



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**SÍNTESIS DE TIOUREAS BIFUNCIONALES QUIRALES
SOPORTADAS EN CELULOSA Y
ESTUDIO DE SU ACTIVIDAD CATALÍTICA.**

Autor: Leticia Santamarina Holguera

Tutora: Laura Martín Maroto

Índice

Resumen.....	2
Abstract	3
Abreviaturas y Acrónimos	4
Capítulo 1. Introducción.....	6
Capítulo 2. Objetivos y Plan de Trabajo	20
Capítulo 3. Resultados y Discusión.....	24
Capítulo 4. Conclusiones	40
Capítulo 5. Experimental Procedures and Characterization	41
Bibliografía	54
Índice de esquemas.....	57
Índice de tablas	59
Índice de figuras	60
Anexo.....	61

Resumen

En los últimos años se ha desarrollado en gran medida el campo de la organocatálisis asimétrica como método eficiente para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros. Tradicionalmente se trabaja con catalizadores homogéneos, sin embargo, con el objetivo de mejorar características como la rentabilidad a escala industrial y el respeto al medio ambiente surgió la idea de inmovilizar los catalizadores sobre un soporte polimérico, facilitando su recuperación del medio de reacción y su reutilización sin afectar a la estereoselectividad de las reacciones ensayadas.

En este trabajo de fin de grado se describe la síntesis de una serie de catalizadores soportados, concretamente tioureas bifuncionales derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina con diversos espaciadores, inmovilizadas sobre un polímero natural, la celulosa; y el estudio de su actividad catalítica en distintas reacciones diastereo- y enantioselectivas como son la adición de nitro-Michael, la α -aminación de β -cetoésteres y la reacción aza-Henry. La tiourea bifuncional soportada I ha resultado ser un catalizador eficiente para la reacción aza-Henry de diferentes Boc-aldehídos con nitrometano conduciendo a aductos con buenos rendimientos químicos y relaciones enantioméricas (hasta 92:8). Dicha tiourea puede ser recuperada y reutilizada en 4 ciclos sucesivos sin cambios significativos en el rendimiento químico y con una casi perfecta reproducibilidad de los valores de relación enantiomérica.

Abstract

In recent years the field of asymmetric organocatalysis has been widely developed as an efficient method for the synthesis of enantiomerically pure compounds. Traditionally homogeneous catalysts are the most usual, however, with the aim of improving characteristics such as profitability on an industrial scale and respect for the environment, arose the idea to immobilize the catalysts on a polymeric support, facilitating their recovery from the reaction medium and their reuse without disturbing the stereoselectivity of the reactions tested.

In this work of TFG we describe the synthesis of a series of supported catalysts, specifically bifunctional thioureas derived from (1R, 2R) -*trans*-1,2-cyclohexanediamine with different linkers, immobilized on a natural polymer, cellulose; and the study of its catalytic activity in different diastereo- and enantioselective reactions such as the addition of nitro-Michael, α -amination of β -ketoesters and aza-Henry reaction. The supported bifunctional thiourea I has proved to be an efficient catalyst for the aza-Henry reaction of different Boc-aldimines with nitromethane leading to adducts with good chemical yields and enantiomeric ratios (up to 92: 8). This thiourea can be recovered and reused in 4 successive cycles without significant changes in the chemical yield and with an almost perfect reproducibility of the values of enantiomeric ratio.

Abreviaturas y Acrónimos

ACN	Acetonitrilo
Ar	Arilo
ATR	Attenuated Total Reflectance
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Cat/Catal	Catalizador
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMA	Dimetilacetamida
DMF	N, N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
re/er	Relación de enantiómeros/enantiomeric ratio
EPCs	Compuestos quirales enantioméricamente puros
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramos
h	Horas
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
ⁱPr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
LAH	Hidruro de litio y aluminio
Me	Metilo

MeOH	Metanol
MHz	Mega hercios
min	Minutos
mmol	milimol
NMM	4-metilmorfolina
Ph	Fenilo
rd/dr	Relación diastereomérica/diastereomeric ratio
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
T	Temperatura
t	Tiempo
ta/rt	Temperatura ambiente/room temperature
^tBu	<i>Terc</i> -Butilo
t_R	Tiempo de retención
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina (Thin layer Chromatography)
Ts	Tosilo

Capítulo 1. Introducción

La obtención de enantiómeros tiene gran importancia en muchas industrias como la farmacéutica, la agroquímica, la alimentaria... Estos enantiómeros son un tipo de isómeros, concretamente estereoisómeros configuracionales, con actividad óptica y que son imágenes especulares no superponibles.

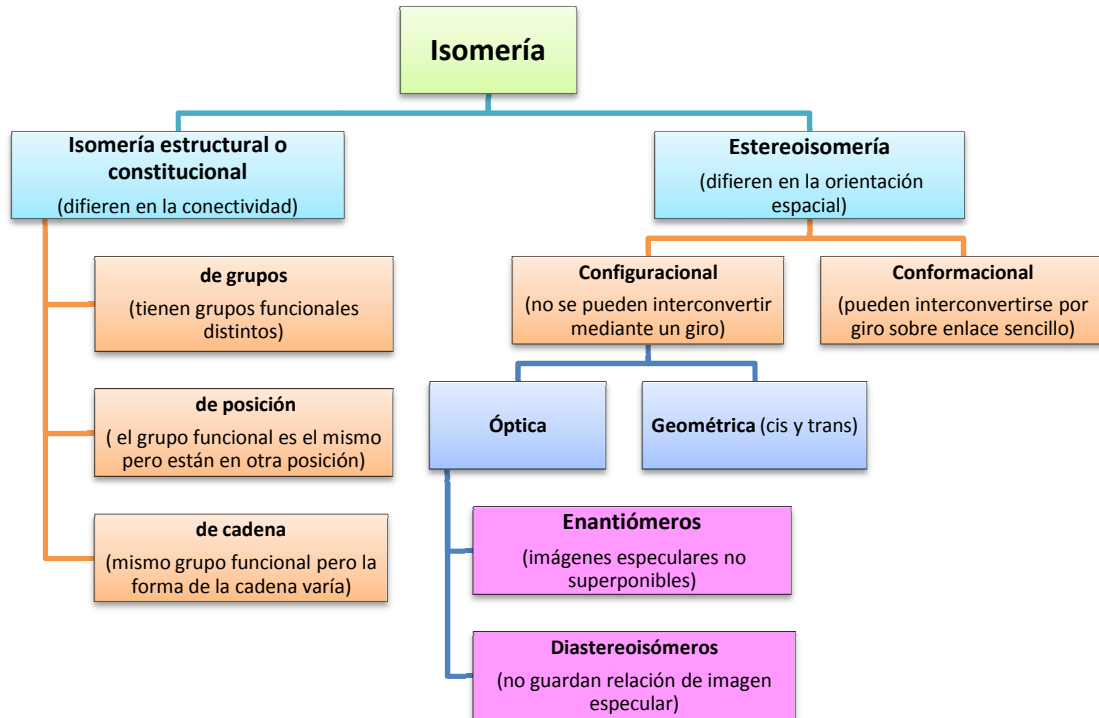


Figura 1. Clasificación de los distintos isómeros

Dentro de los estereoisómeros configuracionales se distinguen los estereoisómeros no quirales y los quirales.

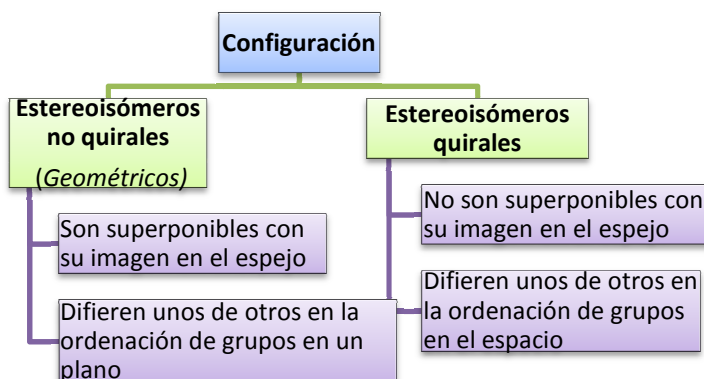


Figura 2. Diferencias entre estereoisómeros no quirales y quirales.

Los enantiómeros suelen diferir en su actividad farmacológica (uno de los enantiómeros de un fármaco puede ser teratogénico y el otro analgésico o uno activo biológicamente y otro inocuo). Por ello, en muchas industrias se hace necesaria la resolución de racematos, es decir, la obtención de productos con alto nivel de pureza enantiomérica que además permitan mejorar la economía del proceso así como disminuir la dosis del compuesto.

Los compuestos quirales enantioméricamente puros (EPCs) pueden obtenerse de muchas maneras¹:

1. Resolución de racematos² (mediante cristalización directa, cristalización diastereomérica, resolución cinética, resolución cromatográfica...). Es el principal método industrial para la obtención de fármacos enantiopuros.
2. Empleo de fuentes quirales. Transformación de un compuesto quiral mediante una reacción que no cause racemización³.
3. Catálisis asimétrica⁴. Método mediante el cual un compuesto quiral denominado catalizador acelera selectivamente la reacción que conduce a un enantiómero. En este se incluye la biocatálisis⁵, la catálisis metálica⁶ y la organocatálisis.

La organocatálisis o empleo de catalizadores orgánicos, ha crecido durante los últimos años de forma rápida, esto puede deberse a las ventajas que ofrece a investigadores y a la industria.

Los organocatalizadores son pequeñas moléculas orgánicas quirales que en cantidades subestequiométricas promueven la aceleración de las reacciones químicas. Presentan como ventajas el facilitar las reacciones y disminuir su coste, así como llevar a cabo reacciones que en otras condiciones serían sensibles al aire o a la humedad. Además, las pequeñas moléculas quirales usadas son generalmente accesibles, no son muy caras de preparar y se

¹(a) B. Hauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 788. (b) M. Nógrádi, *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*, **1995**, Weinheim, New York; VCH

² N. G. Anderson. *Org. Proc. Res. Dep.* **2005**, 9, 800

³K.C. Nicolau, S. A. Snyder. *Classic in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods* (Ed. K. C. Nicolau), Wiley-VHC, **1996**

⁴ R. A. Aitken, S. N. Kilényi, *Asymmetric Synthesis*, **1992**, Chapman & Hall. Cambridge.

⁵ E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4505

⁶ Revisiones generales sobre catalizadores organometálicos: (a) J. A. Ma, D. Cohard. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566. (b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. I-III Wiley, **1999**

obtienen mediante procesos que normalmente son respetuosos con el medio ambiente.

La organocatálisis asimétrica⁷ es una de las estrategias más novedosas y versátiles para la preparación de EPCs. Sin embargo, y a pesar de que se conocían ejemplos puntuales de reacciones asimétricas catalizadas por moléculas orgánicas quirales de peso molecular relativamente bajo desde hace bastantes años, hasta el año 2000 no se aplicó la organocatálisis a la síntesis enantioselectiva. En ese año, List⁸ redescubrió la reacción aldólica enantioselectiva e intermolecular catalizada por L-prolina, y MacMillan describió el primer ejemplo de reacción de Diels-Alder enantioselectiva organocatalizada por un derivado de imidazolidinona⁹.

De forma general, los organocatalizadores realizan dos funciones; activan al nucleófilo o electrófilo de la reacción (o ambos en el caso de catalizadores bifuncionales) e inducen la enantioselectividad de la reacción¹⁰. En cuanto a su modo de actuación hay dos maneras diferentes:

- Mediante la formación de enlaces covalentes formándose un intermedio entre el sustrato (o sustratos) y el catalizador en un ciclo catalítico o no.
- O no-covalente basada en interacciones de enlaces de hidrógeno.

En este trabajo nos centraremos en la organocatálisis no covalente a través de interacciones de enlaces de hidrógeno que se ha aplicado con éxito en reacciones de formación de enlaces C-C. Esto se consigue a través de organocatalizadores que presentan grupos donadores de puentes de hidrógeno como las tioureas (Figura 3).

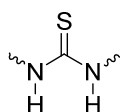


Figura 3. Ejemplo estructura tiourea

⁷ (a) "Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes, First Edition. Edited by Ramon Rios Torres © 2013 by John Wiley & Sons, Inc. Published 2013 by John Wiley & Sons, Inc." (b) *Organocatalysis*. Springer. Editors: Reetz, List, Jaroch, Weinmann. 2008 (c) *Asymmetric Organocatalysis*. Springer. Volume Editor B. List. 2010

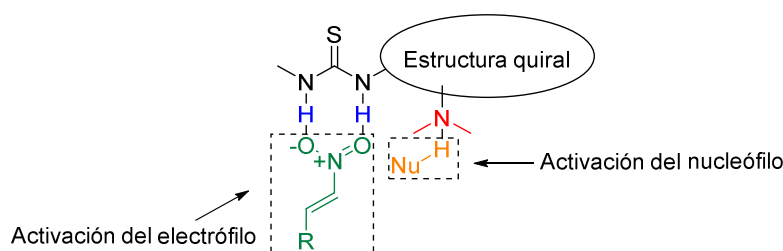
⁸ B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396

⁹ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

¹⁰ M. Valle. Tesis doctoral. Junio 2018

Los organocatalizadores derivados de las tioureas están teniendo gran éxito por ser altamente reactivos, pues tienen la capacidad de formar dos enlaces de hidrógeno relativamente fuertes y de forma reversible con numerosos sustratos.

La unidad tiourea incorpora a menudo un auxiliar quiral que lleva un resto básico, lo que da lugar a un catalizador bifuncional con un ácido y una base de Brønsted, que permite la activación simultánea del electrófilo y del nucleófilo. Esta activación simultánea aumenta la velocidad de reacción y determina el grado de enantioselectividad de acuerdo con la organización del estado de transición, al estar ambos reactivos sostenidos en una disposición espacial determinada. La mayoría de las tioureas bifuncionales sintetizadas tienen una amina terciaria como grupo básico, pero existen también organocatalizadores con un grupo fosfina terciario, así como con grupos amino primarios y secundarios (Figura 4).



Doble activación mediante tiourea bifuncional

Figura 4. Representación de la activación de tioureas bifuncionales

Sin embargo, pese a su éxito y gran utilidad, la recuperación y reutilización de los catalizadores resulta uno de los grandes retos de las reacciones organocatalizadas. Una solución es inmovilizar las moléculas orgánicas utilizadas como catalizadores sobre diferentes soportes sólidos, haciendo que puedan recuperarse fácilmente. En los casos más favorables, los catalizadores inmovilizados permitirían su utilización en procesos de flujo continuo.¹¹

Además, el hecho de que la actividad catalítica de las tioureas se base en el establecimiento de enlaces de hidrógeno y no en interacciones covalentes, hace de ellas catalizadores particularmente robustos frente a la desactivación por procesos secundarios

¹¹ (a) C. Ayats, A. H. Henseler, M. A. Pericàs. *ChemSusChem* **2012**, 5, 320. (b) O. Bortolini, L. Caciolli, A. Cavazzini, V. Costa, R. Greco, A. Massi, L. Pasti *Green Chem.* **2012**, 14, 992. (c) C. Rodríguez-Esrich. *Chimica Oggi - Chemistry Today* **2015**, 33, 12. (d) R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 2.

facilitando además su posible reutilización. De esta forma, gracias a la fácil separación y reutilización de los catalizadores se consigue que el proceso sea más respetuoso con el medio ambiente¹².

El proceso de inmovilización de los organocatalizadores se debe llevar a cabo sin perturbar la unidad catalítica. El objetivo es que la reacción tenga lugar en un ambiente esencialmente “homogéneo”. El soporte y el catalizador están separados por lo que se conoce como *linker* o espaciador, que tiene como función solucionar los problemas de accesibilidad a la parte catalítica y se elige para que sea inerte en las condiciones de reacción. En la figura 5 se representan la estructura básica de las especies catalíticas soportadas.

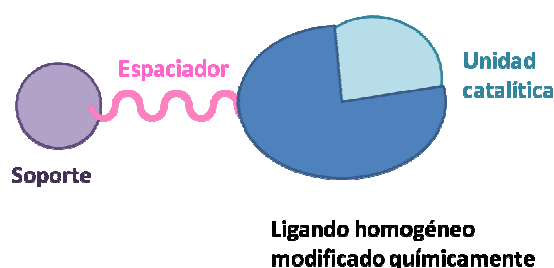
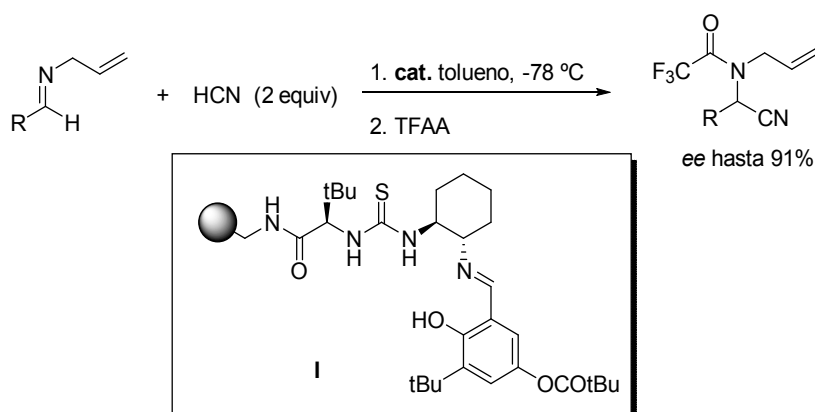


Figura 5. Estructura básica de las especies catalíticas soportadas

La primera urea (tiourea) inmovilizada fue preparada por Jacobsen que la utilizó en la reacción de Strecker asimétrica¹³.



Esquema 1. Reacción de Strecker asimétrica catalizada por la primera tiourea soportada.

¹²Revisiones recientes: (a) I. R. Shaikh. *Journal of Catalysts*, **2014**, 1-35 (b) G. Rajesh Krishnan and K. Sreekumar. “Supported and Reusable Organocatalyst” from *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*. Edited by Peter I. Dalko. Wiley-VHC. Weinheim, **2013**

¹³M.S. Sigmann, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.

Desde entonces han aparecido algunos otros ejemplos de tioureas aquirales (**II**)¹⁴ y tioureas bifuncionales quirales soportadas sobre resinas de poliestireno (PS) (**III**, **IV**, **VI-VIII**)¹⁵ y otros polímeros orgánicos diferentemente funcionalizados (**V**)¹⁶ (Figura 6).

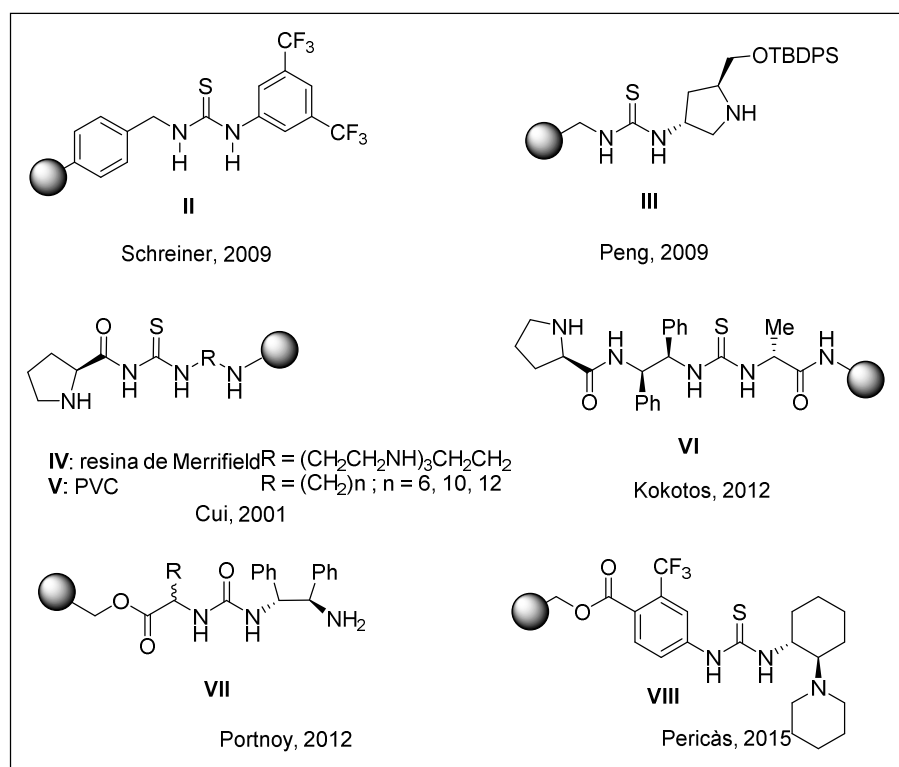


Figura 6. Tioureas soportadas en polímeros orgánicos funcionalizados.

En nuestro grupo de investigación sintetizaron hace años una familia de tioureas bifuncionales quirales, a partir de Boc- α -amino ácidos en cuatro etapas,¹⁷ que se han utilizado con éxito como catalizadores en distintos procesos enantioselectivos, siendo la más eficiente la amino-tiourea **IX** derivada de la L-valina (Figura 7). Posteriormente llevaron a cabo la inmovilización de esta tiourea sobre una resina comercial de poliestireno clorosulfonado, utilizando como *linkers* 1,2- y 1,6-diaminas. Las tioureas preparadas resultaron ser excelentes organocatalizadores reciclables en reacciones aza-Henry¹⁸ y nitro-

¹⁴ M. Kotke, P. R. Schreiner. *Synthesis* **2009**, 779.

¹⁵ (a) Y. Chuan, G. Chen, Y. Peng. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3054. (b) J. Li, G. Yang, Y. Qin, X. Yang, Y. Cui. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 613. (c) S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5613. (d) L. Tuchman-Shukron, S.J. Miller, M. Portnoy. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 2290. (e) P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Escricha, M. A. Pericàs. *Green Chem.* **2015**, 17, 3122.

¹⁶ J. Li, G. Yang, Y. Cui. *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, 121, 1506.

¹⁷ R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5116.

¹⁸ R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado. *Green Chem.*, **2015**, 17, 2217.

Michael¹⁹ enantioselectivas en condiciones netas, proporcionando los correspondientes aductos con enantio-selectividades similares a las conseguidas con su análoga homogénea.

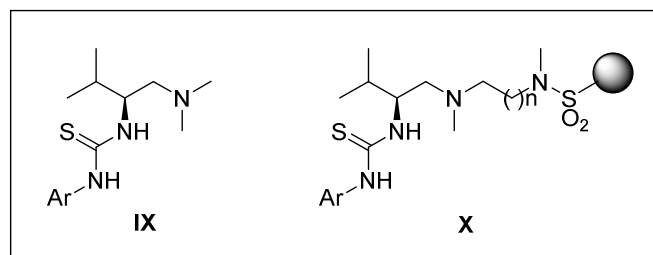
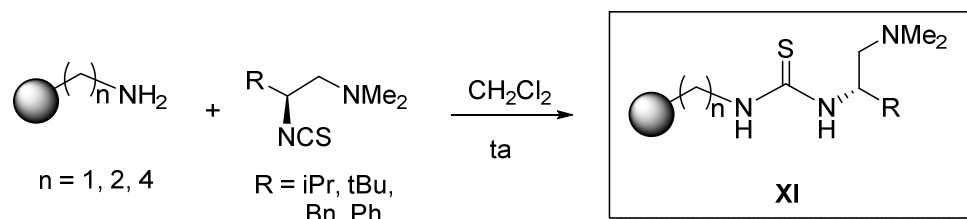


Figura 7. Tiourea bifuncional derivada de la Boc-L-valina y su análoga soportada sobre una resina de poliestireno clorosulfonado.

Posteriormente, prepararon otra serie de tioureas bifuncionales soportadas (**XI**) mediante reacción directa de resinas de aminoalquil poliestireno comerciales con isotiocianatos derivados de diferentes diaminas quirales y utilizado respectivamente en reacciones aza-Henry enantioselectivas (Esquema 2).²⁰



Esquema 2. Formación de la tiourea soportada **XI** por reacción de un isotiocianato derivado de un α -amino ácido con una resina de aminoalquil poliestireno.

También, se han sintetizado las primeras tioureas soportadas biodegradables (**XII** y **XIII**),²¹ procedentes de una fuente natural abundante como el quitosán, que se han empleado como excelentes organocatalizadores en reacciones aza-Henry enantioselectivas (Figura 8). En una aproximación diferente, también se han soportado tioureas quirales bifuncionales (**XIV-XVI**) sobre fullereno (Figura 8) capaces de funcionar en reacciones nitro-Michael enantioselectivas con muy baja carga de catalizador²².

¹⁹ J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa. *Beilstein J. Org.Chem.* **2016**, *12*, 628.

²⁰ J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5057.

²¹ J. M. Andrés, F. González, A. Maestro, R. Pedrosa, M. Valle. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3658.

²² J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.

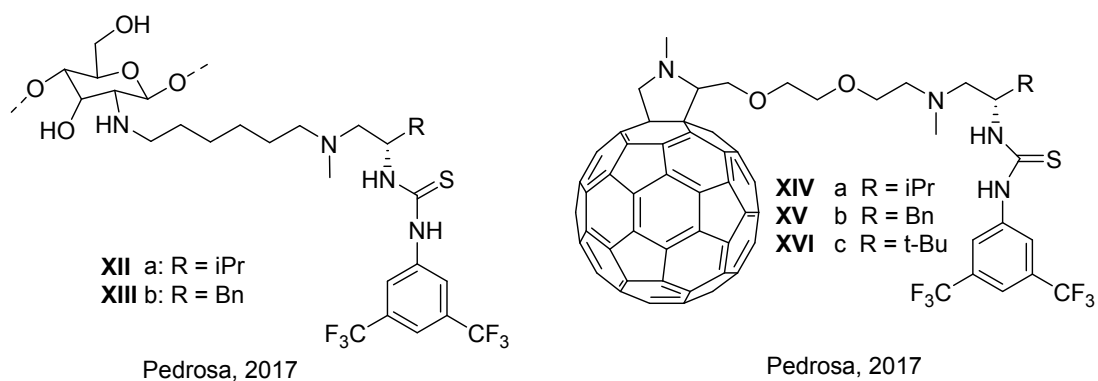
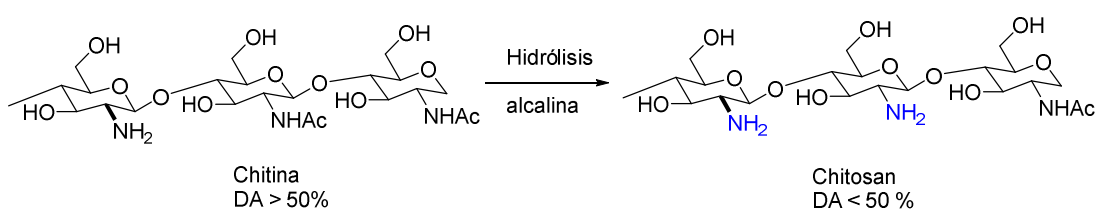


Figura 8. Otros ejemplos de tioureas bifuncionales heterogéneas.

Recientemente existe una tendencia al desarrollo de catalizadores soportados sobre macroestructuras poliméricas naturales en sustitución de soportes poliméricos derivados de la petroquímica. Son particularmente interesantes los polisacáridos, puesto que presentan algunas ventajas en su utilización como soportes: (i) se encuentran en gran cantidad en la naturaleza; (ii) contienen una gran cantidad de grupos funcionales que pueden utilizarse para anclar el catalizador; (iii) poseen varios centros estereogénicos y (iv) son químicamente estables y además biodegradables. Dentro de estos polisacáridos, y tratando de soportar ureas o tioureas, son especialmente interesantes el **chitosan** o **quitosano**, del que hemos hablado anteriormente, que se obtiene por desacetilación parcial de de la chitina (Esquema 3), y por supuesto, la **celulosa**, el biopolímero más abundante en la naturaleza. Esta última, contiene una gran concentración de grupos hidroxilo y muestra una gran insolubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos, incluido el agua, por lo que es un material idóneo para soportar diferentes organocatalizadores.



Esquema 3. Obtención del chitosan a partir de la chitina

En la literatura, encontramos además de las tioureas **XII** y **XIII** (mencionadas en la Figura 8) algunos otros ejemplos de utilización del chitosan como soporte de diferentes

catalizadores orgánicos o como organocatalizador por derecho propio en reacciones catalíticas heterogéneas (Figura 9).²³

Chitosan como soporte de organocatalizadores

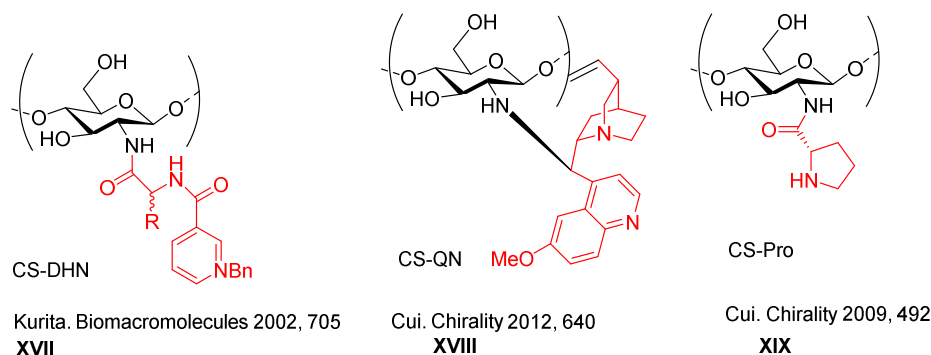
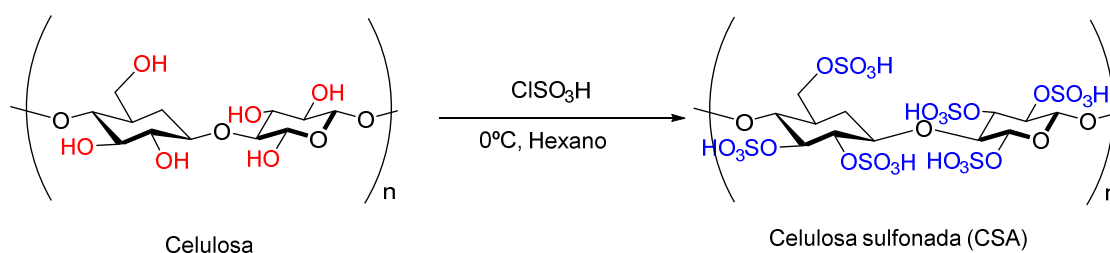


Figura 9. Algunos ejemplos de catalizadores orgánicos inmovilizados en chitosan.

Aunque en la bibliografía encontramos numerosos ejemplos de utilización en organocatálisis de tioureas bifuncionales derivadas de carbohidratos,²⁴ no existen, por el contrario, ejemplos de utilización de la celulosa como soporte de tioureas u otros tipos de organocatalizadores bifuncionales. Sí encontramos un ejemplo de inmovilización de ácido clorosulfónico sobre celulosa (CSA) y de su empleo como catalizador ácido recuperable en la síntesis de carbo- y heterociclos de cinco eslabones mediante procesos de electrociclación (Esquema 4).²⁵



Esquema 4. Obtención de CSA a partir de celulosa

A la vista de estos antecedentes, el estudio de la inmovilización de tioureas bifuncionales sobre celulosa nos parece un tema de interés.

²³ Revisiones recientes: (a) El Kadib, A. *ChemSusChem* **2015**, 8, 217. (b) O. Mahé, J.-F. Brière, I. Dez. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2559.

²⁴ Revisiones de organocatalizadores basados en carbohidratos: (a) A. M. Faísca Phillips, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7291–7303. (b) J. Agarwal, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 10747–10762.

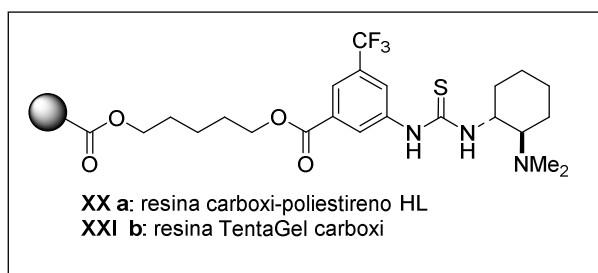
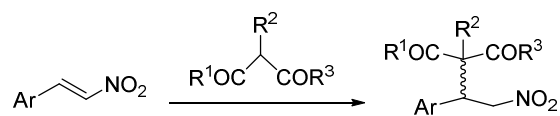
²⁵ Z. Daneshfar and A. Rostami. *RSC Adv.* **2015**, 5, 104695

En la bibliografía, encontramos ejemplos de utilización de tioureas quirales bifuncionales soportadas en reacciones nitro-Michael, aza-Henry y de α -aminación de compuestos 1,3-difuncionalizados.

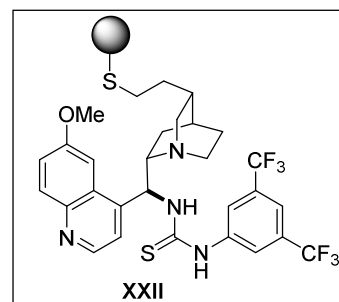
El primer ejemplo de utilización de tioureas bifuncionales inmovilizadas sobre soportes insolubles en adiciones de Michael fue el de Takemoto que utiliza amino-tioureas derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina soportadas sobre carboxipoliestireno HL (**XX**) o TentaGel (poliestireno-polioxi-etileno)carboxi (**XXI**) en adiciones enantioselectivas de malonato de dietilo a nitroestireno obteniendo excesos enantioméricos de hasta el 88% pero bajas conversiones (37 y 4%, respectivamente)²⁶. (Esquema 5). Posteriormente Hansen²⁷ utilizó una tiourea bifuncional derivada de la Cincona (**XXII**) en la misma reacción que proporciona rendimientos cuantitativos y excelentes enantioselectividades (92% ee) después de 3-4 días de reacción a -30 °C, pero presenta una pobre reciclabilidad. En el 2016 el grupo de investigación en el que he realizado este TFG utilizó una familia de tioureas bifuncionales derivadas de α -amino ácidos inmovilizadas sobre poliestireno clorosulfonado como organocatalizadores reciclables en reacciones nitro-Michael; obteniendo los mejores resultados para la tiourea **X** derivada de la L-valina y de la 1,6-hexanodiamina¹⁹. Como hemos nombrado anteriormente, nuestro grupo también ha soportado tioureas bifuncionales quirales sobre [60]fullereno capaces de funcionar en adiciones enantioselectivas de Michael con excelente estereoinducción y muy bajas cargas de catalizador²². En este caso, aprovechando las especiales características de solubilidad de los derivados del fullereno, la reacción puede realizarse en fase heterogénea u homogénea en un disolvente adecuado y recuperar el catalizador por filtración después de un proceso de precipitación por cambio de disolvente. Los mejores resultados en términos de rendimiento, reactividad y estereoselectividad se obtuvieron para la tiourea derivada de la L-valina **XIV**, usándose con cargas del 0.5 mol% hasta en 5 ciclos consecutivos sin disminución apreciable en su actividad catalítica.

²⁶ H. Miyabe, S. Tachida, M. Yamauchi, Y. Takemoto, *Synthesis*, **2006**, 3295

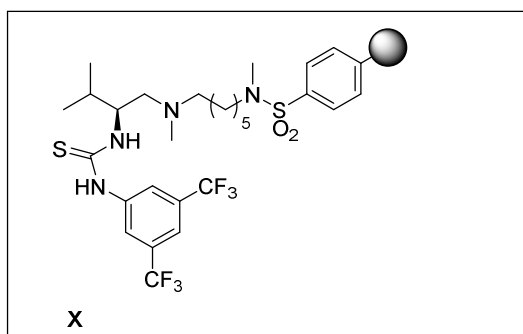
²⁷ K. A. Fredriksen, T. E. Kristensen, T. Hansen. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1126



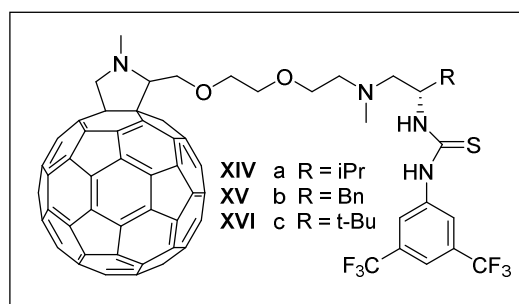
Takemoto, 2006



Hansen, 2012



Pedrosa 2016



Pedrosa, 2017

Esquema 5. Ejemplos de tioureas bifuncionales inmovilizadas en soportes poliméricos en adiciones de Michael.

Apenas existen ejemplos en la literatura de reacciones de α -aminación enantioselectiva de compuestos 1,3 dicarbonílicos que utilicen organocatalizadores reciclables. Pericás¹⁵ fue el primero en utilizar una tiourea bifuncional (**VIII**) soportada sobre una resina de Merrifield en reacciones de aminación enantioselectiva de β -cetoésteres en tolueno a temperatura ambiente, consiguiendo buenos excesos enantioméricos (Figura 10). Además, este catalizador puede ser reciclado hasta en nueve ciclos consecutivos sin pérdida de su actividad catalítica, siendo necesario un tratamiento con trietilamina entre ciclo y ciclo para evitar su desactivación debido a la protonación de la amina terciaria. Estos resultados han permitido su implementación en procesos de flujo continuo.

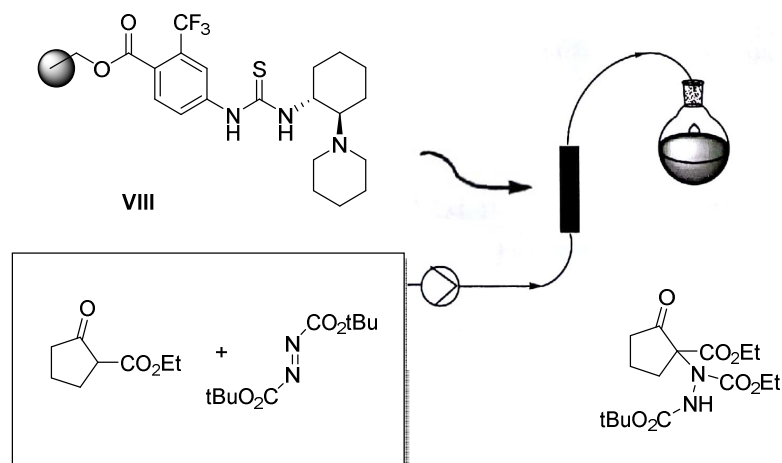


Figura 10. Primer ejemplo de α -aminación enantioselectiva con un organocatalizador soportado y su aplicación en procesos de flujo continuo.

Más recientemente, Vallribera y col.²⁸ han preparado unos dendrímeros de fósforo funcionalizados en su superficie con restos de (+)-cinconina que muestran una elevada actividad catalítica y enantioselectividad en la α -hidrazinación de compuestos carbonílicos (Figura 11).

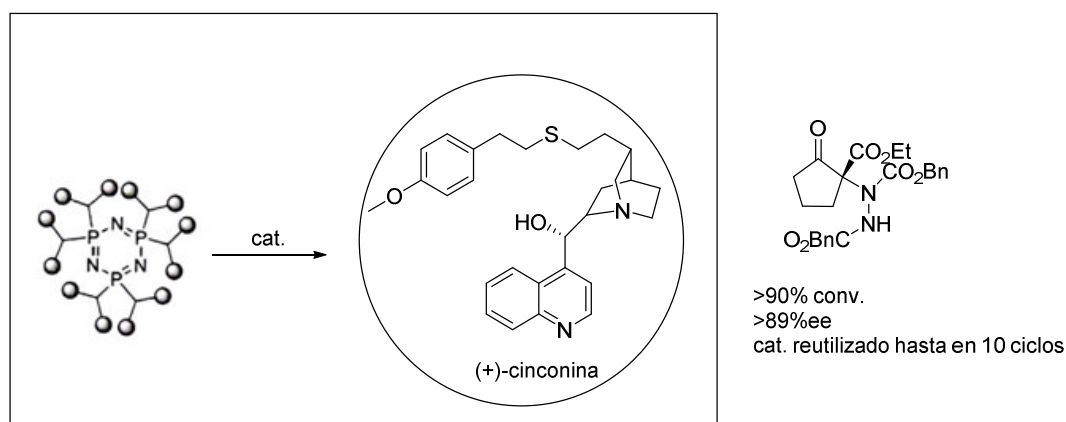
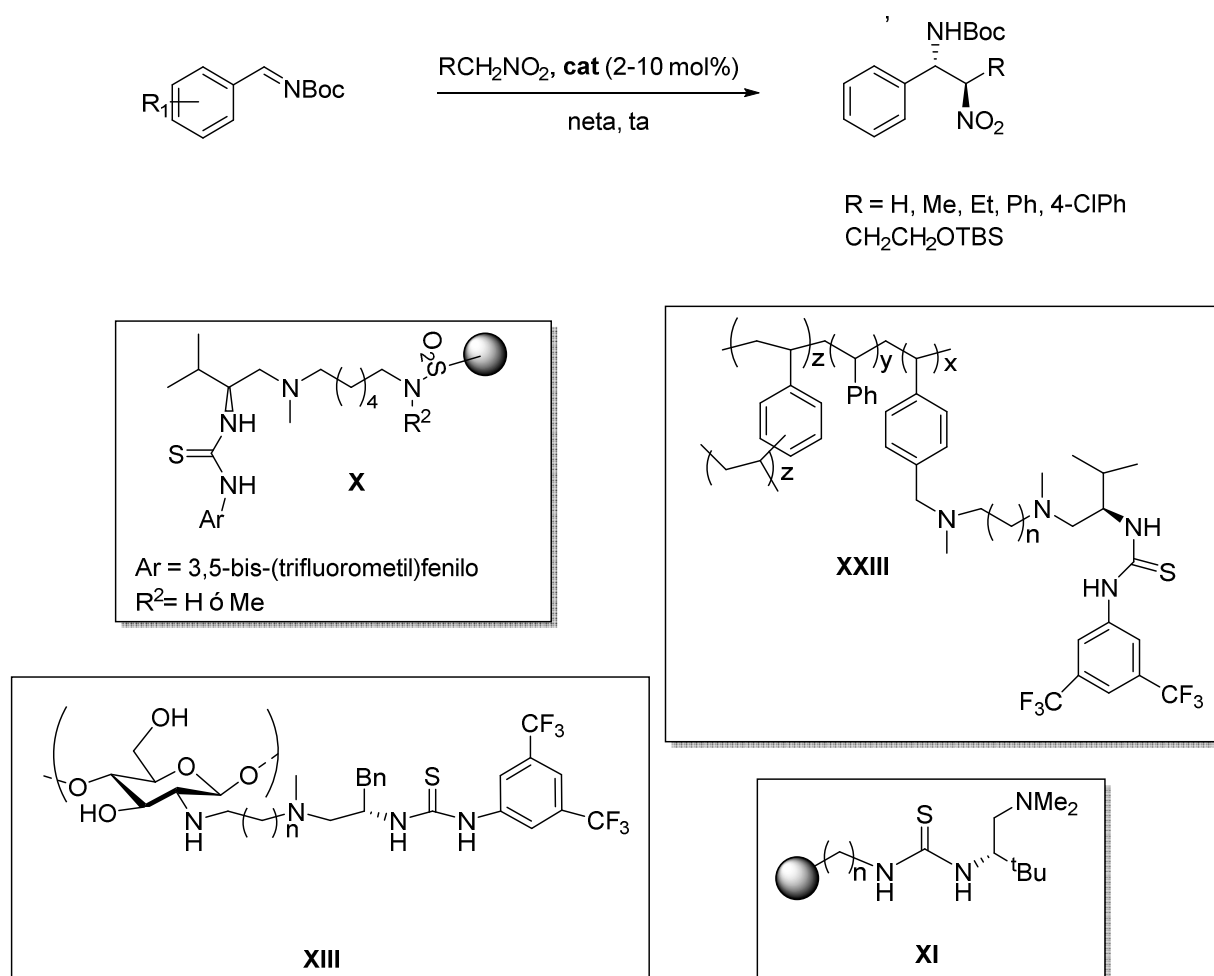


Figura 11. Dendrímeros funcionalizados con cincona utilizados en reacciones de α -aminación enantioselectiva

Por último y como ya se ha comentado arriba, el primer ejemplo de reacciones aza-Henry enantioselectivas catalizadas por tioureas soportadas y en ausencia de disolvente fue publicado por el grupo de investigación en el que he realizado este TFG en el año 2015, en un trabajo en el que utilizaron una serie de ureas y tioureas bifuncionales derivadas de la L-valina e inmovilizadas sobre poliestireno clorosulfonado (**X**)¹⁸. La actividad y la

²⁸ J. Rull, M. Casals, R. M. Sebastián, A. Vallribera, J.-P. Majoral, A.-M. Caminade. *ChemCatChem* **2015**, 7, 2698

estereoselectividad de los catalizadores dependen de la longitud de la alquildiamina utilizada como espaciador, siendo el derivado de la 1,6-hexanodiamina el más eficiente de todos los sintetizados. Posteriormente han utilizado en la misma reacción tioureas soportadas derivadas de la L-valina y sintetizadas mediante co-polimerización radicalaria de estiril amino-tioureas con estireno y divinilbenceno (**XXIII**)²⁹, tioureas bifuncionales derivadas de la L-terc-leucina soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno (**XI**)²⁰ y tioureas bifuncionales derivadas de la L-fenilalanina sobre chitosan (**XIII**)²¹ (Esquema 6).



Esquema 6. Ejemplos de reacciones aza-Henry enantioselectivas empleando tioureas bifuncionales quirales soportadas.

El alto grado de enantioselectividad observado en estas reacciones puede explicarse por la formación de un complejo ternario en el que tiene lugar la activación del grupo nitro

²⁹ J. M. Andrés, N. de la Cruz, M. Valle, R. Pedrosa. *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 86

por la tiourea seguida de desprotonación por la amina terciaria al correspondiente nitronato y coordinación del correspondiente carbamato. En el caso de la tiourea **XXIII** el diastereoisomero mayoritario se forma mediante la adición de la cara *si* del nitronato a la cara *re* de la imina (Figura 12).

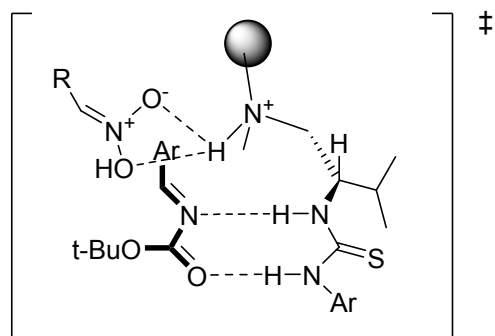


Figura 12. Complejo ternario propuesto

Capítulo 2. Objetivos y Plan de Trabajo

A partir de los antecedentes bibliográficos descritos, se propuso desarrollar nuevos organocatalizadores derivados de celulosa que incorporen una unidad de tiourea bifuncional quiral a través de un espaciador o linker de longitud variable (Figura 13) y el estudio comparativo de su actividad catalítica en distintas reacciones diastereo- y enantioselectivas como son la adición de nitro-Michael, α -aminación de β -cetoésteres y reacciones aza-Henry.

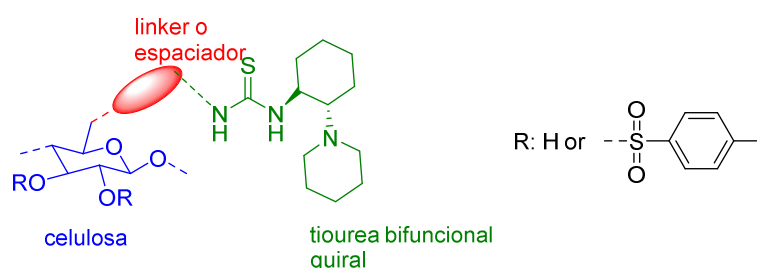
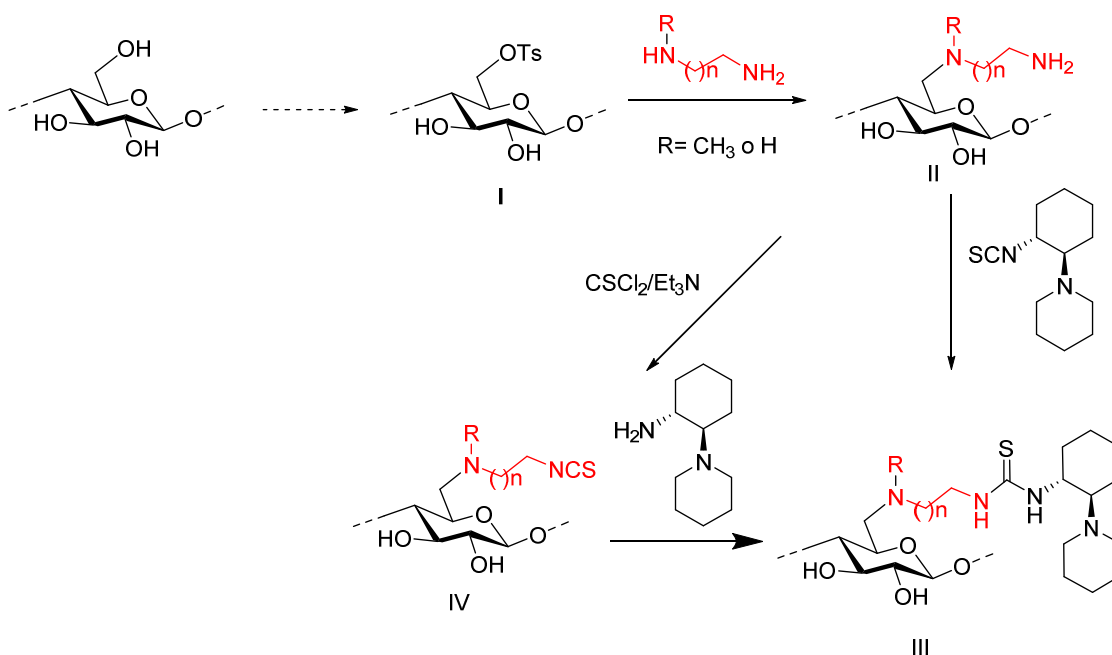


Figura 13. Tiourea bifuncional quiral soportada sobre celulosa

El trabajo se realizará a través de las siguientes etapas:

2.1. Síntesis de tioureas bifuncionales quirales soportadas en celulosa

La estrategia que proponemos para la utilización de la celulosa como soporte de tioureas bifuncionales quirales se encuentra recogida en el Esquema 7 e implica la tosilación selectiva de la celulosa en la posición 6 (**I**) seguida del desplazamiento nucleofílico de los grupos tosilo por alquildiaminas de diferente longitud, dando lugar a derivados de 6-deoxi-6-(aminoalquil)amino celulosa (**II**). Finalmente, la reacción de los grupos amino primario con el isotiocianato derivado de la (1*R*, 2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina proporcionará las correspondientes tioureas bifuncionales quirales soportadas (**III**). De manera alternativa, se estudiará la síntesis de las mismas tioureas mediante la conversión del derivado **II** en el correspondiente isotiocianato (**IV**), y reacción posterior de éste con la (1*R*,2*R*)-2-(1-piperidinil)ciclohexanodiamina.

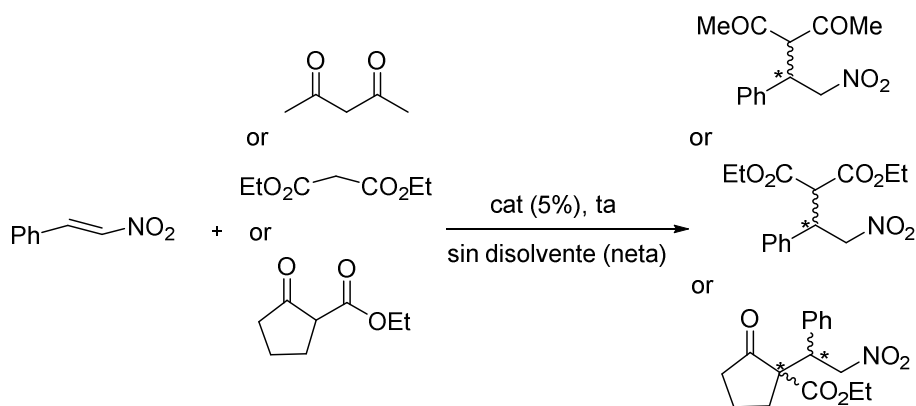


Esquema 7. Esquema general obtención de tioureas bifuncionales quirales

2.2 Estudio de la actividad catalítica de las tioureas quirales soportadas en celulosa en distintas reacciones enantioselectivas

2.2.1 Estudio de la actividad catalítica de las tioureas quirales soportadas en celulosa en reacciones nitro-Michael.

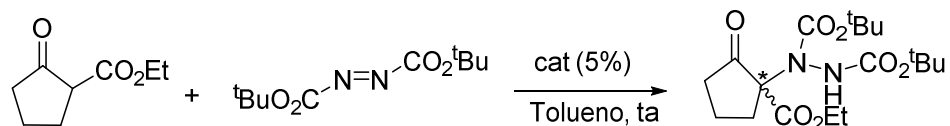
En este apartado estudiaremos la utilización de las tioureas bifuncionales sintetizadas en reacciones nitro-Michael diastereo- y enantioselectivas. En concreto estudiaremos la adición de acetilacetona, malonato de dietilo y 2-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo a nitroestireno (Esquema 8).



Esquema 8. Reacciones nitro-Michael enantioselectivas

2.2.2 Estudio de la actividad catalítica de las tioureas quirales soportadas en celulosa en reacciones de α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres.

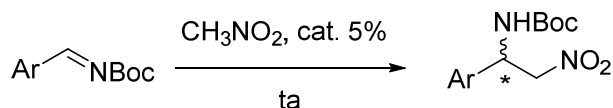
Estudiaremos también la utilización de estos organocatalizadores soportados en reacciones de α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres, en concreto en la adición de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo a azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción de aminación enantioselectiva

2.2.3 Estudio comparativo de la actividad catalítica de las tioureas bifuncionales quirales soportadas en celulosa en reacciones Aza-Henry enantioselectivas.

En este apartado se estudiará la adición de nitrometano a Boc-iminas (reacción aza-Henry), el alcance y las limitaciones del método en la creación de un único estereocentro. (Esquema 10)



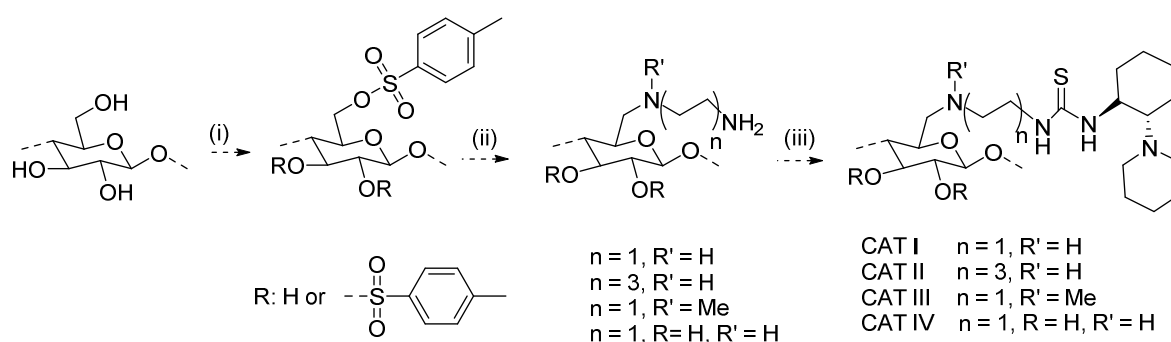
Esquema 10. Reacción modelo Aza-Henry

También se realizarán experimentos de reciclado y de escalado con el catalizador soportado más eficaz de todos los ensayados. Como hemos comentado en la introducción, la utilidad de estos catalizadores soportados se asocia con su capacidad de ser fácilmente separados y reutilizados sin pérdida de su actividad catalítica.

Capítulo 3. Resultados y Discusión

3.1 Preparación de las tioureas bifuncionales quirales soportadas en celulosa derivadas de la (1*R*, 2*R*)-*trans*-ciclohexanodiamina.

La síntesis de estas tioureas bifuncionales se ha realizado en varias etapas y se ha optimizado cada una de ellas hasta llegar a los catalizadores **I-IV** de acuerdo con la estrategia recogida en el Esquema 11.



Esquema 11. Etapas en la obtención del organocatalizador soportado

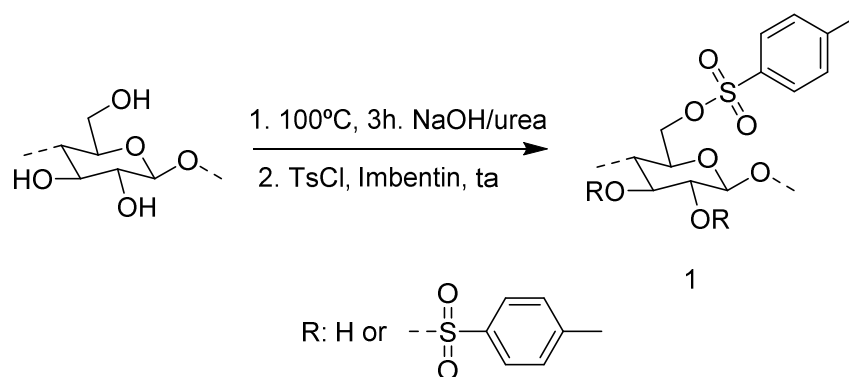
A continuación se detalla y discute cada una de las etapas de la síntesis propuesta con mayor profundidad.

3.1.1. Tosilación de celulosa

La tosilación de la celulosa se ha llevado a cabo según el procedimiento descrito por Heinze³⁰ en el que hace reaccionar la celulosa con cloruro de *p*-toluenosulfonilo (TsCl) en un medio acuoso NaOH-urea y en presencia de un surfactante no iónico como es el Imbentin ($\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$) (Esquema 12). Como material de partida se utiliza celulosa microcristalina Avicel comercial que se deshidrata previamente por calefacción a 100°C durante 3h a vacío (celulosa anhidra). Posteriormente se disuelve en una disolución de NaOH-urea-H₂O destilada (7: 12: 81 en peso), considerada en la literatura como un medio de reacción respetuoso con el medio ambiente, y se hace reaccionar con TsCl a temperatura

³⁰ S. Schmidt, T. Liebert and T. Heinze. *Green Chem.*, **2014**, 16,1941

ambiente, obteniendo la celulosa tosilada **1** que precipita y se separa fácilmente del medio de reacción por filtración.



Esquema 12. Tosilación de la celulosa

Debido a la basicidad del disolvente, no hace falta añadir trietilamina ni ninguna otra base adicional. El empleo de Imbentin favorece la reacción solubilizando el TsCl y evitando reacciones indeseadas de sustitución nucleófila del grupo tosilato por iones cloruro³⁰.

Habitualmente, la funcionalización efectiva (f_s) de los polímeros funcionalizados se calcula a partir del contenido de un átomo determinado (en el caso de las tioureas el azufre) determinado a partir del análisis elemental experimental respecto a la del monómero teórico ($f_{\text{máx}}$). Para el caso de la celulosa se utiliza el denominado grado de tosilación³¹ (DS_s) que se define de acuerdo con la siguiente fórmula:

Fórmula DS_s , grado de tosilación:

$$DS_s = \frac{M_{AGU} \cdot S(\%)}{M_s \cdot 100\% - M_{Tos} \cdot S(\%)}$$

M_{AGU} : masa molar de unidad de glucosa anhidra=162.14
 M_s : masa molar de unidad de azufre=32
 M_{Tos} : masa molar de unidad de grupo tosilato=155
 $S(\%)$: resultado del valor experimental del análisis elemental

En la Tabla 1 se resume el estudio de las condiciones óptimas de esta reacción en el que hemos variado los equivalentes de TsCl, el tiempo de reacción de 5 a 24 h y los resultados del DS_s y f_s obtenidos.

³¹ K. Rahn, M. Diamantaglou, D. Klemm, H. Berghmans, T. Heinze. *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, **1996**, 238, 143-163.

Tabla 1. Tosilación de la celulosa.

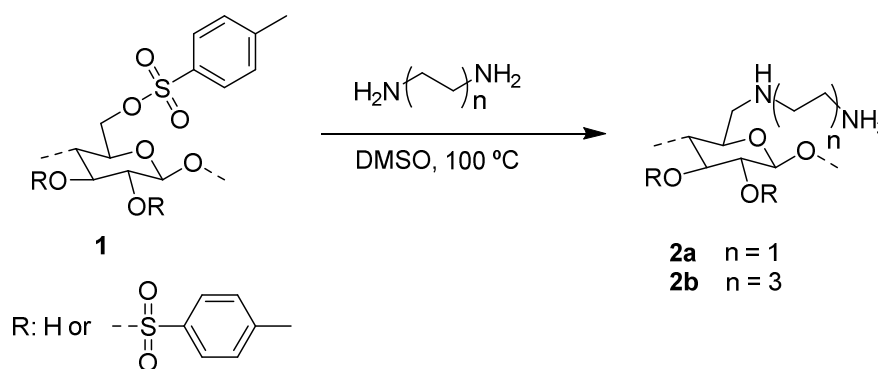
Entrada	TsCl (nº equiv)	t(h)	DS _s	f _s (mmol g ⁻¹)	f _s /f _{máx}	Rdto (%)	Solubilidad en DMSO ^a
1	3	5	0.17	0.308	0.19	61	-
2	5	5	0.43	0.634	0.40	85	-
3	7	5	0.51	0.708	0.44	76	+
4	7	24	0.63	0.808	0.50	93	+

^a (+): soluble, (-): insoluble

La tosilación tiene lugar prioritariamente en el carbono 6 de la celulosa (primario, menos impedido) y para que la celulosa tosilada obtenida sea soluble en disolventes orgánicos como DMSO, DMA y DMF, se requiere según los autores alcanzar un DS_s próximo a 0.90. Nosotros comprobamos la solubilidad de los productos obtenidos en los diferentes ensayos en DMSO y observamos también tosilación en los carbonos C-2 y C-3 por ¹³C-RMN (ver Anexo). Sin embargo, aunque no conseguimos alcanzar DS_s tan elevados utilizamos la celulosa tosilada obtenida con DS_s>0.5 (entrada 4 de la Tabla 1) en la siguiente reacción ya que era soluble en DMSO y se obtuvo con buen rendimiento químico.

3.1.2. Desplazamiento nucleofílico de los grupos tosilo por diaminas

A continuación estudiamos el desplazamiento nucleofílico de los grupos tosilo por diferentes diaminas llevado a cabo en DMSO a 100 °C. Se utilizaron alquildiaminas de diferente longitud (etilendiamina y 1,6-hexanodiamina) con el objetivo de estudiar su influencia en la actividad catalítica de catalizadores finales (Esquema 13 y Tabla 2).

**Esquema 13.** Síntesis de la 6-deoxi-6-(ω-aminoalquil)amino celulosa.

Aunque en la literatura³⁰ utilizan 25 equivalentes de diamina en este tipo de reacciones nosotros consideramos la utilización de una cantidad menor en los ensayos realizados con etilendiamina y 1,6-hexanodiamina (Tabla 2). Finalizada la reacción se enfría a temperatura ambiente y se precipita la amino-celulosa con acetona para recuperarla por filtración.

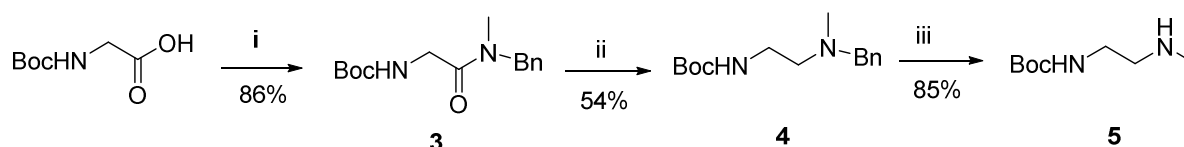
Tabla 2. Síntesis de 6-deoxi-6-(ω -aminoalquil)amino celulosa.

Producto	Equiv. diamina	t(h)	Rdto (%)	f _N ^a (mmol/g)	f/f _{máx}
2a	2.5	24	61	1.079	0.550
	25	6	73	1.725	0.883
	25	24	86	1.786	0.914
2b	5	24	38	1.332	0.750
	25	24	38	1.539	0.880

^aCalculada a partir del contenido de nitrógeno determinado por análisis elemental.

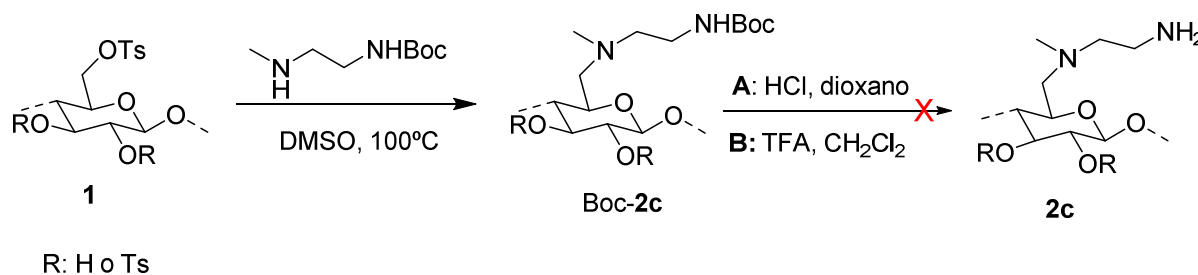
Para el compuesto **2a**, se observa que cuando utilizamos 2.5 equiv de etilendiamina disminuyen mucho tanto el rendimiento químico (61%) como la funcionalización (1.079). Los mejores resultados se consiguieron al utilizar 25 equivalentes de diamina en un tiempo de reacción de 24h (tiempos de calefacción superiores a 24h provocan el deterioro de la celulosa). Para el compuesto **2b**, obtenido mediante reacción con hexano-1,6-diamina, se obtienen funcionalizaciones inferiores a las conseguidas con etilendiamina y rendimientos más bajos debido a la dificultad de su aislamiento por precipitación. Se intentó optimizar esta reacción cambiando el disolvente (MeOH, MeCN), para lo cual se procedió a la realización de varias pruebas de solubilidad de la celulosa tosilada **1**, pero se concluyó que el DMSO era el único que la disolvía a 100°C.

Seguidamente estudiamos la sustitución del grupo NH del derivado **2a** por un grupo NMe, para evitar su posible reacción con los isotiocianatos en la última etapa de preparación de las tioureas bifuncionales. Para ello necesitamos la diamina **5** que no es comercial y cuya síntesis a partir de la Boc-glicina se realizó en 3 etapas con un rendimiento global del 40% (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis del 6-(metilamino)etil)carbamato de *tert*-butilo. *Reactivos y condiciones:* (i) 1. NMM, ClCO₂Et, THF, -15°C. 2. MeNHBn. (ii) LAH, THF, 0°C. (iii) H₂, Pd-C al 10%, MeOH.

Una vez obtenida la diamina **5**, estudiamos su reacción con la celulosa tosilada (**1**) en las condiciones ensayadas anteriormente con las diaminas comerciales, obteniendo el derivado Boc-**2c** con muy bajo rendimiento (20%) debido a su dificultoso aislamiento mediante precipitación (Esquema 15).

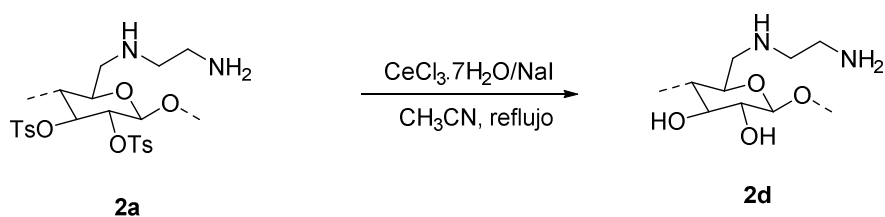


Esquema 15. Obtención de la 6-deoxi-6-(ω-N'-metil-aminoalquil)amino celulosa **2c**

Una vez obtenida la (2-metilaminoetil)carbamato de *tert*-butilo de celulosa (Boc-**2c**), estudiamos la eliminación del grupo Boc mediante acidólisis utilizando HCl en dioxano (método A) o ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (método B). El análisis del producto obtenido por ambos métodos muestra la degradación del polímero de celulosa en el medio ácido de reacción, apareciendo las bandas características de la celulosa en FT-IR muy difuminadas.

Finalmente llevamos a cabo la preparación de la amino-celulosa **2d** a partir de la **2a** mediante la eliminación de los grupos tosilato residuales presentes en **2a** utilizando CeCl₃·7H₂O/NaI según el procedimiento descrito en la bibliografía³² con un rendimiento del 97% (Esquema 16). La eliminación de los grupos tosilato, de peso molecular elevado, se verificó por el balance de masa y por la ausencia de azufre determinado mediante análisis elemental del polímero **2d** obtenido.

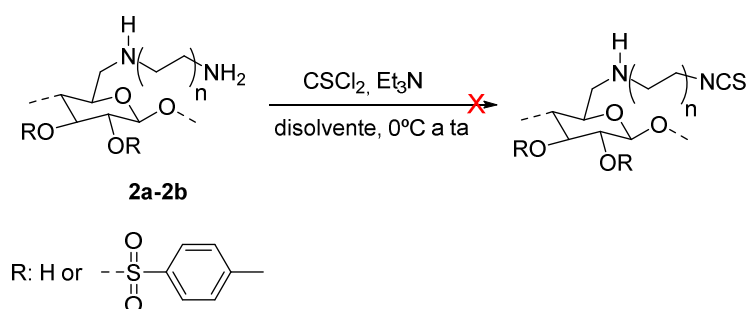
³² W. Zhu, Z. Li, *Synth. Commun.*, **2000** 30, 3823.



Esquema 16. Detosilación de **2a**

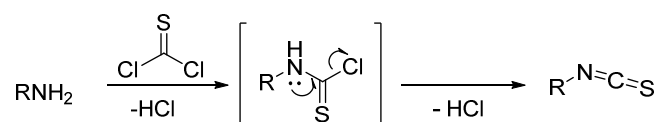
3.1.3. Obtención de los catalizadores.

Una de las opciones era la de generar el isotiocianato en la celulosa mediante reacción del grupo $-\text{NH}_2$ de la aminoalquil celulosa con tiofosgeno y Et_3N tal y como está descrito en la preparación de tioureas bifuncionales soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno (Esquema 17)²⁰. Los ensayos realizados con **2a** y **2b** en disolventes como diclorometano y metanol condujeron a la degradación de la celulosa no detectando en FT-IR las bandas típicas del grupo NCS y de la celulosa.



Esquema 17. Obtención del isotiocianato de celulosa

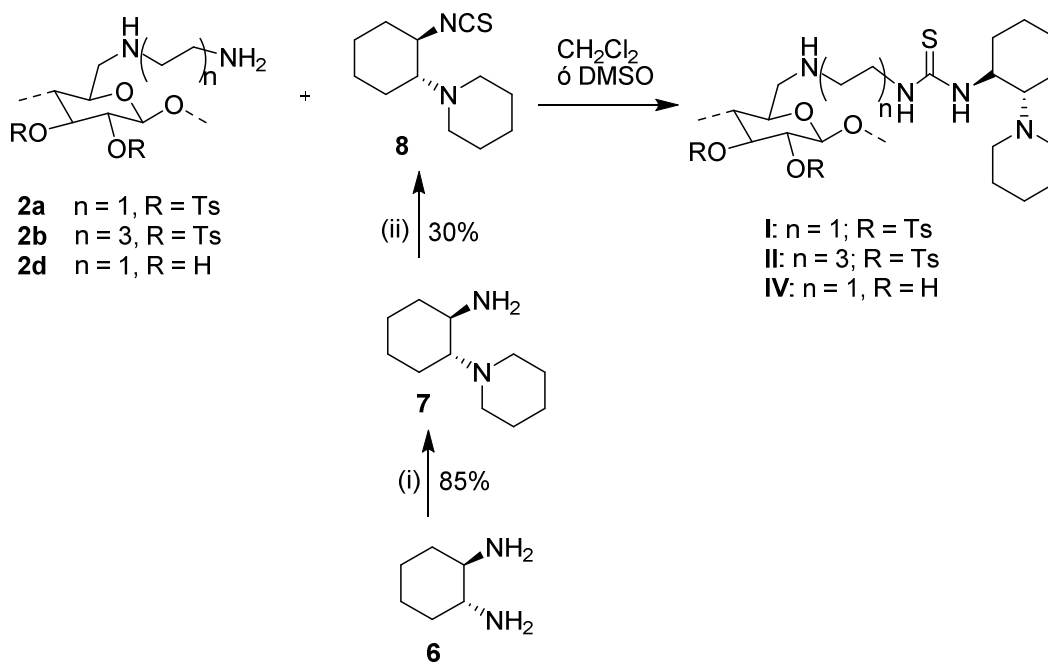
El mecanismo de la reacción de formación del isotiocianato tiene lugar en dos etapas: condensación de la amina con tiofosgeno y va seguida de eliminación de HCl en medio básico (Esquema 18).



Esquema 18. Mecanismo de formación del isotiocianato

La otra opción es la de hacer reaccionar las aminoalquil celulosas **2a-b,d** con el isotiocianato de la 1-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil) piperidina **8** obtenido a partir de la (1*R*,2*R*)-

ciclohexanodiamina comercial en dos etapas siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía: (i) aminación reductora con glutaraldehído en presencia de triacetoxiborohidruro sódico³³ y (ii) formación del isotiocianato mediante reacción con tiofosgeno y trietilamina en diclorometano a 0°C (Esquema 19).



Esquema 19. Obtención de las tioureas bifuncionales soportadas

La síntesis de las tioureas bifuncionales soportadas **I** y **II** se llevó a cabo mediante reacción de **2a-b** con el isotiocianato **8** a temperatura ambiente y con rendimientos moderados y valores de funcionalización efectiva que dependen del disolvente utilizado (ver Tabla 3). Como puede observarse, la utilización de DMSO en su preparación da lugar a un aumento en la funcionalización (f_N) pero a costa de una disminución del rendimiento debido a las dificultades observadas en el aislamiento del catalizador del medio de reacción. Para su precipitación es necesaria la adición de grandes cantidades de acetona (3:1) y la viscosidad de la mezcla obtenida unida a su consistencia (polvo muy fino y parcialmente soluble) complica su separación mediante filtración.

³³ Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 153

Tabla 3. Obtención de las tioureas bifuncionales soportadas

Cat	Disolvente	f_N (mmol/g)	f_N/f_{max}	Rdto (%)
I	DCM	0.673	0.49	60
	DMSO	1.220	0.90	46
II	DCM	0.395	0.31	64
	DMSO	1.001	0.79	55
IV	DCM	0.925	0.42	95

El catalizador **IV** obtenido a partir de la amino alquil celulosa detosilada **2e** que presenta una consistencia más terrosa y se hincha menos se preparó en DCM, separándose fácilmente del medio de reacción mediante filtración con rendimientos cuantitativos.

Por lo tanto, los catalizadores sintetizados en DMSO presentan un aumento en su funcionalización que tendrá un efecto en su eficiencia catalítica como veremos más adelante aunque su procesado sea mucho más tedioso y haga no factible la recuperación del exceso de isotiocianato derivado de la (1*R*, 2*R*)-ciclohexanodiamina.

3.2 Estudio comparativo de las tioureas bifuncionales quirales soportadas en celulosa sintetizadas.

En este apartado se recogen los resultados del estudio de la actividad catalítica de las tioureas sintetizadas en diferentes reacciones modelo realizadas a escala de 0.3 mmol y utilizando una carga de catalizador del 5 mol%.

3.2.1 Reacción nitro-Michael enantioselectiva

Se probó la efectividad de los catalizadores (**I-II**) en la reacción de *trans*- β -nitroestireno (**9**) con diferentes compuestos 1,3-difuncionalizados (acetilacetona, malonato de dietilo y 2-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo en ausencia de disolvente y a temperatura ambiente (Esquema 20). Los resultados obtenidos en el estudio realizado se recogen en la Tabla 4.

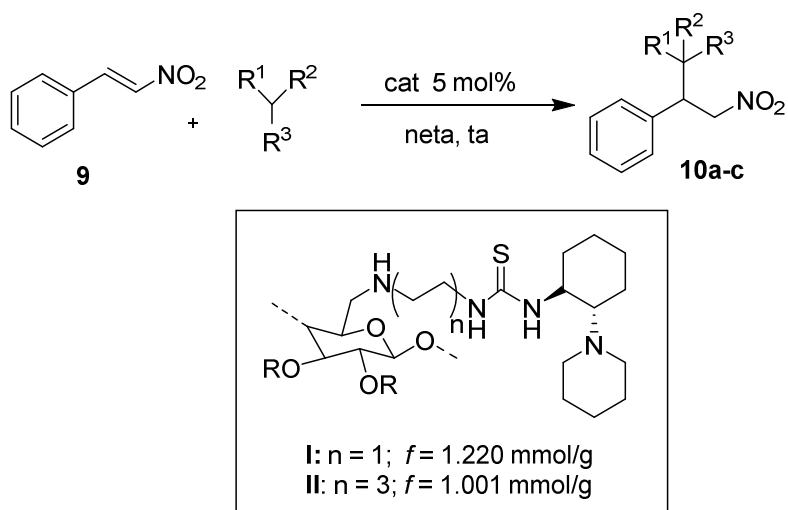

Esquema 20. Reacción modelo nitro-Michael

Tabla 4. Actividad de los catalizadores I y II en las reacciones nitro-Michael estudiadas.

Entrada ^a	Nucleófilo	CAT	t (h)	Conversión (%) ^b	Rdto (%) ^c	d.r. ^b	er ^d (config. ^e)
1		I	48	100	87	-	59:41 (R)
		II	48	100	89	-	54:46 (R)
2		I	48	100	81	66:35	59:41 (2R:3S)
		II	52	100	81	66:35	50:50 (2R: 3S)
3		I	110	56	34	-	62:38 (R)
		II	144	21	15	-	63:37 (R)

^a Reacción realizada a escala de 0.3 mmol de nitroestireno con 2 equiv de nucleófilo en ausencia de disolvente.

^b Conversión y d.r. determinado por ¹H-RMN (CDCl₃). ^c Rendimiento aislado después de purificación por columna cromatográfica. ^d Determinado por HPLC quiral.

En la tabla 4 se recogen los resultados obtenidos con los organocatalizadores I y II preparados en DMSO. Los catalizadores sintetizados en DCM, de menor funcionalización efectiva, requieren de la utilización de una masa muy superior a la requerida con los catalizadores sintetizados en DMSO para alcanzar la misma carga y esto complica la

agitación de la mezcla de reacción que tiene lugar en fase heterogénea sin disolvente dando lugar a tiempos de reacción mayores, aunque no se han observado diferencias en las relaciones diastéreo- o enantioméricas en ningún caso.

La reacción con acetilacetona (nucleófilo de menor pKa) catalizada por las tioureas **I** y **II** conduce a las 48h de reacción a la obtención del aducto esperado (**10a**) con elevado rendimiento pero muy baja relación enantiomérica en ambos casos a favor del enantiómero *R* (determinado mediante HPLC).

La reacción con 2-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo catalizada por ambas tioureas conduce a la obtención de una mezcla aprox. 2:1 de diastereoisómeros con baja o nula enantioselectividad en ambos casos.

Finalmente, la reacción con malonato de dietilo, de mayor pKa y por lo tanto menos reactivo, en presencia de las tioureas **I** y **II** no se completa después de 110 y 144h, obteniendo en ambos casos el aducto *R* con bajos rendimientos químicos y moderada relación enantiomérica. En este caso podríamos aumentar la carga del catalizador para acelerar la reacción (comprometiendo la agitación) o bajar la temperatura para intentar mejorar la relación enantiomérica (no aconsejable pues disminuiría aún más de nuevo la velocidad de reacción). Dadas las limitaciones indicadas se concluyó que estos catalizadores no son de utilidad en reacciones de tipo nitro-Michael.

3.2.2 Reacción de α -aminación de β -cetoésteres enantioselectiva

En este apartado estudiamos la actividad catalítica de las tioureas **I** y **II** en la α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo en tolueno como disolvente y a temperatura ambiente. La reacción modelo elegida fue la adición de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo a 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**11**) (Esquema 21). Los resultados de las pruebas realizadas en presencia de un 10 mol% de catalizadores se recogen en la Tabla 5.

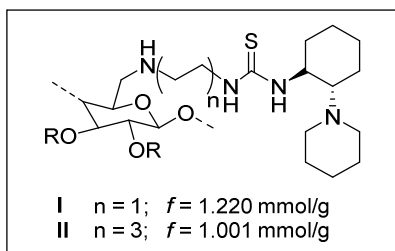
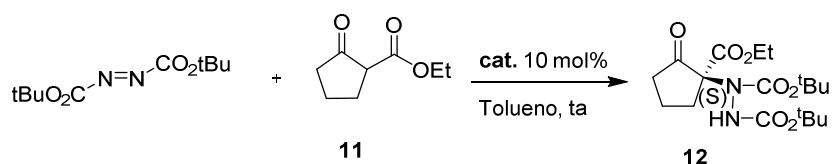

Esquema 21. Reacción de α -aminación enantioselectiva

Tabla 5. Actividad de los catalizadores **I** y **II** en la reacción de α -aminación de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**11**) con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo

Entrada ^a	CAT	t(h)	Conversión (%) ^b	Rdto (%) ^c	e.r. ^d	Config. ^e
1	I	3	81	85	79:21	S
		24	100			
2	II	3	79	84	51:49	S
		24	100			

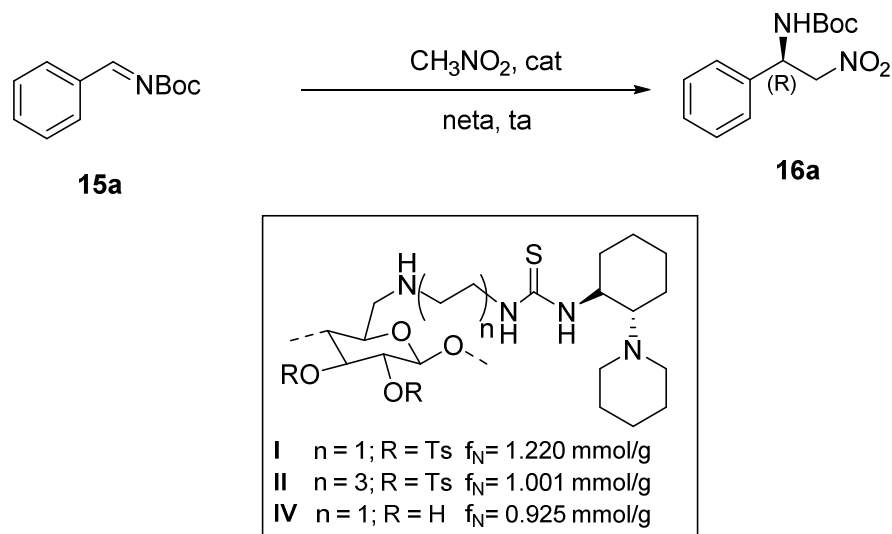
^a Reacción realizada a escala de 0.3 mmol de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo y 2 equiv de cetoéster a temperatura ambiente y con un 10% de catalizador. ^b Conversión determinada por $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3). ^c Rendimiento aislado después de purificación por columna cromatográfica. ^d Determinado por HPLC quiral. ^e La configuración absoluta se determinó por comparación de los tiempos de retención con los descritos en la literatura.

Como puede observarse la tiourea **I** resultó ser un catalizador muy eficiente en esta transformación alcanzando una conversión del 81% a las 3h de reacción (ver entrada 1). Finalizada la reacción, se aisló el aducto (S)-**12** con muy buen rendimiento y moderada relación enantiomérica (er 79:21). Sorprendentemente, la tiourea **II**, con un espaciador de mayor longitud, condujo en las mismas condiciones a un producto racémico (entrada 2).

4.2.3 Reacción Aza-Henry enantioselectiva

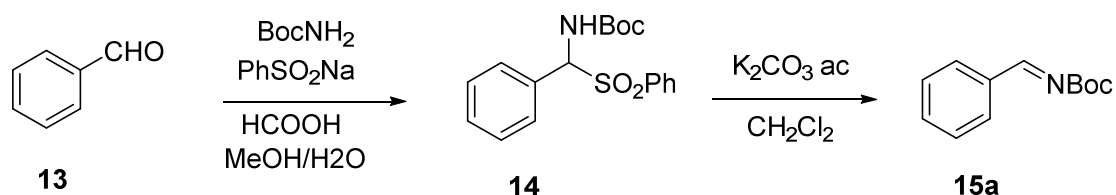
Finalmente estudiamos la actividad de nuestras tioureas en reacciones aza-Henry. Como reacción modelo elegimos la adición de nitrometano a la Boc-benzaldimina **15a**, en ausencia de disolvente y a temperatura ambiente utilizando un 5 mol% de carga de catalizador (Esquema 22). Estas son las condiciones optimizadas de reacción determinadas en trabajos anteriores del grupo de investigación con tioureas soportadas^{18,20,21} que

mostraron un aumento en los tiempos de reacción y ninguna mejora en la enantioselectividad al usar disolventes apolares y polares.



Esquema 22. Reacción aza-Henry enantioselectiva

La Boc-benzaldimina **15a** no es comercial y se prepara a partir de la α -amido sulfona **14** inmediatamente antes de utilizarla porque es inestable y con el tiempo revierte al aldehído **13** (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis de la Boc-imina **15a**

Los resultados obtenidos en los ensayos realizados con todos los catalizadores sintetizados **I-II, IV** están recogidos en la Tabla 6.

Tabla 6. Evaluación de los catalizadores sintetizados en la reacción aza-Henry enantioselectiva de la Boc-imina **15a** con nitrometano.

Entrada ^a	CAT	t(h)	Conversión (%) ^b	Rto (%) ^c	e.r. ^d	Config. ^e
1	I	16	83	80	92:8	R
2	II	16	77	70	91:9	R
3	IV	16	100	41	50:50	R/S

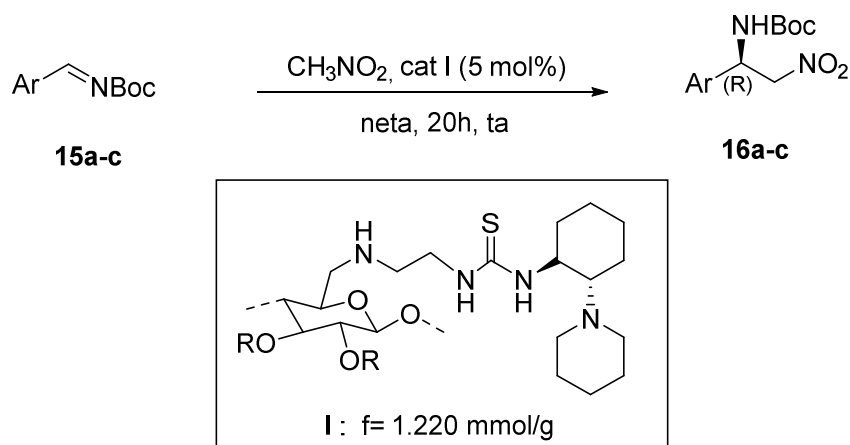
^a Reacción realizada a escala de 0.3 mmol de la imina y 6 equiv de nitrometano a temperatura ambiente y con un 5 mol% de catalizador. ^b Conversión determinada por ¹H-RMN (CDCl₃). ^c Rendimiento aislado después de purificación por columna cromatográfica. ^d Determinado por HPLC quiral. ^e La configuración absoluta se determinó por comparación de los tiempos de retención con los descritos en la literatura.

Como era de esperar con los resultados obtenidos en las anteriores reacciones enantioselectivas la tiourea bifuncional **I** con un espaciador de 2C proporciona después de 16h de reacción el aducto (*R*)-**16a** con buen rendimiento químico y buena relación enantiomérica (er 92:8, entrada 1), ligeramente superior a la proporcionada por la tiourea bifuncional **II** con un espaciador de 6C (er 91:9, entrada 2).

Sorprendentemente, la tiourea **IV**, que habíamos desosilado completamente, proporcionó después de 16h de reacción el aducto **16a** como una mezcla racémica. El comportamiento de esta tiourea podría explicarse por la interferencia de los grupos –OH libres de las posiciones C-2 y C-3 de la que compiten con los grupos NH de la tiourea en la formación de enlaces de hidrógeno con la Boc-imina. Un comportamiento diferente es el observado por A. Sharma y R. K. Peddinti³⁴, quienes comprobaron la importancia de los enlaces de hidrógeno formados por el hidroxilo en la posición del C-3 de un organocatalizador derivado de la D-glucosamina en la enantioselectividad de la reacción de Mannich. A la vista de este resultado parece claro que la presencia de los grupos tosilo en las posiciones del C-2 y C-3 de la celulosa son claves para explicar la eficiencia de los catalizadores **I** y **II**.

A continuación estudiamos el alcance de la reacción en presencia de la tiourea bifuncional soportada **I**, la más eficiente de las ensayadas. Para ello hicimos reaccionar las Boc-iminas **15b-c** (preparadas de la misma forma que **15a**) de diferentes características electrónicas con nitrometano en las mismas condiciones de reacción (Esquema 24). Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 7.

³⁴ A. Sharma; R. K. Peddinti, *Synlett*, **2018**, 29, 630-634



Esquema 24. Reacción aza-Henry enantioselectiva de las aldiminas **15a-c** con nitrometano en presencia de la tiourea soportada **I**

Tabla 7. Reacción aza-Henry enantioselectiva de las Boc-iminas **15a-c** con nitrometano.

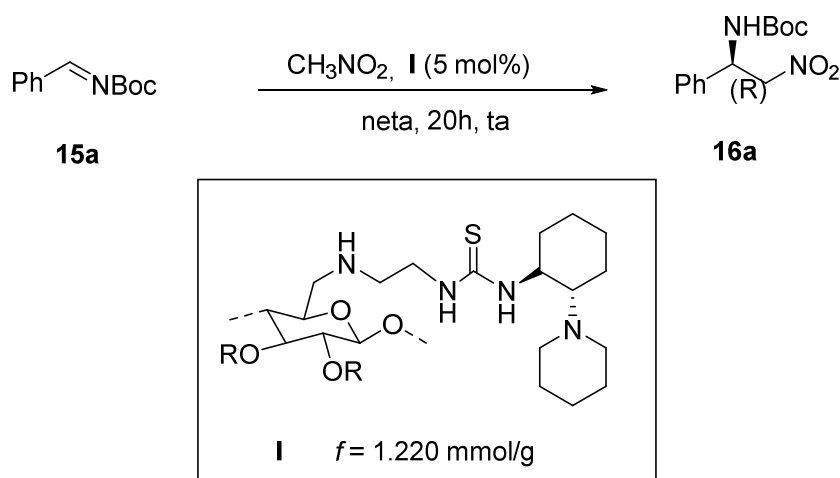
Entrada ^a	Ar	Producto	Rdto (%) ^c	e.r. ^d	Config. ^e
1	C ₆ H ₅	16a	85	92:8	R
2	p-NO ₂ C ₆ H ₅	16b	58	91:9	R
3	p-MeC ₆ H ₅	16c	45	93:7	R

^a Reacción llevada a cabo a escala de 0.3 mmol de las Boc-iminas **15a-c** y 6 equiv de nitrometano a temperatura ambiente y con un 5 mol% de catalizador **I**. ^c Rendimiento aislado después de purificación por columna cromatográfica. ^d Determinado por HPLC quiral. ^e La configuración absoluta se determinó por comparación de los tiempos de retención con los descritos en la literatura.

Como se puede observar, las aril-iminas sustituidas con un grupo electroceptor (**15b**) o electrodonador (**15c**) reaccionan sin problemas para dar los aductos **16b-c** con rendimientos químicos moderados (la conversión fue completa en una noche pero se aislaron los correspondientes aldehídos derivados de las iminas como subproductos) y buenas relaciones enantioméricas que apenas se ven afectadas por las propiedades electrónicas de los sustituyentes del anillo aromático.

Para terminar el trabajo hemos estudiado la reciclabilidad del catalizador **I** en la reacción aza-Henry enantioselectiva de la Boc-imina **15a** con nitrometano en presencia de un 5% de catalizador (Esquema 25). Como se ha comentado anteriormente, el objetivo principal de la inmovilización de estas tioureas bifuncionales sobre celulosa u otros soportes sólidos es facilitar su recuperación de las mezclas de reacción y su posterior reutilización en

reacciones enantioselectivas. Adicionalmente, el hecho de que las tioureas formen enlaces de hidrógeno, que son interacciones no covalentes, con los sustratos las convierte en organocatalizadores particularmente resistentes frente a la desactivación por procesos secundarios. Finalizado cada ciclo, una vez separado el catalizador por filtración del crudo de reacción, se lavó con diclorometano y se secó a vacío hasta peso constante antes de reutilizarlo de nuevo. A partir de la masa de catalizador recuperado se calculan los mmoles de imina necesarios para el siguiente ciclo. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se encuentran en la Tabla 8.



Esquema 25. Reciclado del catalizador en la reacción aza-Henry enantioselectiva

Tabla 8. Reciclado de la tiourea bifuncional soportada **I** en la reacción aza-Henry enantioselectiva de la Boc-imina **15a** con nitrometano.

Ciclo	mmol imina	Catal. Recup. (%)	Conversión (%) ^b	Rto (%) ^c	e.r. ^d
1	0.9	51	100	85	92:8
2	0.5	80	90	87	89:11
3	0.4	91	93	87	89:11
4	0.4	97	89	88	89:11

^a Reacción llevada a cabo a escala inicial de 0.9 mmol de la Boc-imina **15a** y 6 equiv de nitrometano a temperatura ambiente y con un 5 mol% de catalizador **I**. ^b Conversión determinada por ¹H-RMN (CDCl₃) ^c Rendimiento después de columna cromatográfica. ^d Determinado por HPLC quiral.

Como puede observarse la tiourea bifuncional **I** soportada sobre celulosa puede ser fácilmente recuperada y reutilizada sin cambios significativos en el rendimiento de la

reacción y con una casi perfecta reproducibilidad de los valores de relación enantiomérica después de 4 ciclos consecutivos. Solo se observa un pequeño descenso en la enantioselectividad de (92:8) a (89:11) entre el primer y segundo ciclo manteniéndose constante en los siguientes ciclos.

Capítulo 4. Conclusiones

Después de todo el trabajo realizado durante este Trabajo Fin de Grado, se puede concluir que:

1. Se ha desarrollado un nuevo método de síntesis de tioureas bifuncionales quirales soportadas sobre celulosa a través de un procedimiento en 3 etapas: tosilación de la celulosa, desplazamiento nucleofílico del grupo tosilo en C-6 por alquil diaminas de diferente longitud y reacción con el isotiocianato derivado de la (1*R*, 2*R*)-*trans*-ciclohexanodiamina obteniendo los catalizadores soportados con rendimientos moderados y valores de f/f_{max} de hasta el 90%.
2. Estas tioureas soportadas en celulosa se han utilizado como organocatalizadores en diversas reacciones estereoselectivas nitro-Michael, α -aminación de β -cetoésteres y aza-Henry realizadas con baja carga de catalizador y en ausencia de disolvente. Los mejores resultados se han obtenido en la reacción aza-Henry que transcurre en general con buenos rendimientos químicos y enantioselectividades.
3. Se ha comprobado que la longitud de la cadena alquílica de los espaciadores incluidos en la celulosa funcionalizada influye ligeramente en la actividad catalítica de las tioureas soportadas sintetizadas, siendo la tiourea I, de cadena más corta, la más eficiente en las reacciones ensayadas.
4. El estudio de reciclado de la tiourea más eficiente I en la reacción aza-Henry estudiada ha puesto de manifiesto que se puede recuperar y reutilizar en 4 ciclos sucesivos sin cambios significativos en el rendimiento de la reacción y con una casi perfecta reproducibilidad de los valores de relación enantiomérica.

Chapter 5. Experimental Procedures and Characterization

General information:

^1H NMR (500MHz) and **^{13}C NMR** (126 MHz) spectra were recorded in CDCl_3 and DMSO as solvents. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl_3 resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad), coupling constants in Hertz, and integration.

Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer and are reported in frequency absorption (only the structurally most important peaks are given).

Flash chromatography was carried using silica gel (230-240 mesh). Chemical yields refer to pure isolated substances.

TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and an F_{254} indicator, and visualized by either UV irradiation, by staining with phosphomolybdic acid solution or by potassium permanganate solution.

Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) and on Hewlett-Packard 1090 Series II Instrument equipped with a quaternary pump, using a Phenomenex Lux-5 μm Amylose-1 Column (250 x 4.6 mm) or Chiralpak AD-H Column (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 210, 220 or at 254 nm.

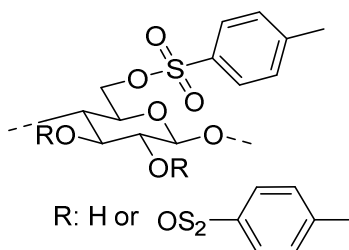
Elemental analyses were carried out at the Elemental Analysis Center of the Complutense University of Madrid, using a Perkin Elmer 2400 CHN.

Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Cellulose microcrystalline Avicel[®]PH-101 (~50 μm particle size) was purchased

from Sigma-Aldrich. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves. Racemic reference samples were prepared using 1, 4-diazobicyclo [2.2.2] octane (DABCO) following the same conditions that as the asymmetric reactions.

Description

Tosyl cellulose (**1**).³⁰

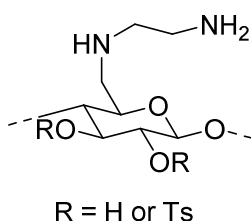


Dissolution of cellulose in an NaOH–urea aqueous system. NaOH (9.63 g, 240.9 mmol, 7 equiv), urea (16.5 g, 275.0 mmol, 8 equiv) and distilled water (110 mL) were mixed in a 500 mL beaker and stirred to get a clear solution. Anhydrous cellulose Avicel (5.5 g, 34.0 mmol, 1 equiv) was added with stirring. The mixture was stored in the refrigerator for one hour. After being pre-cooled to -20°C, the mixture was stirred vigorously at room temperature to obtain the transparent cellulose solution.

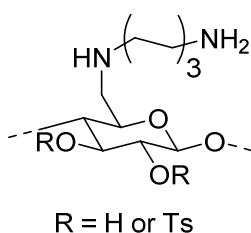
Tosylation of cellulose. *p*-Toluensulfonyl chloride (45.76 g, 238 mmol, 7 equiv) and Imbentin (Polyethylene glycol alkyl-(C₁₁-C₁₅) ether) (4mL) were added to the cellulose solution (5.5 g, 34 mmol, 1 equiv). After 15 min a modification of the texture of the reaction mixture occurred. The mixture was stirred vigorously at 25°C for 24h and precipitated into 250 mL 80% (v/v) ethanol. The product was separated by filtration, washed three times with 30 mL ethanol, and dried under vacuum at 60°C. (10 g, 31.6 mmol, 93% yield). **IR** (ATR): 3344, 2969, 2886, 1662, 1599, 1358, 1176, 1047, 817 cm⁻¹. **¹³C NMR** (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 145.28, 132.11, 130.27, 127.43, 125.27 (C_{aromatic}), 102.74 (C-1), 74.90, 73.43, 70.29 (C-4, C-2, C-3, C-5), 59.90 (C-6_{tosylated}), 21.30 (CH₃). An effective funcionalization, $f_s = 0.808 \text{ mmol g}^{-1}$, $DS_s = 0.63$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 46.95, H: 5.33, N: 0.11, S: 7.76).

General procedure for the preparation for the synthesis 6-deoxy-6-(ω -aminoalkyl)amino cellulose³⁰

Tosyl cellulose **1** (0.5 g, 1.6 mmol, 1 equiv, $DS_S = 0.63$, $f_S = 0.808 \text{ mmol g}^{-1}$) was dissolved in DMSO (10 mL) at 100°C and diamine (40.0 mmol, 25 equiv) was added. The mixture was allowed to react at 100 °C for 24 h under stirring. After cooling to room temperature, the product was precipitated in acetone (100 mL), washed three times with acetone (3 x 30mL), ethanol (2 x 30 mL) and dried at 60°C under vacuum.

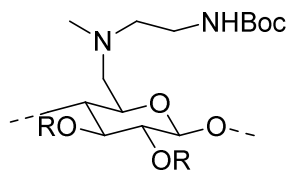
6-deoxy-6-(ω -aminoethyl)amino cellulose (2a).

Obtained according to general procedure, using ethylene diamine (2.7 mL, 40.5 mmol, 25 equiv), to yield **2a** (0.35 g, 1.36 mmol, 86%). IR (ATR): 3330, 2900, 1643, 1573, 1356, 1021, 812, 670 cm^{-1} . An effective functionalization, $f_N = 1.786 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 40.75, H: 6.63, N: 5.00, S: 3.56).

6-deoxy-6-(ω -aminohexyl)amino cellulose (2b).

Obtained according to general procedure, using hexane-1,6-diamine (4.7 g, 40.5 mmol, 25 equiv) to yield **2b** (0.13 g, 0.61 mmol, 38%). IR (ATR): 3330, 2900, 1643, 1573, 1356, 1021, 812, 670 cm^{-1} . An effective functionalization, $f_N = 1.539 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 44.63, H: 7.12, N: 4.31, S: 7.60).

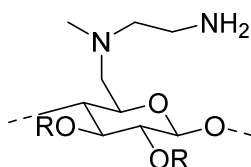
6-deoxy-6-(ω - (2-methylaminoethyl)carbamate di *tert*-butyl cellulose (Boc-2c)



R = H or Ts

Obtained according to general procedure, using *tert*-butyl (2-(methylamino)ethyl)carbamate (1.4 g , 8.0 mmol, 5 equiv) to yield **Boc-2c** (0.10 g, 0.32 mmol, 20% yield). IR (ATR): 3330, 2900, 1693, 1643, 1573, 1362, 1021, 812, 670 cm^{-1} .

6-deoxy-6-(ω -N'-methylaminoethyl) amino cellulose (2c)¹⁸

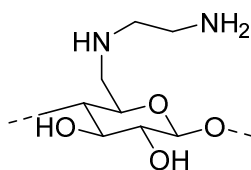


R = H or Ts

Method A: **Boc-2c** (0.025 g) was suspended in a 4:1 mixture of CH_2Cl_2 / TFA (0.5 mL) and stirred at rt. for 24h. After this period, the solid was filtered and washed with MeOH/ Et_3N 98:2 (2 mL), water (2 mL) and Et_2O (2mL). Then solid was dried under vacuum to give 0.023 g. IR (ATR): Characteristic peaks of cellulose were not observed.

Method B: **Boc-2c** (0.025 g) was suspended in 0.5 mL of mixture HCl-Dioxane and stirred at rt. for 24h. After this period, the solid was filtered and washed with MeOH/ Et_3N 98:2 (2mL), water (2 mL) and Et_2O (2mL). The solid was dried under vacuum to give 0.027g. IR (ATR): Characteristic peaks of cellulose were not observed.

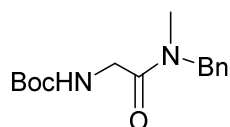
Detosylated 6-deoxy-6-(ω -aminoethyl)amino cellulose (2d).³²



6-deoxy-6-(ω -aminoethyl)amino cellulose **2a** (0.25 g, $f_3=0.959\text{mmol.g}^{-1}$, 0.239 mmol, 1equiv) and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (214 mg, 0.575 mmol, 2.4 equiv) in ACN (5mL) was treated with NaI (86 mg,

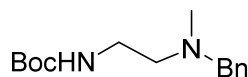
0.575 mmol, 2.4 equiv) and was refluxed until the TLC indicated that no starting material remained. The reaction was quenched with 1M HCl and brown solid was collected by filtration. Solid was washed with water until neutral pH and added to a 5% NaOH solution (20mL) for 3h. Then filtered, washed with water until neutral pH and acetone and dried to give **2d** (0.18 g, 0.88 mmol, 97% yield). An effective functionalization, $f_N = 2.079 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 40.24, H: 6.36, N: 5.82, S: 1.45).

tert-Butyl (2-(benzyl(methyl)amino)-2-oxoethyl)carbamate (3).^{10,18}



To a cold solution (at $-15 \text{ }^\circ\text{C}$) of Boc-glycine (5 g, 28.6 mmol, 1 equiv) and 4-methylmorpholine (6.29 mL, 57.15 mmol, 2 equiv) under nitrogen atmosphere in dry THF (86 mL), ethyl chloroformate (2.71 mL, 28.6 mmol, 1 equiv) in dry THF (14 mL) was added dropwise in 15 min. After stirring for another 30 min, N-benzylmethylamine (3.5 mL, 28.6 mmol, 1 equiv) was added in one portion. Then the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After evaporation of the solvent *in vacuo*, the residue was diluted with EtOAc (86 mL) and the organic phase was washed with 10% Na_2CO_3 (43 mL), 0.1M HCl (30 mL), brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After filtration and evaporation of solvent *in vacuo*, the crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (Eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to afford **3** (4.18 g, 15.0 mmol, 86%) as a colorless oil $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.47 (m, 9H, CH_3); 2.89 (s, 1.8H, CH_3N); 2.93 (s, 1.2H, CH_3N); 4.45 (s, 0.8H, CH_2Ph); 4.60 (s, 1.2H, CH_2Ph); 5.5 (brs, 0.66H, NH); 5.55 (br s, 0.34H, NH); 7-7.5 (m, 5H, Har).

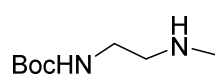
tert-Butyl (2-(benzyl(methyl)amino)ethyl)carbamate (4).^{10, 18}



A solution of compound **3** (4.18 g, 15.04 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (21 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH_4 (0.94 g, 7.52 mmol, 2 equiv) in THF (24 mL) at 0°C and the mixture was stirred under nitrogen atmosphere for 1h. Then, the suspension was cooled

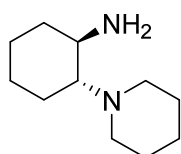
to 0 °C and sequentially treated with water (0.93 mL), 15% NaOH solution (0.93 mL) and water (2.9 mL), and stirred for 2h. The white solids were removed by filtration, the solvent of the filtrate was evaporated on the rotavapor and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ ethyl acetate: 1/1). The product was obtained like a colorless oil (2.04g, 7.71 mmol, 54% yield). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ1.44 (s, 9H, CH₃); 2.17 (s, 3H, CH₃N); 2.24 (t, J=7.19 Hz; 2H, CH₂N); 2.50 (m, 2H, CH₂N); 3.50 (s, 2H, CH₂Ar); 4.90 (br s, 1H, NH); 7.23-7.40 (m, 5H, CHar).

tert-Butyl (2-(methylamino)ethyl)carbamate (5).^{10,18}



To a solution of compound **4** (2g, 7.56 mmol, 1 equiv) in MeOH (10 mL), was added palladium on carbon 10 wt. % (0.078 g, 25%) in one portion. The reaction was stirred in the presence of hydrogen until the consumption of starting material (TLC, 5 h). The catalyst was removed by filtration and washed with methanol. The filtrate was evaporated under reduced pressure to give **5** (1.2 g, 6.90 mmol, 85% yield) as a colorless oil. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ1.40 (s, 9H, CH₃); 2.26 (s, 0.52H, NH); 2.35 (s, 0.46H, CH₃N); 2.39 (s, 0.48H, NH); 2.43 (s, 0.54H, CH₃N); 2.89-2.91 (m, 2H, CH₂N); 3.05-3.07 (m, 2H, CH₂N); 4.68 (s, 0.84H, NH); 5.3(s, 0.16H, NH).

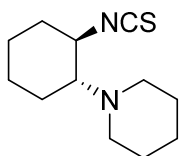
1-((1R, 2R)-2-aminocyclohexil) piperidine (7).¹⁵



Glutaraldehyde (50 wt% in H₂O, 3.32 mL, 18.2 mmol, 1 equiv) was added dropwise into a mixture of purchased (*R, R*)-1, 2-Diaminocyclohexane **6** (2.0 g, 17.5 mmol, 1 equiv) and NaBH(OAc)₃ (14.8g, 70 mmol, 4 equiv) in ClCH₂CH₂Cl (100mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3h, and quenched with 6M NaOH aq. solution (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic layers were concentrated. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (60 mL), washed with brine (40 mL), dried over MgSO₄, filtered and

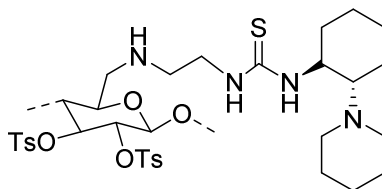
concentrated to give **7** as a yellow liquid (2.9 g, 16.0 mmol, 91%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.36-1.10 (m, 4H); 1.74-1.70 (m, 2H); 2.03 (s, 3H); 2.16 (s, 2H); 2.45 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 5.72 (m, 1H).

1-((1*R*, 2*R*)-2-Isothiocyanatocyclohexyl) piperidine (**8**)¹⁰

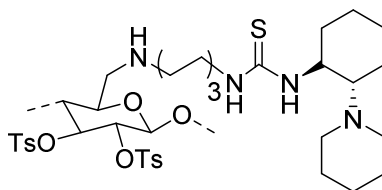


In a 250 mL round bottom-flask compound **7** (2.4 g, 13.16 mmol, 1 equiv) was taken with 25 mL of anhydrous CH_2Cl_2 . Then NEt_3 (7.4 mL, 52.64 mmol, 4 equiv) was added with stirring and thiophosgene (1.2 mL, 15.8 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise at 0°C . The resulting orange mixture was vigorously stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was concentrated under vacuum and the residue was purified through flash chromatography on silica gel (eluent, hexane/ Et_2O : 60:1) to obtain product **8** (1.18 g, 5.25 mmol, 40% yield) as a yellow solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.08-1.18 (m, 3H); 1.38-1.44 (m, 3H; 1.53-1.73 (m, 6H); 1.84 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 2.33-2.44 (m, 3H); 2.56-2.61 (m, 2H); 3.54 (dt, $J = 10.9, 4.0\text{Hz}$, 1H).

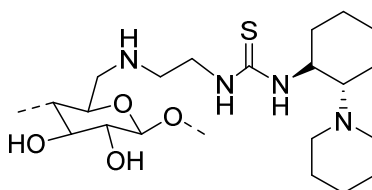
Supported thiourea I.



To a suspension of cellulose **2a** (0.20 g, 0.39 mmol, 1 equiv) in DMSO (3 mL) the compound **8** was added (0.18 g, 0.8 mmol, 2 equiv). The resulting suspension was stirred for 24 h at room temperature. The catalyst was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 and dried under vacuum to give supported thiourea **I** (0.13 g, 0.17 mmol, 46%) as a brownish solid. IR (ATR): 3287.1, 2921.2, 2850, 1533.5, 1448, 1348.2, 1158, 1020.3, 944.24, 663.83, 554.55 cm^{-1} . An effective functionalization, $f_N = 1.220\text{mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 47.24, H: 7.04, N: 6.83, S: 10.31).

Supported thiourea II.

To a suspension of cellulose **2b** (0.20 g, 0.35 mmol, 1 equiv) in DMSO (3mL) the compound **8** was added (0.16 g, 0.7 mmol, 2 equiv). The resulting suspension was stirred for 24h at room temperature. The catalyst was collected by filtration, washed with CH₂Cl₂ and dried under vacuum to give supported thiourea **II** (0.14 g, 0.19 mmol, 55%) as a brownish solid. IR (ATR): 3325.2, 2926, 2845.2, 1652.3, 1528.8, 1438.5, 1367.2, 1158, 1058.3, 1015.5, 953.75, 668.6 cm⁻¹. An effective functionalization, $f_N = 1.001 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 48.28, H: 7.53, N: 5.65, S: 11.74).

Supported thiourea IV.

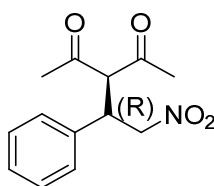
To a suspension of cellulose **2d** (0.20 g, 0.98 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (3mL) the compound **8** was added (0.44 g, 2.0 mmol, 2 equiv). The resulting suspension was stirred for 24h at room temperature. The catalyst was collected by filtration, washed with CH₂Cl₂ and dried under vacuum to give supported thiourea **IV** (0.39 g, 0.91 mmol, 95%) as a white solid. IR (ATR): 3311, 2916.5, 1647.6, 1538.3, 1443.2, 1362.4, 1210.4, 1148.6, 1044, 806.43, 659.1 cm⁻¹. An effective functionalization, $f_N = 0.925 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 40.24, H: 6.36, N: 5.82, S: 1.45).

General procedure for enantioselective nitro-Michael reactions using supported catalysts.

To a mixture of nitrostyrene (45 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) and catalyst (0.015mmol, 0.05 equiv), different 1,3-dicarbonyl compounds (0.6 mmol, 2 equiv) were added and the reaction mixture was stirred at rt in a Wheaton vial until consumption of the starting material

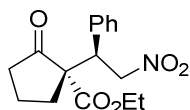
(monitored by TLC and $^1\text{H-NMR}$). The crude reaction was filtered and the catalyst was washed with CH_2Cl_2 (2x 1 mL). The solvent of the filtrate was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of hexane/ethyl acetate to afford the corresponding Michael adducts. The *anti*- and *syn*-isomers were not separated by column chromatography and the diastereomeric ratio was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy. Enantiomeric ratio was determined by chiral phase HPLC analysis of the purified product.

(R)-3-(2-nitro-1-phenylethyl)pentane-2,4-dione(10a)³⁵



Obtained according to general procedure, using nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol, 1 equiv), acetilacetone (61.5 μL , 0.6 mmol, 1 equiv), and thiourea **I** (12.3 mg, 0.015 mmol, $f_N = 1.220 \text{ mmol.g}^{-1}$). The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane, 1:8) to yield compound **10a** as colorless solid (64 mg, 0.26 mmol, 87% yield). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.94 (s, 3H, COCH_3), 3.20 (s, 3H, COCH_3), 4.20-4.28 (m, 1H, CHCH_2NO_2), 4.38 (d, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}(\text{COCH}_3)_2$), 4.58-4.69 (m, 2H, CHCH_2NO_2), 7.17-7.20 (m, 2H, C_6H_5); .29-7.36 (m, 3H, C_6H_5). **HPLC** (Lux-Amylose-1, hexane/2-propanol 90:10, $\lambda = 220 \text{ nm}$, 1.0 mL/min): $t_R = 11.3 \text{ min}$ (minor, *S*), 15.2 min (major, *R*). (er 60:40).

(2R, 3S)-Ethyl 1-(2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxocyclopentanecarboxylate (10b)³⁶



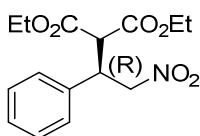
Obtained according to general procedure, using nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol, 1 equiv), ethyl 2-oxocyclopentane-1-carboxylate (89 μL , 0.6 mmol, 2 equiv) and thiourea **I** (12.3 mg, 0.015 mmol, $f_N = 1.220 \text{ mmol.g}^{-1}$). The crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane, from 20:1 to 8:1) to afford the corresponding product **10b** as colorless solid (74 mg, 0.24 mmol, 81% yield) $^1\text{H-NMR}$ (500

³⁵ K. S. Rao, R. Trivedi, M. L. Kantam. *Synlett* **2015**, 26, 221.

³⁶ R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3364

MHz, CDCl₃): δ 1.28 (t, 3H), 1.80-2.09 (m, 4H), 2.30-2.42 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H), 4.22 (q, 2H), 5.02 (dd, 1H); 5.18 (dd, 1H); 7.21-7.35 (m, 5H). **HPLC** (Chiralcel OD, hexane/2-propanol 80:20, λ =220 nm, 1.0 mL/min): t_R (major diastereoisomer)= 8.7 min (major), 12.1 min (minor) (er 59:41).

(R) Diethyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate (10c)³⁷

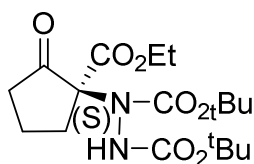


Obtained according to general procedure, using nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol, 1 equiv), diethyl malonate (0.90 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and thiourea **I** (12.3 mg, 0.015 mmol, f_N = 1.220 mmol.g⁻¹). When the reaction was finished, the crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane, 1:10) to afford the corresponding product to yield compound **10c** as colorless solid (32 mg, 0.10 mmol, 34%). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (st, 3H), 1.24 (t, 3H), 3.80 (d, 1H), 3.98 (q, 2H), 4.13-4.28 (m, 3H), 4.87 (dq, 2H); 7.20-7.29 (m, 5H). **HPLC** (Lux-Amylose-1, hexane/2-propanol 80:20, λ =220 nm, 1.0 mL/min): t_R =10.6 min (major, R), t_R = 30.7 min (minor, S). (er 62:38).

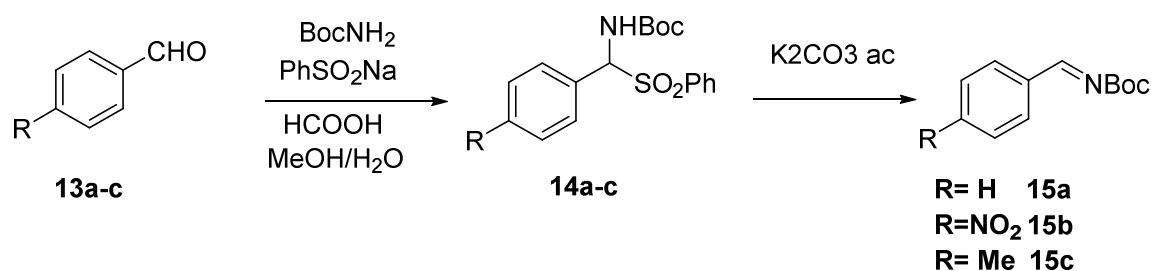
General procedure for the α -amination reaction using supported catalysts

To a solution of di-*tert*-butyl-azodicarboxylate (69 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) and β -ketoester (0.6 mmol, 2 equiv) in toluene (0.5 mL) was added the supported catalyst (0.030 mmol, 0.10 equiv). The mixture was stirred at room temperature until TLC analysis showed that the limiting reagent was completely consumed. The catalyst was separated by filtration and washed with CH₂Cl₂ (2x 0.5 mL). The combined organic phase was concentrated under vacuum, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate from 8:1 to 4:1) to afford the corresponding product. The enantiomeric excess was determined by chiral phase HPLC analysis using mixtures of hexane/2-propanol as eluent.

³⁷ T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119

(S)-Di-tert-butyl-1-(1-(terbutoxycarbonyl)-2-oxocyclopentyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate(12).¹⁵

Obtained according to general procedure, using di-tert-butyl-azodicarboxylate (69 mg, 0.3 mmol) ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and the thiourea **I** (25 mg, 0.10 mmol, $f_N = 1.220 \text{ mmol.g}^{-1}$). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: from 8:1 to 4:1) to yield the compound **12** (99 mg, 85% yield) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.27 (m, 3H, CH₂CH₃), 1.44 (m, 18H, (CH₃)₃C), 1.80-2.79 (m, 6H, CH₂), 4.22 (m, 2H, CH₂CH₃), 6.51 (br. s, 1H, NH), 7.31-7.39. HPLC (Lux-Amylose-1, hexane/2-propanol 95:5, $\lambda=210 \text{ nm}$, 1.0 mL/min): $t_R=12.4 \text{ min}$ (minor, S), $t_R= 23.3 \text{ min}$ (major, R). (er 49:50).

General procedure for the preparation of N-Boc imines¹⁰

Preparation of α -sulfonyl amines: A mixture of a different substituted benzaldehyde (20.0 mmol, 2 equiv), *tert*-butyl carbamate (10.0 mmol, 1 equiv), benzenesulfinic acid sodium salt (2.5 equiv) and formic acid (20.0 mmol, 2 equiv) in metanol (10 mL) and water (20 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The resulting precipitate was filtered and washed well with diethyl ether. After drying under vacuum, the products were obtained as white solids. **14a** (2.61 g, 7.5 mmol, 75%). ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H, CH₃); 5.75 (d, $J=10.0 \text{ Hz}$, 1H, CHN); 5.90 (d, $J=10.0 \text{ Hz}$, 1H, NH); 7.34-7.47 (m, 5H, Har); 7.47-7.56 (m, 2H, Har); 7.58 – 7.68 (m, 1H, Har); 7.89 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H, Har).

Preparation of N-Boc imines 15a-c: To a solution of α -amido sulfone (1.0 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (16 mL) was added 1.4 M K₂CO₃ solution (16 mL). The resulting mixture was stirred at

rt vigorously for 5 hours. The aqueous layer was separated and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4), filtered and concentrated to give the corresponding imines. **15a** as a colorless oil (185 mg, 0.9 mmol, 90%). $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.59 (s, 9H, CH_3); 7.45-7.55 (m, 3H, H_{ar}); 7.90 (m, 2H, H_{ar}); 8.87 (s, 1H, CHN).

The purity of imine (**15a**) by weight was calculated to be ca. 90% based on the $^1\text{H-NMR}$ spectrum which revealed the presence of imine (**14a**), aldehyde (**13a**), and tert-butylcarbamate in a ratio of 1:0.09:0.09.

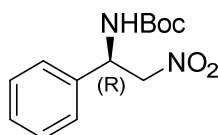
General procedure to enantioselective aza-Henry reaction by using supported catalysts.

To a mixture of N-Boc-imine **15a-c** (0.3 mmol) and the catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv), was added nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol, 6 equiv) and the reaction mixture was stirred at room temperature in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by $^1\text{H-NMR}$). The catalyst was filtered off and washed with CH_2Cl_2 (3 x 1mL). The filtrate was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The enantiomeric ratios were determined by chiral phase HPLC analysis using mixtures of hexane/2-propanol as eluent.

Recyclability of the supported thiourea catalyst I in aza-Henry reaction.

The supported catalyst I was recovered from the asymmetric reaction mixture by filtration, thoroughly washed with DCM, dried and directly reused in the next cycle, without further purification.

tert-Butyl (*R*)-(1-phenyl) 2-nitroethylcarbamate (**16a**)³⁸

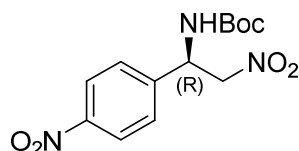


Obtained according to general procedure, using Boc-imine **15a** (62 mg, 0.3 mmol, 1 equiv), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol, 6 equiv) and thiourea I (12.3 mg, 0.015 mmol, $f_N = 1.220 \text{ mmol.g}^{-1}$). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ ethyl acetate: 10:1) to yield compound **16a** (68mg, 0.25 mmol, 85%). Colorless solid. $^1\text{H-NMR}$ (500 Mhz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H, CH_3), 4.71 (m, 1H, CHHN), 4.85 (m, 1H, CHHN),

³⁸ H.M. Lovick, F. E. Michael Tetrahedron, 2009, 50, 1016

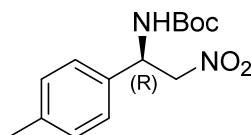
5.29 (m, 1H, CHN)), 5.35 (br. S, 1H, NH), 7.31-7.39 (m, 5H, Har). **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexane/2-propanol 95:5, $\lambda=210$ nm, 1.0 mL/min): $t_R=30.9$ min (minor, S), 33.8 min (major, R). (er 92:8).

tert-Butyl (R)-1-(4-nitrophenyl)-2-nitroethylcarbamate (16b)³⁶



Obtained according to general procedure, using N-Boc-imine **15b** (75 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1mL, 1.8 mmol, 6 equiv) and thiourea **I** (12.3 mg, 0.015 mmol, $f_N = 1.220$ mmol.g⁻¹). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1) to yield compound **16b** (54 mg, 0.17 mmol, 58%). Colorless solid. **¹H-NMR** (500MHz, CDCl₃): δ 1.43 (s, 9H), 4.79 (m, 1H, CHHN), 4.89 (m, 1H, CHHN), 5.50 (m, 1H, CHN), 5.70 (br. S, 1H, NH), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Har), 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Har). **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexane/2-propanol 90:10, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min): $t_R= 21.6$ min (minor, S), 43.9 min (major, R). (er 91:9)

tert-Butyl (R)- 1-(p-tolyl)-2-nitroethylcarbamate (16c)³⁹



Obtained according to general procedure, using Boc-imine **15c** (62 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol) and thiourea **I** (12.3 mg, 0.015 mmol, $f_N = 1.220$ mmol.g⁻¹). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate 8:1) to yield compound **16c** (38 mg, 0.14 mmol, 45%). Colorless solid. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H, CH₃), 4.70 (m, 1H, CHHN), 4.84 (m, 1H, CHHN), 4.84 (m, 1H, CHHN), 5.23 (m, 1H, CHN), 5.34 (br s, 1H, NH), 7.19 (s, 4H, Har). **HPLC** (Chiralcelo OJ, hexane/ 2-propanol 90:10, $\lambda=220$ nm, 1.0 mL/min): $t_R= 17.1$ min (minor, S), 19.2 min (mayor, R). (er 93:7).

³⁹ K. Takada, K. Nagasawa. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 345

Bibliografía

1. (a) B. Hauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 788. (b) M. Nógrádi, *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*, **1995**, Weinheim, New York; VCH
2. N. G. Anderson. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, 9, 800
3. K.C. Nicolau, S. A. Snyder. *Classic in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods* (Ed. K. C. Nicolau), Wiley-VHC, **1996**
4. R. A. Aitken, S. N. Kilényi, *Asymmetric Synthesis*, **1992**, Chapman & Hall. Cambridge.
5. E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4505
6. Revisiones generales sobre catalizadores organometálicos: (a) J. A. Ma, D. Cohard. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566. (b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. I-III Wiley, **1999**
7. (a) "Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes, First Edition. Edited by Ramon Rios Torres [®] **2013** by John Wiley & Sons, Inc. Published 2013 by John Wiley & Sons, Inc." (b) Organocatalysis. Springer. Editors: Reetz, List, Jaroch, Weinmann. **2008** (c) Asymmetric Organocatalysis. Springer. Volume Editor B. List. **2010**
8. B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244
9. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
10. M. Valle. Tesis doctoral. Junio **2018**.
11. (a) C. Ayats, A. H. Henseler, M. A. Pericàs. *ChemSusChem* **2012**, 5, 320. (b) O. Bortolini, L. Caciolli, A. Cavazzini, V. Costa, R. Greco, A. Massi, L. Pasti. *Green Chem.* **2012**, 14, 992. (c) C. Rodríguez-Escrich. *Chimica Oggi - Chemistry Today* **2015**, 33, 12. (d) R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 2.
12. Revisiones recientes: (a) I. R. Shaikh. *Journal of Catalysts*, 2014, 1-35 (b) G. Rajesh Krishnan and K. Sreekumar. "Supported and Reusable Organocatalyst" from *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*. Edited by Peter I. Dalko. Wiley-VHC. Weinheim, **2013**
13. M.S. Sigmann, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901

14. M. Kotke, P. R. Schreiner. *Synthesis* **2009**, 779.
15. (a) Y. Chuan, G. Chen, Y. Peng. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3054. (b) J. Li, G. Yang, Y. Qin, X. Yang, Y. Cui. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 613. (c) S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5613. (d) L. Tuchman-Shukron, S.J. Miller, M. Portnoy. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 2290. (e) P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Esricha, M. A. Pericàs. *Green Chem.* **2015**, 17, 3122.
16. J. Li, G. Yang, Y. Cui. *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, 121, 1506.
17. R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5116.
18. R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado. *Green Chem.* **2015**, 17, 2217.
19. J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 628.
20. J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 5057.
21. J. M. Andrés, F. González, A. Maestro, R. Pedrosa, M. Valle. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3658.
22. J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.
23. Revisiones recientes: (a) El Kadib, A. *ChemSusChem* **2015**, 8, 217. (b) O. Mahé, J.-F. Brière, I. Dez. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2559.
24. Revisiones de organocatalizadores basados en carbohidratos: (a) A. M. Faísca Phillips, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7291–7303. (b) J. Agarwal, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 10747–10762.
25. Z. Daneshfar and A. Rostami. *RSC Adv.* **2015**, 5, 104695
26. H. Miyabe, S. Tsuchida, M. Yamauchi, Y. Takemoto, *Synthesis*, **2006**, 3295
27. K. A. Fredriksen, T. E. Kristensen, T. Hansen. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1126
28. J. Rull, M. Casals, R. M. Sebastián, A. Vallribera, J.-P. Majoral, A.-M. Caminade. *ChemCatChem.* **2015**, 7, 2698
29. J. M. Andrés, N. de la Cruz, M. Valle, R. Pedrosa. *ChemPlusChem.* **2016**, 81, 86
30. S. Schmidt, T. Liebert and T. Heinze. *Green Chem.* **2014**, 16, 1941

31. K. Rahn, M. Diamantaglou, D. Klemm, H. Berghmans, T. Heinze. *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, **1996**, 238, 143-163.
32. W. Zhu, Z. Li, *Synth. Commun*, **2000**, 30, 3823.
33. Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 153
34. A. Sharma; R. K. Peddinti, *Synlett*, **2018**, 29, 630-634
35. K. S. Rao, R. Trivedi, M. L. Kantam. *Synlett* **2015**, 26, 221.
36. R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3364
37. T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119
38. H.M. Lovick, F. E. Michael *Tetrahedron*, 2009, 50, 1016
39. K. Takada, K. Nagasawa. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 345

Índice de esquemas

- Esquema 1.** Reacción de Strecker asimétrica catalizada por la primera tiourea soportada.
- Esquema 2.** Formación de la tiourea soportada **XI** por reacción de un isotiocianato derivado de un α -amino ácido con una resina de aminoalquil poliestireno.
- Esquema 3.** Obtención del Chitosan a partir de la chitina
- Esquema 4.** Obtención de CSA a partir de celulosa
- Esquema 5.** Ejemplos de tioureas bifuncionales inmovilizadas en soportes poliméricos en adiciones de Michael.
- Esquema 6.** Ejemplos de reacciones aza-Henry enantioselectivas empleando tioureas bifuncionales quirales soportadas.
- Esquema 7.** Esquema general obtención de tioureas bifuncionales quirales
- Esquema 8.** Reacciones nitro-Michael enantioselectivas
- Esquema 9.** Reacción de aminación enantioselectiva
- Esquema 10.** Reacción modelo Aza-Henry
- Esquema 11.** Etapas en la obtención del organocatalizador soportado
- Esquema 12.** Tosilación de la celulosa
- Esquema 13.** Síntesis de la 6-deoxi-6-(ω -aminoalquil)amino celulosa.
- Esquema 14.** Síntesis del 6-(metilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo.
- Esquema 15.** Obtención de la 6-deoxi-6-(ω -N'-metil-aminoalquil)amino celulosa **2c**
- Esquema 16.** Detosilación de **2a**
- Esquema 17.** Obtención del isotiocianato de celulosa
- Esquema 18.** Mecanismo de formación del isotiocianato
- Esquema 19.** Obtención de las tioureas bifuncionales soportadas
- Esquema 20.** Reacción modelo nitro-Michael
- Esquema 21.** Reacción de α -aminación enantioselectiva
- Esquema 22.** Reacción aza-Henry enantioselectiva
- Esquema 23.** Síntesis de la Boc-imina **15a**
- Esquema 24.** Reacción aza-Henry enantioselectiva de las aldiminas **15a-c** con nitrometano en presencia de la tiourea soportada **I**

Esquema 25. Reciclado del catalizador en la reacción aza-Henry enantioselectiva

Índice de tablas

Tabla 1. Tosilación de la celulosa.

Tabla 2. Síntesis de 6-deoxi-6-(ω -aminoalquil)amino celulosa.

Tabla 3. Obtención de las tioureas bifuncionales soportadas

Tabla 4. Actividad de los catalizadores **I** y **II** en las reacciones nitro-Michael estudiadas.

Tabla 5. Actividad de los catalizadores **I** y **II** en la reacción de α -aminación de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**11**) con azodicarboxilato de di-*terc*-butilo

Tabla 6. Evaluación de los catalizadores sintetizados en la reacción aza-Henry enantioselectiva de la Boc-imina **15a** con nitrometano.

Tabla 7. Reacción aza-Henry enantioselectiva de las Boc-iminas **15a-c** con nitrometano.

Tabla 8. Reciclado de la tiourea bifuncional soportada **I** en la reacción aza-Henry enantioselectiva de la Boc-imina **15a** con nitrometano.

Índice de figuras

Figura 1. Clasificación de los distintos isómeros

Figura 2. Diferencias entre esteroisómeros no quirales y quirales.

Figura 3. Ejemplo estructura tiourea

Figura 4. Representación de la activación de tioureas bifuncionales

Figura 5. Estructura básica de las especies catalíticas soportadas

Figura 6. Tioureas soportadas en polímeros orgánicos funcionalizados.

Figura 7. Tiourea bifuncional derivada de la Boc-*L*-valina y su análoga soportada sobre una resina de poliestireno clorosulfonado

Figura 8. Otros ejemplos de tioureas bifuncionales heterogéneas.

Figura 9. Algunos ejemplos de catalizadores orgánicos inmovilizados en quitosan.

Figura 10. Primer ejemplo de α -aminación enantioselectiva con un organocatalizador soportado y su aplicación en procesos de flujo continuo.

Figura 11. Dendrímeros funcionalizados con cincona utilizados en reacciones de α -aminación enantioselectiva

Figura 12. Complejo ternario propuesto

Figura 13. Tiourea bifuncional quiral soportada sobre celulosa

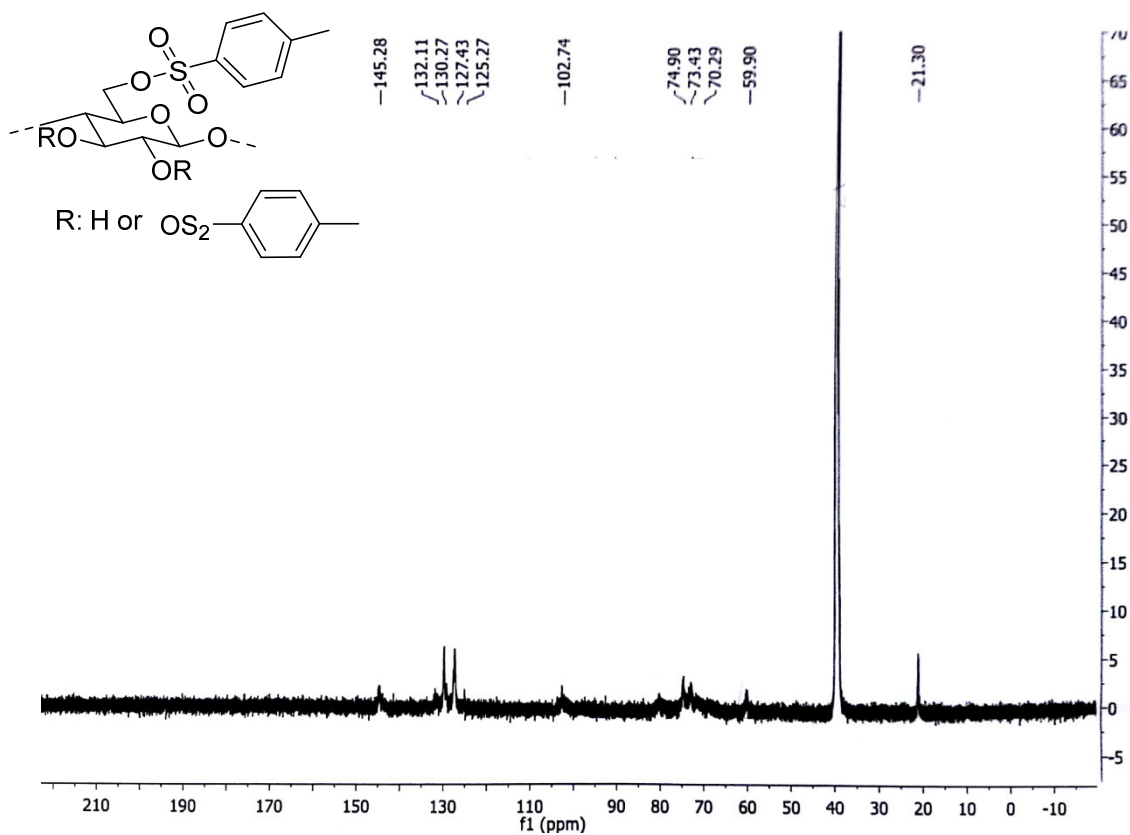
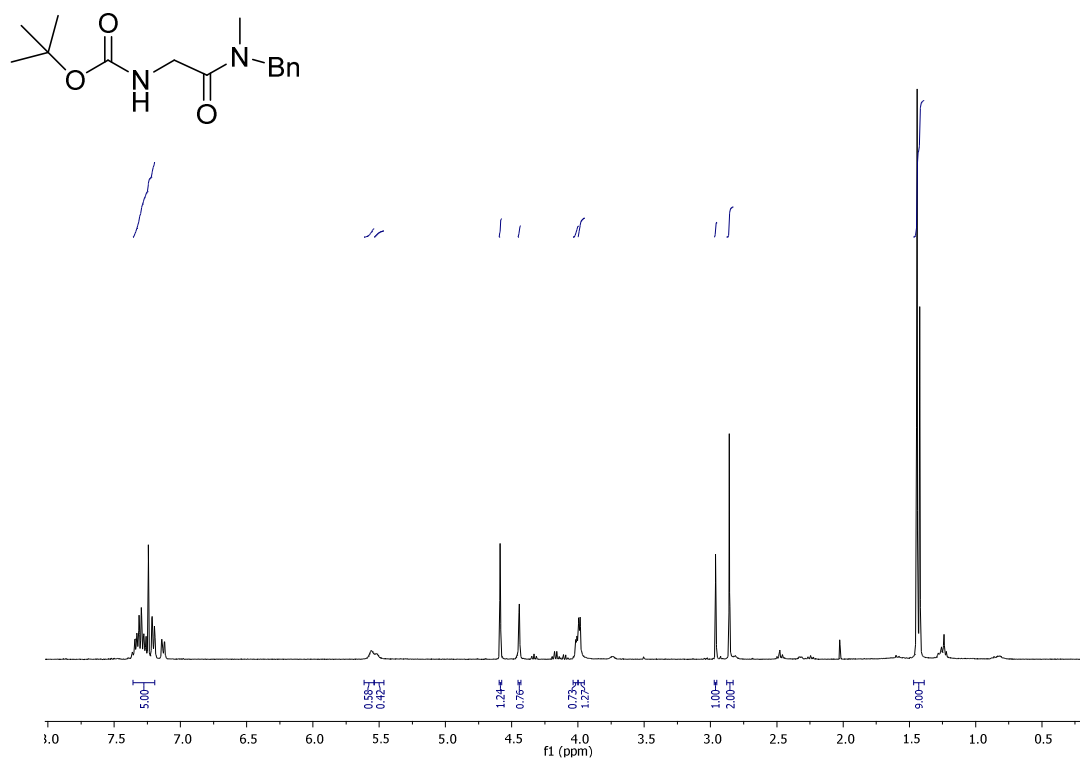
Anexo

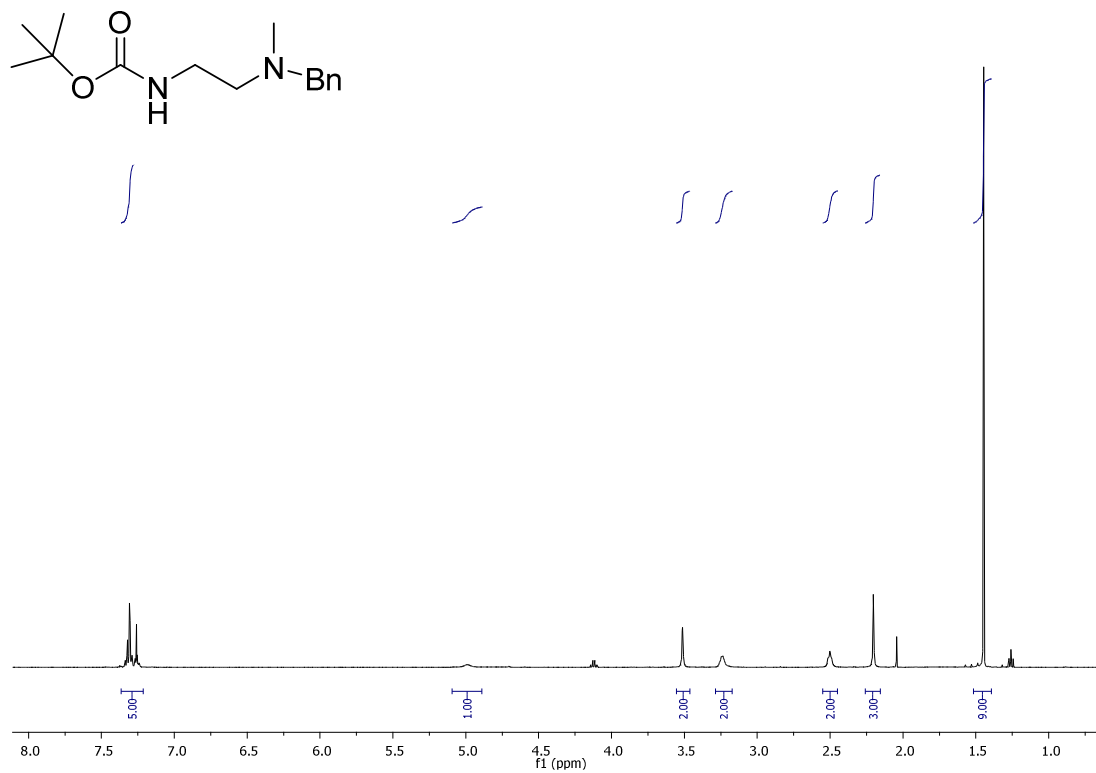
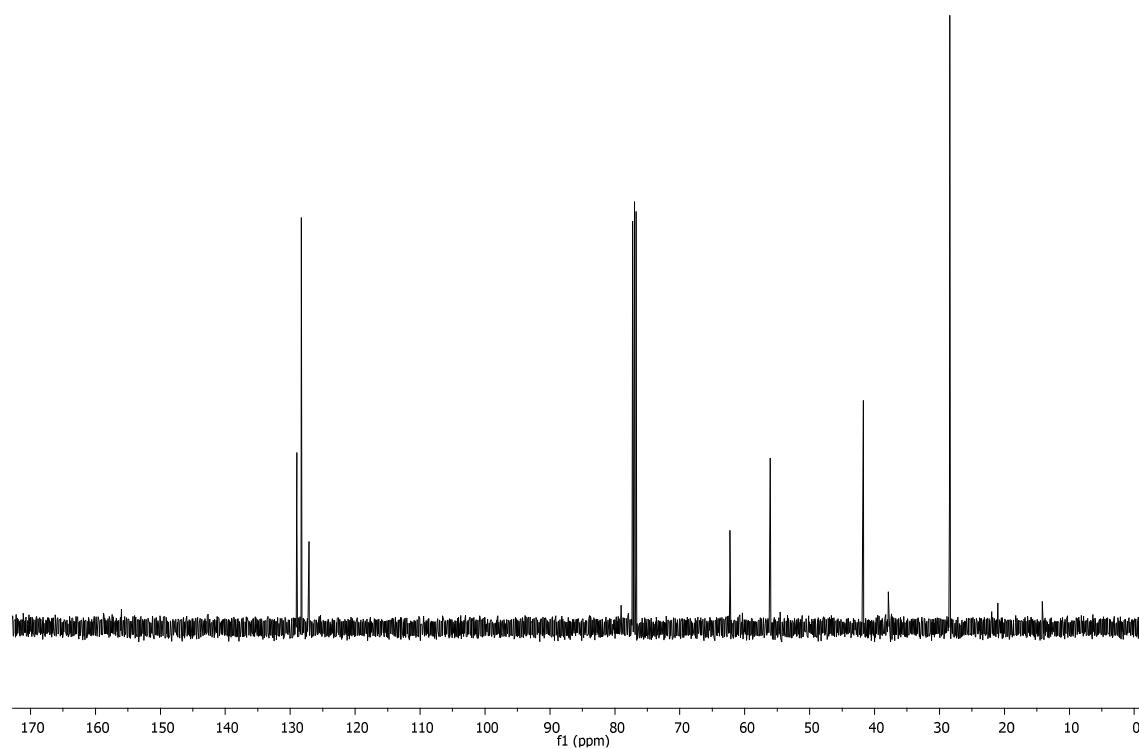
List of contents:

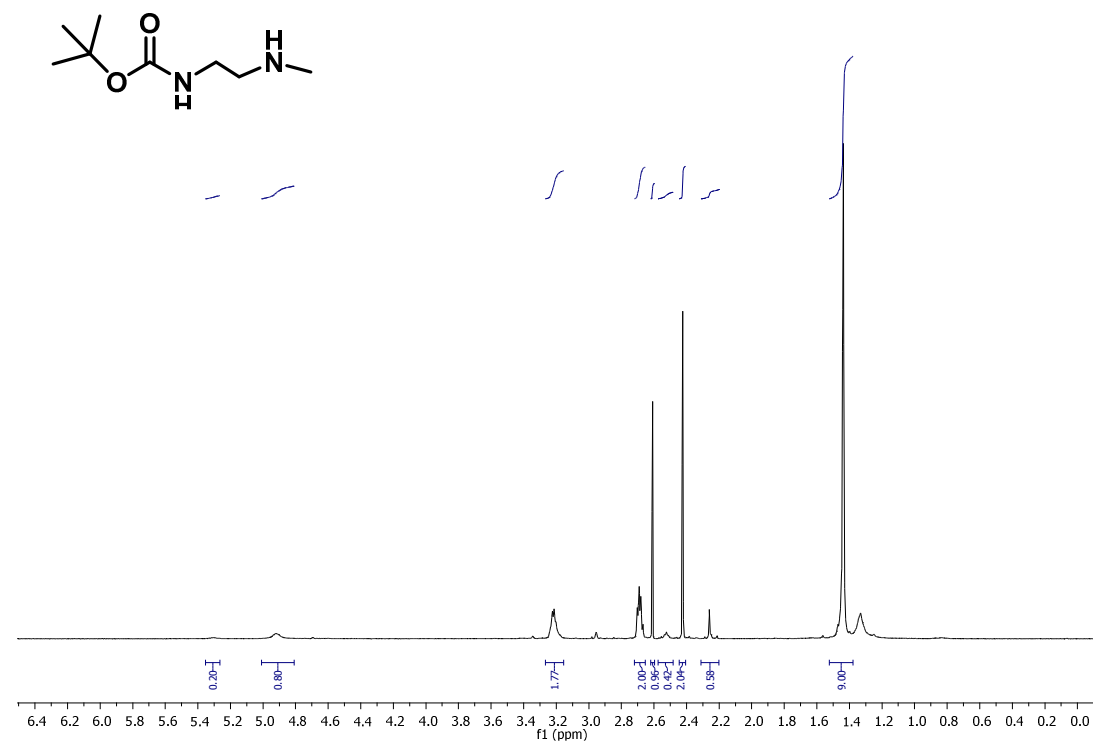
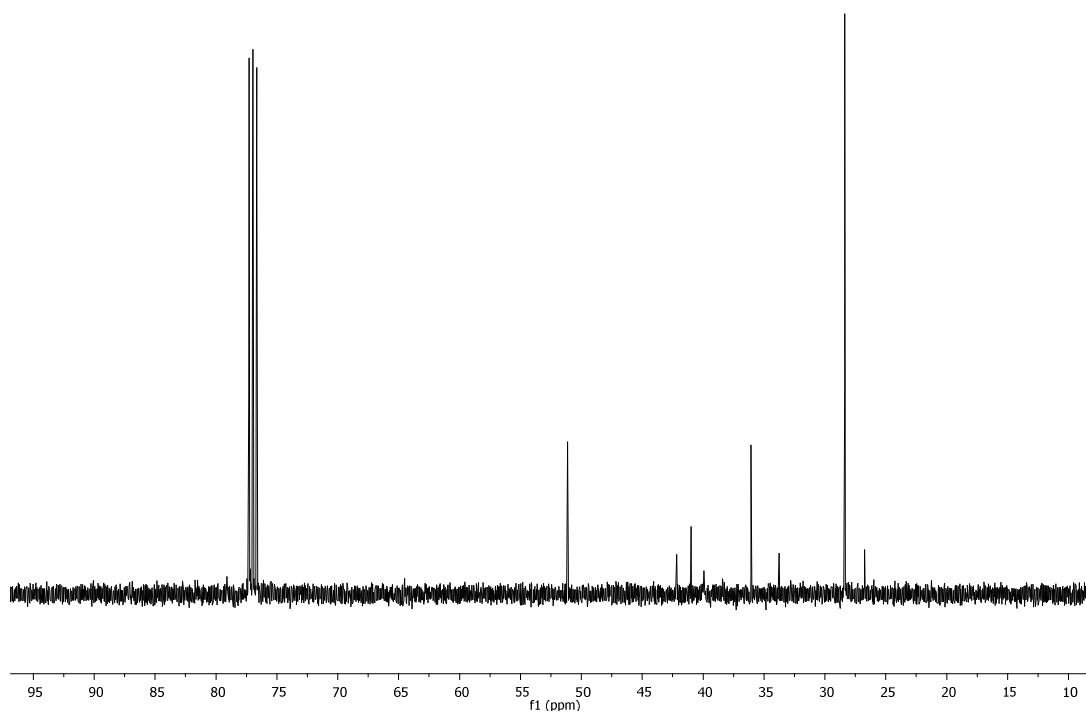
- NMR Spectra
- IR (ATR) of Supported Thioureas
- HPLC Profiles of the nitro-Michael products
- HPLC Profiles of the amination products
- HPLC Profiles of the Aza-Henry products

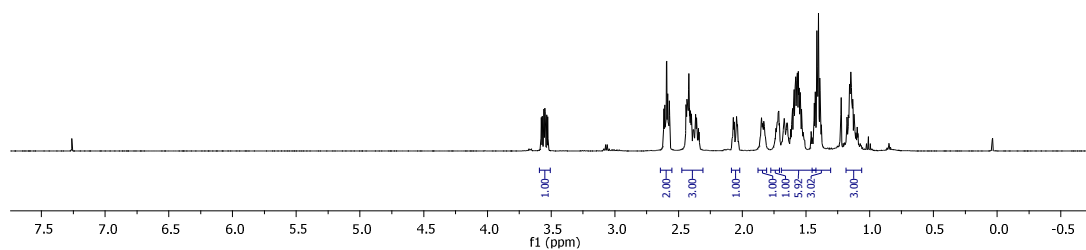
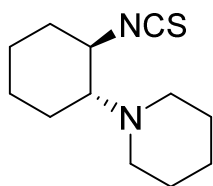
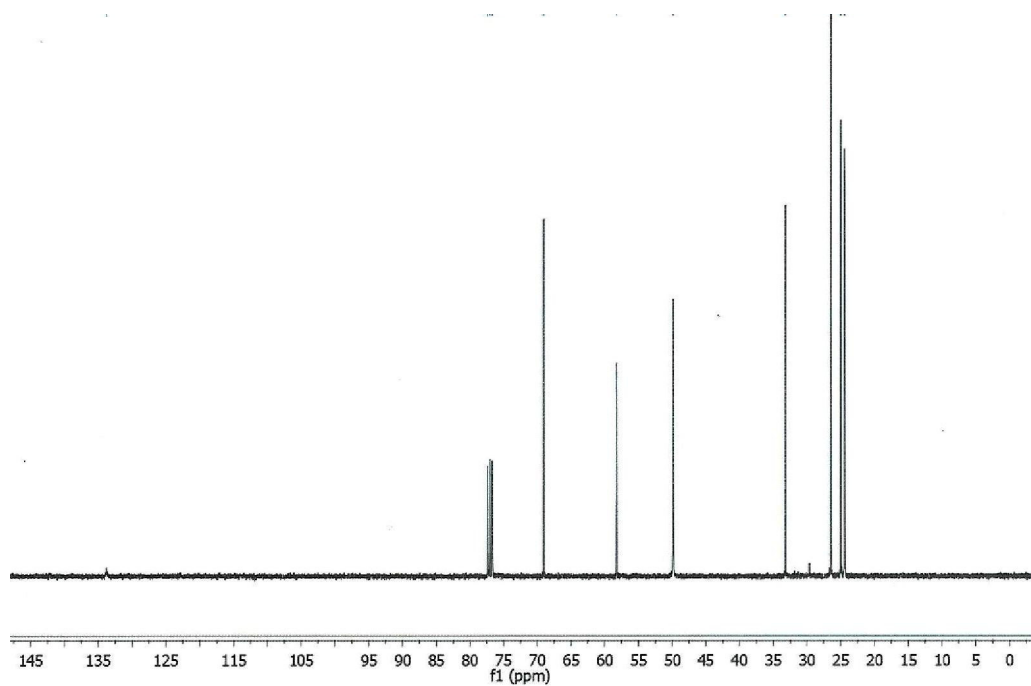
NMR Spectra

Tosyl-cellulose

¹³C NMR: solvent DMSO*N*-[2-(methylphenylamino)-2-oxoethyl]-, 1,1-dimethylethyl ester¹H NMR: solvent CDCl₃

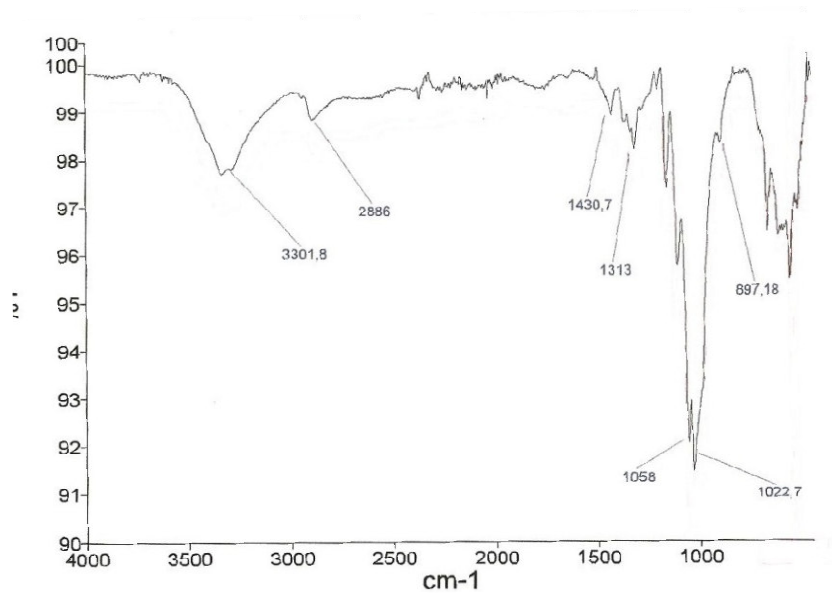
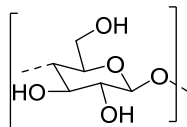
***N*-[2-(methylphenylamino)ethyl]-, 1,1-dimethylethyl ester**¹H NMR: solvent CDCl₃¹³C NMR: solvent CDCl₃LS37-F1 CARBON_01
LS37-F1

***N*-(2-(methylamino)ethyl)-, 1,1- dimethylethyl ester**¹H NMR: solvent CDCl₃¹³C NMR: solvent CDCl₃CARBON_01
LS38b

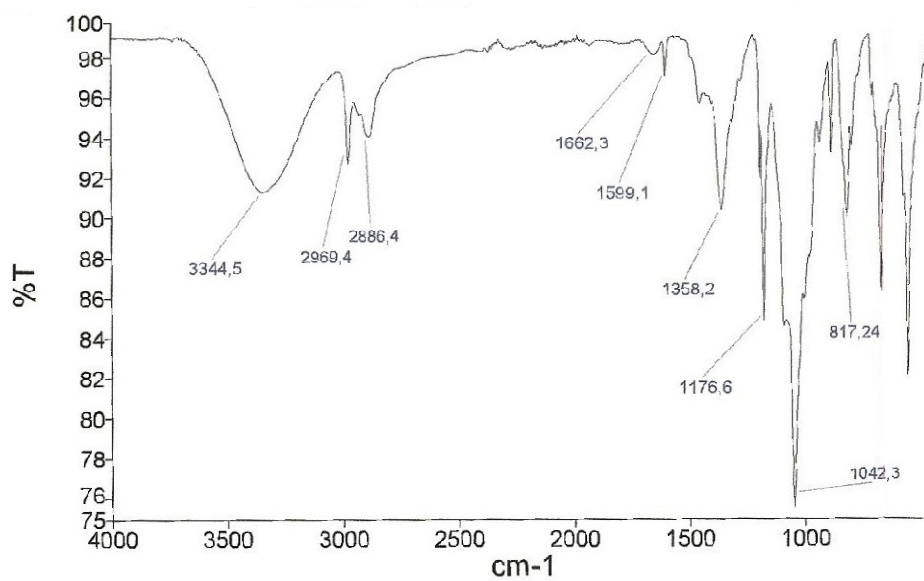
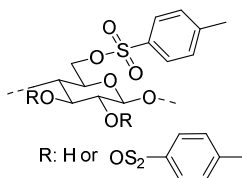
1-((1*R*,2*R*)-2-isothiocyanatocyclohexyl) piperidine**¹H NMR:** solvent CDCl₃**¹³C NMR:** solvent CDCl₃

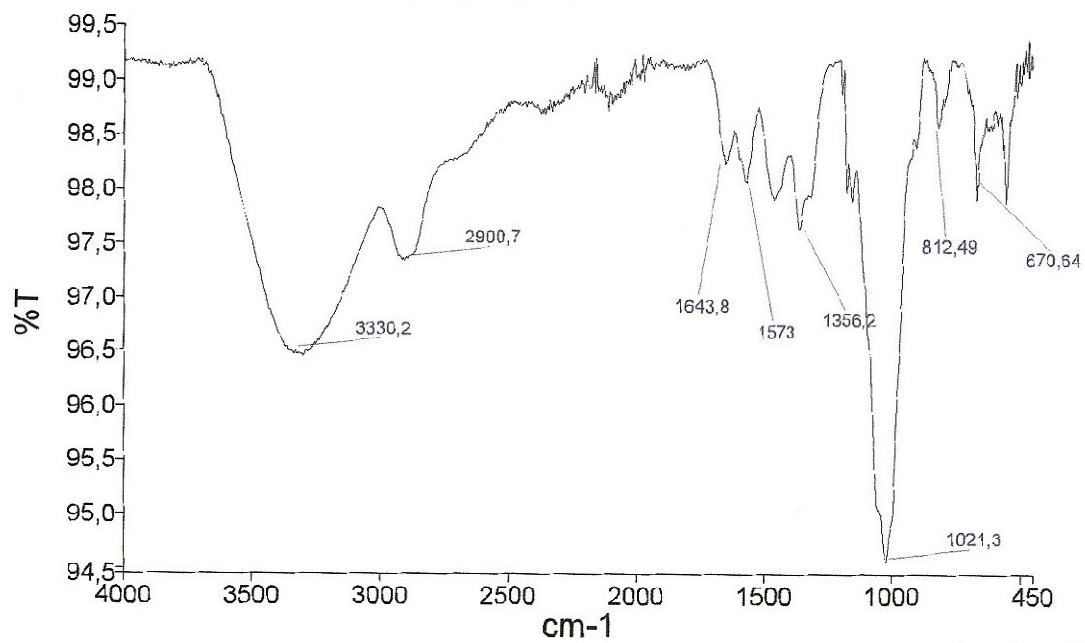
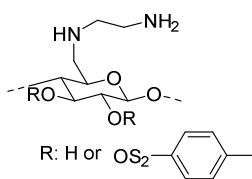
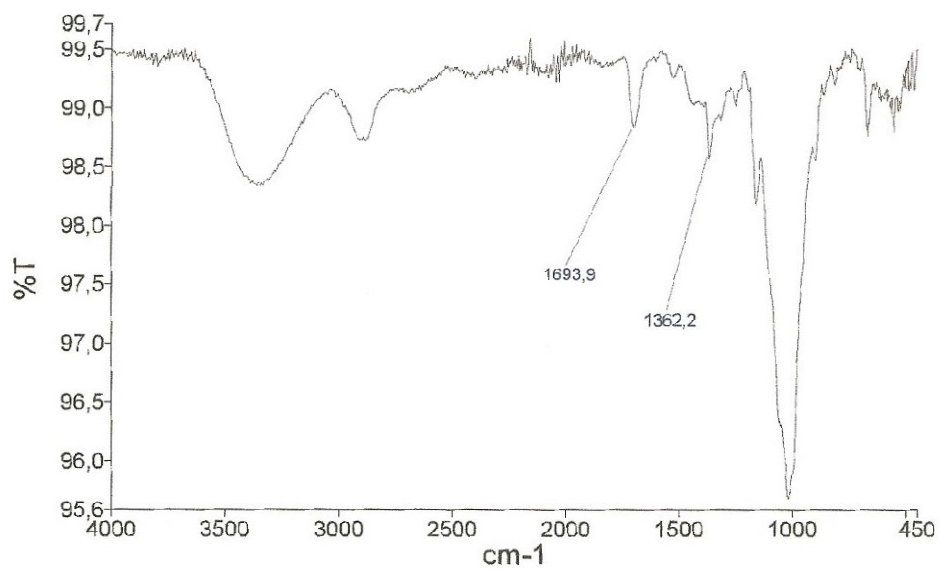
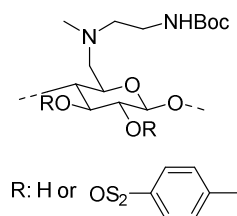
IR (ATR) of Suported Thioureas

Cellulose

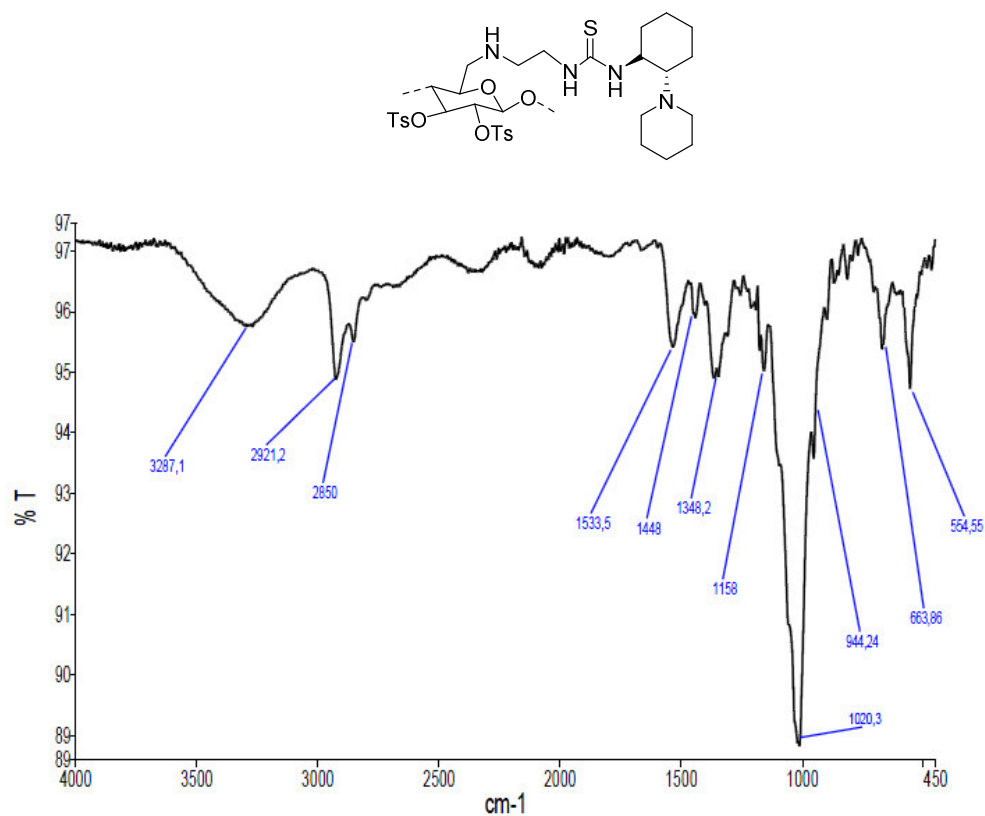


Tosyl cellulose

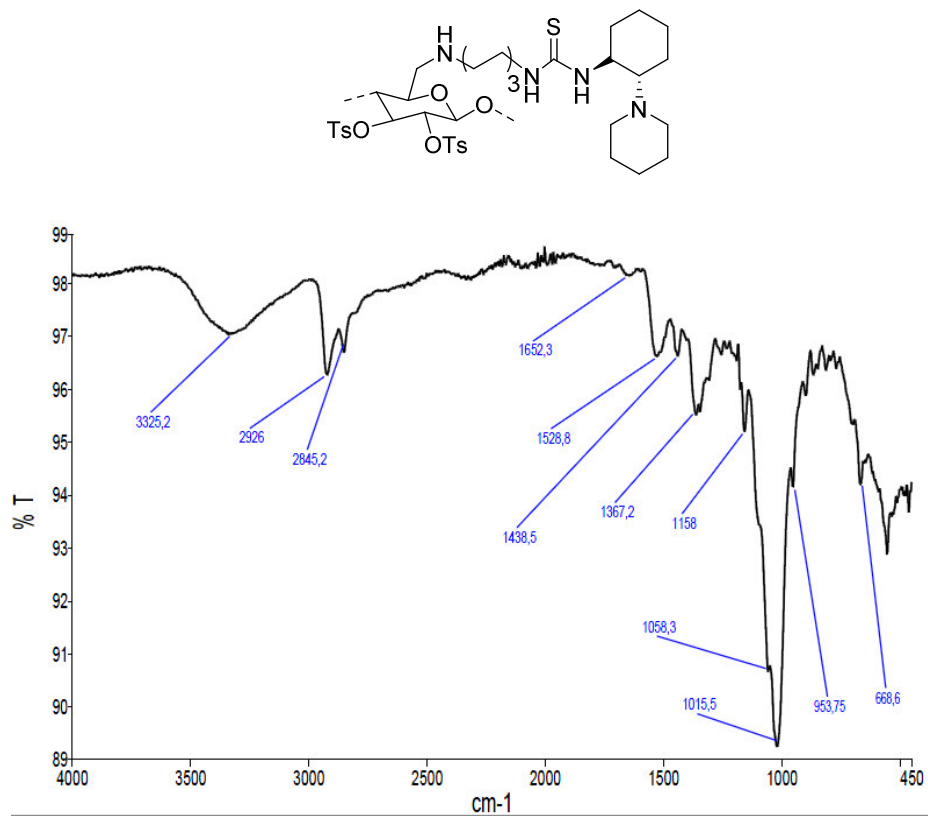


Amine-cellulose**6-deoxy-6-(α-amino-methyl-ethyl)amino-Boc cellulose.**

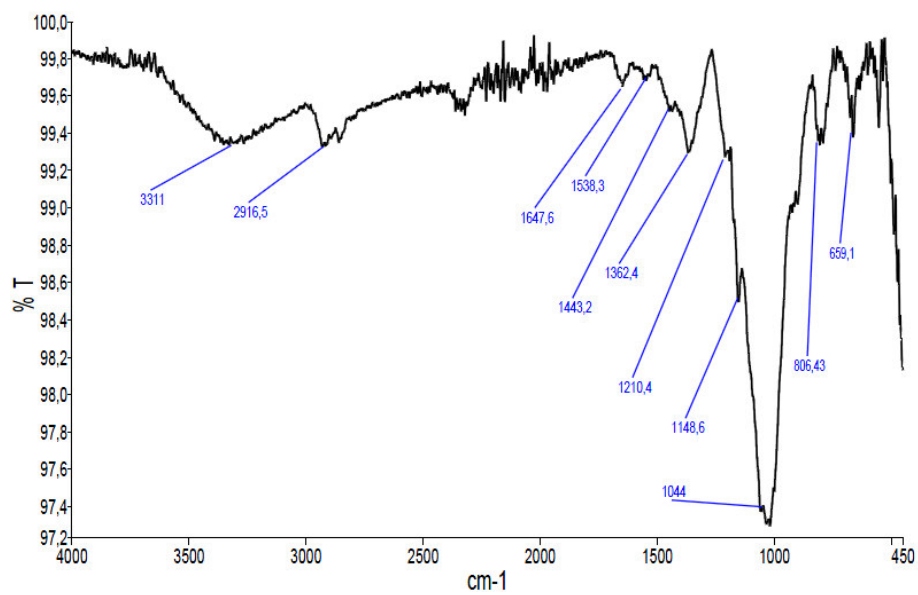
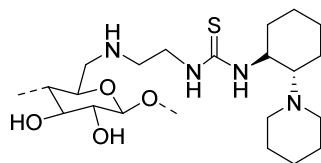
Thiourea I.



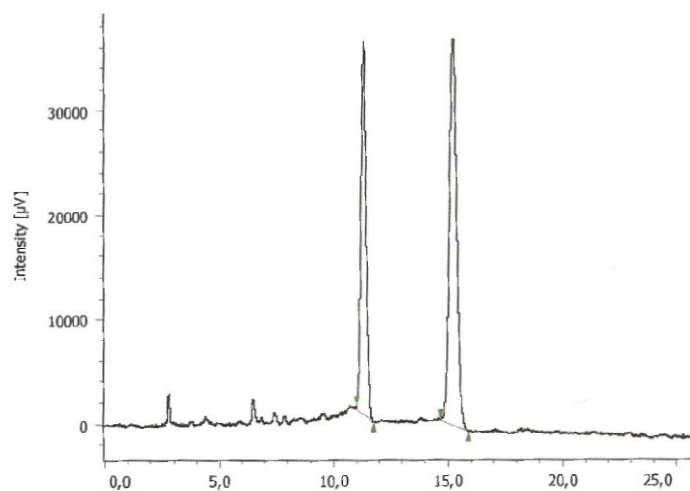
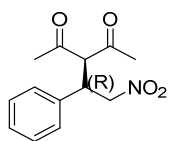
Thiourea II.



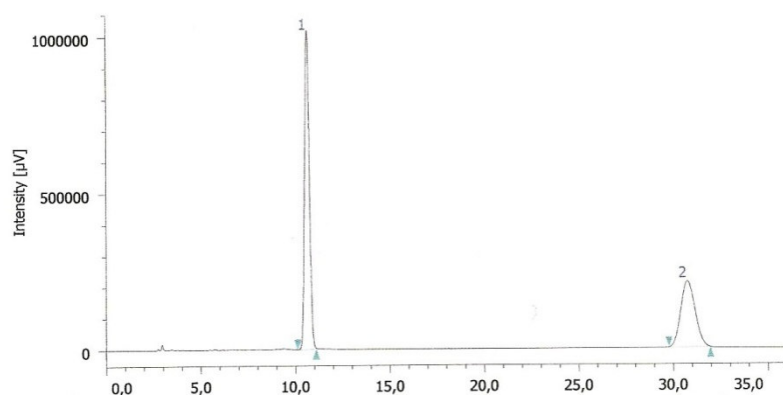
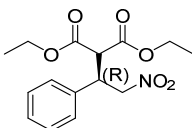
Thiourea IV.



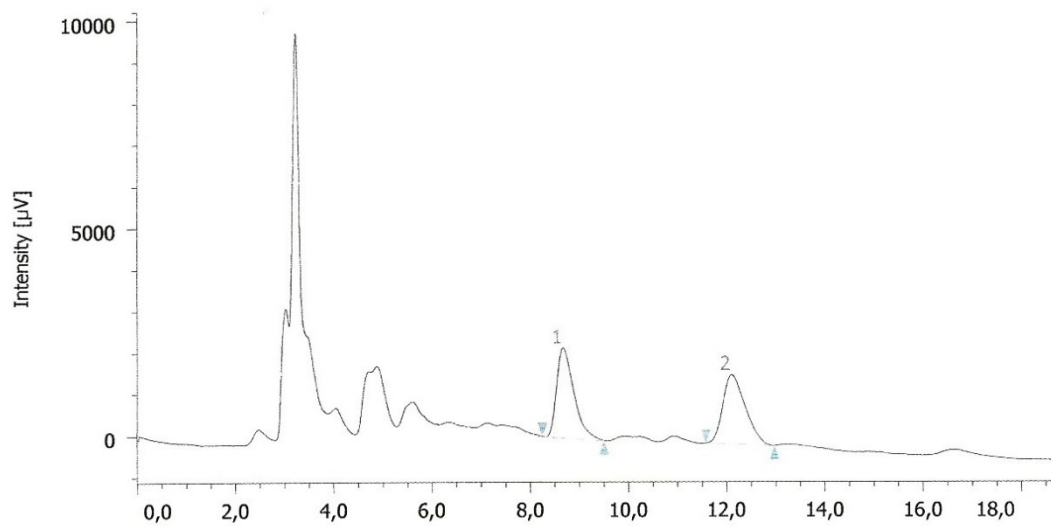
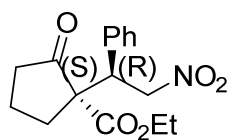
HPLC Profiles of the nitro-Michael products



Peak number	t_R	Area	Height	Area %	Height%	Symmetry Factor
1	11.275	565427	35587	40.803	48.835	1.093
2	15.181	819005	37286	59.197	51.165	1.086

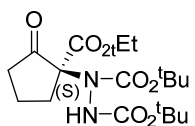


Peak number	t_R	Area	Height	Area %	Height%	Symmetry Factor
1	10.633	17934129	1017789	61.845	82.842	1.030
2	30.733	11064537	210806	38.155	17.158	1.114

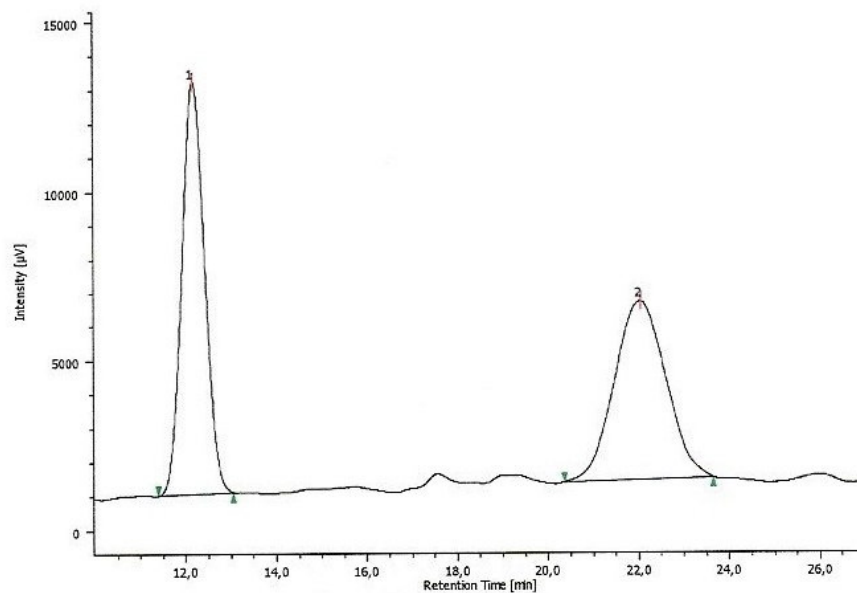


Peak number	t _R	Area	Height	Area %	Height%	Symmetry Factor
1	8.667	52169	2160	49.749	56.522	1.585
2	12.092	52695	1662	50.251	43.478	1.335

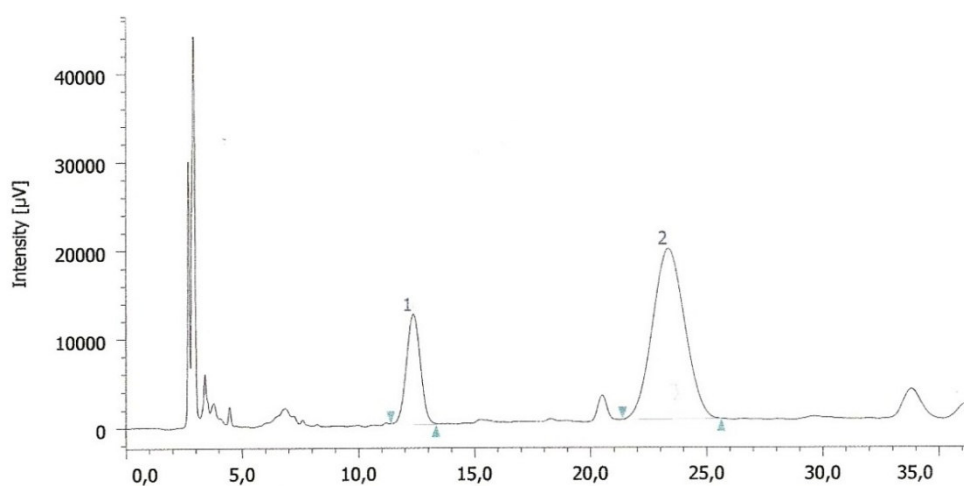
HPLC Profiles of the amination products



Racemic molecule

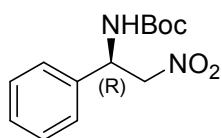


Peak number	t_R	Area	Height	Area %	Height%	Symmetry Factor
1	12.167	420995	12148	50.610	69.833	1.061
2	22.033	410852	5248	49.390	30.167	1.029

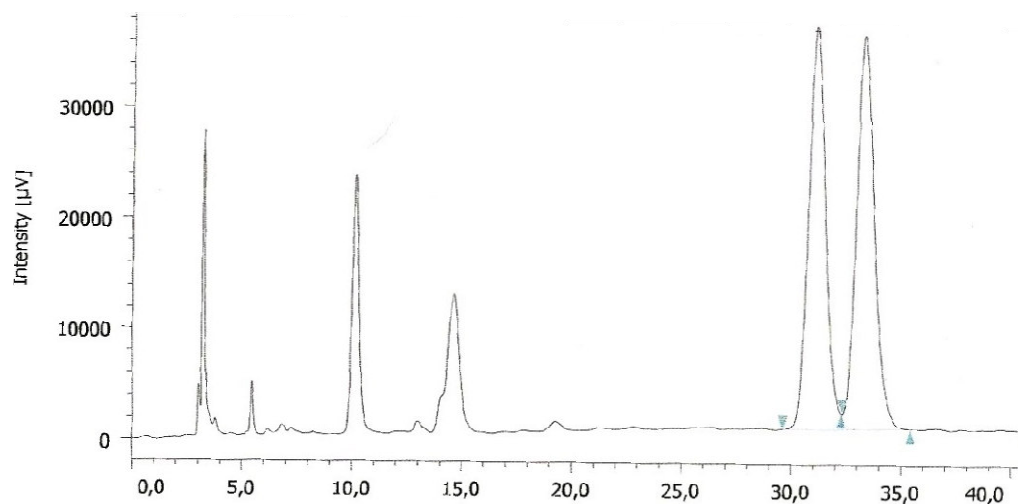


Peak number	t_R	Area	Height	Area %	Height%	Symmetry Factor
1	12.358	208178	12353	21.448	39.064	1.022
2	23.342	1861205	19269	78.552	60.936	1.042

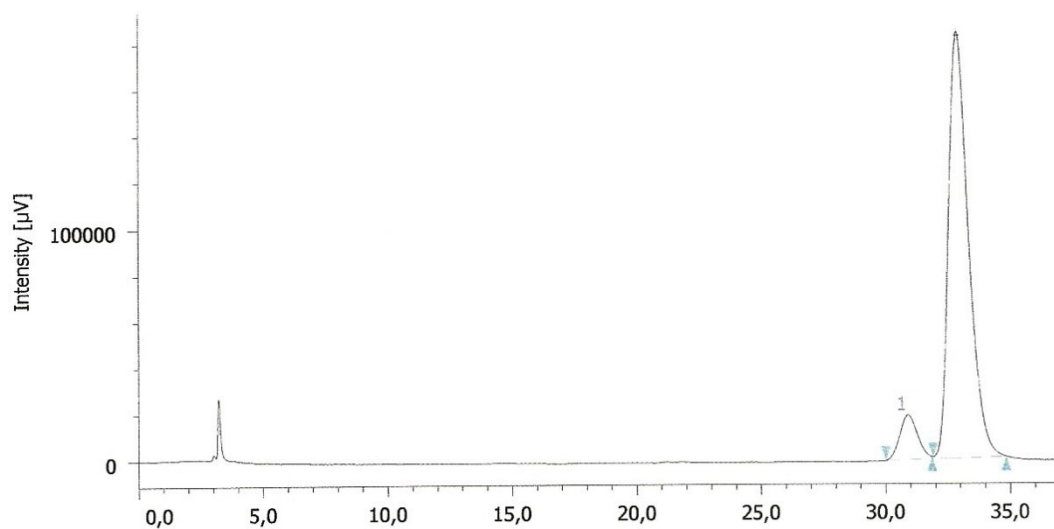
HPLC Profiles of the aza-Henry products



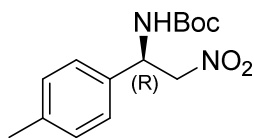
Racemic molecule



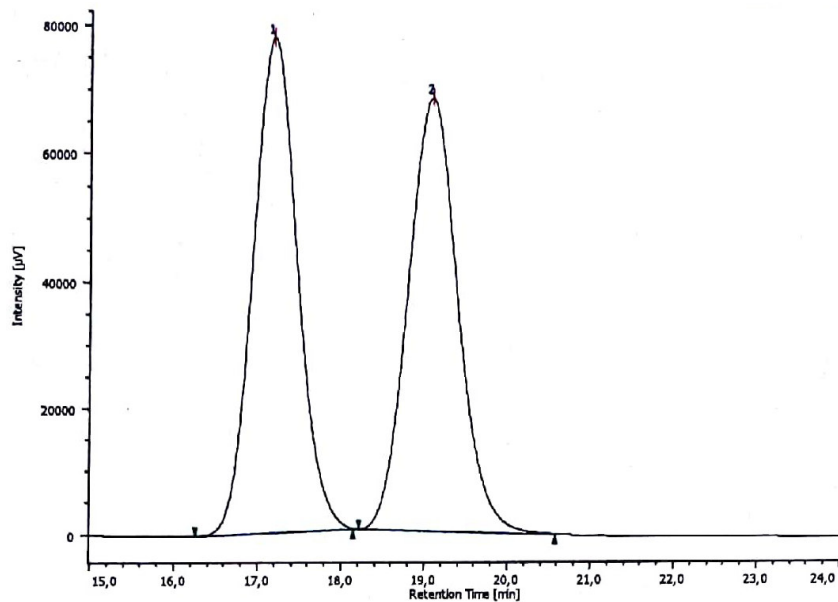
Peak number	t_R	Area	Height	Area %	Height%	Symmetry Factor
1	31.033	1960703	36400	49.230	50.547	1.212
2	33.217	2022039	35613	50.770	49.453	1.240



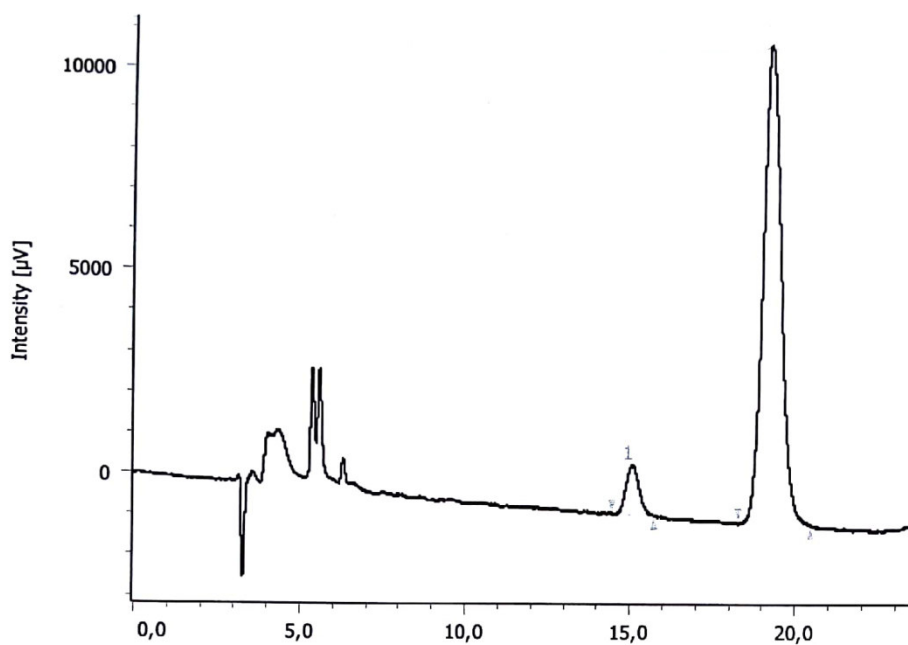
Peak number	t_R	Area	Height	Area %	Height%	Symmetry Factor
1	30.883	951069	19246	8.408	9.432	1.155
2	32.850	10360677	184795	91.592	90.568	1.415



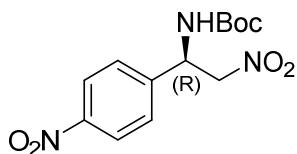
Racemic molecule



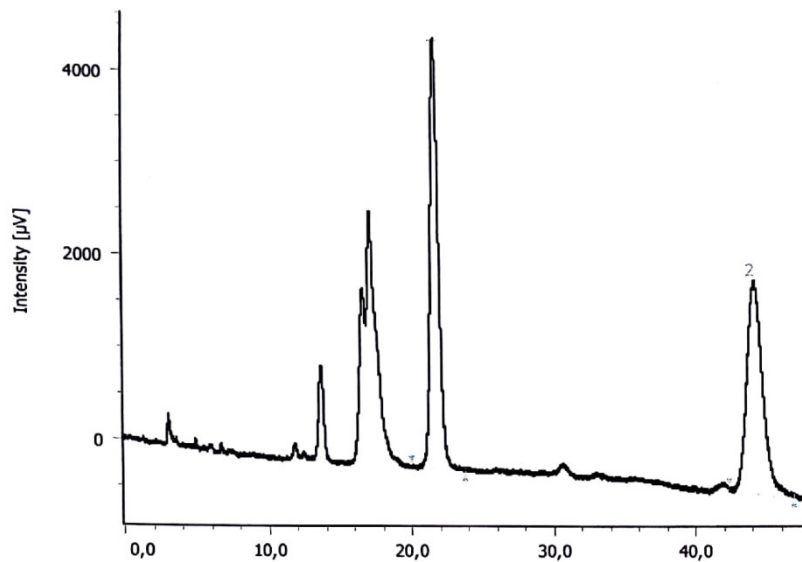
Peak number	t_R	Area	Height	Area %	Height%	Symmetry Factor
1	17.150	2878873	78039	50.143	53.216	1.170
2	19.042	2862505	68608	49.857	46.784	1.171



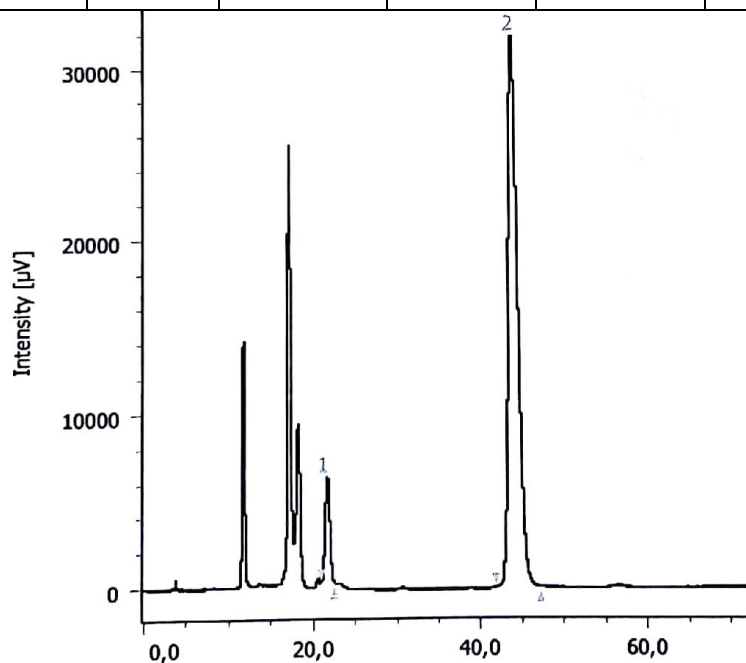
Peak number	t_R	Area	Height	Area %	Height%	Symmetry Factor
1	15.037	33005	1217	6.992	9.362	1.137
2	19.194	439041	11779	93008	90.638	1.129



Racemic molecule



Peak number	t _R	Area	Height	Area %	Height%	Symmetry Factor
1	21.620	183265	4668	50.772	66.979	1.115
2	44.015	177693	2301	49.228	33.021	1.348



Peak number	t _R	Area	Height	Area %	Height%	Symmetry Factor
1	21.649	232364	6077	8.503	15.982	1.069
2	43.946	2500233	31947	91.497	84.018	1.193