



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Grado en Química

Nuevos organocatalizadores soportados sobre redes poliméricas  
porosas. Aplicación en la reacción aldólica

*Autor: Mónica Macías Panedas*

*Tutor/es: Alicia Maestro Fernández*



## ***RESUMEN***

El estudio de los materiales orgánicos porosos ha alcanzado un amplio desarrollo en los últimos años debido a sus múltiples aplicaciones, por ejemplo, para captura y almacenamiento de gases o aplicaciones en catálisis. Además, proporciona una solución más segura y respetuosa con el medio ambiente, dado que promueve el uso de catalizadores reciclables.

A pesar de no haber podido alcanzar todos los objetivos experimentales, en este Trabajo de Fin de Grado se ha iniciado el estudio de la capacidad catalítica, en reacciones aldólicas enantioselectivas, de prolina y prolinamidas como organocatalizadores quirales soportados sobre polímeros entrecruzados de elevada porosidad. Para ello, ha sido necesario preparar un modelo que sirva como referencia, para la posterior aplicación al polímero. Los resultados obtenidos son prometedores, por lo que sería interesante continuar con esta investigación en futuros proyectos.

## ***ABSTRACT***

The study of porous organic materials has reached a wide development in recent years due to its multiple applications, for example, in gas capture and gas storage or in catalysis. In addition, it provides a safer and more environmentally friendly solution, since it promotes the use of recyclable catalysts.

Despite not having been able to achieve all the experimental objectives, this Final Degree Project is a start in the study of the catalytic capacity, in enantioselective aldol reactions, of proline and prolinamides as chiral organocatalysts supported on high porosity cross-linked polymers. For this, it has been necessary to prepare a model to serve as a reference, for subsequent application to the polymer. The results obtained keep in good outlook, so it would be interesting to continue this research in future projects.



## ***ABREVIATURAS***

Boc	terc-Butoxicarbonilo
CMPs	Conjugated Microporous Polymers
COFs	Covalent Organic Frameworks
DCM	Diclorometano
DMF	N,N Dimetilformamida
Equiv	Equivalentes
HCPs	Hypercrosslinked polymers
HPLC	High performance liquid chromatography
MOFs	Metal-Organic Frameworks
PAFs	Porous Aromatic Polymers
PDBA	Ácido 1,4-fenildiborónico
PIMs	Polymers of Intrinsic Microporosity
POFs	Porous Organic Frameworks
PPNs	Porous Polymer Networks
IR	Infrarrojo
RMN	Resonancia magnética nuclear
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin-layer chromatography
tR	Tiempo de retención
ZIFs	Zeolitic Imidazolate Frameworks



# ÍNDICE

<b>RESUMEN/ABSTRACT .....</b>	<b>II</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>II</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>II</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS .....</b>	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
1. Preparación de organocatalizadores bifuncionales quirales monoméricos (MO <sub>A</sub> -MO <sub>D</sub> ). 15	
2. Preparación de organocatalizadores bifuncionales quirales alojados en el interior de redes poliméricas porosas (PPN <sub>A</sub> -PPN <sub>D</sub> ). .....	16
3. Estudio de la actividad catalítica mostrada por los organocatalizadores preparados en un proceso de adición aldólica.....	17
<b>RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>18</b>
1. Síntesis de organocatalizadores bifuncionales quirales monoméricos (MO <sub>A</sub> -MO <sub>B</sub> ). ...	18
2. Síntesis de la prolinamida quiral alojada en el interior de la red polimérica porosa (PPN <sub>A</sub> ).....	22
3. Estudio de la actividad catalítica mostrada por los organocatalizadores preparados en un proceso de adición aldólica.....	24
<b>EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS.....</b>	<b>29</b>
1. Preparation of monomeric chiral bifunctional prolinamides.....	31
2. Preparation of chiral bifunctional prolinamides hosted inside porous polymer networks. ....	35
3. Asymmetric aldol reaction. ....	36
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>40</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>43</b>
<b>ÍNDICE DE ESQUEMAS.....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>45</b>





## INTRODUCCIÓN

Los catalizadores heterogéneos presentan importantes ventajas frente a los homogéneos. Entre ellas se puede destacar su fácil separación de los productos por filtración, su mayor estabilidad y, por tanto, su degradación más lenta. Sin embargo, también presentan desventajas ya que es necesaria la optimización de la superficie de catalizador con objeto de mejorar la cinética de la reacción, además de presentar con frecuencia actividades y selectividades menores. Actualmente, se acepta ampliamente que la química en sistemas confinados, es decir, la que se realiza en las unidades de volumen libre presentes en diversos materiales porosos, posee unas características muy cercanas a las observadas en sistemas enzimáticos biológicos.<sup>1</sup> En este contexto, el uso de reacciones catalíticas en sistemas confinados como los que poseen los polímeros de alta porosidad es un tema de elevada importancia industrial, donde se conjugan las ventajas de los sistemas heterogéneos y el uso de sistemas confinados.<sup>2</sup>

Dentro de estos materiales porosos podemos encontrar las siguientes clasificaciones:<sup>3</sup>

- Según el tamaño de poro de estos materiales, la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) divide los materiales porosos en tres categorías. Los materiales con un tamaño de poro de menos de 2 nm son los materiales microporosos. Los materiales mesoporosos tienen un tamaño de poro entre 2 y 50 nm. Aquellos con un tamaño de poro superior a 50 nm son los materiales macroporosos.

---

<sup>1</sup> V. Mouarrawis, R. Plessius, J. I. van der Vlugt, J. N. H. Reek *Front. Chem.* **2018**, *6*, 623.

<sup>2</sup> (a) L. Tan, B. Tan *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 3322. (b) S. K. Kundu, R. Singuru, A. Bhaumik, B. M. Reddy, J. Mondal *SOJ Mater. Sci. Eng.* **2016**, *4*, 1. (c) Z. -J. Lin, J. Lü, L. Li, H. -F. Li, R. Cao *J. Catal.* **2017**, *355*, 131. (d) P. Puthiaraj, Y. -M. Chung, W. -S. Ahn *Mol. Catal.* **2017**, *441*, 1.

<sup>3</sup> a) G. Zhu, H. Ren *Acta Chim. Sinica.* **2015**, *73*, 587. b) E. Stöckel. "Synthesis of Ultrahigh Surface Area Polymer Networks using Tetrahedral Monomers", PhD Thesis. University of Liverpool. **2011**.

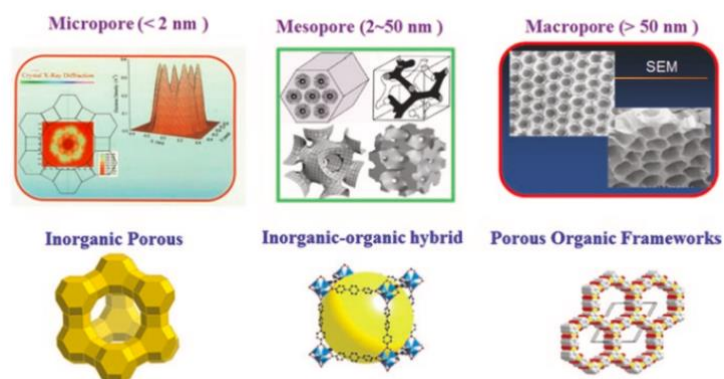


Figura 1-Clasificación de materiales porosos en función del tamaño de poro y composición.<sup>3</sup>

- Otra clasificación se basa en su composición y estructura, esto junto con su método de unión determinan sus respectivas ventajas y desventajas. Los **materiales porosos inorgánicos** están formados por átomos conectados por enlaces iónicos, tienen una estructura sólida y buena estabilidad, pero permiten poca modificación, como por ejemplo, las **zeolitas**. Estos aluminosilicatos microporosos se aplican ampliamente en la catálisis de adsorción y separación de gases, aunque sus poros están restringidos a la escala subnanométrica lo que limita su aplicación para moléculas más grandes, como moléculas biológicas. Los **materiales porosos híbridos inorgánicos-orgánicos** están formados por enlaces de coordinación entre ligandos orgánicos y átomos metálicos. Su estructura es ajustable y permiten bastante modificación pero son poco estables. Dentro de este grupo entran los **MOFs** (*Metal-Organic Frameworks*) o los **ZIFs** (*Zeolitic Imidazolate Frameworks*). Por último, existen los **materiales orgánicos porosos**. Están formados por enlaces covalentes entre los bloques de base (monómeros), tienen una estructura ajustable y son bastante estables, pero su estructura es flexible. Un ejemplo de estos últimos son los **COFs** (*Covalent Organic Frameworks*),<sup>4</sup> estructuras cristalinas orgánicas porosas. Uno de los primeros ejemplos descritos en bibliografía lo constituyen los materiales formados por estructuras 2D, **COF-1** y **COF-5**, sintetizados por Yaghi y col.<sup>5</sup> en 2005.

<sup>4</sup> a) M<sup>a</sup> Ester Verde Sesto. "Nuevos polímeros porosos como soportes para catalizadores", Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. **2014**. b) P. Chen, J. Sun, L. Zhang, W. Ma, F. Sun, G. Zhu *Sci. China Mater.* **2019**, 62, 194.

<sup>5</sup> A. P. Cote, A. I. Benin, N. W. Ockwig, M. O'Keeffe, A. J. Matzger, O. M. Yaghi *Science* **2005**, 310, 1166.

Actualmente se dispone de gran variedad de materiales orgánicos porosos, llamados de forma general **POFs** (*Porous Organic Frameworks*). La mayoría de los POFs muestran una alta estabilidad incluso en condiciones rigurosas (temperaturas altas, humedad, tratamientos ácido-base enérgicos u oxidantes, etc.) debido a la existencia de fuertes enlaces covalentes. Además, están constituidos por elementos ligeros (H, B, C, N, O, etc.) de modo que generan superficies específicas<sup>6</sup> más elevadas que los materiales inorgánicos, y son más fáciles de modificar. Las propiedades mostradas por los POFs se puedan ajustar mediante el diseño de su estructura, lo que lleva a aplicaciones diversas como almacenamiento de hidrógeno y metano, captura de dióxido de carbono o catálisis entre otras (Figura 2).

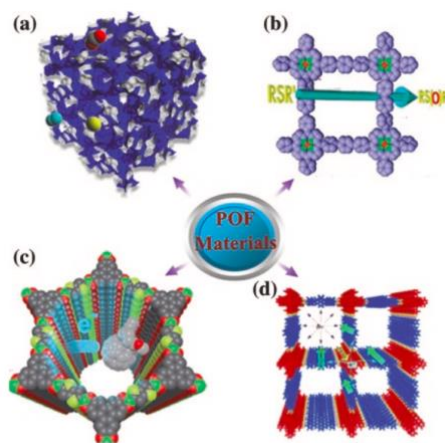


Figura 2- Aplicaciones POFs, a) Almacenamiento de gas, b) catálisis, c) química huésped-huésped, d) materiales ópticos y electrónicos<sup>7</sup>

Además de los COFs, otros de los materiales orgánicos porosos desarrollados son los polímeros de microporosidad intrínseca (**PIMs**, *Polymers of Intrinsic Microporosity*), las estructuras aromáticas porosas (**PAFs**, *Porous Aromatic Frameworks*), los **HCPs** (*Hypercrosslinked Polymers*) y los polímeros microporosos conjugados (**CMPs**, *Conjugated Microporous Polymers*), como los que se han utilizado en este trabajo.

<sup>6</sup> La superficie específica es la relación entre el área y la masa del material.

<sup>7</sup> G. Zhu, H. Ren. *“Porous Organic Frameworks: Design, Synthesis and Their Advanced Applications”*, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. **2015**.

- *Polymers of Intrinsic Microporosity (PIMs)*.<sup>8</sup> Estos polímeros porosos se sintetizan mediante reacciones de condensación no reversibles, empaquetándose de manera ineficaz en estado sólido. La microporosidad en estos polímeros se denomina intrínseca ya que es independiente de la historia térmica o procesamiento del material. Se debe a que los monómeros rígidos y doblados contienen un átomo de carbono tetraédrico denominado "sitio de contorsión", que hace que el polímero llene el espacio de manera ineficaz, generando un volumen libre entre las cadenas de polímero. Cuando se elimina el solvente, esto deja una estructura de poros abiertos, dando lugar a elevadas fracciones de volumen libre y superficies específicas relativamente altas.

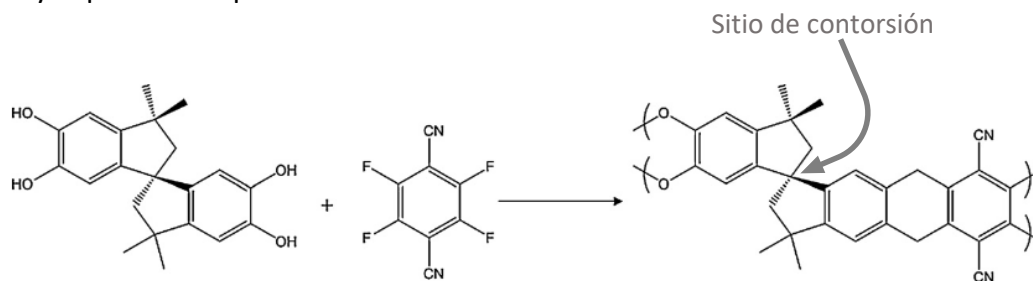


Figura 3- Ejemplo de una reacción de condensación no reversible para dar PIM.<sup>8</sup>

- *Porous Aromatic Frameworks (PAFs)*.<sup>4b</sup> Formados exclusivamente por anillos aromáticos unidos entre sí mediante enlaces covalentes C-C. Este tipo de estructuras presenta una mayor estabilidad térmica y química que muchos de los demás materiales porosos, propiedades que los hacen adecuados como soportes para catalizadores. Las síntesis más frecuentes de estos materiales se llevan a cabo mediante reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura catalizadas por Pd(0), o mediante reacciones de acoplamiento tipo Yamamoto catalizadas por Ni(0), ambas asistidas por microondas.

<sup>8</sup> R. Dawson, A. I. Cooper, D. J. *Progress in Polymer Science*, **2012**, *37*, 530.

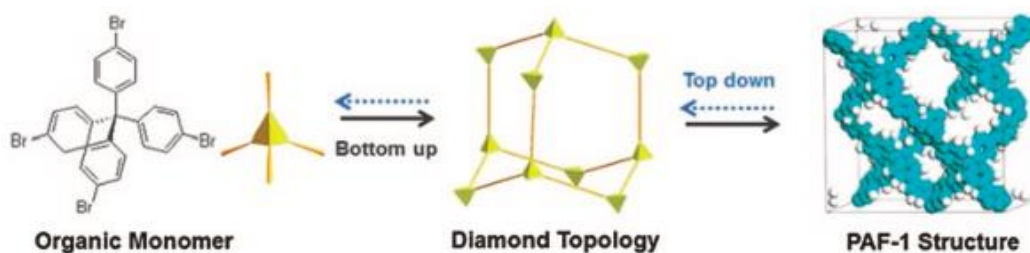


Figura 4- Estructura de PAF.<sup>7</sup>

- *Hypercrosslinked Polymers (HCPs)*. Estos materiales se obtienen mediante la reticulación de polímeros lineales, que se unen transversalmente en varias posiciones mediante enlaces covalentes. Normalmente se parte de un polímero no entrecruzado o parcialmente entrecruzado, se disuelve/hincha en un disolvente adecuado para crear distancia entre sus cadenas. Cuando el polímero está disuelto/hinchado se produce el entrecruzamiento, de modo que después de eliminar el disolvente, los nuevos enlaces formados entre las cadenas proporcionan al material una porosidad permanente y una mayor estabilidad térmica. Los HCPs más estudiados y utilizados son los derivados de poliestireno.<sup>9</sup>

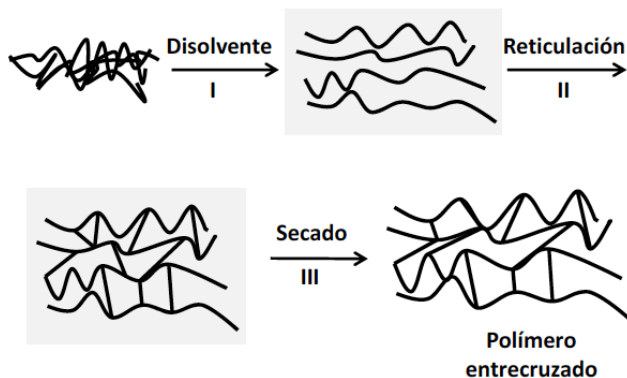


Figura 5- Representación esquemática de preparación de un HCP.

- *Conjugated Microporous Polymers (CMPs)*. Estos polímeros, cuya síntesis es relativamente sencilla, son muy similares a los COFs pero de naturaleza amorfa. A pesar de esta falta de orden, se puede controlar la distribución del tamaño de

<sup>9</sup> V. A. Davankov, M. P. Tsyurupa *Reactive Polymers*, **1990**, *13*, 27.

sus microporos y el área superficial variando la longitud de los enlazadores orgánicos rígidos. Este hecho sugiere que el orden no es un requisito previo para el control de las propiedades de las redes orgánicas. Los primeros se sintetizaron a partir de acoplamientos de Sonogashira-Hagihara entre haluros aromáticos y alquinos aromáticos catalizadas por paladio/cobre,<sup>10</sup> y dependiendo de la longitud de dichos sustratos se obtuvieron diferentes redes poliméricas, como las representadas en la Figura 6.

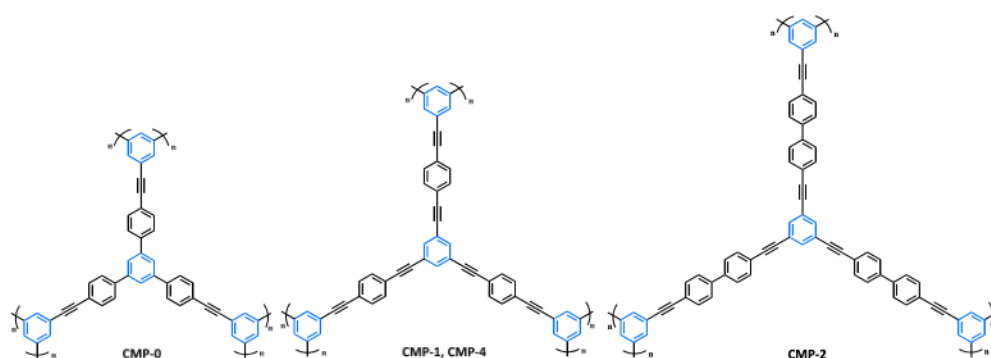


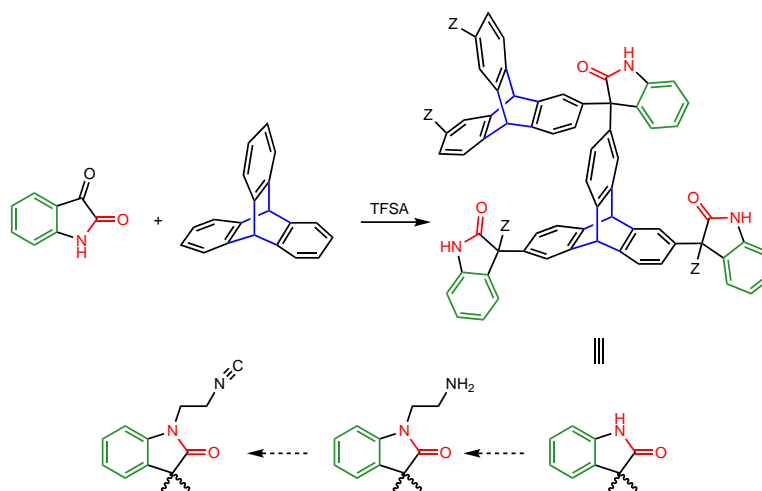
Figura 6- Representación de varios CMPs.<sup>4a</sup>

Tras la preparación de estos nuevos materiales han ido apareciendo muchos otros que se pueden incluir dentro de esta familia. Este es el caso de las redes poliméricas porosas (**PPNs**) como la que se usa en este Trabajo Fin de Grado.

El grupo “Cristales Líquidos y Nuevos Materiales” del IU Cinquima ha iniciado recientemente una línea de obtención de polímeros entrecruzados de elevada porosidad, mediante la reacción de un monómero trifuncional con simetría  $D_{3h}$ , como es el tripticeno, con isatina (1*H*-indol-2,3-diona), una cetona de bajo coste, (Esquema 1) en presencia de un ácido muy fuerte como es el ácido trifluorometanosulfónico (TFSA). Gracias a la acidez del grupo NH de la isatina, los amiduros resultantes pueden participar como nucleófilos en procesos  $S_N2$ , permitiendo su funcionalización de manera sencilla.

<sup>10</sup> J. Jiang, F. Su, A. Trewin, C. D. Wood, N. L. Campbell, H. Niu, C. Dickinson, A. Y. Ganin, M. J. Rosseinsky, Y. Z. Khimyak, A. I. Cooper *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8574.

De este modo, han conseguido su transformación en un grupo N-etil isocianuro que tras el anclaje de un átomo de Au (I) conduce a un carbeno de Au (I).<sup>11</sup>



Esquema 1- Síntesis de PPN a partir de isatina y triptico.

La reacción entre el triptico y la isatina es una reacción de sustitución electrófila aromática ( $S_EAr$ ), que recientemente se está empleando en la preparación de redes poliméricas porosas (PPNs).<sup>12</sup> Se trata de la que se conoce, dentro de la literatura científica, como reacción de *hidroxialquilación*.<sup>13</sup> Consiste en la condensación catalizada por ácidos (Lewis o Brönsted) entre cetonas o aldehídos y compuestos aromáticos. El compuesto carbonílico activado por el ácido reacciona con el derivado aromático y conduce inicialmente a un alcohol trisustituido **III** (Figura 7), que experimenta una protonación adicional del grupo hidroxilo y una reacción posterior con otra molécula de areno proporcionando el derivado de metano tetra-sustituido correspondiente **IV**. Sin embargo, el éxito de esta sencilla reacción depende en gran medida de la deslocalización electrónica que exista en el ion carboxonio intermedio **II**, de modo que con cetonas comunes sólo conduce a buenos resultados cuando se emplean compuestos aromáticos

<sup>11</sup> A. Ruiz-Echávarri. "Carbenos de Au(I) soportados en redes poliméricas porosas para catálisis". Trabajo Fin de Máster Universidad de Valladolid, **2017**. (<http://uvadoc.uva.es/handle/10324/26235>).

<sup>12</sup> (a) P. Puthiaraj, W. -S. Ahn *Ind. Eng. Chem. Res.* **2016**, *55*, 7917. (b) R. Dawson, A. I. Cooper, D. J. Adams *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37*, 530. (c) B. Zhang, Z. Wang *Chem. Commun.* **2009**, *33*, 5027. (d) Y. Yang, Q. Zhang, J. Zheng, S. Zhang *Polymer*, **2013**, *54*, 3254.

<sup>13</sup> G. K. S. Prakash, C. Panja, A. Shakhmin, E. Shah, T. Mathew, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8659.

ricos en electrones, que funcionan como nucleófilos eficientes, ácidos de Brönsted fuertes y temperaturas de reacción elevadas.<sup>14</sup>

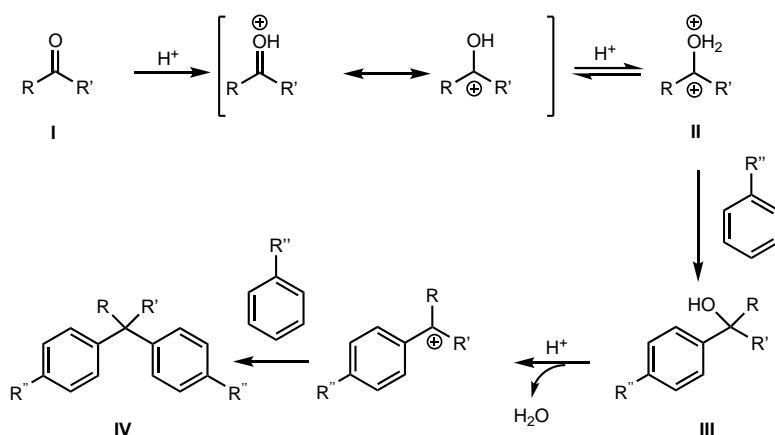


Figura 7- Reacción de hidroxilación de arenos.

En condiciones superácidas, es posible una mayor protonación o protosolvatación de los aldehídos o cetonas protonados, lo que conduce a intermedios mucho más reactivos, los denominados superelectrófilos según la definición de Olah, cuya reactividad excede significativamente de la de sus monocaciones correspondientes en condiciones de reacción convencionales. Estos intermedios super-electrofilicos o multi-iónicos pueden sufrir sucesivas reacciones de condensación con nucleófilos más débiles, por lo que es posible su reacción incluso con anillos aromáticos desactivados<sup>15</sup> (Figura 7, R= alquilo, arilo; R'= grupo no extractor de carga).

La presencia de un grupo fuertemente extractor en la cetona inicial como puede ser un sustituyente trifluorometilo, favorece también la reacción al aumentar considerablemente la electrofilia del intermedio carbocatiónico. En este caso se trata de un ion monocatiónico muy electrófilo que también conduce a diaril derivados con rendimientos excelentes cuando trifluorometilcetonas reaccionan con hidrocarburos aromáticos desactivados.<sup>16</sup> Siguiendo esta estrategia, Zolotukhin y col. han desarrollado

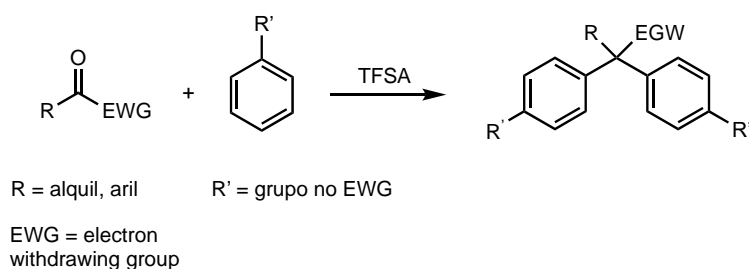
<sup>14</sup> E. Preis, C. Widling, U. Scherf, S. Patil, G. Bruncklaus, J. Schmidt, A. Thomas *Polym. Chem.* **2011**, 2, 2186.

<sup>15</sup> (a) G. A. Olah *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 767. (b) D. A. Klumpp *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 2004. (c) M. J. O'Connor, K. N. Boblak, M. J. Topinka, P. J. Kindelin, J. M. Briski, C. Zheng, D. A. Klumpp *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3266.

<sup>16</sup> W. D. Kray, R. W. Rosser *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1186.



un método de preparación de polímeros lineales de alto peso molecular mediante reacción de cetonas activadas (2,2,2-trifluoroacetofenona, isatina, ninhidrina, etc.) con diferentes compuestos aromáticos (bifenilo, *p*-terfenilo, *p*-quaterfenilo, bifenol, binaftol, etc.), utilizando superácidos (ácido trifluorometanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético y mezclas de ellos).<sup>17</sup> (Esquema 2).



*Esquema 2- Preparación de polímeros lineales de alto peso molecular.*

A partir de un material poroso similar al que se acaba de describir, como objetivo general de este Trabajo Fin de Grado se pretende la síntesis de nuevas redes poliméricas porosas (PPNs) que incorporen en su estructura diferentes organocatalizadores bifuncionales quirales. Los catalizadores heterogéneos deberán ser fáciles de preparar, selectivos, robustos y reciclables, que puedan usarse en química de flujo bajo condiciones sostenibles, con objeto de mejorar factores como la migración del catalizador y la mejora del rendimiento catalítico en largos ciclos de uso.

<sup>17</sup> (a) H. M. Colquhoun, M. G. Zolotukhin, L. M. Khalilov, U. M. Dzhemilev *Macromolecules* **2001**, *34*, 1122. (b) M. G. Zolotukhin, L. Fomina, R. Salcedo, L. E. Sansores, H. M. Colquhoun, L. M. Khalilov *Macromolecules* **2004**, *37*, 5140. (c) M. G. Zolotukhin, S. Fomine, L. M. Lazo, R. Salcedo, L. E. Sansores, G. G. Cedillo, H. M. Colquhoun, J. M. Fernandez-G, A. F. Khalizov *Macromolecules* **2005**, *38*, 6005. (d) A. L. Lira, M. G. Zolotukhin, L. Fomina, S. Fomine *Macromol. Theor. Simul.* **2007**, *16*, 227. (e) L. I. Olvera, M. T. Guzmán-Gutiérrez, M.G. Zolotukhin, S. Fomine, J. Cárdenas, F. A. Ruiz-Trevino *Macromolecules* **2013**, *46*, 7245. (f) U. J. Castillo, M. G. Zolotukhin, L. Fomina, D. R. Nieto, L. O. Garza, S. Fomine *J. Mol. Model.* **2013**, *19*, 793.

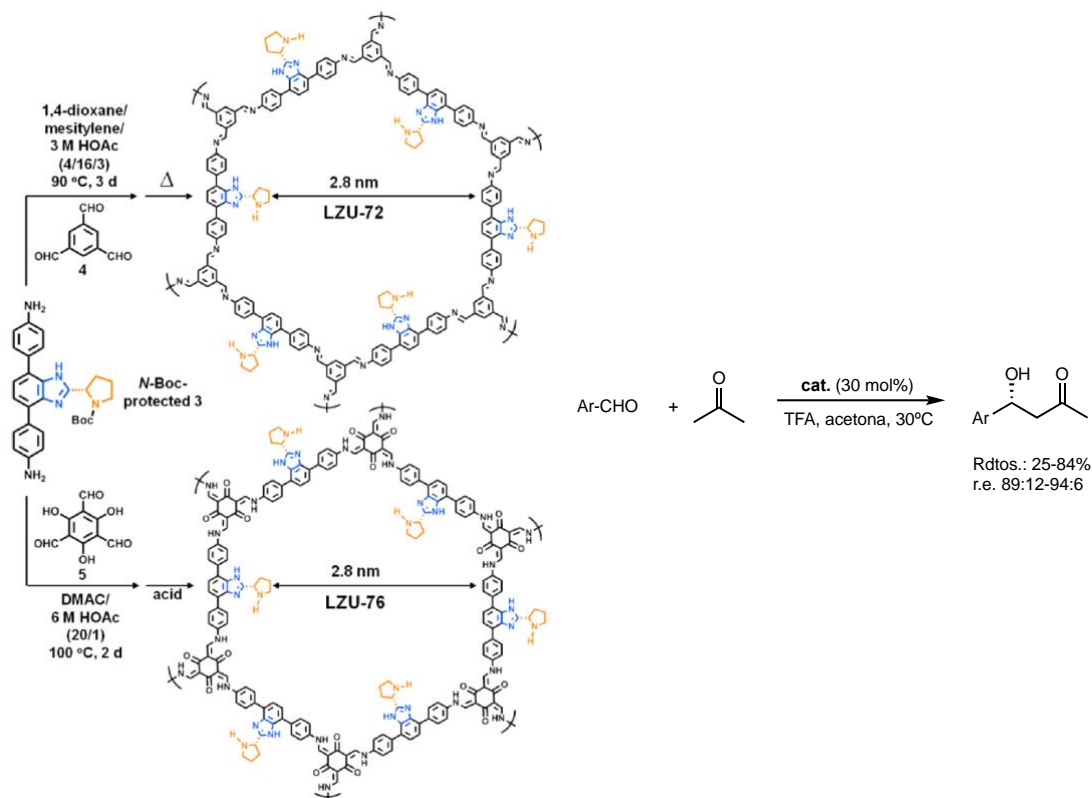
## **ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**

En el apartado de *Introducción* de esta memoria, se han mostrado los tipos de materiales porosos orgánicos más habituales, así como sus características generales. Su estudio constituye un tema interés y actualidad dentro de la comunidad científica dadas sus aplicaciones tales como el almacenamiento de gases, separaciones, sensores inteligentes o catálisis, entre otros. Dada la amplitud del tema y considerando los objetivos de este trabajo, sólo se van a describir a continuación varios ejemplos en los que COFs se utilizan como soporte de organocatalizadores quirales de reacciones estereoselectivas.

La L-prolina así como prolinamidas derivadas de ella constituyen un grupo de aminocatalizadores extremadamente útil en síntesis estereocontrolada. El alojamiento de estos catalizadores quirales en materiales poliméricos porosos comienza a ser un área de estudio relevante dentro de la catálisis heterogénea. Un ejemplo lo describe el grupo de Wang.<sup>18</sup> En su trabajo preparan varios materiales porosos quirales covalentes (CCOFs) cuya estructura cristalina y simétrica garantiza la dispersión homogénea del catalizador quiral por el material, así como una elevada funcionalización (Esquema 3). Esto lo consiguen cambiando el método habitual de funcionalización de estos materiales, de modo que primero funcionalizan el monómero quiral y luego proceden a la polimerización. La actividad del catalizador preparado se evalúa en la reacción aldólica asimétrica entre aldehídos aromáticos y acetona la cual proporciona los correspondientes aldoles con enantioselectividades excelentes (88:12-94:6), se recupera fácilmente después de centrifugación y puede reutilizarse al menos tres veces sin pérdida de enantioselectividad.

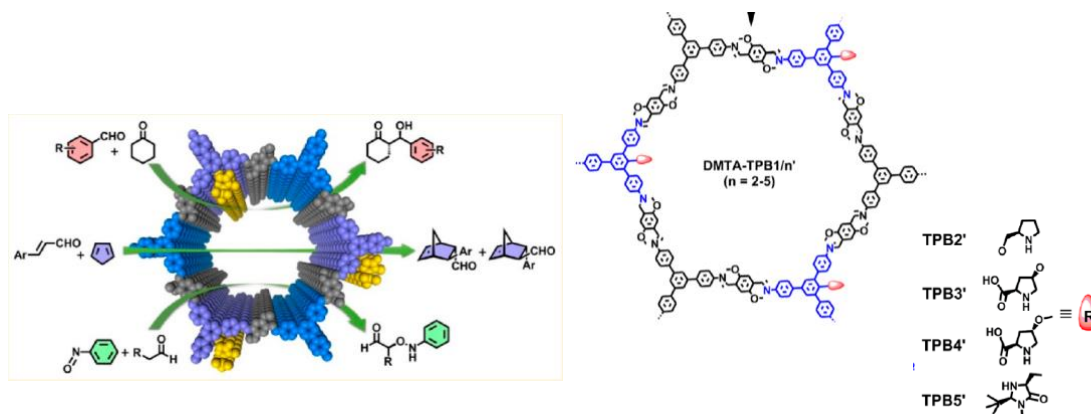
---

<sup>18</sup> H. -S. Xu, S. -Y. Ding, W. -K. An, H. Wu, W. Wang *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11489.



Esquema 3-a) Representación esquemática de la síntesis directa de CCOFs. b) Prueba catalítica realizada con LZU-76 para una reacción aldólica

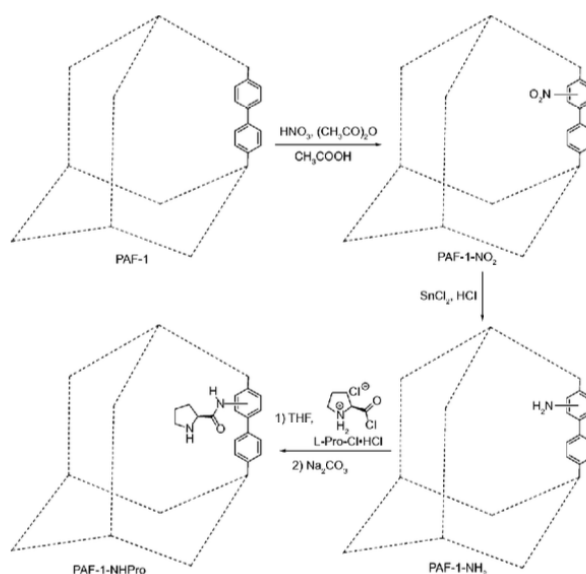
En un trabajo análogo, Liu y Cui<sup>19</sup> sintetizan series de 2D-CCOFs portadores de pirrolidinas e imidazolidinas quirales que se muestran como catalizadores heterogéneos muy eficientes en reacciones de aminooxilación asimétrica, aldólica y Diels-Alder. Los materiales demuestran tener una muy buena estabilidad química y cristalinidad.



Esquema 4- Representación estructural de los CCOFs descritos.

<sup>19</sup> J. Zhang, X. Han, X. Wu, Y. Liu, Y. Cui *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8277.

En los dos ejemplos mostrados previamente, la funcionalización de la red polimérica se realiza mediante la introducción de la unidad quiral antes de la polimerización. Es posible también realizar el proceso una vez formado el polímero, aunque es indiscutible la dificultad que esto conlleva debido a la ausencia de grupos funcionales. A pesar de ello, las condiciones drásticas de reacción necesarias para incorporar la prolinamida quiral que actuará como catalizador (Esquema 5), pueden ser soportadas por estos materiales orgánicos porosos sin alterar sus estructuras ni el tamaño de los poros.<sup>20</sup>

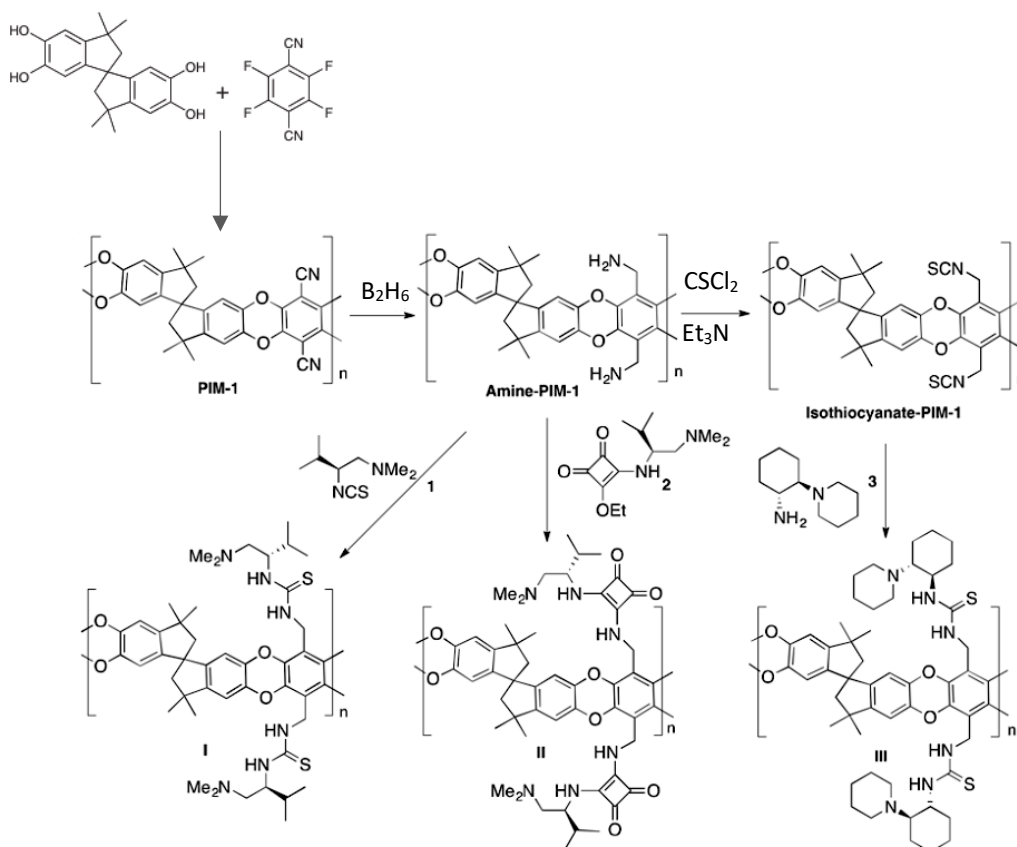


Esquema 5- Ruta sintética de PAF ligado a L-prolinamidas.

Después de llevar a cabo un proceso de nitración de anillos aromáticos estándar seguido de la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) en medio ácido se obtiene **PAF-1-NH<sub>2</sub>**, que puede ser ya funcionalizada con L-prolina mediante el empleo de su cloruro de ácido correspondiente. Cuando se emplea **PAF-1-NHPro** en la reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído, se obtienen buenos valores para la diastereo- y enantioselectividad. Aunque lo realmente interesante es la extraordinaria estabilidad química y reciclabilidad del catalizador de modo que puede participar en al menos 10 ciclos sin pérdida en la estereoselectividad.

<sup>20</sup> P. Chen, J. Sun, L. Zhang, W. Ma, F. Sun, G. Zhu *Sci China Mater* **2019**, 62, 194.

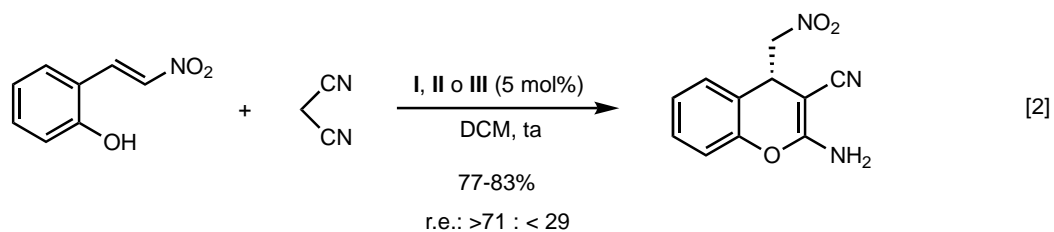
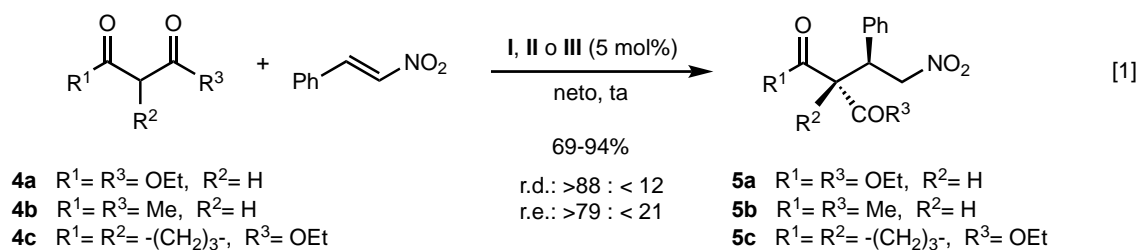
Recientemente, en nuestro grupo de investigación se han preparado varias tioureas y escuaramidas quirales bifuncionales poliméricas mediante la modificación de polímeros con microporosidad intrínseca (PIMs), para ser usadas como organocatalizadores fácilmente recuperables.<sup>21</sup> Después de preparar **PIM-1** mediante co-polimerización de un derivado de bis-catecol con perfluorobenceno activado con grupos extractores de carga (Esquema 6) se le transforma en la amina correspondiente mediante reducción con borano, **Amina-PIM-1**, o en el **Isotiocianato-PIM-1** empleando tiofosgeno. Estos dos precursores son los que permiten la síntesis directa de dos tioureas derivadas de L-valina (**I**) o de ciclohexanodiamina (**III**) y una escuaramida derivada de L-valina (**II**).



Esquema 6- Síntesis de las tioureas **I**, **III** y de la escuaramida **II** a partir de **PIM-1**.

<sup>21</sup> (a) M. Valle, L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Polymers* **2019**, *11*, 13. (b) P. M. Budd, E. S. Elabas, B. S. Ghanem, S. Makhseed, N. B. McKeown, K. J. Msayib, C. E. Tattershall and D. Wang. *Adv. Mater.*, **2004**, *16*, 456.

La actividad catalítica de estos polímeros se ha probado en la adición nitro-Michael estereoselectiva (Esquema 7, [1]) y en un proceso cascada Michael-ciclación (ec, [2]), demostrando que los catalizadores soportados sobre **PIM-1** son fácilmente recuperables y reutilizables al menos durante seis ciclos sin perder su eficacia.



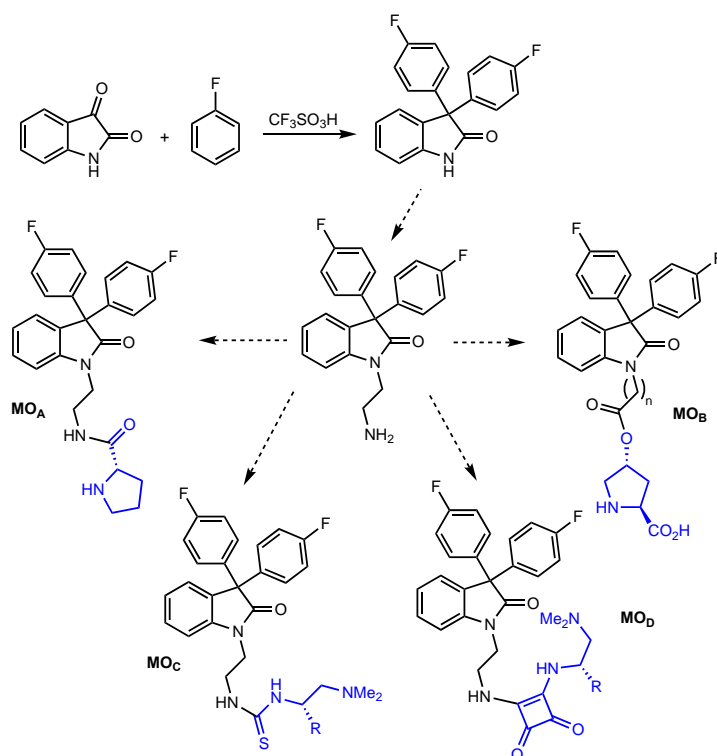
Esquema 7-Pruebas catalíticas realizadas con I, II y III.

## OBJETIVOS

En vista de los antecedentes bibliográficos anteriormente expuestos, se plantean para el TFG los siguientes objetivos:

### 1. Preparación de organocatalizadores bifuncionales quirales monoméricos (MO<sub>A</sub>-MO<sub>D</sub>).

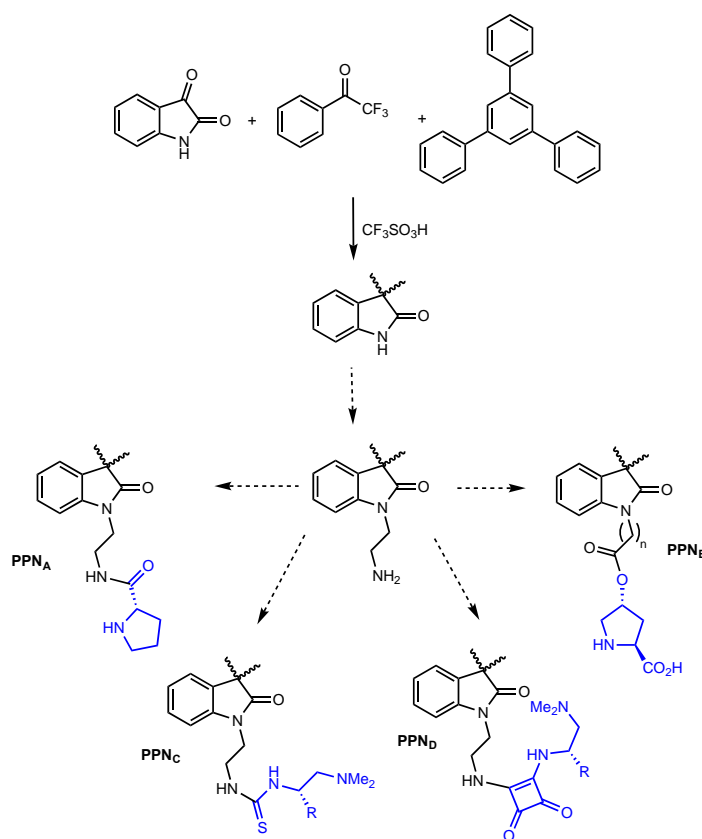
En una primera fase, se va a realizar la síntesis de un *modelo de PPN* (un 3,3'-diariloxindol) mediante la reacción de isatina con dos moléculas de un compuesto aromático monofuncional (fluorobenceno) (Esquema 8). A continuación, en una serie de pasos sucesivos se prepararán de manera secuencial los diferentes organocatalizadores planificados sobre dicho modelo (prolinamida, hidroxiprolina, tiourea y escuaramida, estas últimas derivadas de L-valina). Esto permitirá hacer un seguimiento por RMN de las reacciones (técnica que no se podrá utilizar con la red polimérica ya que es insoluble), así como por FT-IR, técnica fundamental para el seguimiento de la funcionalización de los organocatalizadores poliméricos.



Esquema 8- MO<sub>A</sub>-MO<sub>D</sub>.

## 2. Preparación de organocatalizadores bifuncionales quirales alojados en el interior de redes poliméricas porosas (PPN<sub>A</sub>-PPN<sub>D</sub>).

Según los resultados obtenidos en el apartado anterior, en la siguiente fase se estudiará la funcionalización sobre el polímero proporcionado por el grupo de “Cristales Líquidos y Nuevos Materiales” del IU Cinquma y que ha sido sintetizado a partir de 1,3,5-trifenilbenceno, trifluoroacetofenona e isatina (Esquema 9).



Esquema 9- PPN<sub>A</sub>-PPN<sub>D</sub>.

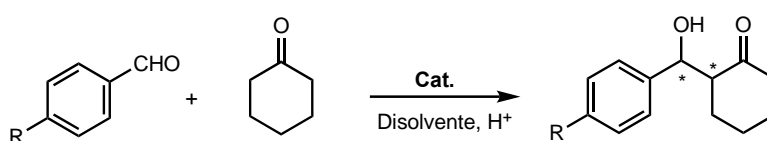
Teniendo en cuenta que debido a la situación provocada por el estado de alarma decretado por el Gobierno de España el 15 de marzo de 2020, que ha conducido a la supresión de todas las actividades docentes presenciales en la Universidad de Valladolid, la realización de la parte experimental de este TFG se ha visto considerablemente reducida de manera que los objetivos planteados inicialmente para el trabajo han tenido que ser replanteados. Por ello, en el siguiente capítulo de *Resultados y discusión* se expondrán con detalle la síntesis de la prolinamida monomérica (**MO<sub>A</sub>**) y de la soportada



sobre la red polimérica (**PPN<sub>A</sub>**), así como una síntesis parcial de la hidroxiprolina monomérica (**MO<sub>B</sub>**)

### 3. Estudio de la actividad catalítica mostrada por los organocatalizadores preparados en un proceso de adición aldólica.

Finalmente se estudiará la actividad catalítica de las prolinamidas bifuncionales sintetizadas en la reacción aldólica diastereo- y enantioselectiva de aldehídos aromáticos con ciclohexanona (Esquema 10).



*Esquema 10- Reacción aldólica estereoselectiva.*

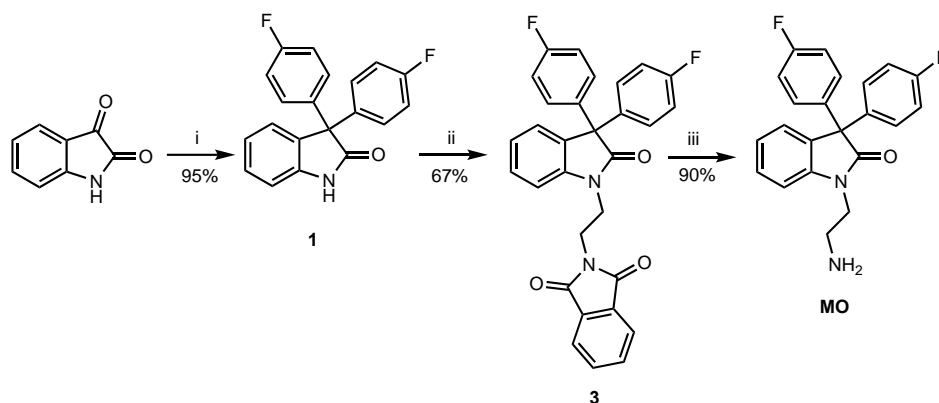
## RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo y su discusión se van a exponer de acuerdo a los objetivos fijados: (i) síntesis de los organocatalizadores quirales monoméricos (**MO<sub>A</sub>**-**MO<sub>B</sub>**); (ii) síntesis de la prolinamida quiral soportada sobre una red polimérica porosa (**PPN<sub>A</sub>**), y (iii) estudio de su actividad catalítica.

### 1. Síntesis de organocatalizadores bifuncionales quirales monoméricos (**MO<sub>A</sub>**-**MO<sub>B</sub>**).

#### 1.1. Síntesis del modelo.

En el Esquema 11 se indica el procedimiento apropiado para la síntesis del modelo **MO**, según se encuentra descrito en bibliografía.<sup>22</sup>



Esquema 11- Reactivos y condiciones: (i)  $C_6H_5F$ ,  $CF_3SO_3H$ ,  $CHCl_3$ ,  $0^\circ C$  a ta. (ii) N-(2-bromoetil)ftalimida (**2**),  $K_2CO_3$ , NMP,  $60^\circ C$ , 24h. (iii)  $N_2H_4$ , MeOH,  $40^\circ C$ , 24h.

La síntesis de 3,3-bis(4-fluorofenil)indolin-2-ona (**1**) se realiza mediante la reacción de Klumpp entre isatina y fluorobenceno en cloroformo y con la presencia de ácido triflico. Se trata de un proceso de sustitución electrófila aromática acorde con el mecanismo comentado en la *Introducción* de este trabajo. A continuación, la reacción de (**1**) con N-(2-bromoetil)ftalimida (**2**),<sup>23</sup> en presencia de carbonato potásico que actúa como base y

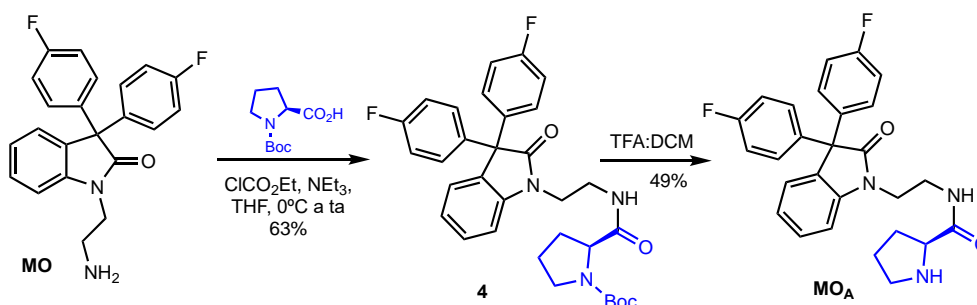
<sup>22</sup> La secuencia de síntesis se ha realizado en nuestro laboratorio, aunque no directamente por mí. Esa es la razón por la que no se ha incluido en la parte experimental. La ruta se describe en la ref. 11.

<sup>23</sup> El compuesto (**2**) se prepara a partir de ftalimida potásica con muy buen rendimiento según un procedimiento referible descrito en la literatura: L. Cheng, Z. Jiang, J. Dong, B. Cai, Y. Yang, X. Li, C. Chen *J. Colloid. Interface Sci.* **2013**, 401, 97.

utilizando *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) como disolvente proporciona el compuesto (**3**) con un rendimiento moderado del 67%. Finalmente, la eliminación del grupo ftalimida de (**3**) mediante hidrazinolisis conduce al aminoderivado (**MO**) con rendimiento muy bueno del 90%. Este compuesto presenta en el espectro de resonancia magnética de protón una señal característica a 1.87 ppm, como un singlete ancho correspondiente a los dos hidrógenos de la amina primaria.

### 1.2. Síntesis de la prolinamida bifuncional quiral (**MO<sub>A</sub>**).

La transformación del aminoderivado (**MO**) en la prolinamida (**MO<sub>A</sub>**) se realiza mediante un procedimiento en dos etapas (Esquema 12). En primer lugar, la reacción con Boc-L-prolina en presencia de cloroformiato de etilo y trietil amina seca en THF siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la bibliografía,<sup>24</sup> proporciona el compuesto (**4**) después de 16h a temperatura ambiente, con un rendimiento del 63%. A continuación, la eliminación del grupo *tert*-butoxicarbonilo con ácido trifluoroacético en diclorometano conduce a la prolinamida quiral deseada con un rendimiento del 49%.



Esquema 12. Síntesis **MO<sub>A</sub>**.

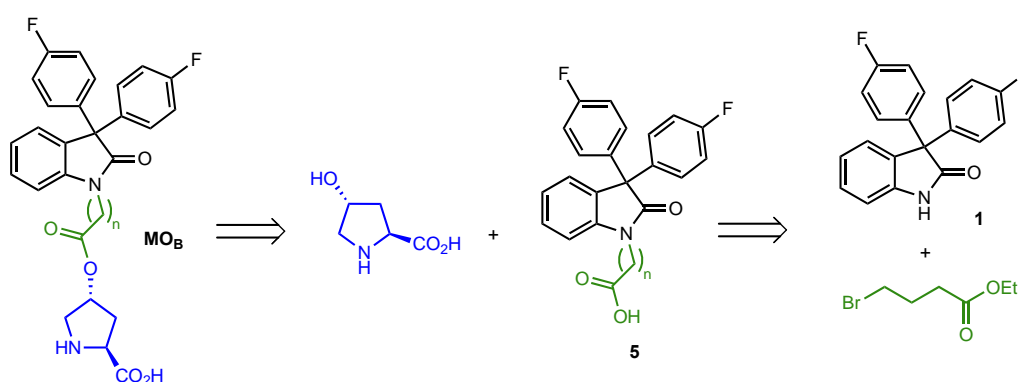
La activación del grupo ácido de la prolina con cloroformiato de etilo gracias a la formación de un anhídrido mixto que puede ser atacado con mayor facilidad por el nucleófilo, es una de las múltiples opciones que existen para llevar a cabo esta reacción. Su elección ha venido determinada no por el rendimiento que proporciona, puesto que un 63% puede considerarse como moderado, si no porque el método permite una

<sup>24</sup> A. R. Katritzky, H. -Y. He, A. K. Verma *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 933.

sencilla eliminación de los subproductos, aspecto especialmente relevante cuando este procedimiento se realice con el soporte polimérico sólido.

### 1.3. Síntesis de la prolina quiral ( $MO_B$ ).

Para llevar a cabo la preparación de la prolina quiral monomérica ( $MO_B$ ) se plantea el análisis retrosintético del Esquema 13. Mediante la alquilación de 3,3-bis-(4-fluorofenil)indolin-2-ona (**1**) ya preparada, con 4-bromobutirato de etilo, se obtiene el ácido carboxílico (**5**) cuya esterificación con *trans*-4-hidroxi-(L)-prolina proporcionará la prolina monomérica deseada.

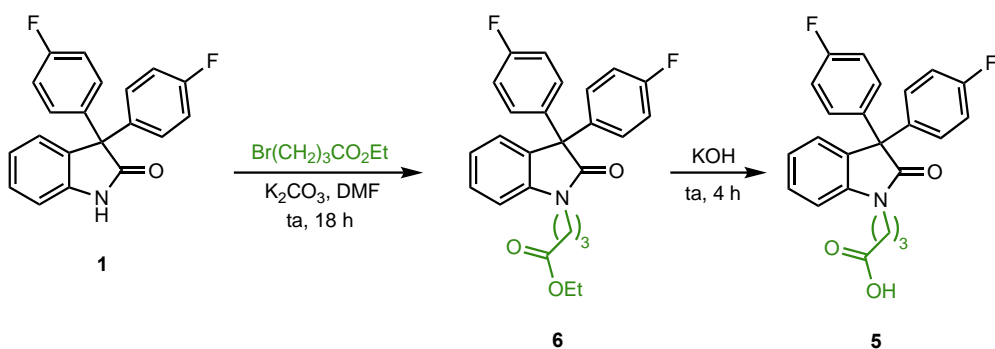


Esquema 13. Retrosíntesis del catalizador  $MO_B$ .

La ruta de síntesis comienza con la alquilación del derivado de oxoindol (**1**) con un exceso de 4-bromobutirato de etilo comercial. Un proceso análogo de *N*-alquilación de derivados de isatinas está descrito por Muthusamy y col.<sup>25</sup> La reacción se realiza en dimetilformamida y utilizando carbonato de potasio como base. Después de 18 h de agitación a temperatura ambiente se obtiene el compuesto (**6**) (Esquema 14), según se confirma con el espectro de  $^1H$  RMN de la masa de reacción. Después de la correspondiente purificación del compuesto por cromatografía en columna se podría determinar el rendimiento para la transformación y abordar el siguiente paso de la síntesis que consistiría en la hidrólisis con disolución acuosa de hidróxido de sodio del éster etílico obtenido en el paso anterior.<sup>26</sup>

<sup>25</sup> S. Muthusamy, K. Selvaraj, E. Suresh *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 162.

<sup>26</sup> El paso de (**6**) a (**5**) no se ha podido llevar a cabo experimentalmente en el laboratorio por el cese de la actividad presencial.

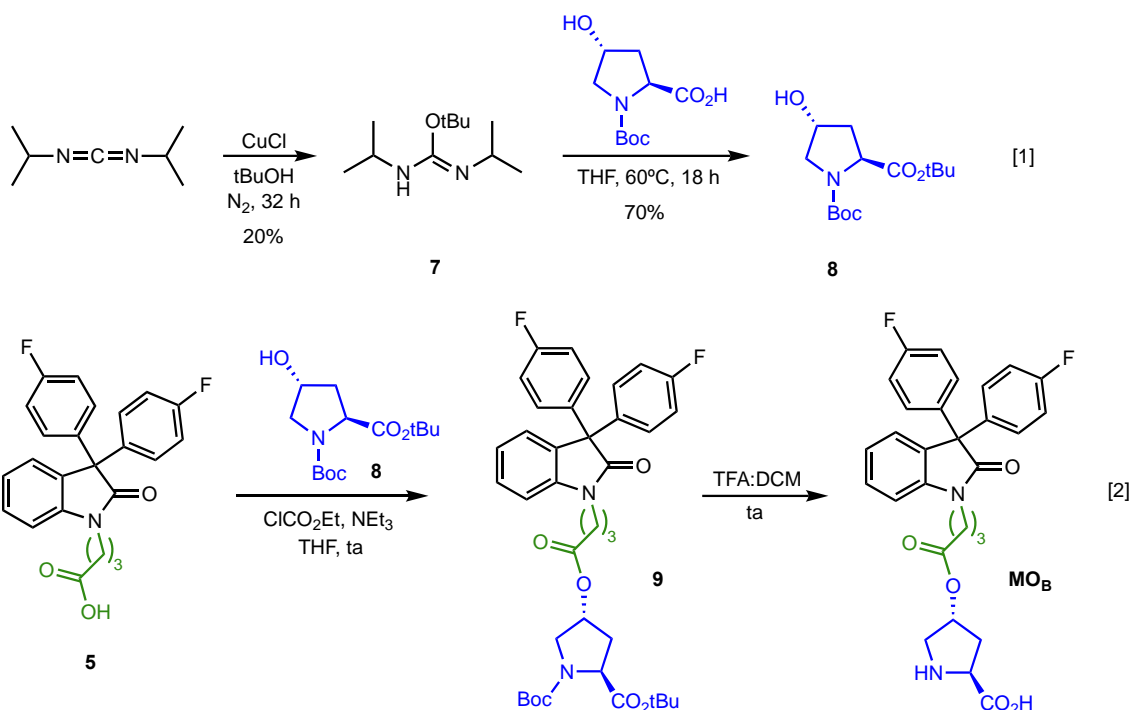


Esquema 14. Síntesis de compuesto carboxílico 5.

Por otro lado, se lleva a cabo la transformación de (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-hidroxiprolina comercial al *tert*-butil éster correspondiente para que el proceso de esterificación planificado con el ácido carboxílico (**5**) se realice adecuadamente. Para ello se hace reaccionar la hidroxiprolina con diisopropil isourea (**7**) recién preparada (Esquema 15, [1]), obteniéndose el compuesto (**8**) con un rendimiento del 70%.<sup>27</sup> La diisopropil isourea utilizada en esta reacción, compuesto (**7**), no es comercial y se prepara de acuerdo al procedimiento descrito en bibliografía a partir de 1,3-diisopropilcarbodiimida.<sup>28</sup> A pesar de que el rendimiento teórico referido es del 98%, tan sólo hemos conseguido alcanzar el 20%. Es probable que este desajuste se deba a que aún no hemos podido optimizar de forma apropiada las condiciones de reacción además del problema que supone la inestabilidad de la isourea, para quien se refiere que su uso se haga nada más sintetizarla para no afectar al resultado final del proceso siguiente.

<sup>27</sup> X. C. Cambeiro, R. Martín-Rapún, P. O. Miranda, S. Sayalero, E. Alza, P. Llanes, M. A. Pericàs *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1486.

<sup>28</sup> K. R. West, K. D. Bake, S. Otto *Org. Lett.* **2005**, 7, 2615.



Esquema 15. Síntesis MO<sub>B</sub>.

Una vez preparada la hidroxiprolina (**8**) convenientemente protegida, se hará reaccionar con el ácido carboxílico (**5**) (ec, [2]). Tanto este paso como el siguiente no se han realizado en el laboratorio, pero se trata de transformaciones relativamente sencillas que muy probablemente transcurrirán según esperado. La esterificación del ácido (**5**) se plantea realizarla mediante el uso de cloroformiato de etilo, transformación ya realizada en este trabajo y que también ha sido desarrollada por Singh y col.<sup>29</sup> con un derivado de hidroxiprolina análogo. La hidrólisis final en el derivado (**9**) de los grupos *N*-Boc y *tert*-butoxicarbonilo con ácido trifluoroacético en diclorometano es también un procedimiento habitual en la eliminación de estos grupos protectores y conducirá a la prolina quiral bifuncional monomérica (**MO<sub>B</sub>**).

## 2. Síntesis de la prolina quiral alojada en el interior de la red polimérica porosa (PPN<sub>A</sub>).

Según un diseño de síntesis como el indicado en el Esquema 9 de los *Objetivos* de esta memoria, el grupo de “Cristales Líquidos y Nuevos Materiales” del IU Cinquima ha

<sup>29</sup> G. D. Yadav, S. Singh *RSC Adv.* **2016**, *6*, 100459.

preparado un copolímero (**PPN**) como el que se recoge en la Figura 8, a partir de 1,3,5-trifenilbenceno, isatina y trifluoroacetofenona en proporción relativa 8:9:3. Este material es el que se ha utilizado para encapsular al organocatalizador. Presenta una elevada rigidez y resistencia térmica y química, así como un elevado volumen libre que permita alojar moléculas de un cierto tamaño.

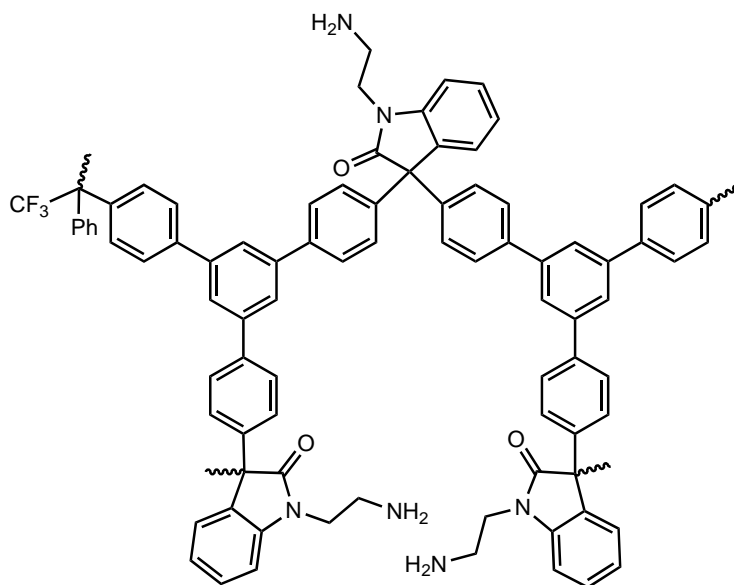
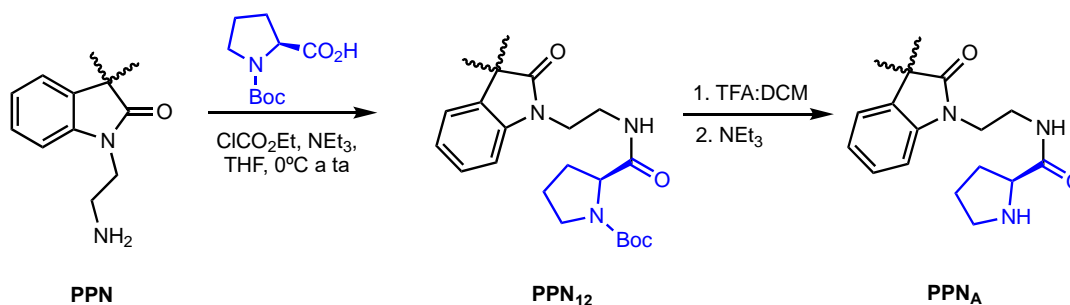


Figura 8- Red polimérica porosa suministrada para el TFG.

La funcionalización efectiva del polímero, es decir, los mmoles de aminoetil isatina que hay en 1 g de polímero, es  $f = 0.61 \text{ mmol g}^{-1}$ . El cálculo se hace a partir del contenido en nitrógeno (1.71%), determinado mediante análisis elemental ( $f/f_{max} = 0.83$ ).

Tomando como referencia la síntesis de la prolinamida quiral monomérica (**MO<sub>A</sub>**), se prepara el organocatalizador confinado en el polímero (**PPN**). Las dos etapas necesarias se indican en el Esquema 16.



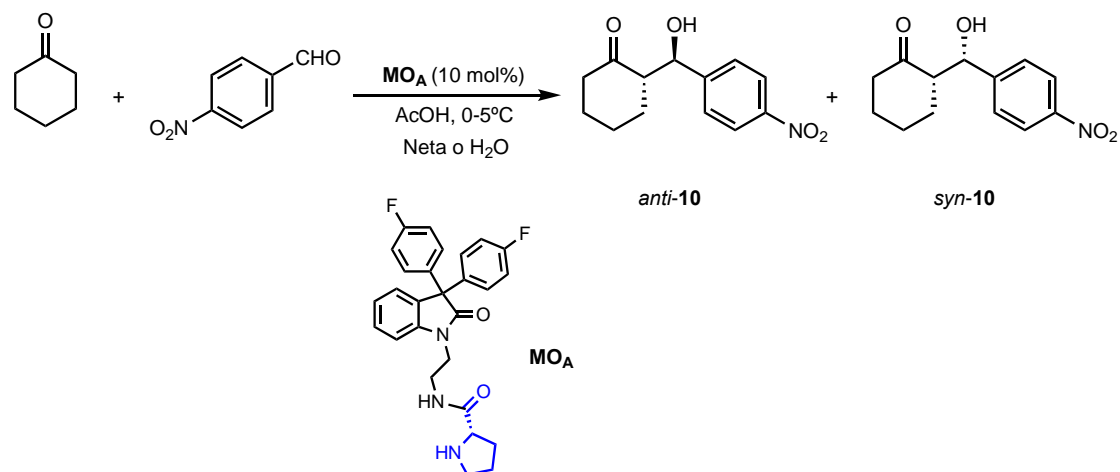
Esquema 16. Síntesis PPN<sub>A</sub>.

El tratamiento de (**PPN**) con una mezcla de cloroformiato de etilo y Boc-L-prolina en THF a temperatura ambiente durante 30 h proporciona la Boc-prolinamida soportada (**PPN<sub>12</sub>**) que se lava exhaustivamente con agua, metanol, DCM y dietil éter y se seca hasta pesada constante. A continuación, el tratamiento con ácido trifluoroacético permite eliminar el grupo Boc y después de lavados con NEt<sub>3</sub>/agua, agua, metanol, DCM y dietil éter se obtiene el polímero funcionalizado (**PPN<sub>A</sub>**), cuyo análisis elemental de nitrógeno (2.00% N) determina de forma tentativa una funcionalización de  $f = 0.48 \text{ mmol g}^{-1}$ .<sup>30</sup>

### 3. Estudio de la actividad catalítica mostrada por los organocatalizadores preparados en un proceso de adición aldólica.

#### 3.1. Estudio de las condiciones de la reacción aldólica.

A continuación, en el Esquema 17 se muestra la reacción aldólica correspondiente a la adición nucleófila de ciclohexanona a 4-nitrobenzaldehído para dar lugar a la mezcla de los estereoisómeros *anti* y *syn* de 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexan-1-ona (**10**) catalizada por la prolinamida bifuncional quiral, **MO<sub>A</sub>**.



Esquema 17-Reacción aldólica catalizada por **MO<sub>A</sub>**.

<sup>30</sup> En la *Parte experimental* de esta memoria se recoge cómo se puede calcular la funcionalización de un polímero ( $f$ ) a partir del análisis elemental y la funcionalización máxima ( $f_{max}$ ).



La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 5°C, utilizando un 10 mol% de catalizador y ácido acético como cocatalizador. Además, se opta por utilizar dos medios de reacción diferentes, agua y ausencia de disolvente y comparar así los rendimientos y estereoselectividades en las dos condiciones. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1- Resultados de la reacción aldólica catalizada por **MO<sub>A</sub>**.

Condiciones	Tiempo	Rendimiento	<i>Anti/syn</i>	Re ( <i>anti</i> ) (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ):(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i> )
<b>Neta</b>	40h	73%	80:20	93:7
<b>Acuosa</b>	16h	65%	85:15	95:5

Como puede observarse en la tabla, la reacción es mucho más rápida cuando se trabaja en agua que cuando se realiza en ausencia de disolvente. Sin embargo, el rendimiento final obtenido para los aldoles *anti* y *syn* después de la purificación en columna, es superior en condiciones netas. Es posible que esta diferencia se deba a la manipulación de la masa de reacción adicional que exige el trabajo en agua, algo que debería ser optimizado repitiendo de nuevo la reacción. En cuanto a la diastereoselectividad<sup>31</sup> y enantioselectividad<sup>32</sup> de ambos procesos, se observan unos resultados muy similares: una diastereoselectividad algo superior a favor del isómero *anti* en agua y una enantioselectividad excelente en ambos casos, siendo mayoritario el aldol *anti* de configuración (2*S*, 1'*R*) de acuerdo con la descripción dada para el compuesto en bibliografía.<sup>33</sup>

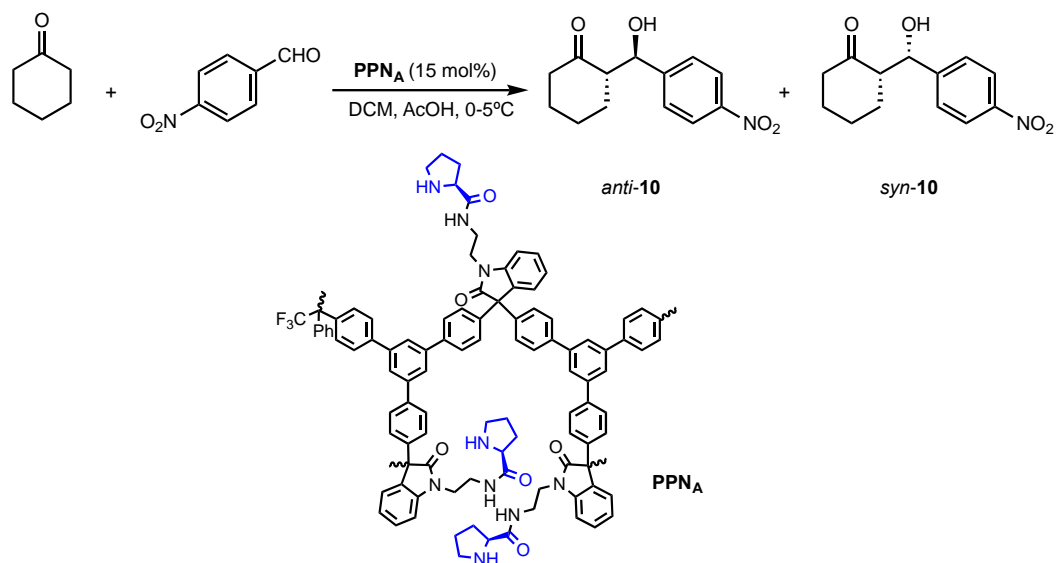
### 3.2. Estudio de la actividad catalítica de **PPN<sub>A</sub>**

En el siguiente esquema (Esquema 18), se describe la misma reacción aldólica que en el punto anterior, utilizando **PPN<sub>A</sub>** como catalizador.

<sup>31</sup> Determinada a partir del espectro de H<sup>1</sup> RMN, de la masa de reacción mediante la integración de señales aisladas correspondientes a cada diastereoisómero.

<sup>32</sup> Determinada por HPLC quiral, comparando los tiempos de retención para los dos enantiómeros con los del racemato preparado y descrito en la *Parte experimental* de esta memoria.

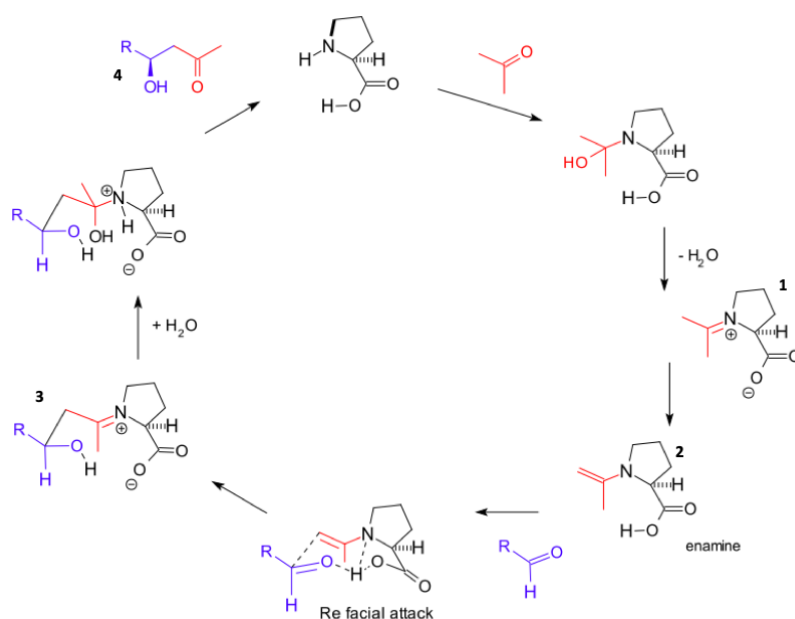
<sup>33</sup> J. Agarwal, R. K. Peddinti *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6390.



Esquema 18- Reacción aldólica catalizada por PPN<sub>A</sub>.

En esta ocasión se ha utilizado un 15 mol% de catalizador y la reacción se lleva a cabo en diclorometano. Esto se debe a que es necesario el hinchamiento del polímero para permitir que los reactivos difundan en el interior del poro y pueda darse la reacción catalizada. Tras 64 h a una temperatura entre 0 y 5°C, se filtra la masa de reacción para retirar el catalizador, se lava exhaustivamente y se concentra al rotavapor para eliminar el disolvente orgánico. Después de realizar un <sup>1</sup>H RMN a la masa de reacción se determina una relación diastereomérica de 77:23. Lamentablemente el trabajo experimental no se ha podido completar pero queda constatada la actividad catalítica de la prolinamida quiral alojada en el interior de la red polimérica porosa. La investigación continuaría con la determinación del exceso enantiomérico usando técnicas de HPLC quiral, seguido del estudio de la reciclabilidad del polímero tras su utilización.

El mecanismo general de una reacción aldólica catalizada por L-prolina, se muestra en el Esquema 19.<sup>34</sup> Este ciclo catalítico incluye la formación de un intermedio imínico (**1**) entre el compuesto carbonílico correspondiente y la prolina, seguido de la condensación de la especie imínica generando una enamina (**2**). Esta activación vía enamina incrementa la densidad electrónica en el carbono nucleofílico con respecto a la del carbono del compuesto carbonílico de partida, haciendo que sea más reactivo. Se forma un enlace C-C entre la enamina y el aldehído, además se produce la coordinación mediante un enlace de hidrógeno entre grupo carbonilo del aldehído y el hidrógeno del grupo carboxílico de la prolina (o en el caso de la prolinamida, el grupo amida), esto permite el control de la estereoquímica de la reacción (Figura 9). Por último, la hidrólisis del nuevo ion iminio (**3**), permite la liberación del producto de reacción (**4**) y recuperación del catalizador.



Esquema 19-Ciclo catalítico de la reacción aldólica vía enamina.

La reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído proporciona cuatro estereoisómeros que son dos parejas de enantiómeros de los diastereoisómeros *anti* y *syn*. Su formación puede explicarse considerando que la enamina formada por reacción

<sup>34</sup> Irene Velilla Martínez. "Catálisis asimétrica vía enaminas: reacciones nitrosoaldólica y de Mannich catalizadas por pirrolidinas quirales", Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco. 2011.

de la cetona con la prolinamida del catalizador puede adoptar dos conformaciones (enamina *anti* y enamina *syn*) que reaccionan con el aldehído por su cara *re* o *si*, dependiendo de la coordinación con el catalizador mediante enlace de hidrógeno. En la Figura 9 se detalla la formación de los cuatro estereoisómeros en el caso de que la L-prolina catalice la reacción.

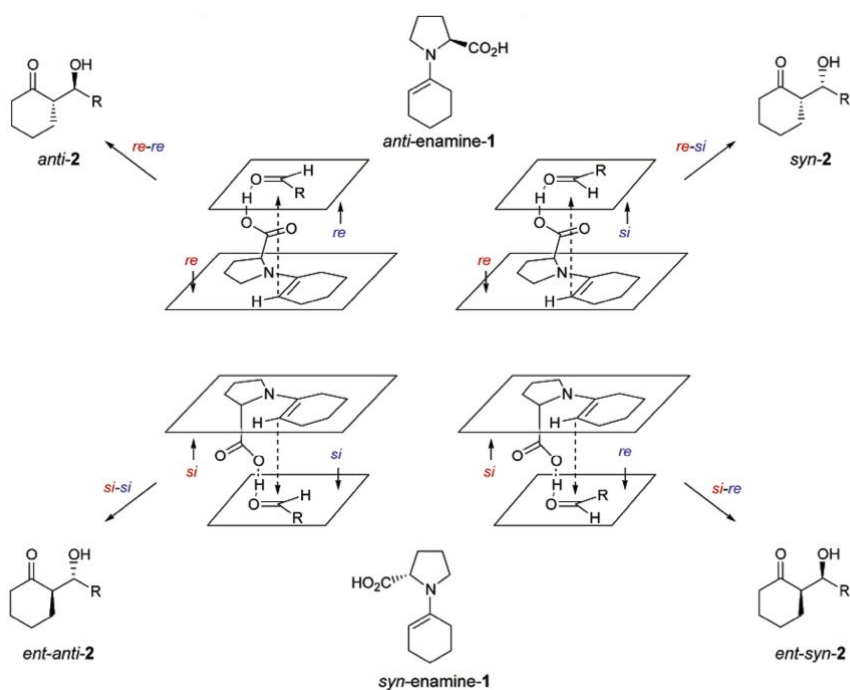


Figura 9-Posibles estereoisómeros utilizando L-prolina como catalizador.<sup>35</sup>

<sup>35</sup> S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.

## **EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS**

### **General remarks.**

$^1\text{H}$  (400 MHz or 500 MHz) and  $^{13}\text{C}$  NMR (100 or 126 MHz) spectra were recorded with Varian AV-400 or Varian 500/54 instruments. The usual solvent was deuterated chloroform. The chemical shifts in the  $^1\text{H}$  spectra ( $\delta$ ) were expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane and coupling constants ( $J$ ) in hertz (Hz). In the case of  $^{13}\text{C}$  NMR, are referenced to the carbon resonance of the solvent.  $^{13}\text{C}$  spectra were recorded with proton decoupling using DEPT 90, DEPT 145 and HSQC experiments to assign the multiplicity of signals.

**Infrared spectra** were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer. The frequencies of the characteristic absorption bands ( $\nu$ ) were expressed in  $\text{cm}^{-1}$ .

**Flash Chromatography** was carried out on silica gel (230–240 mesh).

**Chiral HPLC analysis** was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and a UV-2075 UV/Vis detector) and on Hewett-Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using several quiral columns.

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

**Thin Layer Chromatography** was performed on glassbacked plates coated with silica gel 60 and F254 indicator, and visualized by under UV light,  $\text{I}_2$  vapor, potassium permanganate solution or by staining with phosphomolybdic acid solution.

**ESI-MS** for the characterization of new compounds was performed on a Finnigan MAT SSQ 7000 instrument or an ESI API 150EX and is reported as mass-per-charge ratio  $m/z$  (intensity in %, [assignment]). **ESI HRMS** for the characterization of new compounds were performed on a QSTAR Pulsar (AB/MDS Sciex) and are reported as mass-per-

charge ratio  $m/z$  calculated and observed, MALDI-TOF on a Axima CFR+ (Shimadzu) or Bruker autoflex.

Removal of the solvents under reduced pressure was conducted through Büchi Rotavapor R-210.

Solvents were dried and stored over microwave-activated 4Å molecular sieves.

Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification.

The effective functionalization of a polymer ( $f$ ) as well as the maximum functionalization ( $f_{max}$ ) can be calculated from the results of the elemental analysis with the formulas

$$f_N = \left( \frac{0.714}{nN} \right) \%N$$

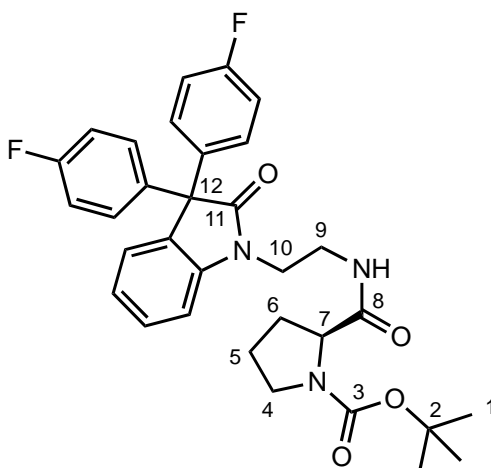
$$f_{max} = \frac{f_{initial}}{1 + f_{initial} (\Delta M_W) 10^{-3}}$$

where  $nN$  is the number of nitrogen atoms in the functional unit,  $\%N$  is the percentage of nitrogen provided by the elemental analysis and  $f_{initial}$  ( $\text{mmol g}^{-1}$ ) and  $\Delta M_W$  represent the difference in molecular weight between the final and initial functional fragments.

## 1. Preparation of monomeric chiral bifunctional prolinamides.

*tert*-Butyl (*S*)-2-((2-(3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-1-yl)ethyl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate, **4**.

A solution of ethylchloroformate (27  $\mu$ L, 0.28 mmol, 1 equiv) in dry THF (0.5 mL) was added dropwise to a stirred solution of Boc-L-proline (59 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) and Et<sub>3</sub>N (39  $\mu$ L, 0.28 mmol, 1 equiv) in THF (3 mL) at 0°C. After 30 min, a solution of (**MO**) (100 mg, 0.28 mmol) in THF (0.5 mL) was added to the mixture and the resulting solution was stirred at room temperature until (**MO**) was consumed (16 h), monitored by TLC (EtOAc/hexane 1:1). Et<sub>3</sub>N·HCl was filtered off, the residue was washed with DCM and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by column chromatography (EtOAc/hexane 1:3) to give the desired product (**4**) (97 mg, 63%).



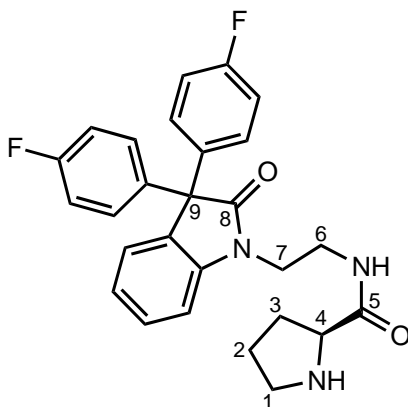
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, *Har*), 7.20-7.17 (m, 5H, *Har*), 7.13-7.08 (m, 2H, *Har*), 6.96-6.94 (m, 4H, *Har*), 6.34 (brs, NH), 4.17 (br, 1H, *H7*), 4.00-3.90 (m, 2H, *H4*), 3.53 (brs, 2H, *H10*), 3.26 (brs, 2H, *H9*), 1.82-1.54 (m, 4H, *H5* e *H6*), 1.42 (s, 9H, *H1*).

<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.1 (*CO8*), 163.1 (*CF*), 161.1 (*CF*), 137.4 (*Car*), 132.5 (*Car*), 130.0 (*2CHar*), 130.1 (*Car*), 130.0 (*2CHar*), 129.9 (*Car*), 128.8 (*CHar*), 126.0 (*CHar*), 126.1 (*CHar*), 115.5 (*2CHar*), 115.3 (*2CHar*), 109.2 (*CHar*), 80.5 (*C2*), 61.1 (*C12*), 60.4 (*C7*), 47.1 (*C4*), 39.5 (*C4* and *C9*), 37.5 (*C5* and *C6*), 28.4 (*3C1*).

<sup>19</sup>F RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 114.75, 114.99

(S)-N-(2-(3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-1-yl)ethyl)pyrrolidine-2-carboxamide, **MO<sub>A</sub>**.

To a solution of prolinamide (**4**) (100 mg, 0.18 mmol) in DCM (4 mL) was added trifluoroacetic acid (1 mL). The resulting mixture was stirred for 1.5 h (the reaction was monitored by TLC, EtOAc/hexane 1:1). NaOH (1M) was drop wise added to the reaction mixture until pH 8 and the resulting solution was washed with water (3 × 5 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The product (**MO<sub>A</sub>**) (40.2 mg, 49 %) was used directly in the next reaction without any further purification.



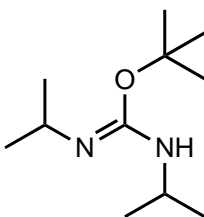
<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.83 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, NH), 7.38-7.29 (m, 2H, Har), 7.22-7.16 (m, 4H, Har), 7.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, Har), 7.01-6.94 (m, 4H, Har), 4.02-3.91 (m, 2H, H7), 3.66-3.58 (m, 1H, H6), 3.57-3.53 (m, 1H, H4), 3.52-3.46 (m, 1H, H6), 2.87-2.82 (m, 1H, H1), 2.65-2.61 (m, 1H, H1), 2.06-1.98 (m, 1H, NH), 2.06-1.98 (m, 1H, H3), 1.75-1.69 (m, 1H, H3), 1.60-1.46 (m, 2H, H2).

<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.7 (CO8), 175.8 (CO5), 163.1 (CF), 161.1 (CF), 142.0 (Car), 137.4 (2Car), 132.5 (Car), 130.1 (CHar), 130.1 (CHar), 130.0 (CHar), 129.9 (CHar), 128.7 (CHar), 126.0 (CHar), 123.2 (CHar), 115.5 (2CHar), 115.2 (2CHar), 109.2 (CHar), 61.1 (C9), 60.3 (C4), 47.0 (C1), 39.6 (C7), 36.9 (C6), 30.4 (C3), 26.0 (C2).



*tert*-Butyl (*Z*)-*N,N'*-diisopropylcarbamiimidate, **7**.<sup>28</sup>

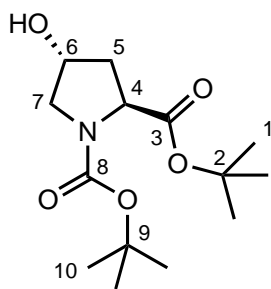
CuCl (26 mg, 0.26 mmol) was added to a solution of *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (5 mL) in *t*-BuOH (6 mL). The reaction mixture was stirred for 32 h in N<sub>2</sub> atmosphere. The resulting product was filtered and concentrated by reduced pressure. The product (**7**) (1.07 g, 20 %, mixture of *cis* and *trans* isomers) was used directly in the next reaction without any further purification.



<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.74 and 3.66 (brsept<sub>*cis*</sub>, brsept<sub>*trans*</sub>, 1H), 3.24 and 3.13 (brsept<sub>*cis*</sub>, brsept<sub>*trans*</sub>, 1H), 1.46 and 1.38 (s<sub>*cis*</sub>, s<sub>*trans*</sub>, 9H), 1.09 (d, *J*= 6.2 Hz, 6H), 1.05 (brd, 6H).

*di-tert*-Butyl (*2S,4R*)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate, **8**.<sup>27</sup>

A solution of (*2S,4R*)-*N*-Boc-4-hydroxyproline (0.51 g, 2.22 mmol) in dry THF (8 mL) was treated with diisopropylisourea (**7**) (1.07 g, 5.33 mmol, 2.4 equiv). The latter is added in two portions, first 0.67 g (3.33 mmol, 1.5 equiv), leaving 2.5 h at reflux, and then add the rest at room temperature leaving it overnight. Precipitated urea was filtered through a pad of Celite, washed with diethyl ether and concentrated by reduced pressure. The product was purified by column chromatography (EtOAc/hexane 1:2) to give the desired product (**8**) (0.41 g, 70%).

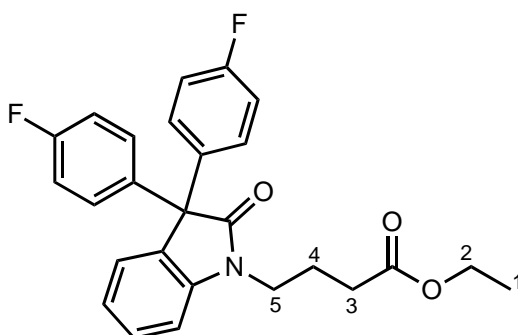


**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.46 (br, 1H, *H*6), 4.26 (t, *J*= 7.7 Hz, 1H, *H*4), 3.62 (d, *J*= 4.6 Hz, 1H, *H*7), 3.59 (d, *J*= 4.6 Hz, 1H, *H*7), 2.31-2.21 (m, 1H, *H*5), 2.06-2.01 (m, 1H, *H*5), 1.94 (brs, 1H, OH), 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 1.43 (s, 9H, *t*Bu).

**IR** ν (cm<sup>-1</sup>) 3433 (O-H), 2978 (C-H), 2937 (C-H), 1700 (C=O), 1673 (C=O), 1395 (C-O).

Ethyl 4-(3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-1-yl)butanoate, **6**.

A solution of (**1**) (0.5 g, 1.56 mmol) in DMF (10 mL) was treated with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.30 g, 2.18 mmol, 1.4 equiv) and stirred for 15 min. Once the time has passed, ethyl 4-bromobutyrate (0.31 mL, 2.18 mmol, 1.4 equiv) was added. After 18 h, DMF was removed (as much as possible) under reduced pressure. The mixture was washed with water and DCM, and the aqueous phase was extracted successively with DCM. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated by reduced pressure.

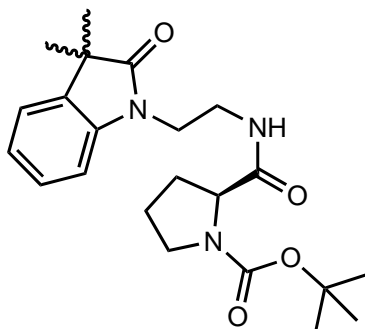


**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.26 (m, 1H, *Har*), 7.21-7.10 (m, 3H, *Har*), 7.09-6.98 (m, 2H, *Har*), 6.97-6.88 (m, 2H, *Har*), 4.14-4.03 (m, 2H, *H*2), 3.82-3.75 (m, 1H, *H*5), 3.46-3.39 (m, 1H, *H*5), 2.45 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H, *H*3), 2.31 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H, *H*3), 2.17-2.10 (m, 1H, *H*4), 2.02-1.94 (m, 1H, *H*4), 1.27-1.14 (m, 3H, *H*1).

## 2. Preparation of chiral bifunctional prolinamides hosted inside porous polymer networks.

### Boc-Prolinamide $\text{PPN}_{12}$ .

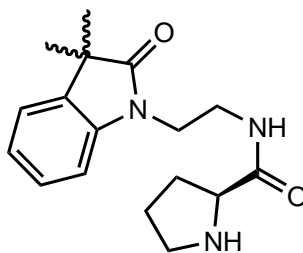
A solution of ethylchloroformate (65  $\mu\text{L}$ , 0.70 mmol, 3 equiv) in dry THF (0,5 mL) was added dropwise to a stirred solution of Boc-L-proline (150 mg, 0.70 mmol, 3 equiv) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (97  $\mu\text{L}$ , 0.70 mmol, 3 equiv) in THF (3 mL) at  $0^\circ\text{C}$ . After 30 min, this solution was added to the polymer (**PPN**) (381 mg, 0,23 mmol,  $f= 0.61$  mmol/g) and the resulting solution was stirred at ambient temperature for 30 h. The polymer was filtered off and sequentially washed with water,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , DCM and diethyl ether, and finally dried in vacuo to give 400 mg of Boc-prolinamide (**PPN<sub>12</sub>**) as a yellow solid.



**IR**  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3041 (C-H), 2974 (C-H), 2873, 1694 (C=O), 1147 (C-O).

### Prolinamide $\text{PPN}_A$ .

To a solution of (**PPN<sub>12</sub>**) (400 mg, 0.23 mmol,  $f= 0.61$  mmol/g) in DCM (7.5 mL) was added trifluoroacetic acid (2 mL). The resulting mixture was stirred for 6.5 h. The polymer was washed with a solution of  $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) to neutralize it (200mL). After this, it was sequentially washed with water,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , DCM and diethyl ether and finally dried in vacuo to give 335 mg of dry polymer (**PPN<sub>A</sub>**) as a yellow solid. An effective functionalization,  $f= 0.48$  mmol/g, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 73.56; H: 4.82; N: 2.00).



IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3035 (C-H), 2971 (C-H), 2870, 1717 (C=O), 1147 (C-O).

### 3. Asymmetric aldol reaction.

a) Procedure for solvent free aldol reaction catalyzed by monomeric prolinamide (**MO<sub>A</sub>**).

A mixture of the catalyst (**MO<sub>A</sub>**) (5 mg, 10 mol%), acetic acid (0.6  $\mu$ L), and cyclohexanone (52  $\mu$ L, 0.50 mmol, 5 equiv) was stirred at 0-5°C for 15 min in a wheaton vial, and then 4-nitrobenzaldehyde (15.1 mg, 0.10 mmol) was added. The reaction mixture was stirred until the aldehyde was consumed (monitored by TLC, EtOAc/hexane 1:3). After 40 h the cyclohexanone was removed under reduced pressure. The resulting product was purified by column chromatography (EtOAc/hexane 1:6). Yield: 65%. The diastereomeric ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude aldol product *anti:syn*, 80:20. The enantiomeric excess was determined by HPLC using chiral column and mixtures hexane/2-propanol as mobile phase.

b) Procedure for water aldol reaction catalyzed by monomeric prolinamide (**MO<sub>A</sub>**).

A mixture of the catalyst (**MO<sub>A</sub>**) (5 mg, 10 mol%), acetic acid (0.6  $\mu$ L), and cyclohexanone (31  $\mu$ L, 0.30 mmol, 3 equiv), in water (0.2 mL) at 0-5°C was stirred for 15 min in a wheaton vial, and then 4-nitrobenzaldehyde (15.1 mg, 0.10 mmol) was added. The reaction mixture was stirred until the aldehyde was consumed (monitored by TLC, EtOAc/hexane 1:3). After 16 h the mixture was filtered, the catalyst was washed with water and EtOAc, and the aqueous phase was successively extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated by reduced pressure. The aldol was purified by

column chromatography (EtOAc/hexane 1:6). Yield: 73%. The diastereomeric ratio was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude aldol product *anti:syn*, 85:15. The enantiomeric excess was determined by HPLC using chiral column and mixtures hexane/2-propanol as mobile phase.

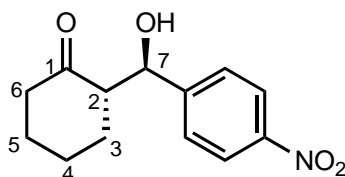
- c) Procedure for solvent free aldol reaction catalyzed by polymeric prolinamide (**PPN<sub>A</sub>**).

The first step was to promote swelling of the polymer (**PPN<sub>A</sub>**) (27.2 mg, 0.15 %) by adding solvent, DCM (1 mL). To that mixture we add acetic acid (0.75  $\mu\text{L}$ , 10 %) and cyclohexanone (68  $\mu\text{L}$ , 0.65 mmol, 5 equiv) at 0-5°C, and the solution was stirred for 15 min in a vial, and then 4-nitrobenzaldehyde (20 mg, 0.13 mmol) was added. The reaction mixture was stirred until the aldehyde was consumed (monitored by TLC, EtOAc/hexane 1:3). After 64 h, the reaction was filtered and the polymer was washed with DCM (approx. 100 mL). The solvents were removed under reduced pressure. The diastereomeric ratio was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis of the crude aldol product *anti:syn*, 77:23.

- d) Procedure for solvent free aldol reaction catalyzed by DL-proline (racemate).

To prepare the racemate, the same procedure was applied as in section a (Procedure for solvent free aldol reaction catalyzed by monomeric prolinamide), but using DL-proline as catalyst. The reaction mixture was stirred until the aldehyde was consumed (monitored by TLC, EtOAc/hexane 1:3). After 30 h the cyclohexanone was removed under reduced pressure. The resulting product was purified by column chromatography (EtOAc/hexane 1:6). Yield: 78%.

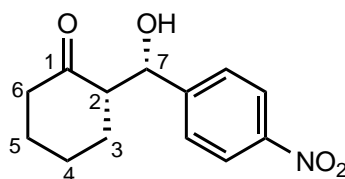
- *anti*-2-Hydroxy-(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one, *anti*-10.<sup>33</sup>Error! Bookmark not defined.



**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22-8.18 (m, 2H, *Har*), 7.52-7.49 (m, 2H, *Har*), 4.90 (d, *J*= 8.2Hz, 1H, *H7*), 4.07 (br, 1H, *OH*), 2.62-2.56 (m, 1H, *H2*), 2.52-2.48 (m, 1H, *H6*), 2.40-2.33 (m, 1H, *H6*), 2.14-2.09 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.38 (dd, *J*= 12.9, 3.4 Hz, 1H).

**HPLC quiral** (Lux Amylose-1, n-hexane/2-propanol 95:5, 0.8 mL/min, λ= 220 nm). tR (major, (2*S*,1'*R*))= 35.9 min, tR (minor, (2*R*,1'*S*))= 52.5 min.

- *syn*-2-Hydroxy-(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one, *syn*-10.



**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17-7.09 (m, 2H, *Har*), 7.03-6.94 (m, 2H, *Har*), 5.49 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H, *H7*), 2.65-2.56 (m, 1H, *H2*), 2.52-2.46 (m, 1H, *H6*), 2.43-2.32 (m, 1H, *H6*), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.73 (dd, *J*= 13.1, 3.7 Hz, 1H), 1.55-1.47 (m, 2H).

**HPLC quiral** (Lux Amylose-1, n-hexane/2-propanol 95:5, 0.8 mL/min, λ=220 nm). tR (major)= 29.3 min, tR (minor)= 32.5 min.

## CONCLUSIONES

Del Trabajo Fin de Grado realizado y descrito en la presente memoria pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- Se ha sintetizado un prolinamida quiral bifuncional monomérica (**MO<sub>A</sub>**) mediante un procedimiento sencillo a partir de L-prolina y un derivado de aminoetil oxoindol 3,3-diaril sustituido. La síntesis permite la fácil eliminación de los subproductos formados de manera que puede considerarse como un método apropiado para aplicarse también en la síntesis de la prolinamida quiral alojada en la red polimérica porosa.
- La reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído catalizada por la prolinamida quiral (**MO<sub>A</sub>**) transcurre con buenos rendimientos, tanto en agua como cuando se realiza en ausencia de disolvente. En ambos casos se obtiene buena diastereoselectividad y excelente relación enantiomérica siendo el estereoisómero mayoritario el que presenta configuración (2*S*,1'*R*).
- Se ha preparado una prolinamida quiral bifuncional alojada en el interior de una red polimérica porosa (**PPN<sub>A</sub>**). Gracias al porcentaje de nitrógeno determinado por análisis elemental cuantitativo (2.0% N), se ha calculado la funcionalización efectiva,  $f = 0.48$  mmol/g. Este es un valor adecuado para aplicar este material en catálisis estereoselectiva.
- El único ensayo realizado en el que la prolinamida soportada (**PPN<sub>A</sub>**) cataliza la reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído ha sido positivo. Sin embargo y debido al cese de la actividad presencial en los laboratorios sólo ha sido posible determinar la diastereoselectividad para el proceso, 77:23. Un resultado alentador para seguir trabajando con este tipo de materiales orgánicos porosos como catalizadores quirales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. V. Mouarrawis, R. Plessius, J. I. van der Vlugt, J. N. H. Reek *Front. Chem.* **2018**, *6*, 623.
2. (a) L. Tan, B. Tan. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 3322. (b) S. K. Kundu, R. Singuru, A. Bhaumik, B. M. Reddy, J. Mondal *SOJ Mater. Sci. Eng.* **2016**, *4*, 1. (c) Z. -J. Lin, J. Lü, L. Li, H. -F. Li, R. Cao *J. Catal.* **2017**, *355*, 131. (d) P. Puthiaraj, Y.-M. Chung, W.-S. Ahn. *Mol. Catal.* **2017**, *441*, 1.
3. a) G. Zhu, H. Ren *Acta Chim. Sinica.* **2015**, *73*, 587. b) E. Stöckel. "Synthesis of Ultrahigh Surface Area Polymer Networks using Tetrahedral Monomers", PhD Thesis. University of Liverpool. **2011**.
4. a) M<sup>a</sup> Ester Verde Sesto. "Nuevos polímeros porosos como soportes para catalizadores", Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. **2014**. b) P. Chen, J. Sun, L. Zhang, W. Ma, F. Sun, G. Zhu *Sci. China Mater.* **2019**, *62*, 194.
5. A. P. Cote, A. I. Benin, N. W Ockwig, M. O'Keeffe, A. J. Matzger, O. M. Yaghi. *Science* **2005**, *310*, 1166.
6. La superficie específica es la relación entre el área y la masa del material.
7. G. Zhu, H. Ren. "Porous Organic Frameworks: Design, Synthesis and Their Advanced Applications", Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. **2015**.
8. R. Dawson, A. I. Cooper, D. J. *Progress in Polymer Science*, **2012**, *37*, 530.
9. V. A. Davankov, M. P. Tsyurupa *Reactive Polymers*, **1990**, *13*, 27.
10. J. Jiang, F. Su, A. Trewin, C. D. Wood, N. L. Campbell, H. Niu, C. Dickinson, A. Y. Ganin, M. J. Rosseinsky, Y. Z. Khimyak, A. I. Cooper *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8574.
11. A. Ruiz-Echávarri. "Carbenos de Au(I) soportados en redes poliméricas porosas para catálisis". Trabajo Fin de Máster Universidad de Valladolid, **2017**. (<http://uvadoc.uva.es/handle/10324/26235>).
12. (a) P. Puthiaraj, W. -S. Ahn *Ind. Eng. Chem. Res.* **2016**, *55*, 7917. (b) R. Dawson, A. I. Cooper, D. J. Adams *Prog. Polym. Sci.* **2012**, *37*, 530. (c) B. Zhang, Z. Wang *Chem. Commun.* **2009**, *33*, 5027. (d) Y. Yang, Q. Zhang, J. Zheng, S. Zhang *Polymer*, **2013**, *54*, 3254.



13. G. K. S. Prakash, C. Panja, A. Shakhmin, E. Shah, T. Mathew, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8659.
14. E. Preis, C. Widling, U. Scherf, S. Patil, G. Brunklaus, J. Schmidt, A. Thomas *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 2186.
15. (a) G. A. Olah *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 767. (b) D. A. Klumpp *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2004. (c) M. J. O'Connor, K. N. Boblak, M. J. Topinka, P. J. Kindelin, J. M. Briski, C. Zheng, D. A. Klumpp *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3266.
16. W. D. Kray, R. W. Rosser *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1186.
17. (a) H. M. Colquhoun, M. G. Zolotukhin, L. M. Khalilov, U. M. Dzhemilev *Macromolecules* **2001**, *34*, 1122. (b) M. G. Zolotukhin, L. Fomina, R. Salcedo, L. E. Sansores, H. M. Colquhoun, L. M. Khalilov *Macromolecules* **2004**, *37*, 5140. (c) M. G. Zolotukhin, S. Fomine, L. M. Lazo, R. Salcedo, L. E. Sansores, G. G. Cedillo, H. M. Colquhoun, J. M. Fernandez-G, A. F. Khalizov *Macromolecules* **2005**, *38*, 6005. (d) A. L. Lira, M. G. Zolotukhin, L. Fomina, S. Fomine *Macromol. Theor. Simul.* **2007**, *16*, 227. (e) L. I. Olvera, M. T. Guzmán-Gutiérrez, M. G. Zolotukhin, S. Fomine, J. Cárdenas, F. A. Ruiz-Trevino *Macromolecules* **2013**, *46*, 7245. (f) U. J. Castillo, M. G. Zolotukhin, L. Fomina, D. R. Nieto, L. O. Garza, S. Fomine *J. Mol. Model.* **2013**, *19*, 793.
18. H. -S. Xu, S. -Y. Ding, W. -K. An, H. Wu, W. Wang *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11489.
19. J. Zhang, X. Han, X. Wu, Y. Liu, Y. Cui *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8277.
20. P. Chen, J. Sun, L. Zhang, W. Ma, F. Sun, G. Zhu *Sci China Mater* **2019**, *62*, 194.
21. (a) M. Valle, L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Polymers* **2019**, *11*, 13. (b) P. M. Budd, E. S. Elabas, B. S. Ghanem, S. Makhseed, N. B. McKeown, K. J. Msayib, C. E. Tattershall and D. Wang. *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 456.
22. La secuencia de síntesis se ha realizado en nuestro laboratorio, aunque no directamente por mí. Esa es la razón por la que no se ha incluido en la parte experimental.
23. El compuesto (**2**) se prepara a partir de ftalimida potásica con muy buen rendimiento según un procedimiento referible descrito en la literatura: L. Cheng, Z. Jiang, J. Dong, B. Cai, Y. Yang, X. Li, C. Chen *J. Colloid. Interface Sci.* **2013**, *401*, 97.
24. A. R. Katritzky, H. -Y. He, A. K. Verma *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 933.

25. S. Muthusamy, K. Selvaraj, E. Suresh *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 162.
26. El paso de (6) a (5) no se ha podido llevar a cabo experimentalmente en el laboratorio por el cese de la actividad presencial.
27. X. C. Cambeiro, R. Martín-Rapún, P. O. Miranda, S. Sayalero, E. Alza, P. Llanes, M. A. Pericàs *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1486.
28. K. R. West, K. D. Bake, S. Otto *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2615.
29. G. D. Yadav, S. Singh *RSC Adv.* **2016**, *6*, 100459.
30. En la *Parte experimental* de esta memoria se recoge cómo se puede calcular la funcionalización de un polímero ( $f$ ) a partir del análisis elemental y la funcionalización máxima ( $f_{max}$ ).
31. Determinada a partir del espectro de  $H^1$  RMN, de la masa de reacción mediante la integración de señales aisladas correspondientes a cada diastereoisómero.
32. Determinada por HPLC quiral, comparando los tiempos de retención para los dos enantiómeros con los del racemato preparado y descrito en la *Parte experimental* de esta memoria.
33. J. Agarwal, R. K. Peddinti *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6390.
34. Irene Velilla Martínez. "Catálisis asimétrica vía enaminas: reacciones nitrosoaldólica y de Mannich catalizadas por pirrolidinas quirales", Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco. **2011**.
35. S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.

## ÍNDICE DE FIGURAS

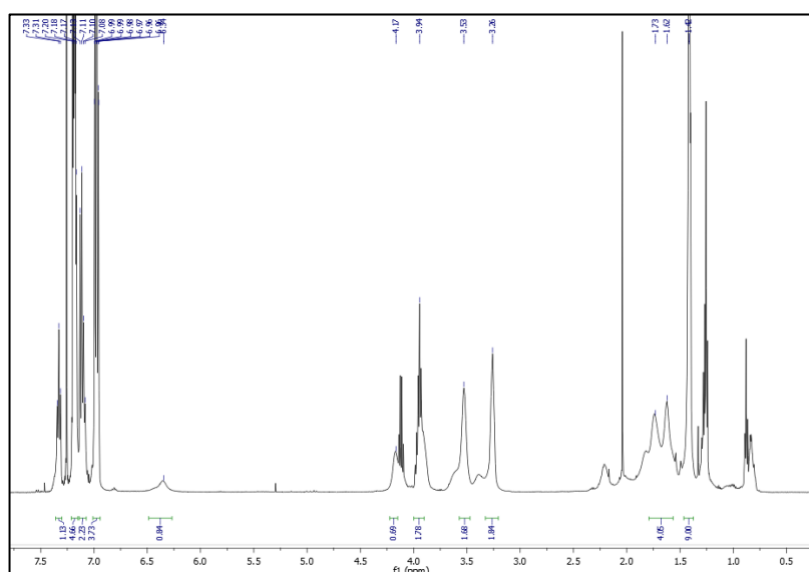
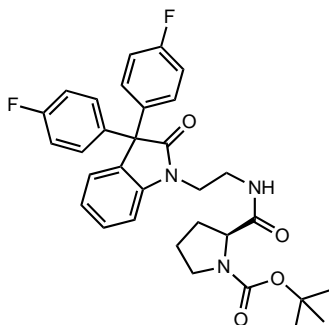
<i>Figura 1-Clasificación de materiales porosos en función del tamaño de poro y composición .....</i>	<i>2</i>
<i>Figura 2- Aplicaciones POFs, a) almacenamiento de gas, b) catálisis, c) química huésped-huésped, d) materiales ópticos y electrónicos .....</i>	<i>3</i>
<i>Figura 3- Ejemplo de una reacción de condensación no reversible para dar PIM.....</i>	<i>4</i>
<i>Figura 4- Estructura de PAF.....</i>	<i>5</i>
<i>Figura 5- Representación esquemática de preparación de un HCP.....</i>	<i>5</i>
<i>Figura 6- Representación de varios CMPs.....</i>	<i>6</i>
<i>Figura 7- Reacción de hidroxilación de arenos.....</i>	<i>8</i>
<i>Figura 8- Red polimérica porosa suministrada para el TFG.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 9-Posibles esteroisómeros utilizando L-prolina como catalizador.....</i>	<i>28</i>

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

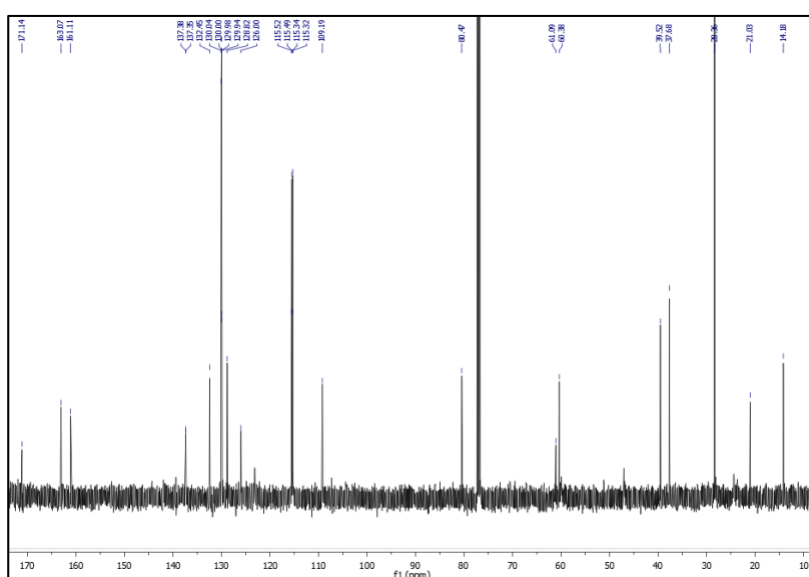
<i>Esquema 1- Síntesis de PPN a partir de isatina y triptíceno.....</i>	<i>7</i>
<i>Esquema 2- Preparación de polímeros lineales de alto peso molecular. ....</i>	<i>9</i>
<i>Esquema 3-a) Representación esquemática de la síntesis directa de CCOFs. b) Prueba catalítica realizada con LZU-76 para una reacción aldólica.....</i>	<i>11</i>
<i>Esquema 4- Representación estructural de los CCOFs descritos. ....</i>	<i>11</i>
<i>Esquema 5- Ruta sintética de PAF ligado a L-prolinamidas. ....</i>	<i>12</i>
<i>Esquema 6- Síntesis de las tioureas I, III y de la esquaramida II a partir de PIM-1. ....</i>	<i>13</i>
<i>Esquema 7-Pruebas catalíticas realizadas con I, II y III.....</i>	<i>14</i>
<i>Esquema 8- MO<sub>A</sub>-MO<sub>D</sub>.....</i>	<i>15</i>
<i>Esquema 9- PPN<sub>A</sub>-PPN<sub>D</sub>.....</i>	<i>16</i>
<i>Esquema 10- Reacción aldólica estereoselectiva. ....</i>	<i>17</i>
<i>Esquema 11- Reactivos y condiciones: (i) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, CHCl<sub>3</sub>, 0 °C a ta. (ii) N-(2-bromoetil)ftalimida (2), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NMP, 60 °C, 24h. (iii) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, MeOH, 40 °C, 24h. ....</i>	<i>18</i>
<i>Esquema 12. Síntesis MO<sub>A</sub>.....</i>	<i>19</i>
<i>Esquema 13. Retrosíntesis del catalizador MO<sub>B</sub>.....</i>	<i>20</i>
<i>Esquema 14. Síntesis de compuesto carboxílico 5.....</i>	<i>21</i>
<i>Esquema 15. Síntesis MO<sub>B</sub>.....</i>	<i>22</i>
<i>Esquema 16. Síntesis PPN<sub>A</sub>.....</i>	<i>23</i>
<i>Esquema 17-Reacción aldólica catalizada por MO<sub>A</sub>.....</i>	<i>24</i>
<i>Esquema 18- Reacción aldólica catalizada por PPN<sub>A</sub>.....</i>	<i>26</i>
<i>Esquema 19-Ciclo catalítico de la reacción aldólica vía enamina. ....</i>	<i>27</i>

# ***ANEXO***

5. *tert*-Butyl (S)-2-((2-(3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-oxindolin-1-yl)ethyl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate, 4

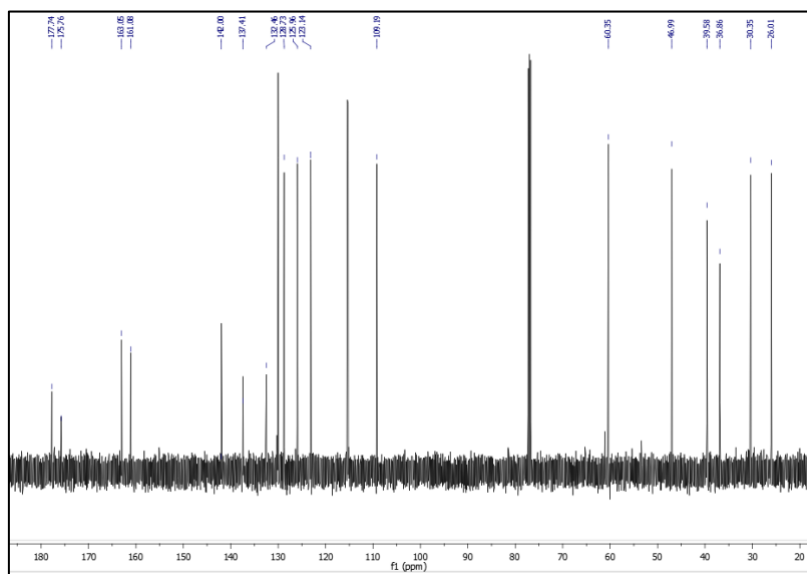


Espectro <sup>1</sup>H RMN

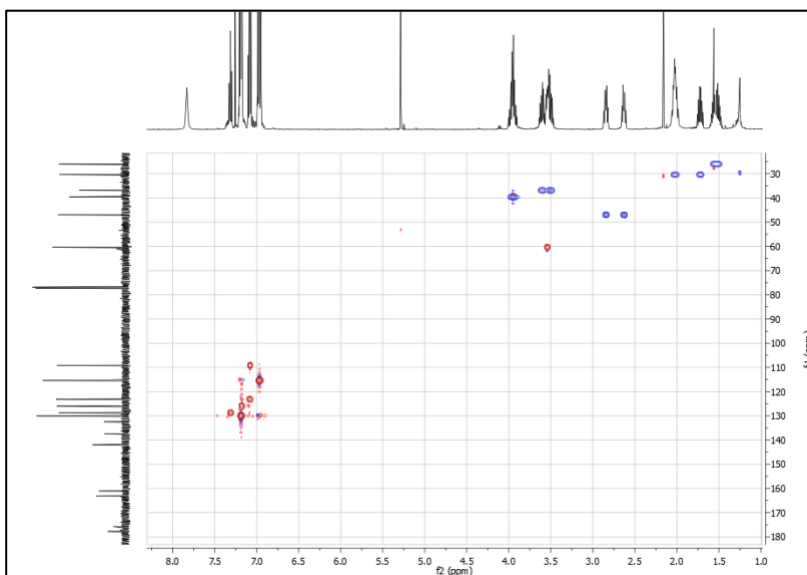


Espectro <sup>13</sup>C RMN





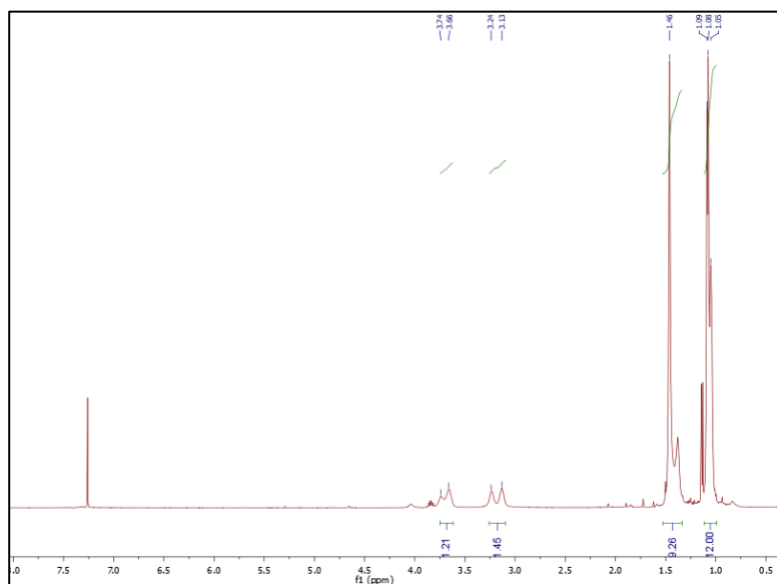
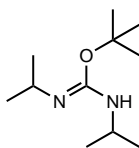
Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN



Espectro HSQC

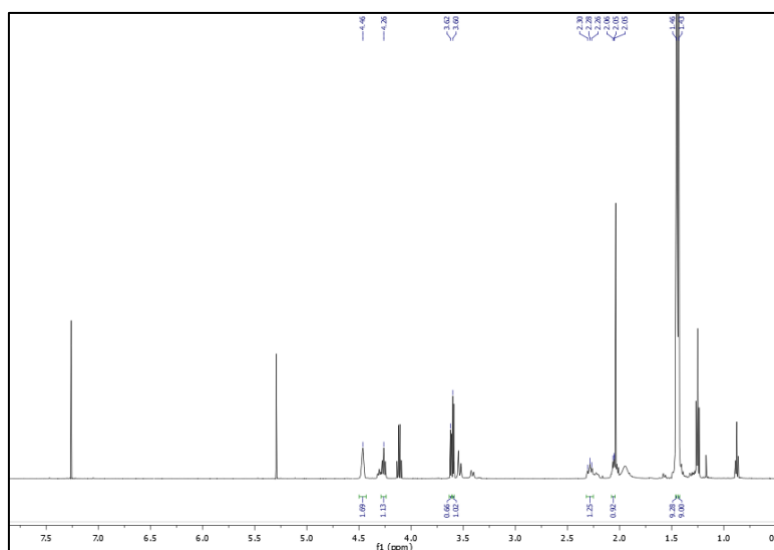
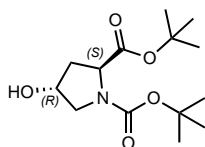


7. *tert*-Butyl-*N,N'*-diisopropylcarbamimidate, 7



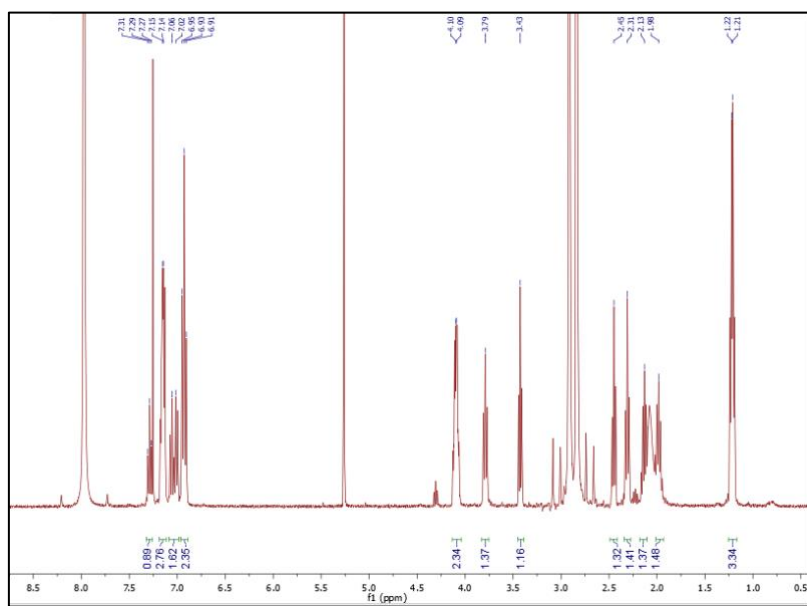
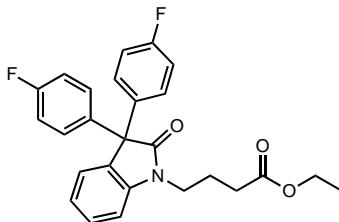
Espectro <sup>1</sup>H RMN

8. di-*tert*-Butyl (2*S*,4*R*)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate, 8



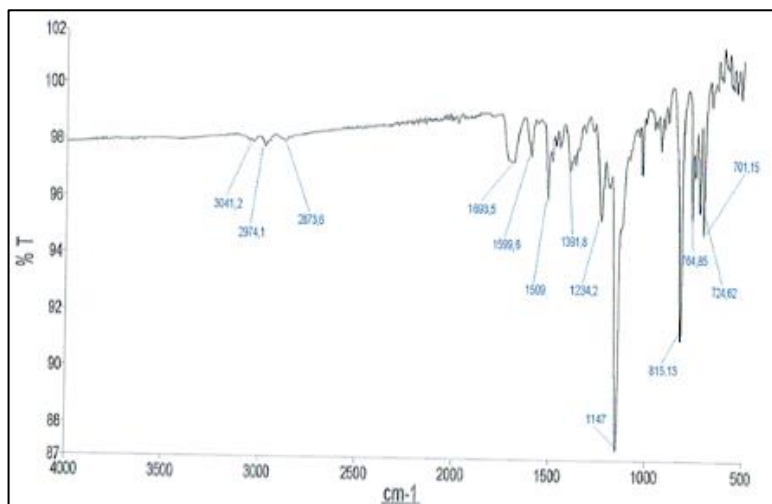
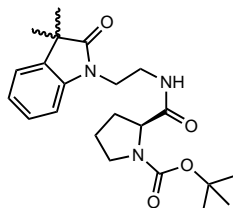
Espectro  $^1\text{H}$  RMN

9. Ethyl 4-(3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-oxindolin-1-yl)butanoate, 6



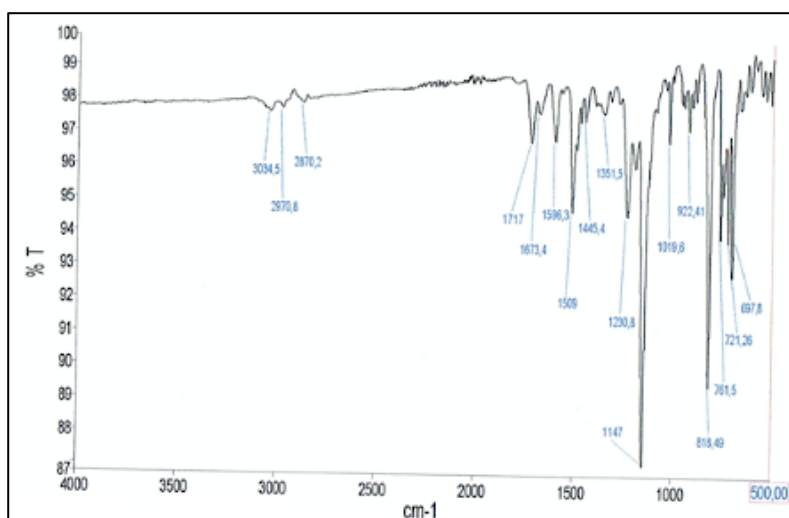
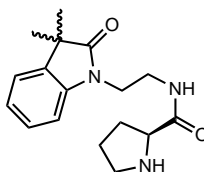
Espectro  $^1\text{H}$  RMN

## 10. Boc-Prolinamide PPN<sub>12</sub>.



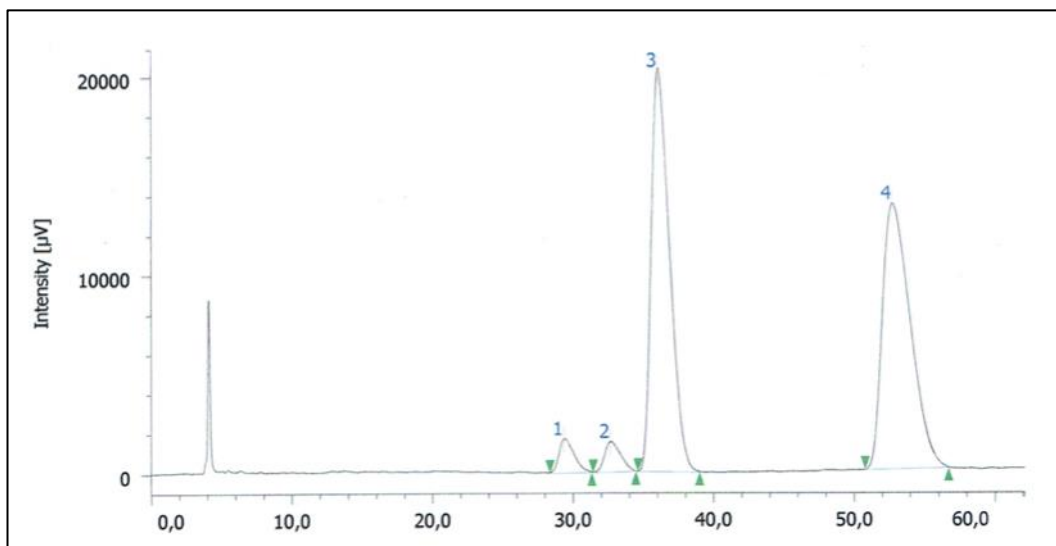
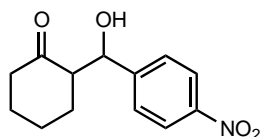
Espectro IR

## 11. Prolimanide PPN<sub>A</sub>.



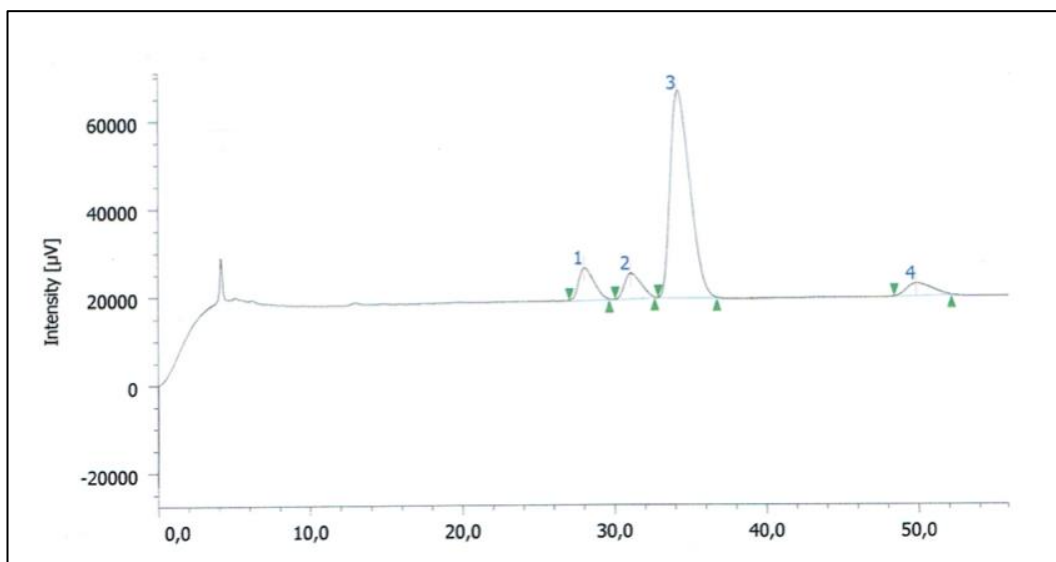
Espectro IR

## 12. 2-Hydroxy-(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one.



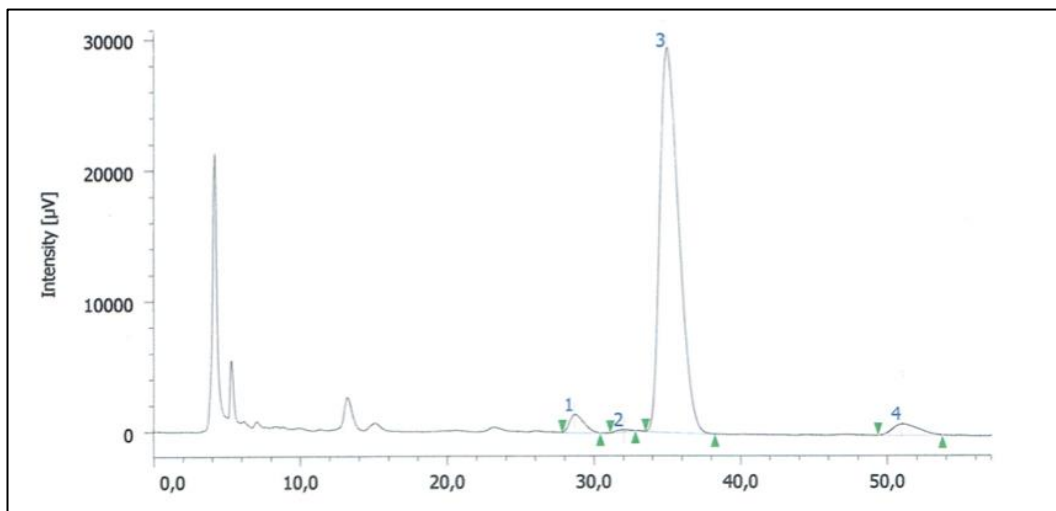
#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [ $\mu\text{V}\cdot\text{sec}$ ]	Height [ $\mu\text{V}$ ]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	1	29,367	122088	1685	3,086	4,579	N/A	3624	1,615	1,503	
2	Unknown	1	32,667	117707	1500	2,976	4,074	N/A	3703	1,462	1,360	
3	Unknown	1	36,033	1859897	20290	47,017	55,120	N/A	3407	5,359	1,483	
4	Unknown	1	52,708	1856113	13336	46,921	36,228	N/A	3127	N/A	1,553	

Cromatograma HPLC quiral, racemato.



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [ $\mu\text{V}\cdot\text{sec}$ ]	Height [ $\mu\text{V}$ ]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	1	28,008	502749	7333	9,251	11,656	N/A	3582	1,570	1,408	
2	Unknown	1	31,075	424281	5738	7,807	9,120	N/A	3694	1,376	1,329	
3	Unknown	1	34,133	4188379	47033	77,068	74,759	N/A	3201	5,639	1,517	
4	Unknown	1	49,842	319254	2809	5,874	4,465	N/A	3948	N/A	1,339	

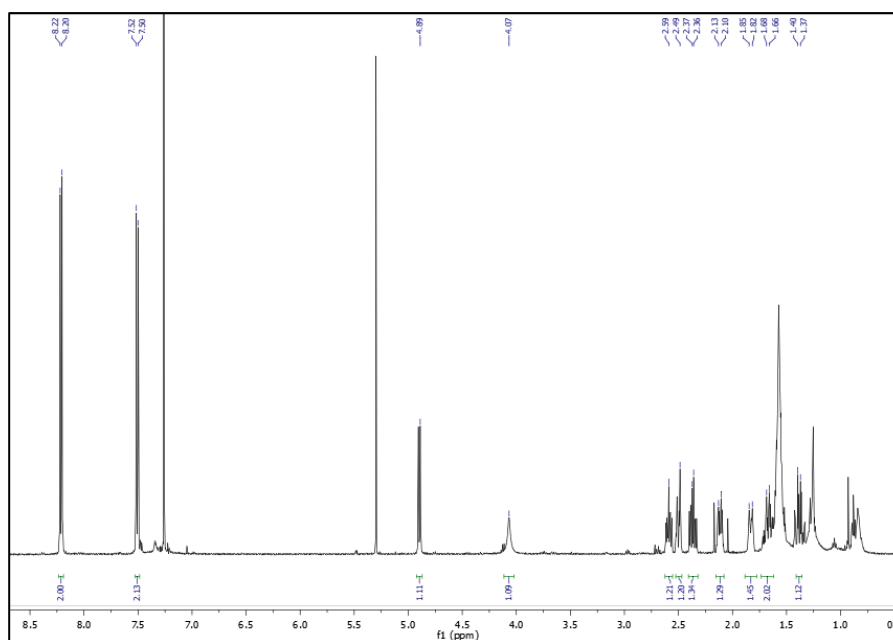
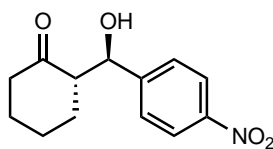
Cromatograma mezcla anti 93:7, condiciones netas.



#	Peak Name	CH	tR [min]	Area [µV·sec]	Height [µV]	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	1	28,900	424633	6039	11,064	13,726	N/A	3663	1,595	1,418	
2	Unknown	1	32,058	170468	2270	4,441	5,159	N/A	3870	1,431	1,400	
3	Unknown	1	35,258	3085546	34344	80,392	78,065	N/A	3391	5,751	1,494	
4	Unknown	1	51,442	157455	1341	4,102	3,049	N/A	4082	N/A	1,376	

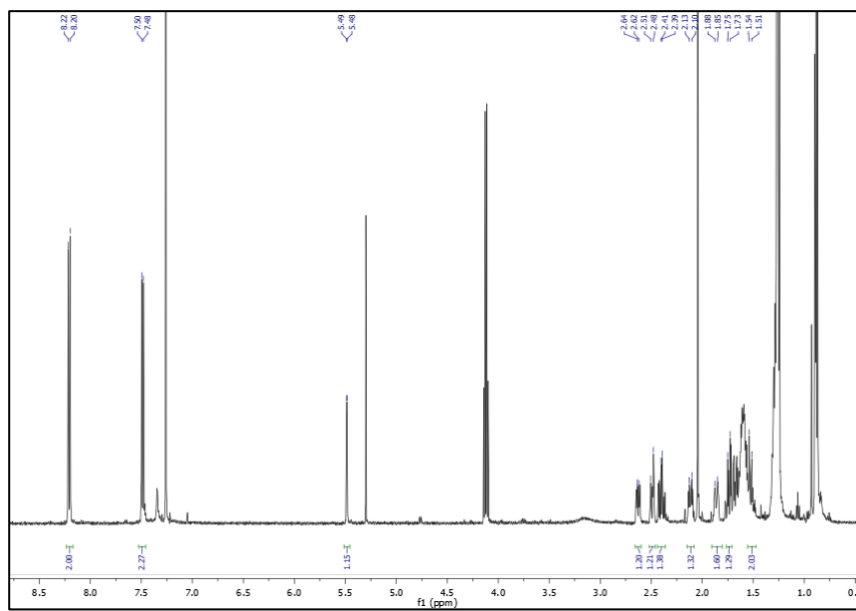
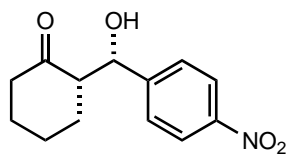
Cromatograma mezcla anti 95:5, condiciones acuosas.

***anti*-2-Hydroxy-(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one, *anti*-10**



Espectro <sup>1</sup>H RMN

***syn*-2-Hydroxy-(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one, *syn*-10**



Espectro <sup>1</sup>H RMN