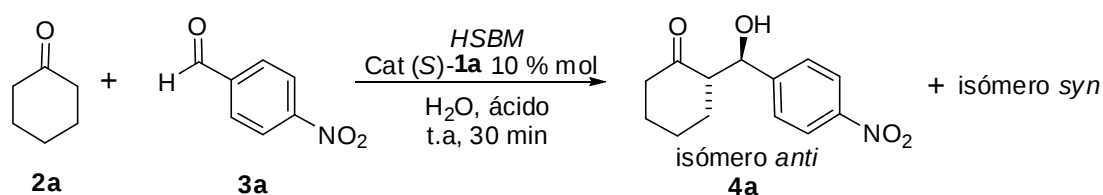


Esquema 13. Ácidos orgánicos evaluados en la reacción aldólica asimétrica por la técnica *HSBM*.

En las entradas 5 a 8 de la tabla 3 se aprecia que ninguno otro ácido empleado, ni el 2-nitrofenol superaron el efecto enantiomérico del ácido benzoico en presencia de agua (entrada 4, 82 %ee). A pesar de que las entrada 5 y 6

presentaron la mejor diastereoselectividad del producto aldólico **4a** ($rd_{anti/syn}$ 91:9), la enantioselectividad disminuyó a 71 % y 65 % respectivamente. Y en el caso de la entrada 6 y 7 el rendimiento químico de la reacción disminuyó a 57 y 11 % respectivamente. Por otra parte, la adición de 2-nitrofenol no resultó conveniente, pues tanto la diastereo- como la enantioselectividad se vieron disminuidas ($rd_{anti/syn}$ 79:21, 42 % ee, entrada 8). Esto se puede explicar por la acidez de los ácidos empleados; de acuerdo al valor de los pKa (Esquema 13) se puede apreciar que a mayor acidez, el rendimiento químico de la reacción, así como la enantioselectividad disminuyen; a excepción del 2-nitrofenol que a pesar de no ser un ácido carboxílico, se comporta como tal.

Tabla 3. Evaluación de distintos aditivos en la reacción aldólica asimétrica entre el 4-nitrobenzaldehído y la ciclohexanona catalizada por el dipéptido (S)-**1a**.



Entrada	Aditivos		% Rend ^a	rd <i>anti:syn</i> ^b	% ee ^c
	H ₂ O	Ácido			
1	-----	-----	99	83:17	64
2	3.0 eq	-----	99	83:17	70
3	-----	Ác benzoico	98	82:18	79
4	3.0 eq	Ác benzoico	96	89:11	82
5	3.0 eq	Ác 4-clorobenzoico	89	91:9	71
6	3.0 eq	Ác 4-nitrobenzoico	57	91:9	65
7	3.0 eq	Ác salicílico	11	89:11	57
8	3.0 eq	2-nitrofenol	94	79:21	42

Condiciones de reacción: se usó la cetona **2a** (0.49mmol), el aldehído **3a** (0.25mmol), el catalizador (S)-**1a** (10 % mol), agua (3.0 eq) y ácido (30 % mol) a 15 Hz, 30 min y temperatura ambiente en HSBM. ^aPurificado por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/AcOEt). ^bDeterminado por RMN. ^cDeterminado por HPLC en columna quiral.

Una vez determinado el efecto benéfico del ácido benzoico como aditivo, se procedió a evaluar la cantidad mínima de ácido benzoico capaz de mantener dicho efecto en la reacción aldólica asimétrica.

Como se ve en la tabla 4, se comenzó la evaluación empleando 5 % mol de ácido benzoico y se fue incrementando la cantidad hasta llegar a 30 % mol de ácido en presencia de agua. La mejor diastereoselectividad ($rd_{anti:syn}$ 90:10) se presentó cuando se usaron cantidades menores o iguales al 20 % mol de ácido (entradas 1, 2 y 3); mientras que la enantioselectividad incrementó cuando se usó una mayor cantidad de ácido benzoico, de 74 % ee al emplear 5 % mol de ácido benzoico (entrada 1) hasta un 82 % ee con 30 % mol de ácido (entrada 4). A pesar de que la mejor enantioselectividad se presentó con el empleo de 30 % mol de ácido (82 % ee, entrada 4), se optó por utilizar 20 % mol de éste aditivo ya que la diferencia del 1 % contra la entrada 3 no es significativa.

Tabla 4. Evaluación de la cantidad de ácido benzoico en la reacción aldólica asimétrica por la técnica mecanoquímica *HSBM*.

$\text{2a} + \text{3a} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, \acute{a}c. benzoico, t.a, 30 min}]{\text{Cat (S)-1a 10 \% mol, HSBM}}$

$\text{isómero anti (4a)} + \text{isómero syn}$

Entrada	Aditivos		% Rend ^a	rd <i>anti:syn</i> ^b	% ee ^c
	H ₂ O	Ác benzoico			
1	3.0 eq	5 %mol	98	90:10	74
2	3.0 eq	10 %mol	98	90:10	79
3	3.0 eq	20 %mol	94	90:10	81
4	3.0 eq	30 %mol	96	89:11	82

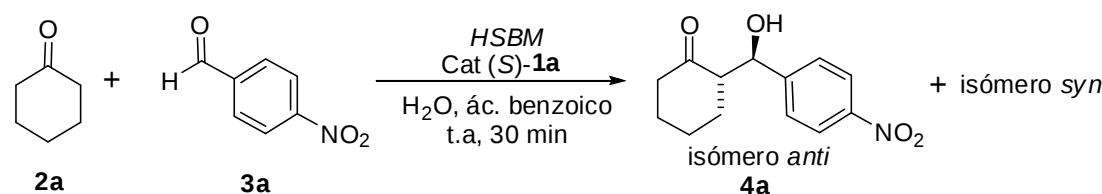
Condiciones de reacción: se usó la cetona **2a** (0.49mmol), el aldehído **3a** (0.25mmol), el catalizador (S)-**1a** (10 % mol), agua (3 eq) y ácido benzoico (5-30% mol) a 15 Hz, 30 min y temperatura ambiente en *HSBM*. ^a Purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/AcOEt). ^b Determinado por RMN. ^c Determinado por HPLC en columna quiral.

Cabe señalar que los ensayos previos para la reacción aldólica asimétrica del producto *anti*-**4a** por la técnica mecanoquímica *HSBM* se realizaron con 10 % mol del catalizador (S)-**1a** debido a que con esta cantidad se obtienen buenos resultados de enantio- y diastereoselectividad de acuerdo a la literatura.^{9,27,28}

Y cumpliendo los principios de la química verde y la organocatálisis para minimizar la cantidad del dipéptido utilizado, se determinó la mínima cantidad de catalizador a la cual la síntesis aldólica asimétrica sigue siendo eficiente.

En la tabla 5 se puede observar que la mejor diastereoselectividad se presentó cuando se adicionaron 10 % mol de catalizador en la entrada 2 (*rd*_{*anti/syn*} 90:10); al igual que la enantioselectividad, la cual fue de 81 % ee.

Tabla 5. Evaluación de la cantidad de catalizador (S)-**1a** para la reacción aldólica asimétrica empleando la técnica mecanoquímica *HSBM*.



Entrada	Cantidad de Catalizador	% Rend ^a	<i>rd anti:syn</i> ^b	% ee ^c
1	5 %mol	71	89:11	78
2	10 %mol	94	90:10	81
3	15 %mol	92	89:11	74
4	20 %mol	92	87:13	80
5	30 %mol	97	89:11	70

Condiciones de reacción: se usó la cetona **2a** (0.49mmol), el aldehído **3a** (0.25mmol), el catalizador (S)-**1a** (5-30% mol), agua (3 eq.) y ácido benzoico (20 % mol) a 15 Hz, 30 min y temperatura ambiente en *HSBM*. ^a Purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/AcOEt). ^b Determinado por RMN. ^c Determinado por HPLC en columna quiral.

Con estos parámetros, se obtuvieron las condiciones de reacción optimizadas para la reacción aldólica asimétrica libre de disolvente en el molino de bolas Restsh MM200, las cuales son: 15 Hz, 30 minutos, 10% mol de catalizador, 3.0 equivalentes de agua y 20 % mol de ácido benzoico.

Posteriormente se procedió a evaluar el alcance del catalizador (S)-**1a** empleando otras cetonas y aldehídos aromáticos con diferentes sustituyentes.

Se usaron los benzaldehídos sustituidos con grupos electroattractores nitro, cloro y bromo, y cetonas cíclicas y acíclicas como la ciclohexanona, ciclopentanona y acetona. Sin embargo, en varios de estos sistemas no se obtuvieron buenos rendimientos químicos, por lo que fue necesario reevaluar el tiempo de la reacción para mejorar dichos rendimientos, manteniendo la estereoselectividad de la misma.

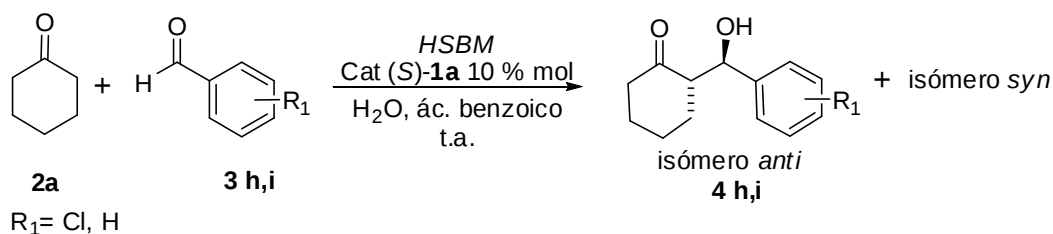
Como se puede observar en la tabla 6, cuando se hizo reaccionar tanto el 2-cloro benzaldehído como el benzaldehído con ciclohexanona por media hora, se obtuvieron muy bajos rendimientos químicos (5-37 %, entradas 1 y 5). En contraste, se encontró que después de 2 h de reacción el rendimiento químico, para ambos casos, incrementó hasta un 86-87 % (entradas 3 y 7).

Cabe señalar que al considerar la diastereoselectividad en la formación del producto **4h**, ésta disminuyó de 91:9 *anti/syn* (entrada 1) en media hora de reacción a 88:12 (entrada 3) después de 2 horas de reacción. Sin embargo, para el producto **4i**, la relación diastereomérica *anti/syn* disminuyó 10 unidades de 96:4 a 86:14 (entrada 7) en el mismo intervalo de tiempo.

En cuanto a la enantioselectividad, ésta incrementó de 90 a 96 % ee para el producto **4h**, al pasar de media a 2 h de reacción (entradas 1 y 3), pero disminuyó 4 unidades porcentuales de 71 a 67% ee de 1 a 2 h de reacción en el producto **4i** (entradas 6 y 7).

De esta manera se determinó que el alcance de las reacciones se llevaría a cabo en 2 horas de reacción en el molino de bolas Restch MM200.

Tabla 6. Evaluación del tiempo de reacción para la reacción aldólica asimétrica por la técnica mecanoquímica *HSBM*.



Entrada	Producto	Tiempo (h)	% Rend ^a	rd <i>anti:syn</i> ^b	% ee ^c
1		0.5	37	91:9	90
2		1.0	62	89:11	84
3		2.0	87	88:12	96
4		2.5	78	89:11	87
5		0.5	5	96:4	n.d.
6		1.0	26	86:14	71
7		2.0	86	86:14	67

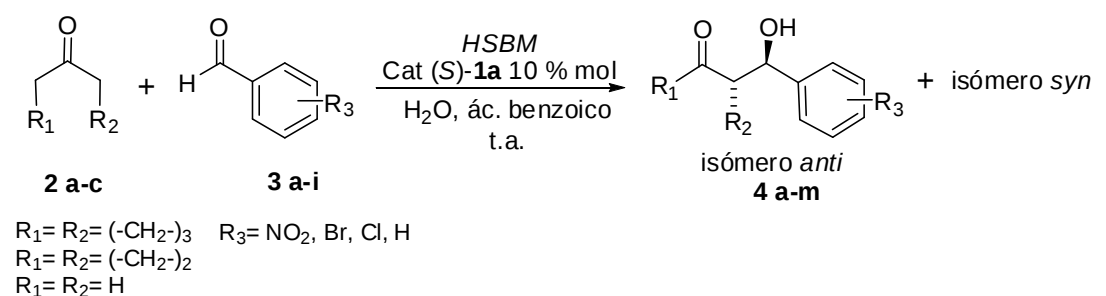
Condiciones de reacción: se usó la cetona **2a** (0.49), el aldehído **3h,i** (0.25mmol), el catalizador (S)-**1a** (10 % mol), agua (3 eq) y ácido benzoico (20 % mol) a 15 Hz, 30 min y temperatura ambiente en *HSBM*. ^aPurificado por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/AcOEt). ^bDeterminado por RMN. ^cDeterminado por HPLC en columna quiral.

En la tabla 7 se puede observar que en general, los ensayos que se llevaron a cabo por 2 h de reacción para los distintos aldehídos y cetonas, mejoraron el rendimiento en relación a los efectuados por media hora. Lo anterior puede explicarse por el incremento de la energía mecánica del sistema que favorece la formación del producto aldólico deseado. No obstante, al incrementar el tiempo de reacción, disminuyó la selectividad, posiblemente por el aumento de la temperatura en el contenedor.

Para la mayoría de los casos la relación diastereomérica se mantuvo, se obtuvieron resultados rd_{*anti/syn*} 89:11 en los productos **4a** y **4b** (Tabla 7, entrada 2 y 4), a rd_{*anti/syn*} 82:18 en el producto **4c** (Tabla 7, entrada 6). Cabe señalar que para

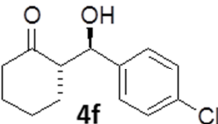
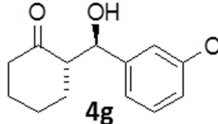
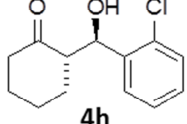
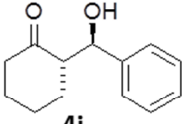
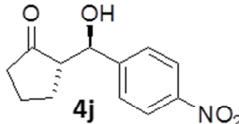
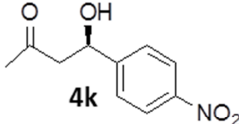
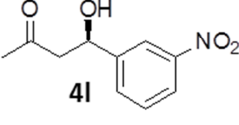
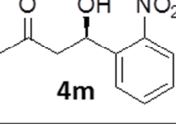
el producto **4j** donde se utilizó ciclopentanona la relación diastereomérica se invirtió y disminuyó la selectividad de 37:63 a 35:65 en favor del diastereómero *syn*, y de 52 % a 46 % de exceso enantiomérico después de 2h de reacción (entradas 19 y 20).

Tabla 7. Alcance del catalizador (S)-**1a** en la reacción aldólica asimétrica libre de disolvente por la técnica mecanoquímica *HSBM*.



Entrada	Producto	Tiempo (h)	% Rend ^a	dr <i>anti:syn</i> ^b	% ee ^c
1		0.5	94	90:10	81
2		2.0	97	89:11	78
3		0.5	75	90:10	86
4		2.0	87	89:11	83
5		0.5	74	89:11	77
6		2.0	98	82:18	n.d.
7		0.5	52	91:9	84
8		2.0	59	88:12	73
9		0.5	37	88:12	88
10		2.0	66	87:13	77

Tabla 7. Continúa

Entrada	Producto	Tiempo (h)	% Rend ^a	dr <i>anti:syn</i> ^b	% ee ^c
11	 4f	0.5	26	90:10	68
12		2.0	51	88:12	97
13	 4g	0.5	25	92:8	79
14		2.0	31	84:16	59
15	 4h	0.5	37	91:9	90
16		2.0	87	88:12	96
17	 4i	0.5	5	96:4	n.d.
18		2.0	86	86:14	67
19	 4j	0.5	97	37:63	52
20		2.0	99	35:65	46
21	 4k	0.5	29	---	32
22		2.0	50	---	34
23	 4l	0.5	53	---	97
24		2.0	80	---	90
25	 4m	0.5	34	---	52
26		2.0	99	---	54

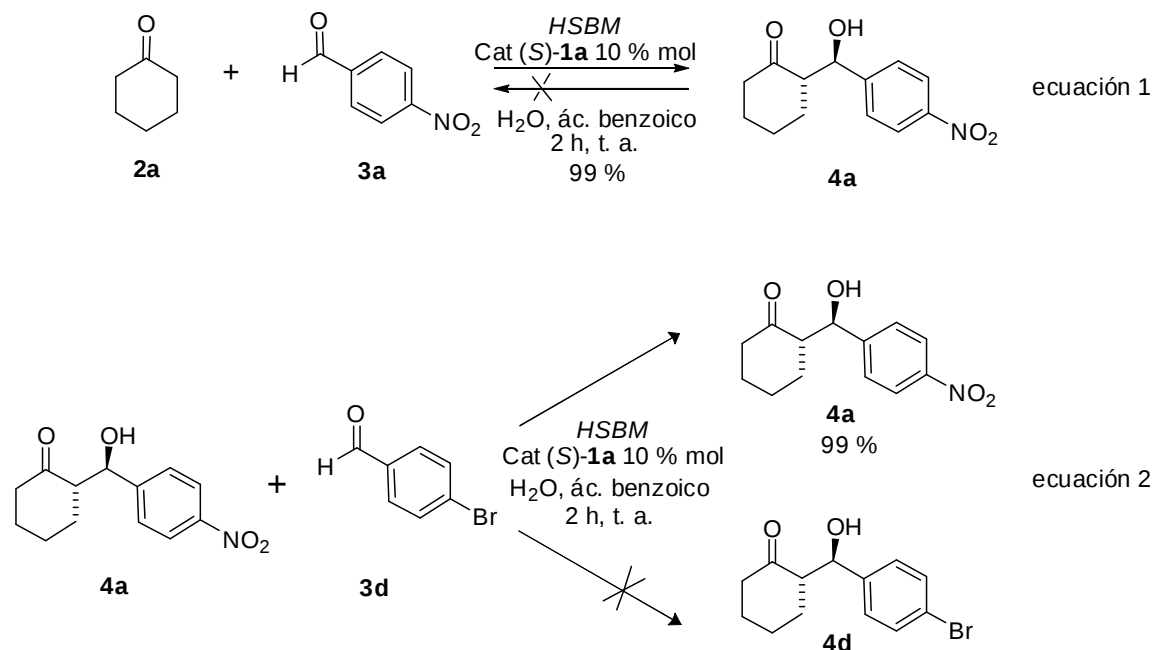
Condiciones de reacción: se usó la cetona **2a–c** (0.49), el aldehído **3a–i** (0.25mmol), el catalizador (S)-**1a** (10 % mol), agua (3 eq.) y ácido benzoico (20 % mol) a 15 Hz, 30 min y temperatura ambiente en *HSBM*. ^aPurificado por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/AcOEt). ^bDeterminado por RMN. ^cDeterminado por HPLC en columna quiral.

En lo que se refiere a la enantioselectividad, los productos **4f**, **4h**, **4k** y **4m** (Tabla 7, entradas 12, 16, 22 y 26) mostraron un incremento del 29 % en el primer caso, 6 % en el segundo y 2 % para los dos últimos después de 2 h de reacción. En el resto de los ensayos el exceso enantiomérico disminuyó cuando se incrementó el tiempo de reacción de media a 2 h de reacción, de 3 % para los productos **4a** y **4b** (entrada 2 y 4), hasta un 20 % en el aldol **4g** (entrada 14). Los excesos enantioméricos que se obtuvieron a las 2 h de reacción van del 97 % al 34 % del producto aldólico deseado, resultados que van de moderados a muy buenos en el caso de los productos **4f** y **4h** (97 % ee y 96% ee, entradas 12 y 16).

Las menores estereoselectividades en la reacción aldólica a mayores tiempos de reacción (Tabla 7) sugerían una posible reversibilidad en la misma, por lo tanto se decidió determinar si el proceso era, o no, reversible (Tabla 8).

Tomando como base el ensayo publicado por Bolm y colaboradores en el 2006,³⁴ en la primera parte del experimento se hizo reaccionar por 2 h la ciclohexanona **2a** y el 4-nitrobenzaldehído **3a** en las condiciones de reacción optimizadas por la técnica *HSBM* (Esquema de la tabla 8, ecuación 1). La segunda parte consistió en un experimento cruzado en el cual se partió del aldol *anti-4a* en conjunto con el 4-bromobenzaldehído **3d** (ecuación 2) con la finalidad de verificar la reversibilidad de la reacción. Suponiendo que la reacción es reversible, podríamos anticipar que en el equilibrio se obtendría una mezcla de la ciclohexanona **2a**, el 4-nitrobenzaldehído **3a**, el aldol *anti-4a*, y el 4-bromobenzaldehído adicionado **3d**. En éste equilibrio la ciclohexanona puede reaccionar indistintamente con el 4-nitrobenzaldehído **3a** y generar el aldol **4a**, así como con el 4-bromobenzaldehído **3d** para obtener el aldol **4d**. Después de realizar la reacción, ésta se analizó por ¹H RMN, de acuerdo al espectro, no se encontró el aldol bromo sustituido **4d**, lo cual nos indica que en ésta reacción no se presenta el equilibrio.

Tabla 8. Evaluación de la reversibilidad en la reacción aldólica asimétrica mediante la técnica mecanoquímica *HSBM*.



Entrada	% Rend ^a	rd anti:syn ^b	% ee ^c
1	97	89:11	78
2 ^d	99	59:41	68

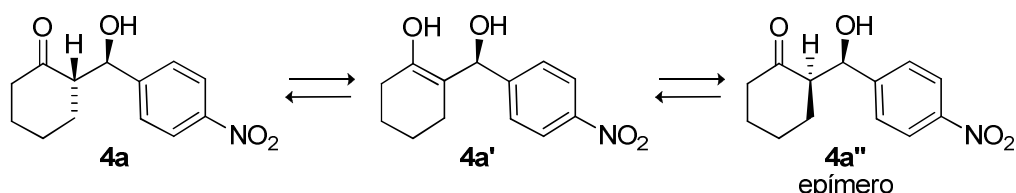
Condiciones de reacción: se usó la cetona **2a** (0.49mmol) en la reacción 1, el aldehído **3a** o **3d** (0.25mmol), el catalizador (S)-**1a** (10 % mol), agua (3 eq) y ácido benzoico (20% mol) a 15 Hz, 2h y temperatura ambiente en *HSBM*.

^a Purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/AcOEt). ^b Determinado por RMN. ^c Determinado por HPLC en columna quiral. ^d Los resultados que se muestran en la tabla corresponden al aldol **4a**.

Cabe señalar que se empleó 4-bromobenzaldehído en este ensayo debido a que el protón aldehído presenta un desplazamiento químico diferente (9.96 ppm) en ¹H RMN en comparación con el 4-nitrobenzaldehído cuyo desplazamiento químico es de 10.14 ppm. De esta forma fue posible determinar el consumo de los aldehídos correspondientes en la reacción.

El producto aldólico **4a** de la primera parte del experimento se obtuvo con un rendimiento químico del 97 %, una $rd_{anti/syn}$ 89:11 y un exceso enantiomérico del 78 % (Tabla 8, entrada 1). En el caso del aldol **4a** recuperado de la segunda reacción, con un rendimiento químico del 99 %, tanto la diastereo- como la enantioselectividad se abatieron en comparación con la entrada 1 hasta una $rd_{anti/syn}$ 59:41 y un exceso enantiomérico del 68 % (Tabla 8, entrada 2). Éste efecto se puede explicar mediante tautomerización al enol **4a'**, en el cuál el producto se puede equilibrar al aldol **4a** o a su epímero **4a''** (Esquema 14).

A la luz de éstos resultados se descartó la posibilidad de que los bajos rendimientos estereoquímicos del alcance de la reacción aldólica fueran ocasionados por un proceso de reversibilidad.



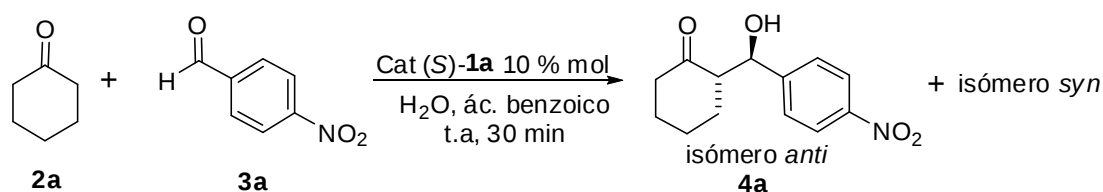
Esquema 14 . Tautomerización del aldol **4a**.

Por otra parte, para demostrar la eficacia de la técnica mecanoquímica *HSBM* contra la agitación mecánica convencional en las reacciones aldólicas asimétricas catalizadas por el dipéptido (S)-**1a**, se compararon los resultados de ésta técnica contra los ensayos en agitación tradicional.

Para este experimento se hizo reaccionar el 4-nitrobenzaldehído **3a** con un exceso de ciclohexanona **2a** (0.5 mL) en una parrilla con agitación mecánica; la reacción se siguió por cromatografía en placa fina (CCF) y se observó la formación del producto aldólico **4a** después de 24 h de reacción cuando se emplearon 3.0 eq de agua (Tabla 9, entrada 2). En un segundo experimento se adicionaron 0.5 ml de agua a la mezcla de reacción entre el 4-nitrobenzaldehído y la ciclohexanona, en éste caso la formación del producto aldólico se prolongó a 96 h (Tabla 9, entrada 3). Éstos ensayos muestran la ventaja de usar la técnica mecanoquímica

HSBM (que requiere de únicamente 0.5 horas, entrada 1 en la Tabla 9) *versus* la agitación tradicional al disminuir considerablemente el tiempo de reacción (entrada 1).

Tabla 9. Comparación de las técnicas *HSBM* contra la agitación tradicional para la reacción aldólica asimétrica catalizada por el dipéptido (S)-**1a**.



Entrada	Método	Tiempo de Rx (h)	% Rend ^a	rd <i>anti:syn</i> ^b	% ee ^c
1	HSBM	0.5	94	90:10	81
2	Agitación tradicional	24 ^d	98	84:16	71
3	Agitación tradicional	96 ^e	97	90:10	73

Condiciones de reacción: se usó la ciclohexanona **2a** (0.5 mL), el aldehído **3a** (0.25mmol), el catalizador (S)-**1a** (10 % mol), agua (^d 3.0 eq; ^e 0.5 mL) y ácido benzoico (20 % mol) a temperatura ambiente y agitación. ^aPurificado por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/AcOEt). ^bDeterminado por RMN. ^cDeterminado por HPLC en columna suera.

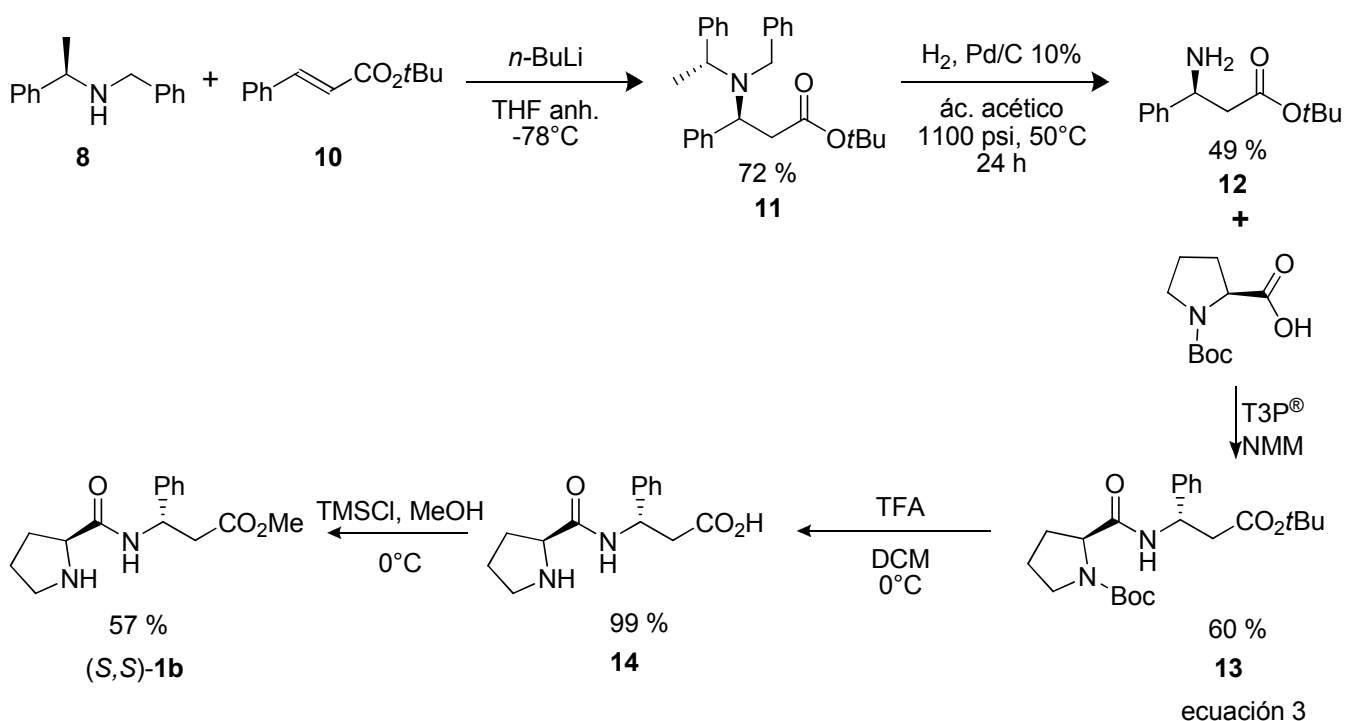
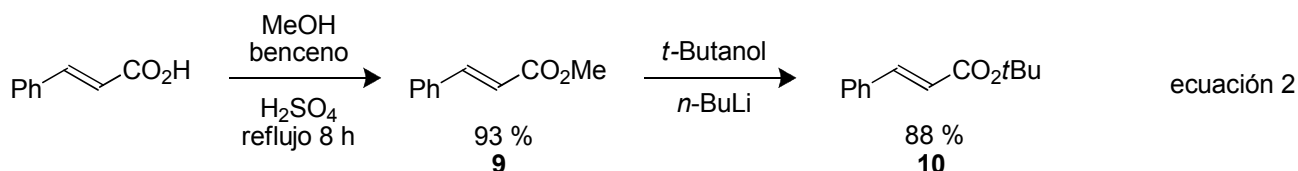
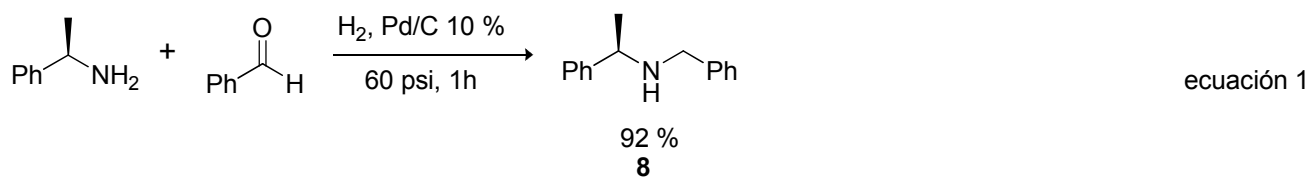
La estereoselectividad de la reacción aldólica también se favoreció cuando la reacción se llevó a cabo en el molino de bolas de alta velocidad. Como se observa en la tabla 9, la diastereoselectividad de la reacción en agitación tradicional cuando se adicionaron 3.0 eq de agua disminuyó de 90:10 a 84:16 en favor del diastereómero *anti* (entrada 2). La enantioselectividad de las reacciones agitadas con parrilla (71 y 73 % ee, entradas 2 y 3) presentaron valores por debajo de la agitación en el molino de bolas (81 % ee, entrada 1), demostrando así la eficacia de la técnica mecanoquímica.

La técnica mecanoquímica *HSBM* resulta también atractiva desde el punto de vista de la química verde ya que además de disminuir el tiempo de reacción, en el molino de bolas se pueden utilizar cantidades equimolares de reactivos, se evita el uso de disolventes, se favorece el ahorro de energía y se disminuye la generación de residuos.

Por otra parte, retomando uno de los objetivos de éste trabajo, se sintetizó el catalizador de eficacia probada,⁵ el éster metílico de la (S)-Prolina-(S)- β^3 -homofenilglicina^{5,9} ((S,S)-**1b**, Esquema 15), dipéptido con dos centros de quiralidad, para compararlo contra la eficacia del organocatalizador (S)-**1a**, en las reacciones aldólicas asimétricas.

Para la síntesis del organocatalizador (S,S)-**1b** se requiere el (S)-homofenilglicinato de *ter*butilo (**12**) y la *N*-Boc-(S)-Prolina como materia de partida. La síntesis de **12** se consiguió a través de una adición de Michael de la (*R*)-*N*-feniletil-*N*-bencilamina (**8**) sobre el cinamato de *ter*-butilo (**10**). Dado que la amina **8** no es comercialmente disponible, ésta se obtuvo al realizar la *N*-bencilación mediante una aminación reductiva de la (*R*)-feniletilamina con un 92 % de rendimiento. El cinamato de *ter*-butilo se obtiene fácilmente por esterificación del ácido cinámico y una posterior transesterificación con *n*-BuLi en presencia de *terc*-butanol; la reacción tuvo un rendimiento global de 82 % (Esquema 15).

Una vez teniendo disponibles el éster del ácido *trans*-cinámico (**10**) y la amina secundaria (**8**) se hicieron reaccionar en presencia de *n*-BuLi y THF anhidro a -78 °C para aislar el β -amino éster diprotegido (**11**) en 72 % de rendimiento y mediante una hidrogenólisis a presión y temperatura alta se desbenciló para obtener el β -aminoácido (**12**). El acoplamiento entre **12** y *N*-Boc-Prolina se realizó con el reactivo de acoplamiento anhídrido de ácido propanofosfónico (T3P®) comercialmente disponible en presencia de *N*-metilmorfolina (NMM), obteniendo el dipéptido diprotegido **13** con un rendimiento del 60 %. La remoción del grupo protector Boc de **13** se realizó en presencia de TFA en DCM para obtener el dipéptido **14**. (Esquema 15).

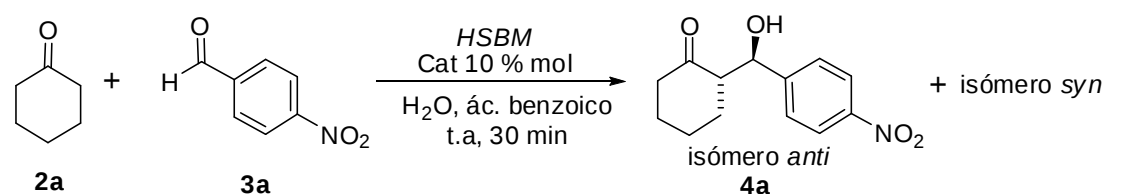


Esquema 15. Síntesis del organocatalizador (S,S)-**1b**, éster metílico de la (S)-Prolina-(S)-β³-hPhg.

Finalmente la esterificación para obtener el éster dipéptido (S,S)-**1b** se realizó con TMSCl y se obtuvo un rendimiento del 57 % (Esquema 15). El catalizador (S,S)-**1b** se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo un rendimiento global de la reacción del 9 %. A continuación se procedió a probar su

eficacia y compararla con el catalizador (S)-**1a** en la reacción aldólica asimétrica modelo por la técnica mecanoquímica *HSBM* bajo las condiciones de reacción optimizadas.

Tabla 10. Comparación de los organocatalizadores (S)-**1a** y (S,S)-**1b** en la reacción aldólica asimétrica modelo mediante la técnica mecanoquímica *HSBM*.



Entrada	Catalizador	% Rend ^a	rd <i>anti:syn</i> ^b	% ee ^c
1	1a	94	90:10	81
2	1b	99	92:8	79

Condiciones de reacción: se usó la cetona **2a** (0.49mmol), el aldehído **3a** (0.25mmol), el catalizador (S)-**1a** y (S,S)-**1b** respectivamente (10 % mol), agua (3 eq) y ácido benzoico (20 % mol) a 15 Hz, 30 min y temperatura ambiente en *HSBM*. ^a Purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, Hex/AcOEt). ^b Determinado por RMN. ^c Determinado por HPLC en columna quiral.

En la tabla 10 se puede observar que tanto con el catalizador (S)-**1a**, así como con el dipéptido (S,S)-**1b** es posible obtener buenos rendimientos químicos. En cuanto a la estereoselectividad del aldol *anti*-**4a**, ambos catalizadores presentaron una buena stereoinducción. La diferencia en diastereo- y enantioselectividad entre ambos catalizadores no es significativa como para descartar uno de los dos. El catalizador (S,S)-**1b** presentó un mejor resultado por dos unidades en diastereoselectividad (rd_{anti/syn} 92:8), no así en enantioselectividad, la cual fue mejor por dos unidades porcentuales cuando se usó el dipéptido (S)-**1a** (81 % ee).

Con base en estos resultados se puede decir que organocatalizadores con un solo centro estereogénico pueden funcionar tan bien o incluso mejor que los organocatalizadores que presentan más de un centro quiral.

Sin embargo, los α,β -dipéptidos ((S)-**1a**) resultan más atractivos que los organocatalizadores β,β -dipeptídicos ((S,S)-**1b**) ya que su síntesis es más sencilla y se realiza en menos pasos obteniendo rendimientos globales de la reacción más altos, lo que representa un ahorro de reactivos, energía, disolventes, equipos, tiempo y se evita la generación de gran cantidad de desechos lo que le confiere al catalizador (S)-**1a** un carácter más verde.

CONCLUSIONES

El organocatalizador (S)-**1a** se obtuvo mediante una síntesis más sencilla y eficiente, en menos pasos de reacción que el dipéptido (S,S)-**1b**.

Con base en los ensayos realizados con el catalizador (S)-**1a** se concluye que los productos aldólicos *anti* **4a-m** se obtienen con un buen rendimiento químico y alta estereoselectividad cuando se hace reaccionar en el molino de bolas de alta velocidad 1.0 eq. de benzaldehído **3a-i**, 2.0 eq. de cetona **2a-c**, 10 % mol de catalizador (S)-**1a** o (S,S)-**1b** y los aditivos: agua y ácido benzoico en 3.0 eq y 20 % mol, respectivamente a 15 Hz por 30 minutos.

La reacción aldólica catalizada por el dipéptido (S)-**1a** se puede escalar modificando el tiempo de reacción para obtener mejores rendimientos químicos a 2 h de reacción en comparación con los obtenidos a 30 minutos sin que se modifique significativamente la estereoselectividad del aldol *anti* **4a-m**.

La reacción aldólica entre la ciclohexanona **2a** y el 4-nitrobenzaldehído **3a** por la técnica mecanoquímica *HSBM* no es un proceso reversible.

Se concluye también que la técnica mecanoquímica *HSBM* resulta más eficiente que la agitación mecánica tradicional, debido a que la reacción aldólica asimétrica se completa en menos tiempo y con mejor estereoselectividad cuando procede en el molino de bolas de alta velocidad.

Finalmente se concluye que el organocatalizador (S)-**1a** que presenta un solo centro estereogénico se comporta de manera similar que el catalizador (S,S)-**1b**, el cual presenta dos centros de quiralidad; por lo tanto, es posible prescindir de un segundo centro estereogénico en la posición β del segundo aminoácido para obtener una alta diastereo- y enantioselectividad. Dicha estereoselectividad es otorgada por el auxiliar quiral prolina.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de RMN ^1H se realizaron en un equipo JEOL ECA-500 para registros en 500 MHz. Los espectros de RMN ^{13}C se realizaron en el mismo equipo a 125 MHz, empleando disolventes deuterados (CDCl_3 y D_2O) y TMS como cero de referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) están dados en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Para indicar la multiplicidad de las señales en RMN, se utilizan las abreviaturas (s) simple, (d) doble, (dd) doble de dobles, (t) triple, (dt) doble de triples, (q) cuarteto, (m) múltiple y (br) señal ancha. En los casos en los que no se pudo determinar la multiplicidad de una señal se reportó el intervalo en que aparecen.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Varian 640-IR FT-IR con sistema de Reflexión Total Atenuada (RTA), las frecuencias están dadas en cm^{-1} .

La espectrometría de masas de alta resolución se realizó en un espectrómetro Agilent LC/MSD-TOF modelo 1069 A, los registros están dados en relación masa-carga (m/z).

Las reacciones efectuadas mediante la técnica mecanoquímica *HSBM* se realizaron en un molino de bolas Retsh modelo MM200 usando reactores de ágata de 5 mL de capacidad y dos balines de 7 mm de diámetro del mismo material.

La detección de los excesos enantioméricos se realizó mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) en un equipo marca Waters 600E acoplado a un detector UV/Vis Waters 2487, empleando columnas analíticas quirales AD-H y OD-H con disolventes grado HPLC.

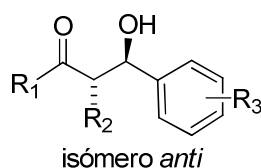
El avance de todas las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) con folios de aluminio Merck *AL TLC* cubiertos con gel de sílice 60 F_{254} y reveladas con luz UV y/o yodo. La purificación por cromatografía en columna se realizó empleando como fase estacionaria gel de sílice Merck de mallas 230-400 y como fase móvil, disolventes de distintas polaridades; la purificación se hizo por

gradientes iniciando con la fase menos polar aumentando gradualmente la polaridad.

El THF se destiló en condiciones anhidras, se empleó sodio metálico y benzofenona como indicador bajo atmósfera inerte. Los reactivos que se usaron fueron adquiridos de la casa comercial Aldrich Chemical Co. y utilizados sin purificaciones.

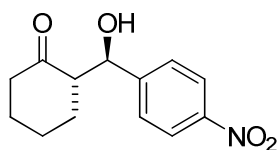
Se entenderá como trabajo habitual la adición de agua y extracción con el disolvente orgánico que se indique. Las fases orgánica y acuosa se separaron, a continuación la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró por gravedad y el disolvente se evaporó a sequedad en un rotavapor BUCHI modelo R-110.

Método general para la reacción aldólica asimétrica mediante la técnica mecanoquímica HSBM



En un contenedor de ágata de 5 mL de capacidad se pesaron 5 mg (10 % mol) de catalizador, 0.5 mmol de la cetona correspondiente, 0.25 mmol del benzaldehído indicado para cada caso, 13.5 mg de agua (3.0 eq), 6.14 mg de ácido benzoico (20 % mol); posteriormente se colocaron dos balines de ágata de 7 mm de diámetro en el contenedor, se agitó vigorosamente la reacción en el molino de bolas Retsch MM200 a temperatura ambiente variando el tiempo y la frecuencia de agitación de 15 a 60 minutos y de 15 a 20 Hz según las condiciones del experimento. El crudo de reacción se analizó por RMN de ¹H y se purificó por cromatografía en columna en un sistema de elución Hex/AcOEt aumentando la polaridad de 9.5:0.5 hasta llegar a un gradiente de 6:1; la placa de cromatografía en capa fina (CCF) se eluyó en un sistema Hex/AcOEt 3:1. Finalmente el producto aldólico se analizó por HPLC en columna quiral AD-H y/o OD-H para determinar el exceso enantiomérico.

(S)-2-[(R)-Hidroxi(4'-nitrofenil)metil]ciclohexanona, 4a

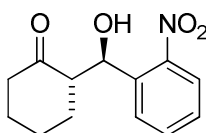


Se partió de 49 mg de ciclohexanona y 38 mg de 4-nitrobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (2H, d, J=8.9, Ar-H), 7.50 (2H, d, J=8.8, Ar-H), 4.89 (1H, d, J=8.5, CH-OH), 4.08 (1H, br, OH), 2.64 – 2.55 (1H, m), 2.50 – 2.47 (1H, m), 2.39 – 2.32 (1H, m), 2.13 – 2.08 (1H, m), 1.87 – 1.80 (1H, m), 1.77 – 1.47 (4H, m). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 214.8, 148.4, 147.6, 127.9, 123.6, 74.1, 57.2, 42.7, 30.8, 27.7, 24.7. R_f= 0.24 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(S)-2-[(R)-Hidroxi(2'-nitrofenil)metil]ciclohexanona, 4b

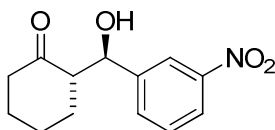


Se partió de 49 mg de ciclohexanona y 38 mg de 2-nitrobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (1H, dd, J=8.2, J=4.3 Ar-H), 7.75 (1H, d, J=7.9, Ar-H), 7.62 (1H, q, J=7.2, Ar-H), 7.43 – 7.39 (1H, m, Ar-H), 5.43 (1H, d, J=7.1, CH-OH), 4.4 – 3.8 (1H, br-s, OH), 2.70 (1H, dt, J=11.7, J=5.8), 2.44 – 2.42 (1H, m), 2.38-2.30 (1H, m), 2.06 – 2.02 (1H, m), 1.84 – 1.63 (5H, m). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 215.0, 148.8, 137.1, 133.1, 129.6, 129.0, 124.1, 69.8, 57.3, 42.9, 31.1, 27.8, 25.0. R_f= 0.33 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(S)-2-[(R)-Hidroxi(3'-nitrofenil)metil]ciclohexanona, 4c

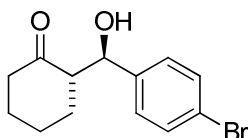


Se partió de 49 mg de ciclohexanona y 38 mg de 3-nitrobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (1H, s, Ar-H), 8.01 (1H, d, J=7.7, Ar-H), 7.66 (1H, d, J=7.6, Ar-H), 7.53 (1H, t, J=7.8, Ar-H), 4.78 (1H, d, J=8.8, CH-OH), 4.02 (1H, br, OH), 2.53 – 2.51 (1H, m), 2.37 – 2.35 (1H, m), 2.29 – 2.25 (1H, m), 1.99 – 1.98 (1H, m), 1.76 – 1.43 (4H, m), 1.28 – 1.25 (1H, m). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 215.0, 148.3, 143.3, 133.3, 129.4, 122.9, 122.1, 74.1, 57.2, 42.7, 30.8, 27.9, 24.8. R_f= 0.31 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(S)-2-[(R)-Hidroxi(4'-bromofenil)metil]ciclohexanona, 4d

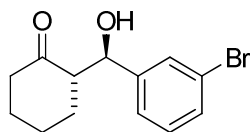


Se partió de 49 mg de ciclohexanona y 46.2 mg de 4-bromobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (2H, d, J=8.5, Ar-H), 7.19 (2H, d, J=10.6, Ar-H), 4.74 (1H, dd, J=8.6, J=2.8, CH-OH), 3.99 (1H, s, OH), 2.55 (1H, dt, J=8.7, J=4.1, CH₂), 2.49-2.40 (1H, m), 2.39-2.31 (1H, m), 2.11-2.06 (1H, m), 1.86-1.77 (1H, m), 1.71-1.49 (3H, m), 1.33-1.24 (1H, m). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 215.4, 140.1, 131.6, 128.8, 121.8, 74.3, 57.4, 42.8, 30.8, 27.8, 24.8. R_f= 0.36 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(S)-2-[(R)-Hidroxi(3'-bromofenil)metil]ciclohexanona, 4e

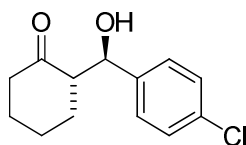


Se partió de 49 mg de ciclohexanona y 46.2 mg de 3-bromobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (1H, s, Ar-H), 7.42 (1H, t, J=7.2, Ar-H), 7.26-7.18 (2H, m, Ar-H), 4.74 (1H, dd, J=8.8, J=2.2, CH-OH), 4.0 (1H, d, J=2.7, OH), 2.56 (1H, dt, J=8.3, J=4.3), 2.50-2.44 (1H, m), 2.38-2.32 (1H, m), 2.12-2.07 (1H, m), 1.83-1.72 (1H, m), 1.70-1.51 (3H, m), 1.35-1.24 (1H, m). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 215.2, 143.3, 131.1, 130.1, 130.0, 127.9, 125.8, 74.4, 57.4, 42.8, 30.8, 27.8, 24.8. R_f= 0.45 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(S)-2-[(R)-(4'-Clorofenil)(hidroxi)metil]ciclohexanona, 4f

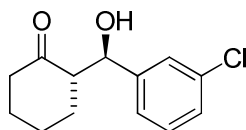


Se partió de 49 mg de ciclohexanona y 35.1 mg de 4-clorobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (2H, d, J=8.3, Ar-H), 7.25 (2H, d, J=8.5, Ar-H), 4.75 (1H, dd, J=8.9, J=2.3, CH-OH), 3.98 (1H, d, J= 2.7, OH), 2.56 – 2.52 (1H, m, CH₂), 2.48 – 2.45 (1H, m), 2.38 – 2.31 (1H, m), 2.10 – 2.06 (1H, m), 1.80 – 1.77 (1H, m), 1.67 – 1.54 (4H, m). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 215.4, 139.5, 133.6, 128.6, 128.4, 74.2, 57.4, 42.7, 30.8, 27.8, 24.7. R_f= 0.41 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(S)-2-[(R)-(3'-Clorofenil)(hidroxi)metil]ciclohexanona, 4g

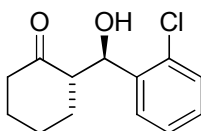


Se partió de 49 mg de ciclohexanona y 35.1 mg de 3-clorobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (1H, br, Ar-H), 7.26 (2H, dd, J=5.3, J=3.2, Ar-H), 7.24 (1H, t, J=1.4, Ar-H), 4.74 (1H, d, J=8.7, CH-OH), 4.0 (1H, br, OH), 2.57 (1H, dt, J=9.2, J=1.2), 2.46- 2.37 (1H, m), 2.11 – 2.06 (1H, m), 1.72 – 1.53 (4H, m), 1.34 – 1.24 (1H, m). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 215.3, 143.11, 134.4, 129.7, 128.1, 127.2, 125.4, 74.3, 57.3, 42.7, 30.8, 27.8, 24.7. Rf= 0.20 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(S)-2-[(R)-(2'-Clorofenil)(hidroxi)metil]ciclohexanona, 4h

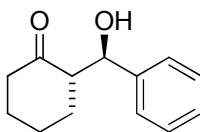


Se partió de 49 mg de ciclohexanona y 35.1 mg de 2-clorobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (1H, dd, J=7.8, J=1.6, Ar-H), 7.32 (2H, dd, J=8.0, J=1.0, Ar-H), 7.20 (1H, t, J=7.8, Ar-H), 5.34 (1H, d, J=8.1, CH-OH), 4.02 (1H, br), 2.69 – 2.64 (1H, m), 2.48 – 2.44 (1H, m), 2.37 – 2.32 (1H, m), 2.11 – 2.06 (1H, m), 1.84 – 1.72 (1H, m), 1.63 – 1.59 (4H, m). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 215.4, 139.1, 133.0, 129.3, 128.8, 128.3, 127.3, 70.5, 57.6, 42.8, 30.4, 27.9, 25.0. Rf= 0.53 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(S)-2-[(R)-Hidroxi(fenil)metil]ciclohexanona, 4i

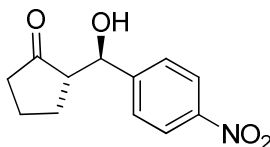


Se partió de 49 mg de ciclohexanona y 26.5 mg de benzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.25 (5H, m, Ar-H), 4.78 (1H, d, J=8.8, CH-OH), 3.73 (1H, s, OH), 2.61 (1H, dt, J=5.2, J=1.1), 2.50-2.45 (1H, m), 2.39-2.32 (1H, m), 2.11-2.05 (1H, m), 1.73-1.70 (1H, m), 1.69-1.60 (1H, m), 1.57-1.52 (2H, m), 1.31-1.27 (1H, m). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 215.7, 140.9, 128.4, 127.9, 127.1, 74.8, 57.5, 42.8, 30.9, 27.9, 24.8. R_f= 0.42 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(S)-2-[(R)-Hidroxi(4'-nitrofenil)metil] ciclopentanona, 4j

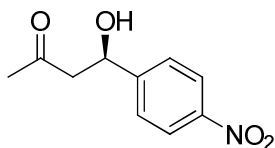


Se partió de 42.1 mg de ciclopentanona y 38 mg de 4-nitrobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (Mezcla *syn/anti*: 60:40) δ 8.21 (3H, d, J=8.8, Ar-H), 7.52 (3H, d, J=8.9, Ar-H), 5.41 (1H, d, J=3.0, CH-OH del diastereomero *Syn*), 4.83 (1H, d, J=9.2 Hz, CH-OH del diastereómero *anti*), 3.82 – 3.48 (1H, m), 3.09 (1H, br), 2.49 – 2.36 (4H, m), 2.34 – 2.23 (1H, m), 2.17 – 2.06 (1H, m), 2.04 -1.90 (3H, m), 1.79 – 1.65 (5H, m). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 222.3, 219.5, 150.2, 148.7, 147.3, 147.1, 127.4, 126.5, 123.8, 123.8, 74.5, 70.61, 56.2, 55.2, 39.0, 38.7, 26.9, 22.5, 20.4. R_f=0.39 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(R)-4-Hidroxi-4-(4'-nitrofenil)butan-2-ona, 4k

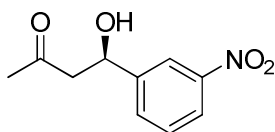


Se partió de 29 mg de acetona y 38 mg de 4-nitrobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (2H, d, J=8.7, Ar-H), 7.53 (2H, d, J=8.9, Ar-H), 5.27 – 5.24 (1H, m, CH-OH), 3.68 (1H, br, OH), 2.85 (2H, dd, J=8.0, J=3.5, CH₂), 2.22 (3H, s, CH₃). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 208.6, 149.9, 147.4, 126.5, 123.8, 69.0, 51.5, 30.8. R_f= 0.76 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(R)-4-Hidroxi-4-(3'-nitrofenil)butan-2-ona, 4l

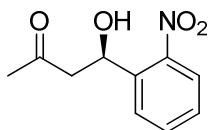


Se partió de 29 mg de acetona y 38 mg de 3-nitrobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (1H, s, Ar-H), 8.08 (1H, dd, J=6.9, J=1.3, Ar-H), 7.68 (1H, d, J=7.6, Ar-H), 7.49 (1H, t, J= 7.9, Ar-H), 5.23 (1H, t, J=6.2, CH-OH), 3.75 (1H, s, OH), 2.86 (2H, d, J=6.2), 2.20 (3H, s, CH₃). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 208.7, 148.4, 145.0, 131.9, 129.5, 122.6, 120.8, 68.8, 51.6, 30.8. R_f= 0.12 en un sistema de elusión Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

(R)-4-Hidroxi-4-(2'-nitrofenil)butan-2-ona, 4m

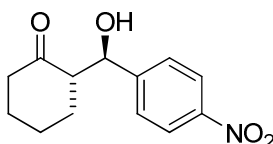


Se partió de 29 mg de acetona y 38 mg de 2-nitrobenzaldehído.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (1H, dd, J=8.1, J=1.2, Ar-H), 7.88 (1H, dd, J=7.9, J=0.8, Ar-H), 7.66 (1H, t, J=7.9, Ar-H), 7.45 – 7.41 (1H, m, Ar-H), 5.67 (1H, d, J=9.4, CH-OH), 3.76 (1H, s, OH), 3.12 (1H, dd, J=17.9, J=2.1 Hz), 2.72 (1H, dd, J=17.7, J=9.4, CH₂), 2.23 (3H, s, CH₃). **¹³C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 208.9, 147.2, 138.4, 133.8, 128.3, 128.2, 124.5, 65.7, 51.1, 30.5. R_f= 0.13 en un sistema de elución Hex:AcOEt 3:1.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados.⁸

Método general para la reacción aldólica asimétrica en agitación tradicional, 4a

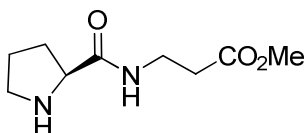


(S)-2-((R)-hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona

En un tubo de ensayo provisto de agitación magnética se pesaron 5 mg (10 % mol) de catalizador (S)-**1a**, 38 mg (0.25 mmol) de 4-nitrobenzaldehído, 0.5 mL de ciclohexanona, agua (3.0 eq o 0.5 mL, según se indique) y 6.1 mg (20 % mol) de ácido benzoico. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente con agitación magnética durante 24 y 96 h para el primer y segundo ensayo respectivamente. El crudo de reacción se analizó por RMN de ¹H y se purificó por cromatografía en columna en un sistema de elución Hex/AcOEt aumentando la

polaridad de 9.5:0.5 hasta llegar a un gradiente de 6:1); la placa de cromatografía en capa fina (CCF) se eluyó en un sistema Hex/AcOEt 3:1. Finalmente el producto aldólico se analizó por HPLC en columna quiral AD-H para determinar el exceso enantiomérico.

Metodología para la síntesis del organocatalizador éster metílico de la (S)-Prolina-β-Alanina, (S)-1a



(S)-3-(pirrolidin-2'-carboxamido)propanoato de metilo

La síntesis del dipéptido éster metílico de la (S)-Prolina-β-Alanina procedió a partir de la reacción de acoplamiento entre *N*-Cbz-Prolina (**6**) y el éster metílico de la β-Alanina (**5**). La protección de la prolina con el cloruro de carboxibencilo se realizó en un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética y baño de hielo al cual se adicionaron 2.0 g (17.37 mmol) de L-Prolina y 50 mL de una solución de NaOH 1 N. Cuando la solución alcanzó los 0°C se adicionaron gota a gota 2.97 mL (20.80 mmol) de cloruro de carboxibencilo; posteriormente se modificó el pH de la reacción a 10, después se retiró el matraz del baño refrigerante y se mantuvo en agitación por 12 h. Posteriormente el crudo de reacción se lavó vigorosamente con DCM/agua para eliminar el Cbz que no hubiera reaccionado. La fase acuosa se aciduló a pH=3 con HCl concentrado, la L-Prolina protegida se extrajo con DCM y a la fase orgánica se le hizo trabajo habitual para obtener el producto deseado **6**.

Por otra parte, para obtener el éster metílico de la β-Alanina **5** se hizo reaccionar en un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética y baño

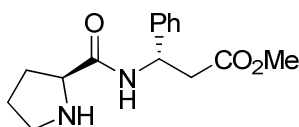
de hielo 2.0 g (22.44 mmol) de β -Alanina y 60 mL de metanol GR como disolvente, a continuación se agregó lentamente 7.1 mL (56.05 mmol) de cloruro de trimetilsilano (TMSCl). Después de 1 h de reacción se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó agitar por 12 h. Finalmente el éster metílico se concentró a sequedad en el rotavapor, obteniendo el producto de interés **5**.

La reacción de acoplamiento entre la *N*-Cbz-Prolina **6** y el éster metílico de la β -Alanina **5** se realizó en matraces de fondo redondo provistos de agitación magnética y baño de hielo. En un primer matraz se disolvieron 1.86 g (18.06 mmol) de éster metílico de β -Alanina (**5**) en 20 mL de THF anhidro y se dejaron reaccionar 1 h. En un segundo matraz se agregaron 3.75 g (15.05 mmol) de *N*-Cbz-Prolina (**6**) y 20 mL de THF anhidro, posteriormente se adicionaron gota a gota 2.37 mL (18.06 mmol) de cloroformiato de isobutilo (*i*BBCl) y se dejaron reaccionar por 20 min. Transcurridos los dos periodos el contenido del primer matraz se transfirió mediante una cánula al segundo matraz y se dejó reaccionar por 1 h a -10 °C, a continuación se retiró el baño refrigerante y la reacción prosiguió toda la noche. El exceso de THF se eliminó del matraz concentrándolo a sequedad en el rotavapor, después se hizo el trabajo habitual empleando AcOEt para la extracción. Finalmente el dipéptido diprotectado **7** se purificó en cromatografía en columna empleando gradientes de Hex/AcOEt.

El siguiente paso de la reacción fue la desprotección del grupo Cbz de la amina pirrolidínica, para lo cual se disolvieron 3.0 g (8.9 mmol) de *N*-Cbz-Pro- β -Ala-OMe (**7**) en 30 mL de MeOH GR en un matraz redondo provisto de agitación magnética, a continuación se adicionaron lentamente 0.3 g (10 % mol) de Pd/C 10 %, el matraz se purgó con argón como atmósfera inerte y a continuación se colocaron dos globos con H₂, la reacción se dejó por 12 h a temperatura ambiente. El crudo de reacción se filtró sobre celita con MeOH y el producto se concentró a sequedad en el rotavapor. Finalmente el catalizador (*S*)-**1a** se purificó por columna cromatográfica en un sistema de elución DCM/MeOH y se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento global de la reacción del 79 %; la placa de cromatografía en capa fina (CCF) se eluyó en un sistema DCM/MeOH 19:1.

(FT-IR/ATR cm^{-1}) ν_{max} 3287, 1733, 1650, 1529, 1175. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -82^{\circ}$ ($c = 1.0$ acetona). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (1H, br), 3.62 (1H, dd, $J=9.1$ Hz, $J=5.3$ Hz), 3.59 (3H, s, CH_3), 3.43 – 3.38 (2H, m), 2.92 – 2.88 (1H, m), 2.82 – 2.78 (1H, m), 2.51 (1H, br), 2.44 (2H, t, $J=6.2$), 2.04 – 2.00 (1H, m), 1.80 – 1.74 (1H, m), 1.6 – 1.56 (2H, m). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 175.2, 172.7, 60.5, 51.7, 47.2, 34.4, 34.1, 30.7, 26.1. HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 201.1234; encontrado: 201.1236 (1.14 ppm error). $R_f = 0.26$ en un sistema de elución DCM:MeOH 19:1.

Metodología para la síntesis del organocatalizador éster metílico de la (S)-Prolina-(S)- β^3 -homofenilglicina, (S,S)-1b



(S)-3-fenil-3-((S)-pirrolidin-2'-carboxamido)propanoato de metilo

La síntesis del organocatalizador (S)-Prolina-(S)- β^3 -homofenilglicina ((S,S)-**1b**) parte de la reacción de acoplamiento entre Boc-Prolina y el (S)-3-amino-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo (**12**). La protección de la prolina con el grupo *terc*-butoxicarbonilo (Boc) se realizó en un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética, en el cual se disolvieron 2 g (17.37 mmol) de L-Prolina en 10 mL de agua destilada, a continuación se adicionaron 3.82 g (17.36 mmol) de $(\text{Boc})_2\text{O}$, 10 mL de una solución 2.0 N de NaOH y 13 mL de *t*-BuOH. La mezcla se dejó reaccionar por 18 h a 30 °C; posteriormente el crudo de reacción se concentró en el rotavapor para eliminar el dicarbonato de di-*terc*-butilo y el *terc*-butanol. Enseguida se adicionó 40 mL de agua al crudo de reacción y se aciduló con HCl concentrado a pH=2. Finalmente el trabajo habitual se hizo con AcOEt para obtener el producto de interés.

El aminoácido (S)-3-amino-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo (**12**) parte de la reacción entre el cinamato de *ter*-butilo (**10**) y la (R)-bencil-1-feniletilamina (**8**), ambas materias primas fueron sintetizadas. Para obtener el cinamato de *terc*-butilo **10** se partió del ácido *trans*-cinámico. En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética se disolvieron 10.2 g (68.8 mmol) de dicho ácido en 70 mL de metanol GR, a continuación se adicionaron 22 mL de benceno y 2 mL de H₂SO₄ concentrado; la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 75°C por 8 h. Posteriormente el matraz se dejó enfriar y se concentró el crudo de reacción a sequedad. El producto se disolvió en AcOEt y se hicieron lavados con solución saturada de NaHCO₃ hasta un pH=8; el producto se extrajo con 3 fracciones de AcOEt y se hizo el trabajo habitual para obtener el cinamato de metilo (**9**). El siguiente paso fue obtener el cinamato de *terc*-butilo (**10**); para lo cual se adicionaron a un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética 7 mL de *terc*-butanol (74.6 mmol) GR, el matraz se purgó con argón para obtener una atmósfera inerte y a continuación se adicionó con ayuda de una cánula 100 mL de THF anhidro. La mezcla se enfrió a 0°C y se comenzaron a adicionar lentamente 81.4 mmol de *n*-BuLi 2.4 M, la reacción se continuó agitando 15 min. Posteriormente se transfirieron lentamente 10.18 g (62.38 mmol) de cinamato de metilo disueltos en 100 mL de THF anhidro; la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó reaccionar por 18 h. Finalmente se adicionaron 30 mL de agua al crudo de reacción y el producto se extrajo con AcOEt seguido del trabajo habitual. La purificación del cinamato de *ter*-butilo (**10**) se realizó mediante una destilación a presión reducida en el aparato Kugelrohr a una presión de 1 mmHg y una temperatura de 102 °C.

La (R)-bencil-1-feniletilamina (**8**) se obtuvo a partir de una aminación reductiva entre 4.2 mL (33.0 mmol) de (R)-feniletilamina y 3.4 mL de benzaldehído (33.0 mmol) disueltos en 50 mL de metanol GR en presencia de 0.4 g de Pd/C 10% contenidos en un matraz para hidrogenación; la reacción procedió a 60 psi de hidrógeno por 1 h a temperatura ambiente; concluido ese tiempo, el crudo de reacción se filtró sobre celita y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó a sequedad en el rotavapor y se obtuvo el producto deseado **8**.

Una vez teniendo disponible las materias primas (*R*)-bencil-1-feniletilamina (**8**) y cinamato de *terc*-butilo (**10**) se realizó una adición conjugada tipo Michael. En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de argón se colocaron 4.7 g (22.3 mmol) de (*R*)-*N*-bencil-1-feniletilamina (**8**) disueltos en 78 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo seco a -78 °C, a continuación se adicionaron lentamente 11.7 mL (25 mmol) de *n*-BuLi 2.4 M. La reacción se continuó agitando a baja temperatura durante 30 min, posteriormente con una cánula se transfirieron lentamente 2.9 g (14.2 mmol) de cinamato de *terc*-butilo (**10**) disueltos en 50 mL de THF anhidro y se dejaron reaccionar por 2 h a -78 °C. A continuación el crudo de reacción se llevó a temperatura ambiente y se adicionaron 5 mL de una solución saturada de NH₄Cl. El disolvente se evaporó en el rotavapor, el producto ((3*S*, α *R*)-3-[*N*-Bencil-*N*-(α -metilbencil)amino]-3-fenilpropionato de *terc*-butilo) **11** se extrajo con tres porciones de AcOEt y se hizo el trabajo habitual.

A continuación se adicionaron 4.1 g (0.009 mmol) de **11**, 40 mL de ácido acético glacial y 0.4 g de Pd/C 10 % a un matraz para hidrogenación; la mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se hidrogenizó a 1100 psi y 50 °C por 24 h. Posteriormente el producto se filtró sobre celita con MeOH, se concentró y se lavó con NaHCO₃ hasta pH=8. En el trabajo habitual se usó AcOEt para las extracciones y se purificó por cromatografía en columna con gradientes de DCM:MeOH para obtener el (*S*)-3-amino-3-fenilpropanoato de *terc*-butilo (**12**).

Después se realizó el acoplamiento entre Boc-Prolina y **12**; para lo cual, en un primer matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética se disolvieron 163 mg de prolina protegida con el grupo *terc*-butoxi carbonilo (0.75 mmol) en 2 mL de THF anhidro, a continuación se agregaron lentamente 0.1 mL de NMM y se dejó reaccionar por 10 min. Posteriormente se adicionaron 0.3 mL (0.9 mmol) del reactivo de acoplamiento comercialmente disponible T3P[®] a la mezcla de reacción y se dejó en agitación por 30 min. A su vez, en un segundo matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética se disolvieron 0.14 g (0.63 mmol) de **12** en 2 mL de THF anhidro, después se adicionaron lentamente 0.08 mL de NMM y

se dejaron reaccionar por 30 min. Transcurridos los dos periodos, el contenido del segundo matraz se transfirió al primer matraz con una cánula, la solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 h. Después el producto crudo de reacción se concentró a sequedad para eliminar el THF, después se disolvió en AcOEt, se lavó con solución saturada de K_2HPO_4 , se hizo el trabajo habitual y se obtuvo el producto de interés **13**.

El dipéptido diprotegido **13** (124.7 mg, 0.29 mmol) se disolvió en 3 mL de DCM GR en un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética y baño de hielo. A continuación se adicionaron lentamente 3 mL de TFA, después de 30 minutos el crudo de reacción se retiró del baño refrigerante y se dejó agitando hasta completar 3 h de reacción. Transcurrido ese tiempo, el crudo se concentró en el rotavapor para obtener el dipéptido (S)-Prolina-(S)- β^3 -homofenilglicina (**14**).

Finalmente la esterificación del dipéptido **14** se realizó en un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética y baño de hielo, para lo cual se disolvió 78 mg (0.65 mmol) del dipéptido **14** en 25 mL de MeOH GR. En seguida se adicionaron lentamente al matraz 0.5 mL de TMSCl (3.26 mmol) a 0°C, después de media hora de reacción el matraz se retiró del baño refrigerante y se dejó reaccionar por 12 h. Posteriormente el producto se concentró en el rotavapor, se disolvió con AcOEt y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, a continuación se hizo el trabajo habitual para obtener el organocatalizador (S,S)-**1b**, el éster metílico de la (S)-Prolina-(S)- β^3 -homofenilglicina. El catalizador se purificó por cromatografía en columna con gradientes de DCM:MeOH, se obtuvo un aceite amarillo viscoso con un rendimiento del 57 %. El dipéptido (S,S)-**1b** se obtuvo con un rendimiento global del 9 %.

(FT-IR/ATR cm^{-1}) ν_{max} 3291, 2925, 2852, 2360, 2342, 1735, 1654, 1516, 1170. $[\alpha]^{25}_D = -70^\circ$ ($c = 1.0$ acetona). 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (1H, d, $J=8.5$), 7.34 – 7.22 (5H, m), 5.38 – 5.28 (1H, m), 3.74- 3.65 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.22 – 3.07 (2H, m), 2.93 (1H, dd, $J=7.8$, $J=7.75$), 2.80 (1H, dd, $J=9.55$, $J=5.35$), 2.31 – 2.24 (1H, m), 1.97 – 1.65 (4H, m). ^{13}C -RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 176.2, 171.4,

140.9, 128.8, 127.7, 126.5, 60.1, 51.9, 50.2, 47.0, 40.8, 30.6, 25.4. HRMS (ESI-TOF): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277.154669; encontrado: 277.154719 (0.17 ppm error). R_f = 0.10 en un sistema de elución DCM:MeOH 19:1.

REFERENCIAS

1. Carey FA, Sundberg RJ. *Advanced Organic Chemistry*. 4th edn. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers; 2001.
2. Hajos ZG, Parrish DR. *Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry*. J. Org. Chem. 1974; 39: 1615-1621.
3. Eder U, Sauer G, Wiechert R. *New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures*. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1971; 10: 496-497.
4. Rodríguez B, Rantanen T, Bolm C. *Solvent-free asymmetric organocatalysis in a ball mill*. Angew. Chem. 2006; 118: 7078-7080.
5. Nisco MD, Pedatella S, Ullah H, Zaidi JH, Naviglio D, Özdamar Ö, Caputo R. *Proline- β^3 -amino-ester dipeptides as efficient catalysts for enantioselective direct aldol reaction in aqueous medium*. J. Org. Chem. 2009; 74: 9562-9565.
6. Anastas P, Eghbali N. *Green chemistry: Principles and practice*. Chem. Soc. Rev. 2010; 39: 301-312.
7. Retsch, solutions in milling and sieving [internet]. Alemania, [Consultado el 30 de julio de 2013]. Disponible en: <http://www.retsch.com/company/past/>
8. Hernández JG, Juaristi E. *Recent efforts directed to the development of more sustainable asymmetric organocatalysis*. Chem. Comm. 2012; 48: 5396-5409.
9. Luppi G, Cozzi PG, Monari M, Kaptein B, Broxterman QB, Tomasini C. *Dipeptide-catalyzed asymmetric aldol condensation of acetone with (N-alkylated) isatins*. J. Org. Chem. 2005; 70: 7418-7421.
10. Eliel EL. *Elementos de estereoquímica*. México: Limusa; 1975.
11. Juaristi E. *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*. México: El Colegio Nacional; 2007.
12. Sheldon RA. *Chirotechnology and biological activity*. New York: Dekker; 1993.

13. Morrison JD, Moher HS. *Asymmetric organic reactions*. J. Am. Chem. Soc. Washington: 1976; 4-6.
14. Juaristi E, Eliel EL, Lehmann PA, Domínguez XA. *Tópicos modernos de estereoquímica*. México: Limusa; 1983: 13-14.
15. Boethling RS, Sommer E, DiFiore D. *Designing small molecules for biodegradability*. Chem. Rev. 2007; 107: 2207-2227.
16. Takacs L. *The historical development of mechanochemistry*. Chem Soc Rev. 2013; 42: 7649-7659.
17. IUPAC. McNaught AD, Wilkinson A. *Compendium of chemical technology the "Gold Book"*. Oxford: Blackwell scientific publications; 1997.
18. Gilman JJ. *Materials Science and Technology*. Vol 22, Num 4. London: Maney Publishing; 2006: 430-437.
19. Braga D, Maini L, Grepioni F, Chierotti MR, Goberto R. *Supramolecular complexation of alkali cations through mechanochemical reactions between crystalline solids*. Chem. Eur. J, 2004; 10: 3261-3269.
20. Trask AV, Jones W. *Crystal engineering of organic cocrystals by the solid-state grinding approach*. Top. Curr. Chem. 2005: 41-70.
21. Wurtz A, Bull. *Aldol condensation*. Soc. Chim. Fr. 1872; 17: 436.
22. Mukherjee S, Woon JY, Hoffmann S, List B. *Asymmetric enamine catalysis*. Chem. Rev. 2007; 107: 5471-5569.
23. List B, Lerner RA, Barbas C. III. *Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions*. J. Am. Chem. Soc. 2000; 122: 2395-2396.
24. Hernandez JG. *Mecanoquímica como alternativa verde en la síntesis orgánica y en la organocatálisis asimétrica* [Tesis doctoral]. México: Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional; 2012.
25. Gryko D, Zimmnicka M, Lipinski R. *Bronsted acid as additives for the direct asymmetric aldol reaction catalyzed by L-prolinethioamides. Direct evidence for enamine-iminium catalysis*. J. Org. Chem. 2007; 72: 964-970.
26. Padey AK, Naduthambi D, Thomas KM, Zondlo NJ. *Proline: A general approach to the synthesis of functionally and structurally diverse peptides*.

- Analysis of steric versus stereoelectronic effects of 4 substituted prolines on conformation within peptides. *J. Am. Chem. Soc.* 2013; 135: 4333-4363.
27. Rodríguez B, Bruckmann A, Bolm C. *A highly efficient organocatalytic aldol reaction in a ball mill.* *Chem. Eur. J.* 2007; 13: 4710-4722.
28. Hernandez JG, García VL, Juaristi E. *Solvent-free asymmetric aldol reaction organocatalyzed by (S)-Proline-containing thiodipeptides under ball-milling conditions.* *Tetrahedron.* 2012; 68: 92-97.
29. Pinko PM, Laurikainen KM, Usano A, Nyberg AI, Kaavi JA. *Effect of additives on the proline-catalyzed ketone-aldehyde aldol reactions.* *Tetrahedron.* 2006; 62: 317-328.
30. Sakthivel K, Notz W, Bui T, Barbas CF III. *Amino acid catalyzed direct asymmetric aldol reactions: A bioorganic approach to catalytic asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions.* *J. Am. Chem. Soc.* 2001; 123: 5260.
31. Jung Y, Marcus RA. *On the theory of organic catalysis "on water".* *J. Am. Chem. Soc.* 2007; 129: 5492-5502.
32. An YJ, Zhang YX, Wu Y, Liu ZM, Pi C, Tao JC. *Simple amphiphilic isosteviol-proline conjugates as chiral catalysts for the direct asymmetric aldol reaction in the presence of water.* *Tetrahedron: Asymmetry.* 2010; 21: 688-694.
33. Gryko D, Zimmicka M, Lipinski R. *Bronsted acids as additives for the direct asymmetric aldol reaction catalyzed by L-Prolinethioamides. Direct evidence for enamine-iminium Catalysis.* *J. Org. Chem.* 2007; 72: 964-970.
34. Flock AM, Reucher CMM, Bolm C. *Enantiorichment by iterative retro-aldol reaction catalyzed by an achiral or racemic base.* *Chem. Eur. J.* 2010; 16: 3918-3921.
35. Hernandez JG, Juaristi E. *Efficient ball-mill procedure in the "green" asymmetric aldol reaction organocatalyzed by (S)-proline-containing dipeptides in the presence of water.* *Tetrahedron.* 2011; 67: 6953-6959.
36. Hernandez JG, Juaristi E. *Asymmetric aldol reaction organocatalyzed by (S)-proline-containing dipeptides: Improved stereinduction under solvent-free conditions.* *J. Org. Chem.* 2011; 76: 1464-1467.

37. Trost BM, Brindle CS. *The direct catalytic asymmetric aldol reaction*. Chem. Soc. Rev. 2010; 39: 1600-1632.
38. Jörres M, Mersmann S, Raage G, Bolm C. *Organocatalytic solvent-free hydrogen bonding-mediated asymmetric Michael additions under ball milling condition*. Green Chem. 2013; 15: 612-616.
39. Davis S, Garrido N, Ichihara O, Walters I. *Asymmetric syntheses of β -phenylalanine, α -methyl- β -phenylalanines and derivatives*. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1993; 14: 1153-1155.
40. Eliel EL, Wilen SH, Mander LN. *Stereochemistry of organic compounds*. New York: John Wiley & Sons; 1994: 913-920.