



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES TIOUREA-AMINA PRIMARIA:
DESARROLLO Y EVALUACIÓN EN REACCIONES CONJUGADAS**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. JOSUÉ VAZQUEZ CHAVEZ

DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES TIUREA-AMINA
PRIMARIA: DESARROLLO Y EVALUACIÓN EN REACCIONES
CONJUGADAS**

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. JOSUÉ VAZQUEZ CHAVEZ

**DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA**



Ciudad de México, Enero, 2020

ÍNDICE

JURADO ASIGNADO	III
AGRADECIMIENTOS	V
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	VI
RESUMEN.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1 INTRODUCCIÓN.....	1
2 ANTECEDENTES.....	3
2.1 Organocatálisis: Desarrollo histórico	3
2.2 Modos generales de activación.....	7
2.2.1 Aminocatálisis asimétrica.....	9
2.2.2 Catálisis por enlace de hidrógeno	11
2.3 Organocatálisis bifuncional.....	13
2.3.1 Organocatalizador bifuncional: tiourea-amina terciaria	14
2.3.2 Organocatalizador bifuncional: tiourea-amina primaria/secundaria.....	17
2.3.3 Incorporación del grupo trifluorometilo en tioureas bifuncionales	23
3 HIPÓTESIS	26
4 OBJETIVO GENERAL.....	26
4.1 Objetivos específicos.....	26
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28
5.1 Síntesis de los organocatalizadores bifuncionales.....	28
5.1.1 Resolución de (\pm) <i>trans</i> -1,2-diaminociclohexano (DACH).....	28
5.1.2 Síntesis de aminas quirales con el grupo trifluorometilo.....	28
5.1.3 Formación de los isotiocianatos	30
5.1.4 Preparación de los organocatalizadores.....	31
5.2 Estudio de la actividad catalítica	33
5.2.1 Síntesis de materias primas para las reacciones estereoselectivas	33
5.2.2 Adición de isobutiraldehído a α -cetoésteres- β,γ -insaturados	36
5.2.3 Adición de compuestos carbonílicos a <i>N</i> -fenilmaleimida.....	46
5.2.4 Estudio con otras maleimidias sustituidas.....	56

5.2.5	Quiralidad axial.....	60
5.2.6	Derivados de 2-oxindol a compuestos carbonilos α,β -insaturados.....	64
6	CONCLUSIONES.....	67
7	PARTE EXPERIMENTAL.....	69
7.1	Información General.....	69
7.2	Resolución racémica del (\pm)- <i>trans</i> -1,2-diaminociclohexano (DACH).....	70
7.2.1	Formación de los clorhidratos.....	70
7.3	Formación de las sulfinamidas.....	71
7.3.1	Obtención de la 1-naftil-trifluorometil cetona, 58b	71
7.3.2	Procedimiento general para la aminación reductiva estereoselectiva, 60a-b (Método A, Esquema 19).....	72
7.3.3	Procedimiento general para la trifluorometilación estereoselectiva, 63a-b (Método B, Esquema 19).....	73
7.4	Procedimiento general para la metanólisis de las sulfinamidas, 64a-b	75
7.5	Preparación de los isotiocianatos.....	76
7.6	Preparación de los organocatalizadores.....	79
7.7	Materias primas sintetizadas.....	87
7.7.1	α -Cetoésteres β,γ -insaturados.....	88
7.7.2	Procedimiento general para la obtención de <i>N</i> -arilmaleimidias a partir del anhídrido.....	95
7.7.3	Procedimientos para los derivados de oxindol.....	97
7.7.4	Maleimidias con quiralidad axial, productos y precursores.....	99
7.8	Procedimientos generales en la evaluación catalítica.....	102
7.8.1	Adición de isobutiraldehído 30 a α -cetoésteres β,γ -insaturados.....	102
7.8.2	Adición de compuestos carbonílicos a <i>N</i> -fenilmaleimida (Esquema 27 y 28).....	106
7.8.3	Procedimiento general para la adición de isobutiraldehído a las maleimidias 81 , 86 y 82	112
7.8.4	Adición de 3-metil-2-oxindol a ciclohexenona.....	113
7.9	Procedimiento para la cicloadición 1,3-dipolar.....	114
8	ANEXO: RMN ^1H y ^{13}C	116
9	ANEXO: HPLC.....	187
10	ANEXO: PUBLICACIÓN.....	215

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Francisco Yuste López	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Juventino José García Alejandre	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Fernando Sartillo Piscil	Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Secretario	Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM

El presente trabajo se realizó en el Lab. 1-2 del Departamento de Química Orgánica, en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. Marcos Hernández Rodríguez, con el apoyo financiero de los proyectos CONACyT Ciencia Básica (254014) y DGAPA-UNAM (IN207318). El sustentante agradece por la beca doctoral otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número de becario: 279317.

Asesor:

Dr. Marcos Hernández Rodríguez

Sustentante:

M. en C. Josué Vazquez Chavez

Los resultados obtenidos durante la elaboración de este proyecto han sido documentados en el siguiente manuscrito:

- **Vazquez-Chavez, J.;** Luna-Morales, S.; Cruz-Aguilar, D. A.; Díaz-Salazar, H.; Vallejo Narváez, W. E.; Silva-Gutiérrez, R. S.; Hernández-Ortega, S.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 10045-10051. “*Effect of chiral N-substituents with methyl or trifluoromethyl groups on the catalytic performance of mono- and bifunctional thioureas.*”

Congresos:

- **Josue Vazquez-Chavez,** Marcos Hernández-Rodríguez “*Incorporación del grupo trifluorometilo en catalizadores tiourea-amina primaria y su uso en la preparación de succinimidias quirales*”, XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Mérida, Yuc., México, 22 y 23 de marzo **2018**.
- **Josue Vazquez-Chavez,** Marcos Hernández-Rodríguez “*Tioureas Bifuncionales: Comparación del grupo trifluorometilo y metilo*”, Encuentro académico QuimiUNAM 20018, Ciudad de México, 7 de agosto **2018**.
- **Josue Vazquez-Chavez,** Marcos Hernández-Rodríguez “*Stereoselective addition to maleimides by bifunctional organocatalysts*”, La Química del Siglo XXI, con motivo del 75 aniversario del Instituto de Química, Ciudad de México, del 5 al 8 de abril **2016**.
- **Josue Vazquez-Chavez,** Marcos Hernández-Rodríguez “*Síntesis de aminocatalizadores bifuncionales*” Simposio Interno del Instituto de Química, Ciudad de México, del 8 al 10 de junio **2015**.

AGRADECIMIENTOS

A la máxima casa de estudios **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)** por acobijarme durante mis estudios de doctorado.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por el apoyo administrativo y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para mis estudios de doctorado (CVU/Becario:491062/279317)

Al Instituto de Química por todas las facilidades y atenciones durante mi estancia, así como a los servicios analítico, servicios de cómputo, comunicación, biblioteca, secretaría de vinculación, seguridad y tratamiento de residuos.

A los técnicos académicos del Instituto de Química por la capacitación, asesorías y servicios analíticos en: *RMN*: Q. Ma. De los Ángeles Peña González, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Dr. Rubén Gaviño Ramírez, Dra. Isabel Chávez Uribe y a la Dra. Beatriz Quiroz García. *Espectroscopia y Polarimetría*: Q.F.B. Ma. Del Rocío Patiño Maya, Q. Ma. De la Paz Orta Pérez. *Cromatografía*: M. en C. Lucero M. Ríos Ruiz, Q. Eréndira García Ríos, M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso. *Espectrometría de masas*: Dra. Ma. Del Carmen García González, I.Q. Luis Velasco Ibarra, Dr. Francisco Javier Pérez Flores. *Rayos X*: M. en C. Simón Hernández Ortega, Dr. Ruben Alfredo Toscano.

Finalmente, a mi asesor el Dr. Marcos Hernández Rodríguez por las enseñanzas otorgadas y por permitirme ser parte de su grupo de investigación.

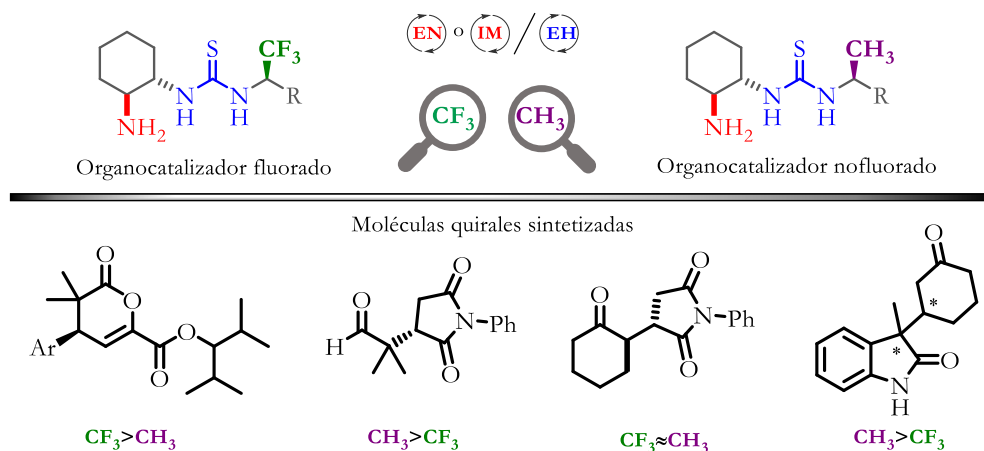
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

°	Grados
°C	Grados Celsius
Å	Ångström
[M] ⁺	Ión molecular
¹³ C	Carbono 13
¹ H	Hidrógeno
δ	Desplazamiento químico
α	Rotación óptica
AL	Ácido de Lewis
Ar	Aromático
Bn	Bencilo
br	Señal ancha
<i>calc.</i>	Calculado
Cat.	Catalizador
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
cm ⁻¹	Unidades de frecuencia/número de ondas
d	Señal doble
DACH	Diaminociclohexano
DART	Análisis directo en tiempo real
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de dobles
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO- <i>d</i> ₆	Sulfóxido de dimetilo deuterado
EH	Enlace de hidrógeno
ee	Exceso enantiomérico
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
equiv	Equivalente
eV	Electrón-Volt
g	Gramo
h	Hora
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
Hz	Hertz
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LUMO	Orbital molecular desocupado más bajo en energía
m	Señal múltiple

mg	Miligramos
MHz	Megahertz
min	Minutos
mL	Militros
mmol	Milimol
NuH	Nucleófilo
<i>obs.</i>	Observado
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
q	Señal cuádruple
rd	Relación de diastereómeros
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rr	Relación de regioisómeros
s	Señal simple
SOMO	Orbital molecular individualmente desocupado
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
TBAT	Difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butilo
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetrametilsilano
TMSCF ₃	Trimetil(trifluorometil)silano
TS	Estado de transición
UV	Ultravioleta

RESUMEN

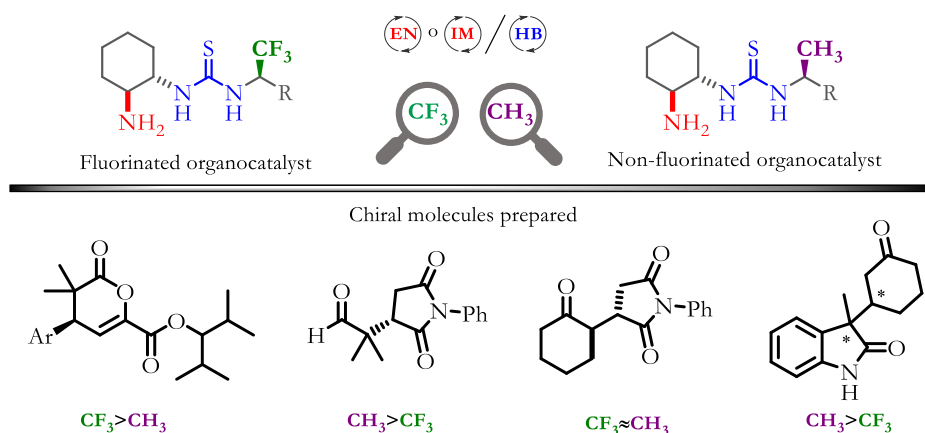
Los organocatalizadores bifuncionales tienen alta eficiencia para promover transformaciones asimétricas. Incorporar aminas primarias al esqueleto quiral del organocatalizador permite activar compuestos carbonílicos vía un intermediario enamina (EN) y simultáneamente activar al electrófilo mediante la formación de enlaces de hidrógeno (EH) o vía un intermediario iminio (IM) y aproximar al nucleófilo por EH. En el presente trabajo se desarrollaron organocatalizadores bifuncionales tiourea-amina primaria los cuales incorporan sustituyentes quirales en el nitrógeno de la tiourea. Estos sustituyentes incluyen grupos trifluorometilo o metilo. El estudio de los dos sistemas permitió evaluar el efecto de la capacidad para donar EH de la tiourea con un sustituyente capaz de modular el ambiente estérico. Al estudiar los catalizadores con diferentes reacciones modelo se observaron resultados particulares a cada una de ellas. En la adición de isobutiraldehído a α -cetoésteres β,γ -insaturados el catalizador que contiene el grupo trifluorometilo fue mejor que su análogo no fluorado, mientras que para la adición de Michael de isobutiraldehído a *N*-fenilmaleimida o de 3-metil-2-oxindol a 2-ciclohexenona el resultado fue opuesto. Cambiando el pronucleófilo en la adición a *N*-fenilmaleimida de isobutiraldehído a ciclohexanona ambos sistemas son comparables. Por lo tanto, no se puede generalizar que a mayor acidez de la tiourea se garantice un mejor desempeño del catalizador.



El estudio computacional de los estados de transición con el modelo de reacción isobutiraldehído/cetoéster e isobutiraldehído/*N*-fenilmaleimida mostraron que el grupo feniletilo en los catalizadores fluorados y no fluorados tienen diferentes tipos de interacciones con el electrófilo, las cuales son responsables de un diferente arreglo del electrófilo, y por tanto de la selectividad del catalizador.

ABSTRACT

Bifunctional organocatalysts promote efficiently asymmetric transformations. Primary amines in the catalyst allow the activation of carbonyl compounds via an enamine intermediate and simultaneously by hydrogen bonding (HB) activate electrophiles. Another possibility of activation is by an iminium intermediate to activate the electrophile and at the same time by HB approximate the nucleophiles. In the present work, bifunctional organocatalysts thiourea-primary amine were developed. The catalysts studied incorporate chiral substituents with trifluoromethyl or methyl groups. The study and comparison of these systems enable the study of the NH acidity of thioureas with aliphatic substituents that are capable of modulate the chiral environment by the chirality of this group. The examination of the catalysts in different model reactions conducts to results particular to each reaction. The addition of isobutyraldehyde to α -ketoesters β,γ -unsaturated the catalysts containing the trifluoromethyl group were better than its non-fluorinated analogues, whereas the Michael addition of isobutyraldehyde to *N*-phenylmaleimide or 3-methyl-2-oxindole to 2-cyclohexenone showed the opposite result. Changing the pronucleophile in the addition to *N*-phenylmaleimide to cyclohexanone both systems are very comparable. Therefore, it cannot be generalized that the acidity of the thiourea correlates with the performance of the catalyst.



The computational study of the transition states for the reactions isobutyraldehyde/ketoester and isobutyraldehyde/*N*-phenylmaleimide showed that the phenylethyl group in fluorinated and non-fluorinated catalysts has different kinds of interactions with the electrophile, which are responsible for the different arrangements of the electrophile and therefore for the selectivity of the catalyst.

1 INTRODUCCIÓN

La quiralidad es una propiedad geométrica en la naturaleza, la única condición que requiere que un objeto no sea superponible con su imagen especular. A nivel molecular existen compuestos quirales generados por la naturaleza o por los químicos sintéticos, estas moléculas tienen tamaño muy variado; desde moléculas pequeñas hasta macromoléculas. En lo macroscópico, esta propiedad se manifiesta en organismos como caracoles, plantas trepadoras u objetos como tornillos, guantes y las galaxias en espiral.¹

Vivimos inmersos en un universo tridimensional y asimétrico, pero al parecer la vida se empeña en preferir solo una forma enantiomérica (homoquiralidad). Un ejemplo representativo son los 20 aminoácidos proteinogénicos en células eucariontas. El único no quiral es la glicina, todos los demás son quirales y los seres vivos solo utilizan *L*-aminoácidos. Por otro lado, en los ácidos nucleicos ADN y RNA exclusivamente se encuentran *D*-azúcares. Como vemos, la química en la vida es altamente específica y la relación entre quiralidad-comportamiento de las formas enantioméricas puede llegar a causar diferencias significativas en las actividades farmacológicas. Cabe recordar la tragedia clínica causada por el medicamento talidomida a finales de la década de los 50 en mujeres embarazadas, donde un enantiómero tenía el fin terapéutico de reducir las náuseas y malestares del embarazo y el otro era teratogénico, induciendo malformaciones en los fetos.

Debido a la importancia que puede llegar a tener cada enantiómero, los químicos han desarrollado metodologías cada vez más eficientes para obtener compuestos quirales enantiopuros, haciendo uso de la síntesis estereoselectiva (o síntesis asimétrica), la cuál es definida por la IUPAC como: *una reacción (o secuencia de reacción) en la que se forman uno o más elementos nuevos de quiralidad en una molécula sustrato y produce estereoisómeros (enantiómeros o diastereómeros) en cantidades desiguales.*² Estos métodos se pueden agrupar en: 1) Síntesis enantioselectiva estequiométrica: en ésta cada molécula del reactivo quiral producirá una molécula del producto quiral y 2) Catálisis asimétrica: en ésta una molécula del material

¹ a) Hegstrom, R. A.; Kondepudi, D. K. *Sci. Am.* **1990**, 262, 108-115. b) Liu, M.; Zhang, L.; Wang, T. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 7304-7397.

² IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

quiral utilizado en cantidades catalíticas producirá una multiplicación de la quiralidad, logrando obtener miles de moléculas quirales.³

La catálisis asimétrica se ha establecido con éxito en la síntesis de moléculas enantiopuras, pues permite aprovechar los reactivos de partida de manera más eficiente y sustentable, razón por la que en el año 2001 los científicos William S. Knowles, Ryoji Noyori y Barry Sharpless fueron galardonados con el premio Nobel en Química al desarrollar metodologías de hidrogenación y oxidación orientadas a la síntesis de moléculas quirales utilizando catalizadores con metales de transición.⁴

Por décadas las investigaciones en catálisis asimétrica se enfocaron principalmente en biocatálisis (enzimas como catalizadores) y metales con ligandos quirales. Sin embargo, a inicios del siglo XXI surgió un tercer enfoque en catálisis asimétrica:⁵ *La organocatálisis* emplea moléculas orgánicas de bajo peso molecular y llegó a complementar las herramientas existentes (enzimas y catálisis con metales). Los organocatalizadores presentan algunas características como: 1) Son generalmente insensibles al oxígeno o a la humedad de la atmósfera, por lo que no necesitan condiciones especiales de reacción. 2) Existe una amplia variedad de reactivos orgánicos enantiopuros disponibles de fuentes naturales, haciendo que la preparación suela ser barata y de fácil acceso. 3) Las moléculas orgánicas generalmente son no tóxicas, haciendo que los métodos organocatalíticos sean atractivos en la preparación de compuestos que no toleran la contaminación con metales.

La organocatálisis indudablemente ha ganado mucho interés desde su establecimiento. Se han logrado entender modos generales de activación y se han explorado otros nuevos. También se han desarrollado nuevos organocatalizadores y procesos estereoselectivos.

Hoy en día, el químico dispone de una mayor variedad de metodologías para hacer frente al incremento en la demanda de compuestos enantioméricamente puros, principalmente de la industria farmacéutica, pero también de agroquímicos, saborizantes, fragancias, alimentos y cosméticos, así como para preparar intermediarios claves en síntesis orgánica.

³ Juaristi, E. *Educ. Quím.* **2011**, 22, 12-14.

⁴ Ault, A. J. *Chem. Educ.* **2002**, 79, 572-577.

⁵ MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304-308.

2 ANTECEDENTES

Para obtener compuestos enantioméricamente puros se han desarrollado diversas estrategias, las cuáles se pueden clasificar en tres grandes grupos: 1) El primero hace uso de moléculas quirales disponibles de fuentes naturales, para llevar a cabo las transformaciones químicas hasta obtener la molécula objetivo (*acervo de quiralidad*). 2) En el segundo grupo se encuentran los métodos de resolución de mezclas racémicas, el método clásico empleado a nivel industrial, aunque solo es posible obtener un máximo de 50% de rendimiento de cada enantiómero. 3) El último grupo incluye las metodologías empleadas en *síntesis estereoselectiva*. Los nuevos elementos de quiralidad se pueden generar mediante auxiliares quirales o utilizando catalizadores (enzimas, metales con ligantes quirales o moléculas orgánicas).

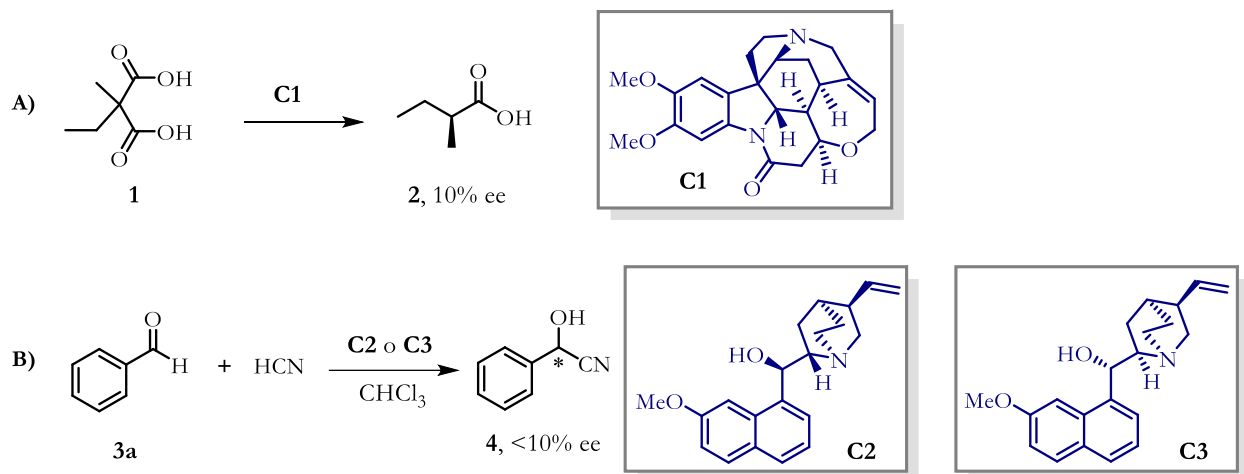
2.1 Organocatálisis: Desarrollo histórico

El uso de moléculas orgánicas para acelerar reacciones químicas ha sido descrito desde hace más de un siglo. Desde el primer reporte a principios del siglo XX hasta finales de ese siglo, se tuvieron publicaciones esporádicas sin conexión una de la otra, ya que se pensaba que solo eran casos particulares que no podían extenderse de manera general. Debido a ello, se llegó primero a una consolidación en la catálisis enzimática y con metales, los cuales tenían una alta eficiencia y diversidad.

A pesar del reciente desarrollo de la organocatálisis, cabe mencionar que las primeras reacciones enantioselectivas que se tienen registradas son precisamente con estos sistemas. En 1904 Marckwald⁶ reportó la descarboxilación enantioselectiva de malonatos **1** catalizada por brucina **C1** para formar los ácidos quirales **2** (Esquema 1A). Otro ejemplo fue reportado por Bredig y Fiske⁷ en 1912: la adición de ácido cianhídrico a benzaldehído **3a** catalizada por los alcaloides de cinchona **C2** o **C3** para obtener la cianhidrina **4** (Esquema 1B).

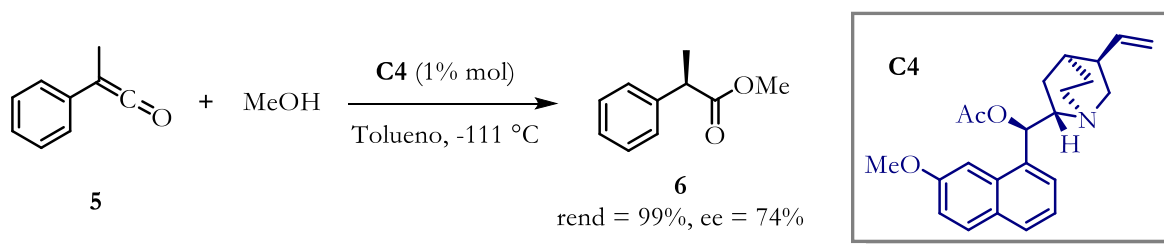
⁶ Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 349-354.

⁷ Bredig, G.; Fiske, W. S. *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7-23.



Esquema 1. Primeras reacciones asimétricas catalizadas por moléculas orgánicas.

El primer ejemplo de una transformación en donde se obtuvo una buena selectividad fue el descrito en 1960 por Pracejus.⁸ En él, se describe cómo alcaloides de cinchona **C4** promueven la adición enantioselectiva de MeOH a fenilmetilcetena **5** para generar el éster metílico **6** con 74% de ee (Esquema 2).



Esquema 2. Adición enantioselectiva de metanol a fenilmetilcetena **5**.

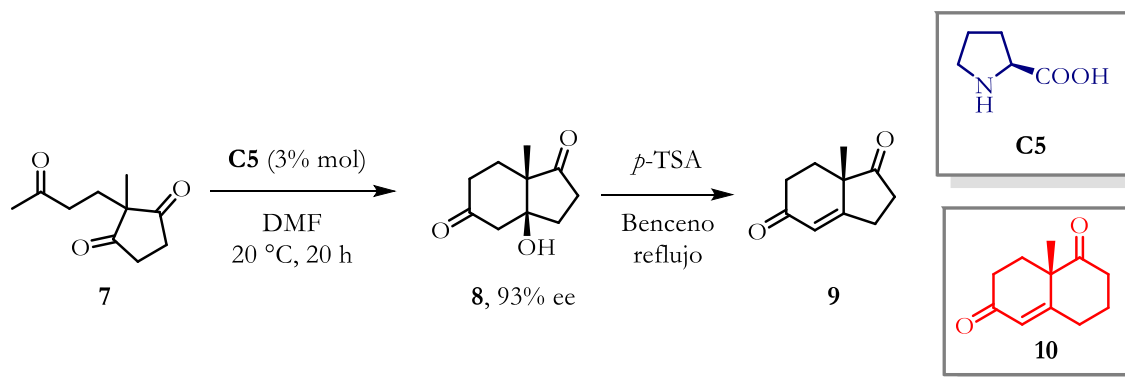
El ejemplo más conocido en la historia de la organocatálisis tal vez sea el descubrimiento reportado por dos grupos de investigadores: en 1971 Eder, Sauer y Wiechert⁹ informaron que el aminoácido *L*-prolina **C5** era capaz de catalizar la reacción aldólica intramolecular de la tricetona **7** para formar el aldol **8** con buena enantioselectividad. De manera independiente, en 1974 el grupo de Hajos y Parrish¹⁰ reportó el mismo tipo de reacción con tricetonas análogas usando también *L*-prolina **C5** mejorando la enantioselectividad y en condiciones más suaves. A esta reacción se le conoce como reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (Esquema 3) y tuvo una gran importancia porque

⁸ Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9-22.

⁹ Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1971**, 10, 496-497.

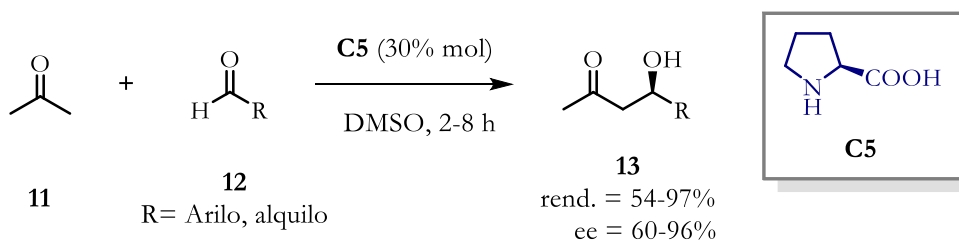
¹⁰ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.

permitía una ruta sencilla y enantioselectiva para obtener la cetona de Wieland-Miescher **10**,¹¹ intermediario ampliamente usado como bloque de construcción en la síntesis total de una variedad de productos naturales.¹²



Esquema 3. Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Pasaron décadas para establecer que las moléculas orgánicas podrían emplearse de manera eficiente y general en catálisis asimétrica. Dos trabajos publicados casi de manera paralela a inicios del 2000 fueron los que iniciaron el auge en la organocatálisis. El primero de ellos fue reportado por List, Lerner y Barbas,¹³ quienes utilizaron *L*-prolina **C5** para llevar a cabo la reacción aldólica intermolecular entre acetona y aldehídos, estableciendo un mecanismo de reacción general vía enamina, como el que ocurre con las aldolasas clase I (Esquema 4).



Esquema 4. Reacción aldólica intermolecular catalizada por *L*-prolina **C5**.

El segundo trabajo fue reportado por MacMillan.¹⁴ En él se documentó que una sal de amina quiral (imidazolidinona **C6**) catalizaba la reacción Diels-Alder enantioselectiva entre aldehídos α,β -insaturados **14** y dienos **15** (Esquema 5) mediante la formación de un ión iminio entre el catalizador y

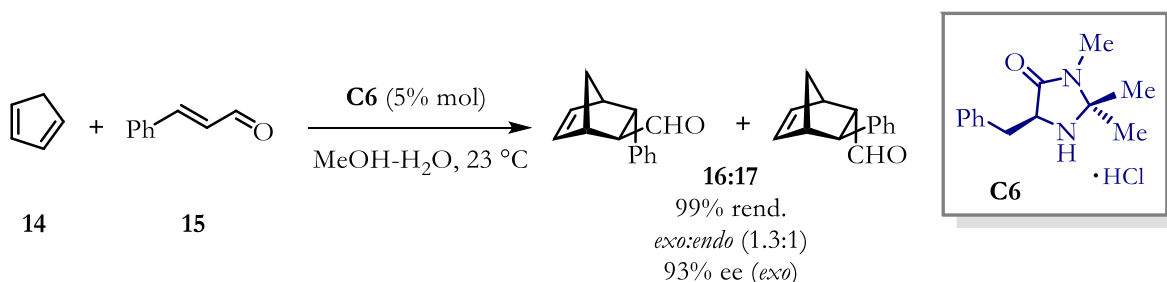
¹¹ Wieland, P.; Miescher, K. *Helv. Chim. Acta*, **1950**, 33, 2215-2228.

¹² a) Bradshaw, B.; Bonjoch, J. *Synlett* **2012**, 23, 337-356. b) List, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590.

¹³ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396.

¹⁴ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.

el aldehído. En este trabajo se planteó que un iminio es una especie más electrofílica que el aldehído. De esta manera, se puede activar un aldehído α,β -insaturado como lo hace un ácido de Lewis coordinado al aldehído. Adicionalmente, en este artículo se propuso por primera vez el término organocatálisis.



Esquema 5. Reacción Diels-Alder enantioselectiva catalizada por la imidazolidinona **C6**.

El entendimiento de los mecanismos de activación en organocatálisis ha permitido el desarrollo de una gran variedad de reacciones sencillas que han sido empleadas en etapas clave de síntesis totales¹⁵ y en reacciones en cascada o dominó.¹⁶ Este crecimiento también ha llegado a fusionar conceptos y conocimiento de otras áreas, como es el uso de radicales o luz en la activación SOMO¹⁷ y fotoredox¹⁸ respectivamente, por lo que, sin duda el campo de la organocatálisis se ha ganado su reconocimiento como un tercer pilar en catálisis asimétrica, junto con la biocatálisis y la catálisis con metales (Figura 1).¹⁹

¹⁵ a) Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Christmann, M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1138-1167 b) Sun, B. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2133-2140. c) Merad, J.; Lalli, C.; Bernadat, G.; Maury, J.; Masson, G. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 3925-3943.

¹⁶ a) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 167-178. b) Volla, C. M. R.; Atodiresei, I.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2390-2431 c) Chanda, T.; Zhao, J. C.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2-79.

¹⁷ a) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.; Ashton, J.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, 316, 582-585. b) Mečiarová, M.; Tisovský, P.; Šebesta, R. *New J. Chem.* **2016**, 40, 4855-4864.

¹⁸ a) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875-10877. b) Sideri, I. K.; Voutyritsa, E.; Kokotos, C. G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 4596-4614.

¹⁹ a) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agriero, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2406-2447. b) Finelli, F. G.; Miranda, L. S. M.; M. A. de Souza, R. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3708-3722.

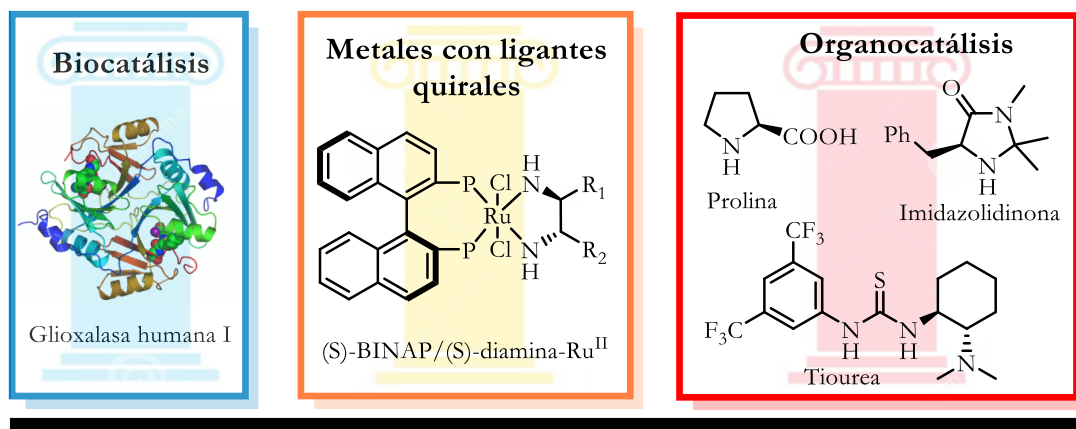


Figura 1. Los tres pilares en catálisis asimétrica.

2.2 Modos generales de activación

Uno de los factores que detonaron el rápido crecimiento de la organocatálisis fue la identificación e invención de modos generales de activación. Estos describen la especie reactiva que puede ser capaz de participar en un amplio rango de reacciones y que sirve como plataforma para el desarrollo de nuevos catalizadores más eficientes en reacciones asimétricas.²⁰ El organocatalizador tiene la función de activar al electrófilo, al nucleófilo o ambos (*organocatalizador bifuncional*) en un ambiente quiral que es responsable del stereocontrol. Los modos de actuar del organocatalizador se pueden clasificar principalmente atendiendo dos enfoques: el primero propuesto por List en 2005^{21a} se basa en la naturaleza del organocatalizador. Esta división consiste en que los organocatalizadores pueden ser clasificados como bases o ácidos ya sean de Lewis o de Brønsted, de acuerdo con el mecanismo de acción para activar el sustrato, ya sea al proporcionar o aceptar electrones (Lewis) o protones (Brønsted)^{21b} (Figura 2A). El segundo enfoque hace referencia al tipo de enlace formado entre el catalizador y el sustrato haciendo la división en catálisis covalente y no covalente²² (Figura 2B). La catálisis covalente involucra la formación de un enlace covalente entre el catalizador y el sustrato; dentro de esta clasificación se encuentran las aminas quirales que forman especies reactivas iminio o enamina y carbenos *N*-heterocíclicos. El otro grupo lo conforman la catálisis por interacciones no covalentes entre el sustrato y el catalizador. Dentro de este conjunto se encuentran las tioureas,

²⁰ MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, 455, 304-308.

²¹ a) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719-724. b) List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413-5415.

²² Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 774-793.

escuaramidas y ácidos fosfóricos que forman enlaces de hidrógeno, y catalizadores de transferencia de fase, los cuales forman interacciones iónicas con los sustratos.

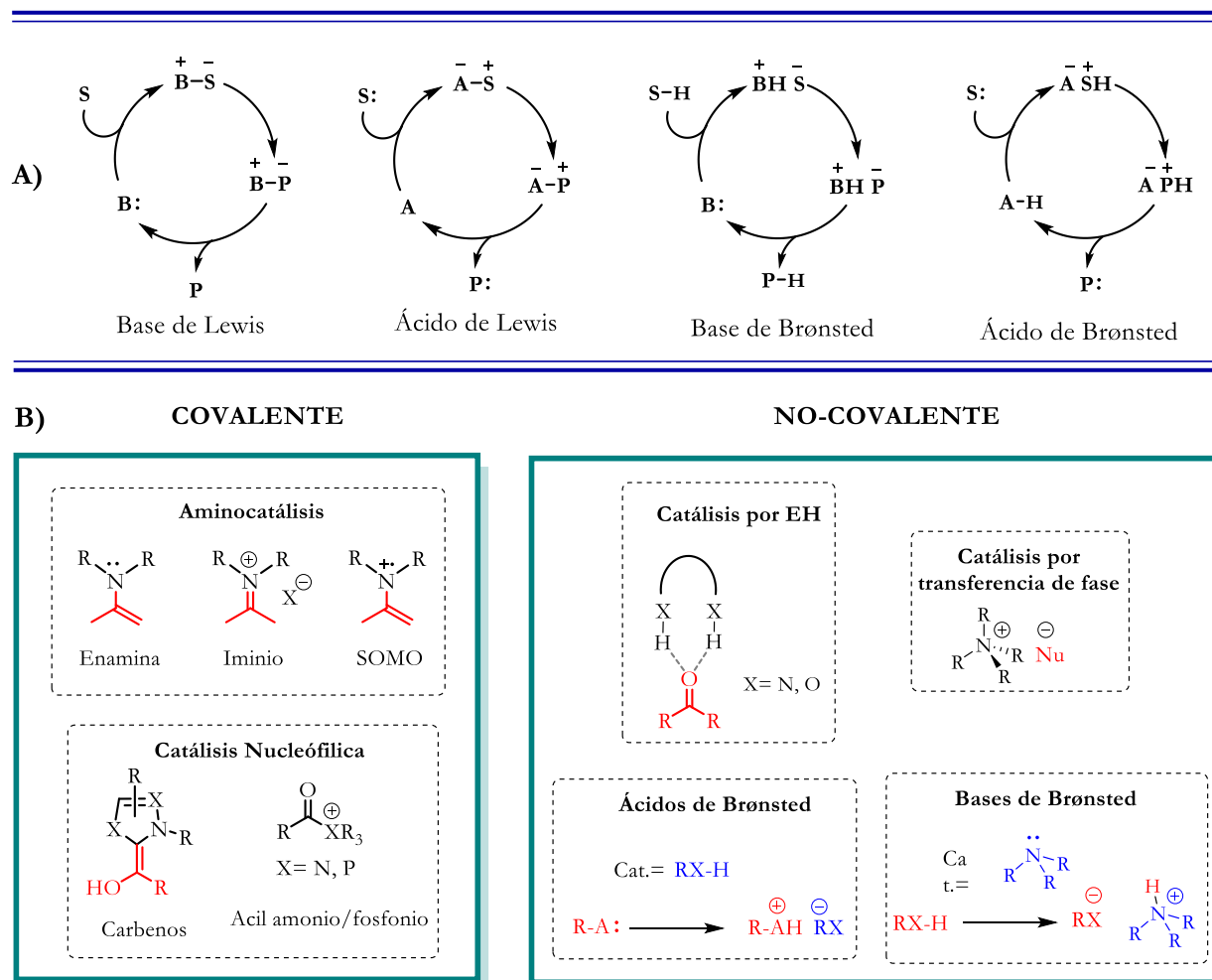
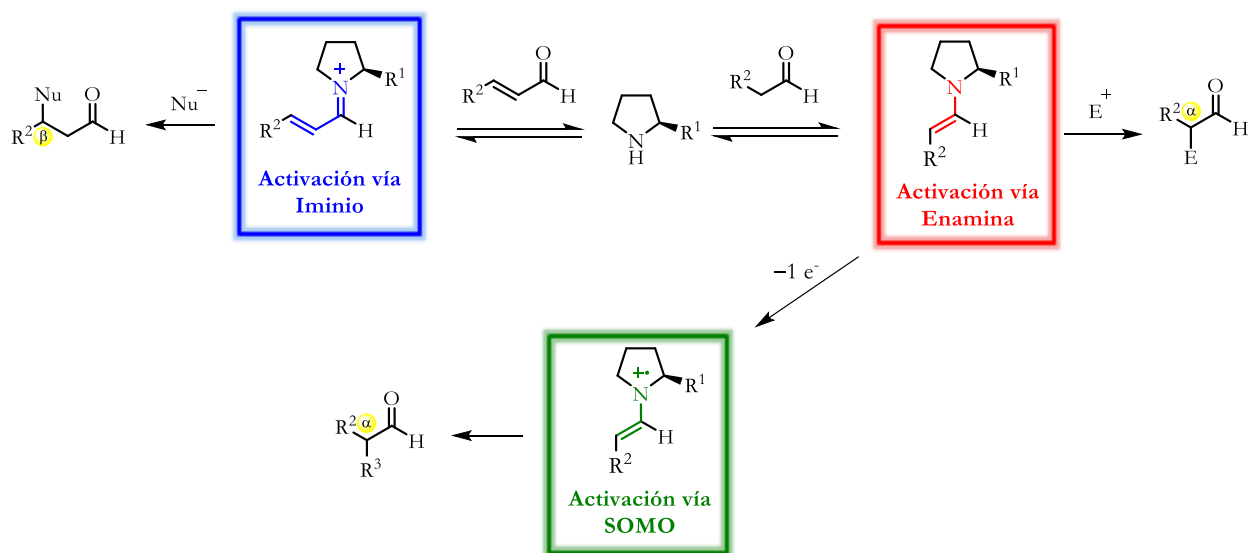


Figura 2. Clasificación de los organocatalizadores: A) Por la naturaleza el catalizador (**S**: sustrato; **B**: base; **A**: ácido; **P**: producto). B) Por la interacción sustrato-catalizador.

Debido a que el presente trabajo se enfoca en el uso de organocatalizadores tiourea-amina primaria. A continuación, se abordará una breve descripción de aminocatalizadores y tioureas, para finalizar en la combinación de ambos.

2.2.1 Aminocatálisis asimétrica

El empleo de aminas primarias o secundarias quirales para catalizar transformaciones orgánicas asimétricas es un campo muy importante en la organocatálisis.²³ La raíz de éste se remonta a los trabajos de Emil Knoevenagel, donde aminas primarias y secundarias, y sus sales, eran capaces de catalizar la condensación de β -cetoésteres o malonatos con aldehídos y cetonas.²⁴ Los modos de activación por el cual operan estas moléculas con compuestos carbonílicos son mediante la transformación de los sustratos en especies reactivas nucleofílicas (**enamina**) o electrofílicas (**iminio**) y mediante la oxidación de la enamina se consigue la activación **SOMO**, el radical formado es atrapado por aceptores de radicales^{17a} (Esquema 6).



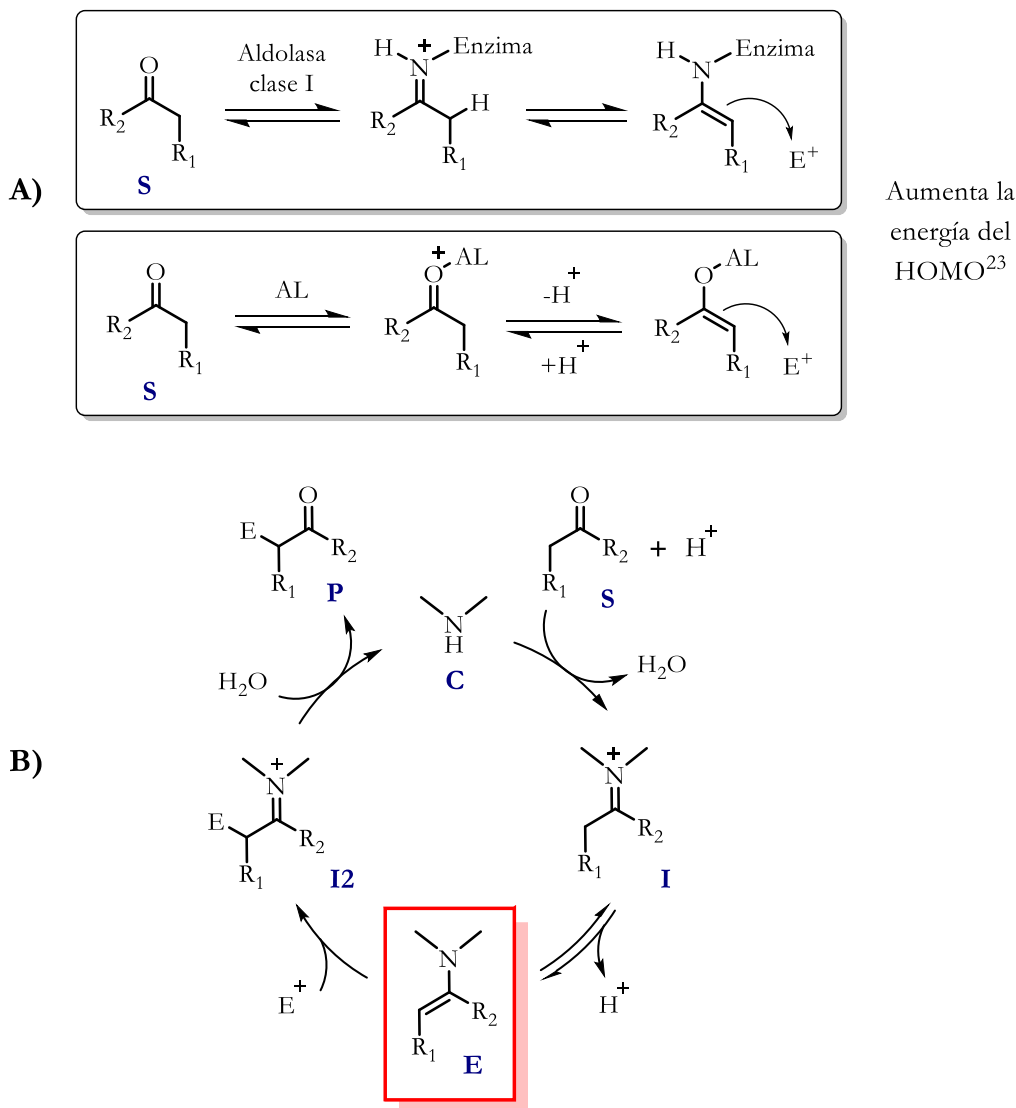
Esquema 6. Modos de activación en aminocatálisis.

Los compuestos carbonílicos enolizables como **S** (Esquema 7A) pueden formar especies nucleofílicas. En la naturaleza se activan por aldolasas clase I para formar enaminas y con ácidos de Lewis (AL) se puede formar enolatos. La activación por organocatálisis vía enamina se inspira en la primera de ellas y su mecanismo se muestra en el Esquema 7B. La amina quiral **C** se condensa con el compuesto carbonílico enolizable **S** y genera el ion iminio **I**. El aumento de la acidez del hidrógeno en posición α favorece la tautomerización a la enamina **E** que aumenta la energía del HOMO.^{23a} La

²³ a) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471-5569. b) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416-5470. c) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138-6171.

²⁴ List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1730-1734.

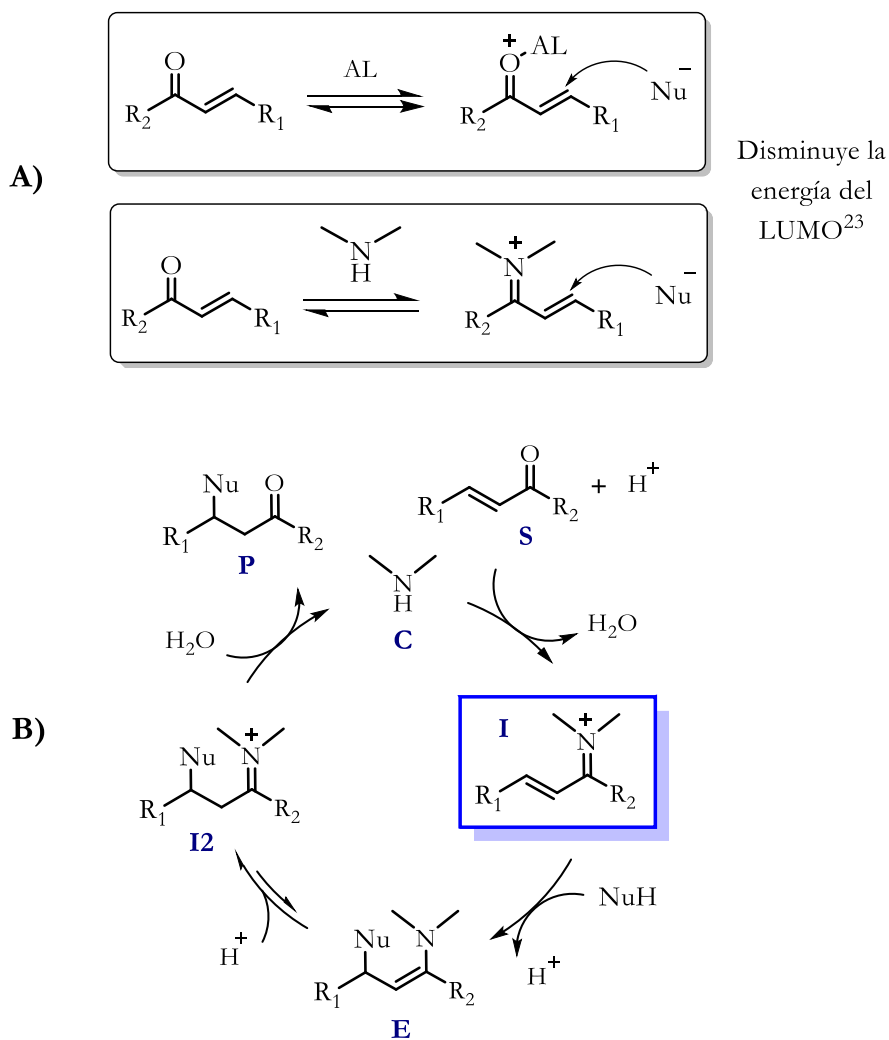
subsecuente reacción con un electrófilo E^+ forma el intermediario iminio **I2**. Finalmente, la hidrólisis de este compuesto libera al producto **P** y regenera el catalizador **C**.



Esquema 7. A) Activación de compuestos carbonílicos por aldolasa clase I y AL. B) Ciclo catalítico general en la α -funcionalización de compuestos carbonílicos vía enamina.

La catálisis vía iminio fue un modo de activación diseñado por MacMillan. Un AL puede coordinarse al carbonilo de un compuesto α,β - insaturado, haciendo un electrófilo más reactivo, ya que disminuye la energía del LUMO.^{23b} Considerando que una amina secundaria, al unirse con estos sustratos, formaría un ion iminio el cual tendría el mismo efecto que un AL (Esquema 8A). El mecanismo para formar el ion iminio se muestra en el Esquema 8B. La condensación de la amina **C**

con el sustrato **S** forma el iminio **I**, el cual tiene una distribución electrónica que facilita la adición de nucleófilo NuH por adición conjugada o reacciones pericíclicas formando el intermediario **E**. Esta especie tautomeriza al iminio **I2**, que finalmente se hidroliza liberando el producto **P** y regenerando el catalizador **C** para otro nuevo ciclo catalítico.



Esquema 8. A) Activación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados por AL y aminas secundarias. B) Ciclo catalítico general para la β -funcionalización de compuestos carbonílicos vía iminio.

2.2.2 Catálisis por enlace de hidrógeno

El enlace de hidrógeno (EH) es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula con fragmento X-H, donde X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos

Y, donde hay evidencia de la formación del enlace $XH \cdots Y$.²⁵ Esta fuerza atractiva tiene un rol central en sistemas químicos y biológicos. Las propiedades del agua, el plegamiento de las proteínas para alcanzar una estructura tridimensional, las formas apareadas de ácidos nucleicos, como ADN o RNA, y las fibras de la celulosa dependen de enlaces de hidrógeno para su estructura. Además de las funciones estructurales e informacionales, el EH participa en los procesos catalíticos de enzimas.²⁶ En síntesis orgánica se ha explotado el EH para activar electrófilos ya que esta interacción disminuye la energía del LUMO. Algunos de los catalizadores sintéticos para llevar a cabo activación por EH se muestran en la Figura 3, entre los que encuentran, las ureas **C7**, tioureas **C8**, escuaramidas **C9**, guanidinos **C10** y dioles **C11**.²⁷

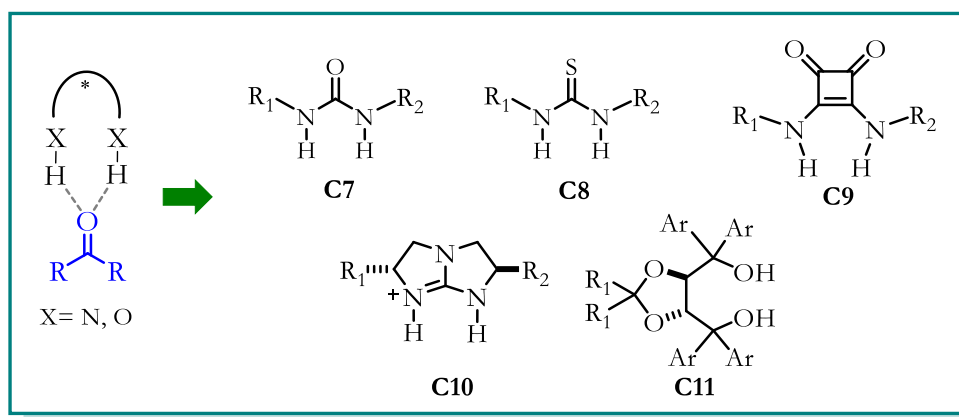


Figura 3. Moléculas representativas en catálisis por EH.

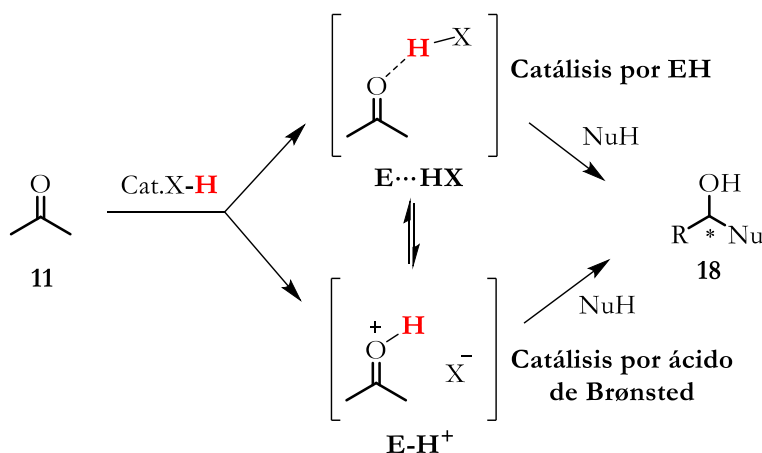
Distinguir entre una catálisis por EH o por ácido de Brønsted resulta en ocasiones un poco difícil. En el Esquema 9 se representa de manera general la activación de compuestos carbonílicos. Si el enlace X-H activa el compuesto carbonílico formando el aducto $E \cdots HX$ y posteriormente se realiza la adición del nucleófilo para formar el producto, se tiene una catálisis por EH. Por el contrario, si hay transferencia completa del protón formando $E-H^+$ como par iónico, se habla de una catálisis por ácido de Brønsted. El mecanismo está estrechamente relacionado a la catálisis ácida general, en la cual un protón se transfiere al intermediario en el paso determinante de la velocidad, y a la catálisis ácida específica, en la cual el electrófilo es protonado antes del ataque nucleofílico. Debido a que hay un

²⁵ Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 1637-1641.

²⁶ a) Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48-76. b) Pihko, P. M. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. **2009**, pp. 1-4.

²⁷ Yu, X.; Wang, W. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 516-532.

equilibrio entre el complejo $E \cdots HX$ y $E-H^+$ no siempre es fácil distinguir entre catálisis por EH o por ácido de Brønsted de manera inequívoca.²⁸



Esquema 9. Catálisis por EH vs ácido de Brønsted.

2.3 Organocatálisis bifuncional

Las enzimas son maquinarias moleculares empleadas por la naturaleza capaces de catalizar un amplio rango de transformaciones orgánicas con alta estereoselectividad y eficiencia, pudiendo activar los sustratos por una combinación de interacciones covalentes y no covalentes. La función sinérgica de estos sitios activos hace que los sustratos puedan reaccionar por una menor energía del estado de transición controlando las interacciones con grupos funcionales próximos. Un ejemplo notable es la hidrólisis del enlace peptídico llevada a cabo por la proteasa de serina (Figura 4A). El primer paso de la hidrólisis consiste en el ataque del alcohol de la serina al carbonilo de la amida formado un éster y liberando el amino. Esta transformación sería muy difícil de manera artificial y la enzima lo consigue mediante múltiples interacciones y efectos. Por un lado, la histidina desprotona a la serina preparándola para el ataque nucleofílico hacia el carbonilo de la amida que se encuentra activada por dos grupos NH en lo que se conoce como “huevo de oxoanión”. La activación por EH favorece el ataque nucleofílico y estabiliza el intermediario tetraédrico oxoaniónico.²⁹ En el campo de la activación con moléculas orgánicas se desarrolló la organocatálisis bifuncional³⁰ que incorpora dos grupos funcionales distintos capaces de activar de manera simultánea al nucleófilo y al electrófilo (Figura 4B).

²⁸ Pihko, P. M. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*. 2009, pp. 5-13.

²⁹ Erez, E.; Fass, D.; Bibi, E. *Nature* 2009, 459, 371-378.

³⁰ a) Lu, L.; An, X.; Chen, J.; Xiao, W. *Synlett* 2012, 23, 490-508. b) Siau, W.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* 2011, 1, 1298-1310

Esta bifuncionalidad ha demostrado un incremento en la eficiencia de las reacciones en condiciones suaves generando productos quirales de alto valor agregado.

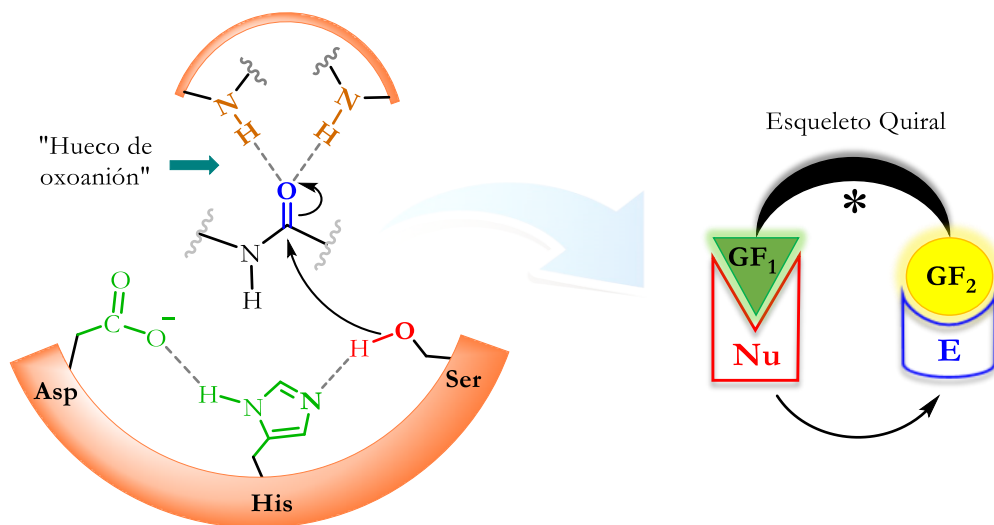


Figura 4. A) Representación del sitio activo de la proteasa de serina para la hidrólisis del enlace peptídico (izquierda). B) Activación general en catálisis bifuncional (derecha).

2.3.1 Organocatalizador bifuncional: tiourea-amina terciaria

Como se mencionó anteriormente, una de las moléculas usadas en catálisis por EH son las (tio)ureas. Estas estructuras se utilizaron como donadoras de EH a partir de los estudios realizados por Etter,³¹ demostrando como la diarilurea **C12** era un buen donador de EH en el estado sólido al co-cristalizar con una gran variedad de aceptores de EH (Figura 5A). Con base en estas observaciones, Curran³² y colaboradores demostraron por primera vez que ureas y tioureas aquirales **C13** podían catalizar reacciones (Figura 5B). En 1998 Jacobsen³³ publicó la primera reacción enantioselectiva catalizada por EH; en ella, la tiourea **C14** promovía la reacción de Strecker con buen ee (Figura 5C). Por otro lado, las tioureas aquirales evolucionaron a la tiourea de Schreiner **C15**,³⁴ molécula que al

³¹ a) Etter, M. C.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5896-5897. b) Etter, M. C.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8415-8426.

³² a) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259-3261. b) Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647-6650.

³³ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901-4902

³⁴ a) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217-220. b) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407-414.

poseer el grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenil aumenta considerablemente la velocidad de la cicloadición Diels-Alder (Figura 5D).

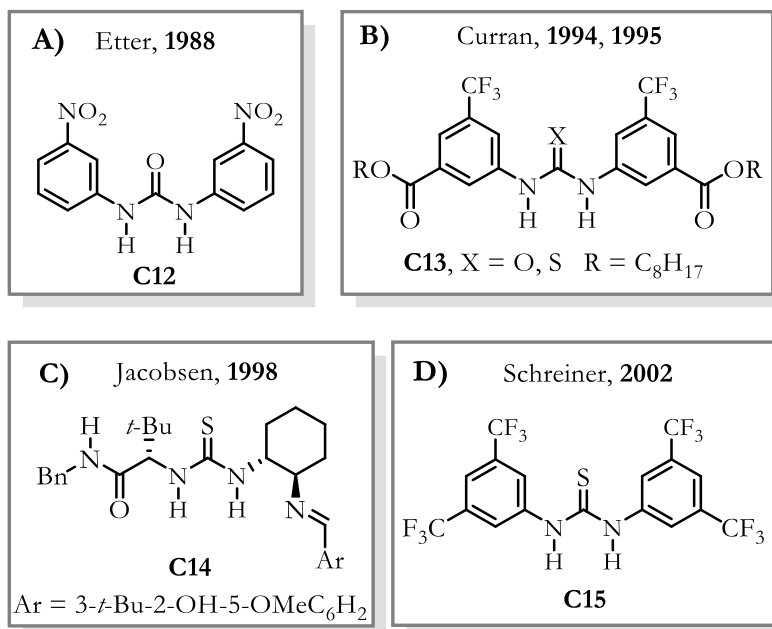


Figura 5. Ejemplos de estructuras en el estudio de ureas/tioureas.

Los trabajos anteriores fueron la base para que Takemoto en el 2003³⁵ reportará el diseño y evaluación de un nuevo tipo de tioureas que incorporaba el fragmento “*privilegiado*”³⁶ 3,5-bis(trifluorometil)fenilo en una tiourea y una amina terciaria sobre un esqueleto quiral (Figura 6). La tiourea **C18c** fue la primera desarrollada dentro del concepto de organocatalizador bifuncional, ya que por una parte el fragmento tiourea podía activar al electrófilo (nitroalqueno en azul) mediante enlaces de hidrógeno y la amina terciaria funcionaría como una base de Brønsted para desprotonar pronucleófilos (compuestos 1,3-dicarbonílicos en rojo).

³⁵ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672-12673.

³⁶ Lippert, K. M.; Hof, K.; Gerbig, D.; Ley, D.; Hausmann, H.; Guenther, S.; Schreiner, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919-5927.

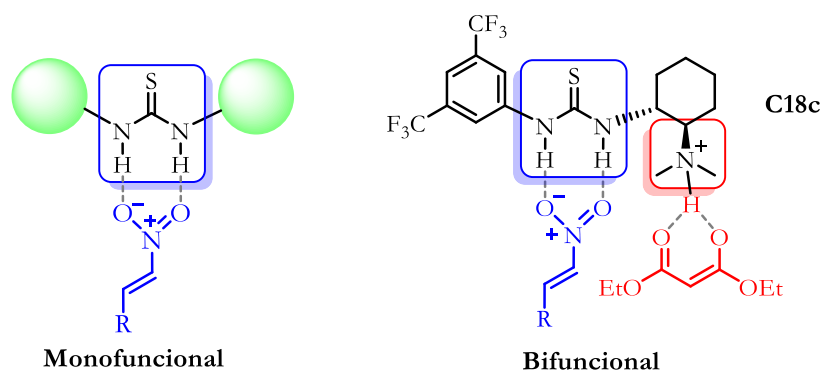
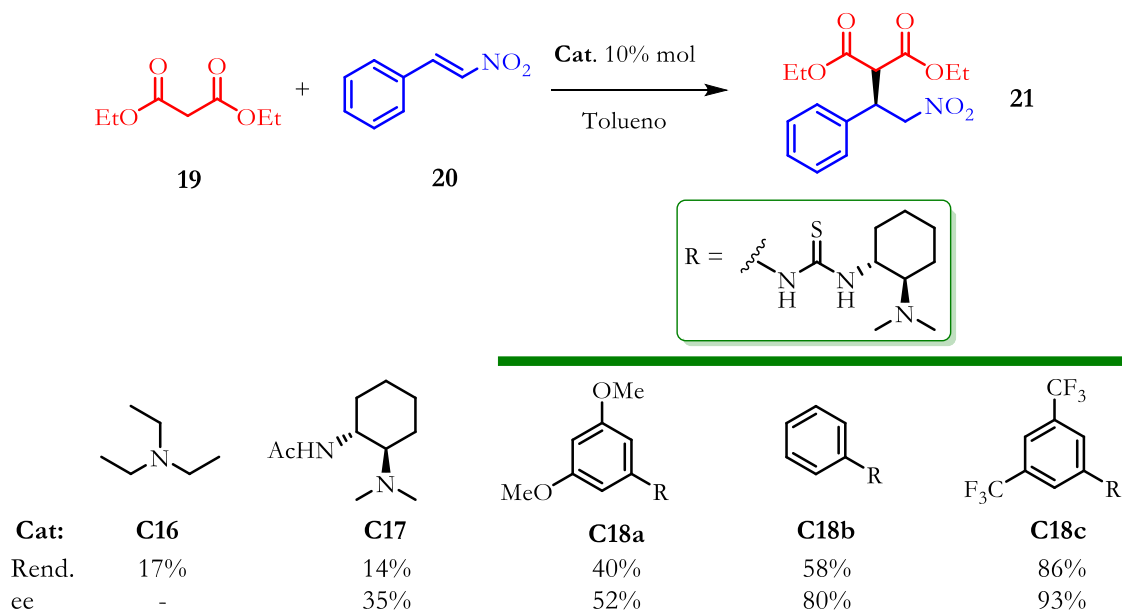


Figura 6. Organocatalizador bifuncional **C18c** desarrollado por Takemoto.

La tiourea **C18c** fue evaluada en la adición de malonatos **19** a nitroolefinas **20** obteniendo el aducto de Michael **21** con 93% de ee. Además, se constató que el efecto sinérgico de la tiourea y la amina terciaria eran esenciales para una catálisis eficiente y selectiva. En experimentos control con trietilamina o una tiourea y trietilamina no logran un rendimiento semejante al obtenido con los catalizadores bifuncionales. Adicionalmente, al evaluar tioureas con grupos arilo que afectan el pKa de la tiourea, se encontró que a mayor acidez, mejor rendimiento y selectividad (Esquema 10).



Esquema 10. Aplicación de la tiourea de Takemoto en la reacción de Michael.

Desde el trabajo seminal de Takemoto, muchos grupos de investigación han diseñado diferentes catalizadores bifuncionales para promover una variedad de adiciones de pronucleófilos a electrófilos. En la Figura 7 se muestra parte de la diversidad de estructuras estudiadas. La introducción de alcaloides de cinchona **C19** por Soós,^{37a} Connon^{37b} y Dixon,^{37c} Jacobsen^{37d} con amidas de la *tert*-leucina **C20**, estructuras con quiralidad axial del BINAM **C21**,^{37e} con la ciclohexildiamina como sustrato y otros fragmentos aquirales **C22**^{37f} y **C24**,^{37h} aminocarbohidratos **C23**^{37g} y con sustituyente neopentílico **C25**.³⁷ⁱ

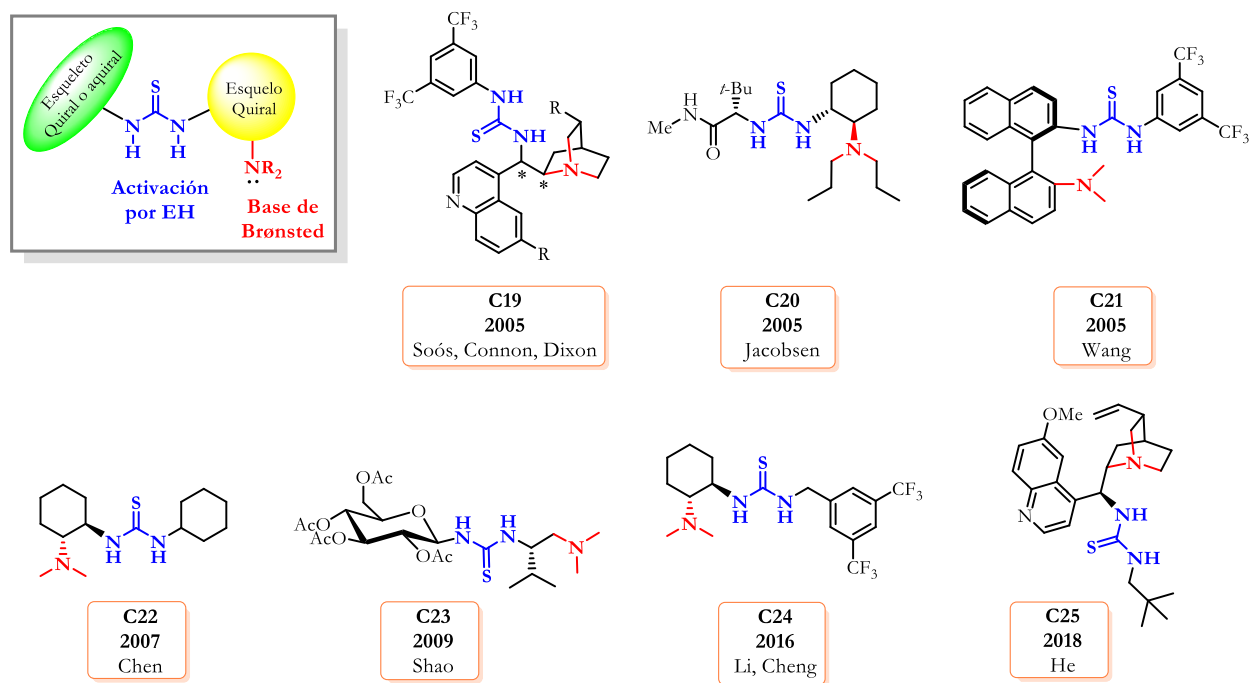


Figura 7. Organocatalizadores bifuncionales tiourea-amina terciaria representativos.

2.3.2 Organocatalizador bifuncional: tiourea-amina primaria/secundaria

La activación dual es una estrategia muy atractiva para sintetizar moléculas quirales proporcionando nueva reactividad o selectividad en la reacción de interés.³⁸ En la catálisis con prolina,

³⁷ a) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967-1969. b) McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6367-6370. c) Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, 4481-4483. d) Fuerst, D. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8964-8965. e) Wang, J.; Li, H.; Duan, W.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4713-4716. f) Liu, T.; Cui, H.; Long, J.; Li, B.; Wu, Y.; Ding, L.; Chen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1878-1879. g) Pu, X.; Li, P.; Peng, F.; Li, X.; Zhang, H.; Shao, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4622-4626. h) Yang, C.; Zhang, E.; Li, X.; Cheng, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6506-6510. i) Yuan, J.; Liu, H.; Tian, Q.; Ji, N.; Shen, K.; He, Wei. *Synthesis* **2018**, 50, 2577-2586.

³⁸ Dixon, D. J. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2016**, 12, 1079-1080

List y Houk³⁹ propusieron un modo bifuncional de actuar de la prolina en el estado de transición de la reacción aldólica entre acetona y aldehídos (Figura 8A). Por un lado, la enamina nucleofílica activa a la cetona y por otro lado el EH del ácido carboxílico hace más electrofílico al aldehído. El remplazar el grupo carboxilo por otro donador de EH permitió obtener catalizadores con menor carga catalítica y otro grupo de organocatalizadores bifuncionales⁴⁰ (Figura 8B). Adicionalmente, en la literatura se reportaron dipéptidos con un grupo amino libre en el extremo *N*-terminal⁴¹ que sugerían también la efectividad dual en la activación de sustratos (Figura 8C). Bajo estas consideraciones, la combinación de aminas primarias o secundarias para formar intermediarios reactivos enamina con compuestos carbonílicos y la conocida capacidad para donar EH por tioureas fue un campo que se desarrolló más tarde.

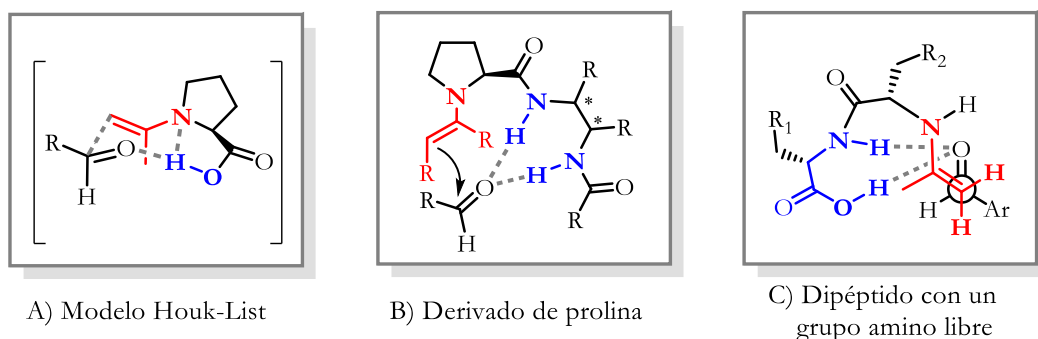


Figura 8. Activación bifuncional enamina/EH.

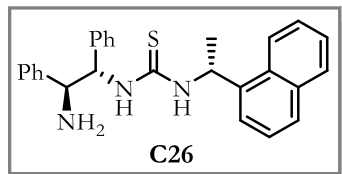
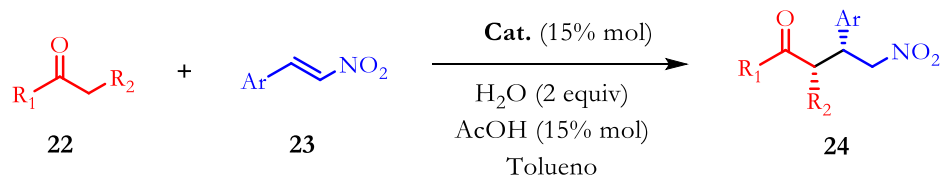
Los primeros organocatalizadores bifuncionales basados en tiourea-amina primaria fueron reportados a principios del 2006 y empleados en la adición de Michael asimétrica de aldehídos o cetonas a nitroalquenos. Tsogoeva⁴² preparó y evaluó las tioureas **C26** y **C27** formadas por fragmentos de 1,2-diamina y 1-ariletilamina en presencia de AcOH y H₂O como aditivos. Las γ -nitrocetonas **24** se obtuvieron con rendimientos y selectividades de buenas a excelentes (Esquema 11).

³⁹ Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475-2479.

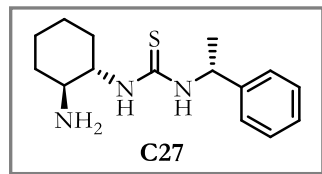
⁴⁰ Chen, J.; Lu, H.; Li, X.; Cheng, L.; Wan, J.; Xiao, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4543-4545.

⁴¹ Tsogoeva, S.; Wei, S. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2005**, 16, 1947-1951.

⁴² a) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Chem. Commun.* **2006**, 13, 1451-1453. b) Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 826-832.



Rend. = 82-99%
ee = 90-99%
rd = hasta 83:17 (*syn* : *anti*)



Rend. = 85-93%
ee = 84-92%

Esquema 11. Reacción de Michael enantioselectiva catalizada por las tioureas **C26** y **C27** de Tsogoeva.

La enantioselectividad de la reacción se explicó al modelar el estado de transición (Figura 9) de la enamina con la tiourea **C27** y el anclaje del nitroestireno por dos enlaces de hidrógeno al mismo oxígeno del grupo nitro, esto para que la adición se realice por la cara *Re*. Adicionalmente, los autores indican que el EH entre el NH de la enamina y el azufre es importante para mantener cierta rigidez en el estado de transición.

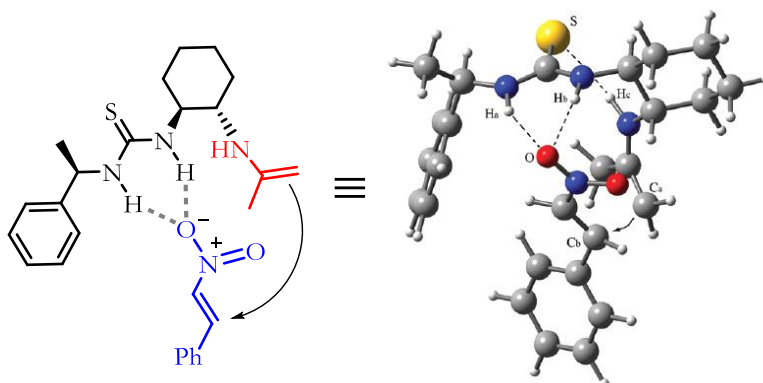
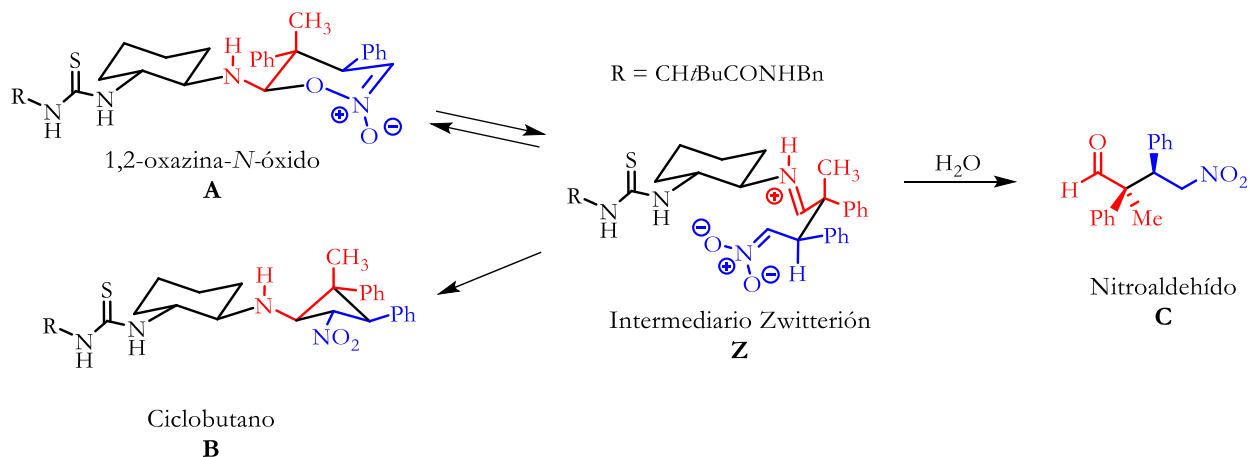


Figura 9. Estado de transición para la formación del enantiómero R.

Jacobsen⁴³ reportó casi de manera simultánea a Tsogoeva otra tiourea-amina primaria la cual contiene el (1*R*,2*R*)-diaminociclohexano y amidas de aminoácidos. En particular, el catalizador **C28** que contiene *tert*-leucina catalizó de manera eficiente la adición de una gran variedad de cetonas **25** a

⁴³ Huang, H; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7170-7171.

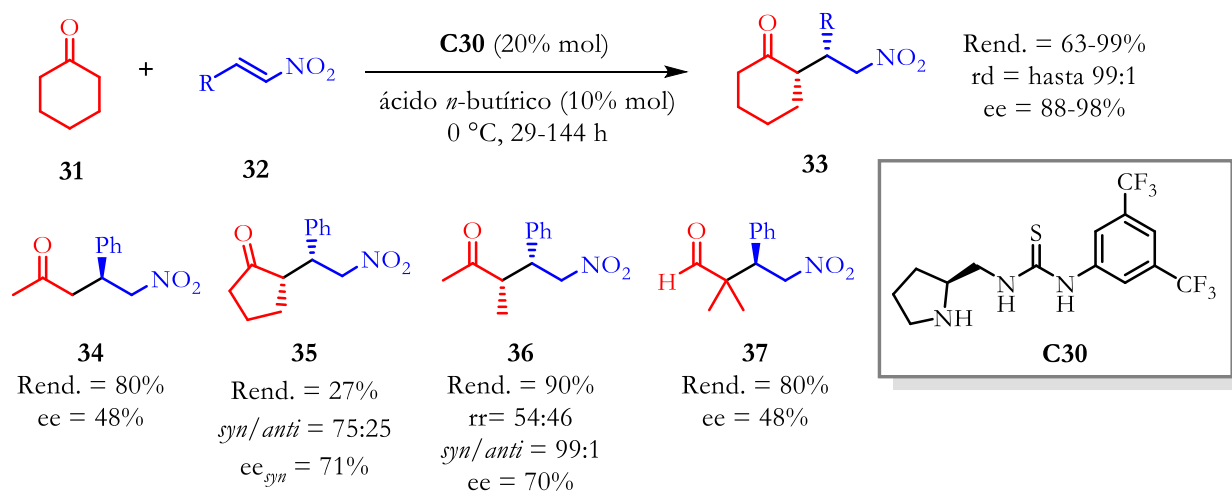
formación. El último paso del ciclo catalítico involucra al intermediario zwitterion **Z**, el cuál se protona e hidroliza para obtener el nitroaldehído **C** y recuperar al catalizador (Esquema 14). Sin embargo, este intermediario puede ser atrapado a la oxazina **A** o al ciclobutano **B**. Se encontró que **A** se hidroliza fácilmente con la humedad, pero a **B** solo ácidos fuertes lo liberan y por lo tanto el catalizador queda atrapado. La adición de agua como aditivo acelera la descomposición de **A** liberando al catalizador y generando mayor cantidad del producto **C**.



Esquema 14. Formación de intermediarios que atrapan de manera reversible o irreversible al catalizador.

El primero en reportar una tiourea bifuncional con una amina secundaria fue Tang en el 2006,⁴⁶ la cual consiste en una pirrolidina y una tiourea que tiene el grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo. La tiourea-pirrolidina **C30** fue evaluada en la adición de ciclohexanona **31** a nitroalquenos **32** en presencia de ácido *n*-butírico obteniendo buenos resultados. Sin embargo, otras cetonas y aldehídos tuvieron problemas ya que con acetona la reacción no fue selectiva (48% ee); con ciclopentanona se obtuvo bajo rendimiento (27%); con metiletilcetona no hubo regioselectividad y con isobutiraldehído el rendimiento fue moderado (Esquema 15).

⁴⁶ Cao, C.; Ye, M.; Sun, X.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2901-2904.



Esquema 15. Reacción de Michael catalizada por la tiourea **C30** de Tang.

El uso de tioureas bifuncionales con aminas primarias o secundarias depende mucho del sustrato que se emplea (por ejemplo; con carbonilos impedidos funcionan mejor las aminas primarias). Actualmente, existen esfuerzos intensivos en el desarrollo de catalizadores con aminas primarias basados en modificar la estructura quiral o aquiral que contiene la función tiourea. En la Figura 10 se muestra la diversidad estructural de productos quirales que han sido obtenidos con catalizadores tiourea-amina primaria mediante adiciones conjugadas, reacciones de Mannich, α -alquilaciones, ciclaciones, cicloadiciones y reacciones dominó.⁴⁷

⁴⁷ a) Tsakos, M.; Kokotos, C. G. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10199-10222. b) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7051-7071. c) Held, F. E.; Tsogoeva, S. B. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 645-667. d) Koutoulogenis, G.; Kaplaneris, N.; Kokotos, C. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 462-495.

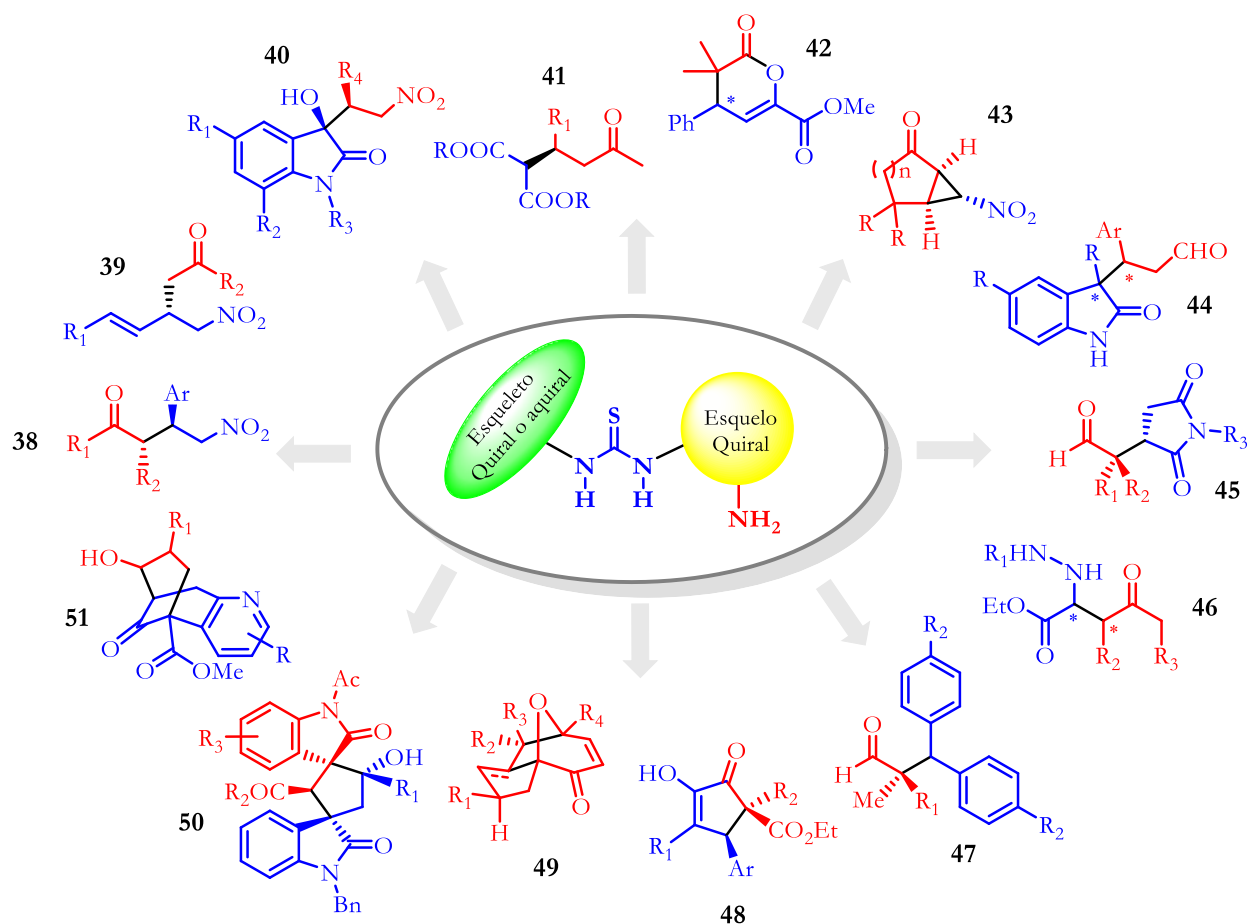


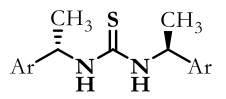
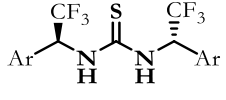
Figura 10. Estructuras representativas obtenidas con organocatalizadores tiourea-amina primaria.

2.3.3 Incorporación del grupo trifluorometilo en tioureas bifuncionales

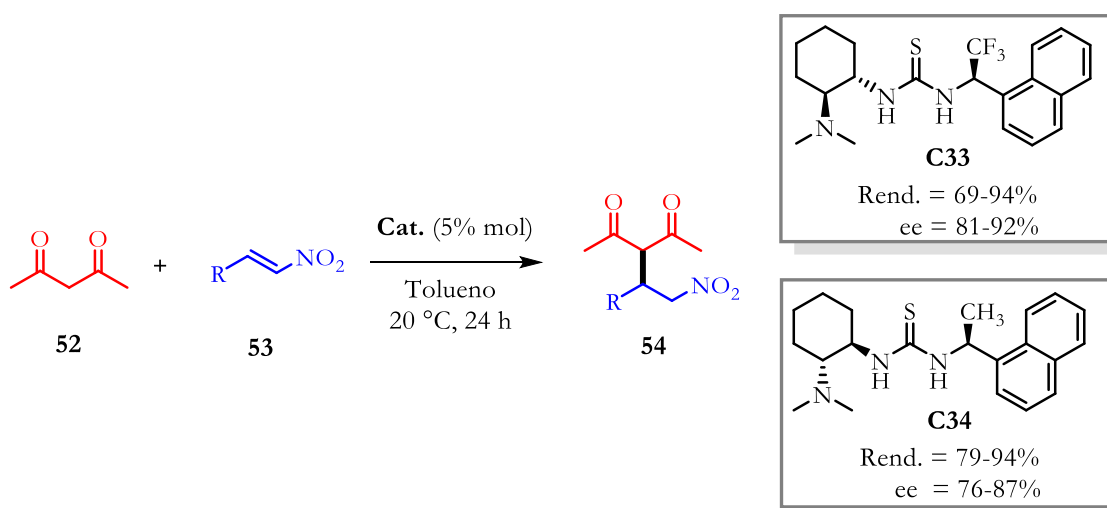
En el campo del reconocimiento molecular de carboxilatos, el grupo de investigación de Hernández-Rodríguez estudió tioureas quirales de simetría C_2 con fragmentos 1-ariletilo y 1-aril-2,2,2-trifluoroetilo.⁴⁸ Los resultados indicaron que las tioureas con trifluorometilo generan asociaciones mucho más fuertes que sus análogos no fluorados (hasta 10 veces más) y con mayor enantiodiscriminación (Tabla 1).

⁴⁸ Trejo-Huizar, K. E.; Ortiz-Rico, R.; Peña-González, M. de los A.; Hernández-Rodríguez, M. *New J. Chem.* **2013**, 37, 2610-2613.

Tabla 1. Constante de asociación (K_a) para los aductos tiourea-carboxilato.

Tiourea	Ar	AcO ⁻	(<i>R</i>)-Mand.	(<i>S</i>)-Mand.
 C31	Ph	227	10	12
	1-naftilo	197	14	18
 C32	Ph	3440	171	104
	1-naftilo	8705	447	205

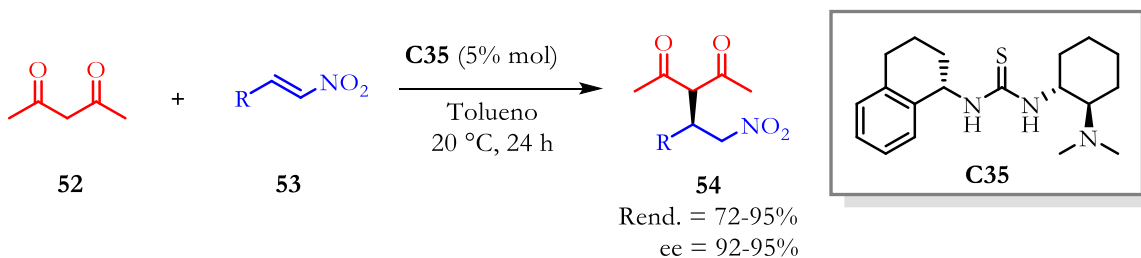
El fragmento 1-ariletil-2,2,2-trifluoroetilo ayuda a que los NH de la tiourea sean mejores donadores de EH al disminuir el pKa. Adicionalmente, por ser quiral ayuda a modular mejor el ambiente estérico, por lo cual se incorporaron estos fragmentos a tioureas tipo Takemoto **C33** y se evaluó su actividad catalítica en la adición de 1,3-dicarbonílicos **52** a nitroalquenos **53** (Esquema 16).⁴⁹ Los resultados indicaron que los catalizadores fluorados **C33** presentan una mejor selectividad que sus análogos no fluorados **C34**. La explicación de esta selectividad no se debe al diferente tamaño del CH₃/CF₃ sino a los enlaces de hidrógeno más fuertes e interacciones débiles CH \cdots FC en el compuesto fluorado y CH \cdots π en el metilado.



Esquema 16. Comparación de catalizadores fluorados y no fluorados tipo Takemoto en la reacción de Michael de 2,4-pentanodiona con nitroalquenos.

⁴⁹ Jiménez, E. I.; Narváez, W. E. V.; Román-Chavarría, C. A.; Vazquez-Chavez, J.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7419-7431.

Aunque la selectividad con el catalizador **C34** fue menor que su análogo **C33**, su inducción no es despreciable. Al haber entendido la manera de acción de los sistemas no fluorados, éste se rediseño para maximizar las interacciones $\text{CH}\cdots\pi$ en el estado de transición. La estructura que cumple con tener el grupo arilo perpendicular al plano de la tiourea es el tetrahidronaftilo. Su análisis *in silico* mostró contactos más fuertes y la selectividad fue considerablemente mayor y en un rango estrecho de valores (Esquema 17).⁵⁰



Esquema 17. Catalizador mejorado *in silico* y su posterior evaluación catalítica.

⁵⁰ Jiménez, E. I.; Narváez, W. E. V.; J.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, 7,4470-4477.

3 HIPÓTESIS

La incorporación de fragmentos quirales con α -trifluorometilo a tioureas genera enlaces de hidrógenos más fuertes entre la tiourea y el aceptor de EH. Adicionalmente, permite modular el ambiente estérico en el estado de transición de reacciones estereoselectivas. En este sentido, hipotizamos que un catalizador bifuncional tiourea-amina primaria con este grupo/fragmento, mejorará el rendimiento y selectividad.

4 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y evaluar nuevos organocatalizadores bifuncionales tiourea-amina primaria basados en la estructura del 1,2-diaminociclohexano que posean un sustituyente quiral en el nitrógeno de la tiourea con un grupo α -trifluorometilo y comparar el desempeño de estos sistemas con sus análogos no fluorados (Figura 11).

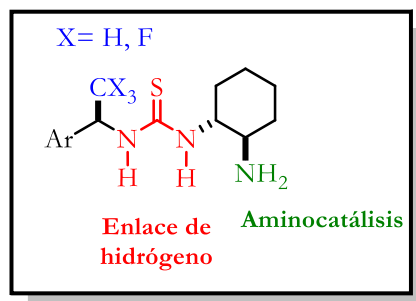
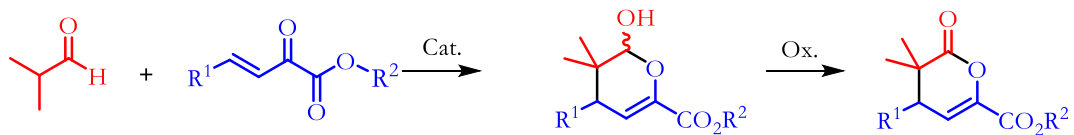


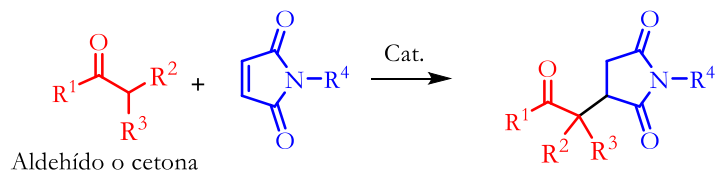
Figura 11. Estructura del organocatalizador bifuncional propuesto.

4.1 Objetivos específicos.

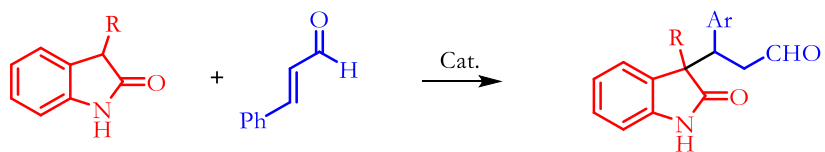
- Desarrollar una metodología estereoselectiva para obtener aminas quirales con el grupo trifluorometilo.
- Sintetizar los organocatalizadores bifuncionales con -CF₃ y -CH₃ mediante el acoplamiento del *trans*-1,2-diaminociclohexano y el isotiocianato correspondiente.
- Evaluar la eficiencia catalítica de los sistemas fluorados y no fluorados en adiciones conjugadas:
 - a) Adición de aldehídos enolizables a α -cetoésteres β,γ -insaturados



b) Adición de aldehídos y cetonas a maleimida.



c) Adición de oxindoles a compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

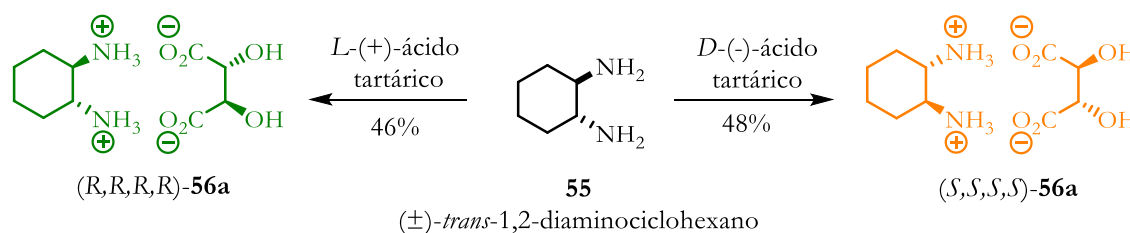


5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Síntesis de los organocatalizadores bifuncionales

5.1.1 Resolución de (\pm) *trans*-1,2-diaminociclohexano (DACH)

La resolución del DACH racémico **55** se realizó mediante la formación de sus sales diastereoméricas. Con el ácido *L*-tartárico se aisló el tartrato de la diamina (*R,R,R,R*)-**56a**, mientras que su enantiómero (*S,S,S,S*)-**56a** se aisló usando el ácido *D*-tartárico. Los rendimientos fueron del 46% y 48% respectivamente de un máximo de 50% (Esquema 18).



Esquema 18. Resolución racémica de (\pm)-*trans*-1,2-diaminociclohexano.

5.1.2 Síntesis de aminas quirales con el grupo trifluorometilo.

Para preparar las aminas quirales conteniendo el grupo trifluorometilo se contemplaron dos metodologías, una aminación reductiva estereoselectiva (Esquema 19, Método A) o la adición estereoselectiva del grupo trifluorometilo (Esquema 19, Método B). En ambos casos se empleó como auxiliar quiral la sulfonamida de Ellman. Para el método A, la trifluorocetona con naftilo **58b** se sintetizó a partir de la adición del aril litiado al trifluoroacetato de etilo. La trifluoroacetofenona **58a** era comercialmente disponible. Mediante la condensación de las trifluorocetonas **58a-b** con la sulfonamida de Ellman (*R,S*) y reducción *in situ* con borohidruro de sodio⁵¹ se obtuvieron las sulfonamidas **60a** y **60b** con buenos rendimientos y diastereoselectividad de 97:3 y 80:20 respectivamente. Sin embargo, fue complicado separar la mezcla de diastereómeros por cromatografía en columna ya que los productos son líquidos y no se puede enriquecer el diastereómero mayoritario por cristalización. Por esta razón, se exploró la estrategia sintética de adición nucleofílica del trifluorometilo a la imina quiral

⁵¹ Xu, J.; Liu, Z.-J.; Yang, X.-J.; Wang, L.-M.; Chen, G.-L.; Liu, J.-T. *Tetrahedron* **2010**, 66, 8933-8937.

estereocentro es R de acuerdo con las propiedades espectroscópicas y rotación óptica descritas en la literatura para las aminas.

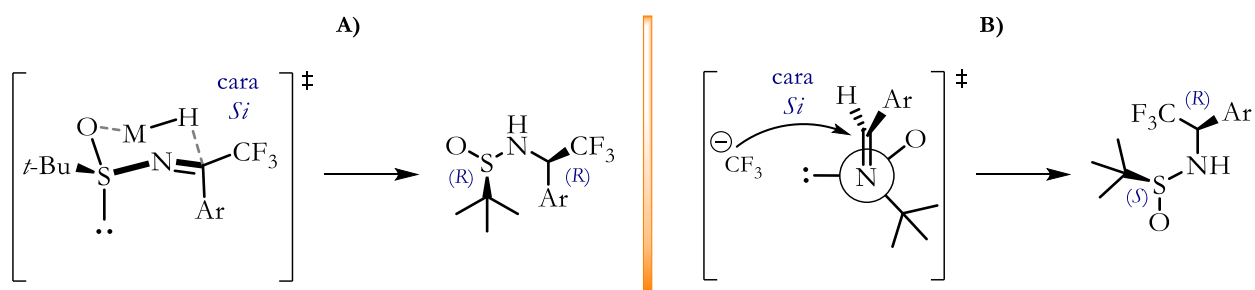
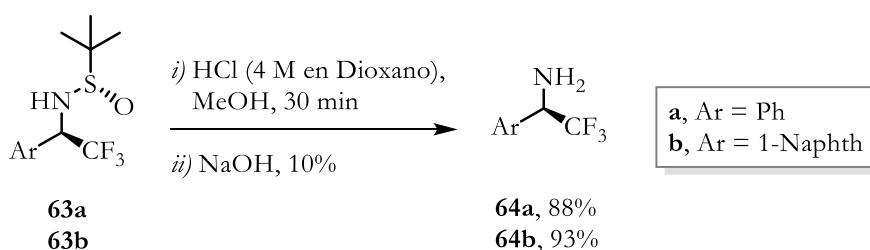


Figura 12. Estados de transición propuestos en la adición nucleofílica de: (A) Aminación reductiva de trifluorocetonas; (B) adición nucleofílica de trifluorometilo a aldiminas.

La remoción del grupo sulfinilo se llevó a cabo por una metanólisis con ácido clorhídrico obteniendo las α -trifluorometilaminas quirales **64a** y **64b** en buenos rendimientos (Esquema 20).



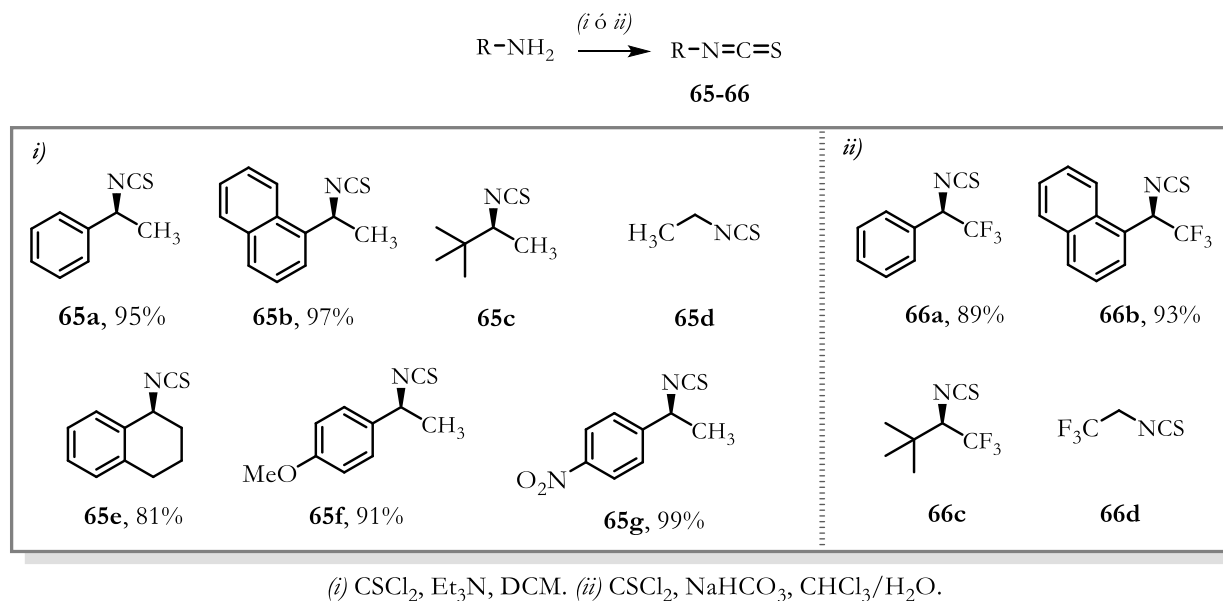
Esquema 20. Obtención de las aminas quirales **64a** y **64b**.

5.1.3 Formación de los isotiocianatos

Como se mencionó anteriormente, uno de los objetivos es contrastar los catalizadores fluorados con los no fluorados, para observar si un mejor donador de EH influye en el rendimiento y selectividad de los sistemas a evaluar. Las aminas no fluoradas fueron adquiridas comercialmente y la reacción con tiofosgeno, trietilamina como base y DCM como disolvente dio lugar a la formación de los isotiocianatos **65a-g**, en buenos rendimientos (Esquema 21). Cuando se empleó la amina con trifluorometilo **64a** se obtuvo el isotiocianato **66a** con un rendimiento inferior del 45%. Debido al bajo rendimiento se cambió el protocolo con estas aminas empleando NaHCO_3 en un medio bifásico $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ ⁵³ (Esquema 21). Cabe mencionar que los isotiocianatos alifáticos **65c-d** y **66c-d** no fueron

⁵³ Michalski, O.; Ciez, D. *J. Mol. Struct.* **2013**, 1037, 225-235.

purificados debido a su bajo punto de ebullición, por lo que el crudo fue usado en el siguiente paso de reacción.

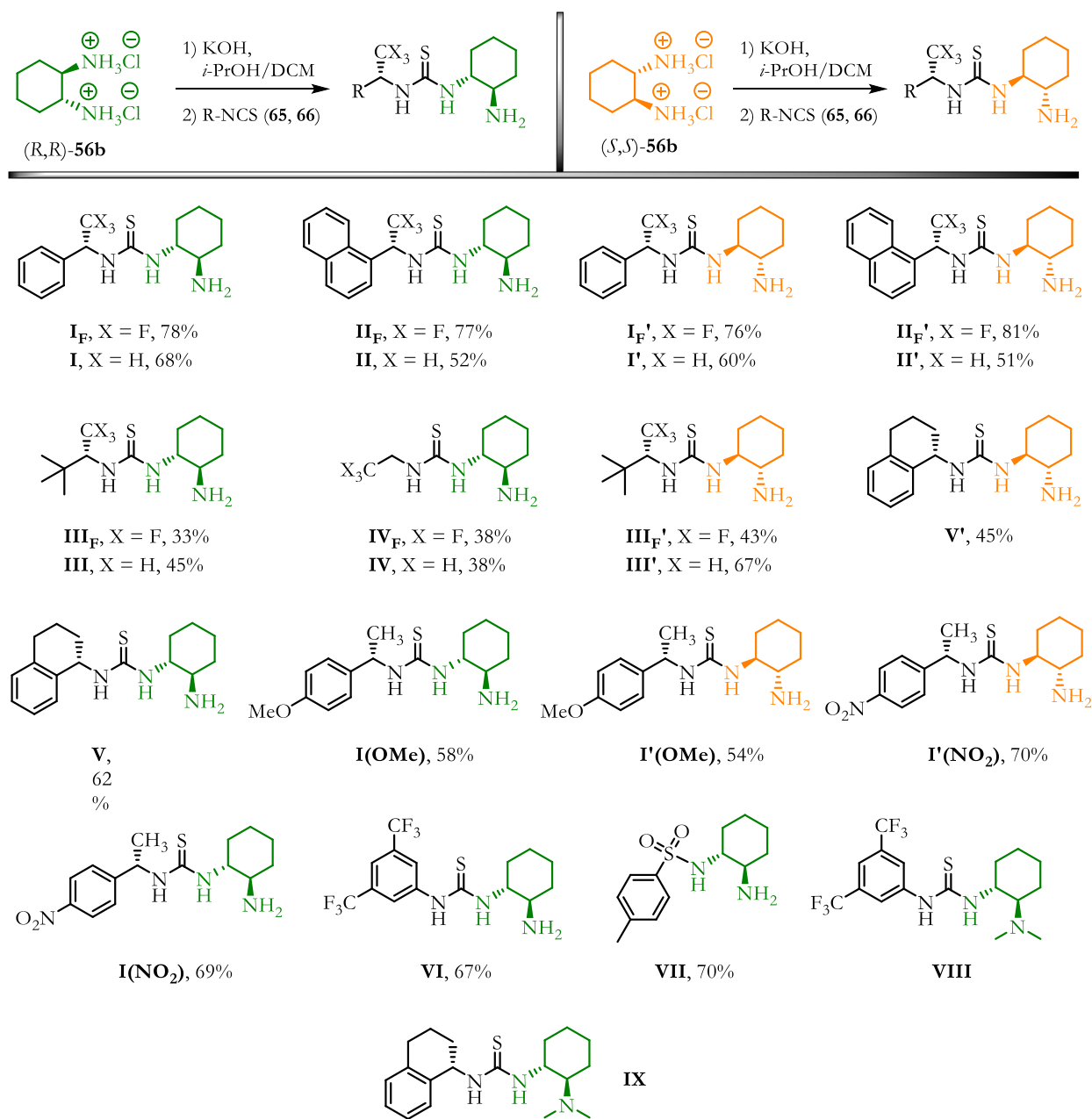


Esquema 21. Síntesis de los isotiocianatos con metilo y trifluorometilo.

5.1.4 Preparación de los organocatalizadores

Una vez que se resolvió el DACH racémico mediante la formación de las sales diastereoméricas (*R,R,R,R*)-**56a** y (*S,S,S,S*)-**56a**, se buscó liberar la diamina en condiciones básicas. Sin embargo, el rendimiento fue muy bajo debido a su alta solubilidad en agua. Ante el problema de no poder aislar de manera cuantitativa la diamina se decidió realizar una reacción *one-pot*, primero el tartrato (*R,R,R,R*)-**56a** se dejó en agitación por 30 min en una solución metanólica de NaOH y posteriormente una solución con 1 equiv. del 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (comercialmente disponible) en DCM se adicionó gota a gota obteniendo la tiourea **VI** en un 48% de rendimiento y como subproducto la bistiourea en 26%. Buscando mejorar el rendimiento y minimizar la formación de la bistiourea se encontró que en un sistema DCM/*i*-PrOH (2:1), KOH como base y cambiando el tartrato por clorhidrato en un paso previo (debido a una mejor solubilidad de la sal) se logró aumentar el rendimiento de la tiourea **VI** al 67% minimizando la formación de la bistiourea al 15%. Con estas condiciones optimizadas se sintetizaron los catalizadores bifuncionales fluorados y no fluorados usando ambas configuraciones en la diamina para evaluar efectos favorables (*match*) o desfavorables (*mismatch*) para el estereocontrol del producto debido a la combinación de los

fragmentos quirales (Esquema 22). El catalizador **VII** se preparó mediante la monoprotección de la diamina quiral con cloruro de tosilo.⁵⁴



Esquema 22. Organocatalizadores bifuncionales utilizados en este trabajo.

⁵⁴ Stones, G.; Tripoli, R.; McDavid, C. L.; Roux-Duplâtre, K.; Kennedy, A. R.; Sherrington, D. C.; Gibson, C. L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 374-384.

5.2 Estudio de la actividad catalítica

Entre los métodos sintéticos más útiles para la construcción de un nuevo enlace C-C en moléculas asimétricas se encuentra la reacción de Michael. El rápido desarrollo de la organocatálisis ha permitido explorar una gran variedad de nucleófilos y aceptores de Michael para lograr de manera elegante y económica introducir quiralidad en bloques de construcción valiosos para la síntesis orgánica.⁵⁵ Como se mencionó anteriormente, se emplearán 3 modelos de reacción para estudiar nuestros organocatalizadores bifuncionales, dos de ellas catalizadas vía enamina y una vía iminio.

5.2.1 Síntesis de materias primas para las reacciones estereoselectivas

Las reacciones que servirán para evaluar los organocatalizadores requieren de aceptores de Michael que sean muy electrofílicos. En parámetros cinéticos de Mayr⁵⁶ a menor valor negativo se tiene mayor reactividad, así por ejemplo la 4-fenil-3-buten-2-ona ($E=-23.01$) es difícil que reaccione con enaminas, pero la *N*-metilmaleimida ($E=-14.07$) sí reacciona. Siguiendo estos parámetros se utilizarán α -cetoésteres- β,γ -insaturados y maleimidias como aceptores de Michael, a los cuales se les adiciona la enamina de compuestos carbonílicos. Por otro lado, para evaluar la catálisis vía iminio de aldehídos α,β -insaturados se emplearán oxindoles como nucleófilos.

5.2.1.1 α -Cetoésteres β,γ -insaturados

Para la síntesis de estos compuestos se abordaron las metodologías descritas en el Esquema 23. En la primera aproximación (Método A) se llevó a cabo la condensación aldólica entre el ácido pirúvico **67** y el aldehído aromático **68**, en condiciones básicas obteniendo las correspondientes sales de potasio en buenos rendimientos.⁵⁷ Posteriormente, se realizó la esterificación usando el alcohol correspondiente⁵⁸ o en el caso del compuesto **75a** el bromuro de bencilo,⁵⁹ obteniendo rendimientos de bajos a moderados. El protocolo A funciona para aldehídos aromáticos con algunas excepciones y resultó inútil para aldehídos alifáticos. Por ello, se estudiaron otras maneras de llevar a cabo la condensación aldólica. En el método B se empleó el acetal del aldehído **69** y el éter de enol de silicio del ácido pirúvico **70**, para promover la condensación tipo Mukaiyama con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a baja

⁵⁵ a) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716. b) Zhang, Y.; Wang, W. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 42-53.

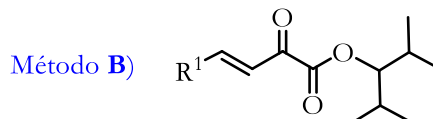
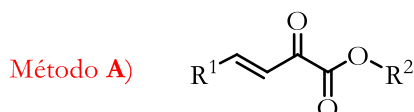
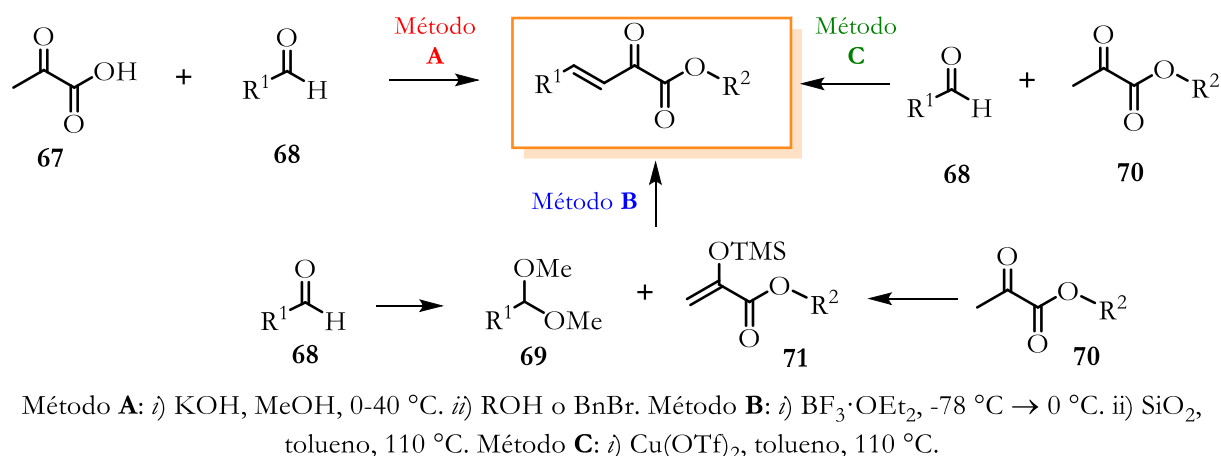
⁵⁶ <https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/>

⁵⁷ Belmessieri, D.; Morrill, L. C.; Simal, C.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2714-2720.

⁵⁸ a) Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Weise, C. F.; Rodríguez-Esrich, C.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 13109-13113. b) Li, J.; Sha, Y. *Molecules* **2008**, 13, 1111-1119.

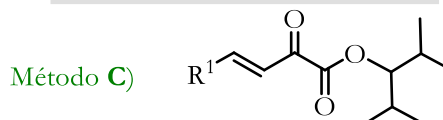
⁵⁹ Zhang, S.; Xu, K.; Guo, F.; Hu, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 979-982.

temperatura, y en un segundo paso de reacción la β -eliminación en presencia de silica gel a reflujo de tolueno, obteniendo los α -cetoésteres **74l** y **74m** en rendimientos moderados.⁶⁰ Cabe mencionar que los compuestos **74c-d** también se prepararon por esta metodología ya que no funcionó por el método A o el C. Finalmente, la secuencia C emplea una condensación promovida por triflato de cobre (II)⁶¹ para la síntesis directa de este tipo de compuestos entre el piruvato **70** y el aldehído **68**, logrando preparar los compuestos **74e** y **74h** con rendimientos aceptables para nuestro estudio, debido a que con las otras metodologías no fue posible su obtención.



72a, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, 62%
73a, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$, 32%
74a, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{CH}(i\text{-Pr})_2$, 71%
75a, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Bn}$, 51%
76a, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{CH}(\text{Ph})_2$, 76%
74b, $\text{R}^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CH}(i\text{-Pr})_2$, 58%
74f, $\text{R}^1 = 4\text{-OMeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{CH}(i\text{-Pr})_2$, 52%
74g, $\text{R}^1 = 2,4,5\text{-(OMe)}_3\text{C}_6\text{H}_2$, $\text{R}^2 = \text{CH}(i\text{-Pr})_2$, 29%
74i, $\text{R}^1 = 2\text{-Furanilo}$, $\text{R}^2 = \text{CH}(i\text{-Pr})_2$, 58%
74j, $\text{R}^1 = 2\text{-Tiofenilo}$, $\text{R}^2 = \text{CH}(i\text{-Pr})_2$, 72%
74k, $\text{R}^1 = 1\text{-Naftilo}$, $\text{R}^2 = \text{CH}(i\text{-Pr})_2$, 37%

74c, $\text{R}^1 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 43%
74d, $\text{R}^1 = 3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$, 41%
74l, $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, 77%
74m, $\text{R}^1 = \text{Ciclohexilo}$, 55%



74e, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{F}_5$, 58%
74h, $\text{R}^1 = 3,4\text{-(OMe)}_2\text{C}_6\text{H}_3$, 26%

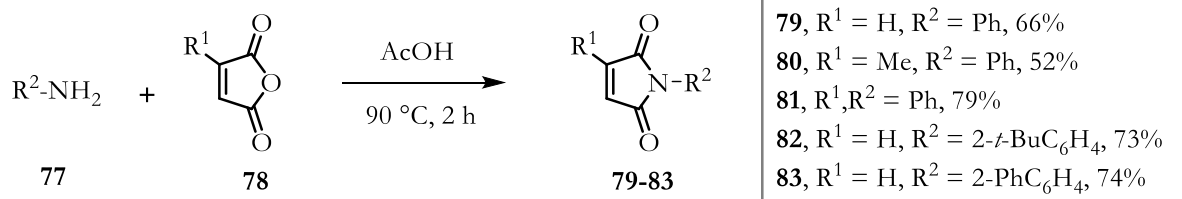
Esquema 23. Preparación de α -cetoésteres β,γ -insaturados usados en este proyecto.

⁶⁰ a) Noël, R.; Gembus, V.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1245-1249. b) Feng, J.; Fu, X.; Chen, Z.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2640-2643.

⁶¹ Dujardin, G.; Leconte, S.; Bénard, A.; Brown, E. *Synlett* **2001**, 147-149.

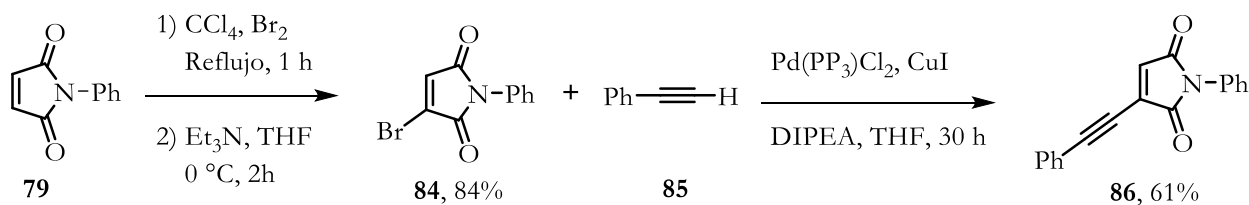
5.2.1.2 Maleimidias

Las maleimidias fueron obtenidas por la adición de la arilamina **77** a los correspondientes anhídridos **78**; la amida resultante se cicló usando ácido acético a 90 °C.⁶² El producto se purificó por recristalización o por columna cromatográfica obteniendo buenos rendimientos (Esquema 24).



Esquema 24. Preparación de las maleimidias utilizadas en este proyecto.

Para el caso de la maleimida **86** (Esquema 25), está se preparó por bromación de la *N*-fenilmaleimida **79** y una posterior eliminación en medio básico obteniendo el compuesto bromado **84** en buen rendimiento.⁶³ Finalmente, mediante un acoplamiento de Sonogashira con fenilacetileno **85** se logró obtener la maleimida **86** con 61% de rendimiento.⁶⁴



Esquema 25. Preparación de la maleimida **86**.

5.2.1.3 Derivados de oxindol

La condensación aldólica entre el 2-oxindol **88** y el benzaldehído **3a** permitió la obtención de la mezcla de alquenos **89**, los cuales se sometieron sin purificación adicional a la siguiente reacción. Por un lado, la reducción con borohidruro de sodio permitió obtener el oxindol **90a**,⁶⁵ y si se protege el nitrógeno con dicarbonato de ditertbutilo se forma el oxindol **90b**.⁶⁶ Para obtener el compuesto con

⁶² Choi, D.-S.; Huang, S.; Huang, M.; Barnard, T. S.; Adams, R. D.; Seminario, J. M.; Tour, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2646-2655.

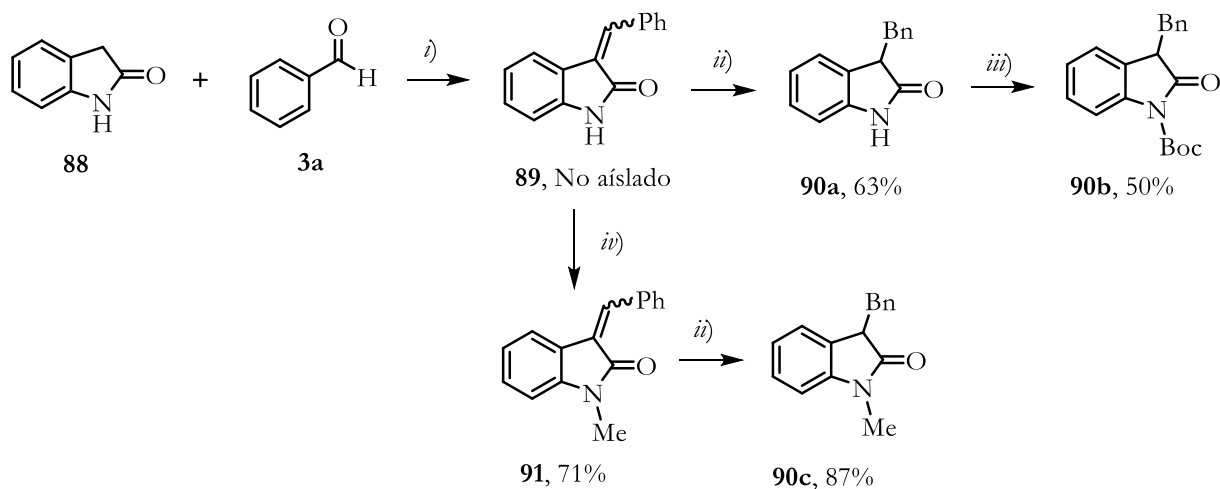
⁶³ Sahoo, M. K.; Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Synthesis* **2003**, 346-349.

⁶⁴ Souffrin, A.; Croix, C.; Viaud-Massuard, M.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2499-2502.

⁶⁵ Galzerano, P.; Bencivenni, G.; Pesciaoli, F.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Sambri, L.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7846-7849.

⁶⁶ Ishimaru, T.; Shibata, N.; Nagai, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16488-16489.

N-metilo a partir del alqueno **89**, se realizó la *N*-metilación obteniendo el compuesto **91**; su posterior reducción generó el oxindol **90c** (Esquema 26).



i) EtOH, Piperidina, 3 h, reflujo. ii) NaBH₄, 0 °C, 3 h. iii) Boc₂O, Na₂CO₃, THF, 20 h. iv) NaH, MeI, DMF, 24 h.

Esquema 26. Preparación de los derivados de oxindol.

5.2.2 Adición de isobutiraldehído a α -cetoésteres- β,γ -insaturados

Los aceptores de Michael comúnmente empleados en organocatálisis son nitroestirenos, ya que se requiere un electroattractor fuerte que active el doble enlace conjugado. Un grupo de aceptores de Michael mucho menos explorado son los ésteres del ácido 4-fenil-2-oxo-3-butenico o llamados también bencilidenpiruvatos.⁶⁷ Estos compuestos tienen el efecto de dos carbonilos vecinos convirtiendo a la cetona en un electroattractor de mayor fortaleza. En este aspecto, los catalizadores bifuncionales tiourea-amina primaria se han empleado como organocatalizadores en la adición de aldehídos a este sistema, pero la selectividad sigue siendo un reto vigente.⁶⁸ La primera reacción modelo a evaluar fue la adición de isobutiraldehído **92** al cetoéster **72a**, obteniendo solo el producto de la adición 1,4⁶⁹ que se cicla para generar el hemiacetal **93a**. Para evitar analizar mezcla de diastereómeros por HPLC, el compuesto **93a** fue oxidado con PCC a la dihidropiranonona **98a**. Esta reacción se llevó a cabo en presencia de DMAP (Tabla 2) o ácido benzoico (Tabla 3) como aditivos.

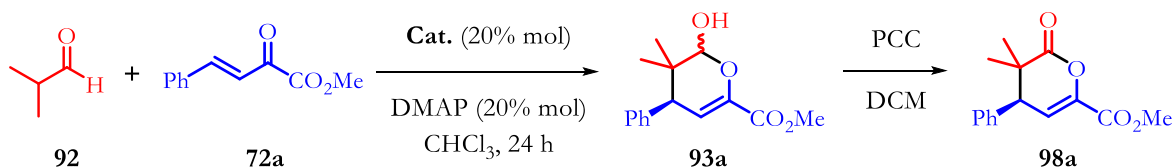
⁶⁷ Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5924-5988.

⁶⁸ Lao, J-H.; Zhang, X-J.; Wang, J-J.; Li, X-M.; Yan, M.; Luo, H-B. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2009**, 20, 2818-2822.

⁶⁹ Trazas del producto de la reacción aldólica fue identificado en la RMN del crudo de reacción.

El aditivo ácido ayuda en el proceso de deshidratación para formar la imina, mientras que el básico en la tautomerización a la enamina. Ambos aditivos evitan intermediarios que inactivan al catalizador.^{70,44}

Tabla 2. Adición de isobutiraldehído **92** al cetoéster **72a** usando DMAP como aditivo^[a].



#	Estructural ^[b]	Cat.	Rend. (%) ^[c]	ee (%) ^[d]	#	Estructural ^[b]	Cat.	Rend. (%) ^[c]	ee (%) ^[d]
1		I_F	73	72	13		I'_F	70	-64
2		I	65	48	14		I'	65	-62
3		II_F	68	62	15		II'_F	60	-34
4		II	63	42	16		II'	56	-62
5		III_F	62	40	17		III'_F	58	-46
6		III	46	37	18		III'	43	-55
7		IV_F	62	61	19		IV'	48	-46
		IV	67	61					
8		V	65	56	20		VI	75	65
9		VII	9	74	21		IX	6	49
10 ^[e]		I'_F	65	68	22 ^[h]		VII	63	24
11 ^[f]		I	44	50					
12 ^[g]		I	51	64					

[a] Condiciones: Isobutiraldehído (0.42 mmol), α-cetoéster (0.15 mmol), Cat. (0.030 mmol), DMAP (0.030 mmol), CHCl₃ (0.7 M) a 20 °C por 24 h. [b] En los catalizadores con subíndice F, X=F y sin subíndice X=H. [c] Rendimiento después de aislar el producto por columna cromatográfica. [d] El ee fue obtenido por el análisis en HPLC usando la columna quiral Chiralpak IA. Si el ee es positivo el producto tiene configuración *S* como el mostrado en la figura, si el ee es negativo el producto es de configuración *R*. [e] 5 °C, 4 días. [f] -20 °C, 4 días. [g] 40 °C, 48 h. [h] 48 h. de reacción.

Con los resultados obtenidos usando DMAP como aditivo podemos observar varios aspectos: Comparando los catalizadores fluorados y no fluorados que tienen el mismo sustituyente y disposición espacial (exp. 1-7 y 13-18), se observan selectividades semejantes. Únicamente destaca el exp. 1 con

⁷⁰ Martínez-Guillén, J. R.; Flores-Ferrándiz, J.; Gómez, C.; Gómez-Bengoia, E.; Chinchilla, R. *Molecules*, **2018**, 23, 141.

un rendimiento y selectividad mayor que el resto. Es de notar que a pesar de ser catalizadores muy semejantes, la combinación *match* con la diamina es diferente, para los que tienen trifluorometilo es *R,R* y los que incorporan metilo es *S,S*. (p. ej. para los catalizadores con feniletilo, en los fluorados es **I_F** (exp. 1 vs exp. 13) mientras que el no fluorado es **I'** (exp. 2 vs 14). Los catalizadores con *tert*-butilo **III_F** y **III** presentan selectividades inferiores (exp. 5-6 y 17-18) por lo que de alguna manera el anillo aromático es importante para la selectividad. Los catalizadores sin el estereocentro adicional **IV_F**, **IV** y **VI** (exp. 7 y 20) son bastante competitivos con los compuestos con el estereocentro adicional (**VI** solo es superado por **I_F**). Los catalizadores con aminotetralina **V** y **V'** tienen menor selectividad que el resto (exp. 8 y 19). Se evaluaron dos organocatalizadores con amina terciaria **VII** y **IX**, obteniendo el producto en bajo rendimiento (exp. 9 y 21). Sin embargo, esto podría indicar un mecanismo alternativo vía la formación del enol. Para confirmar o descartar que el mecanismo de reacción ocurre vía la formación del enol, la reacción se siguió por espectrometría de masas. Solo se observó el pico correspondiente a la condensación del catalizador con el aldehído y no hay presencia de catalizador libre durante la reacción (Figura 13), por lo que es poco probable que el mecanismo sea vía la formación del enol. Con el catalizador **I_F** se evaluaron otras temperaturas, pero desafortunadamente, abaten el rendimiento y la selectividad (exp. 10-12).

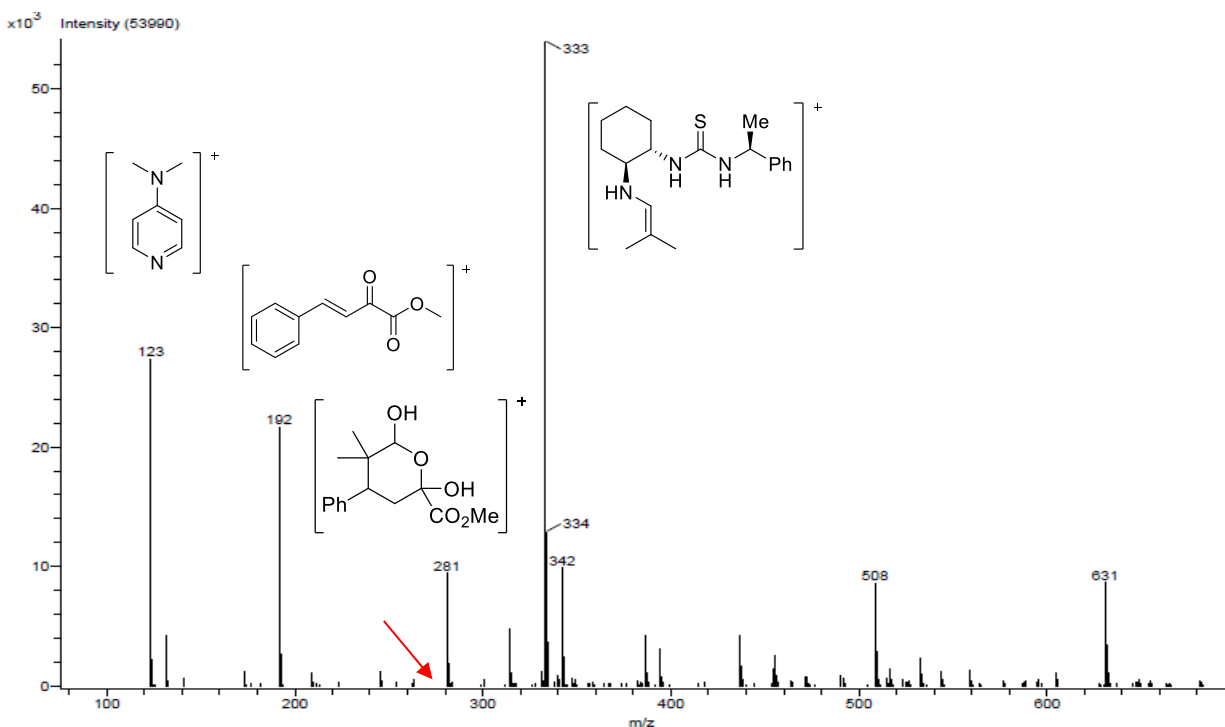
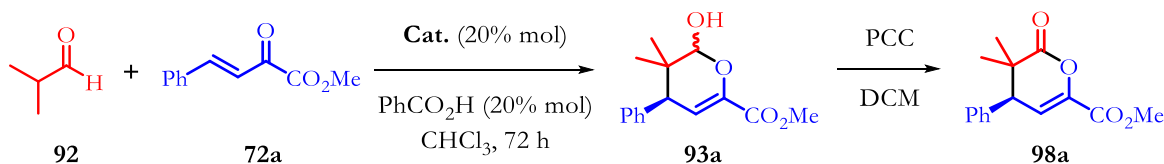


Figura 13. Espectro de masas de la adición de isobutiraldehído **92** al cetoéster **72a** usando 30% mol del catalizador **I'**.

Cuando se evaluó ácido benzoico como aditivo no se encontró una gran diferencia en las selectividades (Tabla 3, exp. 1-5). Sin embargo, la velocidad de reacción fue más lenta usando el aditivo ácido, por lo que se decidió utilizar para los estudios posteriores DMAP.

Tabla 3. Adición de isobutiraldehído **92** al cetoéster **72a** usando PhCO₂H como aditivo^[a].

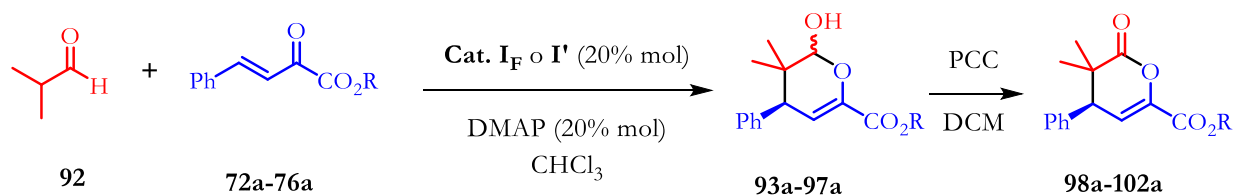


#	Estructura ^[b]	Cat.	Rend. (%) ^[c]	ee (%) ^[d]	#	Estructura ^[b]	Cat.	Rend. (%) ^[c]	ee (%) ^[d]
1		I_F	68	73	3		I'	61	-60
2		I	65	56	4		I'	56	-60
5		VI	61	67	-	-	-	-	-

[a] Condiciones: Isobutiraldehído (0.42 mmol), α-cetoéster (0.15 mmol), Cat. (0.030 mmol), PhCO₂H (0.030 mmol), CHCl₃ (0.7 M) a 20 °C por 72 h. [b] En los catalizadores con subíndice F, X=F y sin subíndice X=H. [c] Rendimiento después de aislar el producto por columna cromatográfica. [d] El ee fue obtenido por el análisis en HPLC usando la columna quiral Chiralpak IA. Si el ee es positivo el producto tiene configuración *S* como el mostrado en la figura, si el ee es negativo el producto es de configuración *R*.

Con los mejores catalizadores **I_F** (fluorado) y **I'** (no fluorado) se continuó su estudio comparativo. En la Tabla 4 se analizó el efecto de diferentes ésteres de bencilidenpiruvato **72a-76a**. Se observa que al aumentar de tamaño a *tert*-butilo y 2,4-dimetil-3-pentilo aumenta la selectividad y en el segundo caso la reacción es cuantitativa con una selectividad semejante para ambos catalizadores (exp. 3-5). La incorporación de sustituyentes con anillos aromáticos como bencilo o difenilmetano disminuye la selectividad (exp. 6-8).

Tabla 4. Evaluación de los cetoésteres **72a-76a**^[a]



#	R	Cat.	t (h)	Producto	Rend. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	Me (72a)	I_F	24	98a	73	72
2		I'			65	-62
3	<i>t</i> -Bu (73a)	I_F	48	99a	64	80
4		I'			-	-
5	$\text{CH}(i\text{-Pr})_2$ (74a)	I_F	48	100a	96	76
6		I'			99	-74
7	Bn (75a)	I_F	24	101a	53	65
8		I'			-	-
7	$\text{CH}(\text{Ph})_2$ (76a)	I_F	72	102a	99	52
8		I'			70	-26

[a] Condiciones: Isobutiraldehído (0.42 mmol), α -cetoéster (0.15 mmol), Cat. (0.030 mmol), DMAP (0.030 mmol), CHCl_3 (0.7 M) a 20 °C por el tiempo indicado. [b] Rendimiento después de aislar el producto por columna cromatográfica. [c] El ee fue obtenido por el análisis en HPLC usando una columna quiral. Si el ee es positivo el producto tiene configuración *S* como el mostrado en la figura, si el ee es negativo el producto es de configuración *R*

La configuración absoluta de las dihidropiranas fue asignada inicialmente por comparación de la rotación óptica reportada por Zhao,⁷¹ pero no fue concluyente. Afortunadamente, se logró enriquecer por recristalización el producto **99a** hasta un ee del 98% y analizar el monocristal por difracción de rayos X, asignando la configuración absoluta como *S* de acuerdo con el parámetro de Flack (Figura 14).

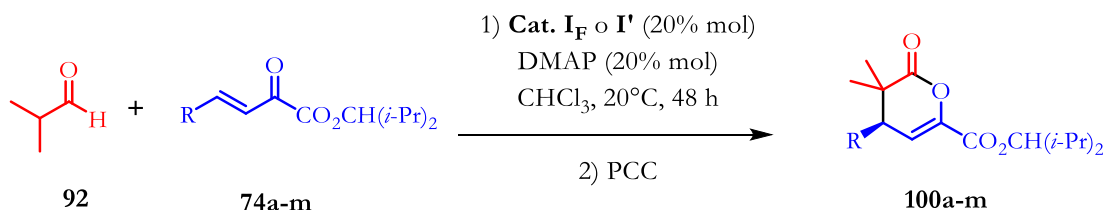


Figura 14. Estructura de rayos X de la dihidropirana **99a**.

⁷¹ Sinha, D.; Perera, S.; Zhao, J. C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6976–6979.

Considerando el balance selectividad y rendimiento, se escogió el éster con diisopropilcarbinol para estudiar diferentes sustituyentes en el α -cetoéster para saber el alcance de estos organocatalizadores.

Tabla 5. Adición de isobutiraldehído **92** a diferentes cetoésteres **74a-m**.^[a]



#	R	Cat.	Producto	Rend. (%) ^[b]	ee (%) ^[c]
1	C ₆ H ₅	I_F	100a	96	76
2		I'		99	-74
3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	I_F	100b	99	68
4		I'		94	-66
5	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	I_F	100c	86	74
6		I'		90	-69
7	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	I_F	100d	63	87
8		I'		76	-38
9	C ₆ F ₅	I_F	100e	28	50
10		I'		27	-11
11	4-OMe-C ₆ H ₄	I_F	100f	71	80
12		I'		80	-81
13	2,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	I_F	100g	60	90
14		I'		67	-83
15	3,4-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	I_F	100h	85	89 ^[d]
16		I'		77	-82 ^[d]
17	2-furano	I_F	100i	76	84
18		I'		81	-63
19	2-tiofeno	I_F	100j	78	83
20		I'		79	-75
21	1-naftilo	I_F	100k	44	82
22		I'		42	-81
23	<i>t</i> -Bu	I_F I'	100l	NR	-
24	Ciclohexilo	I_F I'	100m	NR	-

[a] Condiciones: Isobutiraldehído (0.42 mmol), α -cetoéster (0.15 mmol), Cat. (0.030 mmol), DMAP (0.030 mmol), CHCl₃ (0.7 M) a 20 °C por el tiempo indicado. [b] Rendimiento después de aislar el producto por columna cromatográfica. [c] El ee fue obtenido por el análisis en HPLC usando una columna quiral. Si el ee es positivo el producto tiene configuración *S* como el mostrado en la figura, si el ee es negativo el producto es de configuración *R*. [d] Determinado a partir del hemiacetal.

Analizando los resultados en la Tabla 5 se pueden hacer las siguientes observaciones:

- Como primer punto, el rendimiento obtenido con **I_F** y **I_P** es comparable en la mayoría de los casos.
- Grupos electroattractores en el anillo disminuyen la selectividad (exp. 3-10), con la excepción del exp. 7. Cabe mencionar que con el anillo perfluorado el producto **100e** tiene un bajo ee mientras que **I_F** es moderado.
- Por el contrario, grupos electrodonadores en el fenilo tienen menor rendimiento al ser electrófilos menos reactivos; sin embargo, la selectividad de la reacción aumenta (exp. 11-16). Este efecto positivo es más notorio con el catalizador **I_F** donde se llega a obtener 90% de ee. Los sistemas heterocíclicos π excesivos como furano y tiofeno además del naftilo al ser ricos en electrones tienen de igual manera una mejor selectividad que fenilo (exp.17-22).
- Sustituyentes alquilos como *tert*-butilo y ciclohexilo no reaccionaron (exp. 23 y 24).

En los experimentos de las Tablas 2-5 se nota que los catalizadores fluorados y no fluorados se comportan diferente en cuanto a la selectividad y no tanto en rendimiento. La diferencia en la preferencia *match* de la diamina, indica que no se comportan iguales y que la acidez de los NH no es el único factor para tomar en cuenta, sino que adicionalmente deben existir otras interacciones secundarias que se ven afectadas por la naturaleza electrónica del anillo aromático del cetoéster. Para entender el comportamiento de estos catalizadores recurrimos al análisis computacional de los posibles estados de transición. Para el estudio se usó el cetoéster con metilo **72a** para involucrar menos átomos en el sistema con un nivel de teoría PCM-(CHCl₃)-B97D/TZVP. El análisis de los estados de transición para la formación del enantiómero mayoritario de configuración (*S*) para los catalizadores **I_F** y **I** (Figura 15) mostró diferencias estructurales y electrónicas las cuales se mencionan a continuación:

(1) El efecto inductivo del grupo CF₃ hace que el hidrógeno del estereocentro sea más electropositivo por lo que tiene una interacción con el azufre más fuerte. Esto se refleja en las distancias H-S y el ángulo diedro H-C*-N-C(S) los cuales tienen magnitudes menores que sus contrapartes no fluoradas. Este EH es un efecto adicional que se ve reforzado por el efecto de tensión alílica.⁷² (2) Debido al efecto inductivo del CF₃ el fenilo tiene una menor densidad electrónica, esto se refleja en la sumatoria de cargas de Mulliken del anillo aromático, para **I_F** es de -0.253 y para el no fluorado **I** es de -0.305.

⁷² Hernández-Rodríguez, M.; Melgar-Fernández, R.; Juaristi, E. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, 18, 792-799.

Por ello el fenilo de **I_F** tiene un carácter más electrodeficiente. Considerando que el fenilo del electrófilo es electrodonador, puede establecerse una interacción π - π entre estos sistemas de manera más eficiente con **I_F** que con **I**. Esto se observa por una distancia menor entre los centroides del anillo aromático, así como una disposición menos paralela en el estado de transición con el catalizador **I** (Figura 16).

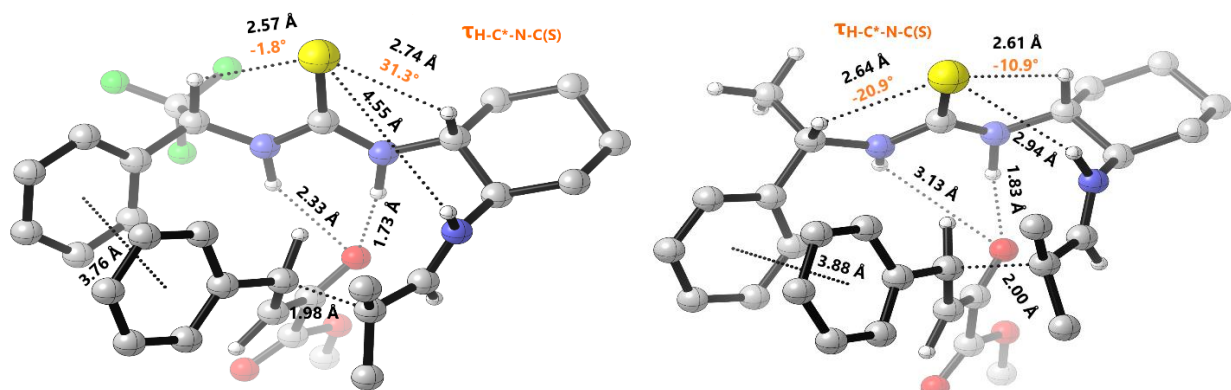


Figura 15. Estados de transición para el enantiómero mayoritario con el catalizador **I_F** (izquierda) y **I** (derecha) (PCM-(CHCl₃)-B97D/TZVP).

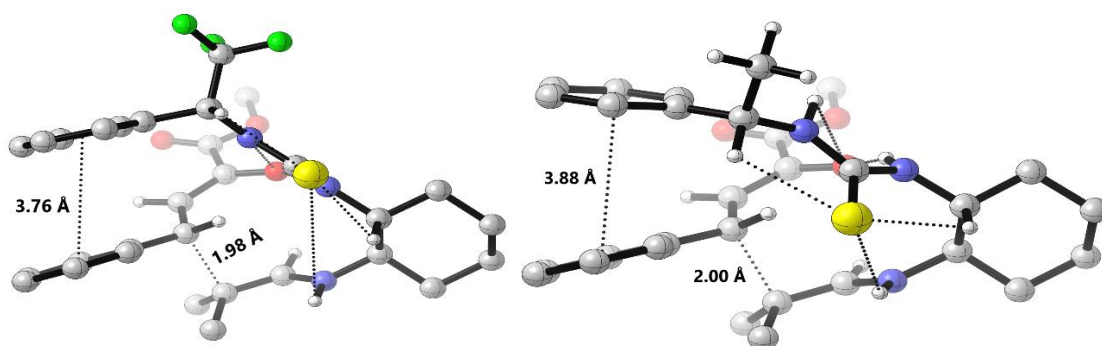


Figura 16. Comparación del apilamiento π - π con el catalizador **I_F** (izquierda) y **I** (derecha).

En el caso de la diamina (*S,S*) la cual forma parte de los sistemas **I_F'** y **I'** (Figura 17), el fragmento CX₃ del catalizador se encuentra del mismo lado del que se aproxima el cetoéster. El trifluorometilo con sus átomos de flúor parcialmente negativos en **I_F'** se repelen con la densidad electrónica del grupo fenilo. Por lo tanto, en **I_F'** tienen enlaces de hidrógeno NH \cdots O más débiles que **I'**. Este complejo con menor fuerza puede ser la causa del mejor desempeño de **I'** respecto a **I_F'** en la reacción Michael.

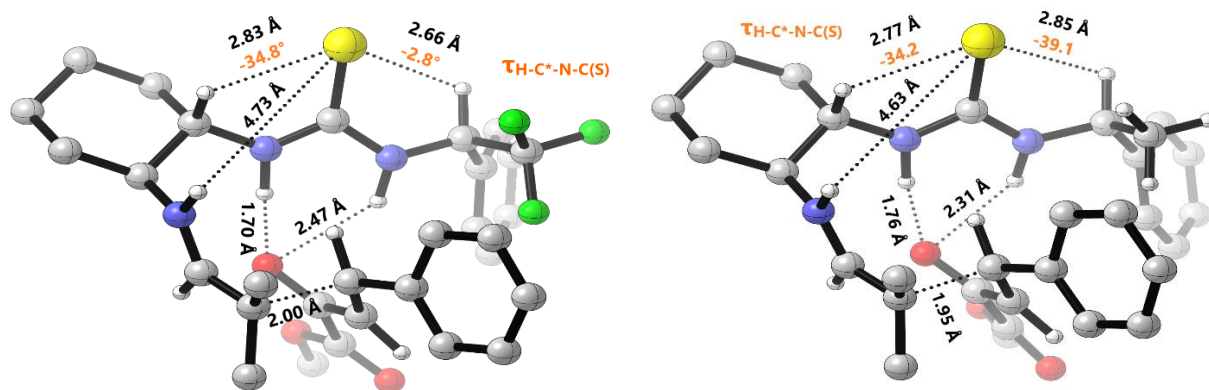


Figura 17. Estados de transición para el enantiómero mayoritario con el catalizador **I_F'** (izquierda) y **I'** (derecha) (PCM-(CHCl₃)-B97D/TZVP).

Para los catalizadores *match* **I_F** y **I'** se modeló el estado de transición del enantiómero minoritario. En la Figura 18 se puede observar que en ambos casos el cetoéster se tiene que acomodar de manera casi perpendicular al anillo de fenilo del catalizador. Esto implica que no se presente la interacción π - π en paralelo en **I_F** y para ambos catalizadores se observan enlaces de hidrógeno mucho más largos en comparación con la formación del enantiómero mayoritario.

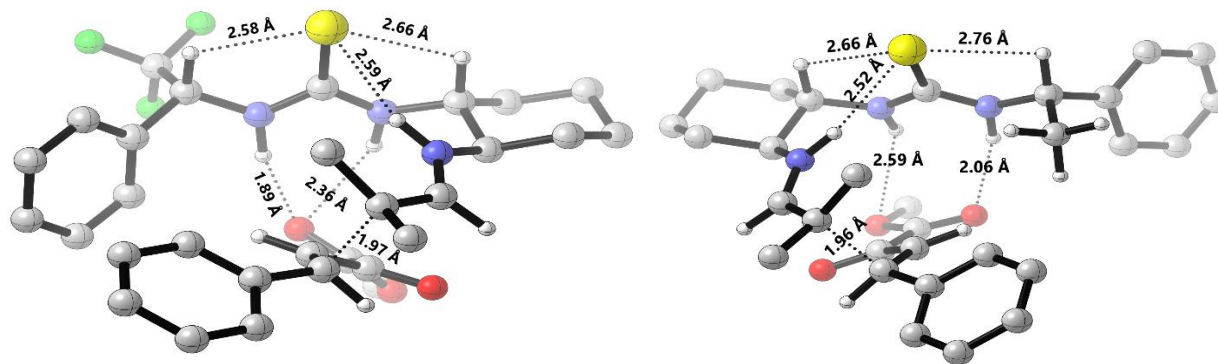
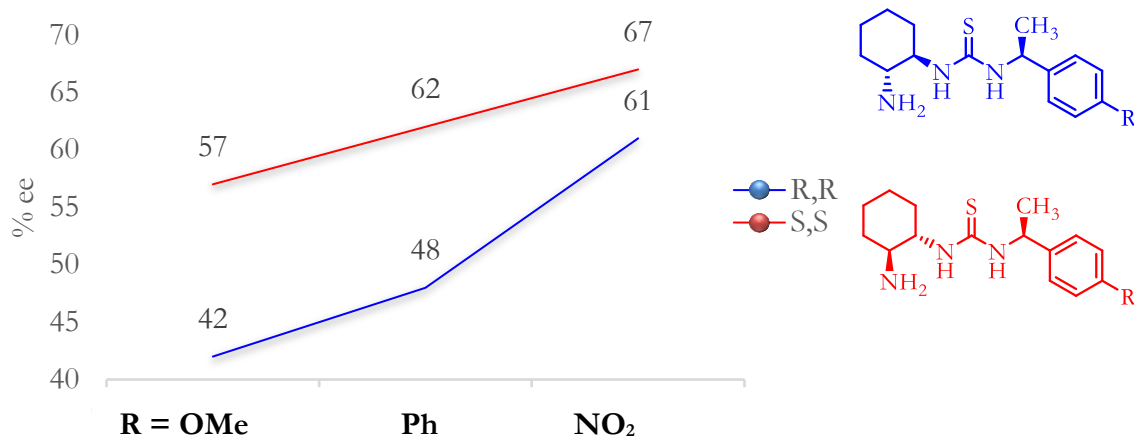


Figura 18. Estados de transición para el enantiómero minoritario con el catalizador **I_F** (izquierda) y **I'** (derecha) (PCM-(CHCl₃)-B97D/TZVP).

Para evaluar de manera experimental, que tanto afecta la densidad electrónica en el anillo aromático de **I** y **I'** se sintetizaron los compuestos **I(OMe)** y **I(NO₂)** al igual que sus catalizadores diastereoméricos **I'(OMe)** y **I'(NO₂)**. En ambos casos la presencia de un grupo electrotractor aumentó la selectividad siendo más notorio el cambio al utilizar los catalizadores con la diamina de configuración (*R,R*) que es donde quedan el arilo del mismo lado del arilo del electrófilo (ver Figura 15). De un 42% de ee con un electrodonador pasa a un 61% de ee con un electrotractor (Gráfica 1).



Grafica 1. Efecto de la selectividad al modificar la densidad electrónica del anillo aromático en los catalizadores no fluorados.

Con estas observaciones podemos concluir que **I_F** es un caso especial, ya que se forma una cavidad quiral donde el arilo del electrófilo queda flanqueado por el arilo del catalizador formando una interacción π - π . El análogo no fluorado **I** no tiene enlaces de hidrógeno tan fuertes y el arilo es electrodonador por lo que no se tiene esta complementariedad (Figura 19). En los sistemas diastereoméricos **I_F'** y **I'** el catalizador fluorado tiene repulsiones del flúor con la nube electrónica del arilo del electrófilo y por ello **I'** tiene mejor desempeño.

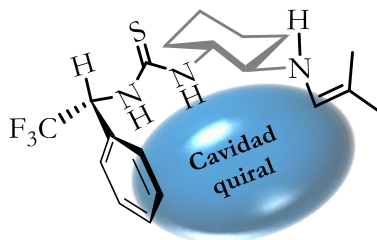


Figura 19. Cavidad quiral generada por el catalizador **I_F**.

5.2.3 Adición de compuestos carbonílicos a *N*-fenilmaleimida

Las maleimidias han sido usadas con éxito en transformaciones asimétricas, en reacciones de cicloadición como dienófilos o dipolarófilos, como aceptores de Michael y adiciones en cascada.⁷³ Las succinimidias quirales obtenidas representan compuestos de gran interés, ya que el anillo de succinimida se ha encontrado en productos naturales bioactivos⁷⁴ y además puede ser usado como materia de partida para otro tipo de transformaciones que resaltan la utilidad del producto.⁷⁵

Córdova⁷⁶ reportó la adición directa de aldehídos lineales a maleimidias catalizada por un derivado de pirrolidina con excelentes resultados (97-99% ee). Curiosamente, durante su estudio al utilizar isobutiraldehído el rendimiento y la selectividad de abatieron (40% rend. y 51% ee). Posteriormente, al emplear una tiourea-amina primaria Wang logró aumentar hasta el 87% de rendimiento y 97% de ee.⁷⁷

Una característica adicional que ayuda a evaluar a los catalizadores en esta reacción es que la maleimida es un electrófilo con el doble enlace *cis*, esto tendrá consecuencias en el acomodo del electrófilo en la cavidad del catalizador. La reacción que se estudió fue la adición de isobutiraldehído **92** a *N*-fenilmaleimida **79** empleando una combinación de 10% mol del catalizador, 10% mol de ácido benzoico y diclorometano como disolvente,⁷⁸ los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6.

⁷³ Chauhan, P.; Kaur, J.; Chimni, S. S. *Chem. Asian. J.* **2013**, 8, 328-346.

⁷⁴ Uddin, J.; Ueda, K.; Siwu, E. R. O.; Kita, M.; Uemura, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6954-6961.

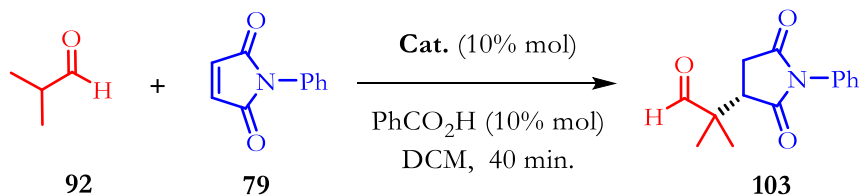
⁷⁵ Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2406-2409.

⁷⁶ Zhao, G-L.; Xu, Y.; Sundén, H.; Eriksson, L.; Sayah, M.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2007**, 734-735.

⁷⁷ Xue, F.; Liu, L.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 7979-7982.

⁷⁸ Yu, F.; Jin, Z.; Huang, H.; Ye, T.; Liang, X.; Ye, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4767-4774.

Tabla 6. Adición de isobutiraldehído **92** a *N*-fenilmaleimida **79**.^[a]



#	Estructura ^[b]	Cat.	Rend. (%) ^[c]	ee (%) ^[d]	#	Estructura ^[b]	Cat.	Rend. (%) ^[c]	ee (%) ^[d]
1		I_F	99	78	10		I'_F	96	-82
2		I	88	97	11		I'_P	99	-99
3		II_F	99	77	12		II'_F	99	-84
4		II	98	98	13		II'_P	88	-99
5		III_F	99	95	14		III'_F	99	-98
6		III	99	95	15		III'_P	99	-99
7		IV_F	99	94	16		V'	99	-84
8		IV	98	95	17		VI	98	99
9		V	99	86					

[a] Condiciones: Isobutiraldehído (0.4 mmol), *N*-fenilmaleimida (0.2 mmol), Cat. (0.02 mmol), PhCO₂H (0.02 mmol), DCM (0.5 M) a 20 °C por 40 min. [b] En los catalizadores con subíndice F, X=F y sin subíndice X=H. [c] Rendimiento después de aislar el producto por columna cromatográfica. [d] El ee fue obtenido por el análisis en HPLC usando una columna quiral Chiralpak IA. Si el ee es positivo el producto tiene configuración *R*, si el ee es negativo el producto es de configuración *S* como el mostrado en la figura.

La reacción es muy rápida y casi todos los catalizadores ayudan a transformar cuantitativamente la materia prima al producto. En cuanto a la combinación *match* en ambos sistemas fluorado y no fluorado, la diamina (*S,S*) proporciona la mayor selectividad. La familia de catalizadores fluorados **I_F**-**III_F** y **I'_F**-**III'_F** presentan una diferencia apreciable en el desempeño dependiendo del sustituyente en el estereocentro. Con sustituyentes fenilo y 1-naftilo (exp. 1, 3, 10 y 12) se tienen selectividades de alrededor de 80% de ee, mientras que con un *tert*-butilo la reacción es muy selectiva (exp. 5 y 14). La familia de catalizadores no fluorados **I**-**III** y **I'**-**III'** tuvieron una total estereoinducción al producto (hasta >99% ee. Nota: En varios casos no se observa el otro enantiómero) (exp. 2, 4, 6, 11, 13, 15), aunque la preferencia *match/mismatch* no es tan notoria. Incorporar una estructura rígida en el estereocentro del grupo ariletilo, como fue el caso de la aminotetralina, tiene un efecto negativo en la selectividad (exp. 9 y 16). Catalizadores que no contienen un estereocentro adicional como **IV_F**, **IV**,

VI tuvieron selectividades de buenas a excelentes (exp. 7, 8, 17), por lo que la adición de un estereocentro adicional en este sistema podría no ser necesaria.

La configuración absoluta de la succinimida **103** fue establecida por comparación de la rotación óptica reportada en la literatura (lit.⁷⁹ Enantiómero (*S*): $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -5.6 (*c* 1.0, CHCl₃), Tabla 6. exp. 11, Cat. **I**, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -5.2 (*c* 0.99, CHCl₃)).

De acuerdo con nuestros resultados, los catalizadores fluorados con un grupo arilo tienen una menor selectividad a sus análogos no fluorados, lo cual es contraintuitivo si se considera la fortaleza de los enlaces de hidrógeno que forma el catalizador. Para entender el comportamiento diferente de los catalizadores en este sistema, se modelaron los estados de transición con ambas familias de catalizadores, tanto para el catalizador fluorado (**I_F'**) y no fluorado (**I'**) (Figura 20). En el análisis de los estados de transición para el enantiómero mayoritario se observó que: (1) El electrófilo se encuentra en una disposición muy diferente, siendo casi perpendicular al plano de la tiourea. (2) La preferencia conformacional del estereocentro en el grupo ariletilo es más *syn*-periplanar al plano de la tiourea en el catalizador **I_F'** que con **I'**. (3) La interacción NH \cdots S es mas fuerte con el catalizador **I'**. (4) En el catalizador con CF₃ existe una interacción CH \cdots F entre el protón vinílico de la maleimida y el grupo trifluorometilo de la tiourea, mientras que su análogo no fluorado, el ariletilo no tiene interacción con la maleimida ya que adopta una conformación donde no hay interacción entre los hidrógenos del metilo y los CH de la maleimida. Con base a estas observaciones se puede concluir que en esta reacción particular los grupos ariletilo no son útiles para la selectividad y como **I'** es menos rígido que **I_F'** puede mover ese grupo para que no intervenga de manera negativa en la selectividad. (5) En ambos sistemas se observa una interacción del hidrógeno axial del ciclohexano con el fenilo de la maleimida, que no se observa cuando se tiene como sustituyente en la tiourea el grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo.⁸⁰

⁷⁹ Ma, Z-W.; Liu, X-F.; Liu, J-T.; Liu, Z-J.; Tao, J-C. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4487-4490.

⁸⁰ Avila, A.; Chinchilla, R.; Gómez-Bengoa, E.; Nájera, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5085-5092.

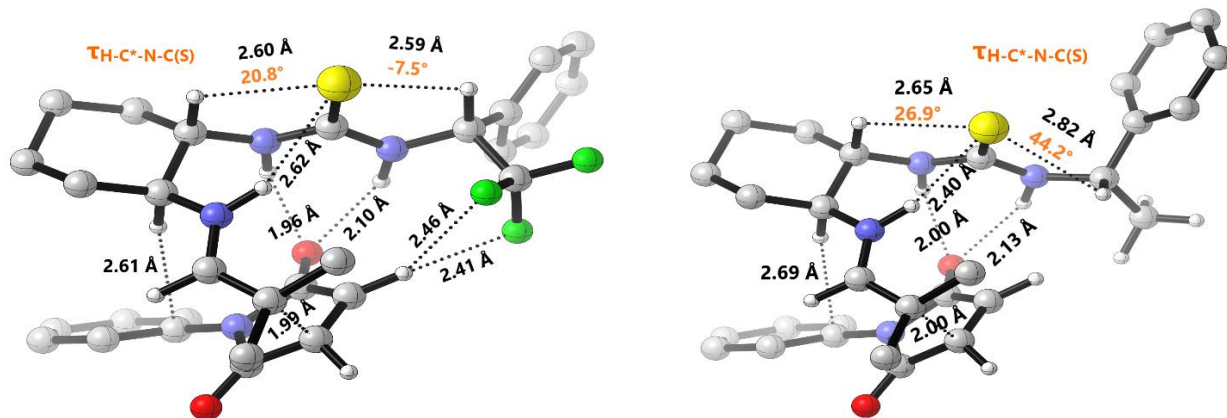


Figura 20. Estados de transición para el enantiómero mayoritario con el catalizador **I_F'** (izquierda) y **I'** (derecha) (M06-2X/TZVP).

Al modelar los estados de transición para los enantiómeros minoritarios (Figura 21) se encontraron varios aspectos en común para **I_F'** y **I'**. Para adicionarse a la otra cara proquiral la maleimida debe de girar de tal manera que el fenilo de la maleimida ya no tiene interacciones con los CH axiales del ciclohexano. Más importante aún es que se observa que los enlaces de hidrógeno $\text{NH}\cdots\text{O}$ son más largos y en el caso de **I'** solo hay uno presente. Algo semejante ocurre con el enlace de hidrógeno $\text{NH}\cdots\text{S}$ en **I'** es más largo y en **I_F'** ya no hay esa interacción. En sumatoria, el estado de transición de los enantiómeros minoritarios tienen un menor número de interacciones y por ello una energía mucho mayor; de esto deriva que participen poco en la formación del producto.

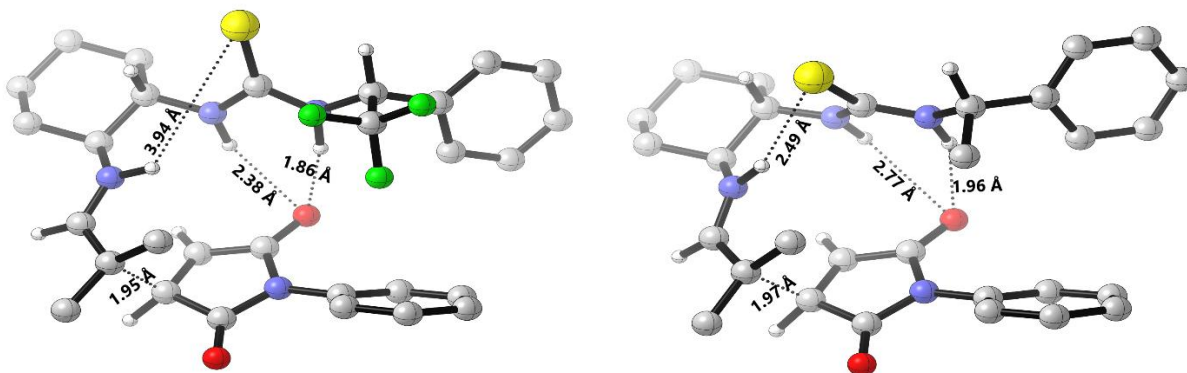
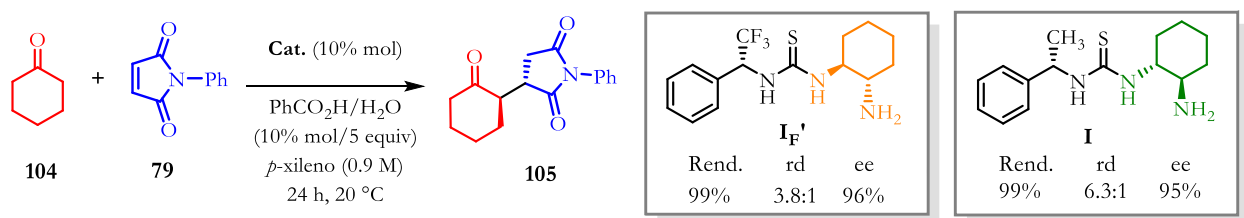


Figura 21. Estados de transición para el enantiómero minoritario con el catalizador **I_F'** (izquierda) y **I'** (derecha) (M06-2X/TZVP).

Adicionalmente, comparando con isobutiraldehído la combinación *match* se conservó para el sistema fluorado, pero no para el metilado.

- Para este sistema más complejo el catalizador **VI** ya no fue tan enantioselectivo y muestra la importancia del estereocentro adicional.

Después de explorar varios factores como el efecto del disolvente, aditivos y temperatura, se encontró que las mejores condiciones de reacción eran usando *p*-xileno como disolvente, 5 equiv. de H₂O y 10% mol de ácido benzoico durante 24 h de reacción, aumentando tanto la diastereoselectividad como la enantioselectividad (Esquema 27).⁸²



Esquema 27. Condiciones optimizadas en la adición de ciclohexanona **104** a *N*-fenilmaleimida **79**.

Para asignar la configuración absoluta se comparó la rotación óptica con el valor reportado en la literatura,⁸³ pero al tener relación de diastereómeros diferentes, la rotación no es directamente comparable. Con base a esto, decidimos apoyarnos nuevamente en el estudio de difracción de rayos X y el parámetro de Flack para asignar la configuración absoluta. Al no poder separar los diastereómeros por columna cromatográfica, recurrimos a ciclos de recristalización donde afortunadamente el diastereómero mayoritario era el más cristalino, lo que se corroboró por el análisis en HPLC (Figura 22).

⁸² Tesis de Licenciatura: “Aplicación de Organocatalizadores Bifuncionales Tiourea-Amina Primaria en la Adición Michael de Compuestos Carbonílicos a *N*-fenilmaleimida”. Socorro Luna Morales.

⁸³ Wang, J.; Zhang, M-M.; Zhang, S.; Xu, Z-A.; Li, H.; Yu, X-H.; Wang, W. *Synlett*. **2011**, 473-476.

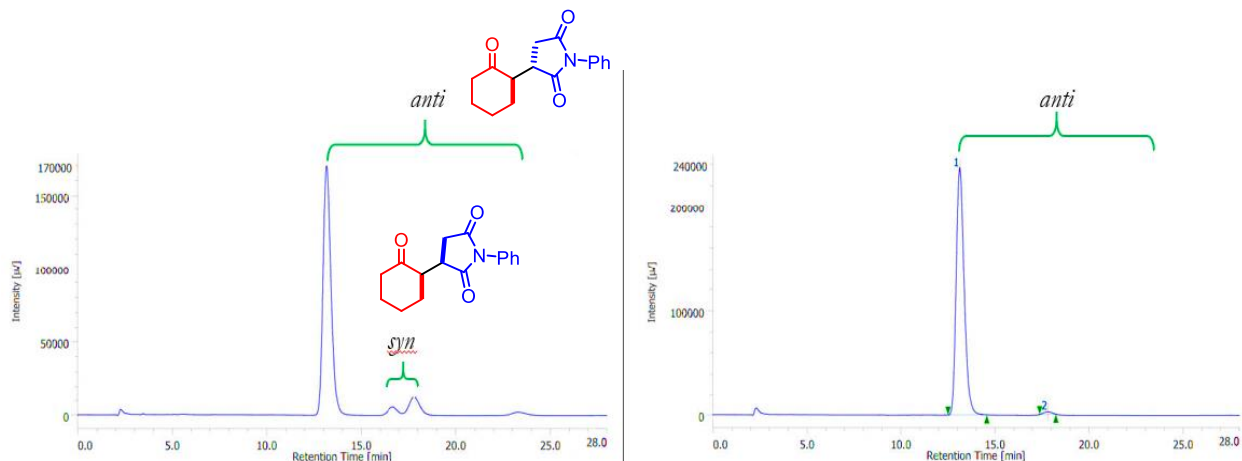


Figura 22. Cromatogramas de HPLC: Antes de la recristalización (izquierda), después de los ciclos de recristalización (derecha).

Una vez teniendo una muestra que prácticamente era solo un estereoisómero se recristalizó de nuevo obteniendo un monocristal que fue refractado. La configuración absoluta de la succinimida **105** se asignó como (*S,R*) a partir del catalizador **I** (Figura 23). Con esto comprobamos que efectivamente el diastereómero mayoritario es el *anti* como lo sugería la literatura, pero con evidencia sólida por los datos obtenidos.

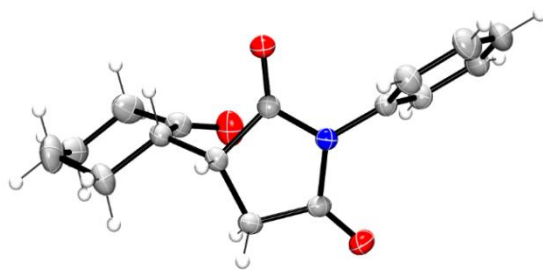
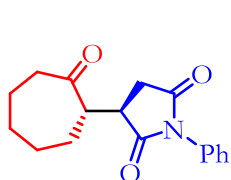
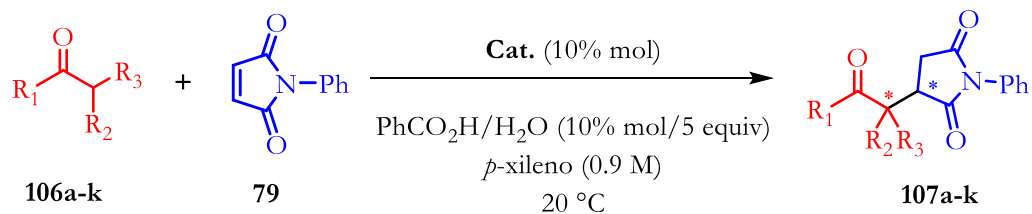


Figura 23. Estructura de rayos X de la succinimida **105** (Cat. **I**).

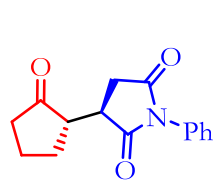
Para conocer el alcance y las limitaciones que tiene esta reacción, se estudiaron diferentes cetonas usando el organocatalizador no fluorado **I**. Los resultados obtenidos se muestran en el Esquema 28. Cuando el tamaño del anillo fue modificado utilizando cicloheptanona y ciclopentanona los rendimientos fueron buenos, pero la diastereoselectividad y la enantioselectividad se abaten (**107a** y **107b**). La reacción se limita a anillos de 6 miembros para garantizar una buena selectividad, como se demuestra con los compuestos **107c**, **107d** que tienen selectividades semejantes al obtenido con ciclohexanona. A pesar del bajo rendimiento obtenido con tetralona, debido a que la enamina es

menos reactiva por la conjugación con el anillo aromático, los resultados en selectividad son muy buenos (**107e**). Al estudiar cetonas acíclicas como la 3-metil-2-butanona o la 2-butanona se encontró que solo se forma la enamina del lado más sustituido de la cetona siendo completamente regioselectiva la reacción (**107f** y **107g**). El rendimiento obtenido para las cetonas acíclicas es menor a las cíclicas y en el caso de **107f** con un metilo adicional, se tiene un bajo rendimiento, por lo que se nota que es sensible a efectos estéricos. Cabe mencionar que las cetonas **106l-m** no reaccionaron, esto probablemente debido a efectos estéricos, mientras que con los pronucleófilos **106n** y **106o** no fue posible identificar el producto. Bajo las condiciones de reacción la cetona **106p** en las condiciones de reacción sufre apertura del dioxano, por lo que no se aisló el producto.

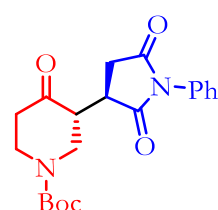
Usando las condiciones optimizadas para ciclohexanona, se extrapoló al sistema con isobutiraldehído usando los mejores catalizadores anteriormente encontrados. El catalizador fluorado **I_F'** aumentó la selectividad al 97% ee (**103**), mientras que el no fluorado **I'** mantuvo la selectividad anteriormente obtenida del 99% ee. Otro aldehído α,α -disustituido (mismo sustituyente) mostró que la reacción procede de manera cuantitativa con alto estereocontrol (**107h**). Por otra parte, aldehídos α,α -disustituidos con diferentes sustituyentes como fueron los casos con los compuestos **107i-107k** muestran resultados diferentes. Con sustituyentes de tamaño semejante (como Me/-CH₂Ph en **107i** y Me/H en **107j**) existe la posibilidad de generar ambas enaminas *E* y *Z* (como se ilustra en el Esquema 29), por lo que la diastereoselectividad es menor. Por el contrario, con sustituyentes muy diferentes como Ph/Me como en **107k** se tiene la formación de una sola enamina, y por lo tanto una diastereoselectividad alta.



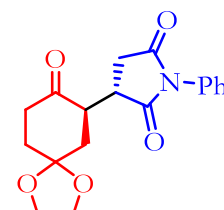
107a, Cat. **I**, 48 h
 %Rend. rd %ee
 98 1.9:1 16



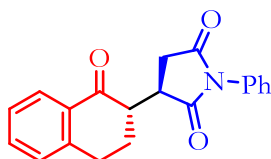
107b, Cat. **I**, 48 h
 %Rend. rd %ee
 84 1.9:1 39



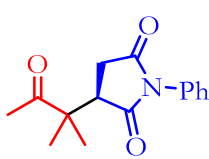
107c, Cat. **I**, 24 h
 %Rend. rd %ee
 99 4:1 94



107d, Cat. **I_F'** (20% mol), 74 h
 %Rend. rd %ee
 99 7.3:1 92



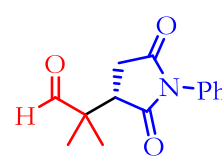
107e, Cat. **I** (20% mol), 48 h
 Cat. **I** %Rend. rd %ee
 21 31:1 90



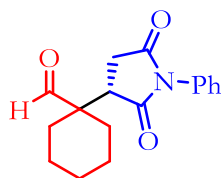
107f, Cat. **I** (20% mol), 96 h
 %Rend. %ee
 33 82



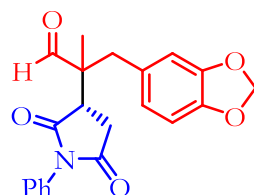
107g, Cat. **I**, (20% mol), 96 h
 %Rend. rd* %ee
 63 1:1 62



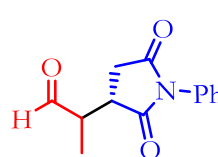
103, 40 min
 Cat. %Rend. %ee
I_F' 99 97
I' 99 99



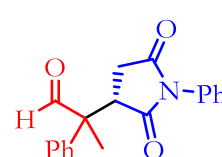
107h, Cat. **I'**, 2.5 h
 %Rend. %ee
 99 96



107i, Cat. **I'**, 24 h
 %Rend. rd %ee
 99 2.1:1 98

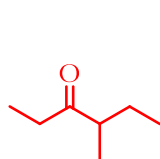


107j, Cat. **I'**, 94 h
 %Rend. rd* %ee
 74 1.5:1 96

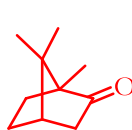


107k, Cat. **I'**, 92 h
 %Rend. rd %ee
 43 99:1 73

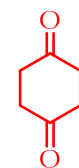
Otros pronucleófilos:



106l



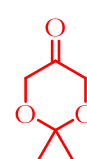
106m



106n

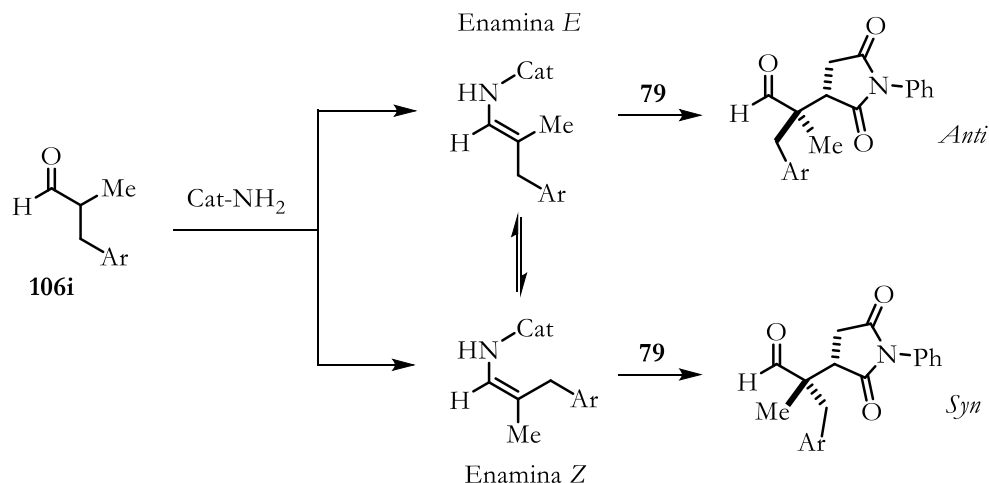


106o



106p

Esquema 28. Adición de diferentes compuestos carbonílicos a *N*-fenilmaleimida **47**.



Esquema 29. Formación de las enaminas *E* y *Z*.

Asignada la configuración de la succinimida **105** (Figura 23) y considerando los estados de transición modelados con isobutiraldehído (Figura 20), se buscó racionalizar el posible estado de transición con **I_F'** y **I**. A diferencia del isobutiraldehído, donde la combinación *match* es con la misma diamina (*S,S*), con ciclohexanona se prefieren configuraciones opuestas. Con el catalizador **I_F'** (Figura 24A) la enamina reacciona por la cara *Si* y se adiciona a la cara proquiral *Re* de la maleimida. La maleimida se encuentra anclada al catalizador por dos enlaces de hidrógeno y una interacción $\text{CH}\cdots\text{FC}$. Mientras que con el catalizador **I** (Figura 24B) se obtiene el producto enantiomérico por la adición de la cara proquiral *Re* de la enamina y *Si* de la maleimida. El catalizador activa a la maleimida por EH con el carbonilo y posiblemente con una interacción $\text{CH}\cdots\pi$ entre el hidrógeno vinílico de la maleimida y el fenilo del catalizador. Estas interacciones secundarias podrían ser las responsables en la preferencia de la configuración de la diamina, las cuales en trabajos previos dentro de nuestro grupo de investigación ya se habían observado en tioureas tipo Takemoto.⁴⁷ En cuanto a la diastereoselectividad, el proceso ocurre por la adición a la otra cara proquiral de la enamina debido a la rotación de los enlaces N(enamina)-C. Aunque es solo una hipótesis, puede ser que la interacción $\text{NH}\cdots\text{S}$ sea muy importante para la formación de un diastereómero o el otro. Una propuesta sobre porque el agua aumenta la diastereoselectividad es que un clúster de moléculas de agua sustituye esa interacción débil $\text{NH}\cdots\text{S}$ y el puente de moléculas de agua fortalecen esa unión.

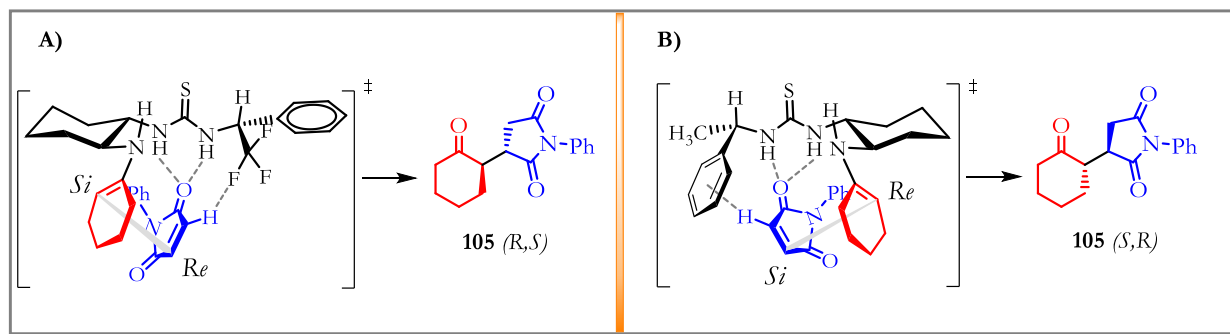
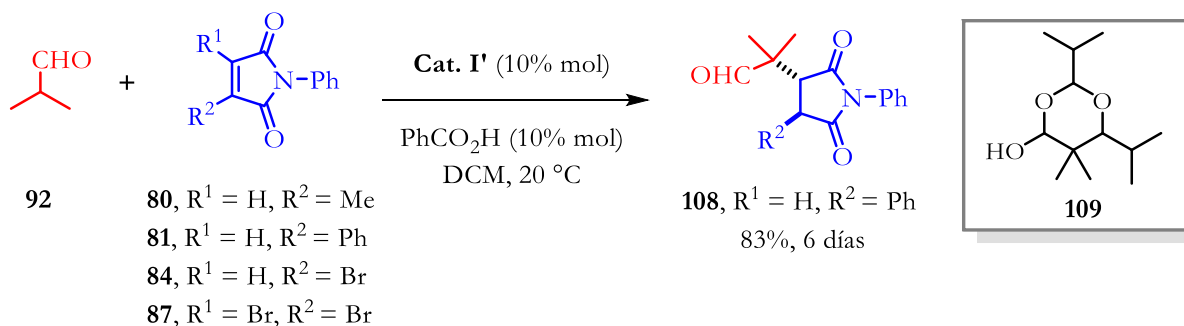


Figura 24. Estados de transición propuestos para la formación de la succinimida **105** (a) Catalizador **I'**, (b) Catalizador **I**.

5.2.4 Estudio con otras maleimidias sustituidas

El estudio del alcance de la metodología empleando maleimidias sustituidas siempre se ha basado en la modificación del sustituyente en el nitrógeno (arilo o alquilo). Para conocer realmente para conocer el alcance de esta reacción hay que sustituir los carbonos del anillo de maleimida. Esto afecta directamente las propiedades electrónicas y estéricas del aceptor de Michael. Además, cabe mencionar que no se ha realizado ningún estudio modificando la posición 3 de anillo. Para ello se estudiaron maleimidias con sustituyente alquilo, arilo y bromo (Esquema 30). Se encontró que la única reacción que procede es con el aceptor de Michael **81** que contiene fenilo, requiriendo de 6 días de reacción y un exceso del aldehído debido a la formación del subproducto aldólico **109**. La caracterización de este subproducto es más clara cuando se oxida a la lactona **110** (Figura 25).



Esquema 30. Maleimidias sustituidas evaluadas como aceptores de Michael.

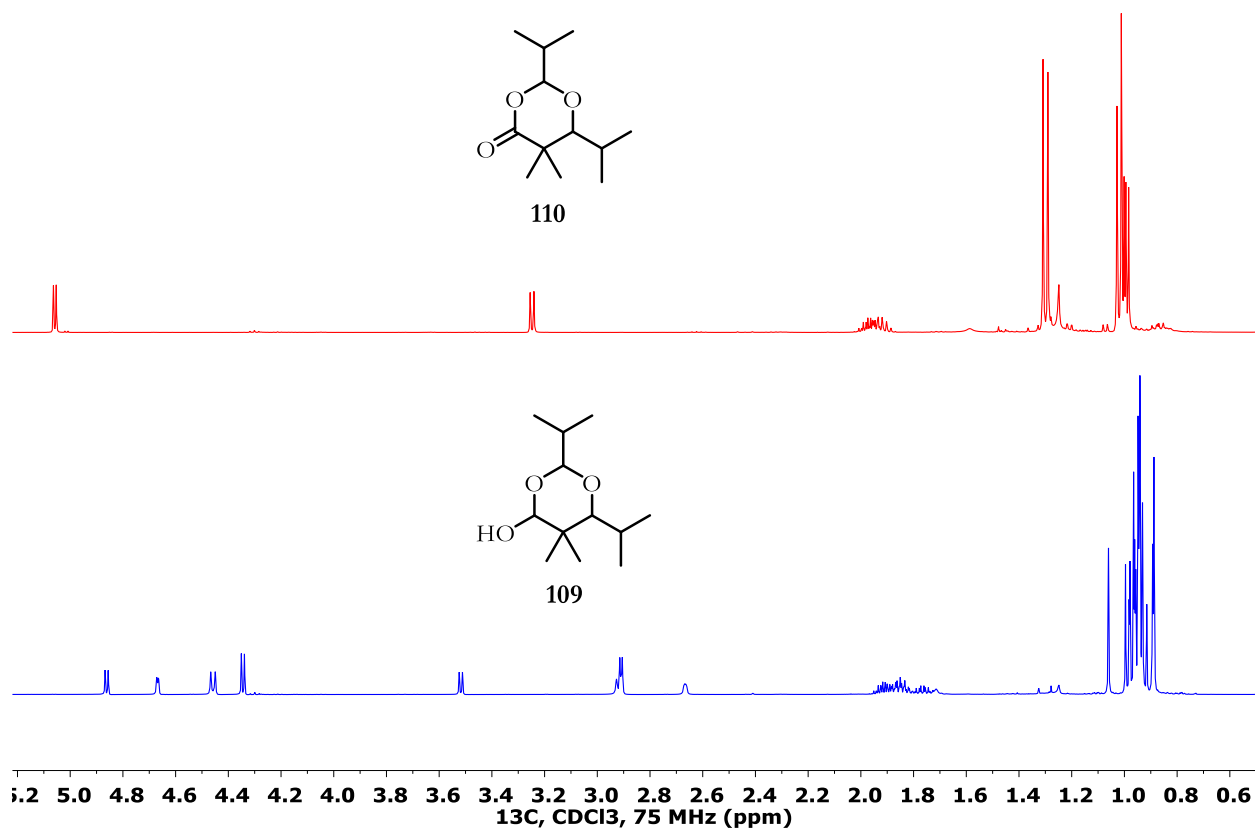
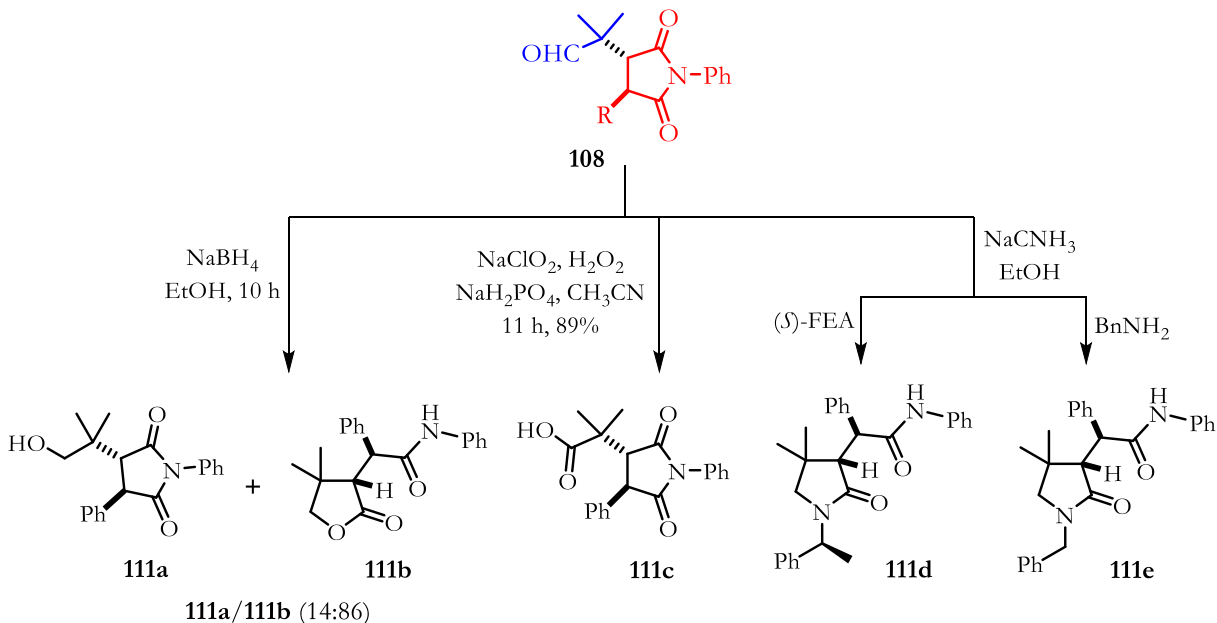


Figura 25. RMN de ^1H del compuesto **109** (abajo) y su transformación a la lactona **110** (arriba).

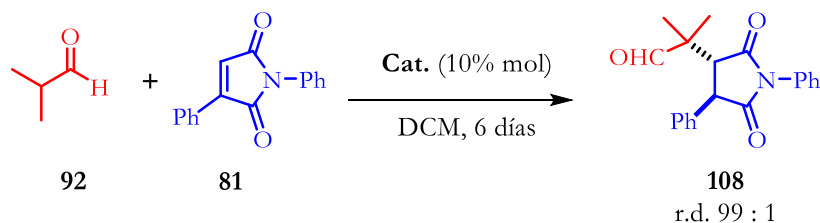
Mediante RMN de ^1H se determinó que se formaba un solo diastereómero del compuesto **108** (>99%). El análisis de la enantioselectividad por HPLC usando columnas quirales al principio no se pudo llevar a cabo, ya que los cromatogramas mostraban varios picos por descomposición del producto (el experimento se llevaba a cabo en el departamento de cromatografía y debían de esperar su turno durante dos a tres semanas antes de ser analizados). Para convertir el compuesto a otro producto más estable, se llevó a cabo la reducción del aldehído, lo que generó una mezcla del alcohol **111a** y lactona **111b**, los cuales no se pudieron separar por cromatografía en columna. La oxidación de Pinnick al ácido carboxílico **111c** tampoco se pudo resolver por HPLC. Empleando feniletilamina de configuración (*S*) la mezcla de lactamas diastereoméricas de **111d** fue analizada por RMN ^1H , obteniendo una relación de diastereómeros aproximadamente de 2 a 1, mientras que al utilizar bencilamina y analizar la lactama **111e** por HPLC se obtuvo un 30% de ee (Esquema 31).

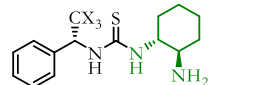
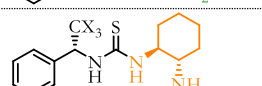
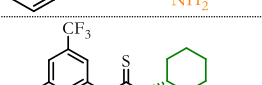
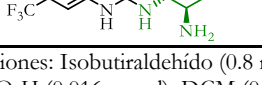
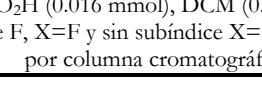


Esquema 31. Derivados de la maleimida **108** para su análisis por HPLC.

Posteriormente, cuando realizamos el estudio empleando los catalizadores **I_F**, **I_F'**, **I**, **I'** y **VI** (Tabla) y contábamos con el equipo de HPLC a nuestra disposición. Así, encontramos que las muestras si sufren una descomposición gradual, pero pueden ser analizadas en los días subsiguientes de haberlos sintetizados, sin la necesidad de la derivatización.

Tabla 8. Adición de isobutiraldehído **92** a la maleimida **81**.^[a]



#	Estructura ^[b]	Cat.	Rend. (%) ^[c]	ee (%) ^[d]
1		I_F	89	50
2		I	85	26
3		I_F'	91	-42
4		I'	83	-25
5		VI	87	42

[a] Condiciones: Isobutiraldehído (0.8 mmol), maleimida **81** (0.16 mmol), Cat. (0.016 mmol), PhCO₂H (0.016 mmol), DCM (0.5 M) a 20 °C por 6 días. [b] En los catalizadores con subíndice F, X=F y sin subíndice X=H. [c] Rendimiento después de aislar el producto por columna cromatográfica. [d] ee del diastereómero *anti*.

De los resultados obtenidos podemos observar lo siguiente:

- El rendimiento de la reacción es ligeramente mayor con los sistemas fluorados (exp. 1,3 vs exp. 2,4).
- La enantioselectividad obtenida es mala con los sistemas no fluorados y modesta con los fluorados (exp. 1,3 vs 2,4).
- En cuanto al efecto *match-mismatch* el no fluorado no lo presentó, mientras que el que tiene trifluorometilo es el catalizador **I_F**.
- El catalizador **VI** produjo en buen rendimiento al producto, aunque con menor selectividad que el catalizador **I_F** (exp. 5 vs 1).

La quiralidad del estero-centro que se une al aldehído se asignó por comparación a los casos anteriores y el otro estero-centro se asignó *trans* a partir de la difracción de rayos X de una muestra racémica de **108** (Figura 26).

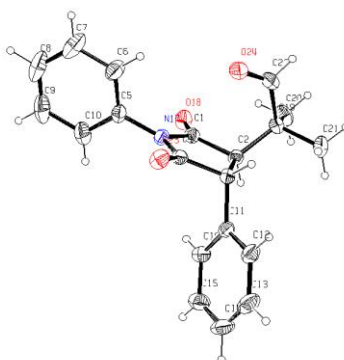
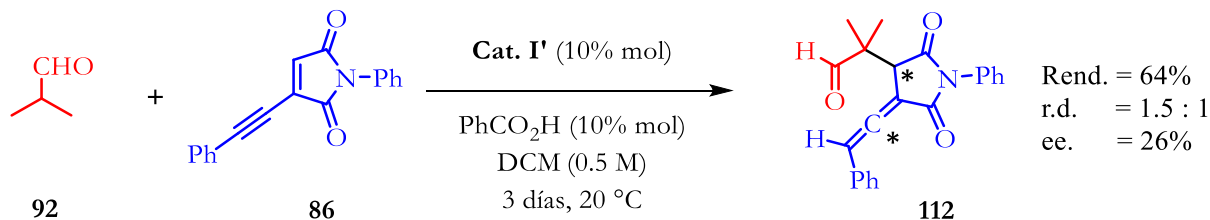


Figura 26. Estructura de rayos X del compuesto **108** (muestra racémica).

Otra de las maleimidias sustituidas a evaluar fue **86**, que contiene el grupo feniletinilo. Usando las condiciones iniciales y el catalizador **I^P**, se obtuvo el aleno **112** producto de la isomerización del alquino en un 64% de rendimiento, con una relación de diastereómeros 1.5:1 y con tal solo 26% de ee para el diastereómero mayoritario, después de 3 días de reacción (Esquema 32). Cabe mencionar que, aunque el producto es valioso y se genera quiralidad central y axial en el producto, se encontró que la quiralidad central no es configuracionalmente estable y por ello la baja rd (1.5:1) del producto.



Esquema 32. Adición de isobutiraldehído **92** a la maleimida **86**.

5.2.5 Quiralidad axial

En la estructura de rayos X de la succinimida **108** se observa que el fenilo en la posición 1 se encuentra perpendicular al anillo de la succinimida. Esto sugiere que si se tiene un sustituyente en la posición *orto* del fenilo que impida el libre giro nitrógeno-arilo se pueden generar atropoisómeros de succinimidias, las cuales se pueden convertir en maleimidias **117** con un auxiliar quiral integrado, y poder llevar a cabo adiciones o cicloadiciones controlando la selectividad por el impedimento estérico que genera la quiralidad axial del grupo en la posición *orto* del fenilo. Con grupos 2-*tert*-butilfenilo (**82**) y 2-fenilfenilo (**83**) en el nitrógeno se llevó a cabo la reacción con isobutiraldehído. Conociendo que la estereodiferenciación del doble enlace proquiral de la maleimida es muy buena, solo faltaría conocer si la formación de la quiralidad axial por desimetrización sería buena (medida por la rd obtenida). Los resultados con **82** fueron como se esperaba un ee alto y adicionalmente una rd también muy alta. Por el contrario, con bifenilo **83** no hay diastereoselectividad (Tabla 9).

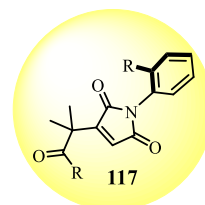
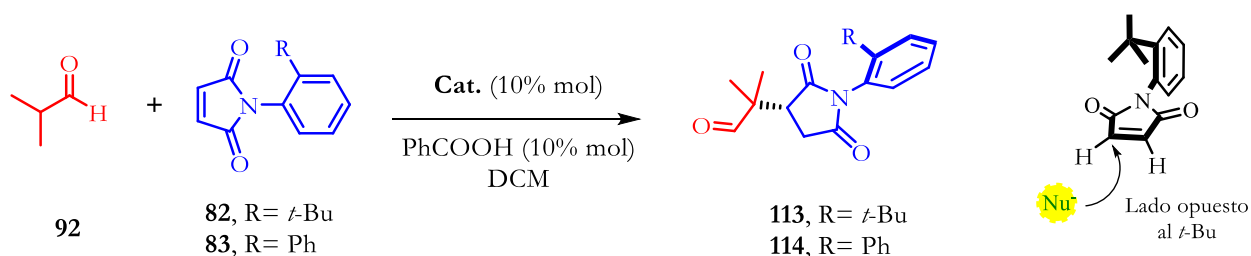


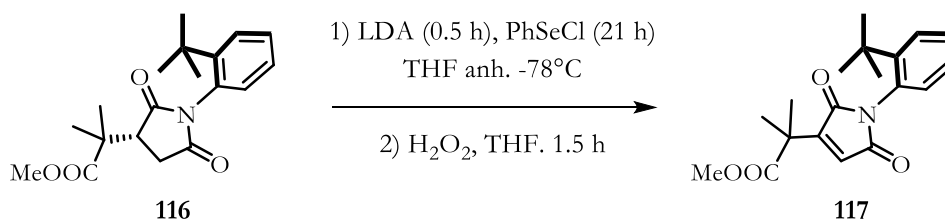
Tabla 9. Desimetrización de las maleimidias **82** y **83**.^[a]



Exp.	Cat.	Maleimida	Tiempo (h)	Rend. (%) ^[b]	rd	ee (%) ^[c]
1	VI	82	15	99	99 : 1	98
2	VI-<i>rac</i>	83	2	98	1 : 1	-

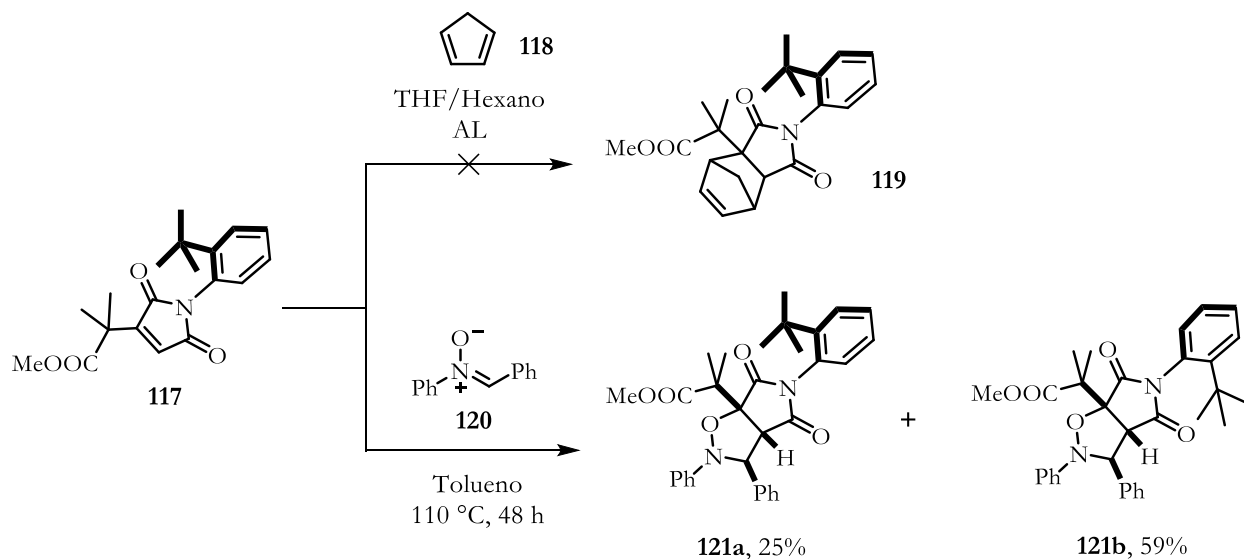
[a] Condiciones: Isobutiraldehído (0.30 mmol), maleimida (0.15 mmol), Cat. (0.015 mmol), PhCO₂H (0.015 mmol), DCM (0.5 M) a 20 °C. [b] Rendimiento después de aislar el producto por columna cromatográfica. [c] El ee fue obtenido por el análisis en HPLC usando la columna quiral.

Para regenerar el doble enlace se utilizó una estrategia de α -fenilselenación y posterior eliminación. En un principio se utilizó el ácido como materia prima pero después se cambió al éster **116** debido a que la purificación del producto por cromatografía en columna resultó más fácil. Las mejores condiciones para la α -fenilselenación fueron utilizando 1.5 eq de LDA, 0.5 h para la formación del enolato y después 21 h de reacción con el cloruro de fenilselenio a -78 °C, obteniendo el compuesto **117** en un 65% de rendimiento. La oxidación y β -eliminación se realizó usando peróxido de hidrógeno con un rendimiento del 83% (Esquema 33).



Esquema 33. Regeneración del doble enlace para obtener la maleimida quiral **117**.

Una vez sintetizada la materia prima **117**, se realizaron los experimentos de cicloadición. Se inició con una cicloadición Diels-Alder usando como dienófilo el ciclopentadieno **118**, pero no hubo reacción aún en presencia de un ácido de Lewis (Esquema 34). Por otra parte, cuando se realizó una cicloadición 1,3-dipolar con la nitrona **120** se obtuvieron los compuestos **121a** y **121b** en una relación 1 a 2.3 respectivamente, sorpresivamente al analizar por HPLC en fase estacionaria quiral fueron racémicos.



Esquema 34. Reacciones de cicloadición usando la maleimida **117**.

Mediante experimentos de RMN de 2D se determinó que ambos compuestos tenían la misma conectividad, pero diferente arreglo espacial en el grupo *tert*-butilo (determinado por NOESY). Esto nos llevó a pensar que probablemente se había presentado una rotación del enlace N-C_{arilo} generando el diastereómero mayoritario **121b** que evita las interacciones estéricas entre el grupo *tert*-butilo y la cadena del éster. La estructura de ambas isoxazolidinas se confirmó por estudios de difracción de rayos X (Figura 27).

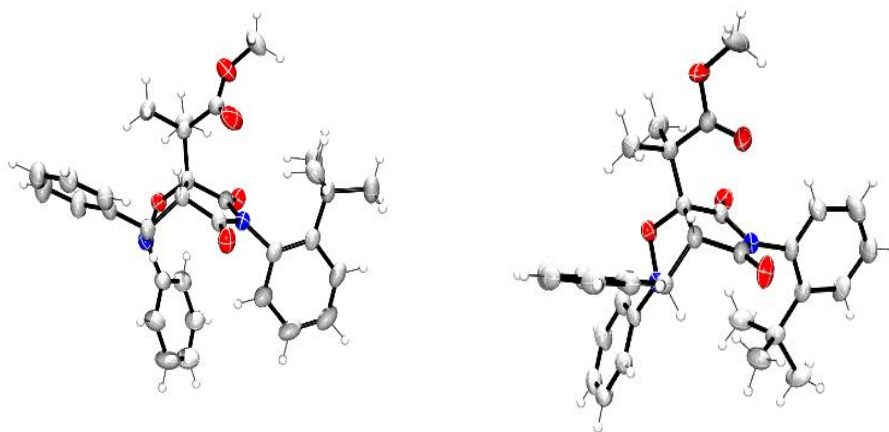
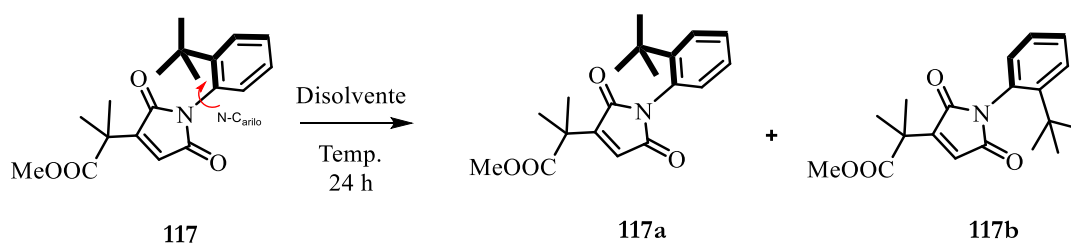


Figura 27. Estructuras de rayos X de las isoxazolidinas **121a** y **121b**.

Los productos **121** tienen un alto valor agregado por formar solo un regioisómero y con la misma configuración relativa en sus tres estereocentros. Se podría pensar que la rotación del N-Ar

ocurrió después de la reacción para evitar la congestión estérica entre el *tert*-butilo y el gem-dimetilo, pero eso no explicaría por qué son racémicos los productos. Se realizó un estudio para conocer la estabilidad configuracional de la quiralidad axial; para ello, se sometió la maleimida **117** a diferentes temperaturas durante 24 h (Tabla 10), al analizar las muestras por HPLC se determinó que a 110 °C existe completa racemización, a 83 °C la muestra tiene un 60% de ee, mientras que a 60 °C el ee es de 94%, por lo que a pesar de que la reacción es altamente regio y estereoselectiva los productos son racémicos debido a la racemización del material de partida.

Tabla 10. Estabilidad del compuesto con quiralidad axial **117**.

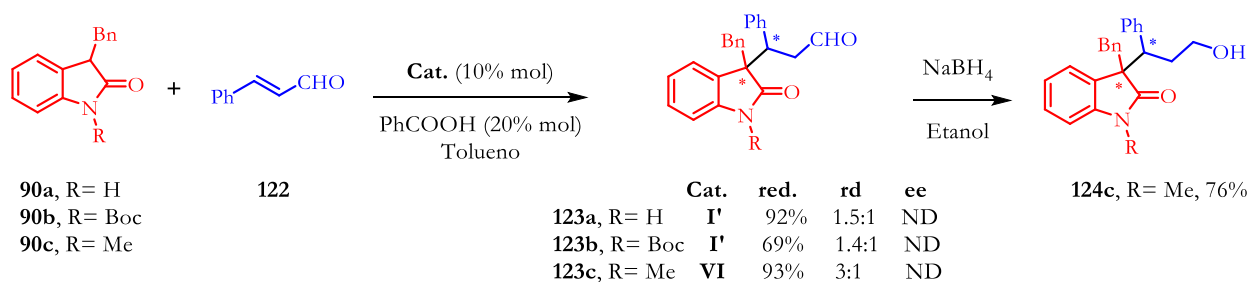


Exp.	Temp.	Disolvente	ee (HPLC)
1	110	Tolueno	0
2	83	Dicloroetano	60
3	60	Dicloroetano	94
4	40	Dicloroetano	98

Se intentó realizar la reacción a baja temperatura promovida por la adición de un AL, pero no hubo reacción. Al aumentar la presión del sistema a 1300 psi con una temperatura de reacción de 50 °C por 5 días, se obtuvo solo el producto **121a** como único regioisómero, diastereómero y enantiómero, pero desafortunadamente con un 10% de rendimiento. Cabe mencionar que para usar el compuesto **117** con quiralidad axial las temperaturas de reacción deben ser inferiores a 50 °C, una buena oportunidad de reacciones sería la adición de cupratos para obtener compuestos quirales con 2 sustituyentes en la succinimida. Permitiendo obtener maleimidas del tipo **108** que no fueron muy selectivas o maleimidas que no fue posible su activación por los organocatalizadores (e.g maleimida con un grupo metilo en el carbono 3).

5.2.6 Derivados de 2-oxindol a compuestos carbonilos α,β -insaturados

Los oxindoles han sido estudiados dentro de la organocatálisis como nucleófilos en la adición a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, nitroalquenos, azocarboxilatos, aldminas, entre otros. Las reacciones de adición generan un estereocentro en un carbono cuaternario en el oxindol y uno terciario en el electrófilo.⁸⁴ Para evaluar nuestros organocatalizadores por una activación bifuncional iminio-EH se utilizó como nucleófilo el 3-bencil-2-oxindol **90a** y cinamaldehído **122** como electrófilo, usando 10% mol del catalizador, 10% mol de PhCO₂H como aditivo y tolueno como disolvente.⁸⁵ El oxindol 3,3-disustituido **123a**, obtenido como una mezcla de diastereómeros, no se pudo separar por cromatografía en columna y el análisis por HPLC no fue posible. Probablemente debido a la descomposición del material o la retención en la columna. Los productos menos polares con el nitrógeno protegido con *N*-Boc **123b** o *N*-Me **123c** tampoco permitió evaluar los productos por HPLC. En el caso de **123c** se pudieron separar los diastereoisómeros y reducirlos al alcohol, pero nuevamente no se pudo llevar a cabo la separación por HPLC de los enantiómeros (Esquema 35).



Esquema 35. Adición de oxindoles **90** a cinamaldehído **122**.

Ante la imposibilidad de analizar la enantioselectividad de la reacción con diferentes oxindoles se cambió el electrófilo a la 2-ciclohexenona **126** y el 3-metil-2-oxindol **125**. Esto porque su análisis por HPLC estaba reportado en una columna quiral disponible en el laboratorio⁸⁶ y adicionalmente los sustratos son comercialmente disponibles. Usando las mismas condiciones de reacción se obtuvo el oxindol 3,3-disustituido **127**, con los diferentes catalizadores (Tabla 11).

⁸⁴ a) Dalpozzo, R. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1772-1810. b) Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7247-7290.

⁸⁵ Galzerano, P.; Bencivenni, G.; Pesciaoli, F.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Sambri, L.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7846-7849.

⁸⁶ Freund, M. H.; Tsogoeva, S. B. *Synlett.* **2011**, 503-507.

carbono-carbono forma a la enamina **I-3** la cual tautomeriza al intermediario **I-4**. La hidrólisis del imino libera al producto y el catalizador entra en otro ciclo. Aunque no se puede aseverar la estereoquímica del producto,⁸⁷ con base a otros reportes de adición de nucleófilos a 2-ciclohexenona promovida por catalizadores tiourea-amina primaria,⁸⁸ el nucleófilo se puede adicionar por la cara *Si* del doble enlace de la ciclohexanona. Así, la diastereoselectividad observada se debe al control sobre las dos caras del oxindol.

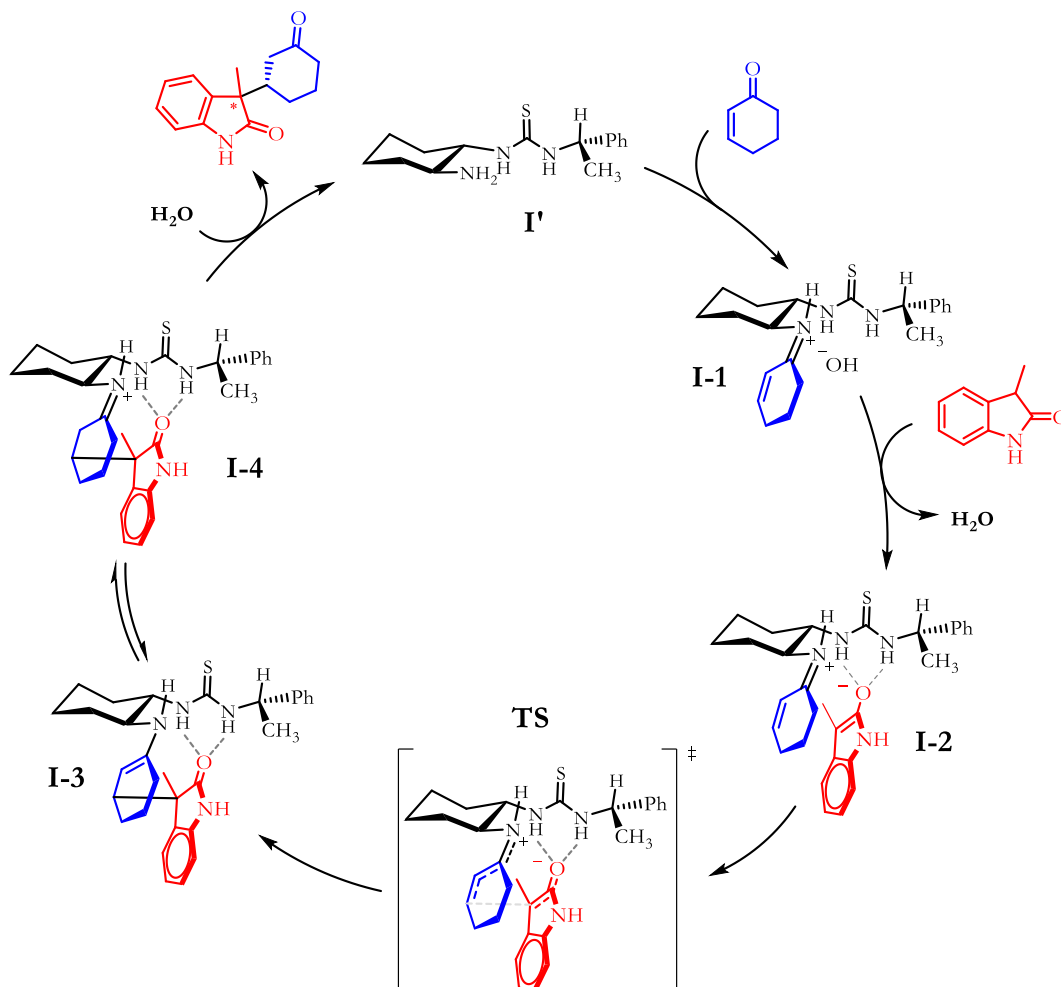


Figura 28. Ciclo catalítico para la adición de 3-metil-2-oxindol a 2-ciclohexenona vía iminio.

⁸⁷ Pesciaoli, F.; Tian, X.; Bencivenni, G.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett.* **2010**, 1704-1708.

⁸⁸ a) Li, P.; Wen, S.; Yu, F.; Liu, Q.; Li, W.; Wang, Y.; Liang, X.; Ye, J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 753-756. b) Dudziński, K.; Pakulska, A. M.; Kwiatkowski, P. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4222-4225.

6 CONCLUSIONES

Con los resultados de las tres reacciones modelo se encontró que la mayor acidez y capacidad para formar enlaces de hidrógeno de las nuevas tioureas con trifluorometilo no garantiza en todos los casos la mejor selectividad. Esto se debe a que existen otras interacciones débiles adicionales (atractivas o repulsivas) en el estado de transición, particulares a cada reacción y que son diferentes cuando se emplea el catalizador fluorado o no fluorado. Esto explica que a pesar de que los catalizadores con $-\text{CH}_3$ y $-\text{CF}_3$ parezcan semejantes, la combinación *match* con la diamina es diferente.

- La metodología sintética más eficiente para obtener aminas quirales con trifluorometilo fue la adición nucleofílica de trifluorometilo a la aldimina, ya que tiene mejor diastereoselectividad y el producto se puede enriquecer por cristalización.
- La síntesis de los organocatalizadores bifuncionales tiene rendimientos moderados debido a la obtención de una bistiourea como subproducto. Se minimizó la formación de ese compuesto optimizando el disolvente y el número de equivalentes de la diamina.
- En la adición de isobutiraldehído al α -cetoéster- β,γ -insaturado el catalizador **I_F** fue el más selectivo. Este hecho se lo atribuimos al carácter electroattractor del CF_3 el cual genera EH más fuertes, un C^*H con mayor carga positiva que interacciona con el azufre y por lo tanto conformacionalmente más rígido y un anillo aromático electrodeficiente capaz de formar interacciones π - π .
- La interacción π - π entre los anillos aromáticos del catalizador **I_F** y el cetoéster encontrada por cálculos teóricos, se observa de manera experimental por la diferente selectividad obtenida según la naturaleza del arilo en el cetoéster, así como, cuando se modifica el fenilo del catalizador (**I(NO₂)**) y (**I(OMe)**).
- Usando un aceptor de Michael en configuración *cis*, se encontró que los catalizadores no fluorados ejercen total estereocontrol en la adición de isobutiraldehído a *N*-fenilmaleimida, incluso se puede omitir el estereocentro adicional y tener buena selectividad.
- Al emplear el sistema ciclohexanona/*N*-fenilmaleimida, y bajo las condiciones optimizadas **I_F'** y **I** tienen un desempeño semejante. Con otros compuestos carbonílicos, las cetonas cíclicas de 6 miembros fueron muy selectivas y cuando se emplean aldehídos proquirales la diastereoselectividad depende de la diferencia en el tamaño de los sustituyentes.

- Con maleimidas 3 sustituidas, la reacción es muy lenta y se requiere un sistema π para que la reacción ocurra. Aunque la enantioselectividad es moderada cabe mencionar que nunca se habían estudiado estos sistemas.
- La excelente selectividad de la adición de isobutiraldehído a *N*-2-*tert*-butilfenilmaleimida se puede aprovechar para genera un compuesto con quiralidad axial y que puede ser empleado como auxiliar quiral en transformaciones posteriores, con la restricción de que se lleven a cabo a temperatura inferior a 50 °C para evitar la rotación del enlace N-Ar.
- En la catálisis vía iminio-EH evaluada en la adición conjugada de 3-metiloxindol a 2-ciclohexenona el catalizador con -CH₃ presentó la mejor estereoselectividad por lo que la acidez no es un factor determinante.

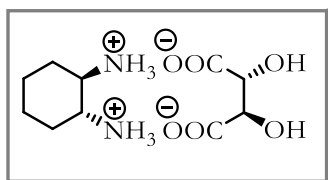
7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Información General

Los reactivos fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich y se usaron como se recibieron. Los disolventes anhidros fueron recién destilados de Na/benzofenona para el caso de tetrahidrofurano y tolueno o de CaH₂ para diclorometano. Las reacciones en atmósfera inerte fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de nitrógeno. El proceso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (TLC) con placas de sílice F254 y la visualización por luz UV de onda corta (254 nm), y/o por revelado químico usando tinción de Seebach o KMnO₄. La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna flash utilizando silica gel 60 (0.40/0.63 mm, malla 230-400) y como eluyente hexano, mezcla hexano/acetato de etilo o hexano/diclorometano según se indique en cada compuesto. Los espectros de RMN de ¹H, ¹³C y ¹⁹F fueron adquiridos a temperatura ambiente en un espectrómetro Bruker Fourier-300 MHz, Jeol Eclipse-300 MHz o Bruker Avance III-400 MHz, utilizando CDCl₃ o DMSO-*d*₆ como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) utilizando como referencia interna el tetrametilsilano o la señal del disolvente residual no deuterado y las constantes de acoplamiento están reportadas en Hertz (Hz). Las mediciones de las masas de baja y alta resolución se obtuvieron por las técnicas de ionización: impacto electrónico o por el análisis directo en tiempo real (DART) en un equipo JEOL AccuTOF JMS-T100LC con analizador TOF. La colección de los datos para la determinación estructural y/o asignación de la configuración absoluta de rayos X de monocristal fue realizado en un difractómetro Bruker-D8-Venture con radiación CuK α ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). La cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) se realizó en un equipo Waters 1525 o Jacso AS-4050 con una columna quiral descrita en cada compuesto. Los espectros de infrarrojo (IR) se adquirieron en un equipo FT-IR Bruker Tensor 27 por las técnicas de pastilla KBr, película o ATR-diamante; las unidades de las bandas se encuentran expresados en cm⁻¹ en un rango de 4000-450. Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin Elmer 343 a temperatura ambiente. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns reportados en grados centígrados (°C), y no están corregidos.

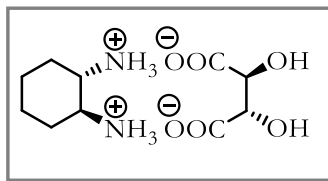
7.2 Resolución racémica del (\pm)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (DACH)⁸⁹

El (\pm)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (20 mL, 166 mmol, 1 equiv) fue adicionado gota a gota a una solución con agitación magnética del *L*-(+)-ácido tartárico (12.5 g, 83 mmol, 0.5 equiv) en agua (45 mL) de tal manera que la temperatura de la mezcla no excediera los 70 °C. Posteriormente se adicionó gota a gota 5 mL de ácido acético teniendo cuidado de no sobrepasar los 90 °C de temperatura en el seno de la reacción. La mezcla se dejó a 5 °C durante 4 h y posteriormente 2 h en refrigeración. Después de concluir el tiempo se filtró, el sólido se lavó por separado con agua fría (3 x 20 mL) y metanol frío (2 x 20 mL). El sólido blanco fue recristalizado en agua, obteniendo cristales incoloros del tartrato (*R,R,R,R*)-**56a**. El filtrado acuoso fue enfriado a 0 °C y posteriormnete se adiciono *D*-(-)-ácido tartárico (12.5 g, 83 mmol, 0.5 equiv) en porciones pequeñas manteniendo la agitación constante. La mezcla se dejó reaccionar durante 4 h a 0 °C. El solidó fue removido por filtración, lavado con agua fría (3 x 20 mL) y metanol frío (3 x 20 mL). El sólido blanco obtenido fue recristalizado en agua obteniendo cristales incoloros del tartrato (*S,S,S,S*)-**56a**.



L-tartrato de (1*R*,2*R*)-diaminociclohexano, (*R,R,R,R*)-**56a**.

Cristales incoloros (10 g, 46% de rendimiento), p.f. 255-257 °C (descomp.). $[\alpha]_D^{25} +12.0$ (c 1.0, H₂O), (lit.⁹⁰ $[\alpha]_D^{20} +12.0$ (c 1.0, H₂O)).



D-tartrato de (1*S*,2*S*)-diaminociclohexano, (*S,S,S,S*)-**56a**.

Cristales incoloros (10.5 g, 48% de rendimiento), p.f. 254-256 °C (descomp.). $[\alpha]_D^{25} -11.6$ (c 1.0, H₂O), (lit.⁹¹ $[\alpha]_D^{20} -12.4$ (c 4.0, H₂O)).

7.2.1 Formación de los clorhidratos

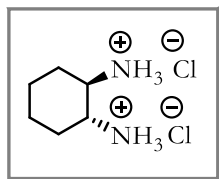
El tartrato (*R,R,R,R*)-**56a** fue disuelto en la mínima cantidad de HCl al 10 % en MeOH (preparado de HCl concentrado en agua y diluyendo con MeOH), posteriormente éter etílico fue

⁸⁹ Stead, D.; O'Brien, P.; Sanderson, A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1409-1412.

⁹⁰ Mucha, P.; Mlostón, G.; Jasiński, M.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2008**, 19, 1600-1607.

⁹¹ Page, P. C. B.; Farah, M. M.; Buckely, B. R.; Chan, Y.; Blacker, A. J. *Synlett.* **2016**, 27, 126-130.

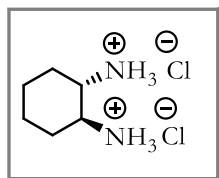
adicionado gota a gota hasta la formación de un precipitación blanco, el cual fue retirado por filtración, lavado con 20 mL de éter etílico y secado al vacío.



Clorhidrato del (1*R*,2*R*)-diaminociclohexano, (*R,R*)-56b.

Sólido blanco, 90% de rendimiento.

p.f. descomposición >300 °C



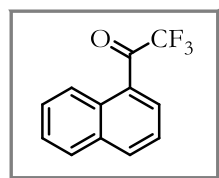
Clorhidrato del (1*S*,2*S*)-diaminociclohexano, (*S,S*)-56b.

Sólido blanco, 90% de rendimiento.

p.f. descomposición >300 °C

7.3 Formación de las sulfinamidas

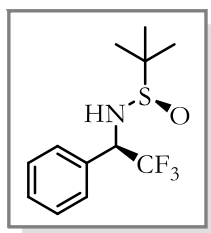
7.3.1 Obtención de la 1-naftil-trifluorometil cetona, 58b



En un matraz redondo bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió 1-bromonaftaleno (1.68 mL, 12 mmol, 1 equiv) en 12 mL de THF anhidro. La solución se enfrió a -78 °C y se adicionó gota a gota *n*-BuLi (6.2 mL, 13.2 mmol, 1.1 equiv) y se dejó reaccionar durante 1 h. Posteriormente, se adicionó el trifluoroacetato de etilo (1.57 mL, 13.2 mmol, 1.1 equiv) y se dejó 1 h más en las mismas condiciones. Una vez concluido el tiempo se vertió a la mezcla 3 mL de HCl al 10% y 3 mL de solución saturada de NH₄Cl. Se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), la fase orgánica se secó sobre NaSO₄ anhidro y se concentró. El compuesto se purificó por cromatografía en columna flash usando una fase móvil Hexano/AcOEt (95:5). Líquido incoloro (2.47 g, 92% de rendimiento). **IR** (película) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3055, 1701, 1573, 1509, 1367, 1196, 1136, 1064, 916, 773, 725, 659, 603, 494, 406. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.84 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 8.16 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 182.5 (q, *J*= 33.9 Hz), 136.3, 134.1, 131.82 (q, *J*= 3.9 Hz), 131.4, 129.7, 129.1, 127.3, 126.5, 125.4, 124.3, 116.8 (q, *J*= 292.9 Hz). **EMAR** (DART+) calc. para C₁₂H₈F₃O₁ [M + H]⁺ 225.05272, obs. 225.05198.

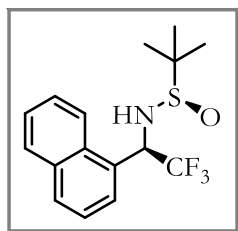
7.3.2 Procedimiento general para la aminación reductiva estereoselectiva,⁵¹ 60a-b (Método A, Esquema 19)

A una solución en agitación de la trifluoroacetona correspondiente (10 mmol, 1 equiv) en 100 mL de THF anhidro (0.1 M) se agregó $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (25 mmol, 2.5 equiv) bajo atmósfera de nitrógeno, después de 1 min de agitación se adicionó la *R*-sulfinamida de Ellman (12.5 mmol, 1.25 equiv) y se llevó a reflujo durante 24 h. Posteriormente, la mezcla se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó NaBH_4 (30 mmol, 3 equiv). Después de 2 h se calentó a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y se dejó 2 h más, finalmente se calentó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se dejó 1 h. La mezcla se vertió sobre una solución saturada de NaCl con agitación vigorosa y la suspensión fue filtrada sobre celita. El sólido fue lavado con AcOEt . Las fases fueron separadas, la fase acuosa fue extraída nuevamente con AcOEt . Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 y el disolvente fue evaporado. El producto se purificó por cromatografía en columna flash usando una fase móvil Hex/ AcOEt para obtener la sulfinamida correspondiente.



(*R*)-*N*-[(*R*)-1-fenil-2,2,2-trifluoroetil]-*tert*-butanosulfinamida, 60a.

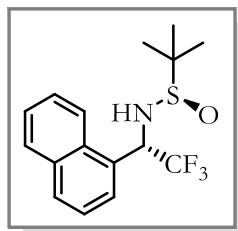
Purificado con Hex/ AcOEt (8:2), líquido ligeramente amarillo (249 mg, 89% de rendimiento, rd 97:3). $[\alpha]_D^{25} -100.97$ (c 1.03, CHCl_3). **IR** (película) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3197, 2962, 2870, 1458, 1365, 1264, 1173, 1124, 1073, 904, 761, 703. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , diast. mayoritario) δ : 7.42 (s, 5H), 4.92-4.81 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 1.23 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , diast. mayoritario) δ : 131.8, 129.9, 129.4, 128.9, 124.6 (q, $J = 281.4$ Hz), 60.6 (q, $J = 30.4$ Hz), 56.5, 22.5. **RMN ^{19}F** (282 MHz, CDCl_3) δ : -73.95 (d, $J_{\text{F-H}} = 7.4$ Hz, 3F, diast. minoritario), -74.35 (d, $J_{\text{F-H}} = 7.2$ Hz, 3F, diast. mayoritario). **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_1\text{O}_1\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 280.09829, obs. 280.09849.



(*R*)-*N*-[(*R*)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetil]-*tert*-butanosulfinamida, 60b (diast. mayoritario).

Purificado con gradiente hexano/ AcOEt (9:1, 8:2 y 7:3). Cristales incoloros (75 mg, 56% de rendimiento), p.f. $115\text{-}116\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = -8.4$ (c 0.94, CHCl_3). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3174, 2958, 2868, 1256, 1157, 1118, 1051, 898, 795, 634, 458. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.63-7.49 (m, 3H), 5.78 (sa, 1H), 4.01 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.22 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ :

134.0, 132.0, 130.5, 129.2, 128.0, 127.3, 126.2, 125.1, 125.0 (q, $J = 281.9$ Hz), 122.7, 56.63, 55.4, 22.5. **RMN** ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ : -72.92 (sa, 3F). **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_1\text{O}_1\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 330.11394, obs. 330.11270.



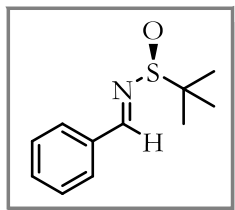
(R)-N-[(S)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetil]-tert-butanosulfinamida, 60b
(diast. minoritario)

Purificado con gradiente hexano/AcOEt (9:1, 8:2 y 7:3). Agujas incoloras (17 mg, 10% de rendimiento, p.f. 125-126 °C, $[\alpha]_D^{25} = -213.6$ (c 0.96, CHCl_3). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.70-7.48 (m, 4H), 5.78-5.67 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.27 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 134.0, 131.0, 130.5, 129.9, 129.3, 127.5, 126.4, 125.5, 125.2, 125.2 (q, $J = 281.9$ Hz), 122.6, 57.1, 56.15 (q, $J = 32.0$ Hz), 22.4. **RMN** ^{19}F (282 MHz, CDCl_3) δ : -72.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3F). **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_1\text{O}_1\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 330.11394, obs. 330.11408.

7.3.3 Procedimiento general para la trifluorometilación estereoselectiva,⁵² 63a-b (Método B, Esquema 19)

Paso 1. Formación de *N*-tertbutilsulfinilaldiminas.

A una disolución del aldehído correspondiente (8 mmol, 1 equiv) en THF anhidro (21 mL, 0.38 M) bajo atmósfera de nitrógeno fue adicionado $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (16 mmol, 2 equiv) y finalmente (*S*)-*tert*-butilsulfinamida de Ellman (8 mmol, 1 equiv). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 17 h, y posteriormente se vertió sobre 21 mL de una solución saturada de NaCl con agitación vigorosa. La suspensión fue filtrada sobre celita y el precipitado lavado con 25 mL de AcOEt. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída nuevamente con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente evaporado a presión reducida. El producto fue purificado por cromatografía en columna flash para obtener las sulfiniliminas correspondientes.

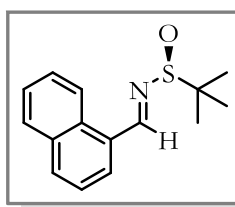


(S)-N-Benciliden-*tert*-butanosulfinamida, 62a.

Purificado con Hex/AcOEt (97:3), líquido amarillo claro (1.53 g, 92% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} +98.3$ (c 1.07, CHCl₃) (lit.⁹² $[\alpha]_D^{20} +99.7$ (c 1.15, CHCl₃)).

IR (película) $\tilde{\nu}_{\max}$: 3565, 3500, 2978, 2960, 2868, 1715, 1606, 1573, 1450, 1363, 1216, 1172, 1086, 987, 855, 759, 730, 691, 584. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

8.55 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.50-7.38 (m, 3H), 1.22 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 162.7, 134.0, 132.4, 129.3, 128.9, 57.7, 22.6. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₁H₁₆N₁O₁S₁ [M + H]⁺ 210.09526, obs. 210.09588.



(S)-N-[(1-naftil)metiliden]-*tert*-butanosulfinamida, 62b.

Purificado con Hex/AcOEt (95:5), cristales incoloros (2.18 g, 90% de rendimiento), p.f. 54-56 °C (lit.⁹³ 52-54 °C). $[\alpha]_D^{25} +1.45$ (c 1.03, CHCl₃). **IR**

(KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$: 3060, 2965, 2917, 1595, 1562, 1457, 1332, 1232, 1075, 976, 798, 771, 698, 580, 412. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 9.16 (s, 1H), 9.03 (d, $J =$

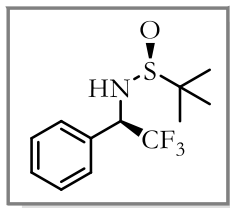
8.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.68-7.52 (m, 3H), 1.32 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 162.6, 134.0, 133.4, 132.0, 131.3, 129.5, 128.9, 128.1, 126.6, 125.3, 124.4, 57.8, 22.7. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₅H₁₈N₁O₁S₁ [M + H]⁺ 260.11091, obs. 260.11097.

Paso 2. Adición nucleofílica del trifluorometilo.

En un matraz redondo bajo atmósfera de nitrógeno fue suspendido la *N*-sulfinilimina correspondiente (7.7 mmol, 1 equiv) y TBAT (831 mg, 1.5 mmol, 0.2 equiv) en 24 mL de THF anhidro (0.32 M). La mezcla fue enfriada a -50 °C y entonces TMSF₃ (1.36 mL, 9.2 mmol, 1.2 equiv) fue agregado, la reacción se dejó en agitación por 4 h, después se calentó a -20 °C y se dejó por 20 h más. La mezcla se inactivo con la adición de 24 mL de una solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna flash para dar la correspondiente sulfinamida, que fue recrystalizado por evaporación lenta en un sistema DCM/Hexano (9:1).

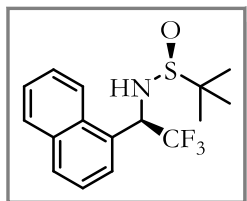
⁹² Vyas, D. J.; Fröhlich, R.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2094-2097.

⁹³ Plobeck, N.; Powell, D. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2002**, 13, 303-310.



(S)-N-[(R)-1-fenil-2,2,2-trifluoroetil]-tert-butanosulfonamida, 63a.

Purificado con Hex/AcOEt (85:15), cristales incoloros (1.13 g, 57% de rendimiento después de recristalizar, rd 99:1), p.f. 104-105 °C, 99:1 dr. $[\alpha]_D^{25} +72.5$ (c 0.95, CHCl₃) (lit.,⁴⁹ $[\alpha]_D^{25} +75.2$ (c 1.0, CHCl₃)). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$: 3119, 2993, 2963, 2864, 1455, 1365, 1259, 1148, 1051, 909, 848, 759, 699, 589, 512, 452. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.42 (s, 5H), 4.89-4.78 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 133.8, 129.6, 129.2, 128.0, 124.7 (q, $J = 281.4$ Hz), 61.3 (q, $J = 30.7$ Hz), 56.9, 22.3. **RMN ¹⁹F** (282 MHz, CDCl₃) δ : -73.9 (d, $J_{F-H} = 7.4$ Hz, 3F). **EMAR** (DART+) calc. para C₁₂H₁₇F₃N₁O₁S₁ [M + H]⁺ 280.09829, obs. 280.09723.

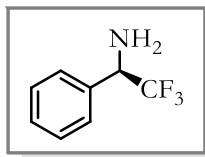


(S)-N-[(R)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetil]-tert-butanosulfonamida, 63b.

Purificado con Hex/AcOEt (8:2), cristales incoloros (1.5 g, 60% de rendimiento después de recristalizar, rd 99:1), p.f. 133-134 °C, 99:1 dr. $[\alpha]_D^{25} +202.4$ (c 0.97, CHCl₃) (lit.,⁴⁹ $[\alpha]_D^{25} +203.0$ (c 1.0, CHCl₃)). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 2H), 5.79-5.66 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 134.1, 131.0, 130.6, 129.9, 129.3, 127.5, 126.5, 125.6, 125.3, 125.2 (q, $J = 282.0$ Hz), 122.7, 57.2, 56.2 (q, $J = 31.3$ Hz), 22.5. **RMN ¹⁹F** (282 MHz, CDCl₃) δ : -72.6 (d, $J_{F-H} = 7.1$ Hz, 3F). **EMAR** (DART+) calc. para C₁₆H₁₉F₃N₁O₁S₁ [M + H]⁺ 330.11394, obs. 330.11408.

7.4 Procedimiento general para la metanólisis de las sulfonamidas,⁵² 64a-b

A una solución de la sulfonamida **63** (9.8 mmol, 1 equiv) en 7 mL de metanol (1.4 M) fue adicionado cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (19.7 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reaccionar por 30 min, al cabo de este tiempo se evaporó el disolvente sin que llegara a sequedad. Se agregaron 15 mL de solución de NaOH 10% (pH 12) y se realizaron extracciones con diclorometano (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró al vacío. El compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash para obtener la amina fluorada.



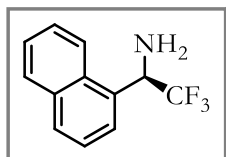
(R)-1-fenil-2,2,2-trifluoroetilamina, 64a

Purificado con Hex/AcOEt (9:1), líquido amarillo (1.65 g, 96% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25}$ -8.6 (*c* 0.82, CHCl₃) (lit.,⁴⁹ $[\alpha]_D^{25}$ -12.2 (*c* 1.0, CHCl₃)). **IR** (película) $\tilde{\nu}_{\max}$: 3396, 3323, 3036, 2939, 1618, 1455, 1258, 1152, 1112, 986, 883, 757, 698, 509.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.48-7.35 (m, 5H), 4.39 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.80 (br. s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 135.5, 129.1, 128.8, 127.9, 125.8 (q, *J* = 281.6 Hz), 58.0 (q, *J* = 29.7 Hz).

EMAR (DART+) calc. para C₈H₉F₃N₁ [M + H]⁺ 176.06871, obs. 176.06901.



(R)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetilamina, 64b

Purificado con Hex/AcOEt (85:15), cristales incoloros (1.17 g, 93% de rendimiento), p.f. 57-58 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -2.26 (*c* 0.75, CHCl₃) (lit.⁹⁴ enantiómero *S*

$[\alpha]_D^{20}$ +3.1 (*c* 2.5, CHCl₃)). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$: 3373, 3280, 3057, 2909, 1599, 1369,

1259, 1153, 1115, 913, 800, 775, 689, 627, 457. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.64-7.48 (m, 3H), 5.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.91 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 133.9, 131.9, 131.6, 129.6, 129.2, 126.8, 126.2 (q, *J* = 282.1 Hz), 126.0, 125.4, 125.2, 122.8, 52.78 (q, *J* = 30.0 Hz). **EMAR** (DART+) calc. para C₁₂H₁₁F₃N₁ [M + H]⁺ 226.08436, obs. 226.08524.

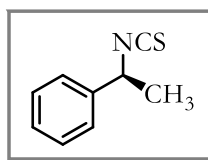
7.5 Preparación de los isotiocianatos

Procedimiento general para la síntesis de los isotiocianatos de aminas no fluoradas 65a-g (Metodología 1, Esquema 21).⁴⁸

A una solución de la amina sin trifluorometilo (comercialmente disponible) (15.5 mmol, 1 equiv.), trietilamina (2.58 mL, 18.6 mmol, 1.2 equiv.) en diclorometano (62 mL, 0.25 M) a 0 °C, fue adicionado gota a gota tiofosgeno (1.3 mL, 17.1 mmol, 1.1 equiv.). Una vez finalizada la adición se dejó durante 30 min en agitación a la misma temperatura y posteriormente 1.5 h a temperatura ambiente. La mezcla fue lavada con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y concentró en rotavapor. La purificación del compuesto se realizó por cromatografía en columna flash obteniendo el isotiocianato correspondiente.

⁹⁴ Johnson, T.; Luo, B.; Lautens, M. J. *Org. Chem.* **2016**, 81, 4923-4930.

Nota: En el caso de los isotiocianatos **65c** y **65d** no se realizó la purificación por cromatografía en columna debido al bajo punto de ebullición que presentan, por lo que el crudo fue usado en el siguiente paso.



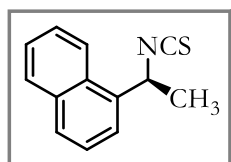
Isotiocianato de (S)-1-feniletilo, 65a.

Purificación con hexano (100%), líquido amarillo (2.4 g, 95% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} +13.6$ (c 1.07, CHCl_3) (lit.⁹⁵ $[\alpha]_D^{20} +16.6$ (c 1.02, CHCl_3)). **IR** (película) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3062, 3030, 2982, 2077, 1602, 1492, 1449, 1306, 1201, 1019, 948, 756, 695, 531.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.44-7.30 (m, 5H), 4.92 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl_3) δ : 140.3, 129.0, 128.3, 125.5, 57.1, 25.1.



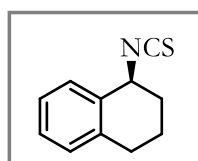
Isotiocianato de (S)-1-(1-naftil)etilo, 65b.

Purificación con hexano (100%), líquido amarillo (1.2 g, 99% de rendimiento).

$[\alpha]_D^{25} +106.3$ (c 0.69, CHCl_3) (lit.⁹⁶ enantiómero R $[\alpha]_D^{20} -109.3$ (c 1.0, CHCl_3)).

IR (película) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3046, 2982, 2079, 1596, 1509, 1444, 1321, 1117, 999, 797, 772,

603, 437. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.97-7.90 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.63-7.48 (m, 3H), 5.69 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 135.5, 133.9, 129.5, 129.2, 129.0, 126.8, 126.0, 125.5, 123.0, 122.2, 54.1, 24.0.



Isotiocianato de (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, 65e.

Purificación con hexano (100%), líquido amarillo (1.2 g, 81% de rendimiento),

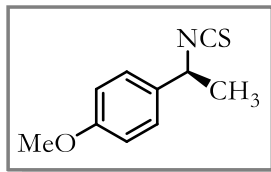
$[\alpha]_D^{25} +35.8$ (c 1.2, CHCl_3). **IR** (película) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3020, 2928, 2864, 2057, 1489, 1448,

1304, 924, 733, 681, 539, 474. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36-7.29 (m, 1H),

7.25-7.17 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 1H), 4.89 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.91-2.63 (m, 2H), 2.11-1.90 (m, 3H), 1.87-1.73 (m, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 136.4, 133.2, 131.9, 129.5, 128.5, 128.3, 126.5, 55.8, 30.8, 28.6, 19.3.

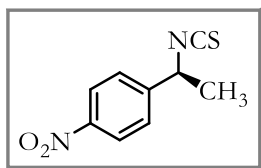
⁹⁵ Foreiter, M. B.; Gunaratne, H. Q. N.; Nockemann, P.; Seddon, K. R.; Stevenson, P. J.; Wassell, D. F. *New J. Chem.* **2013**, 37, 515-533.

⁹⁶ Isobe, T.; Fukuda, K.; Tokunaga, T.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7774-7778.



Isotiocianato de (S)-1-(4-metoxifenil)etilo, 65f.

Purificado con Hex/AcOEt (95:5), líquido amarillo (350 mg, 91% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} +5.9$ (c 1.64, CHCl_3). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.85 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.80 (3H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 159.5, 132.4, 126.8, 114.3, 56.7, 55.4, 25.0.



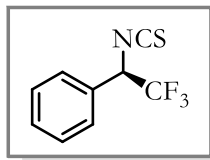
Isotiocianato de (S)-1-(4-nitrofenil)etilo, 65g.

Purificado con Hex/AcOEt (95:5), líquido amarillo (240 mg, 99% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} +6.2$ (c 1.13, CHCl_3). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 5H), 5.09 (q, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 5H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 147.7, 147.2, 134.9, 126.6, 124.3, 56.5, 25.0.

Procedimiento general para la síntesis de los isotiocianatos de aminas con trifluorometilo 66a-d (Metodología 2, Esquema 21).

A una solución de la amina con α -trifluorometilo (5.2 mmol, 1 equiv.) en una mezcla cloroformo/agua (55 mL/42 mL) se adicionó NaHCO_3 (0.96 g, 11.4 mmol, 2.2 eq) y posteriormente el tiofosgeno (0.43 mL, 5.7 mmol, 1.1 eq). La mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La fase orgánica fue separada, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada al vacío. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna flash usando hexano como eluyente para obtener el isotiocianato fluorado.

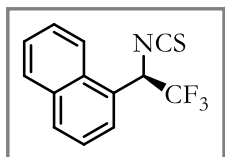
Nota: En el caso de los isotiocianatos **66c** y **66d** no se realizó la purificación por cromatografía en columna debido al bajo punto de ebullición que presentan, por lo que el crudo fue usado en el siguiente paso.



Isotiocianato de (R)-1-fenil-2,2,2-trifluoroetilo, 66a.

Líquido amarillo (950 mg, 85% de rendimiento), $[\alpha]_D^{25} -40.0$ (c 1.54, CHCl_3). **IR** (película) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3069, 3038, 2917, 2847, 2022, 1456, 1337, 1254, 1180, 1130, 831, 755, 695, 630. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (s, 5H), 5.18 (q, $J = 6.4$ Hz,

1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 141.2, 130.5, 130.4, 129.2, 128.0, 122.7 (*J* = 282.5 Hz), 62.4 (*J* = 33.4 Hz). **EMAR** (DART+) calc. para C₉H₇F₃N₁S₁ [M + H]⁺ 218.0251, obs. 218.0253.



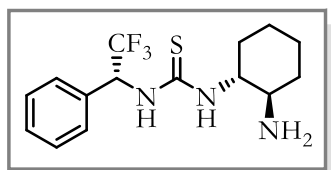
Isotiocianato de (*R*)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetilo, 66b.

Sólido amarillo (1.28 g, 93% de rendimiento), p.f. 57-58 °C. [α]_D²⁵ +78.0 (*c* 1.09, CHCl₃). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3054, 2924, 2853, 2236, 2069, 1597, 1513, 1253, 1167, 837, 774, 692, 632, 533, 458. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.00-7.91 (m, 3H), 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.66-7.53 (m, 3H), 6.12 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 141.1, 133.9, 131.1, 130.7, 129.4, 127.5, 127.0, 126.4, 126.4, 125.4, 123.2 (*J* = 283.3 Hz), 122.2, 58.5 (*J* = 33.8 Hz). **EMAR** (DART+) calc. para C₁₃H₉F₃N₁S₁ [M + H]⁺ 268.0408, obs. 268.0411.

7.6 Preparación de los organocatalizadores

Una solución de KOH en isopropanol/CH₂Cl₂ (246 mg, 4.4 mmol, 3 equiv, 16 mL/8 mL) fue agregado al clorhidrato de la diamina (410 mg, 2.2 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla se dejó reaccionar por 30 min, y posteriormente se adicionó una solución del isotiocianato correspondiente en diclorometano (1.5 mmol, 1 equiv., 12 mL), la reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina y se detuvo al observar la formación de la bis-tiourea. El disolvente fue evaporado y el residuo lavado con salmuera y agua. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró en rotavapor. La purificación del compuesto se realizó por cromatografía en columna usando una fase móvil DCM/MeOH (95:5-9:1).

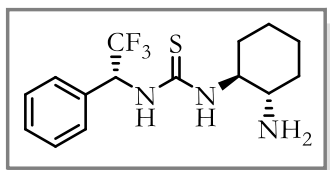
Nota: Los organocatalizadores **VIII**, **IX** fueron proporcionados por el grupo de investigación.



1-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]-3-[(*R*)-1-fenil-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, I_F.

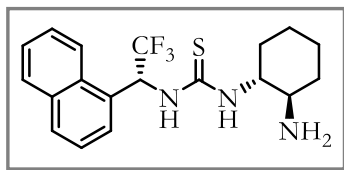
Sólido blanco (379 mg, 78% de rendimiento), p.f. 88-90 °C, [α]_D²⁵ +85.6 (*c* 0.83, CHCl₃). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3256, 3036, 2928, 2856, 1538, 1450, 1336, 1231, 1169, 1114, 861, 756, 702, 638, 505. **RMN** ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.82 (br, 1H), 8.10 (br, 1H), 7.54-7.34 (m, 5H), 6.57-6.37 (m, 1H), 3.79 (br, 1H), 2.60 (br, 1H), 2.10 (br, 1H), 1.85 (br, 1H), 1.61 (br, 2H), 1.32-1.05 (m, 4H). **RMN** ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 183.1, 133.5, 128.9, 128.7, 128.3,

125.0 (q, $J = 282.3$ Hz), 59.3, 58.0 (q, $J = 29.0$ Hz), 53.6, 33.5, 31.0, 24.2, 24.0. **EMAR** (DART+) calc. para $C_{15}H_{21}F_3N_3S_1$ $[M + H]^+$ 332.14083, obs. 332.14088.



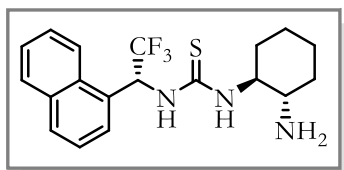
1-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil]-3-[(*R*)-1-fenil-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, I_F'.

Sólido blanco (368 mg, 76% de rendimiento), p.f. 85-87 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -73.7 (c 0.82, $CHCl_3$). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$: 3245, 3057, 2929, 2857, 1540, 1450, 1231, 1169, 1114, 860, 756, 702, 576, 405. **RMN** 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.81 (br, 1H), 8.01 (br, 1H), 7.51-7.35 (m, 5H), 6.55-6.37 (m, 1H), 3.79 (br, 1H), 2.57 (br, 1H), 1.99 (br, 1H), 1.86 (br, 1H), 1.60 (br, 2H), 1.18 (br, 3H), 1.02 (br, 1H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 183.1, 133.5, 128.9, 128.7, 128.2, 125.0 (q, $J = 282.2$ Hz), 59.4, 58.0 (q, $J = 29.4$ Hz), 53.9, 33.9, 31.0, 24.2, 24.1. **EMAR** (DART+) calc. para $C_{15}H_{21}F_3N_3S_1$ $[M + H]^+$ 332.14083, obs. 332.14127.



1-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]-3-[(*R*)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, II_F.

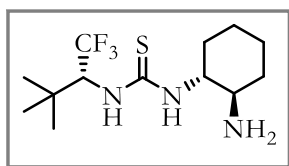
Sólido blanco (549 mg, 77% de rendimiento), p.f. 89-92 °C, $[\alpha]_D^{25}$ +188.5 (c 0.83, $CHCl_3$). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$: 3241, 3053, 2927, 2855, 1540, 1319, 1230, 1164, 1115, 850, 796, 774, 700, 631, 533, 417. **RMN** 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.92 (br, 1H), 8.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.08-7.93 (m, 3H), 7.80-7.54 (m, 4H), 7.52-7.36 (m, 1H), 3.79 (br, 1H), 2.57 (br, 1H), 2.12 (br, 1H), 1.84 (br, 1H), 1.61 (br, 2H), 1.31-1.05 (m, 4H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 183.2, 133.3, 131.0, 130.1, 129.5, 128.8, 127.1, 126.1, 125.9, 125.4, 125.3 (q, $J = 282.9$ Hz), 123.1, 59.4, 53.8, 53.4 (q, $J = 30.6$ Hz), 33.6, 31.0, 24.2, 24.0. **EMAR** (DART+) calc. Para $C_{19}H_{23}F_3N_3S_1$ $[M + H]^+$ 382.15648, obs. 382.15674.



1-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil]-3-[(*R*)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, II_F'.

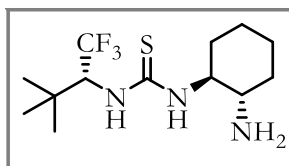
Sólido blanco (577 mg, 81% de rendimiento), p.f. 101-104 °C, $[\alpha]_D^{25}$ +90.0 (c 1.01, $CHCl_3$). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{max}$: 3242, 3050, 2928, 2856, 1540, 1319, 1230, 1164, 1114, 883, 848, 795, 774, 701, 631, 534, 434. **RMN** 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.95 (br, 1H), 8.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.05-7.91 (m, 3H), 7.75-7.53 (m, 4H), 7.50-7.35 (m, 1H), 3.79 (br, 1H), 2.56 (br, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (br, 1H), 1.59 (br, 2H), 1.19 (m, 3H), 0.98 (br, 1H). **RMN**

^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 183.1, 133.3, 131.0, 130.2, 129.5, 128.8, 127.1, 126.1, 125.8, 125.4, 125.4 (q, $J = 282.8$ Hz), 123.1, 59.5, 53.9, 53.4 (d, $J = 29.2$ Hz), 34.0, 31.0, 24.2, 24.1. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 382.15648, obs. 382.15652.



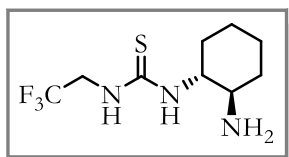
1-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]-3-[(*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetil-2-butilo]tiourea, III_F.

Sólido café claro (52 mg, 33% de rendimiento), p.f. 85-88 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +113.9$ (c 0.73, CHCl_3). **IR** (película) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3246, 3058, 2928, 2858, 1657, 1548, 1369, 1257, 1158, 1106, 925, 751, 705, 584. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.10 (q, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.17 (br, 2H), 2.73 (br, 1H), 1.99 (br, 2H), 1.74 (br, 2H), 1.25 (br, 5H), 1.07 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 185.4, 126.1 (q, $J = 285.1$ Hz), 63.2 (br), 55.8, 34.4, 33.9 (br), 32.1, 27.4, 24.7, 24.6. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 312.17213, obs. 312.17225.



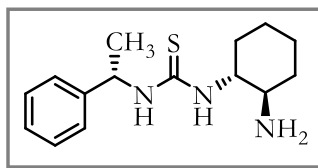
1-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil]-3-[(*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetil-2-butilo]tiourea, III_{F'}.

Sólido café claro (63 mg, 43% de rendimiento), p.f. 105-107 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -189.0$ (c 0.53, CHCl_3). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3281, 3238, 3062, 2930, 2858, 1662, 1545, 1370, 1321, 1204, 1157, 1107, 925, 855, 751, 706, 485. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.14 (q, $J = 8.4$, 1H), 3.89 (br, 2H), 2.70 (br, 1H), 2.02 (br, 1H), 1.72 (br, 2H), 1.24 (5H), 1.07 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 185.5, 126.2 (q, $J = 284.8$ Hz), 62.9 (br), 59.3 (br), 55.4 (br), 34.6, 34.3, 32.1, 27.3, 24.7, 24.6. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 312.17213, obs. 312.17315.



1-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]-3-[2,2,2-trifluoroetil]tiourea, IV_F.

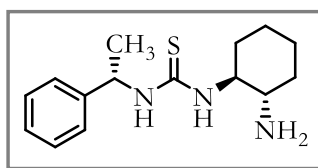
Sólido amarillo (174 g, 38% de rendimiento), p.f. 115-118 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +80.0$ (c 0.89, CHCl_3). **IR** (película) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3275, 2936, 2857, 1608, 1536, 1416, 1365, 1338, 1260, 1140, 1105, 976, 935, 825, 731, 660, 584, 526. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (br, 1H), 6.68 (br, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.21 (br, 1H), 3.20 (br, 1H), 2.63 (br, 1H), 2.02 (br, 1H), 1.91 (br, 1H), 1.75 (br, 2H), 1.27 (br, 4H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 185.0, 124.5 (q, $J = 278.9$ Hz), 62.7 (br), 56.0, 46.1 (br), 35.2, 32.2, 24.7. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 256.10953, obs. 256.10947.



1-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]-3-[(*S*)-1-feniletil]tiourea, I.

Sólido blanco (580 mg, 68% de rendimiento), p.f. 71-74 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +70.5$ (c 1.01, CHCl₃) (lit.⁹⁷ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +63.2$ (c 1.0, CHCl₃)). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3242, 3029, 2924, 2854, 1535, 1446, 1331, 1232, 1080, 943, 756, 697, 526.

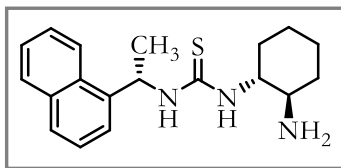
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.21 (m, 5H), 6.39 (br, 1H), 5.35 (br, 1H), 3.57 (br, 1H), 2.56-2.41 (m, 1H), 2.35 (s, 2H), 1.88-1.1.73 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30-0.80 (m, 4H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 181.7, 143.2, 128.8, 127.3, 126.1, 61.2, 55.8, 54.1, 34.5, 31.9, 24.7, 24.6, 22.9. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₅H₂₄N₃S₁ [M + H]⁺ 278.16909, obs. 278.16944.



1-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil]-3-[(*S*)-1-feniletil]tiourea, P.

Sólido blanco (450 mg, 60% de rendimiento), p.f. 69-71, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -40.7$ (c 1.0, CHCl₃) (lit.⁹⁷ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -31.8$ (c 1.0, CHCl₃)). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3252, 3031, 2925, 2853, 1532, 1446, 1330, 1232, 1080, 943, 755, 697, 526. **RMN** ¹H

(300 MHz, CDCl₃) δ : 7.44-7.19 (m, 5H), 6.50 (br, 1H), 5.27 (br, 1H), 3.75 (br, 1H), 2.65-2.23 (m, 3H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.83 (br, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.36-1.00 (m, 4H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 181.3, 143.0, 128.7, 127.4, 126.0, 61.0, 55.4, 53.9, 34.3, 32.1, 24.7, 24.6, 22.9. **HRMS** (DART+) calc. para C₁₅H₂₄N₃S₁ [M + H]⁺ 278.16909, obs. 278.16815.



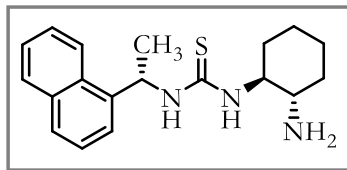
1-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]-3-[(*S*)-1-(1-naftil)etil]tiourea, II.

Sólido blanco (213 mg, 52% de rendimiento), p.f. 81-83 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +118.2$ (c 1.04, CHCl₃) (lit.⁹⁸ enantiómero *S,S,R* $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -124.1$ (c 0.61, CHCl₃)). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3237, 3041, 2924, 2853, 1532, 1332, 1234,

1072, 776, 540, 434. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57-7.34 (m, 4H), 6.70-6.05 (m, 2H), 3.48 (br, 1H), 2.38 (br, 3H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.17-0.8 (m, 4H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 181.6, 138.7, 133.8, 130.7, 128.7, 128.0, 126.4, 125.7, 125.4, 123.4, 122.8, 60.8, 55.7, 50.3, 34.3, 31.8, 24.5, 24.4, 21.5. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₉H₂₆N₃S₁ [M + H]⁺ 328.18474, obs. 328.18418.

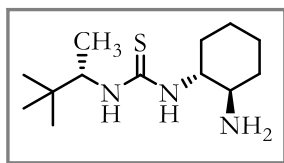
⁹⁷ Isobe, T.; Fukuda, K.; Tokunaga, T.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7774-7778.

⁹⁸ Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Chem. Commun.*, **2006**, 1451-1453.



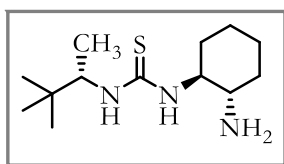
1-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-3-[(S)-1-(1-naftil)etil]tiourea, II'.

Sólido blanco (278 mg, 51% de rendimiento), p.f. 76-79, $[\alpha]_D^{25}$ -19.1 (c 1.04, CHCl₃). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$: 3226, 3044, 2924, 2852, 1529, 1445, 1330, 1235, 1072, 856, 776, 723, 434. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.37 (m, 4H), 6.14 (br, 1H), 3.57 (br, 1H), 2.22 (br, 1H), 2.08-1.82 (m, 4H), 1.74-1.50 (7H, m), 1.27-0.91 (4H, m). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 181.2, 138.2, 133.7, 130.8, 128.7, 128.1, 126.4, 125.7, 125.2, 123.2, 122.8, 61.1, 55.3, 50.2, 34.3, 32.0, 24.6, 24.5, 21.3. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₉H₂₆N₃S₁ [M + H]⁺ 328.18474, obs. 328.18504.



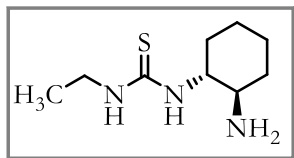
1-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]-3-[(S)-2,2-dimetil-3-butilo]tiourea, III.

Sólido amarillento (145 mg, 45% de rendimiento), p.f. 76-78 °C, $[\alpha]_D^{25}$ +136.5 (c 1.1, CHCl₃) (lit.⁴⁴ $[\alpha]_D^{20}$ +79.5 (c 0.0201, CHCl₃)). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$: 3243, 3059, 2929, 2857, 1536, 1447, 1334, 1239, 1199, 1085, 946, 849, 723, 571, 542. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.14 (br, 1H), 6.48 (br, 1H), 4.17 (br, 1H), 3.43 (br, 1H), 3.02 (br, 1H), 2.64 (br, 1H), 1.98 (br, 1H), 1.87 (br, 1H), 1.71 (br, 2H), 1.24 (br, 5H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 182.6, 61.3, 59.3, 56.1, 34.7, 34.2, 32.3, 26.7, 24.9, 24.7, 15.6. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₃H₂₈N₃S₁ [M + H]⁺ 258.20039, obs. 258.20070.



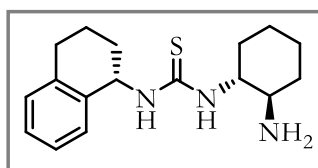
1-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-3-[(S)-2,2-dimetil-3-butilo]tiourea, III'.

Sólido amarillento (216 mg, 67% de rendimiento), p.f. 82-85 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -63.1 (c 0.83, CHCl₃) (lit.⁴⁴ $[\alpha]_D^{20}$ -133.0 (c 0.02, CHCl₃)). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$: 3244, 3060, 2928, 2857, 1535, 1447, 1335, 1241, 1084, 946, 848, 723, 572. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.69 (br, 1H), 6.68 (br, 1H), 4.28 (br, 1H), 3.64 (br, 1H), 3.34 (br, 2H), 2.68 (br, 1H), 2.03 (br, 1H), 1.91 (br, 1H), 1.73 (br, 2H), 1.25 (br, 5H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 182.5, 60.6, 59.1, 55.9, 34.8, 34.2, 32.4, 26.6, 24.9, 24.7, 16.2. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₃H₂₈N₃S₁ [M + H]⁺ 258.20039, obs. 258.20131.



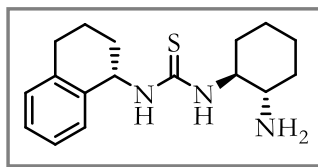
1-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]-3-etiltiourea, IV.

Sólido amarillo higroscópico (174 mg, 38% de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} +80.7$ (c 1.23, CHCl_3). **IR** (película) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3242, 3061, 2927, 2855, 1541, 1446, 1338, 1264, 1087, 937, 850, 731, 701, 571. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.63-3.46 (m, 1H), 3.18 (br, 2H), 2.74-2.59 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 5H), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 182.5, 60.6, 55.9, 39.8, 34.5, 32.3, 24.9, 24.7, 14.5. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 202.13779, obs. 202.13841.



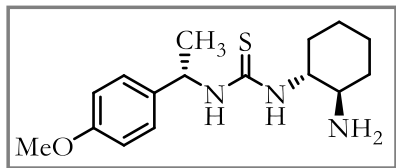
1-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]-3-[(*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]tiourea, V.

Espuma blanca (670 mg, 62% de rendimiento), $[\alpha]_D^{25} +68.16$ (c 1, CHCl_3). **IR** (KBr) cm^{-1} : 3235, 3037, 2923, 2852, 1529, 1445, 1325, 1235, 1069, 856, 741, 545, 439. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.92-7.63 (sa, 1H), 7.37-7.26 (m, 1H), 7.20-7.02 (m, 3H), 7.01-6.74 (sa, 1H), 5.57 (sa, 1H), 3.51 (sa, 1H), 2.88-2.63 (m, 2H), 2.60-2.43 (m, 1H), 2.29-1.91 (m, 4H), 1.81 (sa, 4H), 1.66 (sa, 2H), 1.32-1.03 (m, 4H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 181.5, 136.9, 136.7, 128.7, 128.0, 126.7, 125.7, 60.7, 55.4, 52.6, 34.3, 31.8, 29.6, 28.9, 24.5, 24.3, 20.3. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 304.18474, obs. 304.18429.



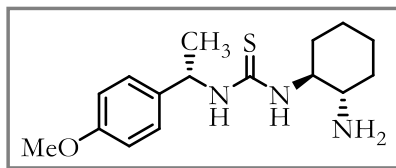
1-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil]-3-[(*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]tiourea, V'.

Espuma blanca (245 mg, 45% de rendimiento), $[\alpha]_D^{25} -138.65$ (c 1, CHCl_3). **IR** (KBr) cm^{-1} : 3253, 3232, 3040, 2924, 2852, 1687, 1530, 1446, 1328, 1262, 1070, 854, 773, 741, 547, 439. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.75-8.69 (sa, 1H), 7.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 6.82 (sa, 1H), 5.62 (sa, 1H), 3.52 (sa, 1H), 2.87-2.65 (m, 2H), 2.63-2.48 (m, 1H), 2.26 (sa, 2H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.82 (sa, 4H), 1.69 (sa, 2H), 1.34-1.07 (m, 4H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 181.8, 137.2, 136.6, 128.9, 128.5, 127.0, 125.9, 61.0, 55.4, 52.8, 34.6, 32.1, 30.1, 29.2, 24.7, 24.6, 20.3. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{S}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 304.18474, obs. 304.18485.



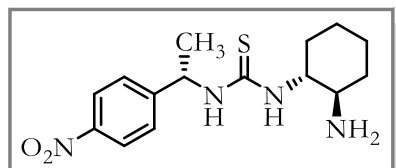
1-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]-3-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]tiourea, I(OMe).

Sólido blanco (65 mg, 58% de rendimiento), p.f. 115-117 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +28.5$ (c 0.8, CHCl₃). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3243, 3041, 2931, 2860, 1608, 1543, 1509, 1448, 1337, 1241, 1176, 1028, 943, 831, 727, 544. **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.11 (br, 1H), 7.82 (br, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.37 (br, 1H), 4.10 (br, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.89 (br, 1H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.64 (br, 2H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.33-1.00 (4H). **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 181.6, 158.0, 136.1, 127.4, 113.5, 55.6, 55.1, 53.0, 51.9, 31.2, 30.1, 23.9, 23.4, 22.7. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₆H₂₆N₃O₁S₁ [M + H]⁺ 308.17966, obs. 308.17954.



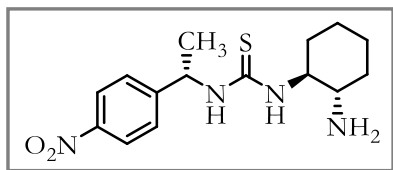
1-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil]-3-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]tiourea, I'(OMe).

Sólido blanco (128 mg, 54% de rendimiento), p.f. 66-69 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -60.5$ (c 1.0, CHCl₃). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3246, 3047, 2925, 2854, 1607, 1538, 1509, 1447, 1240, 1175, 1029, 942, 830, 724, 545. **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.81 (br, 1H), 7.32 (br, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.36 (br, 1H), 3.76 (br, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.60 (br, 2H), 1.37 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.25-0.97 (m, 4H). **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 181.3, 158.0, 136.3, 127.2, 113.6, 58.8, 55.1, 54.0, 51.7, 33.6, 31.3, 24.4, 24.2, 22.5. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₆H₂₆N₃O₁S₁ [M + H]⁺ 308.17966, obs. 308.17864.



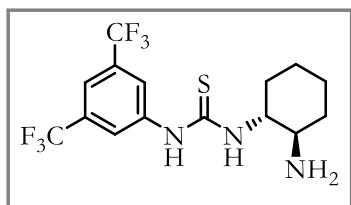
1-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]-3-[(*S*)-1-(4-nitrofenil)etil]tiourea, I(NO₂).

Sólido amarillo (146 mg, 69% de rendimiento), p.f. 85-88 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +117.7$ (c 0.8, CHCl₃). **IR** (KBr) $\tilde{\nu}_{\text{max}}$: 3243, 3049, 2927, 2856, 1599, 1514, 1448, 1340, 1104, 1013, 852, 696, 519. **RMN** ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.50 (br, 1H), 3.75 (br, 3H), 2.59 (br, 1H), 1.97 (br, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.61 (br, 2H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.25-0.98 (m, 4H). **RMN** ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 181.8, 153.1, 146.2, 127.3, 123.4, 58.7, 53.8, 52.3, 33.4, 31.4, 24.4, 24.2, 22.3. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₅H₂₃N₄O₂S₁ [M + H]⁺ 323.15417, obs. 323.15344.



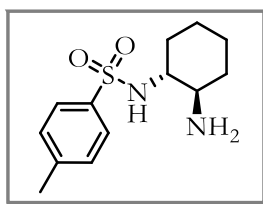
1-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]-3-[(S)-1-(4-nitrofenil)etil]tiourea, I'(NO₂).

Sólido amarillo (174 mg, 70% de rendimiento), p.f. 78-80 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -43.7 (c 0.72, CHCl₃). IR (KBr) $\tilde{\nu}_{\max}$: 3246, 3049, 2927, 2855, 1598, 1514, 1447, 1339, 1078, 1012, 851, 696, 519. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.52 (br, 1H), 3.71 (br, 1H), 3.31 (br, 3H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.59 (br, 2H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26-1.02 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 181.8, 153.0, 146.2, 127.3, 123.5, 59.1, 54.0, 52.3, 33.9, 31.3, 24.4, 24.3, 22.3. EMAR (DART+) calc. para C₁₅H₂₃N₄O₂S₁ [M + H]⁺ 323.15417, obs. 323.15349



1-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea, VI.

Sólido blanco (286 mg, 67% de rendimiento), p.f. 73-75 °C, $[\alpha]_D^{25}$ +78.5 (c 1.4, CHCl₃) (lit.⁹⁹ $[\alpha]_D^{20}$ +76.9 (c 1.7, CHCl₃)). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.00 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.78 (sa, 1H), 5.01 (sa, 1H), 3.35 (sa, 1H), 2.64 (sa, 1H), 2.09-1.85 (m, 2H), 1.73 (sa, 2H), 1.39-1.09 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 182.9, 141.9, 131.7 (q, J = 33.4 Hz), 123.24 (q, J = 272.8 Hz), 123.0, 117.6, 63.2, 56.5, 35.0, 32.2, 24.6. EMAR (DART+) calc. para C₁₅H₁₈F₆N₃S₁ [M + H]⁺ 386.11256, obs. 386.11225.



(1R,2R)-N-*p*-tosil-1,2-ciclohexildiamina, VII.

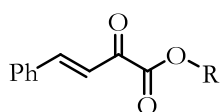
Agujas incoloras (175 mg, 70% de rendimiento), p.f. 104-105 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -27.5 (c 0.86, CHCl₃) (lit.¹⁰⁰ $[\alpha]_D^{25}$ -23.7 (c 1.01, CHCl₃)). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.27-0.99 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 143.4, 137.9, 129.8, 127.2, 60.6, 55.0, 35.7, 32.8, 25.1, 24.9, 21.7. EMAR (DART+) calc. para C₁₃H₂₁N₂O₂S₁ [M + H]⁺ 269.13237, obs. 269.13115.

⁹⁹ Li, D. R.; He, A.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1756-1759.

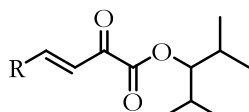
¹⁰⁰ Rasappan, R.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1305-1308.

7.7 Materias primas sintetizadas

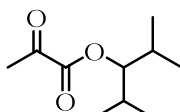
Las materias primas utilizadas en la elaboración de este proyecto fueron preparadas por protocolos ya establecidos en la literatura con alguna modificación menor en algunos casos. La caracterización y pureza de los compuestos se corroboró por métodos espectroscópicos y propiedades físicas reportadas.



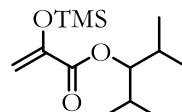
72a-76a



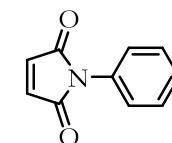
74a-m



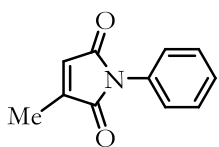
70



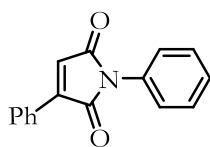
71



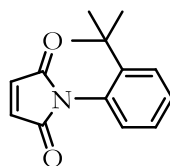
79



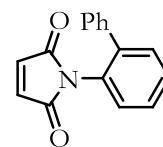
80



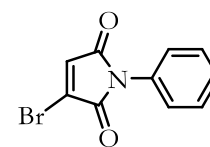
81



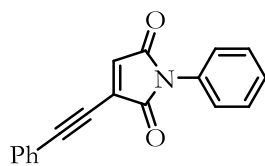
82



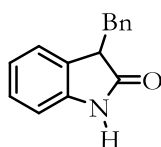
83



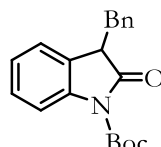
84



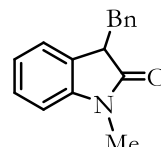
86



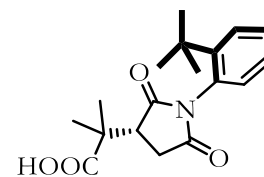
90a



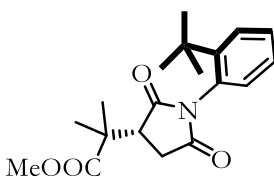
90b



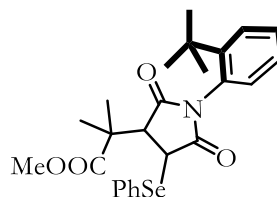
90c



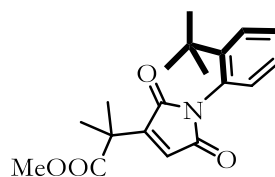
115



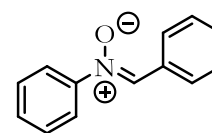
116



116a



117



120

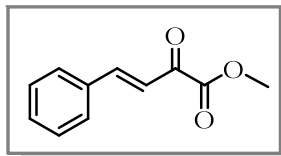
7.7.1 α -Cetoésteres β,γ -insaturados

7.7.1.1 Procedimiento general para el método A (Condensación aldólica-esterificación, Esquema 23).

Paso 1. Condensación aldólica.

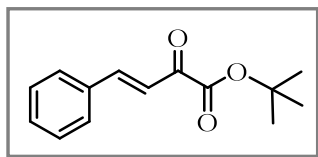
Una disolución de ácido pirúvico (50 mmol, 1 equiv.), el correspondiente aldehído (50 mmol, 1 equiv.) en metanol (4 mL) fue enfriado a 0 °C y adicionado gota a gota una disolución de KOH (75 mmol, 1.5 equiv.) en metanol (15 mL). El primer equivalente de la solución de KOH se agregó durante un período de 30 min y la última parte en una sola porción. La reacción se llevó a 40 °C por 1 h y a 0 °C durante toda la noche. El precipitado formado fue filtrado, lavado con MeOH frío, éter etílico frío, secado y utilizado en el siguiente paso de reacción.¹⁰¹

Paso 2. Esterificación.



a) (*E*)-2-oxo-4-fenil-3-butenato de metilo, 72a¹⁰²

A una disolución de la correspondiente sal de potasio (5 g, 23.3 mmol, 1 equiv) en 40 mL de metanol fue adicionado lentamente clorotrimetilsilano (7.4 mL, 58.3 mmol, 2.5 equiv.) y la mezcla se dejó en agitación durante toda la noche. El disolvente fue evaporado y el residuo fue redisoluto en diclorometano, el cual se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El crudo de reacción fue recristalizado en una mezcla Hex/DCM (9:1). Cristales amarillos (2.8 g, 63% de rendimiento), p.f. 68-69 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.87 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.67-7.6 (m, 2H), 7.51-7.7.40 (m, 3H), 7.36 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 182.5, 162.7, 148.8, 134.1, 131.8, 129.2, 129.2, 120.6, 53.1.



b) (*E*)-2-oxo-4-fenil-3-butenato de *tert*-butilo, 73a¹⁰³

La sal de potasio (1 equiv) se suspendió en diclorometano y con agitación constante se adicionó HCl al 10% hasta que se disolvió el sólido. Se dejó en agitación 10 min y posteriormente se extrajo con diclorometano, se

¹⁰¹ Belmessieri, D.; Morrill, L. C.; Simal, C.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2714-2720.

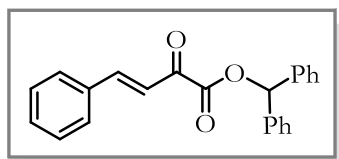
¹⁰² Li, J.; Sha, Y. *Molecules.* **2008**, 13, 1111-1119.

¹⁰³ Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Weise, C. F.; Rodríguez-Esrich, C.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 13109-13113

secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en rotavapor. El crudo fue usado en el siguiente paso sin purificar. En un matraz Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno fueron colocado 25 mL de DCM seco y posteriormente MgSO₄ anhidro (2.48 g, 20.6 mmol, 4 equiv.) y ácido sulfúrico concentrado (0.27 mL, 5.2 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y el crudo del ácido (910 mg, 5.16 mmol, 1 equiv) aislado previamente se adicionó, seguido de *tert*-butanol (2.46 mL, 25.8 mmol, 5 equiv). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante toda la noche. La reacción se terminó por la adición de agua y neutralización con NaHCO₃. Se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatográfica en columna flash usando una fase móvil Hex/AcOEt (99:1). Líquido amarillo (145 mg, 32% de rendimiento). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 1.60 (s, 9H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 184.2, 161.9, 148.1, 134.3, 131.6, 129.2, 129.0, 121.0, 84.2, 28.0.

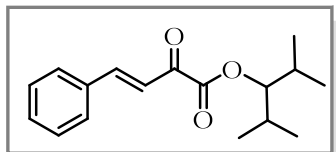
c) Procedimiento general para los ésteres **76a**, **74a**, **74b**, **74f**, **74g**, **74i**, **74j**, **74k**.

La sal de potasio (1 equiv) se suspendió en diclorometano y con agitación constante se adicionó HCl al 10% hasta que se disolvió el sólido. Se dejó en agitación 10 min y posteriormente se extrajo con diclorometano, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en rotavapor. En un matraz redondo fue colocado el crudo del ácido previamente aislado (1.7 mmol, 1 equiv), MgSO₄ anhidro (6.8 mmol, 4 equiv.), ácido *p*-toluensulfónico (0.17 mmol, 0.1 equiv.) y tolueno (0.1 M). Posteriormente, se adicionó difenilmetanol para el caso del compuesto **34a** y para el resto se empleó el 2,4-dimetil-3-pentanol. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C usando una trampa de Dean-Stark durante toda la noche. Después de evaporar el disolvente, el crudo fue purificado por cromatográfica en columna flash usando como eluyente una mezcla de Hex/AcOEt como se indica en cada compuesto.



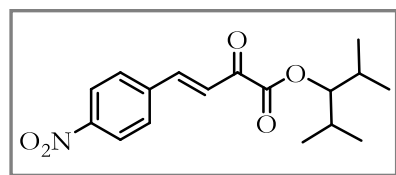
(*E*)-2-oxo-4-fenil-3-butenato de benzhidrilo, 76a.

Purificado con Hex/AcOEt (97:3), sólido amarillo (110 mg, 76% de rendimiento), p.f. 132-134 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 13H), 7.29 (d, *J* = 16.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 183.0, 161.7, 148.9, 139.2, 134.1, 131.8, 129.2, 129.1, 128.8, 128.5, 127.3, 121.0, 79.0.



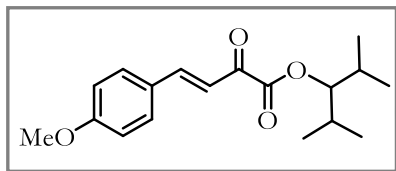
(E)-2-oxo-4-fenil-3-buten-1-ilo de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74a.

Purificado con Hex/AcOEt (97:3), sólido amarillo (190 mg, 71% de rendimiento), p.f. 48-49 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 0.94 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 184.0, 162.0, 148.5, 134.2, 131.7, 129.3, 129.1, 121.3, 86.0, 29.6, 19.7, 17.4.



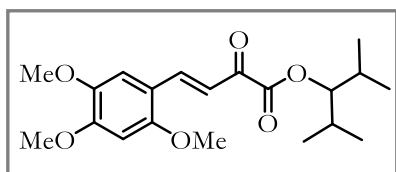
(E)-2-oxo-4-(4-nitrofenil)-3-buten-1-ilo de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74b.

Purificado con Hex/ACOEt (98:2), sólido amarillo (158 mg, 58% de rendimiento), p.f. 92-94 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.05 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 184.5, 161.7, 149.3, 144.7, 140.2, 129.6, 124.7, 124.4, 86.5, 29.6, 19.6, 17.4.



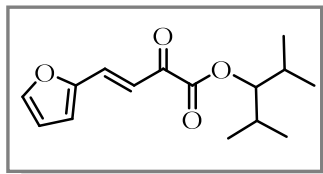
(E)-2-oxo-4-(4-metoxifenil)-3-buten-1-ilo de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74f.

Purificado con Hex/AcOEt (95:5), sólido amarillo (66 mg, 52% de rendimiento), p.f. 55-57 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 16.1, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.79 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 0.95 (sa, 6H), 0.93 (sa, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 184.2, 162.6, 162.4, 148.3, 131.2, 126.5, 118.0, 114.7, 86.2, 55.3, 30.6, 20.0, 17.0.



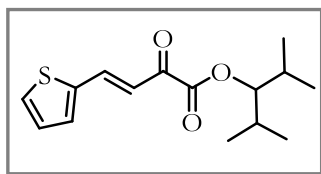
(E)-2-oxo-4-(2,4,5-trimetoxifenil)-3-buten-1-ilo de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74g.

Purificación con Hex/AcOEt (8:2), sólido amarillo, (117 mg, 29% de rendimiento), p.f. 42-44 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.81 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.11-1.96 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 6H), 0.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 184.8, 163.9, 155.4, 153.8, 143.8, 143.5, 119.0, 114.7, 110.8, 96.5, 85.5, 56.5, 56.3, 56.2, 29.5, 19.6, 17.3.



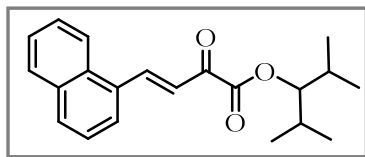
(E)-2-oxo-4-(2-furanil)-3-butenato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74i.

Purificado con Hex/AcOEt (95:5), aceite café oscuro (139 mg, 58% de rendimiento). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.10-1.94 (m, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.91 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 183.3, 162.7, 151.2, 146.3, 133.4, 118.7, 118.4, 113.2, 85.8, 29.5, 29.5, 19.6, 19.5, 17.3, 17.3.



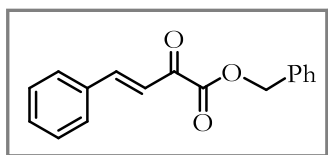
(E)-2-oxo-4-(2-tiofenil)-3-butenato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74j.

Purificación con Hex/AcOEt (95:5), aceite café (140 mg, 72% de rendimiento). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.10-1.93 (m, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.90 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 183.1, 162.7, 140.3, 139.8, 133.6, 130.9, 128.7, 119.9, 85.8, 29.5, 19.6, 17.3.



(E)-2-oxo-4-(1-naftil)-3-butenato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74k.

Purificación con Hex/AcOEt (90:10), aceite café oscuro, (105 mg, 37% de rendimiento). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.76 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 8.00-7.86 (m, 3H), 7.66-7.48 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.10-1.93 (m, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.91 (s, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 183.7, 162.2, 145.1, 133.8, 131.9, 131.3, 132.2, 129.0, 127.6, 126.7, 125.9, 125.6, 123.2, 122.8, 86.0, 29.7, 19.7, 17.5.



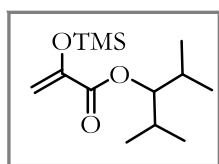
(E)-2-oxo-4-fenil-3-butenato de bencilo,¹⁰⁴ 75a.

A una solución de la sal de potasio (250 mg, 1.2 mmol, 1 equiv) en 2 mL de DMF anhidra bajo atmósfera de nitrógeno, fue adicionado lentamente bromuro de bencilo (0.165 mL, 1.4 mmol, 1.2 equiv). La mezcla fue calentado a 70 °C por 4 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua y extraída con AcOEt. La fase orgánica fue lavada con agua y solución de Na₂CO₃, secado sobre

¹⁰⁴ Zhang, S.; Xu, K.; Guo, F.; Hu, Y.; Zha, Z.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 979-982.

Na₂SO₄ y concentrado en rotavapor. El crudo fue purificado en columna cromatográfica flash usando una fase móvil Hex/AcOEt (95:5). Sólido amarillo (313 mg, 51% de rendimiento), p.f. 74-75 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 8H), 7.33 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 182.6, 162.1, 148.7, 134.7, 134.0, 131.7, 129.1, 129.1, 128.8, 128.8, 128.7, 120.7, 68.0.

7.7.1.2 Procedimiento general para el método B (Condensación aldólica tipo Mukaiyama, Esquema 23)¹⁰⁵

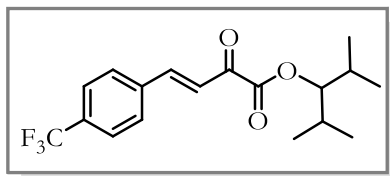


2-(trimetilsililoxi)acrilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 71.

A una solución del alquil piruvato **70** (558 mg, 3 mmol, 1 equiv.), TMSCl (0.5 mL, 3.9 mmol, 1.3 equiv.) en diclorometano seco (2 mL) a temperatura ambiente y bajo atmosfera de nitrógeno fue adicionado gota a gota trietilamina (0.4 mL, 3 mmol, 1 equiv.). La reacción se llevó a cabo por 18h a temp. ambiente. Después de enfriar la mezcla el precipitado formado fue removido por filtración. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera, secado sobre Na₂SO₄ y concentrado al vacío. El crudo de reacción fue usado en el siguiente paso. Líquido incoloro (446 mg, 58% de rendimiento). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.51 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H), 0.91 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H), 0.24 (s, 9H).

El aldehído correspondiente (0.77 mmol, 1 equiv.) y HC(OMe)₃ (0.85 mmol, 1.1 equiv.) fueron disueltos en DCM seco (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a -78 °C y se adiciono gota a gota BF₃·OEt₂ (0.85 mmol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min y posteriormente una solución del trimetilsililenol eter **71** (0.77 mmol, 1 equiv.) en DCM seco (0.4 mL) fue adicionado vía cánula. Después de 30 min la reacción se calentó a -30 °C por 2 h y a 0 °C por 1 h más. La reacción se finalizó por la adición de una solución de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El crudo se disolvió en tolueno (5 mL) y se adicionó silica gel, la solución se llevó a reflujo durante 3 h. Una vez finalizado el tiempo el sólido fue eliminado por filtración y el disolvente por evaporación. El crudo fue purificado por cromatográfica en columna flash usando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt.

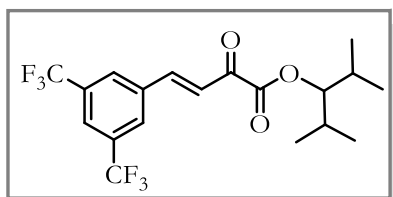
¹⁰⁵ a) Noël, R.; Gembus, V.; Levacher, V.; Brière, J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1245-1249. b) Feng, J.; Fu, X.; Chen, Z.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2640-2643.



(E)-2-oxo-4-[4-(trifluorometil)fenil]-3-butenolato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74c.

Purificado con Hex/AcOEt (85:15), sólido amarillo (90 mg, 43% de rendimiento), p.f. 38-40 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ:

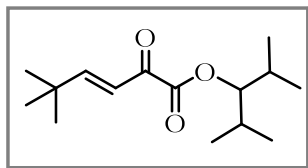
7.84 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 0.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 183.4, 162.5, 146.0, 137.5, 133.1, 129.1, 126.2 (q, *J* = 3.8 Hz), 125.1, 123.4, 86.3, 29.6, 19.6, 17.3.



(E)-2-oxo-4-[3,5-(bistrifluorometil)fenil]-3-butenolato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74d.

Purificación con Hex/AcOEt (9:1), aceite amarillo claro (98 mg, 41% de rendimiento). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (s, 2H),

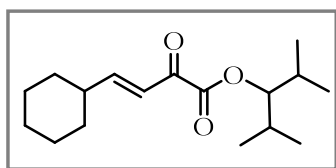
7.85 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 0.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 182.7, 162.3, 141.1, 136.3, 132.9 (q, *J* = 33.7 Hz), 129.5, 127.3, 124.4, 123.05 (q, *J* = 273.0 Hz), 86.6, 29.6, 19.6, 17.3.



(E)-2-oxo-5,5-dimetil-3-hexenoato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74l.

Purificado con Hex/AcOEt (95:5), aceite amarillo claro (152 mg, 77% de rendimiento). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.09 (d, *J* = 16.2, 1H), 6.46 (d, *J* = 16.2, 1H), 4.74 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.10 (s, 9H),

0.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 6H), 0.89 (d, *J* = 4.6 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 185.4, 164.2, 163.4, 121.1, 85.6, 34.7, 29.5, 28.5, 19.6, 17.3.

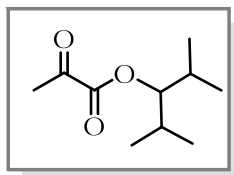


(E)-2-oxo-4-ciclohexil-3-butenolato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74m.

Purificado con Hex/AcOEt (9:1), aceite amarillo claro (120 mg, 55% de rendimiento). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.04 (dd, *J* = 16.0, 6.7

Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 16.1, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.29-2.15 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 5H), 1.31-1.14 (m, 5H), 0.90 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 0.88 (d, *J* = 4.1 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 185.2, 163.3, 159.6, 123.4, 85.6, 53.5, 41.3, 31.5, 29.5, 25.9, 25.7, 19.6, 17.3.

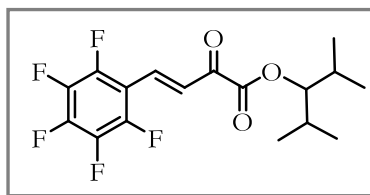
7.7.1.3 Procedimiento general para el método C (Condensación aldólica del éster pirúvico catalizada por Cu(OTf)₂, Esquema 23)¹⁰⁶



Piruvato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 70.

En un matraz redondo fue adicionado ácido pirúvico (1 mL, 14.3 mmol, 1 equiv.), tolueno (143 mL), 2,4-dimetil-3-pentanol (4 mL, 28.6 mmol, 2 equiv.), MgSO₄ (6.8 g, 57.2 mmol, 4 equiv.) y APTS (272 mg, 0.1 equiv) en el orden indicado. La mezcla de reacción se llevó a reflujo con una trampa Dean-Stark durante 24 h. Una vez concluido el tiempo se evaporó el disolvente, el crudo se disolvió en AcOEt y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y concentró al vacío. El éster pirúvico fue purificado por destilación en un aparato Kugelrohr y fue usado en el siguiente paso de reacción. Líquido incoloro (3.6 g, 66% de rendimiento). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.71 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 0.90 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H).

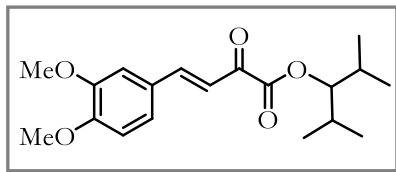
A una solución del aldehído correspondiente (0.8 mmol, 1 equiv) y el éster pirúvico (223 mg, 1.2 mmol, 1.5 equiv.) en THF anhidro (1.6 mL) bajo atmósfera de nitrógeno fue adicionado Cu(OTf)₂ (28.9 mg, 0.08 mmol, 0.1 equiv.) y trimetil ortoformiato (0.096 mL, 0.88 mmol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo y se monitorio por cromatografía en capa fina hasta el consumo del reactivo limitante. Una vez finalizada la reacción se enfrió y filtro sobre silica gel, el filtrado se concentró y purificó en columna cromatográfica flash usando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt.



(*E*)-2-oxo-4-(2,3,4,5,6-pentanofluorofenil)-3-butenoato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74e.

24 h de reacción, purificación con Hex/AcOEt (95:5), aceite amarillo claro (168 mg, 58% de rendimiento). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.11-1.97 (m, 2H), 0.95 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 0.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H).

¹⁰⁶ Dujardin, G.; Leconte, S.; Bénard, A.; Brown, E. *Synlett*. **2001**, 147-149.

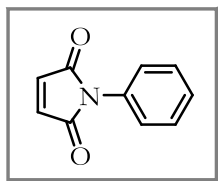


(E)-2-oxo-4-(3,4,-dimetoxifenil)-3-butenolato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 74h.

48 h de reacción, purificación con Hex/AcOEt (8:2), aceite amarillo (91 mg, 26% de rendimiento). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.94 (sa, 6H), 2.10-1.98 (m, 2H), 0.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 0.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 183.6, 163.3, 152.5, 149.5, 148.5, 127.2, 124.6, 119.11, 111.2, 110.1, 85.8, 56.2, 56.1, 29.6, 19.6, 17.3.

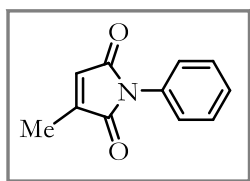
7.7.2 Procedimiento general para la obtención de *N*-arilmaleimidias a partir del anhídrido.¹⁰⁷

Una solución del anhídrido correspondiente (10 mmol, 1 equiv.) en ácido acético (21 mL, 0.47 M) fue colocado sobre un baño de hielo. Posteriormente, se adicionó gota a gota la amina correspondiente (10 mmol, 1 equiv.). La mezcla fue calentada a 90 °C por 2 h. Una vez finalizado el tiempo el disolvente fue removido por evaporación a presión reducida, el crudo se lavó con NaHCO₃, se extrajo con diclorometano y se concentró. El producto fue purificado por recristalización o por cromatografía en columna.



***N*-Fenilmaleimida, 79.**

Recristalización en Hex/DCM (9:1), cristales amarillos (1.14 g, 66% de rendimiento), p.f. 84-85 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.51-7.42 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 6.84 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.6, 134.3, 131.3, 129.2, 128.0, 126.1.

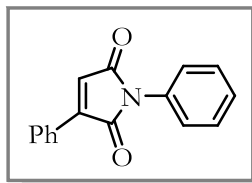


***N*-Fenil-3-metilmaleimida, 80.**

Purificación en columna, Hex/AcOEt (8:2), sólido amarillo (320 mg, 52% de rendimiento), p.f. 95-97 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.50-7.74 (m,

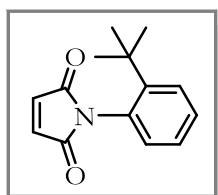
¹⁰⁷ Choi, D.-S.; Huang, S.; Huang, M.; Barnard, T. S.; Adams, R. D.; Seminario, J. M.; Tour, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2646-2655.

2H), 7.39-7.30 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 2.17 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.8, 169.7, 145.9, 131.8, 129.2, 127.8, 127.6, 126.1, 11.3.



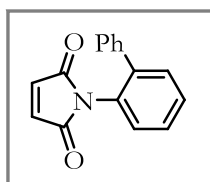
1,3-Difenilmaleimida, 81.

Recristalizado de hexano/etanol (95:5), cristales amarillos (342 mg, 79% de rendimiento), p.f. 117-118 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.00-7.95 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 5H), 7.42-7.37 (m, 3H), 6.88 (s, 1H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 169.6, 169.3, 143.9, 131.7, 131.5, 129.3, 129.2, 129.0, 128.8, 128.0, 126.4, 124.2.



N-(2-(*tert*-Butil)fenil)maleimida, 82.

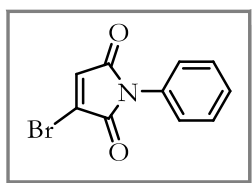
Purificación en columna, Hex/AcOEt (9:1), sólido amarillo (340 mg, 73% de rendimiento), p.f. 89-91 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.59 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 1.29 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.9, 149.6, 135.1, 131.4, 129.9, 129.2, 128.7, 127.4, 35.5, 31.6.



N-(2-Fenilfenil)maleimida, 83.

Purificación en columna, Hex/AcOEt (85:15), sólido amarillo (347 mg, 74% de rendimiento), p.f. 137-139 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.53-7.40 (m, 3H), 7.35-7.16 (m, 6H), 6.61 (s, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.7, 141.7, 138.8, 134.2, 131.0, 129.7, 129.5, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 127.7.

7.7.2.1 Preparación de la maleimida 86 a partir de la N-fenilmaleimida 79.



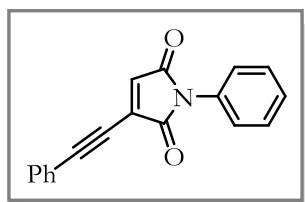
3-Bromo-N-fenilmaleimida, 84.¹⁰⁸

A una solución de N-fenilmaleimida **79** (200 mg, 1.15 mmol, 1 equiv.) en CCl₄ (1.8 mL) fue agregado gota a gota una solución de Br₂ (0.065 mL, 1.26 mmol, 1.1 equiv.) en CCl₄ (1.2 mL). Después de la adición la mezcla fue llevada a reflujo por 1 hr y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado fue filtrado, lavado con CCl₄ y secado para el siguiente paso de reacción. La dibromo succinimida (261 mg, 0.78 mmol, 1

¹⁰⁸ a) Sahoo, M. K.; Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *Synthesis*. **2003**, 346-349. b) Souffrin, A.; Croix, C.; Viaud-Massuard, M.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2499-2502.

equiv.) fue disuelta en 2.6 mL de THF, la solución se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente la trietilamina (0.12 mL, 0.86 mmol, 1.1 equiv) disuelta en 0.5 mL de THF. La mezcla se dejó a esta temperatura por 2 hr y después se llevó a temperatura ambiente. El disolvente fue evaporado en rotavapor y el crudo se redisolvió en AcOEt, se lavó con salmuera, agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró. El residuo fue purificado en columna cromatográfica flash usando una fase móvil hexano/AcOEt (93:7). Sólido amarillo claro (166 mg, 84% de rendimiento), p.f. 153-154 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.54-7.43 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.01 (s, 1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 167.5, 164.3, 132.0, 131.9, 131.1, 129.3, 128.4, 126.1.

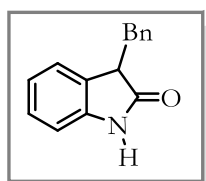
3-(feniletinil)-N-fenilmaleimida, 86.



En un matraz redondo se colocó Pd(PPh₃)Cl₂ (42 mg, 0.059 mmol, 0.05 equiv.), 3-bromo-N-fenilmaleimida **79** (300 mg, 1.19 mmol, 1 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno. THF anhidro (8.5 mL), fenilacetileno (0.17 mL, 1.54 mmol, 1.3 equiv.), DIPEA (0.31 mL, 1.78 mmol, 1.5 equiv.) y CuI (22 mg, 0.11 mmol, 0.1 equiv.) fueron adicionados sucesivamente.

La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y una vez consumida la materia prima (30 horas) se finalizó la reacción adicionando agua. La fase orgánica fue lavada con solución saturada de NH₄Cl, secado sobre Na₂SO₄ y concentrado. El crudo de reacción fue purificado por columna cromatográfica usando como fase móvil hexano/DCM (6:4). Sólido amarillo (198 mg, 61% de rendimiento), p.f. 150-153 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.66-7.59 (m, 2H), 7.51-7.35 (m, 8H), 6.83 (s, 1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 169.1, 166.3, 132.6, 131.4, 130.9, 130.8, 130.6, 129.3, 128.7, 128.1, 126.1, 121.1, 107.1, 79.2.

7.7.3 Procedimientos para los derivados de oxindol

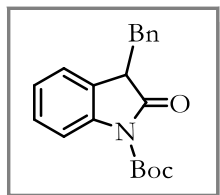


3-bencil-2-oxindol, 90a¹⁰⁹

En un matraz redondo fue adicionado 2-oxindol (230 mg, 1.7 mmol, 1 equiv.), etanol (2 mL), benzaldehído (0.21 mL, 2.1 mmol, 1.2 equiv.) y piperidina (0.34 mL, 3.5 mmol, 2 equiv.) en el orden indicado. Después de 3 h a reflujo se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad en un rotavapor. El crudo fue disuelto en 6 mL de

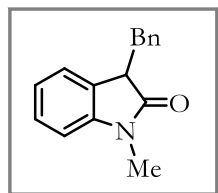
¹⁰⁹ Galzerano, P.; Bencivenni, G.; Pescioli, F.; Mazzanti, A.; Giannichi, B.; Sambri, L.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7846-7849.

etanol y enfriado a 0 °C, posteriormente, una suspensión de NaBH₄ (78 mg, 2.1 mmol, 1.2 equiv) en etanol (3 mL) fue adicionado gota a gota. Una vez finalizada la adición la suspensión se mantuvo en agitación vigorosa durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se finalizó con la adición de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró. El producto fue purificado por cromatografía en columna con una fase móvil hexano/AcOEt (7:3). Sólido blanco (324 mg, 63% de rendimiento), p.f. 121-123 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (s, 1H), 7.30-7.12 (m, 6H), 6.90 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 13.6, 4.5 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 13.7, 9.2 Hz, 1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 180.4, 141.7, 137.9, 129.5, 129.1, 128.4, 128.0, 126.7, 124.8, 122.0, 110.0, 47.7, 36.7.



***N*-tert-butoxycarbonyl-3-bencil-2-oxindol, 90b**¹¹⁰

Una solución del 3-bencil-2-oxindol **90a** (100 mg, 0.44 mmol, 1 equiv.) y di-*tert*-butil dicarbonato (245 mg, 1.1 mmol, 2.5 equiv.) en 4.5 mL de THF se le adicionó Na₂CO₃ (331 mg, 3.1 mmol, 7 equiv.) y la suspensión se mantuvo en agitación vigorosa durante 20 h a temperatura ambiente. El sólido fue filtrado y lavado con THF. El disolvente fue removido a presión reducida y el crudo purificado por cromatográfica en columna usando una fase móvil hexano/AcOEt (97:3). Líquido amarillo (73 mg, 50% de rendimiento). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.00 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 13.7, 4.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 13.7, 9.1 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 175.5, 149.2, 140.1, 137.4, 129.5, 128.5, 128.2, 127.3, 126.9, 124.5, 124.0, 114.9, 84.3, 47.6, 37.7, 28.2.



***N*-metil-3-bencil-2-oxindol, 90c.**

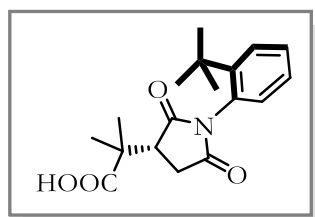
Para la obtención de este compuesto se siguió la misma metodología empleada en la preparación del compuesto **90a**, con la diferencia que antes de la reducción se realizó la *N*-metilación como se indica a continuación.

A una solución de la mezcla de alquenos (351 mg, 1.6 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 3.5 mL de DMF y se fue adicionando NaH (75 mg, 1.9 mmol, 1.2 equiv.) en pequeñas porciones a

¹¹⁰ Ishimaru, T.; Shibata, N.; Nagai, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Kanemasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16488-16489.

temperatura ambiente. Después de 20 min en agitación se agregó MeI (0.1 mL, 1.7 mmol, 1.1 equiv.) y se dejó reaccionar durante 24 h. La reacción se finalizó con la adición de agua, se extrajo con éter etílico, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y purificó por cromatografía en columna flash usando una fase móvil hex/AcOEt (82:18), una vez identificado el compuesto por RMN se llevó a cabo la reducción. La purificación del producto reducido se realizó por columna cromatográfica usando una mezcla hex/AcOEt (9:1). Sólido amarillo paja (272 mg, 87% de rendimiento), p.f. 65-68 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (s, 1H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.49-7.36 (m, 3H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.68-6.74 (m, 2H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.4, 144.2, 137.0, 134.9, 129.8, 129.5, 129.3, 128.6, 127.1, 122.6, 121.7, 121.0, 108.1, 26.1.

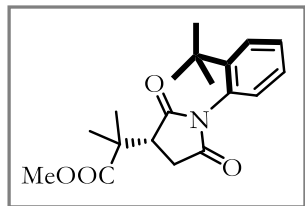
7.7.4 Maleimidias con quiralidad axial, productos y precursores.



Ácido (R-Sa)-2-(2,5-dioxo-1-(2-(*tert*-butil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-metilpropanoico, 115.¹¹¹

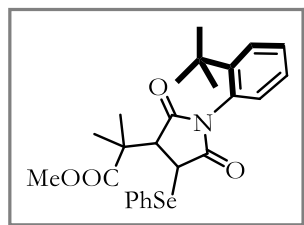
En un matraz redondo fue colocado el aldehído **113** (150 mg, 0.49 mmol, 1 equiv.), acetonitrilo (1.7 mL), una solución de NaH₂PO₄ (22 mg, 0.184 mmol, 0.37 equiv) en agua (0.3 mL) y H₂O₂ al 30% (0.1 mL, 1.01 mmol, 2. equiv.) en el orden indicado. Posteriormente, una solución del NaClO₂ (123 mg, 1.09 mmol, 2.2 equiv) en agua (1.1 mL) fue adicionado gota a gota a la mezcla en agitación a temperatura ambiente. La reacción se dejó toda la noche y se finalizó con la adición de Na₂SO₃ (156 mg, 1.24 mmol, 2.5 equiv.), la mezcla se acidificó con HCl al 10%, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró. El crudo se disolvió en una cantidad mínima de AcOEt y se adicionó hexano hasta la formación de un precipitado blanco que fue removido por filtración. Sólido blanco (136 mg, 86% de rendimiento), p.f. 190-194 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.13-2.95 (m, 2H), 2.73 (dd, *J* = 17.5, 4.5 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 181.5, 178.1, 176.4, 148.0, 130.6, 130.6, 129.8, 128.8, 127.6, 47.2, 45.1, 35.7, 33.2, 31.8, 24.4, 24.1.

¹¹¹ Dalcanale, E. J. *Org. Chem.* **1986**, 51, 567-569.



(*R*-Sa)-2-(2,5-dioxo-1-(2-(*tert*-butil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-metilpropanoato de metilo, 116¹¹²

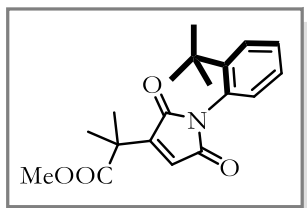
En un matraz redondo fue disuelto el ácido **115** (120 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.) en 5 mL de una mezcla MeOH/H₂O (1:1). Se adicionó trimetilsildiazometano (2 M en éter etílico) gota a gota hasta que el color amarillo persistió. Después de 1.5 h de reacción a temperatura ambiente, se adicionó ácido acético hasta que el color amarillo desapareció. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃, se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El rendimiento fue cuantitativo y no fue necesario purificar el producto. Sólido amarillo claro (125 mg), p.f. 87-89 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.56 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 17.9, 9.7 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 17.9, 4.8 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 178.3, 176.5, 176.2, 148.0, 130.8, 130.7, 129.8, 128.7, 127.6, 52.6, 47.5, 45.4, 35.7, 33.2, 31.7, 24.5, 24.3.



(*Sa*)-2-(1-(2-(*tert*-butil)fenil)-2,5-dioxo-4-(fenilselenil)pirrolidin-3-il)-2-metilpropanoato de metilo, 116a.

Una solución del éster **116** (150 mg, 0.45 mmol, 1 equiv.) en 2.4 mL de THF anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió a -78 °C. Posteriormente, una solución de LDA en THF anhidro previamente preparada (0.85 mL, 0.68 mmol, 1.5 equiv.) fue adicionada gota a gota, una vez terminada la adición se dejó por 30 min a la misma temperatura y entonces una solución del PhSeCl (95 mg, 0.5 mmol, 1.1 equiv.) en 2.3 mL de THF anhidro fue agregado lentamente. La mezcla de reacción se dejó 21 h y se finalizó con la adición de una solución de HCl 10%. Se extrajo con AcOEt, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y purificó por columna cromatográfica usando una mezcla de Hex/AcOEt (9:1). Sólido café claro (143 mg, 65% de rendimiento). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 5H), 7.02 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.86 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 176.4, 176.2, 176.0, 148.3, 136.3, 131.4, 130.6, 129.6, 129.5, 129.3, 128.2, 127.6, 127.5, 54.9, 52.6, 46.2, 40.3, 35.6, 31.6, 25.1, 24.3.

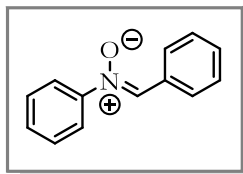
¹¹² Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2406-2409.



(Sa)-2-(1-(2-(*tert*-butil)fenil)-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-2-metilpropanoato de metilo, 117.

A una solución del compuesto **116a** (300 mg, 0.62 mmol, 1 equiv.) en 2.5 mL de THF a 0 °C fue adicionado gota a gota H₂O₂ al 30% (0.95 mL, 9.2 mmol, 15 equiv.). Después de la adición la reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó 1.5 h. Se extrajo con AcOEt, se lavó con solución de tiosulfato de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y purificó por cromatografía en columna usando una fase móvil hexano/AcOEt (9:1).

Sólido beige (168 mg, 83% de rendimiento), p.f. 92-94 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 174.3, 170.3, 153.6, 149.6, 131.5, 129.9, 129.4, 128.7, 127.3, 126.5, 52.7, 42.6, 35.5, 31.6, 24.6.



(Z)-C,N-Difenilnitrona, 120¹¹³

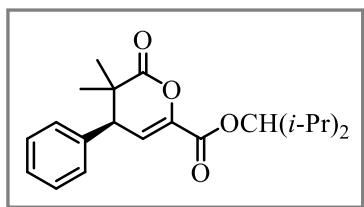
A una mezcla de nitrobenceno (0.5 mL, 4.86 mmol, 1 equiv.) y NH₄Cl (296 mg, 5.54 mmol, 1.14 equiv.) en 9.3 mL de agua, fue adicionado zinc en polvo (635 mg, 9.71 mmol, 2 equiv) en pequeñas porciones teniendo cuidado que el sistema no rebasara los 60 °C. Después de 15 min de agitación la reacción fue filtrada en caliente y el sólido fue lavado con agua caliente. Se realizó una extracción con diclorometano saturando la fase acuosa con NaCl, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y concentró. EL crudo se disolvió en una mínima cantidad de diclorometano y se adicionó hexano hasta que se formó un precipitado de la *N*-fenilhidroxilamina (116 mg, 22% de rendimiento), que fue usado en el siguiente paso. A una solución de la *N*-fenilhidroxilamina (95 mg, 0.87 mmol, 1 equiv.) en 3.5 mL de DCM fue adicionado gota a gota benzaldehído (0.1 mL, 1.04 mmol, 1.2 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se monitoreo por TLC y después de 8 h ya no se observó materia prima. La nitrona se purificó por precipitación al saturar el sistema con hexano. Sólido beige (152 mg, 89% de rendimiento), p.f. 108-110 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.42-8.37 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 6H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 149.3, 134.7, 131.0, 130.8, 130.0, 129.3, 129.2, 128.8, 121.9.

¹¹³ Evans, D. A.; Song, H.-J.; Fandrick, K. R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3351-3354.

7.8 Procedimientos generales en la evaluación catalítica

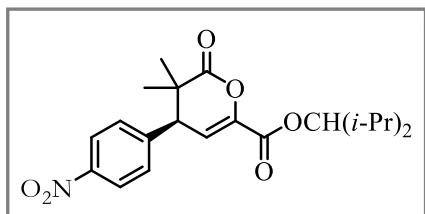
7.8.1 Adición de isobutiraldehído 30 a α -cetoésteres β,γ -insaturados.

En un vial de 4 mL con rosca y barra de agitación se suspendió el organocatalizador (0.2 equiv) y DMAP (3.8 mg, 0.030 mmol, 0.2 equiv.) en cloroformo (0.22 mL, 0.7 M). La solución se agitó 5 min a 20 °C y posteriormente se adicionó isobutiraldehído (0.039 mL, 0.42 mmol, 2.7 equiv.) seguido del α -cetoéster β,γ -insaturado correspondiente (0.15 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 20 °C por 48 h. El solvente fue removido en rotavapor y el crudo purificado por columna cromatográfica flash usando una mezcla hexano/AcOEt (85:15). El sólido obtenido se pesó y se obtuvo el rendimiento de la reacción. Para medir el ee de la reacción el hemiacetal (1 equiv) se disolvió en diclorometano (3 mL) y se adicionó PCC (2.5 equiv.) a 0 °C, después de 1 h en agitación la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se monitoreo por TLC. La mezcla se filtró sobre celita y el sólido se lavó con AcOEt. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo fue purificado por cromatografía en columna usando una fase móvil hexano/AcOEt como se indica en cada compuesto.



(S)-2-oxo-3,3-dimetil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6 carboxilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 100a.

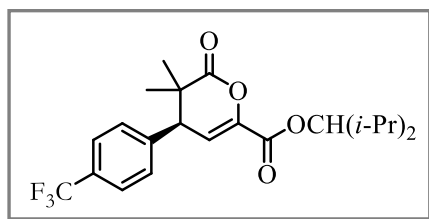
Tabla 5, Ensayo 1. Purificado con Hex/AcOEt (85:15). Sólido blanco (16 mg, 45% de rendimiento), p.f. 105-108 °C, 76% ee. $[\alpha]_D^{25}$ -144.2 (c 1.1, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.38-7.30 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.95-0.88 (m, 12H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.1, 160.6, 141.6, 137.2, 129.0, 128.7, 128.1, 117.1, 84.9, 50.1, 41.0, 29.6, 25.9, 21.6, 19.7, 19.6, 17.5, 17.4. **EMAR** (DART+) calc. para C₂₁H₂₉O₄ [M + H]⁺ 345.20658, obs. 345.20538. **HPLC**: Chiralpak IA, Hexano/EtOH (95:5), 0.5 mL/min, λ = 254 nm, tiempo de retención: 10.0 min (R), 10.9 min (S).



(S)-2-oxo-3,3-dimetil-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidro-2H-piran-6 carboxilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 100b.

Tabla 5, Ensayo 3. Purificado con Hex/AcOEt (8:2). Sólido blanco (15 mg, 41% de rendimiento), p.f. 98-100 °C, 68% ee. $[\alpha]_D^{25}$ -22.2 (c 0.9, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.22

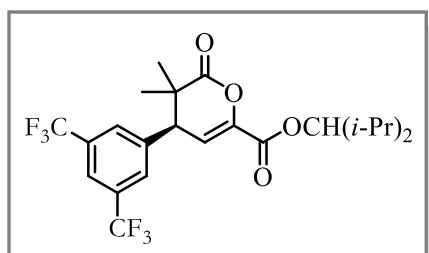
(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97-0.88 (m, 12H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.2, 160.3, 144.8, 142.5, 129.7, 124.3, 115.1, 85.4, 49.8, 40.8, 29.6, 25.9, 21.6, 19.7, 19.6, 17.4, 17.4. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_1\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 390.19166, obs. 390.19103. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (80:20), 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, tiempo de retención: 12.9 min (R), 19.4 min (S).



(S)-2-oxo-3,3-dimetil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-piran-6 carboxilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 100c.

Tabla 5, Ensayo 5. Purificado con Hex/AcOEt (8:2). Sólido blanco (19 mg, 62% de rendimiento), p.f. 86-88 °C, 74% ee.

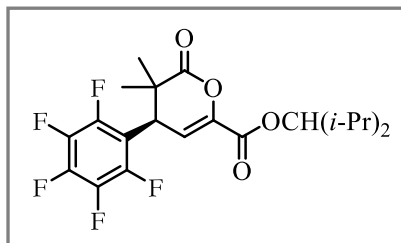
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -106.0 (c 0.9, CHCl_3). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.78 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95-0.87 (m, 12H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 171.6, 160.4, 142.2, 141.4, 130.3, 129.1, 126.0 (q, $J = 4.0$ Hz), 115.8, 85.2, 49.9, 40.8, 29.6, 25.91, 21.6, 19.7, 19.6, 17.5, 17.4. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 413.19397, obs. 413.19298. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (95:5), 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, tiempo de retención: 7.2 min (S), 8.1 min (R).



(S)-2-oxo-3,3-dimetil-4-(4-(3,5-bistrifluorometil)fenil)-3,4-dihidro-2H-piran-6 carboxilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 100d.

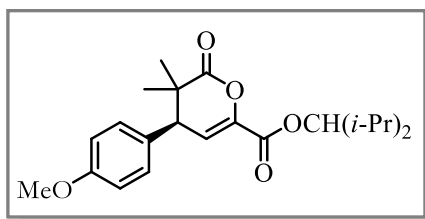
Tabla 5, Ensayo 7. Purificado con Hex/AcOEt (85:15). Sólido blanco (14 mg, 51% de rendimiento), p.f. 107-110 °C, 87% ee.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -55.3 (c 0.76, CHCl_3). **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96-0.85 (m, 12H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.9, 160.2, 142.9, 140.1, 140.0, 132.7, 132.3, 128.9, 122.4, 114.6, 85.6, 49.5, 40.7, 29.6, 25.7, 21.4, 19.6, 17.4, 17.4. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 481.18135, obs. 481.18124. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (95:5), 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, tiempo de retención: 4.4 min (R), 5.0 min (S).



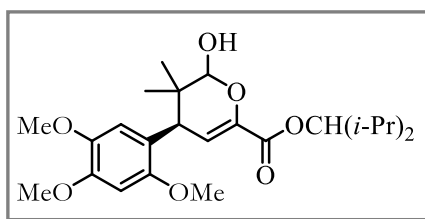
(S)-2-oxo-3,3-dimetil-4-(4-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-3,4-dihidro-2H-piran-6 carboxilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 100e.

Tabla 5, Ensayo 9. Purificado con Hex/AcOEt (85:15). Sólido blanco higroscópico (5 mg, 42% de rendimiento), 50% ee. $[\alpha]_D^{25}$ -84.3 (c 0.24, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.95-0.85 (m, 12H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 170.6, 160.2, 147.8, 146.4, 144.6, 143.0, 142.8, 139.6, 136.3, 110.7, 85.4, 39.8, 39.4, 29.6, 26.8, 21.7, 19.6, 17.4, 17.4. **EMAR** (DART+) calc. para C₂₁H₂₄F₅O₄ [M + H]⁺ 435.15947, obs. 435.15970. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (95:5), 1 mL/min, λ = 254 nm, tiempo de retención: 5.9 min (*S*), 7.4 min (*R*).



(S)-2-oxo-3,3-dimetil-4-(4-(metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-piran-6 carboxilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 100f.

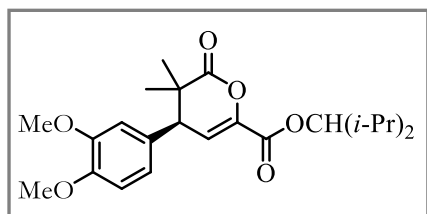
Tabla 5, Ensayo 11. Purificado con Hex/AcOEt (85:15). Sólido blanco (17 mg, 65% de rendimiento), p.f. 128-130 °C, 80% ee. $[\alpha]_D^{25}$ -155.1 (c 0.74, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95-0.87 (m, 12H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 172.2, 160.6, 159.4, 141.4, 129.8, 129.1, 117.4, 114.4, 84.9, 55.4, 49.4, 41.2, 29.6, 25.9, 21.6, 19.7, 19.6, 17.5, 17.4. **EMAR** (DART+) calc. para C₂₂H₃₁O₅ [M + H]⁺ 375.21715, obs. 375.21661. **HPLC**: Chiralpak IA, Hexano/EtOH (95:5), 0.5 mL/min, λ = 254 nm, tiempo de retención: 14.3 min (*S*), 16.9 min (*R*).



(S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-4-(4-(2,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-piran-6 carboxilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 100g.

Tabla 5, Ensayo 13. Purificado con Hex/AcOEt (95:5). Sólido amarillo (22 mg, 60% de rendimiento), p.f. 57-58 °C, 90% ee. $[\alpha]_D^{25}$ -62.8 (c 0.59, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.64 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.72 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.93-0.83 (m, 12H), 0.75 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 163.3,

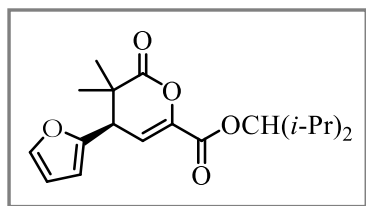
152.4, 148.5, 142.6, 119.6, 116.3, 115.9, 115.1, 99.8, 97.4, 83.7, 56.5, 56.3, 56.2, 36.1, 29.6, 23.5, 20.8, 19.7, 19.6, 17.5, 17.2. **EMAR** (DART+) calc. para $C_{24}H_{37}O_7$ $[M + H]^+$ 437.25393, obs. 437.25220. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (90:10), 0.5 mL/min, $\lambda = 206$ nm, tiempo de retención: 9.8 min (R), 17.6 min (S).



(S)-2-oxo-3,3-dimetil-4-(4-(3,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-piran-6 carboxilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 100h.

Tabla 5, Ensayo 15. Purificado con Hex/AcOEt (85:15). Sólido blanco (20 mg, 65% de rendimiento), p.f. 138-140 °C, 89% ee.

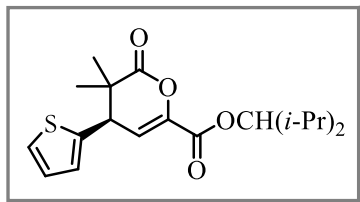
$[\alpha]_D^{25}$ -189.4 (c 0.81, $CHCl_3$). **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.04-1.91 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 12H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.2, 160.6, 149.2, 148.9, 141.4, 129.6, 121.0, 117.2, 111.5, 111.4, 84.9, 56.0, 50.0, 41.2, 29.6, 26.1, 21.8, 19.7, 19.6, 17.4, 17.4. **EMAR** (DART+) calc. para $C_{23}H_{33}O_6$ $[M + H]^+$ 405.22771, obs. 405.22843. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (90:10), 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, tiempo de retención: 19.7 min (S), 27.8 min (R).



(S)-2-oxo-3,3-dimetil-4-(4-(2-furanil)-3,4-dihidro-2H-piran-6 carboxilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 100i.

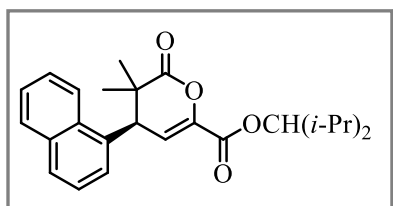
Tabla 5, Ensayo 17. Purificado con Hex/AcOEt (85:15). Sólido blanco (8 mg, 28% de rendimiento), p.f. 63-65 °C, 84% ee. $[\alpha]_D^{25}$ -

88.8 (c 0.62, $CHCl_3$). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 2H), 6.16 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.97-0.86 (m, 12H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.7, 160.5, 150.5, 142.8, 142.2, 113.8, 110.5, 108.5, 85.0, 43.3, 40.8, 29.6, 25.3, 21.6, 19.7, 17.4, 17.4. **EMAR** (DART+) calc. para $C_{19}H_{27}O_5$ $[M + H]^+$ 335.18585, obs. 335.18569. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (90:10), 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, tiempo de retención: 6.5 min (S), 7.9 min (R).



(S)-2-oxo-3,3-dimetil-4-(4-(2-tiofenil))-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 100j.

Tabla 5, Ensayo 19. Purificado con Hex/AcOEt (85:15). Sólido amarillo higroscópico (15 mg, 48% de rendimiento), 83% ee. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -121.0 (c 0.91, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 5.2, 3.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.95-0.84 (m, 12H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 171.7, 160.5, 141.5, 139.3, 127.4, 126.9, 125.3, 116.6, 85.0, 44.8, 41.6, 29.6, 25.6, 21.7, 19.6, 17.4. **EMAR** (DART+) calc. Para C₁₉H₂₇O₄S₁ [M + H]⁺ 351.16300, obs. 351.16155. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (95:5), 1.0 mL/min, λ = 254 nm, tiempo de retención: 11.4 min (*S*), 13.1 min (*R*).



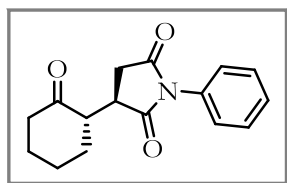
(S)-2-oxo-3,3-dimetil-4-(4-(1-naftil))-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato de 2,4-dimetil-3-pentilo, 100k.

Tabla 5, Ensayo 21. Purificado con Hex/AcOEt (85:15). Sólido blanco (10 mg, 58% de rendimiento), p.f. 128-130 °C, 82% ee. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -138.3 (c 0.36, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98-0.86 (m, 12H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 172.0, 160.6, 142.0, 134.1, 133.7, 132.1, 129.5, 128.7, 126.7, 126.0, 125.8, 125.6, 123.0, 117.6, 84.9, 43.3, 42.1, 29.6, 26.8, 21.5, 19.7, 19.6, 17.5, 17.4. **EMAR** (DART+) calc. para C₂₅H₃₁O₄ [M + H]⁺ 395.22223, obs. 395.22181. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (90:10), 1 mL/min, λ = 254 nm, tiempo de retención: 8.3 min (*S*), 9.2 min (*R*).

7.8.2 Adición de compuestos carbonílicos a *N*-fenilmaleimida (Esquema 27 y 28)

En un vial de 4 mL con rosca y barra de agitación se suspendió el organocatalizador (0.1 equiv), ácido benzoico (2.1 mg, 0.017 mmol, 0.1 equiv.), H₂O (0.0155 mL, 0.85 mmol, 5 equiv.) en *p*-xileno (0.2 mL, 0.9 M). La solución se agitó durante 5 min a 20 °C y posteriormente se adicionó el

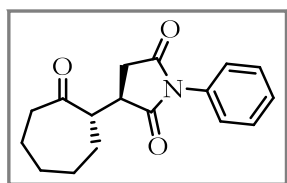
pronucleófilo (Isobutiraldehído: 0.037 mL, 0.4 mmol, 2 equiv o ciclohexanona: 0.089 mL, 0.86 mmol, 5 equiv.) seguido de *N*-fenilmaleimida (30 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 20 °C durante el tiempo indicado para cada compuesto; posteriormente, el solvente fue evaporado a presión reducida y el crudo purificado por cromatografía en columna usando una mezcla hexano/AcOEt como se indica en cada compuesto.



(*R*)-3-((*S*)-2-oxociclohexil)-1-fenilpirrolidin-2,5-diona, 105.

Catalizador **I**, 24 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (80:20). Sólido blanco (46 mg, 99% de rendimiento), p.f. 122-123 °C., rd 5.7:1, 95% ee.

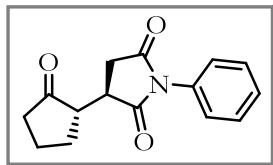
$[\alpha]_D^{25}$ -3.5 (c 0.99, CHCl₃). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 3H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 210.4, 210.2, 178.6, 178.5, 175.9, 175.8, 132.5, 132.2, 129.2, 128.6, 128.6, 126.8, 126.7, 52.3, 50.9, 42.0, 41.8, 41.3, 40.2, 33.5, 32.1, 31.8, 30.4, 27.3, 27.0, 25.1, 25.0. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₆H₁₈N₁O₃ [M + H]⁺ 272.12867, obs. 272.12847. **HPLC**: Chiralpak IA, Hexano/*i*-PrOH (70:30), 0.5 mL/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: *anti* = 31.73 min y 34.10 min, *syn* = 39.16 min y 42.05 min.



(*R*)-3-((*S*)-2-oxocicloheptil)-1-fenilpirrolidin-2,5-diona, 107a.

Catalizador **I**, 48 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (80:20). Sólido blanco (48 mg, 98% de rendimiento), p.f. 81-83 °C., rd 1.9:1, 16% ee. $[\alpha]_D^{25}$

+12.1 (c 1.42, CHCl₃). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.50-7.43 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.84 (dd, J = 17.9, 9.4 Hz, 1H), 2.74-2.34 (m, 3H), 2.06-1.50 (m, 6H), 1.42-1.22 (m, 1H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 213.8, 213.2, 178.6, 175.9, 175.9, 132.4, 132.2, 129.2, 128.7, 128.6, 126.8, 126.7, 52.8, 51.8, 43.7, 43.6, 43.4, 42.3, 33.0, 31.9, 30.1, 29.9, 29.9, 29.7, 29.4, 28.7, 23.5. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₇H₂₀N₁O₃ [M + H]⁺ 286.14432, obs. 286.14469. **HPLC**: Chiralpak IA, Hexano/*i*-PrOH (60:40), 0.6 mL/min, λ = 220 nm, tiempo de retención: *anti* = 22.40 min y 55.10 min, *syn* = 19.14 min y 21.81 min.

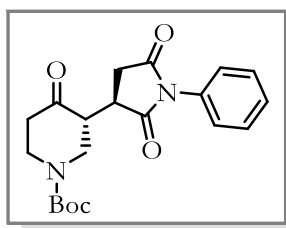


(R)-3-((S)-2-oxociclopentil)-1-fenilpirrolidin-2,5-diona, 107b.

Catalizador **I**, 48 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (85:15). Sólido amarillo pálido (36 mg, 84% de rendimiento), p.f. 117-119 °C., rd 1.9:1, 39% ee. $[\alpha]_D^{25} +36.7$ (c 1.28, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.50-7.45

(m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 18.4, 9.6$ Hz, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.60 (dd, $J = 18.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.27-2.09 (m, 3H), 1.94-1.84 (m, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 218.3, 178.2, 175.3, 133.8, 129.3, 128.9, 126.7, 50.3, 38.8, 37.8, 32.4, 25.5, 20.5.

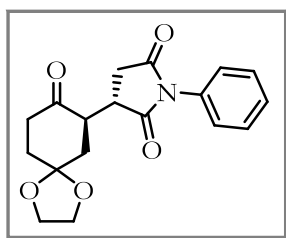
EMAR (DART+) calc. para C₁₅H₁₆N₁O₃ [M + H]⁺ 258.11302, obs. 258.11174. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (70:30), 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm, tiempo de retención: *anti* = 14.52 min y 36.02 min, *syn* = 21.35 min y 31.62 min.



(R)-3-((R)-2,5-dioxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de tertbutilo, 107c

Catalizador **I**, 24 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (70:30). Sólido blanco (64 mg, 99% de rendimiento), p.f. 147-149 °C., rd 4:1, 94% ee. $[\alpha]_D^{25} -18.5$ (c 1.23, CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.52-7.44 (m,

2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 4.57-4.21 (m, 2H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.22-2.78 (m, 4H), 2.66-2.34 (m, 3H), 1.51 (s, 9H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 207.3, 207.0, 178.1, 177.6, 175.3, 175.2, 154.3, 132.3, 129.2, 128.7, 126.8, 81.1, 80.9, 51.8, 50.1, 47.2, 46.6, 43.3, 41.3, 41.0, 38.7, 38.5, 34.4, 31.9, 28.4. **EMAR** (DART+) calc. para C₂₀H₂₅N₂O₅ [M + H]⁺ 373.17635, obs. 373.17635. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/EtOH (70:30), 1.0 mL/min, $\lambda = 205$ nm, tiempo de retención: *anti* = 19.00 min y 23.77 min, *syn* = 8.83 min y 26.42 min.

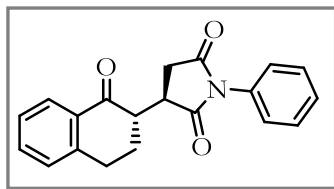


(S)-3-((R)-8-oxo-1,4-dioxaspiro [4,5] decan-7-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-diona, 107d.

Catalizador **I_F'** (20% mol) y 2 equiv. de la cetona. 74 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (75:25). Sólido blanco (56 mg, 99% de rendimiento), p.f. 145-146 °C., rd 7.3:1, 92% ee. $[\alpha]_D^{25} +12.8$ (c 1.13,

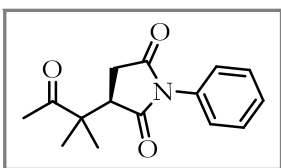
CHCl₃). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.52-7.45 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 4.13-4.01 (m, 4H), 3.73-3.61 (m, 1H), 2.91-2.53 (m, 4H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.19-1.89 (m, 4H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 209.2, 178.0, 175.6, 132.5, 129.3, 128.7, 126.9, 107.1, 65.1, 64.9, 47.3, 40.8, 38.9,

37.9, 34.2, 32.0. **EMAR** (DART+) calc. para $C_{18}H_{20}N_1O_5$ $[M + H]^+$ 330.13415, obs. 330.13436. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (85:15), 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, tiempo de retención: *anti* = 78.43 min y 148.14 min, *syn* = 59.36 min y 74.74 min.



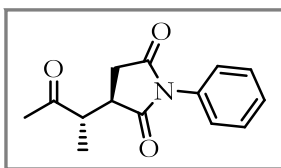
(R)-3-((S)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-diona, 107e.

Catalizador **I** (20% mol), 48 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (80:20). Sólido naranja (12 mg, 21% de rendimiento), p.f. 65-68 °C., rd 31:1, 90% ee. $[\alpha]_D^{25} +55.7$ (*c* 0.75, $CHCl_3$). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.08-7.97 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 6H), 7.36-7.16 (m, 2H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 17.8, 9.5$ Hz, 1H), 2.74 (sa, 1H), 2.56 (dd, $J = 17.8, 5.5$ Hz, 1H), 1.77 (sa, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.4, 178.6, 176.0, 144.0, 134.2, 132.2, 130.2, 129.4, 128.8, 127.7, 127.1, 127.0, 126.3, 49.2, 42.1, 31.9, 29.6, 28.5. **EMAR** (DART+) calc. para $C_{20}H_{18}N_1O_3$ $[M + H]^+$ 320.12867, obs. 320.12881. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/EtOH (85:15), 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm, tiempo de retención: *anti* = 33.12 min y 41.54 min, *syn* = 12.42 min y 15.73 min.



(R)-3-(2-metil-3-oxobutan-2-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-diona, 107f.

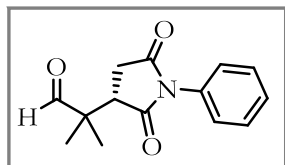
Catalizador **I** (20% mol), 96 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (80:20). Aceite amarillo (14 mg, 33% de rendimiento), 82% ee. $[\alpha]_D^{25} -4.0$ (*c* 0.52, $CHCl_3$). **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.49-7.28 (m, 5H), 3.04 (dd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 18.0, 9.5$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 18.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 211.5, 177.7, 175.3, 132.2, 129.27, 128.7, 126.8, 50.9, 47.2, 32.9, 25.2, 24.1, 23.4. **EMAR** (DART+) calc. para $C_{15}H_{18}N_1O_3$ $[M + H]^+$ 260.12867, obs. 260.12776. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (60:40), 0.8 mL/min, $\lambda = 208$ nm, tiempo de retención: 10.34 min (*R*), 18.28 min (*S*).



(R)-3-((S)-3-oxobutan-2-il)-1-fenilpirrolidin-2,5-diona, 107g.

Catalizador **I** (20% mol), 96 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (80:20). Sólido amorfo amarillo (26 mg, 63% de rendimiento), rd 1:1, 62% ee. $[\alpha]_D^{25} -10.6$ (*c* 0.95, $CHCl_3$). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$, mezcla de diastereómeros) δ : 7.54-7.37 (m, 3H), 7.35-7.26 (m, 2H), 3.43-2.46 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$, mezcla de

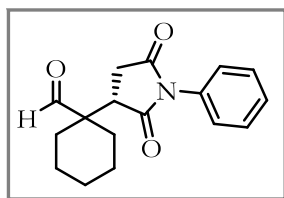
diastereómeros) δ : 209.7, 209.2, 178.6, 178.2, 175.9, 175.6, 133.4, 132.3, 129.3, 129.0, 128.8, 128.7, 126.8, 126.6, 47.7, 46.8, 42.6, 41.4, 32.3, 31.8, 29.8, 14.9, 13.2. **EMAR** (DART+) calc. para $C_{14}H_{16}N_1O_3$ $[M + H]^+$ 246.11302, obs. 246.11266. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (90:10), 0.5 mL/min, λ = 210 nm, tiempo de retención: *anti* = 33.12 min y 41.54 min, *syn* = 12.42 min y 15.73 min.



(S)-2-(2,5-dioxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-2-metilpropanal, 103.

Catalizador **P**, 40 min de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (60:40). Sólido blanco (49 mg, 99% de rendimiento), p.f. 104-106 °C, >99% ee.

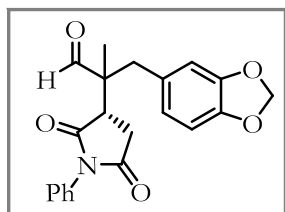
$[\alpha]_D^{25}$ -5.2 (*c* 0.99, $CHCl_3$). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.52, 7.51-7.36 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 3.16 (dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 18.3, 9.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 18.2, 5.5 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 202.9, 177.0, 174.9, 131.9, 129.3, 128.8, 126.6, 48.6, 45.1, 31.9, 20.4, 19.6. **EMAR** (DART+) calc. para $C_{14}H_{16}N_1O_3$ $[M + H]^+$ 246.11302, obs. 246.11419. **HPLC**: Chiralpak IA, Hexano/EtOH (50:50), 1.0 mL/min, λ = 210 nm, tiempo de retención: 11.9 min (*S*), 40.0 min (*R*).



(S)-1-(2,5-dioxo-1-fenilpirrolidin-3-il)ciclohexano-1-carbaldehído, 107h.

Catalizador **P**, 2.5 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (80:20). Sólido blanco (51 mg, 96% de rendimiento), p.f. 101-102 °C, 96% ee. $[\alpha]_D^{25}$ -4.4 (*c*

1.23, $CHCl_3$). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.52 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 2H), 3.21 (dd, *J* = 9.4, 6.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 18.2, 9.4 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 18.2, 6.0 Hz, 1H), 1.99-1.80 (m, 3H), 1.70-1.45 (m, 7H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 204.7, 177.2, 174.9, 132.0, 129.2, 128.7, 126.7, 52.2, 42.7, 31.6, 28.6, 28.1, 25.2, 21.4, 21.2. **EMAR** (DART+) calc. para $C_{17}H_{20}N_1O_3$ $[M + H]^+$ 286.14432, obs. 286.14370. **HPLC**: Chiralpak OD-H, Hexano/*i*-PrOH (75:25), 0.9 mL/min, λ = 210 nm, tiempo de retención: 21.51 min (*S*), 27.80 min (*R*).

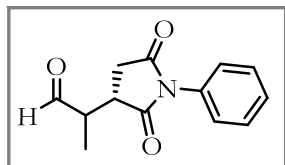


3-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-((S)-2,5-dioxo-1-fenilpirrolidin-3-il)-2-metilpropanal, 107i.

Catalizador **P**, 24 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (85:15). Sólido amarillo (62 mg, 99% de rendimiento), p.f. 138-140 °C, rd 2.1:1, 98%

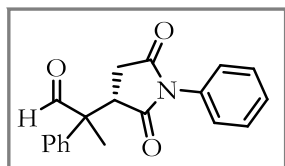
ee. $[\alpha]_D^{25}$ +37.3 (*c* 1.99, $CHCl_3$). **RMN** 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.54 (s, 1H), 7.51-7.23 (m, 5H), 6.78-6.59 (m, 3H), 5.93 (s, 2H), 3.27-3.07 (m, 2H), 3.04-2.77 (m, 2H), 2.60

(dd, $J = 18.2, 6.1$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 203.7, 203.1, 177.5, 177.2, 174.9, 174.8, 147.8, 147.8, 146.9, 146.8, 131.9, 131.8, 129.3, 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.1, 126.6, 126.6, 123.9, 123.7, 110.9, 110.8, 108.4, 101.1, 53.4, 52.7, 42.5, 41.9, 40.0, 39.6, 32.5, 31.8, 17.1, 16.8. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_1\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 366.13415, obs. 366.13330. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/EtOH (90:10), 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm, tiempo de retención: *anti* = 25.97 min y 33.73 min, *syn* = 24.11 min y 30.22 min.



(S)-2-(2,5-dioxo-1-phenilpirrolidin-3-il)propanal, 107j.

Catalizador **P**, 96 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (80:20). Sólido amorfo amarillo (28 mg, 74% de rendimiento), rd 1.5:1, 96% ee. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -7.0$ (c 0.94, CHCl_3). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.70 (s, 1H, diast.min.), 9.61 (s, 1H, diast.may.), 7.51-7.24 (m, 5H), 3.43-2.83 (m, 3H), 2.63-2.44 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H, diast.may.), 1.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H, diast.min.). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 201.9, 201.5, 177.8, 177.7, 175.3, 175.2, 132.2, 131.9, 129.3, 128.9, 128.8, 126.7, 126.6, 47.2, 46.6, 40.9, 39.6, 31.7, 29.8, 11.5, 9.9. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 232.09737, obs. 232.09721. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (65:35), 0.5 mL/min, $\lambda = 225$ nm, tiempo de retención: *anti* = 24.37 min y 26.98 min, *syn* = 22.56 min.

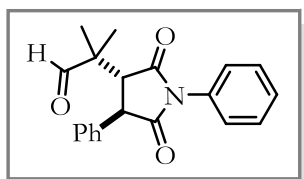


(S)-2-(2,5-dioxo-1-phenilpirrolidin-3-il)-2-phenilpropanal, 107k.

Catalizador **P**, 92 h de reacción. Purificado con Hex/AcOEt (85:15). Sólido blanco (22 mg, 43% de rendimiento), p.f. 127-128 °C, rd 99:1, 73% ee. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -84.0$ (c 0.45, CHCl_3). **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.67 (s, 1H), 7.47-7.34 (m, 7H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 3.82 (dd, $J = 9.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 18.9, 9.4$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 18.9, 4.6$ Hz, 1H), 1.77 (s, 3H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 199.3, 176.8, 174.9, 135.7, 131.6, 129.6, 129.3, 129.3, 128.9, 128.9, 128.8, 127.7, 127.6, 126.6, 126.5, 56.1, 45.1, 32.2, 16.7. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 232.09737, obs. 232.09721. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (65:35), 0.5 mL/min, $\lambda = 225$ nm, tiempo de retención: 35.33 min y 43.75 min.

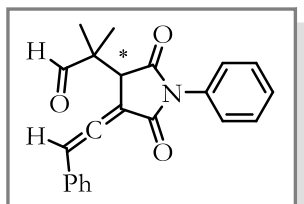
7.8.3 Procedimiento general para la adición de isobutiraldehído a las maleimidias **81**, **86** y **82**

En un vial de 4 mL con rosca y barra de agitación se suspendió el organocatalizador (0.1 equiv) y ácido benzoico (0.1 equiv.) en diclorometano, la solución se agitó durante 5 min y posteriormente se adicionó el isobutiraldehído seguido de la correspondiente maleimida. Después del tiempo indicado para cada compuesto, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el crudo purificado por cromatografía en columna usando una fase móvil hexano/AcOEt.



2-(2,5-dioxo-1,4-difenilpirrolidin-3-il)-2-metilpropanal, **108**.

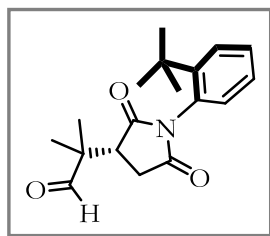
Tabla 8, Ensayo 1. Para este experimento se usaron las siguientes cantidades: Maleimida **81** (40 mg, 0.16 mmol, 1 equiv), isobutiraldehído (0.073 mL, 0.8 mmol, 5 equiv), PhCO₂H (2 mg, 0.016 mmol, 0.1 equiv), Catalizador **I_F** (5.3 mg, 0.016 mmol, 0.1 equiv), DCM (0.3 mL). 6 días de reacción a 20 °C. Purificación con Hex/AcOEt (7:3). Sólido blanco (34 mg, 89% de rendimiento), p.f. 195-197 °C, 50% ee. $[\alpha]_D^{25}$ -11.74 (*c* 1.03, CHCl₃). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.53 (s, 1H), 7.52-7.24 (m, 10H), 3.89 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 202.9, 176.4, 175.7, 137.7, 132.0, 129.6, 129.3, 128.9, 128.3, 127.9, 126.7, 53.8, 50.0, 49.6, 21.1, 20.0. **EMAR** (DART+) calc. para C₂₀H₁₉N₁O₃ [M + H]⁺ 322.14432, obs. 322.14344. **HPLC**: Chiralpak IA, Hexano/*i*-PrOH (80:20), 0.8 mL/min, λ = 254 nm, tiempos de retención: 16.2 min, 26.3 min.



2-(2,5-dioxo-1-fenil-4-(2-fenilviniliden)pirrolidin-3-il)-2-metilpropanal, **112**.

Esquema 32. Para este experimento se usaron las siguientes cantidades: Maleimida **86** (30 mg, 0.109 mmol, 1 equiv), isobutiraldehído (0.020 mL, 0.219 mmol, 2 equiv), PhCO₂H (1.4 mg, 0.0109 mmol, 0.1 equiv), Catalizador **I** (3.1 mg, 0.0109 mmol, 0.1 equiv), DCM (0.2 mL). 3 días de reacción a 20 °C. Purificación con Hex/AcOEt (8:2). Sólido naranja (26 mg, 64% de rendimiento), p.f. 80-83 °C, rd 1.5:1, 26% ee (diastereómero mayoritario). **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃, mezcla de diastereómeros) δ: 9.60 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.51-7.25 (20H), 6.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.30 (s, 3H). **RMN** ¹³C (100

MHz, CDCl₃) δ: 208.6, 208.1, 201.9, 201.8, 173.7, 173.6, 166.9, 166.7, 131.9, 131.8, 130.4, 130.3, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.1, 128.0, 126.6, 126.6, 103.7, 103.1, 99.9, 99.8, 50.4, 50.0, 49.0, 47.9, 20.4, 19.7, 19.1, 19.0. **EMAR** (DART+) calc. para C₂₂H₂₀N₁O₃ [M + H]⁺ 346.14432, obs. 346.14436. **HPLC**: Chiralpak IA, Hexano/EtOH (85:15), 1 mL/min, λ = 254 nm, tiempo de retención: diastereómero mayoritario: 18.03, 19.71 min y diastereómero minoritario 28.87 y 40.20.

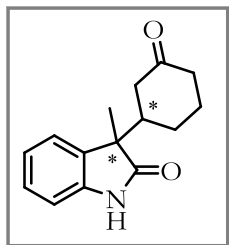


(*R-Sa*)-2-(2,5-dioxo-1-(2-(*tert*-butil)fenil)pirrolidin-3-il)-2-metilpropanal, 113.

Tabla 9, Ensayo 1. Para este experimento se usaron las siguientes cantidades: Maleimida **82** (35 mg, 0.15 mmol, 1 equiv), isobutiraldehído (0.028 mL, 0.30 mmol, 2 equiv), PhCO₂H (1.8 mg, 0.015 mmol, 0.1 equiv), Catalizador **VI** (5.8 mg, 0.015 mmol, 0.1 equiv), DCM (0.3 mL). 15 h de reacción a 20 °C. Purificación con Hex/AcOEt (7:3). Sólido blanco (46 mg, 99% de rendimiento), p.f. 88-89 °C, rd 99:1, 98% ee. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.47 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 18.0, 9.8 Hz, 1H), 2.62 (dd, *J* = 18.0, 4.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.29 (s, 3H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 203.0, 178.3, 176.2, 148.0, 130.7, 130.6, 129.8, 128.7, 127.6, 49.0, 45.3, 35.7, 32.5, 31.7, 20.8, 20.4. **EMAR** (DART+) calc. para C₁₈H₂₄N₁O₃ [M + H]⁺ 302.17562, obs. 302.17599. **HPLC**: Chiralpak IA, Hexano/EtOH (90:10), 1 mL/min, λ = 220 nm, tiempos de retención: 9.4 min, 11.3 min.

7.8.4 Adición de 3-metil-2-oxindol a ciclohexenona

En un vial de 4 mL con rosca y barra de agitación se adicionó el catalizador **I'** (5.6 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv), ácido benzoico (4.9 mg, 0.04 mmol, 0.2 equiv) y tolueno (0.3 mL, 0.6 M). La solución se agitó durante 5 min a 20 °C, posteriormente se agregó ciclohexenona (0.029 mL, 0.30 mmol, 1.5 equiv.) y 3-metil-2-oxindol (30 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.) de manera consecutiva. La mezcla anterior se dejó 42 h a la misma temperatura con agitación constante. Finalizado el tiempo, el disolvente fue removido a presión reducida y el crudo fue purificado por columna cromatográfica usando una mezcla hexano/AcOEt (70:30) para dar la mezcla de diastereómeros.

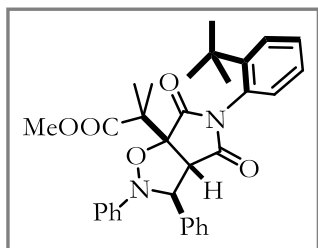


3-methyl-3-(3-oxo-1-ciclohexil)-2-oxindol, 127.

Tabla 11, Ensayo 4. Sólido amorfo amarillo claro (49 mg, 99% de rendimiento), rd = 6.6:1 (determinado por HPLC), 83% ee (diastereómero mayoritario). $[\alpha]_D^{25}$ -39.2 (c 1.02, CHCl_3 , 6.6:1 dr). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , diastereómero mayoritario) δ : 9.54 (br, 1H), 7.30-7.16 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.56-2.43 (m, 1H), 2.42-2.13 (m, 4), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , diastereómero mayoritario) δ : 211.2, 182.7, 140.9, 133.2, 128.2, 123.4, 122.6, 110.3, 51.3, 45.6, 42.7, 41.1, 25.7, 24.9, 21.1. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 244.13375, obs. 244.13327. **HPLC**: Chiralpak IC, Hexano/*i*-PrOH (70:30), 1 mL/min, λ = 210 nm, tiempo de retención: 5.2 min (diastereómero minoritario), 6.4 min (diastereómero minoritario), 12.8 min (diastereómero mayoritario) y 16.4 min (diastereómero mayoritario).

7.9 Procedimiento para la cicloadición 1,3-dipolar

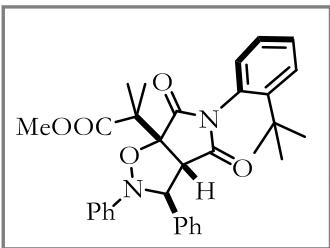
Una mezcla de la maleimida **117** (50 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.) y la nitrona **120** (89 mg, 0.45 mmol, 3 equiv.) en 0.5 mL de tolueno fueron calentados a 110 °C durante 24 h. Una vez concluido el tiempo, el disolvente fue eliminado a presión reducida y el crudo purificado en columna cromatográfica usando un sistema hexano/AcOEt (9:1) para obtener los cicloaductos.



Isoxazolidina, 121a

Cristales incoloros (20 mg, 25% de rendimiento), p.f. 135-138 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63-7.59 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.21 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.86 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.78 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.07 (s, 3H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 176.3, 175.4, 175.1, 149.2, 148.6, 139.3, 131.5, 130.3, 129.8, 129.6, 128.9, 127.9, 127.6, 127.2, 126.4, 122.5, 114.0, 90.6, 71.3, 61.5, 52.5, 47.0, 35.1, 31.1, 23.3, 20.8. **EMAR** (DART+) calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 527.25460, obs. 527.25269.



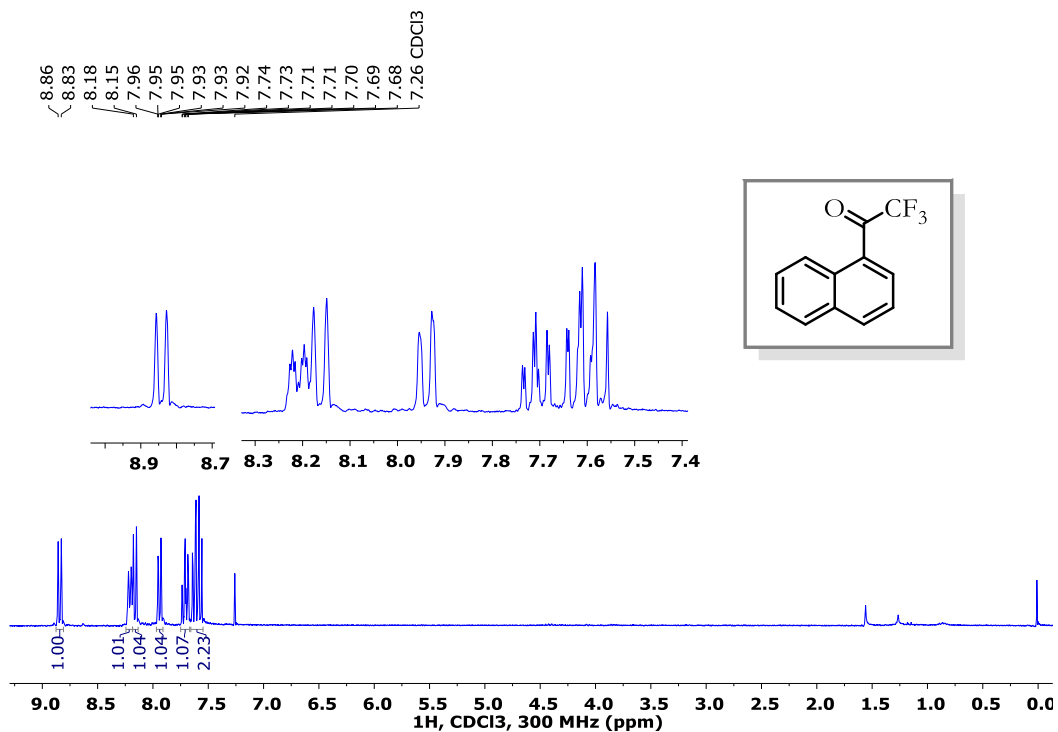
Isoxazolidina, 121b

Cristales incoloros (46 mg, 59% de rendimiento), p.f. 153-155 °C.

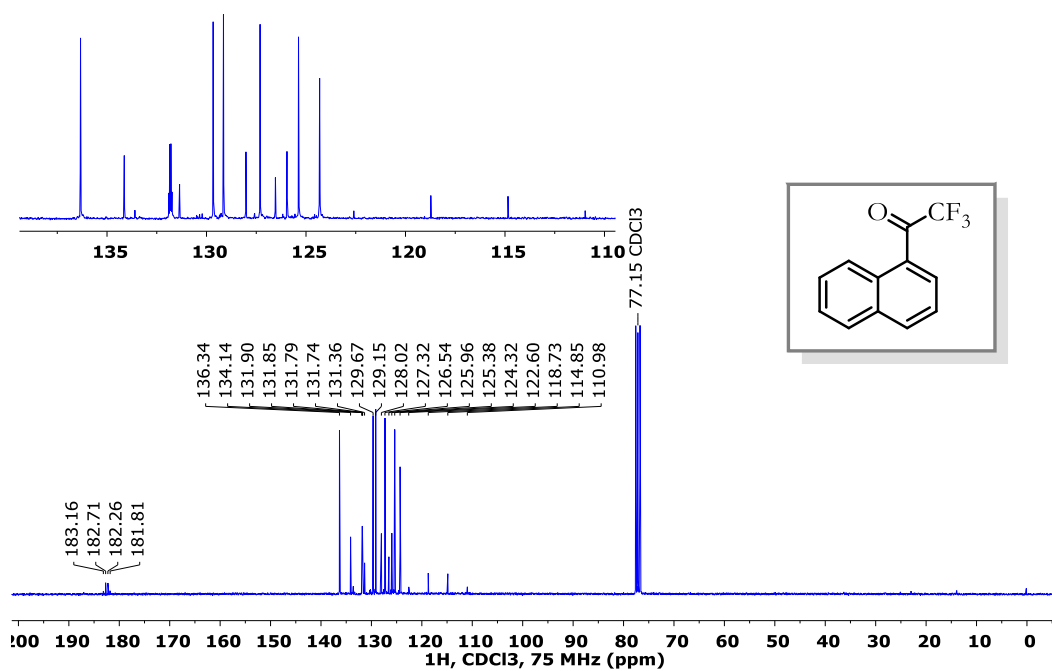
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 3H), 7.33-7.15 (m 7H), 6.99-6.91 (m, 3H), 5.18 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.23 (s, 9H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 176.6, 175.1, 175.0, 148.6,

146.6, 137.4, 131.6, 130.4, 129.8, 128.9, 128.8, 128.1, 128.1, 127.7, 127.6, 122.8, 116.5, 87.6, 69.3, 62.6, 52.7, 48.3, 35.4, 31.1, 23.6, 21.2. **EMAR** (DART+) calc. para C₃₂H₃₅N₂O₅ [M + H]⁺ 527.25460, obs. 527.25419.

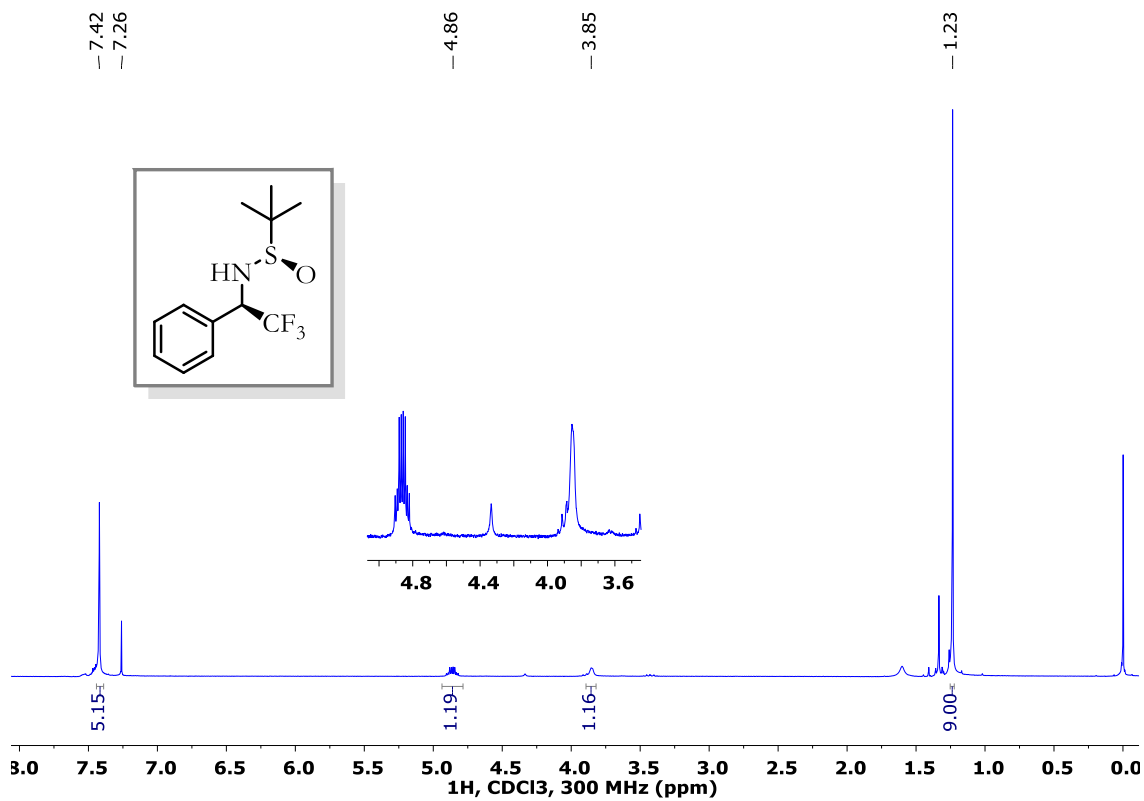
8 ANEXO: RMN ^1H y ^{13}C



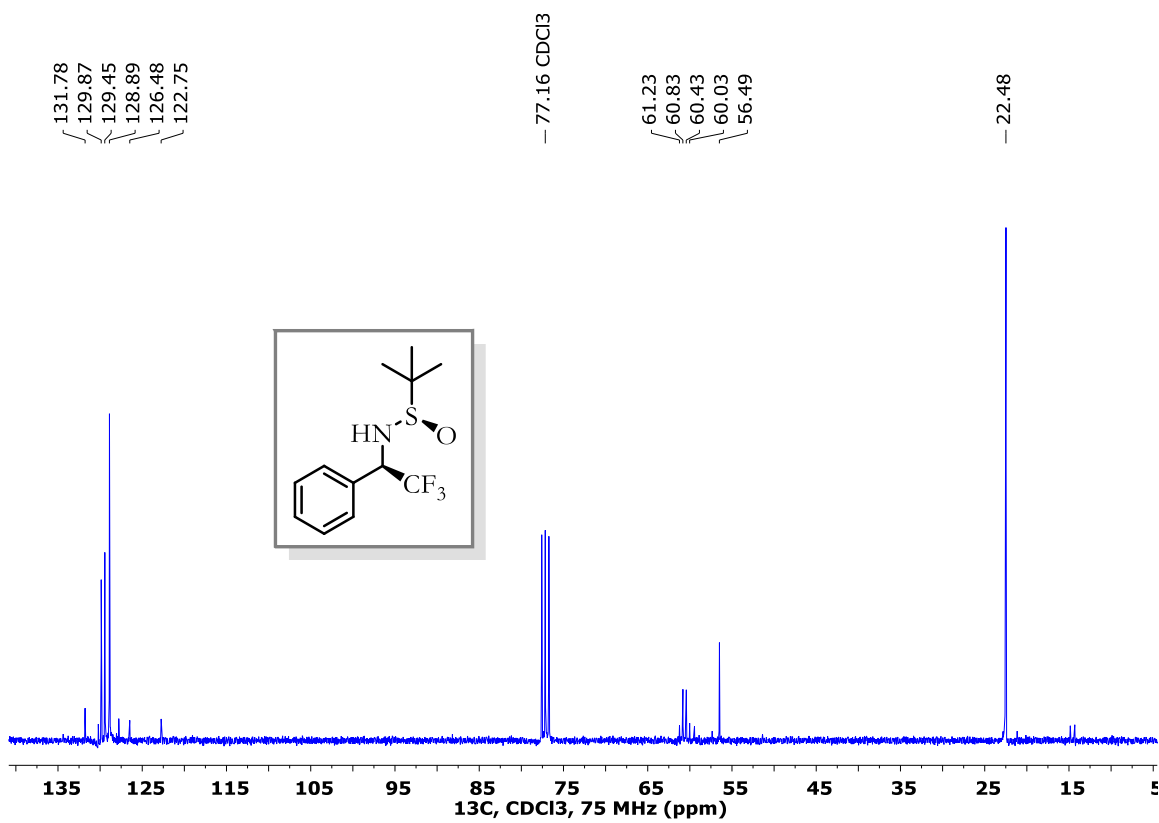
RMN ^1H del compuesto **58b**.



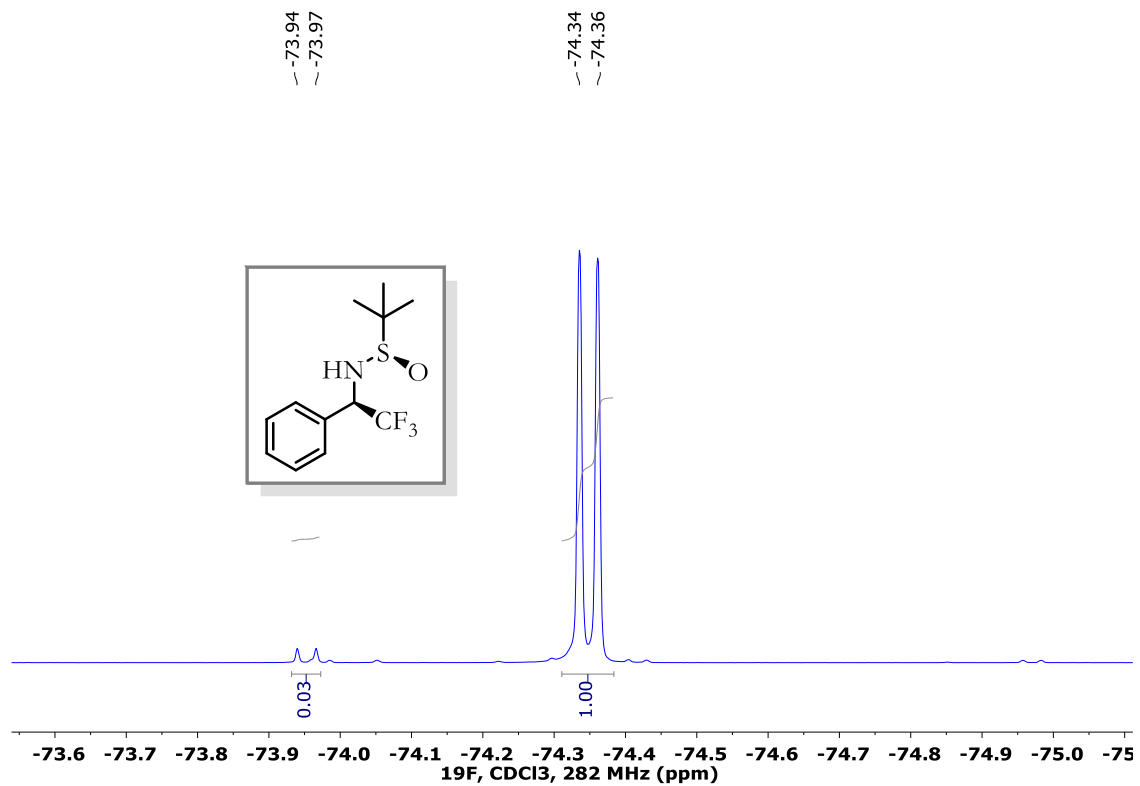
RMN ^{13}C del compuesto **58b**.



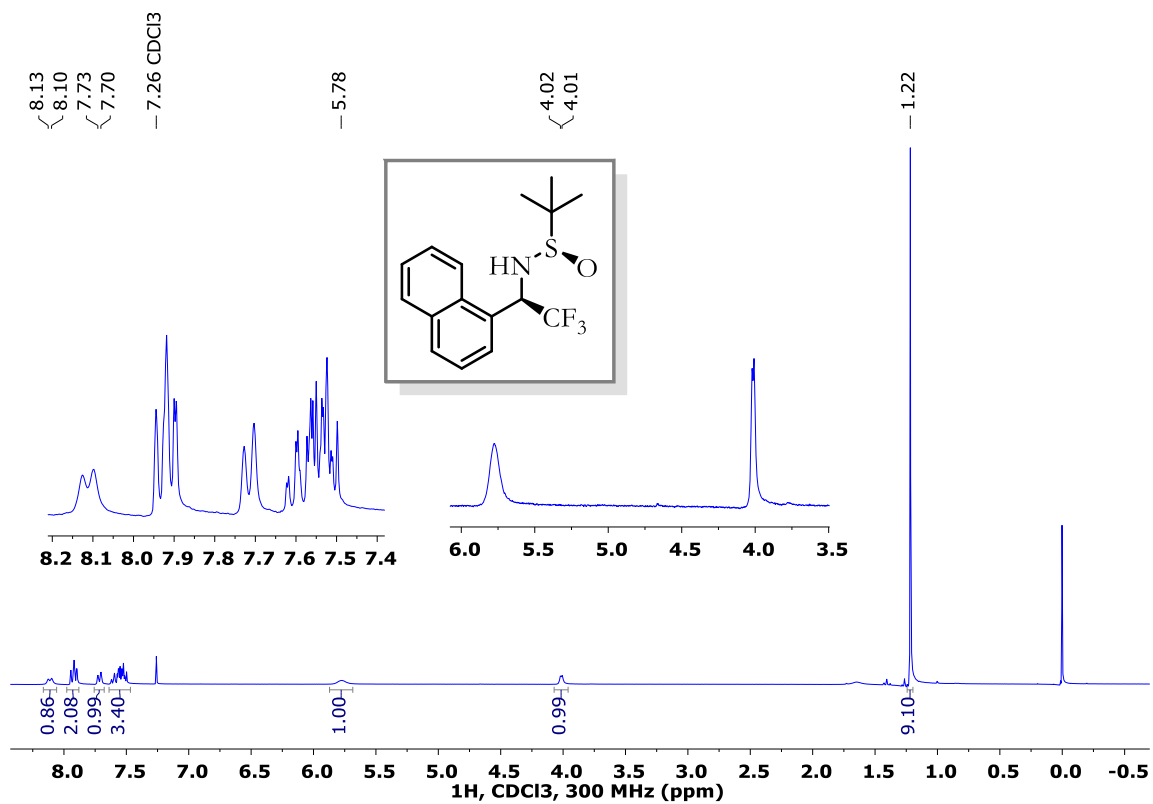
RMN ^1H del compuesto 60a.



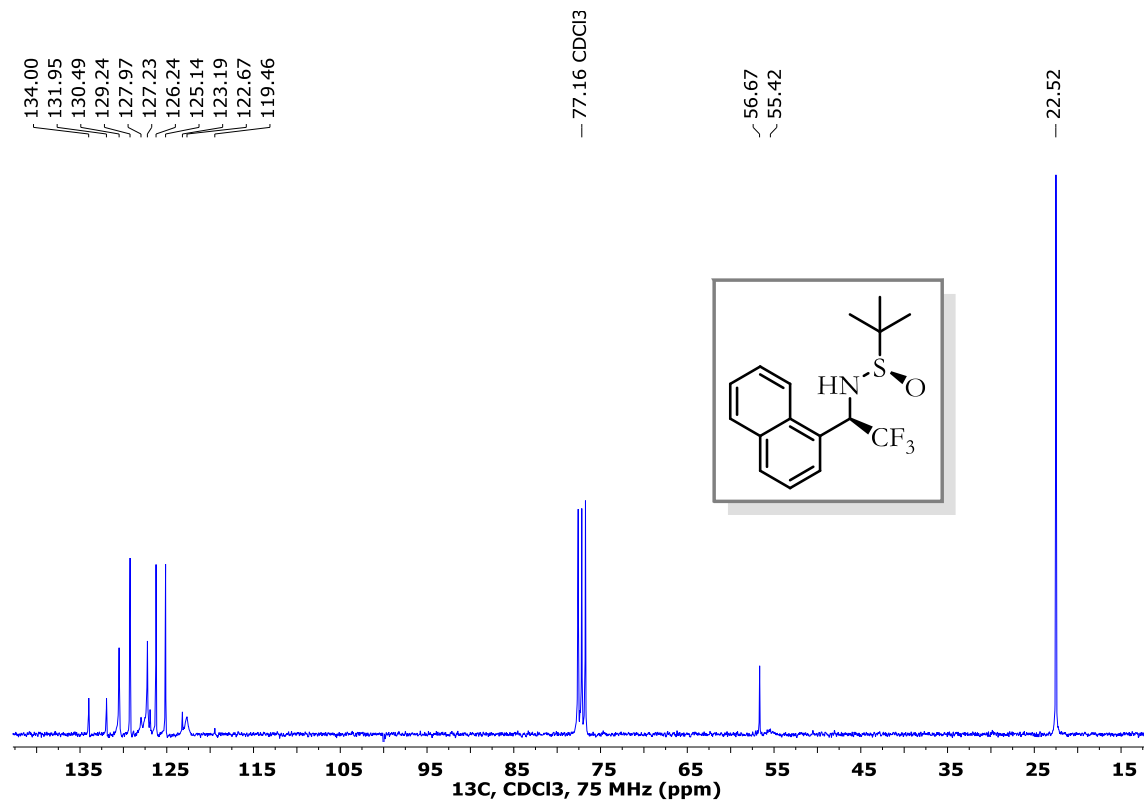
RMN ^{13}C del compuesto 60a.



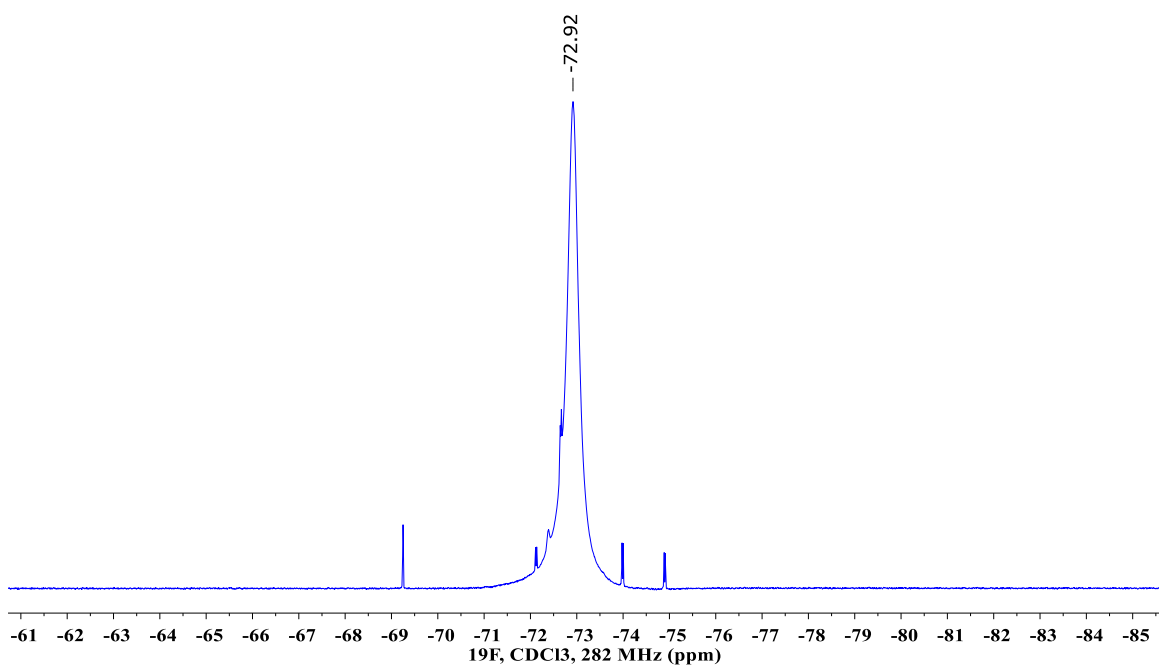
RMN ^{19}F del compuesto **60a**.



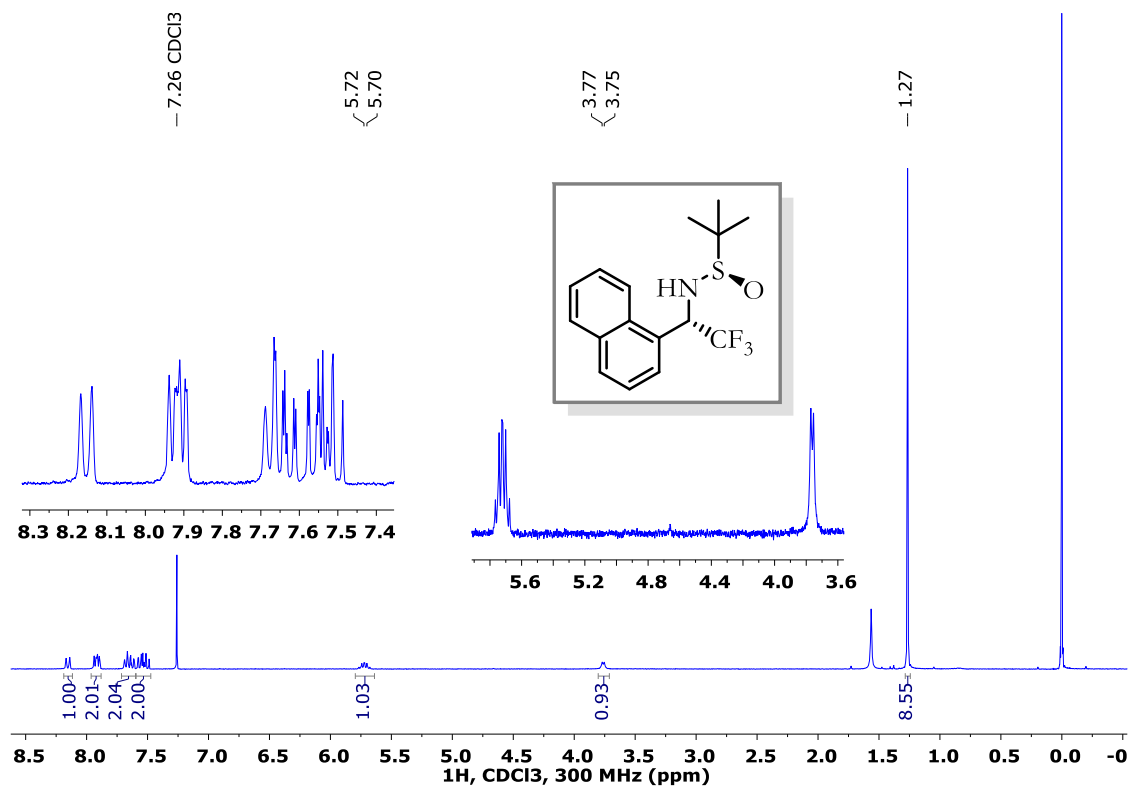
RMN ^1H del compuesto **60b**.



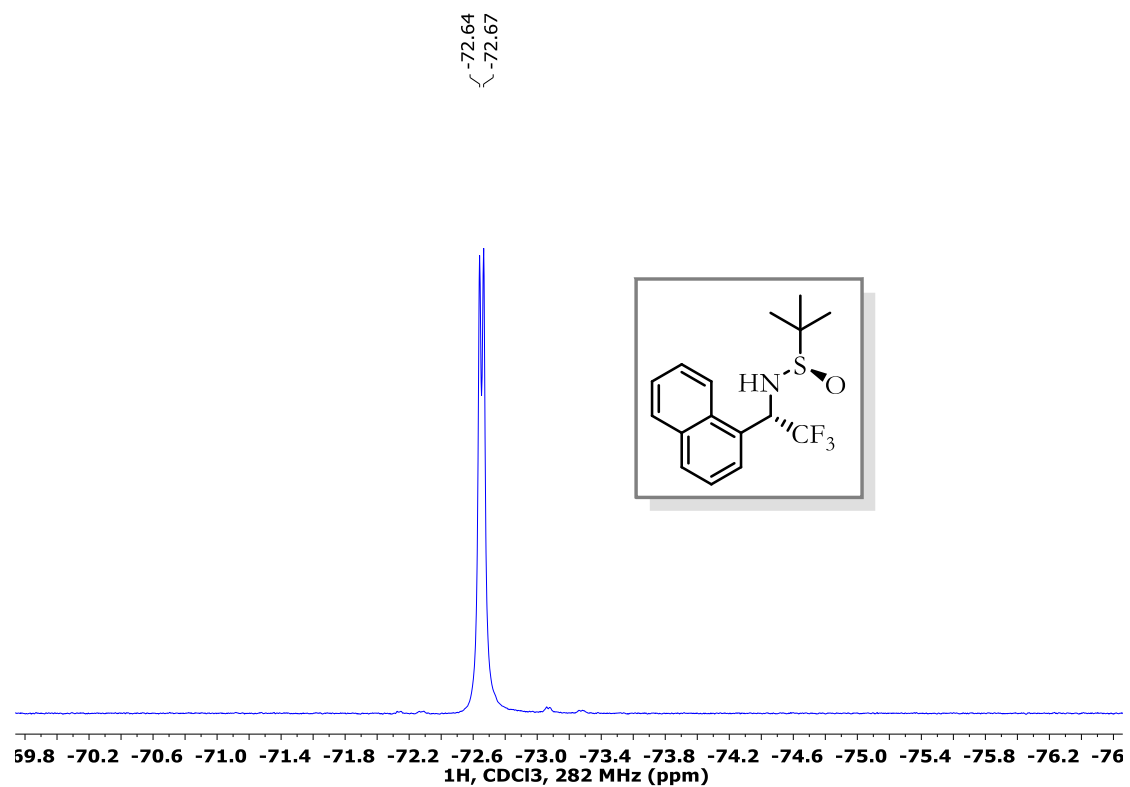
RMN ¹³C del compuesto **60b**.



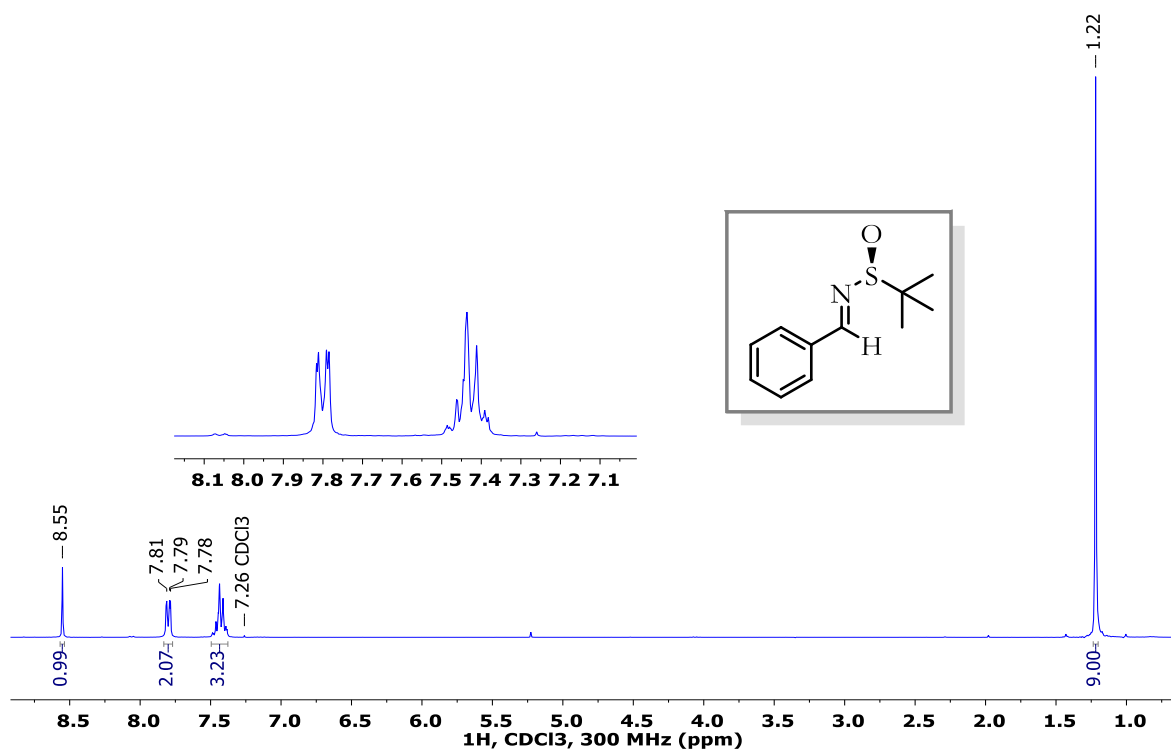
RMN ¹⁹F del compuesto **60b**.



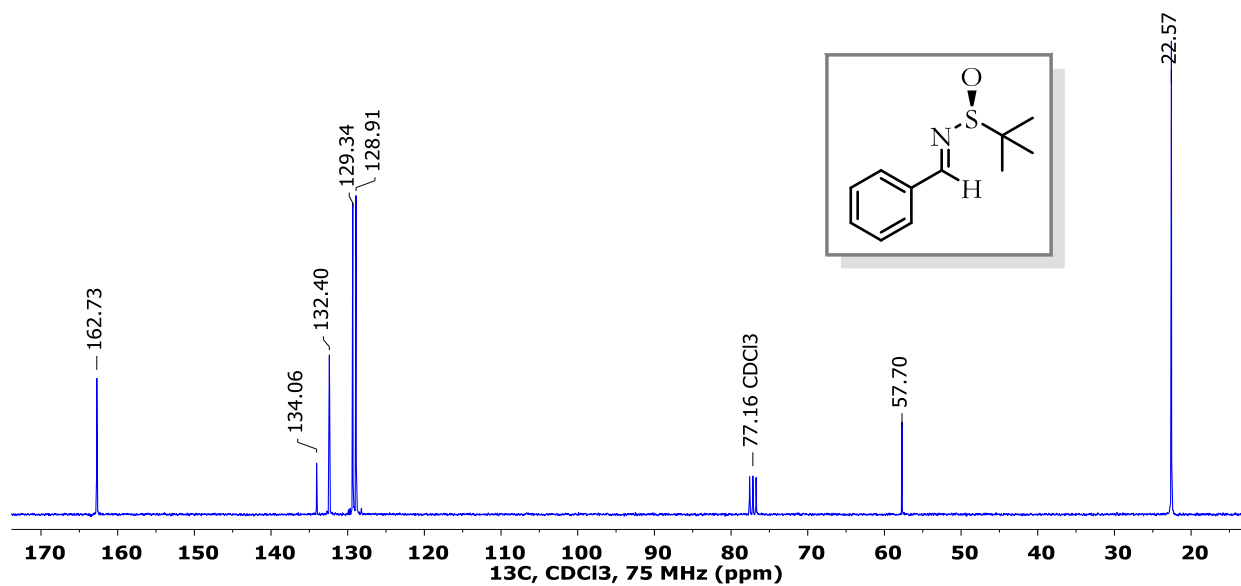
RMN ¹H del compuesto **60b-min.**



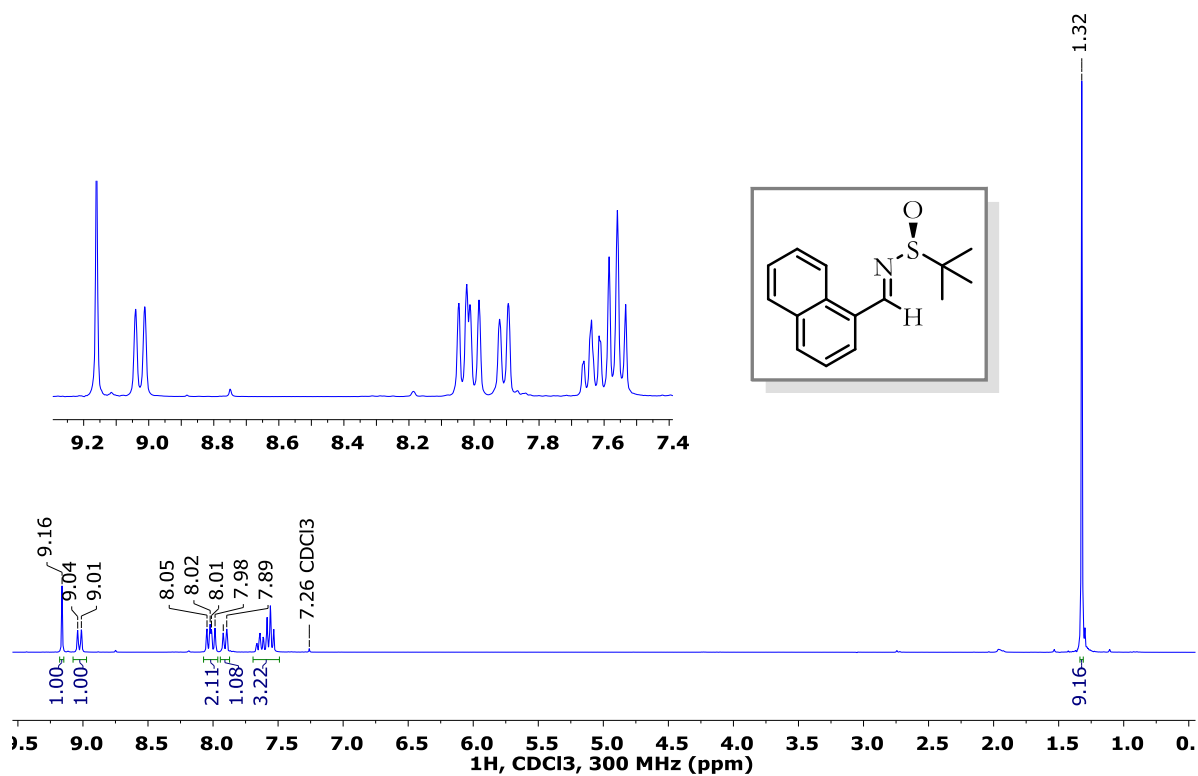
RMN ¹⁹F del compuesto **60b-min.**



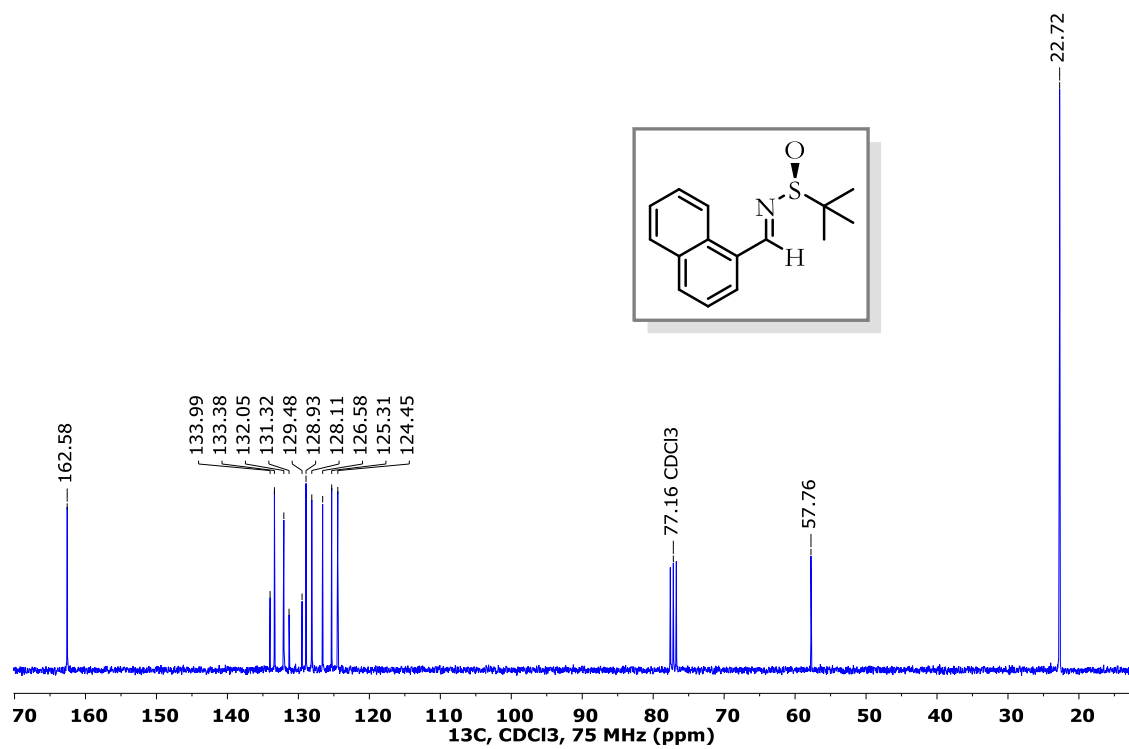
RMN ¹H del compuesto **62a**.



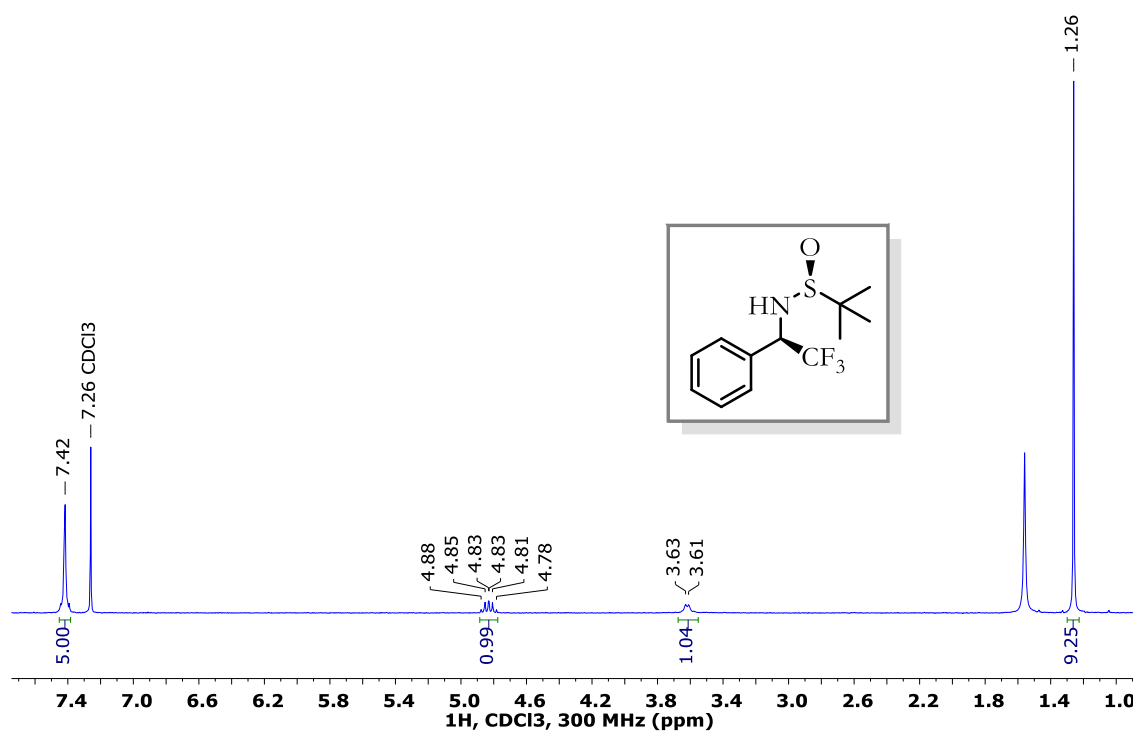
RMN ¹³C del compuesto **62a**.



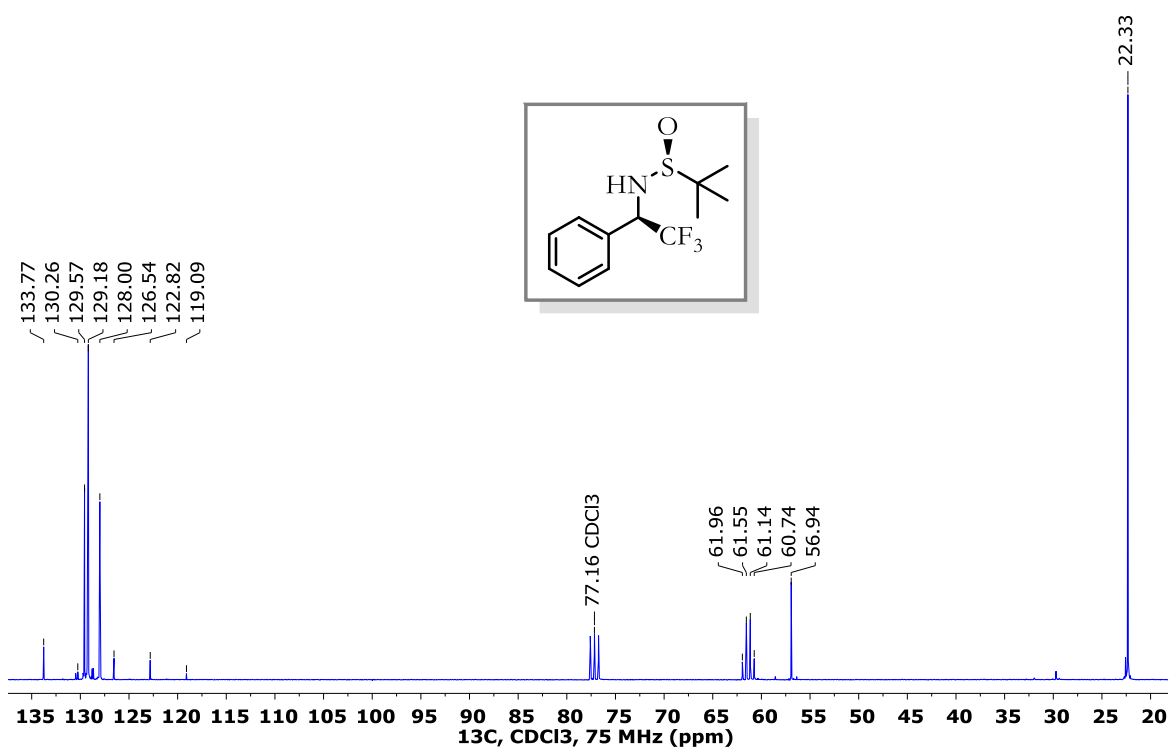
RMN ^1H del compuesto **62b**.



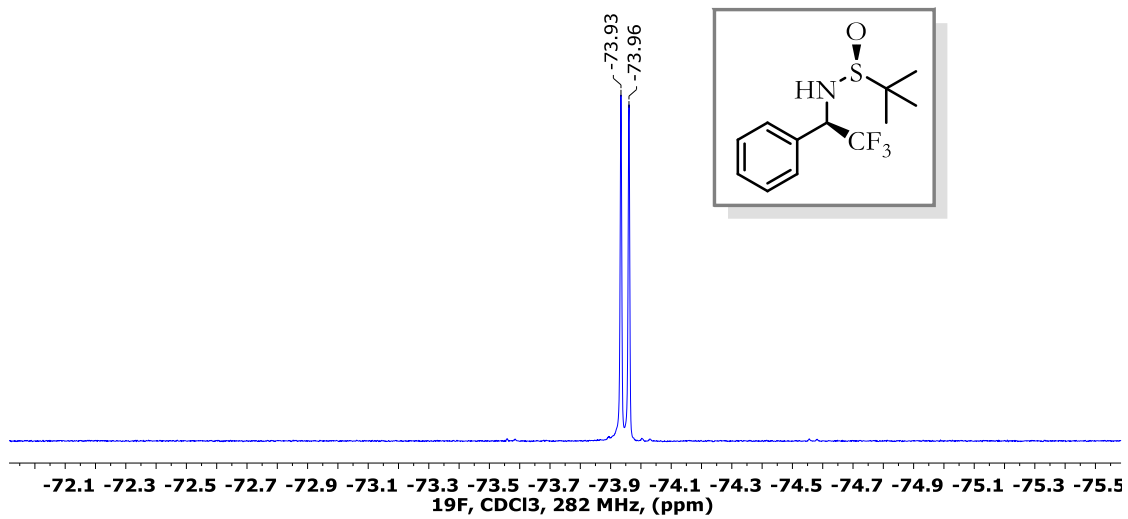
RMN ^{13}C del compuesto **62b**.



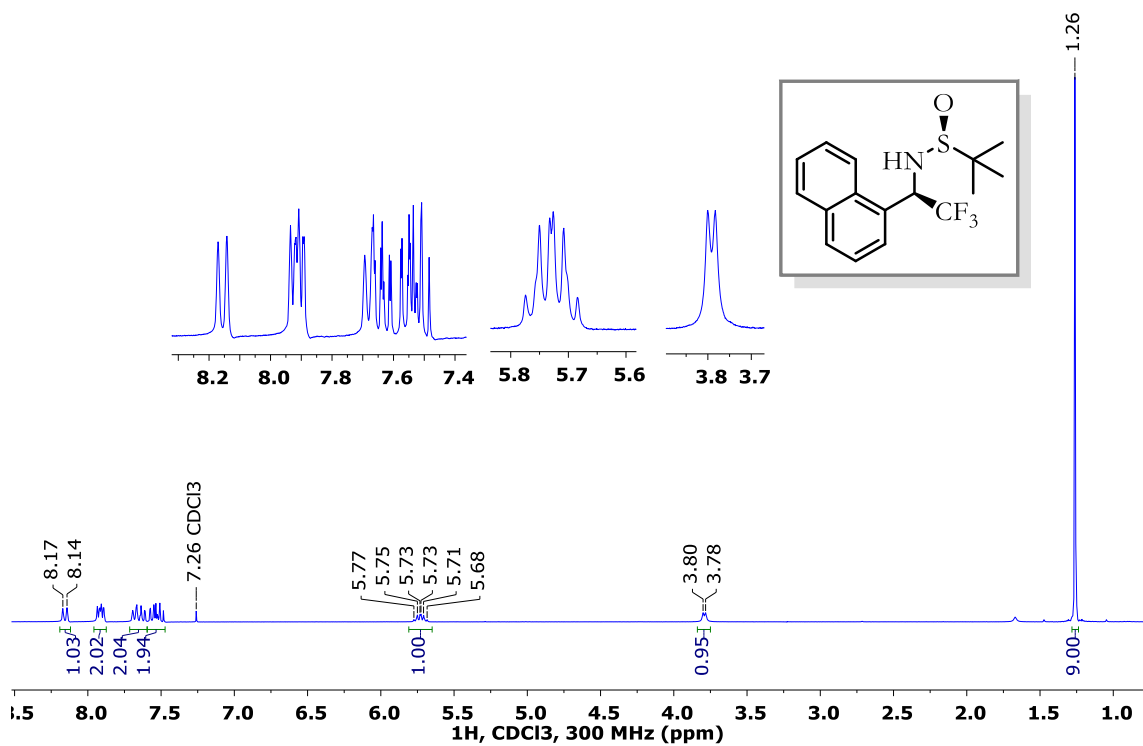
RMN ¹H del compuesto **63a**.



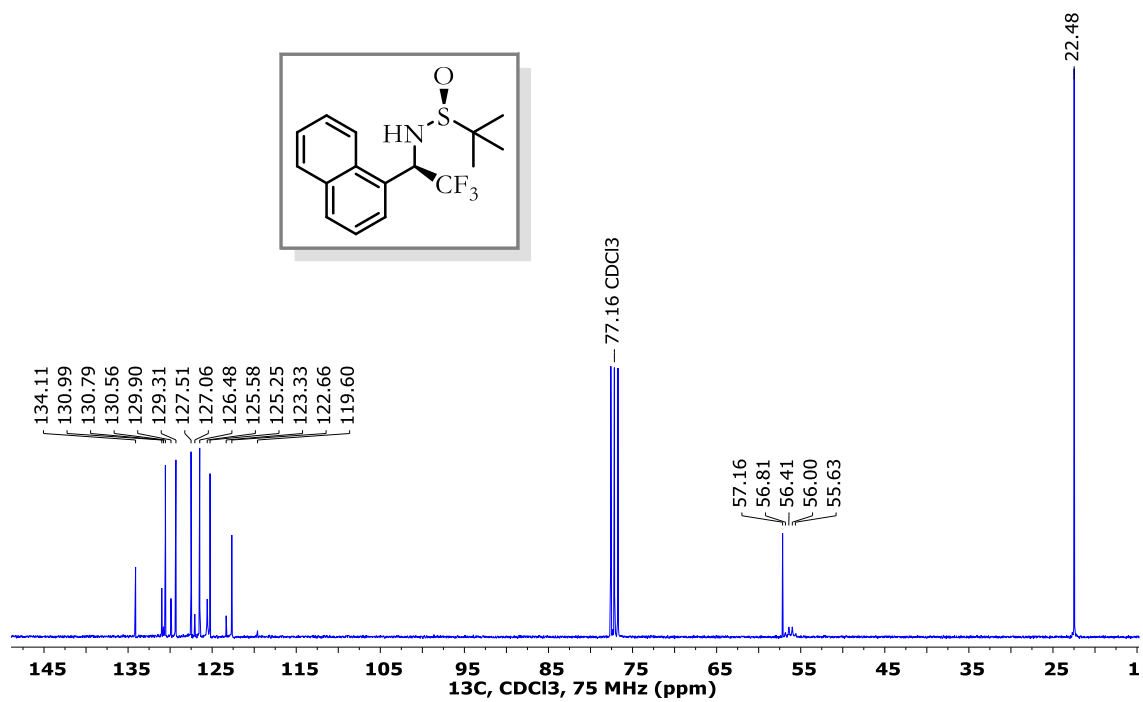
RMN ¹³C del compuesto **63a**.



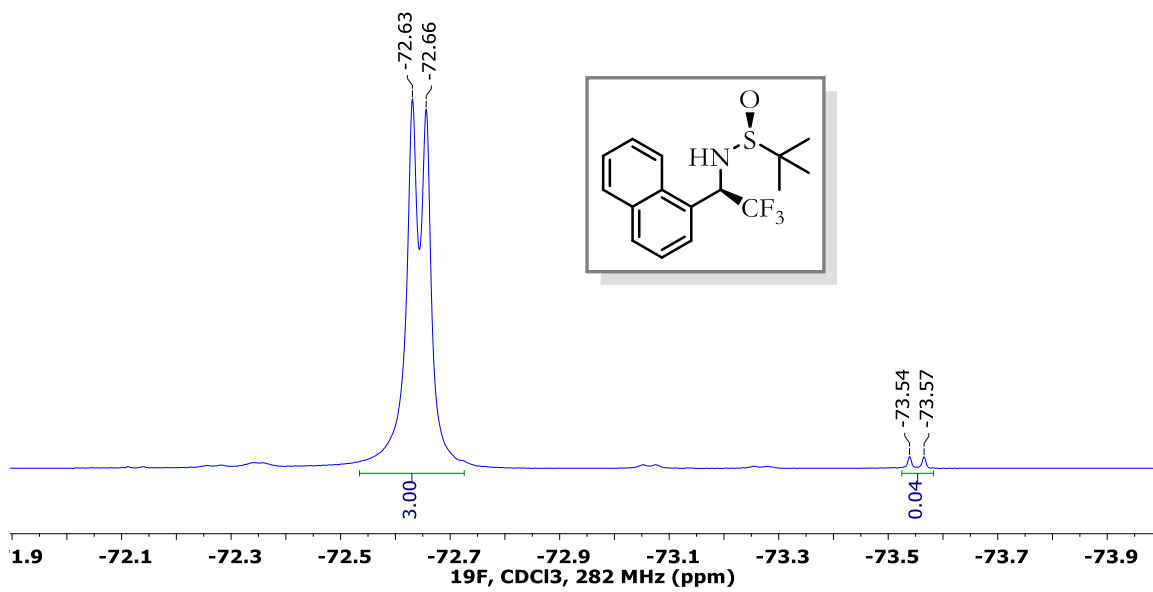
RMN ^{19}F del compuesto **63a**.



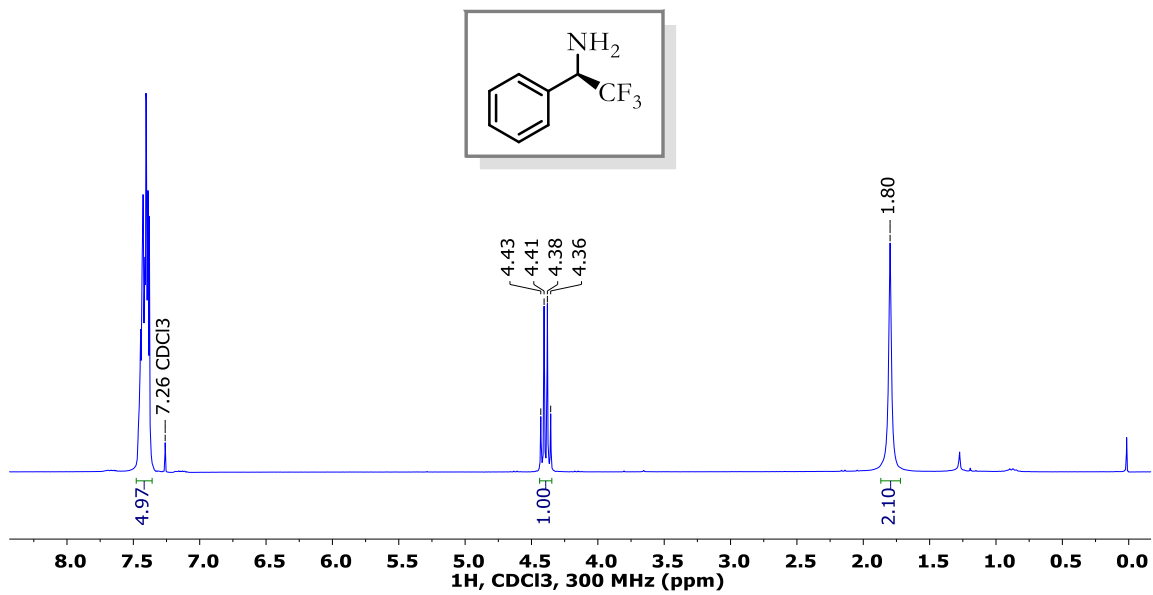
RMN ^1H del compuesto **63b**.



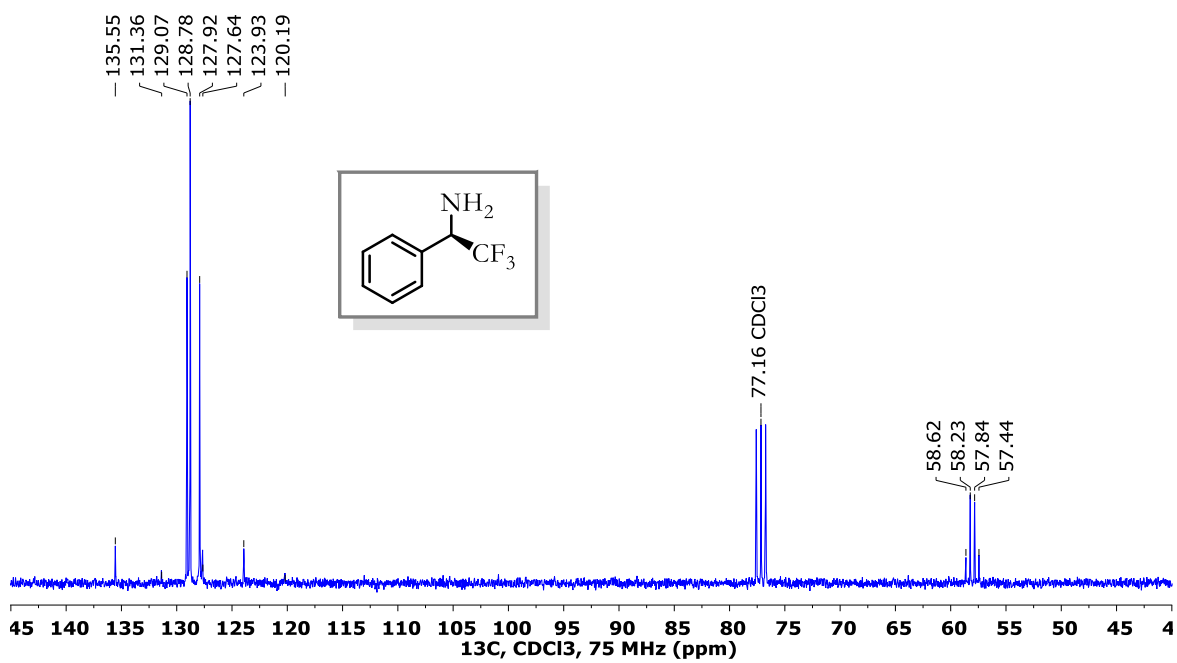
RMN ^{13}C del compuesto 63b.



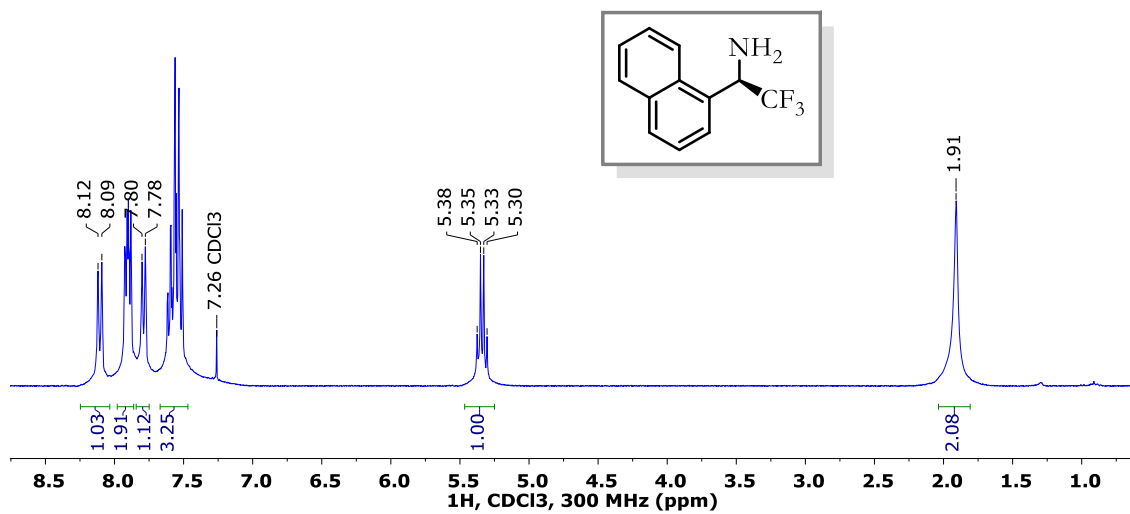
RMN ^{19}F del compuesto 63b.



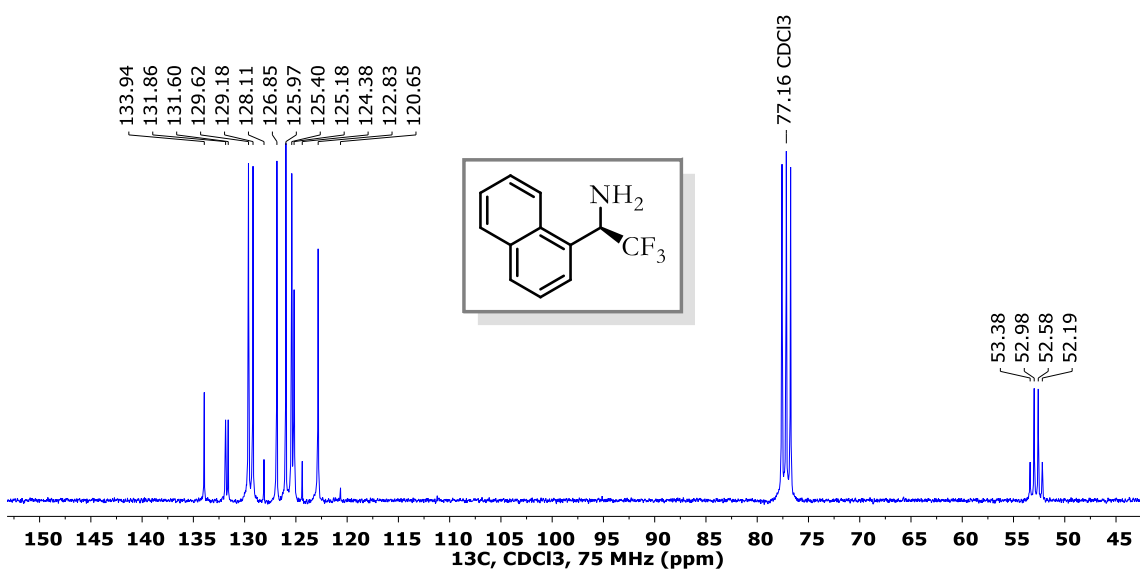
RMN ^1H del compuesto 64a.



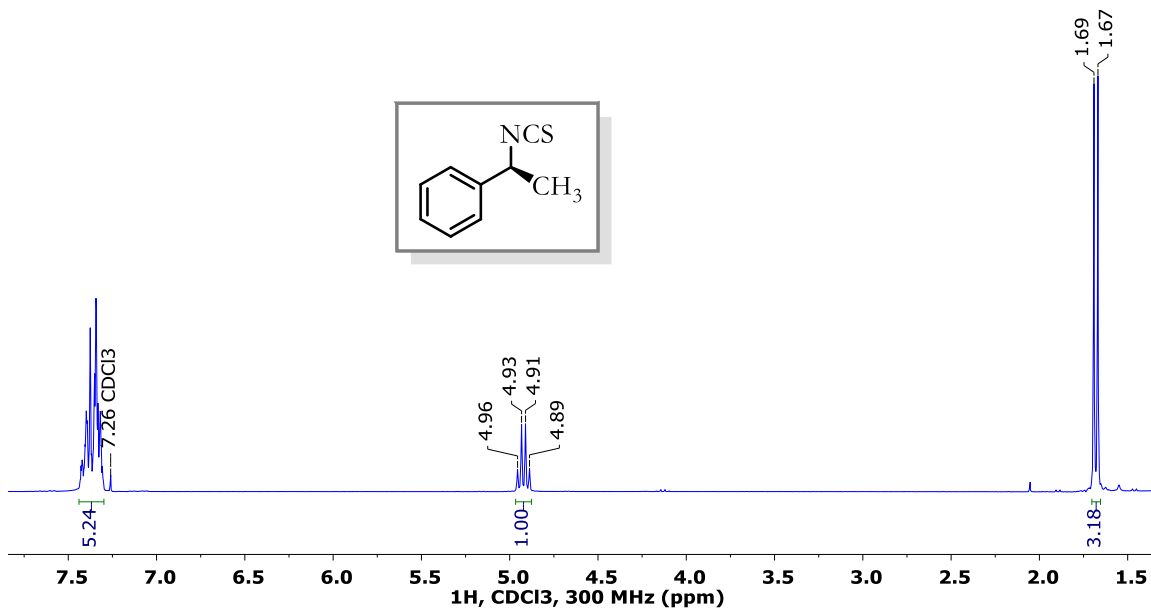
RMN ^{13}C del compuesto 64a.



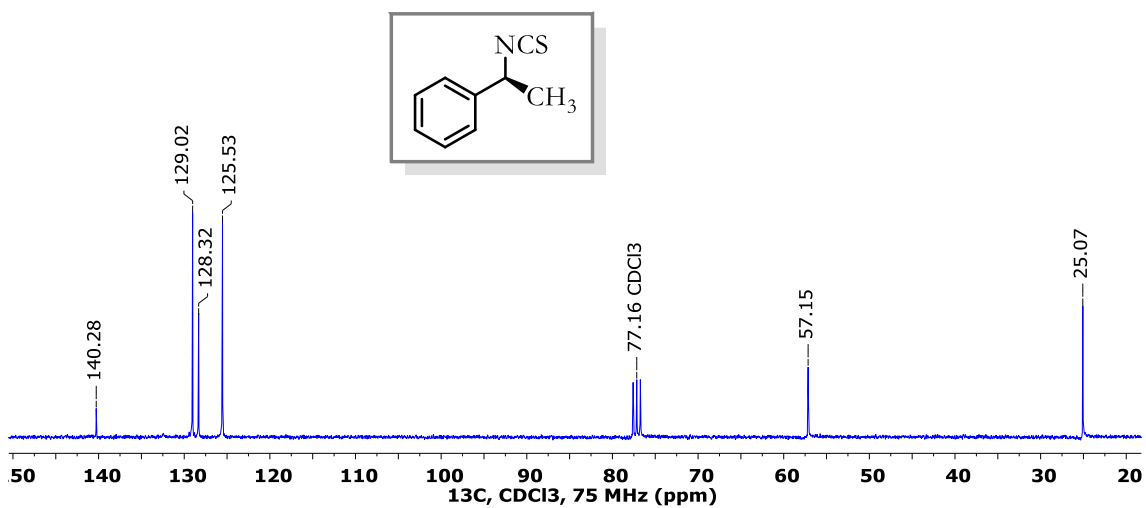
RMN ^1H del compuesto **64b**.



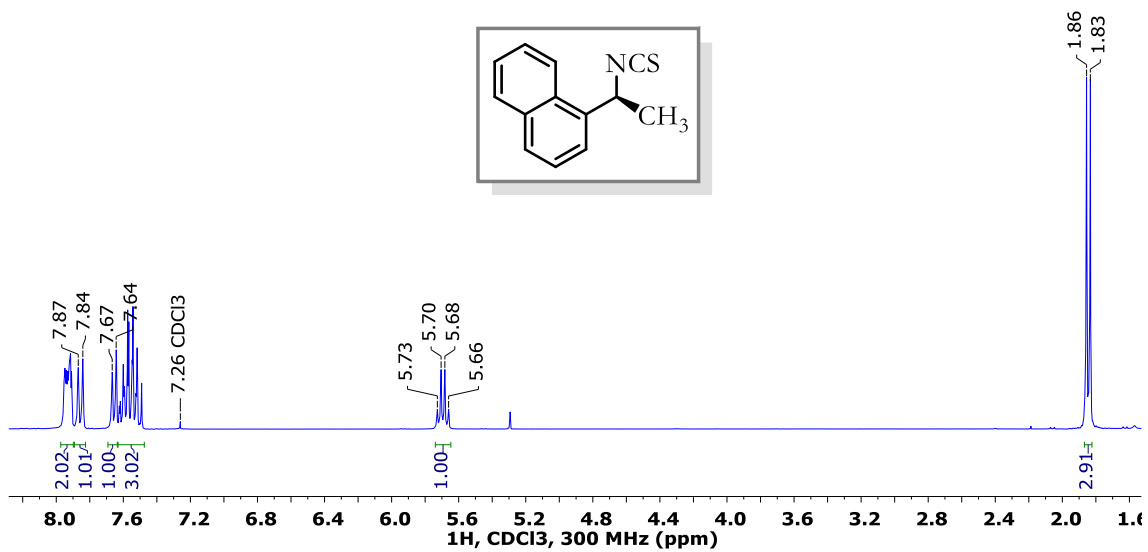
RMN ^{13}C del compuesto **64b**.



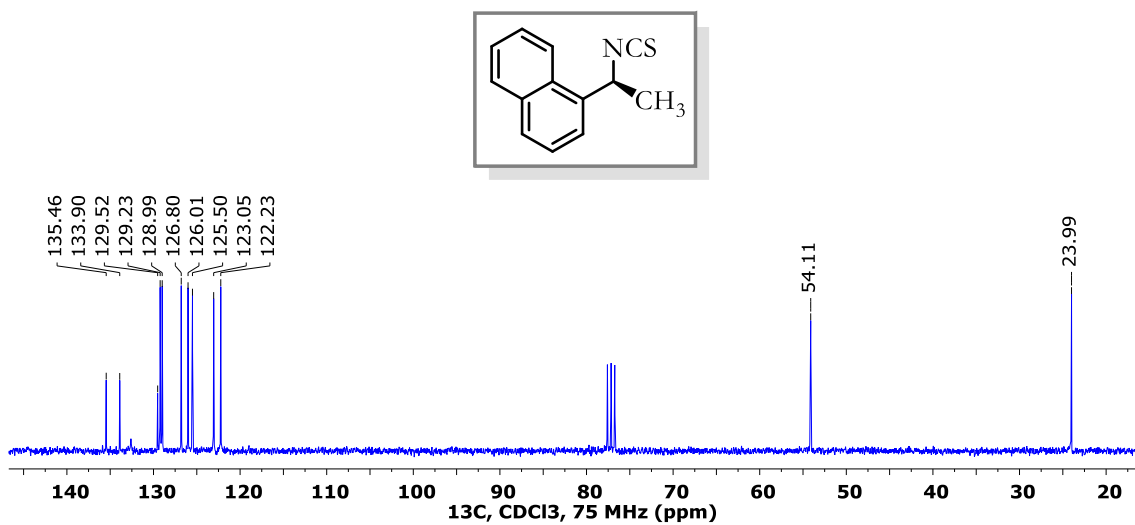
RMN ¹H del compuesto 65a.



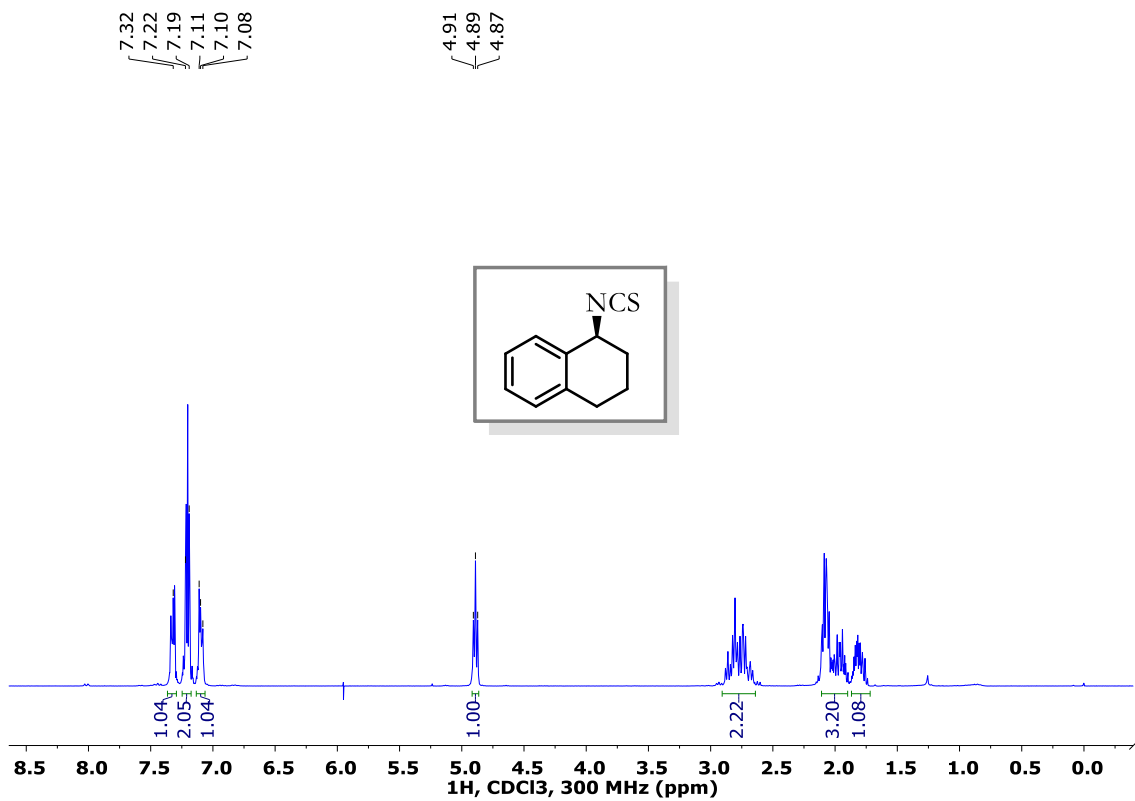
RMN ¹³C del compuesto 65a.



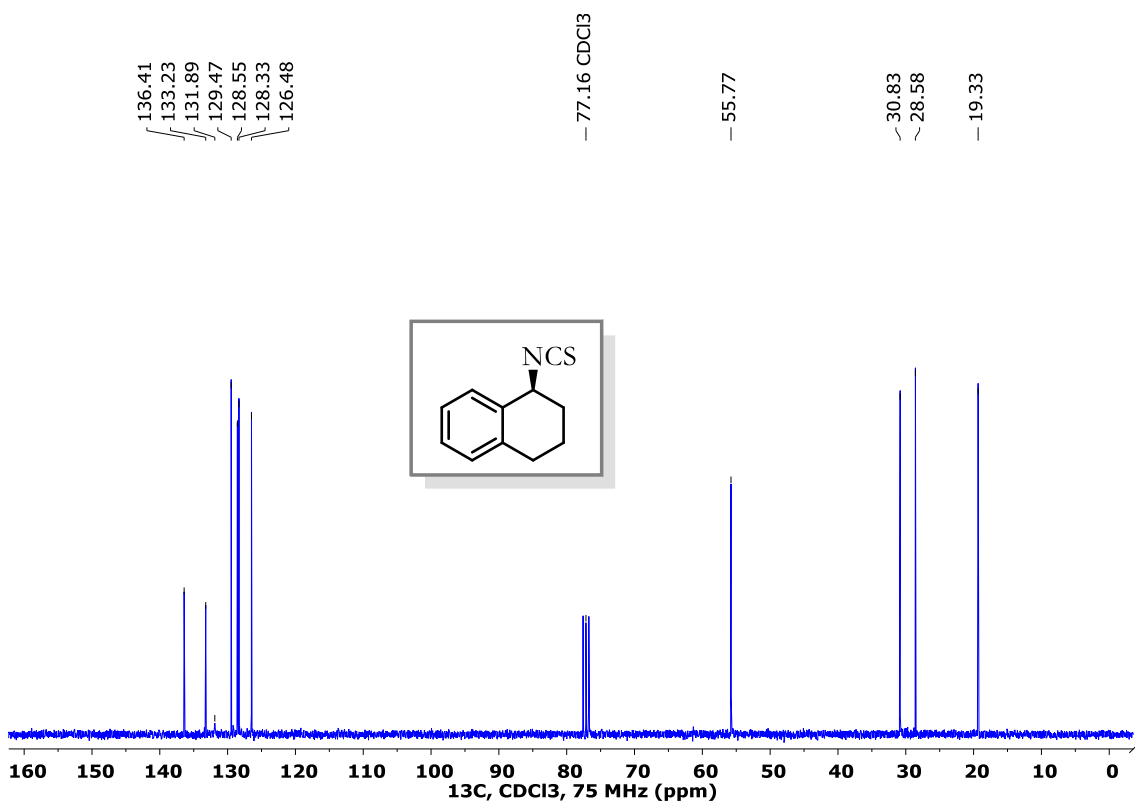
RMN ^1H del compuesto 65b.



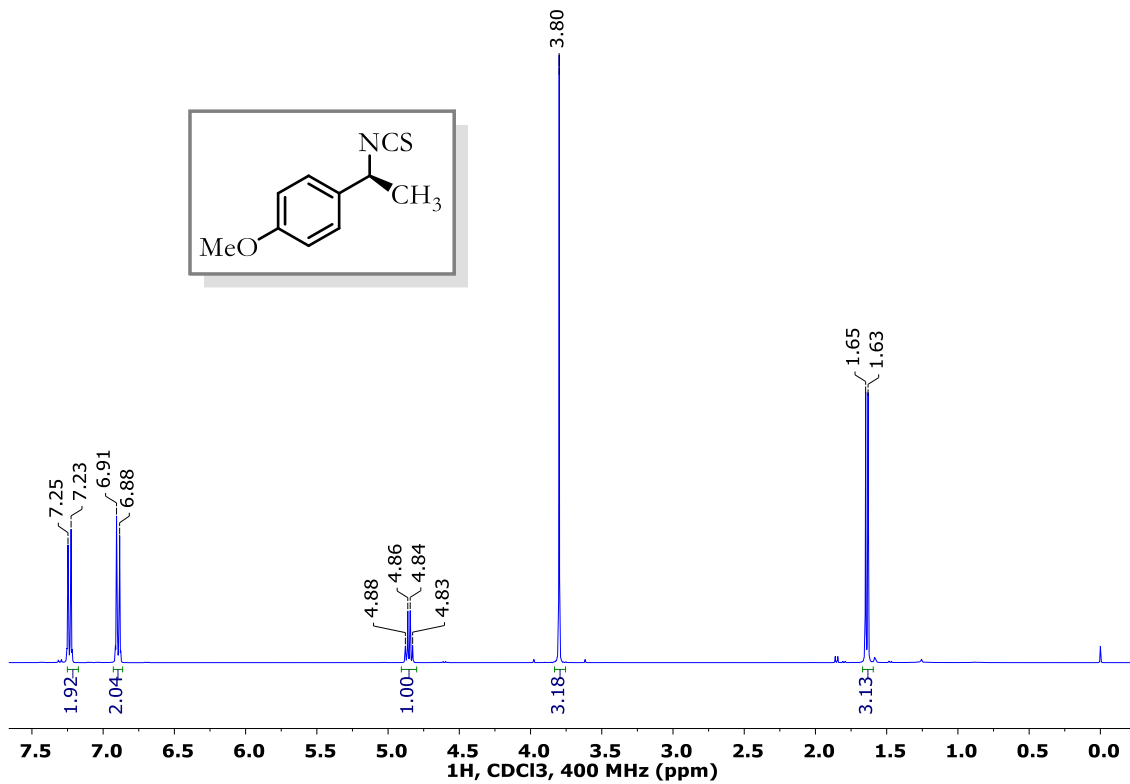
RMN ^{13}C del compuesto 65b.



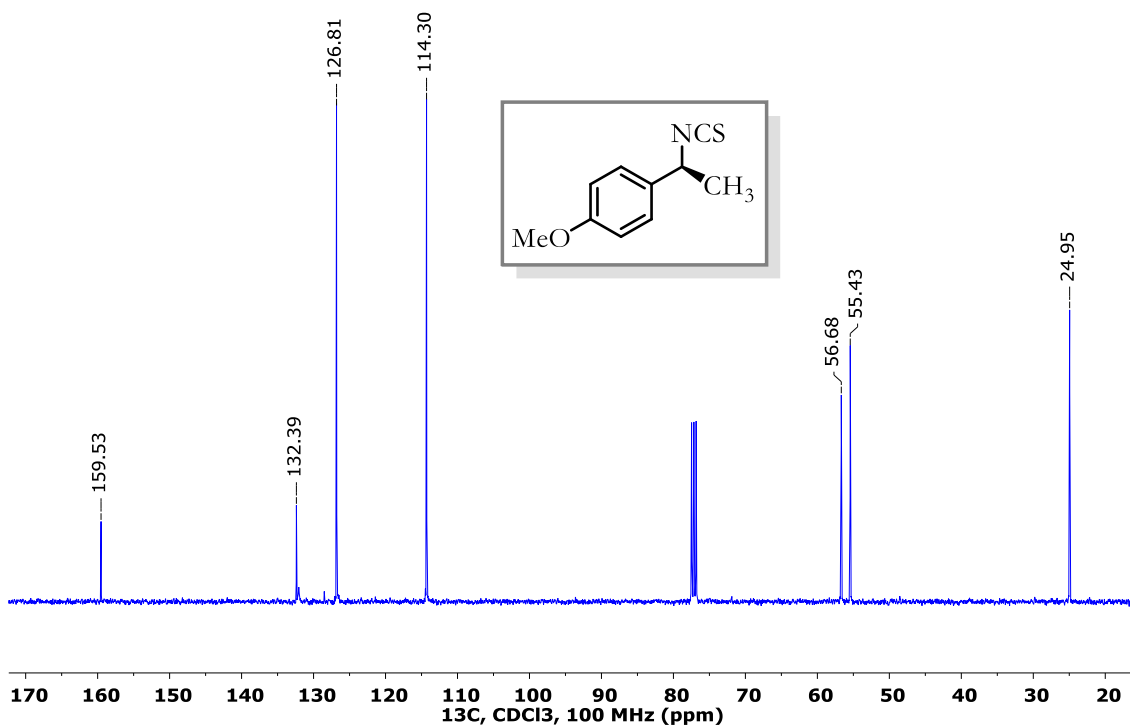
RMN ¹H del compuesto 65e.



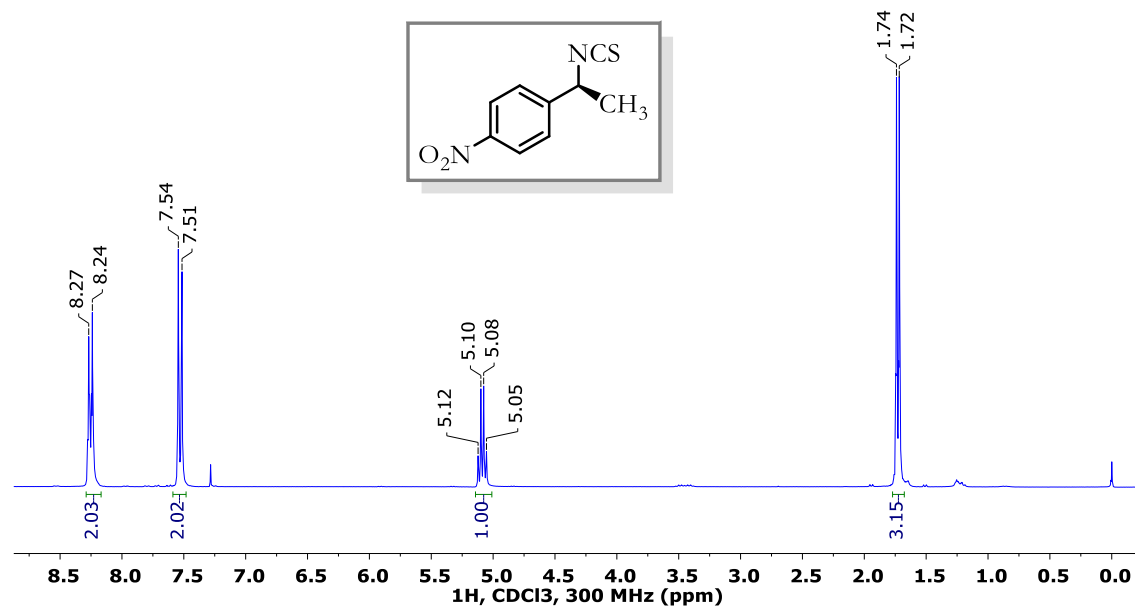
RMN ¹³C del compuesto 65e.



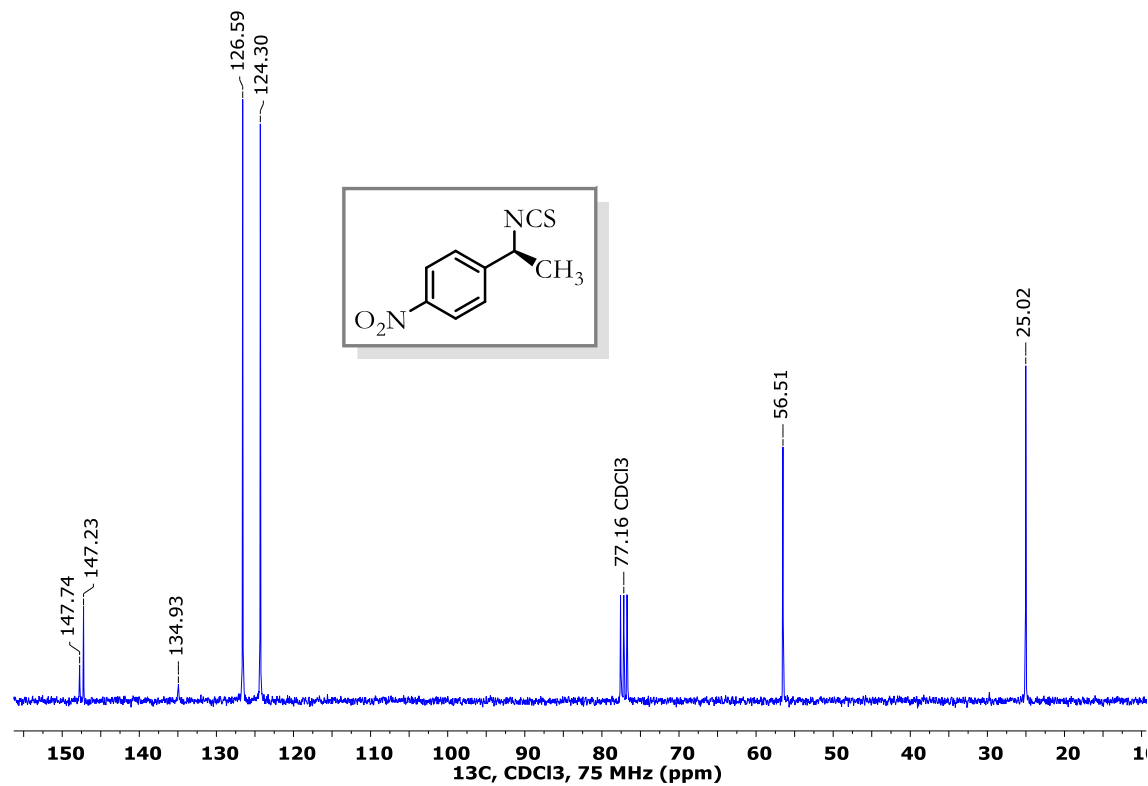
RMN ¹H del compuesto 65f.



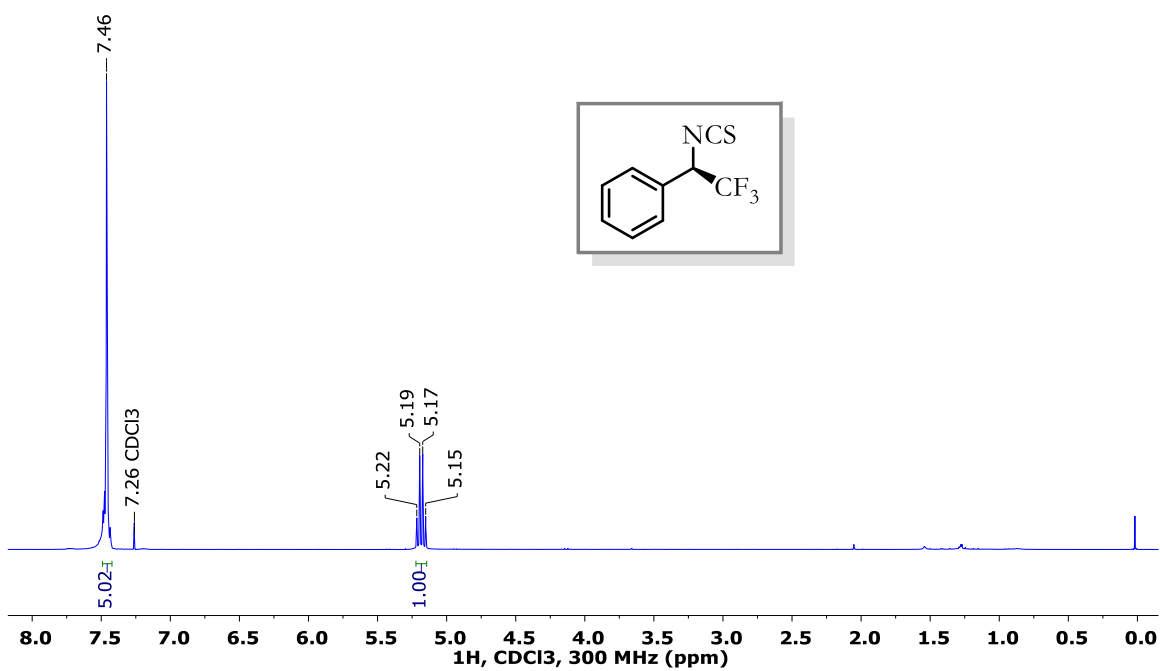
RMN ¹³C del compuesto 65f.



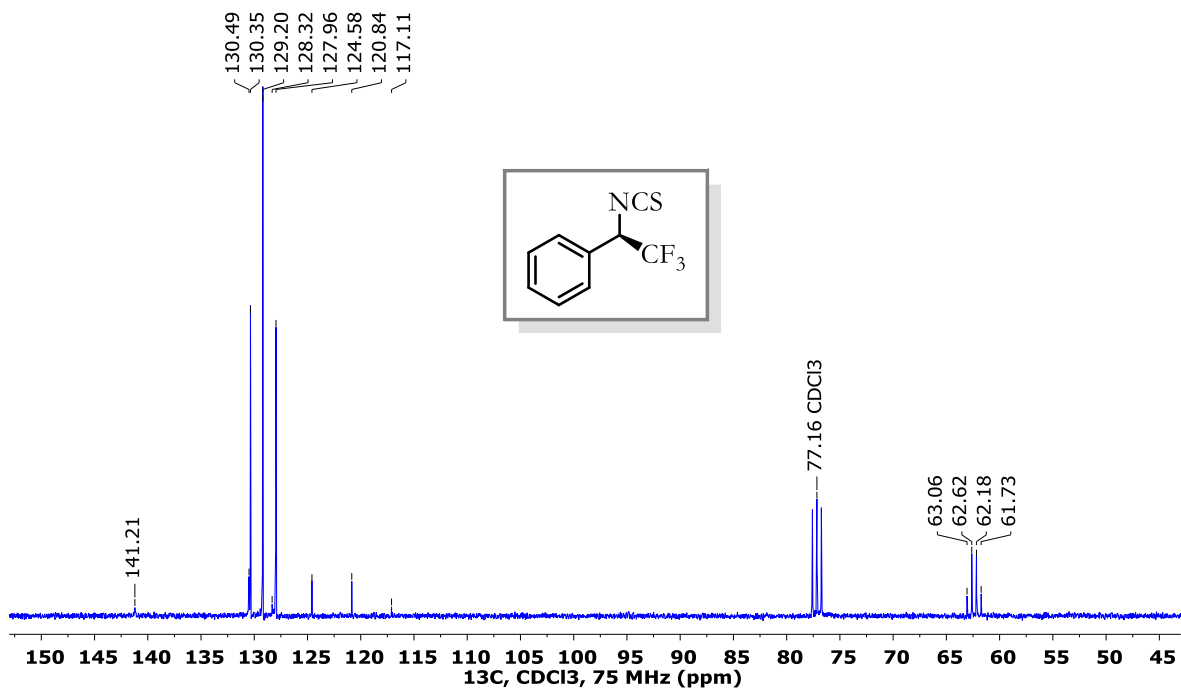
RMN ^1H del compuesto **65g**.



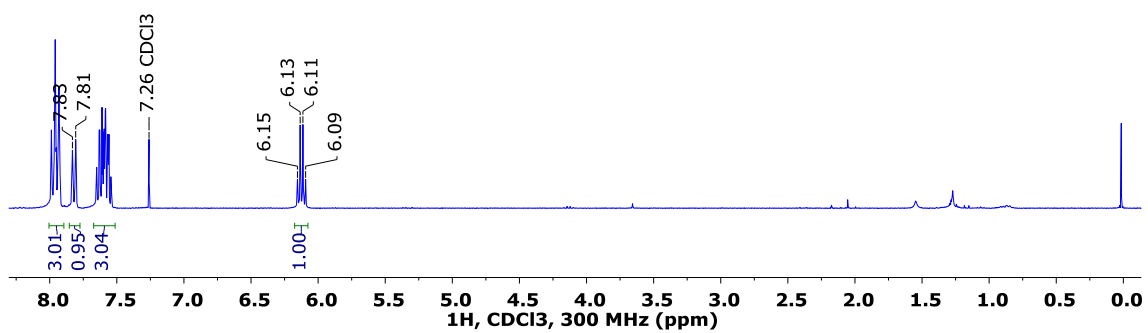
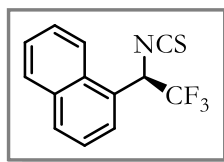
RMN ^{13}C del compuesto **65g**.



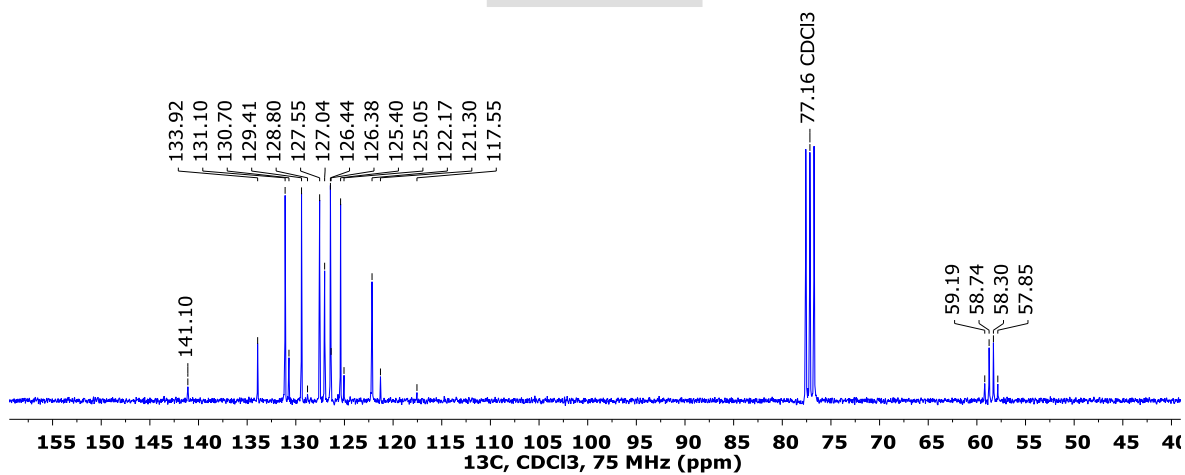
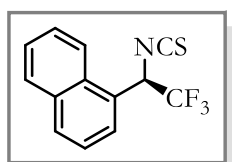
RMN ¹H del compuesto 66a.



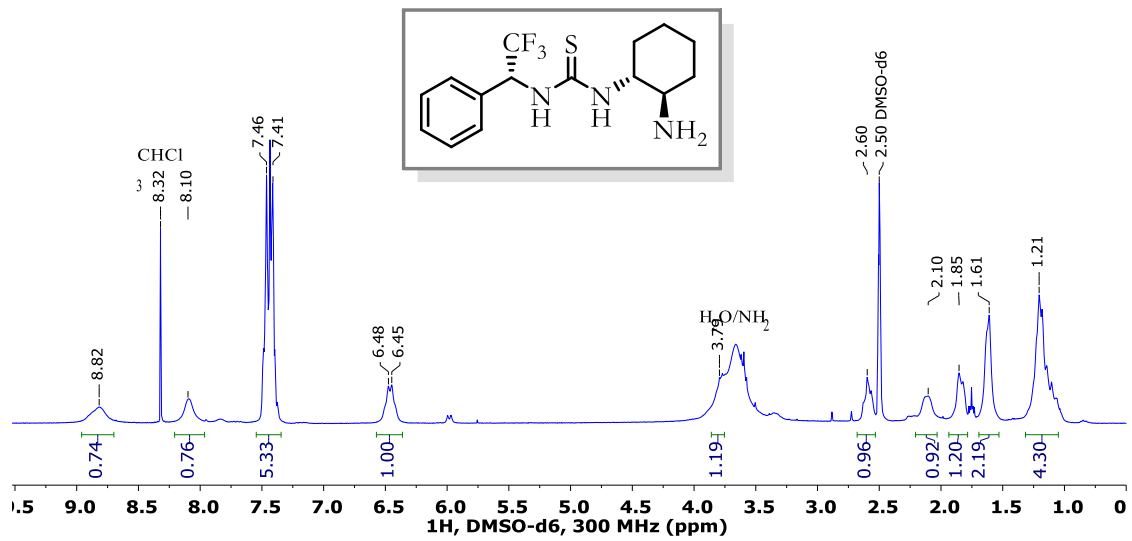
RMN ¹³C del compuesto 66a.



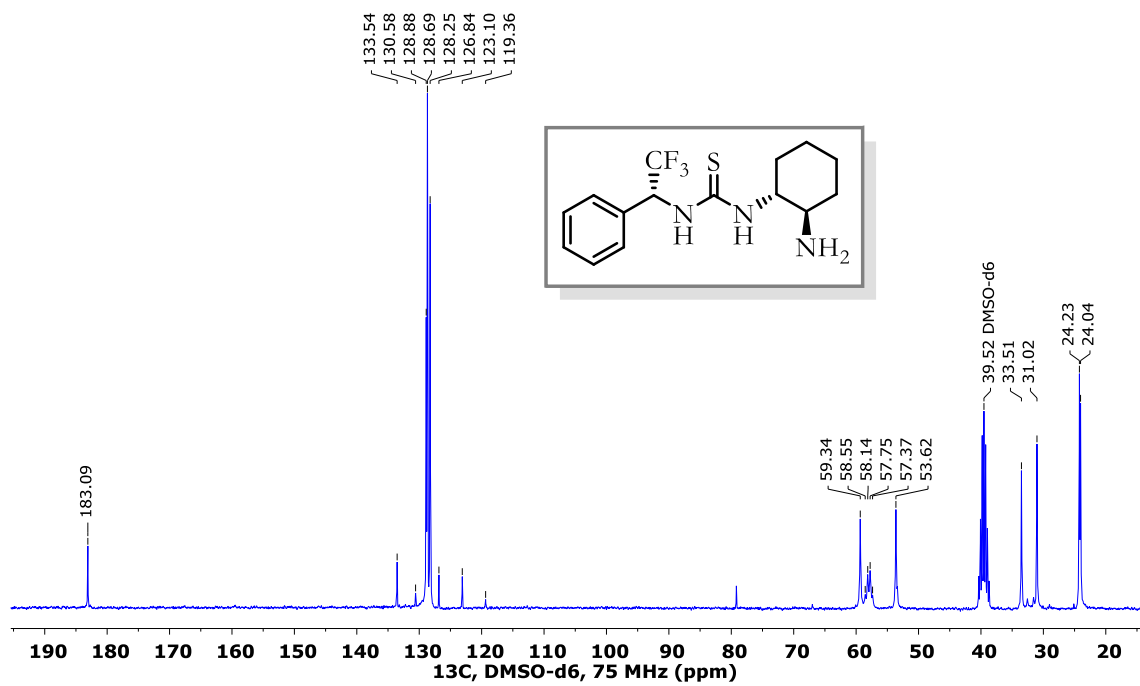
RMN ¹H del compuesto **66b**.



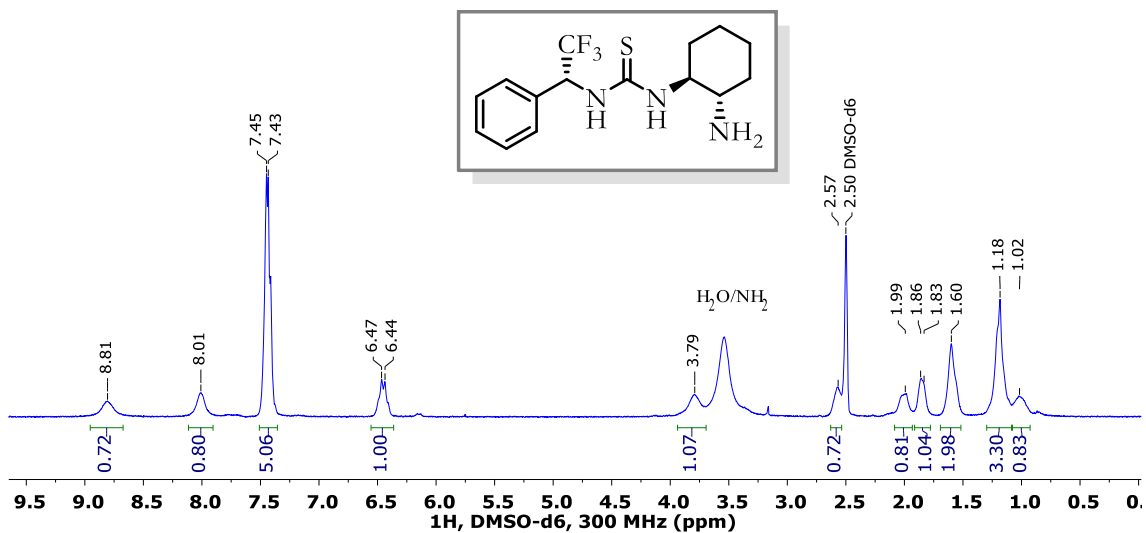
RMN ¹³C del compuesto **66b**.



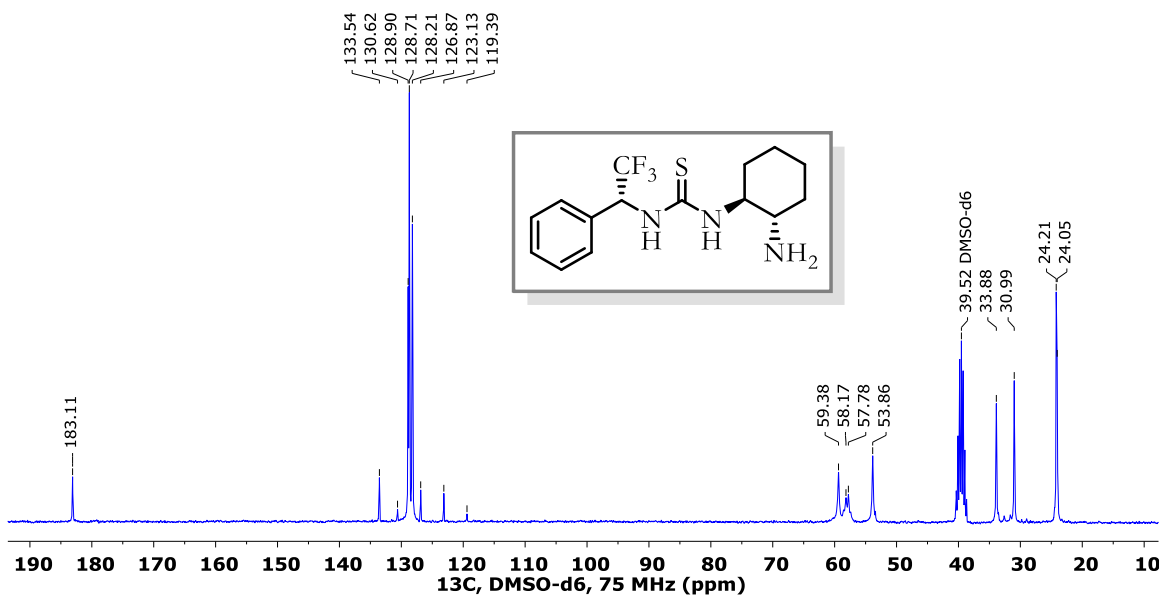
RMN ^1H del compuesto **IF**.



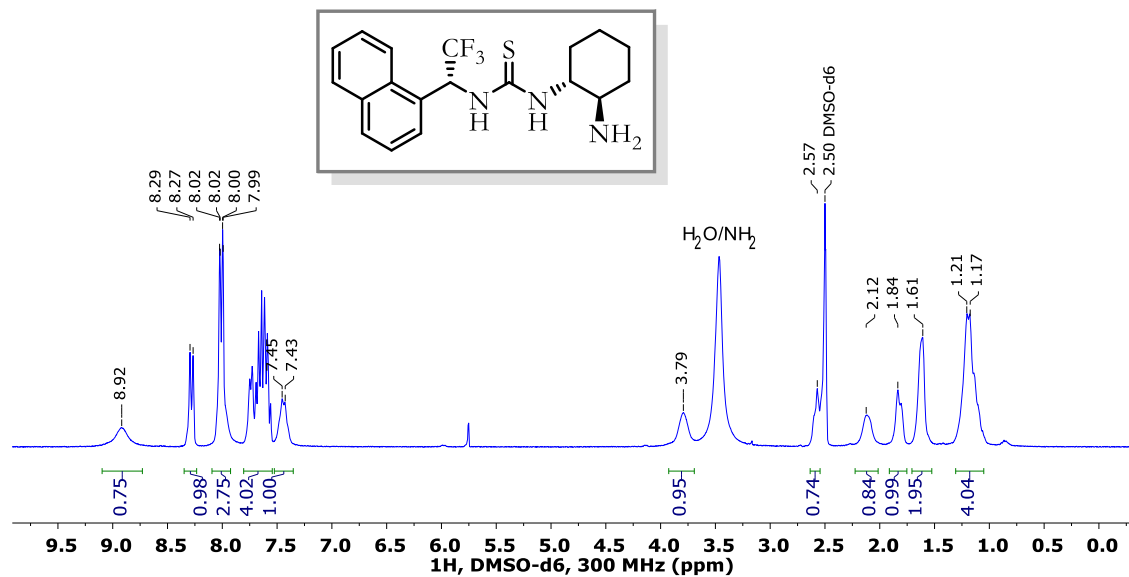
RMN ^{13}C del compuesto **IF**.



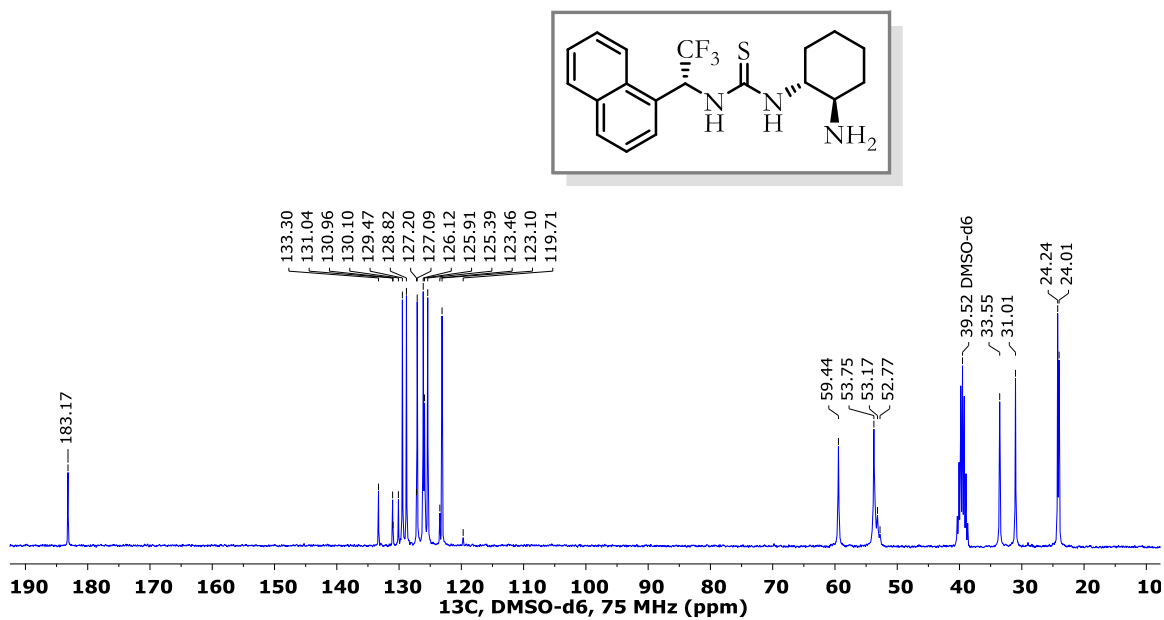
RMN ^1H del compuesto **IF'**.



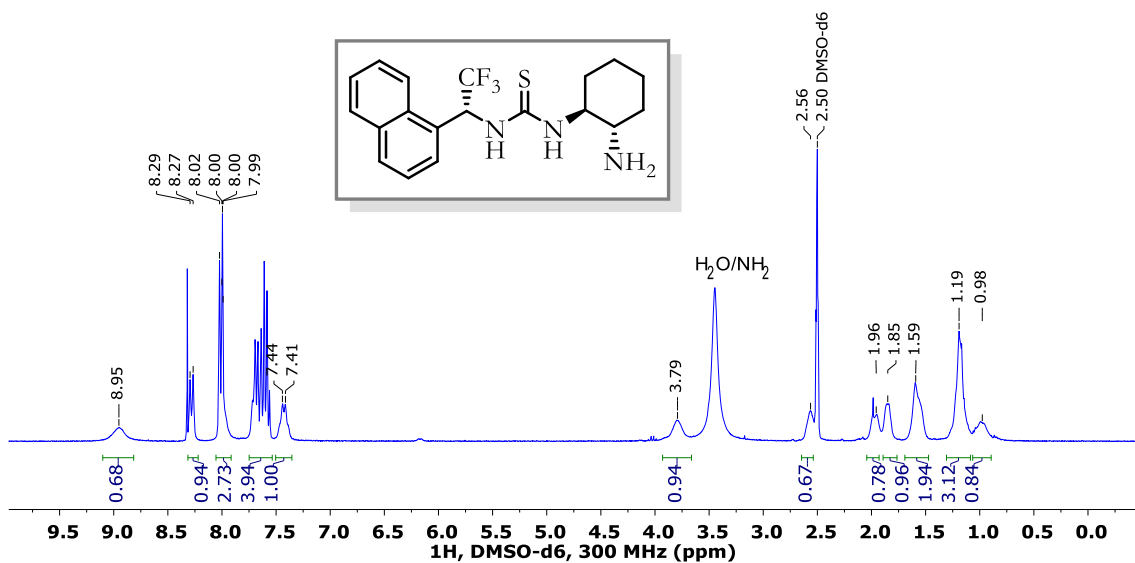
RMN ^{13}C del compuesto **IF'**.



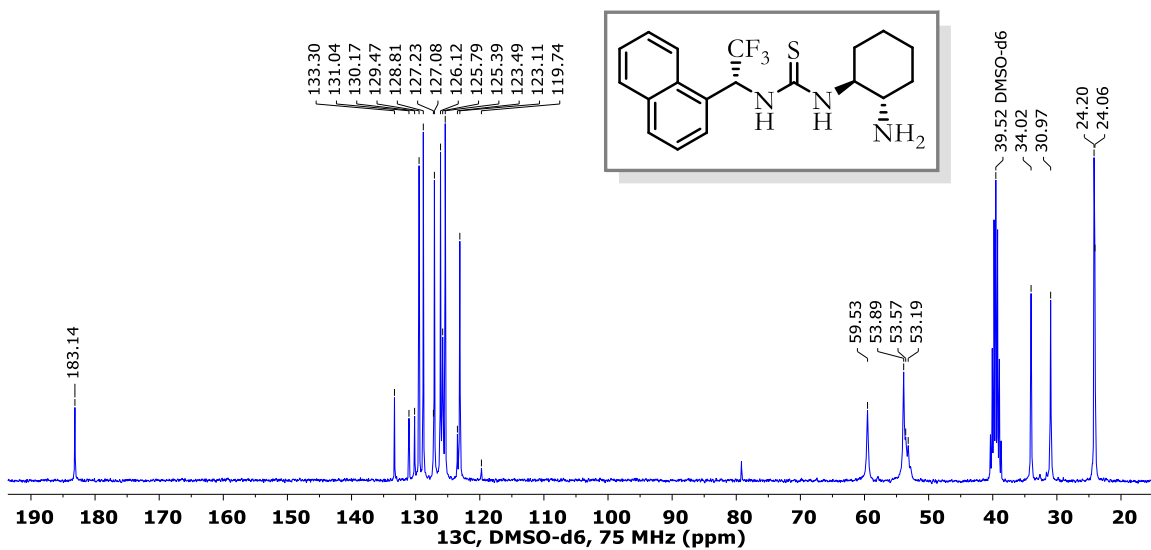
RMN ¹H del compuesto **II_F**.



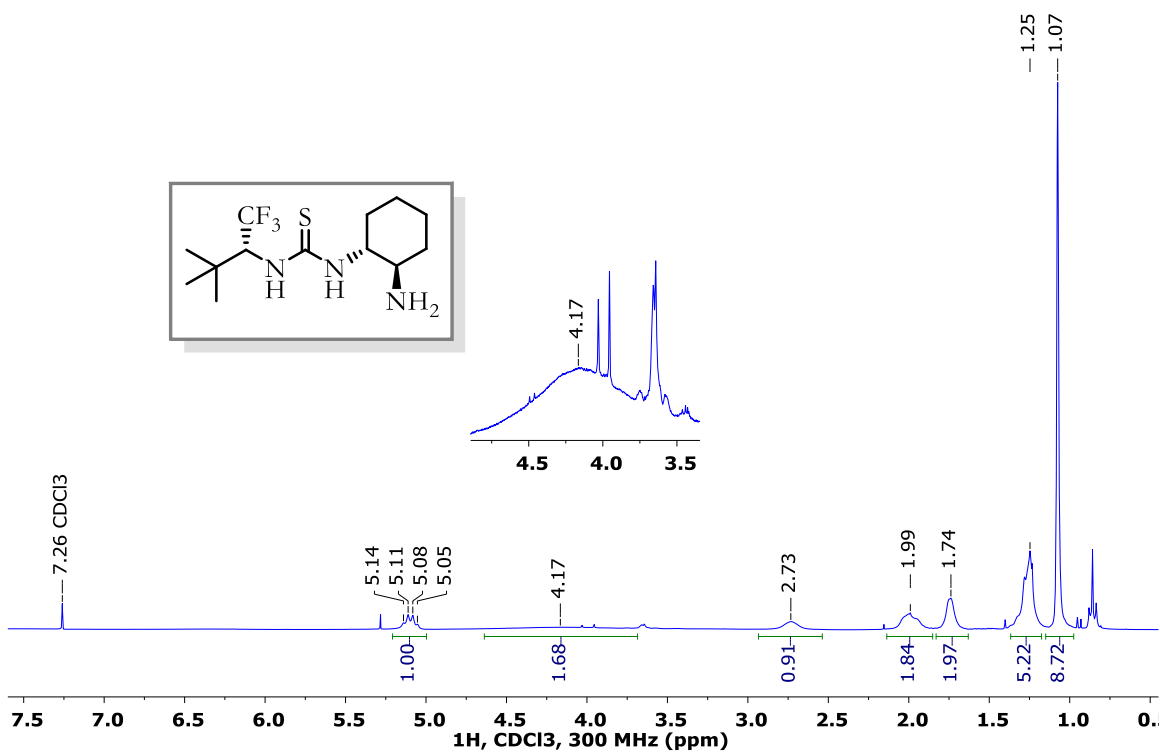
RMN ¹³C del compuesto **II_F**.



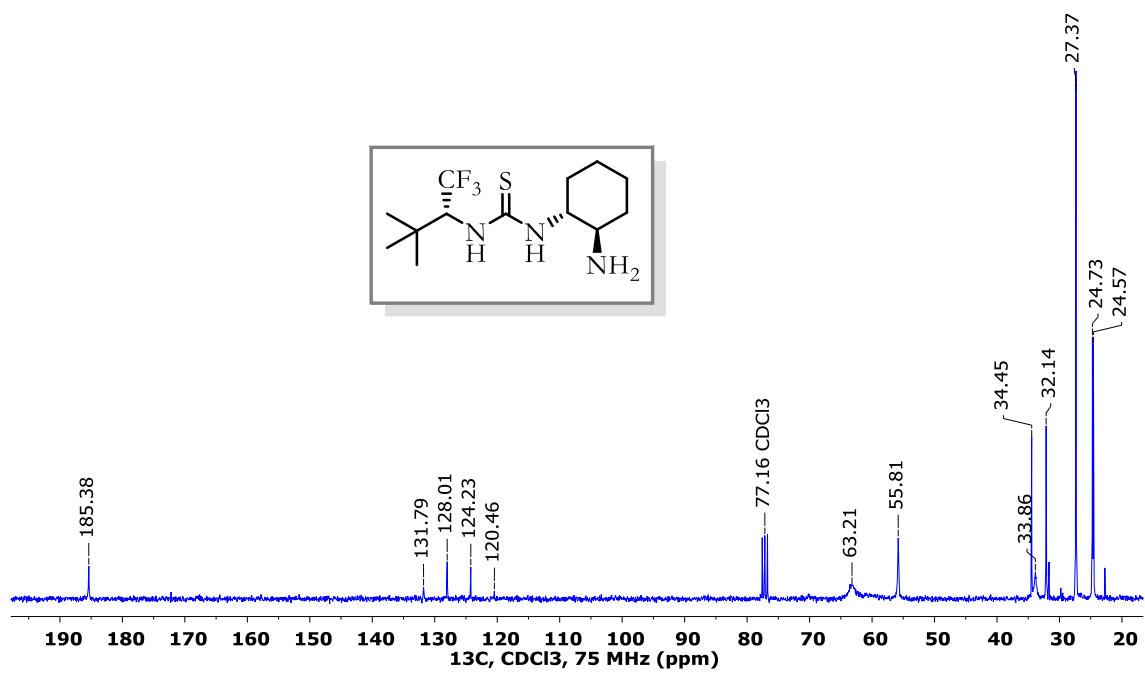
RMN ¹H del compuesto **II_F'**.



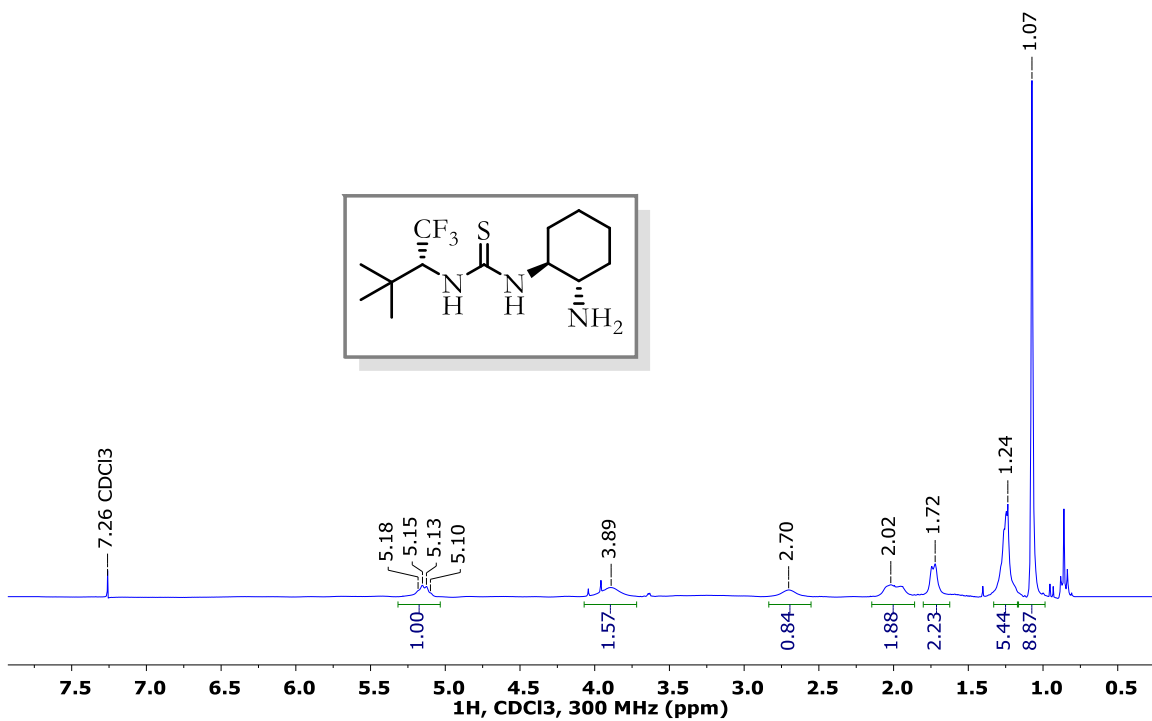
RMN ¹³C del compuesto **II_F'**.



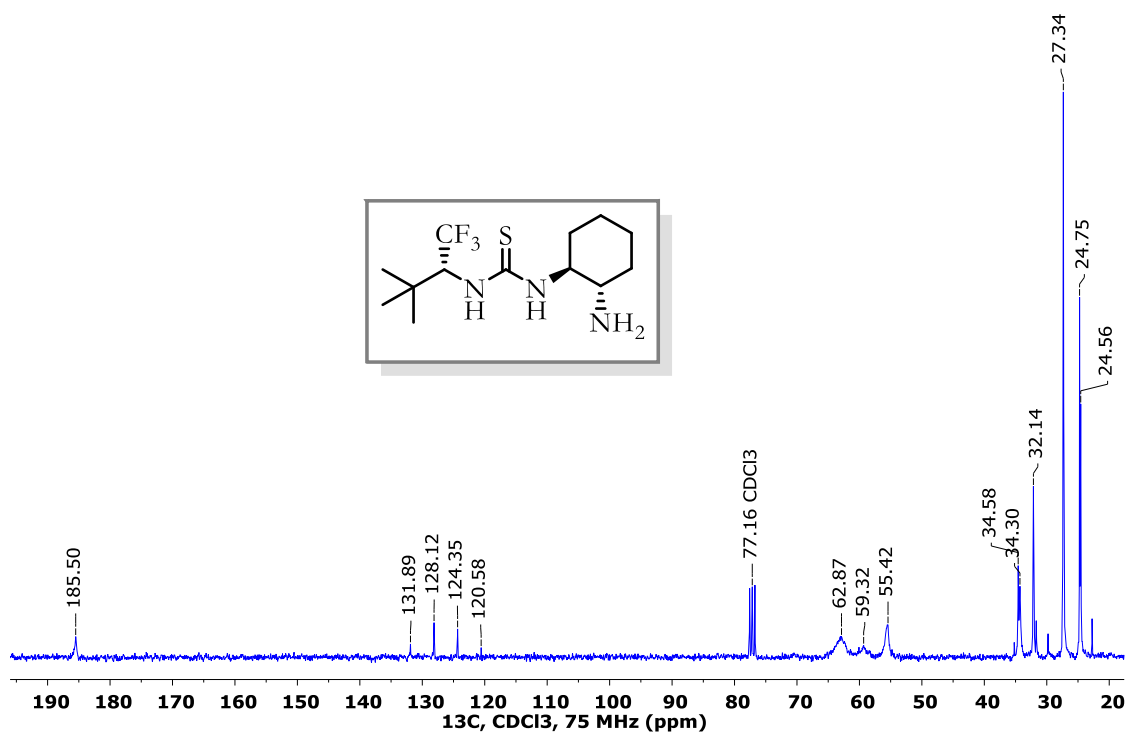
RMN ¹H del compuesto **III_F**.



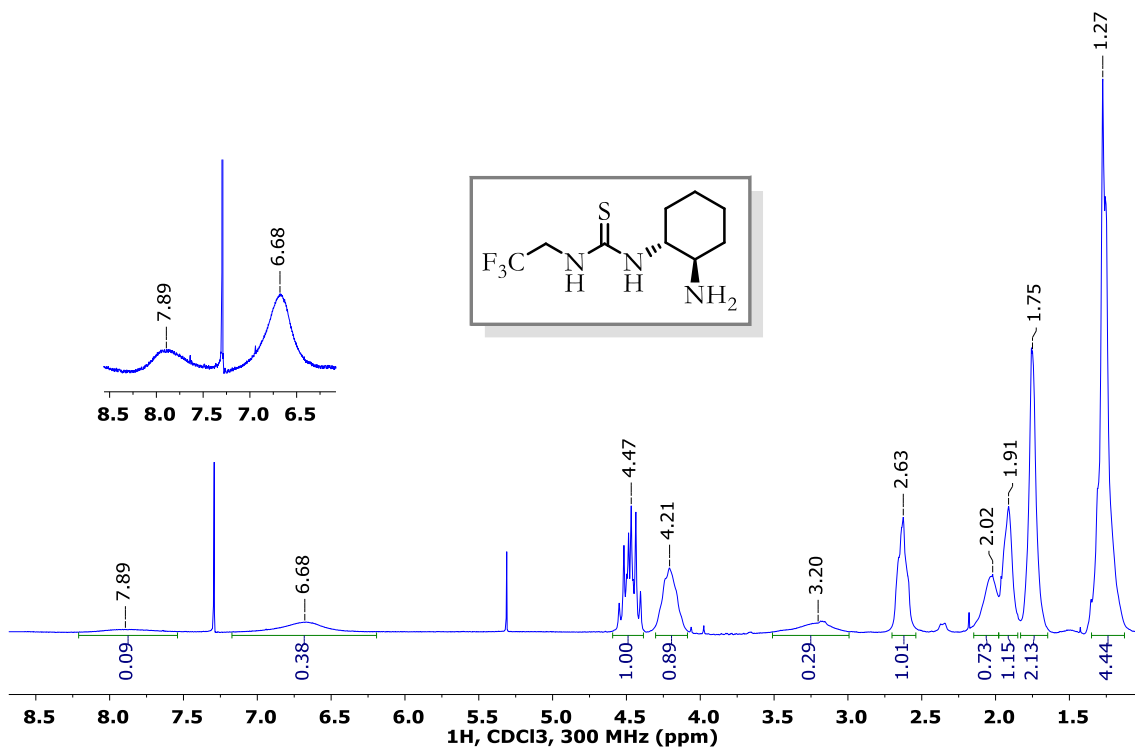
RMN ¹³C del compuesto **III_F**.



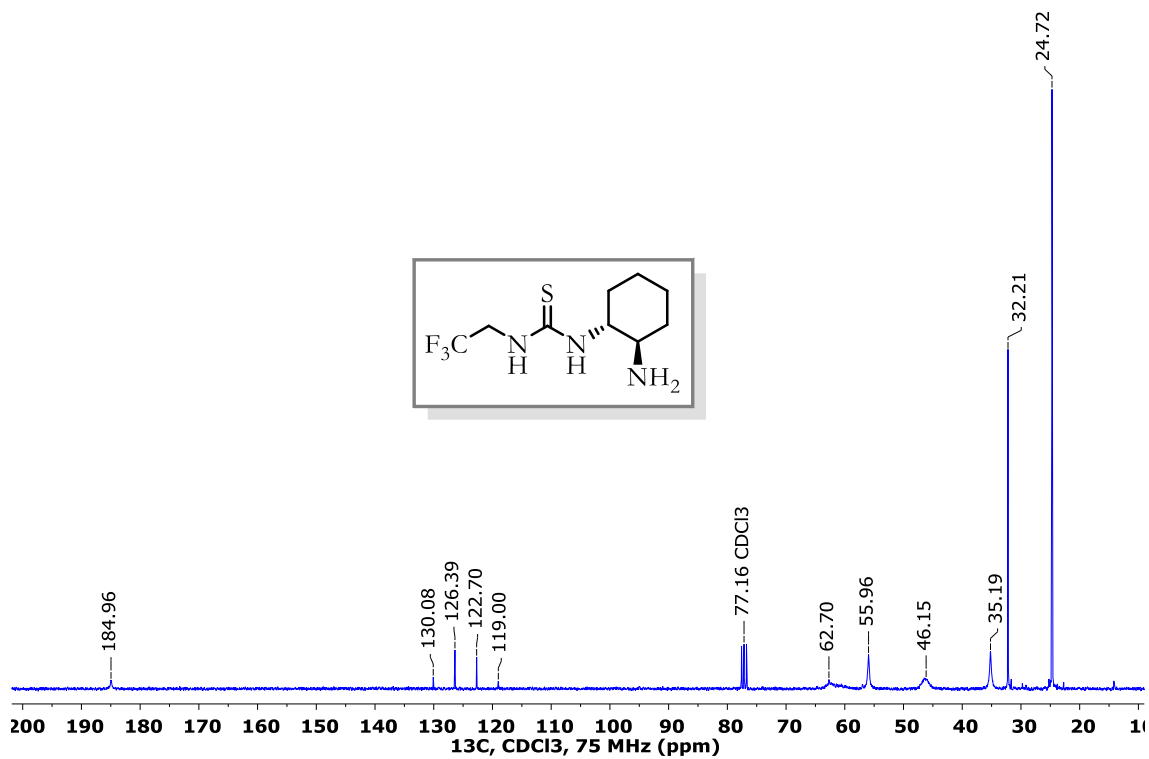
RMN ¹H del compuesto **III_F'**.



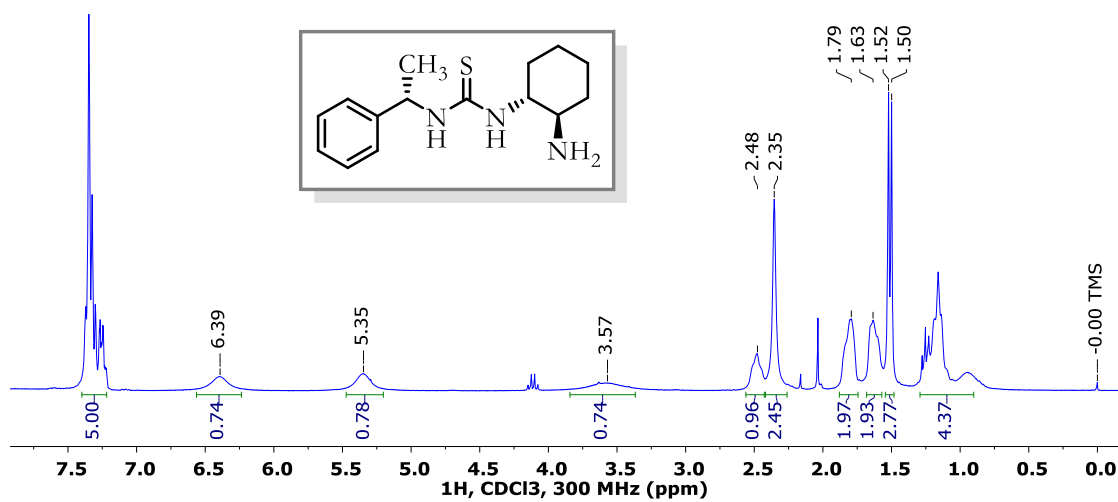
RMN ¹³C del compuesto **III_F'**.



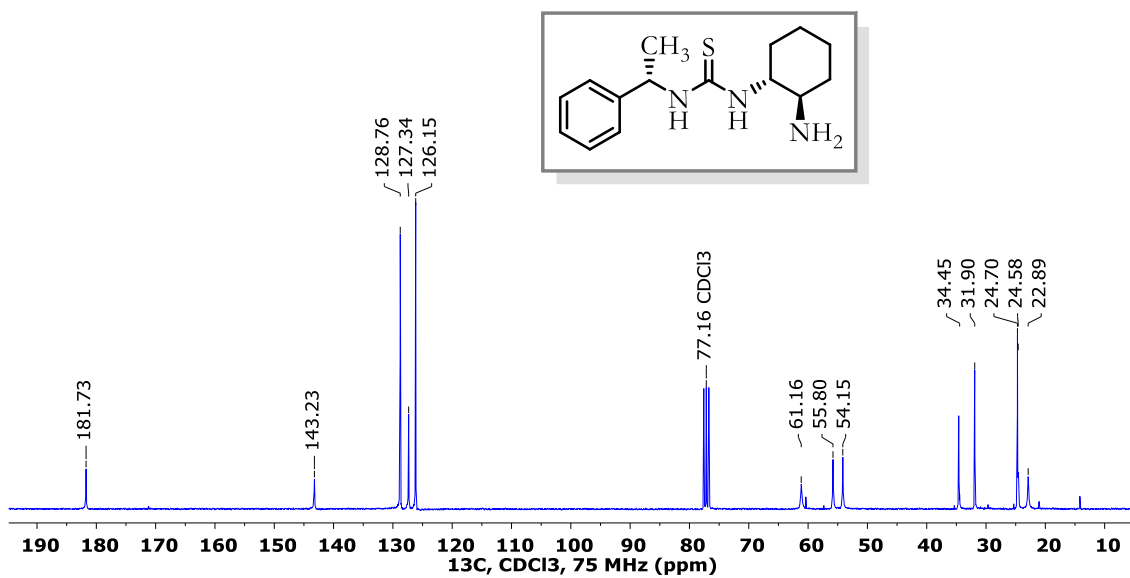
RMN ¹H del compuesto **IV_F**.



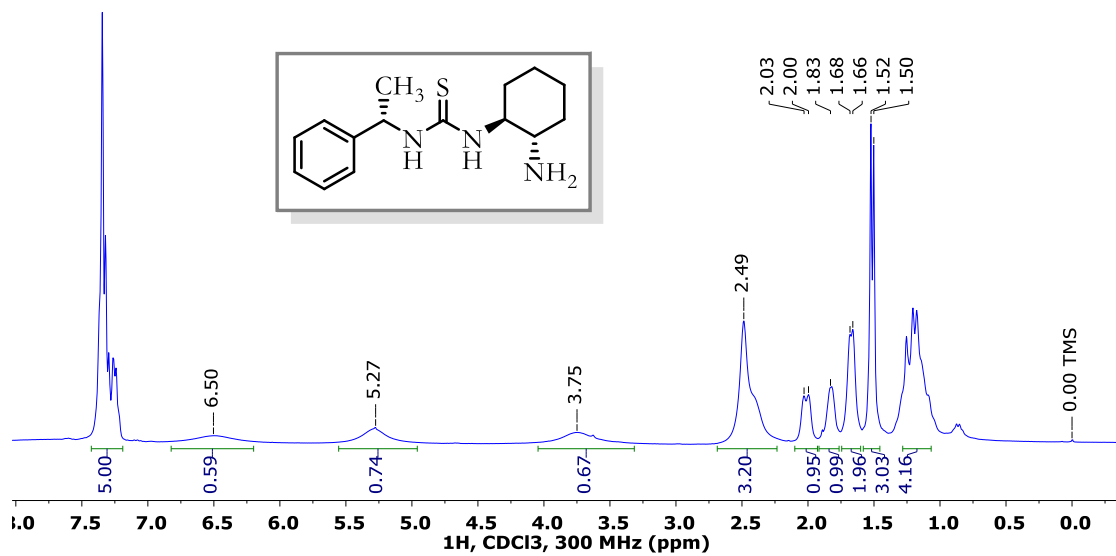
RMN ¹³C del compuesto **IV_F**.



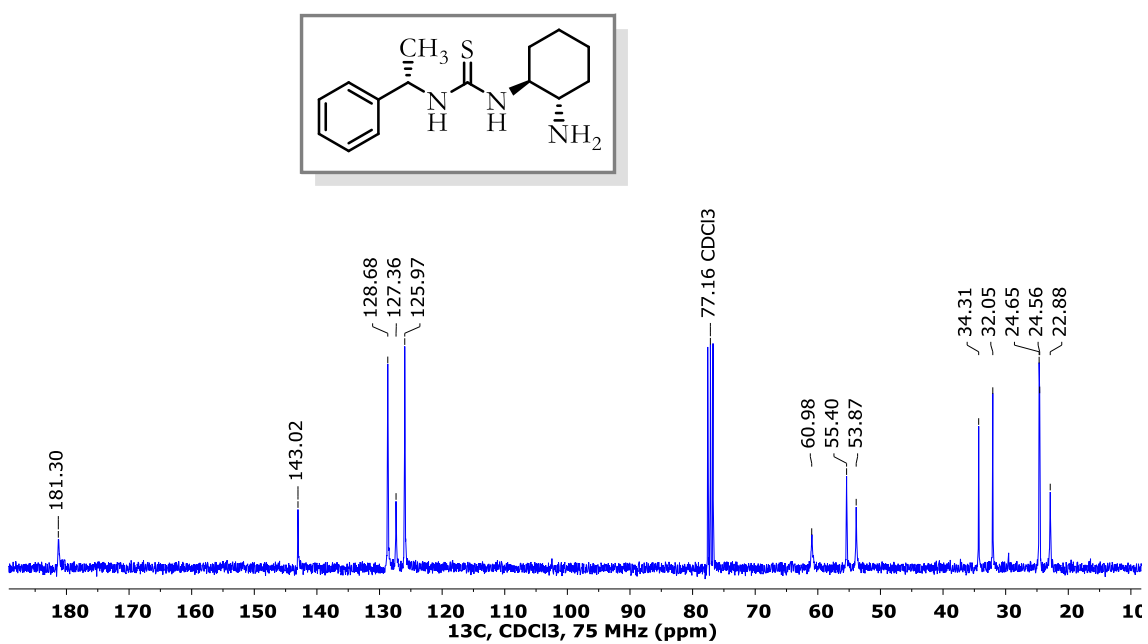
RMN ^1H del compuesto I.



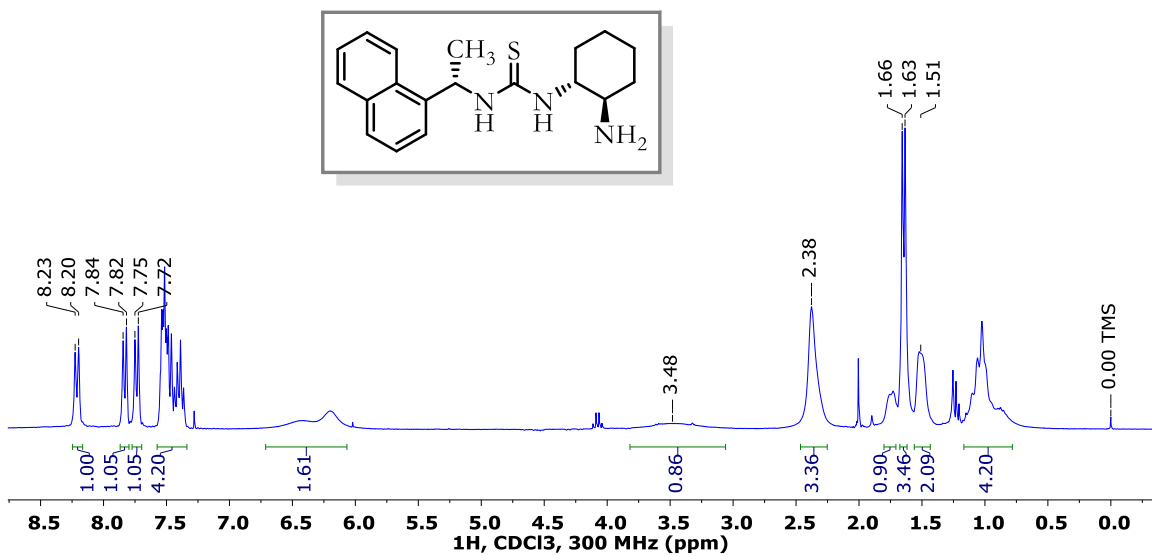
RMN ^{13}C del compuesto I.



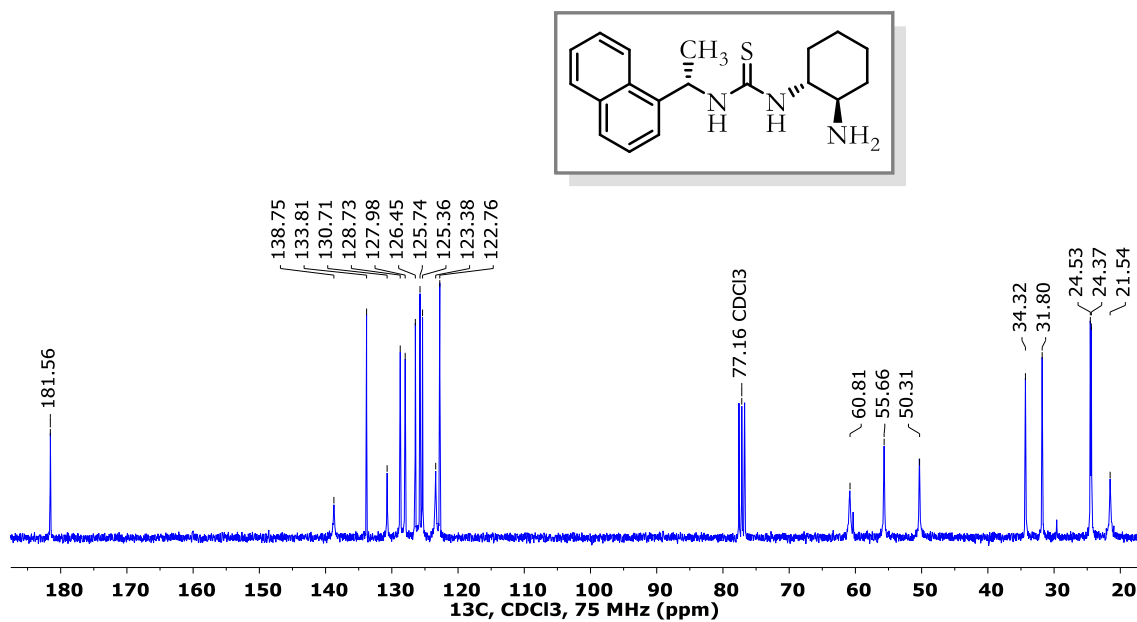
RMN ^1H del compuesto **I**.



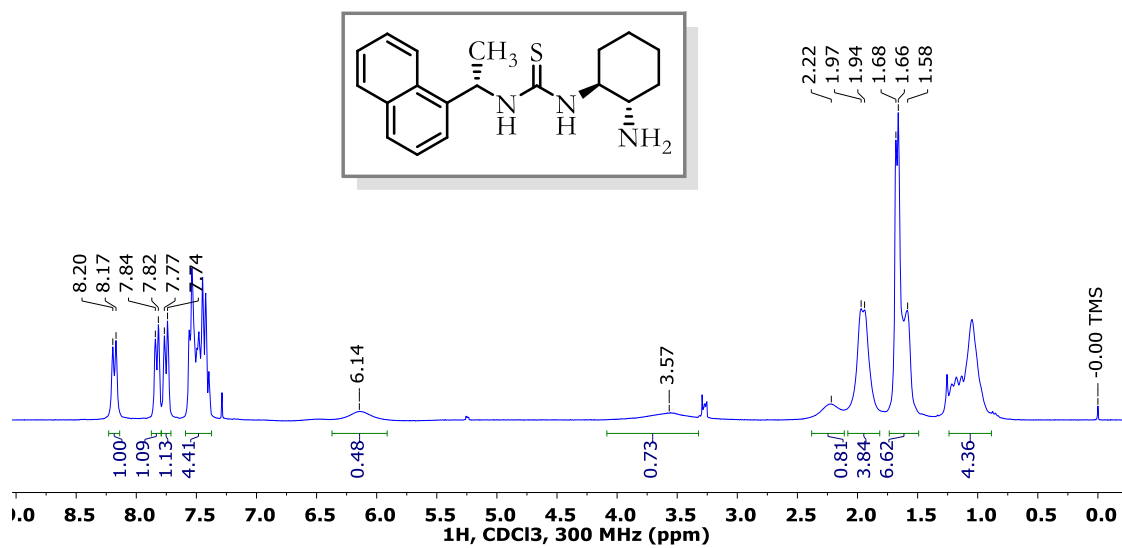
RMN ^{13}C del compuesto **I**.



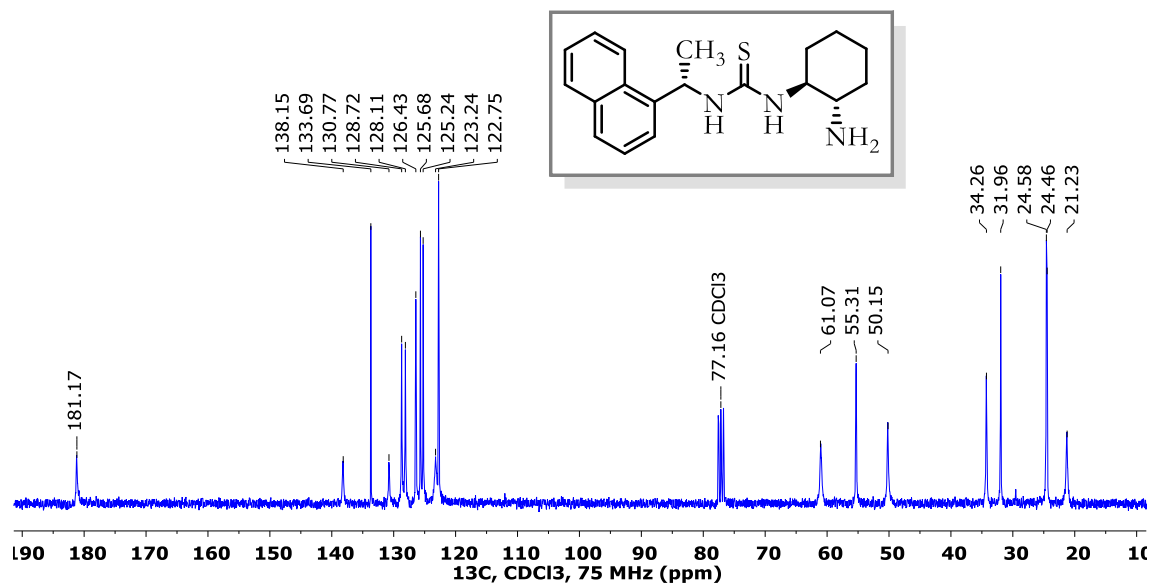
RMN ^1H del compuesto II.



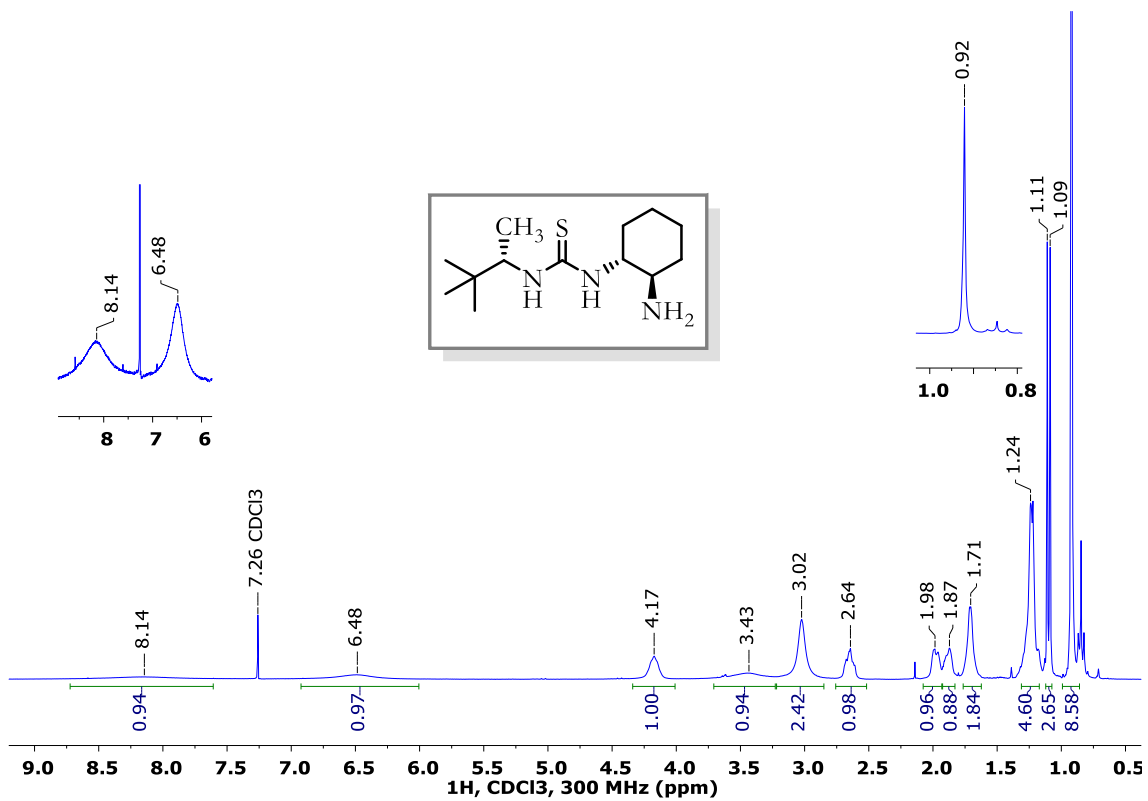
RMN ^{13}C del compuesto II.



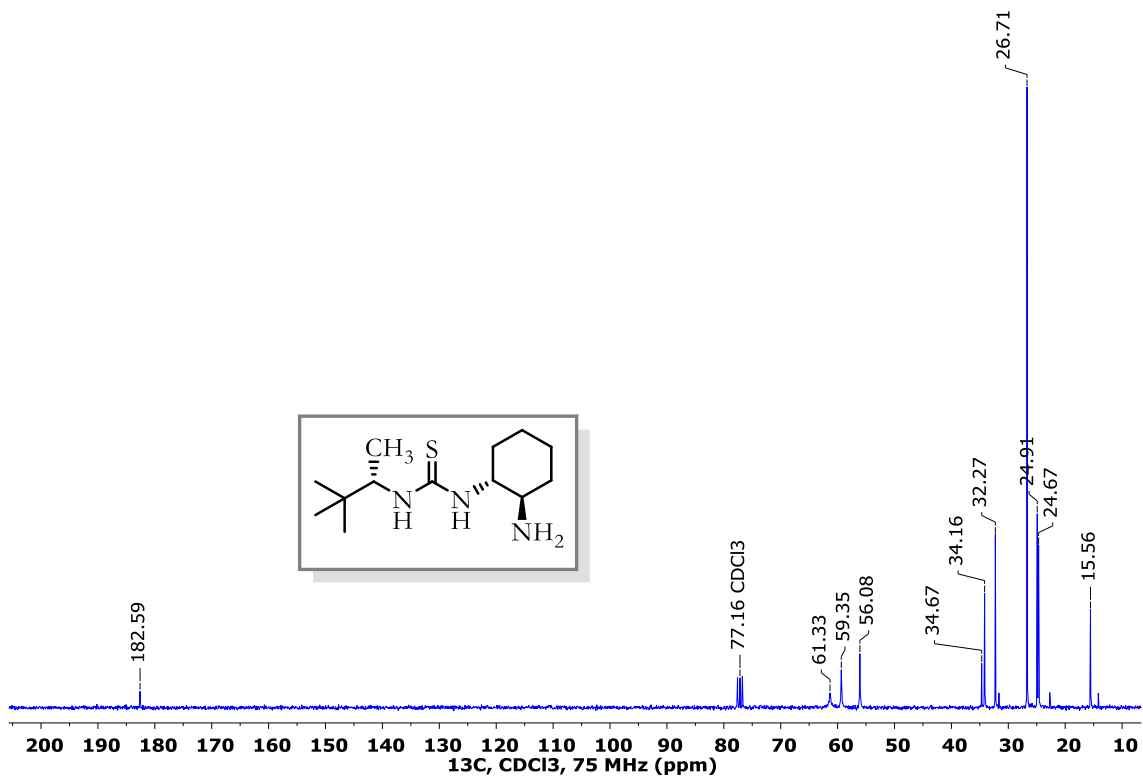
RMN ¹H del compuesto II'.



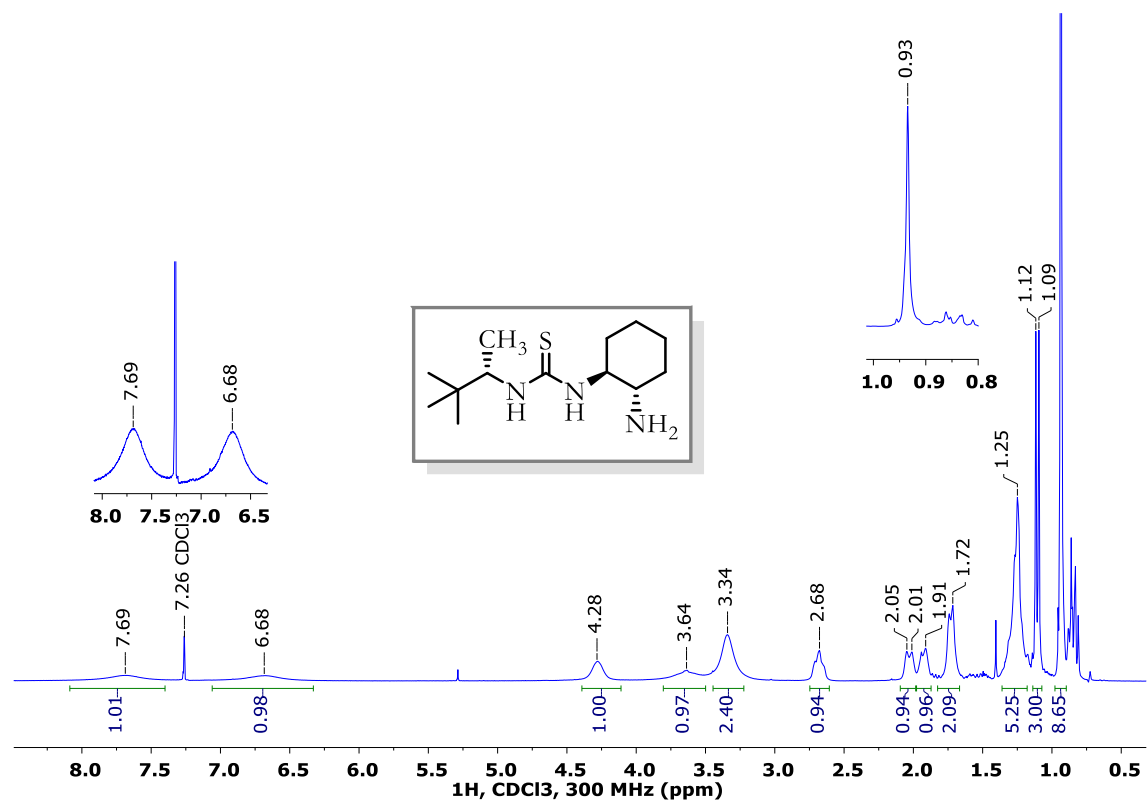
RMN ¹³C del compuesto II'.



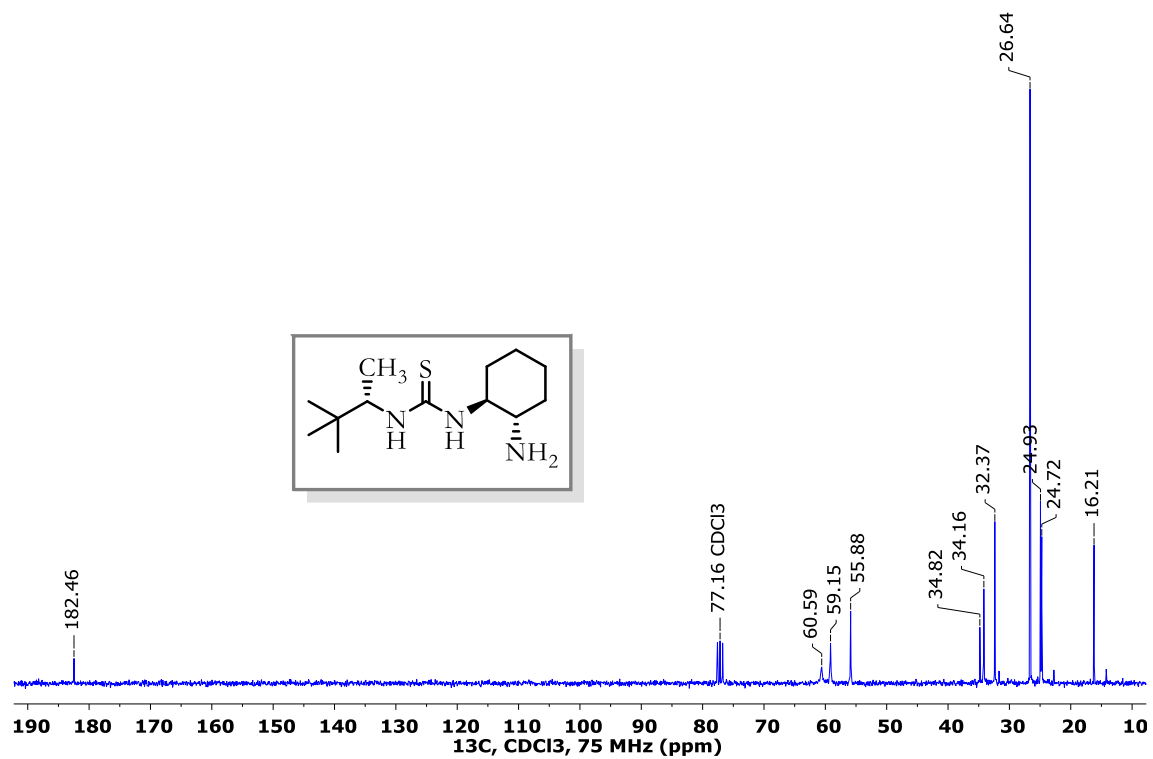
RMN ^1H del compuesto **III**.



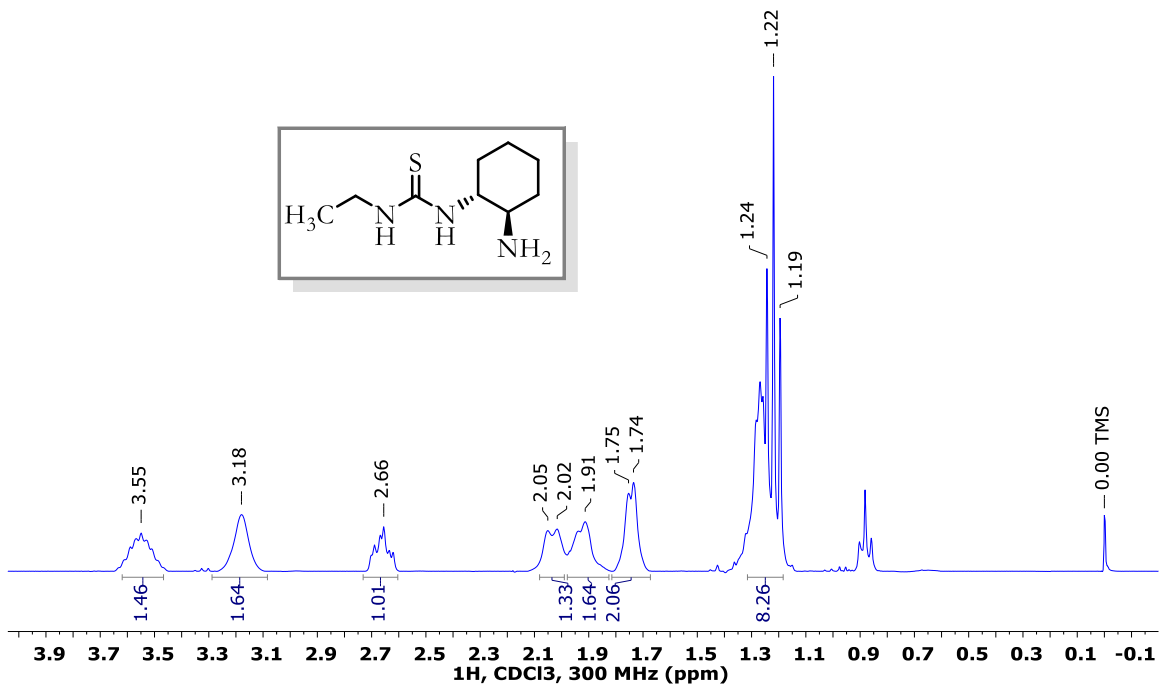
RMN ^{13}C del compuesto **III**.



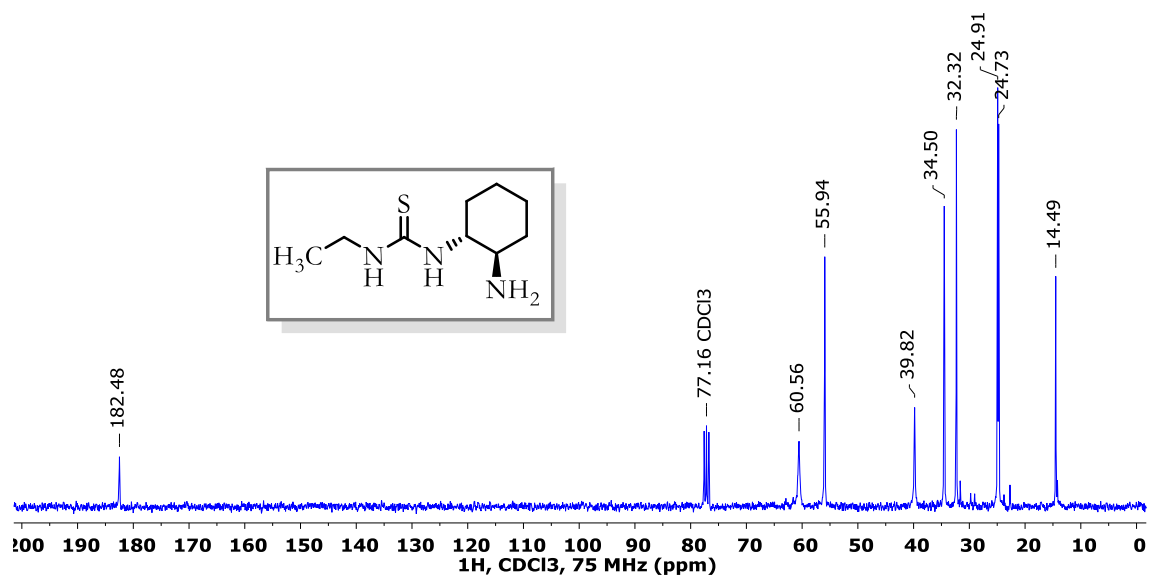
RMN ¹H del compuesto III'.



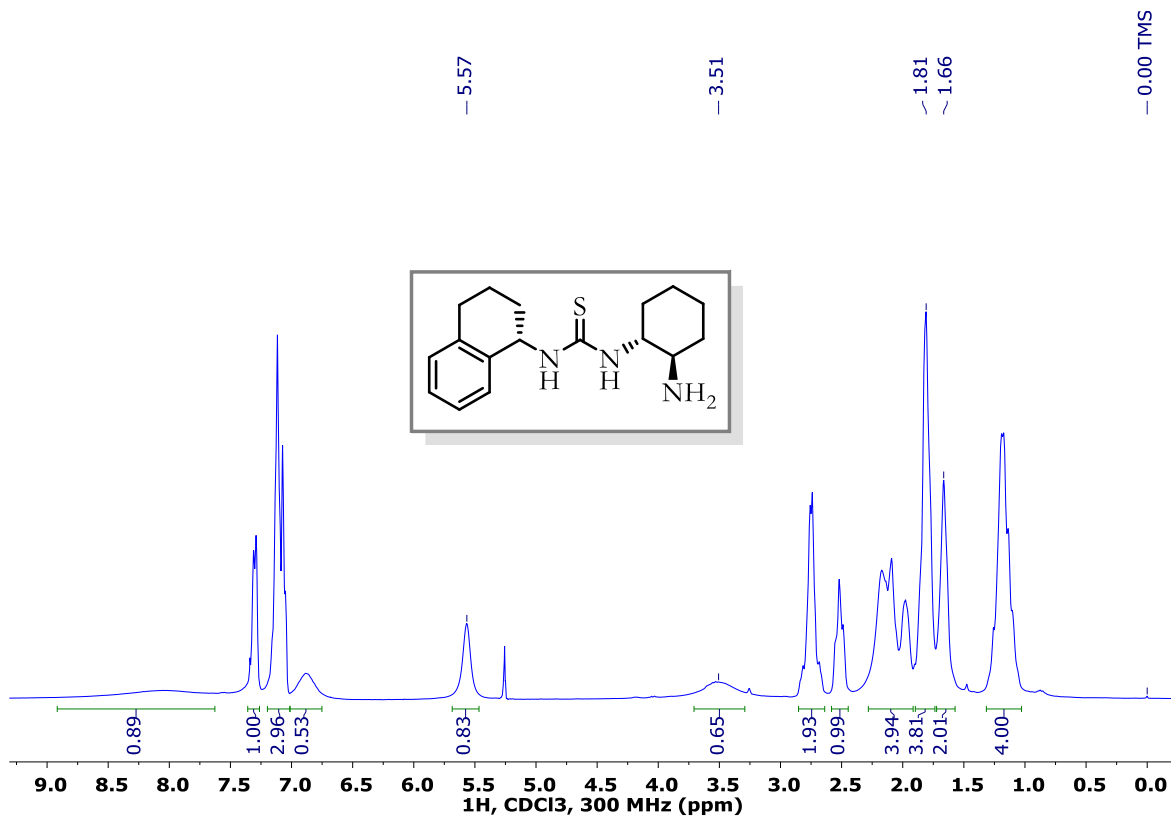
RMN ¹³C del compuesto III'.



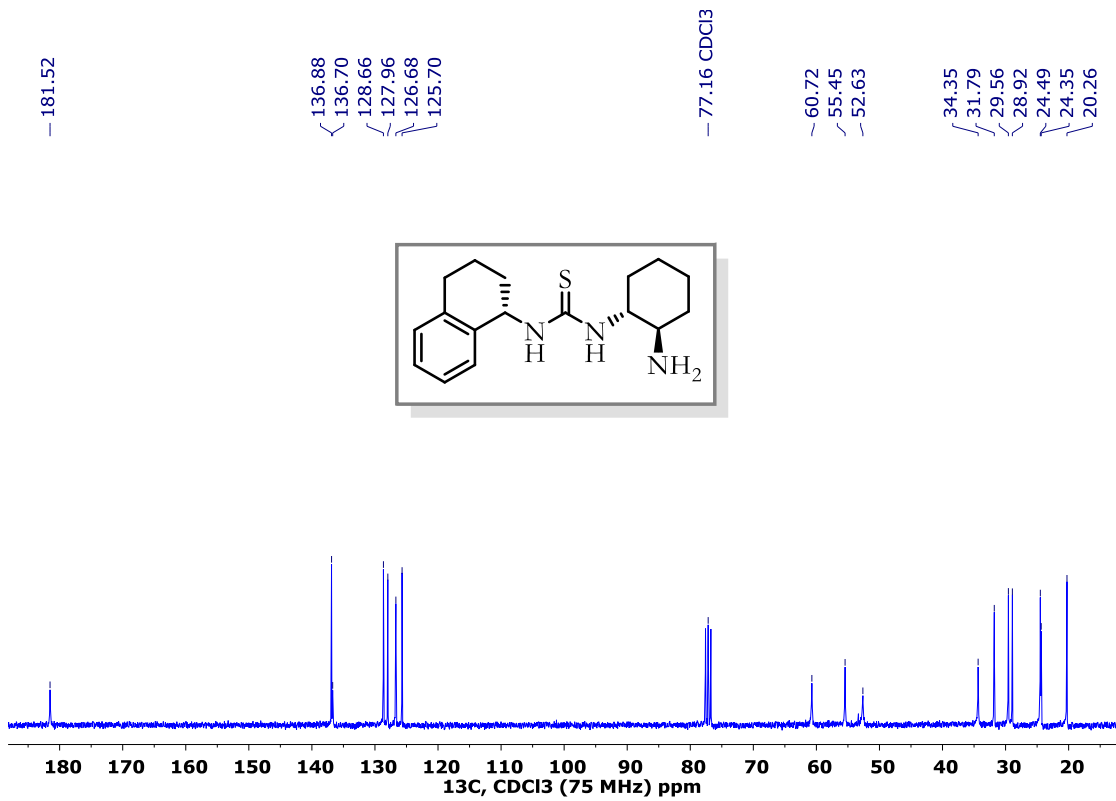
RMN ^1H del compuesto **IV**.



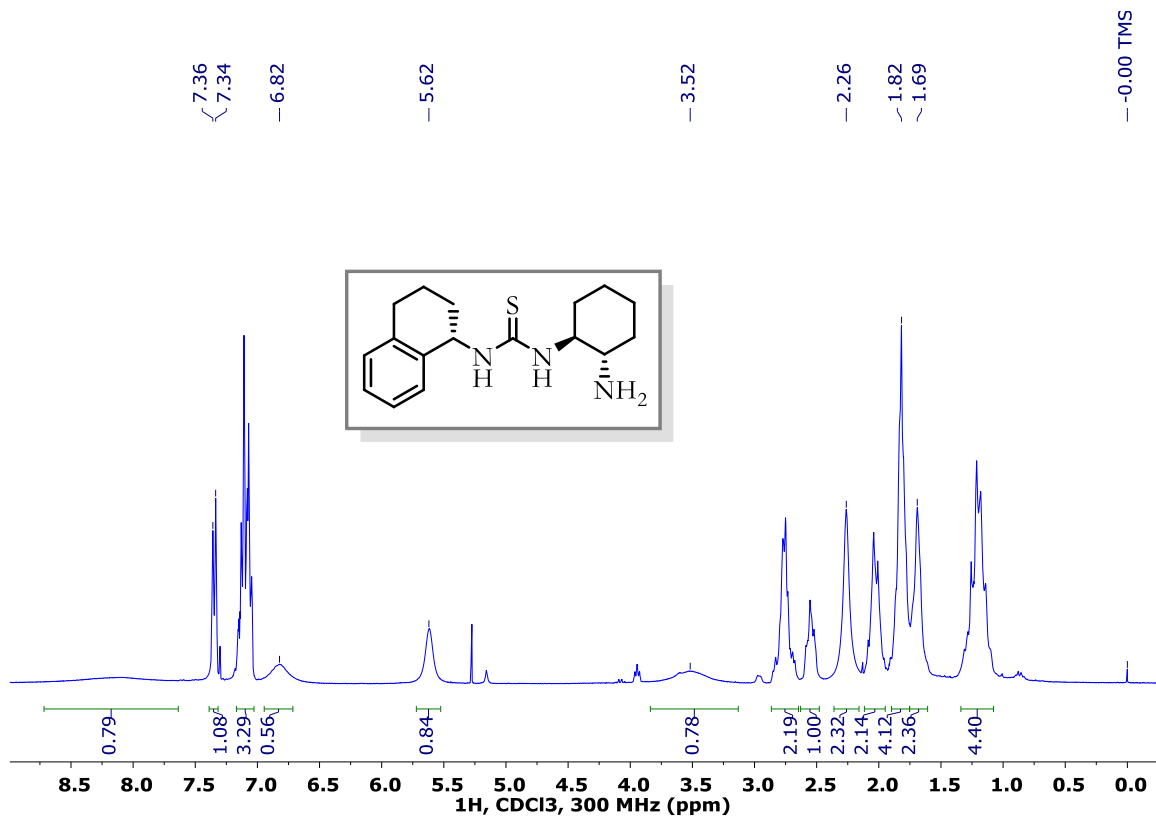
RMN ^{13}C del compuesto **IV**.



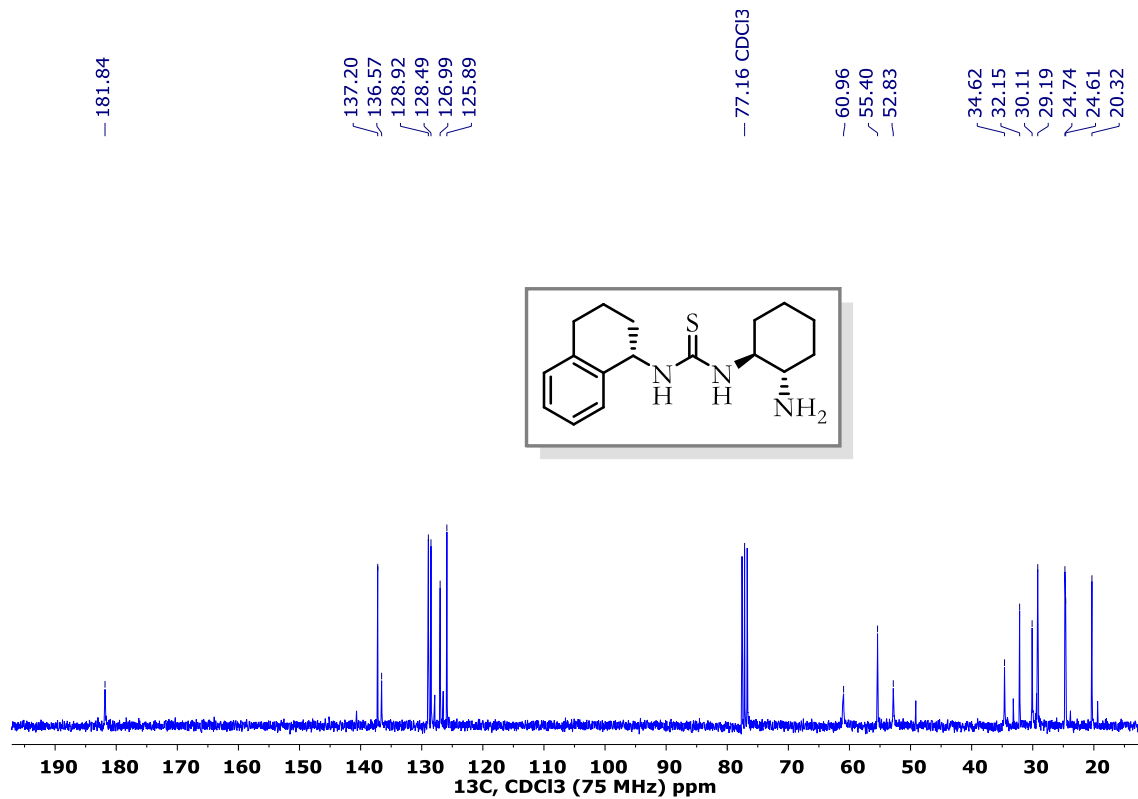
RMN ^1H del compuesto V.



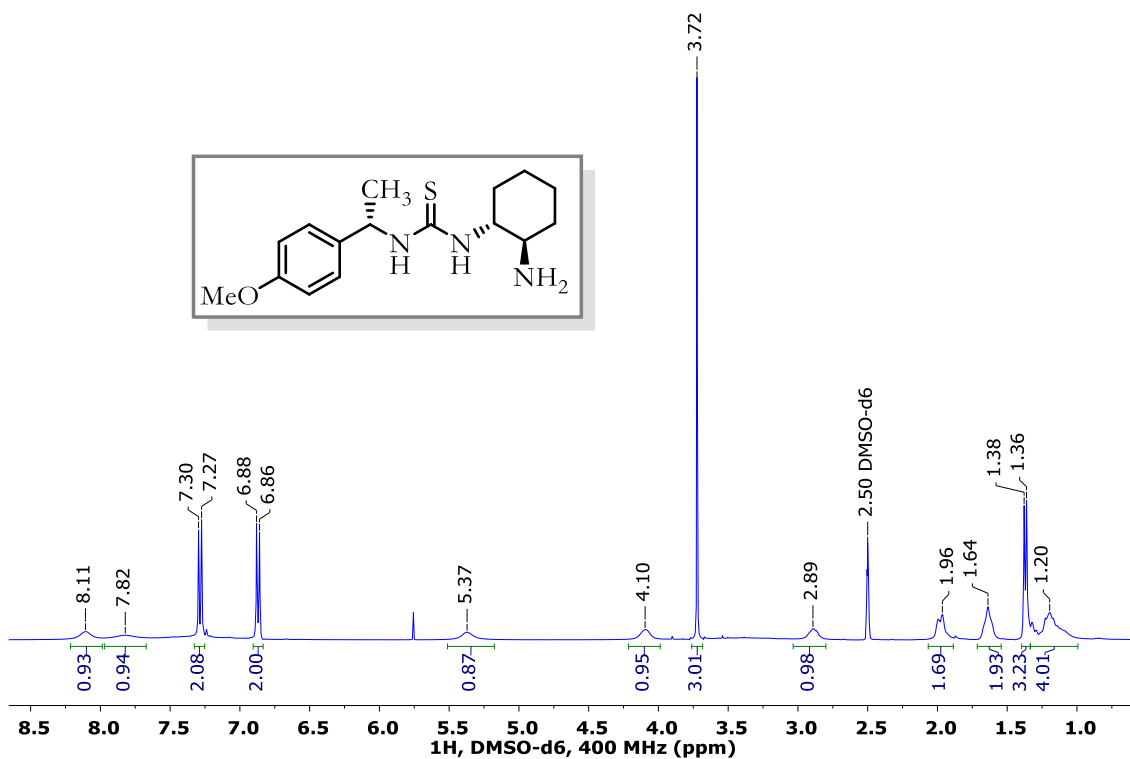
RMN ^{13}C del compuesto V.



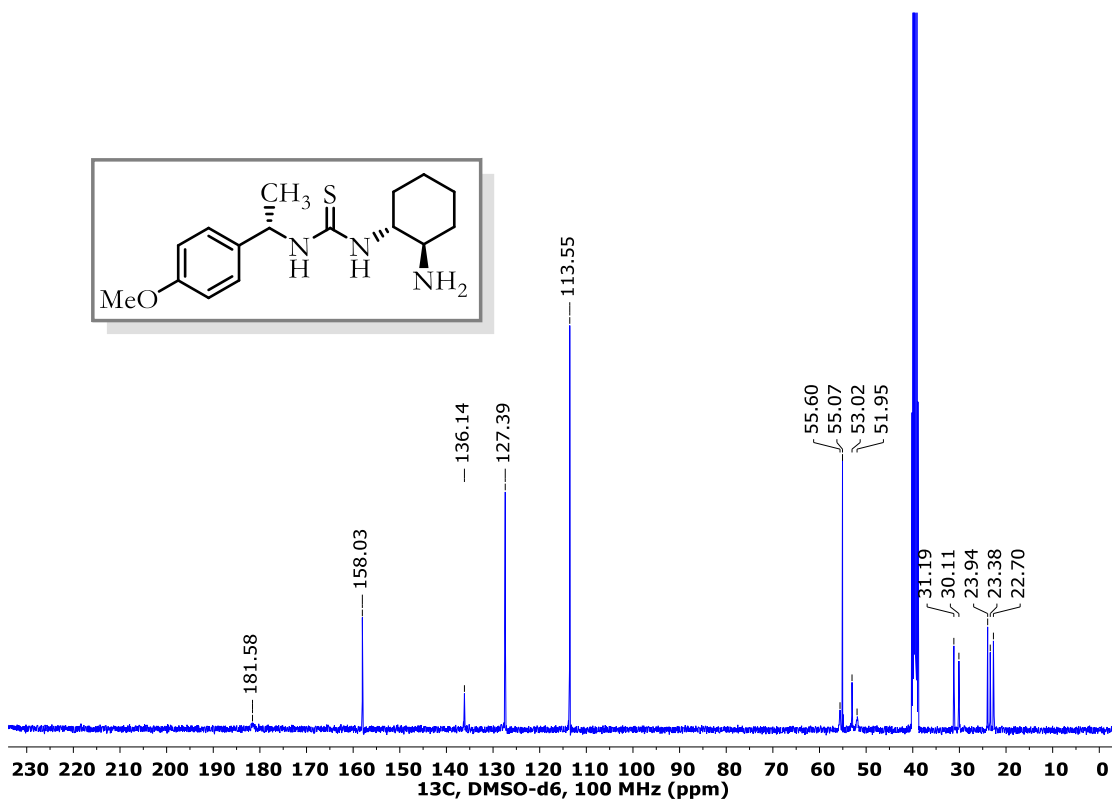
RMN ^1H del compuesto **V**.



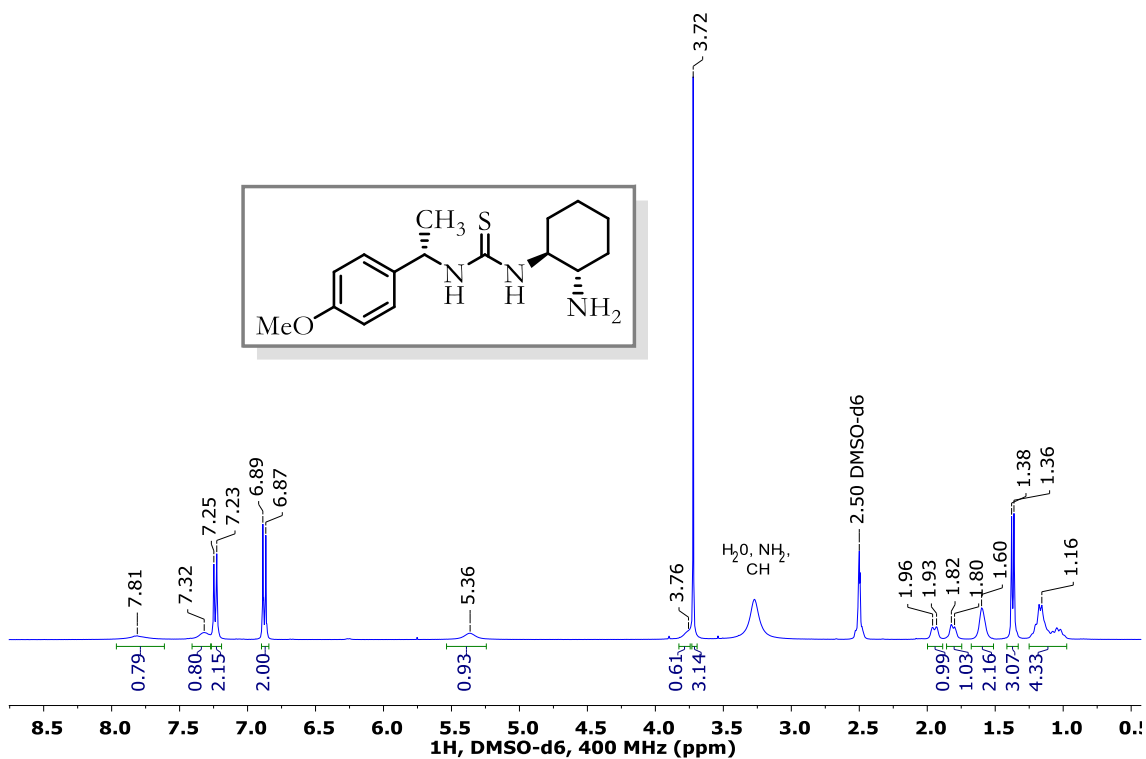
RMN ^{13}C del compuesto **V**.



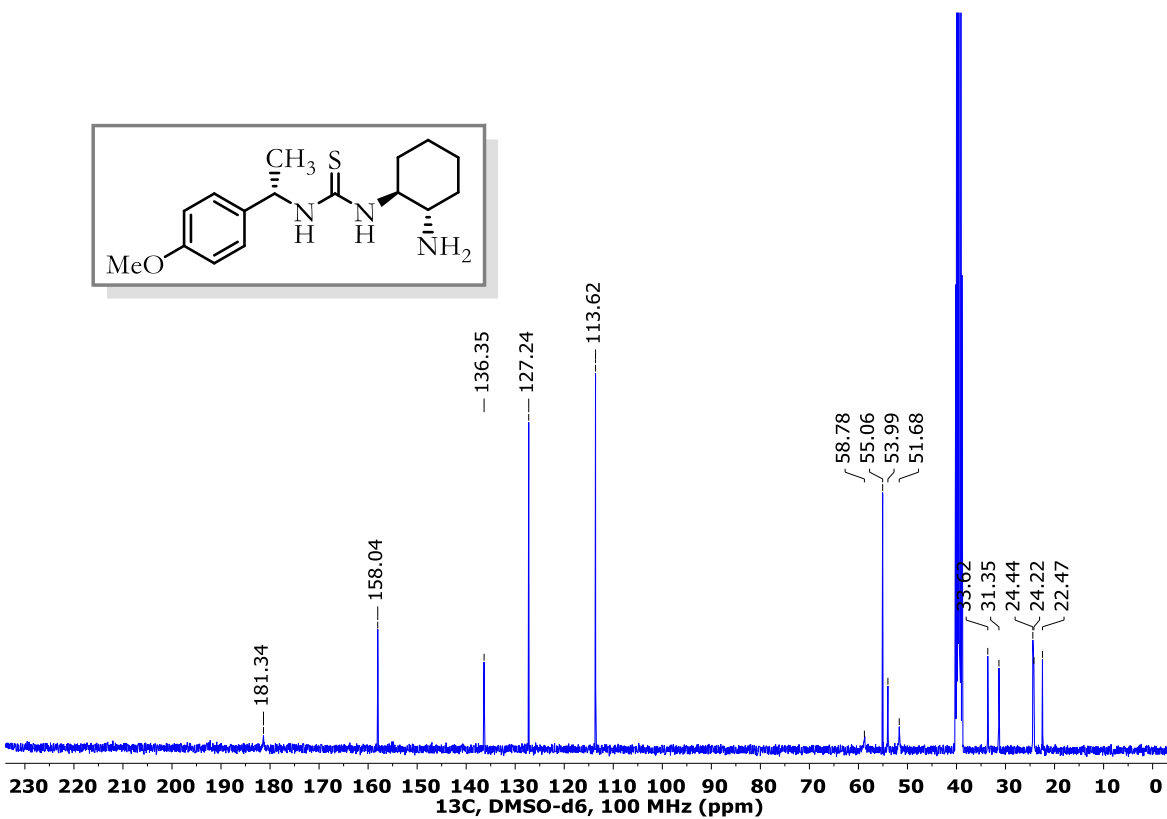
RMN ^1H del compuesto I(OMe).



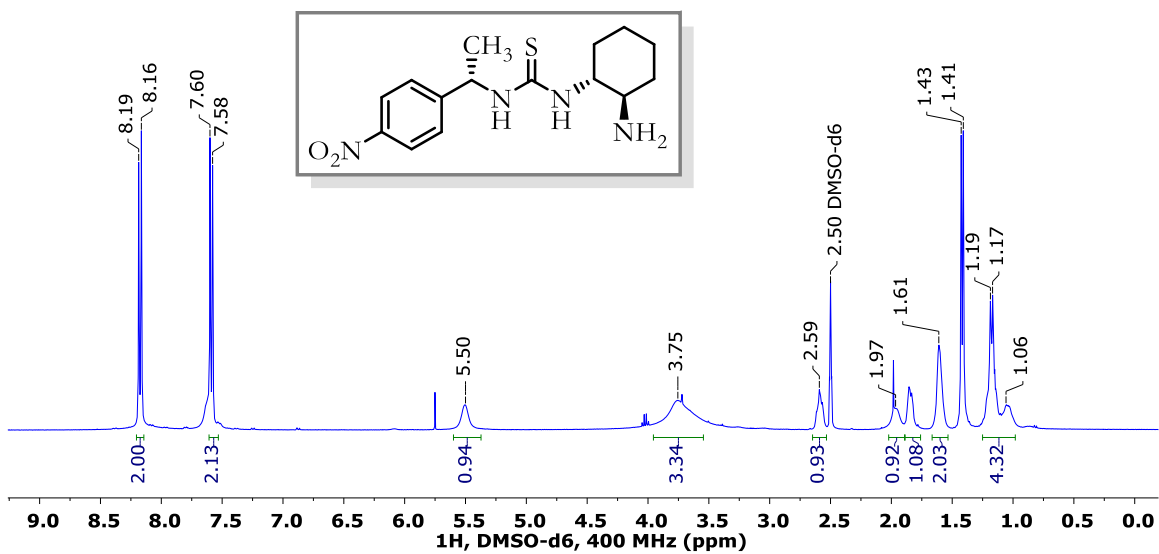
RMN ^{13}C del compuesto I(OMe).



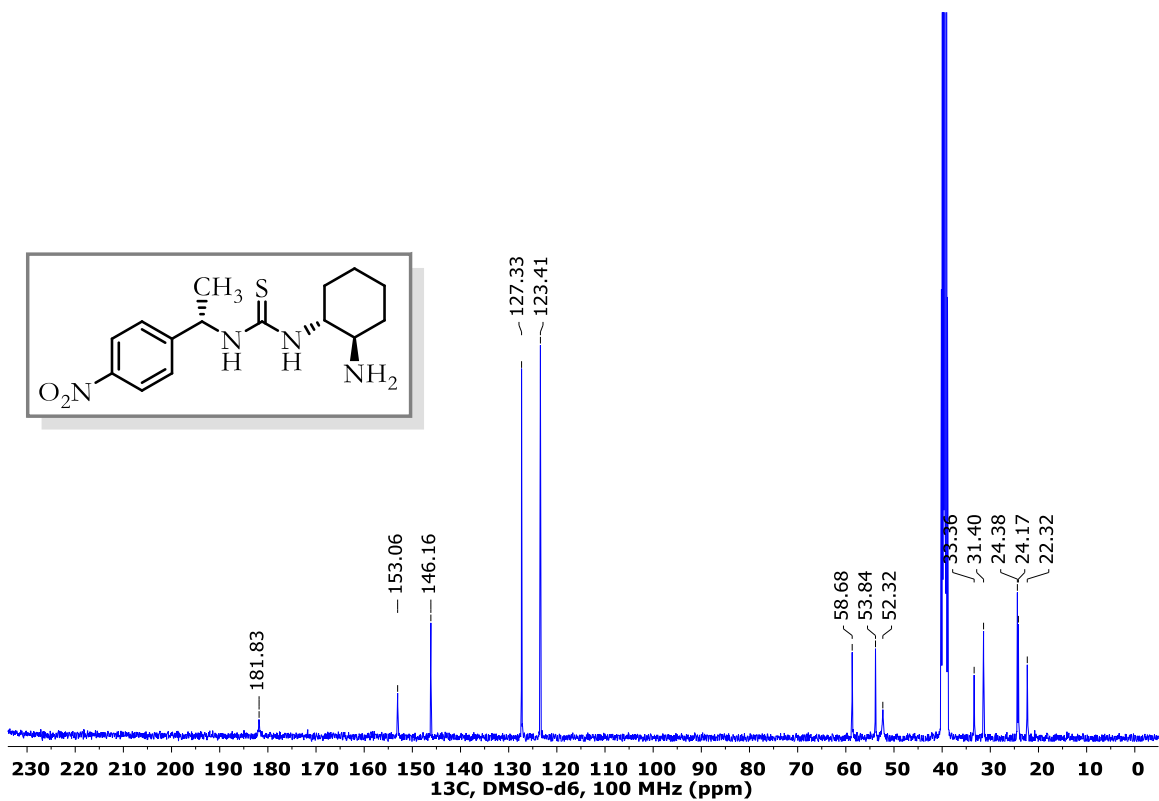
RMN ¹H del compuesto P(OMe).



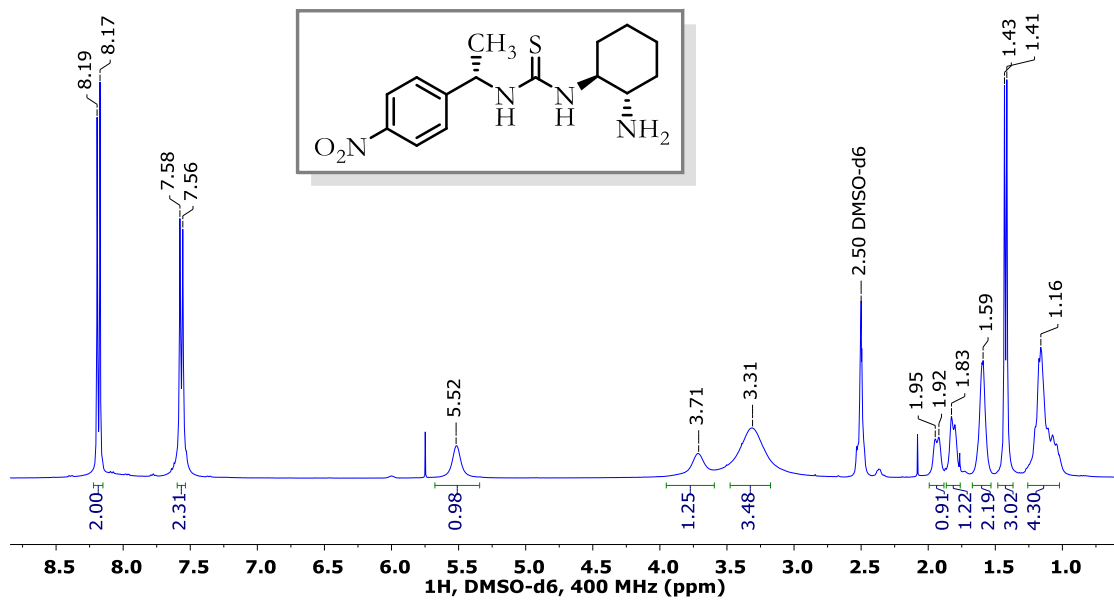
RMN ¹³C del compuesto P(OMe).



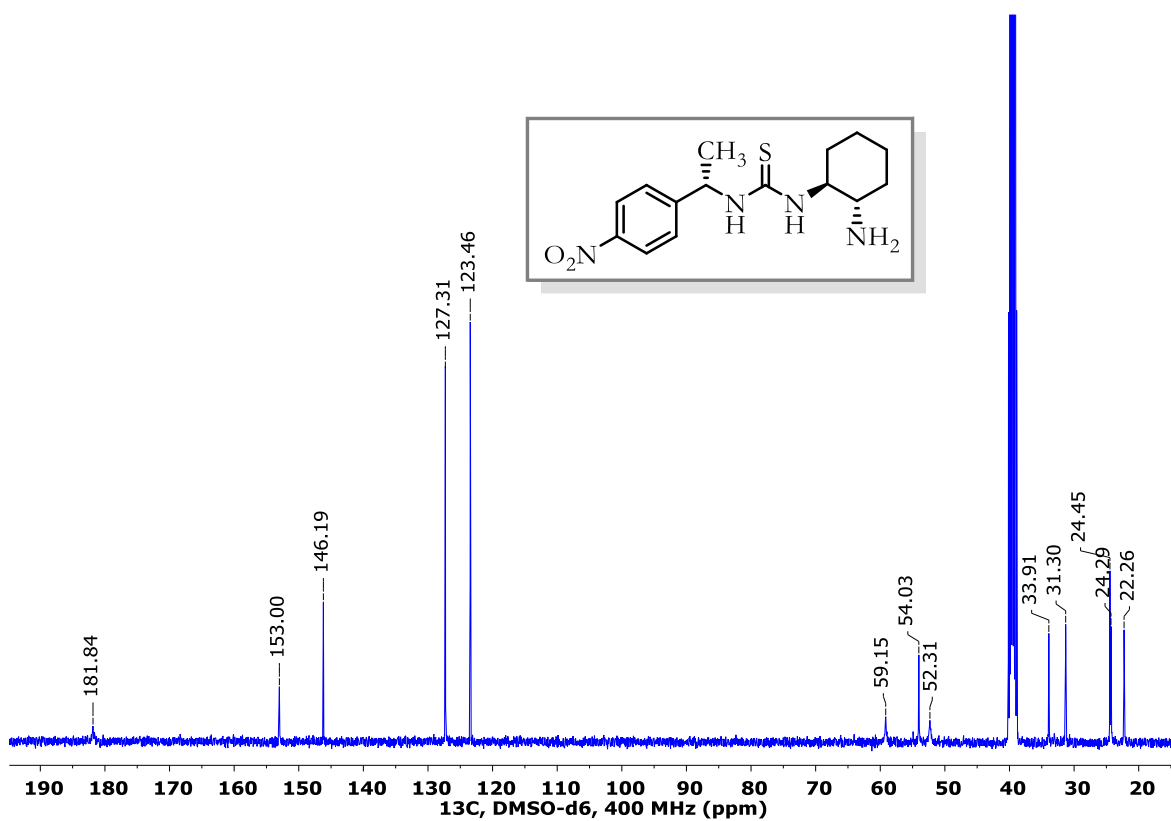
RMN ¹H del compuesto I(NO₂).



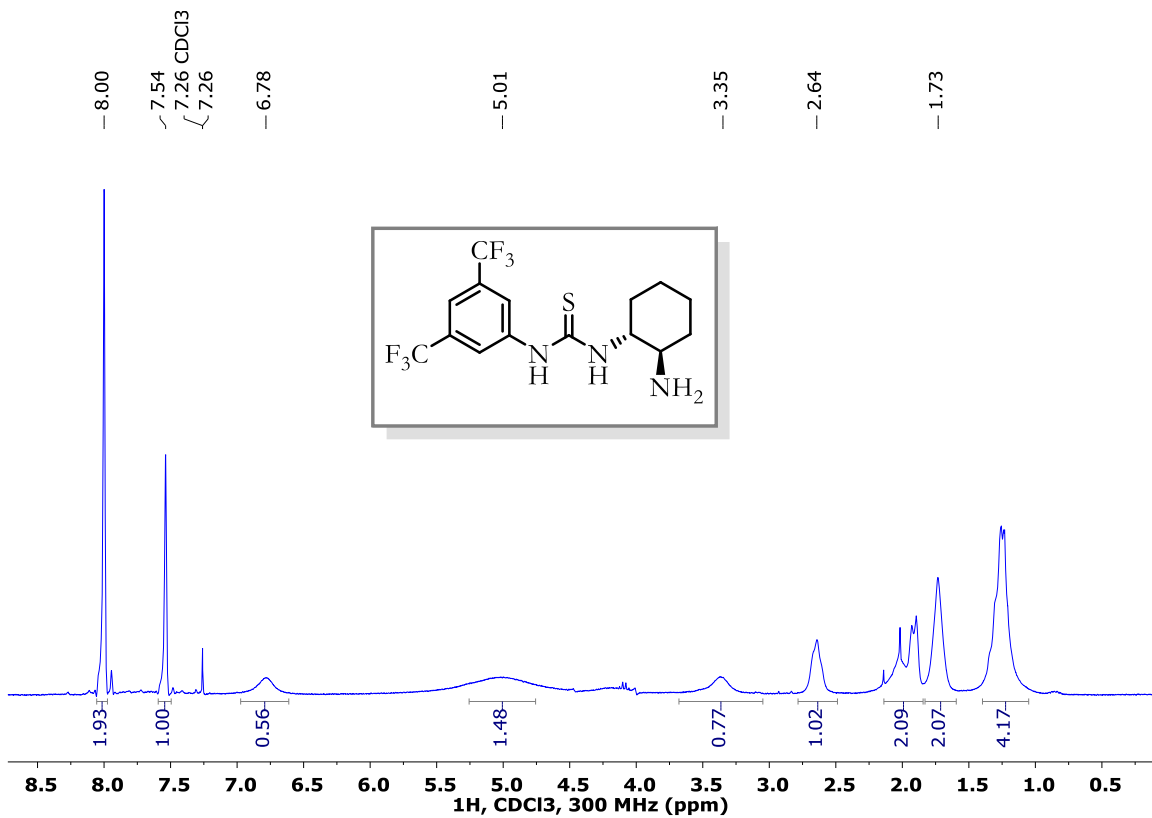
RMN ¹³C del compuesto I(NO₂).



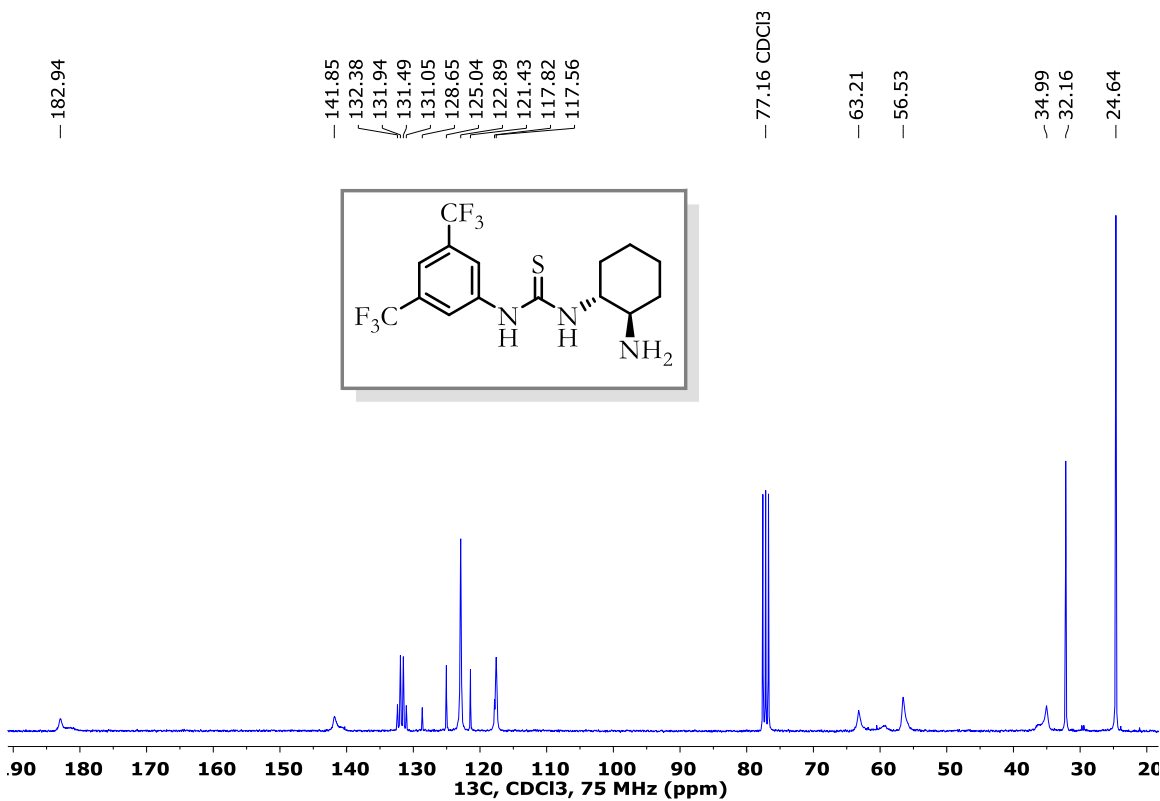
RMN ¹H del compuesto I'(NO₂).



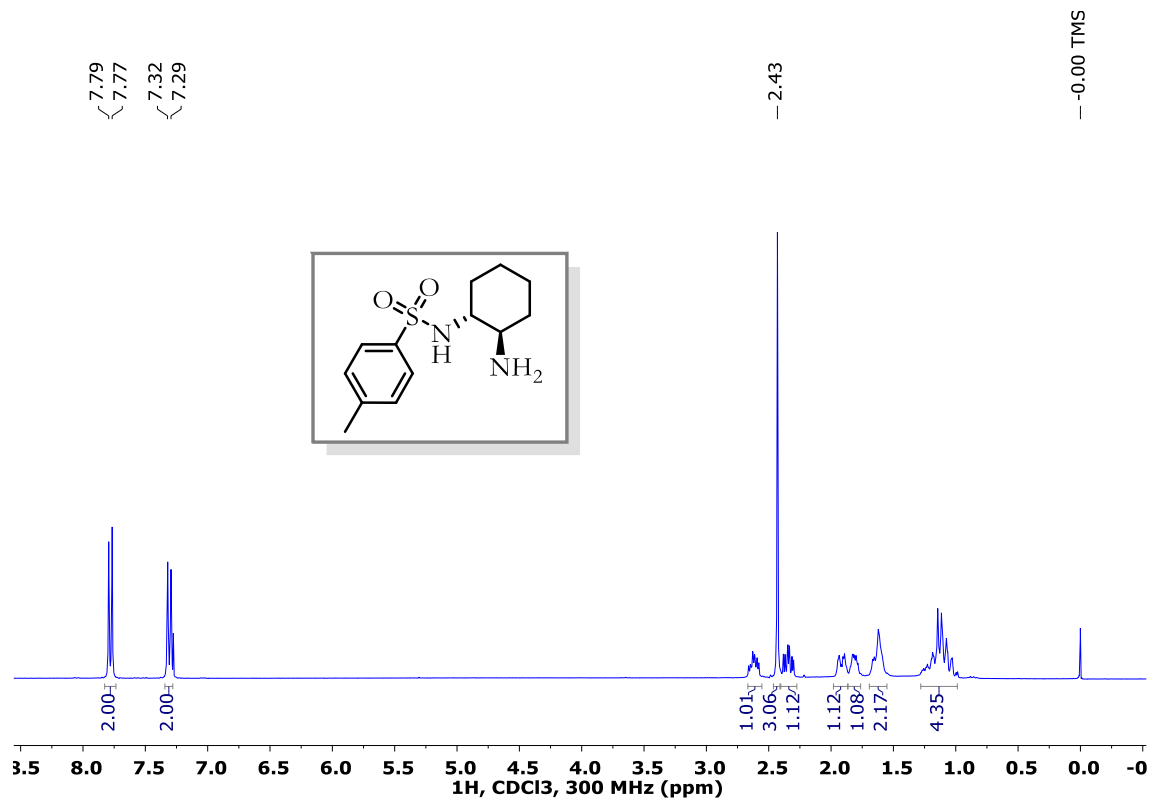
RMN ¹³C del compuesto I'(NO₂).



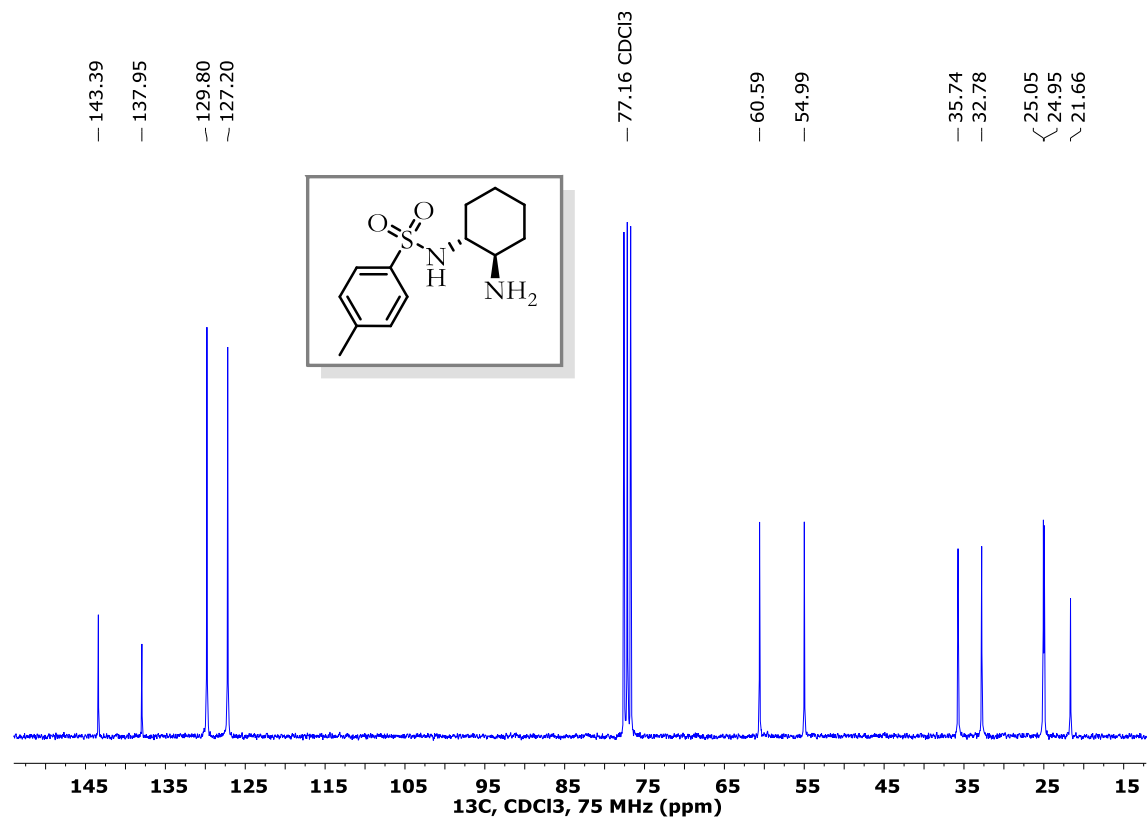
RMN ^1H del compuesto VI.



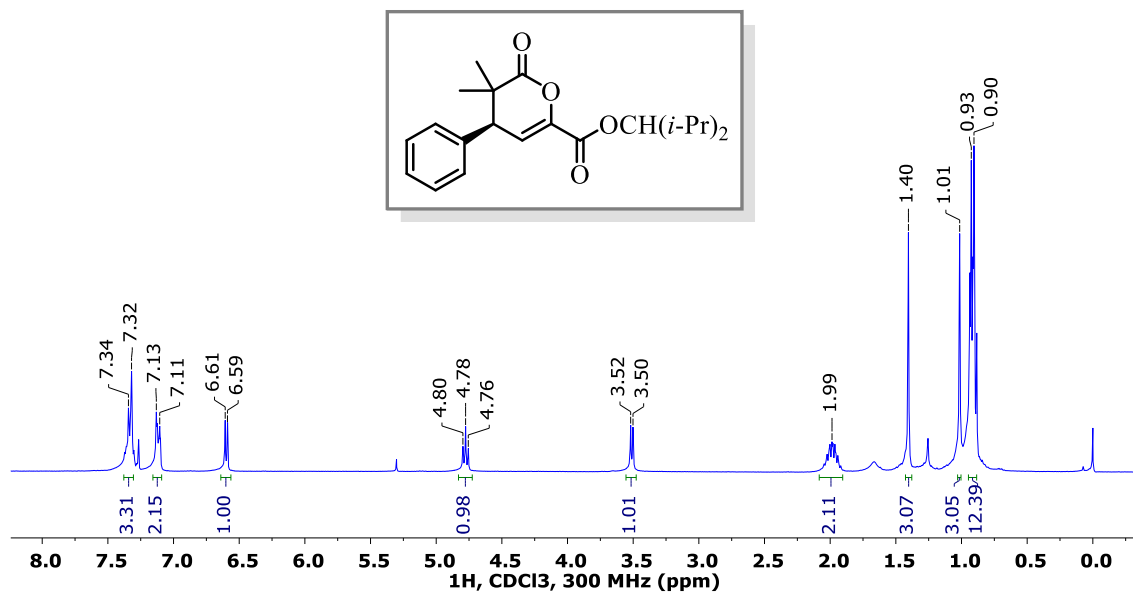
RMN ^{13}C del compuesto VI.



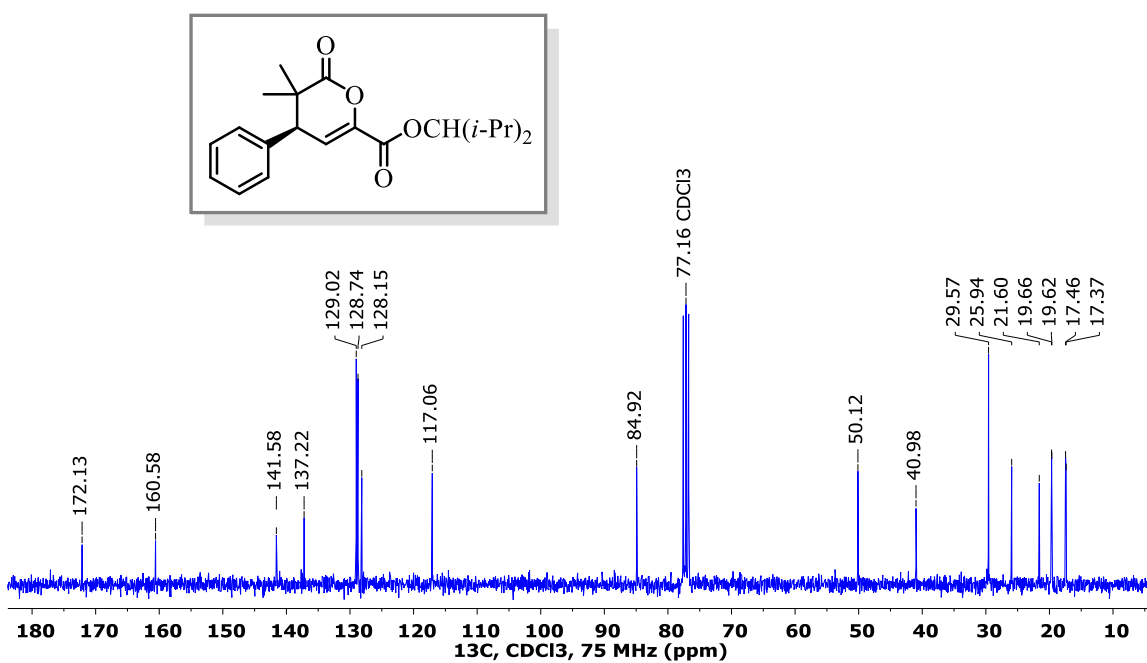
RMN ^1H del compuesto VII.



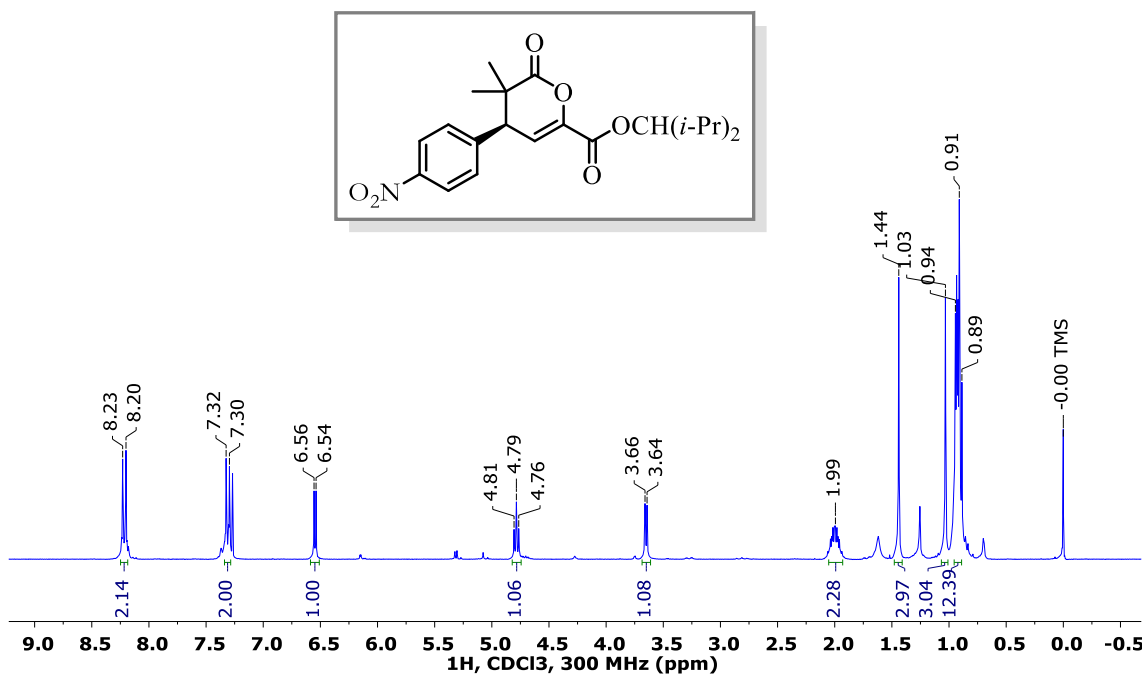
RMN ^{13}C del compuesto VII.



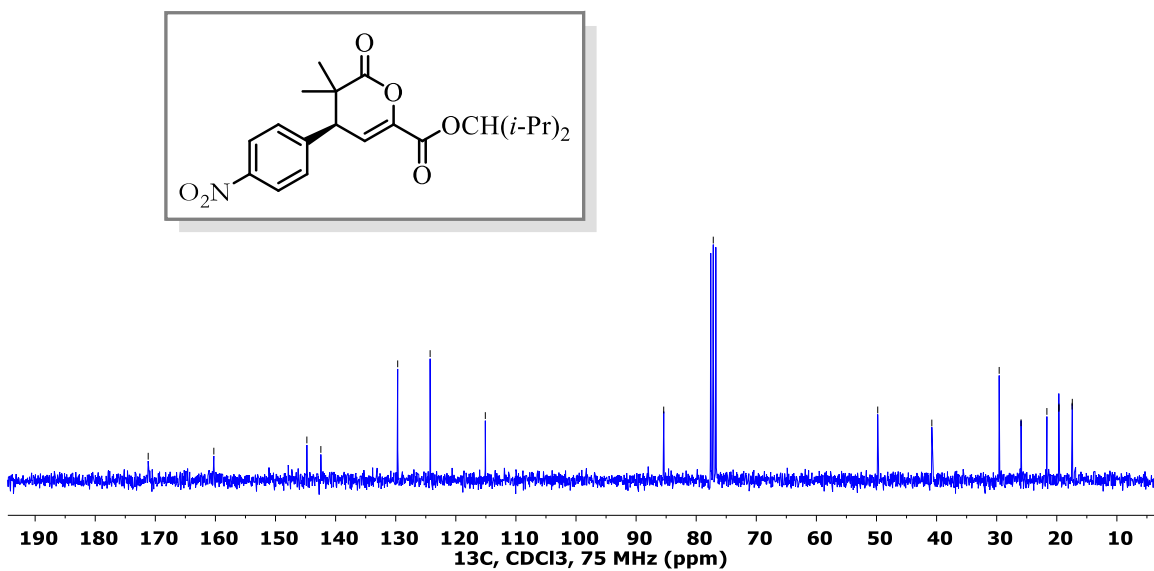
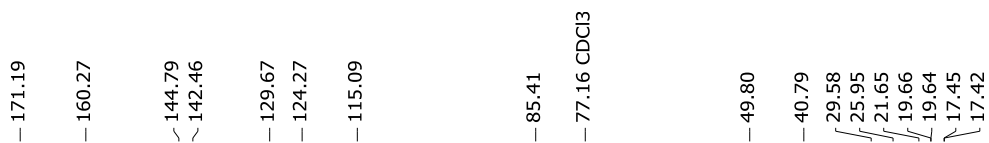
RMN ^1H del compuesto 100a.



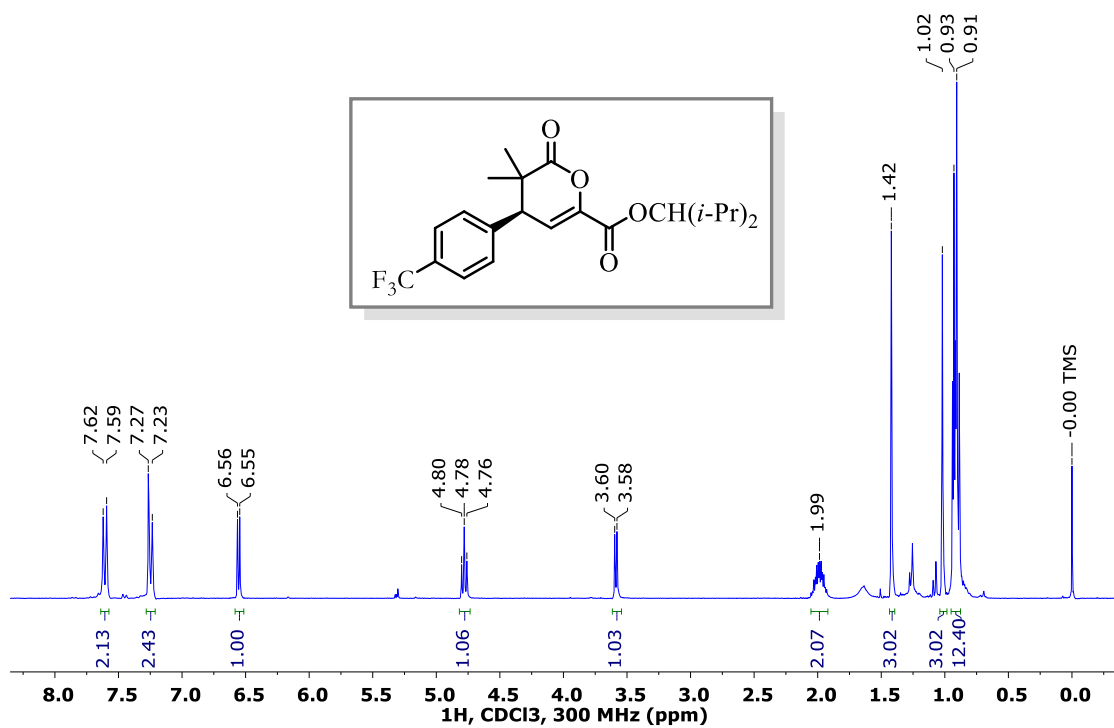
RMN ^{13}C del compuesto 100a.



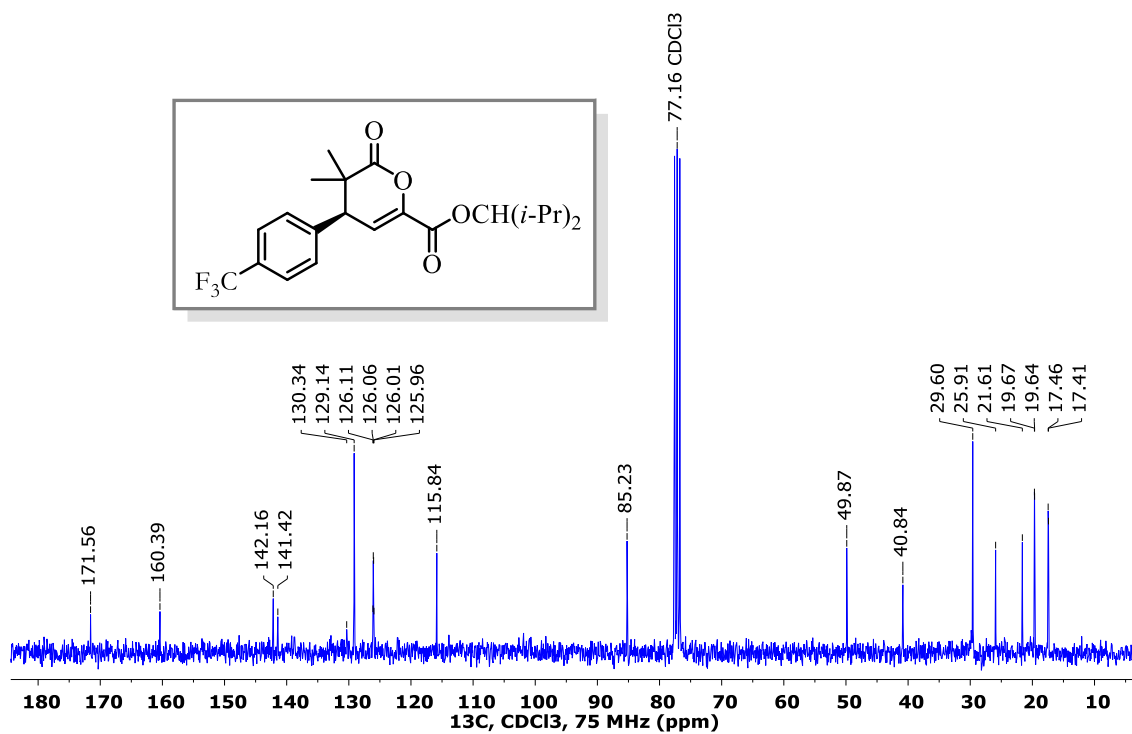
RMN ^1H del compuesto 100b.



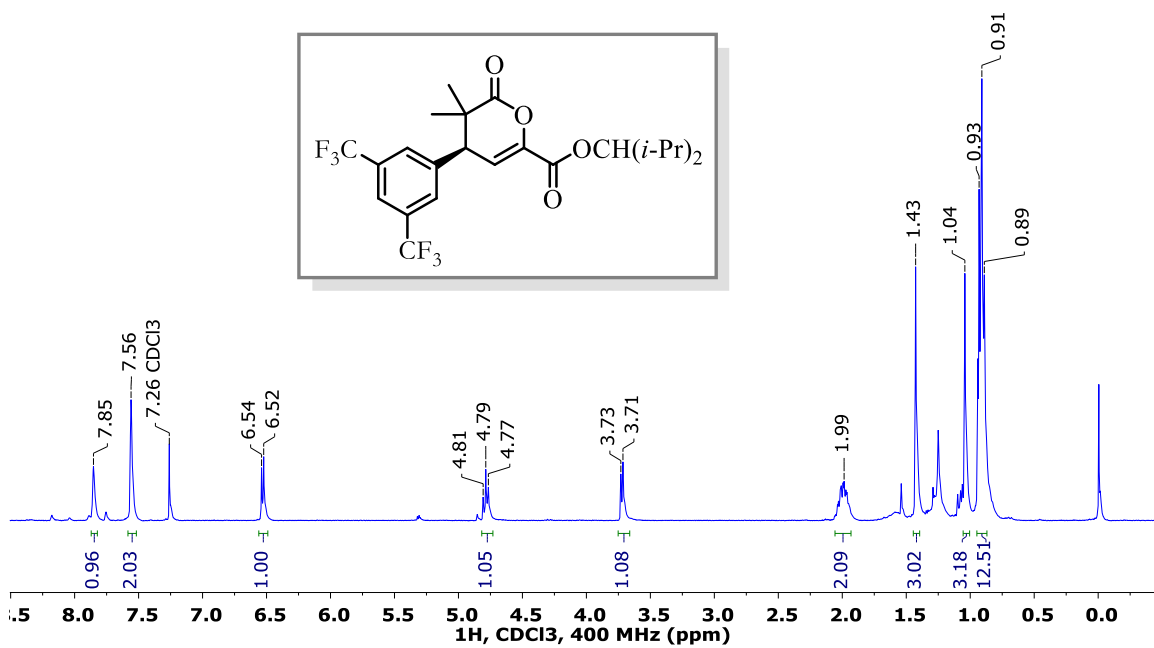
RMN ^{13}C del compuesto 100b.



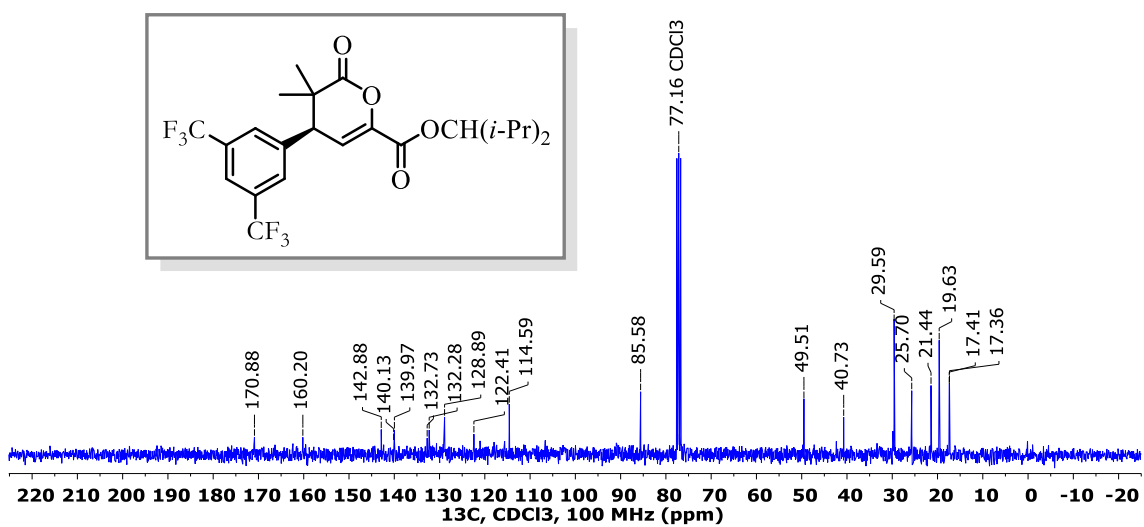
RMN ^1H del compuesto 100c.



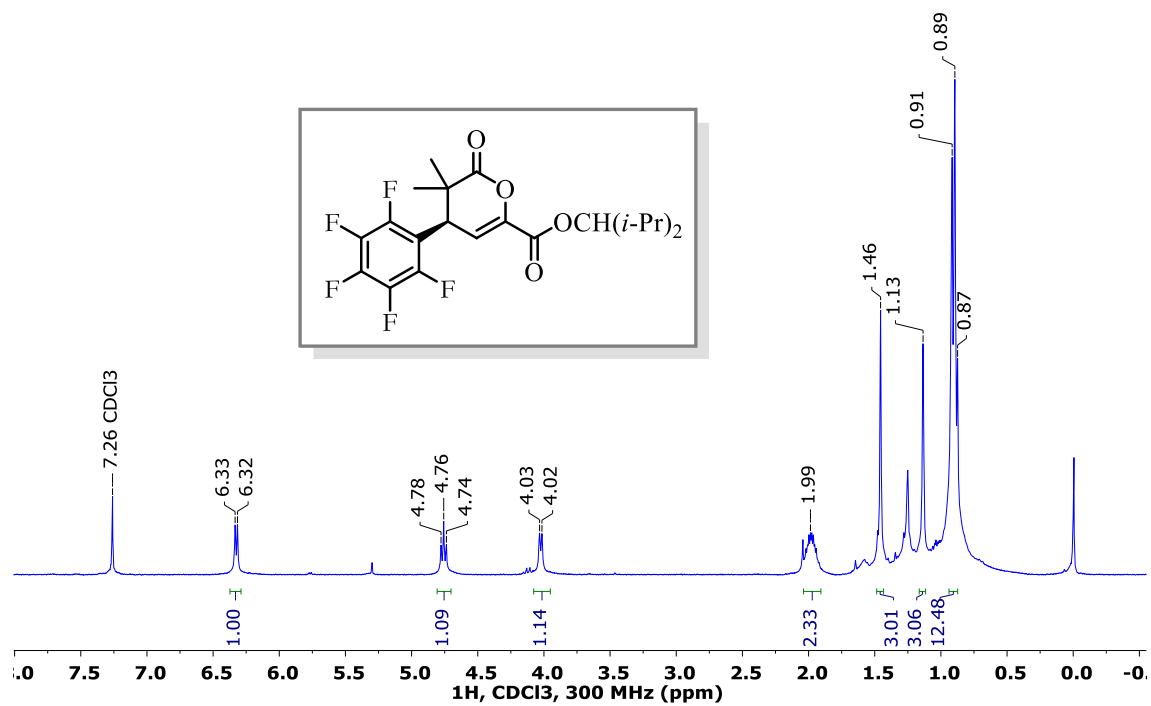
RMN ^{13}C del compuesto 100c.



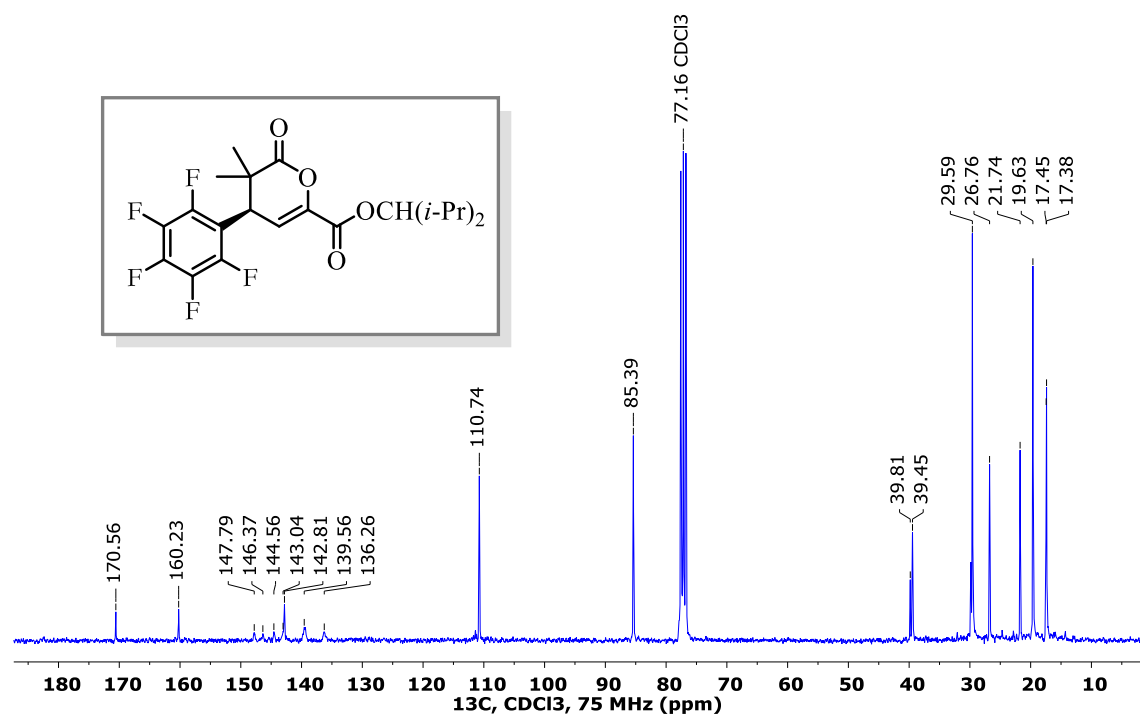
RMN ¹H del compuesto 100d.



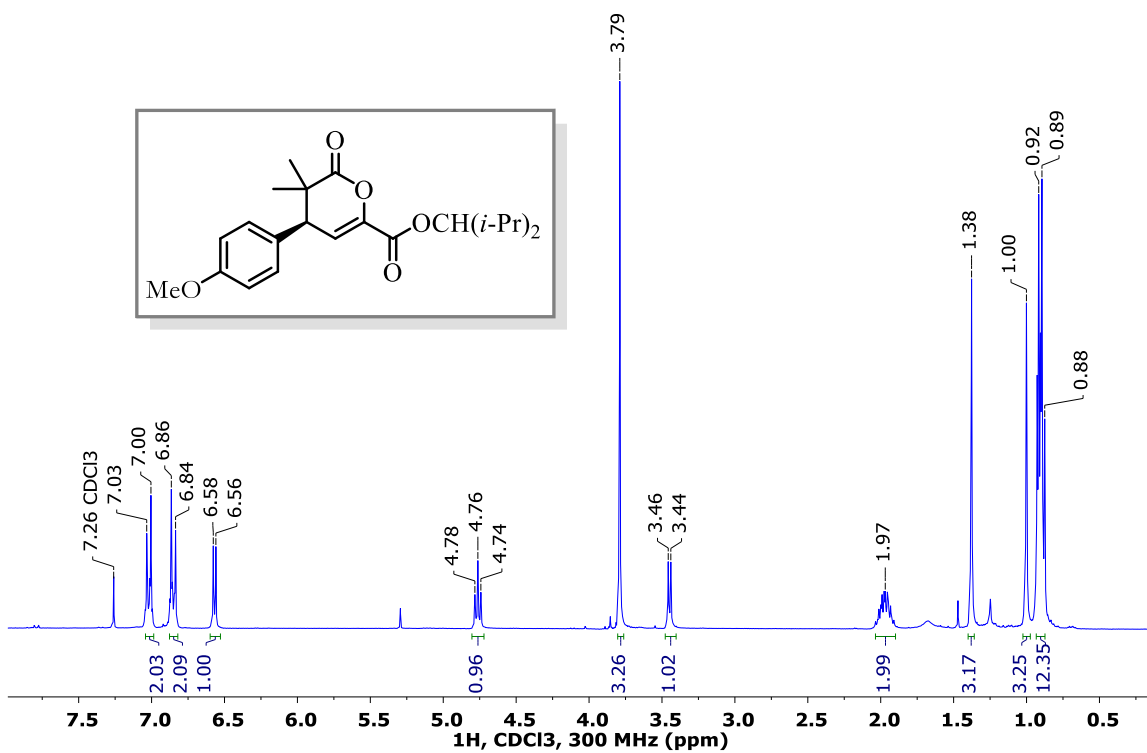
RMN ¹³C del compuesto 100d.



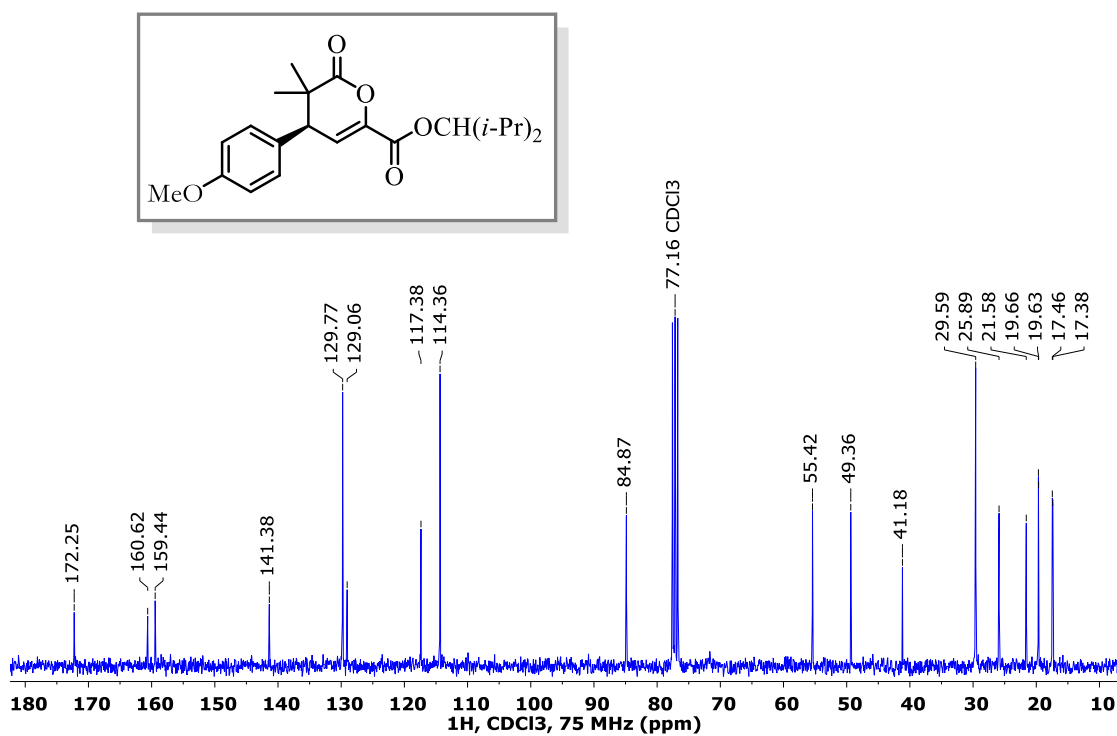
RMN ¹H del compuesto 100e.



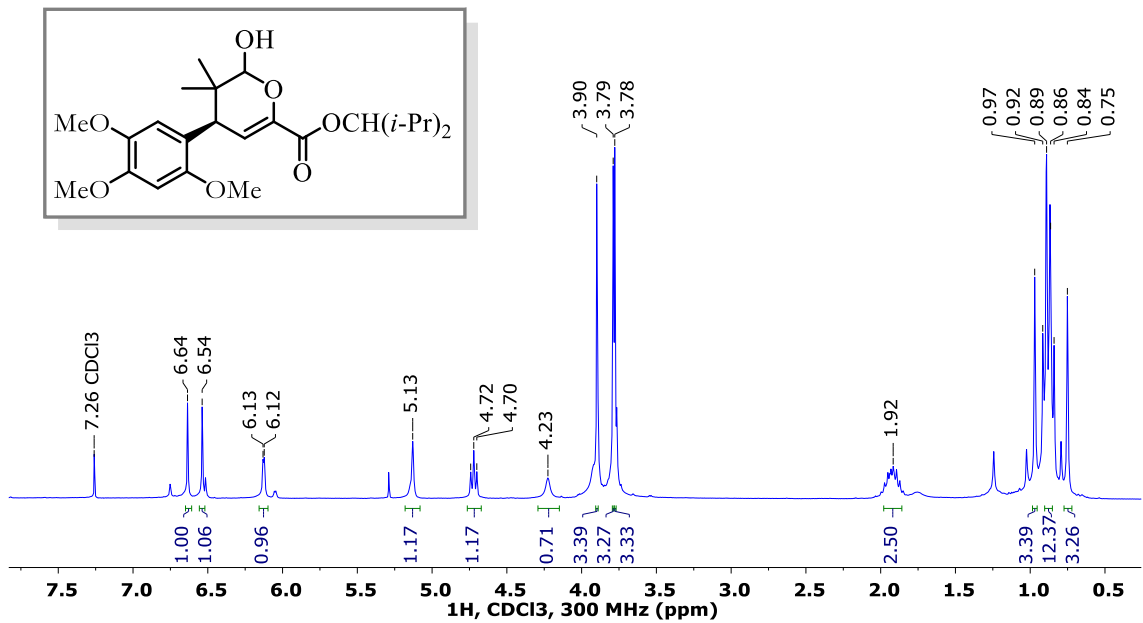
RMN ¹³C del compuesto 100e.



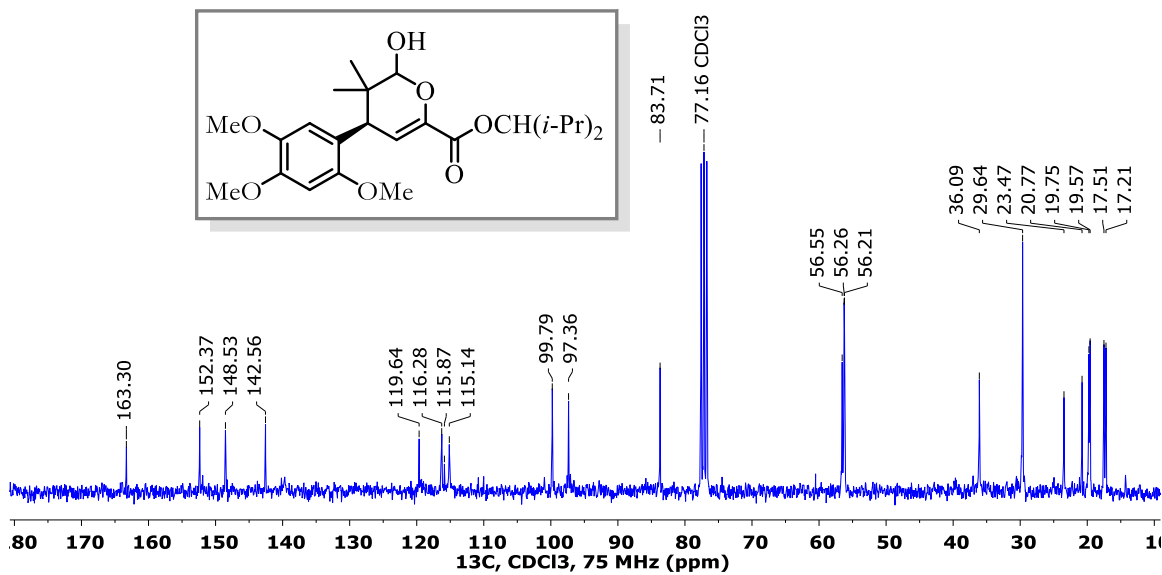
RMN ^1H del compuesto 100f.



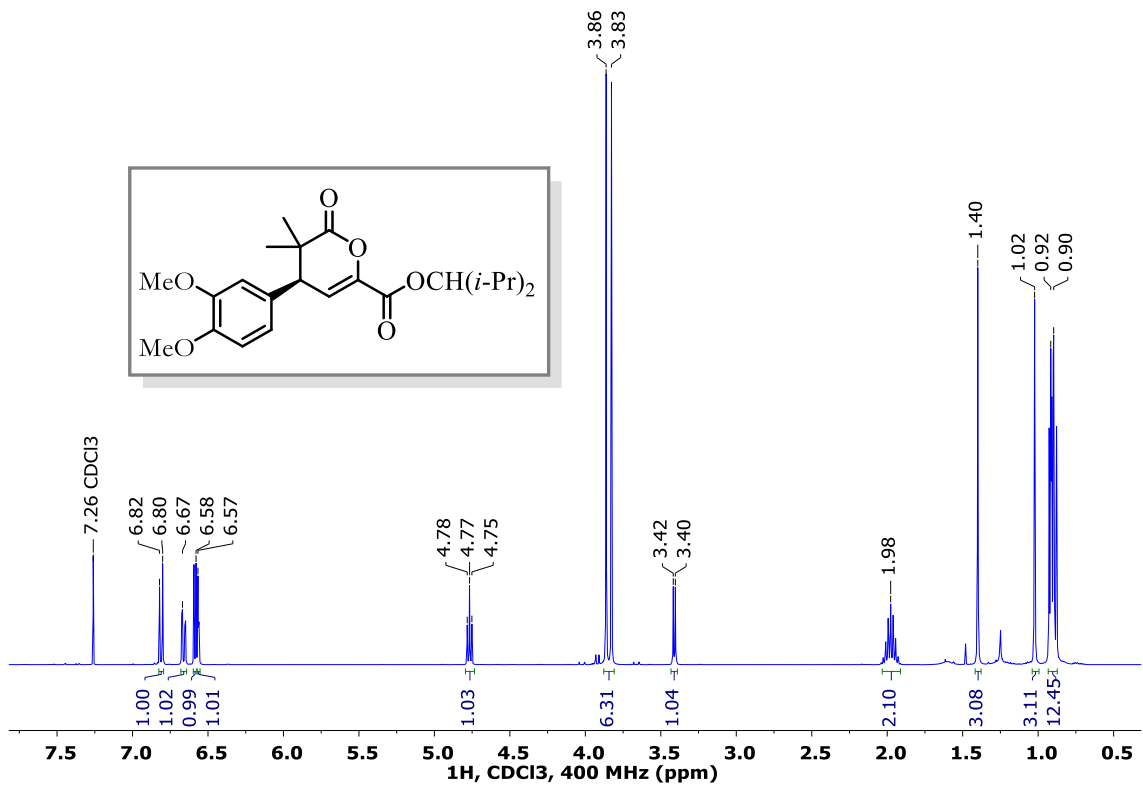
RMN ^{13}C del compuesto 100f.



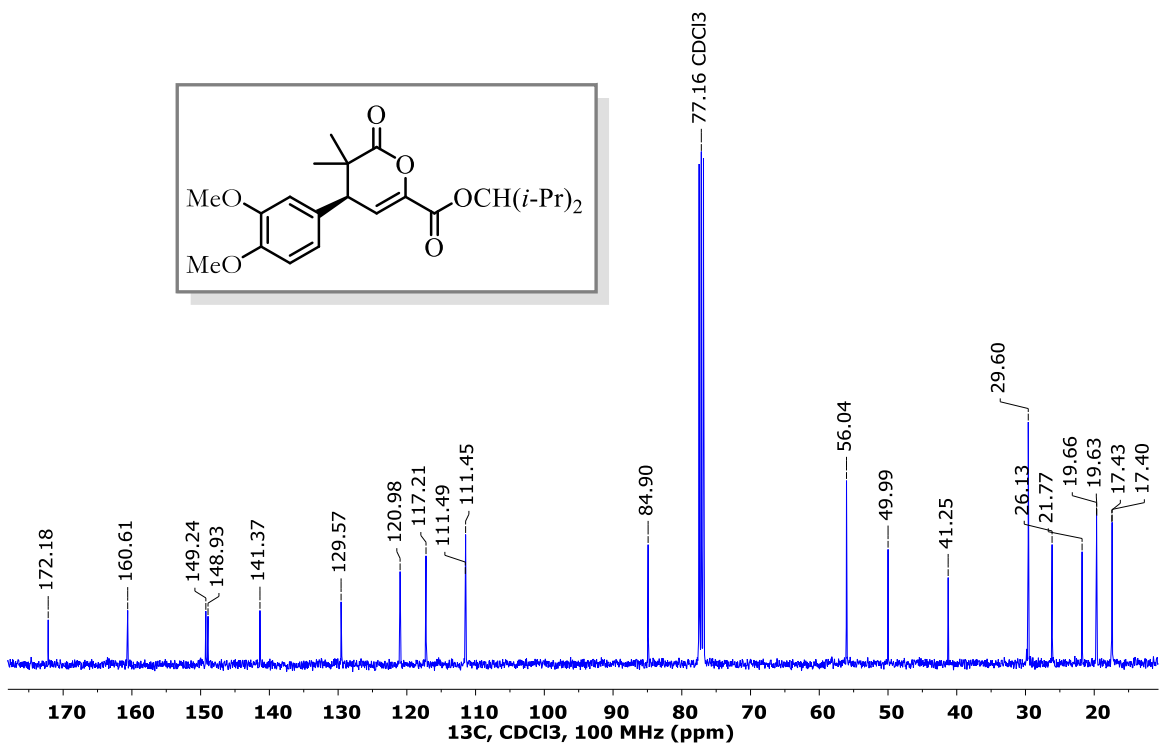
RMN ^1H del compuesto 100g.



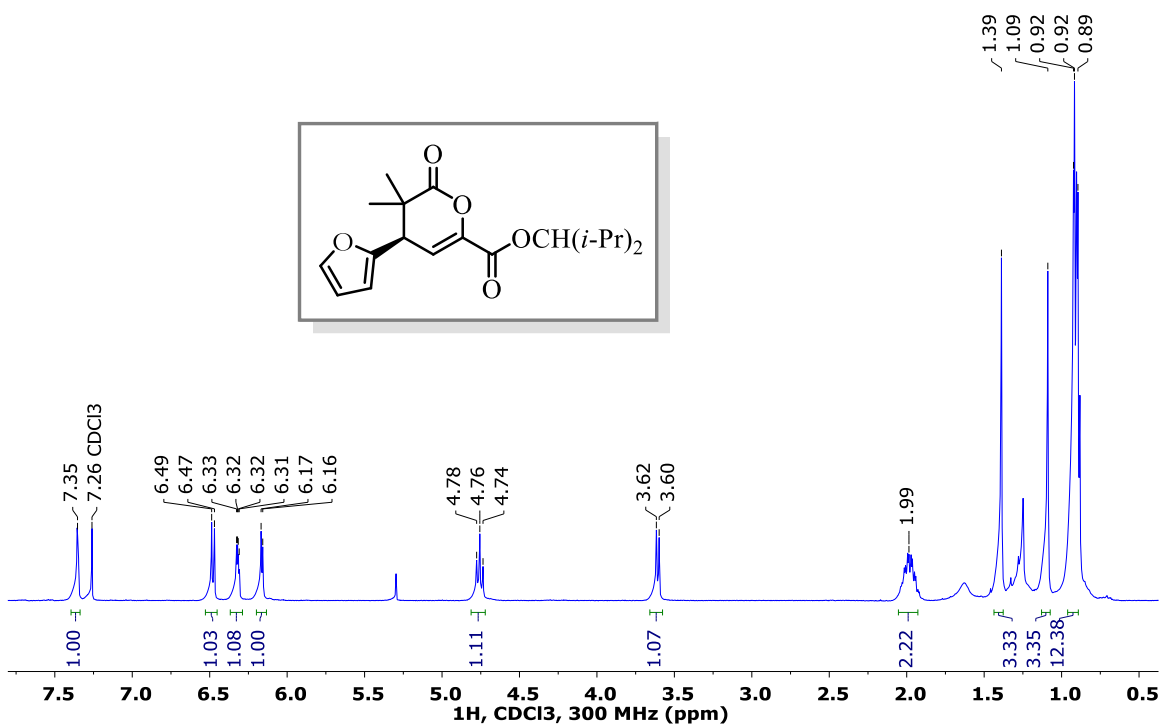
RMN ^{13}C del compuesto 100g.



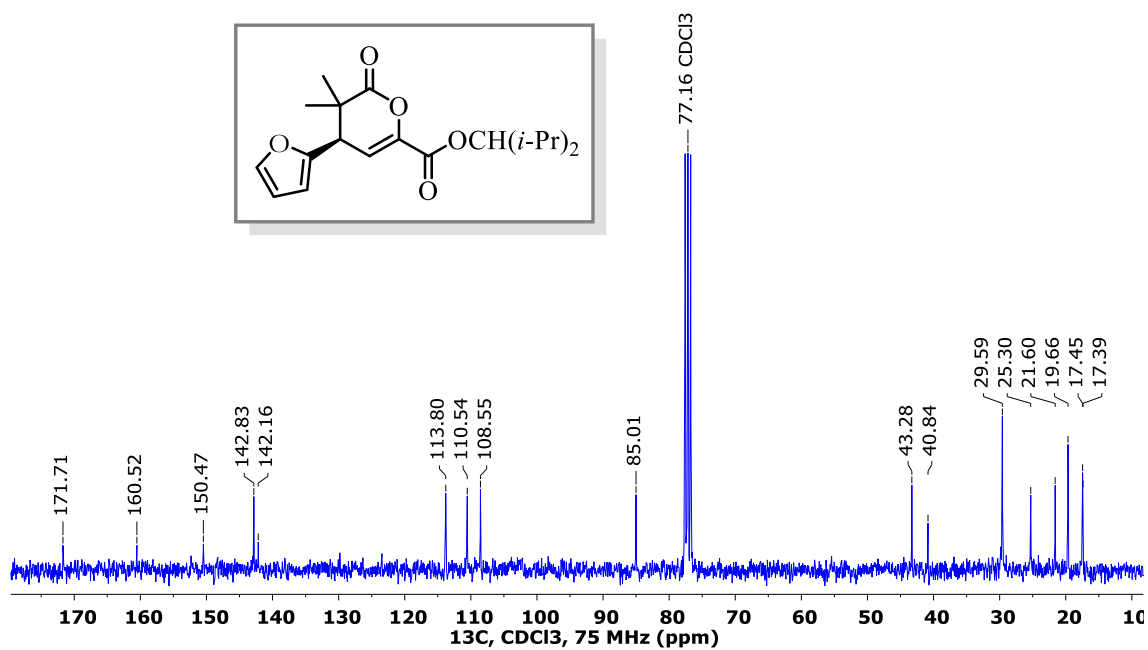
RMN ¹H del compuesto 100h.



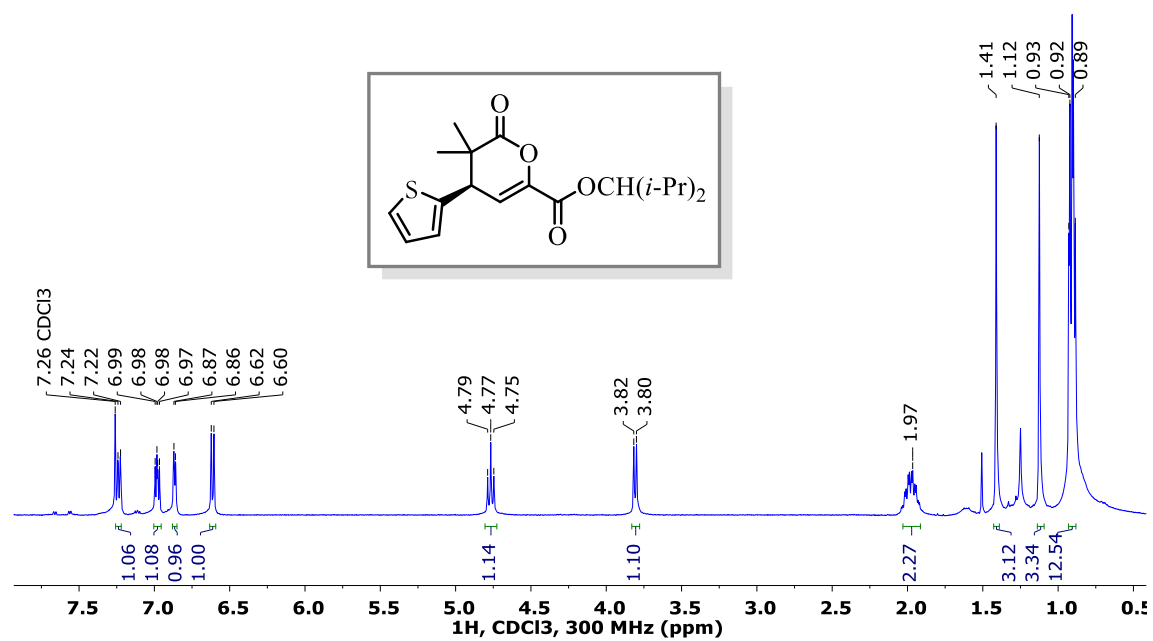
RMN ¹³C del compuesto 100h.



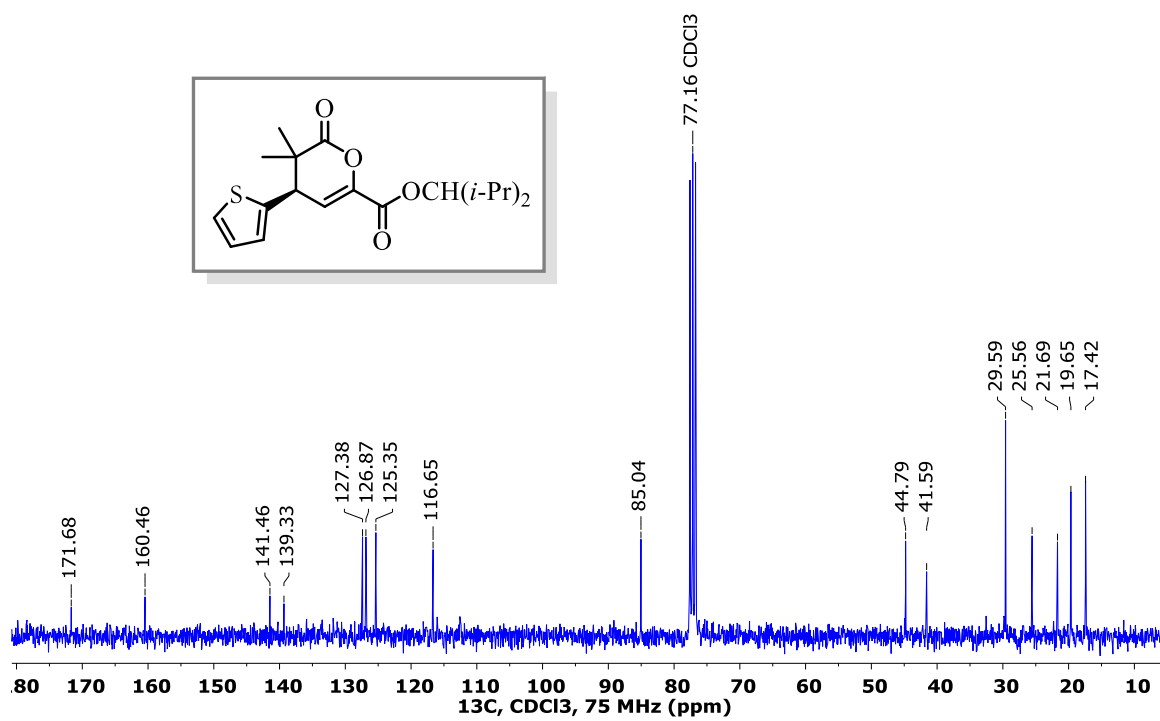
RMN ^1H del compuesto 100i.



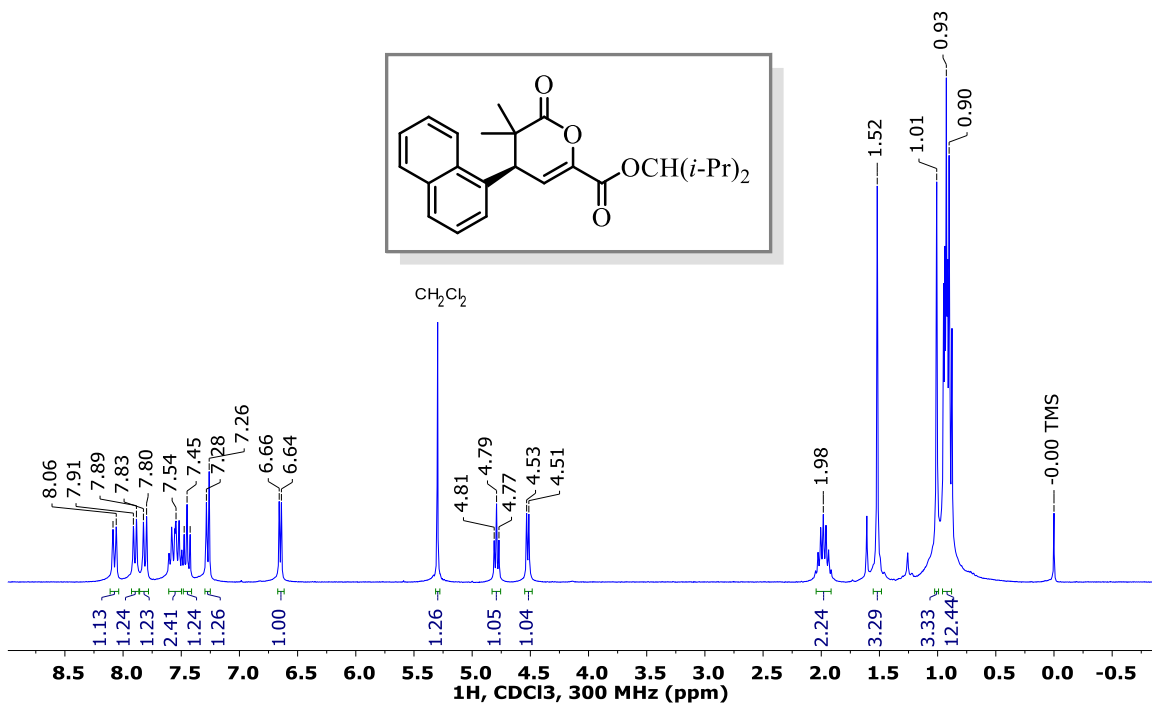
RMN ^{13}C del compuesto 100i.



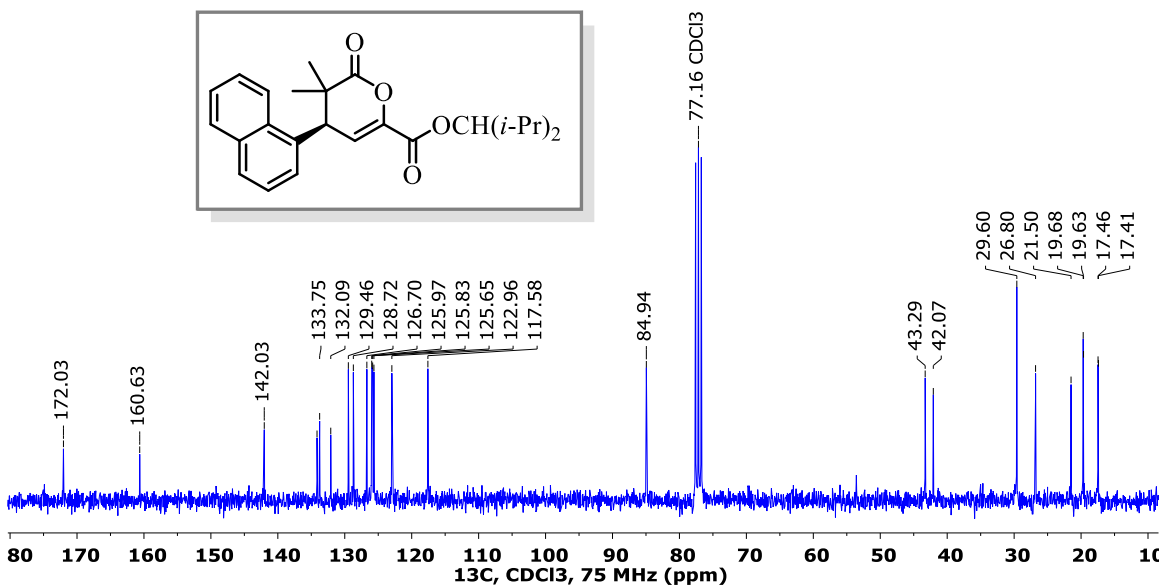
RMN ¹H del compuesto 100j.



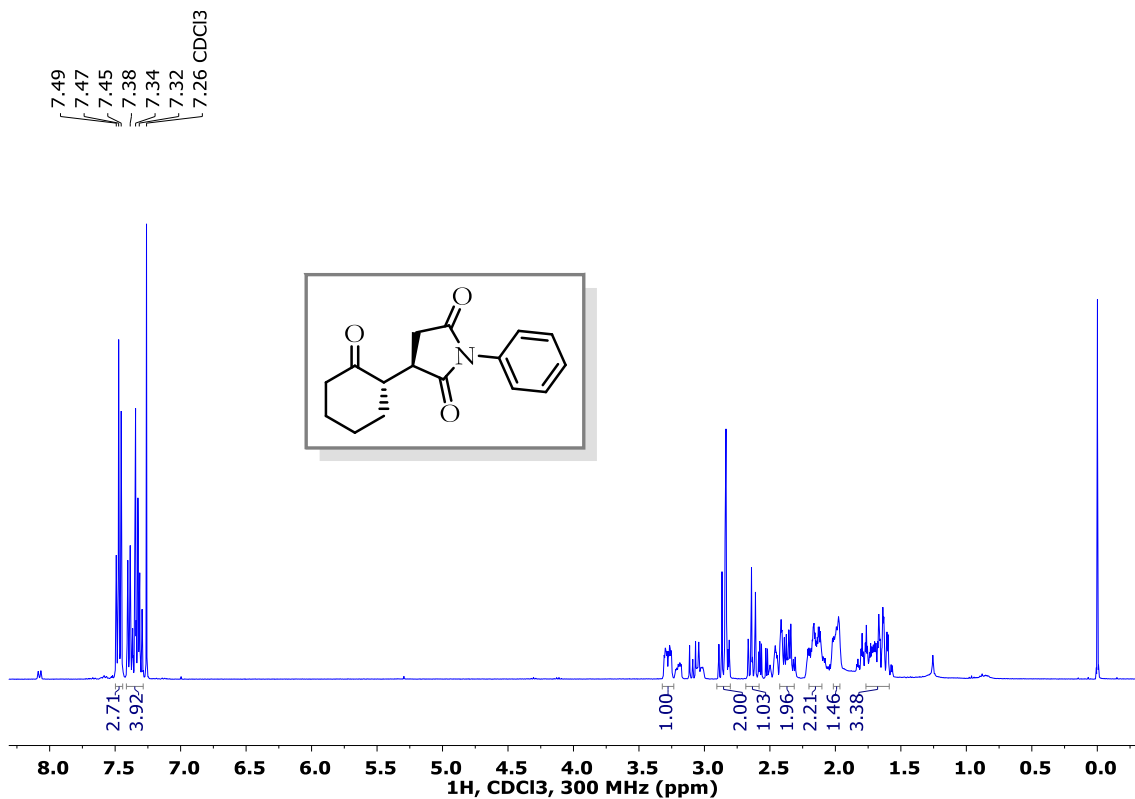
RMN ¹³C del compuesto 100j.



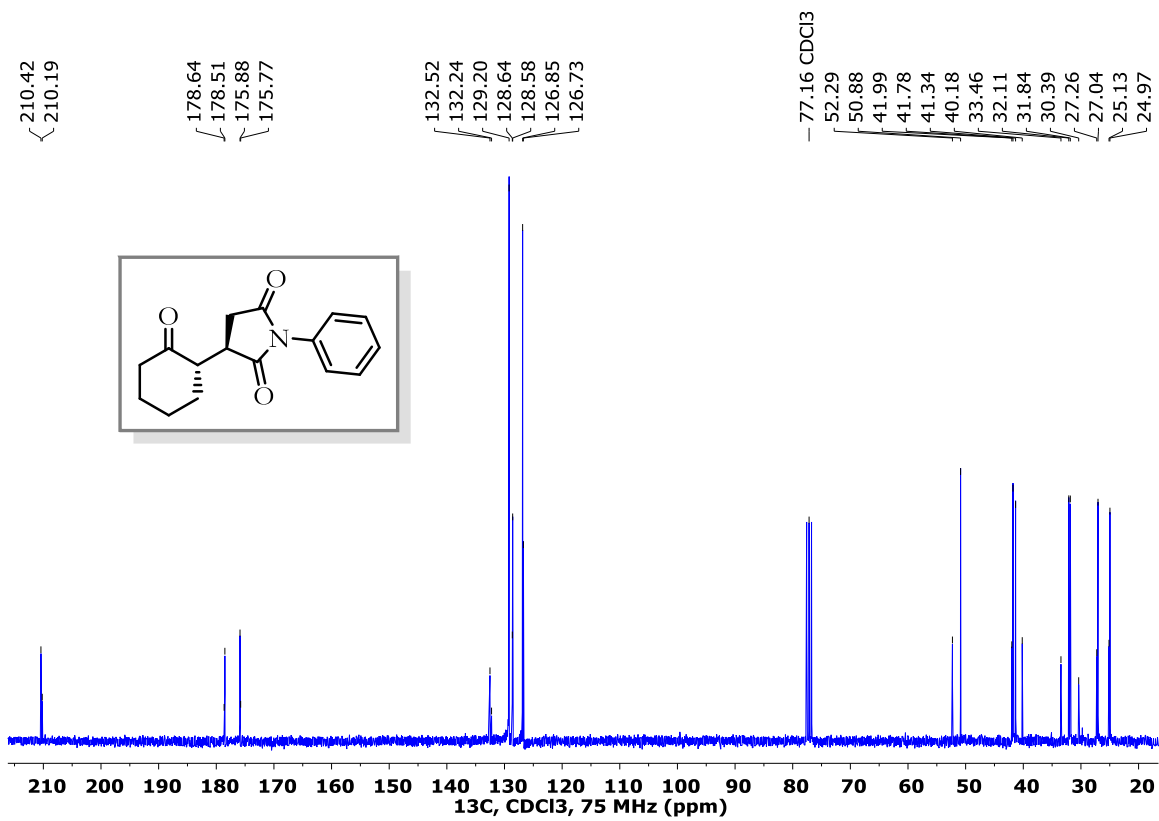
RMN ^1H del compuesto 100k.



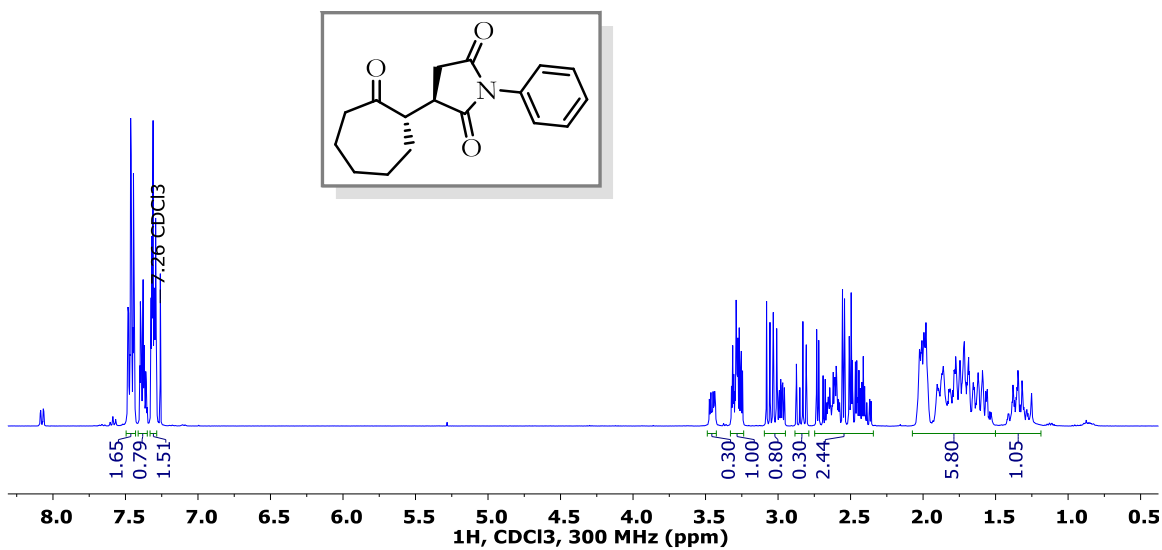
RMN ^{13}C del compuesto 100k.



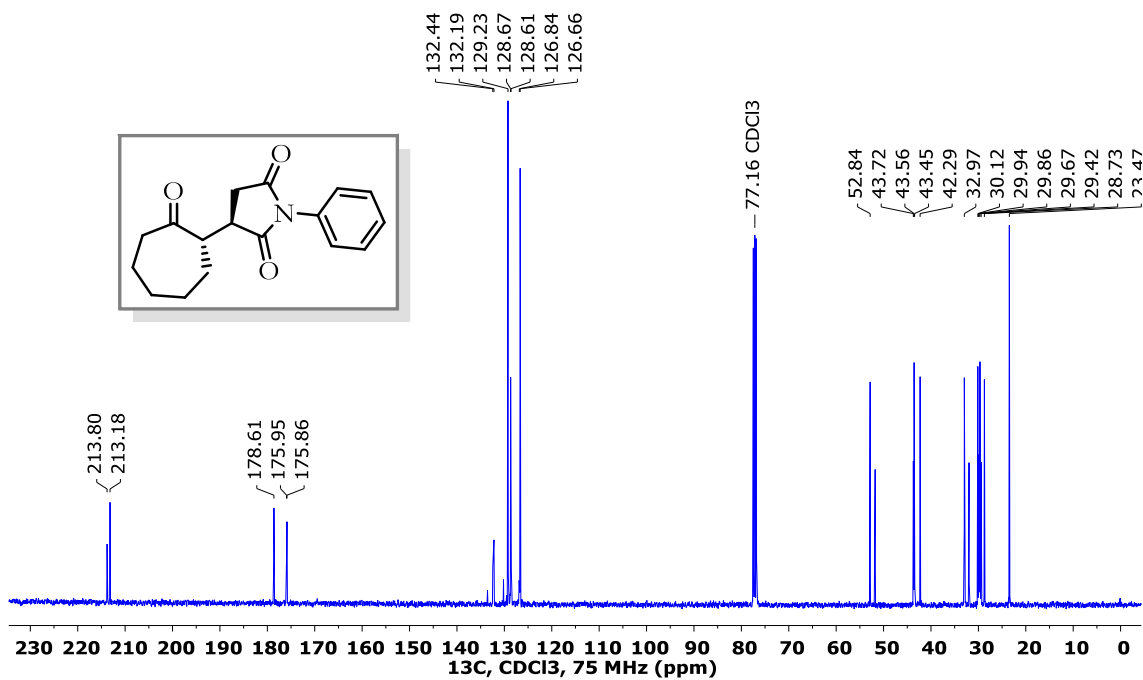
RMN ^1H del compuesto 105.



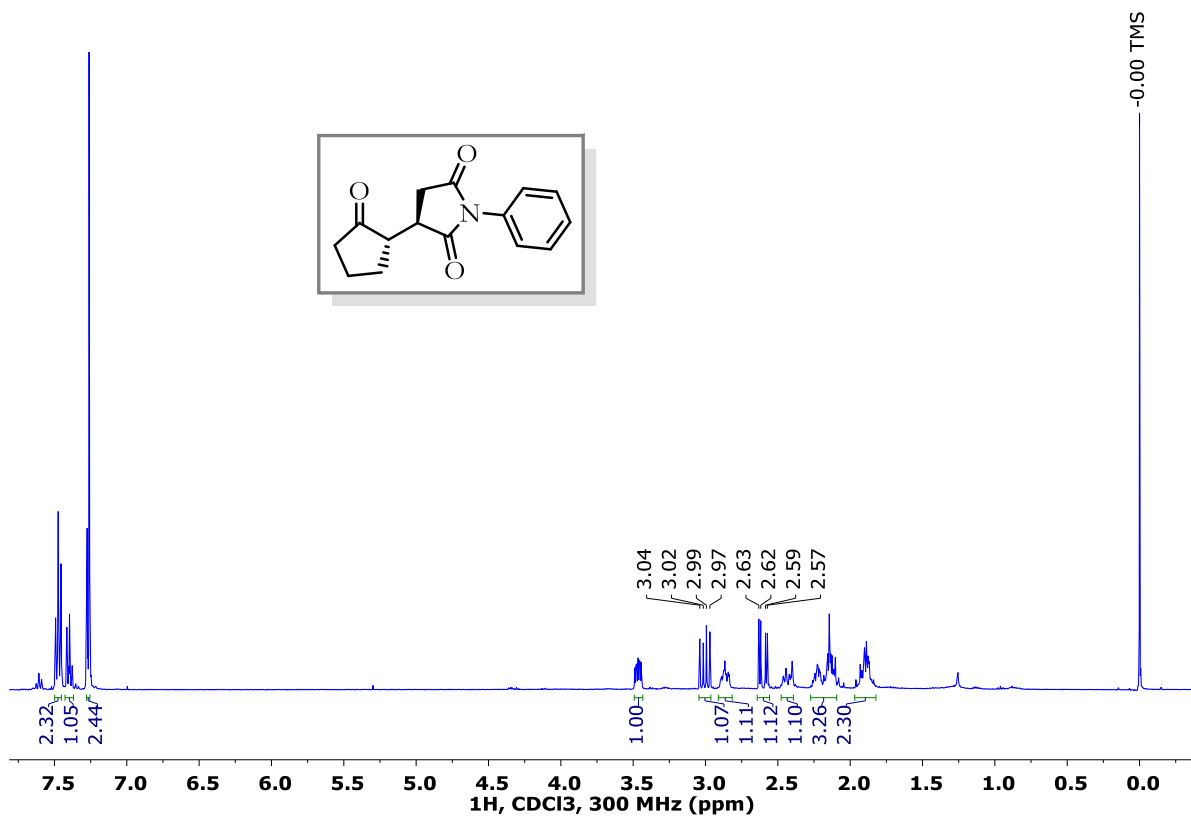
RMN ^{13}C del compuesto 105.



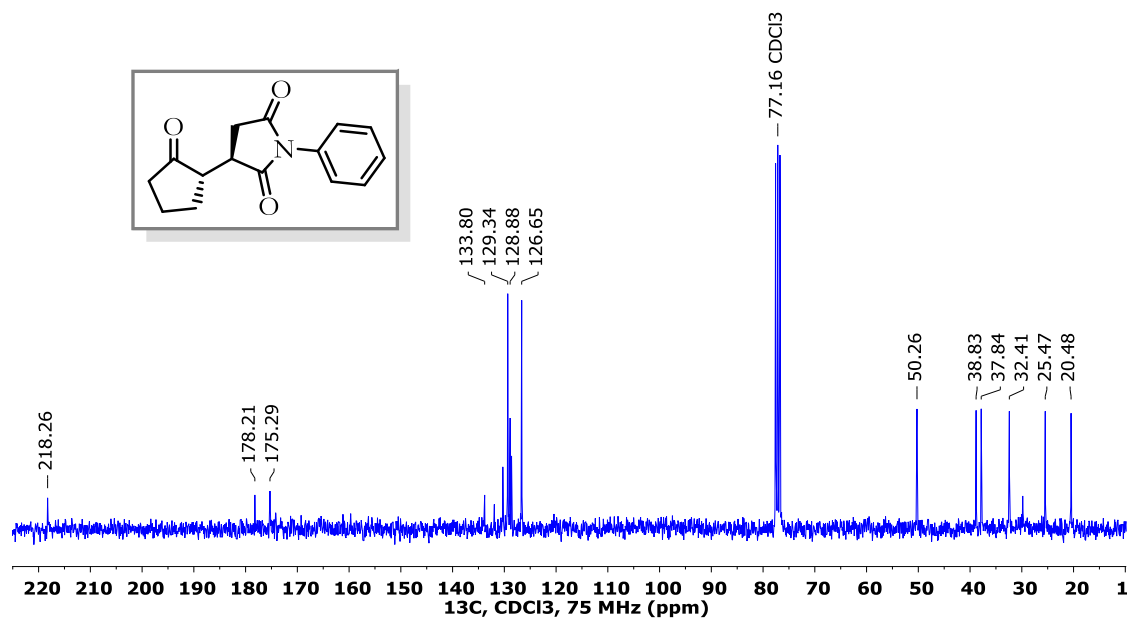
RMN ¹H del compuesto 107a.



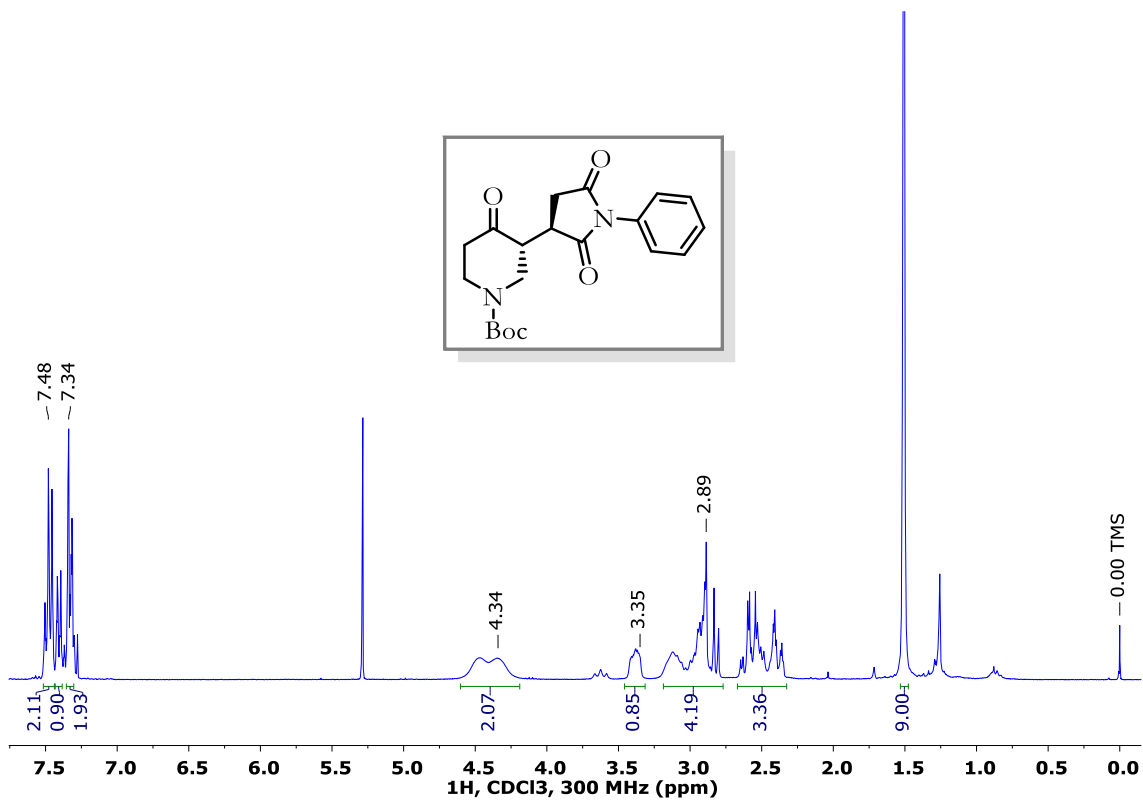
RMN ¹³C del compuesto 107a.



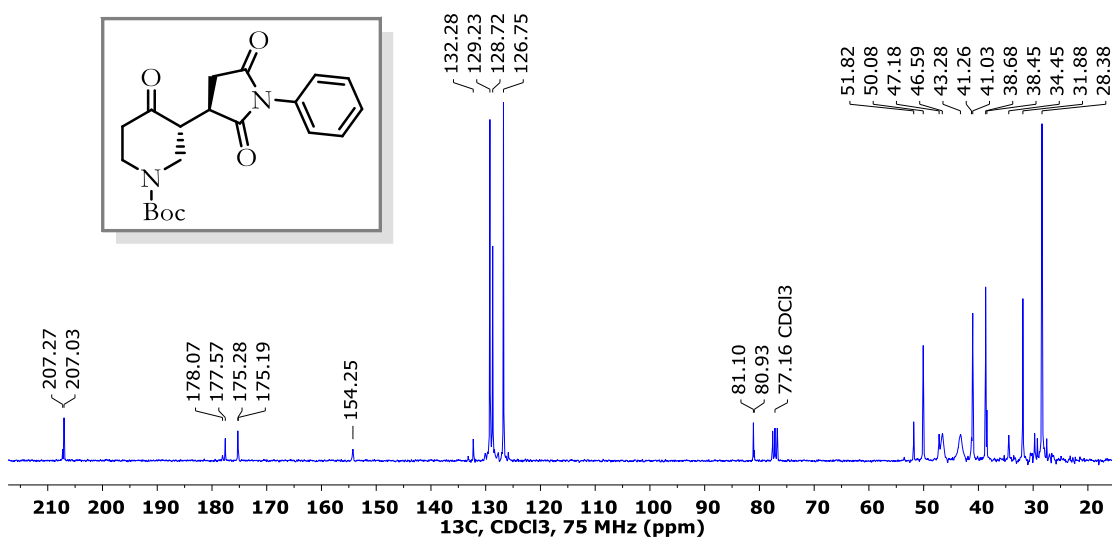
RMN ^1H del compuesto **107b**.



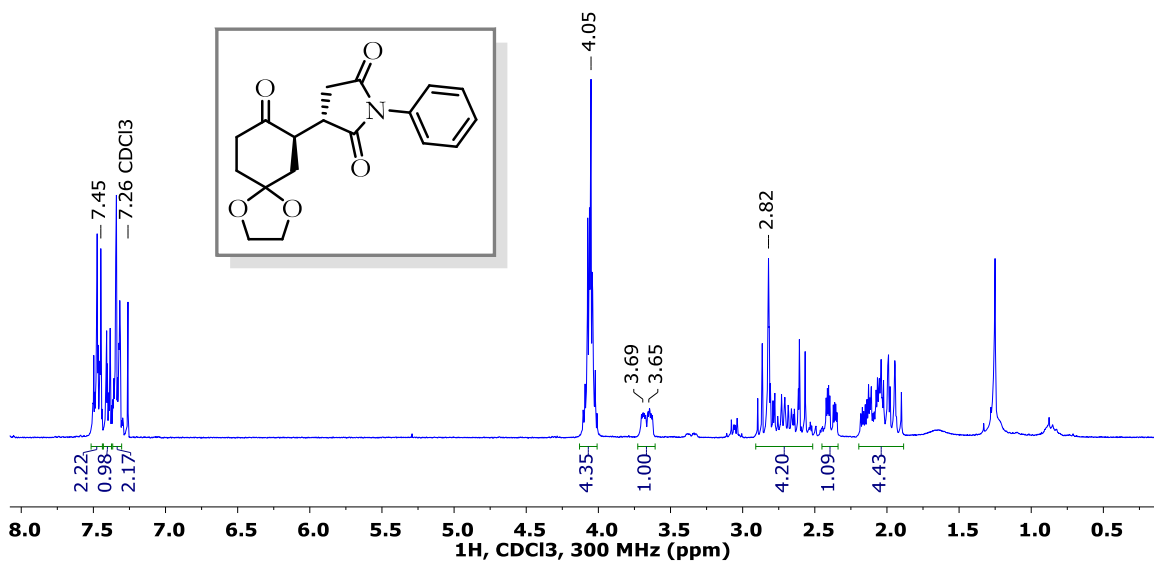
RMN ^{13}C del compuesto **107b**.



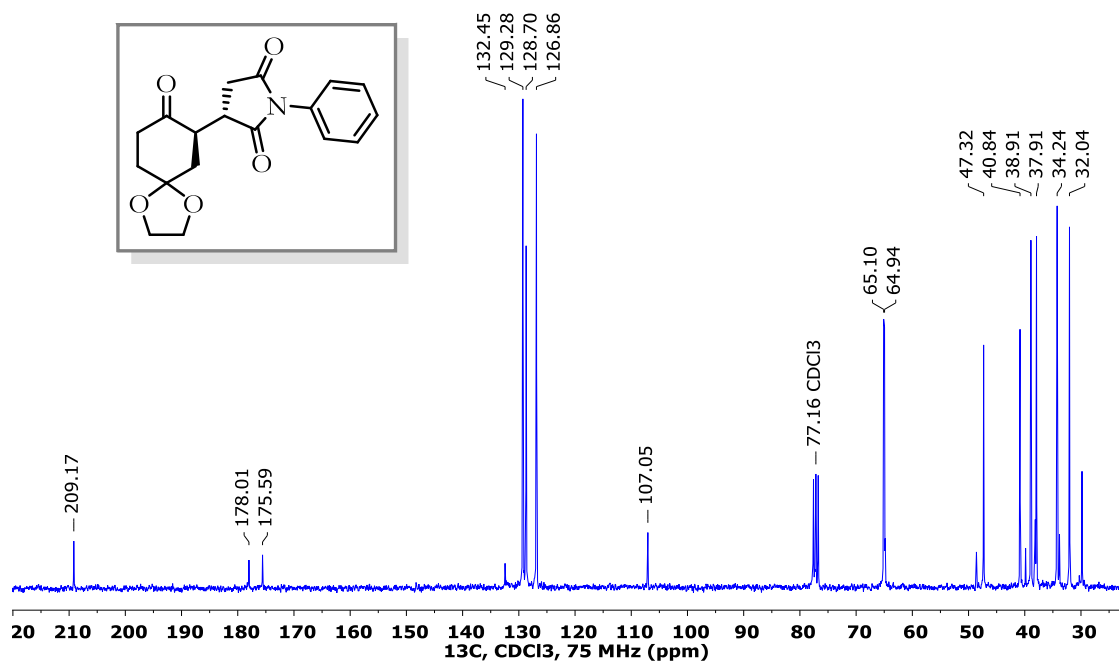
RMN ¹H del compuesto **107c**.



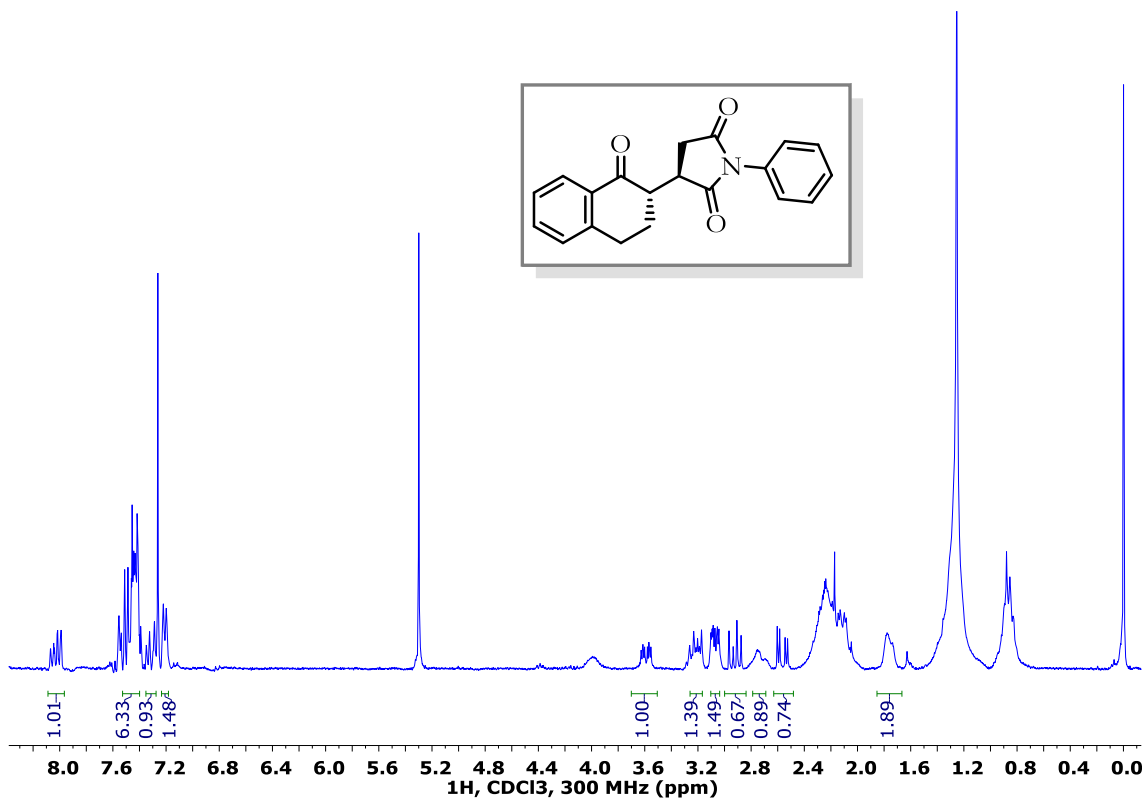
RMN ¹³C del compuesto **107c**.



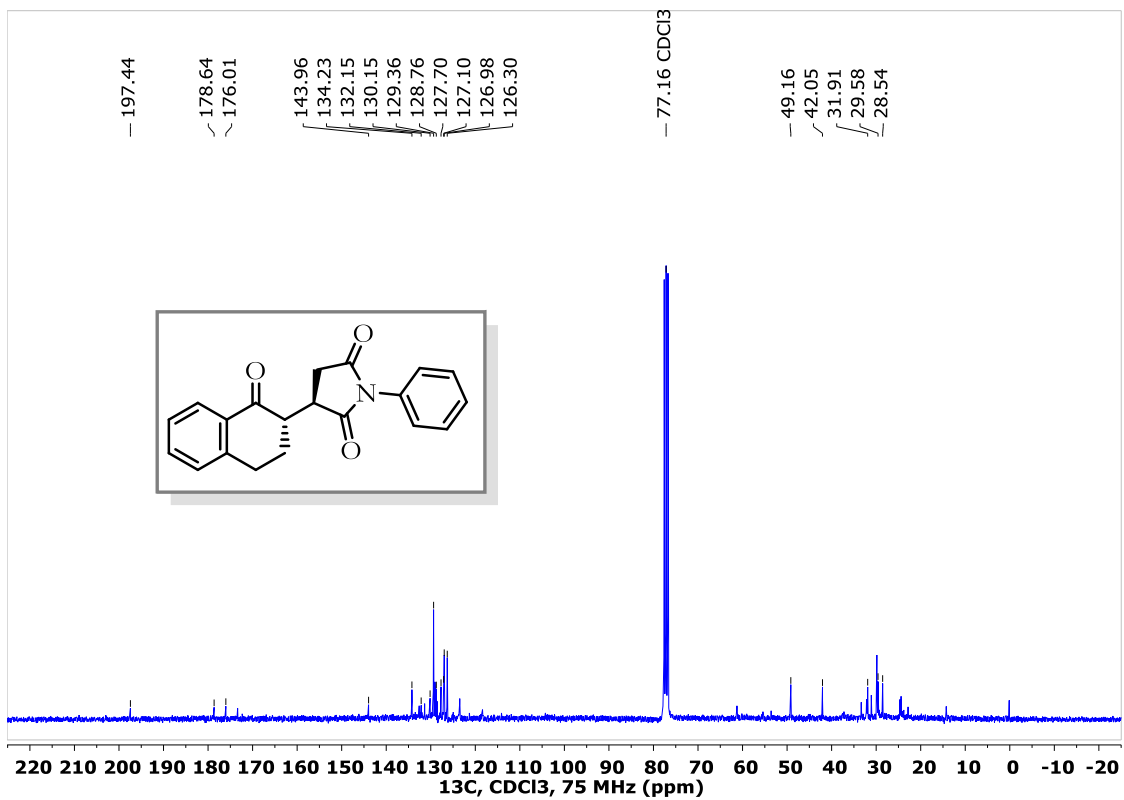
RMN ^1H del compuesto 107d.



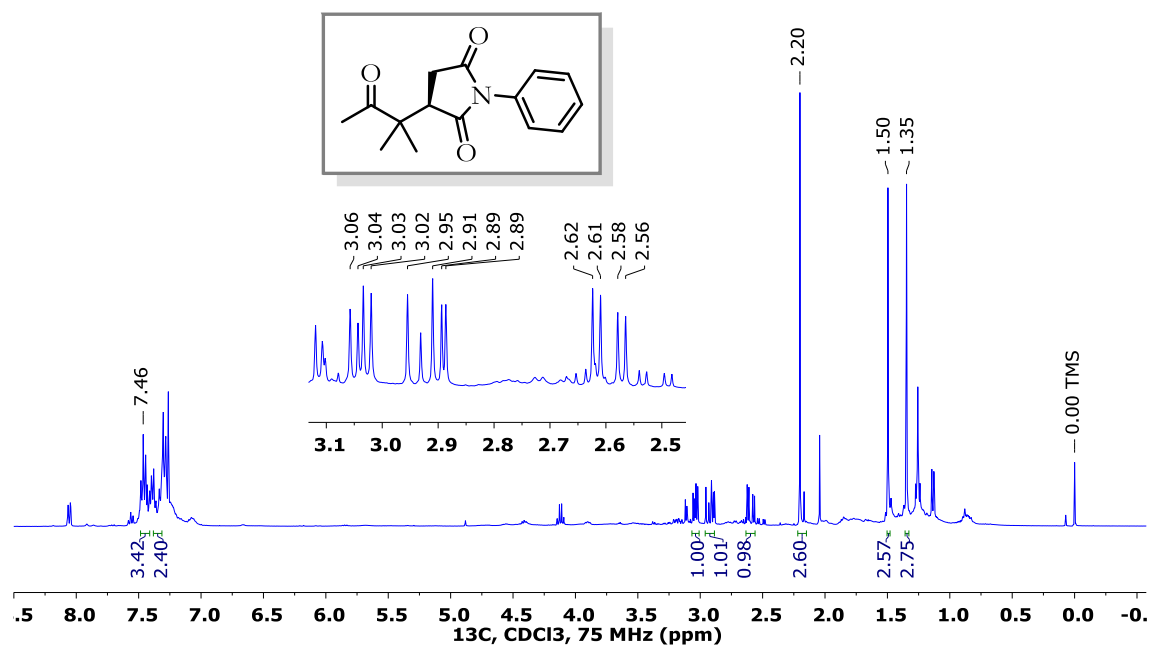
RMN ^{13}C del compuesto 107d.



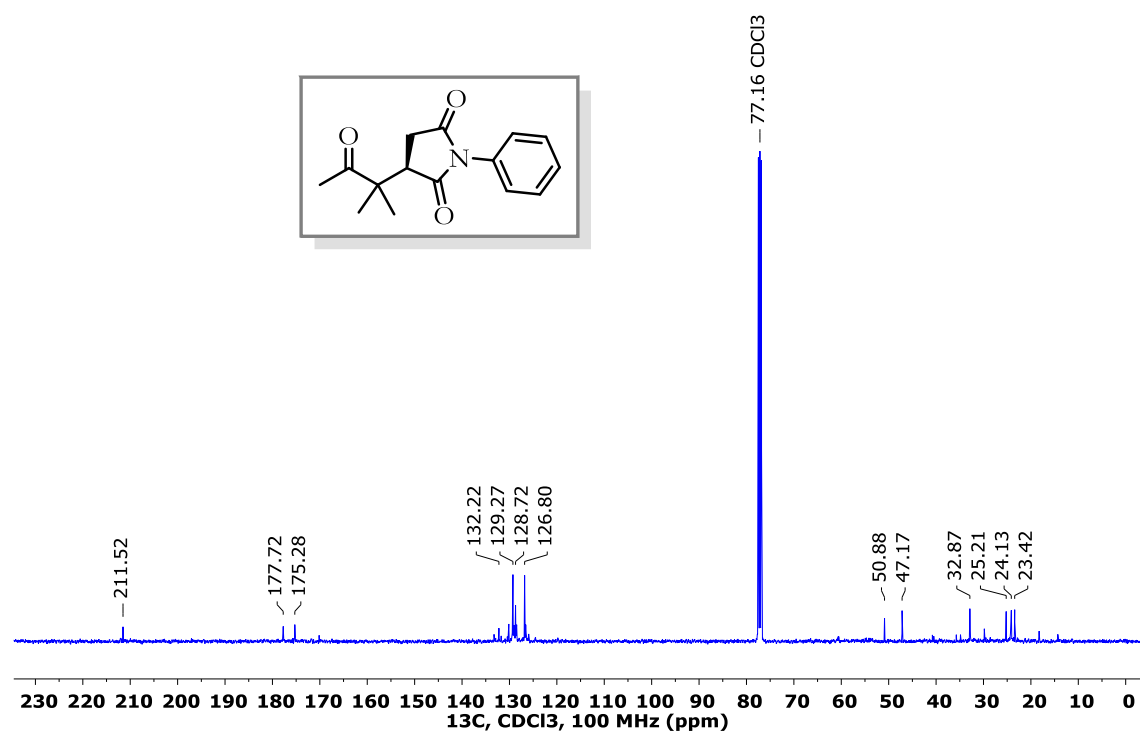
RMN ¹H del compuesto **107e**.



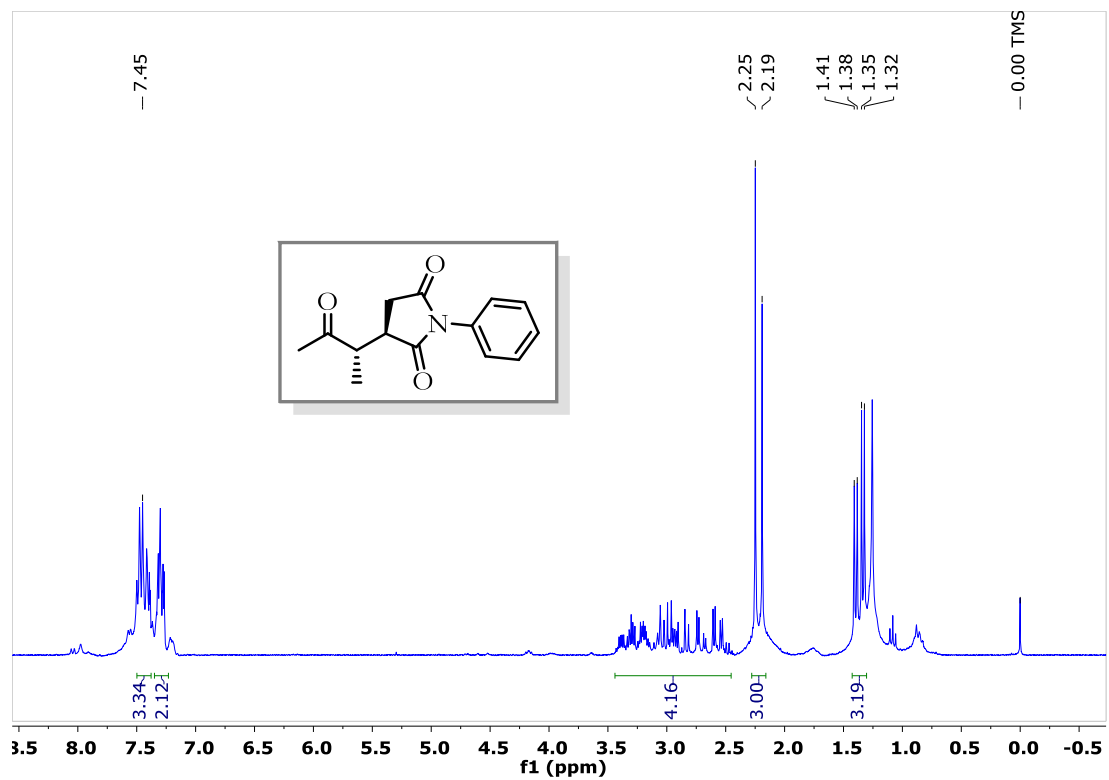
RMN ¹³C del compuesto **107e**.



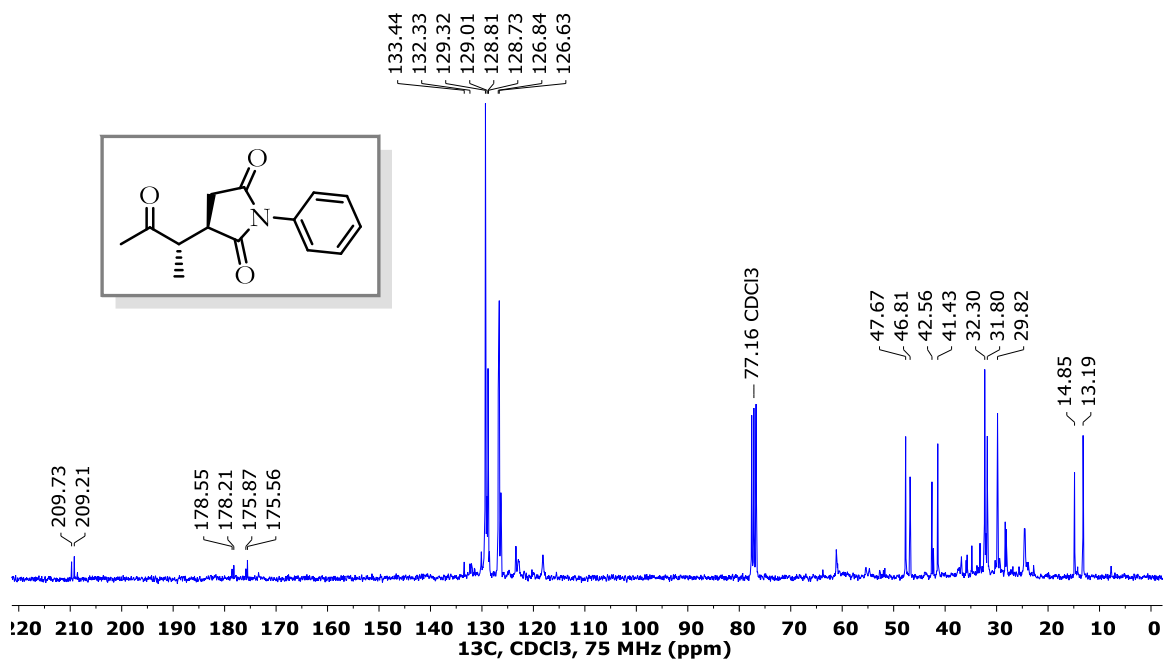
RMN ¹H del compuesto 107f.



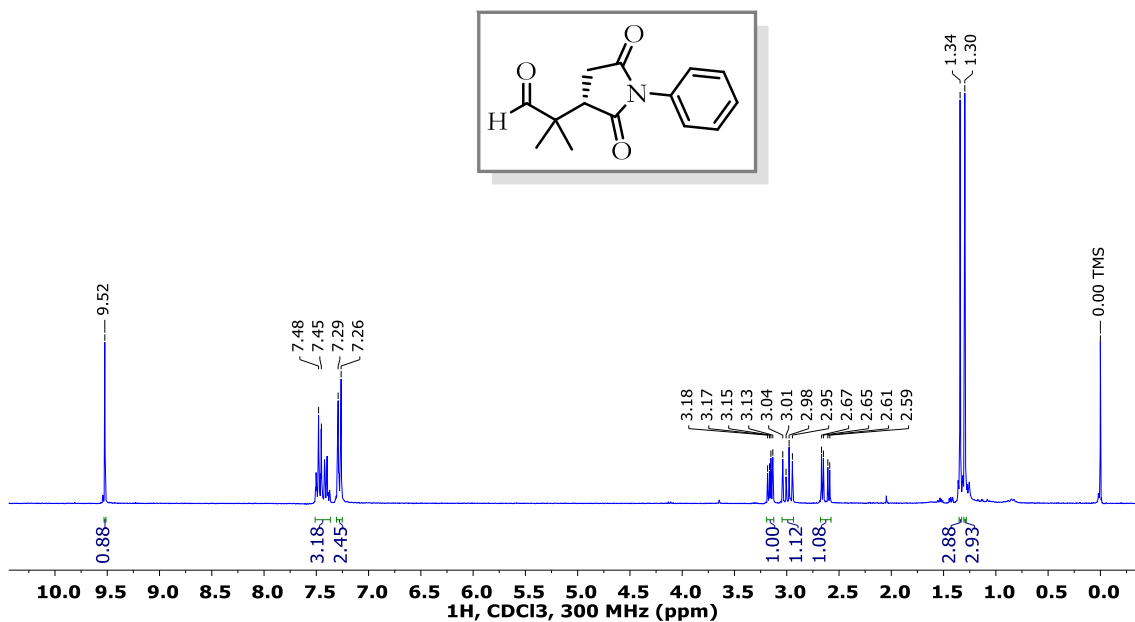
RMN ¹³C del compuesto 107f.



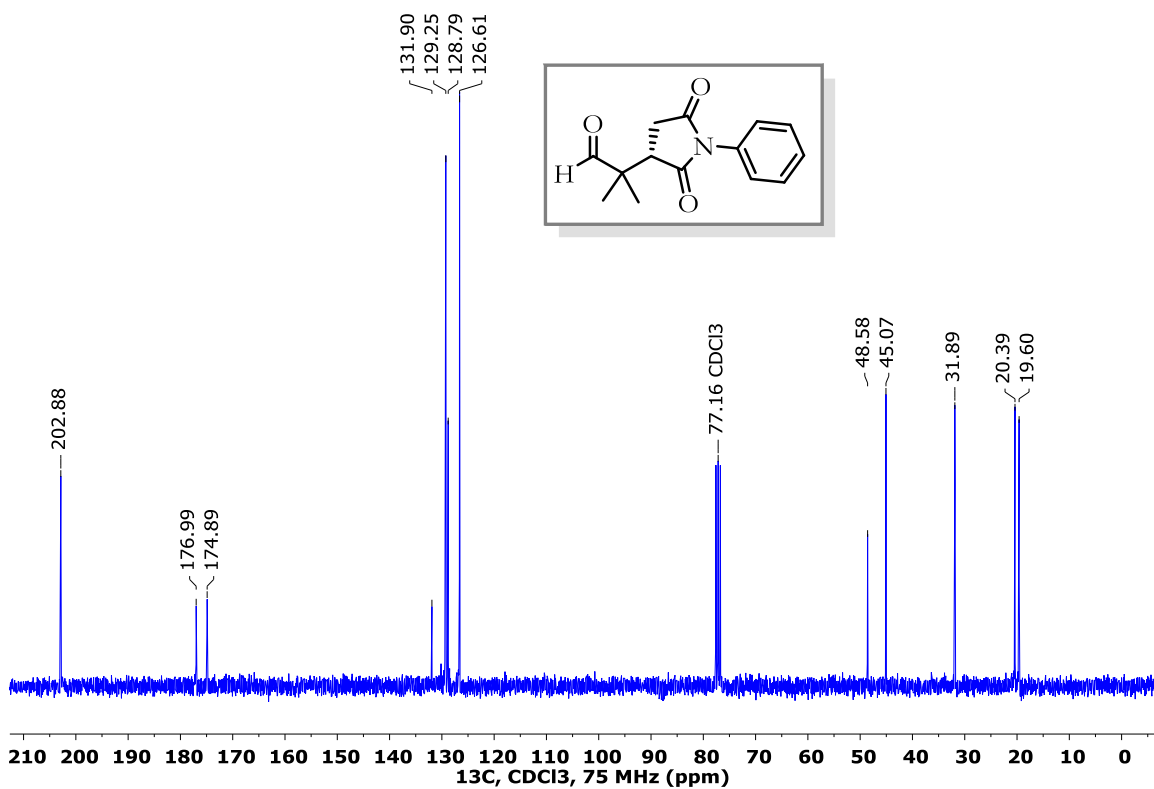
RMN ¹H del compuesto 107g.



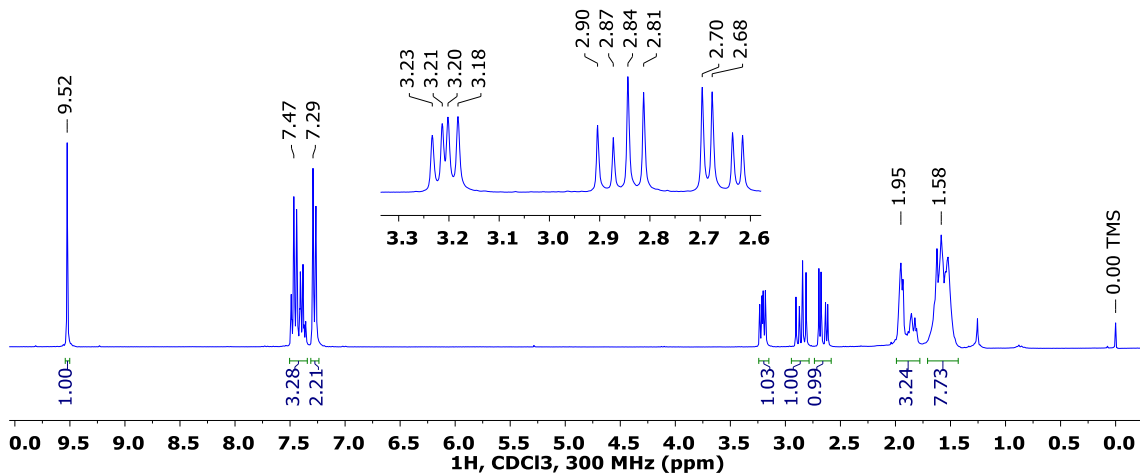
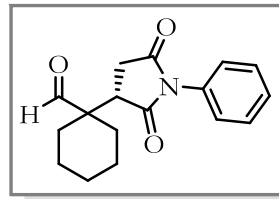
RMN ¹³C del compuesto 107g.



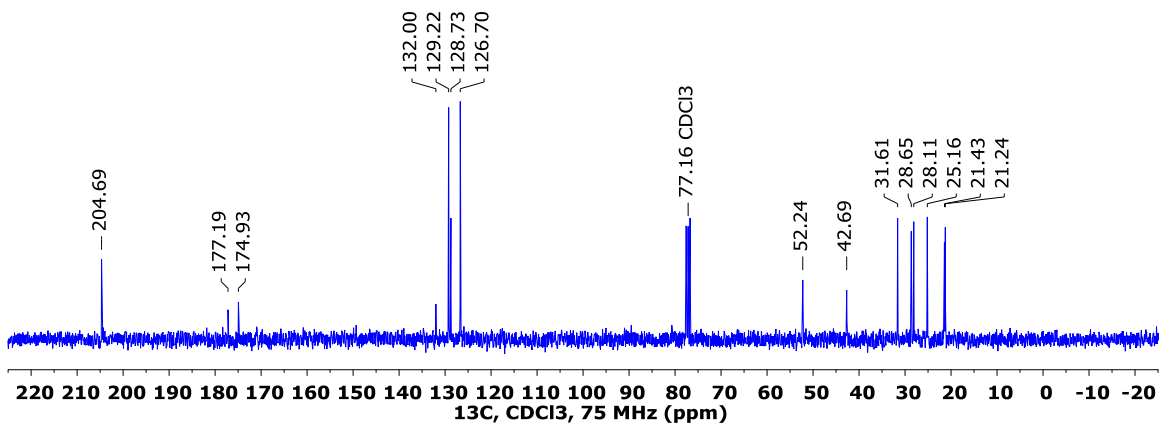
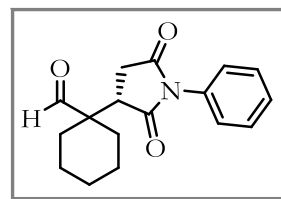
RMN ¹H del compuesto 103.



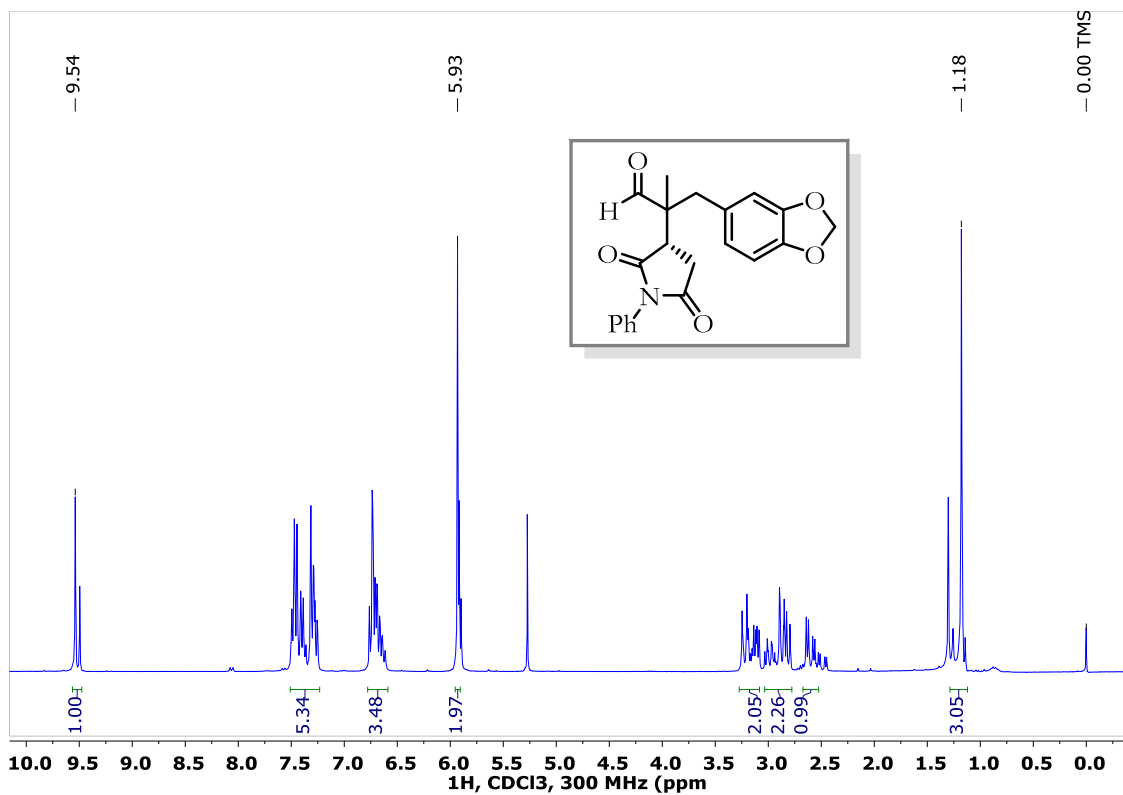
RMN ¹³C del compuesto 103.



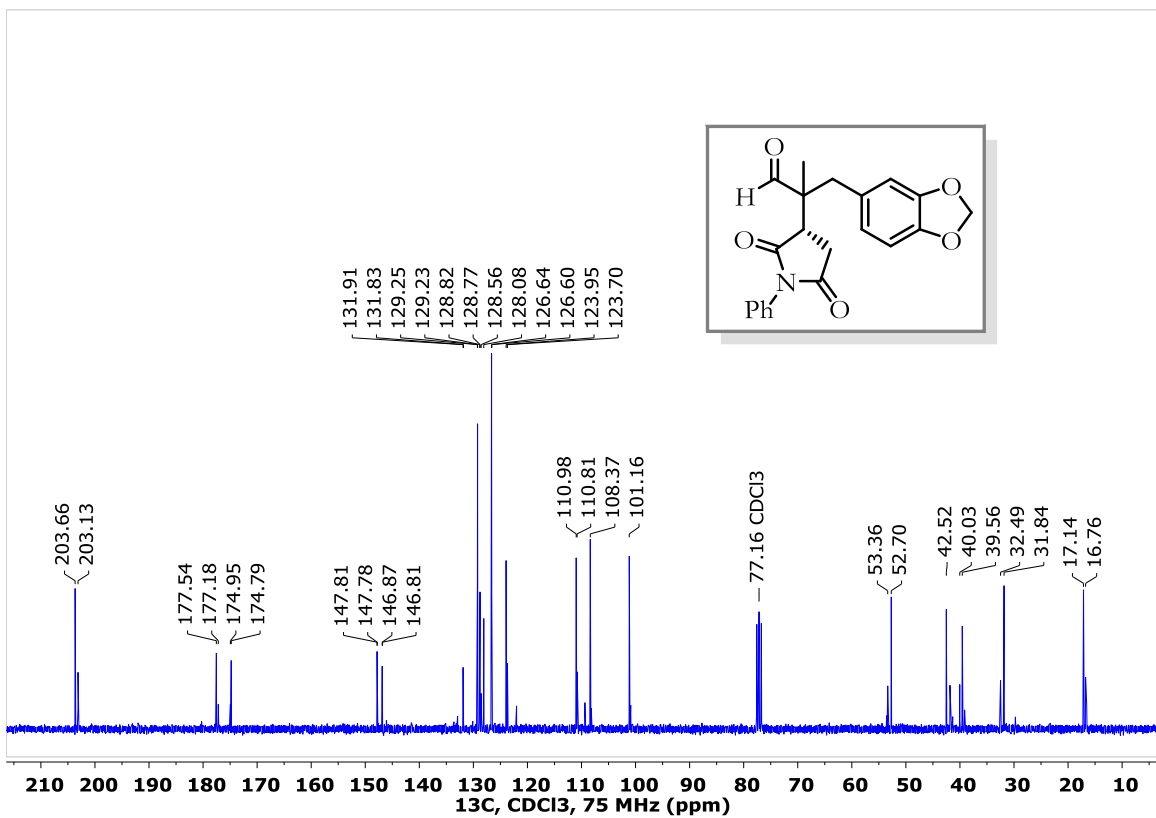
RMN ^1H del compuesto **107h**.



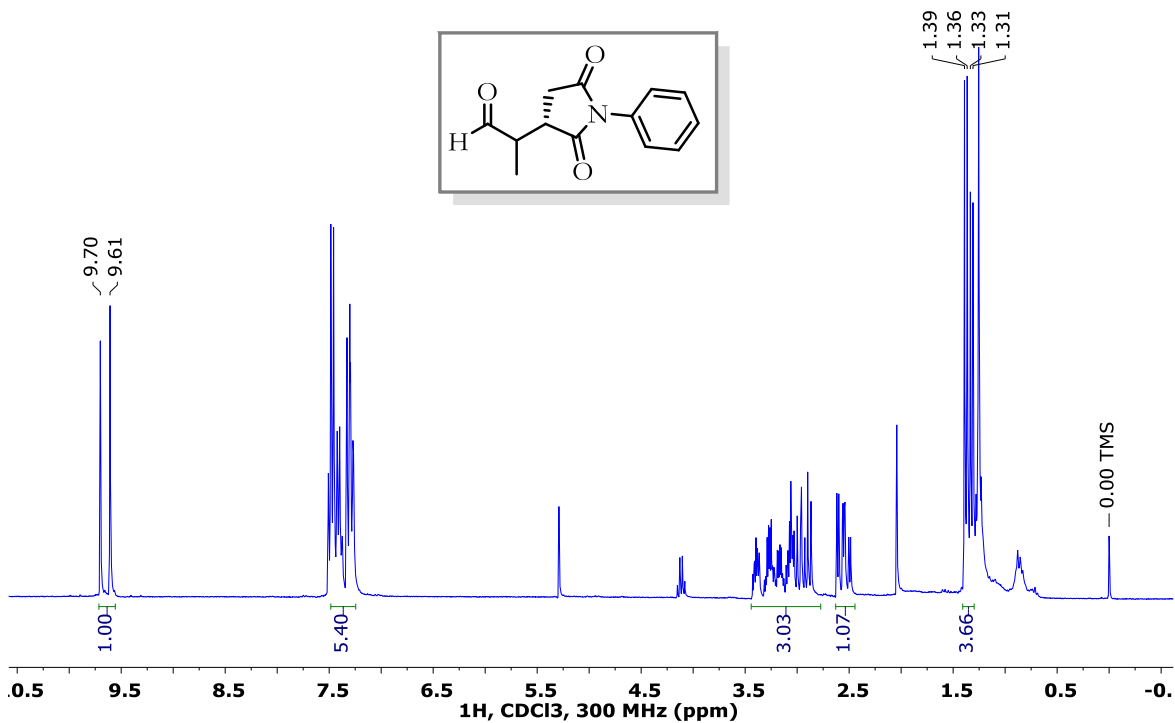
RMN ^{13}C del compuesto **107h**.



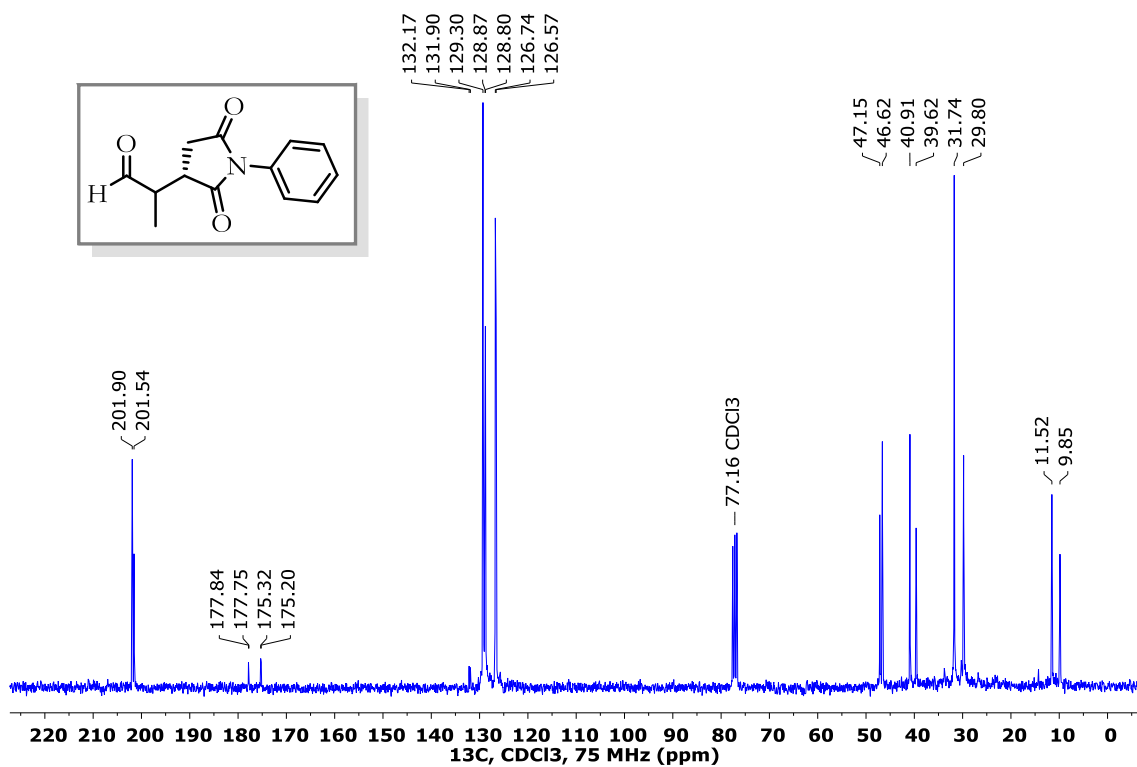
RMN ¹H del compuesto 107i.



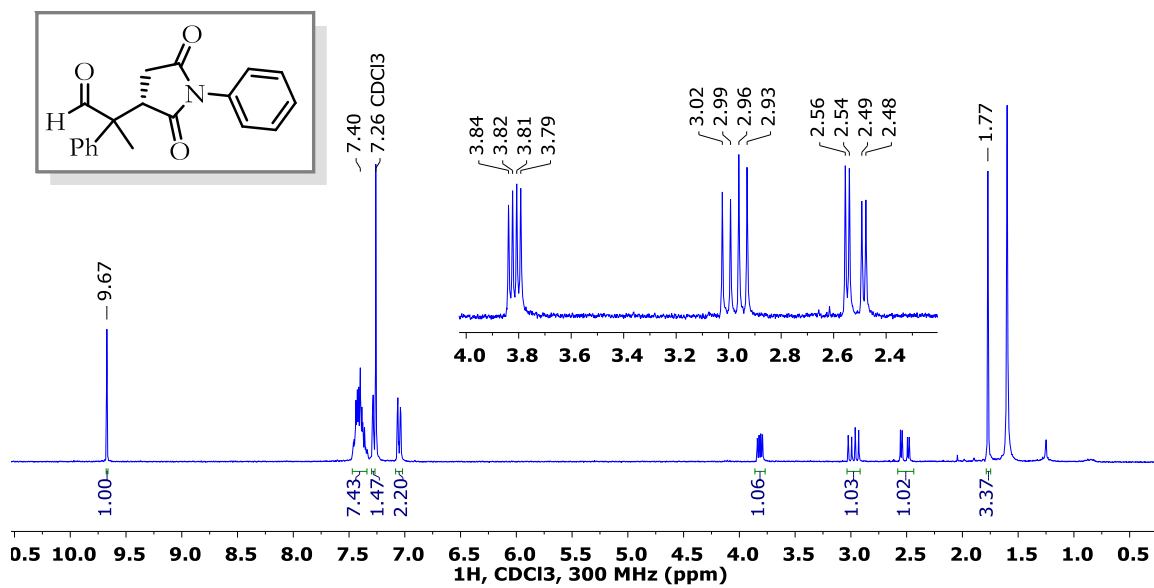
RMN ¹³C del compuesto 107i.



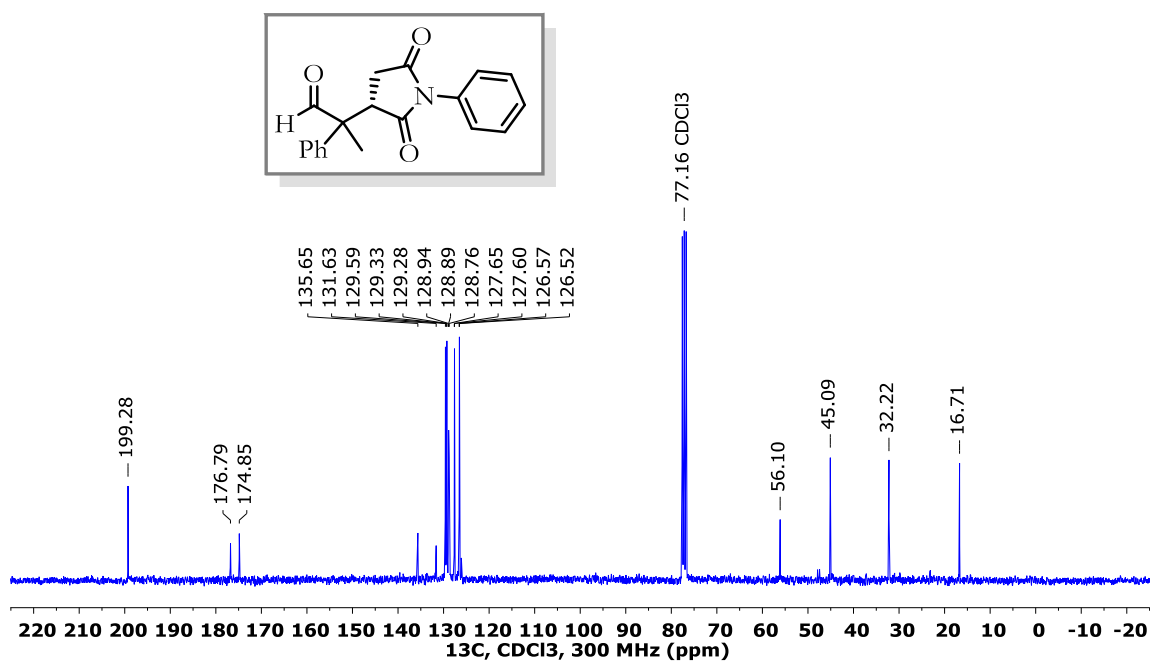
RMN ^1H del compuesto **107j**.



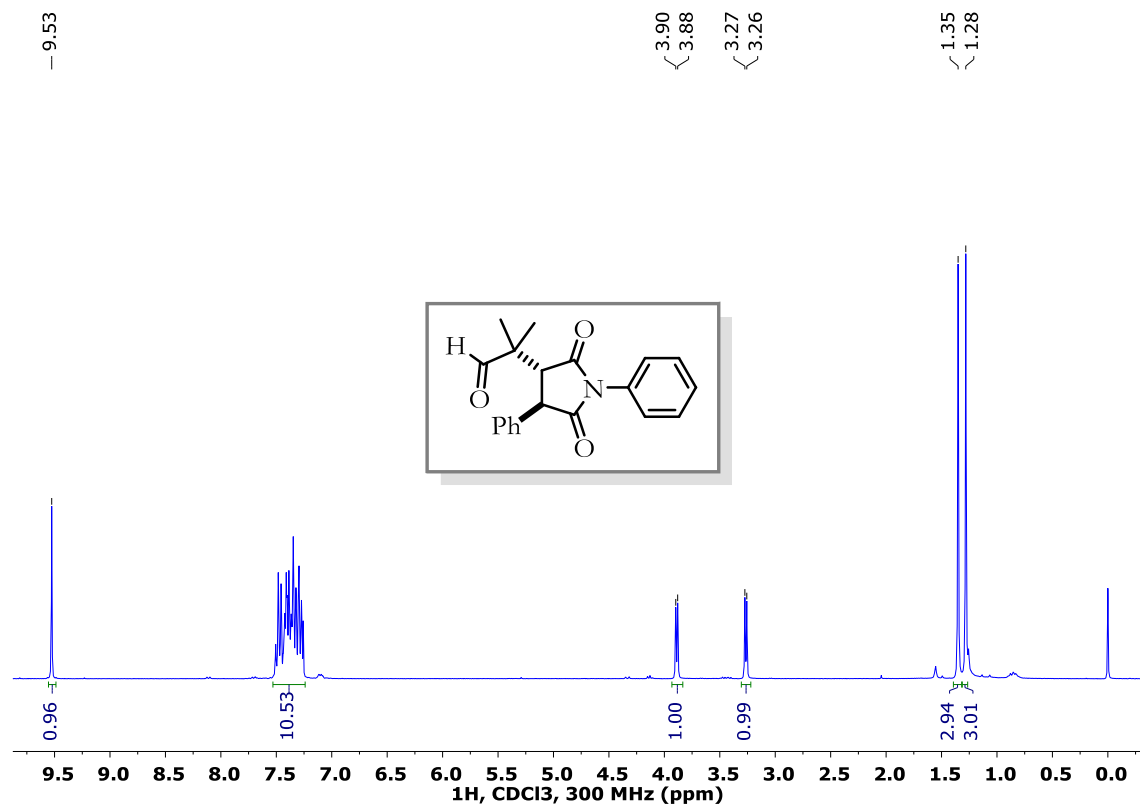
RMN ^{13}C del compuesto **107j**.



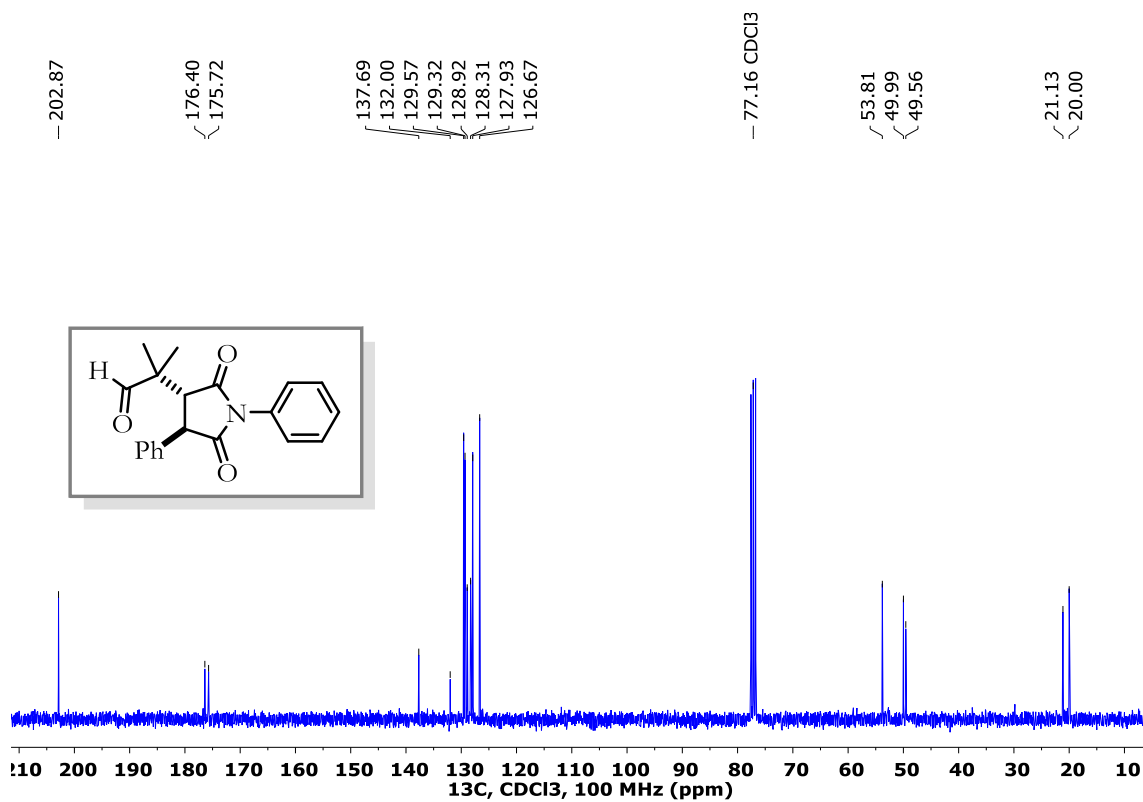
RMN ¹H del compuesto 107k.



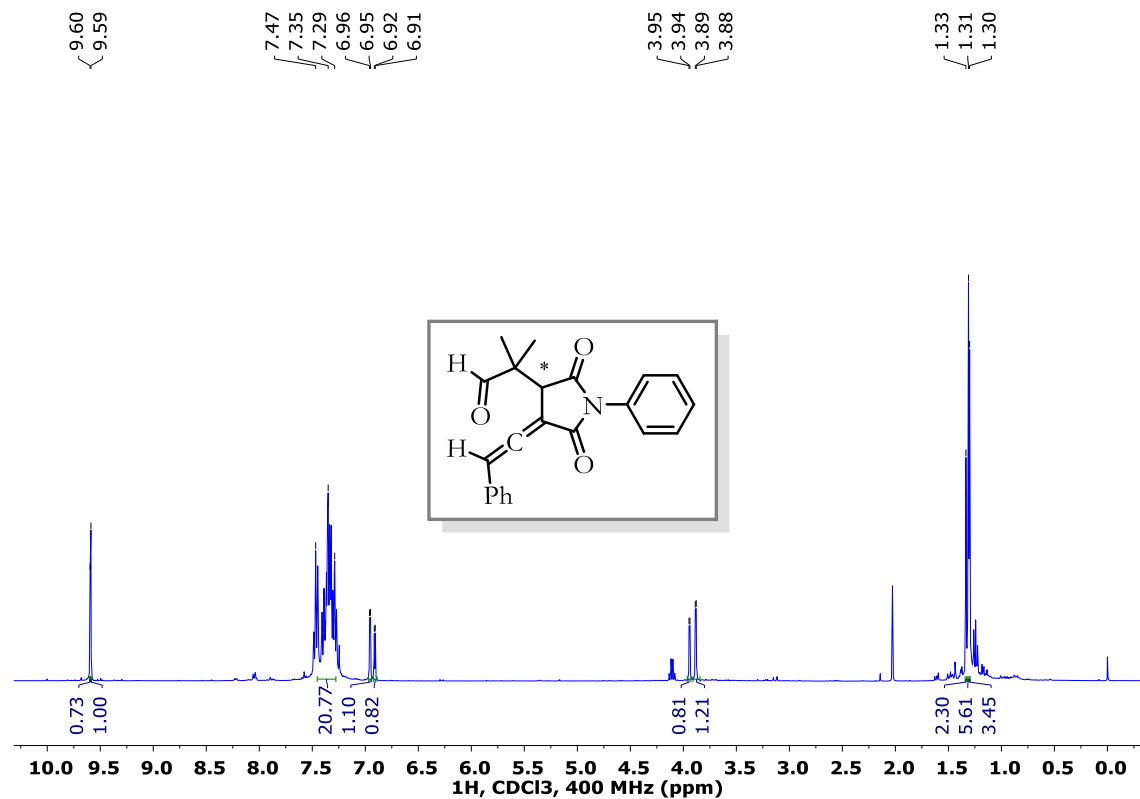
RMN ¹³C del compuesto 107k.



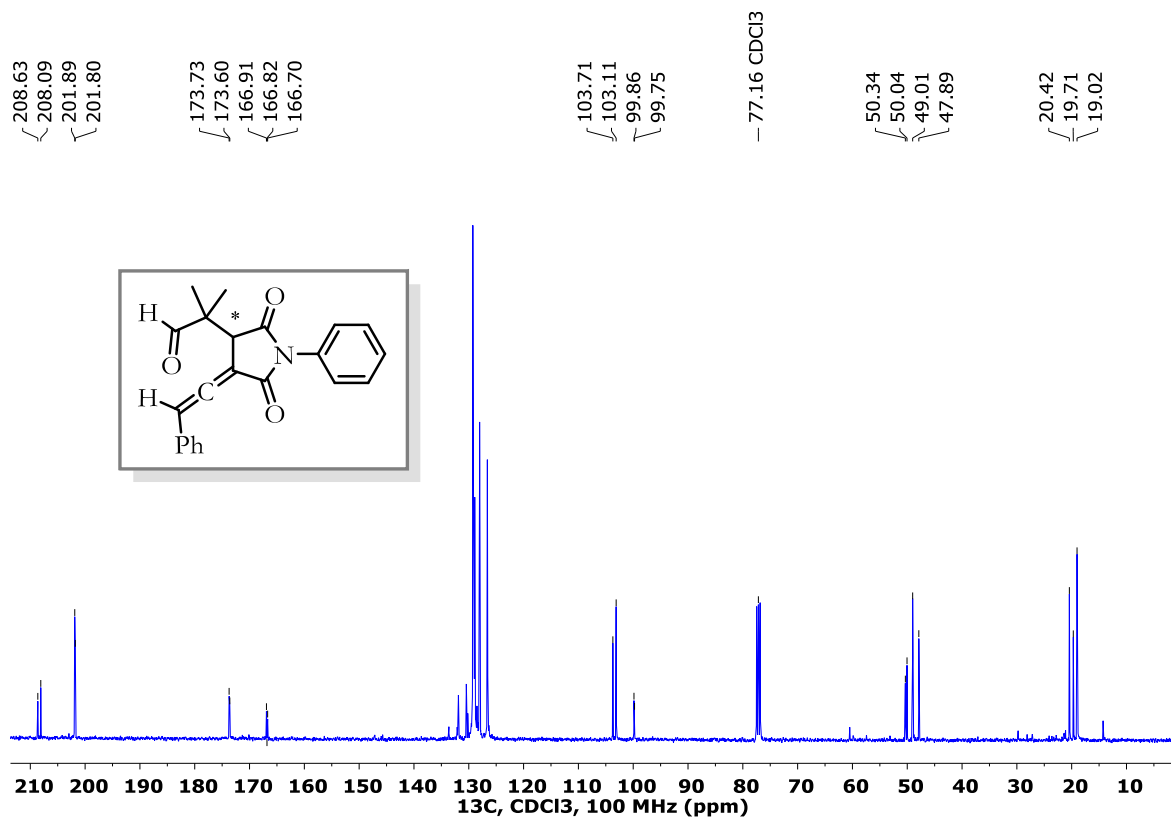
RMN ¹H del compuesto 108.



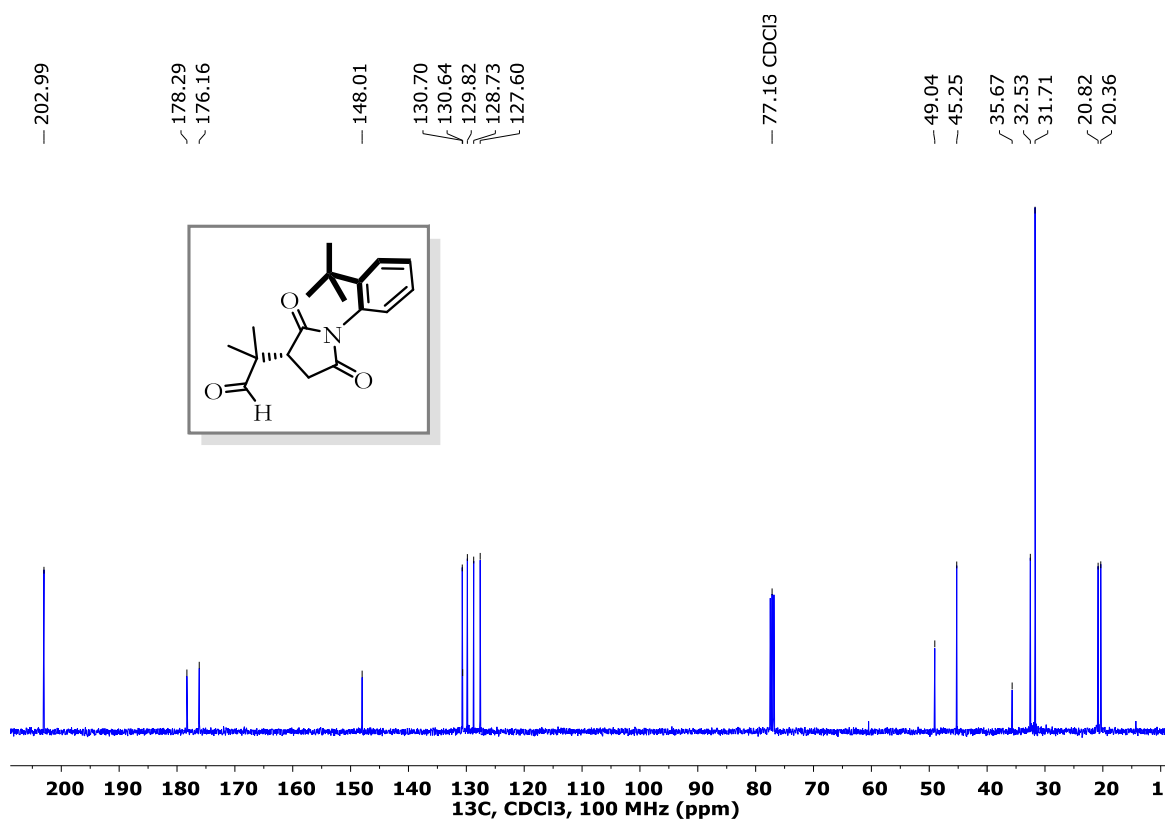
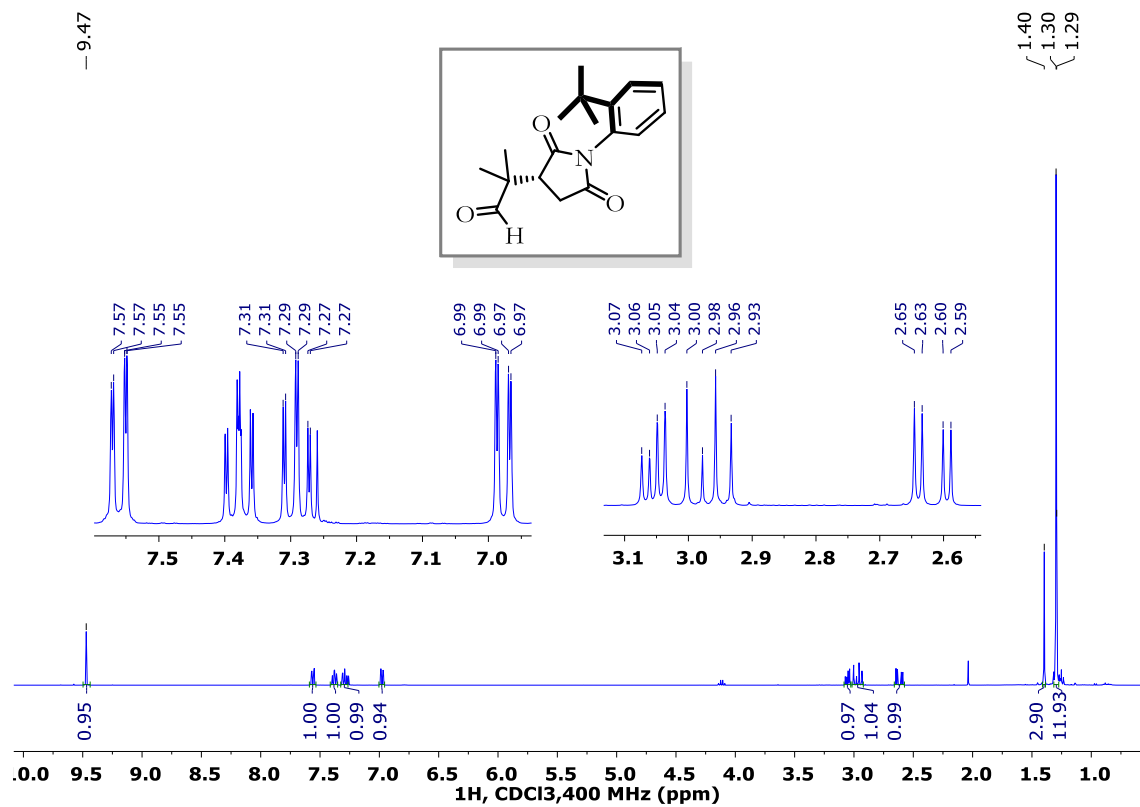
RMN ¹³C del compuesto 108.

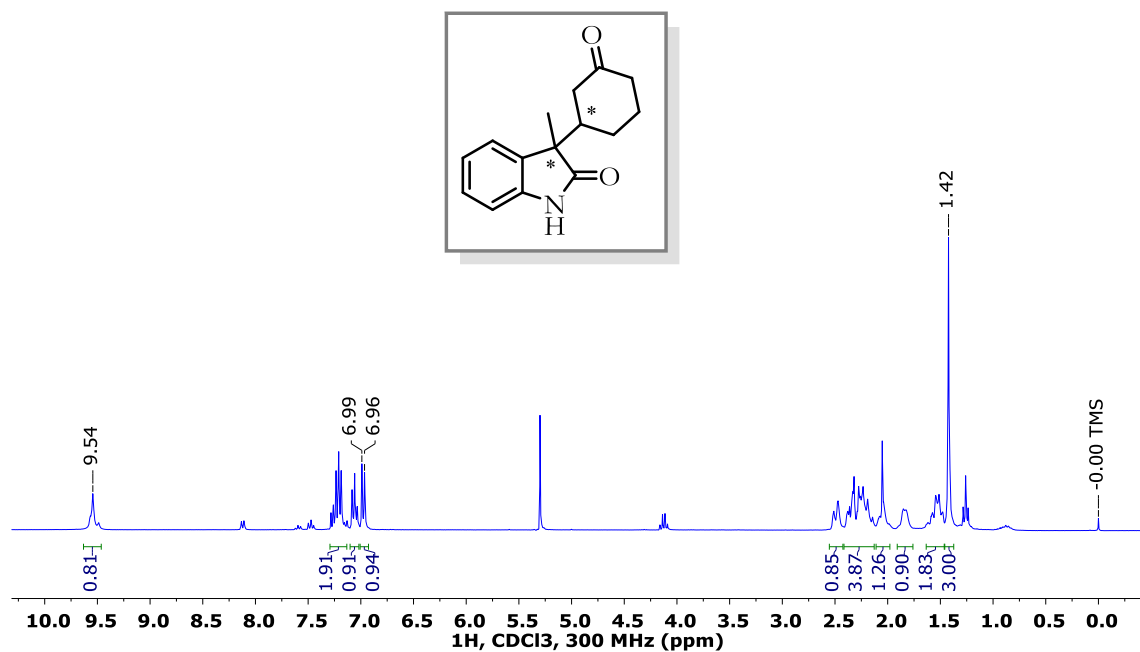


RMN ^1H del compuesto 112.

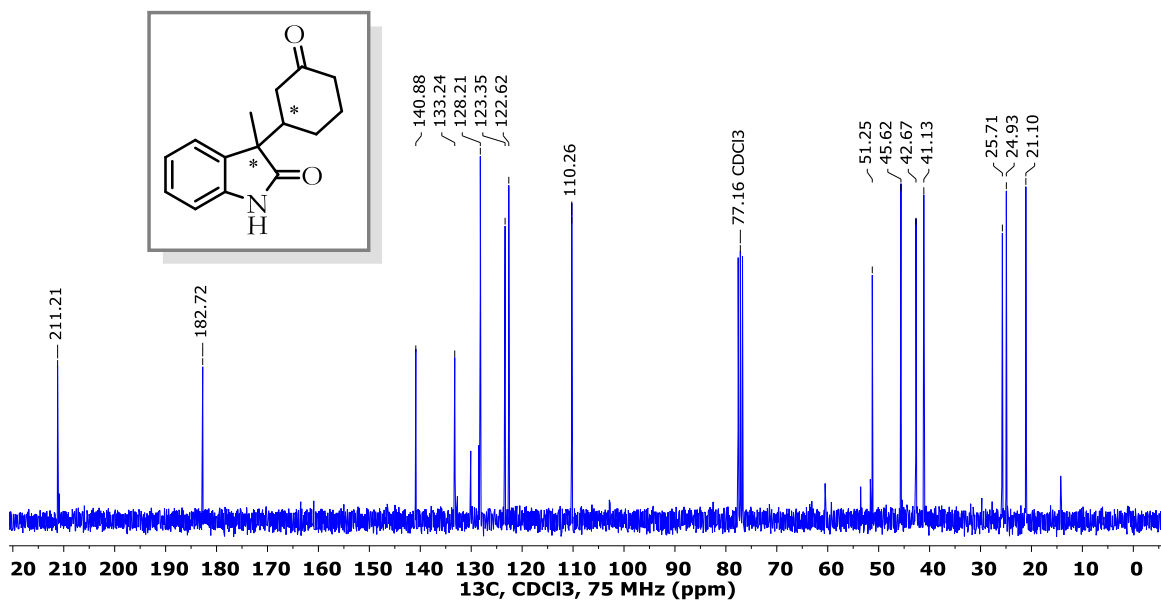


RMN ^{13}C del compuesto 112.

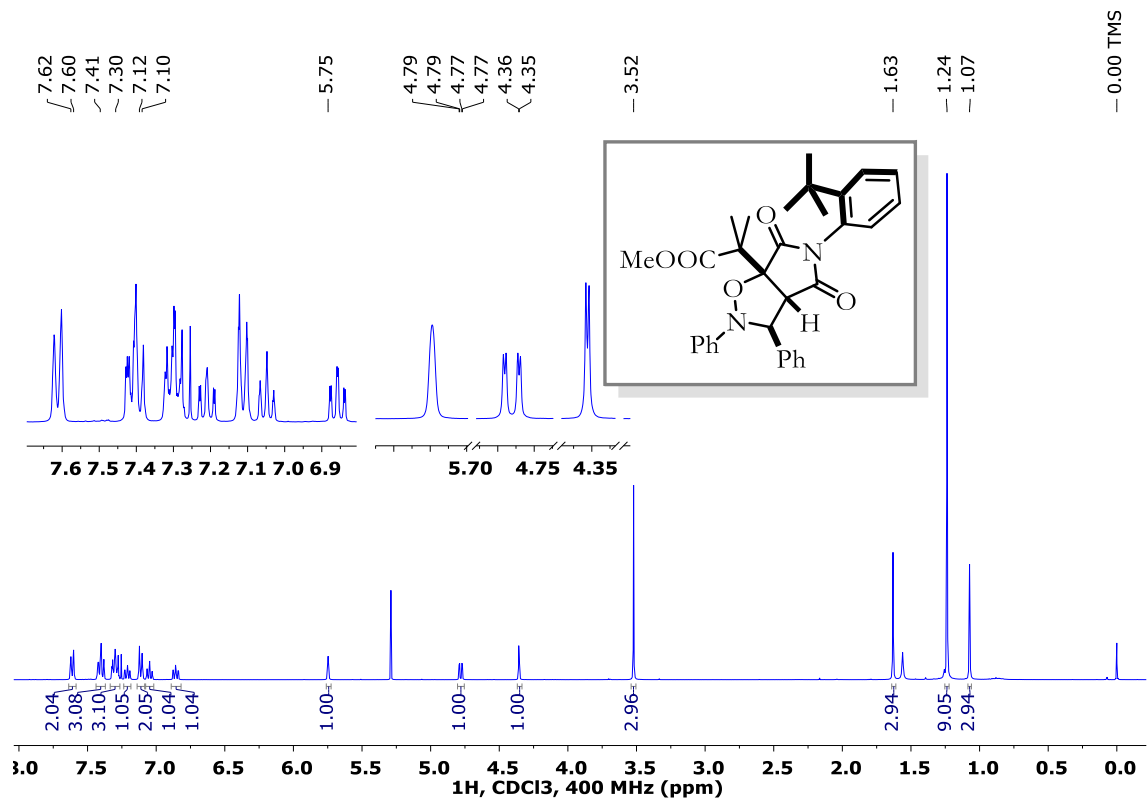




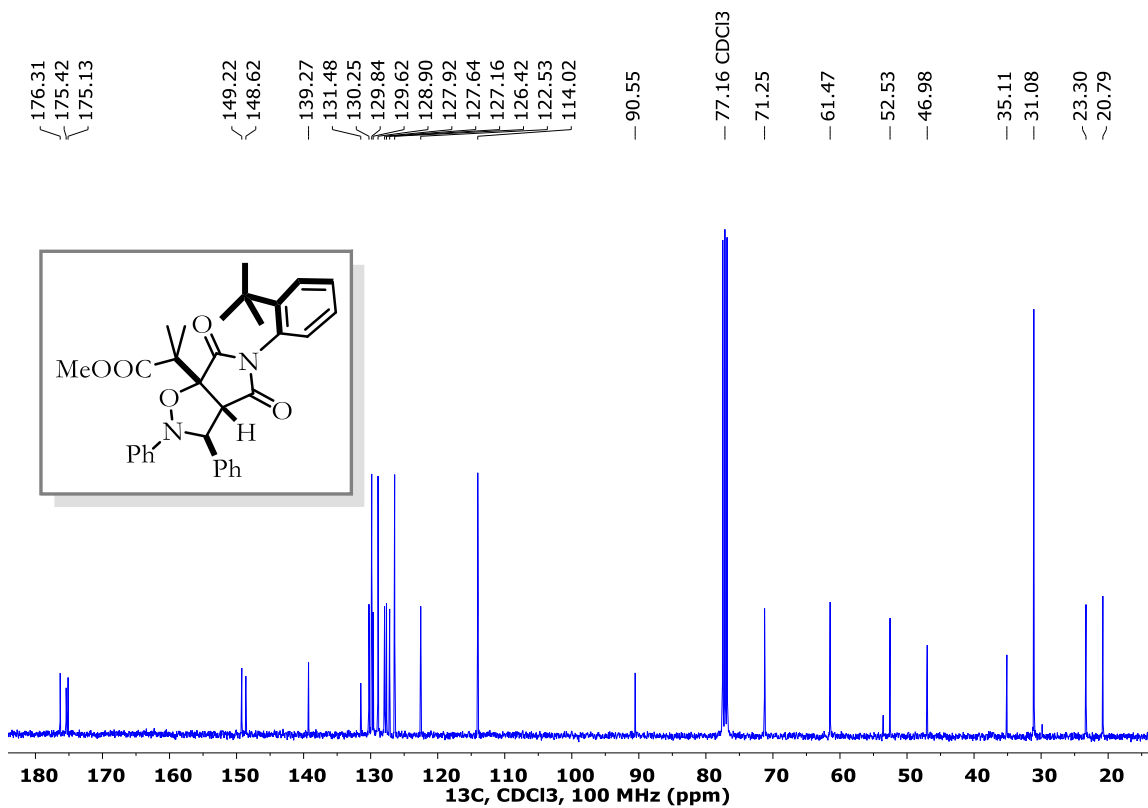
RMN ^1H del compuesto **127**.



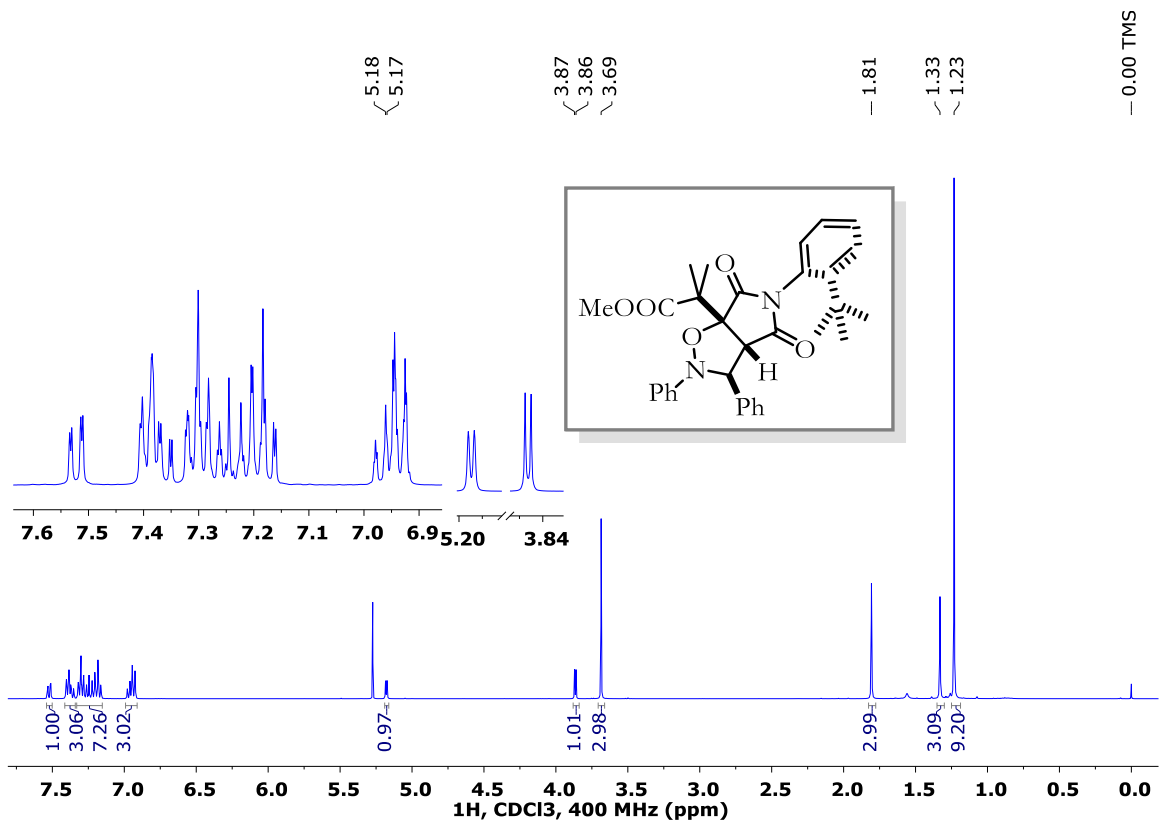
RMN ^{13}C del compuesto **127**.



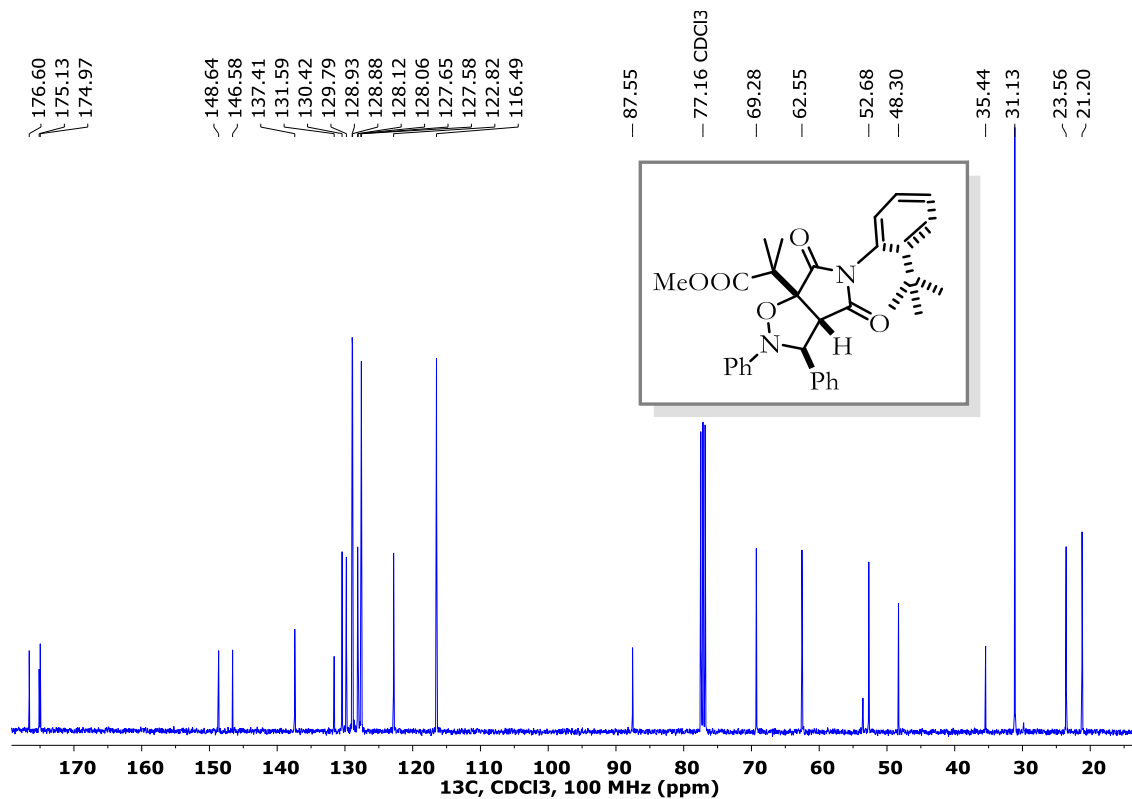
RMN ^1H del compuesto **121a**.



RMN ^{13}C del compuesto **121b**.



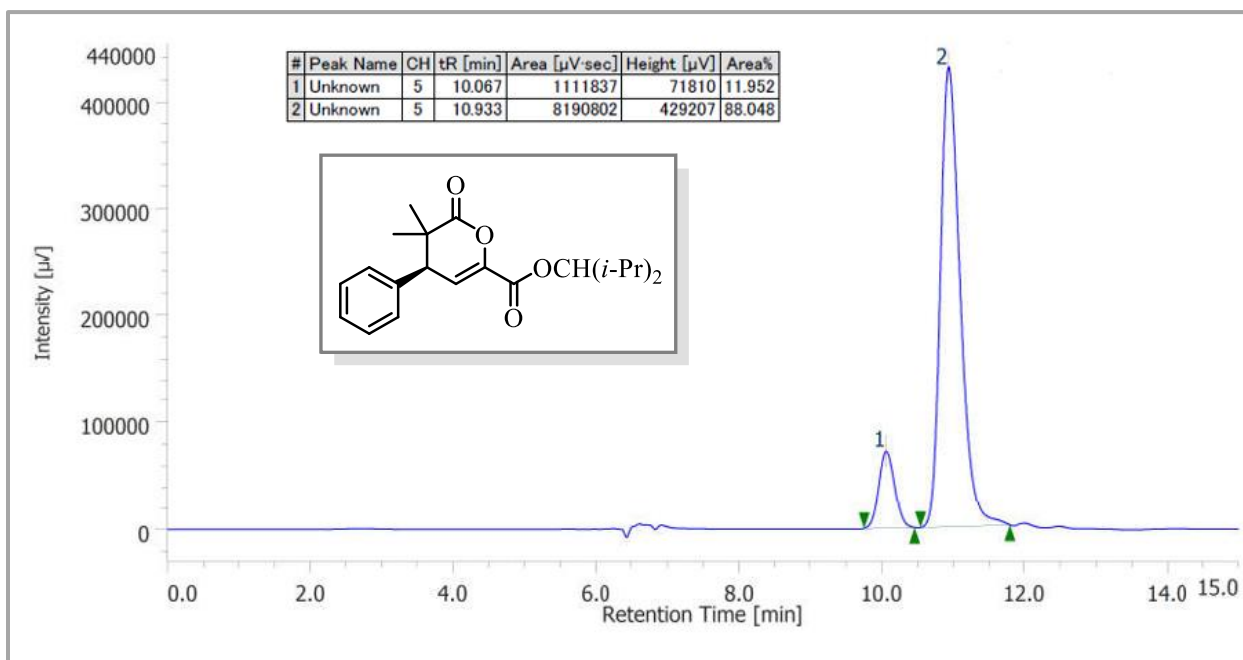
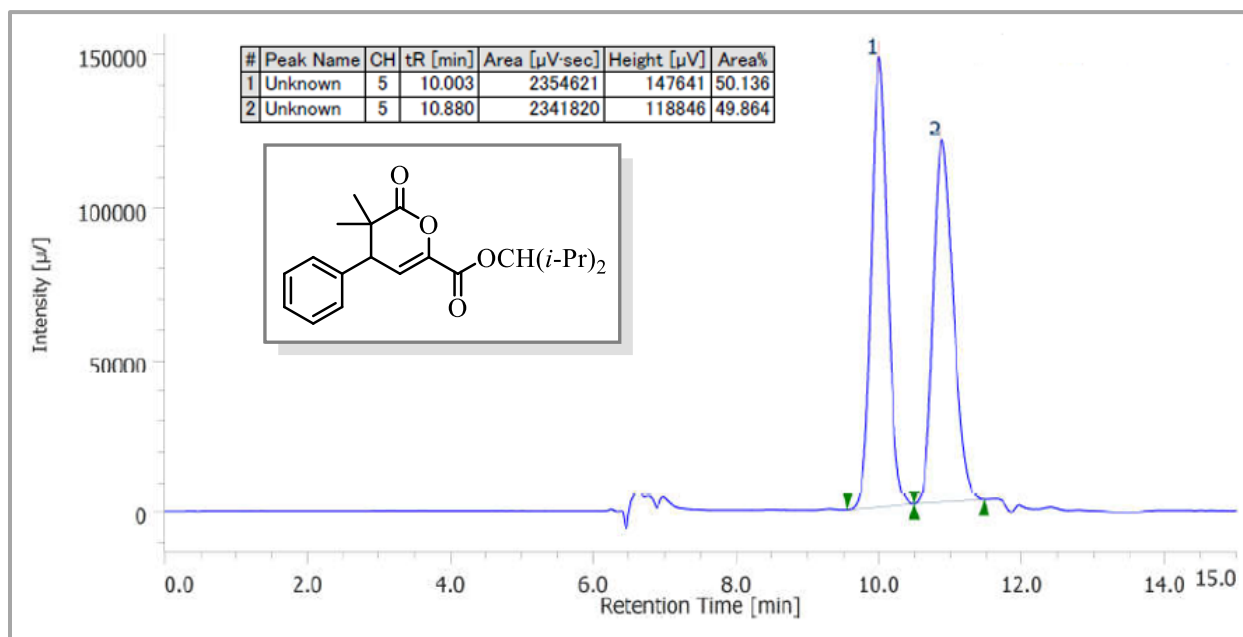
RMN ^1H del compuesto **121b**.



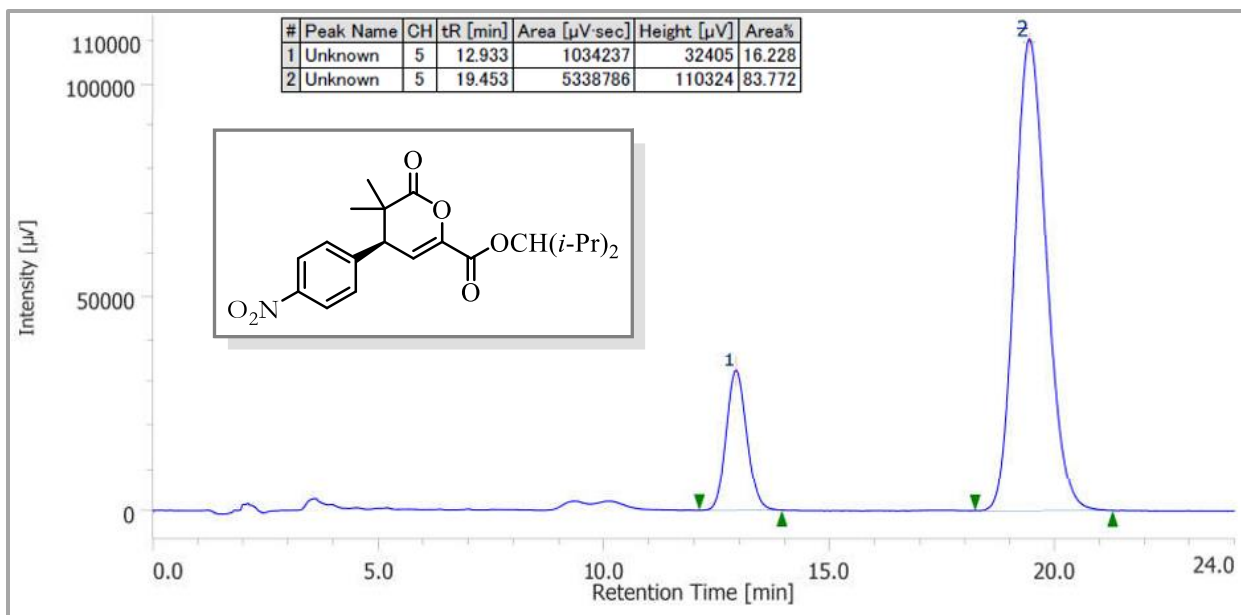
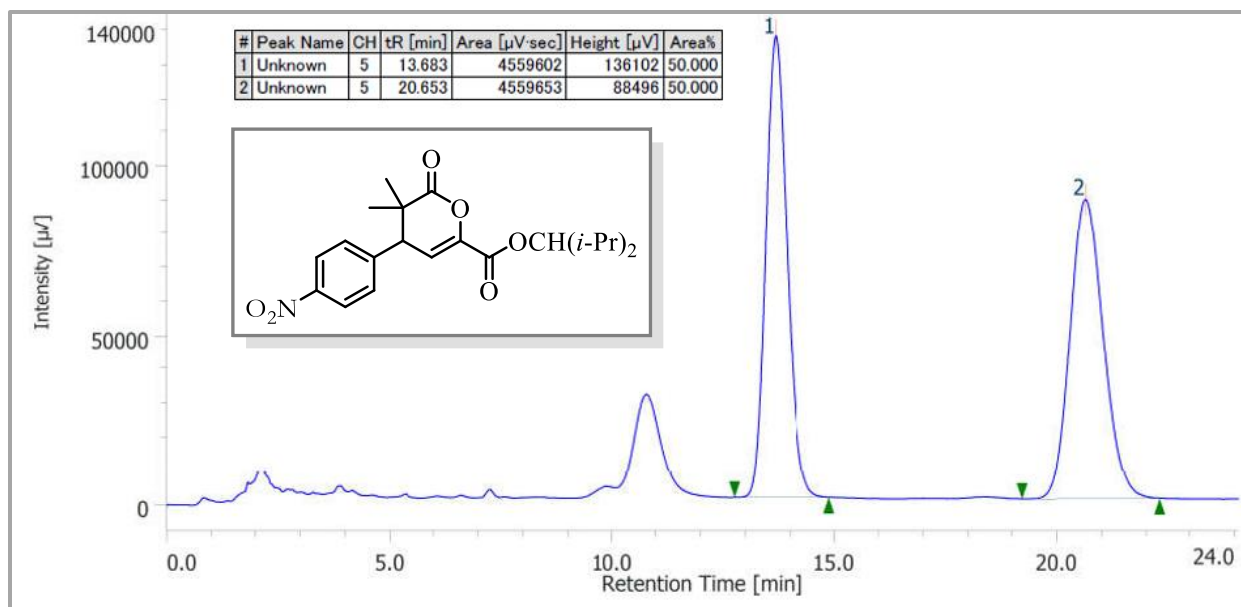
RMN ^{13}C del compuesto **121b**.

9 ANEXO: HPLC

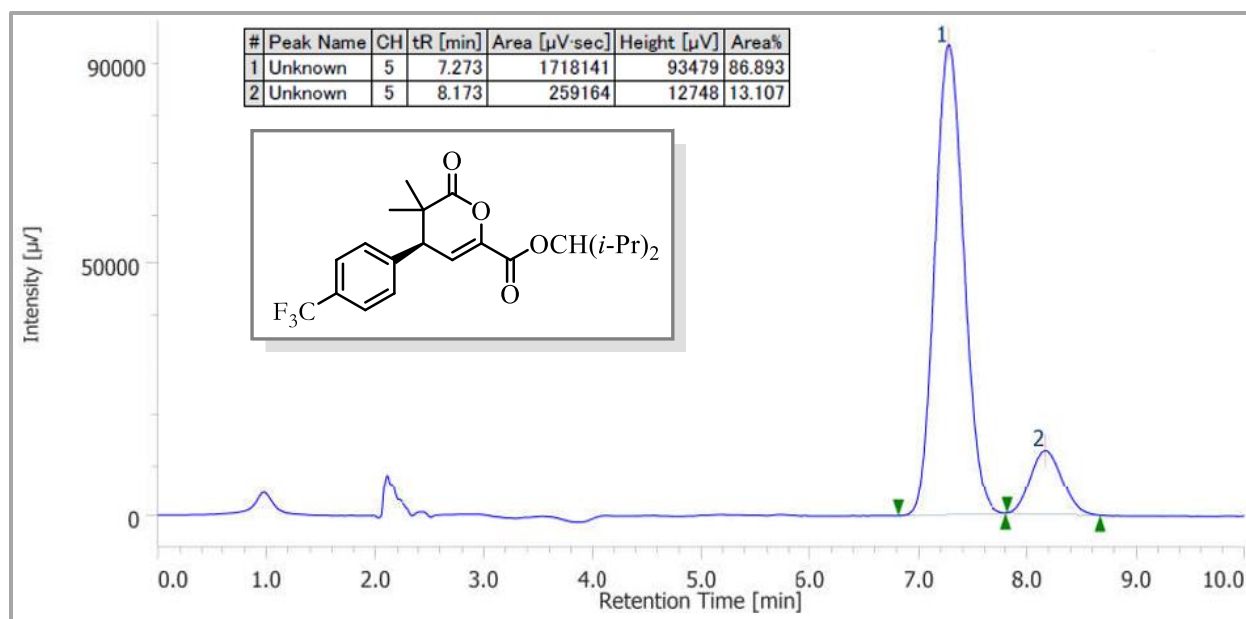
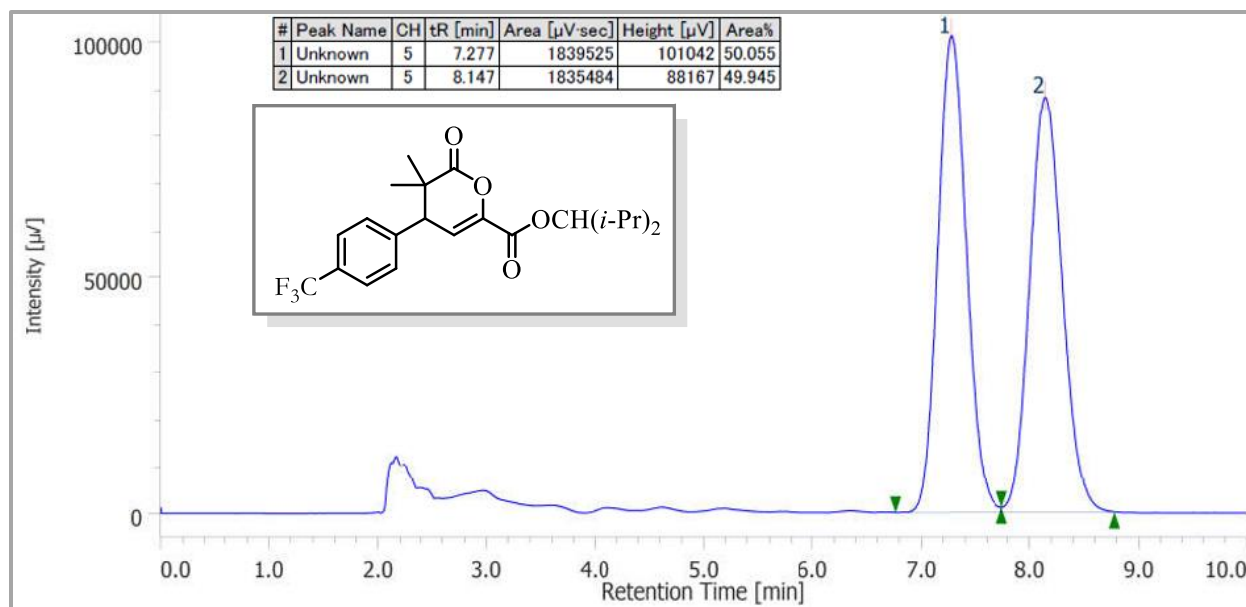
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**100a** (arriba) y el enantioenriquecido **100a** (Table 5, Ensayo 1) (abajo).



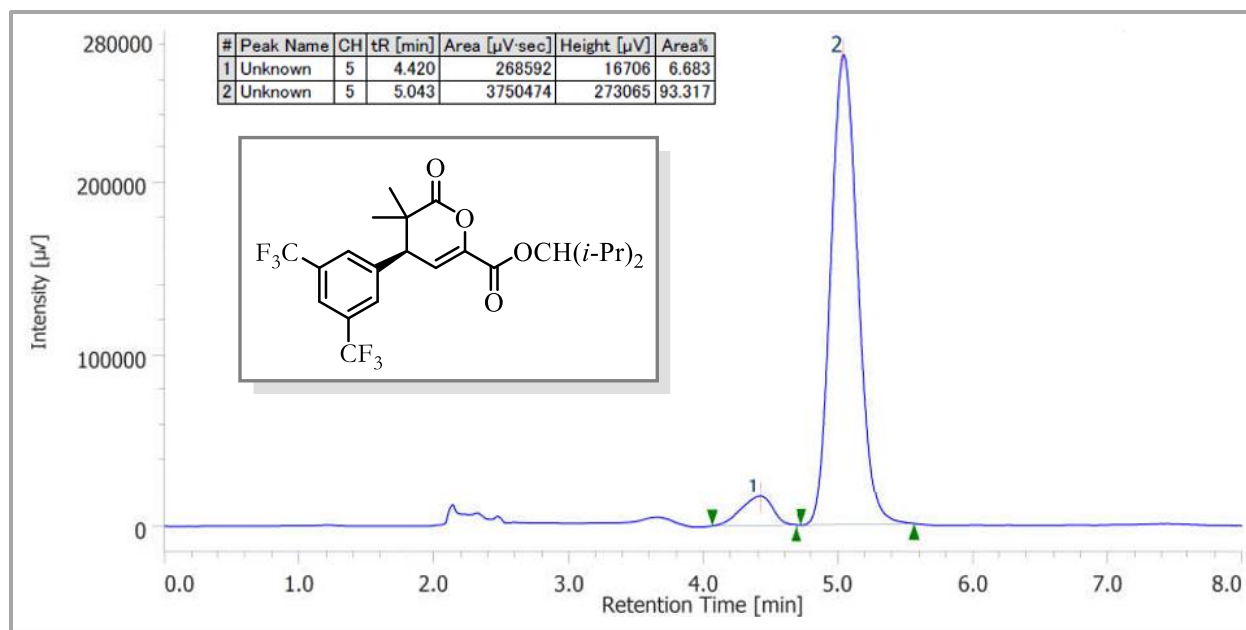
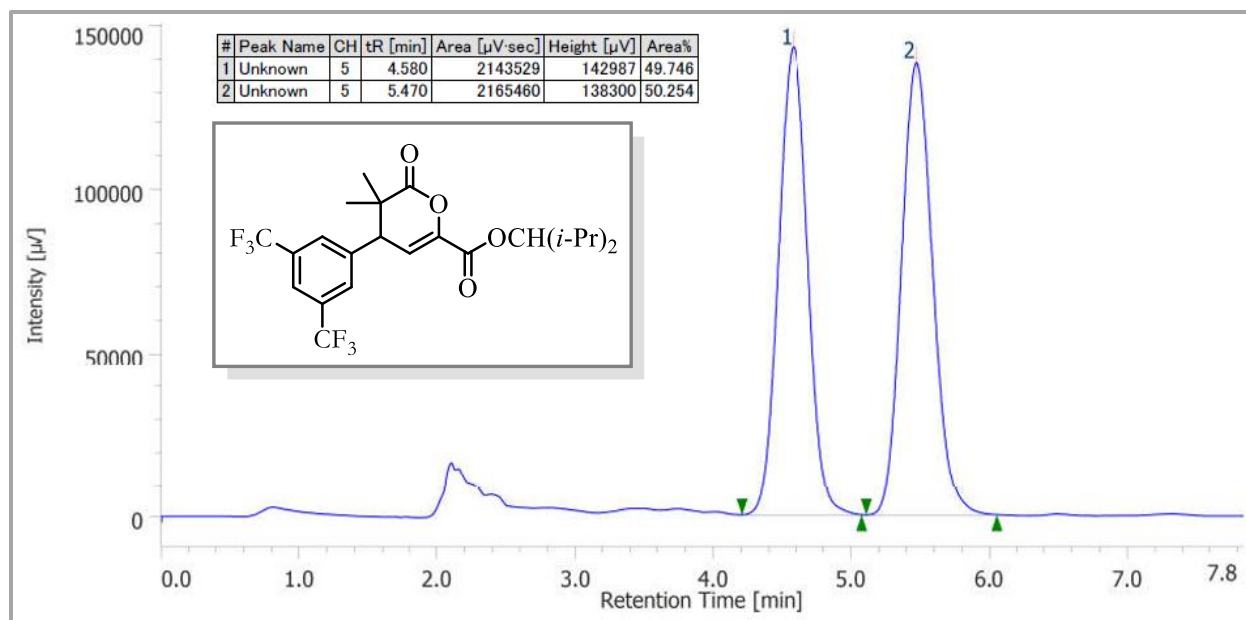
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**100b** (arriba) y el enantioenriquecido **100b** (Table 5, Ensayo 3) (abajo).



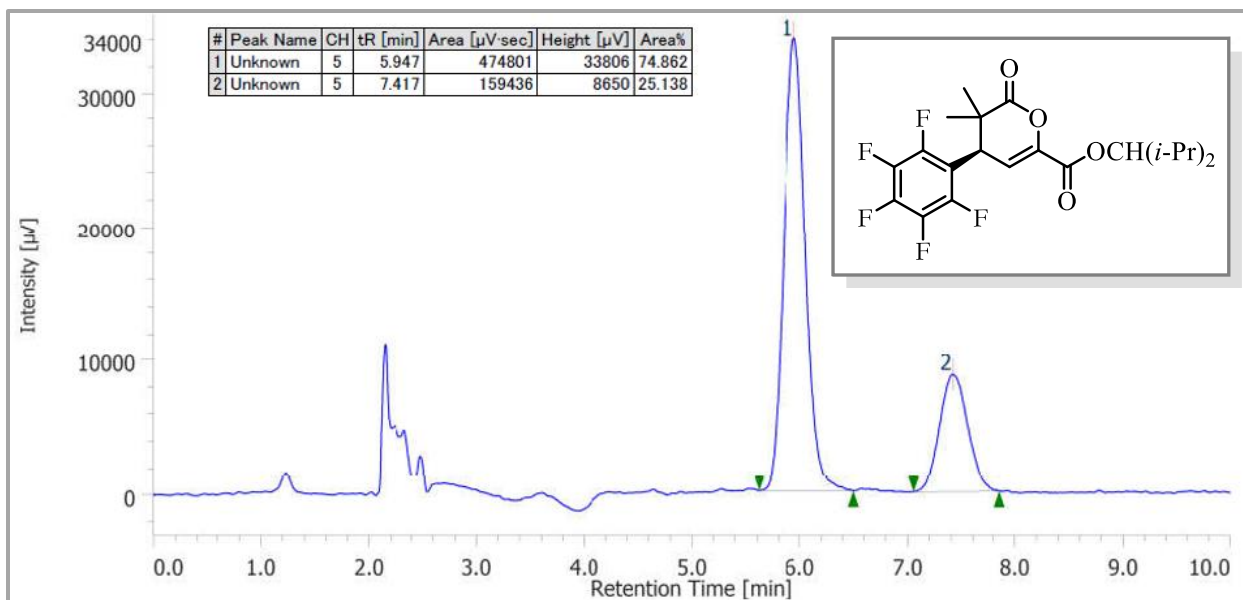
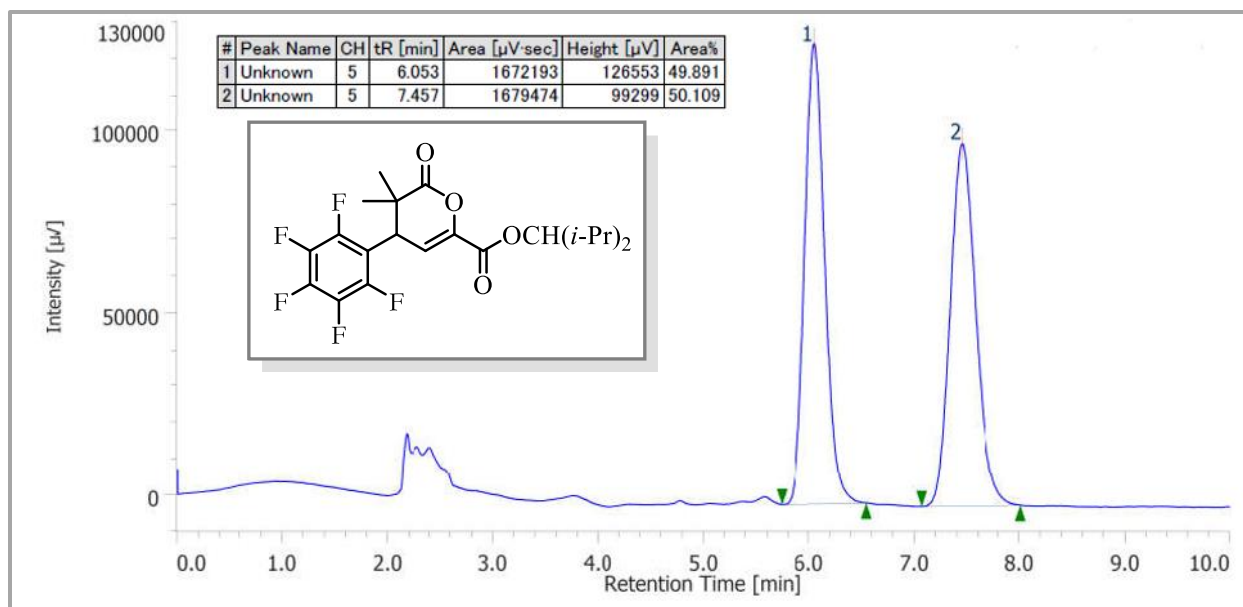
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**100c** (arriba) y el enantioenriquecido **100c** (Table 5, Ensayo 5) (abajo).



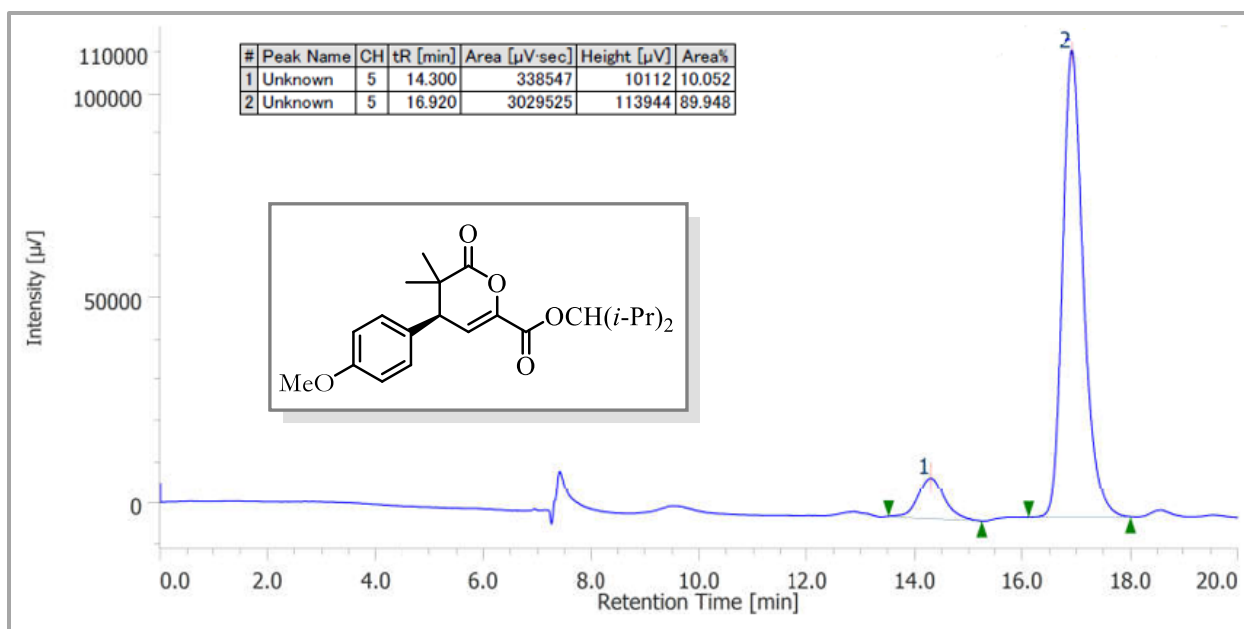
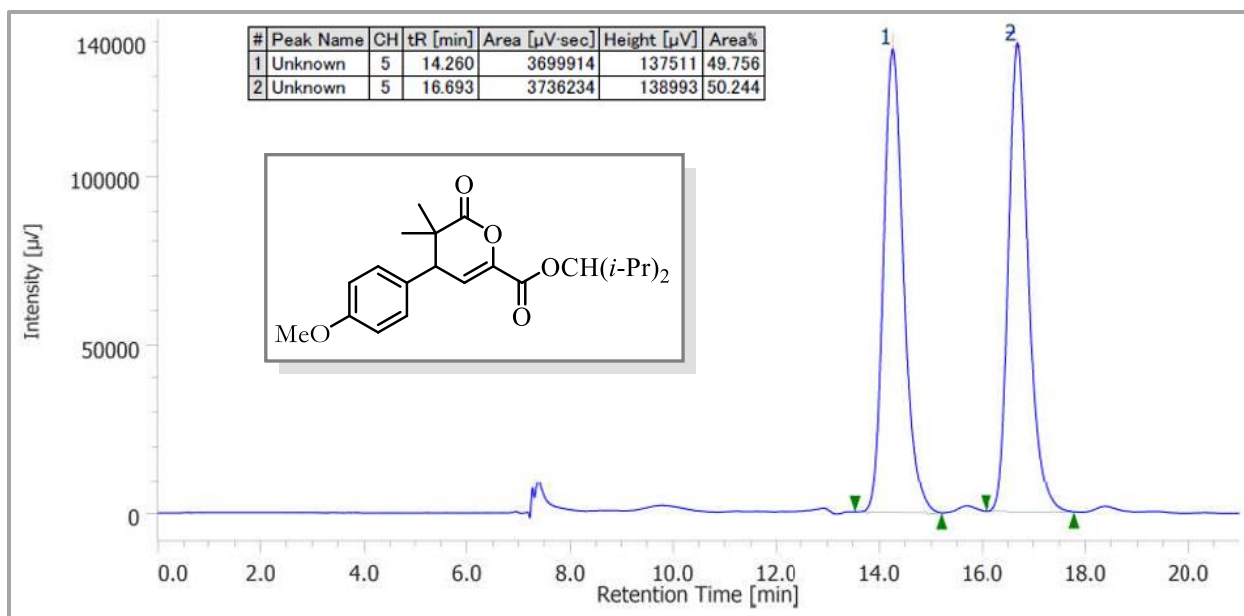
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**100d** (arriba) y el enantioenriquecido **100d** (Table 5, Ensayo 7) (abajo).



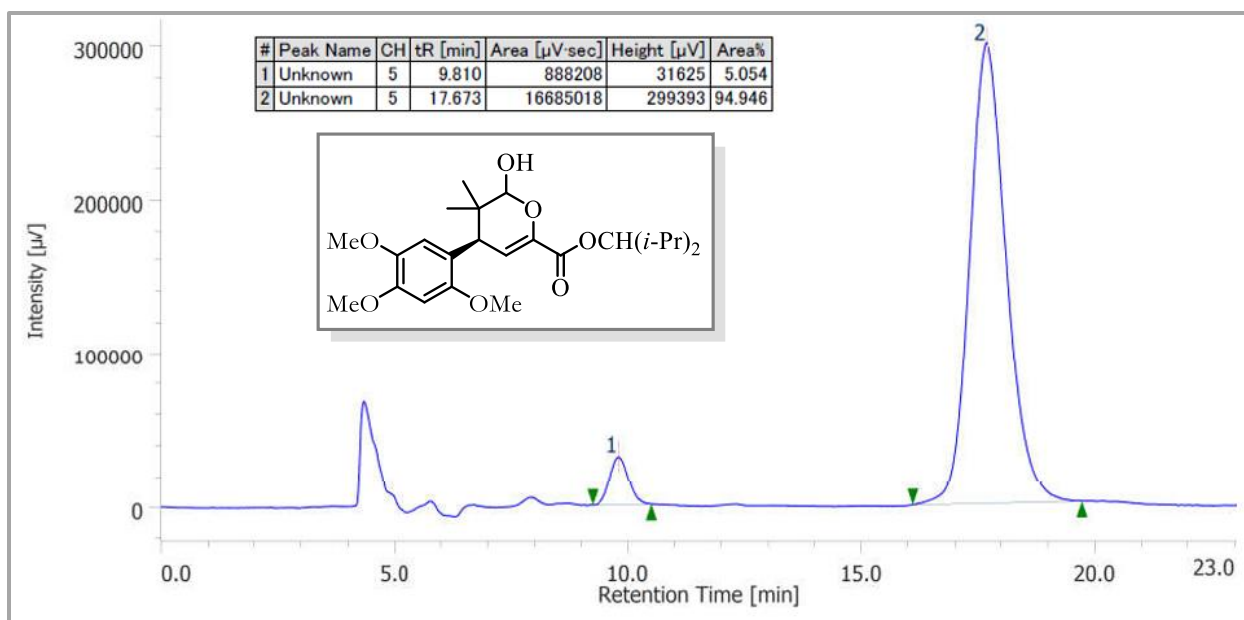
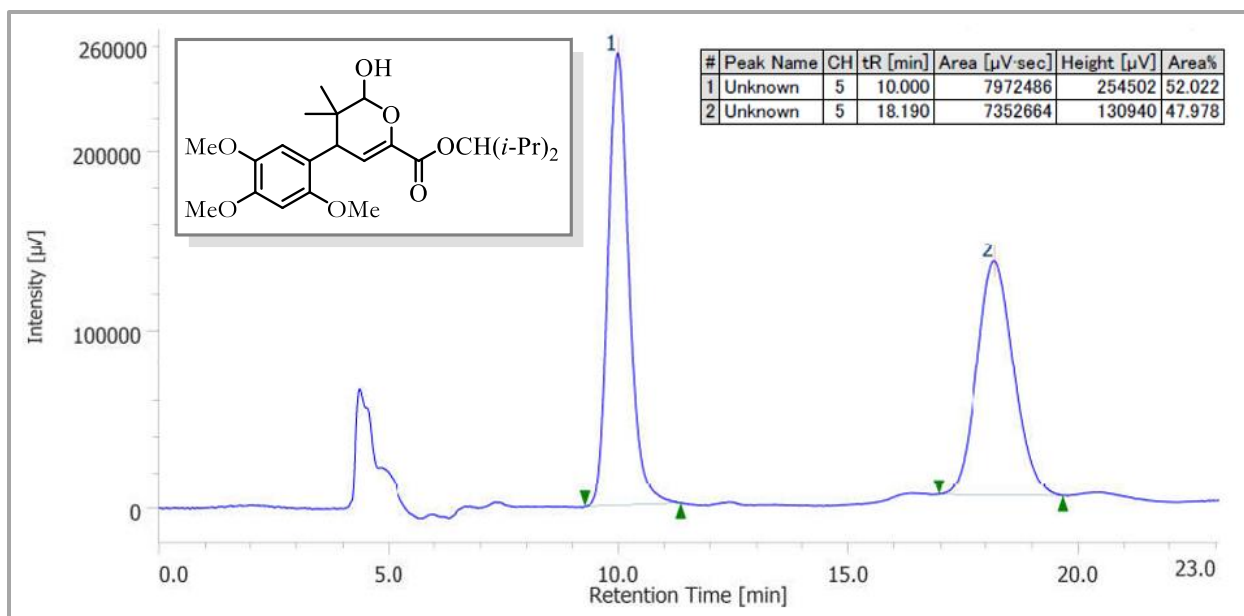
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**100e** (arriba) y el enantioenriquecido **100e** (Table 5, Ensayo 9) (abajo).



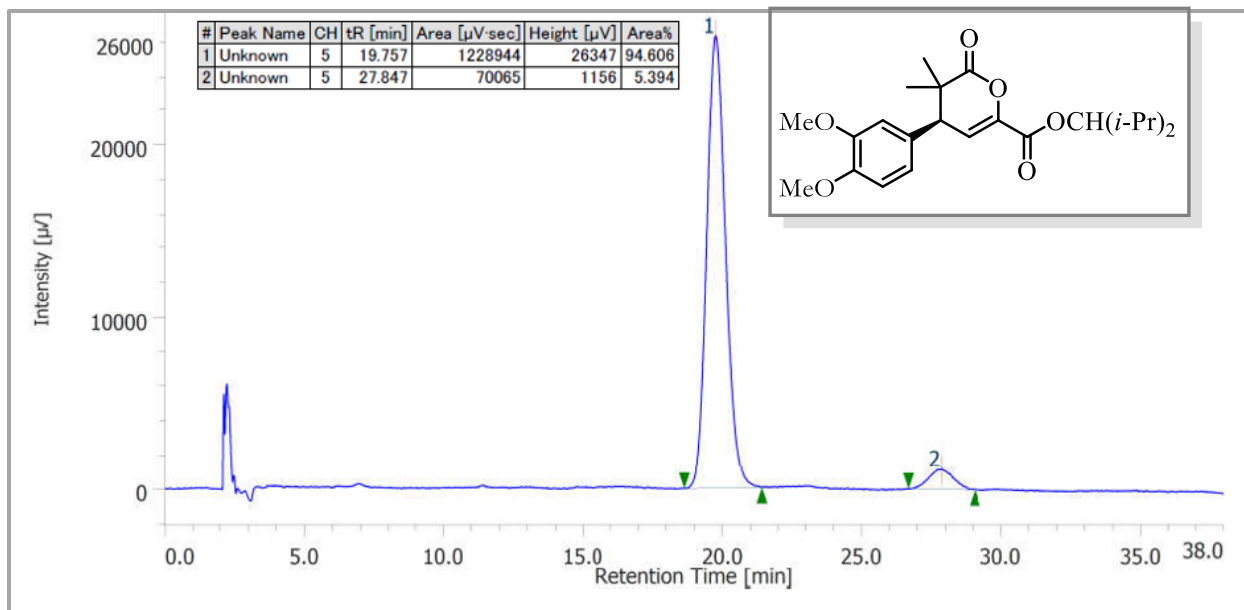
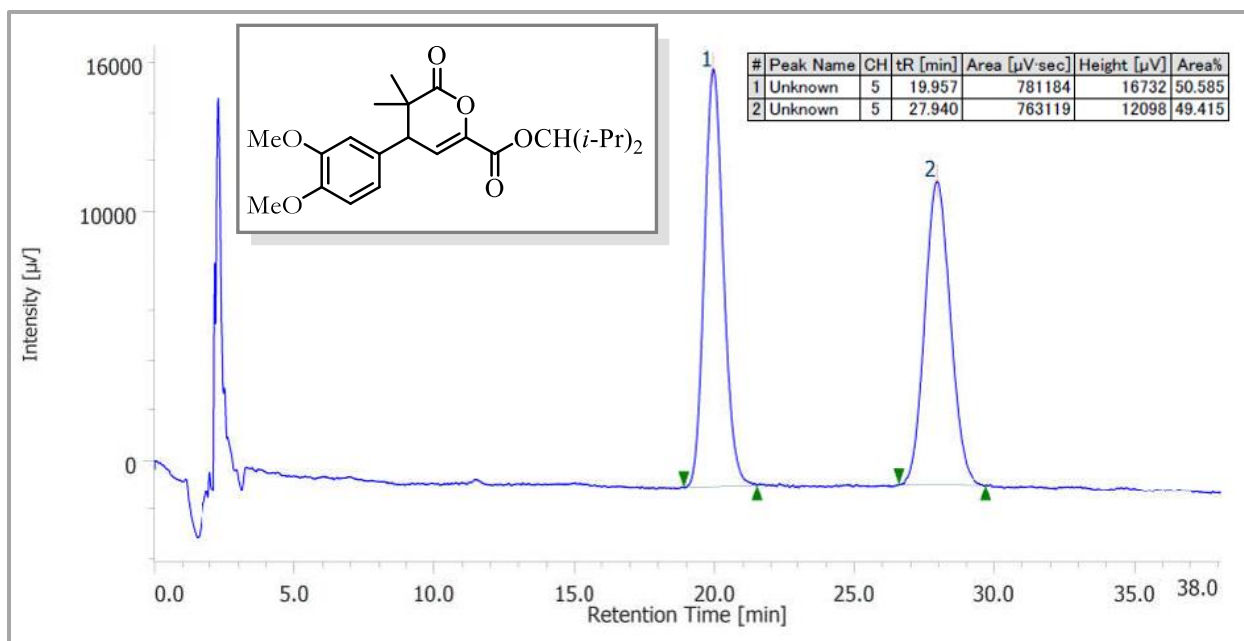
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**100f** (arriba) y el enantioenriquecido **100f** (Table 5, Ensayo 11) (abajo).



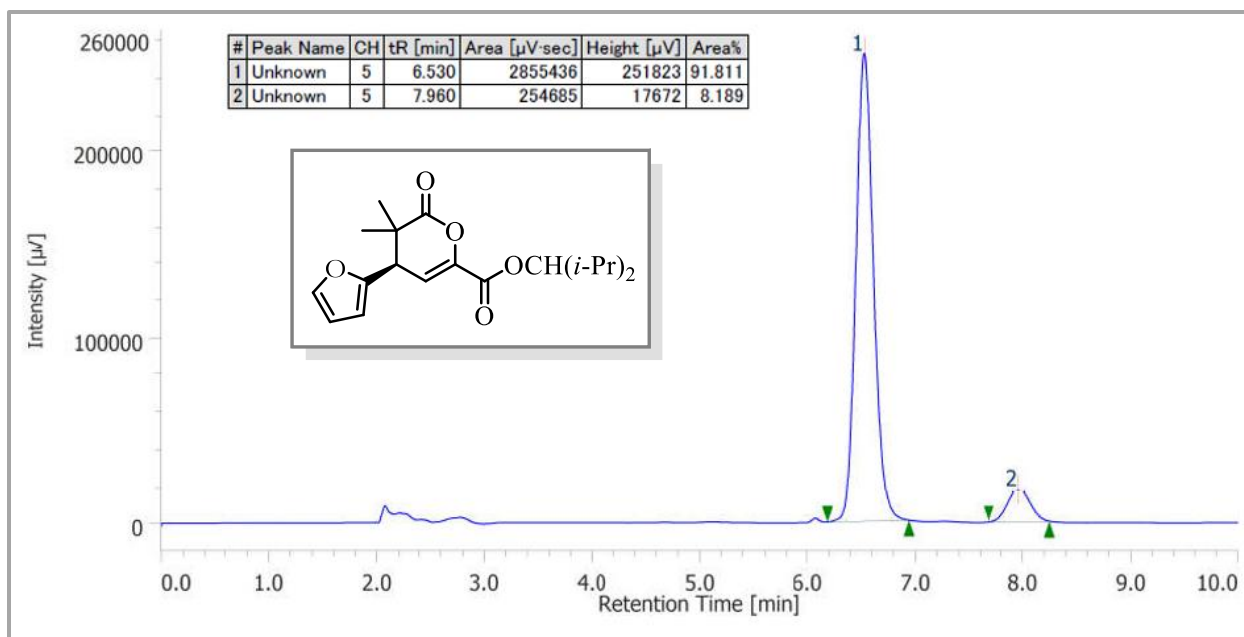
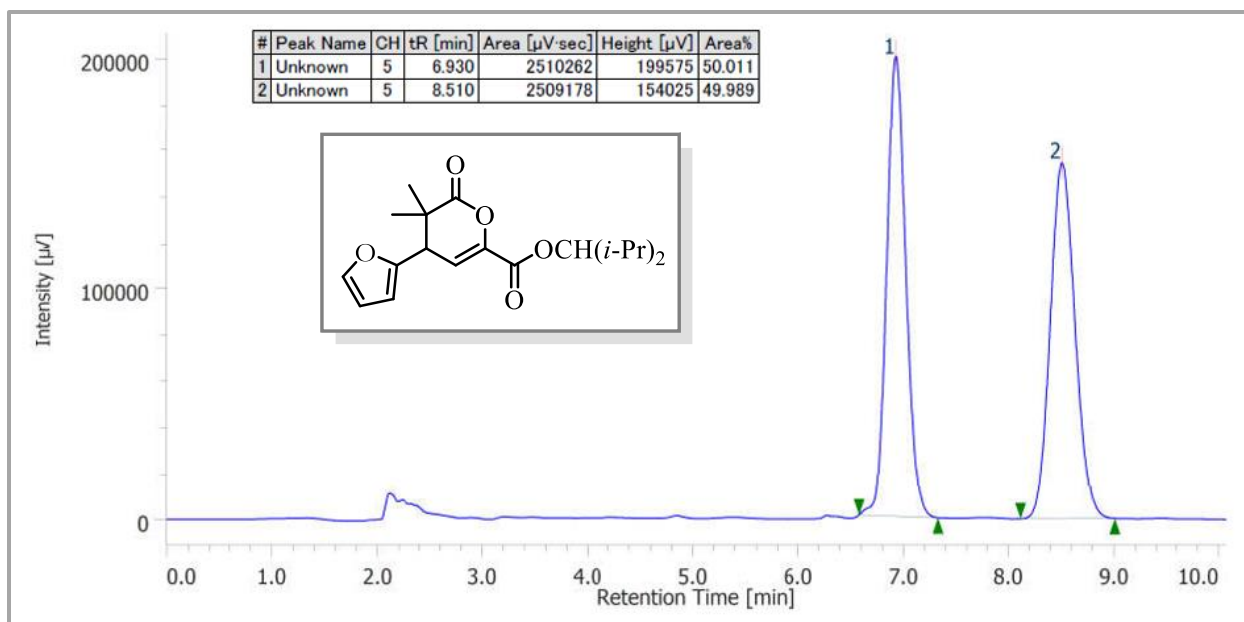
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**100g** (arriba) y el enantioenriquecido **100g** (Table 5, Ensayo 13) (abajo).



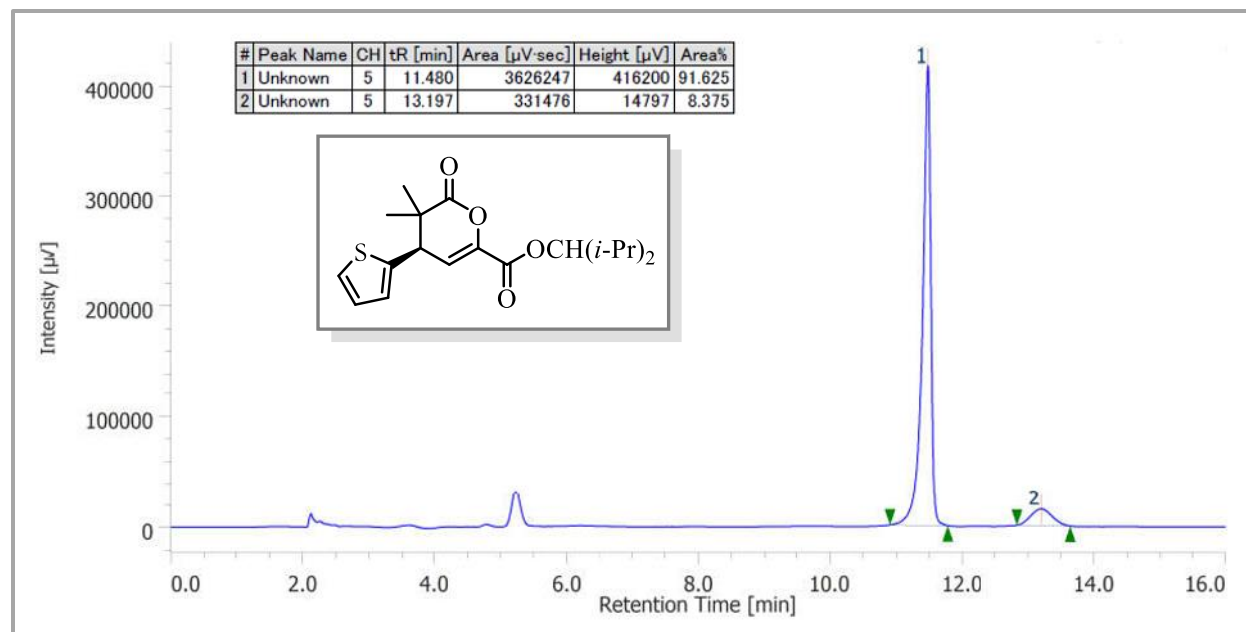
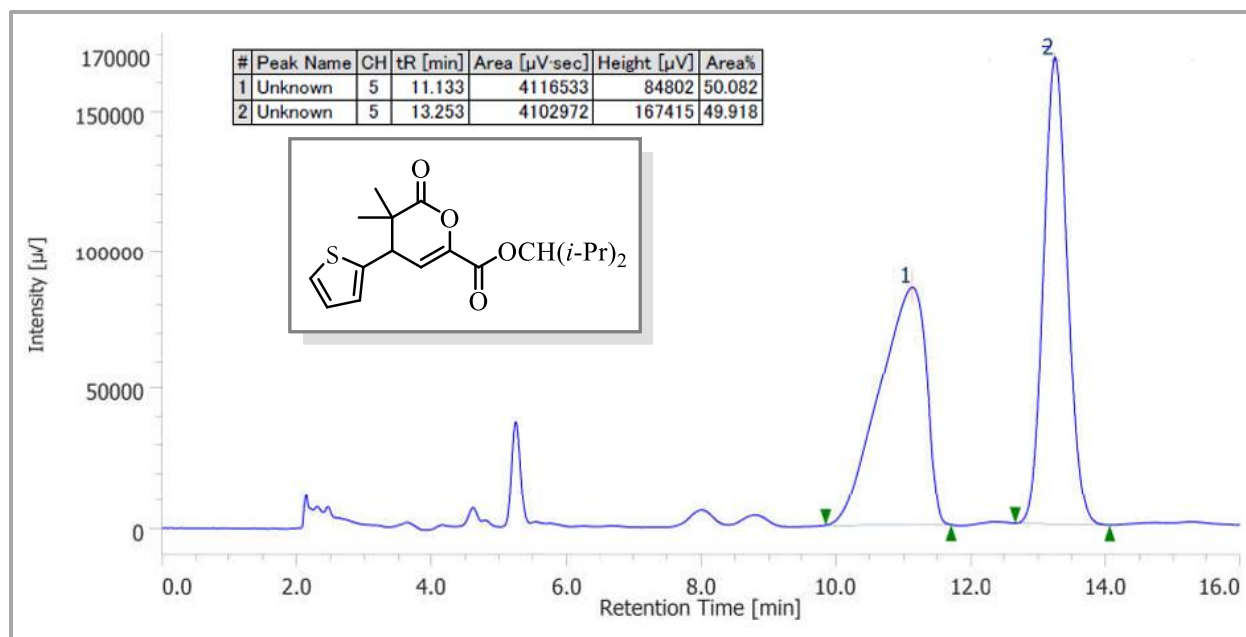
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**100h** (arriba) y el enantioenriquecido **100h** (Table 5, Ensayo 15) (abajo).



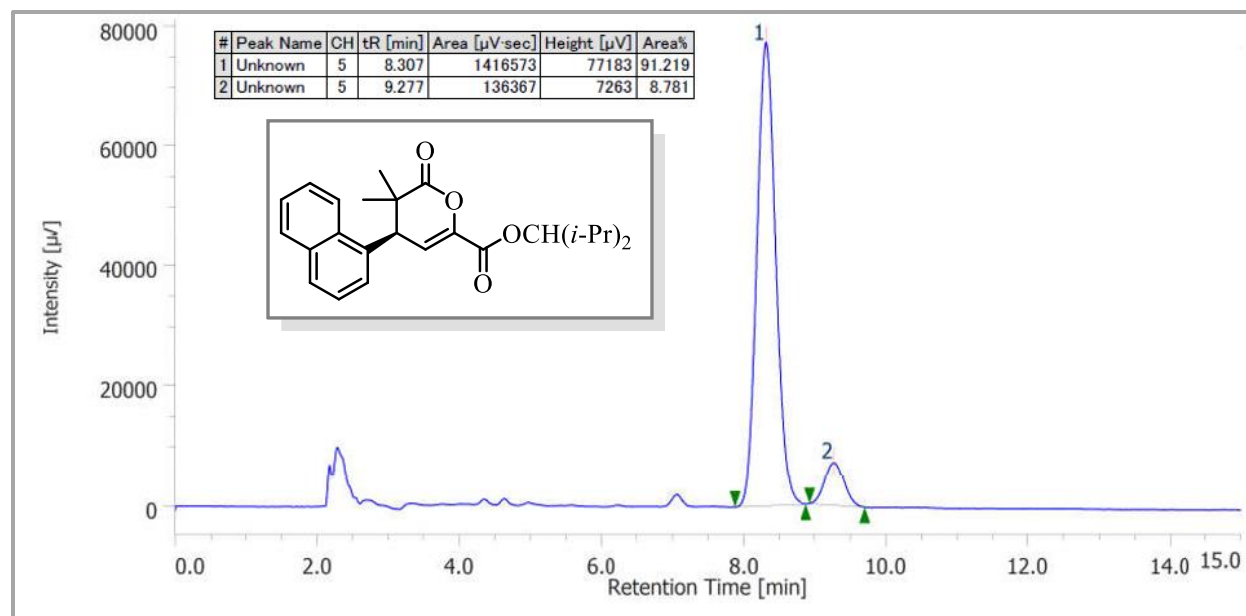
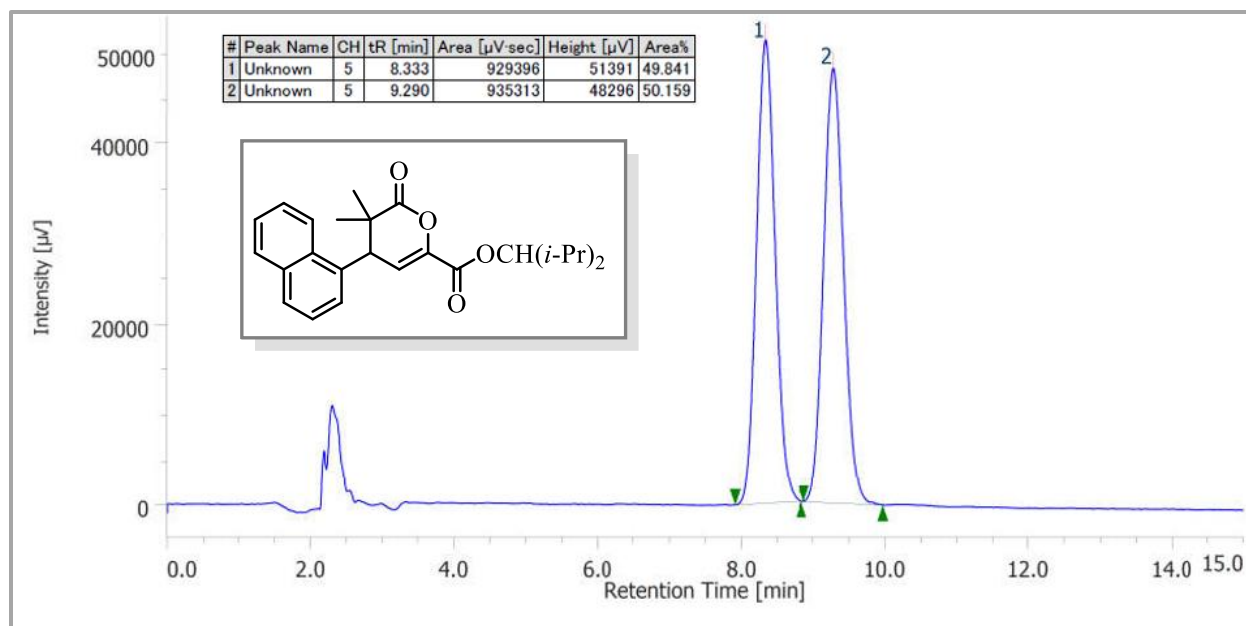
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**100i** (arriba) y el enantioenriquecido **100i** (Table 5, Ensayo 17) (abajo).



Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**100j** (arriba) y el enantioenriquecido **100j** (Table 5, Ensayo 19) (abajo).

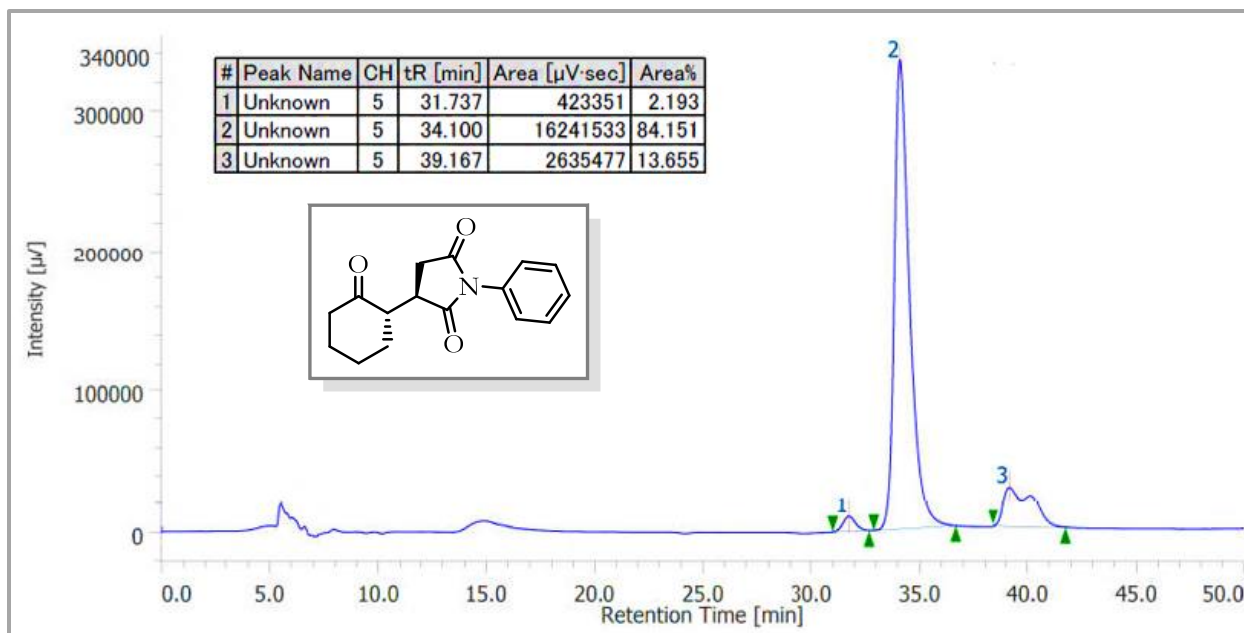
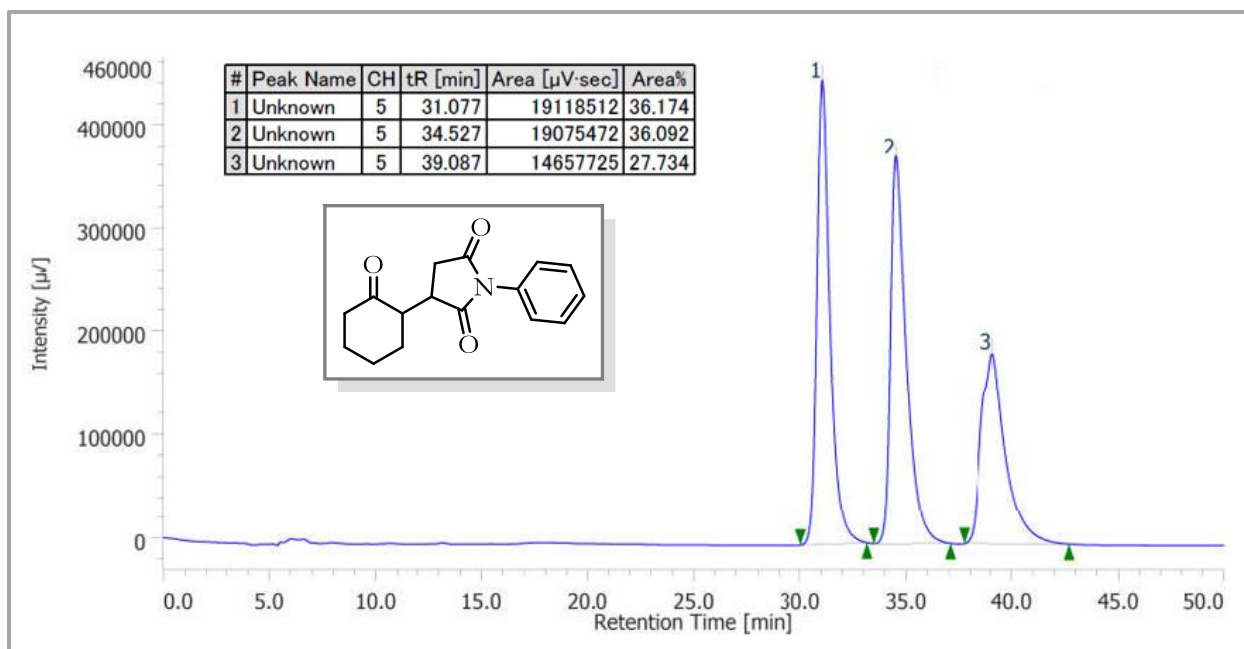


Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**100k** (arriba) y el enantioenriquecido **100k** (Table 5, Ensayo 21) (abajo).

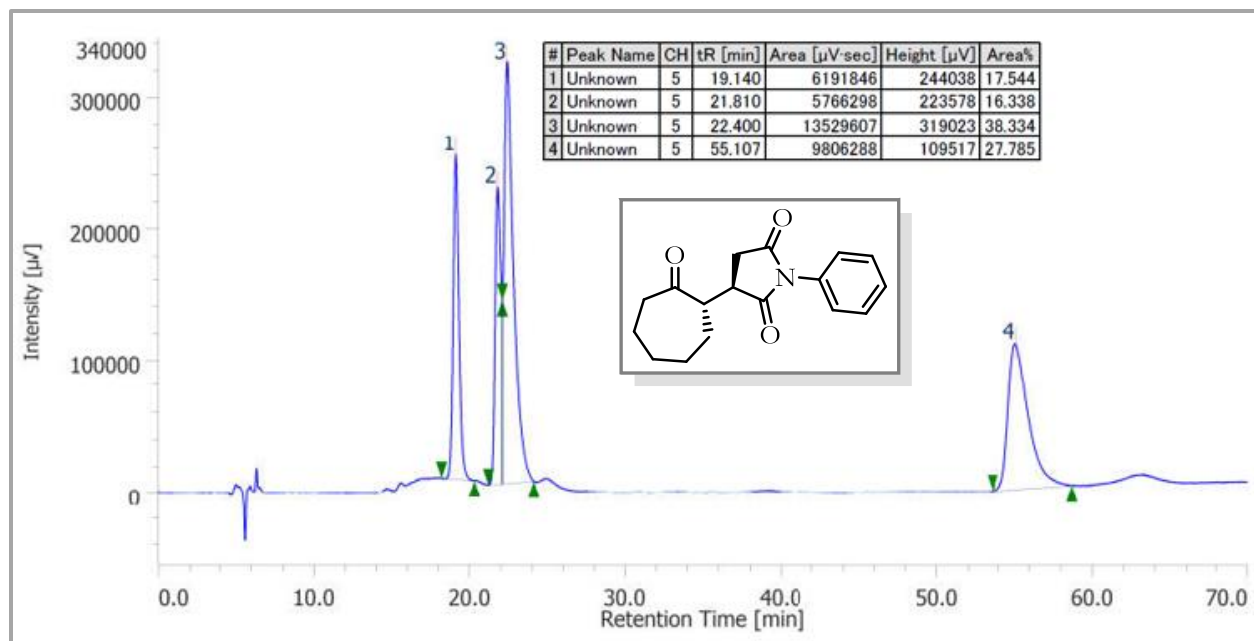
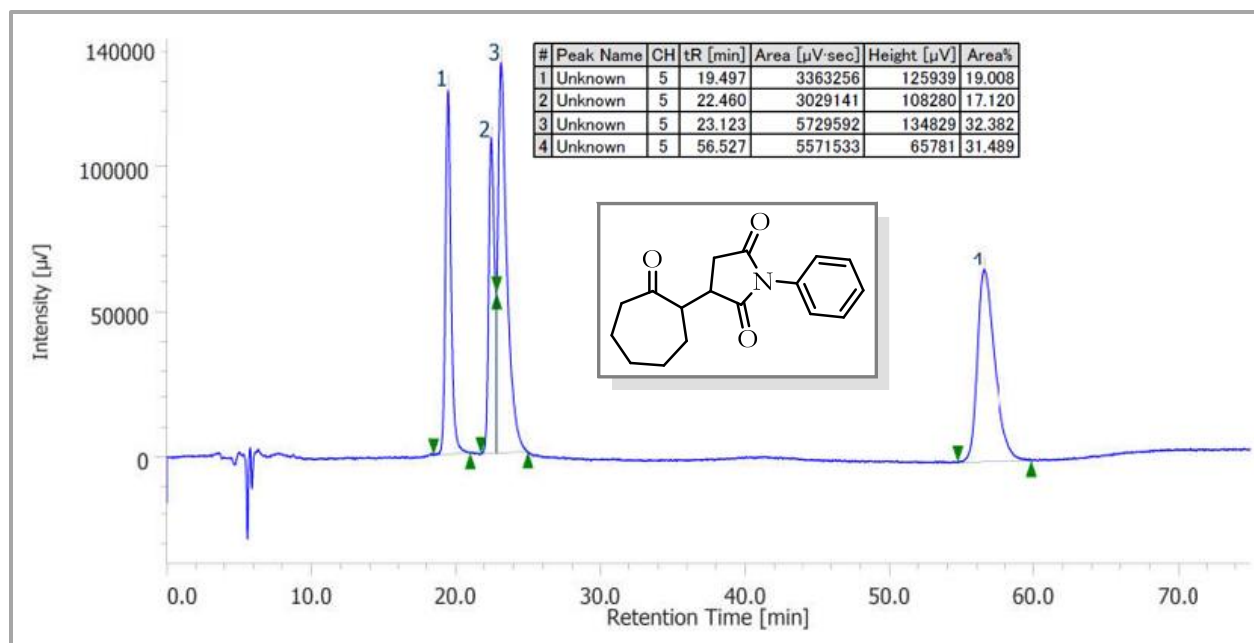


Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**105** (arriba) y el enantioenriquecido **105** (abajo)

(Esquema 27)

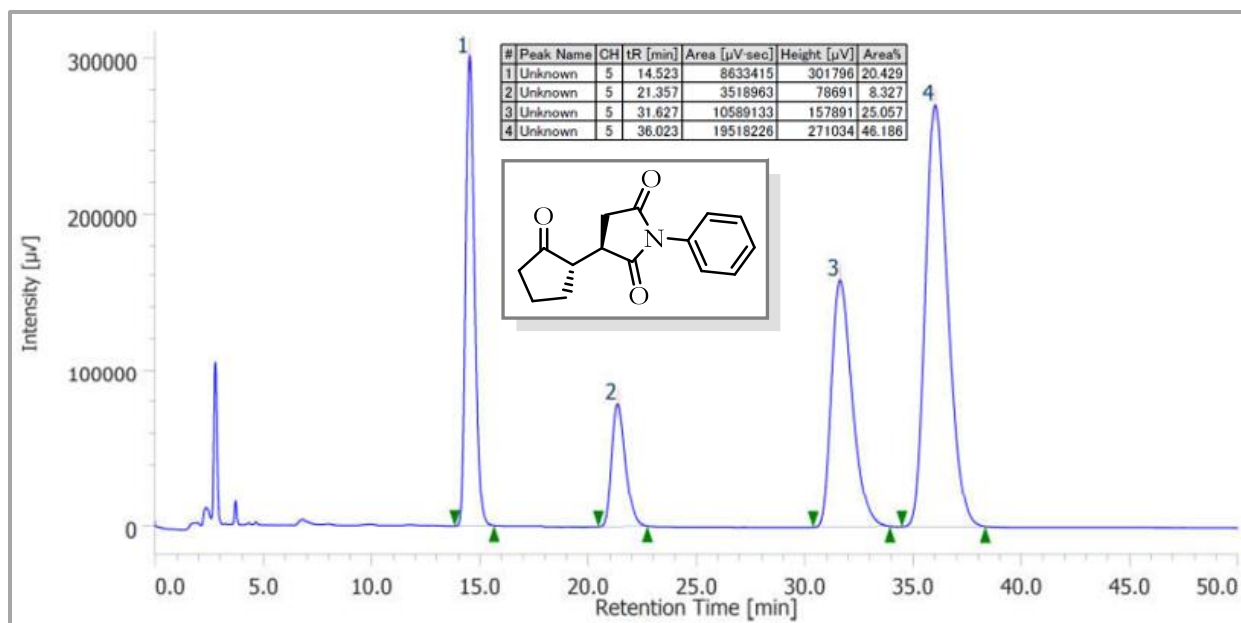
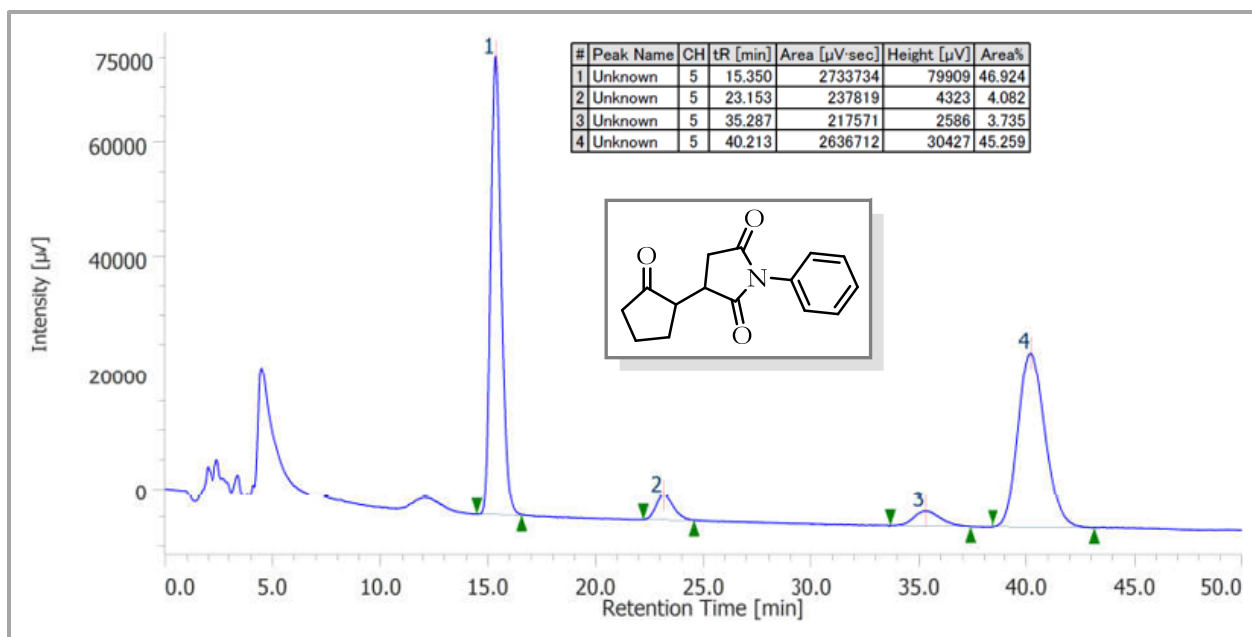


Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**107a** (arriba) y el enantioenriquecido **107a** (abajo)
(Esquema 28)



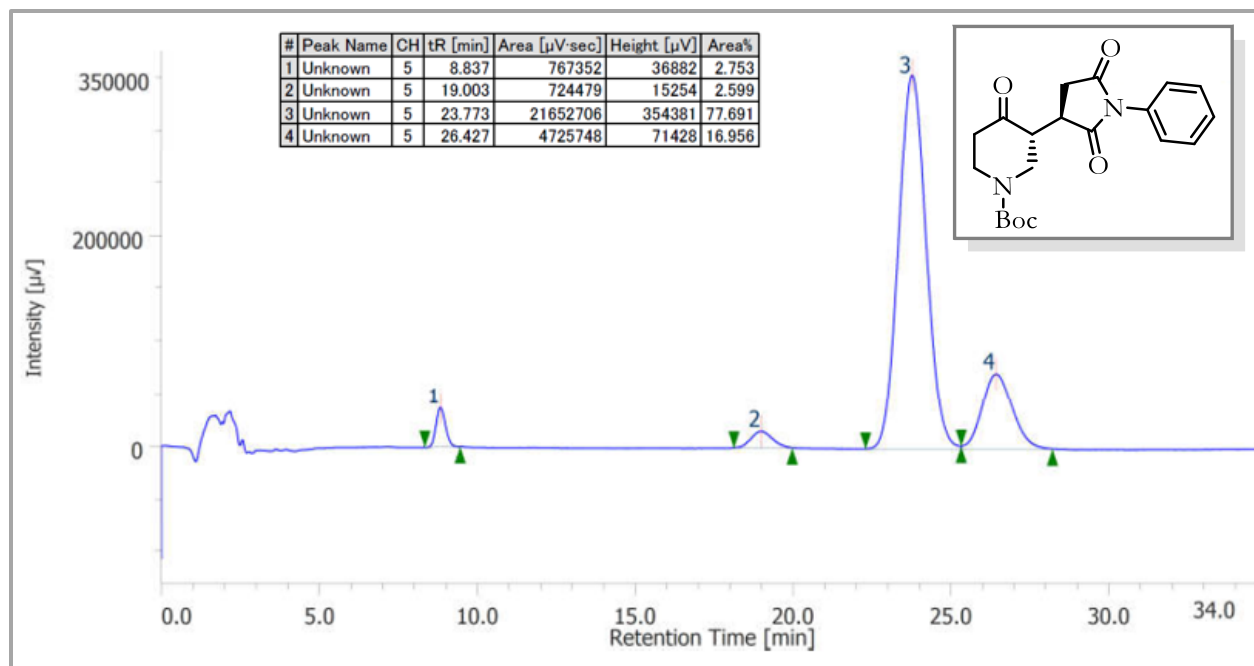
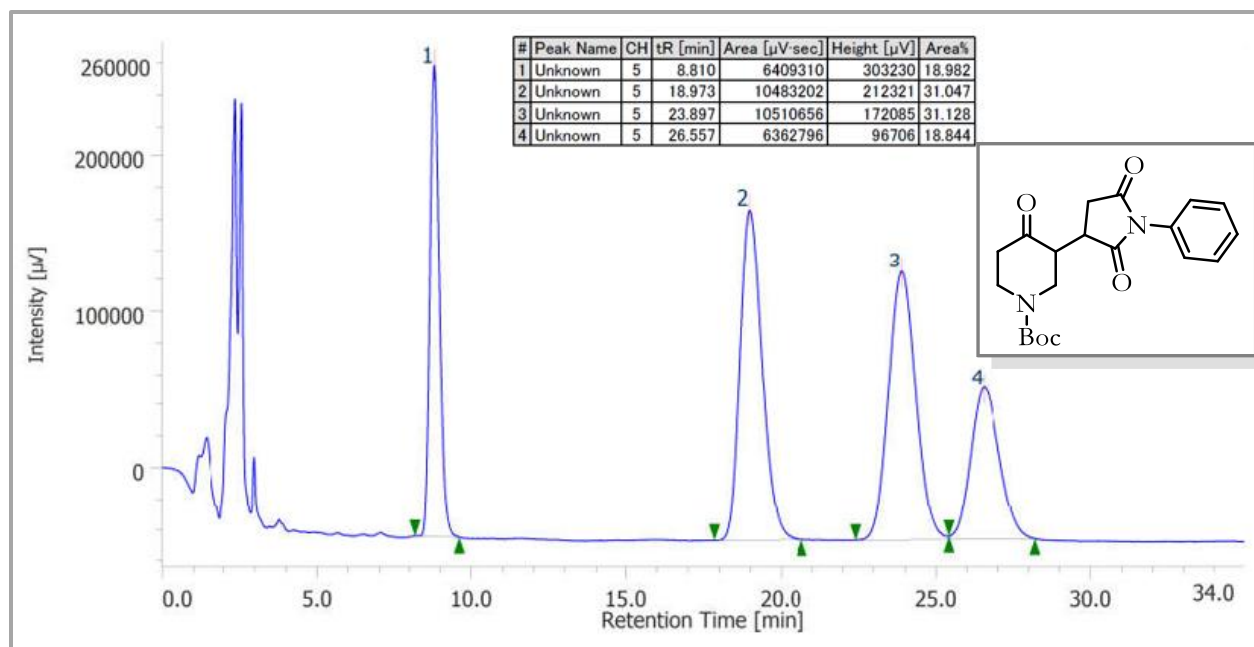
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**107b** (arriba) y el enantioenriquecido **107b** (abajo)

(Esquema 28)



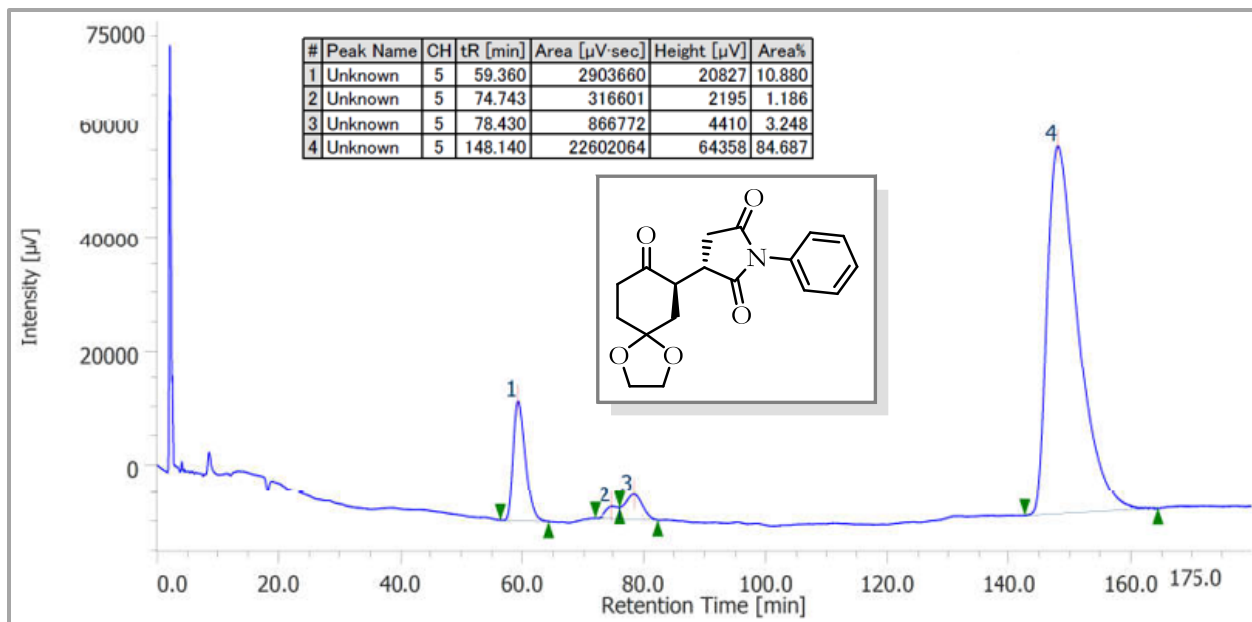
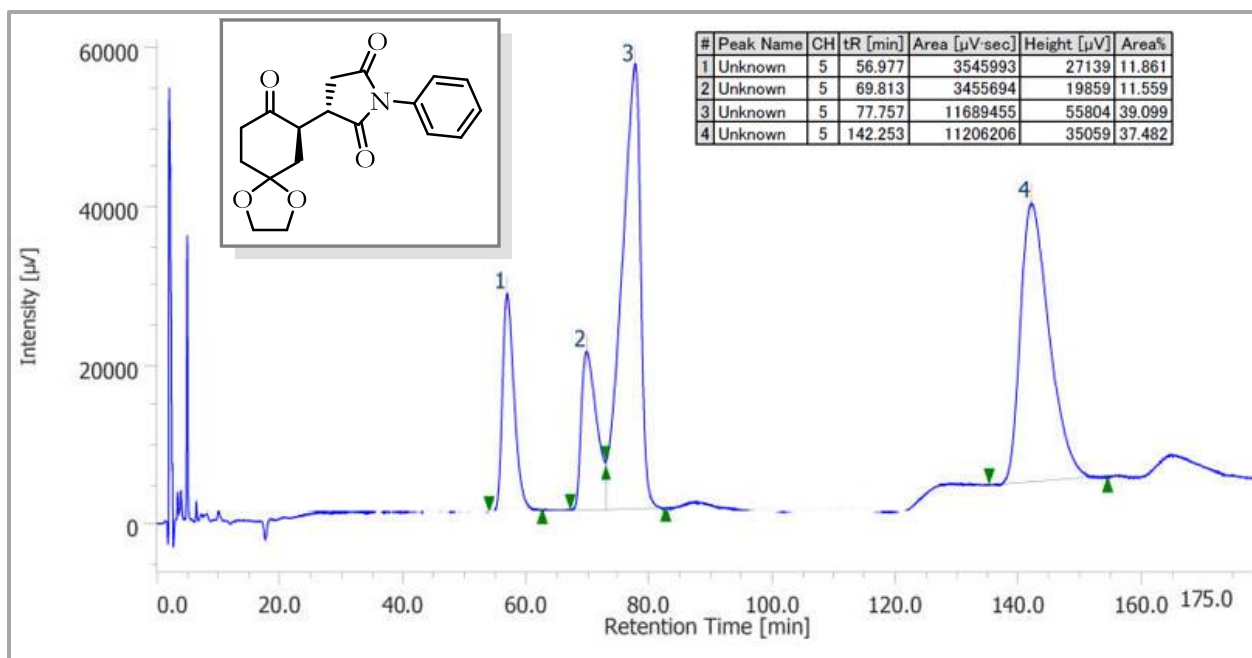
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**107c** (arriba) y el enantioenriquecido **107c** (abajo)

(Esquema 28)

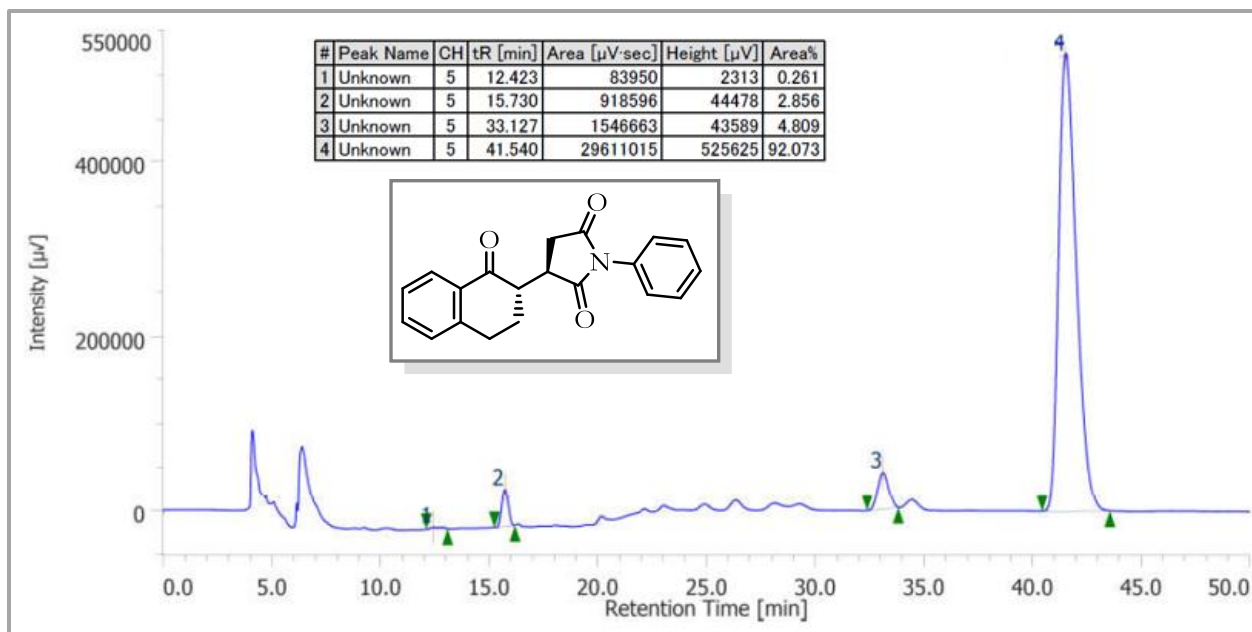
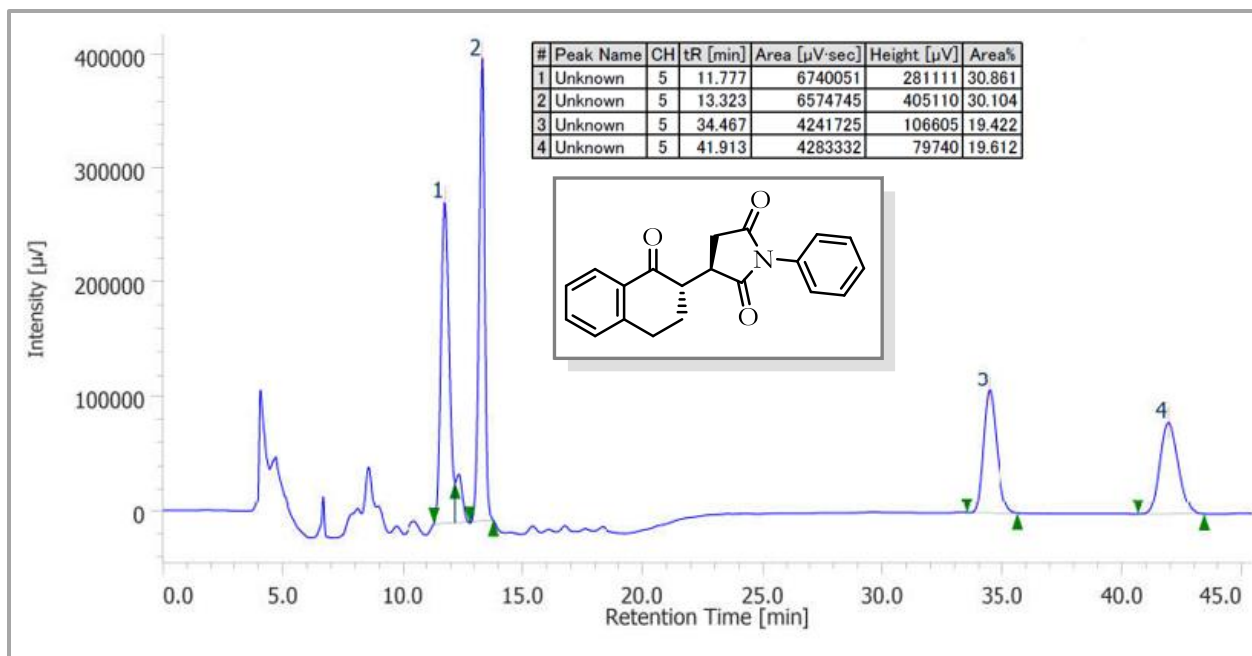


Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**107d** (arriba) y el enantioenriquecido **107d** (abajo)

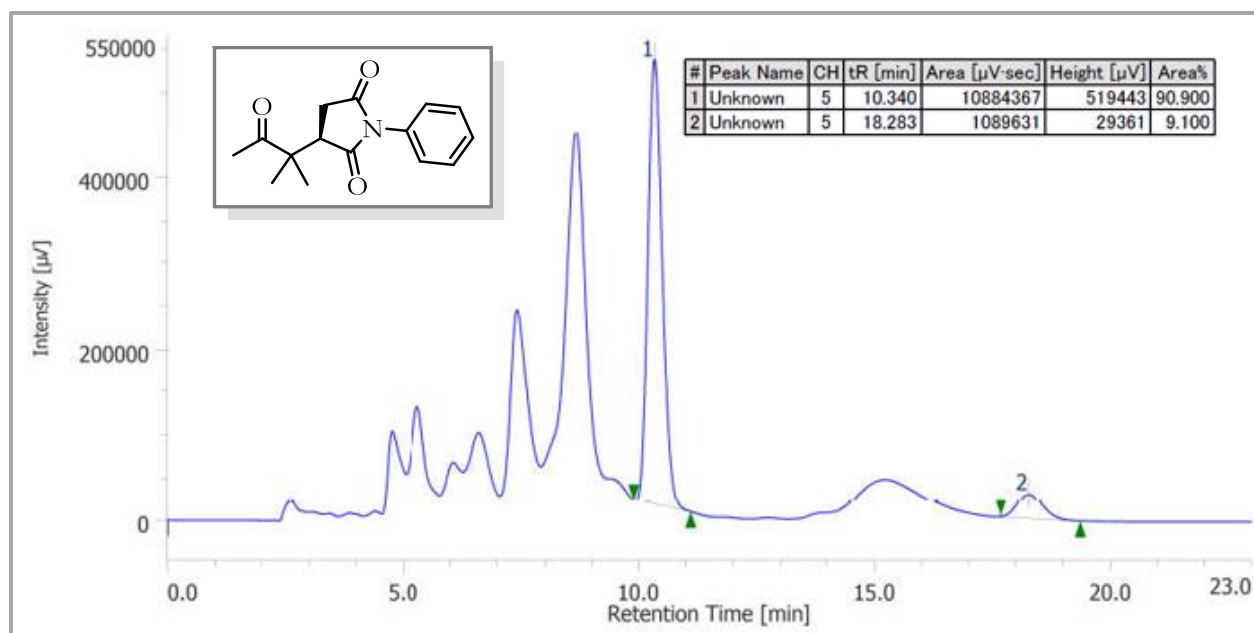
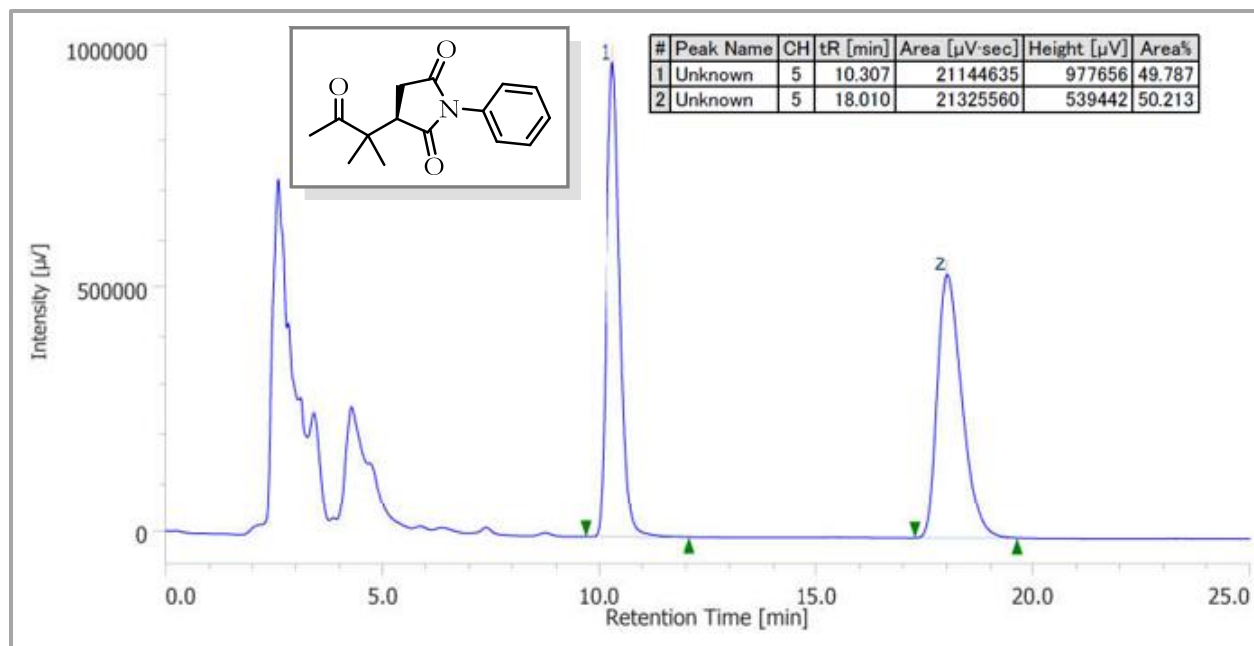
(Esquema 28)



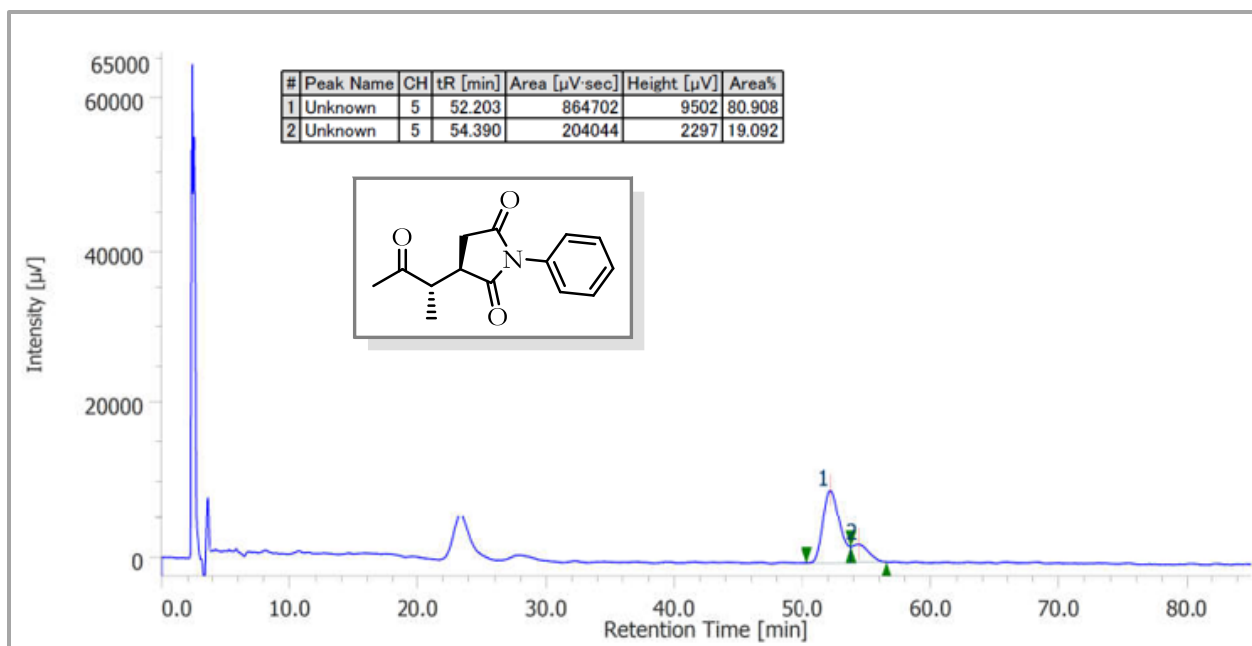
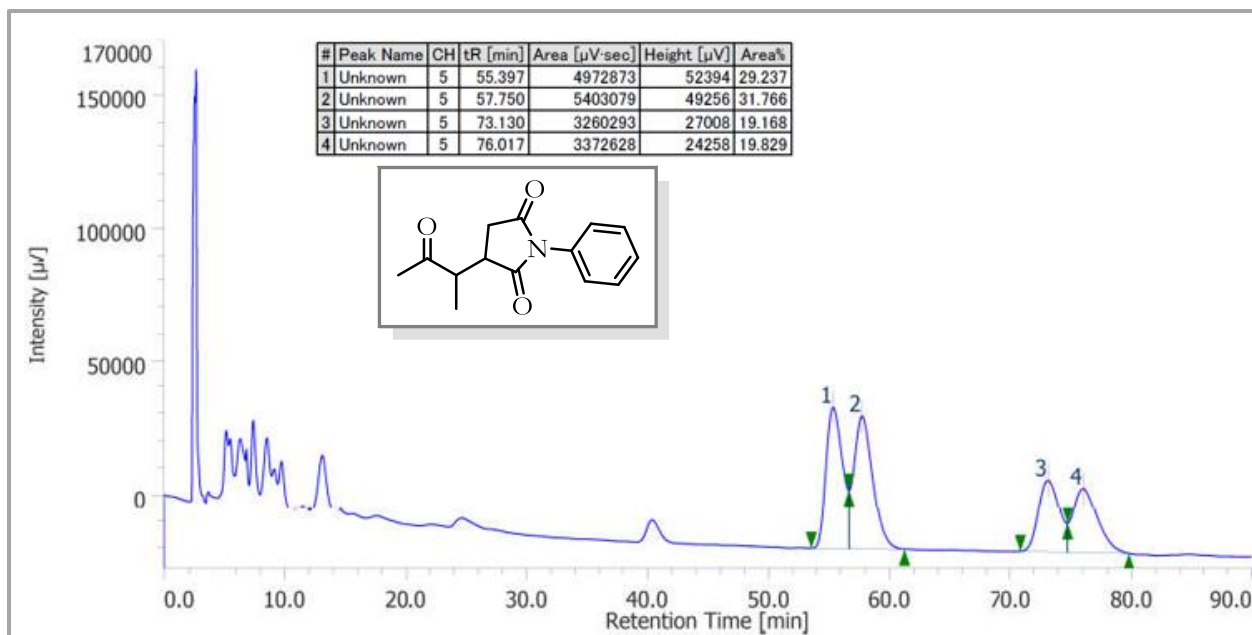
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**107e** (arriba) y el enantioenriquecido **107e** (abajo)
(Esquema 28)



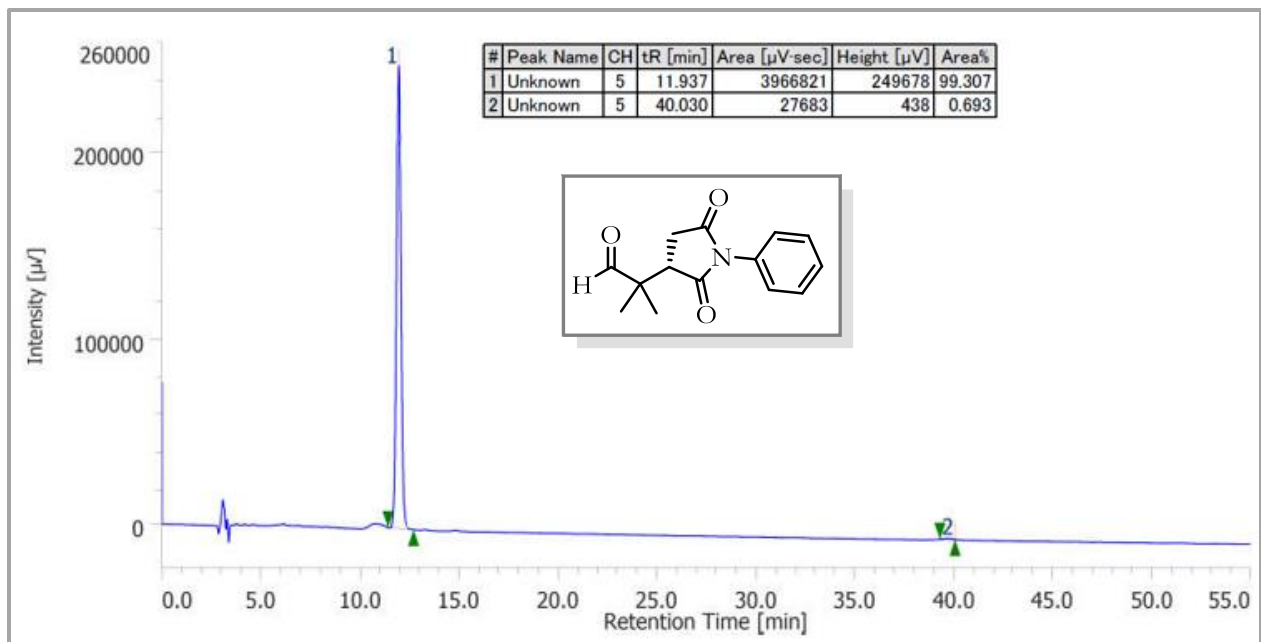
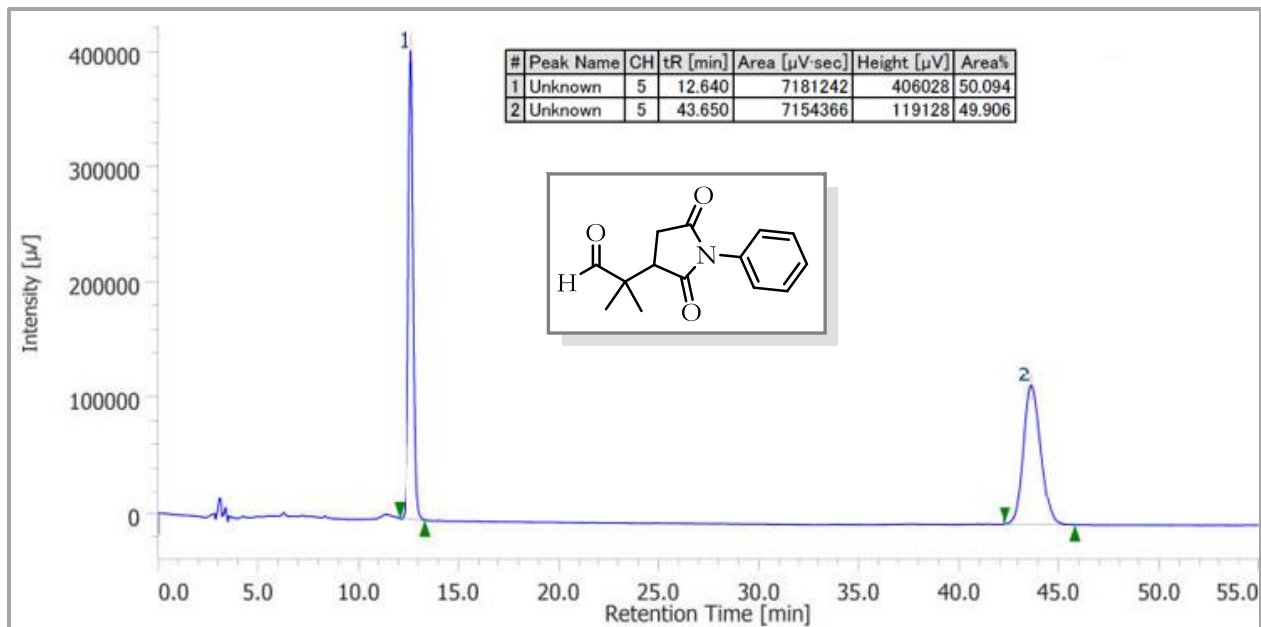
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**107f** (arriba) y el enantioenriquecido **107f** (abajo)
(Esquema 28)



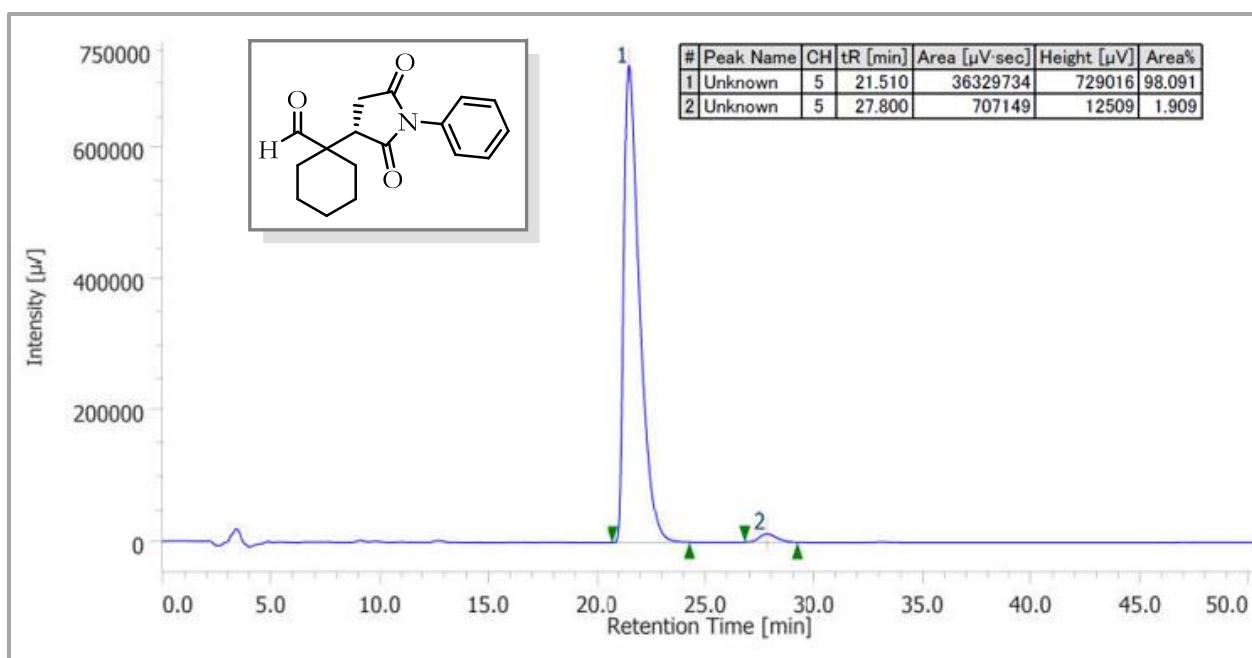
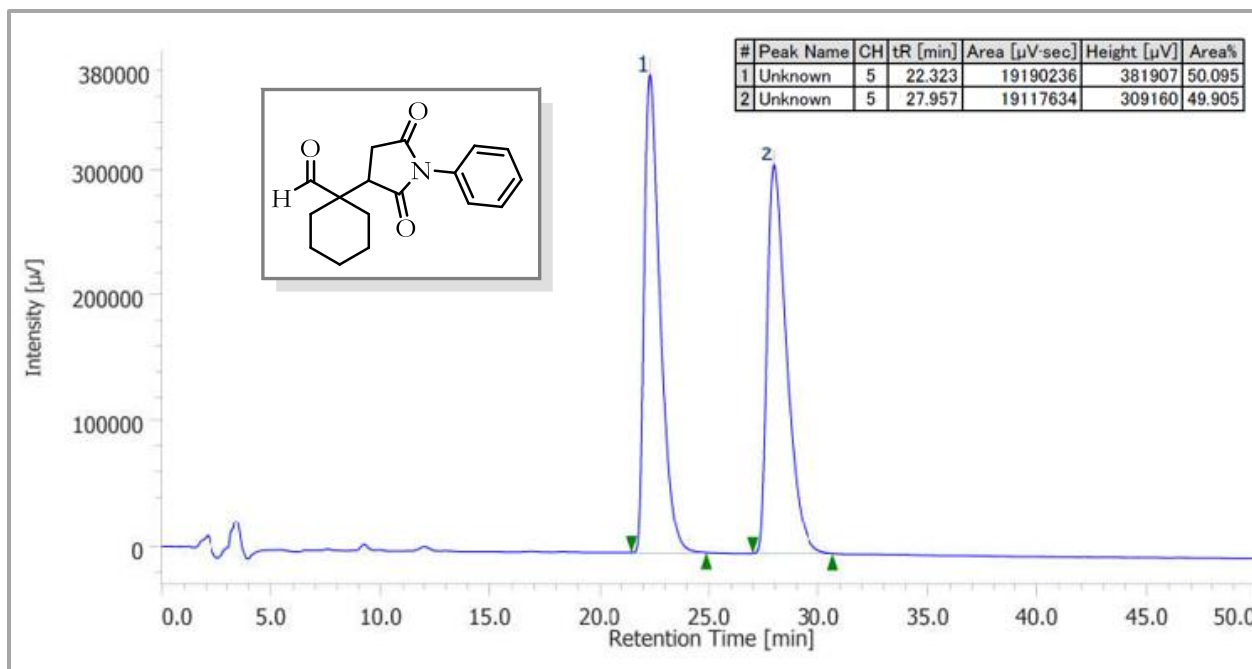
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**107g** (arriba) y el enantioenriquecido **107g** (abajo)
(Esquema 28)



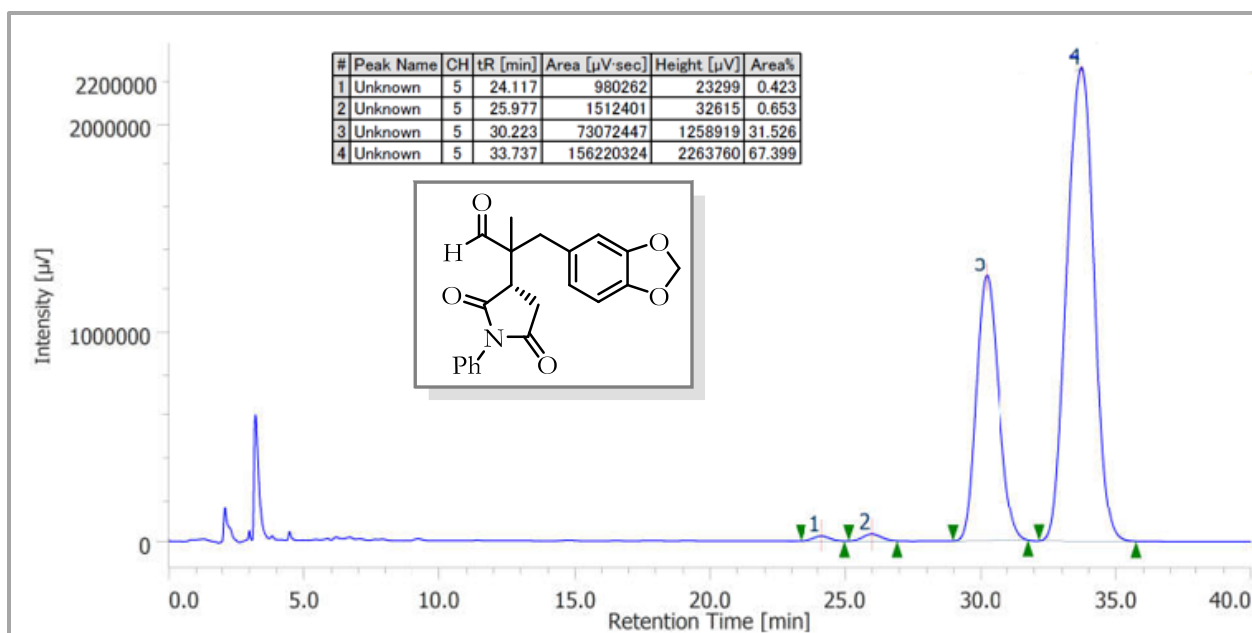
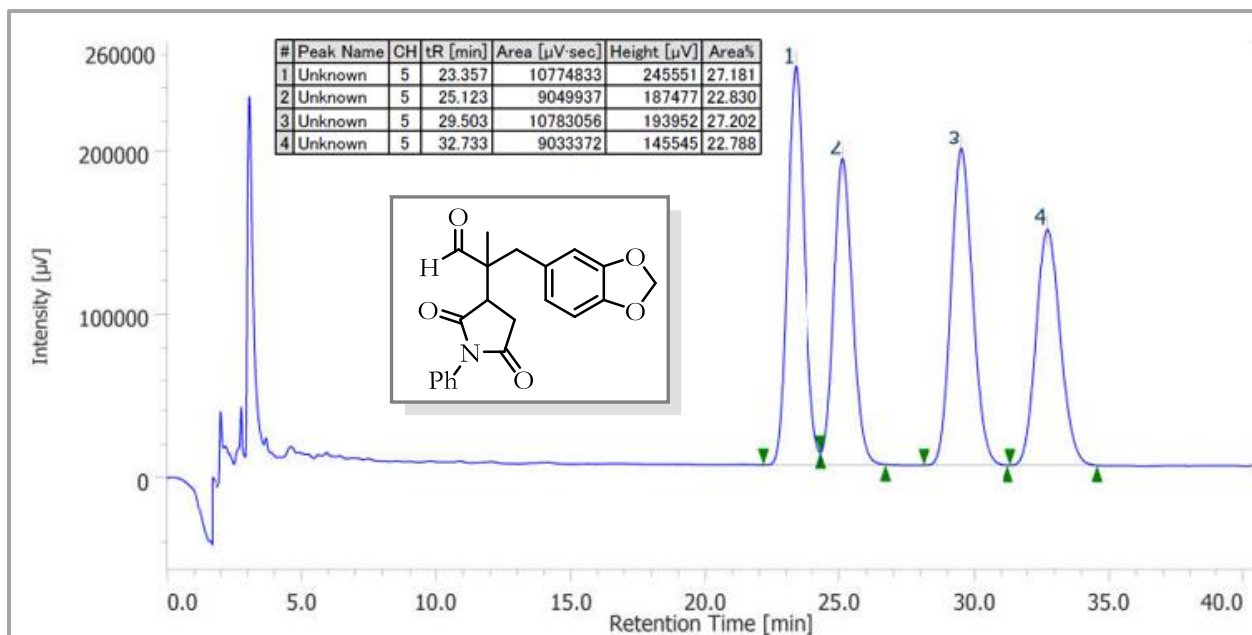
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**103** (arriba) y el enantioenriquecido **103** (abajo)
(Esquema 28)



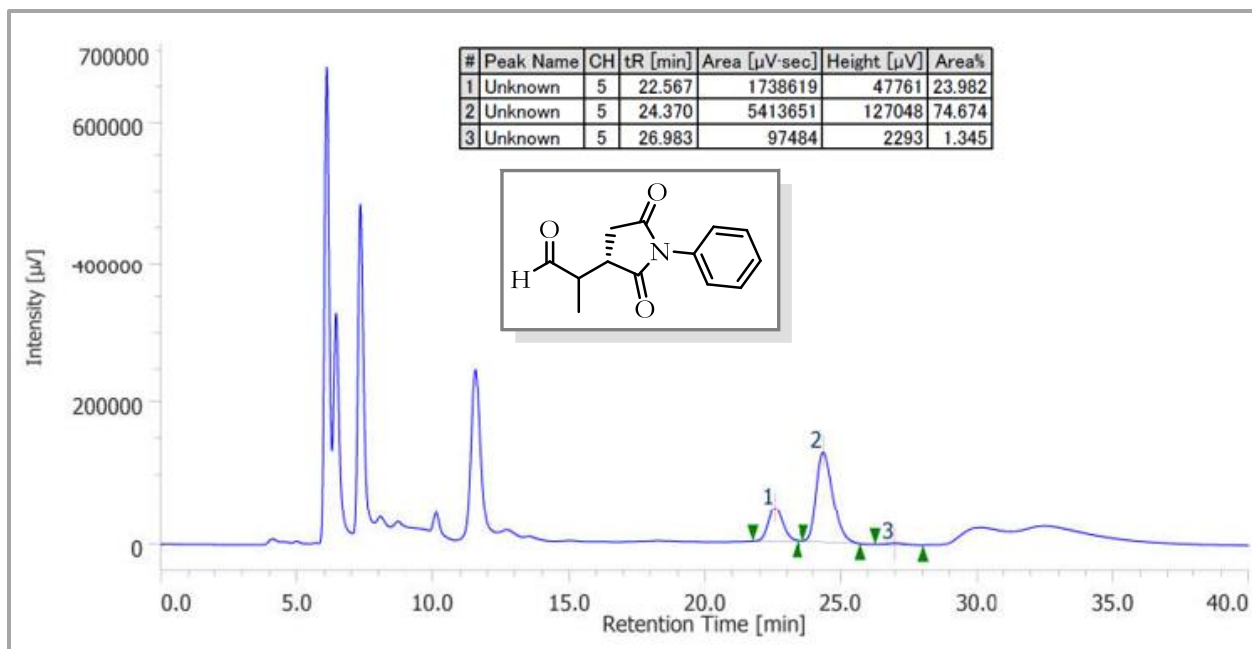
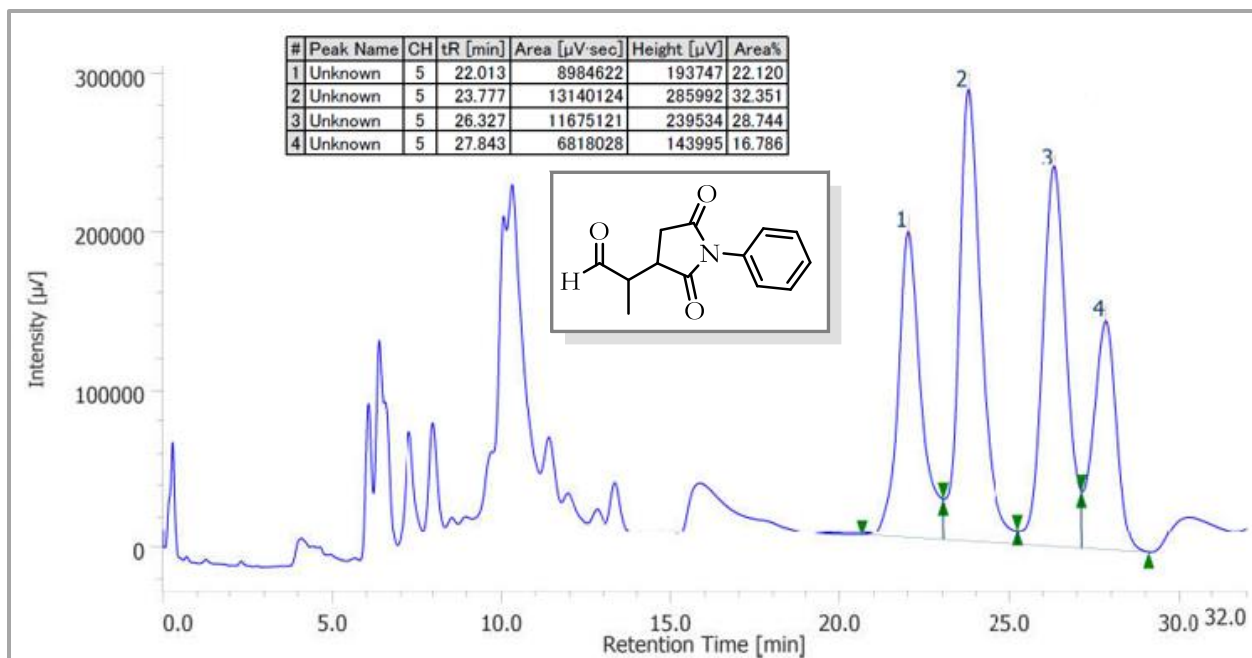
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**107h** (arriba) y el enantioenriquecido **107h** (abajo)
 (Esquema 28)



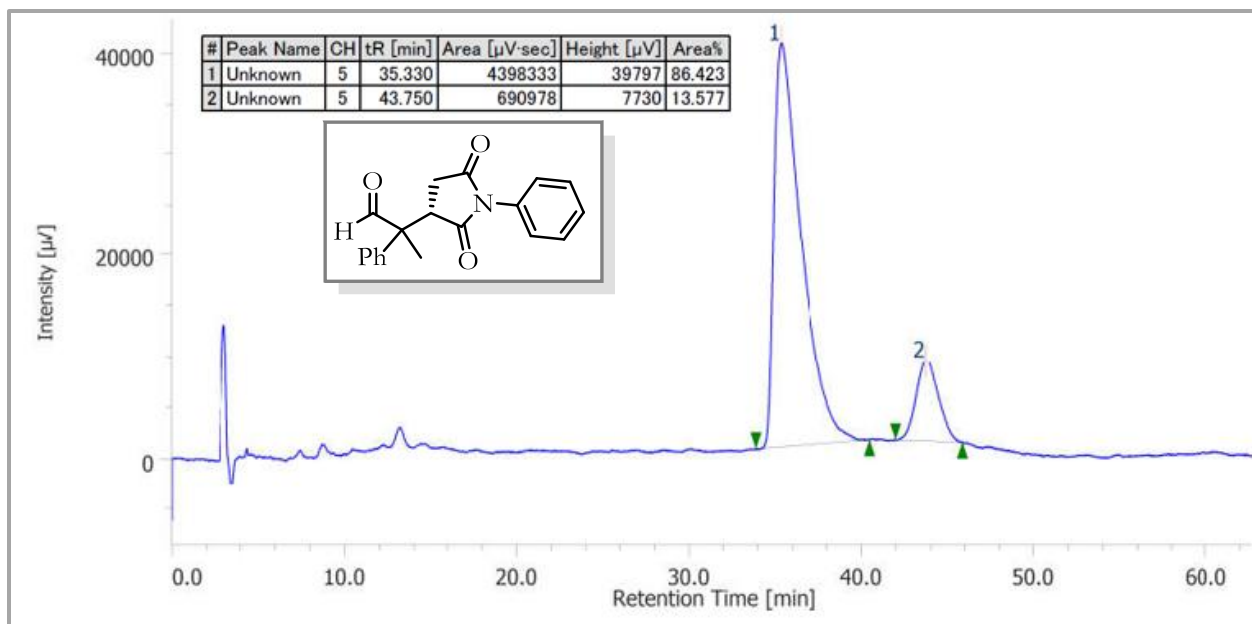
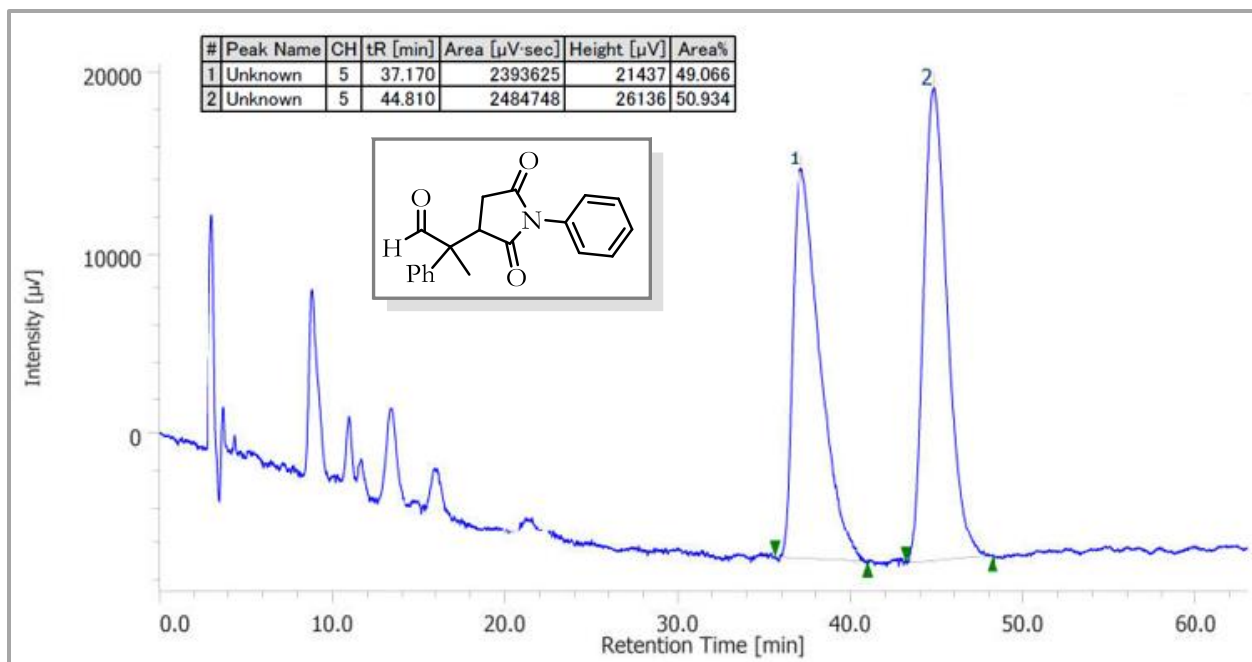
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**107i** (arriba) y el enantioenriquecido **107i** (abajo)
(Esquema 28)



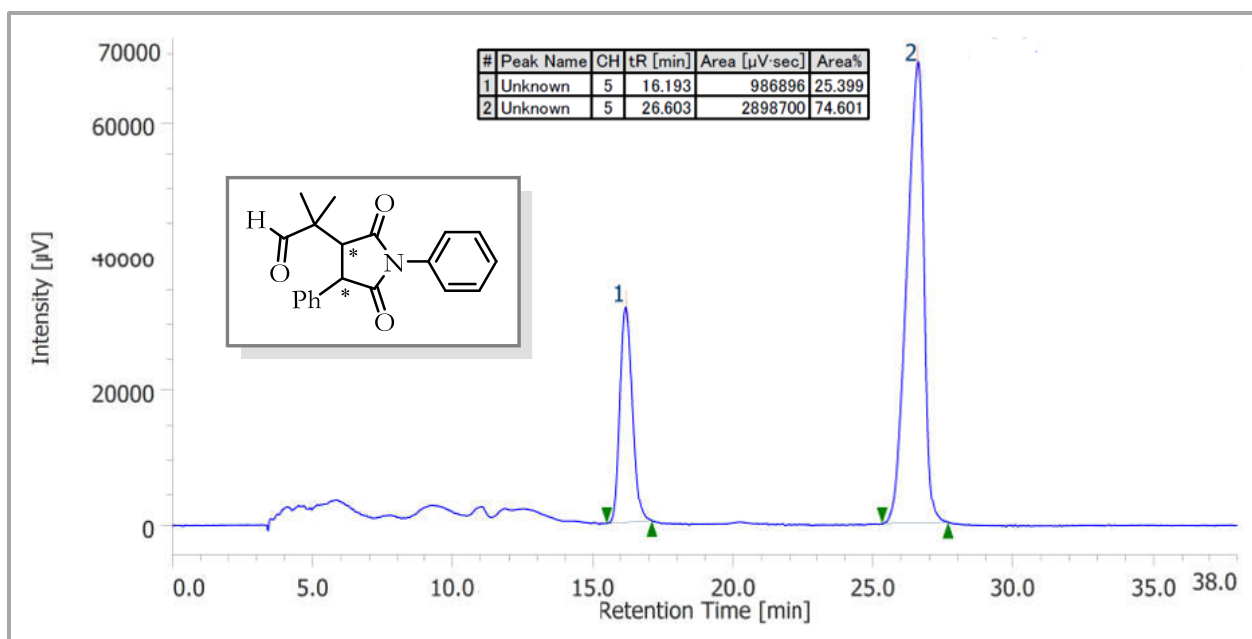
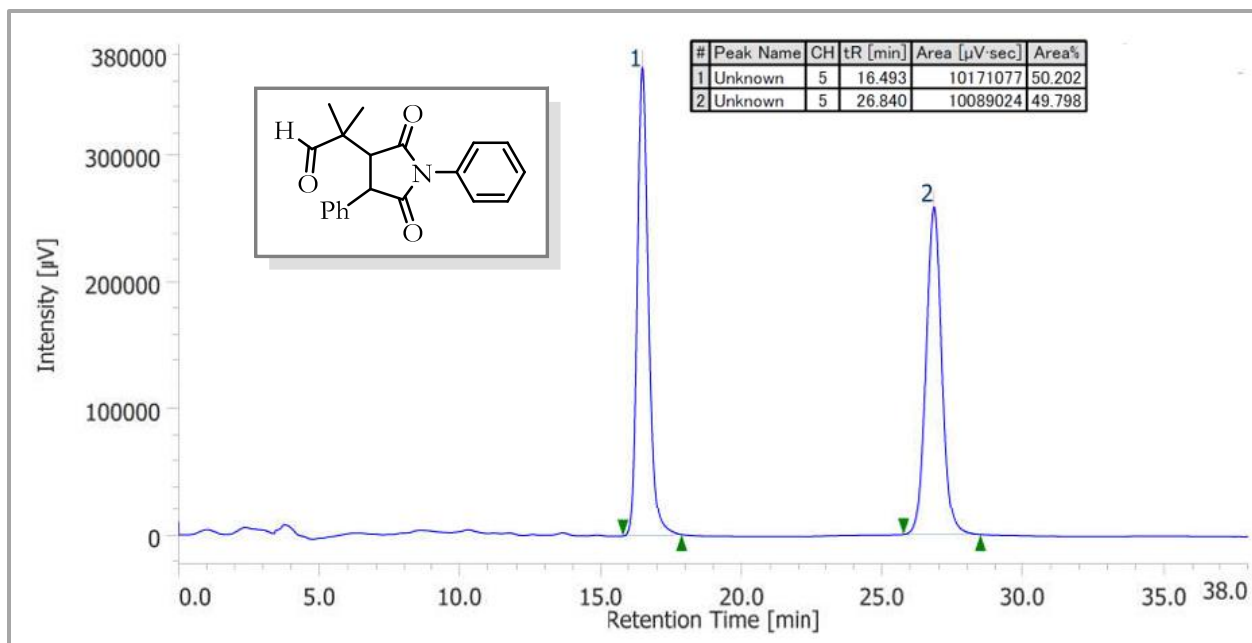
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**107j** (arriba) y el enantioenriquecido **107j** (abajo)
(Esquema 28)



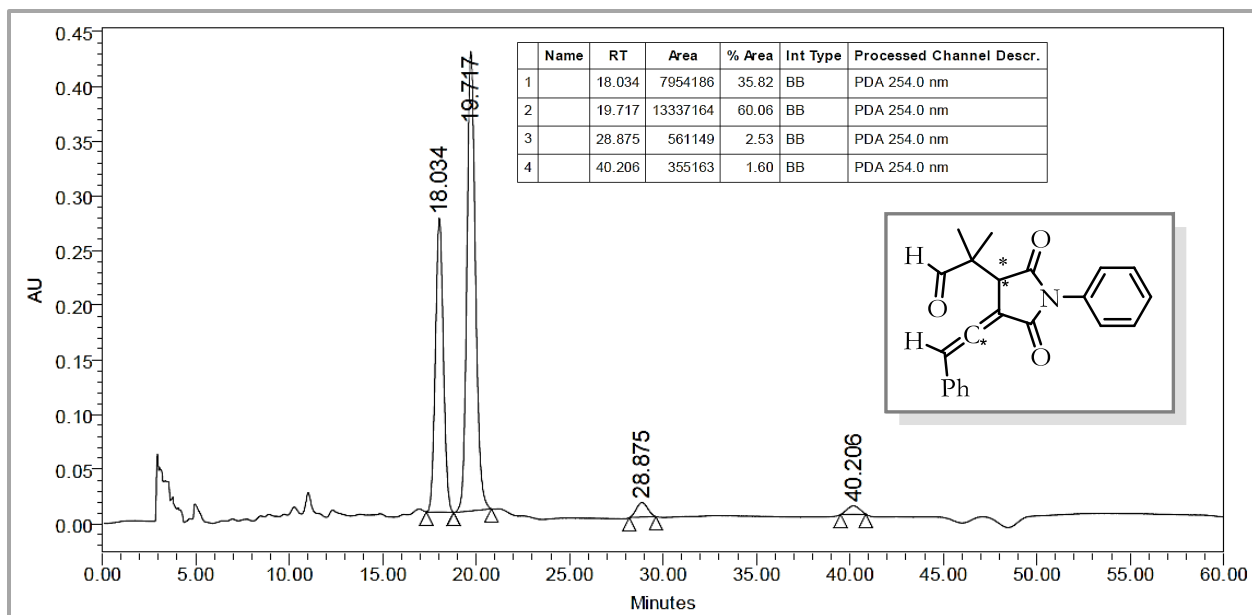
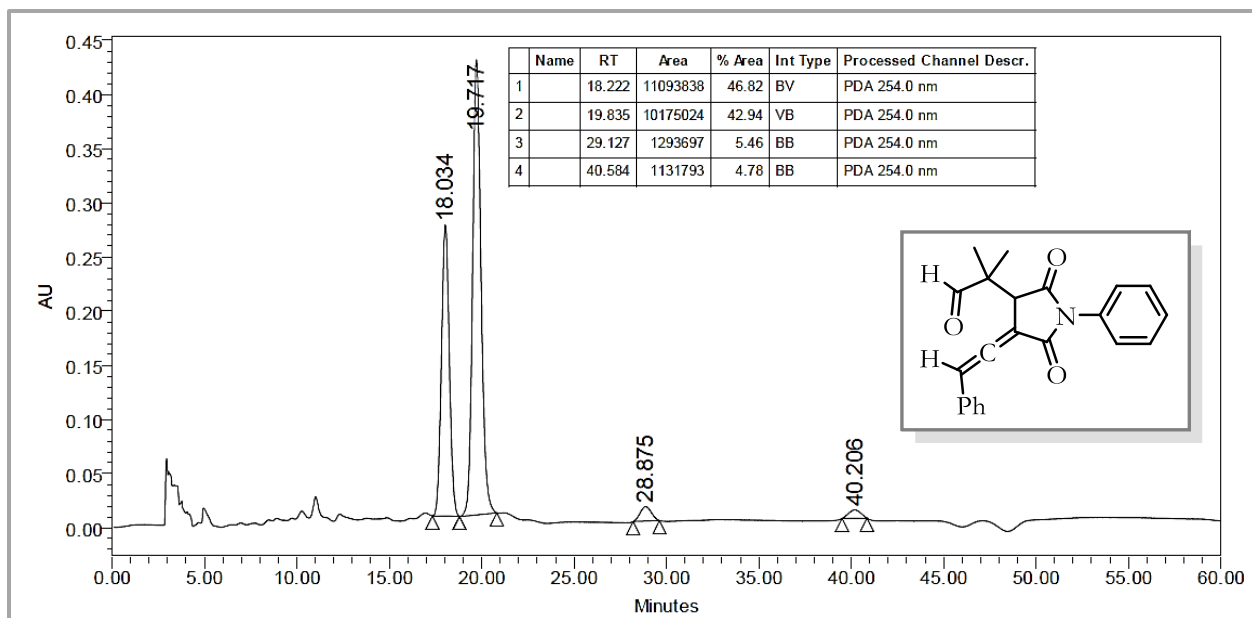
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**107k** (arriba) y el enantioenriquecido **107k** (abajo)
(Esquema 28)



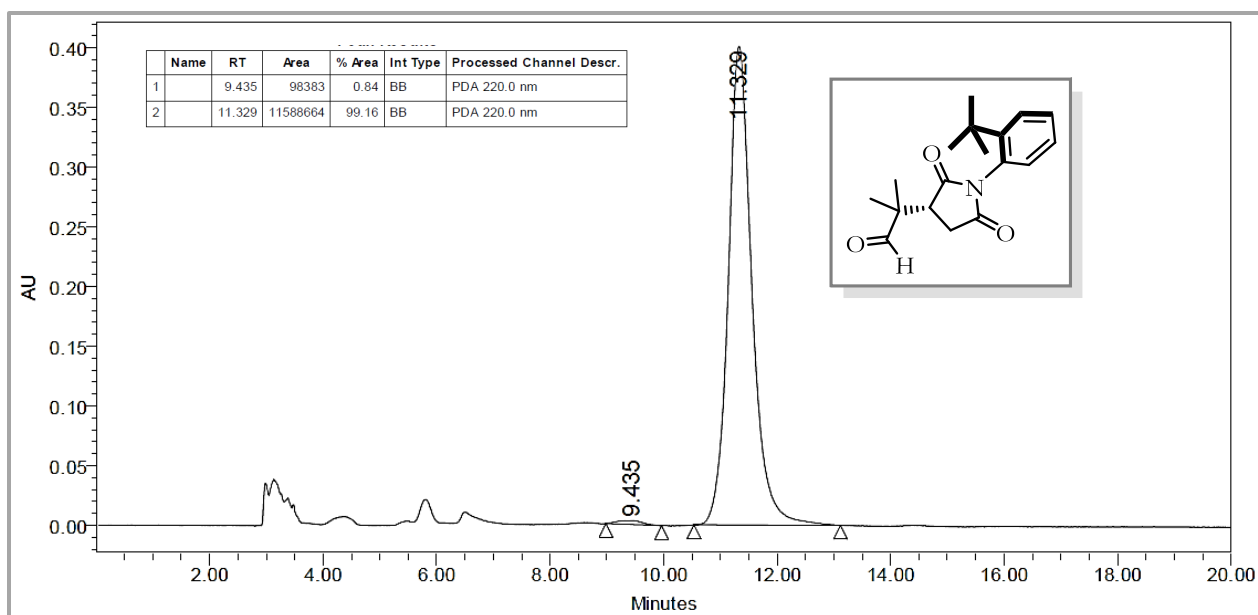
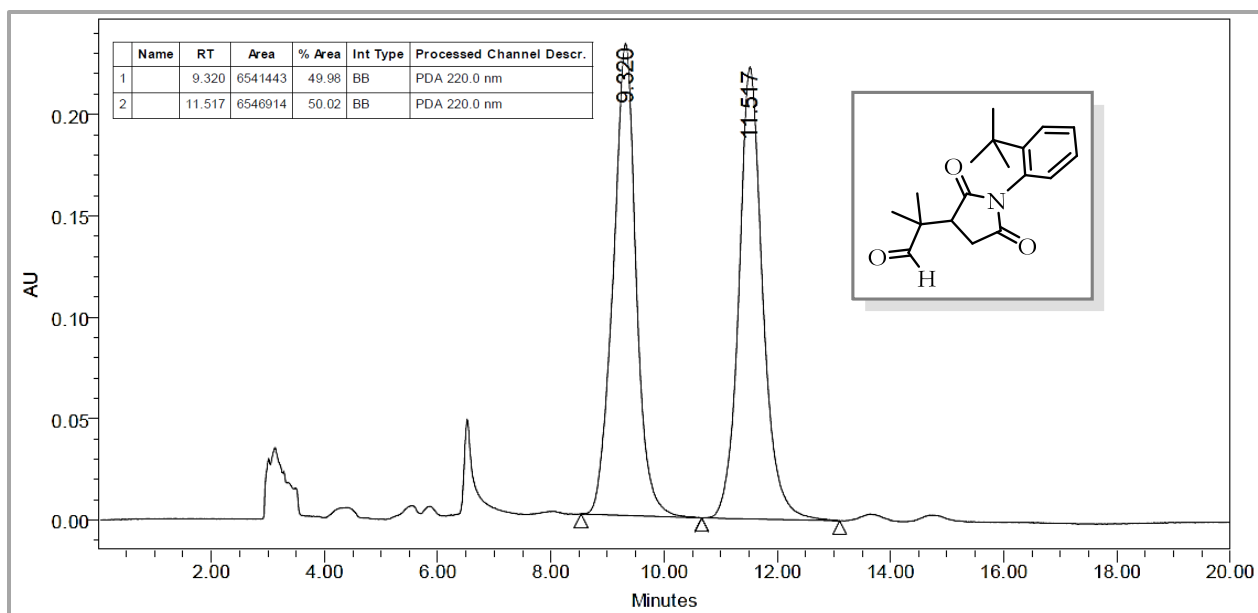
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**108** (arriba) y el enantioenriquecido **54** (abajo), Tabla 8, Exp.1.



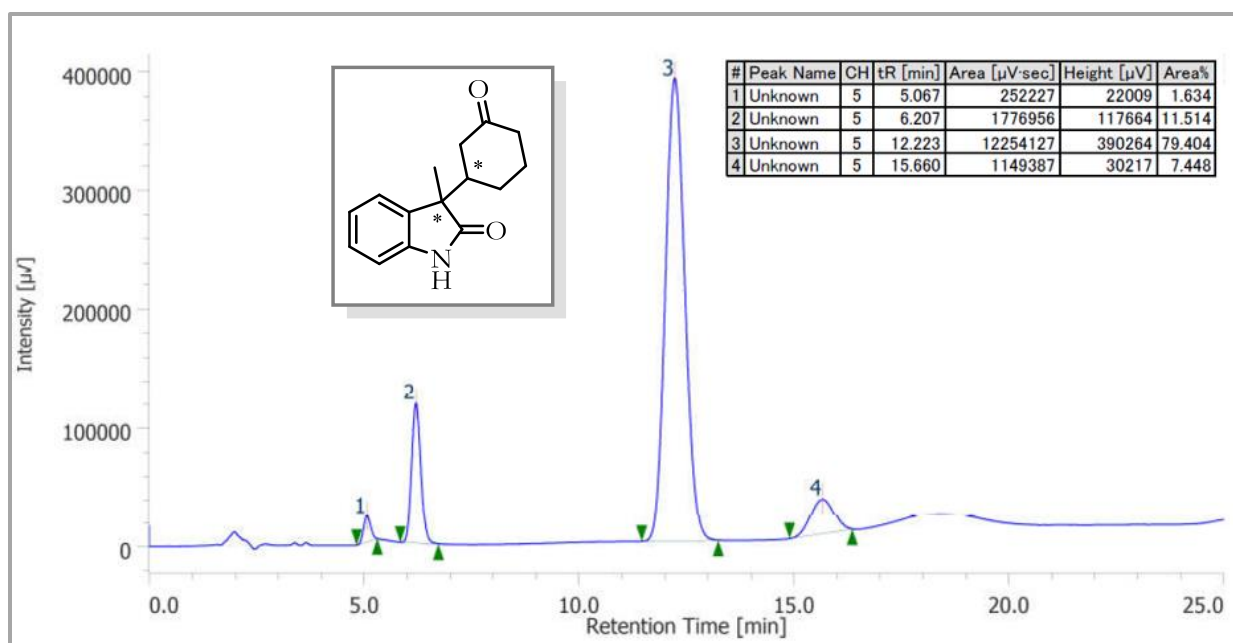
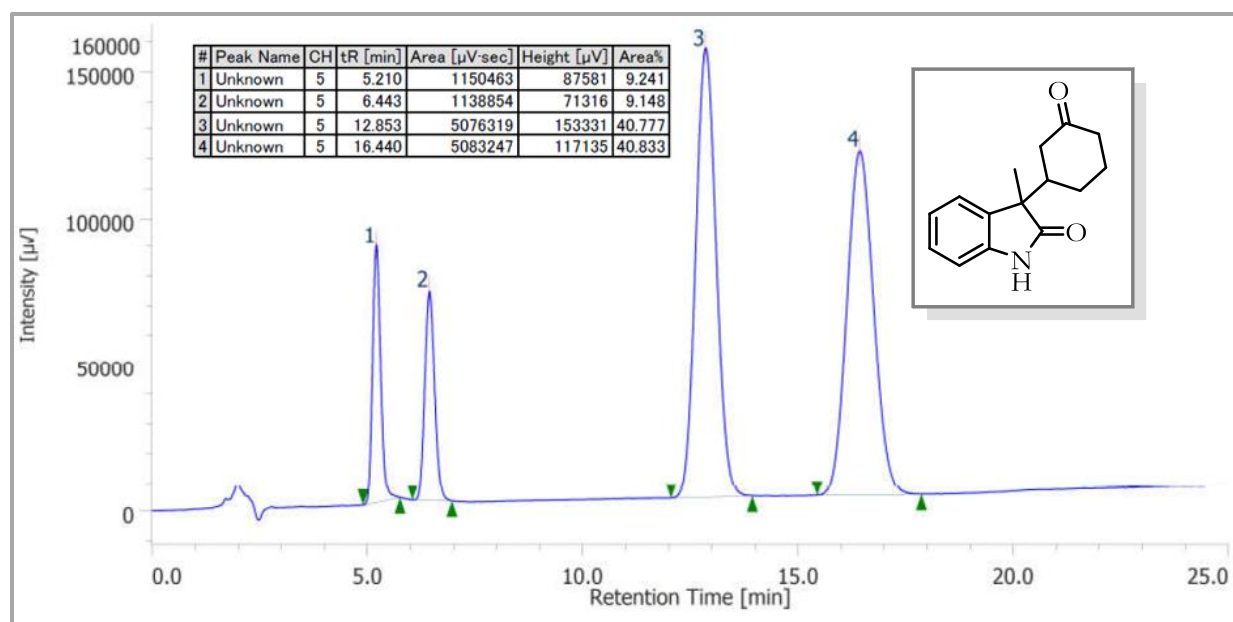
Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**112** (Diastereómero mayoritario, arriba) y el enantioenriquecido **112** (Diastereómero mayoritario, abajo) (Esquema 32)



Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**56a** (arriba) y el enantioenriquecido **56a** (abajo), Tabla 9, Exp. 1.



Cromatograma de HPLC del compuesto *rac*-**69** (arriba) y el enantioenriquecido **69** (abajo). Tabla 11, Exp. 4.



10 ANEXO: PUBLICACIÓN



Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 10045

The effect of chiral *N*-substituents with methyl or trifluoromethyl groups on the catalytic performance of mono- and bifunctional thioureas†

Josué Vazquez-Chavez,[‡] Socorro Luna-Morales,[‡] Diego A. Cruz-Aguilar,[‡] Howard Díaz-Salazar, Wilmer E. Vallejo Narváez,[‡] Rodrigo S. Silva-Gutiérrez, Simón Hernández-Ortega,[‡] Tomás Rocha-Rinza[‡] and Marcos Hernández-Rodríguez[‡] *

We evaluated thiourea organocatalysts that incorporate a chiral group which includes a trifluoromethyl moiety and contrasted their performance with non-fluorinated analogs. The comparison between such systems allows the direct study of the NH acidity of a thiourea bonded to an aliphatic substituent. In principle, $-\text{CF}_3$ systems feature an enhanced hydrogen bond (HB) donor capacity that is undoubtedly beneficial for HB-catalysis applied to the Baylis–Hillman reaction. We found that the thiourea substituted on both nitrogens with this group accelerates this reaction like Schreiner's thiourea. On the other hand, we observed a different behavior in reactions promoted by bifunctional catalysts (thiourea–primary amine). In the Michael addition of isobutyraldehyde to methyl benzylidenepyruvate, the $-\text{CF}_3$ containing catalysts were better than the $-\text{CH}_3$ systems, whereas the conjugate addition to *N*-phenylmaleimide showed the opposite behavior. Theoretical calculations of the transition states indicated that the phenylethyl group in fluorinated and non-fluorinated compounds have different kinds of interactions with the electrophile. These interactions are responsible for a different arrangement of the electrophile and thereby the selectivity of the catalyst. Therefore, it cannot be generalized that in all cases NH acidity correlates with the performance of the catalyst, particularly, with aliphatic substituents that unlike the aromatic ones possess groups that are outside the plane of the thiourea.

Received 29th August 2019,
Accepted 8th November 2019

DOI: 10.1039/c9ob01893j

rsc.li/obc

Introduction

Organocatalysis has emerged as a very useful method for the synthesis of important and relevant chiral molecules. The widespread applicability, operational simplicity, environmental compatibility, reusability, high efficiency, and selectivity are among the features that make it attractive to chemists.¹ Therefore, the design and synthesis of new effective catalysts is a rapidly growing and competitive research area in synthetic organic chemistry.² Among the substituents

used to enhance the acidity of thioureas, we mention the use of 2,2,2-trifluoroethyl³ or perfluorinated substituents whose utilization also changes the solubility of the catalyst.⁴ We recently examined bifunctional catalysts (thiourea–tertiary amine group) that incorporate chiral substituents with a trifluoromethyl group. This moiety increases the hydrogen bonding properties of the thiourea and is also able to modulate the steric environment of the catalyst and thus the stereoselectivity of the process. These systems were more selective than Takemoto's catalyst and their non-fluorinated analogs in Michael additions of 1,3-dicarbonyl compounds to nitrostyrene.⁵ Herein we report the study of these scaffolds in bifunctional organocatalysis with primary amine/thiourea catalysts, these systems have the ability to activate carbonyl groups *via* an enamine intermediate⁶ and simultaneously by hydrogen bonds (HB) activate electrophiles. Furthermore, we also examined mono and bis-thioureas to evaluate the capacity of HB to activate electrophiles and to stabilize anionic intermediates⁷ (Fig. 1).

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, C. P. 04510 Cd. Mx., México.

E-mail: marcoshr@unam.mx; Tel: +52(55)56224402

† Electronic supplementary information (ESI) available: Detailed procedures for the preparation of starting materials and copies of NMR spectra for all new compounds. CCDC 1859517. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c9ob01893j

‡ These authors contributed equally to this work.

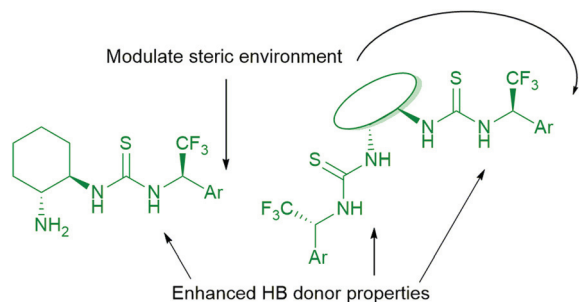


Fig. 1 Bifunctional catalysts and bis-thioureas examined.

Results and discussion

Because of the possibility of a match–mismatch relationship of the two asymmetric elements in the catalyst (stereocenter with $-\text{CF}_3$ and the diamine fragment), we synthesized diastereomers for both the fluorinated (A_F – B_F , C_F – D_F and E_F – F_F) and non-fluorinated (A – B , C – D and E – F) systems⁸ (Fig. 2). Additionally, we contrasted these results with the non-chiral scaffolds (G and G_F) and the reported catalyst H . We chose to study enamine activation with these bifunctional catalysts in Michael additions as this reaction is a powerful synthetic strategy for the formation of C–C bonds.⁹ We first examined the addition of isobutyraldehyde to a β,γ -unsaturated α -ketoester¹⁰ to obtain hemiacetal **2aa** because achieving selectivity with these types of catalysts remains a challenge.^{10b} The product was then oxidized to lactone **3aa** and we measured the ee of this compound. The reaction was performed with DMAP (Table 1) or benzoic acid (Table 2) as the additive. The acid additive aids in the dehydration process to form the imine, whereas the basic one helps in the tautomerization to the enamine. Furthermore, it has been proposed that both additives avoid resting states of the catalyst.¹¹

Table 1 (entries 1–15) shows that many of the match catalysts with an additional stereocenter are similar in performance to catalyst H (only A_F is better). The comparison of the match combinations of the pairs of catalysts A/B and C/D indicates that $-\text{CF}_3$ containing catalysts presented higher selecti-

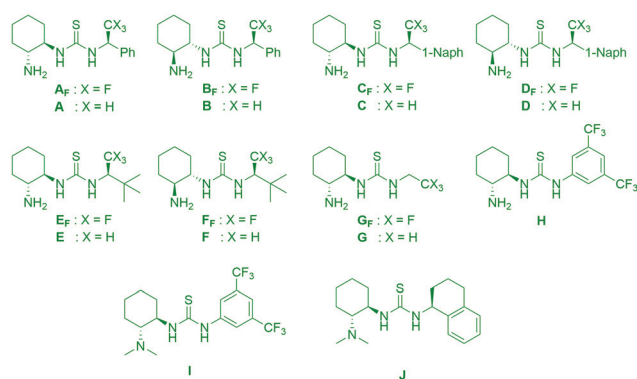


Fig. 2 Bifunctional systems containing chiral groups with $-\text{CF}_3$ and $-\text{CH}_3$.

Table 1 Michael addition of isobutyraldehyde to methyl benzylidene-pyruvate catalyzed by bifunctional catalysts A–J and DMAP as the additive

Entries	Catalyst	Yield ^a (%)	ee ^b
1	A_F	73	72
2	A	65	48
3	B_F	70	–64
4	B	65	–62
5	C_F	68	62
6	C	63	42
7	D_F	60	–34
8	D	56	–62
9	E_F	62	40
10	E	46	37
11	F_F	58	–46
12	F	43	–55
13	G_F	62	61
14	G	67	61
15	H	75	65
16	I	9	74
17	J	6	49

^a Isolated yield. ^b ee of lactone **3aa**.

Table 2 Michael addition of isobutyraldehyde to methyl benzylidene-pyruvate catalyzed by bifunctional catalysts A, B and H with benzoic acid as the additive

Entries	Catalyst	Yield ^a (%)	ee ^b
1	A_F	68	73
2	A	65	56
3	B_F	61	–60
4	B	56	–60
5	H	61	67

^a Isolated yield. ^b ee of lactone **3aa**.

vity and a stronger dependence on the diamine configuration than the non-fluorinated analogs. Interestingly, the match combination for the catalysts with fluorine is the opposite match combination for the non-fluorinated compounds (e.g. A_F catalyst is the best for trifluoromethyl whereas B is the best for methyl). The systems without an aryl group E_F and F_F have lower enantioselectivities, and the absence of the additional chiral element in G and G_F afforded comparable selectivity to that obtained with catalyst B . We also analyzed bifunctional systems with a tertiary amine I and J ¹² and found little reaction progress. In order to test the enol mechanism as an alternative pathway to obtain the Michael adduct, we monitored the reaction with catalyst B by mass spectrometry (DART). We found that the catalyst rapidly condenses with the aldehyde, and thus

Table 3 Michael addition of isobutyraldehyde to benzylidenepyruvate esters catalyzed by bifunctional catalysts **A_F** and **B** with DMAP as the additive

Entries	R	Cat.	<i>t</i> (h)	Product	Yield ^a (%)	ee ^b
1	Me	A_F	24	3aa	73	72
		B			65	-62
2	<i>t</i> -Bu	A_F	48	3ba	64	80
		B			—	—
3	Bn	A_F	24	3ca	53	65
		B			—	—
4	CH(Ph) ₂	A_F	72	3da	99	52
		B			70	-26
5	CH(<i>i</i> -Pr) ₂	A_F	48	3ea	96	76
		B			99	-74

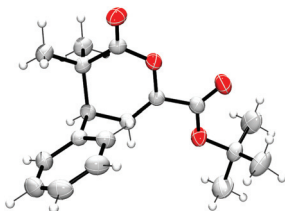
^a Isolated yield. ^b ee of lactone.

the amount of free catalyst for the enol mechanism during the reaction is close to zero. Therefore, most of the product is formed by the enamine activation of the carbonyl compound (Fig. S1 in the ESI†).

Table 2 presents the results of the performance of the catalysts in the Michael addition with benzoic acid as an additive. The trends in selectivity are similar to the ones we showed previously, although with lower yields. Thus, we continue the study of this reaction comparing catalysts **A_F** and **B** using DMAP as the additive.

Catalysts **A_F** and **B** were studied with other unsaturated α -ketoesters (Table 3). We found an enhancement in the selectivity with bulkier esters that incorporate *tert*-butyl or 2,4-dimethyl-3-pentyl groups (80 and 76% ee, respectively), with the difference that the second group offers a quantitative transformation of the product. Hence, we studied the scope of the reaction with this group. Furthermore, the recrystallization of compound **3ba** allows us to obtain enantiopure crystals suitable to study them by X-ray crystallography and assign the absolute configuration (Fig. 3).

Table 4 shows that the performance of catalysts **A_F** and **B** is sensitive to the electronic nature of the aryl ring in the substrate. Electron-withdrawing groups have a detrimental effect on the selectivity (entries 3–6, with the exception of entry 5

**Fig. 3** X-Ray structure of lactone **3ba**.¹³**Table 4** Scope of the Michael addition of isobutyraldehyde to different benzylidenepyruvate esters

Entries	R	Cat.	Prod.	Yield ^a (%)	ee ^b
1	C ₆ H ₅	A_F	3ea	96	76
		B		99	-74
2	1-Naph	A_F	3eb	44	82
		B		42	-81
3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	A_F	3ec	99	68
		B		94	-66
4	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	A_F	3ed	86	74
		B		90	-69
5	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	A_F	3ee	63	87
		B		76	-38
6	C ₆ F ₅	A_F	3ef	28	50
		B		27	-11
7	4-OMe-C ₆ H ₄	A_F	3eg	71	80
		B		80	-81
8 ^c	2,4,5-(OMe) ₃ -C ₆ H ₂	A_F	3eh	60	90
		B		67	-83
9 ^c	3,4-(OMe) ₂ -C ₆ H ₃	A_F	3ei	85	89 ^d
		B		77	-82 ^d
10	2-Fu	A_F	3ej	76	84
		B		81	-63
11	2-Thio	A_F	3ek	78	83
		B		79	-75
12	<i>t</i> -Bu	A_F or B	3el	NR	ND

^a Isolated yield. ^b ee of lactone. ^c Reaction time: 72 h. ^d Hemiacetal was analyzed to determine the ee.

with catalyst **A_F**) whereas electron-donating and electron-rich heterocycles have the opposite behavior (entries 7–11). Alkyl groups like *tert*-butyl or cyclohexyl (not shown in Table 4) are inert under these reaction conditions. The dependence of selectivity on the nature of the aryl ring is more evident with catalyst **A_F** so we modelled the transition states of the reactions catalyzed by **A_F** and **B** systems.¹⁴

Fig. 4 and 5 show the transition states for catalysts **A_F**, **A**, **B_F** and **B**. The analyses of these transition states show significant structural and electronic differences. (1) The inductive effect of -CF₃ reduces the electron density around the CH of the stereocenter, and therefore it induces a stronger interaction of hydrogen with sulfur. The distance C*H-S is shorter and the dihedral angle H-C*-N-C(S) is smaller. This effect adds to the allylic A^{1,3} strain for the conformational preference of this fragment.¹⁵ (2) The aryl ring is also affected by this inductive effect as shown by the sum of Mulliken charges of the carbons in the phenyl ring of **A_F** and **A**, -0.253 and -0.306, respectively, thus, the phenyl ring in **A_F** is less electron-rich than that in the non-fluorinated counterpart **A**. (3) **A_F** and **A** exhibit π - π interaction with the ketoester that is stronger in **A_F**, as revealed by the distance between centroids and the more parallel orientation of the aromatic rings (Fig. S3 in the ESI†). This result can be rationalized by considering that **A_F** will present more favorable quadrupole-quadrupole interactions with the aryl ring of the

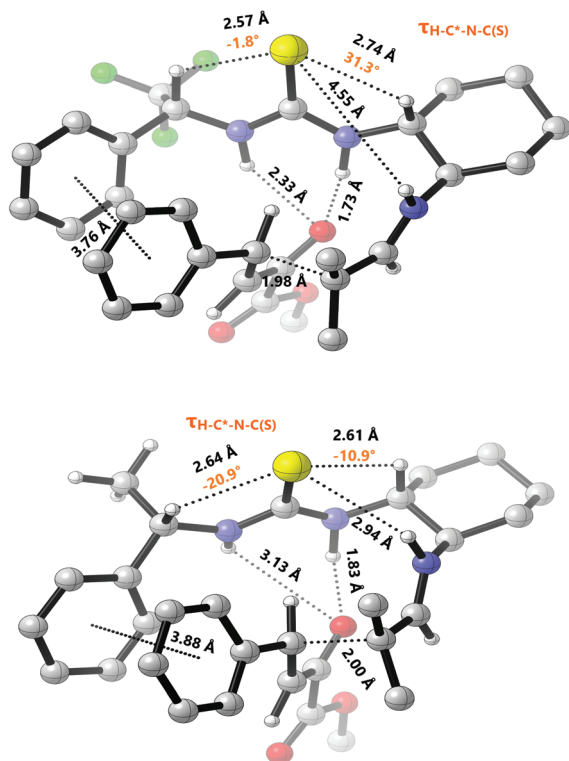


Fig. 4 Proposed transition states with catalysts A_F (top) and A (bottom) modelled with PCM-(CHCl_3)-B97D/TZVP.

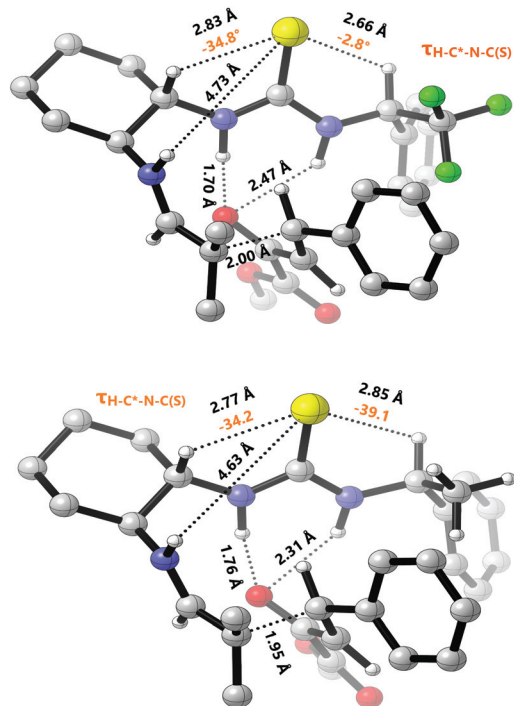


Fig. 5 Proposed transition states with catalysts B_F (top) and B (bottom) modelled with PCM-(CHCl_3)-B97D/TZVP.

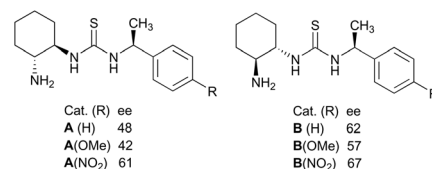


Fig. 6 Effect on the enantioselectivity by the substitution of the phenyl ring in catalysts A and B to obtain $3aa$.

ketoester than A , on top of shorter hydrogen bonds formed by the NH of the thiourea. (4) The transition states of the B and B_F systems have a CX_3 fragment on the same side of the approaching ketoester. In this arrangement, the partially negative fluorine atoms in B_F repel the electrophile due to the electron density of the phenyl group, hence, B_F presents weaker $\text{NH}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds compared to B . The less tight complex of B_F is probably the cause for the better performance of B with respect to B_F .

To further determine the effect of the π - π interaction on the performance of the catalyst we studied the A and B systems with $-\text{OMe}$ and $-\text{NO}_2$ in the phenyl ring (Fig. 6). We observed that the A systems are more sensitive to the electronic nature of the aryl ring, as they show a reduction in the selectivity with the electron-donating group and an appreciable enhancement with the electron-withdrawing substituent. On the other hand, the B systems presented comparable selectivity.

The higher selectivity of A_F is due to multiple effects (electronic and conformational) as previously mentioned. Furthermore, the enamine and the phenyl ring of the catalyst generate a chiral pocket for the effective docking of the electrophile (Fig. 7).

Another reaction that is promoted by these systems is the addition of carbonyl compounds to maleimide.¹⁶ The results in Table 5 show that this reaction is completed within 40 minutes. However, non-fluorinated compounds promote the reaction with excellent selectivity and only F_F yielded comparable results with respect to B . Moreover, the same configuration of the diamine (S,S) was the best combination for both CH_3 and CF_3 systems. The experiments with catalysts G and H showed that an additional stereocenter may not be needed for this reaction.

The different catalytic performance, compared to the previous reaction, could be attributable to the *cis* configuration of the electrophile, which compels a different disposition of the reacting partners. Thus, we modelled the transition states of

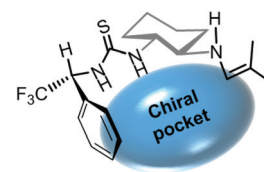
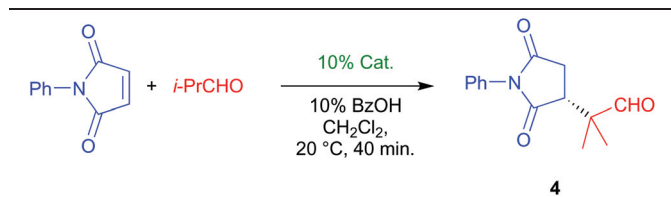
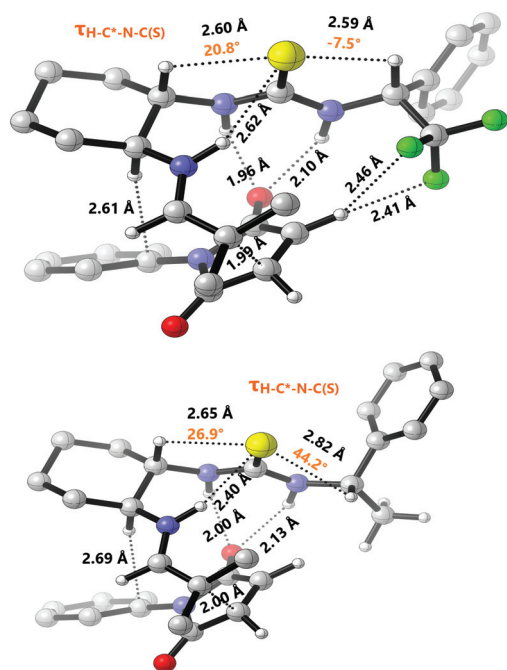


Fig. 7 The pocket generated in catalyst A_F for the docking of the electrophile.

Table 5 Catalytic evaluation in the Michael addition of isobutyraldehyde to *N*-phenylmaleimide with the organocatalysts A–H

Entries	Catalyst	Yield ^a (%)	ee
1	A _F	99	78
2	A	88	97
3	B _F	96	-82
4	B	99	-99
5	C _F	99	77
6	C	98	98
7	D _F	99	-84
8	D	88	-99
9	E _F	99	99
10	E	99	95
11	F _F	99	-98
12	F	99	-99
13	G _F	99	94
14	G	98	95
15	H	98	99

^a Isolated yield.**Fig. 8** Transition states of the Michael addition to maleimide promoted by **B_F** (top) and **B** (bottom) modelled with M06-2X/TZVP.

B_F and **B** (Fig. 8) and found that: (1) the electrophile indeed in a different disposition is almost perpendicular to the plane of the thiourea. (2) The conformational preference of the stereocenter of the arylethyl group is more *syn*-periplanar to the thiourea plane in **B_F** than it is in **B**. (3) The NH...S interaction

is stronger with catalyst **B**. (4) The maleimide has the phenyl ring close to the axial hydrogens of the catalyst. (5) Two fluorine atoms interact with the vinylic CH of the maleimide whereas the non-fluorinated system does not present interactions between the electrophile and the arylethyl group.

The results from the previous reactions show that a stronger HB donor does not always lead to better selectivity using bifunctional catalysts. Therefore, to assess only the capacity of HB of these groups, we studied catalysts that present only this type of interaction. Thus, a direct observation of the -CHPhCF₃ effect on the capacity of NH for catalysis could be obtained (considering that chiral thioureas with alpha -CF₃ bind carboxylates 10 times more strongly than the -CH₃ analogs).¹⁷ We studied the Baylis–Hillman reaction between 2-cyclohexenone and benzaldehyde promoted by thioureas **K–P** and DMAP. The role of the thiourea moiety is to stabilize the enolate of the cyclohexanone and to activate the aldehyde for the formation of the C–C bond and the resulting alkoxide ion. Fig. 9 shows that the fluorine-containing catalysts achieve better yields than the non-fluorinated counterparts in bis-thioureas¹⁸ derived from diaminocyclohexane **K–L** and from *m*-xylylenediamine¹⁹ **M**. Herein, catalyst **N** promotes the reaction even less effectively. Moreover, the yield obtained with Schreiner's thiourea²⁰ **P** and **O_F** is comparable and both catalysts are better than the non-fluorinated counterpart **O**. Unfortunately, product **5a** was nearly racemic in all experiments.

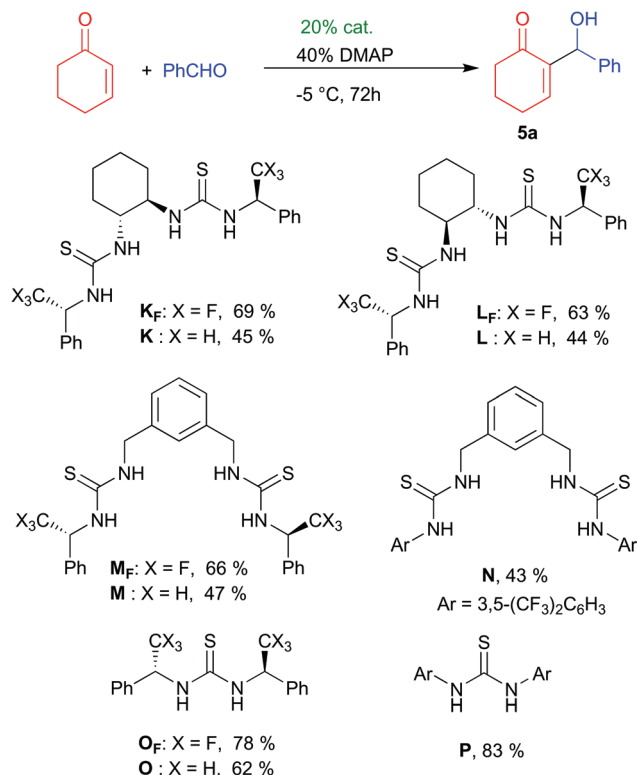
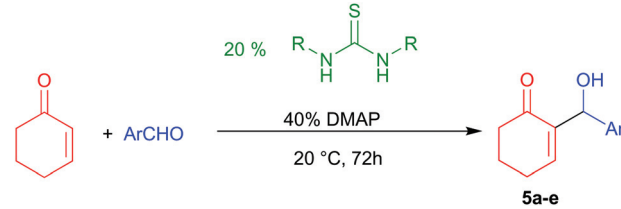
**Fig. 9** Yields of the Baylis–Hillman reaction promoted by bis-thioureas **K–N** and thioureas **O–P**.

Table 6 Yields of the Baylis–Hillman reaction between 2-cyclohexenone and aldehydes promoted by thioureas **O_F**, **O** and **P**


Ar	Thiourea R		
	O_F CHCF ₃ Ph	O CHMePh	P (CF ₃) ₂ C ₆ H ₃
4-NO ₂ C ₆ H ₄	73	59	67
4-BrC ₆ H ₄	65	54	65
Ph	78	68	87
4-MeC ₆ H ₄	33	30	37
4-OMeC ₆ H ₄	25	5	23

We further compared the performance of monothioureas. The kinetic measurement of the rate of the reaction with an excess of 2-cyclohexenone showed a relative rate of 1.8 for Schreiner's thiourea **P**, 1.5 for **O_F** and 1 for non-fluorinated **O**. These results suggest that **O_F** performs its catalytic activation *via* hydrogen bonds like Schreiner's thiourea (Fig. S6 in the ESI†). Furthermore, the addition of different aldehydes to cyclohexanone shows the same trend as that observed in the kinetic measurements (Table 6).

Conclusions

We found that the incorporation of chiral groups with a trifluoromethyl moiety enhances the hydrogen bonding properties of thioureas. The evaluation of monothioureas with this group in the Baylis–Hillman reaction shows that the HB activating capacity is close to Schreiner's thiourea. Nevertheless, the dual activation of bifunctional catalysts presented a different behavior. In the Michael addition to methyl benzylidenepyruvate, the –CF₃ containing **A_F** showed a better performance than **B** due to its less electron rich phenyl group, shorter HBs and conformational stiffness. Concerning the addition to maleimides, the –CH₃ catalysts presented better performance and the modelled TS did not show interactions between the phenylethyl and maleimide groups. Hence, it cannot be generalized that the enhanced acidity of the NH by the α-trifluoromethyl group will lead to better results in all the reactions promoted by bifunctional thioureas.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

We thank DGAPA-UNAM (grant IN207318) and CONACyT (grant 254014) for financial support. J. V.-C. gratefully acknowledges CONACyT/México for a Ph.D. scholarship (No. 279317). We are also thankful to DGTIC/UNAM for computer time (250 and 252). We also thank L. C Márquez, E. García and L. M. Ríos for HPLC analysis, F. J. Pérez, L. Velasco, and M. C. García for mass analysis and, M. I. Chávez, B. Quiroz, M. A. Peña, E. Huerta, H. Ríos, and R. Gaviño for recording NMR spectra, and R. Patiño and M. P. Orta for IR and optical rotation measurements.

References

- (a) J. Flores-Ferrándiz, B. Fiser, E. Gómez-Bengoia and R. Chinchilla, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 1218–1225; (b) B.-L. Zhao, D. Zhang, L. Liu and D.-M. Du, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 6337–6345.
- (a) Z.-W. Ma, X.-F. Liu, B. Sun, X.-H. Huang and J.-C. Tao, *Synthesis*, 2017, **49**, 1307–1314; (b) Y. Qui, L. Zhu and S. Luo, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 9433–9520.
- (a) X. Li, H. Deng, B. Zhang, J. Li, L. Zhang, S. Luo and J.-P. Cheng, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 450–455; (b) X. Li, B. Zhang, Z.-G. Xi, S. Luo and J.-P. Cheng, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 416–424; (c) M.-X. Zhao, W.-H. Tang, M.-X. Chen, D.-K. Wei, T.-L. Dai and M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 6078–6084; (d) C. Yang, E.-G. Zhang, X. Li and J.-P. Cheng, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 6506–6510; (e) M. Vlatković, J. Volarić, B. S. L. Collins, L. Bernardi and B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 8285–8294.
- (a) T. Miura, S. Nishida, A. Masuda, N. Tada and A. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 4158–4160; (b) T. Jichu, T. Inokuma, K. Aihara, T. Kohiki, K. Nishida, A. Shigenaga, K.-i. Yamada and A. Otaka, *ChemCatChem*, 2018, **10**, 3402–3405.
- E. I. Jiménez, W. E. Vallejo Narváez, C. A. Román-Chavarría, J. Vazquez-Chavez, T. Rocha-Rinza and M. Hernández-Rodríguez, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 7419–7431.
- (a) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel and S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 7051–7071; (b) M. Tsakos and C. G. Kokotos, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 10199–10222; (c) L. Albrecht, H. Jiang and K. A. Jørgensen, *Chem. – Eur. J.*, 2014, **20**, 358–368; (d) G. Koutoulogenis, N. Kaplaneris and C. G. Kokotos, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2016, **12**, 462–495; (e) F. E. Held and S. B. Tsogoeva, *Catal. Sci. Technol.*, 2016, **6**, 645–667.
- (a) A. G. Doyle and E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5713–5743; (b) K. Hof, M. Lippert and P. R. Schreiner, in *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis*, ed. B. List and K. Maruoka, 2012, vol. 2, pp. 297–412; (c) P. M. Pinko, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2009; (d) M. D. Visco, J. Attard, Y. Guan and A. E. Mattson, *Tetrahedron Lett.*, 2017, **58**, 2623–2628.

- 8 D. A. Yalalov, S. B. Tsogoeva and S. Schmatz, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 826–832.
- 9 (a) F. Chen, P. Gong, Y. Gao, H. Zhang and A. Zhou, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2013, **10**, 207–216; (b) X. Bugaut, D. Bonne, Y. Coquerel, J. Rodriguez and T. Constatieux, *Curr. Org. Chem.*, 2013, **17**, 1920–1928; (c) M. M. Heravi and P. Hajiabbasi, *Mol. Diversity*, 2014, **18**, 411–439; (d) A. Y. Sukhorukov, A. A. Sukhanova and S. G. Zlotin, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 6191–6281.
- 10 (a) K. Juhl and K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 1498–1501; (b) J.-H. Lao, X.-j. Zhang, J.-j. Wang, X.-m. Li, M. Yan and H.-b. Luo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 2818–2822; (c) L. Albrecht, G. Dickmeiss, C. F. Weise, C. Rodríguez-Escrich and K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 13109–13113; (d) D. Sinha, S. Perera and J. C.-G. Zhao, *Chem. – Eur. J.*, 2013, **19**, 6976–6979; (e) N. K. Katakam, Y. Kim and A. D. Headley, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, **28**, 1591–1595.
- 11 (a) M. P. Lalonde, Y. Chen and E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 6366–6370; (b) J. R. Martínez-Guillén, J. Flores-Ferrándiz, C. Gómez, E. Gómez-Bengoa and R. Chinchilla, *Molecules*, 2018, **23**, 141.
- 12 E. I. Jiménez, W. E. Vallejo Narváez, T. Rocha-Rinza and M. Hernández-Rodríguez, *Catal. Sci. Technol.*, 2017, **7**, 4470–4477.
- 13 CCDC 1859517.† We used the Flack parameter to determine the absolute configuration. (a) H. D. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, 1983, **39**, 876–881; (b) S. Parsons, H. D. Flack and T. Wagner, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, 1983, **69**, 249–259.
- 14 The geometries of all intermediates and transition states were completely optimized with PCM-(CHCl₃)-B97D/TZVP for the methyl benzylidenepyruvate reaction and with M06-2X/TZVP for the *N*-phenylmaleimide transformation (see more details in the ESI†).
- 15 M. Hernández-Rodríguez, R. Melgar-Fernández and E. Juaristi, *J. Phys. Org. Chem.*, 2005, **18**, 792–799.
- 16 (a) J.-F. Bai, L. Peng, L.-l. Wang, L.-X. Wang and X.-Y. Xu, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 8928–8932; (b) F. Yu, Z. Jin, H. Huang, T. Ye, X. Liang and J. Ye, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 4767–4774; (c) A. Avila, R. Chinchilla, E. Gómez-Bengoa and C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, **24**, 1531–1535; (d) J. Flores-Ferrándiz and R. Chinchilla, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2014, **25**, 1091–1094; (e) P. Vizcaíno-Milla, J. M. Sansano, C. Nájera, B. Fiser and E. Gómez-Bengoa, *Synthesis*, 2015, **47**, 2199–2206; (f) K. Nakashima, M. Kawada, S.-i. Hirashima, A. Kosugui, M. Kato, A. Yoshida, Y. Koseki and T. Miura, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2016, **27**, 888–895; (g) O. Colin, H. Boufroua, C. Thomassigny, S. Perato, A. Gaucher, J. Marrot and D. Prim, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 746–752; (h) J. Flores-Ferrándiz and R. Chinchilla, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, **28**, 302–306; (i) C. G. Avila-Ortiz, L. Díaz-Corona, E. Jiménez-González and E. Juaristi, *Molecules*, 2017, **22**, 1328; (j) Z.-w. Ma, X.-f. Liu, J.-t. Liu, Z.-j. Liu and J.-c. Tao, *Tetrahedron Lett.*, 2017, **58**, 4487–4490.
- 17 K. E. Trejo-Huizar, R. Ortiz-Rico, M. A. Peña-González and M. Hernández-Rodríguez, *New J. Chem.*, 2013, **37**, 2610–2613.
- 18 Y. Sohtome, N. Takemura, R. Takagi, Y. Hashimoto and K. Nagasawa, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 9423–9429.
- 19 C. E. S. Jones, S. M. Turega, M. L. Clarke and D. Philip, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 4666–4669.
- 20 Z. Zhang, Z. Bao and H. Xing, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 3151–3162.