UNIVERSITAT JAUME I

Escuela Superior de Tecnología y Ciencias Experimentales

Departamento de Química Inorgánica y Orgánica

Área de Química Orgánica

Grupo de Química Sostenible y Supramolecular

Tesis Doctoral

NUEVAS METODOLOGÍAS SOSTENIBLES PARA LA SÍNTESIS DE AMINAS QUIRALES

Presentada por:

María Maciá Delgado

Dirigida por:

Eduardo García-Verdugo Cepeda

Santiago Vicente Luis Lafuente

Castellón de la Plana, Diciembre 2016

D. **Santiago Vicente Luis Lafuente**, Catedrático de Universidad del área de Química Orgánica en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universitat Jaume I de Castellón y D. **Eduardo García-Verdugo Cepeda**, Profesor Titular de Universidad del área de Química Orgánica en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universitat Jaume I de Castellón,

CERTIFICAN: Que Dña. **María Maciá Delgado**, Licenciada en Química por la Universitat Jaume I de Castellón, ha realizado bajo su dirección en el programa de doctorado de Química Sostenible coordinado por la Universitat Jaume I, en el trabajo titulado “Nuevas metodologías sostenibles para la síntesis de aminas quirales” y que ésta constituye su memoria de tesis doctoral para optar al grado de Doctora en Química Sostenible.

Y para que así conste y en cumplimiento de la legislación vigente, firman el presente certificado en Castellón de la Plana, 15 de Noviembre del 2016.

Dr. Santiago V. Luis Lafuente
Catedrático de Química Orgánica
Dpto. de Química Inorgánica y Orgánica
Universitat Jaume I
Telf. 964 72 82 39 / Fax 964 72 82 14
luiss@uji.es
Avda. Sos Baynat s/n 12071, Castellón

Dr. Eduardo García-Verdugo Cepeda
Profesor Titular de Química Orgánica
Dpto. de Química Inorgánica y Orgánica
Universitat Jaume I
Telf. 964 72 87 51 / Fax 964 72 82 14
cepeda@uji.es
Avda. Sos Baynat s/n 12071, Castellón

*A mis padres, a mi chico preferido y a mis amigos...
por su apoyo incondicional.*

*Y al mundo de la investigación...
por llegar a mi vida justo cuando más lo necesitaba.*

AGRADECIMIENTOS

Estas páginas constituyen probablemente la parte más complicada de este trabajo, y no por el hecho de no saber qué decir, sino porque hay tantas personas a las que quiero agradecer y tantos motivos para explicar el porqué, que resumir todo eso en un pequeño espacio lo convierte en una tarea difícil.

Algunas personas describen el desarrollo de su Tesis Doctoral como una carrera de fondo, donde lo importante es llegar a la meta, pero desde mi punto de vista lo considero más como un largo viaje, en el cual no sólo aprendes como investigadora durante su transcurso, sino que también te enriqueces como persona. Así, este apartado forma parte de mi cuaderno de bitácora, en el cual destacaré los personajes y acontecimientos más importantes de la historia de mi viaje.

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a mis directores, el Dr. Santiago Vicente Luis Lafuente y el Dr. Eduardo García-Verdugo Cepeda, quienes los considero mis guías turísticos o mi gps, ya que me han llevado por el camino del mundo de la investigación dándome las indicaciones necesarias para llegar al punto de destino. Quisiera dar las gracias en especial a Eduardo, por creer en mi investigación en aquellos momentos en los que ni yo misma creía. También a las doctoras Maribel Burguete Azcárate y Belén Altava Benito, por sus consejos y ayuda durante todo este tiempo. A su vez, me gustaría extender mi agradecimiento al Departamento de Química Inorgánica y Orgánica por todos los medios puestos a mi alcance para facilitar este viaje.

Los siguientes que merecen cada una de las letras que forman la palabra gracias son mis compañeros del Grupo de Química Sostenible, o como a mí me gusta llamarlo, mi gran familia Verde. Empezando desde los veteranos (Víctor, Noelia, Diana, Inés, Laura, Alicia, Vanessa, Ahmed, Pandey y Vicente), quienes en mis inicios me ofrecieron sabios consejos que hoy en día comprendo perfectamente y que retransmito a la siguiente generación, pasando por los estudiantes de Grado/Máster o investigadores visitantes que marcaron su huella en mi diario de a bordo (Sergio, Pepa, Luís, Óscar, María Tejeda, Héctor Pérez, Héctor Monteso, Armando, Chen, Sara, Ferrán y David), hasta los que forman mi núcleo principal de esta familia. Estos últimos se merecen unas líneas de agradecimiento de forma individual, pues desde el primer momento se convirtieron en más que compañeros, llenando mi equipaje no sólo de conocimientos químicos, sino también de magníficos momentos, fotografías para el recuerdo, comidas, fiestas, viajes y un sinfín de risas: a Adriana, por su alegría, su carácter y su capacidad

de hablar hasta por los codos (no cambies chati); a los migouets Edgar y María Catalá, por sus ganas de fiesta y por despertar más que nunca mi sentimiento de “Pasión por Castellón”; a Pascual, por su compañerismo y su característico humor capaz de hacerte reír hasta tener agujetas; a Daniel, por su nobleza, su inteligencia, sus sabios consejos, su capacidad de arreglar cualquier aparato, y por supuesto, por ese arte extremeño que corre por sus venas (definitivamente en mi próxima vida quiero nacer en Extremadura); a mi querido indio, Raju, por su eterna sonrisa alegrando siempre el día, por su interés en mi investigación y por enseñarnos cómo se vive en otras culturas; al Dr. Raúl, por ser la personificación de la bondad, el trabajo duro y la ayuda entre compañeros, convirtiéndose así en el pilar fundamental del grupo; y a Silvia, quien prácticamente desde mis inicios comenzó siendo mi copiloto en este viaje desde el laboratorio de la planta cero, ayudándome en todo lo posible, compartiendo los buenos y malos momentos, dentro y fuera de la UJI, y que como siempre soñamos, llegaremos al final del viaje juntas (gracias por todo compi).

También he recibido la ayuda de algunos de los técnicos operarios de los Servicios Centrales de Instrumentación Científica. Así, quiero agradecer a Cristian, José Miguel y Laura por su tiempo, dedicación y amabilidad. Por otra parte, quiero mandar mi más sincera gratitud al Dr. Vicente Martí Centelles, que pese a separarnos la distancia, ha estado siempre disponible para echarme una mano, realizando toda la parte de cálculo computacional y proporcionándome tantas respuestas como preguntas le he formulado sobre este mundo tan desconocido para mí.

Hasta el momento he relatado todo el apoyo que he tenido dentro de la UJI, pero sin duda no puedo olvidarme de aquellas personas fuera de este ámbito que también han estado a mi lado. Los primeros son mis padres, Alberto y Pepi, mi sustento en este viaje, no sólo por todos los tupperes de rica comida que me han proporcionado, sino por ser mi apoyo incondicional, ayudándome en todo lo posible, compartiendo mis alegrías y mis penas en el mundo de la investigación, algo que para ellos siempre ha sido cosa de ciencia ficción. Gracias por estar siempre ahí y por vuestra paciencia.

¿Y cómo hacer un viaje sin llevar contigo unos juegos de pasatiempos para conseguir entretenerte? Éstos han sido mis amigos, mi fuente de diversión y desconexión. Mis queridos “muermos” (Alberto, Andrés, Anja, Lledó, Myriam, Quique, Raquel, Sales y Vicente) con los que he disfrutado de grandes fiestas, escapadas, risas y anécdotas que contaremos a nuestros nietos. Gracias por vuestros “¿Mary estás viva?”, “Tú puedes con eso y mucho más”, “Tomamos un café y me cuentas” y por intentar quitarme la venda de los ojos para ver la luz.

También agradezco a mis amigos Vero y Javi por preocuparse siempre por mí, por darme ánimos en todo momento y escuchar con atención mis aventuras y desventuras. Chicos, gracias por ser uno de los pilares fundamentales de mi vida. Asimismo, agradezco las fiestas con mis chicas Tiri-Tiri y la atención de Sara Climent y Cristina Abad por saber cómo me van las cosas.

Al igual que se hace con el postre, he dejado lo mejor para el final: mi chico preferido. La palabra gracias se queda corta para él, pues ha sido mi mayor apoyo para llegar al final del viaje. Pese a no pertenecer al mundo científico, día tras día ha estado pendiente de mis avances, escuchándome, comprendiéndome y apoyándome. Ha sido mi salvador en los temas informáticos (no tiré el ordenador por la ventana gracias a él), mi consejero y mi motor para seguir adelante. Ha tenido paciencia, ha sabido dibujar una sonrisa en mi cara siempre que lo he necesitado y sin duda ha hecho el camino más fácilteniéndolo siempre a mi lado. Por todo esto, y por cien razones más, gracias David.

Finalmente, me gustaría agradecer a la Generalitat Valenciana por ser el organismo que ha financiado “el billete de transporte y el visado” para este viaje gracias a la concesión de un contrato de trabajo del programa PROMETEO para grupos de investigación de excelencia.

En definitiva, porque lo importante no es sólo el final del viaje, sino también lo vivido y aprendido durante el camino recorrido, a todos/as...

Muchas gracias.

“Si se siente gratitud y no se expresa, es como envolver un regalo y no darlo”

William Arthur Ward (Escritor).

“El investigador que no sabe lo que está buscando, no comprenderá lo que encuentra”

“El arte es yo, la ciencia es nosotros”

Claude Bernard (Fisiólogo).

RESUMEN

En el trabajo de investigación que se recoge en la presente memoria de esta Tesis Doctoral se han estudiado diversas metodologías para la síntesis de aminas quirales, todas ellas enmarcadas en el contexto de la Química Sostenible.

Esta memoria está organizada siguiendo un esquema tradicional, es decir, comienza con una introducción y los objetivos establecidos, seguida de la exposición de los resultados obtenidos y su discusión, para finalizar con las conclusiones extraídas y la descripción de la parte experimental.

En el Capítulo 1 se ubica al lector dentro del entorno de este trabajo, introduciendo conceptos como la Química Sostenible o la quiralidad. Asimismo, se destacan los principales métodos para la síntesis de compuestos enantiopuros, enfatizando en la rama de la síntesis asimétrica y, en concreto, la organocatálisis. Dentro de este contexto, se describen algunos ejemplos publicados en la literatura para la obtención de aminas quirales empleando la reducción de cetiminas como metodología sintética.

En el Capítulo 2 se resumen los objetivos generales establecidos para desarrollar la presente Tesis Doctoral.

En el Capítulo 3 se describen los resultados alcanzados en este trabajo, junto con la discusión e interpretación de cada uno de ellos. El capítulo comienza con el diseño y síntesis de una variedad de organocatalizadores sencillos basados en el empleo de aminoácidos como elemento estructural para introducir quiralidad, obteniéndose una nueva familia de compuestos del tipo *N*-carbamato-amidas y bisamidas. Tras su síntesis, se muestra la evaluación de éstos en la reducción de cetiminas con triclorosilano, un agente reductor fácilmente accesible comercialmente y de bajo coste. Gracias a esta evaluación, se destacan los organocatalizadores que inducen la quiralidad del producto con mayor eficacia y, con la ayuda de diversos estudios cinéticos y computacionales, se consiguen establecer relaciones estructura-actividad. De esta manera, es posible rediseñar la estructura del organocatalizador para poder alcanzar una mayor eficiencia catalítica tanto a nivel de actividad como de inducción asimétrica. Así, se muestra este proceso de optimización y la aplicación del organocatalizador más eficiente a un sistema de flujo continuo, además de la comparación de los mejores resultados obtenidos con los referentes bibliográficos y la propuesta de emplear

este tipo de sistemas para sintetizar la rivastigmina, un fármaco que posee una amina quiral en su estructura.

Por otra parte, se presenta una nueva alternativa de otro tipo de organocatalizadores para la obtención de aminas quirales basándose en la formación de la sal correspondiente de un aminoácido y una amina. Seguidamente, se exponen diferentes metodologías para la inmovilización y la recuperación de sistemas inspirados en los organocatalizadores desarrollados, junto con su aplicación a sistemas de flujo continuo. Por último, se relata el empleo de los organocatalizadores en disolventes neotéricos como son los líquidos iónicos para mejorar la sostenibilidad del proceso.

En el Capítulo 4 se resumen las conclusiones finales extraídas de cada uno de los puntos estudiados durante el transcurso de la discusión de los resultados.

En el Capítulo 5 se describen los procedimientos sintéticos de los diferentes productos obtenidos durante este trabajo, así como las técnicas empleadas para su caracterización y evaluación como organocatalizadores para la síntesis de aminas quirales.

ABREVIATURAS

aa	Aminoácido
BMImNTf₂	1-Butil-3-metilimidazolio bis(trifluorometilsulfonil)imida
ACE	Eficiencia del catalizador asimétrico
ACES	Velocidad de la eficiencia del catalizador asimétrico
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo
cat	Catalizador
Cbz	Benciloxicarbonilo
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CILs	Líquidos iónicos quirales
ClCOOEt	Cloroformiato de etilo
Cl₃SiH	Triclorosilano
Conv	Conversión de la reacción
COV	Compuesto orgánico volátil
cte	Constante
DCM	Diclorometano
dd	Doble doblete
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
ee	Exceso enantiomérico
equiv.	Equivalente
Et₃N	Trietilamina
FT-IR	Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
IPA	2-Propanol
LI	Líquido iónico
MeOH	Metanol
mol%	Porcentaje molar
MTBE	Metil <i>tert</i> butil éter

n.c.	No calculado
n.d.	No determinado
PIC	Complejo de interacción de los productos
PF	Punto de fusión
PFA	Perfluoroalcoxi
Piv	Pivaloilo
Pro	Prolina
RIC	Complejo de interacción de los reactivos
RMN	Resonancia magnética nuclear
Rto	Rendimiento de la reacción
s	Singulete
SCFs	Fluidos supercríticos
t.a	Temperatura ambiente
Temp	Temperatura
t_R	Tiempo de retención
TS	Estado de transición
TSILs	Líquidos iónicos con grupos funcionales específicos
V_R	Volumen del reactor

ÍNDICE

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	5
1.1. QUÍMICA SOSTENIBLE	6
1.1.1. El concepto de Química Sostenible	7
1.1.2. La aplicación industrial de la Química Sostenible	8
1.2. QUIRALIDAD	9
1.2.1. La importancia de la quiralidad	10
1.2.2. Determinación de la composición enantiomérica	12
1.3. SÍNTESIS DE COMPUESTOS ENANTIOPUROS	14
1.3.1. Resolución de mezclas racémicas	15
1.3.2. Chiral pool	15
1.3.3. Síntesis asimétrica	17
1.4. ORGANOCATÁLISIS	22
1.4.1. Antecedentes históricos	23
1.4.2. La organocatálisis como una herramienta sostenible	25
1.5. AMINAS QUIRALES	26
1.5.1. Métodos sintéticos	27
1.5.2. El Cl_3SiH como agente reductor en la síntesis de aminas	29
1.5.3. Reducción enantioselectiva de iminas: Referencias bibliográficas	30
1.6. INMOVILIZACIÓN DEL CATALIZADOR	42
CAPÍTULO 2: OBJETIVOS	47
CAPÍTULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	51
3.1. MÉTODO GENERAL DE REDUCCIÓN ENANTIOSELECTIVA DE IMINAS	51
3.2. DISEÑO Y SÍNTESIS DE ORGANOCATALIZADORES BASADOS EN L-PROLINA	54
3.3. APLICACIÓN DE LOS ORGANOCATALIZADORES EN LA REDUCCIÓN ENANTIOSELECTIVA DE IMINAS	58
3.3.1. Optimización de las variables experimentales para la reducción de iminas	60
3.3.2. Ensayos a distintos porcentajes molares del organocatalizador	64
3.3.3. Cinética monitorizada por ^1H -RMN	70
3.3.4. Estudio del efecto de la concentración del organocatalizador	78
3.3.5. Estudio de la estructura del catalizador	82
3.3.6. Estudio del mecanismo de la reducción de iminas	92
3.3.7. Optimización del diseño de los organocatalizadores	110
3.3.8. Validación de los datos obtenidos mediante método de cálculo	121
3.3.9. Reducción de iminas en flujo continuo	129
3.3.10. Comparación con los diferentes sistemas organocatalíticos	134
3.3.11. Aplicación de los organocatalizadores para la obtención de la amina precursora de la rivastigmina	138

3.4. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE ORGANOCATALIZADORES IÓNICOS DERIVADOS DE LA L-PROLINA	148
3.5. RECUPERACIÓN DEL CATALIZADOR.....	158
3.6. ORGANOCATALIZADORES INMOVILIZADOS.....	163
3.6.1. Catalizadores inmovilizados por enlace iónico	166
3.6.2. Catalizadores inmovilizados por enlace covalente	172
3.6.3. Aplicación de los catalizadores inmovilizados en la reducción enantioselectiva de iminas.....	178
3.7. LÍQUIDOS IÓNICOS COMO DISOLVENTES NO-INOCENTES EN LA REDUCCIÓN ENANTIOSELECTIVA DE IMINAS ORGANOCATALIZADAS.....	189
CAPÍTULO 4: CONCLUSIONES.....	205
CAPÍTULO 5: PARTE EXPERIMENTAL.....	209
5.1. CONSIDERACIONES GENERALES.....	209
5.2. TÉCNICAS DE ANÁLISIS.....	210
5.2.1. HPLC.....	210
5.2.2. Espectroscopia de RMN	210
5.2.3. Espectroscopia de ATR-FT-IR	210
5.2.4. Espectrometría de masas	210
5.2.5. Punto de fusión.....	211
5.2.6. Análisis elemental	211
5.2.7. Poder rotatorio	211
5.2.8. Microscopio óptico de luz polarizada.....	211
5.2.9. Cálculos computacionales	211
5.3. PROCEDIMIENTO SINTÉTICO.....	211
5.3.1. Síntesis de iminas.....	211
5.3.2. Síntesis de organocatalizadores.....	212
5.3.3. Síntesis de líquidos iónicos	216
5.3.4. Reducción de iminas empleando Cl_3SiH como agente reductor	217
5.3.5. Estudios cinéticos.....	218
5.3.6. Reducción de iminas en flujo continuo	219
5.3.7. Extracción del producto de la reducción de iminas empleando un sistema de CO_2 supercrítico.....	220
5.4. CARACTERIZACIÓN	220
5.5. CÁLCULOS DE LAS CONSTANTES CINÉTICAS	253
5.5.1. Estudios cinéticos en CDCl_3	254
5.5.2. Estudios cinéticos en BMImNTf_2	262
5.6. RESULTADOS DE LOS CÁLCULOS COMPUTACIONALES.....	263

CAPÍTULO 1

Introducción

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

La Química forma parte de nuestras vidas, ya que está presente en todos los aspectos fundamentales de nuestro día a día. La calidad de vida que hoy podemos disfrutar (por ejemplo la alimentación, la ropa, la higiene, la salud, el entretenimiento, los materiales, los combustibles, etc.) se la debemos a los descubrimientos que el estudio de la química aplicada nos ha dado.

Muchos de los compuestos y materiales que intervienen en nuestra vida han sido preparados a través de procesos químicos industriales. Durante décadas estos procesos se llevaron a cabo sin tener en cuenta su repercusión en el entorno. Por ejemplo, se abusó del uso de disolventes y sustancias tóxicas y peligrosas, la generación de residuos, elevados consumos de energía, el impacto sobre el medio ambiente, etc. El conjunto de todos ellos hizo que la imagen de la Química se viese perjudicada en nuestra sociedad.

Durante la segunda mitad del siglo XX, con el aumento de la demanda de combustibles y productos químicos, comenzó a cambiar la percepción de que los recursos naturales eran ilimitados y que su uso y explotación no tenían efectos sobre el medio ambiente. Además, varios desgraciados accidentes en la industria química, como por ejemplo la emisión incontrolada de gases tóxicos de Union Carbide en Bhopal (India) o de ICMESA en Seveso (Italia), los cuales provocaron muchas muertes y daños medioambientales, marcaron la imagen de la industria química como una amenaza para la salud y el medio ambiente.

Como respuesta a lo anterior, en la década de 1980 surgieron en algunos ámbitos nacionales e internacionales una serie de estrategias dirigidas a paliar estos problemas. Así, un cambio de actitud en la forma de trabajar en la industria química, junto con legislaciones nuevas o más restrictivas, ha llevado a eliminar o disminuir los factores que ponen en peligro a las personas y al medio ambiente.

Dentro de este contexto, se ha creado un movimiento generalizado en el sector químico conocido como Química Sostenible.

1.1. QUÍMICA SOSTENIBLE

La Química Sostenible, también denominada Química Verde, consiste en una filosofía dirigida hacia el diseño de productos y procesos químicos seguros, que implica la reducción o eliminación de sustancias nocivas con el mínimo consumo de energía.

Este término fue creado en los inicios de la década de 1990 por Paul Anastas de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de EE.UU, como herramienta conceptual para la protección del medio ambiente ante la contaminación originada por la industria química.¹ Después, en 1991 la Oficina de prevención de la EPA lanzó la primera iniciativa del “Programa de Química Sostenible”, que junto con los “*Presidential Green Chemistry Challenge Awards*” y el congreso anual “*Green Chemistry and Engineering Conference*”, sirvieron como punto focal de las actividades y la difusión de la Química Sostenible.²

A partir de la segunda mitad de los años 90, en todo el mundo se crearon institutos y centros encargados de la difusión, la investigación y la docencia de la Química Sostenible. Como consecuencia, el estudio en este campo ha aumentado exponencialmente hasta la actualidad (Figura 1).

Figura 1: Número de publicaciones sobre Química Sostenible en los últimos años (Fuente: Scopus).

¹ Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*. Wiley-VCH, 2007.

² De la Hoz, A.; Díaz, A. *Seguridad y Medio Ambiente* 2008, 110, 32.

1.1.1. El concepto de Química Sostenible

Paul Anastas y John C. Warner desarrollaron doce principios de la Química Verde, que ayudan a explicar el significado de la definición en la práctica. Los principios cubren conceptos como:³

1. **Prevención:** Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de eliminarlo una vez éste se haya formado.
2. **Economía atómica:** Los métodos sintéticos deberán diseñarse con el objetivo de conseguir la máxima incorporación de todas las materias usadas en el proceso para la síntesis del producto final, minimizando así la formación de subproductos.
3. **Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida:** En la medida de lo posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad para la salud humana y el medio ambiente.
4. **Diseño de productos más seguros:** Los productos químicos obtenidos deberán mantener la eficacia de su función, pero a la vez habrá que reducir su toxicidad.
5. **Reducción del uso de sustancias auxiliares:** Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, agentes de separación, etc.), y en el caso de que se utilicen, deberán ser lo más inocuas posible.
6. **Disminución del consumo energético:** Las necesidades energéticas serán catalogadas por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Los métodos sintéticos se intentarán llevar a cabo a presión y temperatura ambiente.
7. **Empleo de materias primas renovables:** La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de extingible, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. **Evitar la derivatización innecesaria:** Se intentará evitar la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
9. **Potenciación del uso de catálisis:** Se emplearán catalizadores (tan selectivos y reutilizables como sea posible) en lugar de reactivos estequiométricos.
10. **Obtención de productos biodegradables:** Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

³ Anastas, P.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford, 1998.

11. **Desarrollo de metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real:** Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir una monitorización del proceso en tiempo real y un control previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. **Minimización del potencial de accidentes químicos:** Las sustancias químicas y las formas en que se usan dichas sustancias en un proceso químico deben escogerse para minimizar el potencial de accidentes químicos, incluyendo vertidos, explosiones e incendios.

1.1.2. La aplicación industrial de la Química Sostenible

Aunque todavía nos encontramos en una etapa inicial en la aplicación industrial de la Química Verde, ya son numerosas las iniciativas de I+D que han ofrecido importantes beneficios económicos, lo que conlleva una gran aceptación por parte de las industrias, cuya estrategia empresarial ha incorporado la aplicación y el desarrollo de productos seguros y ambientalmente benignos.

Aquí se muestran algunos ejemplos de aplicaciones industriales de la Química Sostenible:

- La compañía Boots fabricaba ibuprofeno mediante un proceso de seis etapas, con alto coste energético y con una elevada producción de residuos, mientras que la compañía Hoechst mejoró sustancialmente el proceso reduciéndolo a tres etapas y recortando significativamente la producción de residuos.
- La empresa UQUIFA ha logrado eliminar casi en un 100 % la utilización de disolventes contaminantes en su proceso de producción de medicamentos antiulcerativos y antiinflamatorios mediante la aplicación de los principios de la Química Verde.
- BASF ha diseñado nuevas condiciones de reacción para la síntesis de un producto químico necesario para la producción de polímeros, empleando líquidos iónicos como disolventes alternativos. Esta innovación ha logrado un aumento del rendimiento de la reacción, así como una mejora en las condiciones de manipulación de la mezcla de reacción, lo que ha conllevado un incremento de la capacidad de producción en planta del 300 %.
- Aventis ha ideado una nueva síntesis de la hidrocortisona, cuya síntesis clásica implica alrededor de 40 pasos. El nuevo proceso, utilizando un microorganismo que crece en un medio nutritivo simple, ha permitido reducir la síntesis a un sólo paso.

1.2. QUIRALIDAD

El término quiralidad fue acuñado por el físico irlandés William Thomson, alias Lord Kelvin, en una conferencia celebrada en Baltimore sobre Dinámica Molecular y la Teoría Ondular de la Luz en 1894.⁴ Este concepto se empleó para designar objetos que no fuesen superponibles con su imagen especular.

La palabra quiral proviene del griego *kheir*, cuyo significado es mano, haciendo referencia al hecho de que una mano no es superponible a su imagen especular (Figura 2).

Figura 2: Las manos son objetos quirales.

Por tanto, dentro del campo de la química, una molécula será quiral cuando ella y su imagen especular no sean superponibles. Las moléculas quirales poseen en su estructura al menos un elemento de asimetría, como por ejemplo un plano, un eje o un centro estereogénico, que la mayoría de las veces suele ser un carbono con cuatro sustituyentes diferentes (Figura 3).

Figura 3: Un aminoácido, que posee un centro estereogénico, es una molécula quiral, ya que su imagen en el espejo no puede superponerse sobre ella.

Lo que diferencia entre sí a las dos imágenes de una molécula quiral es la disposición de los grupos en el espacio en torno al carbono asimétrico, es decir, son estereoisómeros. La pareja de estereoisómeros que se relacionan entre sí se denominan enantiómeros y cada una de sus configuraciones se nombran respectivamente como *R* (del latín *rectus*, derecho) y *S* (del latín *sinister*, izquierdo), de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog (CIP)

⁴ Lord Kelvin. *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*. C. J. Clay and Sons, Cambridge University Press Warehouse, London, 1904.

internacionalmente aceptadas.⁵ Esta nomenclatura se emplea cuando el isómero posee uno o más carbonos asimétricos. Cabe destacar que existe una nomenclatura alternativa para el caso de los aminoácidos, la cual se basa en la asignación de la posición del grupo funcional a partir de la proyección de Fischer, donde si éste queda a la parte derecha del observador, el enantiómero se denominará D (del latín *dextro*), o si queda a la parte izquierda, L (del latín *levo*).⁶

1.2.1. La importancia de la quiralidad

La quiralidad es una característica ligada intrínsecamente a la vida.⁷ La mayoría de las moléculas presentes en la naturaleza son compuestos ópticamente activos debido a que las enzimas de los organismos vivos son quirales y, por lo tanto, tienden a producir un único enantiómero. Un ejemplo de ello lo constituye el hecho de que las proteínas de los seres vivos están constituidas exclusivamente por la forma enantiomérica L de sus aminoácidos, mientras que los hidratos de carbono están formados por unidades de azúcares únicamente de la forma D.⁸

Cabe destacar que si bien las propiedades físicas de un par de enantiómeros son casi idénticas, a excepción de la actividad óptica (uno producirá la rotación de la luz polarizada hacia la derecha y el otro hacia la izquierda), las propiedades biológicas suelen ser diferentes para cada uno de los enantiómeros. En 1886, Puittti señaló que la L-asparagina era insípida, mientras que la D-asparagina tenía un sabor dulce (Ejemplo 1), describiendo así el primer ejemplo de enantiómeros con distintas propiedades.⁹

Ejemplo 1: Dos enantiómeros con distintas propiedades biológicas.

⁵ Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, 385.

⁶ IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature. *Eur. J. Biochem.* **1984**, 138, 9.

⁷ Gardner, M. *The New Ambidextrous Universe: Symmetry and Asymmetry from Mirror Reflections to Superstrings*; 3rd Ed. Dover Publications. INC, **2005**.

⁸ Bonner, W. A. *Chirality* **2000**, 12, 114.

⁹ Puittti, A. C. R. *Acad. Sci.* **1886**, 103, 134.

En la actualidad, dentro del campo de la industria farmacéutica se conocen muchos ejemplos de moléculas que reflejan la importancia de la relación entre la configuración de la molécula y su actividad biológica (Ejemplo 2). A continuación, se destacan algunos de estos ejemplos:¹⁰

- **α -metildopa:** sólo el enantiómero *L* es el que tiene actividad terapéutica como antihipertensivo.
- **Propanolol:** es un β -bloqueante adrenérgico en el cual uno de los enantiómeros es más activo que el otro.
- **Propoxifeno:** es un fármaco cuyos enantiómeros tienen propiedades como analgésico y antitusivo, por tanto, cada enantiómero sirve para un tratamiento distinto.
- **Indacrinona:** los enantiómeros de este fármaco presentan distintas actividades con efecto dual. El enantiómero *R* es diurético y el *S* es uricosúrico, por lo que ambas actividades resultan de utilidad en la aplicación del fármaco.
- **Limoneno:** dependiendo del enantiómero, se aprecia un olor a limón o a naranja.
- **Talidomida:** este compuesto se comercializaba de forma racémica en los años 60 en Alemania bajo el nombre de Contergan para aliviar las náuseas de las mujeres embarazadas. Desgraciadamente, años más tarde se demostró que sólo una de las formas enantioméricas del fármaco producía la acción beneficiosa, mientras que la otra causaba malformaciones en las extremidades del feto.
- **Perhexilina:** fue un fármaco antiarrítmico de los años 80 que provocó la muerte de muchos pacientes debido a la acumulación de grandes cantidades del enantiómero *S*, el cual se metabolizaba más lentamente que el enantiómero *R*.

Ejemplo 2: Diferencias entre la configuración de la molécula y su actividad biológica.

¹⁰ Delgado, A.; Joglar, J. *Introducción a la síntesis de fármacos*; Ed: Síntesis, 2002.

Los casos como los de la Talidomida o la Perhexilina sirvieron para tomar conciencia de la importancia de la estereoselectividad sobre la actividad biológica de los medicamentos. Por ello, hoy en día la tendencia de la industria farmacéutica es el desarrollo de fármacos quirales utilizando métodos sintéticos que ofrezcan compuestos enantioméricamente enriquecidos, considerando al enantiómero indeseado como una impureza que es necesaria eliminar. Además, las agencias médicas mundiales, tales como la FDA (Food and Drug Administration) en América y la EMA (European Medicines Agency) en la Unión Europea, han desarrollado normativas estrictas en este sentido.¹¹ Por lo tanto, no es extraño que el denominado “mercado quiral” se encuentre actualmente en auge experimentando un continuo crecimiento.

1.2.2. Determinación de la composición enantiomérica

Desde el punto de vista físico, los compuestos quirales tienen la propiedad de rotar el plano de la luz polarizada con un ángulo α . Dado que α es proporcional a la longitud de la celda que contiene el compuesto quiral (l) y a la concentración de la muestra (c), el valor $[\alpha]$, conocido como rotación específica, se define según la Ecuación 1.¹²

$$[\alpha] = \frac{\alpha(^{\circ})}{l(\text{dm}) \cdot c\left(\frac{\text{g}}{\text{mL}}\right)}$$

Ecuación 1: Rotación específica.

Una mezcla que esté formada por dos enantiómeros en la misma proporción (50 % de *S* y 50 % de *R*) presentará una rotación específica nula, ya que uno de los enantiómeros provocará rotación de la luz en el sentido de las agujas del reloj ($+\alpha^{\circ}$), mientras que el enantiómero opuesto lo hará exactamente igual pero en el sentido opuesto ($-\alpha^{\circ}$), por tanto, el ángulo observado será cero. Este tipo de mezclas se conocen como mezclas racémicas.

Sin embargo, si la mezcla de enantiómeros está en diferente proporción, α será un valor distinto a cero, y entonces se dice que la mezcla es ópticamente activa. En estos casos se especifica la pureza óptica de la mezcla, la cual se define como la relación de su rotación observada con la rotación del enantiómero puro (Ecuación 2).¹³

¹¹ a) <http://www.fda.gov/>; b) <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

¹² Pasto, D. J. *Organic Structure Determination*; Prentice Hall, **1979**.

¹³ IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology. Gold Book*, **1996**.

$$\text{Pureza óptica} = \frac{[\alpha]_{\text{observada}}}{[\alpha]_{\text{pura}}} \cdot 100$$

Ecuación 2: Pureza óptica de una mezcla de enantiómeros.

Otra forma de medir la pureza óptica de una mezcla es el exceso enantiomérico (*ee*), el cual se calcula empleando las concentraciones de cada enantiómero (Ecuación 3).¹³

$$ee = \frac{[S] - [R]}{[S] + [R]} \cdot 100$$

Ecuación 3: Cálculo del exceso enantiomérico.

El exceso enantiomérico es un indicador de la eficacia de una reacción enantioselectiva. Si el producto de una reacción ofrece un *ee* del 0 % significa que se ha obtenido una mezcla racémica y por tanto, la reacción no ha sido enantioselectiva, mientras que si se obtiene un *ee* del 100 %, ello indica que se ha obtenido un único enantiómero como producto.

Por tanto, dentro del campo de la síntesis química es importante evaluar la eficiencia de una reacción enantioselectiva, lo que conlleva la necesidad de desarrollar nuevos métodos analíticos más eficaces para caracterizar moléculas quirales, empleando el mínimo de muestra posible.¹⁴

Existen diversos métodos que permiten medir el exceso enantiomérico, pero de entre todos ellos se destacan los métodos cromatográficos, en concreto la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), ya que es el método analítico que se ha empleado para la determinación de la composición enantiomérica de las reacciones estudiadas en la presente Tesis Doctoral.

En el mercado existe un extenso número de columnas cromatográficas con fases quirales estacionarias que permiten la separación de enantiómeros. El auxiliar quiral de la fase estacionaria forma complejos diastereoisoméricos transitorios con los enantiómeros, aportándoles así propiedades físico-químicas distintas, lo que se traduce en diferentes tiempos de retención para los enantiómeros y por tanto, se facilita su separación. Por consiguiente, se puede obtener el exceso enantiomérico de una muestra empleando un método cromatográfico, el cual se calculará directamente empleando las integrales relativas de las señales del detector correspondientes a los dos enantiómeros (Figura 4).¹⁵

¹⁴ Badaloni, E.; Cabri, W.; Ciogli, A.; Deias, R.; Gasparri, F.; Giorgi, F.; Vigevani, A.; Villani, C. *Anal. Chem.* **2007**, *79*, 6013.

¹⁵ North, M. *Principles and Applications of Stereochemistry*; CRC Press, **1998**.

Figura 4: Cálculo del exceso enantiomérico a partir de un método cromatográfico.

Así se puede calcular el exceso enantiomérico de una manera fácil, rápida y reproducible.

1.3. SÍNTESIS DE COMPUESTOS ENANTIOPUROS

Tal y como se ha destacado en el apartado anterior, la síntesis de compuestos enantiopuros (productos que están formados por un único enantiómero) muestra una demanda continua en la sociedad debido a las ventajas que ofrecen estos compuestos frente a sus formas racémicas.

En 1980 el profesor Seebach introdujo el concepto de síntesis de compuestos enantiopuros para referirse a aquellos procesos que tuviesen como objetivo la preparación de compuestos quirales enantiopuros.¹⁶

Las tres principales estrategias para la obtención de compuestos enantiopuros son:

- ☐ Resolución de mezclas racémicas.
- ☐ Transformaciones sintéticas a partir de compuestos enantiopuros presentes en la naturaleza (**chiral pool**).
- ☐ Transformaciones estereoselectivas empleando un reactivo o catalizador quiral (**síntesis asimétrica**).

¹⁶ Seebach, D.; Hungerbühler, E. *Synthesis of Enantiomerically Pure Compounds (EPC-Synthesis) in Modern Synthetic Methods*; Ed. Scheffold R., **1980**.

1.3.1. Resolución de mezclas racémicas

El producto de una reacción química, llevado a cabo a partir de condiciones y sustratos aquirales, puede llegar a ser quiral pero se obtendrá de forma racémica. En estos casos, para conseguir que el producto sea enantiopuro es necesario realizar una resolución de la mezcla racémica, es decir, separar los enantiómeros una vez se ha producido la síntesis aquiral. Por tanto, en este proceso los centros estereogénicos no se crean, sino que ya están presentes en la mezcla inicial.

La resolución de racematos se consigue mediante la introducción de diastereoisomería sobre la mezcla racémica gracias a la unión de un compuesto ópticamente activo, denominado agente de resolución. Seguidamente, los diastereoisómeros se separan mediante un proceso de cristalización, destilación o cromatografía, y finalmente se elimina el agente de resolución, obteniéndose así los dos enantiómeros por separado (Ejemplo 3).¹⁷

Ejemplo 3: Resolución de una mezcla racémica obtenida en la reducción de la acetofenona. La unión del agente de resolución transforma la mezcla racémica en una mezcla diastereoisomérica, permitiendo así la separación de los enantiómeros.

En la actualidad, la resolución de mezclas racémicas es el método más utilizado para la obtención a gran escala de compuestos enantiopuros, aunque presenta una limitación importante respecto al grado de conversión, ya que como se parte de una mezcla racémica, el máximo porcentaje obtenido del enantiómero deseado será del 50 %.

1.3.2. Chiral pool

La *chiral pool*, cuya traducción aproximada en inglés sería “reserva quiral”, es el conjunto de compuestos enantioméricamente puros que puede obtenerse de manera fácil y

¹⁷ Siedlecka, R. *Tetrahedron* **2013**, 69, 6331.

relativamente económica a partir de fuentes naturales, entre los que cabe destacar aminoácidos, hidroxiaácidos, hidratos de carbono, terpenos, alcaloides, etc.¹⁸

La síntesis de compuestos derivados de la *chiral pool* es una estrategia muy utilizada, ya que los productos de partida poseen centros estereogénicos en las posiciones requeridas para obtener el producto final deseado, aportando así un elevado grado de enantioselectividad al proceso. Por tanto, cuando se emplea un compuesto de la *chiral pool* para la síntesis de un producto más complejo, dicho compuesto termina incorporado en la estructura del producto final.

Un ejemplo de ello lo constituye la síntesis del Enalapril (Ejemplo 4), un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, utilizado en el tratamiento de la hipertensión y algunos tipos de insuficiencia cardiaca crónica. En su síntesis se emplean dos aminoácidos (L-alanina y L-prolina) que quedan incorporados en la estructura del producto final.¹⁹

Ejemplo 4: Síntesis del Enalapril.

Durante muchos años, la utilización de productos de partida procedentes de la *chiral pool* ha representado una de las estrategias más utilizadas para la obtención de compuestos enantiopuros. De hecho, aún hoy en día se sigue empleando con frecuencia, pese a la aparición de nuevas estrategias sintéticas alternativas y a que presenta algunos inconvenientes, como por ejemplo, la dificultad de encontrar un producto natural de partida con la estereoquímica adecuada que pueda ser transformado eficazmente y en pocas etapas en el producto deseado.

¹⁸ Matlack, A.S. *Introduction to Green Chemistry*; Ed: CRC Press, 2010.

¹⁹ Camps, P.; Vázquez, S.; Escolano, C. *Química Farmacéutica Tomo I*; Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona, 2009.

1.3.3. Síntesis asimétrica

La síntesis asimétrica consiste en la transformación de un sustrato aquiral en un producto quiral bajo la influencia de un medio quiral, de forma que se obtienen los posibles estereoisómeros en proporción desigual.

Actualmente esta estrategia sintética representa una de las herramientas más poderosas para la obtención de compuestos enantiopuros, ya que genera quiralidad donde previamente no existía y además, lo hace de una forma enantioselectiva. Por ello, se ha convertido en un campo muy estudiado en la actualidad y cuyo continuo crecimiento viene refrendado por el número tan elevado de publicaciones encontradas en la literatura.

La información quiral necesaria para inducir estereoselectividad en las síntesis asimétricas puede proceder de tres medios quirales:

- ☐ Auxiliares quirales.
- ☐ Reactivos quirales.
- ☐ Catalizadores quirales.

1.3.3.1. Auxiliares quirales

Un auxiliar quiral es un compuesto enantiopuro que se enlaza covalentemente al sustrato de forma temporal durante una o más etapas de la síntesis, transfiriendo así quiralidad al producto. Finalmente, el auxiliar se separa del producto y se recupera (Esquema 1).

Esquema 1: Síntesis asimétrica empleando un auxiliar quiral.
(S: Sustrato, AQ*: Auxiliar quiral, R: Reactivo, P*: Producto quiral)

Un ejemplo de este tipo de reacciones es la síntesis del fármaco antitumoral Atrasentan (Ejemplo 5), actualmente en fase clínica III para el tratamiento de estadios avanzados del cáncer de próstata. En ella se utiliza una oxazolidinona como auxiliar quiral (conocido como auxiliar de Evans). La reacción del derivado del ácido fenilacético con el auxiliar quiral da lugar a un derivado enantiopuro. La alquilación del enolato de este compuesto proporciona preferentemente un diastereoisómero a partir del cual, por hidrólisis en condiciones suaves, conduce a un precursor enantiopuro del Atrasentan.¹⁹

Ejemplo 5: Síntesis del Atrasentan.

Las ventajas que presenta el empleo de auxiliares quirales es que permite llevar a cabo reacciones con alto grado de estereoselectividad, obteniendo productos enriquecidos enantioméricamente con diversos centros estereogénicos. Los auxiliares quirales pueden recuperarse y volverse a usar una vez finalizada la síntesis. Sin embargo, también existen algunos inconvenientes, tales como la necesidad de realizar dos pasos extras en la síntesis (anclaje y liberación del auxiliar quiral) o el hecho de requerir cantidades equimoleculares del auxiliar quiral.

1.3.3.2. Reactivos quirales

El sustrato aquiral se convierte directamente en quiral mediante el uso de un reactivo quiral, llevando a cabo un control intramolecular (Esquema 2).

Esquema 2: Síntesis asimétrica empleando un reactivo quiral.
(S: Sustrato, R*: Reactivo quiral, P*: Producto quiral)

Un ejemplo de este tipo de síntesis asimétrica es la hidrobtoración del 1-metilciclohexeno (Ejemplo 6), empleando como reactivo quiral el isopinocanfeilborano derivado de (+)- α -pineno, para dar un alcohol con dos centros estereogénicos adyacentes.²⁰

Ejemplo 6: Hidrobtoración del 1-metilciclohexeno.

²⁰ Aitken, R. A.; Kilényi, S. N. *Asymmetric Synthesis*; Chapman & Hall, 1992.

A diferencia de los auxiliares quirales, los reactivos quirales presentan la ventaja de que no es necesario realizar etapas extras para su incorporación y eliminación, pero sin embargo el reactivo quiral no se recupera en la reacción, ya que se consume en cantidades estequiométricas. Además, la disponibilidad de los reactivos quirales efectivos es limitada.

1.3.3.3. Catalizadores quirales

El empleo de catalizadores quirales, conocido como catálisis asimétrica, permite convertir un sustrato aquiral en un producto quiral en presencia de un reactivo que también es aquiral, induciendo la formación preferente de uno de los estereoisómeros de entre todos los posibles (Esquema 3).

Esquema 3: Síntesis asimétrica empleando un catalizador quiral.
(S: Sustrato, C^* : Catalizador quiral, R: Reactivo aquiral, P^* : Producto quiral)

En este tipo de reacciones, se usa una pequeña cantidad de catalizador quiral en comparación con la del sustrato y además, el catalizador no es consumido durante la reacción y puede recuperarse. Por tanto, la ventaja de esta vía sintética radica en que se pueden obtener grandes cantidades de producto quiral con pequeñas cantidades de catalizador, lo cual hace que sea un método atractivo para el escalado industrial, donde el coste es un factor crítico. Asimismo, desde el punto de vista de la Química Sostenible, la catálisis asimétrica ofrece grandes beneficios para el medioambiente, ya que reduce el consumo de energía, disminuye la necesidad de separar los productos como consecuencia del aumento del rendimiento y de la estereoselectividad, y reduce la cantidad necesaria de reactivos.²¹

Este método se empezó a desarrollar en la década de los 70 y actualmente constituye uno de los pilares básicos para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros.

La importancia de la catálisis asimétrica fue reconocida con la concesión del Premio Nobel en Química en el año 2001 a William S. Knowles, Ryoji Noyori y K. Barry Sharpless, por sus contribuciones en este campo (Figura 5).²²

²¹ Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M.; Williamson, T. C. *Appl. Catal. A*. **2001**, 221, 3.

²² a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998. b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008. c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.

Figura 5: Galardonados por el Premio Nobel en Química en 2001.

Dentro de la catálisis asimétrica, en función de la naturaleza del catalizador, se pueden considerar tres tipos de catálisis (Figura 6).

Figura 6: Tipos de catálisis asimétrica en función de la naturaleza del catalizador.

La catálisis organometálica se basa en la modificación de la reactividad de un metal de transición por la presencia de diferentes tipos de ligandos que modulan sus características electrónicas y estéricas, presentando así una elevada actividad catalítica. Ello permite la obtención de compuestos enantioméricamente puros a partir de una amplia variedad de sustratos.²³ Un ejemplo de este tipo de catálisis es el proceso Monsanto para la obtención de L-DOPA, que implica la hidrogenación catalítica enantioselectiva de un sustrato proquiral, mediante un complejo de Rh (I) con la difosfina quiral enantiopura DIPAMP, cuya quiralidad se debe a la naturaleza tetraédrica del fósforo en las fosfinas (Ejemplo 7).²⁴

²³ Steinborn, D. *Fundamentals of Organometallic Catalysis*; Wiley-VCH, **2012**.

²⁴ a) Knowles, W. S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 3. b) Camps, P.; Vázquez, S.; Escolano, C. *Fundamentos de síntesis de fármacos*; Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona, **2005**.

Ejemplo 7: Proceso Monsanto para obtener L-DOPA por hidrogenación catalítica enantioselectiva.

Durante muchos años gran parte del desarrollo de sistemas catalíticos se ha basado en este tipo de catalizadores, ya que se pensaba que solamente mediante el uso de metales de transición se podrían obtener productos enantioméricamente puros. Sin embargo, debido a la continua búsqueda de procesos con un impacto medioambiental reducido, cada vez son más los procesos sintéticos que evitan el uso de metales. Por ello, han surgido nuevos procesos sintéticos basados en la biocatálisis y la organocatálisis.

La biocatálisis es una buena alternativa a la catálisis organometálica, ya que las enzimas son unos catalizadores benignos para el medioambiente, su uso requiere condiciones de reacción suaves (medios fisiológicos) y presentan gran actividad catalítica y elevadas regio- y estereoselectividades, proporcionando generalmente un único enantiómero.²⁵ Un ejemplo de este tipo de catálisis lo constituye la biorreducción que realiza Merck&Co Inc para obtener un intermedio quiral en la síntesis de un inhibidor de receptores de quimiocina (Ejemplo 8).²⁶

Ejemplo 8: Reacción llevada a cabo por biocatálisis.

No obstante, la alta especificidad de las enzimas y sus problemas de estabilidad y robustez dificultan su uso generalizado. Debido a estas limitaciones, se ha desarrollado la organocatálisis como alternativa sintética enantioselectiva que complementa a la biocatálisis, y dicho campo es el contexto en el cual se centra el presente trabajo de esta Tesis Doctoral.

²⁵ Bommaris, A. S.; Riebel, B. R. *Biocatalysis. Fundamentals and Applications*. Wiley-VCH, **2004**.

²⁶ Kosjek, B.; Nti-Gyabaah, J.; Telari, K.; Dunne, L.; Moore, J. C. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 584.

Esquema 4: Resumen de las estrategias sintéticas para la obtención de compuestos enantiopuros.

1.4. ORGANOCATÁLISIS

La organocatálisis se define como el empleo de moléculas orgánicas quirales de bajo peso molecular (compuestas generalmente por carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, y a veces, azufre y fósforo) a modo de catalizadores libres de metales que, añadidos en cantidades subestequiométricas, aceleran reacciones orgánicas mediante la activación de los sustratos o reactivos, obteniendo así productos enantioméricamente puros.

El término organocatálisis fue acuñado por David W. C. MacMillan a principios del siglo XXI, y fue la línea de salida para el progreso en este ámbito en la última década (Figura 7).²⁷

Figura 7: Número de publicaciones sobre organocatálisis en la última década (Fuente: Scopus).

²⁷ Rios, R. *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*. Wiley, 2013.

El desarrollo de la organocatálisis fue tardío en comparación con la catálisis organometálica, ya que ésta ofrecía un abanico de posibilidades para todo tipo de reacciones, mientras que los métodos organocatalíticos se mostraron, en un principio, poco eficaces y de generalidad limitada. Sin embargo, hoy en día la organocatálisis se ha convertido en un poderoso modelo de síntesis enantioselectiva, el cual es complementario a las transformaciones catalizadas por metales o enzimas, y ha conseguido acelerar el desarrollo de nuevos métodos para obtener moléculas quirales.²⁸

1.4.1. Antecedentes históricos

Aunque el término organocatálisis no fue conocido hasta principios de este siglo, la metodología en sí se descubrió casi un siglo antes, cuando se utilizaban compuestos de bajo peso molecular en el intento de entender y mimetizar la actividad catalítica y la selectividad de las enzimas. En 1904, W. Marckwald llevó a cabo una reacción de descarboxilación empleando brucina como catalizador, obteniendo como resultado un 10 % de exceso enantiomérico (Ejemplo 9).²⁹

Ejemplo 9: Reacción de descarboxilación realizada por Marckwald empleando brucina.

Unos años más tarde, en 1912 G. Breiding y P. S. Fiske realizaron la adición de HCN a benzaldehído en presencia de alcaloides como la quinina o la quinidina, empleándolos a modo de catalizadores quirales (Ejemplo 10).³⁰

Ejemplo 10: Reacción de adición de HCN a benzaldehído realizada por Breiding y Fiske.

²⁸ Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 8.

²⁹ Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 349.

³⁰ Breiding, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7.

Pese a no mostrar elevados valores de exceso enantiomérico, ambos experimentos tuvieron un gran valor e impacto en el campo de la síntesis asimétrica, demostrando que algunas moléculas orgánicas simples podían generar productos enantioméricamente enriquecidos del mismo modo que lo hacían las enzimas o los catalizadores metálicos. De hecho, el químico W. Langenbeck en sus trabajos comenzó a hablar de “catalizadores orgánicos” para definir las reacciones promovidas por compuestos orgánicos, lo cual fue una muestra del cambio de mentalidad en este campo de trabajo.³¹

Sin embargo, no fue hasta 1960 cuando se consiguió obtener un mayor nivel de enantioselectividad empleando organocatalizadores. Este éxito lo alcanzó H. Pracejus con la adición de metanol a la metilfenilcetona en presencia de O-acetilquinina, utilizando únicamente un 1 mol% de catalizador (Ejemplo 11).³²

Ejemplo 11: Adición de metanol en presencia del O-acetilquinina realizada por Pracejus.

El siguiente descubrimiento importante tuvo lugar en la década de los 70, cuando Z. G. Hajos, D. R. Parrish, U. Eder, R. Wiechert y G. Sauer, de manera independiente, llevaron a cabo una reacción aldólica intramolecular catalizada por la L-prolina con un elevado enantiocontrol, accediendo de esa forma a intermediarios clave en la síntesis de esteroides (Ejemplo 12).³³

Ejemplo 12: Reacción aldólica intramolecular en presencia de L-prolina.

³¹ Langenbeck, W. *Angew. Chem.* **1932**, 45, 97.

³² Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9.

³³ a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496. b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.

Otro hallazgo destacable que marcó el campo de la organocatálisis fue la reacción aldólica asimétrica intermolecular, catalizada también por la L-prolina, estudiada por B. List, C. F. Barbas y R. A. Lerner (Ejemplo 13).³⁴

Ejemplo 13: Reacción aldólica intermolecular en presencia de L-prolina.

El potencial de la organocatálisis empezó a ser reconocido a partir de este momento y su empleo tanto en el ámbito académico como en el industrial fue creciendo de forma exponencial, hasta consolidarse como una tercera metodología dentro del campo de la síntesis asimétrica.

1.4.2. La organocatálisis como una herramienta sostenible

Actualmente, la organocatálisis constituye un área potente dentro de la catálisis asimétrica, ya que el empleo de organocatalizadores conlleva una serie de ventajas en comparación con los sistemas organometálicos y biocatalíticos:³⁵

- No requieren condiciones inertes para su empleo; en contraste, los complejos organometálicos generalmente son sensibles a la humedad y al oxígeno.
- No es necesario utilizar disolventes secos, lo que permite reducir costes en la planta de producción.
- Muestran, en general, mayor estabilidad que los sistemas enzimáticos porque son menos sensibles al empleo de temperaturas superiores a los 25 °C, así como al uso de ciertos disolventes orgánicos.
- Presentan bajo coste de mercado en comparación con las enzimas o los complejos organometálicos.
- Son accesibles, ya que se basan en sustancias naturales abundantes como los aminoácidos o los carbohidratos, lo que permite su preparación en el laboratorio de manera sencilla.

³⁴ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

³⁵ Juaristi, E. *Educación química* **2011**, 22(1), 12.

- Poseen un amplio rango de aplicación, puesto que en los últimos años se han desarrollado sistemas para una gran variedad de transformaciones sintéticas actuando sobre una gran diversidad de sustratos.
- Protegen el medio ambiente al evitar el empleo de metales, y por tanto presentan una menor toxicidad, especialmente en la producción de fármacos, alimentos y derivados agroquímicos.
- Pueden ser más fáciles de recuperar mediante tratamientos sencillos post-reacción, para así poder reutilizarlos.

Por todos estos motivos, el campo de la organocatálisis se considera más respetuoso con los principios de la Química Verde y por tanto, está consolidado como una buena herramienta para alcanzar la sostenibilidad de un proceso.

No obstante, quedan todavía algunas cuestiones pendientes de resolución en el campo de la organocatálisis, tales como el escalado de las reacciones o el alto porcentaje de catalizador que ha de utilizarse en muchos casos (20-40 mol%).

1.5. AMINAS QUIRALES

Las aminas quirales son componentes clave en numerosas moléculas bioactivas y por consiguiente desempeñan un papel importante en la industria farmacéutica y agroquímica.

Una gran parte de los fármacos que se comercializan hoy en día son aminas quirales o contienen grupos funcionales derivados de estas aminas (Ejemplo 14).³⁶

Ejemplo 14: Fármacos que contienen aminas quirales.

³⁶ a) Nugent, T.C.; *Chiral Amine Synthesis. Methods, Developments and Applications*; Wiley-VCH, **2010**. b) Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 753.

Por lo tanto, la obtención de muchas moléculas biológicamente activas, ya sean derivados de fuentes naturales o sintéticas, se basa en el desarrollo de métodos eficientes para preparar aminas quirales.³⁷

Teniendo en cuenta esta necesidad, durante la última década muchos investigadores han hecho de la síntesis de aminas quirales el foco de su investigación.

1.5.1. Métodos sintéticos

En la literatura se recogen diversos métodos sintéticos para obtener aminas, entre los que cabe destacar los basados en reacciones de reducción. Éstos consisten en el empleo de un agente reductor que permite obtener aminas a partir de compuestos nitrogenados.

La gran diversidad de grupos funcionales que contienen nitrógeno ofrece una amplia gama de compuestos que pueden servir como sustratos de partida para la obtención de aminas (Figura 8).

Figura 8: Sustratos de partida en la síntesis de aminas por métodos reductivos.³⁸

De entre todas estas opciones, la presente Tesis Doctoral se ha centrado en la reducción de iminas, ya que representa una estrategia atractiva y sencilla para la obtención de aminas quirales debido a que se forma un centro quiral en el carbono contiguo al átomo de nitrógeno.³⁹

³⁷ Höhne, M.; Bornscheuer, U. T. *ChemCatChem* **2009**, *1*, 42.

³⁸ Camps, P.; Vázquez, S.; Escolano, C. *Fundamentos de síntesis de fármacos*; Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona, **2005**.

³⁹ Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.

Entre todos los procedimientos existentes para la reducción de iminas, la hidrogenación asimétrica catalítica (Figura 9) es comúnmente utilizada tanto en el campo de la investigación como en el de la industria.

Figura 9: Hidrogenación asimétrica catalítica de iminas.

Desde la aportación de William Knowles en el campo de la hidrogenación asimétrica en 1968, galardonado con el premio Nobel citado en anteriores apartados, hasta la actualidad se ha descrito una amplia variedad de catalizadores activos en esta transformación, basados principalmente en complejos de rodio, rutenio, titanio, iridio o paladio.^{39,40} Un ejemplo de aplicación industrial de esta metodología es la síntesis del (S)-Metolacoloro, un herbicida utilizado en diversos cultivos (Ejemplo 15).

Ejemplo 15: Síntesis del (S)-Metolacoloro mediante hidrogenación asimétrica catalizada por un complejo de iridio.⁴¹

Sin embargo, la hidrogenación asimétrica presenta algunos inconvenientes, ya que en general se requieren elevadas presiones y/o temperaturas, lo cual conlleva algunos riesgos, especialmente a escala industrial. Asimismo, los catalizadores utilizados son bastante caros porque están constituidos por un ligando puro enantioméricamente (cuya síntesis puede ser muy costosa, larga y difícil) y una especie metálica, que en muchos casos es un elemento precioso. Otro impedimento adicional es la dificultad que se presenta al separar los metales de las aminas obtenidas, ya que éstas son buenos ligandos para los metales. Esto hace que la contaminación por metales sobre el producto tenga que ser cuidadosamente comprobada y reducida a niveles de ppm para su aplicación en la industria de fármacos, agroquímica o ciencia de materiales.^{36a}

⁴⁰ Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 753.

⁴¹ a) Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 17. b) Blaser, H.-U.; Federsel, H.-J. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale. Challenges, Approaches and Solutions*; Wiley-VCH, **2010**.

Por todo ello, la posibilidad de desarrollar métodos reductivos con un enfoque organocatalítico se ha convertido en una alternativa interesante para evitar estos problemas. La ausencia de metales reducirá la toxicidad, disminuirá el coste de los catalizadores y el proceso será más benigno para el medio ambiente.

Dentro de esta vía sintética, en la bibliografía se describen tres métodos organocatalíticos enantioselectivos aptos para la reducción de iminas:⁴²

- ❑ Reducción catalizada por ácidos fosfóricos derivados del binaftol, con compuestos basados en dihidropiridina como agente reductor.
- ❑ Hidrogenación libre de metales a través de la metodología FLP (Par Lewis Frustrado), que implica la combinación de un ácido de Lewis fuerte con una base de Lewis estéricamente impedida, como por ejemplo fosfinas o aminas terciarias, para activar el hidrógeno a condiciones ambientales.
- ❑ Reducción mediada por triclorosilano (Cl_3SiH), en presencia de cantidades catalíticas de bases de Lewis quirales.

El método de trabajo seleccionado para el estudio de la síntesis de aminas quirales desarrollado en la presente Tesis Doctoral ha sido la reducción de iminas empleando Cl_3SiH como agente reductor.

1.5.2. El Cl_3SiH como agente reductor en la síntesis de aminas

De entre todos los métodos de reducción de iminas que se han desarrollado, los que hacen uso de silanos (R_3SiH) como agentes reductores han provocado un gran interés en estos últimos años debido a que se consideran procesos medioambientalmente benignos.

Los silanos son ampliamente conocidos como reactivos eficientes para la reducción de compuestos carbonílicos o heterocarbonílicos (ej: iminas), aunque no son suficientemente nucleófilos y requieren su activación mediante el empleo de un catalizador (Figura 10).⁴³

Figura 10: Reducción de compuestos carbonílicos con silanos.

⁴² Rossi, S.; Benaglia, M.; Massolo, E.; Raimondi, L. *Catal. Sci. Tech.* **2014**, 4, 2708.

⁴³ Dalako, P. I. *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Wiley-VCH, **2007**.

En el caso de los silanos alquílicos y arílicos, la reducción requiere una catálisis con complejos de metales de transición, mientras que con trialcoxisilanos (RO_3SiH) o triclorosilanos (Cl_3SiH) es posible una activación sin empleo de metales, gracias a la coordinación con una base que da lugar a especies extracoordinadas (penta- o hexacoordinadas) más reactivas capaces de reaccionar con los compuestos carbonílicos sobre los que tiene lugar la transferencia del hidruro.⁴⁴

La activación de los trialcoxisilanos requiere el empleo de bases fuertes (OH^- , RO^-), por lo que han sido sustituidos por el Cl_3SiH , el cual se activa fácilmente por coordinación con bases de Lewis, como aminas terciarias⁴⁵ o DMF.⁴⁶

El Cl_3SiH es un líquido incoloro, volátil, de bajo coste y con amplia accesibilidad en la industria del silicio. Debido a estas propiedades y a su gran capacidad de actuar como agente reductor⁴⁷ se ha seleccionado como reactivo para la reducción de iminas en la presente Tesis Doctoral.

1.5.3. Reducción enantioselectiva de iminas: Referencias bibliográficas

En 1996, cuando el grupo de Kobayashi⁴⁶ demostró que el Cl_3SiH podía ser activado con DMF para la reducción no enantioselectiva de una variedad de sustratos (aldehídos, cetonas, iminas), fue el detonante para que muchos investigadores se centrasen en desarrollar organocatalizadores que pudiesen lograr este tipo de reducción de una forma enantioselectiva.

El primero en lograr este objetivo fue Matsumura, tanto en la reducción de cetonas⁴⁸ como de iminas⁴⁹, utilizando derivados de la *N*-formilprolinamida (catalizador **1**) para activar el Cl_3SiH , aunque obtuvo resultados con valores de *ee* moderados (Figura 11).

Figura 11: Reducción enantioselectiva con Cl_3SiH llevada a cabo por Matsumura.

⁴⁴ Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1371.

⁴⁵ Benkeser, R. A.; Snyder, D. C. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 225, 107.

⁴⁶ Kobayashi, S.; Yasuda, M.; Hachiya, I. *Chem. Lett.* **1996**, 25, 407.

⁴⁷ Zhang, Z. *Synlett* **2008**, 12, 1915.

⁴⁸ Iwasaki, F.; Onomura, O.; Mishima, K.; Maki, T.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7507.

⁴⁹ Iwasaki, F.; Onomura, O.; Mishima, K.; Kanematsu, T.; Maki, T.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2525.

El mecanismo propuesto para explicar los resultados obtenidos implicaba la coordinación bidentada del catalizador **1** al átomo de silicio, formando una especie catiónica capaz de coordinarse al oxígeno del carbonilo o al nitrógeno de la imina, transfiriendo así el protón a través de un estado de transición de cuatro centros (Figura 12).

Figura 12: Mecanismo propuesto por Matsumura.⁴⁹

A partir de este descubrimiento, se produjo un avance significativo en el campo de la reducción enantioselectiva de iminas. Muchos grupos de investigación desarrollaron un conjunto de bases quirales de Lewis, incluyendo desde compuestos tipo *N*-formamida derivados de la prolina, valina y ácido pipecólico, hasta organocatalizadores que poseían funcionalidades muy diferentes, tales como picolinamidas, sulfonamidas, oxazolinas e imidazoles.⁵⁰

A continuación, para tener una visión global de todos estos organocatalizadores, se mostrará un resumen de los más eficientes descritos en la literatura, divididos en seis categorías:

A) DERIVADOS DE *N*-FORMAMIDA:

El primer organocatalizador con el que se consiguió una buena enantioselectividad en la reducción de iminas fue descrito por Malkov y Kočovský.⁵¹ Ellos sintetizaron una familia de derivados de *N*-formamida de la valina (ver Figura 13), siendo el catalizador **2** el que condujo a los mejores resultados.

⁵⁰ a) Guizzetti, S.; Benaglia, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 29, 5529. b) Jones, S.; Warner, C. J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2189. c) Bonsignore, M.; Benaglia, M.; Raimondi, L.; Orlandi, M.; Celentano, G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 633. d) Rossi, S.; Benaglia, M.; Massolo, E.; Raimondi, L. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 2708.

⁵¹ Malkov, A. V.; Mariani, A.; MacDougall, K. N.; Kocovsky, P. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2253.

Figura 13: a) Estructura general de los organocatalizadores desarrollados por Malkov y Kočovský. b) Mejor catalizador enantioselectivo.

Dos años más tarde, el mismo grupo investigó la relación estructura-reactividad del organocatalizador, desarrollando para ello diferentes compuestos del tipo *N*-formamida de valina con diversas variaciones estructurales en el grupo carboxiamida, con sustituyentes tanto aromáticos como alifáticos.⁵² En este estudio se identificaron varias características estructurales esenciales para que el sistema catalítico fuese efectivo (Figura 14):

- El fragmento de *N*-metilformamida es fundamental para la estereoselectividad del proceso.
- La parte de la anilida tiene que ser una amida secundaria, es decir, es importante la presencia de un grupo NH.
- Las interacciones areno-areno pueden desempeñar un papel en la determinación de la estereoselectividad del catalizador.
- La configuración del producto resultante depende de la naturaleza de la cadena lateral del aminoácido.
- La existencia de grupos voluminosos (*iso*-propilos o *terc*-butilos) en las posiciones 3 y 5 del anillo aromático proporciona un aumento en la enantioselectividad.

Figura 14: Características estructurales esenciales del catalizador para lograr elevada enantioselectividad.

⁵² Malkov, A. V.; Stončius, S.; MacDougall, K. N.; Mariani, A.; McGeoch, G. D.; Kočovský, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 264.

En cuanto al mecanismo de activación, el estado de transición propuesto implicaba la coordinación del átomo de silicio por los dos grupos carboxiamida y la formación de un enlace de hidrógeno entre el grupo secundario de la amida y el sustrato. Además, el grupo *N*-arilo debía de estar involucrado en la interacción de apilamiento π - π entre el catalizador y el sustrato (ver Figura 15). Esta propuesta contradecía al modelo planteado por Matsumura antes citado, ya que aquí el átomo de silicio no estaba implicado en la coordinación directa con el sustrato. Esto hizo que el grupo de Matsumura se replantea su hipótesis, y terminó modificándola de manera similar al estado de transición propuesto por Malkov y Kočovský (ver Figura 24).

Figura 15: Mecanismo propuesto por Malkov y Kočovský.⁵¹

En 2009, Malkov y Kočovský analizaron la utilidad del catalizador **3** en la reducción enantioselectiva de iminas multifuncionalizadas, tanto heterocíclicas como alifáticas,⁵³ y observaron que para la mayoría de los sustratos se obtenían elevados niveles de *ee* (Figura 16). Por ello, este catalizador comenzó a comercializarse a partir de entonces con el nombre de Sigamida.

Figura 16: Reducción enantioselectiva de iminas empleando Sigamida como catalizador.

En 2007, el grupo de Tsogoeva describió otro tipo de catalizador, basándose en los primeros trabajos de Matsumura, pero introdujo un segundo elemento de estereocontrol (una amina quiral acoplada al fragmento de prolina). Así se obtuvo el catalizador **4**, que activando el triclorosilano en la reducción de iminas en presencia de un aditivo (HMPA), proporcionó un

⁵³ Malkov, A. V.; Vranková, K.; Stončius, S.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5839.

rendimiento del 75 % y un *ee* del 81 % (Figura 17).⁵⁴ Cabe destacar que fue necesario adicionar un aditivo y también una elevada relación molar del catalizador para obtener estos resultados.

Figura 17: Reducción enantioselectiva de iminas llevada a cabo por Tsogoeva.

En el mismo año, el grupo de Sun publicó una familia de tetraamidas derivadas de la *N*-formilprolina con dos unidades catalíticas de prolina separadas por distintos espaciadores (ver Figura 18).⁵⁵ Se demostró que el espaciador con dos carbonos (catalizador **5**) fue el que más impacto produjo en la mejora de la enantioselectividad del proceso.

Figura 18: a) Estructura de las tetraamidas derivadas de la *N*-formilprolina. b) Reducción enantioselectiva de iminas empleando la tetraamida del espaciador C₂.

El mecanismo propuesto para este caso se basó en dos modelos de estado de transición con especies de silicio heptacoordinadas, favorecidas por el efecto sinérgico de las dos unidades de diamida (ver Figura 19).

Figura 19: Mecanismo propuesto por Sun para explicar el efecto de las tetraamidas.⁵⁵

Previamente a esta publicación, en 2006 el grupo de Sun describió una nueva variedad de organocatalizadores de *N*-formamida derivados del ácido pipecólico, donde el cambio del anillo de prolina de cinco miembros a seis miembros presentaba un efecto beneficioso sobre la

⁵⁴ Baudequin, C.; Chaturvedi, D.; Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 16, 2623.

⁵⁵ Wang, Z. Y.; Wei, S. Y.; Wang, C.; Sun, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 705.

enantioselectividad.⁵⁶ El catalizador **6** fue el que ofreció mejores resultados en este estudio (Figura 20).

Figura 20: Reducción enantioselectiva de iminas llevada a cabo por Sun.

Un año después, el mismo grupo de investigación estudió algunos derivados del catalizador **6** cambiando el grupo acetato por otros sustituyentes, observando que el catalizador con el grupo metilo presentaba un comportamiento similar. Los autores sugirieron que estos organocatalizadores actuaban como activadores tridentados formando un estado de transición de silicio heptacoordinado (Figura 21).

Figura 21: Mecanismo propuesto por Sun para los catalizadores *N*-formamida derivados del ácido pipécólico.⁵⁷

Cabe destacar que en este resumen sobre la visión global de los organocatalizadores derivados de *N*-formamida descritos hasta el momento, lo único mostrado en cuanto a la explicación del mecanismo de activación de los catalizadores, son figuras basadas simplemente en las hipótesis que plantean cada uno de sus autores. El único caso en el que el autor fue más allá y realizó estudios computacionales en el intento de lograr conocimientos mecanísticos del proceso fue el grupo de Schreiner en 2009.⁵⁸ Estos estudios se basaron en cálculos DFT (Teoría de Funciones de la Densidad) y sugirieron que el catalizador, además de coordinarse al triclorosilano, actuaba como dador de protones en el estado de transición. También mostraron la importancia de la presencia del protón ácido NH de la amida, capaz de unirse al nitrógeno básico de la imina al reaccionar.

⁵⁶ Wang, Z. Y.; Ye, X. X.; Wei, S. Y.; Wu, P. C.; Zhang, A. J.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 999.

⁵⁷ Zhou, L.; Wang, Z.; Wei, S.; Sun, J. *Chem. Commun.* **2007**, 2977

⁵⁸ Zhang, Z.; Rooshenas, P.; Hausmann, H.; Schreiner, P. R. *Synthesis* **2009**, 9, 1531.

Aunque los autores sugirieron que los pasos estereoselectivos para los catalizadores derivados de prolina, valina y ácido pipecólico, podían ser diferentes, a partir de los estudios computacionales propusieron una visión general para la reducción catalítica de iminas con Cl_3SiH , que podía describirse como una transferencia formal H^+/H^- al doble enlace $\text{C}=\text{N}$. Sin embargo, se necesitan realizar más estudios computacionales para poder elucidar aún más el mecanismo de estas reacciones.

El último catalizador más reciente perteneciente a esta categoría fue publicado en 2014 por el grupo de investigación de Qian, quien mediante el uso de la química click unió un derivado de *N*-formamida basado en L-valina y un carbohidrato (compuesto **7**). Este catalizador obtuvo buenos resultados en cuanto a rendimiento y enantioselectividad en la reducción de iminas (Figura 22).⁵⁹

Figura 22: Reducción enantioselectiva de iminas llevada a cabo por Qian.

B) DERIVADOS DE PICOLINAMIDA:

La primera contribución en este tipo de catalizadores fue en 2006 cuando el grupo de Matsumura descubrió que los derivados de *N*-picolinopirrolidina podían activar el Cl_3SiH en la reducción de iminas aromáticas, mostrando que el grupo *N*-formamida no era siempre esencial para la actividad catalítica (Figura 23).⁶⁰ De entre todos los compuestos estudiados, el compuesto **8** fue el que obtuvo los mejores resultados con ee de hasta el 80 %.

Figura 23: Reducción enantioselectiva llevada a cabo por Matsumura.

⁵⁹ Ge, X.; Qian, C.; Chen, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 1450.

⁶⁰ Onomura, O.; Kouchi, Y.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3751.

En este caso se propuso que tanto el nitrógeno del anillo picolínico como el oxígeno del carbonilo se coordinaban al átomo de silicio, mientras que el hidrógeno del grupo hidroxilo podía estar involucrado en un enlace de hidrógeno con el nitrógeno de la imina (Figura 24).

Figura 24: Mecanismo propuesto para la activación del Cl_3SiH con el catalizador **8**.⁶⁰

Un año después de descubrir este nuevo tipo de catalizadores, el grupo de Zhang publicó que las picolinamidas derivadas de la efedrina y pseudoefedrina promovían también la reducción de iminas, como por ejemplo el catalizador **9** (Figura 25).⁶¹

Figura 25: Reducción enantioselectiva llevada a cabo por Zhang.

Al mismo tiempo, el grupo de Benaglia trabajó en el mismo tipo de catalizadores.⁶² Sintetizaron diversos derivados del ácido picolínico empleando diferentes amino alcoholes quirales, y de entre todos los amino alcoholes analizados, observó, al igual que Zhang, que la efedrina era la mejor opción. También estudiaron el efecto de la sustitución sobre el anillo picolínico, mostrando que la presencia de un grupo Cl en la tercera posición (catalizador **10**, Figura 26) conducía al producto de reducción con un ee del 95 %.

Figura 26: Reducción enantioselectiva llevada a cabo por Benaglia.

⁶¹ Zheng, H.; Deng, J.; Lin, W.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7934.

⁶² Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Annunziata, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6354.

Además, observaron que para conseguir un buen enantiocontrol en la reducción de iminas era indispensable que el organocatalizador tuviese como elementos estructurales el anillo de piridina, el grupo OH libre y una sustitución *N*-alquilo en el fragmento del amino alcohol. En el modelo mecanístico que presentaron se mostraba que el nitrógeno de la piridina y el oxígeno del carbonilo se coordinan al silicio para activar el triclorosilano, y que el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo juega un papel fundamental en la coordinación de la imina a través de un enlace de hidrógeno. Además, la presencia de los dos centros estereogénicos con la configuración (1*R*, 2*S*) era necesaria para que la imina presentase la dirección adecuada para el ataque del Cl₃SiH. En el modelo A propuesto (Figura 27), que conduce al enantiómero principal obtenido, la interacción estérica entre el anillo de piridina y el grupo *N*-arilo de la imina es mucho menos significativa que la observada en el modelo B, por lo que éste estará desfavorecido.

Figura 27: Mecanismo propuesto por Benaglia.⁶²

Asimismo, otro grupo de catalizadores estudiado por el grupo de Benaglia fue una familia de catalizadores basados en estructuras de bis-picolinamidas, como por ejemplo el catalizador **11**, el cual condujo a los mejores resultados en la reducción enantioselectiva de iminas aromáticas (Figura 28).⁶³

Figura 28: Reducción enantioselectiva de iminas catalizada por una bis-picolinamida.

Recientemente, la última aportación de este grupo de investigación en esta variedad de catalizadores ha sido una familia de compuestos derivados de los alcaloides de cinchona, donde el catalizador **12** ha presentado los mejores resultados (Figura 29).⁶⁴ Además, se ha

⁶³ Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Celentano, G. *Eur. Org. Chem.* **2009**, 22, 3683.

⁶⁴ Barrulas, P. C.; Genoni, A.; Benaglia, M.; Burke, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 33, 7339.

demostrado que la cuaternización de este compuesto en sal de amonio también obtiene niveles altos de enantioselectividad y que su uso puede aplicarse para la síntesis de un precursor de la Rivastigmina.⁶⁵

Figura 29: Reducción enantioselectiva de iminas catalizada por un derivado de cinchona.

C) OXAZOLINAS:

En 2006 Malkov y Kočovský desarrollaron unas nuevas bases quirales de Lewis basadas en oxazolininas que contenían fragmentos de isoquinolina capaces de activar el Cl_3SiH en la reducción de iminas. El estudio realizado demostró que el catalizador **13** proporcionaba buenos niveles de enantioselectividad (Figura 30).⁶⁶

Figura 30: Reducción enantioselectiva de iminas empleando oxazolininas como catalizadores.

Los autores propusieron que la coordinación del Cl_3SiH al catalizador generaría especies quirales de silicio hexacoordinado que actuarían como agentes reductores (Figura 31).

Figura 31: Mecanismo propuesto para las oxazolininas.

⁶⁵ Genoni, A.; Benaglia, M.; Mattiolo, E.; Rossi, S.; Raimondi, L.; Barrulas, P. C.; Burke, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5752.

⁶⁶ Malkov, A. V.; Liddon, A. J. P. S.; Ramírez-López, P.; Bendová, L.; Haigh, D.; Kočovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1432.

D) SULFONAMIDAS:

En 2006 el grupo de Sun publicó un nuevo tipo de organocatalizadores con grupos sulfonamida para la reducción enantioselectiva de iminas. En este estudio destacó el compuesto **14** como buen catalizador enantioselectivo (Figura 32).⁶⁷

Figura 32: Reducción enantioselectiva de iminas catalizada por sulfonamidas.

En el intento de conseguir un catalizador que tuviese dos moléculas de sulfonamida que fuera un activador más potente del Cl_3SiH , el grupo de Sun sintetizó una bis-sulfonamida (compuesto **15**) que dio lugar a un ee del 96 % empleando una menor relación molar del catalizador (Figura 33).⁶⁸

Figura 33: Reducción enantioselectiva de iminas empleando una bis-sulfonamida como catalizador.

Otro organocatalizador de este tipo, desarrollado también por Sun, fue una sulfonamida derivada de la prolinamida (compuesto **16**), con el que se alcanzaron elevados valores de enantioselectividad (Figura 34).⁶⁹

Figura 34: Reducción enantioselectiva de iminas empleando una sulfonamida derivada de la prolinamida.

Este grupo también llevó a cabo la síntesis de un catalizador cuya estructura constaba de una sulfonamida quiral unida a un fragmento de L-valina (catalizador **17**), el cual demostró ser

⁶⁷ Pei, D.; Wang, Z.; Wei, S.; Zhang, Y.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5913.

⁶⁸ Pei, D.; Zhang, Y.; Wei, S. Y.; Wang, M.; Sun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 619.

⁶⁹ Wang, C.; Wu, X.; Zhou, L.; Sun, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8789.

capaz de obtener buenos resultados en la reducción de iminas, pero empleando mayor tiempo de reacción y mayor porcentaje molar de catalizador (Figura 35).⁷⁰

Figura 35: Reducción enantioselectiva de iminas empleando una sulfonamida derivada de la L-valina.

Recientemente, Fernández y colaboradores han publicado un nuevo catalizador de esta categoría.⁷¹ Se trata de un fosfinato de sulfonamida (catalizador **18**) capaz de inducir enantioselectividad en el proceso, siempre y cuando se produzca a baja temperatura (Figura 36).

Figura 36: Reducción enantioselectiva de iminas empleando un fosfinato de sulfonamida.

E) DERIVADOS DE IMIDAZOL

El grupo de Jones sintetizó en 2009 nuevos catalizadores basándose en los trabajos publicados sobre las oxazolinas o los derivados de picolinamida, pero introduciendo en la estructura anillos de imidazol. Esta combinación de elementos estructurales ofreció una buena enantioselectividad empleando una baja carga de catalizador (Figura 37).⁷²

Figura 37: Reducción enantioselectiva de iminas llevada a cabo por Jones.

⁷⁰ Wang, C.; Wu, X.; Zhou, L.; Sun, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 577.

⁷¹ Chelouan, A.; Recio, R.; Borrego, L. G.; Álvarez, E.; Khiar, N.; Fernández, I. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3258.

⁷² Gautier, F. M.; Jones, S.; Martin, S. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 229.

F) ÁCIDOS CARBOXÍLICOS DERIVADOS DE PROLINA

En 2013 el grupo de Benaglia describió una familia de ácidos carboxílicos derivados de la L-prolina, muchos de ellos comercialmente accesibles, capaces de llevar a cabo la reducción enantioselectiva de iminas.^{50c} Aunque los valores del rendimiento y exceso enantiomérico no fueron muy elevados, estos compuestos mostraron ser un buen material de partida para desarrollar catalizadores a partir de ellos. De entre todos los compuestos analizados, el catalizador **20** fue el más enantioselectivo (Figura 38).

Figura 38: Reducción enantioselectiva de iminas empleando un ácido carboxílico derivado de la L-prolina.

1.6. INMOVILIZACIÓN DEL CATALIZADOR

La catálisis es una disciplina fundamental para el desarrollo de la industria química, ya que más del 90 % de los productos manufacturados se obtienen gracias a procesos sintéticos que implican una o más etapas catalíticas.⁷³

La catálisis homogénea, donde los catalizadores están en la misma fase que los reactivos, presenta grandes ventajas, como por ejemplo, es capaz de alcanzar elevadas actividades catalíticas y selectividades, ya que el contacto entre el catalizador y las sustancias químicas está asegurado. Sin embargo, desde un punto de vista industrial presenta el inconveniente de la separación del catalizador y los productos al final del proceso, dificultando así la reutilización del catalizador.

Una solución a este problema es la inmovilización del catalizador sobre una fase diferente a la que contiene los reactivos y productos. Esta inmovilización puede tener lugar en una fase líquida inmiscible con la fase portadora de los reactivos⁷⁴ o, más convenientemente,

⁷³ Hölderich, W. F.; Röseler, J.; Heitmann, G.; Liebens, A. T. *Catal. Today* **1997**, 37, 353.

⁷⁴ a) Muldoon, M.J. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 337. b) Lombardo, M.; Quintavalla, A.; Chiarucci, M.; Trombini, C. *Synlett* **2010**, 12, 1746.

sobre un soporte sólido.⁷⁵ De esta manera, se facilita notablemente la obtención de productos no contaminados por elementos del sistema catalítico y la recuperación del catalizador para su posible reutilización en otros procesos.

En este contexto, cabe destacar que existe un número limitado de antecedentes del uso de organocatalizadores soportados que permitan la activación del Cl_3SiH para la reducción de iminas. Éstos se relacionan, en su mayoría, con el empleo de derivados de la Sigamida (catalizador **3**), mencionada anteriormente, que han sido modificados para su inmovilización en soportes que faciliten su recuperación y reutilización.

Las estrategias de recuperación descritas en la literatura incluyen la unión del organocatalizador a:

- Marcadores fluorados, lo que permite la recuperación por filtración a través de una fase de sílice fluorada.⁷⁶
- Resinas poliméricas de tipo Merrifield, Wang, Tentagel y Marshall unidas mediante enlaces tipo éter.⁷⁷
- Polímeros de polimetacrilato, solubles en disolventes apolares pero que pueden ser precipitados aumentando la polaridad del disolvente.⁷⁸
- Nanopartículas de oro, también solubles en disolución y con opción de recuperarlas por precipitación.⁷⁹
- Dendrímeros (polímeros con una distribución exacta en la estructura química).⁸⁰
- Nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 que pueden ser recuperadas empleando un imán.⁸¹

Como puede apreciarse en la Figura 39, el tipo de inmovilización utilizado tiene un importante impacto en el grado de enantioselectividad alcanzado en la formación de las correspondientes aminas quirales cuando éstos se emplean en la reducción de iminas.

⁷⁵ a) Tulla-Puche, J.; Albericio, F. *The Power of Functional Resins in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, **2008**.
b) Changwu, Z.; Zhuo, C.; Gang, Z. *Prog. Chem.* **2010**, *22*, 1442.

⁷⁶ Malkov, A. V.; Figlus, M.; Stončius, S.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1315.

⁷⁷ Malkov, A. V.; Figlus, M.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3985.

⁷⁸ Malkov, A. V.; Figlus, M.; Prestly, M. R.; Rabani, G.; Cooke, G.; Kočovský, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9651.

⁷⁹ Malkov, A. V.; Figlus, M.; Cooke, G.; Caldwell, S. T.; Rabani, G.; Prestly, M. R.; Kocovsky, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1878.

⁸⁰ Figlus, M.; Caldwell, S. T.; Walas, D.; Yesilbag, G.; Cooke, G.; Kocovsky, P.; Malkov, A. V.; Sanyal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 137.

⁸¹ Ge, X.; Qian, C.; Ye, X.; Chen, X. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 65402.

Figura 39: Organocatalizadores inmovilizados para su aplicación en la reducción enantioselectiva de iminas.

CAPÍTULO 2

Objetivos

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

De acuerdo con el contexto descrito en el capítulo de introducción, el campo de trabajo general de la presente Tesis Doctoral se sitúa en la síntesis de aminas quirales, y en concreto, en la reducción enantioselectiva organocatalítica de iminas empleando triclorosilano como agente reductor.

Los objetivos generales pueden resumirse en los siguientes puntos:

- ☐ Sintetizar y caracterizar nuevas bases de Lewis quirales basadas en compuestos derivados de aminoácidos naturales.
- ☐ Aplicar estos nuevos compuestos a la reducción enantioselectiva de iminas empleando triclorosilano como agente reductor.
- ☐ Estudiar los factores que afectan al enantiocontrol de la reducción de iminas.
- ☐ Entender a nivel molecular el funcionamiento del organocatalizador para poder rediseñar su estructura con el fin de mejorar la enantioselectividad del proceso.
- ☐ Desarrollar nuevos sistemas organocatalíticos que sean fácilmente reciclables y que posean buenas capacidades enantioselectivas en la reducción de iminas.

Todos estos objetivos se llevarán a cabo de manera que no contradigan los principios establecidos por la Química Verde, intentado en todo momento que el proceso sea lo más sostenible posible.

CAPÍTULO 3

Resultados y Discusión

CAPÍTULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se resumen los estudios realizados en la síntesis y evaluación de una variedad de organocatalizadores sencillos basados en el empleo de aminoácidos como elemento estructural para introducir quiralidad. Los resultados obtenidos han permitido establecer relaciones estructura-actividad, facilitando así el diseño de una serie de organocatalizadores con los que se puede alcanzar una mayor eficiencia catalítica tanto a nivel de actividad como a nivel de inducción asimétrica. Por último, se resume la evaluación de diferentes metodologías para la inmovilización y la recuperación de estos catalizadores, y su uso en disolventes neotéricos como son los líquidos iónicos (LIs).

3.1. MÉTODO GENERAL DE REDUCCIÓN ENANTIOSELECTIVA DE IMINAS

La cetimina **21** (*N*-(1-feniletilideno)anilina) se escogió como sustrato modelo para llevar a cabo la evaluación de los distintos catalizadores desarrollados en esta Tesis Doctoral. La reducción de esta cetimina con Cl_3SiH como agente reductor constituye una reacción modelo sencilla para nuestro estudio. Además, esta reacción se ha empleado ampliamente en la literatura como reacción modelo en este tipo de procesos (ver Capítulo 1). De este modo, es un buen sistema para comparar los distintos compuestos a evaluar en este trabajo, no sólo entre ellos sino también con los catalizadores que ya se han estudiado con anterioridad en la bibliografía.

Figura 40: Reacción modelo empleada en la evaluación de los organocatalizadores.

El transcurso de esta reducción modelo se puede seguir de manera sencilla por espectroscopia de ^1H -RMN sin necesidad de purificar el crudo de reacción. Así, el grado de conversión y el rendimiento de la reacción se calcularon haciendo uso de la relación entre las integrales de los picos característicos del espectro de ^1H -RMN, tanto de la imina como de la

amina obtenida, teniendo presente que la imina puede experimentar hidrólisis durante el work-up, dando lugar a acetofenona y anilina (Figura 40).

En las ecuaciones siguientes (Ecuación 4 y Ecuación 5) y en la Figura 41 se muestra cómo se calcula tanto la conversión como el rendimiento de la reducción en función de las integrales de las señales características del ^1H -RMN de los diferentes componentes de la reacción.

$$\text{Conv (\%)} = \left(1 - \frac{\text{Integral}_{\text{CH}_3 \text{ imina}}}{\text{Integral}_{\text{CH}_3 \text{ imina}} + \text{Integral}_{\text{CH}_3 \text{ amina}} + \text{Integral}_{\text{CH}_3 \text{ acetofenona}}} \right) \cdot 100$$

Ecuación 4: Cálculo de la conversión en la reducción enantioselectiva de iminas.

$$\text{Rto (\%)} = \left(\frac{\text{Integral}_{\text{CH}_3 \text{ amina}}}{\text{Integral}_{\text{CH}_3 \text{ amina}} + \text{Integral}_{\text{CH}_3 \text{ imina}} + \text{Integral}_{\text{CH}_3 \text{ acetofenona}}} \right) \cdot 100$$

Ecuación 5: Cálculo del rendimiento en la reducción enantioselectiva de iminas.

Figura 41: Relación de integrales para el cálculo de la conversión y del rendimiento de una reducción enantioselectiva de la imina **21**.

La composición enantiomérica del producto obtenido se calculó mediante el empleo de cromatografía líquida de alta presión (HPLC), considerándose la relación entre las áreas del crudo de reacción (Ecuación 6 y Figura 42) utilizando una fase estacionaria quiral.

$$ee (\%) = \frac{\text{Área S} - \text{Área R}}{\text{Área S} + \text{Área R}} \cdot 100$$

Ecuación 6: Cálculo del exceso enantiomérico.

Figura 42: Espectros de HPLC del producto de la reducción, tanto racémico como con *ee*. Condiciones de HPLC: columna Chiralcel OD-H, T = 30°C, fase móvil hexano/MTBE 98/2, flujo = 1 mL/min, t = 60 min, λ = 254 nm. (t_R S = 26 min, t_R R = 27.5 min).

Como parámetro adicional en cada uno de los ensayos realizados se calculó la eficiencia del catalizador asimétrico (Asymmetric Catalyst Efficiency, ACE).⁸² Este parámetro fue propuesto por M. H. Todd y C. J. Richards como una herramienta para poder comparar cuantitativamente la eficiencia entre los distintos catalizadores asimétricos. Como puede observarse en la Ecuación 7, la ACE es proporcional al exceso enantiomérico y al rendimiento de la reacción, e inversamente proporcional a la cantidad molar que se adiciona de catalizador. Este factor tiene en cuenta, además, la relación entre los pesos moleculares del producto y catalizador, lo que proporciona una idea sobre la eficiencia de la transmisión asimétrica del catalizador. Así, si un compuesto requiere un menor número de átomos para lograr un estado

⁸² El-Fayyomy, S.; Todd, M. H.; Richards, C. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 67.

de transición estable, es decir, menor peso molecular, será más eficiente a la hora de transferir la quiralidad y por tanto, será un mejor organocatalizador.

$$ACE = \frac{PM_{\text{prod}}}{PM_{\text{cat}}} \cdot \frac{1}{\text{mol \% cat (\%)}} \cdot \frac{ee (\%)}{100} \cdot R_{\text{to}} (\%)$$

Ecuación 7: Cálculo de la eficiencia de un catalizador asimétrico (ACE).
(PM_{prod}: Peso molecular producto, PM_{cat}: Peso molecular catalizador)

3.2. DISEÑO Y SÍNTESIS DE ORGANOCATALIZADORES BASADOS EN L-PROLINA

El objetivo inicial de este trabajo fue diseñar una nueva familia de compuestos quirales, sencilla y fácil de obtener, cuyos componentes puedan actuar como bases de Lewis en la reducción de iminas con Cl₃SiH.

Como fuente de quiralidad sencilla y fácilmente accesible para la obtención de dichos compuestos se planteó el empleo de aminoácidos, ya que éstos están disponibles en sus dos formas enantioméricas, son de bajo coste y presentan una importante diversidad estructural (cadenas alifáticas, grupos aromáticos o cíclicos).

Basándose en todas las propuestas de organocatalizadores publicadas en la literatura, se decidió que el nitrógeno de los aminoácidos debía contener un grupo protector que presentase un grupo carbonilo. Esta estrategia aporta dos carbonilos a la estructura que en principio podrían coordinarse con el átomo de silicio para dar lugar a un complejo similar a los descritos en la literatura. Por su mayor disponibilidad y por haber trabajado anteriormente con este tipo de compuestos en nuestro grupo de investigación, el grupo protector escogido inicialmente fue el benciloxycarbonilo (Cbz) (Figura 43).

Figura 43: Estructura de los aminoácidos ensayados en la reducción enantioselectiva de iminas.

Así, en primer lugar se evaluó el comportamiento catalítico de una serie de aminoácidos. Los aminoácidos seleccionados inicialmente fueron la alanina (Ala), la fenilalanina (Phe), la histidina (His), el triptófano (Trp), la valina (Val) y la prolina (Pro), todos ellos *N*-protegidos con Cbz.

Para realizar los primeros ensayos de reducción, se estableció una relación molar del aminoácido respecto al sustrato del 40 mol% y el empleo de 1.5 equivalentes del agente reductor. La reacción se llevó a cabo empleando CH₂Cl₂ como disolvente. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reducción enantioselectiva utilizando Cbz-aminoácidos como catalizadores. ^a (*S*), ^b (*R*).

Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee ^a (%)	Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee ^a (%)
1	Cbz-L-Ala	96	90	9	4	Cbz-L-Trp	97	91	6
2	Cbz-L-Phe	99	91	4 ^b	5	Cbz-L-Val	98	85	0
3	Cbz-L-His	98	97	8	6	Cbz-L-Pro	95	92	62

En todos los casos la reacción transcurrió con buen rendimiento (> 85 %). En cuanto a la enantioselectividad de la reducción, sólo cuando se empleó la Cbz-L-prolina se observó una inducción asimétrica modesta (62 % *ee*). Resultó sorprendente el bajo grado de inducción alcanzado con la Cbz-L-valina, ya que muchos de los catalizadores publicados en la literatura se basan en el empleo de este aminoácido como elemento estructural quiral.

Los buenos resultados obtenidos para el derivado de la L-prolina se pueden racionalizar atendiendo a su estructura cíclica. Esta estructura reduce los posibles grados de libertad del complejo formado por el aminoácido con el Cl₃SiH. La mayor rigidez de este complejo puede, en principio, favorecer la transmisión de quiralidad de una forma más eficiente.

Así, una vez establecida la Cbz-L-prolina como el aminoácido más eficiente, se evaluó el efecto de la naturaleza del grupo *N*-protector empleado. La funcionalización de este nitrógeno se llevó a cabo empleando diferentes carbamatos o, alternativamente, diferentes amidas. Adicionalmente, se evaluó la reacción tanto en ausencia de catalizador como empleando la L-prolina como catalizador. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducción enantioselectiva usando derivados de la L-prolina.

Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	-	99	97	0
2	L-Pro	94	90	3
3	Cbz-L-Pro	95	92	62
4	Boc-L-Pro	90	89	63
5	N-acetil-L-Pro	98	96	68
6	Piv-L-Pro	99	97	77

En primer lugar, cabe destacar que la reducción modelo funcionó en ausencia de catalizador, obteniéndose bajo estas condiciones la amina racémica con un rendimiento del 97 %. Para todos los catalizadores evaluados se obtuvieron buenos rendimientos (> 90 %), aunque se debe tener en cuenta, tal como se ha evidenciado con anterioridad, que en el mismo intervalo de tiempo la reacción se produce igualmente en ausencia de catalizador.

En cuanto a la enantioselectividad de la reacción, se observó que ésta varía significativamente en función de la naturaleza de la *N*-sustitución de la prolina. De hecho, en ausencia del grupo protector se obtuvo una amina racémica. Cuando la reducción se realizó con la prolina protegida con grupos carbamato se observaron niveles de enantioselectividad similares independientemente de su estructura (Cbz: 62 % *ee*, Boc: 63 % *ee*). En cambio, cuando se emplearon amidas como grupos protectores la transferencia de la quiralidad mejoró ligeramente, siendo la amida con el grupo más voluminoso quien dio lugar a una mayor inducción asimétrica (Piv: 77 % *ee*; *N*-acetil: 68 % *ee*).

Cabe señalar que durante el tiempo en el que se estaban llevando a cabo estos ensayos en nuestro laboratorio, se publicó en la literatura un estudio sobre el mismo tema. Así, tal y como se ha indicado en el Capítulo 1, en 2013 el grupo de Benaglia empleó una familia de ácidos carboxílicos derivados de la L-prolina con distintos grupos protectores. En coincidencia con nuestros resultados se demostraba que el Piv era el grupo *N*-protector más eficaz a la hora de alcanzar un mejor comportamiento catalítico.^{50c}

Con el fin de incrementar la eficiencia de estos sistemas, se sintetizó y evaluó una familia de *N*-carbamato-amidas así como algunas bisamidas relacionadas. Estos compuestos constituyen una evolución lógica de los sistemas estudiados anteriormente. Para ello, los grupos protectores Cbz/Piv (R_1) y la L-prolina se fijaron como elementos estructurales comunes para estos compuestos (Figura 44).

Figura 44: Estructura general de los nuevos organocatalizadores diseñados.

La transformación del carboxilato de prolina en las correspondientes amidas permite la introducción sencilla de nuevos elementos estructurales (R_2) con el fin de ajustar la eficiencia catalítica. De este modo, atendiendo a esta estructura, se sintetizaron distintos tipos de amidas alifáticas y aromáticas. La nueva familia de organocatalizadores sintetizados se muestra en la Figura 45.

Figura 45: Nueva familia de organocatalizadores derivados de la L-prolina. Los rendimientos indicados (no optimizados) corresponden a los organocatalizadores aislados y purificados.

El procedimiento general de síntesis de estos catalizadores consistió en el acoplamiento de un ácido carboxílico con una amina (Figura 46), gracias a la activación previa del ácido con el cloroformiato de etilo (ClCOOEt). Este procedimiento sencillo permitió la preparación de una nueva familia de catalizadores. La caracterización de estos compuestos se llevó a cabo por los métodos de análisis usuales, tal y como se detalla en el Capítulo 5.

Figura 46: Síntesis de los organocatalizadores basados en L-prolina.

3.3. APLICACIÓN DE LOS ORGANOCATALIZADORES EN LA REDUCCIÓN ENANTIOSELECTIVA DE IMINAS

Tanto las bisamidas como las *N*-carbamato-amidas sintetizadas se evaluaron en la reducción de la cetimina **21** empleando las mismas condiciones de reacción antes aplicadas. Los resultados de estos ensayos se resumen en la Tabla 3.

De nuevo, bajo las mismas condiciones de reacción, en todos los casos se obtuvo la amina **22** con buenos rendimientos. En general, la presencia de la amida en la estructura del catalizador mejoró la inducción asimétrica obtenida. Así, en el caso de los derivados de Cbz-L-prolina, esta mejora fue significativa, incrementándose la enantioselectividad desde un 62 % ee para el análogo carboxílico (**Cbz-L-Pro**) hasta cerca de un 80 % ee para los diferentes *N*-

carbamato-amidas evaluados. La naturaleza estructural de la amina mostró poca influencia en la inducción asimétrica obtenida siendo los excesos enantioméricos alcanzados muy similares. Así, para la *N*-carbamato-amida funcionalizada con una amina aromática (**23**) se obtuvo un 85 % *ee*, un valor similar al alcanzado por los derivados bencílicos (**24**, 85 % *ee*) y alquílicos (**26** y **27**, 81 % y 82 % *ee*, respectivamente). En cuanto a los derivados de la L-prolina protegidos con Piv, aunque el compuesto **28** dio lugar a un buen exceso enantiomérico del 88 % *ee*, el incremento de la enantioselectión en comparación con el derivado carboxílico (**Piv-L-Pro**, 77 % *ee*) no fue tan pronunciado como en el caso del Cbz.

Tabla 3: Reducción enantioselectiva utilizando las bisamidas y *N*-carbamato-amidas como organocatalizadores.

Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1		91	91	85	5		98	97	82
2		98	83	85	6		99	99	88
3		99	95	0	7		93	91	0
4		99	94	81					

Se debe destacar el resultado obtenido para la amina racémica obtenida cuando se empleó la *N*-carbamato-amida derivada de la pirrolidina (**25**) donde no se observó enantioselectión. Este resultado señala la importancia de la presencia del NH de la amida en la estructura del catalizador. La ausencia de este protón en su estructura provoca una pérdida del enantiocontrol del proceso. Este hecho se ve reforzado con el resultado obtenido al utilizar el catalizador **29**, que pese a presentar un grupo NH, también dio lugar a una amina racémica. Probablemente el impedimento estérico alrededor del NH inhibe así su participación en el ciclo catalítico.

3.3.1. Optimización de las variables experimentales para la reducción de iminas

Una vez obtenida una serie de catalizadores capaces de producir unos niveles aceptables de inducción asimétrica, se decidió estudiar si mediante la modificación de las condiciones experimentales, como por ejemplo la temperatura, los equivalentes añadidos de Cl_3SiH , el disolvente de la reacción, etc. se podía obtener una mayor inducción asimétrica, a la vez que mejorar la sostenibilidad del proceso.

➤ Variación de la temperatura:

Inicialmente se estudió el efecto de la temperatura en la inducción asimétrica. Para ello se llevó a cabo la reducción a una temperatura de 20 °C utilizando el catalizador **23** para observar si se mantenía la enantioselectividad en comparación con el ensayo realizado a 0 °C (ver Tabla 4).

Tabla 4: Reducción enantioselectiva llevada a cabo a distintas temperaturas utilizando el catalizador **23**.

Entrada	Temp (°C)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	0	0.205	0.512	91	91	85
2	20	0.205	0.512	91	90	77

Como se puede observar, y de acuerdo con lo esperado, al disminuir la temperatura de 20 °C a 0 °C se consiguió mejorar la inducción asimétrica observada desde un 77 % ee a un 85 % ee.

En cambio, una reducción adicional de la temperatura de reacción de 0 °C a -20 °C, esta vez empleando el catalizador **24**, dio lugar a la obtención tanto de un rendimiento como de una enantioselectividad menores (ver Tabla 5). Esto supuso un resultado inesperado ya que aunque la reducción de la temperatura conlleva una reducción de la actividad suele causar, por regla general, un efecto positivo en la enantioselectividad.

Por tanto, y a la vista de los resultados, se puede considerar que la temperatura adecuada para mantener una buena conversión y alcanzar niveles de inducción asimétrica aceptables es 0 °C.

Tabla 5: Reducción enantioselectiva llevada a cabo a distintas temperaturas utilizando el catalizador **24**.

Entrada	Temp (°C)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	-20	0.205	0.512	55	51	79
2	0	0.205	0.512	98	83	85

➤ **Variación de los equivalentes de Cl₃SiH:**

En la mayoría de los ejemplos descritos en la literatura para este tipo de reducción de iminas se emplean 1.5 o 2 equivalentes de Cl₃SiH, es decir, se trabaja con un ligero exceso del agente reductor. En el siguiente estudio, se llevaron a cabo diferentes ensayos utilizando una mayor relación molar con el fin de establecer si el aumento de la concentración del Cl₃SiH produce algún tipo de efecto en la reducción enantioselectiva de la cetimina **21**.

Para efectuar este estudio se seleccionó el catalizador **26** y se varió la cantidad del agente reductor desde 1 a 10 equivalentes, manteniendo constante la concentración del catalizador y del sustrato, así como la relación molar entre ellos, en este caso empleándose un porcentaje menor (10 mol%). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Reducción enantioselectiva utilizando diferentes equivalentes de Cl₃SiH.

Entrada	Equiv. Cl ₃ SiH	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	1	0.205	2.000	99	91	74
2	1.5	0.205	2.000	95	76	77
3	3	0.205	2.000	99	96	61
4	5	0.205	2.000	99	93	67
5	10	0.205	2.000	99	98	60

En todos los casos se consiguió un buen nivel de conversión, si bien el aumento de los equivalentes del agente reductor presentó un efecto negativo en la enantioselectividad del

proceso, disminuyendo al aumentar los equivalentes de Cl_3SiH , desde un 77 % *ee* hasta cerca de un 60 % *ee* cuando se emplearon 10 equivalentes del agente reductor. Como se ha comprobado con anterioridad, la reducción también tiene lugar en ausencia de catalizador y, a la vista de estos resultados, es probable que el aumento del exceso del Cl_3SiH pueda favorecer la reacción no catalizada. De este modo, si la reacción no catalizada que da lugar a la amina racémica es más importante, esto podría conducir a la disminución de la enantioselectividad del proceso. Por consiguiente, la condición óptima es mantener el exceso del Cl_3SiH en 1.5 equivalentes con respecto a la imina.

➤ **Variación del sustrato:**

Algunos de los organocatalizadores sintetizados que ofrecieron buenos resultados en la reducción de la imina **21**, se utilizaron para la reducción enantioselectiva de la imina obtenida a partir de la acetofenona y la bencilamina (compuesto **30**). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Aplicación de distintos organocatalizadores en la reducción enantioselectiva de la imina **30**.

Entrada	Catalizador	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	-	-	-	0.478	60	60	0
2	24	40	0.191	0.478	99	99	58
3	26	40	0.191	0.478	98	98	56
4	28	10	0.051	0.512	99	99	76

En todos los casos, el *ee* obtenido fue menor en comparación con los ensayos realizados en la reducción de la imina **21**. La explicación de este hecho se basa en la estructura de la imina **30**, ya que al poseer el CH_2 bencílico presenta una mayor libertad de movimiento en comparación de la cetimina **21**, la cual puede favorecer la presencia de distintas

conformaciones que reducirán la rigidez del sistema traduciéndose en una reducción de la transferencia de quiralidad en la reacción.

➤ **Variación del disolvente:**

El disolvente utilizado en la reducción modelo escogida para realizar todos los ensayos de este trabajo fue el diclorometano, ya que éste es el disolvente empleado en la mayoría de los artículos publicados en la literatura. Sin embargo, dentro del contexto de la Química Sostenible donde se ubica esta Tesis Doctoral, el diclorometano no se considera un “disolvente verde” debido a que es un compuesto clorado y un COV (Compuesto Orgánico Volátil), lo cual conlleva un riesgo de toxicidad. Por tanto, resulta adecuado reemplazarlo por otro disolvente medioambientalmente benigno para que el método de síntesis de aminas quirales pueda considerarse más sostenible.

En la búsqueda de disolventes alternativos para llevar a cabo la reducción de iminas, se escogieron diversos disolventes orgánicos, como por ejemplo el 2-metil-THF,⁸³ el L-lactato de etilo,⁸⁴ el carbonato de dimetilo⁸⁵ y el limoneno,⁸⁶ considerados en la actualidad como “disolventes verdes” por ser derivados de fuentes renovables. Todos ellos se obtienen a partir de la biomasa y presentan características medioambientalmente benignas como una baja volatilidad y toxicidad, son biodegradables y no son corrosivos ni carcinógenos. Estas propiedades los convierten en una alternativa más sostenible y por ello, estos disolventes se han aplicado ya en numerosos procesos en la industria química.

Para realizar la evaluación de estos disolventes se llevó a cabo la reducción de la imina **21** en las mismas condiciones antes estudiadas, pero sustituyendo el CH₂Cl₂ por los diferentes disolventes seleccionados para el estudio. Los resultados obtenidos con los catalizadores **24** y **26** se muestran en la Tabla 8.

⁸³ Pace, V.; Hoyos, P.; Castoldi, L.; Domínguez de María, P.; Alcántara, A. R. *ChemSusChem* **2012**, 5, 1369.

⁸⁴ Pereira, C. S. M.; Silva, V. M. T. M.; Rodrigues, A. E. *Green Chem.* 2011, 13, 2658.

⁸⁵ Delledonne, D.; Rivetti, F.; Romano, U. *Appl. Catal., A* **2001**, 221, 241.

⁸⁶ Chemat, S.; Tomao, V.; Chemat, F. In. *Green Solvents I: Properties and Applications in Chemistry*; Springer, **2012**.

Tabla 8: Reducción enantioselectiva con distintos disolventes verdes.

Entrada	Disolvente	Cat	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	CH ₂ Cl ₂	24	0.205	0.512	98	83	85
2	2-Metil-THF	24	0.205	0.512	93	89	3
3	L-Lactato de etilo	24	0.205	0.512	n.d	n.d	6
4	Carbonato de dimetilo anhidro	24	0.205	0.512	99	93	9
5	(R)-(+)-Limoneno	26	0.205	0.512	n.d	n.d	0

Como puede apreciarse, en todos los casos el empleo del disolvente alternativo condujo a una pérdida total de la inducción asimétrica. Por tanto, ninguno de los disolventes evaluados puede considerarse una alternativa viable al CH₂Cl₂.

3.3.2. Ensayos a distintos porcentajes molares del organocatalizador

En general, y tal como se ha mencionado en el Capítulo 1, una de las limitaciones de los organocatalizadores es la necesidad de utilizar una elevada carga de catalizador en comparación con los catalizadores enzimáticos u organometálicos. De este modo, si bien es cierto que los organocatalizadores suelen ser moléculas sencillas y fácilmente recuperables, la reducción de la carga del mismo es un objetivo primordial para mejorar la eficiencia de un proceso organocatalítico. Así, una vez establecida una familia de compuestos capaces de actuar como organocatalizadores eficientes en la reducción de la cetimina **21**, se propuso el estudio de la reducción de la carga del organocatalizador empleado con el fin de mejorar la eficiencia del catalizador asimétrico (ACE).

Con este objetivo, se realizaron diferentes estudios en los que de forma sistemática se redujo el porcentaje molar del organocatalizador con respecto a la cetimina para cada uno de los diferentes compuestos que habían mostrado ser efectivos en la reducción modelo. Este estudio se realizó manteniendo constante la concentración de la cetimina **21** y variando la cantidad del organocatalizador en función de la relación sustrato-catalizador deseada (1-40 mol%).

En primer lugar se llevó a cabo este estudio empleando el catalizador **23**. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 9 y la Figura 47.

Tabla 9: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **23**, manteniendo constante la concentración de la imina **21**.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <chem>CC(=Nc1ccccc1)c2ccccc2</chem> 21 </div> <div style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}, 16\text{ h}]{\text{Cl}_3\text{SiH (1.5 equiv) cat. 23}}$ </div> <div style="text-align: center;"> <chem>CC(Nc1ccccc1)c2ccccc2</chem> 22 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <chem>O=C(Nc1ccccc1)[C@H]2CCCN2Cc3ccccc3</chem> 23 </div> </div>							
Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	1	0.005	0.512	96	93	43	24.32
2	5	0.026	0.512	93	79	70	6.73
3	10	0.051	0.512	96	88	83	4.44
4	20	0.102	0.512	99	98	85	2.53
5	30	0.154	0.512	98	97	85	1.67
6	40	0.205	0.512	91	91	85	1.18

Figura 47: Representación del ee y la ACE en función del porcentaje molar del catalizador **23**.

En general, incluso empleando niveles reducidos del catalizador se obtuvieron rendimientos mayores del 80 %. En cambio, la inducción asimétrica se vio afectada por el porcentaje molar empleado. De este modo, cuando se empleó al menos un 10 mol% de catalizador la inducción asimétrica observada en la formación de la amina mostró enantioselectividades cercanas al 80 % ee. El empleo de un porcentaje molar de catalizador inferior al 10 mol% conllevó una reducción de la inducción asimétrica. Así, para un 5 mol% de catalizador la enantioselectividad se redujo al 70 % ee, cayendo al 43 % ee al emplear un 1 mol%.

Al realizar el mismo estudio con el catalizador **24** (ver Tabla 10 y Figura 48), se observó un comportamiento diferente al anteriormente descrito. Podemos resaltar que cuando en los primeros ensayos se empleó un 40 mol% de ambos catalizadores, no parecía existir una relación entre la estructura molecular del catalizador empleado y la eficiencia catalítica observada.

Tabla 10: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **24**, manteniendo constante la concentración de la imina **21**.

Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	5	0.026	0.512	47	47	13	0.71
2	10	0.051	0.512	88	85	37	1.83
3	20	0.102	0.512	93	76	68	1.51
4	30	0.154	0.512	86	67	79	1.03
5	40	0.205	0.512	98	83	85	1.03

Figura 48: Representación del ee y la ACE en función del porcentaje molar del catalizador **24**.

En este caso, al representar el exceso enantiomérico obtenido frente al porcentaje molar del catalizador **24** empleado, se observó claramente una disminución del mismo al reducir la relación sustrato-catalizador. Así, sólo empleando elevados porcentajes molares del catalizador se alcanzaron niveles aceptables de enantioselectividad, con una pérdida casi total del control asimétrico para porcentajes molares pequeños (13 % de ee para un 5 mol%).

Seguidamente, se realizaron los mismos ensayos con el catalizador **26**. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 11 y la Figura 49.

Tabla 11: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **26**, manteniendo constante la concentración de la imina **21**.

Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	5	0.026	0.512	84	75	36	3.50
2	10	0.051	0.512	92	82	47	2.50
3	20	0.102	0.512	90	81	80	2.10
4	30	0.154	0.512	92	84	79	1.43
5	40	0.205	0.512	99	94	81	1.23

Figura 49: Representación del ee y la ACE en función del porcentaje molar del catalizador **26**.

Al analizar la relación entre el porcentaje molar del catalizador empleado y el exceso enantiomérico obtenido se observó, de nuevo, un comportamiento ligeramente diferente para la relación entre la inducción asimétrica alcanzada para los diferentes porcentajes de catalizador empleados. En este caso, y de manera similar a lo observado para el catalizador **23**, la enantioselectividad alcanzada se mantuvo constante por encima de una cierta carga del catalizador (20 mol%), por debajo de la cual el exceso enantiomérico disminuyó drásticamente desde un 80 % ee hasta un 36 % ee.

Por último, se estudió el comportamiento del catalizador **28** (ver Tabla 12 y Figura 50), el cual contiene en su estructura el Piv como grupo protector. Este compuesto mostró una menor variación de la enantioselectividad alcanzada en relación al porcentaje molar empleado, siendo prácticamente constante (cercano al 85 % *ee*) desde un porcentaje molar del 40 mol% hasta el 5 mol%. Sólo se observó una reducción de la enantioselectividad (62 % *ee*) cuando se utilizó una carga del 1 mol%.

Tabla 12: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **28**, manteniendo constante la concentración de la imina **21**.

Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	<i>ee</i> (%)	ACE
1	1	0.005	0.512	97	87	62	41.83
2	5	0.026	0.512	95	94	85	12.39
3	10	0.051	0.512	95	95	91	6.70
4	20	0.102	0.512	99	99	89	3.41
5	30	0.154	0.512	99	99	90	2.30
6	40	0.205	0.512	99	99	88	1.69

Figura 50: Representación del *ee* y la ACE en función del porcentaje molar del catalizador **28**.

La Figura 51 muestra la comparación de los resultados obtenidos en términos de enantioselectividad y del valor de eficiencia del catalizador asimétrico (ACE) obtenidos en función de la variación del porcentaje de catalizador empleado para los cuatro catalizadores

estudiados. Estos gráficos nos permiten apreciar que existe una relación entre la estructura molecular del catalizador y la eficiencia obtenida para el mismo en función del porcentaje molar de catalizador empleado en la reacción de reducción de la cetimina **21**.

Figura 51: Comparación de los valores de *ee* y ACE de cada catalizador en función del porcentaje molar.

Como se había observado con anterioridad, cuando se emplea una carga elevada del catalizador (40 mol%) los resultados obtenidos en cuanto a enantioselectividad fueron similares ($\approx 80\%$ *ee*). Por consiguiente, los valores de eficiencia del catalizador asimétrico (ACE) alcanzados fueron muy similares, discrepando principalmente en función del peso molecular del catalizador empleado.

En cambio, al reducir el porcentaje molar del catalizador empleado, especialmente por debajo de un 20 mol%, se empezaron a observar diferencias en la eficiencia catalítica obtenida para cada uno de los catalizadores. De este modo, la *N*-carbamato-amida **24** fue la que sufrió un mayor deterioro en la inducción asimétrica alcanzada al reducir el porcentaje molar empleado, con una pérdida casi total de la enantioselectividad a un 5 mol% (13 % *ee*). La *N*-carbamato-amida **26**, aunque conservó su eficiencia para cargas de catalizador de hasta un 20 mol%, ésta sufrió de nuevo un deterioro para porcentajes inferiores al 20 mol%, aunque esta disminución no fue tan drástica como la observada para el compuesto **24**. El catalizador **23** es el que, para la serie de los tres catalizadores con estructura *N*-carbamato-amida, dio lugar a los mejores resultados manteniendo la eficiencia catalítica hasta una relación del 10 mol% (83 % *ee*). Así pues, en el caso de la familia de compuestos con estructura *N*-carbamato-amida el

carácter aromático de la amina da lugar a catalizadores con una mayor eficiencia tanto en términos de enantioselectividad como de eficiencia del catalizador asimétrico (ACE). Esto queda claramente reflejado en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** b) donde se puede apreciar que la ACE es significativamente mayor para este sistema.

Por último, al comparar los resultados obtenidos con los catalizadores **26** y **28**, queda claro el efecto positivo ejercido en la eficiencia catalítica al sustituir, en la fórmula general del catalizador, el grupo Cbz por el Piv. Así, el catalizador **28** dio lugar a unos valores de enantioselectividad prácticamente constantes para los diferentes porcentajes del catalizador empleados. Esta mejora en el comportamiento del compuesto contribuyó a que los valores obtenidos de eficiencia del catalizador asimétrico (ACE) se dispararan en comparación a los obtenidos para los demás compuestos, siendo posible alcanzar un valor de 12.39. Este resultado es prometedor, si bien queda lejos de lo reportado por Burke, Benaglia y colaboradores para un derivado de picolinamida derivada de la cinchona, el cual proporcionó una ACE de 28.98 para un 1 mol% de catalizador con una enantioselectividad de 80 % *ee*.⁶⁴

3.3.3. Cinética monitorizada por ¹H-RMN

Una vez establecido el comportamiento de los diferentes compuestos en términos de inducción asimétrica, se decidió realizar un estudio cinético monitorizando la reacción de hidrogenación de la cetimina “*in-situ*” por ¹H-RMN. Este estudio pretendía establecer cuál es el efecto de la estructura molecular de los organocatalizadores en términos de actividad (velocidad de reacción del proceso) y cómo esto influye en la eficiencia catalítica de estos sistemas.

Para llevar a cabo este estudio se seleccionaron tres compuestos (**23**, **26** y **28**) de la familia de organocatalizadores obtenidos a partir de la L-prolina. La comparación entre ellos permitía evaluar el efecto en la actividad catalítica tanto del grupo protector (Cbz vs Piv) como de la naturaleza de la sustitución de la amida (aromática vs alquílica) (ver Figura 52). La inducción asimétrica observada para estos compuestos incluía sistemas que requerían un elevado porcentaje molar de catalizador (10-20 mol%) para obtener enantioselectividad (**26** y **23**), así como un sistema que con tan sólo un pequeño porcentaje molar (5 mol%) daba lugar a una buena enantioselectividad (**28**). De esta manera, se pensó que era posible obtener una amplia visión del comportamiento cinético de catalizadores con diferente comportamiento en cuanto a su eficiencia en la transferencia de quiralidad y, del mismo modo, establecer si existía

una relación entre ambas, así como su posible dependencia de la estructura molecular de los catalizadores.

Figura 52: Organocatalizadores seleccionados para el estudio cinético monitorizado por ^1H -RMN.

Ya que la cinética se monitorizó por ^1H -RMN, el diclorometano se sustituyó por un disolvente deuterado. Debido a su semejanza con el diclorometano, se escogió el CDCl_3 como disolvente de la reacción. En cuanto al porcentaje molar del catalizador empleado en el estudio, éste se estableció en un 10 mol%, ya que para este porcentaje molar se habían observado cambios significativos de enantioselectividad entre cada uno de los compuestos elegidos.

Adicionalmente, se llevó a cabo el estudio de la reducción de cetimina modelo (**21**) en ausencia de catalizador para poder comparar la velocidad de reacción entre la reacción catalizada y la no catalizada.

El procedimiento para realizar este estudio consistió en preparar una disolución de la cetimina **21** y el catalizador en CDCl_3 en un tubo de RMN, bajo condiciones de atmósfera inerte y a una temperatura de 0°C . A esta solución se adicionaron 1.5 equivalentes de Cl_3SiH y se adquirieron los espectros de ^1H -RMN a distintos tiempos, desde 0 a 24 horas. Los espectros se adquirieron a 30°C , pero luego el tubo de reacción se mantuvo a 0°C en el tiempo transcurrido entre cada adquisición de espectro.

El transcurso de la reacción se monitorizó siguiendo la variación de las señales de ^1H -RMN características de la amina formada, la imina de partida y la acetofenona obtenida por hidrólisis de ésta. La integración de estas señales permitió obtener la composición molar de estos componentes a diferentes tiempos de reacción. La Figura 53 muestra, a modo de ejemplo significativo, la aparición y desaparición de estas señales características para llevar a cabo el seguimiento de la reducción de la cetimina **21** en presencia del catalizador **28**.

Figura 53: Comparación de los espectros de ^1H -RMN adquiridos en el estudio cinético para el catalizador **28** ([imina]=0.66 M, [catalizador]=0.066 M).

La monitorización por RMN basándose en la relación de las integrales de las señales de ^1H -RMN antes indicadas permitió calcular los rendimientos de la reacción en función del tiempo. La Figura 54 recoge los perfiles de rendimiento de la amina frente al tiempo de reacción obtenidos tanto para la reacción de reducción no catalizada como para las reacciones en presencia de los compuestos escogidos para este estudio.

A la vista de estos resultados puede destacarse que la presencia de los compuestos ensayados tuvo un efecto claro en la cinética del proceso. Así, los compuestos **28** y **23** dieron lugar a un aumento significativo de la actividad en comparación con el proceso en ausencia de ligando (por ejemplo a las 8 horas, $R_{\text{to}} \approx 25\%$, similar en ambos casos, en comparación con el $R_{\text{to}} < 5\%$ para el proceso no catalizado). El perfil de reacción obtenido para la reducción en presencia del compuesto **26** mostró un incremento de reactividad menor que en los casos

anteriores. En cualquier caso, los resultados obtenidos confirmaron el efecto catalítico de los compuestos empleados al apreciarse, en todos los casos, un aumento en la velocidad de reacción frente a la reacción en ausencia de los mismos.

Figura 54: Variación del rendimiento de la reducción de la cetimina **21** en función del tiempo.

Una vez transcurridas las 24 horas de monitorización, se llevó a cabo el work-up de la reacción siguiendo el procedimiento general para la reducción enantioselectiva de iminas y se compararon los resultados obtenidos antes y después del work-up (ver Tabla 13).

Tabla 13: Comparación de resultados obtenidos en las cinéticas antes y después del work-up.

Entrada	Catalizador	ANTES DEL WORK-UP			DESPUÉS DEL WORK-UP		
		Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	-	11	11	n.d	76	16	0
2	23	52	51	80	62	58	76
3	26	20	20	n.d	66	39	63
4	28	49	48	75	69	54	78

Al contrastar los resultados, se apreció un ligero aumento del rendimiento al realizar el work-up y un mayor cambio en la conversión, debido a que la cetimina sin reaccionar tiende a hidrolizarse obteniendo acetofenona y anilina al realizar el work-up. En cuanto al exceso enantiomérico, en los casos donde se determinó no se apreció gran diferencia entre los

excesos enantioméricos obtenidos analizando directamente el crudo de reacción con o sin work-up, lo cual significó que el work-up no afecta a la enantioselectividad del proceso.

La reacción catalizada por el compuesto **26** fue la que dio lugar a una menor inducción asimétrica (63 % *ee*), mostrando los otros dos compuestos una enantioselectividad mayor (76 % *ee* y 78 % *ee* para **23** y **28** respectivamente). Estos resultados coinciden con las tendencias observadas para los mismos catalizadores cuando la reacción se realizó en CH₂Cl₂, siendo de nuevo el catalizador **26** el que dio lugar a una menor inducción asimétrica. Sin embargo, en CDCl₃ y bajo las condiciones experimentales en que se evaluaron las cinéticas de la reacción, en general se observaron valores menores de conversión y rendimiento. Esta variación se atribuyó al cambio del disolvente y a la falta de agitación adecuada en el tubo de RMN.

A la vista de estos resultados se decidió llevar a cabo un estudio más detallado para poder cuantificar adecuadamente las cinéticas de los catalizadores, procediendo a calcular sus constantes cinéticas. Para ello, se realizó un ajuste de los datos experimentales obtenidos según el modelo cinético mostrado en la Figura 55.

Figura 55: Modelo cinético para la reacción no catalizada y catalizada.

Tal y como se ha comprobado experimentalmente, se producen simultáneamente ambas reacciones, por lo que la velocidad de formación del producto C vendrá determinada por la Ecuación 8.

$$v_c = \frac{d[C]}{dt} = k_1[A][B] + k_2[A][B][D]$$

Ecuación 8: Ecuación de velocidad para la formación del producto C.

En el caso de las reacciones realizadas en presencia del organocatalizador, se debe tener en cuenta que la constante obtenida experimentalmente (*k*) es la resultante de la reacción catalizada y no catalizada, por tanto, la ecuación de velocidad queda determinada por la Ecuación 9.

$$v = k_1[A][B] + k_2[A][B][D] = (k_1 + k_2[D])[A][B] = k[A][B]$$

Ecuación 9: Ecuación de la velocidad para las reacciones catalizadas.

Para realizar el correspondiente ajuste cinético se necesitan las concentraciones de todos los compuestos a cada instante. Dichas concentraciones se pueden obtener a partir de los datos obtenidos experimentalmente en los ensayos cinéticos teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

$$[A]_0 = [A] + [C] \rightarrow [A] = [A]_0 - [C]$$

$$[B]_0 = [B] + [C] \rightarrow [B] = [B]_0 - [C]$$

$$[D]_0 = [D] = \text{cte}$$

$$[C] = \frac{[A]_0 \cdot \text{Rto} (\%) }{100}$$

De esta manera se puede calcular la concentración de todas las especies. A modo de ejemplo, en la Tabla 14 se muestran las concentraciones calculadas para la cinética de la reacción catalizada por el compuesto **23**.

Tabla 14: Concentraciones calculadas para cada tiempo de reacción basándose en los datos experimentales de la reacción catalizada por el compuesto **23**.

T (h)	Rto (%)	[A] (M)	[B] (M)	[C] (M)	[D] (M)
0	0.00	0.660	0.990	0.000	0.066
0.033	0.63	0.656	0.986	0.004	0.066
0.5	3.16	0.639	0.969	0.021	0.066
1	4.80	0.628	0.958	0.032	0.066
2	8.05	0.607	0.937	0.053	0.066
3	11.84	0.582	0.912	0.078	0.066
4	14.78	0.562	0.892	0.098	0.066
6	20.55	0.524	0.854	0.136	0.066
8	25.13	0.494	0.824	0.166	0.066
24	51.28	0.322	0.652	0.338	0.066

Una vez calculadas estas concentraciones, se representó la concentración del producto ([C] experimental) frente al tiempo de reacción y se hizo el ajuste de acorde con el modelo cinético de esta reacción (ver Ecuación 10) utilizando el programa OriginPro 8.

$$[C]_{\text{teórica}} = \frac{[A]_0[B]_0(1 - e^{([B]_0 - [A]_0)kt})}{[A]_0 - [B]_0 \cdot e^{([B]_0 - [A]_0)kt}}$$

Ecuación 10: Concentración teórica del producto según el modelo cinético.

En la Figura 56 se representa esta relación junto al ajuste del modelo cinético realizado para el compuesto **23** empleando la Ecuación 10. Como puede apreciarse existe una buena concordancia entre los datos experimentales y los proporcionados por el modelo. Por consiguiente, el ajuste de los datos permitió obtener la constante de reacción (k).

Figura 56: Ajuste del modelo cinético para la reacción catalizada por el compuesto **23**.

Por consiguiente, el cálculo de la constante de la reacción catalizada por **23** (k_2) vendrá determinado por la Ecuación 11. Esta constante se pudo calcular teniendo en cuenta que $[D]$ es la concentración del catalizador, la cual permanece constante durante el transcurso de la reacción. El Ejemplo 16 muestra cómo se calculó la constante cinética para la reacción catalizada por el compuesto **23**.

$$k = k_1 + k_2[D] \rightarrow k_2 = \frac{k - k_1}{[D]}$$

Ecuación 11: Cálculo de la constante de la reacción catalizada (k_2).

$$\left. \begin{array}{l} k = 0.04 \\ k_1 = 0.00543 \\ [D] = [D]_0 = 0.066 \end{array} \right\} k_2 = \frac{k - k_1}{[D]} = 0.5238$$

Ejemplo 16: Cálculo de la constante k_2 de la reacción catalizada por el compuesto **23**.

Aplicando esta metodología se obtuvieron los valores para cada una de las reacciones catalizadas por los compuestos **23**, **26** y **28**, así como la constante para la reacción en ausencia de catalizador (k_1). Los cálculos detallados para estos ensayos cinéticos se encuentran en el Capítulo 5, y los valores obtenidos se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15: Resumen de los valores de las constantes cinéticas para cada catalizador y la relación de constantes entre la reacción catalizada y la no catalizada.

CATALIZADOR	k ($M^{-1} h^{-1}$)	k_2 ($M^{-2} h^{-1}$)	k_2/k_1 (M^{-1})
-	(0.00543 $\pm$ 0.00021)	-	1
23	(0.04000 $\pm$ 0.00086)	0.5238	96.46
26	(0.01124 $\pm$ 0.00068)	0.0880	16.21
28	(0.03647 $\pm$ 0.00123)	0.4703	86.61

El coeficiente k_2/k_1 entre la constante de la reacción catalizada (k_2) y la no catalizada (k_1) permitió la comparación de las velocidades de reacción obtenidas en función de la naturaleza del catalizador. Así, para el catalizador **23** la constante de la reacción catalizada es 96 veces mayor que la constante del proceso no catalizado, alcanzándose para este compuesto el valor más alto del coeficiente k_2/k_1 . Por tanto, el catalizador que proporciona una mayor velocidad en la reducción enantioselectiva de iminas es el compuesto **23**. Este resultado sugiere de nuevo que la presencia de una amida de naturaleza aromática contribuye a la mejora de la eficiencia catalítica. Esto se manifiesta de forma clara cuando se compara este coeficiente con el obtenido para el catalizador análogo, en el que sólo se sustituye la amida aromática por una alifática (**26**). En este caso, el coeficiente k_2/k_1 únicamente mostró un valor de 16.21, siendo un incremento en la velocidad claramente inferior al obtenido para el compuesto **23**.

De modo análogo, se pudo observar como la sustitución en la estructura del catalizador del grupo Cbz por el Piv (**26** vs **28**) condujo a un incremento de este coeficiente k_2/k_1 con unos valores de 16.21 y 86.61 respectivamente. Por tanto, la presencia del grupo Piv en lugar del Cbz contribuye a acelerar la velocidad de la reacción catalizada.

Los resultados obtenidos mostraron claramente el efecto catalítico de los diferentes compuestos estudiados aumentando la actividad para la reacción catalizada. En principio cuando mayor sea este aumento de actividad (velocidad de reacción), mayor será la inducción asimétrica alcanzada en el proceso, ya que la reacción base no catalizada, fuente de la amina racémica, será menos importante. Del mismo modo puede decirse que la velocidad de

reacción está modulada por la estructura molecular del catalizador empleado. Dicha estructura no solo tendrá un efecto en la inducción asimétrica, sino también en la reactividad del sistema. Así, los compuestos con grupos protectores Piv y con amidas aromáticas parecen ser los sistemas más eficientes a la hora de catalizar la reacción.

3.3.4. Estudio del efecto de la concentración del organocatalizador.

Los resultados obtenidos en el estudio cinético sugieren que, atendiendo a la Ecuación 9, la concentración del catalizador puede tener influencia a la hora de determinar la importancia de la reacción de reducción no catalizada en el proceso global.

Los estudios del apartado 3.3.2 sobre la influencia del porcentaje molar del catalizador se llevaron a cabo empleando una concentración constante de imina y variando la cantidad molar del catalizador. De este modo, la diferente carga del catalizador implicaba una concentración distinta del mismo. Por ello, y para comprobar si los resultados obtenidos pueden verse afectados por la concentración del catalizador, se decidió llevar a cabo una serie de estudios adicionales.

Así, en primer lugar se realizaron diversas reducciones de la cetimina **21** variando la concentración del catalizador **26**, desde 0.50 M hasta 0.01 M, pero en todos los experimentos se mantuvo constante la relación sustrato-catalizador al 40 mol%. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 16.

Tabla 16: Reducción enantioselectiva variando la concentración del catalizador **26** pero manteniendo constante el porcentaje molar (40 mol%).

Entrada	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	0.500	1.250	99	91	81	1.19
2	0.205	0.512	99	94	81	1.23
3	0.100	0.250	69	65	84	0.88
4	0.010	0.025	13	9	40	0.06

Para los ensayos llevados a cabo con una mayor concentración de catalizador (0.500 y 0.205 M), el producto se obtuvo con buenos rendimientos y valores aceptables de

enantioselectividad (81 % *ee*). La disminución de la concentración a 0.1 M dio lugar a una bajada de la actividad (Rto 65 %) sin afectar a la enantioselectividad observada (84 % *ee*). En cambio, cuando se empleó una concentración diluida del catalizador (0.01 M) se produjo una reducción drástica tanto de la actividad como de la enantioselectividad.

Estos resultados demostraron que la concentración del catalizador utilizada en la reducción de iminas es un factor a tener en cuenta para asegurar el éxito de la reacción enantioselectiva. Los resultados obtenidos se pueden racionalizar de forma sencilla si se tiene en cuenta la Ecuación 9. El empleo de una concentración diluida del catalizador ($[D] \downarrow$) contribuye a que el factor asociado a la reacción catalizada en el proceso global, que viene representado por la velocidad de reacción (k_2), tenga menor peso. De este modo, la velocidad de reacción catalizada y la no catalizada se igualan contribuyendo a la disminución del exceso enantiomérico. Los resultados de este estudio sugieren que para aquellos catalizadores con velocidades de reacción del mismo orden que la reacción en ausencia del catalizador, la concentración del catalizador debe ser mayor de 0.1 M para disminuir este efecto. Además, el efecto de la concentración se verá minimizado cuando mayor sea el valor de la constante cinética de la reacción catalizada (k_2).

Este efecto se aprecia más claramente cuando se llevó a cabo la reducción de la cetimina **21** empleando distintos porcentajes molares del catalizador pero manteniendo constante su concentración (0.205 M), incrementándose la concentración de la imina según requiera el porcentaje molar del catalizador-sustrato ensayado.

Este estudio se realizó utilizando los catalizadores **26** y **28**, ya que el compuesto **26** había mostrado una variación significativa en la inducción asimétrica en función del porcentaje molar de catalizador empleado y la menor constante para el procesos catalítico ($k_2 = 0.0880$). Por el contrario, su análogo **28**, donde el Cbz se sustituyó por el Piv, demostró un comportamiento prácticamente constante con la variación del porcentaje del catalizador y un mayor valor de la constante para el proceso catalizado ($k_2 = 0.4703$).

Para el compuesto **26**, bajo estas condiciones experimentales y como puede apreciarse en la Tabla 17, el rendimiento obtenido para la reducción de la cetimina **21** se redujo ligeramente al emplear un menor porcentaje de catalizador (desde un 94 % a un 69 % Rto). En cuanto a la enantioselectividad, la reducción del porcentaje molar del catalizador, del 40 mol% al 5 mol%, condujo de nuevo a una reducción de la inducción asimétrica alcanzada desde un 85 % *ee* a un 65 % *ee*. Cabe destacar que esta disminución no fue tan notable como la

observada para el mismo catalizador en las mismas relaciones molares sustrato-catalizador pero a concentraciones variables del catalizador (ver Tabla 11), donde la variación fue desde un 81 % ee a un 36 % ee.

Tabla 17: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **26** pero manteniendo constante su concentración (0.205 M).

Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	5	0.205	4.000	99	69	65	5.81
2	10	0.205	2.000	95	76	77	3.79
3	20	0.205	1.000	91	83	86	2.31
4	40	0.205	0.512	99	94	81	1.23

De este modo queda claro que el diferente comportamiento de catalizador **26** en función del porcentaje molar del catalizador depende de la concentración del mismo. Este hecho queda reflejado en la Figura 57, donde se comparan los excesos enantioméricos observados para este catalizador en función del porcentaje molar de catalizador, obtenidos trabajando bien a concentración constante de catalizador o a concentración variable.

Figura 57: Comparación del ee en función del porcentaje molar del compuesto **26**, manteniendo constante la concentración del catalizador (0.205 M) o no.

Los cambios más significativos se observaron para porcentajes iguales o inferiores al 10 mol%. Así, cuando se utilizó un 10 mol% de catalizador, si la concentración del catalizador se

mantuvo en 0.205 M, la inducción asimétrica observada fue de un 77 % *ee*. En cambio, para el mismo porcentaje de catalizador pero a una concentración variable e igual en este punto a 0.051 M, la inducción asimétrica fue sólo de un 47 % *ee*. De igual modo, para el 5 mol% de catalizador, se obtuvo un exceso enantiomérico de 65 % *ee* para el experimento a concentración constante de catalizador (0.205 M), mientras que a concentración variable (0.026 M) se alcanzó de nuevo un valor inferior (36 % *ee*).

Sin embargo, los ensayos llevados a cabo a concentración constante del catalizador **28** (ver Tabla 18) reflejaron un comportamiento similar al observado para una concentración del catalizador variable (ver Tabla 12). Así, para este catalizador se observó una buena eficiencia catalítica incluso a porcentajes pequeños de catalizador, manteniendo su eficiencia independientemente de la concentración del mismo.

Tabla 18: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **28** pero manteniendo constante su concentración (0.205 M).

Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	<i>ee</i> (%)	ACE
1	5	0.205	4.000	90	80	82	10.18
2	40	0.205	0.512	99	99	88	1.69

Como se ha sugerido con anterioridad, las variaciones de la inducción asimétrica con la concentración del catalizador pueden explicarse de modo sencillo si se tiene en cuenta la Ecuación 8. Así, para el compuesto **26** los estudios cinéticos muestran que la velocidad de reacción del proceso catalizado (k_2) es sólo de un orden de magnitud mayor que la del proceso no catalizado (k_1). Cuando se emplean concentraciones bajas del catalizador (<0.05 M), el valor del factor $k_2 \cdot [D]$ será del mismo orden que el valor de la constante de la reacción no catalizada (k_1), adquiriendo más importancia el proceso no enantioselectivo, y reduciéndose así el valor del exceso enantiomérico alcanzado. Para el compuesto **28**, la constante de reacción observada para el proceso catalizado es mucho mayor que la no catalizado ($k_2 \gg k_1$), al menos dos órdenes de magnitud. De este modo, el peso de la reacción catalizada será siempre mayor que la no catalizada, ya que el factor $k_2 \cdot [D]$ será, incluso a concentraciones bajas (0.01 M), un orden de magnitud mayor que el proceso no catalizado. Por ello, el comportamiento de este catalizador mostró una menor dependencia de la concentración.

En resumen, estos estudios demostraron experimentalmente la existencia de una relación entre la estructura molecular del catalizador y su eficiencia catalítica. La diferente estructura molecular del catalizador controla tanto la eficiencia observada en la inducción asimétrica como la actividad alcanzada. La relación existente entre estructura/eficiencia catalítica abre la posibilidad de optimizar la eficiencia de estos sistemas desarrollados para la reducción de iminas aplicando un diseño racional de su estructura en función de las tendencias observadas hasta el momento.

3.3.5. Estudio de la estructura del catalizador

Una vez demostrado experimentalmente que existe una relación entre la estructura molecular de los organocatalizadores y su eficiencia, se plantearon una serie de estudios para comprender cuál era la influencia a nivel molecular de los diversos factores estructurales estudiados. Una mayor comprensión de estos factores puede facilitar el rediseño y mejorar la eficiencia de estos sistemas.

Para realizar este estudio se escogieron los catalizadores **26** y **28** (Figura 58), ya que estos compuestos habían mostrado un comportamiento claramente diferente con la variación de su concentración en la reducción de la imina **21**. La posibilidad de asociación intermolecular de estas moléculas con la consiguiente formación de agregados a partir de determinadas concentraciones se encuentra entre los diferentes factores que pueden justificar este comportamiento. Tanto la *N*-carbamato-amida como la bisamida son grupos funcionales capaces de interaccionar de manera inter- o intramolecular formando enlaces de hidrógeno; por lo tanto, no es descabellado pensar que puedan auto- asociarse y que este fenómeno pueda afectar a la velocidad de la reacción en función de la concentración empleada. Por ello, se planteó el llevar a cabo estudios de ^1H -RMN de estos compuestos a diferentes temperaturas y concentraciones. Estos estudios, en principio, podían ofrecer información sobre este tipo de interacciones así como sobre su posible influencia en el ciclo catalítico.

Figura 58: Organocatalizadores seleccionados para este estudio.

Así, se realizó inicialmente un estudio de ^1H -RMN empleando la misma concentración de catalizador que en la reacción de reducción para ambos compuestos, adquiriendo los espectros a distintas temperaturas.

En primer lugar se estudió el comportamiento del compuesto **26**. La Figura 59 muestra los espectros de ^1H -RMN de este compuesto a una concentración de 0.205 M y diferentes temperaturas que se variaron desde 30 °C a -30 °C.

Figura 59: Espectros de ^1H -RMN del catalizador **26** a distintas temperaturas.

([cat]=0.205 M, CDCl_3 , 500 MHz)

Al observar con detenimiento cada una de las señales del compuesto y su correspondiente integración, se apreció que por cada protón del compuesto aparecían dos señales diferentes. En la Figura 60 se analizan con detalle las señales correspondientes al protón de la amida y al CH_2 del grupo Cbz. Estas señales sugirieron la existencia de dos conformaciones diferentes del catalizador, las cuales se encuentran casi en la misma proporción según mostraron los valores de las integrales de las señales. Estas dos posibles conformaciones se representan en la Figura 61.

Figura 60: Espectros de ^1H -RMN del catalizador **26** a distintas temperaturas, donde se observa la aparición de dos señales correspondientes al protón de la amida y al CH_2 del Cbz ([cat]=0.205 M, CDCl_3 , 500 MHz).

Figura 61: Geometría optimizada para los conformeros observados en el compuesto **26**, indicando la distancia del enlace de hidrógeno para ambos conformeros (calculada con el método semiempírico PM6 en fase gas y el programa Gaussian 09).

La conformación A presenta un enlace de hidrógeno entre el oxígeno del grupo benciloxi y el nitrógeno de la amida, mientras que en la conformación B este enlace se forma con el

oxígeno del carbonilo. Esto justificaría que esta molécula mostrase un desdoblamiento de algunas señales en el espectro de ^1H -RMN. Las geometrías optimizadas de estos compuestos calculadas empleando el método semiempírico PM6 en fase gas con el programa Gaussian 09 (la elección de este método se explicará más adelante) se representan en la Figura 61. En ambos casos, se observa un enlace de hidrógeno intramolecular entre un átomo de oxígeno del grupo éster y el átomo de hidrógeno de la amida, tal como se ha indicado con anterioridad. La energía calculada para estos confórmeros fue de -132.85 kcal/mol para la conformación que se ha denominado A (H-O (O-C=O)) y -131.93 kcal/mol para la B (H-O (C=O)), lo que justifica la coexistencia de ambas conformaciones a 30 °C.

Respecto a las señales correspondientes al protón de la amida, se observó que éstas variaban su desplazamiento químico al modificar la temperatura (ver Tabla 19) con un aumento del desplazamiento químico a temperaturas más bajas, lo que es razonable con las estructuras de enlace de hidrógeno consideradas. La señal con desplazamiento químico sobre los 6 ppm se atribuyó a la conformación A, ya que esta señal mostró una mayor variación en el desplazamiento químico al modificar la temperatura (de 5.94 a 6.11 ppm), lo que sugiere que el enlace de hidrógeno formado es más débil. En cambio, la señal con desplazamiento químico sobre los 6.7 ppm manifestó una variación menor con la temperatura (de 6.70 a 6.77 ppm), indicando la formación de un enlace de hidrógeno más fuerte y atribuyéndose así esta señal a la conformación B.

Tabla 19: Desplazamiento químico de las señales del protón de la amida del catalizador **26**.

Temp (°C)	δNH_A (ppm)	δNH_B (ppm)
30	5.94	6.70
15	5.97	6.71
10	5.99	6.72
0	6.03	6.74
-5	6.04	6.74
-10	6.06	6.75
-20	6.09	6.76
-30	6.11	6.77

En cuanto a las señales correspondientes al CH_2 del grupo Cbz, se observó un conjunto complejo de señales ligeramente por encima de 5 ppm. A bajas temperaturas, las señales se definieron con claridad permitiendo observar la presencia de dos dobletes y un singulete. Así pues, en uno de los confórmeros, posiblemente A, la rotación del grupo Cbz está

notablemente restringida, lo que no ocurre en el segundo confórmero. Esto da lugar a que en el primer caso los dos núcleos de H no sean equivalentes, dando lugar a la aparición de un sistema AB (dos dobletes bien definidos con una constante de acoplamiento muy alta, $J = 12.3$ Hz) mientras que para el segundo se mantiene un sistema A_2 dando lugar a un singulete. La integración de ambos grupos de señales fue de nuevo bastante similar. Al elevar la temperatura se facilita tanto el giro del grupo Cbz como el intercambio entre los confórmeros A y B, con lo que las señales se ensancharon y aproximaron, aunque no llegaron a alcanzar una coalescencia completa a la temperatura más alta estudiada.

A diferencia de las señales del protón de la amida, en este caso las señales casi no variaron su desplazamiento químico al modificar la temperatura (ver Tabla 20). En los espectros adquiridos a baja temperatura se apreció la existencia de un singulete sobre los 5.14 ppm, correspondiente a la conformación B, y dos dobletes a 5.05 y 5.16 ppm pertenecientes a la conformación A.

Tabla 20: Desplazamiento químico de las señales del CH_2 del Cbz del catalizador **26**.

Temp (°C)	δd_1 (ppm)	δd_2 (ppm)	δs (ppm)
30	5.06	5.17	5.15
15	5.05	5.17	5.14
10	5.05	5.17	5.14
0	5.04	5.16	5.14
-5	5.04	5.16	5.13
-10	5.04	5.16	5.13
-20	5.04	5.16	5.13
-30	5.04	5.15	5.13

Se realizó un estudio similar de 1H -RMN con el catalizador **28**, pero adquiriendo los espectros de protón sólo a 30 y -10 °C, ya que el ensayo anterior mostró que estas temperaturas eran suficientes para poder comparar las diferencias entre las señales a distintas temperaturas. La comparación de estos espectros se representa en la Figura 62.

Al observar detenidamente la señal correspondiente al protón de la amida del compuesto **28** (ver Figura 63), en este caso sólo se apreció una única señal en el espectro.

Figura 62: Espectros de ^1H -RMN del catalizador **28** a distintas temperaturas. ([cat]=0.205 M, CDCl_3 , 500 MHz)

Figura 63: Señal del protón de la amida del catalizador **28** a distintas temperaturas. ([cat]=0.205 M, CDCl_3 , 500 MHz)

Este hecho sugirió la existencia de una única conformación para el catalizador **28**, lo cual es coherente, ya que al sustituir el grupo Cbz por el Piv sólo existe una alternativa para la formación de un enlace de hidrógeno, tal y como se muestra en la Figura 64.

Figura 64: Conformación única del compuesto 28.

Sin embargo, al enfocar mejor la zona del espectro de la señal de la amida a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ se apreciaron dos señales adicionales de poca intensidad (ver Figura 65), siendo la suma de todas las integrales uno. Por tanto, a baja temperatura existen otras conformaciones, las cuales sólo se pueden explicar si se tiene en cuenta la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares o la existencia de un conformero minoritario en el que no existan dichos enlaces de hidrógeno. La integral de estas señales es muy pequeña en comparación con la señal correspondiente a la conformación con el enlace intramolecular, por lo que estas conformaciones se encuentran en un porcentaje muy pequeño.

Figura 65: Señal del protón de la amida del catalizador 28 a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ([cat]=0.205 M, CDCl_3 , 500 MHz).

Una vez estudiados los espectros de los dos catalizadores, a continuación se llevó a cabo el mismo experimento con ambos compuestos a una concentración menor (0.026 M), equivalente a un porcentaje molar del 5 %, para estudiar si existe un efecto de la concentración sobre las señales del espectro.

A continuación se muestran las comparaciones de los espectros de ^1H -RMN adquiridos a 30 y -10°C a ambas concentraciones del catalizador **26** (Figura 67 - Figura 71), destacando los señales de los protones más próximos al protón de la amida cuyas señales pueden verse afectadas (ver Figura 66).

Figura 66: Protones analizados en este estudio para el catalizador **26**.

Figura 67: Comparación de espectros del protón de la amida del catalizador **26** a distintas concentraciones.

Figura 68: Comparación de espectros del CH_2 -Cbz del catalizador **26** a distintas concentraciones.

Figura 69: Comparación de espectros del protón quiral del catalizador **26** a distintas concentraciones.

Figura 70: Comparación de espectros del CH₂N-anillo del catalizador **26** a distintas concentraciones.

Figura 71: Comparación de espectros del CH₂N-cadena del catalizador **26** a distintas concentraciones.

En todos los casos, las señales no experimentaron grandes cambios al disminuir la concentración. Sólo se observó una ligera variación del desplazamiento químico provocada por el cambio de concentración, pero no hubo ningún cambio que evidenciase la existencia de una nueva conformación o la existencia de agregados formados a mayor concentración.

A continuación se muestran las comparaciones de los espectros de ^1H -RMN adquiridos a 30 y -10°C a ambas concentraciones del catalizador **28** (Figura 73 - Figura 76). Los protones considerados se identifican en la Figura 72.

Figura 72: Protones analizados en este estudio para el catalizador **28**.

Figura 73: Comparación de espectros del protón de la amida del catalizador **28** a distintas concentraciones.

Figura 74: Comparación de espectros del protón quiral del catalizador **28** a distintas concentraciones.

Figura 75: Comparación de espectros del CH₂N-anillo del catalizador **28** a distintas concentraciones.

Figura 76: Comparación de espectros del CH₂N-cadena del catalizador **28** a distintas concentraciones.

Al igual que en el ensayo con el compuesto **26**, las señales no mostraron grandes cambios al disminuir la concentración, aunque los efectos fueron algo superiores a los observados en el caso anterior. Por tanto, tampoco se mostraron evidencias de la existencia de un efecto de agregación o la formación de nuevas especies a mayor concentración. De este modo, se concluyó que los efectos observados al cambiar la concentración del catalizador no se pueden atribuir a una asociación del catalizador que pueda afectar a la concentración efectiva del mismo a la hora de formar el complejo con el Cl₃SiH.

3.3.6. Estudio del mecanismo de la reducción de iminas

Tal y como se ha destacado en el Capítulo 1, existen pocos antecedentes en los que se haya realizado un estudio sistemático mediante cálculos teóricos del mecanismo de esta reacción. En general, estos modelos proponen que la inducción asimétrica es el resultado de la formación de un complejo catalítico entre el ligando y el Cl₃SiH. En dichos complejos, un ligando bidentado se encuentra coordinado al silicio, ocupando el hidrógeno y los tres cloros

las posiciones restantes. Estos modelos sencillos permiten estimar un estado de transición que justifique la inducción asimétrica observada así como el efecto de ciertas variables estructurales empleadas. Sin embargo, estos trabajos no llevan a cabo un estudio sistemático del mecanismo de la reacción. En la Figura 77 se muestran algunos de los estados de transición establecidos por algunos de los distintos catalizadores desarrollados.

Figura 77: Algunos ejemplos de estados de transición propuestos en la literatura.^{51,60,87,59,50c}

El grupo de Schreiner realizó en 2009 un estudio del empleo de diaminas derivadas de la L-prolina como catalizadores relativamente eficientes, dando lugar a rendimientos y enantioselectividades moderadas en la hidrogenación de cetiminas mediante la transferencia asimétrica de hidrógeno empleando triclorosilano como reductor. Estos autores llevaron a cabo un estudio detallado del mecanismo de esta reacción empleando cálculos DFT (Teoría de Funciones de la Densidad, nivel B3PW91 /cc-pVDZ). Estos estudios se realizaron empleando modelos simplificados tanto de la cetimina como del catalizador. De este modo, para el caso de la cetimina los grupos aromáticos se modelaron con grupos metilo y del mismo modo el grupo metilo fue modelado por un hidrógeno. Para el caso del catalizador, el grupo adamantano se reemplazó por hidrógeno (ver Figura 78).

⁸⁷ Kanemitsu, T.; Umehara, A.; Haneji, R.; Nagata, K.; Itoh, T. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3893.

Figura 78: Estados de transición para la reacción de transferencia de hidruro del Cl_3SiH a la *N*-metiletanimina no catalizada (arriba) y catalizada (abajo).

La entalpía de activación calculada para la reacción no catalizada implica un estado de transición de cuatro miembros con una elevada energía (40.0 kcal/mol, Figura 78, parte superior), mientras que la entalpía de activación calculada para la reacción catalizada mediante un complejo ligando- HSiCl_3 es claramente inferior (19.2 kcal/mol, Figura 78, parte inferior). Así, la función del ligando es coordinarse al triclorosilano y servir como un dador de protones para la imina. En base a estos cálculos, los autores proponen un mecanismo de reacción y explican la estereoselectividad observada experimentalmente.⁵⁸ De hecho, la reducción catalítica de cetiminas con triclorosilano se puede describir como una reacción de transferencia formal de H^+/H^- al doble enlace $\text{C}=\text{N}$.

En base a estos antecedentes, se decidió realizar un estudio similar para los sistemas desarrollados en esta Tesis Doctoral, aunque en este caso se escogió, como método de cálculo, el método semiempírico PM6 en fase gas contenido en el programa Gaussian 09. Para poder validar este método de cálculo, se calculó, de acuerdo con el esquema de reacción de la Figura 79 y de igual manera a lo realizado por el grupo de Schreiner,⁵⁸ el estado de transición de la reducción no catalizada y el perfil completo de energía de la reacción en ausencia de catalizador, con la *N*-metiletanimina como sustrato de partida.

Figura 79: Esquema de reacción de la reducción de iminas no catalizada con un modelo simplificado.

El complejo de interacción de los reactivos (RIC) mostró que el átomo de nitrógeno de la imina interacciona con el silicio, y por lo tanto éste es el enlace que primero se forma, transfiriéndose después el hidrógeno del Cl_3SiH al carbono de la imina (Figura 80). Finalmente, el enlace N-Si se rompe en el work-up acuoso para dar lugar a la amina correspondiente.

Figura 80: Complejos de interacción y estado de transición de la reducción de iminas sin catalizar.

El cálculo con el método semiempírico PM6 dio lugar a un valor de la barrera energética para la reacción no catalizada de 40 kcal/mol asociada a un estado de transición de cuatro electrones/cuatro-centros (4c/4e), la cual coincide con la energía para el estado de transición del estudio antes mencionado. De esta manera, el método de cálculo seleccionado quedó validado, siendo nuestro método más rápido que el DFT.

A continuación, se realizaron cálculos para un compuesto modelo donde la estructura de la *N*-carbonato-amida **26** se simplificó, para facilitar el proceso de cálculo, empleando una amida sustituida por un metilo en lugar de un butilo y un carbamato de metilo en lugar del Cbz.

Figura 81: Estructura simplificada relacionada con el catalizador **26** empleada para los estudios computacionales.

Como se ha mencionado con anterioridad, un sistema con esta funcionalidad (*N*-carbamato-amida) presenta, según lo observado en 1H -RMN, dos posibles conformeros. Así, en

primer lugar se calculó el espacio conformacional para este ligando simplificado (ver Figura 82), observándose la existencia de dos mínimos, es decir, dos conformaciones estables, presentando cada una de ellos un enlace de hidrógeno intramolecular entre uno de los oxígenos del carbamato y el hidrógeno de la amida.

Figura 82: Espacio conformacional del catalizador simplificado, donde existen dos mínimos de energía.

Además, se llevó a cabo la optimización de la estructura de este ligando con los dos grupos carbonilo en disposición *cis*, al ser ésta la disposición favorable para una complejación bidentada con el Cl_3SiH (ver Figura 83). Los resultados sugieren, como cabía esperar, que dicha disposición no es una estructura estable porque la estructura optimizada final mostró tener los dos grupos carbonilos en disposición *trans*, evidenciándose así la influencia del enlace de hidrógeno intramolecular a la hora de definir la conformación de este tipo de compuestos.

Figura 83: Optimización de la estructura del ligando simplificado con los dos carbonilos en disposición *cis*.

Como se ha mencionado, tanto los estudios computacionales como lo observado experimentalmente en los estudios de RMN del catalizador **26** confirman la existencia de dos conformémeros de similar energía para el caso de los compuestos con una funcionalidad *N*-carbamato-amida. Según lo indicado por Schreiner y colaboradores, el ligando debe reaccionar inicialmente con el Cl_3SiH para formar un complejo preliminar (ver Figura 84) que posteriormente se transforme en el complejo hexagonal que interaccionará con la cetimina para dar lugar al correspondiente complejo de interacción de los reactivos (RIC). La evolución de este RIC llevará al estado de transición relacionado (TS). La Figura 85 representa este proceso a partir de los dos conformémeros del catalizador **26**.

Figura 84: El catalizador **26** se coordina al Cl_3SiH a través de dos conformaciones.

Figura 85: Proceso de evolución del catalizador **26** en presencia del Cl_3SiH y la cetimina hacia el correspondiente complejo de interacción de los reactivos.

La formación del complejo hexacoordinado ligando-silicio requerirá la ruptura del enlace de hidrógeno presente y el giro del carbonilo de la amida para adoptar la disposición *cis* de los dos $\text{C}=\text{O}$, necesaria para la formación del complejo, de manera análoga a lo sugerido por Schreiner y colaboradores. Este complejo ligando- Cl_3SiH puede adoptar diferentes estructuras según la distribución del resto de los átomos alrededor del silicio. Asumiendo que la *N*-

carbamato-amida se compleja al silicio de manera divalente, se calculó la energía para los distintos isómeros posibles (ver Tabla 21).

Tabla 21: Cálculos de energía relativa para los distintos isómeros del complejo catalizador-Cl₃SiH.

Entrada	Estructura	Energía relativa (kcal/mol)	Estructura tridimensional
1	<p>ESTRUCTURA 1</p>	4.41
2	<p>ESTRUCTURA 2</p>	1.12
3	<p>ESTRUCTURA 3</p>	0.15
4	<p>ESTRUCTURA 4</p>	0.00

De nuevo, se empleó el modelo simplificado de la Figura 81 para facilitar el cálculo. Como se puede apreciar en la Tabla 21, los isómeros en que el hidrógeno se sitúa en las posiciones apicales de la bipirámide (estructuras 1 y 2,) muestran una mayor energía relativa (4.41 y 1.2 kcal/mol, respectivamente), que aquellos en que el hidrógeno se encuentra en las posiciones ecuatoriales. Estos últimos, estructuras 3 y 4, mostraron una energía muy similar.

Una vez optimizada la estructura de los posibles complejos ligando-silicio, se pasó a evaluar el posible estado de transición de esta reacción. De nuevo, y con el fin de facilitar el cálculo, se empleó la *N*-metiletanamina como cetimina modelo. A la hora de realizar este

cálculo se tomaron las estructuras 3 y 4 del complejo ligando-silicio como punto de partida, ya que ambas poseían una energía similar.

Cabe destacar que los diferentes intentos de optimizar el estado de transición empleando el complejo de mínima energía (estructura 4) no fueron satisfactorios, ya que los átomos de oxígeno de los carbonilos se alejan del átomo de silicio durante la optimización de la estructura (Figura 86, parte superior). En cambio, cuando se llevó a cabo la misma aproximación pero utilizando la estructura 3, donde el hidrógeno del Cl_3SiH se encuentra en una posición más próxima al NH de la amida, se pudo obtener una geometría optimizada para el estado de transición. En esta aproximación, los dos átomos de hidrógeno que son claves para llevar a cabo la reducción de la imina se encuentran orientados hacia la misma dirección (Figura 86, parte inferior).

Figura 86: Esquema de reacción con el catalizador coordinado al Si por los átomos de oxígeno de los carbonilos.

Por consiguiente, los resultados demostraron el importante papel desempeñado por la amida en la transferencia del hidrógeno (véase la estructura del TS en la Figura 87). La estructura optimizada para el TS mostró como el átomo de H del grupo amida se ha transferido casi por completo al átomo de nitrógeno de la cetimina, siendo la distancia $\text{N}_{(\text{C}=\text{O})}\text{-H}$ de 2.14 Å y la distancia $\text{N}_{(\text{N}=\text{C})}\text{-H}$ de 1.04 Å. En cambio, el hidruro del Cl_3SiH (responsable de la estereodiferenciación para la formación de la amina *R* o *S*) se encuentra compartido entre el silicio y el carbono estereogénico de la cetimina, siendo las distancias para el Si-H y el $\text{C}_{(\text{N}=\text{C})}\text{-H}$ de 1.56 y 1.58 Å, respectivamente.

Figura 87: Geometría optimizada para el estado de transición calculado a partir de la estructura 3 del complejo, con las distancias de enlace en Å.

A continuación se procedió al cálculo del perfil de energía para el catalizador modelo simplificado (ver Figura 88), empleado las energías de las geometrías optimizadas, tanto de los reactivos como de los correspondientes complejos (RIC, TS y PIC). Dichas estructuras se optimizaron una vez más con el método semiempírico PM6 en fase gas con el programa Gaussian 09.

Este perfil de energías permitió analizar la influencia ejercida por la presencia de la *N*-carbamato-amida modelo al comparar estos datos con los obtenidos en ausencia del catalizador. Así, en primer lugar, se evidenció que esta *N*-carbamato-amida actúa disminuyendo significativamente la barrera energética que existe entre el RIC y el TS, siendo ésta de 10.59 kcal/mol, en comparación con las 40 kcal/mol obtenidas para el proceso en ausencia del catalizador. En segundo lugar, se debe mencionar que esta energía es inferior a la encontrada para el catalizador modelo empleado por Schreiner (ver Figura 78), cuyo valor fue de 19.1 kcal/mol. Esto indica que la sustitución de los dos carbonilos, incluso para modelos tan simplificados, tiene una gran influencia a la hora de obtener sistemas más eficientes desde el punto de vista catalítico. En particular, la naturaleza de la sustitución en la amida parece tener un papel importante en el ciclo catalítico, al igual que sucede con lo observado experimentalmente. Dicha amida influye de manera significativa en la geometría optimizada tanto de los reactivos, mediante la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares, como del RIC y del TS.

Figura 88: Perfil de energías calculadas para la reducción de la *N*-metil-metilaldimina empleando el catalizador modelo simplificado.

Así, el mecanismo de la reacción considera en primer lugar la interacción del agente reductor con las dos posibles conformaciones de la *N*-carbamato-amida (ver Figura 89). Después, el complejo de interacción de los reactivos (RIC) formado en presencia de la cetimina evoluciona para dar lugar a un estado de transición (TS) donde la cetimina está coordinada al complejo ligando- Cl_3SiH a través de una interacción hidrógeno-imina, vinculada a la formación del enlace N-H de la amina. El otro punto de anclaje entre las dos especies reactivas se consigue mediante la interacción del átomo de carbono de la cetimina y el átomo de H del Cl_3SiH . Finalmente, el estado de transición (TS) evoluciona al correspondiente complejo de interacción de los productos (PIC), el cual, mediante una transferencia formal del protón del complejo ligando- Cl_3SiH a la amina da lugar al producto final (amina- SiCl_3) recuperándose el catalizador para que actúe en un nuevo ciclo catalítico.

Figura 89: Mecanismo de reacción considerado para la hidrogenación de la cetimina **21** con la correspondiente *N*-carbamato-amida en presencia de Cl_3SiH .

Teniendo en cuenta que la formación del complejo catalizador-silicio es clave en el mecanismo de la reacción, se decidió realizar un estudio para explorar el comportamiento del compuesto **26** en presencia del Cl_3SiH mediante ^1H -RMN.

Estos ensayos se realizaron inicialmente a una concentración de 0.205 M del catalizador y empleando 1.5 equivalentes de Cl_3SiH con respecto a la imina, es decir, las mismas condiciones utilizadas en la reducción de iminas. Los espectros de ^1H -RMN se adquirieron a 30 y -10°C . La Figura 90 muestra la comparación de los espectros obtenidos en CDCl_3 en ausencia y presencia de Cl_3SiH .

La comparación de dichos espectros mostró que la adición del Cl_3SiH produce un variación significativa en las señales características del ligando. Estas variaciones confirman la interacción entre el compuesto **26** y el agente reductor. Así, se puede destacar la gran variación en el desplazamiento químico de las dos señales asociadas a las distintas conformaciones del protón de la amida (ver Figura 91), desplazándose ambas a menor campo.

Figura 90: Comparación de los espectros de ^1H -RMN para el catalizador **26** en presencia y ausencia de Cl_3SiH ([cat]=0.205 M, 1.5 equiv Cl_3SiH , CDCl_3 , 500 MHz).

Figura 91: Comparación los espectros de ^1H -RMN para el catalizador **26** en presencia y ausencia de Cl_3SiH en la región donde aparecen las señales del protón de amida ([cat]=0.205 M, 1.5 equiv Cl_3SiH , CDCl_3 , 500 MHz).

La presencia de dos señales indica la coexistencia de dos conformaciones en equilibrio. Si se asume el mecanismo de reacción antes propuesto, el compuesto se coordina con el Cl_3SiH para formar el correspondiente complejo. En dicho complejo, el ligando unido al silicio forma un ciclo de siete miembros, el cual puede experimentar diferentes equilibrios conformacionales, tal y como se muestra en la Figura 92.⁸⁸

Figura 92: Conformaciones posibles para un ciclo formado por siete miembros.

⁸⁸ Entrena, A.; Campos, J. M.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *Arkivoc* **2005**, 6, 88.

Los cálculos computacionales para el análisis conformacional del anillo de siete miembros, formado por el complejo de *N*-carbamato-amida con el Cl_3SiH , relevaron que en este caso se adquiere una conformación de bote, el cual puede presentar a su vez dos tipos de conformaciones, dependiendo de la posición que adquiera el grupo NHR de la amida. Según la representación de la Figura 93, si este grupo ocupa una posición axial, el complejo adquiere una conformación denominada *up*, mientras que si se encuentra en una posición ecuatorial, la conformación se denomina *down*. Es importante destacar que para visualizar estas dos conformaciones en este trabajo se ha fijado observar siempre el complejo en forma de bote girado hacia abajo.

Figura 93: Representación esquemática de las dos conformaciones de bote (*up* y *down*) que puede alcanzar el complejo de la *N*-carbamato-amida con el Cl_3SiH .

Figura 94: Representación de los ángulos en la conformación del complejo catalítico y las conformaciones *up* y *down* para el complejo formado por el catalizador **26** y el Cl_3SiH .

En la configuración de bote adquirida por el complejo catalítico, los ángulos ω y ϕ están fijados por el enlace amida (Figura 94). En contraste, el ángulo diedro Ψ puede adoptar dos valores posibles (con el átomo de oxígeno del C=O hacia arriba o hacia abajo). También se observó un efecto del sustituyente de la amida en estas conformaciones. Cuando éste fue metilo o butilo fue posible encontrar un mínimo de energía para ambas conformaciones, sin embargo, cuando el sustituyente de la amida es un hidrógeno se encontró sólo una conformación, lo que sugiere que el impedimento estérico entre C^β y R tiene un papel importante en la estabilización de dicha conformación.

De igual modo se procedió al estudio por ^1H -RMN del catalizador **28**, en el que el grupo Cbz se sustituyó por Piv, en ausencia y presencia de Cl_3SiH . Los espectros obtenidos se muestran en la Figura 95.

Figura 95: Comparación de los espectros de ^1H -RMN para el catalizador **28** en presencia y ausencia de Cl_3SiH ([cat]=0.205 M, 1.5 equiv Cl_3SiH , CDCl_3 , 500 MHz).

Figura 96: Comparación de los espectros de ^1H -RMN para el catalizador **28** en presencia y ausencia de Cl_3SiH en la región donde aparecen las señales del protón de amida ([cat]=0.205 M, 1.5 equiv Cl_3SiH , CDCl_3 , 500 MHz).

Al igual que sucedió con el catalizador **26**, el cambio más significativo fue la variación del desplazamiento químico de la señal correspondiente al protón de la amida, desplazándose ésta apreciablemente a menor campo (ver Figura 96). En este caso, y atendiendo a los espectros obtenidos, sólo se apreció la presencia de una única señal, lo que puede deberse a la presencia de una única conformación o al hecho de que las conformaciones para dicho compuesto se encuentren en un equilibrio rápido, lo que no permite diferenciarlas por RMN.

Así queda claro, tanto por los estudios realizados con los modelos sencillos como por los distintos equilibrios conformacionales analizados, que la sustitución de la amida es fundamental a lo hora de obtener un catalizador eficiente. Por lo tanto, con el fin de evaluar el efecto de este grupo amida, se procedió al cálculo de los perfiles de energía correspondiente (véase más adelante) a una serie de *N*-carbamato-amidas con diferentes sustituyentes en la amida. La Figura 97 recoge los diferentes compuestos empleados en este cálculo. El cálculo se realizó utilizando la misma metodología que para el catalizador modelo, aunque en este caso se empleó la cetimina proquiral **21** en lugar de la *N*-metiletanimina.

Figura 97: *N*-carbamato-amidas empleadas en el cálculo de perfiles de energías.

Figura 98: Representación de las conformaciones *up* y *down* del RIC con el catalizador derivado de la Cbz-L-prolina y la butilamina, para la formación de la (*R*)-amina.

A la hora de realizar estos cálculos se consideró, a diferencia de lo realizado con el modelo, la existencia de los conformeros *up* y *down* que se habían detectado tanto por RMN como en la optimización de la geometría del complejo ligando-silicio. La Figura 98 muestra la estructura optimizada para el complejo de interacción de los reactivos (RIC) del compuesto **26**. En la representación queda claro como el C=O de la amida fija la disposición de la amida en la correspondiente conformación *up* o *down*. De este modo, se calcularon los posibles RICs, TSs y PICs correspondientes a los compuestos antes mencionados para estas dos conformaciones. La Tabla 22 recoge, a modo de resumen, las energías calculadas para los distintos RICs, TSs y PICs. Estos valores permitieron calcular la barrera de energía entre el RIC y el TS ($\Delta E_{\text{RIC-TS}}$) en cada caso.

Tabla 22: Energías calculadas para los estados más relevantes correspondientes a las diferentes *N*-carbamato-amidas, incluyendo las conformaciones *down* y *up*.

Catalizador	Conf.	E Complejos de interacción (Eh)						$\Delta E_{\text{RIC-TS}}$ (kcal/mol)		ee (%)
		Enantiómero <i>R</i>			Enantiómero <i>S</i>					
		RIC	TS	PIC	RIC	TS	PIC	(<i>R</i>)	(<i>S</i>)	
Sin catalizador	-	-0.097	-0.051	-0.139	-0.097	-0.051	-0.139	29.38	29.38	-
down	-0.291	-0.213	-0.298	n.c	n.c	n.c	48.874	n.c	n.c
	up	n.c	n.c	n.c	n.c	n.c	n.c	n.c	n.c	n.c
down	-0.241	-0.212	-0.262	-0.241	-0.214	-0.267	17.75	17.23	44
	up	-0.240	-0.211	-0.262	-0.241	-0.213	-0.267	17.80	17.58	20
down	-0.280	-0.250	-0.300	-0.281	-0.252	-0.300	18.54	18.17	33
	up	-0.280	-0.249	n.c	-0.280	-0.251	n.c	19.17	17.99	80
down	-0.246	-0.224	-0.269	-0.245	-0.226	-0.278	13.67	11.97	92
	up	-0.245	-0.223	-0.272	-0.245	-0.225	-0.267	13.33	12.44	68
down	-0.306	-0.275	-0.325	-0.305	-0.277	-0.330	19.04	17.80	82
	up	-0.305	-0.274	-0.325	-0.306	-0.276	-0.330	19.30	18.70	50
down	-0.315	-0.279	-0.330	-0.315	-0.279	-0.336	22.68	22.19	42
	up	-0.315	-0.278	-0.330	-0.314	-0.281	-0.336	22.85	20.57	97

El papel crucial de la interacción entre el átomo de H amídico y el átomo de N de la imina se comprobó mediante el examen del perfil de reacción con el catalizador derivado de la pirrolidina. En este caso, el valor de $\Delta E_{\text{RIC-TS}}$ fue 48.87 kcal/mol para el producto *R*, un valor

extraordinariamente elevado, y no fue posible obtener las energías de los complejos de interacción para el producto *S*. En el cálculo de las energías para el producto *R*, se observa que un átomo de hidrógeno es abstraído del anillo de ciclopentano en el PIC, lo que confirma la importancia del NH como uno de los hidrógenos que se transfiere en este mecanismo de reacción. Para el resto de los compuestos estudiados la barrera de energía $\Delta E_{\text{RIC-TS}}$ es menor que la observada para la reacción no catalizada, lo que confirma el comportamiento catalítico de estos compuestos. Además, la barrera de energía $\Delta E_{\text{RIC-TS}}$ que da lugar a la formación de la amina *S* es menor en todos los casos que la correspondiente a la formación del enantiómero *R*, lo que justificaría la formación preferente del producto *S*. Estos datos coinciden con la topología observada experimentalmente para la amina obtenida por reducción de la cetimina con Cl_3SiH .

En cualquier reacción en la que un sustrato proquiral conduzca a los correspondientes productos enantioméricos (P_R y P_S) en condiciones de control cinético, las velocidades relativas de reacción determinan la enantioselectividad de la reacción. Así la relación entre los productos enantioméricos (P_S/P_R) vendrá dada por la barrera energética correspondiente a la transición del complejo de interacción de los productos (RIC) al estado de transición (TS), es decir $\Delta E_{\text{RIC-TS}}$, para cada uno de los enantiómeros según la Ecuación 12. Para este cálculo hay que tener en cuenta que k_R y k_S son las constantes de velocidad para la formación de amina *R* y *S*, y $\Delta\Delta E$ es la diferencia de energías para cada proceso, donde $\Delta E_{\text{RIC-TS}}(R)$ y $\Delta E_{\text{RIC-TS}}(S)$ son las energías para la formación de la de amina (*R*) y amina (*S*), respectivamente.⁸⁹ Así, el exceso enantiomérico queda determinado por el valor de las barreras de energía $\Delta E_{\text{RIC-TS}}$ para las trayectorias de reacción que dan lugar a la formación de los enantiómeros *S* o *R*, permitiendo calcular el exceso enantiomérico teórico esperado para esta reacción en función del catalizador empleado. La Tabla 22 recoge los valores teóricos alcanzados para la enantioselectividad en función de la naturaleza del catalizador.

$$\frac{P_S}{P_R} = \frac{k_S}{k_R} = e^{-\Delta\Delta E_{\text{RIC-TS}}/RT}$$

$$\Delta\Delta E_{\text{RIC-TS}} = \Delta E_{\text{RIC-TS}}(S) - \Delta E_{\text{RIC-TS}}(R)$$

$$ee (\%) = \frac{e^{(\Delta E_{\text{RIC-TS}}(S) - \Delta E_{\text{RIC-TS}}(R))/RT} - 1}{e^{(\Delta E_{\text{RIC-TS}}(S) - \Delta E_{\text{RIC-TS}}(R))/RT} + 1} \cdot 100$$

Ecuación 12: Ecuaciones aplicadas para el cálculo teórico de los valores de exceso enantiomérico.

⁸⁹ Gawley, R. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2411.

Figura 99: Representación de la diferencia de energía (kcal/mol) entre el RIC y el TS de la reacción catalizada por los compuestos estudiados, tanto para la conformación *up* como para la *down*.

Por último, teniendo en cuenta que la energía expresada como $\Delta E_{\text{RIC-TS}}(R)$ y $\Delta E_{\text{RIC-TS}}(S)$ estará directamente relacionada con la constante de velocidad para la reacción, el valor de esta energía nos dará una indicación del efecto de la sustitución de la amida sobre la velocidad de la reacción. La Figura 99 ilustra este efecto, donde la variación de energía tanto para la conformación *up* como la *down* sigue la siguiente tendencia: no catalizada > Bu > -OMe > -t-Bu > -H > NO₂. Esta tendencia sería la inversa de la velocidad de reacción. Por consiguiente, los resultados sugieren que las amidas aromáticas darán lugar a procesos más rápidos que las alifáticas y que la velocidad de la reacción se puede modular en función de la sustitución de la amida aromática, siendo en teoría el catalizador más rápido el de la amida aromática con un grupo -NO₂ en la posición *para*.

En principio, los resultados obtenidos en cuanto a la velocidad de reacción estarían de acuerdo con lo observado para las constantes cinéticas obtenidas hasta ahora experimentalmente, cuyo orden fue Ph > Bu > no catalizada. En cuanto a los resultados teóricos sobre la enantioselectividad del proceso, si se realiza la media de los excesos enantioméricos calculados, se obtiene un 32 % para el catalizador **23** y un 70 % para el catalizador **26**. En el caso del catalizador **23** este resultado difiere con el obtenido experimentalmente (76 % *ee*), mientras que el calculado para el compuesto **26** es más similar (63 % *ee*). Por tanto, se consideró que era necesario llevar a cabo la síntesis de todos los compuestos considerados en los cálculos teóricos para corroborar si la predicción computacional era cierta o si era necesario revisar estos cálculos.

3.3.7. Optimización del diseño de los organocatalizadores

A la vista de las conclusiones obtenidas en los apartados anteriores basados tanto en los resultados obtenidos mediante los estudios de los diferentes factores que afectan a la reacción como mediante cálculos computacionales, queda claro que las amidas aromáticas pueden ser los catalizadores más eficientes a la hora de facilitar la transferencia del hidrógeno desde la amida, lo cual parece fundamental para que tenga lugar el mecanismo considerado.

En principio, sería posible llevar a cabo un proceso de optimización del diseño del organocatalizador teniendo en cuenta estas consideraciones. Esta optimización se planteó en dos etapas (Figura 100). En primer lugar, basándose en la estructura del compuesto **23**, ya que este compuesto demostró poseer la mayor velocidad de reacción en los ensayos cinéticos iniciales, se evaluó la introducción de distintos grupos dadores o aceptores de electrones en el anillo aromático. Dichos grupos podrían tener, en principio, un efecto importante a la hora de determinar la eficiencia del catalizador tanto en términos de actividad como de inducción asimétrica. El objetivo de esta primera etapa consistió en mejorar la actividad del sistema, con el fin de maximizar la velocidad de reacción de la reacción catalizada incrementando el valor de la constante de reacción catalizada (k_2) en comparación con el valor de la no catalizada (k_1).

En una segunda etapa, una vez optimizada la sustitución de la amida aromática, se procedió a la síntesis y evaluación del sistema equivalente con el grupo Piv en lugar del Cbz, ya que en general los resultados obtenidos con anterioridad demostraron que este grupo mejoraba la eficiencia catalítica en términos tanto de enantioselectividad como de actividad.

Figura 100: Estrategia a seguir para rediseñar un mejor organocatalizador.

Siguiendo esta estrategia y como primera aproximación, se sintetizaron tres nuevas *N*-carbamato-amidas que presentaban en su estructura amidas aromáticas mono o difuncionalizadas con grupos alifáticos, en las posiciones *orto*- (**32**, R = *iso*-propil), *meta*- (**33**, R = *tert*-butil) y *para*- (**34**, R = *tert*-butil) del anillo aromático (Figura 101). Las correspondientes aminas aromáticas están disponibles comercialmente, lo que permitió la síntesis de esta nueva

serie de *N*-carbamato-amidas utilizando el mismo procedimiento de síntesis aplicado con anterioridad (apartado 3.2).

Figura 101: Estructura de los nuevos organocatalizadores conteniendo sustituyentes alifáticos en el anillo aromático basados en el compuesto **23**.

Adicionalmente, se planteó la síntesis y evaluación de dos *N*-carbamato-amidas basadas en amidas aromáticas sustituidas en la posición *para*- con un grupo dador de electrones (**35**, R = -OCH₃) y alternativamente con un grupo aceptor de electrones (**36**, R = -NO₂), tal y como se muestra en la Figura 102.

Figura 102: Estructura de los nuevos catalizadores basados en el compuesto **23** con grupos electrón-atractores o electrón-dadores en la posición *para*-.

El procedimiento sintético utilizado fue análogo al ya descrito anteriormente para el compuesto **23**. Una vez sintetizados y caracterizados estos nuevos compuestos, se procedió a su evaluación como organocatalizadores en la reducción de la cetimina **21** utilizando un 40 mol% de catalizador, en una aproximación inicial. Los resultados obtenidos en comparación con el catalizador **23** se muestran en la Tabla 23.

Todos los nuevos sistemas evaluados dieron lugar a la amina correspondiente con buenos rendimientos y diferente enantioselectividad en función de la sustitución de la amida aromática. Así, los catalizadores con grupos alquílicos en las posiciones *orto*- (**32**, R = *iso*-propil) y *meta*- (**33**, R = *tert*-butil) dieron lugar a una disminución de la enantioselectividad en comparación con los resultados obtenidos con el catalizador análogo **23** sin sustituyentes en el anillo aromático. Sin embargo, el catalizador derivado de la *p*-(*tert*-butil)-anilina **34** mostró una buena enantioselectividad (85 % *ee*), siendo este valor igual al obtenido para el compuesto **23**.

La caída de la enantioselectividad observada para los compuestos **32** y **33** puede explicarse atendiendo al papel jugado por el NH de la amida en el estado de transición. Así, en el caso del compuesto **32** los grupos *iso*-propilo en posición *orto*- del anillo aromático pueden generar un importante impedimento estérico alrededor del NH de la amida, inhibiendo la transferencia del hidrógeno a la cetimina, afectando, por tanto, a la eficiencia del catalizador. La pérdida de la enantioselectividad debe estar relacionada con una caída de la actividad del catalizador, aumentando la importancia del proceso no catalizado dando lugar a una reacción no enantioselectiva. En el caso del compuesto sustituido en *meta*- (**33**, R = *tert*-butil), el impedimento estérico fue menos importante, observándose una menor reducción en la enantioselección.

Tabla 23: Reducción enantioselectiva utilizando las nuevas α,β -bisamidas sintetizadas.

<div style="text-align: center;"> </div>					
Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	23	91	91	85	1.18
2	32	95	91	4	0.04
3	33	96	78	50	0.44
4	34	93	85	85	0.94
5	35	99	98	83	1.13
6	36	92	85	83	0.94

Los resultados sugirieron que la sustitución adecuada en el anillo aromático para no perder el enantiocontrol del proceso ha de ser en la posición *para*-. En esta posición, la naturaleza electrónica del sustituyente puede afectar a la estabilidad del intermedio de reacción, facilitando la transferencia del NH de la amida, pero dicho sustituyente se encuentra lo suficientemente alejado como para evitar problemas de impedimento estérico que afecten a la actividad del catalizador y a la inducción asimétrica observada.

Los tres compuestos que contenían una amida aromática sustituida en *para*- (**34-36**) independientemente de su naturaleza electrónica (*tert*-butil, -OCH₃ y -NO₂) mostraron una enantioselectividad muy similar entre ellos (83-85 % *ee*), siendo ésta comparable con la obtenida para el compuesto sin sustituyentes en el anillo aromático (**23**). Cabría esperar que la diferente estructura electrónica tuviera un efecto en la actividad de dichos sistemas. Con el fin de comprobar la existencia o no de dicho efecto, se estudió la cinética de la reacción monitorizada por ¹H-RMN, en las mismas condiciones que en el apartado 3.3.3

La Figura 103 representa los perfiles de rendimiento frente al tiempo obtenidos para estos sistemas. Estos datos experimentales permitieron calcular las constantes cinéticas de estos nuevos catalizadores (Tabla 24), mediante el ajuste de los datos experimentales al modelo cinético explicado con anterioridad.

Figura 103: Variación del rendimiento de la reacción en función del tiempo.

Estos resultados confirmaron que la constante cinética de la reacción catalizada varía apreciablemente en función de la sustitución del anillo aromático. Así, el valor de k_2 para el compuesto funcionalizado con un grupo aceptor de electrones en el anillo aromático (**36**, R = -NO₂) fue muy similar a la de la reducción en ausencia de catalizador. De este modo, en las condiciones de concentración en que se llevó a cabo la reacción, la velocidad de la reacción catalizada y la no catalizada fueron del mismo orden, existiendo una competición entre ambas reacciones que, en principio, daría lugar a un producto no enantiopuro. Los catalizadores **34** y **35**, por su parte, proporcionaron una constante de velocidad de reacción claramente superior a la de la reacción no catalizada, otorgando un mayor peso a la reacción enantioselectiva. De hecho, la relación entre k_2/k_1 mostró que la reacción catalizada fue aproximadamente 58 y 106 veces más rápida, para los compuestos **34** (R = *tert*-butil) y **35** (R = -OCH₃) respectivamente, que la reacción sin catalizar. En resumen, la introducción de un grupo dador de electrones en la posición *para*- del anillo aromático mejoró ligeramente la actividad del catalizador. Sin embargo, la mejora en la enantioselectividad, con respecto a **23**, fue poco apreciable, lo que no debe extrañar si consideramos que la relación k_2/k_1 fue de 106 y 96 para **35** y **23**, respectivamente.

Tabla 24: Constantes cinéticas para los catalizadores **23** y **34-36** y su comparación con la no catalizada.

CATALIZADOR	k (M ⁻¹ h ⁻¹)	k_2 (M ⁻² h ⁻¹)	k_2/k_1 (M ⁻¹)	<i>ee</i> (%)
-	(0.00543 ± 0.00021)	-	-	0
23	(0.04000 ± 0.00086)	0.5238	96.46	76
34	(0.02617 ± 0.00104)	0.3142	57.87	77
35	(0.04326 ± 0.0026)	0.5732	105.56	79
36	(0.00591 ± 0.00016)	0.0073	1.34	10

Como se ha determinado con anterioridad, el comportamiento enantioselectivo de estos catalizadores no sólo depende de la relación entre las constantes de la reacción catalizada y no catalizada (k_2/k_1), sino que también depende de la concentración del catalizador. Esta dependencia será más acentuada para los catalizadores en que el coeficiente k_2/k_1 sea menor. Para confirmar este comportamiento se decidió evaluar el comportamiento de estos compuestos frente a la concentración.

En primer lugar se evaluó el comportamiento del catalizador **34** ($R = \text{tert-butil}$) al variar su porcentaje molar manteniendo constante la concentración de la cetimina **21**, es decir, a diferentes concentraciones del catalizador. La Tabla 25 y la Figura 104 resumen los resultados encontrados.

Tabla 25: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **34** y manteniendo constante la concentración de la imina **21**.

Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	1	0.005	0.512	81	45	28	6.53
2	5	0.026	0.512	94	71	83	6.11
3	10	0.051	0.512	88	79	82	3.36
4	20	0.102	0.512	98	97	84	2.11
5	30	0.154	0.512	99	99	83	1.42
6	40	0.205	0.512	93	85	85	0.94

Figura 104: Representación del ee y la ACE en función del porcentaje molar del catalizador **34**.

Los resultados obtenidos demuestran que el catalizador **34** conserva su eficiencia catalítica en términos de actividad y enantioselectividad hasta niveles de concentración menores que los observados para su análogo sin sustituyente en el anillo aromático (**23**). Así, empleando tan sólo un 5 mol% del compuesto **34** se logró alcanzar una buena inducción asimétrica en el proceso (83 % *ee*) con un valor de la ACE de 6.11. Cabe destacar que para el compuesto **23** se necesitó un 10 mol% de catalizador para obtener un 83 % de *ee* y una ACE de 4.44 (ver Tabla 9, Entrada 3). Por tanto, la presencia del grupo *tert*-butilo permitió mejorar la eficiencia del catalizador en términos de transferencia de quiralidad a niveles reducidos de porcentaje de catalizador.

A continuación, se llevaron a cabo los mismos ensayos para el catalizador **35** (R = -OCH₃). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 26 y la Figura 105.

Tabla 26: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **35** y manteniendo constante la concentración de la imina **21**.

Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	<i>ee</i> (%)	ACE
1	1	0.005	0.512	95	82	25	11.41
2	5	0.026	0.512	97	88	62	6.07
3	10	0.051	0.512	97	95	83	4.39
4	20	0.102	0.512	99	98	83	2.26
5	30	0.154	0.512	99	99	82	1.50
6	40	0.205	0.512	99	98	83	1.13

Figura 105: Representación del *ee* y la ACE en función del porcentaje molar del catalizador **35**.

De nuevo, el comportamiento catalítico del catalizador **35** mostró una enantioselectividad estable hasta un porcentaje molar de un 10 mol% con un valor de la ACE de 4.39. Por tanto, el organocatalizador **35** ($R = -OCH_3$), para porcentajes molares bajos de catalizador, es menos eficiente que el compuesto **33** ($R = \text{tert-butil}$), y similar en su comportamiento a lo observado para el catalizador **23** ($R = -H$).

Por último, bajo las mismas condiciones se evaluó el comportamiento del catalizador **36** ($R = -NO_2$). Los resultados obtenidos para estos ensayos se muestran en la Tabla 27 y la Figura 106.

Tabla 27: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **36** y manteniendo constante la concentración de la imina **21**.

Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	1	0.005	0.512	85	71	0	0.00
2	5	0.026	0.512	89	69	1	0.07
3	10	0.051	0.512	86	71	10	0.38
4	20	0.102	0.512	88	68	17	0.31
5	30	0.154	0.512	88	55	43	0.42
6	40	0.205	0.512	92	85	83	0.94

Figura 106: Representación del ee y la ACE en función del porcentaje molar del catalizador **36**.

En este caso y de acuerdo con lo observado en la cinética de reacción, para un bajo porcentaje molar de catalizador la reducción de la imina se llevó a cabo sin ningún grado de enantiocontrol, obteniéndose la amina en su forma racémica. Si la velocidad de la reacción catalizada es del orden de la no catalizada sólo utilizando un elevado porcentaje molar del catalizador se pueden conseguir niveles de enantioselectividad comparables a los observados para los otros catalizadores evaluados en esta serie de compuestos. Así, sólo al utilizar un 40 mol% del compuesto **36** ($R = -NO_2$) se consiguió obtener una enantioselectividad del 83 % *ee*.

Resumiendo, los resultados obtenidos en esta primera etapa de rediseño de los catalizadores permitieron optimizar la estructura del catalizador en función de los sustituyentes del anillo aromático de la amida para obtener compuestos con una mayor eficiencia catalítica. En este sentido, la presencia de un grupo dador de electrones, como es el metóxido, dio lugar a catalizadores más activos. Alternativamente, la presencia de un grupo alquílico (*tert*-butil), con un efecto dador de tipo inductivo, dio lugar a sistemas que mantienen su enantioselectividad incluso a niveles reducidos de porcentaje molar de catalizador (5 mol%).

Como se ha mencionado con anterioridad, una vez optimizada la estructura del catalizador se planteó la sustitución del grupo Cbz por el Piv como grupo protector, ya que los resultados obtenidos confirmaron que la sustitución de este grupo conducía a sistemas más eficientes. Por tanto, se sintetizaron los compuestos **37** y **38** a partir de la Piv-L-prolina.

Figura 107: Estructura de los nuevos catalizadores sintetizados conteniendo los mejores sustituyentes en *para*- y el grupo Piv.

Para evaluar el comportamiento de estos nuevos compuestos en la reacción de reducción se emplearon distintos porcentajes molares de catalizador a una concentración constante de la cetimina **21**. Los resultados obtenidos con el catalizador **37** se muestran en la Tabla 28 y la Figura 108. En general, se observó que al disminuir el porcentaje molar de este catalizador la enantioselectividad se mantuvo estable incluso para niveles muy bajos de porcentaje molar. Así, con el catalizador **37** se consiguió obtener, por primera vez, un buen nivel de enantioselectividad (81 % *ee*) con tan sólo un 1 mol% de catalizador. Esto permitió aumentar significativamente la eficiencia del sistema con un valor de la ACE a 47.87.

Tabla 28: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **37** y manteniendo constante la concentración de la imina **21**.

Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	1	0.005	0.512	99	99	81	47.87
2	5	0.026	0.512	99	99	82	9.69
3	40	0.205	0.512	99	99	82	1.21

Figura 108: Representación del ee y la ACE en función del porcentaje molar del catalizador **37**.

Los resultados obtenidos en la reducción modelo con el catalizador **38** se muestran en la Tabla 29 y Figura 109. Las tendencias observadas para este catalizador fueron muy similares a las obtenidas para el compuesto **37**, manteniéndose la enantioselectión del proceso incluso a niveles muy bajos de porcentaje molar de catalizador. En este caso, con un 1 mol% del catalizador **38** se consiguió obtener incluso un exceso enantiomérico ligeramente superior (86 % ee).

Tabla 29: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **38** y manteniendo constante la concentración de la imina **21**.

Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	1	0.005	0.512	96	88	86	49.05
2	5	0.026	0.512	100	100	87	11.28
3	40	0.205	0.512	99	99	86	1.38

Figura 109: Representación del ee y la ACE en función del porcentaje molar del catalizador **38**.

Siendo el compuesto **38** el más eficiente en términos de inducción asimétrica, se decidió evaluar cuál era el efecto de la sustitución del Cbz por el Piv en términos de actividad catalítica. Según los resultados obtenidos anteriormente cabría esperar que este catalizador presentase una mayor velocidad de reacción en comparación con el resto de catalizadores sintetizados. Para confirmarlo, se realizó el estudio cinético monitorizado por ^1H -RMN para este compuesto y se comparó con las cinéticas obtenidas en los ensayos anteriores.

Figura 110: Comparación de las curvas cinéticas de los compuestos análogos con distintos grupos *N*-protectores.

En la Figura 110 se comparan los perfiles de rendimiento frente al tiempo de reacción obtenidos para los compuestos **35** y **38**. En ella, se evidencia que la sustitución del grupo protector Cbz por el Piv dio lugar a un catalizador significativamente más activo, con un aumento de un orden de magnitud en la constante de velocidad observada (0.21395 vs

0.04326 para **38** y **35**, respectivamente). De hecho, cuando los datos experimentales se ajustaron al modelo cinético se obtuvo para el compuesto **38** una relación $k_2/k_1 \approx 582$, es decir la reacción es en este caso casi seiscientos veces más rápida que la de la reducción en ausencia de catalizador (ver Tabla 30).

Tabla 30: Constantes cinéticas para los catalizadores **35** y **38** y su comparación con la no catalizada.

CATALIZADOR	k ($M^{-1} h^{-1}$)	k_2 ($M^{-2} h^{-1}$)	k_2/k_1 (M^{-1})
-	(0.00543 $\pm$ 0.00021)	-	-
35	(0.04326 $\pm$ 0.0026)	0.5732	105.56
38	(0.21395 $\pm$ 0.01002)	3.1594	581.84

A la vista de estos resultados podría decirse que el mejor catalizador es el que presenta una estructura de bisamida obtenida a partir de la L-prolina, donde la amida aromática está sustituida en *para* con un grupo metoxi y posee un grupo Piv como grupo protector del nitrógeno de la L-prolina. Este compuesto (**38**) fue el más efectivo en la reducción de la cetimina **21**, ya que proporcionó la mejor enantioselectividad (86 % *ee*) con la menor cantidad de compuesto (1 mol%) y una eficiencia del catalizador (ACE) de 49.05. Además, este compuesto no sólo mejoró la inducción asimétrica, sino también la actividad catalítica.

3.3.8. Validación de los datos obtenidos mediante método de cálculo.

Una vez obtenidos los valores experimentales de la actividad (constante de reacción) y la enantioselectividad (*ee* (%)) se pudo realizar una comparación entre estos valores y los obtenidos mediante los cálculos teóricos en el apartado 3.3.6. De esta forma, se consideró que la comparación permitiría realizar una validación del modelo teórico empleado.

En primer lugar, se procedió a la comparación de los valores de enantioselectividad. Los valores calculados se obtuvieron empleando las barreras energéticas correspondientes a la transición del complejo de interacción de los reactivos al estado de transición (ΔE_{RIC-TS}) para cada uno de los enantiómeros. Además, para el caso de los derivados *N*-carbamato-amida se consideraron las dos conformaciones *up* y *down* observadas para el complejo ligando-silicio.

Como ambas conformaciones se encuentran prácticamente en idéntica proporción según lo observado en RMN, se consideró que el ee (%) teórico vendría expresado como la media de los valores de enantioselectividad calculada para cada conformación ($\overline{ee}_{cal}$). En la Tabla 31 se recogen estos valores, junto con los obtenidos experimentalmente. Como valores experimentales se tomaron los que se obtuvieron cuando la reacción se monitorizó por RMN en $CDCl_3$ empleando un 10 mol% del catalizador.

Tabla 31: Comparación de la enantioselectividad calculada mediante métodos computacionales con la obtenida experimentalmente.

CATALIZADOR	ee_{cal} (%) ^a (down)	ee_{cal} (%) ^a (up)	$\overline{ee}_{cal}$ (%) ^b	ee_{exp} (%) ^c
23	44	20	32	76
26	42	97	70	78
34	33	80	60	77
35	82	52	67	79
36	92	68	80	10
38	82	-	82	88

^a Valores obtenidos aplicando la Ecuación 12 empleando $\Delta E_{RIC-TS}(R)$ y $\Delta E_{RIC-TS}(S)$.

^b Media obtenida con los valores de enantioselectividad obtenidos para la conformación “up” y “down”.

^c Valores experimentales de la enantioselectividad empleando un 10 mol% de catalizador ($CDCl_3$, [cat]=0.205 M).

Como puede observarse, existe cierta discrepancia entre la enantioselectividad calculada y la obtenida experimentalmente, especialmente para el caso del catalizador **23** y del catalizador **36**. En el primer caso, el valor calculado fue claramente inferior al experimental, siendo el ee_{cal} un 32 % y el ee_{exp} observado un 76 %. Para el catalizador **36** la

enantioselectividad experimental fue inferior a la calculada, con un ee_{cal} del 80 % mientras que experimentalmente se observó una ee_{exp} de tan sólo el 10 %. Para el resto de los compuestos se observó que los cálculos predijeron un menor valor que el obtenido experimentalmente (**26** (Bu) $ee_{cal} = 70 \%$, $ee_{exp} = 78 \%$; **34** (tBu) $ee_{cal} = 60 \%$, $ee_{exp} = 77 \%$; **35** (OMe) $ee_{cal} = 67 \%$, $ee_{exp} = 79 \%$). En cambio, para el caso del derivado Piv se obtuvo un ajuste razonable entre el valor calculado y el valor observado experimentalmente.

Del mismo modo se compararon los valores de la barrera energética entre el RIC y el TS con las constantes de velocidad obtenidas experimentalmente para el proceso global (k). Teniendo en cuenta la ecuación de Eyring ($k = (K_B T/h) \cdot \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$) debería existir, si el modelo teórico se ajusta a los datos experimentales, una relación lineal entre el $\ln k$ y la barrera energética calculada. Como puede observarse en la Figura 111 no fue posible establecer una relación evidente entre el valor de la energía calculada con las constantes obtenidas experimentalmente. De hecho, el orden de velocidades estimado en función de la barrera energética que se muestra en la Figura 111, tanto para la configuración *up* como la *down*, no coincide con el obtenido basado en el valor de las constantes de reacción, siendo éste: $\text{NO}_2 < \text{Bu} < -t\text{-Bu} < -\text{H} < -\text{OMe}$. Esta discrepancia entre los resultados obtenidos experimentalmente con los estimados con el modelo teórico indicó que este modelo no era capaz de reproducir de modo completo los resultados observados experimentalmente.

Figura 111: Representación del $\ln k$ (experimental) frente al ΔE_{RIC-TS} (teórico) y el ajuste lineal de los datos para el enantiómero *S*, tanto para la conformación *up* como *down* de cada uno de los catalizadores estudiados.

Analizando los resultados obtenidos hasta este momento quedó claro el papel fundamental que juega la existencia del enlace de hidrógeno intramolecular en el ligando libre. En el caso de los derivados de Piv se observó un único enlace de hidrógeno, el cual define una única conformación tanto para el ligando libre como para el complejo ligado-silicio. En el caso de los compuestos de Cbz se observó la coexistencia de dos tipos de enlaces de hidrógeno intramoleculares que pueden definir las dos conformaciones observadas, tanto para el ligando libre como para el complejo catalítico. Estas diferencias se manifestaron experimentalmente en una clara diferencia en la eficiencia catalítica observada para los derivados de Piv en comparación con sus análogos de Cbz, especialmente en términos de actividad. Fue razonable pensar, pues, que la naturaleza de esta interacción intramolecular inicial puede mediatizar la concentración de especies activas presentes en la disolución, influenciando así la eficiencia catalítica.

Los cálculos efectuados hasta el momento habían considerado únicamente la barrera de energía entre el RIC y el TS ($\Delta E_{\text{RIC-TS}}$). En el complejo de interacción de los reactivos (RIC) se considera el complejo ligando-silicio ya formado. De este modo, los cálculos realizados no habían tenido en cuenta que la formación de este complejo ligando-silicio requiere la pérdida del enlace de hidrógeno intramolecular, así como la inversión de los grupos carbonilo para adoptar una disposición *cis*, al ser ésta la disposición favorable para una complejación bidentada con el Cl_3SiH .

Figura 112: Representación de las diferentes conformaciones optimizadas para la amida de la Cbz-L-Pro y la anilina, donde se muestra la distancia del enlace de hidrógeno intramolecular.

Teniendo en cuenta esto, se procedió al cálculo de la energía de las conformaciones iniciales de los diferentes compuestos empleados para el cálculo de las constantes de la reacción catalizada. La Figura 112 ilustra la geometría minimizada para las dos posibles

conformaciones del compuesto **23** indicándose el enlace de hidrógeno intramolecular formado entre el hidrógeno de la amida con el carbonilo del carbamato de la Cbz (H-O (C=O)) o con el oxígeno del mismo (H-O (O-C=O)). La Tabla 32 resume las energías calculadas para las estructuras optimizadas de cada una de las conformaciones posibles de una serie de organocatalizadores, así como la distancia H...O para las diferentes conformaciones.

Tabla 32: Distancias y energías calculadas para las estructuras optimizadas de cada una de las conformaciones posibles de los organocatalizadores.

Entrada	Catalizador	d H-O (C=O) (Å)	d H-O (O-C=O) (Å)	Entrada	Catalizador	d H-O (C=O) (Å)	d H-O (O-C=O) (Å)
		E (kcal/mol)				E (kcal/mol)	
1	23	2.03	2.14	4	35	2.03	2.13
		-87.38	-87.74			-126.75	-127.25
2	26	2.09	2.11	5	36	1.98	2.09
		-131.93	-132.85			-95.07	-95.50
3	34	2.03	2.14	6	38	1.93	-
		-111.69	-111.47			-128.86	-

Como se ha mencionado con anterioridad, los cálculos realizados consideran únicamente la barrera energética empleando como coordenada inicial de la reacción el RIC y como coordenada final el TS. Si, como los resultados sugieren, los diferentes conformeros del ligando libre influyen en el resultado de la reacción se debería emplear como coordenada de reacción inicial los reactivos en lugar del RIC. Las geometrías y energías optimizadas para los diferentes conformeros permiten calcular una coordenada inicial (ABC) que estaría definida por el sumatorio de la energía de los reactivos (E_{ABC}), definiéndose en este caso dos transiciones energéticas (Figura 113). La primera sería la correspondiente al cambio desde este estado inicial al RIC ($\Delta E_{ABC-RIC}$), donde se incluiría la ruptura del enlace de hidrógeno intramolecular y la formación del complejo ligando-silicio. La segunda transición incluiría la evolución del RIC al correspondiente estado de transición (TS). La Figura 113 ilustra estas coordenadas de reacción para el caso del catalizador **38**.

Figura 113: Perfil de energías calculadas para la reducción enantioselectiva de la imina **21** empleando la amida de la Piv-L-Pro y la *p*-metoxianilina, obteniéndose la (*S*)-amina **22** como producto.

Teniendo en cuenta dichas coordenadas se pudo calcular la barrera energética entre el estado inicial ABC y el RIC ($\Delta E_{ABC-RIC} = E_{RIC} - E_{ABC}$) y una segunda barrera energética entre el RIC y el TS ($\Delta E_{RIC-TS} = E_{TS} - E_{RIC}$). La barrera energética asimilable a la energía de activación del proceso (ΔE_{TOT}) quedaría definida, de este modo, por la suma de estos valores ($\Delta E_{TOT} = \Delta E_{ABC-RIC} + \Delta E_{RIC-TS}$). Con dichos valores y la Ecuación 12 se determinó de nuevo el exceso enantiomérico teórico.

$$\frac{P_S}{P_R} = \frac{k_S}{k_R} = e^{-\Delta\Delta E_{TOT}/RT} \quad \text{donde} \quad \Delta\Delta E_{TOT} = \Delta E_{TOT}(S) - \Delta E_{TOT}(R)$$

$$ee (\%) = \frac{e^{-\Delta\Delta E_{TOT}/RT} - 1}{e^{-\Delta\Delta E_{TOT}/RT} + 1} \cdot 100$$

Ecuación 13: Ecuaciones aplicadas para el cálculo teórico de los valores del exceso enantiomérico.

La Tabla 33 muestra los valores de las barreras de energía (ΔE_{TOT}) obtenidas empleando esta aproximación para los diferentes catalizadores evaluados. Del mismo modo, se recoge tanto la diferencia de energía entre los valores obtenidos para cada una de las coordenadas de reacción que dan lugar al enantiómero *R* o *S* ($\Delta\Delta E_{TOT}$) como el exceso enantiomérico calculado a partir de ella para cada uno de los conformeros (*up* y *down*). Finalmente, el valor promedio

de estos dos valores ($\overline{ee}_{cal}$) se tomó como exceso enantiomérico calculado para comparar con los correspondientes valores experimentales.

Tabla 33: Valores de barrera energética ΔE_{TOT} calculados y comparación de la enantioselectividad calculada con la obtenida experimentalmente.

Catalizador	Conf.	ΔE_{TOT} (kcal/mol)		$\Delta\Delta E_{TOT}$ (kcal/mol)	ee (%) ^a	$\overline{ee}_{cal}$ ^b (%)	ee_{exp} ^c (%)
		(R)	(S)
23	down	5.77	4.72	-1.05	75	81	76
	up	6.44	5.02	-1.42	86
34	down	6.33	5.26	-1.06	75	81	77
	up	7.00	5.54	-1.46	87
36	down	5.83	4.77	-1.06	75	77	10
	up	6.42	5.26	-1.16	79
35	down	5.58	4.56	-1.02	74	81	79
	up	6.41	4.94	-1.47	88
26	down	8.69	8.34	-0.34	31	61	78
	up	8.89	7.26	-1.63	91
38	up	4.57	3.31	-1.27	82	82	88

^a Valores obtenidos aplicando la Ecuación 13 empleando $\Delta\Delta E_{TOT}$.

^b Media obtenida con los valores de enantioselectividad obtenidos para la conformación *up* y *down*.

^c Valores experimentales de la enantioselectividad empleando un 10 mol% de catalizador ($CDCl_3$, $[cat]=0.205$ M).

Cuando se compararon los valores del exceso enantiomérico calculado y el experimental se observó que para esta aproximación, considerando dos transiciones energéticas, se obtuvo un mejor ajuste entre los valores teóricos y los experimentales. De nuevo, la mayor discrepancia se observó para el caso del compuesto **36**, seguido del compuesto **26**, con una desviación de *ca.* 20 %. Para el resto de los casos la desviación entre los valores teóricos y los experimentales fue menor del 7 %.

La Figura 114 y la Figura 115 muestran la relación obtenida entre las constantes de velocidad observadas experimentalmente y la barrera energética (ΔE_{TOT}) obtenida al

considerar las dos coordenadas de reacción antes mencionadas, empleando tanto la conformación *up* como la *down* para los catalizadores derivados de la *N*-carbamato-amida. Como puede observarse existe, si no se excluyen los datos del catalizador **36**, una relación lineal entre los valores $\ln k$ y la ΔE_{TOT} , la cual se puede asimilar a la energía de activación teórica de acuerdo con la ecuación de Eyring.

Figura 114: Representación del $\ln k$ (experimental) frente al ΔE_{TOT} (teórico), junto con el ajuste lineal de los datos correspondientes para la conformación *up* (sin incluir el catalizador **36**), tanto para el enantiómero *R* como *S*.

Figura 115: Representación del $\ln k$ (experimental) frente al ΔE_{TOT} (teórico), junto con el ajuste lineal de los datos correspondientes para la conformación *down* (sin incluir el catalizador **36**), tanto para el enantiómero *R* como *S*.

La buena correlación observada entre los excesos enantioméricos y el ajuste de $\ln k$ frente a la energía calculada sugieren que el modelo teórico empleado es capaz de reproducir los resultados observados experimentalmente. La única discrepancia aparente observada fue para el caso del catalizador **36**, donde la presencia del grupo $-\text{NO}_2$ en este compuesto parece tener algún tipo de efecto que el modelo teórico no es capaz de reproducir. La racionalización de esta situación parece relativamente simple. A este respecto, resulta importante tener en cuenta que en los cálculos computacionales realizados se tuvieron en cuenta exclusivamente la formación de la imina mediante un proceso catalizado. En la práctica, sin embargo, hay que tener en cuenta que coexisten el proceso catalizado y el proceso sin catalizar. En aquellos casos donde la velocidad del proceso catalizado sea muy superior a la del proceso sin catalizar, en un sistema bajo control cinético, la composición de la mezcla final de productos vendrá determinada por dicho proceso catalizado. En estas condiciones, la enantioselectividad se podrá correlacionar directamente con los parámetros energéticos calculados para este proceso. Por el contrario, cuando la velocidad del proceso catalizado se vaya aproximando a la del proceso sin catalizar, ambos procesos contribuirán al resultado final. Puesto que el proceso no catalizado no es enantioselectivo resulta lógico considerar que la enantioselectividad observada se verá significativamente reducida con respecto a la calculada para el caso en el que sólo participara el proceso catalizado. Esto es justamente lo que ocurre en el caso del catalizador **36** para el que, como se ha visto, el proceso catalizado y el no catalizado poseen cinéticas comparables, justificando que, en este caso, exista una notable discrepancia entre los valores de enantioselectividad predichos teóricamente (y válidos para un sistema donde el resultado de la reacción venga determinado exclusivamente por el proceso catalizado) y los obtenidos experimentalmente.

3.3.9. Reducción de iminas en flujo continuo

Sorprendentemente, la mayoría de estudios de I+D realizados para desarrollar nuevos procesos sintéticos, a escala de laboratorio, se lleva a cabo en discontinuo ("*batch*") empleando básicamente material de vidrio que casi no ha evolucionado desde los tiempos de Justus Liebig. Sin embargo, la evolución actual de la tecnología nos permite desarrollar de forma sencilla transformaciones sintéticas mediante la aplicación de procesos en continuo.

En la última década se ha incrementado el interés, tanto por parte de la academia como de la industria química, en llevar a cabo una evolución hacia metodologías que permitan realizar de forma sencilla transformaciones sintéticas mediante la aplicación de procesos en

continuo. En este tipo de procesos, los reactivos se bombean a un reactor donde se mezclan y posteriormente fluyen a su través, reaccionando por contacto directo dentro un espacio confinado hasta completar la reacción (Figura 116).⁹⁰

Figura 116: Representación de los procesos en *batch* y en flujo continuo.

Estas condiciones de trabajo proporcionan diversas ventajas con respecto a un proceso más tradicional en *batch*.⁹¹ La química de flujo continuo permite controlar la reacción de una manera sencilla y precisa, consiguiendo en algunos casos mejorar la selectividad, la efectividad y el rendimiento del proceso.⁹² De igual modo facilitan la automatización y monitorización de los procesos, pudiendo incorporar *in situ* diferentes técnicas de análisis (HPLC, GC, espectroscopia IR o RAMAN) para llevar a cabo el análisis en línea a tiempo real, acortando el tiempo de optimización requerido.⁹³ Por otro lado, los procesos en continuo ofrecen la oportunidad de implementar el ahorro y recuperación de energía, así como la posibilidad de separación y reciclaje de productos y reactivos.

En el campo de la organocatálisis existen diversos ejemplos de procesos asimétricos en flujo empleado tanto catalizadores homogéneos⁹⁴ como heterogéneos.⁹⁵ En muchos casos, estos ejemplos están relacionados con procesos catalizados por la L-prolina o catalizadores relacionados. Sin embargo, existe un número limitado de estrategias sintéticas para la

⁹⁰ Luis, S. V.; García-Verdugo, E. *Chemical Reactions and Processes under Flow Conditions*, RSC, Green Chemistry Series, **2009**.

⁹¹ a) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 17. b) Geyer, K.; Codée, J.D.C.; Seeberger, P.H. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8434.

⁹² a) Jas, G.; Kirschning, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5708. b) Frost, C. G.; Mutton, L. *Green Chem.* **2010**, 12, 1687.

⁹³ a) Carter, C.F.; Lange, H.; Ley, S.V.; Baxendale, I.R.; Wittkamp, B.; Goode, J.G.; Gaunt, N.L. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, 14, 393. b) Qian, Z.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12342. c) McMullen, J. P.; Stone, M. T.; Buchwald, S. L.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7076.

⁹⁴ Odedra, A.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2699.

⁹⁵ a) Rodríguez-Esrich, C.; Pericàs, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 1173. b) Alza, E.; Sayalero, S.; Cambeiro, X. C.; Martin-Rapun, R.; Miranda, P. O.; Pericas, M. A. *Synlett* **2011**, 464. c) Fan, X.; Sayalero, S.; Pericas, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2971. d) Ayats, C.; Henseler, A. H.; Pericas, M. A. *ChemSusChem* **2012**, 5, 320. e) Demuynck, A. L. W.; Peng, L.; de Clippel, F.; Vanderleyden, J.; Jacobs, P. A.; Sels, B. F. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 725.

preparación de aminas quirales en flujo continuo. Entre los antecedentes se puede citar como ejemplos significativos la alquilación de iminas,⁹⁶ la reacción Friedel-Crafts de índoles y sulfoniliminas⁹⁷ o la reducción de cetoiminas proquirales.⁹⁸ En estos casos, la organocatálisis asimétrica llevada a cabo en flujo fue catalizada por ácidos de Brönsted quirales.

Debido a la inexistencia de antecedentes en el campo de la síntesis de aminas quirales mediante reducción enantioselectiva con Cl_3SiH empleando sistemas de flujo continuo, se propuso evaluar el uso de esta metodología en la presente Tesis Doctoral.

El reactor empleado consistió en el uso de dos bombas de jeringas que permitiesen bombear separadamente dos soluciones, una conteniendo la imina y el catalizador, y otra con el agente reductor. El flujo de ambas soluciones se hizo llegar a un mezclador, en nuestro caso una simple unión en forma de T, antes de fluir a través del reactor, el cual consistió en un reactor tubular construido con un tubo de PFA de tres metros de longitud y un diámetro interno de 0.02 pulgadas (Figura 117).

Figura 117: Reactor tubular para la reducción de iminas en flujo continuo.

Los ensayos iniciales para la optimización del sistema se realizaron con el organocatalizador **24**, que se había mostrado como un catalizador eficiente en la reducción de la centimana **21** en *batch* con resultados aceptables al emplear un porcentaje molar de catalizador del 40 mol% (conversión del 98 %, rendimiento para la amina del 83 % y una enantioselectividad del 85 % *ee*).

En primer lugar, se evaluó el efecto del tiempo de residencia (tiempo de contacto entre los reactivos o tiempo de reacción), el cual queda determinado por el volumen del reactor y el flujo total empleado. En nuestro caso, se empleó un flujo constante de 7 $\mu\text{L}/\text{min}$ resultante de la suma del flujo aplicado a la disolución de imina/catalizador (5 $\mu\text{L}/\text{min}$) y del flujo de la

⁹⁶ Fritzsche, S.; Ohla, S.; Glaser, P.; Giera, D. S.; Sickert, M.; Schneider, C.; Belder, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9467.

⁹⁷ Osorio-Planes, L.; Rodríguez-Esrich, C.; Pericàs, M. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2367.

⁹⁸ Rueping, M.; Bootwicha, T.; Sugiono, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 300.

disolución del Cl_3SiH ($2\ \mu\text{L}/\text{min}$). La variación del tiempo de residencia se consiguió variando el volumen del reactor mediante el empleo de dos reactores de diferente volumen ($0.608\ \text{mL}$ y $1.216\ \text{mL}$). Bajo estas condiciones, se establecieron dos tiempos de residencia diferentes que correspondieron con 1.44 horas y 2.90 horas, para los reactores de menor y mayor volumen, respectivamente.

Para evitar discrepancias con los ensayos realizados en *batch*, se prepararon las disoluciones de los reactivos de manera que la concentración de la imina **21** en el punto de mezcla, y por lo tanto al comienzo de la reacción, fuese $0.5\ \text{M}$. La temperatura de la reacción fue de $0\ ^\circ\text{C}$ y para asegurarse que los reactivos alcanzaban esta temperatura se introdujeron antes del punto de mezcla dos pre-calentadores de un volumen de $0.2\ \text{mL}$.

La salida del reactor se conectó a un colector de fracciones, en el cual se recogieron las distintas muestras a intervalos constantes de tiempo. Las muestras se recolectaron en tubos de ensayo que contenían una solución saturada de NaHCO_3 ($5\ \text{mL}$) con el fin de asegurarse la extinción de la reacción al recoger la muestra, evitando así que ésta progresara fuera del reactor (Figura 118).

Figura 118: Montaje del sistema para la reducción de cetiminas en flujo continuo.

Los resultados obtenidos para los ensayos iniciales empleando condiciones de flujo continuo y el catalizador **24** se muestran en la Tabla 34. Cuando se empleó el reactor de menor volumen ($0.608\ \text{mL}$), que se corresponde con un tiempo de residencia de 1.44 horas, se alcanzó tan sólo un rendimiento del $31\ \%$ y una enantioselectividad del $42\ \% ee$. Este ensayo mostró la necesidad de aumentar el tiempo de residencia del sistema. Por tanto, se conectó en serie un segundo reactor tubular del mismo volumen que el anterior para duplicar el volumen del sistema ($1.216\ \text{mL}$) y en consecuencia el tiempo de residencia. Esta modificación permitió

mejorar la enantioselectividad, alcanzando un valor de 68 % *ee*. Sin embargo, el rendimiento de la reacción se mantuvo constante. Estos resultados iniciales demostraron la viabilidad del sistema de flujo para llevar a cabo la reacción de reducción empleando Cl_3SiH , al obtenerse la amina correspondiente, aunque con rendimientos y enantioselectividades inferiores a las obtenidas en el proceso en *batch*.

Para optimizar el rendimiento, manteniendo el tiempo de reacción, se necesitaba un catalizador que siendo enantioselectivo muestre al mismo tiempo una gran actividad catalítica, lo que permitiría obtener el máximo de rendimiento e inducción asimétrica para el tiempo de residencia utilizado (2.90 horas). Los resultados obtenidos en la optimización del diseño de los organocatalizadores basados en L-prolina y el estudio cinético monitorizado por ^1H -RMN concluyeron que el catalizador **38** es el compuesto más activo y eficiente de toda la familia de catalizadores sintetizados en este trabajo. Por consiguiente, se escogió este catalizador para llevar a cabo la reducción en flujo continuo.

Tabla 34: Resultados obtenidos en la reducción de cetiminas en flujo continuo.

Entrada	Catalizador	mol% cat (%)	V_R (mL)	$t_{\text{residencia}}$ (h)	Conv (%)	Rto (%)	<i>ee</i> (%)
1	24	40	0.608	1.44	52	31	42
2	24	40	1.216	2.90	92	30	68
3	38	10	1.216	2.90	96	96	85

La Figura 119 muestra los resultados obtenidos cuando la reacción se llevó a cabo empleando las mismas condiciones antes descritas, pero utilizando únicamente un 10 mol% del catalizador **38**. Como se puede observar, una vez alcanzado el estado estacionario se obtuvo un rendimiento para la reducción para la amina de *ca.* 90 %, con una

enantioselectividad constante del 85 % *ee*. El sistema mostró una excelente estabilidad funcionando de manera continua durante más de nueve horas.

Figura 119: Resultados de la reducción de cetiminas **21** en flujo continuo catalizado por **38**. Las muestras se tomaron a un intervalo de tiempo constante de 71 min.

El adecuado diseño de un catalizador homogéneo permitió, por tanto, obtener un sistema con una elevada eficiencia catalítica que logró llevar a cabo la reducción enantioselectiva de iminas en condiciones de flujo continuo, convirtiéndose en el primer ejemplo de síntesis de aminas quirales mediante la reducción enantioselectiva con Cl_3SiH empleando sistemas de flujo continuo.

3.3.10. Comparación con los diferentes sistemas organocatalíticos

Una vez optimizada la estructura del catalizador para conseguir la mayor eficiencia catalítica en términos tanto de actividad como de enantioselectividad, se procedió a realizar una comparación con los diferentes sistemas catalíticos publicados en la literatura.

Para llevar a cabo dicha comparación se tomó el compuesto **21** como cetimina modelo, recopilando de entre los diferentes antecedentes bibliográficos los siguientes datos: la estructura del catalizador y las condiciones en que se llevó a cabo la reducción, el tiempo de reacción, el porcentaje molar de catalizador, los equivalentes de reductor empleados, la temperatura y el disolvente. Como indicadores de la eficiencia catalítica se emplearon tanto la

eficiencia catalítica asimétrica (Asymmetric Catalyst Efficiency, ACE) como la eficiencia catalítica asimétrica por hora (Asymmetric Catalyst Efficiency Speed, ACES = ACE/h). Estos indicadores, atendiendo a su módulo de cálculo, reflejan datos experimentales tales como el rendimiento, el exceso enantiomérico obtenido en función del porcentaje molar del catalizador y su peso molecular. En cierto modo, estos dos valores se pueden entender como parámetros equivalentes al TON (Turnover Number, número de moles de sustrato que un mol de catalizador puede convertir) y al TOF (Turnover Frequency, número de moles de sustrato que un mol puede convertir por unidad de tiempo), pero teniendo en cuenta tanto la quiralidad obtenida como la quiralidad empleada en el proceso de inducción asimétrica.

De entre la familia de organocatalizadores presentada en esta Tesis Doctoral, se escogieron los resultados obtenidos para el catalizador **38** para dicha comparación, ya que en términos de eficiencia catalítica fue el sistema más activo y enantioselectivo. De hecho, este catalizador mostró una buena enantioselectividad incluso cuando se emplearon porcentajes molares reducidos (1 mol%, 86 % ee). Estos buenos resultados se reflejaron en el alto valor de eficiencia catalítica asimétrica obtenido para este sistema (ACE = 49.05) cuando la reacción se llevó a cabo durante 16 horas. Sin embargo, este valor, y sobretudo el valor de eficiencia catalítica asimétrica por hora, mejoró al llevar a cabo la reacción durante 3 horas (ACE = 52.08 y ACES = 17.36 h⁻¹, ver Tabla 35, Entrada 1). Por tanto, éstos son los valores que se emplearon para realizar la comparación con los otros sistemas organocatalíticos. En general, los resultados obtenidos para el catalizador **38** fueron significativamente mejores que los publicados para los catalizadores análogos derivados de la L-prolina (Tabla 35, de la Entrada 2 a la Entrada 8), con valores de ACE y ACES de al menos un orden de magnitud mayor. Únicamente en el caso del catalizador **19** (Tabla 35, Entrada 7) se obtuvieron resultados del mismo orden de magnitud (ACE = 36.14 y ACES = 9.04), siendo los valores alcanzados en nuestro caso significativamente superiores.

En comparación con el resto de catalizadores no derivados de L-prolina, los resultados obtenidos para el catalizador **38** fueron mejores en términos de ACE y ACES que los logrados por sistemas derivados de compuestos quirales más voluminosos como por ejemplo la picolinamida metilada **11** (Tabla 35, Entrada 13, ACE = 24.57 y ACES = 2.05 h⁻¹) o el derivado de alcaloides del género de la *Cinchona* **12** (Tabla 35, Entrada 14, ACE = 33.58 y ACES = 1.87 h⁻¹). De igual modo, el catalizador **38** es claramente superior en términos de eficiencia catalítica asimétrica a los resultados obtenidos para sistemas basados en las sulfonamidas cuyos valores de ACE se encuentran en el rango de 2 a 15.

Por consiguiente, se puede concluir que el sistema preparado proporciona unos valores de actividad y enantioselectividad que permiten alcanzar una eficiencia catalítica asimétrica (ACE) y un valor de la misma por unidad de tiempo (ACES) superiores a los encontrados en la bibliografía.

Tabla 35: Comparación de los resultados de la reducción de la cetimina **21** publicados en la literatura.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;"> <p>21 $\xrightarrow[\text{catalizador}]{\text{Cl}_3\text{SiH}}$ 22</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; width: 60%;"> $\text{ACE} = \frac{\text{PM}_{\text{prod}}}{\text{PM}_{\text{cat}}} \cdot \frac{1}{\text{mol \%}_{\text{cat}} (\%)} \cdot \frac{ee (\%)}{100} \cdot \text{Rto} (\%)$ </div> </div>										
Entrada	CATALIZADOR	% cat	t (h)	T (°C)	Disolvente	Cl ₃ SiH (equiv)	Rto (%)	ee (%)	ACE	ACES (h ⁻¹)
1	38 (304.39 g/mol)	1	16	0	DCM	1.5	88	86	49.05	3.07
		10	3	0	DCM	1.5	92	84	5.00	1.73
		1	3	0	DCM	1.5	98	82	52.08	17.36
2	1 (268.32 g/mol)	10	24	r.t	DCM	1.5	52	66 (R)	2.52	0.11
3	4 (246.31 g/mol)	10	24	r.t	DCM	1.5	47	64 (S)	2.41	0.10
4	4 (246.31 g/mol) + HMPA (0.3 equiv)	30	72	-20	DCM	1.5	75	81 (S)	1.62	0.02
5	5 (310.35 g/mol)	10	16	0	DCM	2	93	77 (R)	4.55	0.28
6	8 (358.44 g/mol)	10	4	r.t	DCM	1.5	86	73 (S)	3.46	0.87
7	19 (361.45 g/mol)	1	4	0	DCM	2	77	86 (S)	36.14	9.04

Entrada	CATALIZADOR	% cat	t (h)	T (°C)	Disolvente	Cl ₃ SiH (equiv)	Rto (%)	ee (%)	ACE	ACES (h ⁻¹)
8	20 (199.25 g/mol)	30	18	0	DCM	3.5	36	70 (S)	0.83	0.05
9	2 (262.35 g/mol)	10	16	r.t	Tolueno	1.5	81	92 (S)	5.60	0.35
		10	16	-20	CHCl ₃	1.5	94	92 (S)	6.50	0.41
10	6 (394.47 g/mol)	10	16	0	DCM	2	97	94	4.56	0.29
		5	16	0	DCM	2	87	94	8.18	0.51
		1	16	0	DCM	2	61	85	25.93	1.62
11	7 (691.74 g/mol)	10	24	r.t	DCM	1.5	93	61 (S)	1.62	0.07
12	9 (270.33 g/mol)	10	16	0	DCM	2	81	68 (R)	4.02	0.25
13	11 (522.61 g/mol)	10	12	0	DCM	3.5	99	75 (R)	2.80	0.23
		1	12	0	DCM	3.5	93	70 (R)	24.57	2.05
14	12 (414.51 g/mol)	10	18	0	DCM	3.5	98	87 (R)	4.06	0.23
		5	18	0	DCM	3.5	95	86 (R)	7.78	0.43
		1	18	0	DCM	3.5	83	85 (R)	33.58	1.87
15	13 (274.32 g/mol)	20	24	-20	CHCl ₃	2	65	87 (R)	2.03	0.08

Entrada	CATALIZADOR	% cat	t (h)	T (°C)	Disolvente	Cl ₃ SiH (equiv)	Rto (%)	ee (%)	ACE	ACES (h ⁻¹)
16	14 (245.31 g/mol)	20	24	0	DCM	2	81	89 (S)	2.90	0.12
		20	24	-20	DCM	2	92	92 (S)	3.40	0.14
17	15 (310.52 g/mol)	10	24	-20	DCM	2	93	91 (S)	5.38	0.22
18	15 (310.52 g/mol) + 2,6-lutidine (0.3 eq)	10	24	-20	DCM	2	91	96 (S)	5.55	0.23
19	18 (442.53 g/mol)	25	16	-20	DCM	2	93	56 (R)	0.93	0.06
		25	16	-40	DCM	2	91	72 (R)	1.17	0.07
		2.5	16	-78	Tolueno	2	92	96 (R)	15.75	0.98

3.3.11. Aplicación de los organocatalizadores para la obtención de la amina precursora de la rivastigmina

La rivastigmina es un compuesto con actividad inhibidora de la acetilcolinesterasa en el sistema nervioso central. En el año 2000 fue aprobada por la FDA como fármaco para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como por ejemplo la demencia senil o la enfermedad de Alzheimer. Actualmente, se comercializa en diversos países en su forma de sal tartárica con el nombre de Exelon® o Prometax®.

RIVASTIGMINA

Figura 120: Estructura del fármaco inhibidor de la acetilcolinesterasa.

Diversos ensayos clínicos han demostrado que el isómero (S) de la rivastigmina es un inhibidor mucho más eficaz y selectivo que si se administra la mezcla racémica del fármaco.⁹⁹

⁹⁹ a) Enz, A. "Phenyl carbamate", Patente DE 3805744 A1, **1988**; b) Enz, A. *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 587620.

Por tanto, se requiere que éste se encuentre en las preparaciones correspondientes como su enantiómero ópticamente puro.

Existen pocas metodologías sintéticas eficientes a gran escala para la obtención de la rivastigmina en su forma activa. En 1987 se sintetizó por primera vez mediante una resolución de su mezcla racémica empleando (+)-*O,O'*-di-*p*-toluil ácido tartárico monohidratado para formar sales diastereoisómeras que podían separarse por cristalización.¹⁰⁰ Aunque se han desarrollado diversas rutas sintéticas, todas ellas incluyen la resolución de una mezcla racémica como método de obtención de la (*S*)-rivastigmina (ver Figura 121). La principal desventaja de este método sintético es la pérdida del 50 % del producto obtenido. De hecho, esta pérdida generalmente es mayor debido a la necesidad de realizar un paso adicional de recristalización. Esto provoca que el rendimiento global de la síntesis sea bajo (5 %) y en consecuencia, el proceso sea poco rentable. Por consiguiente, existe una gran necesidad de mejorar la economía del proceso, aumentando el rendimiento de síntesis y obteniendo el enantiómero (*S*) de forma cuantitativa.

Figura 121: Ruta sintética para la obtención de la (*S*)-rivastigmina mediante una resolución racémica.¹⁰¹

Una mejora en el proceso, se consiguió realizando la reacción de amidación sobre el enantiómero (*S*) del 3-[1-(dimetilamino)etil]-fenol, el cual se obtuvo previamente con otra resolución racémica (ver Figura 122). Al no realizar la resolución en el último paso sintético, se aumenta el rendimiento de la reacción a un 25 %, con el consiguiente incremento de la rentabilidad del proceso al no desechar tanta cantidad del halogenuro de carbamoilo, el cual es caro y peligroso para el medioambiente. Sin embargo, este método sintético sigue presentando el inconveniente de tener que realizar una etapa de resolución de la mezcla racémica.

¹⁰⁰ Enz, A. "Phenyl carbamates", Patente GB 2203040A, **1988**.

¹⁰¹ Stepankova, H.; Hajicek, J.; Simek, S. "A method of production of (-)-(s)-3-[1-(dimethylamino)ethyl] phenyl-n-ethyl-n-methylcarbamate", Patente WO 2004037771 A1, 2004.

Figura 122: Ruta sintética de la (S)-rivastigmina empleando una resolución cinética sobre el 3-[1-(dimetilamino)etil]-fenol.^{102,103}

A continuación se describirán algunos de los métodos alternativos desarrollados para la síntesis de la (S)-rivastigmina sin necesidad de llevar a cabo una resolución racémica.

Figura 123: Ruta sintética de la (S)-rivastigmina empleando hidrogenación catalítica asimétrica; se incluyen las condiciones de la reacción de hidrogenación.¹⁰³

¹⁰² Garrido, J. V.; Montserrat, M.; Juárez, J. "Method of obtaining phenyl carbamates", Patente WO 2007014973 A2, **2007**.

¹⁰³ Foulkes, M.; Mathes, C.; Spindler, F.; Bappert, E.; Kesselgruber, M. "Process for the preparation of optically active compounds using pressure hydrogenation", Patente WO 2011073362 A1, **2011**.

El primer método (ver Figura 123) se basa en la obtención de un intermedio de la rivastigmina (el (S)-3-[1-(dimetilamino)etil]-fenol) a partir de la 1-(3-hidroxifenil)-etanona, gracias a una ruta sintética de cuatro pasos. La primera etapa consiste en una hidrogenación catalítica asimétrica obteniéndose como producto el (R)-3-(1-hidroxietil)fenol. Después, se produce la inversión del centro quiral mediante la activación del grupo hidroxilo frente a la sustitución nucleofílica y el posterior ataque nucleófilo con la dimetilamina. Finalmente, el hidroxilo del anillo aromático se recupera con una solución alcalina. A partir de este producto se pudo obtener la (S)-rivastigmina mediante una reacción de acetilación, por tanto, la ruta sintética global es de cinco pasos. El uso de un 0.01 mol% del catalizador seleccionado en la reacción de hidrogenación asimétrica dio lugar a un rendimiento del 85 % y a un exceso enantiomérico del 98 % *ee* en 22 horas. Estos resultados se traducen en que el catalizador es capaz de aportar una ACE de 1275 y una ACES de 58 h⁻¹.

Una ruta sintética alternativa más corta para la obtención de la (S)-rivastigmina es la propuesta por el grupo de investigación de Che. Al igual que en el caso anterior, el método enantioselectivo empleado es la hidrogenación asimétrica, utilizando como catalizador el complejo Ir-(S)-SpiroPAP-3-Me (ver Figura 124). Esta ruta consiste en llevar a cabo la acetilación de la 1-(3-hidroxifenil)-etanona, seguida de la hidrogenación catalítica asimétrica y finalmente, la inversión del centro quiral. La ventaja de esta síntesis es la reducción de pasos sintéticos (sólo son cuatro pasos) y el aumento del rendimiento global del proceso al 84 %. En cuanto a la reacción de hidrogenación, empleando un 0.001 mol% de catalizador durante 18 horas se consiguió un rendimiento del 96 % y un exceso enantiomérico mayor del 98 % *ee*. En este caso, al utilizar un porcentaje molar tan bajo del catalizador y obtener tan buenos resultados tanto de rendimiento como enantioselectividad, se alcanzó una elevada ACE de 29434 y una ACES de 1635 h⁻¹.

Figura 124: Ruta sintética de la (S)-rivastigmina de Che empleando hidrogenación catalítica asimétrica.¹⁰⁴

¹⁰⁴ Yan, P.-C.; Zhu, G.-L.; Xie, J.-H.; Zhang, X.-D.; Zhou, Q.-L.; Li, Y.-Q.; Shen, W.-H.; Che, D.-Q. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 307.

En la literatura, se han reportado metodologías sintéticas que permiten la obtención de aminas quirales que pueden ser útiles para la síntesis de la (*S*)-rivastigmina. Un ejemplo es la hidrogenación por transferencia asimétrica de *N*-(*tert*-butanosulfinil)cetiminas catalizada por un compuesto de rutenio desarrollada por Guijarro y Yus (Figura 125 A). Este catalizador es capaz de dar lugar a la (*S*)-1-(3-metoxifenil)etanamina con un rendimiento del 97 % y un exceso enantiomérico mayor del 99 % *ee*, es decir, se consigue una ACE de 4.74 y una ACES de 1.58 h^{-1} . A partir de este sustrato, se podría plantear una ruta sintética para obtener el fármaco deseado (Figura 125 B).

Figura 125: Síntesis de aminas quirales por hidrogenación de transferencia asimétrica.¹⁰⁵

Otra alternativa para la síntesis de aminas quirales es la adición asimétrica catalítica de reactivos organometálicos de zinc a *N*-fosfinoiliminas. El grupo de investigación de Charette ha demostrado que la adición de un ligando de bifosfina (BozPHOS) junto con derivados organometálicos de zinc pueden favorecer la formación de aminas quirales (Figura 126 A). Así, puede obtenerse la correspondiente amina quiral precursora de la (*S*)-rivastigmina con un rendimiento del 88 % y un exceso enantiomérico del 92 % *ee* (Figura 126 B), logrando una ACE de 29.41 y una ACES de 1.84 h^{-1} .

Figura 126: Síntesis de aminas quirales por adición asimétrica de reactivos organometálicos de cinc.¹⁰⁶

Estas rutas, aunque dan lugar a una alta eficiencia catalítica, requieren el empleo de metales de transición. En el contexto de la Química Sostenible el impacto medioambiental de este tipo de procesos puede ser reducido mediante el empleo de la biocatálisis o la organocatálisis.

¹⁰⁵ Guijarro, D.; Pablo, Ó.; Yus, M. J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 5265.

¹⁰⁶ Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14260.

En este contexto, el grupo de investigación de Gotor ha propuesto una ruta enzimática para la obtención de este compuesto. Tal y como se muestra en la Figura 127, esta ruta consta de siete pasos, donde la *m*-metoxiacetofenona se reduce al correspondiente alcohol, produciéndose posteriormente el cambio de grupo funcional a amina. Este compuesto racémico se resuelve mediante una resolución cinética con CAL-B, obteniéndose el enantiómero (*S*) con un 97.5 % *ee* y un rendimiento del 34 %. La metilación de la amina quiral seguida de la acetilación permite obtener la (*S*)-rivastigmina, con un rendimiento global del proceso del 6.5 %.

Figura 127: Ruta sintética de la (*S*)-rivastigmina empleando una resolución enzimática cinética.¹⁰⁷

Relacionado con la anterior metodología, Park y Kim (Figura 128) han desarrollado una ruta sintética basada en la combinación de CAL-B y un catalizador de rutenio, ambos inmovilizados en diferentes soportes poliméricos, que permite realizar la resolución dinámica cinética del correspondiente alcohol racémico. Así, la ruta sintética de cinco etapas comienza con una reacción de acetilación sobre la *m*-hidroxiacetofenona, seguida de una reducción de la cetona para obtener el correspondiente alcohol racémico. Éste se resuelve para obtener el enantiómero (*R*) del alcohol acetilado con un 99 % *ee* gracias a una resolución dinámica cinética con un 4 mol% del catalizador de rutenio y 30 mg/mmol del Novozym-435. Finalmente, se produce la liberación del alcohol y, mediante un ataque nucleófilo por la metilamina, se invierte la configuración dando la (*S*)-rivastigmina como producto de la reacción. El rendimiento global de esta ruta sintética es del 57 %.

¹⁰⁷ Mangas-Sánchez, J.; Rodríguez-Mata, M.; Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5304.

Figura 128: Ruta sintética de la (S)-rivastigmina empleando una resolución dinámica cinética.¹⁰⁸

En el contexto de la organocatálisis, recientemente List ha descrito la reducción asimétrica catalizada por un 5 mol% de una disulfonimida quiral y empleando un éster de Hantzsch como fuente de hidrógeno en presencia de Boc₂O (Figura 129). Mediante el empleo de esta metodología, se planteó una ruta sintética de cuatro pasos a partir de la 1-(3-metoxifenil)-N-metiletan-1-imina. En ella, primero se produce una reducción asimétrica obteniendo la amina quiral con un rendimiento del 92 % y una enantioselectión del 88 % ee (ACE = 5.69 y ACES = 0.08 h⁻¹). A continuación, gracias a una reducción adicional, la liberación del alcohol y una reacción de acetilación, puede sintetizarse el fármaco deseado.

Figura 129: Ruta sintética de la (S)-rivastigmina empleando una reducción asimétrica catalizada por una disulfonimida quiral.¹⁰⁹

El grupo de investigación de Benaglia ha publicado una ruta sintética para la obtención de un precursor de este fármaco gracias a la reducción enantioselectiva de iminas empleando Cl₃SiH como agente reductor. En una primera aproximación se llevó a cabo la reducción de la

¹⁰⁸ Han, K.; Kim, C.; Park, J.; Kim, M.-J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3105.

¹⁰⁹ Wakchaure, V. N.; Kaib, P. S. J.; Leutzsch, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11852.

imina derivada de la *m*-hidroxiacetofenona y la *p*-metoxianilina con el empleo de un 10 mol% de un organocatalizador derivado de la cinchona, pero sólo se obtuvo un rendimiento del 44 % y un 65 % *ee* (Figura 130 A). Así, en el intento de mejorar los resultados, se protegió el grupo hidroxilo de la imina mediante una reacción de bencilación y se realizó la reducción en las mismas condiciones, consiguiendo aumentar el rendimiento de la reacción, pero sólo se logró igualar el exceso enantiomérico al disminuir la temperatura a -20 °C (Figura 130 B). La única estrategia sintética que consiguió mejorar el nivel de inducción asimétrica fue la inserción de un auxiliar quiral en la estructura de la imina (Figura 130 C). De este modo, la ruta sintética propuesta por este grupo consiste en la bencilación de la *m*-hidroxiacetofenona, seguida de la formación de una imina quiral y, finalmente, la reducción asimétrica llevada a cabo por el organocatalizador derivado de la cinchona. Así, el compuesto precursor se obtiene con un rendimiento del 81 % y un exceso enantiomérico mayor al 96 % *ee*. En esta ocasión, como es necesario un 10 mol% de catalizador y un tiempo de reacción de 18 horas, la ACE y ACES toman un valor de 4.53 y 0.25 h⁻¹, respectivamente.

Figura 130: A) Reducción enantioselectiva de la *p*-metoxifenil-(1-*m*-hidroxifeniletilden)amina. B) Reducción enantioselectiva de la *p*-metoxifenil-(1-*m*-benciloxifeniletilden)amina. C) Ruta sintética propuesta para obtener un precursor de la (*S*)-rivastigmina empleando una reducción enantioselectiva con Cl₃SiH.⁶⁵

Teniendo en cuenta estos antecedentes bibliográficos, se planteó llevar a cabo en este trabajo la reducción enantioselectiva de la cetimina derivada de la *m*-metoxiacetofenona y la anilina (**39**), ya que ésta, como se ha mostrado con anterioridad, es un intermedio de interés en las rutas sintéticas publicadas en la literatura para la síntesis de la (*S*)-rivastigmina.

De este modo, se evaluaron diversos sistemas organocatalíticos de la familia de las *N*-carbamato-amidas y bisamidas derivadas de la L-prolina (catalizadores **24**, **26**, **28**, **34** y **38**), empleando distintos porcentajes molares de catalizador y el mismo procedimiento descrito para la reducción modelo de la cetimina **21**. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 36.

Tabla 36: Aplicación de distintos organocatalizadores en la reducción enantioselectiva de la imina **39**.

Entrada	Catalizador	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Rto (%)	ee (%)	ACE	ACE/h	
1	-	-	-	0.444	55	0	-	-	
2		40	0.177	0.444	60	86	0.87	0.05	
3		40	0.177	0.444	69	83	1.07	0.07	
5		10	0.051	0.512	93	80	6.65	0.42	
6		5	0.025	0.512	88	80	12.58	0.79	
7		5	0.025	0.512	85	75	7.61	0.48	
8		1	0.005	0.512	80	73	37.85	2.37	

En primer lugar, se estudió la reducción de la cetimina **39** en ausencia de catalizador y se comprobó que esta reacción transcurre de manera no enantioselectiva con un rendimiento del 55 %. Esto sugiere que esta reacción, en ausencia del catalizador, es más lenta que la de la cetimina **21**.

En cuanto a las reducciones catalizadas, se empleó un 40 mol% de los compuestos **24** y **26**, ya que estos habían demostrado ser capaces de inducir quiralidad a elevados porcentajes molares en la reducción modelo. En este caso, para la cetimina **39**, se obtuvo un rendimiento menor que el encontrado para la reducción modelo de la cetimina **21** (60-69 % vs 83-81 %), pero el nivel de enantioselectividad se mantuvo alrededor del 85 % de exceso enantiomérico.

En cuanto a los catalizadores que demostraron mayor efectividad a un menor porcentaje molar en la reducción modelo, en general todos manifestaron una ligera disminución de los parámetros medidos. Empleando un 5-10 mol% del compuesto **28** apenas varió el rendimiento de la reacción (88-93 % vs 94-95 %), pero el nivel de enantioselectividad disminuyó entre cinco y diez unidades menos (80 % *ee* vs 85-91 % *ee*). Los resultados obtenidos con el catalizador **34** a un 5 mol% mostraron un aumento del rendimiento, pero el mismo tipo de disminución para la enantioselectividad (Rto 85 % vs 71 %; *ee* 75 % vs 83 %). Finalmente, se estudió la actividad del compuesto **38**, el cual se mostró anteriormente como el catalizador más eficiente de la familia de organocatalizadores derivados de la L-prolina, obteniéndose para una carga de catalizador de 1 mol% un rendimiento similar a la reducción modelo (80 % vs 86 %) pero una mayor variación para el nivel de inducción asimétrica (73 % vs 86 %). Por tanto, la variación del sustrato modifica ligeramente la efectividad de los organocatalizadores. Probablemente, este cambio en el sistema provoque una variación en la cinética de la reacción enantioselectiva.

En cualquier caso los niveles de enantioselectividad que se consiguen para los catalizadores desarrollados en esta Tesis Doctoral son similares a los alcanzados por los métodos organocatalíticos reportados por List o Benaglia.

Así por ejemplo, los resultados obtenidos para el catalizador **28** conllevan un aumento en la eficiencia del proceso, ya que para las cargas de catalizador de 10 mol% y 5 mol% se obtuvieron valores de ACE de 6.65 y 12.58, respectivamente, que fueron superiores a los valores de ACE alcanzados por el grupo de List (5.69) y el grupo de Benaglia (4.53) para similares niveles de exceso enantiomérico.

En principio se podría establecer una ruta sintética que permitiera la preparación de la (S)-rivastigmina basado en esta metodología de obtención de aminas quirales como se muestra en la Figura 131.

Figura 131: Ruta sintética de la (*S*)-rivastigmina propuesta en la presente Tesis Doctoral basándose en la reducción enantioselectiva de una imina empleando Cl_3SiH como agente reductor.

3.4. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE ORGANOCATALIZADORES IÓNICOS DERIVADOS DE LA L-PROLINA

En los ensayos iniciales de la presente Tesis Doctoral se demostró que la L-prolina *N*-protegida era un catalizador sencillo y fácilmente accesible que conseguía promover la reducción de la cetimina **21** con unos niveles de enantioselectividad aceptables. Así, un 40 mol% de la L-prolina protegida con el grupo Cbz (**Cbz-L-Pro**) mostró, para la reducción de la cetimina **21**, un rendimiento del 92 % y un exceso enantiomérico del 62 % *ee*, y la sustitución del Cbz por el grupo Piv mejoró ligeramente la enantioselección obtenida hasta un 77 % *ee*. En vista de estos resultados, se planteó estudiar en paralelo dos posibles vías de trabajo para mejorar la eficiencia catalítica de estos sistemas sencillos.

La primera aproximación, presentada en los apartados anteriores, consistió en la síntesis, evaluación y optimización estructural de una serie de compuestos tipo *N*-carbamato-amidas y bisamidas. Una segunda alternativa sencilla planteada para modular la reactividad consistió en la formación de la sal correspondiente de la L-prolina *N*-protegida y una amina (ver Figura 132). Si estos compuestos se mostraban como catalizadores activos para la reducción enantioselectiva de iminas, se podría explorar de manera rápida y sencilla una gran cantidad de variables estructurales, ya que son innumerables las aminas disponibles comercialmente.

Figura 132: Estructura de los organocatalizadores iónicos derivados de la L-prolina.

Con el objetivo de evaluar si las posibles sales de la L-prolina *N*-protegida mostraban un comportamiento catalítico adecuado se procedió a la síntesis de este tipo de sales. El procedimiento de síntesis consistió en disolver el derivado de L-prolina y la amina correspondiente (1 equiv) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, agitando la mezcla obtenida durante una hora para que se produjese la neutralización (Figura 133). Una vez transcurrido ese tiempo, se evaporó el disolvente y el crudo obtenido se secó en la estufa de vacío y se analizó por ^1H -RMN. El espectro obtenido se comparó con los compuestos de partida, ya que debía observarse un desplazamiento químico en las señales del producto si la formación de la sal se había producido.

Figura 133: Síntesis de los organocatalizadores iónicos derivados de la L-prolina.

En la Figura 134 se muestra un ejemplo de esta comparación para el crudo obtenido mediante la neutralización de la Cbz-L-prolina y la bencilamina. Como puede apreciarse en el espectro se observaron cambios significativos en el desplazamiento químico y en la multiplicidad de las señales correspondientes al protón del carbono quiral de la Cbz-L-prolina, del CH_2 -Cbz y del CH_2 bencílico de la amina. También se observó la aparición de la señal propia de la amina protonada (5.8 ppm) y la desaparición de la señal de la amina sin protonar (1.52 ppm). Por tanto, estos cambios evidenciaron la existencia del producto producido por la neutralización correspondiente.

Figura 134: Comparación de los espectros de ^1H -RMN del compuesto **44** y los reactivos de partida.

Empleando esta misma metodología se sintetizaron algunos compuestos análogos a los catalizadores de la familia *N*-carbamato-amidas y bisamidas, con el objetivo de observar si éstos, en su forma de sal, eran capaces de inducir quiralidad en la reacción modelo de

reducción de la cetimina **21**. La estructura de las sales obtenidas se muestra en la Figura 135. Como puede apreciarse, se escogieron las mismas variables estructurales que habían demostrado tener una influencia en el proceso de inducción asimétrica para el caso de las *N*-carbamato-amidas y bisamidas. Así, se empleó la *L*-prolina *N*-protegida tanto con el grupo Cbz como con el Piv. En cuanto a la naturaleza de las aminas, se escogieron tanto aminas alifáticas como aromáticas.

Figura 135: Estructuras de los organocatalizadores iónicos derivados de la *L*-prolina sintetizados y estudiados en este trabajo.

Una vez sintetizados y caracterizados todos los compuestos de la nueva familia iónica, se evaluaron como organocatalizadores en la reducción enantioselectiva de la cetimina escogida como modelo, utilizando un 40 mol% de catalizador. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 37.

Los catalizadores se mostraron activos para la reacción con un rendimiento mayor al 75 % en todos los casos. Sin embargo, los resultados obtenidos en términos de enantioselectividad no fueron muy satisfactorios. Ninguno de los catalizadores sintetizados consiguió el nivel de enantioselectividad obtenido con sus análogos anteriormente evaluados, mostrando niveles de enantioselectividad similares a los obtenidos para los correspondientes compuestos carboxílicos. De nuevo, los compuestos con el grupo Piv dieron lugar a los mejores resultados. Así, el compuesto **45**, derivado de la bencilamina, fue el que indujo un mayor exceso enantiomérico con un 75 % *ee* (Tabla 37, Entrada 5).

Figura 136: Cribado de nuevos organocatalizadores iónicos derivados de la L-prolina.

Como puede observarse, se empleó una amplia variedad de aminas, tanto cíclicas como lineales o ramificadas, para estudiar si el efecto de la diferencia de volumen alrededor del protón ácido producía alguna consecuencia en la actividad catalítica. También se experimentó con compuestos que presentaban dos aminas en su estructura, para así obtener catalizadores con doble centro catalítico, intentando así aumentar el enantiocontrol del proceso. Del mismo modo, se emplearon aminas quirales con el fin de evaluar el posible efecto de otros centros asimétricos en la eficiencia catalítica. Estos compuestos se prepararon siguiendo la

metodología antes explicada, se caracterizaron y después se aplicaron en la reducción de iminas utilizando un 40 mol% de catalizador. Los resultados de estos ensayos se muestran en la Tabla 38.

En términos generales, los resultados obtenidos no presentaron una mejora significativa en cuanto a la inducción asimétrica del catalizador, aunque se pudieron llegar a obtener resultados algo superiores a los obtenidos con las sales inicialmente estudiadas. Así, por ejemplo, las sales generadas con aminas quirales mostraron bajos niveles de inducción asimétrica (34-51 % *ee*), siendo éstos incluso inferiores a los alcanzados para el correspondiente ácido carboxílico. Cabe destacar los resultados observados para los compuestos **55** y **56**, las sales derivadas de la (*R*) y (*S*)-1-fenil-etilamina, respectivamente. La reducción de la cetimina **21** con la participación de ambos compuestos dio lugar a un exceso enantiomérico del 65-66 % *ee* obteniéndose la amina (*S*)-**22**, independientemente de la naturaleza quiral de la fenil-etilamina del catalizador. Por consiguiente, este resultado sugirió que la estructura de la amina empleada en la formación de la sal tiene poca influencia en la transferencia de la quiralidad para la reducción de la cetimina, siendo el esqueleto de la L-prolina el responsable de la inducción asimétrica observada.

Respecto a la naturaleza de las aminas no quirales empleadas, las aminas primarias y más voluminosas fueron las que mostraron una mayor eficiencia catalítica. De este modo, las sales que alcanzaron una enantioselectividad mayor fueron las derivadas de la *tert*-butilamina, compuestos **68** y **69**, con un 75 % *ee* y un 84 % *ee* respectivamente. Por último, y en relación a los sistemas di-tópicos, obtenidos con las correspondientes bisaminas, cabe destacar que en general no mostraron una mejora con respecto a los sistemas mono-tópicos, alcanzando enantioselectividades similares para ambos casos.

Resumiendo, de todo el cribado realizado empleando una gran variedad de aminas para la obtención de las correspondientes sales quirales, únicamente el compuesto **69** condujo a unos niveles de inducción asimétrica comparables a los obtenidos para las *N*-carbamato-amidas y bisamidas evaluadas en los apartados anteriores (84 % *ee*, Tabla 38, Entrada 21). Cabe destacar, sin embargo, que el catalizador análogo a éste en su forma α,β -bis-amida (compuesto **29**) demostró no tener ninguna capacidad enantioselectiva en la reducción de iminas (ver Tabla 3, Entrada 7).

<p style="text-align: center;"> </p> <p style="text-align: center;"> 21 22 </p>									
Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1		85	68	41	12		96	96	65
2		86	80	42	13		95	76	51
3		89	51	57	14		95	91	51
4		89	72	49	15		98	93	74
5		84	76	50	16		97	92	18
6		95	88	35	17		96	92	66
7		78	61	66	18		85	78	58
8		56	52	65	19		96	90	73
9		93	70	51	20		86	86	75
10		86	84	34	21		92	53	84
11		94	69	46	<p>Tabla 38: Reducción enantioselectiva utilizando los compuestos iónicos como organocatalizadores.</p>				

Los resultados obtenidos con las distintas sales sugirieron de nuevo la importancia del grupo protector de la L-prolina a la hora de determinar la eficiencia catalítica de los sistemas evaluados. En este contexto, se sintetizó el compuesto **70** (análogo al mejor catalizador iónico pero sin el grupo *N*-protector en su estructura, ver Figura 137). Tal y como se muestra en la Tabla 39, en ausencia del grupo Piv no se alcanzó exceso enantiomérico. Por tanto, para asegurar el éxito de la actividad de los catalizadores iónicos es indispensable la existencia del grupo protector de la L-prolina, siendo el grupo Piv el que dio lugar, en todos los casos evaluados, a una mayor enantioselectión.

70**Figura 137:** Catalizador iónico sin grupo protector de la L-prolina.**Tabla 39:** Comparación de resultados en la reducción enantioselectiva empleando los compuestos **69** y **70** como catalizadores.

Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	 69	92	53	84	0.81
2	 70	96	88	3	0.07

Como se ha demostrado con anterioridad, el comportamiento de ciertos sistemas catalíticos varía significativamente en función del porcentaje molar de catalizador empleado cuando la concentración de la cetimina se mantiene constante. Los sistemas catalíticos más eficientes tanto en términos de actividad como enantioselectividad son aquellos que experimentan una menor variación en su comportamiento bajo estas condiciones experimentales. Teniendo en cuenta esto, se llevó a cabo un estudio de evaluación del comportamiento del compuesto **69**, variando el porcentaje molar del catalizador y manteniendo constante la concentración de la imina **21**. Los resultados obtenidos en este estudio se muestran en la Tabla 40 y la Figura 138.

Tabla 40: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **69**, manteniendo constante la concentración de la imina **21**.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <chem>C=C(Nc1ccccc1)c2ccccc2</chem> 21 </div> <div style="text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}, 16\text{ h}]{\text{Cl}_3\text{SiH (1.5 equiv), cat. 69}}$ </div> <div style="text-align: center;"> <chem>C[C@H](Nc1ccccc1)c2ccccc2</chem> 22 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 69 </div> </div>							
Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	5	0.026	0.512	82	48	36	2.50
2	10	0.051	0.512	80	63	55	2.51
3	20	0.102	0.512	86	52	75	1.41
4	30	0.154	0.512	99	87	74	1.55
5	40	0.205	0.512	92	53	84	0.81

Figura 138: Representación del ee y la ACE en función del porcentaje molar del catalizador **69**.

La reducción de la carga molar empleada del catalizador conllevó una reducción significativa tanto de la actividad como de la enantioselección observada. De este modo, la sal **69** sólo mantuvo la inducción asimétrica alcanzada con un exceso enantiomérico del 84 % ee cuando se empleó un porcentaje molar de catalizador elevado (40 mol%). Este valor de ee disminuyó ligeramente al emplearse un porcentaje molar inferior, disminuyendo a un valor de exceso enantiomérico del 75 % ee para un 20 mol% de catalizador. Por debajo de este porcentaje molar, la enantioselectividad se redujo en mayor medida. Por tanto, se necesita un elevado porcentaje molar del catalizador **69** para conseguir buenos resultados de enantioselectividad, lo que implica una baja eficiencia asimétrica de este sistema catalítico (ACE = 0.81)

Asimismo, puede concluirse que la preparación de las sales quirales mediante la neutralización de la L-prolina *N*-protegida y una amina constituye un método sencillo en la preparación de compuestos para la reducción la cetimina **21** en presencia de Cl_3SiH . No obstante, los resultados obtenidos demuestran que no fue posible, con las aminas evaluadas, optimizar la eficiencia catalítica para conseguir un sistema que mantuviese su eficiencia incluso a porcentajes molares reducidos de organocatalizador.

Como consecuencia de esto, y teniendo en cuenta la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en la preparación de líquidos iónicos (LIs) que emplean la L-prolina como contraión,¹¹⁰ se decidió evaluar si algunos compuestos conceptualmente relacionados con estos LIs podían emplearse como catalizadores para este tipo de reacción. De este modo, se planteó la síntesis de compuestos iónicos cuya estructura está compuesta por un catión de imidazolio sustituido con los grupos R_1 y R_2 , y por la Cbz-L-prolina como contraión (Figura 139).

Figura 139: Estructura general de las sales de imidazolio estudiadas como organocatalizadores iónicos.

El procedimiento de síntesis de estos compuestos se basó en adicionar 1.1 equiv de Cbz-L-prolina a una disolución de LiOH (1.1 equiv) en metanol (Figura 140). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y después, a 0 °C, se adicionó gota a gota el compuesto de imidazol (1 equiv) disuelto en metanol. La mezcla se mantuvo en baño de hielo durante una hora y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas para que se produjera el intercambio iónico. Finalmente, se filtró la mezcla resultante para eliminar la sal inorgánica formada y se evaporó el disolvente del filtrado en el rotavapor, obteniéndose así el producto deseado.

Figura 140: Síntesis de los organocatalizadores iónicos derivados de imidazol y Cbz-L-prolina.

De esta forma se sintetizaron tres compuestos iónicos derivados de la Cbz-L-prolina e imidazol, con rendimientos superiores al 92 %.

¹¹⁰ a) González, L.; Escorihuela, J.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 5356. b) Porcar, R.; Ríos-Lombardía, N.; Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V.; Garcia-Verdugo, E.; Isabel Burguete, M.; Luis, S. V. *Catal. Sci. Tech.* **2013**, 3, 2596.

Figura 141: Estructura de los compuestos iónicos sintetizados derivados de imidazol y Cbz-L-prolina.

Los resultados obtenidos con estos compuestos, usando una carga del 40 mol% de catalizador, en la reducción enantioselectiva de la cetimina **21** se muestran en la Tabla 41.

Tabla 41: Reducción enantioselectiva catalizada por los compuestos iónicos de imidazol y Cbz-L-prolina.

Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	 71	97	96	18
2	 72	50	50	35
3	 73	100	100	4

Como puede apreciarse, los resultados fueron altamente decepcionantes desde el punto de vista de la enantioselectividad alcanzada en la reducción de la cetimina **21** ($\leq 35\%$ ee), siendo significativamente menores que los obtenidos para la correspondiente Cbz-L-Pro. En vista de estos resultados se desestimó seguir con el desarrollo de nuevos sistemas empleando esta aproximación.

3.5. RECUPERACIÓN DEL CATALIZADOR

Uno de los objetivos iniciales de este trabajo, junto al desarrollo de catalizadores más eficientes, consiste en el desarrollo de metodologías que permitan un fácil aislamiento, recuperación y reutilización del organocatalizador empleado en la reducción enantioselectiva de iminas. Los organocatalizadores sintetizados basados en L-prolina presentan el problema de

que son catalizadores homogéneos, y por tanto, no se pueden separar fácilmente de la mezcla de reacción con métodos de aislamiento simples como por ejemplo la filtración.

En este sentido, el grupo del Profesor Jessop en colaboración con los grupos de los Profesores Eckert and Liotta en Georgia Tech, ha sido pionero a la hora de desarrollar diferentes metodologías que permitan la recuperación y reutilización de catalizadores homogéneos.^{111,112} Entre las diferentes aproximaciones consideradas, se han desarrollado sistemas que en presencia de un estímulo externo cambian sus propiedades de polaridad/solubilidad facilitando así su recuperación. Con esta idea en mente, se pensó en la posibilidad de desarrollar un sistema que fuese sensible a la presencia de CO₂ o del pH.¹¹³ Con estos sistemas y mediante la modificación controlada de uno de estos dos estímulos se podría, en principio, establecer una metodología que permitiera la recuperación sencilla del catalizador.

Figura 142: Nuevo compuesto sintetizado de la familia bisamidas capaz de modular su solubilidad mediante estímulos externos.

Así, se planteó la síntesis y la evaluación de la eficiencia catalítica y capacidad de recuperación del sistema catalítico **74**. Como se ha demostrado, la presencia del grupo *N*-protector Piv es el que confiere a los catalizadores derivados de la L-prolina una mayor inducción asimétrica. Mediante la introducción de una amina terciaria en la estructura del catalizador por reacción de la Piv-L-prolina con la 1,1'-di-metil-1,3-propanodiamina se puede desarrollar, en principio, un ligando “obediente”, cuya naturaleza cambiará cuando reciba un estímulo externo (Figura 142). Así, el simple cambio de pH ácido/base podría hacer que el ligando sea bien soluble en un solvente orgánico apolar o en agua. Esto permitiría desarrollar un catalizador homogéneo fácilmente aislable y recuperable. Del mismo modo, este ligando es

¹¹¹ Ablan, C. D.; Hallett, J. P.; West, K. N.; Jones, R. S.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Jessop, P. G. *Chem. Commun.* **2003**, 2972.

¹¹² Mercer, S. M.; Robert, T.; Dixon, D. V.; Jessop, P. G. *Catal. Sci. Tech.* **2012**, 2, 1315.

¹¹³ a) Jessop, P. G.; Mercer, S. M.; Heldebrant, D. J. *Energy Environ. Sci.* **2012**, 5, 7240. b) Alshamrani, A. K.; Vanderveen, J. R.; Jessop, P. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18, 19276. c) Darabi, A.; Jessop, P. G.; Cunningham, M. F. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4391.

sensible a la presencia de CO₂. En presencia de CO₂ el ligando evolucionará desde una especie neutral a la correspondiente sal de bicarbonato, lo que puede inducir cambios significativos en la propiedades de este sistema facilitando su separación y recuperación de la fase orgánica.¹¹⁴

Una vez obtenido el ligando **74** se procedió a su evaluación como catalizador. Esta evaluación permitió establecer el efecto de la introducción de la amina terciaria como elemento estructural adicional en la eficiencia catalítica de este sistema. Cuando la reacción de la reducción de la cetimina **21** se llevó a cabo empleando un 40 mol% de catalizador, se observó que el compuesto era capaz de inducir niveles aceptables de enantioselectividad (ver Tabla 42, Entrada 2), alcanzando un rendimiento del 99 % y un exceso enantiomérico del 82 % *ee*. La reducción del porcentaje molar de catalizador de un 40 mol% a un 10 mol%, manteniendo la concentración de la cetimina constante, condujo a una reducción de la enantioselectividad observada desde el 82 % *ee* al 59 % *ee*. Se debe señalar en este punto que el catalizador estructuralmente análogo a **74**, con un grupo amida derivado de la *n*-butilamina (compuesto **28**), mantuvo su eficiencia catalítica incluso cuando se emplearon niveles reducidos de catalizador (5 mol%, 85 % *ee*). Por lo que se podría concluir que la eficiencia del compuesto **74** disminuye a porcentajes molares reducidos de catalizador por la presencia del grupo funcional adicional. En cualquier caso, al demostrar un comportamiento catalítico comparable al del catalizador **28** al 40 mol% abrió la posibilidad de emplear este sistema siempre y cuando las estrategias de recuperación planteadas se pudieran demostrar eficientes.

Tabla 42: Reducción enantioselectiva variando el % molar del catalizador **74**, manteniendo constante la concentración de la imina **21**.

Entrada	mol% cat	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	<i>ee</i> (%)
1	10	0.051	0.512	98	98	59
2	40	0.205	0.512	99	99	82

En primer lugar, se estudió la solubilidad del compuesto **74**. Para ello, se prepararon 4 mL de una disolución del compuesto **74** (17 mg/mL) en CH₂Cl₂ y se realizó una extracción con el mismo volumen de agua. Los resultados demostraron que este compuesto presenta un

¹¹⁴ Alshamrani, A. K.; Vanderveen, J. R.; Jessop, P. G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18, 19276.

comportamiento de solubilidad interesante. La introducción de la amina terciaria le confiere cierta solubilidad en agua. De hecho, el análisis de las fases después de la extracción mostró que el 54 % del compuesto se encuentra en la fase orgánica y el resto en la fase acuosa.

A un sistema bifásico compuesto por H_2O y CH_2Cl_2 , 1:1 en volumen, con una concentración del compuesto **74** de 17.5 mg/mL en CH_2Cl_2 , se le burbujeó CO_2 durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, las fases se separaron y se comprobó por RMN que el catalizador no se encontraba en la fase orgánica. La presencia de CO_2 condujo a un 100 % de formación y reparto de la correspondiente sal del compuesto **74** en la fase acuosa. Estos resultados parecieron indicar que es posible transferir el catalizador cuantitativamente de la fase orgánica a la fase acuosa. Una vez comprobado este aspecto, se procedió a evaluar la recuperación del compuesto **74** desde la fase acuosa a la orgánica. Para ello, a continuación se volvieron a mezclar la fase orgánica y la acuosa, y se burbujeó N_2 durante diferentes intervalos de tiempo de 15 min, 2 horas y 24 horas. Para el primer intervalo de tiempo la recuperación en la fase orgánica fue inferior al 6 %, lo que representa un 10 % de la cantidad máxima teniendo en cuenta que el reparto del compuesto **74** en agua, a esta concentración, fue 54:46 según lo calculado anteriormente. Al aumentar el tiempo de exposición al nitrógeno, la recuperación mejoró al 46 % para dos horas y al 86 % para 24 horas con respecto al máximo extraíble (54 %). Por tanto, la recuperación del catalizador **74** desde la fase acuosa a la orgánica no fue suficientemente eficiente. Este problema puede relacionarse con la basicidad de este compuesto que hace que esté parcialmente protonado en agua. De hecho, en un sistema bifásico como el anterior ($\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:1 en volumen) con una concentración del compuesto **74** de 17.5 mg/mL en CH_2Cl_2 , al basificar el pH de la fase acuosa ($\text{pH} > 10$), el compuesto **74** se localizó en más de un 95 % en la fase orgánica.

Figura 143: Método de recuperación del catalizador **74**.

En principio se podría diseñar una metodología que permitiera la separación y aislamiento de los productos del catalizador como la fácil reparación de éste. La Figura 143

muestra de manera esquemática esta metodología. La reacción de reducción se realizaría de manera convencional en CH_2Cl_2 ; una vez finalizada la reacción, a la mezcla resultante se le añadiría una solución acuosa de NaHCO_3 que permitiera realizar la hidrólisis del Cl_3SiH empleado en exceso, generando de este modo *in situ* el CO_2 necesario para la formación del correspondiente carbonato del compuesto **74**. Así, en la fase orgánica se encontraría exclusivamente la amina **22** mientras que el catalizador se encontraría en la fase acuosa en forma de sal. El cambio de pH de la fase acuosa ($\text{pH} > 10$) y su posterior extracción con un disolvente orgánico permitiría la recuperación del catalizador.

Para comprobar la utilidad de esta metodología se llevó a cabo la reducción con el procedimiento estándar empleando un 40 mol% del compuesto **74**. Una vez realizado el work-up con una disolución de NaHCO_3 , como se ha indicado anteriormente, se analizó la fase orgánica por ^1H -RMN y se observó que el espectro no mostraba señales características del catalizador (ver Figura 144A). Por tanto, este procedimiento permitió separar completamente el catalizador y la amina formada, evitándose la necesidad de aplicar procesos de separación tediosos e intensivos en consumo de disolventes como la separación por cromatografía.

Figura 144: Recuperación del catalizador **74** en la reducción de iminas. **A)** Comparación de espectros ^1H -RMN del producto de la reducción y del catalizador (no se observa ninguna señal del catalizador en el producto obtenido). **B)** Espectro ^1H -RMN del catalizador recuperado de la fase acuosa del work-up.

La fase acuosa recogida se basificó a $\text{pH} > 10$, y se extrajo con CH_2Cl_2 , obteniéndose un 76 % de recuperación del catalizador, si bien éste mostró cierta contaminación de la amina quiral (cerca de un 24 %) que se había transferido a la fase acuosa (ver Figura 144B).

Puede concluirse que aunque el catalizador **74** necesita un elevado porcentaje molar (40 mol%) para llevar a cabo la reducción de la cetimina modelo **21** con una enantioselectividad aceptable (82 % ee), la introducción de la amina terciaria en su estructura

proporciona una metodología para la simple separación del producto y el catalizador, además de la recuperación de este último.

3.6. ORGANOCATALIZADORES INMOVILIZADOS

Además de estudiar los factores estructurales y llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción que permitan el diseño y desarrollo a nivel molecular de una serie de organocatalizadores más eficientes, uno de los elementos clave para desarrollar un proceso más sostenible consiste en el diseño de metodologías que permitan una fácil separación del catalizador de los productos, así como su recuperación y reutilización. Aunque en el apartado anterior se ha desarrollado una metodología que permite la recuperación parcial del catalizador, en el presente apartado se planteó la evaluación de diferentes aproximaciones que permitieran alcanzar este objetivo.

Una solución elegante a este problema es la introducción de una separación de fase parcial o permanente entre el catalizador molecular y la fase que contiene los sustratos y productos, que generalmente será una fase líquida (disolución del producto). La separación de fases se puede lograr confinando el catalizador en una fase líquida inmiscible en la fase del producto (sistemas liq-liq o liq-scF) que permita la fácil separación de las dos fases y por tanto, la recuperación del catalizador. En este sentido, el uso de sistemas bifásicos involucrando agua o líquidos iónicos/fluidos supercríticos han permitido el desarrollo de procesos catalíticos incluso a escala industrial.¹¹⁵ Otra alternativa es la inmovilización del catalizador homogéneo en un soporte sólido para obtener sistemas heterogéneos que permitan una simple separación y recuperación de los catalizadores. Una ventaja adicional del uso de catalizadores inmovilizados es que permiten un desarrollo simple de procesos en flujo empleando un reactor de lecho fijo. Así, estos sistemas no sólo facilitan la separación y la recuperación de los catalizadores, sino que también ofrecen una mayor productividad.

En el contexto de esta Tesis Doctoral, la inmovilización de los sistemas diseñados anteriormente es muy atractiva, ya que alguno de los sistemas ha mostrado una mayor eficiencia asimétrica a altos porcentajes molares de catalizador. De este modo, su inmovilización en un soporte facilitará su recuperación y reutilización. Atendiendo a los resultados obtenidos, se decidió sintetizar una familia de organocatalizadores inmovilizados en soportes poliméricos, basados en derivados de L-prolina, ya que en apartados anteriores este

¹¹⁵ Cole-Hamilton, D. J.; Tooze, R, P. *Catalyst Separation, Recovery and Recycling: Chemistry and Process Design*. Springer, **2006**.

tipo de compuestos demostraron poder actuar como catalizadores eficientes en la reducción enantioselectiva de cetiminas. A la hora de llevar a cabo la inmovilización del catalizador en un soporte orgánico y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en fase homogénea, se plantearon dos metodologías diferentes para conseguir la heterogenización de las especies catalíticamente activas. Estas dos estrategias se basaron en la inmovilización del catalizador sobre un soporte polimérico preformado con presencia de grupos funcionales que permitiesen bien una inmovilización mediante una unión no covalente (iónica), o alternatively por unión covalente. En la Figura 145 se resumen los diferentes polímeros utilizados en la inmovilización del organocatalizador.

Figura 145: Estrategias de anclaje al soporte polimérico y representación estructural de los diferentes polímeros empleados.

En la mayoría de los casos se eligieron polímeros entrecruzados con un esqueleto polimérico de estireno-divinilbenzeno (PS-DVB) debido a que son comercialmente accesibles, presentan buena estabilidad térmica y mecánica, y es posible introducir diferentes tipos de funcionalización.¹¹⁶ Los copolímeros de PS-DVB fueron desarrollados inicialmente para la producción de resinas de intercambio iónico, y continúan utilizándose con esta finalidad.^{75a,117} Estos polímeros son esencialmente insolubles si el entrecruzamiento es superior al 0.2 %, pero pueden hincharse en una extensa variedad de disolventes orgánicos dependiendo de la presencia de fases tipo gel. La capacidad del poliestireno para hincharse disminuye generalmente al aumentar el entrecruzamiento de la resina.

¹¹⁶ Lu, J.; Toy, P. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815.

¹¹⁷ Obrecht, D.; Villalgordo, J. M. *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*. Elsevier Science Ltd., **1998**.

Por ello, uno de los factores que determina las características físico-químicas de estos soportes que se han empleado en la preparación de los catalizadores inmovilizados es el grado de entrecruzamiento. De este modo, se han empleado tanto resinas de bajo grado de entrecruzamiento (< 5 % DVB, tipo gel o microporosas) como resinas de alto grado de entrecruzamiento (> 10 % DVB, resinas macroporosas).

Las resinas microporosas, también conocidas como resinas de tipo gel, poseen un bajo grado de entrecruzamiento (0.5-5 % DVB) y no presentan porosidad a menos que se hinchen con un disolvente. En presencia de un disolvente adecuado (THF, dioxano, cloroformo, diclorometano) la solvatación de la red polimérica produce la separación de las cadenas de polímero, formando “poros” que son ocupados por el disolvente. La presencia de estos poros favorece el acceso de los reactivos a los centros activos de la matriz polimérica. Cabe señalar que esta porosidad es temporal, debido a la naturaleza reversible de la solvatación, y se mantiene mientras el disolvente se encuentre en contacto con la red polimérica. Así, al secar la resina, no existe prácticamente porosidad, exceptuando algunos microporos existentes entre los pequeños núcleos cuya agregación da lugar a la formación de los gránulos de resina. Estos polímeros se venden comercialmente como cuentas esféricas con una amplia variedad de grupos funcionales y linkers. Además, estos grupos no se encuentran únicamente en la superficie de las esferas, sino que están distribuidos uniformemente por todo el polímero.¹¹⁸ Las resinas microporosas presentan las siguientes ventajas: 1) Mayor resistencia mecánica y mayor facilidad de uso; 2) Mayor velocidad de reacción de los poros de funcionalización en presencia de un disolvente adecuado; 3) Obtención de mayores grados de funcionalización.

Por otra parte, las resinas macroporosas se caracterizan por poseer una porosidad permanente (independiente del disolvente utilizado), un elevado grado de entrecruzamiento (20-80 % DVB) y una gran superficie interna específica. La elevada porosidad, rigidez y superficie interna de este tipo de resinas, hacen que la accesibilidad y por tanto, la reactividad de los grupos funcionales presentes en la resina, sean prácticamente constantes. Debido a que la reactividad de las resinas macroporosas no es función de su hinchado (porosidad permanente), las reacciones pueden llevarse a cabo generalmente en una variedad de disolventes sin cambios apreciables en la velocidad de reacción. Sus desventajas pueden incluir una baja reactividad en algunos casos, menor capacidad y a veces una baja estabilidad mecánica de las cuentas que tienden a romperse cuando se utilizan repetidas veces, formándose finas partículas con las que es extremadamente difícil trabajar.

¹¹⁸ a) Corain, B.; Kralik, M. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2001**, 173, 99. b) Corain, B.; Zecca, M.; Jeřábek, K. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2001**, 177, 3.

En cuanto a las ventajas de las resinas macroporosas, éstas serían: 1) Mayor facilidad de manejo en los procesos de filtración y separación; 2) Presencia de centros reactivos más accesibles independientemente del disolvente empleado; 3) Menor resistencia a la difusión interna de los reactivos.

Por tanto, la elección del tipo de estructura polimérica puede afectar de manera importante al comportamiento catalítico del sistema inmovilizado a evaluar.

Como una alternativa a las resinas de esqueleto polimérico de PS-DVB, se planteó el empleo de un nuevo polímero lineal y soluble en disolventes orgánicos, como es la poli-(acril-homocisteína-tiolactona). La presencia de unidades de tiolactona en este polímero proporciona la funcionalización adecuada para la introducción ortogonal de diferentes grupos funcionales mediante reacciones de amidólisis y reacciones “click” tiol/alqueno. De este modo, estos sistemas se pueden emplear para la inmovilización sencilla de un gran número de funcionalidades. La elección de las condiciones de inmovilización puede facilitar la creación de sistemas “auto-soportados”, vía entrecruzamiento S-S, que pueden ser insolubles en el medio de reacción, facilitando así el aislamiento y la recuperación del catalizador inmovilizado (*vide infra*).

3.6.1. Catalizadores inmovilizados por enlace iónico

Figura 146: Estructura del organocatalizador unido al soporte polimérico por enlace iónico.

La primera estrategia para soportar los catalizadores se basó en su inmovilización vía no covalente gracias a una metodología análoga a la desarrollada en el apartado anterior, donde la inmovilización se produjo mediante la formación de una unión iónica basada en una reacción ácido-base entre el soporte y la especie catalítica (Figura 146). Para ello, se requirió la presencia de grupos funcionales básicos en el polímero, en particular aminas, capaces de reaccionar con el ácido carboxílico de la L-prolina *N*-protegida, dando así lugar a la inmovilización de las correspondientes sales catalíticamente activas.

En este caso se emplearon resinas comerciales de PS-DVB cuya estructura contenía aminas bencílicas ($-CH_2NH_2$) como grupo funcional. El empleo de estas resinas, comercialmente

disponibles, permitió conocer de manera exacta las características de la red polimérica (porosidad, grado de entrecruzamiento, etc.), ya que el polímero modificado, en principio, presentaría esencialmente características similares al polímero de partida.

Este tipo de catalizadores se pudo obtener de una forma rápida y sencilla mezclando el correspondiente polímero con el derivado de L-prolina disuelto en CH_2Cl_2 y agitando a temperatura ambiente durante 24 horas para que se produjera la neutralización (Figura 147). Una vez transcurrido ese tiempo, el polímero se filtró y se lavó para obtener el producto deseado.

Figura 147: Síntesis de los organocatalizadores enlazados de forma iónica al soporte polimérico con aminas bencílicas.

Los catalizadores inmovilizados por enlace iónico se caracterizaron por FT-ATR-IR. A modo de ejemplo, en la Figura 148 se muestra una comparación del espectro de la resina **83** y el polímero de partida. En ella, se observa la aparición de la banda ancha correspondiente a los protones del amonio ($-\text{NH}_3^+$) entre 2500 y 3250 cm^{-1} . Del mismo modo, se aprecian las bandas a 1700 cm^{-1} asignable al C=O del Cbz y 1600 cm^{-1} correspondiente al C=O del carboxilato.

Figura 148: Comparación de los espectros de FT-ATR-IR para estudiar la formación del catalizador **80**.

Seguidamente, se estudió la inmovilización de los catalizadores empleando la poli-(acril-homocisteína-tiolactona) (**pAHT**). Este polímero se preparó mediante una polimerización radicalaria controlada del compuesto **77**, en concreto empleando la técnica RAFT de

polimerización controlada (Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer). Como se ilustra en la Figura 149, el monómero **77** se sintetizó de manera sencilla mediante una reacción de acilación entre la D,L-homocisteína-tiolactona (**75**) y el cloruro del ácido acrílico (**76**). Después, la polimerización del monómero se realizó empleando CMDTTC como agente de transferencia (CTA) y AIBN como iniciador radicalario utilizando una relación $[M]_0/[CTA]/[AIBN] = 100/0.67/0.06$, con DMF como disolvente y una temperatura de 110 °C. Durante la polimerización se observó un aumento apreciable de la viscosidad de la solución junto con una ausencia completa de cualquier precipitado. Después de 24 horas, se tomó una muestra de la mezcla de reacción y se analizó por ^1H -RMN, confirmando que la polimerización tuvo lugar con una conversión de monómero mayor del 95 %. El polímero se precipitó con metanol frío, se purificó mediante su redisolución en DMF y reprecipitación en metanol, y finalmente se lavó con éter dietílico para dar un sólido que se correspondió con un 85 % del rendimiento en peso. El polímero se analizó por cromatografía de exclusión de tamaño (SEC) (8 mg de **pAHT**/mL en DMF y 0.1 % (w/w) de LiBr), mostrando un peso molecular de $M_n = 20.7 \text{ kg/mol}$ y una polidispersidad (PDI) de 1.582.

Figura 149. Ruta sintética para la obtención del polímero **pAHT**.

El espectro de ^1H -RMN del **pAHT** se presenta en la Figura 150. Como se puede apreciar existe una correlación entre las señales observadas para el polímero y las señales características del monómero **77**, si bien en el caso del polímero las señales fueron más anchas y no mostraron multiplicidad. Además, también se observó una nueva señal ancha a 1.5 ppm correspondiente a los protones alifáticos de la cadena principal. El homopolímero **pAHT** también se caracterizó por TGA y DSC. El TGA mostró dos regiones de pérdida de masa. La pequeña pérdida inicial de masa de cerca del 5 %, en un intervalo de temperatura de 50 a 120 °C, se debe a la pérdida de disolvente residual. La segunda zona de pérdida de masa se obtuvo en el intervalo de 260 hasta 585 °C, correspondiente a la descomposición térmica del polímero, siendo el polímero térmicamente estable, por tanto, hasta 260 °C. Por otro lado, el DSC presenta una única transición vítrea a 195 °C.

Figura 150: Comparación de los espectros de ^1H -RMN para el monómero **77** y el homopolímero **pAHT** obtenido por polimerización controlada tipo RAFT.

Una vez obtenido el polímero **pAHT**, se procedió a su funcionalización con grupos amina (ver Figura 151), ya que la presencia de estos grupos en el soporte permitiría la inmovilización no covalente mediante la formación de la correspondiente sal de la L-prolina *N*-protegida, de forma análoga a lo efectuado para los polímeros de PS-DVB. Esta modificación se llevó a cabo mediante la apertura de la tiolactona por una reacción de aminólisis del **pAHT** con la 1,1'-dimetil-1,3-propanodiamina. La amina primaria de este compuesto reaccionó con la tiolactona para dar la correspondiente amida, quedándose el polímero funcionalizado con restos de amina terciaria. La reacción de aminólisis de la tiolactona genera *in-situ* la producción de grupos tiol. Así, seleccionándose las condiciones adecuadas de reacción, puede favorecerse la formación de puentes S-S por reacción de los grupos tiol. Este proceso conllevaría el auto-entrecruzamiento del polímero funcionalizado (**78**) que lo haría insoluble en disolventes orgánicos, facilitando de esta forma su aislamiento y recuperación. De este modo, se llevó a cabo la reacción entre la **pAHT** y la 1,1'-dimetil-1,3-propanodiamina en presencia de Et_3N como catalizador y empleando DMSO como disolvente, ya que el DMSO se considera como un agente de oxidación suave que favorece la formación de puentes disulfuro en presencia de oxígeno. Bajo estas condiciones de trabajo se observó la gelación del medio de reacción, como consecuencia de la apertura de la tiolactona en presencia de la amina y el consiguiente entrecruzamiento de las cadenas poliméricas por enlaces de S-S (Figura 152).

Figura 151: Modificación del polímero **pAHT** para la obtención del polímero **78**.

Figura 152: Formación del gel en la síntesis del polímero **78**.

La apertura de la tiolactona se pudo monitorizar por espectroscopia FT-ATR-IR. Tal y como se representa en la Figura 153, el espectro del polímero modificado **78** mostró la desaparición del hombro a 1696 cm^{-1} (asociado al grupo carbonilo de la tiolactona) y el desplazamiento del pico característico de la amida de 1653 cm^{-1} a números de onda ligeramente más bajos (1651 cm^{-1}). Igualmente, se observó la desaparición de la banda a 921 cm^{-1} asociada al (O)C-S de la tiolactona y la aparición de nuevas bandas relacionadas con la amina (1244 cm^{-1} y 1092 cm^{-1}).

Figura 153: Comparación de los espectros de FT-ATR-IR para estudiar la formación del polímero **78**.

Una vez obtenido el soporte funcionalizado con los grupos amina ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) se procedió a la inmovilización de la Cbz-L-prolina, siguiendo la misma metodología explicada con anterioridad para las resinas de PS-DVB. La formación de la correspondiente sal inmovilizada (compuesto **83**) se confirmó mediante la comparación de los espectros de FT-ATR-IR de los polímeros antes y después de la reacción (Figura 154). En el nuevo polímero modificado se apreció la aparición de una nueva banda a 1699 cm^{-1} asignable al C=O del grupo Cbz y unas

bandas adicionales a 1359 cm^{-1} y a 1117 cm^{-1} características de la presencia de la L-prolina, ausentes en el polímero de partida.

Figura 154: Comparación de los espectros de FT-ATR-IR para estudiar la formación del compuesto **83**.

En resumen, empleando la inmovilización no covalente se obtuvieron cinco nuevos compuestos (ver Figura 155) empleando tanto resinas comerciales de PS-DVB como soportes de acrilamida preparados en el laboratorio. Así pues, se consiguieron sintetizar sistemas inmovilizados con cierta diversidad estructural variando tanto el tipo de soporte como su carga o el grupo protector de la L-prolina. El análisis de combustión de estos compuestos permitió determinar de forma cuantitativa la carga del catalizador.

Figura 155: Organocatalizadores enlazados de forma iónica al soporte polimérico.

3.6.2. Catalizadores inmovilizados por enlace covalente

Figura 156: Estructura del organocatalizador unido al soporte polimérico por enlace covalente.

A continuación se mostrarán los catalizadores soportados preparados empleando la inmovilización covalente (Figura 156). Los primeros sistemas (resinas **84** y **85**, Figura 158) se prepararon mediante la modificación química (*"grafting"*) de una resina comercial de PS-DVB que presentaba en su estructura grupos amino bencílicos ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$). Este procedimiento permitió una fácil preparación de las correspondientes bisamidas por reacción con la Cbz-L-prolina y el polímero correspondiente. Así, se emplearon dos resinas macroporosas de partida que presentaban distinto grado de funcionalización, siendo una de baja carga y otra de alta carga de grupos amina (0.5 meq de NH_2/g y 2.0 meq de NH_2/g , respectivamente).

La inmovilización de la Cbz-L-prolina se llevó a cabo como se muestra en la Figura 157, empleando THF seco como disolvente y cloroformato de etilo como agente de acoplamiento para generar la amida correspondiente.

Figura 157: Síntesis de los organocatalizadores inmovilizados **84** y **85**.

Figura 158: Organocatalizadores inmovilizados enlazados de forma covalente utilizando aminometil-poliestireno macroporoso.

Una vez lavadas y secadas las resinas obtenidas, el análisis de combustión de estos dos compuestos permitió determinar de forma cuantitativa el anclaje del catalizador, concluyendo que la carga fue de 0.18 y 1.24 meq/g para los compuestos **84** y **85**, respectivamente. Además, estos nuevos polímeros se caracterizaron por espectroscopia de infrarrojo. A modo de ejemplo, se muestra la comparación del espectro del compuesto **85** con su polímero de partida

(Figura 159). La aparición de nuevas bandas asignables a la correspondiente *N*-carbamato-amida permitieron verificar el anclaje de la Cbz-L-prolina al soporte polimérico. Así, puede destacarse la aparición de una banda a 3339 cm^{-1} correspondiente al N-H de la amida formada, así como las bandas a 1750 cm^{-1} (C=O del carbamato) y 1689 cm^{-1} (C=O de la amida), características de los dos nuevos grupos C=O incorporados a la matriz polimérica.

Figura 159: Comparación de los espectros de FT-ATR-IR para estudiar la formación del catalizador **85**.

El modo de unión del catalizador inmovilizado al soporte se ha comprobado que puede jugar un papel importante a la hora de determinar la eficiencia del sistema catalítico resultante, en particular en el caso de catalizadores enantioselectivos. Es por ello que en numerosas ocasiones se busca que el centro catalítico se una a la superficie del soporte a través de un espaciador (*linker*) que por un lado facilite el proceso de anclaje y por otro minimice las posibles interferencias estéricas y electrónicas del soporte.

En este sentido, se consideró la utilización de la bisamida **74**, preparada y estudiada como organocatalizador en la reducción de la cetimina **21** en el apartado 3.5 (Tabla 42). La presencia de un segundo grupo funcional dimetil amino alejado del centro catalítico podría utilizarse para realizar el proceso de inmovilización de modo que, en el catalizador anclado correspondiente, existiera un espaciador butilénico entre el punto de anclaje y el centro catalítico (ver Figura 160). Por otro lado, el empleo del compuesto **74** proporcionaba una ventaja adicional como era la presencia del grupo Piv sobre el nitrógeno de la prolina, lo que se ha visto que era claramente beneficioso para el comportamiento catalítico.

Por otro lado, se necesitó un soporte comercialmente accesible que pudiera reaccionar con el grupo funcional dimetilamino. En este sentido, la resina de tipo Merrifield (clorometil-

poliestireno-divinilbenzeno, PCIVB-DVB), siendo comercialmente disponible con diferentes grados de funcionalización y entrecruzamiento, presenta la funcionalización adecuada para llevar a cabo la inmovilización del compuesto **74** mediante una reacción de alquilación entre los grupos clorometilo del polímero y la amina terciaria del catalizador.

Figura 160: Estrategia para inmovilizar el organocatalizador **74** sobre un soporte polimérico.

Para este tipo de sistemas, el procedimiento de síntesis (Figura 161) consistió en disolver el catalizador **74** (3 equiv) en DMF y adicionar el correspondiente polímero (1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 horas.

Figura 161: Síntesis de los organocatalizadores inmovilizados **86** y **87**.

Una vez transcurrido ese tiempo, se realizó el test de la NBP (Figura 162).¹¹⁹ Este test es un método colorimétrico, desarrollado en nuestro grupo de trabajo, para el análisis cualitativo de la presencia de grupos cloruro de metilo en los polímeros de tipo Merrifield, tanto de tipo gel como macroporosos. Así, cuando la resina se suspende en una solución de NBP (4-(4-nitrobenzil)piridina) en CH₂Cl₂/DMF con un 5 % de Et₃N, ésta se colorea siempre que contenga en su estructura grupos clorometilo (test NBP positivo). El rango del color de la resina va desde rosa a violeta, dependiendo de la cantidad de grupos -CH₂Cl presentes en la resina. En cambio, la ausencia de color de la resina es indicativo de la no presencia de grupos -CH₂Cl (test NBP negativo). En el caso de la síntesis de los compuestos **86** y **87**, el test de la NBP fue negativo indicando la transformación cuantitativa de todos los grupos -CH₂Cl en las correspondientes sales de amonio. De este modo se obtuvieron los catalizadores **86** y **87** que se diferencian entre sí en función de la carga de la resina de partida.

¹¹⁹ Galindo, F.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Gavara, R.; Luis, S. V. J. *Comb. Chem.* **2004**, 6, 859.

Figura 162: Test de la NBP para observar si la sustitución se ha producido por completo.

De nuevo, el análisis de combustión de los polímeros obtenidos permitió calcular de forma cuantitativa la carga del catalizador en cada uno de los sistemas (2.11 meq/g para **86** y 0.74 meq/g para **87**). También se caracterizaron por FT-ATR-IR. La Figura 163 ilustra la comparación de los espectros obtenidos para el catalizador inmovilizado **86** y el de la correspondiente resina Merrifield de partida. En ella se observa la aparición de dos nuevas bandas a 1668 cm^{-1} y 1607 cm^{-1} asignables a los grupos C=O de los grupos amida. Por otro lado, la desaparición completa de la señal del grupo C-Cl a 1265 cm^{-1} evidenció la sustitución de todos los grupos $-\text{CH}_2\text{Cl}$ por la correspondiente sal de amonio ($-\text{[CH}_2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_2\text{-R][Cl}^-]$) en el catalizador inmovilizado.

Figura 163: Comparación de los espectros de FT-ATR-IR para estudiar la formación del catalizador **86**.

Finalmente, se procedió al intercambio del contraión Cl^- por NTf_2^- . La naturaleza de este contraión define la polaridad del sistema soportado. De este modo, el intercambio de Cl^- por NTf_2^- debe conducir a sistemas poliméricos de mayor compatibilidad con disolventes apolares como el CH_2Cl_2 en el que se lleva a cabo la reacción de reducción. Este intercambio se realizó de manera sencilla poniendo en contacto una suspensión de los polímeros **86** y **87** en una solución de la sal de LiNTf_2 en metanol (Figura 164).

Figura 164: Síntesis de los organocatalizadores inmovilizados **88** – **89**.

La carga de los polímeros resultantes se determinó, de nuevo, por análisis elemental, siendo de 1.43 y 0.33 meq/g para los compuestos **88** y **89** respectivamente. El intercambio iónico se monitorizó por espectroscopia infrarroja. Así, por ejemplo, en la Figura 165 se muestra la comparación de los espectros de FT-ATR-IR del polímero inicial (**86**) y el del polímero resultante del intercambio (**88**). La aparición de tres nuevas bandas a 1183 cm^{-1} , 1135 cm^{-1} y 1056 cm^{-1} (características del anión NTf_2^-) confirmó el intercambio de anión Cl^- por el NTf_2^- .

Figura 165: Comparación de los espectros de FT-ATR-IR para estudiar la formación del catalizador **88**.

De este modo, la segunda metodología de inmovilización covalente ensayada permitió obtener cuatro sistemas poliméricos macroporosos (**86-89**, Figura 166) potencialmente aptos para ser empleados como catalizadores inmovilizados en la reducción de cetimas, donde se introdujeron variaciones en cuanto a la carga del grupo funcional y a la naturaleza del anión.

Figura 166: Organocatalizadores inmovilizados enlazados de forma covalente utilizando clorometil-poliestireno macroporoso.

Por último, se empleó una vez más el polímero **pAHT** para la preparación de un catalizador inmovilizado, pero en esta ocasión de forma covalente (Figura 167). El polímero **90** se preparó por aminólisis de la **pAHT** empleando como amina la 2-aminoetil-Cbz-L-prolina (Figura 168), ya que este compuesto presenta por un lado los elementos estructurales necesarios para actuar como catalizador en la reducción de la cetimina y por otro una amina secundaria necesaria para la reacción de apertura de la tiolactona.

Figura 167: Organocatalizador soportado sobre pAHT.

Figura 168: Síntesis del organocatalizador inmovilizado **90**.

La síntesis del catalizador **90** se llevó a cabo mediante la reacción de la 2-aminoetil-Cbz-L-prolina (1.5 equiv) con el polímero **pAHT** empleando Et₃N (3 equiv) en DMSO en presencia de

oxígeno. Transcurridas 24 horas de reacción, el disolvente de la reacción se evaporó con corriente de N_2 y el polímero obtenido se lavó con metanol para eliminar los reactivos en exceso, obteniendo de nuevo un sistema insoluble debido al entrecruzamiento. La apertura de la tiolactona permitió la inmovilización del grupo funcional y el consiguiente entrecruzamiento de las cadenas poliméricas por puentes de S-S. El espectro de FT-ATR-IR (Figura 169) mostró, como en el caso del polímero **78**, la desaparición de las bandas correspondientes a la tiolactona (hombro a 1696 cm^{-1} (C=O) y la banda a 921 cm^{-1} del (O)C-S), junto con la aparición de nuevas bandas asociadas a la presencia del fragmento de Cbz-L-prolina. La carga del catalizador **90** se determinó por análisis elemental, siendo ésta 2.18 meq/g.

Figura 169: Comparación de los espectros de FT-ATR-IR para estudiar la formación del catalizador **90**.

3.6.3. Aplicación de los catalizadores inmovilizados en la reducción enantioselectiva de iminas

Una vez sintetizados y caracterizados todos los compuestos poliméricos, se procedió a su evaluación como organocatalizadores en la reducción enantioselectiva de la cetimina modelo **21** utilizando un porcentaje molar de catalizador del 40 mol%.

La Tabla 43 resume los resultados obtenidos en la reacción modelo al utilizar los organocatalizadores unidos de forma no covalente (iónica) al soporte polimérico. En general, los catalizadores inmovilizados en soportes de PS-DVB mostraron una baja actividad con rendimientos en algunos casos inferiores al 70 %. Este mismo fenómeno se había observado con anterioridad para los sistemas análogos homogéneos (ver Tabla 38).

Tabla 43: Reducción enantioselectiva utilizando los catalizadores inmovilizados por unión iónica.

Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	 (0.29 mmol/g polímero) 79	79	69	22
2	 (1.50 mmol/g polímero) 80	70	68	2
3	 (0.22 mmol/g polímero) 81	61	58	48
4	 (1.56 mmol/g polímero) 82	95	87	30
5	 (2.34 mmol/g polímero) 83	93	93	2

El único sistema inmovilizado que mostró un rendimiento superior al 90 % fue el catalizador soportado en el polímero derivado de la poli-tiolactona (**83**). En cuanto a la enantioselectividad, ésta fue inferior que la obtenida para las sales análogas evaluadas en solución, con una caída de enantioselectividad de cerca del 20 %. Cabe destacar que la carga de los catalizadores inmovilizados en resinas de PS-DVB ejerció un importante efecto en la inducción asimétrica. En todos los casos se consiguió una mayor inducción empleando resinas de baja carga. La naturaleza iónica y porosa de los polímeros puede hacer que la difusión de los reactivos a los centros activos no esté favorecida, especialmente en los sistemas

poliméricos de alta carga. De este modo la reacción no catalizada puede estar favorecida reduciéndose la inducción asimétrica alcanzada.

Los resultados obtenidos para los compuestos unidos covalentemente al soporte polimérico se resumen en la Tabla 44. De nuevo, la inmovilización del catalizador en el soporte condujo, en general, a una caída de la eficiencia catalítica especialmente en relación a la enantioselectión observada, obteniéndose niveles bajos de enantioselectividad ($ee \leq 32\%$). Aunque los resultados no fueron óptimos, se pudieron establecer algunas tendencias de interés. De las dos estrategias elegidas para la inmovilización covalente, la que se basó en la alquilación del nitrógeno (compuestos **86-89**) condujo a mejores resultados que aquella en la que se inmovilizó Cbz-L-prolina formado una amida (**84-85**). El polímero derivado de la **pAHT** mostró, de nuevo, una nula inducción asimétrica, tal vez por la posibilidad de que el esqueleto polimérico de poliamida pueda dar a una reacción catalizada no enantioselectiva.

La presencia de grupos iónicos (sales de amonio) en la estructura del polímero y su naturaleza exacta parecen jugar un papel importante en la inducción asimétrica observada para la reacción de reducción. En este sentido, los compuestos **86** y **87**, que contienen un cloruro como contraión, dieron lugar en ambos casos el producto de la reducción en su forma racémica. En cambio, al intercambiar el Cl^- por el NTf_2^- (compuestos **88** y **89**), se observó un incremento en la enantioselectividad del proceso con un exceso enantiomérico para la amina del 18% ee y 32% ee respectivamente. Aunque estos valores de enantioselectividad son modestos, la explicación de este hecho puede estar relacionada con la diferente polaridad proporcionada por la sal de amonio. De hecho, al llevar a cabo la reacción empleando los catalizadores que presentaban sales de amonio con Cl^- , el polímero no se mojó, quedando éste sobre la superficie de la mezcla de reacción. En cambio, para el mismo derivado con NTf_2^- el polímero si se mojó, llenando sus poros con el medio de reacción y depositándose en el fondo de la disolución. De este modo, es posible que la diferencia de enantioselectividad observada se pueda explicar por la diferente difusión de los reactivos a los centros activos del catalizador soportado, en función de la compatibilidad del soporte y el medio de reacción. Así, si la difusión se ve limitada, la reducción no enantioselectiva tendrá lugar en la solución fuera de los poros del catalizador, y como consecuencia el nivel del exceso enantiomérico disminuirá.

Cabe destacar que los polímeros de baja carga dieron lugar a un exceso enantiomérico ligeramente mayor, lo cual puede estar de nuevo relacionado con la difusión. El carácter más iónico de los polímeros con alta carga parece no favorecer la difusión de los reactivos a los centros activos, disminuyendo la influencia de la reacción catalizada enantioselectivamente.

Tabla 44: Reducción enantioselectiva utilizando los catalizadores inmovilizados por unión covalente.

<div style="text-align: center;"> <p>21 22</p> </div>				
Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	(0.18 mmol/g polímero) 84	47	33	8
2	(1.24 mmol/g polímero) 85	84	74	0
3	(2.11 mmol/g polímero) 86	98	98	0
4	(0.74 mmol/g polímero) 87	100	100	0
5	(1.43 mmol/g polímero) 88	50	49	18
6	(0.33 mmol/g polímero) 89	98	98	32
7	(2.18 mmol/g polímero) 90	93	93	7

Ya que el único compuesto que presentó cierta actividad enantioselectiva fue el catalizador **89**, se llevaron a cabo ensayos con distintos porcentajes molares de este compuesto para estudiar su comportamiento al cambiar la relación sustrato-catalizador. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 45.

Tabla 45: Reducción enantioselectiva utilizando distinto porcentaje molar del catalizador **89**.

Entrada	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	10	0.051	0.512	86	85	10
2	30	0.154	0.512	83	83	45
3	40	0.205	0.512	98	98	32

Los ensayos llevados a cabo reflejaron que al disminuir el porcentaje del catalizador **89** a un 30 mol% se logró aumentar ligeramente la inducción asimétrica (45 % ee), pero a su vez disminuyó el rendimiento de la reacción (83 %). Sin embargo, al emplear un 10 mol% de catalizador, el ee decayó hasta un 10 %. Por tanto, el compuesto **89** demostró no ser un catalizador adecuado para la reducción enantioselectiva de iminas.

Si la difusión de los reactivos a los centros activos de las resinas macroporosas es uno de los factores que puede limitar la inducción asimétrica, la influencia de este factor se puede minimizar empleando otro tipo de soporte, en concreto resinas de tipo gel o microporosas. Como se ha mencionado con anterioridad, este tipo de resinas, en presencia de un disolvente adecuado, se mojan aumentando su volumen apreciablemente, exponiendo todos sus centros activos y minimizando los problemas relacionados con la difusión. De este modo, los catalizadores con una estructura análoga al compuesto **89** pero soportados en una resina de PS-DVB de tipo gel podrían, si la difusión es uno de los factores limitantes, mejorar la eficiencia catalítica del sistema inmovilizado. Para poder comprobar esta hipótesis se sintetizó y caracterizó, empleando la misma metodología sintética, un sistema análogo al polímero **89** pero empleando una resina Merrifield de tipo gel, con bajo grado de entrecruzamiento (1 % DVB). Para la síntesis de esta nueva resina se escogió un polímero de bajo grado de funcionalización, ya que éstos eran los sistemas que habían dado lugar a una mayor inducción asimétrica. Así se obtuvo la resina **91** mediante la alquilación de este polímero con el

compuesto **74** y seguidamente se procedió a la sustitución del Cl^- por intercambio iónico con LiNTf_2 , obteniéndose el polímero **92**. Los nuevos sistemas soportados (Figura 170), como en los casos precedentes, se caracterizaron por espectroscopia de IR y análisis de combustión confirmando la obtención de los compuestos con la estructura deseada.

Figura 170: Organocatalizadores inmovilizados de forma covalente utilizando un polímero tipo gel.

Una vez sintetizados y caracterizados estos polímeros, se evaluaron como organocatalizadores en la reducción enantioselectiva de iminas. Los resultados se muestran en la Tabla 46.

Tabla 46: Reducción enantioselectiva utilizando los catalizadores inmovilizados en un polímero tipo gel.

<div style="text-align: center;"> </div>				
Entrada	Catalizador	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	(1.05 mmol/g polímero) 91	100	100	6
2	(0.84 mmol/g polímero) 92	95	95	70

Ambos sistemas se mostraron activos en la reacción de reducción. Una vez más, el compuesto con el anión cloruro no consiguió una inducción asimétrica apreciable, obteniéndose la amina correspondiente prácticamente en su forma racémica. Sin embargo, y como se había planteado hipotéticamente, el polímero tipo gel con NTf_2^- como contraión mejoró significativamente la enantioselectividad del proceso, alcanzando un exceso enantiomérico del 70 % ee. Queda claro pues que la naturaleza del polímero tiene una

influencia en la eficiencia del sistema catalítico soportado. Cabe destacar que el compuesto **74**, aunque no pueda considerarse completamente equivalente estructuralmente, consiguió en fase homogénea empleando un 40 mol% de catalizador un exceso enantiomérico del 82 % *ee*.

Así pues, parece confirmarse que los resultados obtenidos con los organocatalizadores inmovilizados en soportes poliméricos de tipo macroporoso pueden deberse a problemas de difusión de los reactivos hasta el catalizador, en el interior de la matriz polimérica, impidiendo que se alcancen valores mayores de enantioselectividad. En el caso de las resinas microporosas estos problemas de difusión quedan minimizados mejorando la accesibilidad de los centros activos. De hecho, al realizar un estudio de hinchamiento (“swelling”) de las dos resinas tipo gel preparadas empleando CH_2Cl_2 , el disolvente de la reacción de reducción, se observó que el hinchamiento de la resina **91** (con Cl^- como anión) fue del 49 % (Figura 171), mientras que para su equivalente con NTf_2^- (**92**) este valor alcanzó el 90 % (Figura 172), cercano al 100 % del observado para la resina Merrifield de partida.

Figura 171: Determinación del “swelling” del polímero **91** mediante medidas de microscopía óptica. Swelling del 49 %.

Figura 172: Determinación del “swelling” del polímero **92** mediante medidas de microscopía óptica. Swelling del 90 %.

El hinchamiento es una medida de la exposición de los grupos funcionales en función de la naturaleza del disolvente, siendo mayor este valor a mayor exposición de los grupos funcionales. De este modo, los resultados obtenidos se pueden explicar en función del mayor hinchamiento, y por tanto mayor exposición, observado para la resina **92**.

Tras comprobar la actividad enantioselectiva del polímero **92** en la reducción de la imina modelo, se planteó la posibilidad de llevar a cabo esta reacción en un sistema de flujo continuo similar al empleado en el apartado 3.3.9. Al tratarse de un catalizador polimérico no soluble, la diferencia en este caso es que el compuesto capaz de inducir quiralidad no recorre el sistema junto con la imina en disolución, sino que éste se sitúa en un reactor de lecho fijo a través del cual fluyen los reactivos. De esta forma, además de las ventajas aportadas por un sistema de flujo continuo, es posible la recuperación y la reutilización del catalizador. Por otro lado, esta estrategia abre la posibilidad de aumentar la eficiencia del proceso. En general, se considera

que bajo condiciones de flujo, las proporciones de catalizador/sustrato instantáneas reales dentro del reactor de lecho fijo son significativamente más altas que bajo las condiciones de un proceso en *batch*. Esto puede favorecer un aumento tanto de la actividad como de la enantioselectividad del proceso, en particular en casos como el que nos ocupa, donde se puede producir la reacción en la ausencia de catalizador.¹²⁰

Así, para realizar la reducción de la imina modelo en flujo continuo con el catalizador **92**, tal y como se muestra en la Figura 173, se empleó también un sistema con dos bombas de jeringa que bombearon por separado la imina modelo y el agente reductor, estando ambos reactivos disueltos en diclorometano. Cada una de estas disoluciones fluyó por unos tubos de preenfriamiento de PFA de un metro de longitud y un diámetro interno de 0.02 pulgadas, los cuales se introdujeron en un baño a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ para que en el momento de la mezcla se encontrasen a la temperatura óptima de la reacción. Este punto de unión y mezclado de los dos flujos se situó justo a la entrada de un reactor (columna de vidrio Omnifit: 8.5 cm de longitud y un diámetro interno de 1 cm), el cual contenía el catalizador **92** en su interior y estaba acoplado dentro de una camisa de vidrio para su termostatización. Finalmente, la salida del reactor se conectó a un colector de fracciones en el que las muestras se tomaban a intervalos constantes de tiempo en diferentes tubos de ensayo. Estos tubos de ensayo contenían 5 mL de una disolución de saturada NaHCO_3 con el fin de detener la reacción mediante la hidrólisis del Cl_3SiH sin reaccionar.

Figura 173: Sistema de la reducción de iminas en flujo continuo empleando un reactor Omnifit que contiene el catalizador polimérico.

Para obtener el reactor de lecho fijo, la columna de vidrio Omnifit se rellenó con el catalizador **92** seco hasta la mitad de su volumen, utilizando para ello 1.169 g de polímero, y a

¹²⁰ Itsuno, S. *Polymeric Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis*; Wiley, **2011**.

continuación se añadió diclorometano para que se produjese el proceso de “swelling”, en el que el polímero de tipo gel se hinchó hasta casi el doble de su volumen inicial, tal y como se representa en la Figura 174. En estas condiciones, el sistema se cerró y se conectó al sistema antes descrito.

Figura 174: Preparación del reactor cuando se emplean catalizadores poliméricos de tipo gel.

Una vez preparado todo el sistema, la reducción de la imina se llevó a cabo en las mismas condiciones de flujo de los ensayos hechos con los catalizadores homogéneos, es decir, un flujo constante de 7 $\mu\text{L}/\text{min}$ resultante de la suma del flujo aplicado a la disolución de imina (5 $\mu\text{L}/\text{min}$) y a la disolución del Cl_3SiH (2 $\mu\text{L}/\text{min}$). Cabe destacar que al modificar el reactor de la reacción, el volumen del sistema varió, y por consiguiente, también el tiempo de residencia. En este caso, el volumen del reactor, ocupado por la mitad de su volumen con el catalizador heterogéneo, fue de 3.338 mL y un tiempo de residencia de 7.95 horas (teniendo en cuenta el flujo del sistema). Por tanto, éstos parámetros fueron mayores que para el sistema con el catalizador homogéneo, donde el volumen del reactor fue de 1.216 mL y un tiempo de residencia de 2.90 horas. Ya que no se había realizado un estudio cinético de la velocidad de la reducción de iminas catalizada por el polímero **92**, este aumento de tiempo de residencia podía garantizar la conversión cuantitativa de la cetimina.

Teniendo en cuenta todos estos parámetros, se empezó a bombear los reactivos a través del lecho catalítico y se comenzaron a recoger fracciones a intervalos constantes de tiempo. En las muestras recogidas se analizaron la conversión de la reacción, el rendimiento y el exceso enantiomérico. La Figura 175 muestra los resultados en términos de rendimiento y exceso enantiomérico de la amina. Como puede apreciarse, una vez alcanzado el estado estacionario (al cabo de unas 4 horas), el sistema mostró un buen rendimiento, cercano al 90 %, y un exceso enantiomérico del 85 % *ee*. Este último se mantuvo estable durante las 16 horas de flujo continuo en que se estudió la reacción. En cambio, el rendimiento decayó a niveles cercanos al 50 % después de 12 horas de comportamiento estable.

Figura 175: Representación del rendimiento y el exceso enantiomérico obtenido en cada fracción recogida en el sistema de flujo continuo.

Tabla 47: Comparación de los resultados obtenidos para la reducción enantioselectiva de la imina **21** utilizando el catalizador inmovilizado **92** en *batch* y en flujo.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>21 → 22</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>(0.84 mmol/g polímero) 92</p> </div> </div>								
Entrada	Sistema	V _{reactor} (mL)	V _{producto} (mL)	t _{residencia} (h)	m _{polímero} (g)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	Batch	1	1	16	0.2447	95	95	70
2	Flujo continuo	3.338	3	7.95	1.169	99	91	84

Aunque se produzca la desactivación del catalizador con el tiempo, posiblemente por una hidrólisis del Cl_3SiH que pueda bloquear los centros activos, los resultados alcanzados, especialmente en términos de enantioselectividad, son superiores a los obtenidos para el mismo catalizador en *batch*, como puede apreciarse en la Tabla 47. Así, el exceso enantiomérico alcanzado para el proceso en flujo fue de un 84 % *ee* en comparación con el 70 % *ee* observado en el proceso en *batch*. Este notable resultado ilustra que los sistemas soportados sobre polímeros pueden ser al menos tan eficientes como los análogos homogéneos, incluso en términos de enantioselectividad, cuando se optimiza el conjunto apropiado de parámetros (de funcionalización, morfología...). Además, las condiciones de flujo a menudo pueden favorecer la obtención de enantioselectividades más altas para este tipo de

procesos en comparación a los procesos en *batch*. Como se ha mencionado con anterioridad, esto se puede atribuir a que bajo las condiciones de flujo, las proporciones de catalizador/sustrato reales dentro del reactor de lecho fijo son significativamente más altas que en el proceso en *batch*. Tal y como se ha observado en los ensayos cinéticos, esto puede favorecer un aumento tanto de la actividad y enantioselectividad del proceso, en particular en casos como el que nos ocupa, donde se puede producir la reacción en la ausencia de catalizador.

3.7. LÍQUIDOS IÓNICOS COMO DISOLVENTES NO-INOCENTES EN LA REDUCCIÓN ENANTIOSELECTIVA DE IMINAS ORGANOCATALIZADAS

La mayoría de los procesos químicos que poseen aplicaciones tecnológicas tiene lugar en medios con disolventes líquidos. Tradicionalmente, la selección del disolvente adecuado para un determinado proceso se hacía teniendo en cuenta su capacidad de contribuir a que los procesos tengan lugar en condiciones óptimas de eficiencia, seguridad y rapidez. La comprobación de que muchos disolventes de uso industrial tienen efectos perjudiciales para el ambiente obliga a la búsqueda de otros de impacto ambiental mínimo y se ha incrementado notablemente el control y legislación a este respecto. Ante este panorama, tanto los investigadores como la industria han unido sus esfuerzos para el desarrollo e implantación de procesos sostenibles basados en la sustitución de los disolventes tradicionales por otros como el agua, líquidos iónicos (LIs) y fluidos supercríticos (también conocidos como disolventes neotéricos).¹²¹

De entre todas las alternativas estudiadas para la sustitución de los disolventes tradicionales, el empleo de los LIs representa, sin duda, una de las aproximaciones más consolidadas y de mayor éxito.¹²² Aunque los LIs fueron concebidos inicialmente como una nueva clase de electrolitos,¹²³ el desarrollo de sus aplicaciones en Química e Ingeniería Sostenibles ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años. Las principales

¹²¹ a) Imperato, G.; König, B.; Chiappe, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1049. b) Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3904. c) Mikami, K. *Green Reaction Media in Organic Synthesis*; Ed: Wiley-Blackwell, **2005**.

¹²² a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071. b) Rogers, R. D.; Seddon, K. R. *Ionic Liquids as Green Solvents*; ACS, **2003**. c) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015. d) Rogers, R. D.; Voth, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1077. e) Wilkes, J. S.; Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*; Ed: Wiley-VCH, **2008**.

¹²³ a) Ohno, H. *Electrochemical Aspects of Ionic Liquids*; Ed: Wiley-VCH, **2005**. b) Döbbelin, M.; Marcilla, R.; Salsamendi, M.; Pozo-Gonzalo, C.; Carrasco, P. M.; Pomposo, J. A.; Mecerreyes, D. *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 2147.

ventajas que se asocian al empleo de LIs incluyen su presión de vapor prácticamente inexistente, su alto poder solvatante, su elevada estabilidad térmica y baja inflamabilidad o su estructura fácilmente modulable. El primer elemento evita la generación de COVs, mientras que su potencial para producir un número prácticamente infinito de estructuras permite diseñar y obtener a medida un LI para cada necesidad. Así, se han preparado LIs con polaridades muy variadas e incluso se han sintetizado LIs con grupos funcionales específicos que les permiten poseer propiedades diseñadas a medida (*Task Specific Ionic Liquids*, TSILs).¹²⁴ Dentro de esta categoría podrían incluirse los líquidos iónicos quirales (*Chiral Ionic Liquids*, CILs) que permiten plantear, de un modo realista, la posibilidad de desarrollar procesos químicos en medios quirales.¹²⁵ Así, la preparación, estudio y comprensión de las propiedades de los CILs y de los procesos que tienen lugar en ellos representa un área de trabajo de gran actualidad y potencial.

La realización de procesos catalíticos,¹²⁶ organocatalíticos o biocatalíticos¹²⁷ en LIs se ha convertido en un campo muy productivo al combinar varios factores favorables. Por un lado el LI puede contribuir a estabilizar el catalizador y a optimizar el proceso catalítico considerado. Por lo tanto, el disolvente no solamente es el medio de reacción sino que puede jugar un papel activo en la catálisis. Por otro lado, la naturaleza del LI puede permitir su miscibilidad o inmiscibilidad con un segundo disolvente facilitando las etapas de separación y recuperación del catalizador y el diseño tecnológico del proceso correspondiente.¹²⁸ En este sentido, la combinación de los LIs con los fluidos supercríticos (SCFs) resulta de gran interés.¹²⁹ La combinación de LIs y scFs posee a menudo efectos sinérgicos y permite el desarrollo de métodos de trabajo multifásicos de gran interés industrial.¹³⁰

¹²⁴ a) Lee, S. G. *Chem. Commun.* **2006**, 1049. b) Giernoth, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2834. c) Luo, S.; Zhang, L.; Cheng, J. P. *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 1184.

¹²⁵ a) Baudequin, C.; Baudoux, J.; Levillain, J.; Cahard, D.; Gaumont, A. C.; Plaquevent, J. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 3081. b) Baudequin, C.; Brégeon, D.; Levillain, J.; Guillen, F.; Plaquevent, J. C.; Gaumont, A. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16, 3921. c) Bica, K.; Gaertner, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3235.

¹²⁶ a) Yan, N.; Xiao, C.; Kou, Y. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 1179. b) Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Morvan, D. *Appl. Catal., A* **2010**, 373, 1. c) Gu, Y.; Li, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 817.

¹²⁷ a) Lozano, P. *Green Chem.* **2010**, 12, 555. b) Moniruzzaman, M.; Nakashima, K.; Kamiya, N.; Goto, M. *Biochem. Eng. J.* **2010**, 48, 295. c) Sheldon, R. A. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 12984.

¹²⁸ a) Desset, S. L.; Hintermair, U.; Gong, Z.; Santini, C. C.; Cole-Hamilton, D. J. *Top. Catal.* **2010**, 53, 963. b) Arai, M.; Fujita, S. i.; Shirai, M. *J. Supercrit. Fluids* **2009**, 47, 351.

¹²⁹ Leitner, W.; Hölscher, M.; Behr, A. *Regulated Systems for Multiphase Catalysis*; Ed: Springer, **2008**.

¹³⁰ a) Cole-Hamilton, D. J. *Science* **2003**, 299, 1702. b) Webb, P. B.; Sellin, M. F.; Kunene, T. E.; Williamson, S.; Slawin, A. M. Z.; Cole-Hamilton, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15577. c) Muldoon, M. J. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 337.

En vista del gran potencial ofrecido por los LIs y con el objetivo de mejorar la sostenibilidad del proceso reemplazando el diclorometano por un disolvente que evite la generación de COVs,¹³¹ se decidió evaluar el empleo de los LIs como disolvente neotérico alternativo para llevar a cabo la reducción de cetiminas empleando Cl_3SiH como agente reductor, utilizando como sistema catalítico alguno de los organocatalizadores desarrollados en los apartados anteriores. Aquí debemos destacar que no existen antecedentes bibliográficos de este proceso en LIs.

Inicialmente se seleccionó el bis(trifluorometilsulfonil)imiduro de 1-butil-3-metilimidazolio (BMImNTf_2) como LI para realizar los ensayos. Este LI ha sido ampliamente empleado en la literatura para desarrollar procesos quimio- y bio-catalíticos.^{127a,132}

En cuanto a los organocatalizadores, se escogieron aquellos sistemas empleados en CH_2Cl_2 que habían mostrado un comportamiento catalítico más eficiente. Así de la familia de las *N*-carbamato-amidas se seleccionaron los compuestos **23** y **26** y de las bisamidas los compuestos **28** y **38** junto con la sal **69**. Los resultados obtenidos en la reducción de la imina **21** empleando el BMImNTf_2 como disolvente se muestran en la Tabla 48.

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción en ausencia de catalizador, ya que como se ha demostrado en el caso del CH_2Cl_2 la reacción puede tener lugar en ausencia del mismo. En todos los casos, y para poder comparar con los resultados en CH_2Cl_2 , la reducción se realizó empleando la misma concentración que en CH_2Cl_2 (0.5 M) y 1.5 equivalentes de Cl_3SiH . Bajo estas condiciones y después de 16 horas se observó, para la reacción en BMImNTf_2 y en ausencia de catalizador, una conversión total de la cetimina y un 90 % de rendimiento para la obtención de la amina quiral.

Teniendo en cuenta que todos los catalizadores a evaluar eran derivados de la **Cbz-L-Pro** o del **Piv-L-Pro** se decidió evaluar el comportamiento de estos precursores como potenciales catalizadores de la reacción de reducción. Ambos compuestos dieron lugar a la amina con buenos rendimientos (> 90 %) pero con enantioselectividades modestas, en comparación con los resultados obtenidos en CH_2Cl_2 , un 17 % *ee* vs 62 % *ee* obtenido en CH_2Cl_2 para **Cbz-L-Pro** y un 26 % *ee* vs 77 % *ee* obtenido en CH_2Cl_2 para el **Piv-L-Pro**. De nuevo, el derivado de Piv dio lugar a una ligera mayor inducción asimétrica.

¹³¹ Salar-García, M. J.; Ortiz-Martínez, V. M.; Hernández-Fernández, F. J.; de los Ríos, A. P.; Quesada-Medina, J. J. *Hazard. Mater.* **2017**, 321, 484.

¹³² Lozano, P.; Bernal, J. M.; Nieto, S.; Gomez, C.; Garcia-Verdugo, E.; Luis, S. V. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 17361.

Tabla 48: Reducción enantioselectiva utilizando un líquido iónico como disolvente (BMImNTf₂).

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>21 → 22</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>BMImNTf₂</p> </div> </div>							
Entrada	Catalizador	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee ^a (%)	ee ^b (%)
1	-	-	0.512	99	90	0	0
2	Cbz-L-Pro	0.205	0.512	99	98	17	62
3	Piv-L-Pro	0.205	0.512	99	92	26	77
4	23	0.205	0.512	79	74	20	85
5	38	0.205	0.512	98	98	10	86
6	26	0.205	0.512	99	99	65	81
7	28	0.205	0.512	100	99	78	88
8	69	0.205	0.512	99	91	31	84

^a exceso enantiomérico obtenido en BMImNTf₂

^b exceso enantiomérico obtenido en CH₂Cl₂.

En cuanto a la eficiencia catalítica de los organocatalizadores, se puede destacar que en general el nivel de inducción asimétrica alcanzado en el LI fue inferior que el observado en CH₂Cl₂ para todos los sistemas evaluados. Así por ejemplo, cuando se empleó la sal **69**, que había mostrado un exceso enantiomérico del 84 % *ee* en CH₂Cl₂, se alcanzó sólo una inducción asimétrica del 31 % *ee*. De igual modo, la *N*-carbamato-amida **23** sólo proporcionó un exceso enantiomérico del 26 % *ee* en comparación con el 85 % *ee* obtenido en CH₂Cl₂. Pero sin duda

alguna la mayor reducción en la inducción asimétrica fue la que se observó al realizar la reacción en el LI empleando la bisamida **38**. Este compuesto fue el que mostro una mayor eficiencia catalítica en términos tanto de actividad como de enantioselectividad (85 % *ee*) en CH₂Cl₂. En cambio, cuando se empleó como catalizador en el LI se produjo una pérdida casi total de la enantioselectividad (10 % *ee*). Afortunadamente, cuando se evaluó el comportamiento de los compuestos **26** y **28**, que presentan en su estructura una amida alifática en lugar de una aromática, la reducción en la inducción asimétrica observada fue significativamente inferior. Así, el catalizador **26** dio lugar a la amina con un exceso enantiomérico de 65 % *ee* en comparación al 81 % *ee* observado en CH₂Cl₂. El compuesto **28** fue el que mostró una mayor enantioselectividad, de todos los catalizadores evaluados en BMImNTf₂, con un 78 % *ee*, siendo la reducción de la inducción asimétrica observada en comparación con la reacción en CH₂Cl₂ la menor de la serie (78 % *ee* en BMImNTf₂ vs 88 % *ee* en CH₂Cl₂).

La diferencia observada en el comportamiento catalítico, en el que sistemas que eran eficientes en CH₂Cl₂ pierdan su eficiencia en BMImNTf₂, sugiere un papel no inocente del LI.

Siendo el compuesto **28** el catalizador más eficiente de la serie en este LI, se procedió a una evaluación más detallada de su actividad de una manera análoga a lo realizado en CH₂Cl₂. En primer lugar, se evaluó su comportamiento empleando un menor porcentaje molar de catalizador. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 49.

Tabla 49: Reducción enantioselectiva a distintos % molares del catalizador **28** utilizando BMImNTf₂ como disolvente.

Entrada	mol% cat	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)	ACE
1	5	0.026	0.512	100	99	62	9.52
2	40	0.205	0.512	100	99	78	1.50
3	5	0.205	4.000	100	91	70	9.74

La reducción del porcentaje molar del catalizador de un 40 mol% a un 5 mol%, se vio reflejado en una disminución del exceso enantiomérico desde el 78 % *ee* a un 62 % *ee*. Este ensayo mostró, de nuevo, una variación en el comportamiento del catalizador **28** en el LI en

comparación con lo observado en CH_2Cl_2 , ya que en CH_2Cl_2 la enantioselectividad se mantuvo constante (85 % *ee*) incluso a bajo porcentaje molar de catalizador.

En un experimento adicional (Tabla 49, Entrada 3) se llevó a cabo la reducción de la cetimina con un porcentaje molar del catalizador del 5 mol% pero manteniendo constante su concentración (0.205 M). Como se ha demostrado en CH_2Cl_2 , al depender la inducción asimétrica alcanzada del valor de la constante de velocidad del proceso catalizado (k_2), la concentración del catalizador puede afectar a ésta. El exceso enantiomérico observado bajo estas condiciones fue ligeramente inferior que el obtenido empleando un 40 mol% de catalizador (70 % *ee* vs 78 % *ee*, respectivamente) pero superior al alcanzado con el 5 mol% a menor concentración de catalizador (70 % *ee* vs 62 % *ee*). Este efecto de la concentración parece indicar, de acuerdo con los estudios previos, que el valor de la constante de la reacción catalizada (k_2) no es tan superior al de la no catalizada (k_1) cuando la reacción se lleva a cabo en BMImNTf_2 . Con el objetivo de comprobar este extremo se decidió realizar un estudio cinético monitorizado por ^1H -RMN, al igual que se había llevado a cabo en apartados anteriores, para comprender la diferencia del comportamiento del catalizador **28** en función del disolvente empleado.

Para este estudio se tomaron muestras a diversos tiempos de la reducción en BMImNTf_2 llevada a cabo en ausencia y en presencia del compuesto **28** (5 mol%,). Cada muestra recogida se disolvió en CDCl_3 y se adquirió el espectro de ^1H -RMN, lo que permitió calcular la conversión de la cetinima (**21**) y el rendimiento para la formación de la amina (**22**) a partir de la relación de las integrales de las señales correspondientes a la amina formada, la imina de partida y la acetofenona formada durante el proceso. Los resultados obtenidos en este estudio y su comparación con los resultados de la cinética en CDCl_3 se muestran en la Figura 176.

La primera observación destacable en esta comparación fue el aumento de la velocidad de la reacción no catalizada al llevarse a cabo la reacción en BMImNTf_2 . Por tanto, al utilizar este disolvente la reacción no catalizada compite en mayor medida con la catalizada, y esta fue la razón por la que gran parte de los catalizadores probados en la reducción dieron un bajo nivel de enantioselectividad.

Figura 176: Comparación de las cinéticas monitorizadas por ^1H -RMN cuando la reducción se llevó a cabo en cloroformo y en líquido iónico, sin catalizador y con catalizador ([imina]=0.66M, [cat. **28** al 5 mol%]=0.033M, [cat. **28** al 10 mol%]=0.066M).

En cuanto a la cinética de la reducción catalizada por el compuesto **28** al 5 mol% en el BMImNTf₂, se apreció un gran aumento de la velocidad, de tal manera que en tan sólo media hora se alcanzó un rendimiento del 40 %, llegando al rendimiento máximo a las ocho horas, mientras que en CDCl_3 a este tiempo y utilizando el mismo catalizador al 10 mol% sólo se obtuvo un rendimiento del 20 %.

A continuación, se calcularon las constantes cinéticas de la reacción no catalizada y la catalizada en el LI, realizando el mismo ajuste del modelo cinético empleado en los estudios cinéticos llevados a cabo en CDCl_3 . Los cálculos del ajuste se encuentran en el Capítulo 5. Los resultados obtenidos y su comparación con las cinéticas obtenidas en CDCl_3 se muestran en la Tabla 50.

Tabla 50: Resumen de las constantes cinéticas y la relación de constantes entre la reacción catalizada y la no catalizada, tanto en CDCl_3 como en el líquido iónico.

CATALIZADOR	DISOLVENTE	k ($\text{M}^{-1} \text{h}^{-1}$)	k_2 ($\text{M}^{-1} \text{h}^{-1}$)	k_2/k_1 (M^{-1})
-	CDCl_3	(0.00543 ± 0.00021)	-	-
28	CDCl_3	(0.03647 ± 0.00123)	0.4703	86.61
-	BMImNTf ₂	(0.16816 ± 0.01992)	-	-
28	BMImNTf ₂	(0.90908 ± 0.07677)	22.4521	133.52

La tabla muestra un aumento en las constantes cinéticas al emplear el BMImNTf₂ como disolvente, tanto para la reducción no catalizada (cambia de 0.00543 a 0.16816 M⁻¹ h⁻¹) como para la catalizada (de 0.03647 a 0.90908 M⁻² h⁻¹). Esta variación se apreció también en la relación k₂/k₁, la cual aumentó de 86.61 a 133.52, demostrando la existencia de un incremento en la diferencia de la velocidad catalizada respecto a la no catalizada en estas condiciones de reacción. Hay que tener en cuenta sin embargo que, dadas las concentraciones a las que se trabaja, estas diferencias definidas por k₂/k₁ no se trasladan íntegramente a las velocidades experimentales observadas. En este sentido, es importante destacar que si se considera la relación entre las constantes cinéticas globales observadas (k) cuando el proceso está catalizado y no catalizado, la situación es menos favorable en caso de la reacción en el LI. En este último caso esta relación es 5.4 mientras que en diclorometano es 6.7.

Atendiendo a la naturaleza de los LIs, éstos pueden contribuir a la activación de los reactivos mediante un mecanismo de activación doble. Por un lado, pueden participar mediante la formación de enlaces de hidrógeno, a través del protón ácido (C2-H) del catión, con la cetimina, lo que puede incrementar la polarización del grupo C=N. Por otro lado, el anión puede actuar como base de Lewis activando el Cl₃SiH. Con el fin de elucidar el posible mecanismo de activación que hace que la velocidad de la reducción en el LI sea mayor, se llevó a cabo la reacción modelo empleando el catalizador **28** y tres LIs diferentes (Tabla 51).

Tabla 51: Efecto de naturaleza del LI en la reducción enantioselectiva of cetinima **21** empleando como catalizador el compuesto **28**.

Entrada	LI	mol% cat (%)	[cat] (M)	[imina] (M)	Conv (%)	Rto (%)	ee (%)
1	BMImNTf ₂	40	0.205	0.512	100	99	78
2	BdiMImNTf ₂	40	0.205	0.512	99	99	30
3	BMImBF ₄	40	0.205	0.512	84	84	0
4	BMImNTf ₂	5	0.026	0.512	100	99	62
5	BdiMImNTf ₂	5	0.026	0.512	85	85	0

Como se ha visto hasta ahora, la reacción en BMImNTf₂ transcurrió de manera eficiente con excesos enantioméricos de 78 % *ee* y 62 % *ee* cuando se empleó un 40 mol% y un 5 mol% de catalizador, respectivamente. Como se ha mencionado, uno de los posibles modos de activación de los reactivos puede ser la formación de puentes de hidrógeno con el protón ácido (C2-H) del catión. Cuando en la estructura del LI se elimina este protón ácido por la introducción en su lugar de un metilo (BdiMImNTf₂), el posible papel desempeñado por esta vía quedaría bloqueado. Cuando la reacción de reducción modelo se llevó a cabo en BdiMImNTf₂ empleando un 40 mol% y un 5 mol% del catalizador **28** se observó una disminución significativa de la enantioselectividad con un exceso enantiomérico de tan sólo un 30 % *ee* para el empleo de un 40 mol% de catalizador y una pérdida total de la enantioselectividad cuando la reacción se hizo con un 5 mol% de catalizador (Tabla 51).

Este resultado sugiere que el protón ácido (C2-H) puede jugar un papel importante en este proceso. Del mismo modo, se observó que el intercambio del NTf₂⁻ por el BF₄⁻ conllevó una pérdida total de la inducción asimétrica cuando la reacción se llevó a cabo en BMImBF₄ empleando un 40 mol% de compuesto **28**. Los resultados obtenidos parecen indicar que tanto el anión como el catión ejercen un papel en la reacción de reducción.

➤ **Extracción del producto de la reducción de iminas empleando un sistema de CO₂ supercrítico.**

En los procesos químicos donde se emplean LIs como disolventes, la extracción del producto se convierte en un problema, ya que las alternativas para ello son escasas. La extracción con agua funciona sólo para productos hidrofílicos y el empleo de disolventes orgánicos para la extracción reduce el carácter sostenible del proceso. Por ello, en la industria química se ha investigado cómo solucionar este problema, encontrándose como alternativa verde el empleo del CO₂ supercrítico.¹³³

El CO₂ es un gas inocuo que se convierte en un potente disolvente en condiciones de presión y temperatura superiores a su punto crítico. Sus principales ventajas radican en su utilidad para la fácil separación de sustancias, en que existe en gran abundancia en la naturaleza, en que requiere el empleo de temperaturas suaves en el proceso de extracción, lo cual permite no dañar al producto, y en que es un elemento no inflamable, no corrosivo, no

¹³³ a) Blanchard, L. A.; Hancu, D.; Beckman, E. J.; Brennecke, J. F. *Nature* **1999**, 399, 28. b) Keskin, S.; Kayrak-Talay, D.; Akman, U.; Hortaçsu, Ö. *J. Supercrit. Fluids* **2007**, 43, 150.

tóxico, no cancerígeno y no genera residuos.¹³⁴ Todas estas características convierten al CO₂ supercrítico en un excelente disolvente verde y una buena alternativa a los métodos convencionales.

El CO₂ supercrítico es capaz de disolver una gran cantidad de productos orgánicos pero sin embargo, no es capaz de disolver los líquidos iónicos. Este hecho lo convierte en una magnífica alternativa para la extracción de productos sintetizados en líquidos iónicos.

Uno de los objetivos establecidos en la presente Tesis Doctoral es encontrar un método para la recuperación del organocatalizador homogéneo. Así, una vez descubierta la capacidad del compuesto **28** para actuar como catalizador asimétrico en la reducción de iminas utilizando el BMImNTf₂ como disolvente, se planteó el empleo del LI como fase líquida para inmovilizar el catalizador. De este modo los reactivos y el catalizador se disuelven en el LI y, una vez la reacción ha tenido lugar, éstos se extraerían de la fase líquida de LI empleando CO₂ supercrítico (scCO₂). Así, con esta metodología, en una situación ideal, el scCO₂ extraería la amina quiral selectivamente quedando el LI y el catalizador en el reactor, pudiéndose reutilizar ambos en una nueva reacción.

Con el fin de desarrollar esta metodología que permitiría la separación del catalizador del producto y la recuperación y reutilización del LI y el catalizador, se llevó a cabo la reducción de cetimina **21** no catalizada en el BMImNTf₂. Bajo estas condiciones se obtuvo un 99 % de conversión de la cetimina y un 90 % de rendimiento de la amina (**22**). El sistema de extracción de la amina se optimizó con esta disolución del producto en el LI. Previamente se realizó un tratamiento de la muestra para hidrolizar el producto obtenido en la reacción amina-SiCl₃ así como el exceso de Cl₃SiH empleado y las sales formadas en la hidrólisis de éstos. Como puede observarse en la Figura 177, al finalizar la reacción la disolución muestra un aspecto blanquecino por la presencia de las sales citadas anteriormente, en lugar de mostrar el aspecto transparente de color amarillo de la solución inicial de los reactivos y el catalizador en el LI. Para llevar a cabo el lavado, se adicionó agua destilada y gracias a un cambio en el pH mediante la adición de una disolución de NaOH 2M, se produjo la disolución del sólido blanco, acompañada de una emisión de gases y la formación de una fase acuosa y una de LI. Después, con la ayuda de la centrífuga se consiguió una buena separación de ambas fases. La fase

¹³⁴ a) Beckman, E. J. *J. Supercrit. Fluids* **2004**, *28*, 121. b) Pollet, P.; Davey, E. A.; Urena-Benavides, E. E.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1034. c) Peach, J.; Eastoe, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1878.

homogénea del líquido iónico se tomó para introducirla en el sistema de extracción con CO₂ supercrítico.

Figura 177: Tratamiento de la muestra antes de realizar la extracción con CO₂ supercrítico.

Este sistema de extracción, tal y como se muestra en la Figura 178, estaba formado por los siguientes elementos: una bomba de CO₂ supercrítico para regular el flujo del gas y la presión de entrada al sistema, un bloque calefactor que contiene el extractor donde se introduce la muestra y donde se produce la extracción, cuya temperatura está controlada gracias a un termopar, un regulador de presión para controlar la presión del sistema y despresurizar al final de la extracción y, finalmente, un vial recolector a la salida del sistema.

Figura 178: Sistema de extracción con CO₂ supercrítico.

Las condiciones de trabajo para realizar la extracción de la amina fueron una temperatura del sistema de 45 °C, una presión de 160 bares y un flujo de CO₂ de 1 mL/min. Una vez alcanzadas estas condiciones, se realizó la extracción durante tres horas. El producto extraído se analizó por ¹H-RMN (Figura 179), observándose únicamente las señales correspondientes a la amina, y por pesada se comprobó que la extracción se logró con un 85 % de recuperación. Este resultado indica que en principio sería posible realizar la extracción de la amina y la recuperación del LI.

Figura 179: Espectros de ¹H-RMN del producto de la reducción de la cetimina **21**, antes y después de la extracción con CO₂ supercrítico.

A la vista de estos resultados, se llevó a cabo la reacción de reducción de la cetimina **21** en presencia de un 40 mol% del compuesto **28** empleando BMImNTf₂ como disolvente. La reacción condujo a un 99 % de rendimiento de la amina **22**. A esta solución se le aplicó el *work-up* antes explicado para obtener una solución homogénea que contenía el catalizador y la amina en el LI. Esta solución se introdujo en el extractor y se procedió a la extracción a 45 °C, una presión de 160 bares y un flujo de CO₂ de 1 mL/min, durante tres horas. Una vez transcurrido este tiempo, el producto obtenido se analizó por ¹H-RMN (Figura 180). De nuevo, y como cabía esperar, el extracto obtenido no mostró ningún rastro de LI, pero desafortunadamente reveló que, bajo las condiciones de extracción empleadas, la extracción no era selectiva. De este modo, el scCO₂ es capaz de extraer tanto la amina como el catalizador, encontrándose éstos (**22** y **28**) en una relación molar de 1:0.39. El análisis de esta muestra por HPLC quiral relevó que la amina tenía un exceso enantiomérico de 78 % *ee*, lo que

sugiere que el método de lavado y extracción no afecta a la quiralidad observada para la amina.

Figura 180: Espectro de ^1H -RMN del producto extraído con CO_2 supercrítico de la reducción de la cetimina **21** catalizada por **28**.

Para optimizar este sistema se tendría que valorar si cambiando las condiciones de extracción (tiempo, temperatura y presión) sería posible encontrar unas condiciones que aumentaran la selectividad del proceso de extracción consiguiendo la extracción selectiva de la amina en presencia del catalizador. Otra alternativa consistiría en la preparación de un catalizador que sea menos soluble en la fase supercrítica. En este sentido la solución evidente sería la preparación de un catalizador que contenga en su estructura una unidad de sal de imidazolio como se muestra en la Figura 181. Este tipo de sistemas son conocidos como LIs con grupos funcionales específicos que les permiten poseer propiedades diseñadas a medida (*Task Specific Ionic Liquids*, TSILs).¹²⁴ La introducción de la unidad de LI en la estructura del catalizador hará que esta molécula sea insoluble en el CO_2 facilitando la extracción selectiva de la amina. Desafortunadamente, debido a limitaciones de tiempo en el desarrollo de esta Tesis, ninguna de estas dos posibilidades se ha podido evaluar.

Figura 181: Estructura del LI funcionalizado con la estructura del catalizador **28**.

CAPÍTULO 4

Conclusiones

CAPÍTULO 4: CONCLUSIONES

Las conclusiones generales obtenidas en este trabajo de investigación son las que se destacan a continuación:

- ☐ Se ha desarrollado una nueva familia de compuestos basados en L-prolina, cuyas estructuras son del tipo *N*-carbamato-amidas y bisamidas, capaces de actuar como organocatalizadores en la reducción enantioselectiva de iminas empleando triclorosilano como agente reductor.
- ☐ El nivel de enantioselectividad alcanzado para estos sistemas queda determinado por factores cinéticos, donde la constante cinética del proceso engloba la reducción no catalizada (k_1) y la catalizada (k_2). En función de estos valores, los catalizadores demuestran una mayor o menor eficiencia catalítica.
- ☐ Los estudios cinéticos han logrado justificar el comportamiento diferente en función del porcentaje molar empleado del organocatalizador.
- ☐ Los estudios experimentales y teóricos han permitido establecer una relación estructura molecular-eficiencia catalítica en este tipo de sistemas.
- ☐ Mediante cálculos computacionales se ha llevado a cabo el estudio del mecanismo de la reducción enantioselectiva de iminas. Gracias a estos cálculos, se ha establecido un modelo teórico que permite predecir tanto la actividad como la enantioselectividad para cada uno de los organocatalizadores estudiados.
- ☐ La comparación de los valores teóricos y experimentales ha servido para validar el modelo teórico formulado.
- ☐ Se ha optimizado la estructura del organocatalizador en base de los estudios anteriores, diseñando un compuesto (catalizador **38**) con alta eficiencia catalítica, tanto en términos de actividad como enantioselectividad. El comportamiento de este compuesto en comparación con los reportados en la bibliografía es superior en cuanto a los factores ACE y ACES.
- ☐ Se ha llevado a cabo la reducción de iminas en un sistema de flujo continuo empleando organocatálisis asimétrica homogénea, convirtiéndose en el primer ejemplo de síntesis

de aminas quirales mediante reducción enantioselectiva con Cl_3SiH en este tipo de sistemas.

- ☐ Se ha desarrollado un método fácil y sencillo de obtención de sales derivadas de la L-prolina y se ha sintetizado una gran familia de este tipo de compuestos. Se han evaluado como organocatalizadores de la reducción enantioselectiva de iminas y únicamente el compuesto **69** ha obtenido un nivel de enantioselectividad adecuado al emplear un 40 mol% del catalizador.
- ☐ Se ha desarrollado un catalizador sensible a las condiciones de pH que permite la separación de la amina quiral y el catalizador, y la recuperación de este último.
- ☐ Se han desarrollado diferentes metodologías para llevar a cabo la inmovilización de compuestos análogos a los organocatalizadores homogéneos, empleando tanto la inmovilización por unión iónica como covalente. Se han evaluado estos sistemas como organocatalizadores de la reducción enantioselectiva de iminas, observándose que es posible, en función de la naturaleza del polímero y la metodología utilizada, obtener sistemas eficientes en cuanto a actividad e inducción asimétrica.
- ☐ El diseño de un reactor de lecho fijo utilizando el mejor catalizador inmovilizado ha permitido llevar a cabo la reducción enantioselectiva de iminas en un sistema de flujo continuo. Bajo estas condiciones es posible aumentar la inducción asimétrica en comparación con el sistema análogo en *batch*, demostrándose las ventajas proporcionadas de la química en flujo.
- ☐ Se ha llevado a cabo por primera vez este proceso en LI, demostrándose que el LI no es inocente, observándose un aumento de la actividad y una variación significativa de la inducción asimétrica para los diferentes catalizadores ensayados.
- ☐ El empleo del LI abre la posibilidad al desarrollo de sistemas que permitan la separación del producto y la recuperación del catalizador y del LI empleando CO_2 supercrítico como agente auxiliar.

CAPÍTULO 5

Parte experimental

CAPÍTULO 5: PARTE EXPERIMENTAL

En este capítulo se describen los procedimientos sintéticos para la obtención de los diferentes productos obtenidos en la presente Tesis Doctoral, así como las técnicas empleadas para su caracterización y evaluación como organocatalizadores en la reducción enantioselectiva de iminas. Además, se incluyen los detalles sobre los cálculos realizados para la determinación de las constantes cinéticas y alguna información adicional sobre los cálculos computacionales descritos en el Capítulo 3.

5.1. CONSIDERACIONES GENERALES

Los reactivos y disolventes empleados fueron del mejor grado comercialmente asequible. Se adquirieron en distintas casas comerciales (Aldrich, Fluka, Scharlab o Iris-Biotech) y se utilizaron sin purificación previa.

Las reacciones sensibles al aire y/o humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno, empleando material de vidrio previamente secado en la estufa y disolventes secos suministrados por un sistema dispensador de disolventes Pure Solv de Innovative Technology. Los reactivos también sensibles a la humedad se manejaron con ayuda de jeringas y bajo atmósfera inerte.

Las reacciones cuyo procedimiento requirió baja temperatura durante periodos largos de tiempo se efectuaron con la ayuda de un Cryocool Neslab modelo CC-100 II.

La purificación de los productos sintetizados se realizó en general mediante cristalización. En los casos en los que no pudo ser posible, se llevó a cabo una cromatografía en columna utilizando una fase estacionaria gel de sílice 60, con un tamaño de partícula de 0.06-0.2 mm. Para cada ocasión se ha indicado el eluyente empleado, así como las proporciones de los disolventes en volumen-volumen.

Las cromatografías en capa fina se realizaron sobre placas preformadas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck. El revelado de las mismas se produjo mediante la ayuda de luz UV y una disolución básica de KMnO₄.

Una vez obtenidos los productos sintetizados, se secaron en una estufa de vacío marca Binder a una temperatura de 45 °C y después fueron adecuadamente guardados en desecadores o nevera, según las necesidades del producto.

5.2. TÉCNICAS DE ANÁLISIS

5.2.1. HPLC

Los excesos enantioméricos de los productos obtenidos en cada una de las reducciones de iminas se determinaron por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) con un cromatógrafo Merck HITACHI LaChrom D-7000 y una columna de relleno quiral Chiralcel OD-H (4.6 mm $\varnothing$ $\times$ 250 mm L). La detección empleada fue VIS-UV a 230 o 254 nm y como fase móvil se emplearon mezclas de *n*-hexano/IPA o *n*-hexano/MTBE, dependiendo del tipo de amina obtenida.

Para la preparación de las muestras de HPLC, el producto obtenido en la reducción se disolvió en 3 mL de *n*-hexano, se tomaron 300 μ L de esta disolución y se diluyeron con 2 mL de hexano.

5.2.2. Espectroscopia de RMN

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono se adquirieron en espectrómetros Varian MERCURY 300 a 300 MHz, Varian INOVA 500 a 500 MHz y Bruker Ascend 400 a 400 MHz en tubos de un diámetro de 5 mm, utilizando un disolvente deuterado de elevada pureza. En el estudio cinético monitorizado por ^1H -RMN se utilizaron tubos con rosca y tapa con septum para permitir efectuar la reacción en un sistema cerrado con atmósfera inerte.

Para la caracterización de los productos sintetizados, los espectros se adquirieron a 30 °C. Sin embargo, para el estudio del mecanismo de la reducción de iminas, se adquirieron espectros a temperaturas por debajo de los 30 °C.

5.2.3. Espectroscopia de ATR-FT-IR

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro FT-IR 6200 de JASCO mediante el accesorio MIRacle Single Reflection ATR Diamond/ZnSe con una resolución de 4 o 2 cm^{-1} .

5.2.4. Espectrometría de masas

Los espectros de masas (ESI-MS) fueron obtenidos en un espectrómetro de masas molecular de triple cuadrupolo acoplado a cromatografía líquida Micromass Quattro LC, utilizando un disolvente capaz de disolver bien el compuesto, generalmente CH_3OH .

5.2.5. Punto de fusión

Los puntos de fusión se midieron utilizando un equipo Stuart SMP10 en tubos capilares abiertos. Los valores obtenidos no están corregidos.

5.2.6. Análisis elemental

El análisis elemental se realizó empleando un equipo Leco CHN628. Los análisis elementales de los compuestos fueron obtenidos por duplicado y se realizó la media de sus valores.

5.2.7. Poder rotatorio

El poder rotatorio de los diferentes compuestos quirales se determinó utilizando un polarímetro digital Jasco DIP-1000 y una celda cilíndrica de vidrio, modelo CG3-50, de 3.5 mm de diámetro y una longitud de 50 mm. El poder rotatorio se midió a 25 °C y una longitud de onda de 589 nm (radiación línea D del sodio), empleando una concentración de muestra de 0.01 g/mL.

5.2.8. Microscopio óptico de luz polarizada

El estudio de “swelling” de los polímeros tipo gel se llevó a cabo en un microscopio Olympus BX51 con luz polarizada.

5.2.9. Cálculos computacionales

Todos los cálculos se llevaron a cabo con el programa Gaussian 09W y GaussView 5.0, utilizando el método semiempírico PM6 en fase gas. Para obtener los mapas del espacio conformacional de los catalizadores estudiados se utilizó el programa Surfer 8.

5.3. PROCEDIMIENTO SINTÉTICO

5.3.1. Síntesis de iminas⁷²

➤ Imina 21

En un matraz de fondo redondo de 250 mL de dos bocas se pesaron 35 g de tamiz molecular de 4 Å (activado previamente en la estufa a 150 °C) y se conectó a una línea de vacío durante una hora. A continuación, bajo condiciones de atmósfera inerte, se adicionaron 40 mL de CH₂Cl₂ seco, 10 mL (85.73 mmol) de acetofenona y 10.16 mL (111.44 mmol) de anilina. La

mezcla obtenida se agitó suavemente a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la disolución se filtró para separar el tamiz molecular y el disolvente del filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. Finalmente, el residuo obtenido se destiló a vacío, recogiendo una primera fracción a 85-90 °C (anilina), una segunda fracción a 100-110 °C (acetofenona) y una tercera fracción a 175-180 °C (imina **21**).

➤ Imina 30

En un matraz de fondo redondo de 250 mL de dos bocas se pesaron 40 g de tamiz molecular de 4 Å (activado previamente en la estufa a 150 °C). A continuación, bajo condiciones de atmósfera inerte, se adicionaron 80 mL de tolueno seco, 11.67 mL (100 mmol) de acetofenona y 14.34 mL (130 mmol) de bencilamina. La mezcla obtenida se agitó suavemente a temperatura ambiente durante 20 h. Después, la disolución se filtró para separar el tamiz molecular y el disolvente del filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. Finalmente, se destilaron a vacío la bencilamina (90-95 °C) y la acetofenona (100-110 °C) que no habían reaccionado, quedándose el producto de la reacción en el matraz inicial de la destilación. El residuo no destilado se cristalizó en *n*-pentano, obteniéndose la imina **30** como un sólido blanco.

➤ Imina 39

En un matraz de fondo redondo de 250 mL de dos bocas se pesaron 40 g de tamiz molecular de 4 Å (activado previamente en la estufa a 150 °C). A continuación, bajo condiciones de atmósfera inerte, se adicionaron 80 mL de tolueno seco, 14.15 mL (100 mmol) de 3-metoxiacetofenona y 11.85 mL (130 mmol) de anilina. La mezcla obtenida se agitó suavemente a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la disolución se filtró para separar el tamiz molecular y el disolvente del filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. Finalmente, se destilaron a vacío la anilina (85-90 °C) y la 3-metoxiacetofenona (190-200 °C) que no habían reaccionado, quedándose el producto de la reacción en el matraz inicial de la destilación ya que posee un elevado punto de ebullición.

5.3.2. Síntesis de organocatalizadores

Para la síntesis de los organocatalizadores basados en Cbz-L-prolina, se utilizó el aminoácido protegido obtenido directamente de la casa comercial, mientras que para los compuestos obtenidos a partir de la Piv-L-prolina, ésta fue sintetizada en el laboratorio.

➤ Síntesis de la Piv-L-prolina¹³⁵

En un matraz de fondo redondo de 100 mL de una boca se pesaron 10 g (86.86 mmol) de L-prolina y se disolvieron en 50 mL de una disolución acuosa de NaOH 2M. Esta disolución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y durante una hora se adicionaron, en varias veces y de forma alternante, 10.70 mL (86.86 mmol) de cloruro de pivaloilo y 40 mL de disolución acuosa de NaOH 2M, comprobando periódicamente que el pH de la disolución se mantuviese fuertemente alcalino durante el proceso. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), se recogió la fase acuosa y ésta se acidificó a pH 1-2 adicionando HCl. Finalmente, la misma se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL), la fase orgánica resultante se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el producto deseado.

➤ Procedimiento general de síntesis de los organocatalizadores basados en L-prolina¹³⁶

Figura 182: Síntesis de los organocatalizadores basados en L-prolina.

Se adicionó cloroformiato de etilo (1 equiv.) a una disolución del derivado de L-prolina y trietilamina (1 equiv.) en THF seco, bajo condiciones de atmósfera inerte y una temperatura de 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se añadió una disolución de la amina correspondiente (1 equiv.) en THF seco. La agitación se mantuvo durante tres horas en baño de hielo y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez transcurrido este tiempo, se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado por destilación a presión reducida. El residuo obtenido fue purificado mediante extracciones ácido-base, finalizando con una cristalización o una columna cromatográfica según el catalizador.

¹³⁵ Pirkle, W. H.; Murray, P. G.; Rausch, D. J.; McKenna, S. T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4769.

¹³⁶ Becerril, J.; Bolte, M.; Burguete, M. I.; Galindo, F.; Garcia-Espana, E.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6677.

Tabla 52: Purificación de los organocatalizadores basados en L-prolina.

CATALIZADOR	TIPO DE PURIFICACIÓN	CATALIZADOR	TIPO DE PURIFICACIÓN
23	Cristalización en CH ₂ Cl ₂ /hexano	33	Cristalización en CH ₂ Cl ₂ /hexano
24	Cristalización en isopropanol	34	No necesitó purificación
25	Cristalización en CH ₂ Cl ₂ /agua	35	Cristalización en CH ₂ Cl ₂ /hexano
26	Cristalización en CH ₂ Cl ₂ /hexano	36	Cristalización en isopropanol
27	Cristalización en CH ₂ Cl ₂ /hexano	37	Cristalización en CH ₂ Cl ₂ /hexano
28	Cristalización en hexano	38	Columna cromatográfica (fase móvil CH ₂ Cl ₂ /MeOH 95:5)
29	No necesitó purificación	74	No necesitó purificación
32	Cristalización en CH ₂ Cl ₂ /hexano		

➤ **Procedimiento general de síntesis de los organocatalizadores iónicos basados en L-prolina**

Procedimiento sintético para los catalizadores del 41 al 70:

Figura 183: Síntesis de organocatalizadores iónicos basados en L-prolina.

El derivado de L-prolina (1 equiv.) y la amina correspondiente (1 equiv.) se disolvieron en CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, obteniéndose así el producto deseado.

Procedimiento sintético para los catalizadores del 71 al 73:¹³⁷

Figura 184: Síntesis de los organocatalizadores iónicos derivados de imidazol y Cbz-L-prolina.

La Cbz-L-prolina (1.1 equiv.) se adicionó a una disolución de LiOH (1.1 equiv.) en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después, a 0 °C se añadió gota a gota

¹³⁷ Fukumoto, K.; Yoshizawa, M.; Ohno, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2398.

una disolución del compuesto de imidazol (1 equiv.) en metanol. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora, y a continuación a temperatura ambiente durante 20 horas. Finalmente, la mezcla se filtró para eliminar la sal formada y se evaporó el disolvente del filtrado por destilación a presión reducida, obteniéndose así el producto deseado.

➤ Síntesis de los organocatalizadores inmovilizados

Organocatalizadores inmovilizados por enlace iónico

Procedimiento sintético para los catalizadores del 79 y 82:

Figura 185: Síntesis de los organocatalizadores enlazados de forma iónica al soporte polimérico.

Una mezcla del polímero correspondiente y el derivado de L-prolina (2 equiv.) disuelto en CH_2Cl_2 se agitó suavemente a temperatura ambiente durante 24 horas. Finalmente, el polímero modificado se separó por filtración y se lavó con CH_2Cl_2 .

Procedimiento sintético para el catalizador 83:

Figura 186: Síntesis del organocatalizador **83** empleando unión iónica sobre el soporte polimérico **78**.

Una mezcla del polímero **78** y la Cbz-L-prolina (2 equiv.) disuelta en CH_2Cl_2 se agitó suavemente a temperatura ambiente durante 24 horas. Finalmente, el polímero modificado se separó por filtración y se lavó con CH_2Cl_2 .

Organocatalizadores inmovilizados por enlace covalente

Procedimiento sintético para los catalizadores 84 y 85.¹³⁶

Se adicionó cloroformiato de etilo (3 equiv.) a una disolución del derivado de L-prolina (3 equiv) y trietilamina (3 equiv.) en THF seco, bajo condiciones de atmósfera inerte y una temperatura de 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se añadió el

polímero correspondiente (1 equiv.). La agitación se mantuvo durante tres horas en baño de hielo y a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez transcurrido este tiempo, el polímero modificado se separó de la mezcla por filtración y se lavó con THF y MeOH.

Procedimiento sintético para los catalizadores 86-87 y 91:

Una disolución del catalizador **74** (3 equiv.) en DMF se adicionó al polímero correspondiente (1 equiv.) y la mezcla resultante se agitó suavemente a 90 °C durante 24 horas. A continuación, se realizó el test de la NBP (4-(4-nitrobencil)piridina) tomándose una muestra del polímero y adicionando sobre ella 300 µL de trietilamina y 9 gotas de una disolución de NBP en CH₂Cl₂/DMF. El polímero no adquirió ninguna coloración, indicando que la reacción de sustitución se había producido con éxito. Finalmente, el polímero modificado se separó de la mezcla por filtración y se lavó con DMF y MeOH.

Procedimiento sintético para los catalizadores 88-89 y 92:

Una disolución de LiNTf₂ (1.1 equiv.) en MeOH se adicionó al polímero correspondiente (1 equiv.) y se agitó suavemente a temperatura ambiente durante 24 horas. Una vez transcurrido este tiempo, el polímero modificado se separó de la mezcla por filtración y se lavó con MeOH.

Procedimiento sintético para el catalizador 90:

Una disolución de la 2-aminoetil-Cbz-L-prolina (1.5 equiv) y Et₃N (3 equiv) en DMF se adicionó al polímero pAHT (1 equiv). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas mediante agitación orbital. Una vez transcurrido ese tiempo, el disolvente se evaporó con corriente de N₂ y luego el producto se lavó con metanol para eliminar los reactivos en exceso.

5.3.3. Síntesis de líquidos iónicos

➤ **BMImNTf₂:**

En un matraz de fondo redondo de 500 mL de una boca se disolvieron 27.63 g (158 mmol) de cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio en 100 mL de metanol. Después, se adicionó gota a gota una disolución de 50 g (174 mmol) de la sal de litio de la bis(trifluorometanosulfonato)sulfonimida en 100 mL de metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego, el metanol se eliminó por destilación a

presión reducida, se adicionaron 250 mL de CH_2Cl_2 y se realizaron extracciones con agua destilada (3 x 100 mL). La fase orgánica recogida se secó con MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el producto deseado.

➤ **BdiMImNTf₂:**

En un matraz de fondo redondo de 250 mL de una boca se disolvieron 22.50 g (229.35 mmol) de 1,2-dimetilimidazol en 50 mL de acetonitrilo. Después, se adicionaron 49.75 mL (458.69 mmol) de 1-bromobutano y se agitó a 50 °C empleando agitación orbitálica (150 rpm) durante 71 horas. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se lavó con MTBE y el producto se secó a vacío.

Para realizar el intercambio de anión, se disolvió el líquido iónico anterior (10.12 g, 43.41 mmol) en 50 mL de metanol. Luego, se preparó una disolución de 15.03 g (52.34 mmol) de LiNTf_2 en 25 mL de metanol y esta disolución se adicionó sobre el líquido iónico. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en 80 mL de CH_2Cl_2 y se realizaron extracciones con agua Milli-Q (3 x 30 mL). La fase orgánica recogida se secó con MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el producto deseado.

5.3.4. Reducción de iminas empleando Cl_3SiH como agente reductor

➤ **Procedimiento general para la reducción de iminas en CH_2Cl_2** ⁸⁷

En un tubo de dos bocas de 25 mL se pesaron 0.1 g (0.51 mmol) de imina **21** y la cantidad correspondiente del organocatalizador. Después, en condiciones de atmósfera inerte se adicionó 1 mL de CH_2Cl_2 seco, el matraz se introdujo en un baño a 0 °C controlado por un Cryocool y se añadieron 77 μL (0.77 mmol) de Cl_3SiH . La mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas y una vez transcurrido este tiempo, se adicionaron 5 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 . El producto de la reducción se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) y la fase orgánica recogida se lavó con 25 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida.

➤ **Procedimiento general para la reducción de iminas en líquido iónico como disolvente**

En un tubo de dos bocas de 25 mL se pesaron 0.1 g (0.51 mmol) de imina **21** y la cantidad correspondiente del organocatalizador. Después, en condiciones de atmósfera inerte se adicionó 1 mL del líquido iónico, el matraz se introdujo en un baño a 0 °C controlado por un

Cryocool y se añadieron 77 μL (0.77 mmol) de Cl_3SiH . La mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas y una vez transcurrido este tiempo, se adicionó dietil éter (3 x 5 mL) para extraer el producto del líquido iónico. Luego, se añadieron 5 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 , se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con 15 mL de salmuera. Finalmente, la fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida.

➤ **Condiciones del método HPLC para la reducción de iminas**

Tabla 53: Condiciones del método HPLC para cada producto de la reducción de iminas.

AMINA	CONDICIONES HPLC
22	T = 30 °C, <i>n</i> -hexano/MTBE 98:2, flujo = 1 mL/min, $t_{\text{método}}$ = 60 min, λ = 254 nm, t_{R} (S) = 25 min, t_{R} (R) = 27 min.
31	T = 25 °C, <i>n</i> -hexano/MTBE 98:2, flujo = 1 mL/min, $t_{\text{método}}$ = 60 min, λ = 230 nm, t_{R} (S) = 16 min, t_{R} (R) = 14 min.
40	T = 25 °C, <i>n</i> -hexano/IPA 99:1, flujo = 1 mL/min, $t_{\text{método}}$ = 60 min, λ = 254 nm, t_{R} (S) = 15 min, t_{R} (R) = 17 min.

5.3.5. Estudios cinéticos

➤ **Procedimiento general para los estudios cinéticos en CDCl_3**

Bajo condiciones de atmósfera inerte, en un tubo de RMN con septum se preparó una disolución 0.66 M de imina **21** y 0.066 M del organocatalizador estudiado en CDCl_3 (previamente secado con MgSO_4 anhidro). La disolución se enfrió a 0 °C y se adicionó Cl_3SiH (1.5 equiv). Después, se adquirieron diversos espectros de ^1H -RMN a 30 °C para diferentes tiempos de reacción (5 min, 0.5h, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h y 24h) y durante el periodo de tiempo de no adquisición el tubo se mantuvo a 0 °C bajo atmósfera inerte. Para finalizar la reacción, se adicionaron 5 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 y el producto de la reducción se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La fase orgánica recogida se lavó con 25 mL de salmuera y se secó con MgSO_4 anhidro. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida.

➤ **Procedimiento general para los estudios cinéticos en BMImNTf_2**

En un tubo de dos bocas de 25 mL se preparó una disolución 0.66 M de imina **21** y 0.066 M del organocatalizador estudiado en BMImNTf_2 . La disolución se enfrió a 0 °C y se adicionó Cl_3SiH (1.5 equiv). Después, para realizar el estudio cinético monitorizado por RMN, se

tomaron 0.2 mL de la mezcla de reacción y se disolvieron en 1 mL de CDCl_3 , adquiriéndose espectros de ^1H -RMN a 30 °C en diferentes tiempos (0.5h, 1h, 2h, 3h, 4h, 6h, 8h y 24h). Una vez finalizado el estudio cinético, se adicionó dietil éter (3 x 5 mL) para extraer el producto del líquido iónico. Luego, se añadieron 5 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 , se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con 15 mL de salmuera. Finalmente, la fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida.

5.3.6. Reducción de iminas en flujo continuo

➤ Reducción con el catalizador **24**

Bajo condiciones de atmósfera inerte, se preparó una disolución 0.70 M de imina **21** y 0.28 M del catalizador **24** en CH_2Cl_2 seco. Esta disolución se inyectó al reactor con un flujo de 5 $\mu\text{L}/\text{min}$. Por otra parte, se preparó una disolución 2.63 M de Cl_3SiH en CH_2Cl_2 seco, la cual se inyectó al sistema con un flujo de 2 $\mu\text{L}/\text{min}$. Tras estabilizarse el sistema a una temperatura de 0 °C, se recogió el producto en un matraz durante un periodo adecuado de tiempo. Después, se adicionó una disolución saturada de NaHCO_3 y el producto de la reducción se extrajo con CH_2Cl_2 . Finalmente, la fase orgánica recogida se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida.

➤ Reducción con el catalizador **38**

Bajo condiciones de atmósfera inerte, se preparó una disolución 0.70 M de imina **21** y 0.07 M del catalizador **38** en CH_2Cl_2 seco. Esta disolución se inyectó al reactor con un flujo de 5 $\mu\text{L}/\text{min}$. Por otra parte, se preparó una disolución 2.63 M de Cl_3SiH en CH_2Cl_2 seco, la cual se inyectó al sistema con un flujo de 2 $\mu\text{L}/\text{min}$. Tras estabilizarse el sistema a una temperatura de 0 °C, con la ayuda de un colector de fracciones se recogieron diversas fracciones sobre una disolución saturada de NaHCO_3 . El producto de la reducción de cada muestra se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica recogida se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida.

➤ Reducción con el catalizador **92**

Se pesaron 1.169 g del polímero **92** sobre el reactor Omnifit del sistema de flujo continuo. Después, se adicionó CH_2Cl_2 hasta obtener un completo hinchamiento del polímero, rellenando todo el reactor, y se conectó al sistema de bombas de flujo y al colector de fracciones. Bajo condiciones de atmósfera inerte, se preparó una disolución 0.70 M de imina **21** en CH_2Cl_2 seco. Esta disolución se inyectó al reactor con un flujo de 5 $\mu\text{L}/\text{min}$. Por otra parte,

se preparó una disolución 2.63 M de Cl_3SiH en CH_2Cl_2 seco, la cual se inyectó al sistema con un flujo de 2 $\mu\text{L}/\text{min}$. Tras estabilizarse el sistema a una temperatura de $-10\text{ }^\circ\text{C}$, con la ayuda del colector se recogieron diversas fracciones sobre una disolución saturada de NaHCO_3 . El producto de la reducción de cada muestra se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica recogida se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida.

5.3.7. Extracción del producto de la reducción de iminas empleando un sistema de CO_2 supercrítico

➤ Tratamiento de la muestra antes de la extracción

Una vez llevada a cabo la reducción de la imina **21** en BMImNTf_2 , se adicionaron 5 mL de agua destilada, se comprobó que el pH de la disolución era ácido y se adicionaron unas gotas de una disolución NaOH 2M hasta alcanzar medio básico ($\text{pH} = 10$). Se observó una emisión de gases durante la adición y también la disolución del sólido blanco formado durante la reducción. Se agitó fuertemente para favorecer esta disolución. A continuación, la mezcla resultante se introdujo en una centrífuga a 4000 rpm durante una hora para obtener una buena separación entre la fase acuosa y la fase del líquido iónico. Ésta última se quedó en el fondo del tubo como una fase transparente de coloración amarilla.

➤ Extracción con CO_2 supercrítico

La fase del líquido iónico se colocó en un vial y éste se introdujo en el reactor a presión. El reactor se cerró y se aumentó la temperatura del sistema hasta $45\text{ }^\circ\text{C}$. Después, se aumentó la presión del sistema gracias al regulador de presión con un flujo de CO_2 de 1 mL/min hasta alcanzar 160 bares. Una vez alcanzadas la temperatura y la presión adecuadas para la extracción, se realizó la extracción del producto durante tres horas. Finalmente, se despresurizó el sistema y el producto extraído se recogió en un vial a la salida del sistema.

5.4. CARACTERIZACIÓN

En este apartado se resumen los datos correspondientes a la caracterización de cada compuesto sintetizado en esta Tesis Doctoral. Se indican parámetros como el estado físico del compuesto, la fórmula empírica, el peso molecular, el rendimiento de su síntesis, el punto de fusión, el poder rotatorio, los desplazamientos químicos del espectro de ^1H y ^{13}C -RMN, las bandas principales del IR, los picos mayoritarios del espectro de masas y la composición obtenida en el análisis elemental.

➤ Iminas

Imina 21: (*E*)-*N*-(1-difenil)etan-1-imina.

Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₃ N
Peso molecular (g/mol):	195.26
Rto (%):	70
PF (°C):	41-42

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 2.25 (s, 3H, H_d), 6.78-6.84 (m, 2H, H_e), 7.06-7.12 (m, 1H, H_g), 7.33-7.38 (m, 2H, H_f), 7.42-7.50 (m, 3H, H_{a+c}), 7.96-8.01 (m, 2H, H_b).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 17.5 (C_d), 119.5 (C_e), 123.3 (C_g), 127.3 (C_a), 128.5 (C_b), 129.1 (C_f), 130.6 (C_c), 139.6 (C_{cuaternario}), 151.8 (C_{cuaternario}), 165.5 (C=N).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1445, 1479, 1576, 1591, 1622, 3030, 3055.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 196.1 [M+H⁺].

Imina 30: (*E*)-*N*-bencil-1-feniletan-1-imina.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₁₅ N
Peso molecular (g/mol):	209.26
Rto (%):	11
PF (°C):	45-46

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2.25 (s, 3H, H_d), 4.66 (s, 2H, H_e), 7.12-7.38 (m, 8H, H_{a+c+f+g+h}), 7.75-7.82 (m, 2H, H_b).

¹³C-RMN (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm): 15.9 (C_d), 55.8 (C_e), 126.7 (C_h), 126.9 (C_f), 127.8 (C_a), 128.4 (C_g), 128.5 (C_b), 129.7 (C_c), 140.7 (C_{cuaternario}), 141.2 (C_{cuaternario}), 166.1 (C=N).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1446, 1493, 1577, 1602, 1631, 2857, 3023, 3063, 3083.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 210.2 [M+H⁺].

Imina 39: (*E*)-1-(3-metoxifenil)-*N*-feniletan-1-imina.

Estado físico:	Sólido naranja
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₁₅ NO
Peso molecular (g/mol):	225.29
Rto (%):	20
PF (°C):	43-44

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2.22 (s, 3H, H_f), 3.88 (s, 3H, H_b), 6.77-6.83 (m, 2H, H_g), 6.99-7.05 (m, 1H, H_c), 7.06-7.12 (m, 1H, H_i), 7.32-7.40 (m, 3H, H_{h+d}), 7.48-7.54 (m, 1H, H_a), 7.59 (dd, *J* = 2.5, 1.7 Hz, 1H, H_e).

¹³C-RMN (CDCl₃, 101 MHz) δ (ppm): 17.7 (C_f), 55.6 (C_b), 112.0 (C_a), 116.9 (C_c), 119.5 (C_g), 119.9 (C_e), 123.4 (C_i), 129.1 (C_h), 129.4 (C_d), 141.1 (C_{cuaternario}), 151.8 (C_{cuaternario}), 159.9 (C_{cuaternario}), 165.4 (C=N).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1422, 1448, 1459, 1481, 1591, 1633, 1684, 1740, 1748, 2830, 2935, 2957, 2994, 3017, 3071.

ESI-MS *m/z* (CH₃OH): 226.2 [M+H⁺].

➤ **Aminas quirales**

Amina 22: (*S*)-*N*-(1-feniletil)anilina.

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₅ N
Peso molecular (g/mol):	197.28

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_e), 3.95 (s, 1H, H_f), 4.48 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_d), 6.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_g), 6.65 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_i), 7.06 (dd, *J* = 8.9 Hz, 7.4 Hz, 2H, H_h), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_c), 7.33 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_a), 7.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_b).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 25.0 (C_e), 53.4 (C_d), 113.2 (C_g), 117.2 (C_i), 125.8 (C_a), 126.8 (C_c), 128.6 (C_b), 129.1 (C_h), 145.2 (C_{cuaternario}), 147.2 (C_{cuaternario}).

Amina 31: (S)-N-bencil-1-feniletan-1-amina. **Estado físico:**

Aceite incoloro

Fórmula empírica: $C_{15}H_{17}N$ **Peso molecular (g/mol):**

211.31

1H -RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_e), 1.57 (s, 1H, H_f), 3.63 (dd, $J = 26.9, 12.9$ Hz, 2H, H_g), 3.81 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_d), 7.20-7.35 (m, 10H, $H_{a+b+c+h+i+j}$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 24.5 (C_e), 51.7 (C_g), 57.5 (C_d), 126.7 (C_c), 126.8 (C_j), 126.9 (C_a), 128.1 (C_h), 128.3 (C_b), 128.5 (C_i), 140.70 ($C_{\text{cuaternario}}$), 145.60 ($C_{\text{cuaternario}}$).

Amina 40: (S)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)anilina. **Estado físico:**

Aceite amarillo

Fórmula empírica: $C_{15}H_{17}NO$ **Peso molecular (g/mol):**

227.31

1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 1.54 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_g), 3.81 (s, 3H, H_b), 4.05 (s, 1H, H_h), 4.48 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_f), 6.52-6.59 (m, 2H, H_i), 6.65-6.70 (m, 1H, H_c), 6.77-6.82 (m, 1H, H_k), 6.94-6.98 (m, 1H, H_e), 6.98-7.01 (m, 1H, H_a), 7.09-7.16 (m, 2H, H_j), 7.24-7.30 (m, 1H, H_d).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 21.6 (C_g), 55.8 (C_b), 60.5 (C_f), 112.0 (C_a), 112.6 (C_c), 113.5 (C_i), 119.2 (C_e), 120.8 (C_k), 129.5 (C_j), 144.5 ($C_{\text{cuaternario}}$), 147.6 ($C_{\text{cuaternario}}$), 160.4 ($C_{\text{cuaternario}}$).

➤ Organocatalizadores de la familia *N*-carbamato-amidas y bisamidas

Cbz-L-prolina: benciloxycarbonil-L-prolina.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄
Peso molecular (g/mol):	249.27
PF (°C):	76-78
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-103.88

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.85-2.35 (m, 4H, H_{f+g}), 3.42-3.67 (m, 2H, H_e), 4.33-4.48 (m, 1H, H_h), 5.09-5.24 (m, 2H, H_d), 7.21-7.43 (m, 5H, H_{a+b+c}), 10.28 (s, 1H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.4 (C_f), 29.4 (C_g), 46.8 (C_e), 59.5 (C_h), 67.7 (C_d), 127.8 (C_a), 128.1 (C_b), 128.6 (C_c), 136.4 (C_{cuaternario}), 156.1 (C=O), 176.31 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1437, 1641, 1751, 2976, 3005.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 250.1 [M+H⁺].

Piv-L-prolina: pivaloil-L-prolina.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₁₇ NO ₃
Peso molecular (g/mol):	199.25
Rto (%):	65
PF (°C):	128-130
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-185.60

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.26 (s, 9H, H_a), 1.89 - 2.00 (m, 1H, H_{c1}), 2.01 - 2.09 (m, 2H, H_{c2+d1}), 2.09 - 2.15 (m, 1H, H_{d2}), 3.65 - 3.78 (m, 2H, H_b), 4.50 - 4.60 (m, 1H, H_e), 11.36 (s, 1H, H_f).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 26.0 (C_c), 27.2 (C_d), 27.3 (C_a), 39.1 (C_{cuaternario}), 48.5 (C_b), 61.6 (C_e), 175.7 (C=O), 178.6 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1423, 1479, 1508, 1581, 1747, 2877, 2914, 2937, 2978.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 200.2 [M+H⁺].

Cat. 23: bencil (S)-2-(fenilcarbamoyl)pirrolidina-1-carboxilato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	324.38
Rto (%):	62
PF (°C):	134-138
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-118.66

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.81-2.69 (m, 4H, H_{f+g}), 3.37-3.73 (m, 2H, H_e), 4.51 (s, 1H, H_h), 4.99-5.35 (m, 2H, H_d), 6.99-7.59 (m, 10H, H_{a+b+c+j+k+l}), 7.66 y 9.15 (s, 1H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.7 (C_f), 27.7 (C_g), 47.2 (C_e), 61.2 (C_h), 67.7 (C_d), 119.9 (C_l), 124.1 (C_k), 128.0 (C_a), 128.3 (C_b), 128.7 (C_c), 128.9 (C_j), 136.4 (C_{cuaternario}), 138.3 (C_{cuaternario}), 156.8 (C=O), 169.5 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1425, 1441, 1466, 1494, 1550, 1602, 1665, 1698, 2882, 3088, 3136, 3199, 3240, 3276, 3310.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 325.15 [M+H⁺].

Cat. 24: bencil (S)-2-(bencilcarbamoyl)pirrolidina-1-carboxilato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	338.41
Rto (%):	62
PF (°C):	90-95
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-82.48

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.94 (d, J = 30.7 Hz, 2H, H_g), 2.21 (t, J = 26.2 Hz, 1H, H_{f1}), 2.30 - 2.50 (m, 1H, H_{f2}), 3.49 (d, J = 27.8 Hz, 2H, H_e), 4.39 (s, 3H, H_{h+j}), 5.13 (s, 2H, H_d), 6.24 y 7.04 (s, 1H_i), 7.08 - 7.49 (m, 10H, H_{a+b+c+k+l+m}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.8 (C_f), 28.6 (C_g), 43.6 (C_j), 47.3 (C_e), 60.9 (C_h), 67.5 (C_d), 127.5 (C_m), 127.6 (C_l), 128.1 (C_a), 128.3 (C_b), 128.7 (C_c), 128.8 (C_k), 136.5 (C_{cuaternario}), 138.3 (C_{cuaternario}), 156.4 (C=O), 171.7 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1415, 1440, 1452, 1497, 1534, 1651, 1693, 1714, 2871, 2907, 2958, 2993, 3030, 3287.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 339.3 [M+H⁺], 361.3 [M+Na⁺].

Cat. 25: bencil (S)-2-(pirrolidina-1-carbonoil)pirrolidina-1-carboxilato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	302.37
Rto (%):	36
PF (°C):	133-134
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-2.18

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.54-1.68 (m, 1H, H_{f1}), 1.69-2.05 (m, 5H, H_{f2+j}), 2.07-2.21 (m, 2H, H_g), 3.22-3.45 (m, 3H, H_{i1+i2+i3}), 3.45-3.81 (m, 3H, H_{e+i4}), 4.36-4.57 (m, 1H, H_h), 4.94-5.23 (m, 2H, H_d), 7.23-7.40 (m, 5H, H_{a+b+c}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 23.9 (C_j), 26.4 (C_f), 29.7 (C_g), 46.1 (C_i), 46.1 (C_e), 58.3 (C_h), 66.9 (C_d), 127.9 (C_c), 128.2 (C_a), 128.5 (C_b), 137.0 (C_{cuaternario}), 155.0 (C=O), 170.9 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1415, 1439, 1469, 1639, 1700, 2877, 2952, 2973.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 303.17 [M+H⁺].

Cat. 26: bencil (S)-2-(butilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	304.39
Rto (%):	80
PF (°C):	85-86
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-78.50

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.77-0.95 (m, 3H, H_m), 1.12-1.36 (m, 3H, H_{f+g1}), 1.36-1.50 (m, 1H, H_{g2}), 1.78-2.02 (m, 2H, H_i), 2.04-2.23 (m, 1H, H_{k1}), 2.25-2.43 (s, 1H, H_{k2}), 3.07-3.28 (m, 2H, H_j), 3.33-3.60 (m, 2H, H_e), 4.29 (s, 1H, H_h), 4.99-5.24 (m, 2H, H_d), 5.94 y 6.70 (s, 1H, H_i), 7.27-7.45 (m, 5H, H_{a+b+c}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 13.75 (C_m), 20.05 (C_i), 24.62 (C_f), 28.30 (C_g), 31.60 (C_k), 39.23 (C_j), 47.11 (C_e), 60.71 (C_h), 67.35 (C_d), 128.03 (C_a), 128.19 (C_b), 128.57 (C_c), 136.49 (C_{cuaternario}), 156.28 (C=O), 171.57 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1418, 1459, 1550, 1648, 1693, 1713, 2873, 2934, 2962, 3303.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 305.2 [M+H⁺], 327.2 [M+Na⁺], 631.4 [2M+Na⁺].

Cat. 27: bencil (S)-2-(decilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	388.55
Rto (%):	54
PF (°C):	87-90
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-60.76

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H_s), 1.12-1.53 (m, 16H, H_{k+l+m+n+o+p+q+r}), 1.79-2.04 (m, 2H, H_f), 2.05-2.26 (m, 1H, 1H_{g1}), 2.27-2.48 (m, 1H, 1H_{g2}), 3.07-3.30 (m, 2H, H_j), 3.37-3.62 (m, 2H, H_e), 4.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_h), 5.04-5.24 (m, 2H, H_d), 5.88 y 6.68 (s, 1H, H_i), 7.27-7.42 (m, 5H, H_{a+b+c}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 14.2 (C_s), 22.8 (C_r), 23.9 (C_f), 24.7 (C_g), 26.9 (C_q), 29.4 (C_p), 29.5 (C_o), 29.6 (C_n), 29.7 (C_{l+m}), 32.0 (C_k), 39.6 (C_j), 47.2 (C_e), 60.8 (C_h), 67.5 (C_d), 128.1 (C_a), 128.3 (C_b), 128.7 (C_c), 136.5 (C_{cuaternario}), 156.4 (C=O), 171.5 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1417, 1459, 1558, 1651, 1693, 1712, 2851, 2918, 2955, 3303.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 389.4 [M+H⁺].

Cat. 28: (S)-N-butil-1-pivaloilpirrolidina-2-carboxamida.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₂
Peso molecular (g/mol):	254.37
Rto (%):	50
PF (°C):	57-60
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-105.68

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H_j), 1.25 (s, 9H, H_a), 1.27-1.34 (m, 2H, H_i), 1.37-1.47 (m, 2H, H_h), 1.76-1.85 (m, 1H, H_{c1}), 1.86-1.95 (m, 1H, H_{c2}), 2.02-2.16 (m, 1H, H_{d1}), 2.24-2.29 (m, 1H, H_{d2}), 3.12-3.26 (m, 2H, H_g), 3.62 (ddd, *J* = 10.2, 7.8, 4.8 Hz, 1H, H_{b1}), 3.70 (dt, *J* = 10.0, 7.4 Hz, 1H, H_{b2}), 4.60 (dd, *J* = 8.1, 3.1 Hz, 1H, H_e), 6.72 (s, 1H, H_f).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 13.8 (C_j), 20.1 (C_i), 25.9 (C_c), 26.6 (C_d), 27.7 (C_a), 31.7 (C_h), 39.2 (C_g), 39.4 (C_{cuaternario}), 48.4 (C_b), 61.7 (C_e), 171.9 (C=O), 177.9 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1418, 1478, 1552, 1601, 1686, 2859, 2874, 2934, 2958, 3307.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 255.3 [M+H⁺].

Cat. 29: (S)-N-(*tert*-butil)-1-pivaloilpirrolidina-2-carboxamida.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₂₆ N ₂ O ₂
Peso molecular (g/mol):	254.37
Rto (%):	30
PF (°C):	96-98
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-117.44

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.21 (s, 9H, H_g), 1.25 (s, 9H, H_a), 1.72-1.79 (m, 1H, H_{c1}), 1.80-1.88 (m, 1H, H_{c2}), 1.99-2.07 (m, 1H, H_{d1}), 2.15-2.21 (m, 1H, H_{d2}), 3.54-3.61 (m, 1H, H_{b1}), 3.66 (dt, *J* = 10.1, 7.3 Hz, 1H, H_{b2}), 4.49 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H, H_e), 6.49 (s, 1H, H_f).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 25.7 (C_c), 26.6 (C_d), 27.6 (C_a), 28.7 (C_g), 39.3 (C_{cuaternario}), 48.3 (C_b), 50.9 (C_{cuaternario}), 62.2 (C_e), 171.1 (C=O), 177.7 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1417, 1454, 1478, 1509, 1552, 1585, 1684, 2879, 2933, 2941, 2960, 2988, 3069, 3235, 3291.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 255.3 [M+H⁺].

Cat. 32: bencil (S)-2-((2,6-diisopropilfenil)carbamoil) pirrolidina-1-carboxilato.

Estado físico:	Sólido beige
Fórmula empírica:	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	408.54
Rto (%):	52
PF (°C):	110-112
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-107.66

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.12 (s, 12H, H_k), 1.99 (m, 3H, H_{f+g1}), 2.38 (m, 1H, H_{g2}), 2.97 (s, 2H, H_j), 3.55 (s, 2H, H_e), 4.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_h), 4.88-5.50 (m, 2H, H_d), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_i), 7.22-7.27 (m, 1H, H_m), 7.28-7.39 (m, 5H, H_{a+b+c}), 8.10 (s, 1H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 23.6 (C_k), 24.9 (C_f), 28.1 (C_g), 28.9 (C_j), 47.3 (C_e), 60.9 (C_h), 67.8 (C_d), 123.5 (C_i), 128.0 (C_a), 128.4 (C_b), 128.8 (C_c), 131.4 (C_{cuaternario}), 136.4 (C_{cuaternario}), 146.3 (C_{cuaternario}), 156.8 (C=O), 170.9 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1412, 1445, 1523, 1658, 1677, 1704, 2869, 2960, 3239.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 409.2 [M+H⁺].

Cat. 33: bencil (S)-2-((3,5-di-*tert*-butilfenil)carbamoil) pirrolidina-1-carboxilato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₇ H ₃₆ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	436.60
Rto (%):	33
PF (°C):	165-167
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-86.60

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.32 (s, 18H, H_k), 1.86-1.99 (m, 1H, H_{fi}), 2.00-2.15 (m, 1H, H_{f2}), 2.16-2.39 (m, 1H, H_{g1}), 2.45-2.62 (m, 1H, H_{g2}), 3.38-3.75 (m, 2H, H_e), 4.52 (s, 1H, H_h), 5.21 (s, 2H, H_d), 7.13-7.46 (m, 8H, H_{a+b+c+j+i}), 7.68 y 9.05 (s, 1H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.8 (C_f), 27.6 (C_g), 31.5 (C_k), 35.0 (C_{terc-butilo}), 47.2 (C_e), 61.3 (C_h), 67.7 (C_d), 114.5 (C_j), 118.4 (C_i), 127.9 (C_a), 128.3 (C_b), 128.7 (C_c), 136.4 (C_{cuaternario}), 151.67 (C_{cuaternario}), 156.9 (C=O), 169.3 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1412, 1446, 1562, 1604, 1614, 1664, 1711, 2868, 2902, 2958, 3267.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 437.3 [M+H⁺].

Cat. 34: bencil (S)-2-((4-(*tert*-butil)fenil)carbamoil) pirrolidina-1-carboxilato.

Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	380.49
Rto (%):	56
PF (°C):	48-52
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-109.64

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.31 (s, 9H, H_i), 1.76-2.60 (m, 4H, H_{f+g}), 3.36-3.71 (m, 2H, H_e), 4.51 (s, 1H, H_h), 5.02-5.33 (m, 2H, H_d), 7.06-7.58 (m, 9H, H_{a+b+c+j+k}), 7.75 y 9.09 (s, 1H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.8 (C_f), 27.7 (C_g), 31.5 (C_i), 34.4 (C_{cuaternario terc-butilo}), 47.2 (C_e), 61.2 (C_h), 67.7 (C_d), 119.7 (C_k), 125.7 (C_j), 125.9 (C_{cuaternario}), 128.0 (C_a), 128.3 (C_b), 128.7 (C_c), 135.6 (C_{cuaternario}), 136.4 (C_{cuaternario}), 156.9 (C=O), 169.4 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1410, 1446, 1519, 1535, 1604, 1671, 1696, 2872, 2901, 2959, 3307.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 381.2 [M+H⁺].

Cat. 35: bencil (S)-2-((4-metoxifenil)carbamoil) pirrolidina-1-carboxilato.

Estado físico:	Sólido morado
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	354.41
Rto (%):	63
PF (°C):	122-124
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-123.90

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.80-2.58 (m, 4H, H_{f+g}), 3.37-3.66 (m, 2H, H_e), 3.77 (s, 3H, H_l), 4.48 (s, 1H, H_h), 4.94-5.34 (m, 2H, H_d), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_k), 7.11-7.55 (m, 7H, H_{a+b+c+j}), 7.70 y 9.01 (s, 1H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.8 (C_f), 27.9 (C_g), 47.2 (C_e), 55.6 (C_l), 61.1 (C_h), 67.6 (C_d), 114.1 (C_k), 121.5 (C_j), 128.0 (C_a), 128.3 (C_b), 128.7 (C_c), 130.5 (C_{cuaternario}), 131.5 (C_{cuaternario}), 136.4 (C_{cuaternario}), 156.3 (C=O), 169.3 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1413, 1446, 1509, 1535, 1658, 1699, 1714, 1736, 1782, 1814, 2885, 2949, 2973, 3289.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 355.2 [M+H⁺].

Cat. 36: bencil (S)-2-((4-nitrofenil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato.

Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅
Peso molecular (g/mol):	369.38
Rto (%):	31
PF (°C):	162-164
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-106.02

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.89-2.14 (m, 3H, H_{f+g1}), 2.31-2.46 (m, 1H, H_{g2}), 3.44-3.57 (s, 1H, H_{e1}), 3.58-3.67 (m, 1H, H_{e2}), 4.53 (s, 1H, H_h), 5.14-5.31 (m, 2H, H_d), 7.26-7.44 (m, 5H, H_{a+b+c}), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_j), 8.00 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H_k), 8.16 y 9.88 (s, 1H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.7 (C_f), 28.2 (C_g), 47.4 (C_e), 61.3 (C_h), 67.9 (C_d), 119.1 (C_j), 124.8 (C_k), 127.9 (C_a), 128.5 (C_b), 128.7 (C_c), 136.2 (C_{cuaternario}), 143.3 (C_{cuaternario}), 144.2 (C_{cuaternario}), 156.9 (C=O), 170.5 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1408, 1422, 1450, 1495, 1553, 1595, 1614, 1662, 1707, 2877, 2961, 3033, 3066, 3090, 3158, 3219, 3247, 3282.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 370.1 [M+H⁺].

Cat. 37: (S)-N-(4-(*tert*-butil)fenil)-1-pivaloilpirrolidina-2-carboxamida.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂
Peso molecular (g/mol):	330.23
Rto (%):	45
PF (°C):	132-134
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-102.26

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.26 (s, 9H, H_i), 1.30 (s, 9H, H_a), 1.83-2.01 (m, 2H, H_c), 2.13-2.25 (m, 1H, H_{d1}), 2.29-2.38 (m, 1H, H_{d2}), 3.66-3.81 (m, 2H, H_b), 4.81 (dd, *J* = 8.1, 3.2 Hz, 1H, H_e), 7.20-7.25 (m, 2H, H_h), 7.36-7.42 (m, 2H, H_g), 9.33 (s, 1H, H_f).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 26.0 (C_c), 26.5 (C_d), 27.7 (C_a), 31.5 (C_i), 34.3 (C_{cuaternario}), 39.3 (C_{cuaternario}), 48.5 (C_b), 62.5 (C_e), 119.6 (C_h), 125.5 (C_g), 135.9 (C_{cuaternario}), 146.6 (C_{cuaternario}), 170.1 (C=O), 178.3 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1415, 1478, 1518, 1540, 1601, 1686, 2871, 2906, 2968, 3131, 3202, 3281, 3311.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 331.4 [M+H⁺].

Cat. 38: (S)-N-(4-metoxifenil)-1-pivaloilpirrolidina-2-carboxamida.

Estado físico:	Sólido naranja
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	304.39
Rto (%):	44
PF (°C):	96-98
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-100.96

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.28 (s, 9H, H_a), 1.83-1.99 (m, 2H, H_c), 2.11-2.23 (m, 1H, H_{d1}), 2.23-2.32 (m, 1H, H_{d2}), 3.66-3.78 (m, 5H, H_{b+i}), 4.75 (dd, *J* = 8.1, 3.4 Hz, 1H, H_e), 6.65-6.73 (m, 2H, H_h), 7.31-7.38 (m, 2H, H_g), 9.29 (s, 1H, H_f).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 26.0 (C_c), 26.7 (C_d), 27.6 (C_a), 39.3 (C_{cuaternario}), 48.5 (C_b), 55.5 (C_i), 62.5 (C_e), 113.9 (C_h), 121.2 (C_g), 131.9 (C_{cuaternario}), 155.9 (C_{cuaternario}), 170.1 (C=O), 178.1 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1402, 1415, 1436, 1448, 1459, 1479, 1512, 1523, 1546, 1597, 1625, 1671, 1740, 2841, 2884, 2908, 2919, 2935, 2972, 2979, 3358.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 305.3 [M+H⁺].

Cat. 74: (S)-N-(3-(dimetilamino)propil)-1-pivaloilpirrolidina-2-carboxamida

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₂₉ N ₃ O ₂
Peso molecular (g/mol):	283.42
Rto (%):	68
PF (°C):	66-68
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-8.58

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.25 (s, 9H, H_a), 1.57-1.67 (m, 2H, H_h), 1.82-1.95 (m, 2H, H_c), 1.96-2.14 (m, 1H, H_{d1}), 2.15-2.26 (m, 7H, H_{d2+j}), 2.26-2.36 (m, 2H, H_i), 3.21-3.37 (m, 2H, H_g), 3.58-3.66 (m, 1H, H_{b1}), 3.66-3.75 (m, 1H, H_{b2}), 4.50-4.62 (m, 1H, H_e), 6.92-7.24 (m, 1H, H_f).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 25.9 (C_c), 26.8 (C_d), 27.7 (C_a), 38.7 (C_{cuaternario}), 39.3 (C_h), 45.6 (C_j), 48.4 (C_b), 58.2 (C_i), 62.0 (C_e), 172.2 (C=O), 177.7 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1232, 1265, 1361, 1373, 1385, 1421, 1451, 1479, 1549, 1599, 1685, 2763, 2777, 2811, 2852, 2875, 2905, 2938, 2961, 2974, 3300.

ESI-MS m/z (CH₃OH): 284.4 [M+H⁺].

➤ **Organocatalizadores iónicos:**

Cat. 41: butan-1-aminio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	322.41
Rto (%):	99
PF (°C):	89-92
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-51.84

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_m), 1.22-1.34 (m, 2H, H_l), 1.51-1.64 (m, 2H, H_k), 1.73-1.83 (m, 1H, H_{f1}), 1.84-1.96 (m, 1H, H_{f2}), 1.96-2.04 (m, 1H, H_{g1}), 2.05-2.21 (m, 1H, H_{g2}), 2.76 (dd, J = 18.0, 10.3 Hz, 2H, H_j), 3.39-3.61 (m, 2H, H_e), 4.07-4.27 (m, 1H, H_h), 4.94-5.32 (m, 2H, H_d), 7.13-7.44 (m, 5H, H_{a+b+c}), 8.11 (s, 3H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 13.6 (C_m), 19.8 (C_l), 24.5 (C_f), 29.9 (C_k), 30.4 (C_g), 39.4 (C_j), 46.7 (C_e), 61.9 (C_h), 66.5 (C_d), 127.3 (C_a), 127.5 (C_b), 128.4 (C_c), 137.1 (C_{cuaternario}), 155.1 (C=O), 178.5 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1415, 1541, 1568, 1633, 1693, 2605, 2698, 2802, 2871, 2904, 2931, 2958.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 74.3 [M⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 42: bencenaminio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	342.40
Rto (%):	98
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-86.54

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.84-2.04 (m, 2H, H_f), 2.04-2.32 (m, 2H, H_g), 3.41-3.68 (m, 2H, H_e), 4.33-4.47 (m, 1H, H_h), 5.08-5.25 (m, 2H, H_d), 5.54 (s, 3H, H_i), 6.68-6.74 (m, 2H, H_j), 6.75-6.81 (m, 1H, H_l), 7.13-7.20 (m, 2H, H_k), 7.22-7.44 (m, 5H, H_{a+b+c}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.4 (C_f), 29.3 (C_g), 46.8 (C_e), 59.5 (C_h), 67.7 (C_d), 115.6 (C_j), 119.1 (C_l), 128.1 (C_c), 128.3 (C_a), 128.7 (C_b), 129.4 (C_k), 136.4 (C_{cuaternario}), 145.9 (C_{cuaternario}), 156.2 (C=O), 175.7 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1414, 1667, 1700, 1742, 2882, 2956, 2977, 3032, 3064.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 94.2 [M⁺], 250.1 [HA+H⁺], 272.1 [HA+Na⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 43: bencenaminio pivaloil-L-prolinato.

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	292.38
Rto (%):	99
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-163.10

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.28 (s, 9H, H_a), 1.91-2.13 (m, 3H, H_{c+d1}), 2.15-2.24 (m, 1H, H_{d2}), 3.66-3.77 (m, 2H, H_b), 4.54-4.63 (m, 1H, H_e), 5.52 (s, 3H, H_f), 6.67-6.73 (m, 2H, H_g), 6.73-6.79 (m, 1H, H_h), 7.11-7.19 (m, 2H, H_h).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 26.00 (C_c), 27.01 (C_d), 27.38 (C_a), 39.18 (C_{cuaternario}), 48.62 (C_b), 61.72 (C_e), 115.49 (C_g), 118.93 (C_i), 129.38 (C_h), 146.12 (C_{cuaternario}), 174.81 (C=O), 179.01 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1421, 1446, 1479, 1498, 1580, 1746, 2877, 2936, 2977.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 94.3 [M⁺], 200.1 [HA+H⁺], 222.1 [HA+Na⁺]; ES⁻ 198.1 [L⁻].

Cat. 44: fenilmetanaminio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	356.42
Rto (%):	99
PF (°C):	123-125
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-38.50

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.58-1.73 (m, 1H, H_{f1}), 1.73-1.85 (m, 2H, H_{f1+g1}), 1.85-1.99 (m, 3H, H_{g2}), 3.33-3.50 (m, 2H, H_e), 3.92 (s, 2H, H_j), 3.97-4.14 (m, 1H, H_h), 4.76-5.24 (m, 2H, H_d), 7.06-7.46 (m, 10H, H_{a+b+c+k+l+m}), 8.51 (s, 3H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.5 (C_f), 30.2 (C_g), 43.5 (C_j), 46.7 (C_e), 61.8 (C_h), 66.6 (C_d), 127.5 (C_m), 127.7 (C_i), 127.8 (C_a), 128.1 (C_k), 128.4 (C_b), 128.7 (C_c), 135.5 (C_{cuaternario}), 137.1 (C_{cuaternario}), 155.3 (C=O), 178.4 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1408, 1551, 1625, 1695, 2662, 2895.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 108.1 [M⁺], 272.1 [M+H⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 45: fenilmetanaminio pivaloil-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	306.41
Rto (%):	97
PF (°C):	131-134
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-31.00

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.20 (s, 9H, H_a), 1.76-1.92 (m, 2H, H_c), 1.93-2.05 (m, 2H, H_d), 3.58-3.72 (m, 2H, H_b), 4.00 (s, 2H, H_g), 4.24-4.35 (m, 1H, H_e), 6.89 (s, 3H, H_f), 7.27-7.30 (m, 1H, H_j), 7.30-7.36 (m, 2H, H_i), 7.39-7.45 (m, 2H, H_h).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 25.9 (C_c), 27.3 (C_a), 27.9 (C_d), 38.7 (C_{cuaternario}), 44.4 (C_g), 48.3 (C_b), 63.1 (C_e), 127.7 (C_j), 128.3 (C_i), 128.5 (C_h), 137.4 (C_{cuaternario}), 177.1 (C=O), 177.5 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1562, 1613, 2641, 2872, 2965.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 108.1 [M⁺], 307.3 [M+L+H⁺]; ES⁻ 198.1 [L⁻].

Cat. 46: 4-(*terc*-butil)bencenaminio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	398.50
Rto (%):	99
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-77.48

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.28 (s, 9H, H_i), 1.83-2.04 (m, 2H, H_f), 2.05-2.33 (m, 2H, H_g), 3.41-3.69 (m, 2H, H_e), 4.32-4.47 (m, 1H, H_h), 5.01-5.40 (m, 5H, H_{d+i}), 6.65-6.71 (m, 2H, H_j), 7.17-7.22 (m, 2H, H_k), 7.24-7.46 (m, 5H, H_{a+b+c}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.4 (C_f), 29.5 (C_g), 31.6 (C_i), 34.1 (C_{cuaternario}), 46.8 (C_e), 59.6 (C_h), 67.6 (C_d), 115.9 (C_j), 126.2 (C_k), 128.0 (C_c), 128.2 (C_a), 128.6 (C_b), 136.5 (C_{cuaternario}), 139.1 (C_{cuaternario}), 142.5 (C_{cuaternario}), 155.9 (C=O), 176.1 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1415, 1448, 1516, 1673, 1700, 2878, 2903, 2958, 3032, 3063.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 150.2 [M⁺], 272.1 [HL+Na⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 47: 4-(*terc*-butil)bencenaminio pivaloil-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido naranja
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	348.49
Rto (%):	99
PF (°C):	60-63
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-125.98

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.28 (s, 9H, H_a), 1.29 (s, 9H, H_i), 1.91-2.05 (m, 2H, H_c), 2.05-2.14 (m, 1H, H_{d1}), 2.17-2.25 (m, 1H, H_{d2}), 3.67-3.77 (m, 2H, H_b), 4.59 (dd, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H, H_e), 6.05 (s, 3H, H_f), 6.61-6.70 (m, 2H, H_g), 7.13-7.22 (m, 2H, H_h).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 26.0 (C_c), 26.9 (C_d), 27.4 (C_a), 31.7 (C_i), 34.1 (C_{cuaternario}), 39.2 (C_{cuaternario}), 48.7 (C_b), 61.8 (C_e), 115.3 (C_g), 126.2 (C_h), 141.9 (C_{cuaternario}), 143.5 (C_{cuaternario}), 174.6 (C=O), 179.2 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1405, 1424, 1514, 1592, 1613, 1655, 2871, 2903, 2935, 2955, 2977.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 150.1 [M⁺]; ES⁻ 198.1 [L⁻].

Cat. 48: 4-metoxibencenaminio pivaloil-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido marrón
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	322.41
Rto (%):	100
PF (°C):	48-50
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-128.84

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.27 (s, 9H, H_a), 1.89-1.99 (m, 1H, H_{c1}), 1.99-2.12 (m, 2H, H_{c2+d1}), 2.12-2.20 (m, 1H, H_{d2}), 3.66-3.76 (s+m, 5H, H_{i+b}), 4.56 (dd, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 1H, H_e), 5.82 (s, 3H, H_f), 6.67-6.73 (m, 2H, H_h), 6.73-6.77 (m, 2H, H_g).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 26.0 (C_c), 27.1 (C_d), 27.4 (C_a), 39.2 (C_{cuaternario}), 48.6 (C_b), 55.9 (C_i), 61.9 (C_e), 114.9 (C_g), 117.3 (C_h), 138.8 (C_{cuaternario}), 153.5 (C_{cuaternario}), 174.9 (C=O), 178.9 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1407, 1421, 1479, 1509, 1591, 1606, 2618, 2837, 2871, 2910, 2932, 2958, 2968.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 124.1 [M⁺]; ES⁻ 198.2 [L⁻].

Cat. 49: pirrolidinio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Aceite naranja
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	320.39
Rto (%):	97
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-47.60

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.73-1.83 (m, 5H, H_{k+f1}), 1.83-1.94 (m, 1H, H_{f2}), 1.94-2.02 (m, 1H, H_{g1}), 2.07-2.22 (m, 1H, H_{g2}), 2.99-3.14 (m, 4H, H_j), 3.39-3.60 (m, 2H, H_e), 4.11-4.24 (m, 1H, H_h), 4.72 (s, 2H, H_i), 5.00-5.115 (m, 5H, H_{a+b+c}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.4 (C_k), 24.6 (C_f), 30.6 (C_g), 44.7 (C_j), 46.8 (C_e), 61.8 (C_h), 66.5 (C_d), 127.5 (C_c), 127.9 (C_a), 128.5 (C_b), 137.2 (C_{cuaternario}), 155.2 (C=O), 178.9 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1414, 1446, 1576, 1630, 1695, 2879, 2954, 2972.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 72.3 [M⁺], 321.4 [M+L+H⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 50: (S)-2-(hidroxidifenilmetil)pirrolidinio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O ₅
Peso molecular (g/mol):	502.61
Rto (%):	97
PF (°C):	161-163
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₃OH):	-0.90

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.40-2.24 (m, 8H, H_{f+g+k+l}), 2.34-2.51 (m, 1H, H_{j1}), 2.52-2.74 (m, 1H, H_{j2}), 3.43-3.61 (m, 1H, H_{e1}), 3.61-3.77 (m, 1H, H_{e2}), 4.14-4.33 (m, 1H, H_h), 4.54-4.73 (m, 1H, H_m), 4.85-5.14 (m, 1H, H_{d1}), 5.15-5.31 (m, 1H, H_{d2}), 6.98-7.68 (m, 15H, H_{a+b+c+o+p+q}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.6 (C_f), 25.0 (C_k), 26.7 (C_l), 30.6 (C_g), 46.5 (C_j), 47.2 (C_e), 61.1 (C_m), 61.5 (C_h), 66.8 (C_d), 77.4 (C_{cuaternario}), 125.4 (C_o), 126.4 (C_{o'}), 126.8 (C_q), 127.2 (C_{q'}), 127.4 (C_p), 127.6 (C_{p'}), 127.9 (C_a), 128.3 (C_c), 128.6 (C_b), 137.2 (C_{cuaternario}), 144.8 (C_{cuaternario}), 145.1 (C_{cuaternario}), 155.2 (C=O), 178.5 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1421, 1448, 1469, 1543, 1574, 1628, 1676, 1693, 2873, 2939, 3386.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 254.3 [M⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 51: piperidinio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	334.42
Rto (%):	99
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-51.50

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.41-1.54 (m, 2H, H_i), 1.57-1.69 (m, 4H, H_k), 1.74-1.84 (m, 1H, H_{f1}), 1.84-1.96 (m, 1H, H_{f1}), 1.96-2.04 (m, 1H, H_{g1}), 2.09-2.23 (m, 1H, H_{g2}), 2.82-3.01 (m, 4H, H_j), 3.40-3.63 (m, 2H, H_e), 4.13-4.27 (m, 1H, H_h), 5.99-5.17 (m, 2H, H_d), 5.95 (s, 2H, H_i), 7.16-7.46 (m, 5H, H_{a+b+c}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 22.6 (C_l), 22.6 (C_k), 24.6 (C_f), 30.6 (C_g), 44.2 (C_j), 46.8 (C_e), 61.3 (C_h), 66.5 (C_d), 127.5 (C_c), 127.8 (C_a), 128.5 (C_b), 137.2 (C_{cuaternario}), 155.2 (C=O), 178.9 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1414, 1446, 1624, 1697, 2744, 2870, 2949.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 86.2 [M⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 52: 2,2,6,6-tetrametilpiperidinio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₃₄ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	390.52
Rto (%):	98
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-49.72

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 12H, H_i), 1.49-1.59 (m, 4H, H_k), 1.59-1.66 (m, 2H, H_l), 1.75-1.85 (m, 1H, H_{f1}), 1.85-1.99 (m, 1H, H_{f2}), 2.00-2.08 (m, 1H, H_{g1}), 2.08-2.21 (m, 1H, H_{g2}), 3.40-3.52 (m, 1H, H_{e1}), 2.52-2.58 (m, 1H, H_{e2}), 4.21-4.29 (m, 1H, H_h), 4.84-5.24 (m, 2H, H_d), 7.04-7.52 (m, 5H, H_{a+b+c}), 9.26 (s, 2H, H_l).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 16.8 (C_l), 23.7 (C_f), 27.4 (C_j), 31.6 (C_g), 34.7 (C_k), 47.0 (C_e), 54.9 (C_{cuaternario}), 61.7 (C_h), 66.2 (C_d), 127.3 (C_c), 127.6 (C_a), 128.2 (C_b), 137.3 (C_{cuaternario}), 155.1 (C=O), 176.7 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1415, 1448, 1562, 1630, 1703, 2727, 2875, 2943, 2972, 3064.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 142.2 [M⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 53: (1R,2R)-2-hidroxiciclohexan-1-aminio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₅
Peso molecular (g/mol):	364.44
Rto (%):	97
PF (°C):	139-141
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-60.48

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.10-1.31 (m, 3H, H_{l+m1}), 1.32-1.44 (m, 1H, H_{m2}), 1.56-1.70 (m, 2H, H_k), 1.72-1.84 (m, 1H, H_{f1}), 1.84-2.06 (m, 4H, H_{f2+g1+n}), 2.08-2.20 (m, 1H, H_{g2}), 2.73-2.88 (m, 1H, H_j), 3.39-3.53 (m, 2H, H_e), 3.53-3.62 (m, 1H, H_o), 4.07-4.27 (m, 1H, H_e), 4.92-5.31 (m, 2H, H_d), 7.17-7.39 (m, 5H, H_{a+b+c}), 7.55 (s, 3H, H_l).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 23.7 (C_f), 24.4 (C_l), 24.6 (C_m), 29.7 (C_k), 30.5 (C_n), 31.5 (C_g), 46.9 (C_e), 56.9 (C_j), 62.3 (C_h), 66.8 (C_d), 71.4 (C_o), 127.6 (C_c), 127.9 (C_a), 128.5 (C_b), 136.9 (C_{cuaternario}), 155.5 (C=O), 179.1 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1423, 1469, 1543, 1577, 1626, 1674, 1695, 2862, 2871, 2939, 3032, 3390.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 116.2 [M⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 54: (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diaminio bis((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido marrón
Fórmula empírica:	C ₃₂ H ₄₄ N ₄ O ₈
Peso molecular (g/mol):	612.72
Rto (%):	99
PF (°C):	100-104
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-49.28

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.09-1.25 (m, 2H, H_{I1}), 1.26-1.42 (m, 2H, H_{I2}), 1.54-1.68 (m, 2H, H_{k1}), 1.68-1.80 (m, 2H, H_{k2}), 1.80-2.20 (m, 8H, H_{f+g}), 2.96-3.08 (m, 2H, H_j), 3.36-3.49 (m, 2H, H_{e1}), 3.49-3.58 (m, 2H, H_{e2}), 4.06-4.27 (m, 2H, H_h), 4.92-5.26 (m, 4H, H), 6.92 (s, 6H, H_i), 7.11-7.50 (m, 10H, H_{a+b+c}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 23.7 (C_f), 24.2 (C_l), 30.4 (C_k), 31.4 (C_g), 46.8 (C_e), 53.5 (C_j), 61.9 (C_h), 66.8 (C_d), 127.6 (C_c), 127.9 (C_a), 128.5 (C_b), 137.0 (C_{cuaternario}), 155.4 (C=O), 178.9 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1415, 1558, 1693, 2555, 2566, 2650, 2792, 2873, 2939, 3033, 3062.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 58.6 [M²⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 55: (*R*)-1-feniletan-1-aminio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	370.45
Rto (%):	97
PF (°C):	140-144
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-31.86

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_k), 1.58-1.94 (m, 4H, H_{f+g}), 3.33-3.52 (m, 2H, H_e), 3.97-4.09 (m, 1H, H_h), 4.16-4.27 (m, 1H, H_j), 4.80-5.26 (m, 2H, H_d), 7.10-7.44 (m, 10H, H_{a+b+c+l+m+n}), 8.19 (s, 3H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 21.8 (C_k), 24.4 (C_f), 30.2 (C_g), 46.7 (C_e), 51.0 (C_j), 61.7 (C_h), 66.6 (C_d), 126.7 (C_l), 127.6 (C_c), 127.8 (C_a), 127.9 (C_n), 128.5 (C_b), 128.8 (C_m), 137.1 (C_{cuaternario}), 140.9 (C_{cuaternario}), 155.2 (C=O), 178.3 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1414, 1454, 1498, 1520, 1576, 1635, 1697, 2166, 2200, 2497, 2538, 2783, 2862, 2879, 2927, 2976, 3030.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 122.3 [M⁺], 371.4 [ML+H⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 56: (S)-1-feniletan-1-aminio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	370.45
Rto (%):	97
PF (°C):	101-104
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-43.24

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_k), 1.61-1.85 (m, 3H, H_{f+g1}), 1.86-2.02 (m, 1H, H_{g2}), 3.32-3.51 (m, 2H, H_e), 3.97-4.15 (m, 1H, H_h), 4.24 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H_j), 4.77-5.27 (m, 2H, H_d), 7.15-7.46 (m, 10H, H_{a+b+c+l+m+n}), 8.17 (s, 3H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 21.9 (C_k), 24.4 (C_f), 30.2 (C_g), 46.7 (C_e), 51.0 (C_j), 61.7 (C_h), 66.6 (C_d), 126.7 (C_i), 127.7 (C_c), 127.8 (C_a), 127.9 (C_n), 128.4 (C_b), 128.8 (C_m), 137.1 (C_{cuaternario}), 141.1 (C_{cuaternario}), 155.3 (C=O), 178.2 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1414, 1456, 1498, 1537, 1560, 1572, 1699, 2183, 2534, 2682, 2875, 2949.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 122.3 [M⁺], 371.4 [ML+H⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 57: (1R,2S)-1,2-difeniletano-1,2-diaminio bis((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido amarillo
Fórmula empírica:	C ₄₀ H ₄₆ N ₄ O ₈
Peso molecular (g/mol):	710.83
Rto (%):	99
PF (°C):	44-46
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-43.94

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.67-1.99 (m, 6H, H_{f+g1}), 2.00-2.15 (m, 2H, H_{g2}), 3.34-3.48 (m, 2H, H_{e1}), 3.48-3.58 (m, 2H, H_{e2}), 4.14-4.29 (m, 2H, H_h), 4.52 (s, 2H, H_j), 4.78-5.20 (m, 4H, H_d), 6.38 (s, 6H, H_i), 7.00-7.40 (m, 20H, H_{a+b+c+k+l+m}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.4 (C_f), 30.1 (C_g), 46.7 (C_e), 58.9 (C_j), 60.8 (C_h), 66.9 (C_d), 127.5 (C_m), 127.7 (C_k), 127.9 (C_c), 128.2 (C_a), 128.2 (C_b), 128.4 (C_i), 136.8 (C_{cuaternario}), 137.3 (C_{cuaternario}), 155.4 (C=O), 177.5 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1415, 1454, 1498, 1576, 1604, 1680, 1697, 2879, 2956, 2969, 3032, 3064.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 213.2 [M+H⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 58: (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-2-((*R*)-hidroxi(quinolin-4-il)metil)-5-vinilquinuclidin-1-io ((benciloxi) carbonil)-*L*-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₃₂ H ₃₇ N ₃ O ₅
Peso molecular (g/mol):	543.66
Rto (%):	98
PF (°C):	70-74
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-118.28

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.10-1.24 (m, 1H, H_s), 1.56-1.68 (m, 1H, H_{r1}), 1.68-1.81 (m, 1H, H_{r2}), 1.84-2.15 (m, 6H, H_{f+g+t}), 2.41-2.54 (m, 1H, H_v), 2.82-2.93 (m, 1H, H_{u1}), 2.99-3.07 (m, 1H, H_{u2}), 3.07-3.16 (m, 2H, H_{q1}), 3.25-3.34 (m, 1H, H_{q2}), 3.42-3.57 (m, 2H, H_{e1}), 3.58-3.70 (m, 1H, H_{e2}), 4.12-4.30 (m, 2H, H_{h+p}), 4.87-5.12 (m, 4H, H_{d+x}), 5.42-5.54 (m, 1H, H_w), 6.18-6.33 (m, 1H, H_o), 6.52 (s, 1H, NH), 7.06-7.42 (m, 5H, H_{a+b+c}), 7.54-7.62 (m, 1H, H_j), 7.67 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H_k), 7.95-8.05 (m, 2H, H_{i+l}), 8.83 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H_m).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 18.9 (C_s), 24.6 (C_f), 25.0 (C_r), 27.2 (C_t), 30.5 (C_g), 37.8 (C_v), 43.5 (C_u), 46.8 (C_e), 54.3 (C_q), 60.1 (C_p), 61.9 (C_h), 66.5 (C_d), 66.7 (C_o), 116.5 (C_x), 118.9 (C_n), 122.8 (C_i), 124.9 (C_j), 127.2 (C_k), 127.6 (C_c), 127.8 (C_a), 128.4 (C_b), 129.2 (C_w), 130.2 (C_l), 137.3 (C_{cuaternario}), 138.3 (C_{cuaternario}), 146.8 (C_{cuaternario}), 147.9 (C_{cuaternario}), 150.1 (C_m), 155.2 (C=O), 179.6 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1415, 1456, 1508, 1591, 1637, 1699, 2873, 2947.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 295.3 [M⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 59: trietilamonio ((benciloxi)carbonil)-*L*-prolinato.

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	350.46
Rto (%):	97
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-63.46

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.02-1.26 (m, 9H, H_i), 1.76-1.88 (m, 1H, H_{f1}), 1.88-2.01 (m, 1H, H_{f2}), 2.01-2.26 (m, 2H, H_g), 2.98 (q, *J* = 7.3 Hz, 6H, H_j), 3.40-3.54 (m, 1H, H_{e1}), 3.55-3.65 (m, 1H, H_{e2}), 4.27-4.35 (m, 1H, H_h), 5.03-5.20 (m, 2H, H_d), 7.11-7.46 (m, 5H, H_{a+b+c}), 9.49 (s, 1H, H_k).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 8.4 (C_i), 24.5 (C_f), 30.0 (C_g), 45.2 (C_j), 46.7 (C_e), 60.2 (C_h), 66.6 (C_d), 127.4 (C_c), 127.8 (C_a), 128.4 (C_b), 137.3 (C_{cuaternario}), 155.3 (C=O), 176.3 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1412, 1445, 1497, 1583, 1698, 2880, 2953, 2978, 3032, 3063.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 102.2 [M⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 60: trietilamonio pivaloil-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₆ H ₃₂ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	300.44
Rto (%):	97
PF (°C):	86-89
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-164.82

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.19-1.30 (m, 9H, H_f), 1.76-2.20 (m, 4H, H_{c+d}), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 6H, H_g), 3.58-3.78 (m, 2H, H_b), 4.46-4.59 (m, 1H, H_e), 10.12 (s, 1H, H_h).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 8.6 (C_f), 26.1 (C_c), 27.6 (C_d), 39.2 (C_{cuaternario}), 45.1 (C_g), 48.5 (C_b), 62.2 (C_e), 175.4 (C=O), 176.8 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1422, 1480, 1581, 1746, 2876, 2938, 2978.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 102.3 [M⁺], 200.2 [M+H⁺], 222.2 [MH+Na⁺]; ES⁻ 198.1 [L⁻].

Cat. 61: propan-2-aminio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	308.38
Rto (%):	98
PF (°C):	109-111
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-55.92

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 6H, H_k), 1.73-1.85 (m, 1H, H_{f1}), 1.85-1.97 (m, 1H, H_{f2}), 1.97-2.06 (m, 1H, H_{g1}), 2.07-2.20 (m, 1H, H_{g2}), 3.18-3.29 (m, 1H, H_j), 3.41-3.60 (m, 2H, H_e), 4.11-4.28 (m, 1H, H_h), 4.88-5.31 (m, 2H, H_d), 7.09-7.40 (m, 5H, H_{a+b+c}), 7.89 (s, 3H, H_i).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 21.1 (C_k), 24.6 (C_f), 30.5 (C_g), 43.5 (C_j), 46.8 (C_e), 61.9 (C_h), 66.7 (C_d), 127.7 (C_c), 127.9 (C_a), 128.5 (C_b), 137.2 (C_{cuaternario}), 155.3 (C=O), 178.3 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1400, 1446, 1556, 1628, 1695, 2578, 2669, 2762, 2844, 2877, 2954, 2978, 3030.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 60.3 [M⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 62: N^1,N^1,N^2,N^2 -tetrametiletano-1,2-diaminio bis((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	$C_{32}H_{46}N_4O_8$
Peso molecular (g/mol):	614.74
Rto (%):	99
PF (°C):	59-62
$[\alpha]^{25}_D$ (c = 0.01, CH_2Cl_2):	-57.66

1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 1.77-1.88 (m, 2H, H_{f1}), 1.89-2.00 (m, 2H, H_{f2}), 2.00-2.10 (m, 2H, H_{g1}), 2.11-2.26 (m, 2H, H_{g2}), 2.45 (s, 9H, H_i), 2.93 (s, 4H, H_k), 3.43-3.56 (m, 2H, H_{e1}), 3.56-3.66 (m, 2H, H_{e2}), 4.21-4.34 (m, 2H, H_h), 5.05-5.18 (m, 4H, H_d), 7.21-7.38 (m, 10H, H_{a+b+c}), 7.62 (s, 2H, H_j).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 24.6 (C_f), 30.2 (C_g), 43.7 (C_i), 46.8 (C_e), 53.1 (C_k), 60.9 (C_h), 66.7 (C_d), 127.6 (C_c), 127.9 (C_a), 128.6 (C_b), 137.2 ($C_{cuaternario}$), 155.3 (C=O), 177.6 (C=O).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}): 1415, 1441, 1454, 1472, 1635, 1672, 1685, 2877, 2952, 2979.

ESI-MS m/z (CH_3OH): ES^+ 117.1 [$M+H^+$]; ES^- 248.2 [L^-].

Cat. 63: N^1,N^1,N^2,N^2 -tetrametiletano-1,2-diaminio bis(pivaloil-L-prolinato).

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	$C_{26}H_{50}N_4O_6$
Peso molecular (g/mol):	514.71
Rto (%):	99
PF (°C):	103-106
$[\alpha]^{25}_D$ (c = 0.01, CH_2Cl_2):	-87.74

1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 1.24 (s, 18H, H_a), 1.79-1.91 (m, 2H, H_{c1}), 1.91-1.99 (m, 2H, H_{c2}), 1.99-2.12 (m, 4H, H_d), 2.54 (s, 12H, H_f), 2.97 (s, 4H, H_h), 3.51-3.78 (m, 4H, H_b), 4.30-4.50 (m, 2H, H_e), 11.26 (s, 2H, H_g).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 26.2 (C_c), 27.6 (C_a), 28.0 (C_d), 38.9 ($C_{cuaternario}$), 43.9 (C_f), 48.4 (C_b), 53.3 (C_h), 62.7 (C_e), 176.9 (C=O), 177.1 (C=O).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}): 1407, 1478, 1605, 1701, 2875, 2971.

ESI-MS m/z (CH_3OH): ES^+ 117.1 [$M-H^+$]; ES^- 198.1 [L^-].

Cat. 64: N^1, N^2 -diethyl- N^1, N^2 -dimetiletano-1,2-diaminio bis((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	$C_{34}H_{50}N_4O_8$
Peso molecular (g/mol):	642.79
Rto (%):	99
$[\alpha]^{25}_D$ (c = 0.01, CH_2Cl_2):	-55.84

1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 6H, H_I), 1.77-1.87 (m, 2H, H_{f1}), 1.87-1.99 (m, 2H, H_{f2}), 1.99-2.08 (m, 2H, H_{g1}), 2.10-2.26 (m, 2H, H_{g2}), 2.46 (s, 6H, H_i), 2.82 (q, J = 7.3 Hz, 2H, H_k), 3.09 (s, 4H, H_m), 3.41-3.56 (m, 2H, H_{e1}), 3.56-3.65 (m, 2H, H_{e2}), 4.19-4.33 (m, 2H, H_h), 5.03-5.17 (m, 4H, H_d), 7.14-7.42 (m, 10H, H_{a+b+c}), 8.76 (s, 2H, H_j).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 9.8 (C_I), 24.6 (C_f), 30.2 (C_g), 39.4 (C_i), 46.8 (C_e), 50.5 (C_k), 51.1 (C_m), 60.9 (C_h), 66.6 (C_d), 127.5 (C_c), 127.9 (C_a), 128.5 (C_b), 137.3 ($C_{cuaternario}$), 155.2 ($C=O$), 177.5 ($C=O$).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}): 1413, 1445, 1584, 1698, 2878, 2952, 2972.

ESI-MS m/z (CH_3OH): ES^+ 145.1 [$M-H^+$]; ES^- 248.2 [L^-].

Cat. 65: octan-1-aminio pivaloil-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	$C_{18}H_{36}N_2O_3$
Peso molecular (g/mol):	328.50
Rto (%):	99
PF ($^{\circ}C$):	113-115
$[\alpha]^{25}_D$ (c = 0.01, CH_2Cl_2):	-30.18

1H -RMN ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (ppm): 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H, H_n), 1.18-1.35 (s+m, 19H, $H_{i+j+k+l+m+a}$), 1.56-1.67 (m, 2H, H_h), 1.70-1.95 (m, 2H, H_c), 1.96-2.19 (m, 2H, H_d), 2.78-2.82 (m, 2H, H_g), 3.44-3.80 (m, 2H, H_b), 4.19-4.61 (m, 1H, H_e), 7.45 (s, 3H, H_f).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 125 MHz) δ (ppm): 14.2 (C_n), 22.8 (C_m), 26.2 (C_c), 26.9 (C_i), 27.6 (C_a), 28.4 (C_d), 28.8 (C_k), 29.3 (C_j), 29.4 (C_l), 31.9 (C_h), 38.9 ($C_{cuaternario}$), 40.3 (C_g), 48.5 (C_b), 63.8 (C_e), 176.8 ($C=O$), 178.4 ($C=O$).

IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}): 1402, 1444, 1469, 1478, 1540, 1565, 11604, 2856, 2871, 2922, 2953.

ESI-MS m/z (CH_3OH): ES^+ 130.1 [M^+]; ES^- 198.1 [L^-].

Cat. 66: decan-1-aminio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₃₈ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	406.57
Rto (%):	99
PF (°C):	68-70
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-41.58

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_s), 1.14-1.33 (m, 14H, H_{l+m+n+o+p+q+r}), 1.52-1.65 (m, 2H, H_k), 1.73-1.84 (m, 1H, H_{f1}), 1.84-1.97 (m, 1H, H_{f2}), 1.97-2.05 (m, 1H, H_{g1}), 2.06-2.21 (m, 1H, H_{g2}), 2.69-2.81 (m, 2H, H_j), 3.41-3.51 (m, 1H, H_{e1}), 3.51-3.60 (m, 1H, H_{e2}), 4.08-4.25 (m, 1H, H_h), 4.96-5.29 (m, 2H, H_d), 6.94 (s, 3H, H_i), 7.18-7.43 (m, 5H, H_{a+b+c}).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 14.2 (C_s), 22.8 (C_r), 24.7 (C_f), 26.9 (C_q), 28.4 (C_p), 29.4 (C_o), 29.5 (C_n), 29.7 (C_{m+l}), 30.6 (C_g), 32.0 (C_k), 39.9 (C_j), 46.9 (C_e), 62.1 (C_h), 66.7 (C_d), 127.7 (C_c), 127.9 (C_a), 128.6 (C_b), 137.2 (C_{cuaternario}), 155.4 (C=O), 178.6 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1405, 1559, 1633, 1699, 2687, 2700, 2798, 2850, 2920, 2955.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 158.2 [M⁺]; ES⁻ 248.83 [L].

Cat. 67: decan-1-aminio pivaloil-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₄₀ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	356.55
Rto (%):	99
PF (°C):	90-93
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-23.94

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_p), 1.14-1.36 (s+m, 23H, H_{a+i+j+k+l+m+u+o}), 1.56-1.68 (m, 2H, H_h), 1.69-1.96 (m, 2H, H_c), 1.96-2.23 (m, 2H, H_d), 2.79 (dd, *J* = 17.9, 10.2 Hz, 2H, H_g), 3.45-3.80 (m, 2H, H_b), 4.18-4.62 (m, 1H, H_e), 7.09-7.53 (s, 3H, H_f).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 14.2 (C_p), 22.8 (C_o), 26.1 (C_c), 26.9 (C_n), 27.6 (C_a), 28.4 (C_d), 28.9 (C_m), 29.4 (C_i), 29.4 (C_k), 29.7 (C_j), 29.7 (C_l), 32.0 (C_h), 38.9 (C_{cuaternario}), 40.3 (C_g), 48.5 (C_b), 63.8 (C_e), 176.8 (C=O), 178.4 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1403, 1470, 1478, 1540, 1560, 1565, 1603, 2854, 2871, 2923, 2956.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 158.2 [M⁺]; ES⁻ 198.1 [L].

Cat. 68: 2-metilpropan-2-aminio ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O ₄
Peso molecular (g/mol):	322.41
Rto (%):	97
PF (°C):	148-150
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-51.92

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.28 (s, 9H, H_i), 1.72-1.84 (m, 1H, H_{f1}), 1.84-1.97 (m, 1H, H_{f2}), 1.97-2.06 (m, 1H, H_{g1}), 2.06-2.19 (m, 1H, H_{g2}), 3.40-3.60 (m, 2H, H_e), 4.13-4.30 (m, 1H, H_h), 4.80-5.35 (m, 2H, H_d), 7.12-7.40 (m, 5H, H_{a+b+c}), 8.08 (s, 3H, H_j).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.5 (C_f), 27.9 (C_j), 30.4 (C_g), 46.7 (C_e), 51.0 (C_{cuaternario}), 61.9 (C_h), 66.6 (C_d), 127.7 (C_c), 127.9 (C_a), 128.5 (C_b), 137.2 (C_{cuaternario}), 155.2 (C=O), 178.3 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1415, 1541, 1568, 1620, 1697, 2557, 2634, 2738, 2841, 2887, 2912, 2954, 2976.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 74.3 [M⁺], 323.4 [ML+H⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 69: 2-metilpropan-2-aminio pivaloil-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O ₃
Peso molecular (g/mol):	272.39
Rto (%):	99
PF (°C):	160-164
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-21.94

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.23 (s, 9H, H_a), 1.30 (s, 9H, H_g), 1.66-2.24 (m, 4H, H_{c+d}), 3.48-3.80 (m, 2H, H_b), 4.34-4.62 (m, 1H, H_e), 6.80 (s, 3H, H_f).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 26.0 (C_c), 27.6 (C_a), 28.3 (C_d), 28.9 (C_g), 38.9 (C_{cuaternario}), 48.5 (C_b), 50.3 (C_{cuaternario}), 62.9 (C_e), 177.2 (C=O), 177.4 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1555, 1583, 1615, 2873, 2925, 2956, 2979.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 74.3 [M⁺], 273.3 [ML+H⁺]; ES⁻ 198.2 [L⁻].

Cat. 70: 2-metilpropan-2-aminio L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₉ H ₂₀ N ₂ O ₂
Peso molecular (g/mol):	188.27
Rto (%):	97
PF (°C):	100-102
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₃OH):	-73.96

¹H-RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ (ppm): 1.30 (s, 9H, H_g), 1.91-2.06 (m, 2H, H_c), 2.06-2.20 (m, 1H, H_{d1}), 2.24-2.38 (m, 1H, H_{d2}), 3.20-3.31 (m, 1H, H_{b1}), 3.35-3.47 (m, 1H, H_{b2}), 3.95-4.09 (m, 1H, H_e), 6.75 (s, 3H, H_f).

¹³C-RMN (CD₃OD, 125 MHz) δ (ppm): 25.1 (C_c), 28.9 (C_g), 30.4 (C_d), 46.9 (C_b), 50.0 (C_{cuaternario}), 62.7 (C_e), 174.3 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1404, 1449, 1473, 1556, 1610, 1615, 2371, 2386, 2774, 2784, 2956, 2982, 3006, 3045, 3051.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 74.3 [M⁺], 116.1 [HA+H⁺], 138.1 [HA+Na⁺], 253.1 [2HA+Na⁺]; ES⁻ 114.2 [L⁻].

Cat. 71: 3-butil-1-metil-1*H*-imidazol-3-io ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₄
Peso molecular (g/mol):	387.48
Rto (%):	100
PF (°C):	123-125
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₂Cl₂):	-55.28

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_p), 1.21-1.33 (m, 2H, H_o), 1.51-1.65 (m, 1H, H_{f1}), 1.68-1.90 (m, 4H, H_{n+f2+g1}), 1.92-2.09 (m, 1H, H_{g2}), 3.18-3.28 (m, 1H, H_{e1}), 3.32-3.40 (m, 1H, H_{e2}), 3.98 (s, 3H, H_i), 4.09-4.16 (m, 1H, H_h), 4.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_m), 4.97 (dd, *J* = 91.5, 12.5 Hz, 2H, H_d), 7.14-7.22 (m, 5H, H_{a+b+c}), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_l), 7.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_k), 10.20 (s, 1H, H_j).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 13.4 (C_p), 19.4 (C_o), 24.2 (C_f), 29.6 (C_g), 32.1 (C_n), 36.5 (C_i), 46.7 (C_e), 49.6 (C_m), 61.8 (C_h), 67.0 (C_d), 121.9 (C_l), 123.7 (C_k), 127.6 (C_c), 127.8 (C_a), 128.3 (C_b), 136.5 (C_{cuaternario}), 137.3 (C_j), 156.2 (C=O), 179.0 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1412, 1456, 1610, 1698, 2875, 2958, 3033, 3099, 3371.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 139.2 [M⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 72: 3-bencil-1-metil-1*H*-imidazol-3-io ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄
Peso molecular (g/mol):	421.50
Rto (%):	98
PF (°C):	101-105
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₃OH):	-21.60

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm): 1.49-1.67 (m, 1H, H_{f1}), 1.69-1.90 (m, 2H, H_{f2+g1}), 1.93-2.08 (m, 1H, H_{g2}), 3.20-3.29 (m, 1H, H_{e1}), 3.31 (s, 2H, H_m), 3.33-3.41 (m, 1H, H_{e2}), 3.89 (s, 3H, H_i), 4.09-4.17 (m, 1H, H_h), 4.77-5.14 (m, 2H, H_d), 6.99-7.32 (m, 10H, H_{a+b+c+n+o+p}), 7.34-7.41 (m, 1H, H_l), 7.41-7.46 (m, 1H, H_k), 10.00 (s, 1H, H_j).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ (ppm): 24.3 (C_f), 29.7 (C_g), 36.5 (C_m), 46.7 (C_e), 53.0 (C_i), 61.8 (C_h), 66.9 (C_d), 121.8 (C_l), 123.8 (C_k), 127.6 (C_c), 127.8 (C_a), 128.3 (C_b), 128.9 (C_n), 129.1 (C_p), 129.2 (C_o), 133.6 (C_{cuaternario}), 136.6 (C_{cuaternario}), 137.3 (C_j), 156.1 (C=O), 179.0 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1414, 1603, 1687, 2878, 2964, 3382.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 173.2 [M⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

Cat. 73: 3-butyl-1-((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)-1*H*-imidazol-3-io ((benciloxi)carbonil)-L-prolinato.

Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O ₅
Peso molecular (g/mol):	471.60
Rto (%):	98
PF (°C):	102-105
[α]²⁵_D (c = 0.01, CH₃OH):	-20.12

¹H-RMN (CD₃OD, 500 MHz) δ (ppm): 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_w), 1.37-1.58 (m, 6H, H_{l+m+u}), 1.77-2.14 (m, 8H, H_{f+k+n+t}), 2.15-2.34 (m, 2H, H_g), 3.48-3.58 (m, 1H, H_o), 3.61-3.75 (m, 2H, H_e), 3.82-3.89 (m, 1H, H_j), 4.08-4.16 (m, 1H, H_h), 4.22-4.32 (m, 2H, H_s), 5.07-5.24 (m, 2H, H_d), 7.26-7.47 (m, 5H, H_{a+b+c}), 7.62-7.67 (m, 1H, H_r), 7.69-7.75 (m, 1H, H_q), 9.18 (s, 1H, H_p).

¹³C-RMN (CD₃OD, 125 MHz) δ (ppm): 13.7 (C_w), 20.2 (C_u), 24.8 (C_l), 25.1 (C_f), 25.5 (C_m), 31.5 (C_g), 32.1 (C_k), 32.3 (C_n), 35.3 (C_t), 47.9 (C_e), 50.4 (C_s), 62.6 (C_h), 67.5 (C_d), 72.9 (C_o), 78.8 (C_j), 121.9 (C_r), 123.0 (C_q), 128.4 (C_c), 128.6 (C_a), 129.1 (C_b), 137.9 (C_{cuaternario}), 156.6 (C=O), 180.1 (C=O).

IR (ATR) ν_{máx} (cm⁻¹): 1412, 1601, 1680, 2872, 2937, 3382.

ESI-MS m/z (CH₃OH): ES⁺ 223.3 [M⁺]; ES⁻ 248.2 [L⁻].

➤ Organocatalizadores inmovilizados:

Cat. 79:

Estado físico:	Sólido
Soporte polimérico:	(Aminometil)poliestireno Macroporoso, 0.5 meq/g
Carga (mmol/g polímero):	0.29

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 695, 755, 1028, 1181, 1271, 1362, 1419, 1451, 1493, 1602, 1716, 2847, 2922, 3003, 3026, 3060, 3084.

Análisis elemental (%): Experimental: C 90.60, H 7.55, N 0.80.

Cat. 80:

Estado físico:	Sólido
Soporte polimérico:	(Aminometil)poliestireno Macroposo, 2 meq/g
Carga (mmol/g polímero):	1.50

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 697, 765, 1087, 1118, 1178, 1204, 1238, 1264, 1298, 1358, 1396, 1417, 1450, 1493, 1577, 1700, 2852, 2924, 3027, 3056, 3084.

Análisis elemental (%): Experimental: C 73.75, H 6.90, N 4.20.

Cat. 81:

Estado físico:	Sólido
Soporte polimérico:	(Aminometil)poliestireno Macroporoso, 0.5 meq/g
Carga (mmol/g polímero):	0.22

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 695, 754, 1027, 1181, 1272, 1370, 1450, 1492, 1601, 1719, 2849, 2921, 3026, 3060, 3082.

Análisis elemental (%): Experimental: C 91.22, H 7.57, N 0.62.

Cat. 82:

Estado físico:

Sólido

Soporte polimérico:

(Aminometil)poliestireno
Macroporoso, 2 meq/g

Carga (mmol/g polímero):

1.56

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 698, 759, 1179, 1366, 1379, 1416, 1449, 1490, 1583, 2878, 2924, 2967, 3025.

Análisis elemental (%): Experimental: C 71.63, H 7.45, N 4.37.

Cat. 83:

Estado físico:

Sólido

Soporte polimérico:

Polímero **78**, lineal

Carga (mmol/g polímero):

2.34

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1118, 1241, 1264, 1299, 1359, 1393, 1418, 1436, 1540, 1556, 1593, 1651, 1661, 1683, 1696, 2941, 2948, 3033, 3252.

Análisis elemental (%): Experimental: C 49.67, H 8.08, N 13.10, S 10.77.

Cat. 84:

Estado físico:

Sólido

Soporte polimérico:

(Aminometil)poliestireno,
Macroporoso, 0.5 meq/g

Carga (mmol/g polímero):

0.18

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 695, 753, 1450, 1493, 1599, 1690, 2851, 2921, 3026, 3060.

Análisis elemental (%): Experimental: C 87.07, H 6.82, N 0.51.

Cat. 85: **Estado físico:**

Sólido

Soporte polimérico:(Aminometil)poliestireno
Macroporoso, 2 meq/g**Carga (mmol/g polímero):**

1.24

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 696, 756, 1246, 1449, 1495, 1511, 1689, 1725, 2851, 2921, 3024, 3057, 3310, 3339.

Análisis elemental (%): Experimental: C 82.34, H 7.46, N 3.48.

Cat. 86: **Estado físico:**

Sólido

Soporte polimérico:(Clorometil)poliestireno
Macroporoso, 6.35 meq/g**Carga (mmol/g polímero):**

2.11

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1233, 1362, 1381, 1409, 1446, 1479, 1523, 1541, 1556, 1607, 1667, 2878, 2957.

Análisis elemental (%): Experimental: C 63.79, H 8.89, N 8.88.

Cat. 87: **Estado físico:**

Sólido

Soporte polimérico:Resina peptídica
Merrifield, Macroporoso,
1.2 meq/g**Carga (mmol/g polímero):**

0.74

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 699, 759, 1364, 1384, 1411, 1452, 1492, 1604, 1669, 2925, 2956, 3026.

Análisis elemental (%): Experimental: C 72.54, H 7.13, N 3.10.

Cat. 88:

Estado físico:

Sólido

Soporte polimérico:

(Clorometil)poliestireno
Macroporoso, 6.35 meq/g

Carga (mmol/g polímero):

1.43

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 616, 1056, 1135, 1183, 1227, 1330, 1351, 1412, 1447, 1480, 1525, 1539, 1606, 1668, 2922, 2935, 2975.

Análisis elemental (%): Experimental: C 48.37, H 6.11, N 8.02, S 7.74.

Cat. 89:

Estado físico:

Sólido

Soporte polimérico:

Resina peptídica Merrifield
Macroporoso 1.2 meq/g

Carga (mmol/g polímero):

0.33

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 618, 699, 760, 1058, 1136, 1188, 1226, 1351, 1452, 1492, 1604, 1669, 2925, 3026.

Análisis elemental (%): Experimental: C 35.63, H 3.52, N 1.83, S 1.87.

Cat. 90:

Estado físico:

Sólido

Soporte polimérico:

Polímero **pAHT**, lineal

Carga (mmol/g polímero):

2.18

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 697, 769, 1091, 1119, 1182, 1209, 1238, 1355, 1413, 1445, 1524, 1539, 1651, 2882, 2937, 3063, 3297.

Análisis elemental (%): Experimental: C 57.27, H 6.65, N 12.21, S 7.83.

Cat. 91:

Estado físico:	Sólido
Soporte polimérico:	(Clorometil)poliestireno Tipo gel, 1.5 meq/g
Carga (mmol/g polímero):	0.77

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 697, 756, 1372, 1411, 1446, 1456, 1607, 1672, 2922, 3025.

Análisis elemental (%): Experimental: C 82.30, H 7.91, N 3.24.

Cat. 92:

Estado físico:	Sólido
Soporte polimérico:	(Clorometil)poliestireno Tipo gel, 1.5 meq/g
Carga (mmol/g polímero):	0.62

IR (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 612, 697, 755, 1057, 1139, 1187, 1349, 1414, 1447, 1486, 1529, 1606, 1674, 2854, 2921, 3026, 3056.

Análisis elemental (%): Experimental: C 74.51, H 6.96, N 3.46, S 3.62.

5.5. CÁLCULOS DE LAS CONSTANTES CINÉTICAS

En este apartado se muestran los cálculos realizados para la obtención de las constantes cinéticas de la reacción catalizada por cada compuesto estudiado, en base a los ensayos cinéticos monitorizados por ^1H -RMN. Gracias al rendimiento obtenido teniendo en cuenta la relación de las integrales del producto y los reactivos, se calculó la concentración experimental del producto ($[\text{C}]_{\text{experimental}}$) y se representó en función del tiempo. Finalmente, se realizó el ajuste del modelo cinético ($[\text{C}]_{\text{teórica}}$) y se obtuvieron los valores de la constante cinética de la reacción no catalizada y la catalizada.

$$[\text{C}]_{\text{experimental}} = \frac{[\text{A}]_0 \cdot \text{Rto} (\%)}{100} \quad [\text{C}]_{\text{teórica}} = \frac{[\text{A}]_0 [\text{B}]_0 (1 - e^{([\text{B}]_0 - [\text{A}]_0)kt})}{[\text{A}]_0 - [\text{B}]_0 \cdot e^{([\text{B}]_0 - [\text{A}]_0)kt}}$$

5.5.1. Estudios cinéticos en CDCl_3

En estos ensayos se empleó una disolución 0.66 M de imina **21** y 0.066 M del organocatalizador estudiado en CDCl_3 . Para realizar la reducción se adicionaron 1.5 equivalentes de Cl_3SiH y la reacción se monitorizó durante 24 horas.

➤ Cinética de la reacción no catalizada:

Tabla 54: Concentraciones calculadas para cada tiempo de reacción basándose en los datos experimentales de la reacción no catalizada.

t (h)	Rto (%)	[A] (M)	[B] (M)	[C] (M)
0	0.00	0.660	0.990	0.000
0.033	0.39	0.657	0.987	0.003
0.5	0.76	0.655	0.985	0.005
1	0.97	0.654	0.984	0.006
2	1.62	0.649	0.979	0.011
3	2.10	0.646	0.976	0.014
4	2.39	0.644	0.974	0.016
6	3.37	0.638	0.968	0.022
8	4.80	0.628	0.958	0.032
24	11.11	0.587	0.917	0.073

Equation	$c = a_0 \cdot b_0 \cdot (1 - \exp(-(b_0 - a_0) \cdot k \cdot t)) / (a_0 - b_0 \cdot \exp(-(b_0 - a_0) \cdot k \cdot t))$		
Adj. R-Squar	0.97962		
	Value	Standard Error	
D	a0	0.66	0
D	b0	0.99	0
D	k	0.00543	2.11541E-4

Figura 187: Ajuste del modelo cinético para la reacción no catalizada.

➤ Cinética de la reacción catalizada con el compuesto **23**:

Tabla 55: Concentraciones calculadas para cada tiempo de reacción basándose en los datos experimentales de la reacción catalizada con el compuesto **23**.

t (h)	Rto (%)	[A] (M)	[B] (M)	[C] (M)	[D] (M)
0	0.00	0.660	0.990	0.000	0.066
0.033	0.63	0.656	0.986	0.004	0.066
0.5	3.16	0.639	0.969	0.021	0.066
1	4.80	0.628	0.958	0.032	0.066
2	8.05	0.607	0.937	0.053	0.066
3	11.84	0.582	0.912	0.078	0.066
4	14.78	0.562	0.892	0.098	0.066
6	20.55	0.524	0.854	0.136	0.066
8	25.13	0.494	0.824	0.166	0.066
24	51.28	0.322	0.652	0.338	0.066

Figura 188: Ajuste del modelo cinético para la reacción catalizada con el compuesto **23**.

$$\left. \begin{aligned} k &= 0.04 \\ k_1 &= 0.00543 \\ [D] &= [D]_0 = 0.066 \end{aligned} \right\} k_2 = \frac{k - k_1}{[D]} = 0.5238$$

➤ Cinética de la reacción catalizada con el compuesto **26**:

Tabla 56: Concentraciones calculadas para cada tiempo de reacción basándose en los datos experimentales de la reacción catalizada con el compuesto **26**.

t (h)	Rto (%)	[A] (M)	[B] (M)	[C] (M)	[D] (M)
0	0.00	0.660	0.990	0.000	0.066
0.033	0.79	0.655	0.985	0.005	0.066
0.5	1.73	0.649	0.979	0.011	0.066
1	2.60	0.643	0.973	0.017	0.066
2	3.76	0.635	0.965	0.025	0.066
3	4.79	0.628	0.958	0.032	0.066
4	5.62	0.623	0.953	0.037	0.066
6	7.39	0.611	0.941	0.049	0.066
8	8.95	0.601	0.931	0.059	0.066
24	20.29	0.526	0.856	0.134	0.066

Figura 189: Ajuste del modelo cinético para la reacción catalizada con el compuesto **26**.

$$\left. \begin{array}{l} k = 0.01124 \\ k_1 = 0.00543 \\ [D] = [D]_0 = 0.066 \end{array} \right\} k_2 = \frac{k - k_1}{[D]} = 0.0880$$

➤ Cinética de la reacción catalizada con el compuesto **28**:

Tabla 57: Concentraciones calculadas para cada tiempo de reacción basándose en los datos experimentales de la reacción catalizada con el compuesto **28**.

t (h)	Rto (%)	[A] (M)	[B] (M)	[C] (M)	[D] (M)
0	0.00	0.660	0.990	0.000	0.066
0.033	1.28	0.652	0.982	0.008	0.066
0.5	2.89	0.641	0.971	0.019	0.066
1	5.71	0.622	0.952	0.038	0.066
2	8.28	0.605	0.935	0.055	0.066
3	11.35	0.585	0.915	0.075	0.066
4	13.89	0.568	0.898	0.092	0.066
6	18.58	0.537	0.867	0.123	0.066
8	23.92	0.502	0.832	0.158	0.066
24	48.05	0.343	0.673	0.317	0.066

Equation	$c = a_0 \cdot b_0 \cdot (1 - \exp(-(b_0 - a_0) \cdot k \cdot t)) / (a_0 - b_0 \cdot \exp(-(b_0 - a_0) \cdot k \cdot t))$		
Adj. R-Squ	0.9907		
		Value	Standard Error
D	a0	0.66	0
D	b0	0.99	0
D	k	0.03647	0.00123

Figura 190: Ajuste del modelo cinético para la reacción catalizada con el compuesto **28**.

$$\left. \begin{array}{l} k = 0.03647 \\ k_1 = 0.00543 \\ [D] = [D]_0 = 0.066 \end{array} \right\} k_2 = \frac{k - k_1}{[D]} = 0.4703$$

➤ Cinética de la reacción catalizada con el compuesto **34**:

Tabla 58: Concentraciones calculadas para cada tiempo de reacción basándose en los datos experimentales de la reacción catalizada con el compuesto **34**.

t (h)	Rto (%)	[A] (M)	[B] (M)	[C] (M)	[D] (M)
0	0.00	0.660	0.990	0.000	0.066
0.033	0.74	0.655	0.985	0.005	0.066
0.5	2.16	0.646	0.976	0.014	0.066
1	3.87	0.634	0.964	0.026	0.066
2	6.44	0.617	0.947	0.043	0.066
3	9.00	0.601	0.931	0.059	0.066
4	10.93	0.588	0.918	0.072	0.066
6	14.98	0.561	0.891	0.099	0.066
8	19.04	0.534	0.864	0.126	0.066
24	38.78	0.404	0.734	0.256	0.066

Equation	$c=a_0*b_0*(1-\exp(-(b_0-a_0)*k*t))/(a_0*b_0*\exp(-(b_0-a_0)*k*t))$		
Adj. R-Sq	0.98548		
		Value	Standard Error
D	a0	0.6666	0
D	b0	0.99	0
D	k	0.02617	0.00104

Figura 191: Ajuste del modelo cinético para la reacción catalizada con el compuesto **34**.

$$\left. \begin{array}{l} k = 0.02617 \\ k_1 = 0.00543 \\ [D] = [D]_0 = 0.066 \end{array} \right\} k_2 = \frac{k - k_1}{[D]} = 0.3142$$

➤ Cinética de la reacción catalizada con el compuesto 35:

Tabla 59: Concentraciones calculadas para cada tiempo de reacción basándose en los datos experimentales de la reacción catalizada con el compuesto **35**.

t (h)	Rto (%)	[A] (M)	[B] (M)	[C] (M)	[D] (M)
0	0.00	0.660	0.990	0.000	0.066
0.033	1.33	0.651	0.981	0.009	0.066
0.5	4.24	0.632	0.962	0.028	0.066
1	6.37	0.618	0.948	0.042	0.066
2	9.58	0.597	0.927	0.063	0.066
3	14.35	0.565	0.895	0.095	0.066
4	17.73	0.543	0.873	0.117	0.066
6	23.17	0.507	0.837	0.153	0.066
8	28.09	0.475	0.805	0.185	0.066
24	49.75	0.332	0.662	0.328	0.066

Equation	$c=a0*b0*(1-\exp((b0-a0)*k*t))/(a0-b0*\exp((b0-a0)*k*t))$		
Adj. R-Sq	0.96974		
		Value	Standard Error
D	a0	0.66	0
D	b0	0.99	0
D	k	0.04326	0.0026

Figura 192: Ajuste del modelo cinético para la reacción catalizada con el compuesto **35**.

$$\left. \begin{aligned} k &= 0.04326 \\ k_1 &= 0.00543 \\ [D] &= [D]_0 = 0.066 \end{aligned} \right\} k_2 = \frac{k - k_1}{[D]} = 0.5732$$

➤ Cinética de la reacción catalizada con el compuesto **36**:

Tabla 60: Concentraciones calculadas para cada tiempo de reacción basándose en los datos experimentales de la reacción catalizada con el compuesto **36**.

t (h)	Rto (%)	[A] (M)	[B] (M)	[C] (M)	[D] (M)
0	0.00	0.660	0.990	0.000	0.066
0.033	0.22	0.659	0.989	0.001	0.066
0.5	0.50	0.657	0.987	0.003	0.066
1	0.78	0.655	0.985	0.005	0.066
2	1.27	0.652	0.982	0.008	0.066
3	2.10	0.646	0.976	0.014	0.066
4	2.70	0.642	0.972	0.018	0.066
6	4.07	0.633	0.963	0.027	0.066
8	4.94	0.627	0.957	0.033	0.066
24	12.20	0.580	0.910	0.080	0.066

Equation	$c = a_0 \cdot b_0 \cdot (1 - \exp(-(b_0 - a_0) \cdot k \cdot t)) / (a_0 - b_0 \cdot \exp(-(b_0 - a_0) \cdot k \cdot t))$		
Adj. R-Sq	0.9902		
		Value	Standard Error
D	a0	0.6666	0
D	b0	0.99	0
D	k	0.00591	1.65068E-4

Figura 193: Ajuste del modelo cinético para la reacción catalizada con el compuesto **36**.

$$\left. \begin{array}{l} k = 0.00591 \\ k_1 = 0.00543 \\ [D] = [D]_0 = 0.066 \end{array} \right\} k_2 = \frac{k - k_1}{[D]} = 0.0073$$

➤ Cinética de la reacción catalizada con el compuesto **38**:

Tabla 61: Concentraciones calculadas para cada tiempo de reacción basándose en los datos experimentales de la reacción catalizada con el compuesto **38**.

t (h)	Rto (%)	[A] (M)	[B] (M)	[C] (M)	[D] (M)
0	0.00	0.660	0.990	0.000	0.066
0.033	2.88	0.641	0.971	0.019	0.066
0.5	14.72	0.563	0.893	0.097	0.066
1	21.53	0.518	0.848	0.142	0.066
2	33.44	0.439	0.769	0.221	0.066
3	42.37	0.380	0.710	0.280	0.066
4	49.50	0.333	0.663	0.327	0.066
6	60.24	0.262	0.592	0.398	0.066
8	66.67	0.220	0.550	0.440	0.066
24	87.95	0.080	0.410	0.580	0.066

Equation	$c=a0*b0*(1-\exp((b0-a0)*k*t))/(a0-b0*\exp((b0-a0)*k*t))$		
Adj. R-Sq	0.98897		
	Value	Standard Error	
D	a0	0.66	0
D	b0	0.99	0
D	k	0.21395	0.01002

Figura 194: Ajuste del modelo cinético para la reacción catalizada con el compuesto **38**.

$$\left. \begin{array}{l} k = 0.21395 \\ k_1 = 0.00543 \\ [D] = [D]_0 = 0.066 \end{array} \right\} k_2 = \frac{k - k_1}{[D]} = 3.1594$$

5.5.2. Estudios cinéticos en BMImNTf₂

➤ Cinética de la reacción no catalizada en el líquido iónico:

Tabla 62: Concentraciones calculadas para cada tiempo de reacción basándose en los datos experimentales de la reacción no catalizada en el líquido iónico.

t (h)	Rto (%)	[A] (M)	[B] (M)	[C] (M)
0	0.00	0.660	0.990	0.000
0.5	19.63	0.530	0.860	0.130
1	25.61	0.491	0.821	0.169
2	28.10	0.475	0.805	0.185
3	32.37	0.446	0.776	0.214
4	36.19	0.421	0.751	0.239
6	58.54	0.274	0.604	0.386
8	57.58	0.280	0.610	0.380

Equation	$c=a0*b0*(1-\exp((b0-a0)*k*t))/(a0-b0*\exp((b0-a0)*k*t))$		
Adj. R-Square	0.86199		
		Value	Standard Error
D	a0	0.66	0
D	b0	0.99	0
D	k	0.16816	0.01992

Figura 195: Ajuste del modelo cinético para la reacción no catalizada en el líquido iónico.

➤ Cinética de la reacción catalizada con el compuesto 28 en el líquido iónico:

Tabla 63: Concentraciones calculadas para cada tiempo de reacción basándose en los datos experimentales de la reacción catalizada con el compuesto **28** en el líquido iónico.

t (h)	Rto (%)	[A] (M)	[B] (M)	[C] (M)	[D] (M)
0	0.00	0.660	0.990	0.000	0.033
0.5	41.38	0.387	0.717	0.273	0.033
1	53.20	0.309	0.639	0.351	0.033
2	70.49	0.195	0.525	0.465	0.033
3	77.55	0.148	0.478	0.512	0.033
4	79.35	0.136	0.466	0.524	0.033
6	94.03	0.039	0.369	0.621	0.033
8	95.83	0.028	0.358	0.632	0.033

Equation	$c=a0*b0*(1-\exp((b0-a0)*k*t))/(a0-b0*\exp((b0-a0)*k*t))$		
Adj. R-Square	0.97729		
		Value	Standard Error
D	a0	0.66	0
D	b0	0.99	0
D	k	0.90908	0.07677

Figura 196: Ajuste del modelo cinético para la reacción catalizada con el compuesto **28** en el líquido iónico.

$$\left. \begin{array}{l} k = 0.90908 \\ k_1 = 0.16816 \\ [D] = [D]_0 = 0.033 \end{array} \right\} k_2 = \frac{k - k_1}{[D]} = 22.4521$$

5.6. RESULTADOS DE LOS CÁLCULOS COMPUTACIONALES

En este apartado se muestran algunos de los resultados obtenidos en los cálculos computacionales realizados por el Dr. Vicente Martí Centelles, ya que es difícil recopilar toda esa información en formato papel. Para más información sobre este tema, puede consultarse el CD que acompaña a esta Tesis Doctoral, donde se encuentran recopilados todos los archivos generados en estos cálculos.

- Distancias del enlace de hidrógeno intramolecular para las conformaciones optimizadas de los organocatalizadores estudiados

Catalizador simplificado:

Enlace H – O (C=O)

Enlace H – O (O-C=O)

Figura 197: Distancia del enlace de hidrógeno intramolecular de las dos conformaciones del catalizador simplificado.

Catalizador 23:

Enlace H – O (C=O)

Enlace H – O (O-C=O)

Figura 198: Distancia del enlace de hidrógeno intramolecular de las dos conformaciones del catalizador 23.

Catalizador 26:

Enlace H – O (C=O)

Enlace H – O (O-C=O)

Figura 199: Distancia del enlace de hidrógeno intramolecular de las dos conformaciones del catalizador 26.

Catalizador 34:

Enlace H – O (C=O)

Enlace H – O (O-C=O)

Figura 200: Distancia del enlace de hidrógeno intramolecular de las dos conformaciones del catalizador 34.

Catalizador 35:

Enlace H – O (C=O)

Enlace H – O (O-C=O)

Figura 201: Distancia del enlace de hidrógeno intramolecular de las dos conformaciones del catalizador 35.

Catalizador 36:

Enlace H – O (C=O)

Enlace H – O (O-C=O)

Figura 202: Distancia del enlace de hidrógeno intramolecular de las dos conformaciones del catalizador **36**.

Catalizador 38:

Enlace H – O (C=O)

Figura 203: Distancia del enlace de hidrógeno intramolecular de las dos conformaciones del catalizador **38**.

➤ Complejos de interacción para los sistemas estudiados

Reducción enantioselectiva de la imina simplificada empleando el catalizador simplificado, obteniéndose la (R)-amina como producto.

Figura 204: Complejo de interacción de los reactivos (RIC) para la obtención del enantiómero R.

Figura 205: Estado de transición (TS) para la obtención del enantiómero R.

Figura 206: Complejo de interacción de los productos (PIC) para la obtención del enantiómero R.

Reducción enantioselectiva de la imina simplificada empleando el catalizador simplificado, obteniéndose la (S)-amina como producto.

Figura 207: Complejo de interacción de los reactivos (RIC) para la obtención del enantiómero S.

Figura 208: Estado de transición (TS) para la obtención del enantiómero S.

Figura 209: Complejo de interacción de los productos (PIC) para la obtención del enantiómero S.

Reducción enantioselectiva de la imina **21** empleando el catalizador **38**, obteniéndose la (R)-amina **22** como producto.

Figura 210: Complejo de interacción de los reactivos (RIC) para la obtención del enantiómero R.

Figura 211: Estado de transición (TS) para la obtención del enantiómero R.

Figura 212: Complejo de interacción de los productos (PIC) para la obtención del enantiómero R.

Reducción enantioselectiva de la imina **21** empleando el catalizador **38**, obteniéndose la (S)-amina **22** como producto.

Figura 213: Complejo de interacción de los reactivos (RIC) para la obtención del enantiómero S.

Figura 214: Estado de transición (TS) para la obtención del enantiómero S.

Figura 215: Complejo de interacción de los productos (PIC) para la obtención del enantiómero S.

ENERGÍAS OBTENIDAS POR CÁLCULO COMPUTACIONAL PARA CADA CATALIZADOR ESTUDIADO

[illegible]