



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO**

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

LICENCIATURA EN QUÍMICA

TESIS

**ADICIÓN ASIMÉTRICA DE MICHAEL A
NITROESTIRENOS CATALIZADA POR UN SISTEMA
SUPRAMOLECULAR DE (S)-PROLINA Y TIOUREA**

Para obtener el título de
Licenciada en Química

PRESENTA

Belén Hernández Alvarado

Director

Dr. Heraclio López Ruiz

Codirectora

Dra. Susana Rojas Lima

Mineral de la Reforma, Hgo., México, agosto 2026



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Dirección

Office of the Director

Mineral de la Reforma, Hgo., a 31 de julio de 2026

Número de control: ICBI-D/1338/2026

Asunto: Autorización de impresión.

MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH

Con Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V, Artículo 51 Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio, le comunico que el Jurado asignado a la egresada de la Licenciatura en Química **Belén Hernández Alvarado**, quien presenta el trabajo de titulación "**Adición asimétrica de Michael a nitroestirenos catalizada por un sistema supramolecular de (S)-prolina y tiourea**", ha decidido, después de revisar fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; dicho trabajo en la reunión de sinodales, **autorizar la impresión del mismo**, una vez realizadas las correcciones acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

Presidente: Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia

Secretario: Dr. Salvador Pérez Estrada

Vocal: Dr. Heraclio López Ruiz

Suplente: Dra. Susana Rojas Lima

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Dr. Gabriel Vergara Rodríguez
Director del ICBI



GVR/MMM

"Amor, Orden y Progreso"



Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo
Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo,
México. C.P 42184
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 40001
direccion_icbi@uaeh.edu.mx, vergarar@uaeh.edu.mx

uaeh.edu.mx

Agradecimientos

A mi familia por su amor y apoyo incondicional, principalmente a mi mamá Noemi Lidia Alvarado Álvarez por procurar que tuviera las mejores condiciones materiales y emocionales posibles para seguir estudiando, a mi hermana Catherine Noemi Hernández Alvarado, quien siempre ha sido mi apoyo en todos los aspectos de mi vida y mi padre fallecido Germán Hernández Pérez, por sus esfuerzos durante mis estudios y sus lecciones de vida.

Agradezco enormemente al Dr. Heraclio López Ruíz y Dra. Susana Rojas Lima por brindarme la oportunidad de estar en su grupo de trabajo. Al Dr. Heraclio por compartir su conocimiento, consejos y tiempo en enseñarme tanto habilidades experimentales como teóricas con paciencia y entusiasmo. De igual forma a la Dra. Susana por brindarme su experiencia y conocimiento adaptándolo a una forma más accesible, así como su valiosa guía. En ustedes encontré un espacio único de aprendizaje que me ha ayudado a crecer profesionalmente.

Al Dr. Salvador Pérez Estrada y Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia por su tiempo, enseñanzas y correcciones que enriquecieron este trabajo.

A mis amigas y amigos de la Licenciatura, Karla Alejandra, Helena, Canseco, Apolonio, Lartundo, Lupita y Andrés, por su amistad incondicional en los momentos de alegría, estrés y tristeza que compartimos durante la trayectoria escolar. A mis amigas y amigos del laboratorio 7, Eduardo por su apoyo en múltiples ocasiones y en orientarme al uso de diversos softwares, Gustavo por su apoyo, comentarios y paciencia, de igual forma a Xóchilt por quedarse hasta tarde para que pudiera terminar el trabajo en el laboratorio, Verónica, Vanesa, Alexis, Isaí, Alejandro y Wendy por su valiosa compañía y los gratos momentos que compartimos. A todos agradezco profundamente su generosidad y amistad.

A Luis Rivera por ser un apoyo incondicional, brindarme su cariño, escucharme con empatía y ser un soporte emocional importante en mi vida que me ayudó a enfocar mis esfuerzos para continuar esta trayectoria académica, gracias por tu compañía y afecto constante en cada etapa de este proceso.

A las y los doctores que formaron parte de mi vida académica y me ayudaron a formarme profesionalmente, Dra. Noemí, Dra. Myriam, Dr. José Gudalupe y demás profesores del Área Académica de Química.

Este trabajo de tesis se llevó a cabo en las instalaciones del Laboratorio 7 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo con la dirección del Dr. Heraclio López Ruiz. Gracias al apoyo del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) bajo el proyecto Ciencia Frontera 1715644 a cargo del Dr. Salvador Pérez Estrada.

Los resultados obtenidos en esta tesis se presentaron en el XVII Encuentro de Investigación del Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales (AACTyM) en modalidad cartel que se llevó a cabo en la Torre de Posgrado del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería.

ÍNDICE

Abreviaturas, símbolos y acrónimos	I
Compuestos sintetizados.	III
1. Introducción	1
1.1 Quiralidad y su importancia	1
1.1.1 Obtención de compuestos quirales.....	5
1.2 Organocatálisis.....	6
1.2.1 Modos de activación	7
1.2.2 Organocatálisis supramolecular.....	11
1.3 Mecanosíntesis	14
2. Antecedentes	18
2.1 Reacción de Michael con (<i>S</i>)-prolina	18
2.2 Reacciones de Michael con organocatalizadores y cocatalizadores.....	23
2.3 Reacciones de Michael con organocatalizadores libres de disolvente y por mecano- síntesis.....	26
3. Objetivo general.....	31
3.1 Objetivos específicos	31
4. Resultados y discusión	32
4.1 Síntesis de β -nitroestirenos	32
4.2 Síntesis del cocatalizador tiourea	35
4.3 Evaluación organocatalítica	36
4.3.1 Optimización de condiciones de reacción.....	37
4.3.2 Alcance del organocatalizador (<i>S</i>)-prolina y tiourea 6	41
4.3.3 Determinación de las señales asociadas a los isómeros <i>syn</i> y <i>anti</i> en el espectro de RMN de ¹ H del crudo de reacción	46
4.3.3.1 Determinación de la diastereoselectividad	48

4.3.4	Determinación de la enantioselectividad.....	49
4.3.5	Análisis mediante difracción de rayos-X de los compuestos 8 y 9	52
4.3.6	Propuesta del modelo del estado de transición.....	56
5.	Conclusiones	60
6.	Parte experimental.....	62
6.1	Insumos y reactivos.....	62
6.2	Método general para la preparación de trans- β -nitroestirenos	63
6.2.1	Síntesis de (<i>E</i>)-(2-nitrovinil)benceno (3a)	64
6.2.2	Síntesis de (<i>E</i>)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno (3b)	64
6.2.3	Síntesis de (<i>E</i>)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benceno (3c)	65
6.2.4	Síntesis de (<i>E</i>)-1-nitro-4-(2-nitrovinil)benceno (3d).....	65
6.2.5	Síntesis de (<i>E</i>)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (3e).....	66
6.3	Síntesis del cocatalizador 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (6).....	66
6.4	Reacción de Michael de ciclohexanona a (<i>E</i>)-nitroestirenos	67
6.4.1	Método general para la adición racémica de Michael bajo agitación constante (A).....	67
6.4.2	Método general para la adición de Michael organocatalizada en agitación constante (B)...	67
6.4.3	Método general para la adición de Michael organocatalizada utilizando HSBM (C).....	68
6.4.4	Síntesis de 2-(2-nitro-1-feniletil)ciclohexan-1-ona (8)	69
6.4.5	Síntesis de 2-(1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona (9)	71
6.4.6	Síntesis de 2-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona (10).....	72
6.4.7	Síntesis de 2-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)etil)ciclohexan-1-ona (11).....	73
6.4.8	Síntesis de 2-(1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona (12)	74
7.	Referencias	75
8.	ANEXOS	82
8.1	Resonancia Magnética Nuclear.....	82
8.1.1	Espectros de β -nitroestirenos.	82
8.1.1.1	Compuesto (<i>E</i>)-(2-nitrovinil)benceno (3a).	82

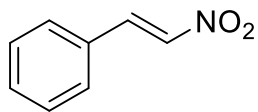
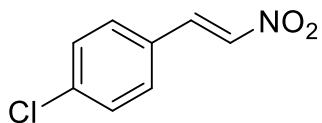
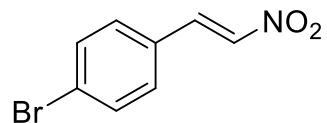
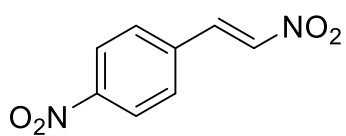
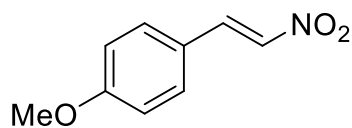
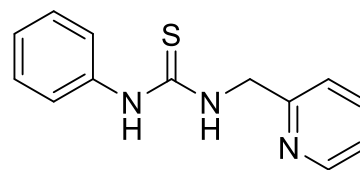
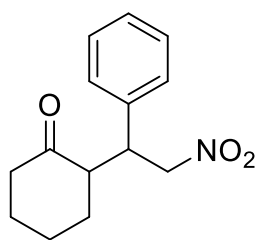
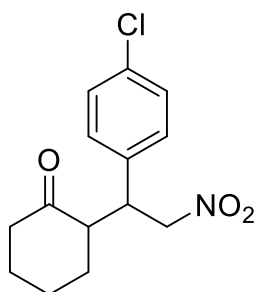
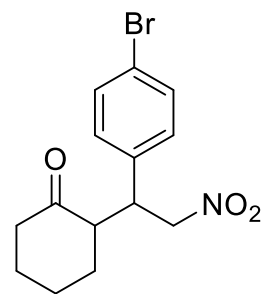
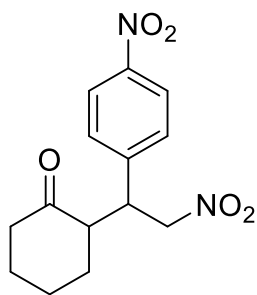
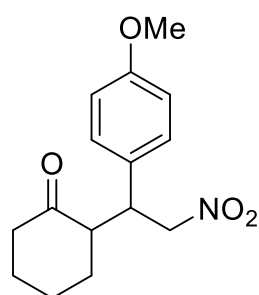
8.1.1.2	Compuesto (<i>E</i>)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno (3b).....	83
8.1.1.3	Compuesto (<i>E</i>)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benceno (3c).....	84
8.1.1.4	Compuesto (<i>E</i>)-1-nitro-4-(2-nitrovinil)benceno (3d).....	85
8.1.1.5	Compuesto (<i>E</i>)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (3e).....	86
8.1.2	Cocatalizador 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (6).....	87
8.1.3	Productos de Michael.....	88
8.1.3.1	Producto de Michael 2-(2-nitro-1-feniletil)ciclohexan-1-ona (8).....	88
8.1.3.2	Producto de Michael 2-(1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona (9).....	93
8.1.3.3	Producto de Michael 2-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona (10).....	98
8.1.3.4	Producto de Michael 2-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)etil)ciclohexan-1-ona (11).....	103
8.1.3.5	Producto de Michael 2-(2-metoxi-1-(4-nitrofenil)etil)ciclohexan-1-ona (12).....	108
8.1.4	Espectros de RMN de ¹ H (400 MHz) de los crudos de reacción de los productos de Michael en CDCl ₃ a 25 °C	113
8.2	Cromatogramas de HPLC de los productos de Michael.	124
8.2.1	Productos de Michael de optimización de condiciones de reacción de la tabla 3 y 4.	124
8.2.2	Alcance del organocatalizador experimentos de reacciones racémicas (Tabla 5) y en agitación constante (Tabla 6).	132
8.2.3	Alcance del organocatalizador experimentos de reacciones en mecanosíntesis	136
8.3	Tablas de difracción de rayos-X de monocristal.....	140
8.3.1	Difracción de rayos-X de monocristal del compuesto 8	140
8.3.2	Difracción de rayos-X de monocristal del compuesto 9	143

Abreviaturas, símbolos y acrónimos

A	ácido de Lewis
AD-H	amilosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato)
B	base de Lewis
COSY	del inglés Correlation Spectroscopy
d	señal doble
dd	señal doble de dobles
DCM	cloruro de metileno (Diclorometano)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
<i>d.r.</i>	relación diastereomérica
<i>ds.</i>	diastereoselectividad
dt	señal doble de triples
E	valor de electrofilicidad
<i>ee.</i>	exceso enantiomérico
<i>e.r.</i>	relación enantiomérica
Equiv.	equivalente(s)
AcOEt	acetato de etilo
g	gramo(s)
h	horas
HMBC	del inglés Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	del inglés High-Performance Liquid Chromatography
HSBM	del inglés High Speed Ball Milling
HSQC	del inglés Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IR	infrarrojo
IUPAC	del inglés International Union of Pure and Applied Chemistry
LAG	del inglés Liquid Assisted Grinding
<i>J</i>	constante de acoplamiento
M	molar
Me	grupo metilo
MeCN	acetronitrilo

min	minutos
mmol	milimol
m	señal múltiple
MHz	mega Hertz
OC	organocatalizador
P	producto
Ph	grupo fenilo
pKa	constante de disociación ácida
ppm	partes por millón
R	grupo alquilo
<i>R</i>	del latín rectus, derecha
<i>rac</i>	mezcla racémica
<i>rpm</i>	revoluciones por minuto
s	señal simple
S	sustrato
<i>S</i>	del latín sinister, izquierda
t	señal triple
t.a.	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético.
THF	tetrahidrofurano
RMN	resonancia magnética nuclear
°C	grado Celsius
δ	desplazamiento químico
λ	longitud de onda

Compuestos sintetizados.

**3a****3b****3c****3d****3e****6****8****9****10****11****12**

1. Introducción

1.1 Quiralidad y su importancia

La comprensión de la estructura molecular es fundamental en química orgánica, ya que las propiedades físicas, químicas y biológicas de los compuestos dependen directamente de la disposición de sus átomos en el espacio.

La estructura molecular de un compuesto químico puede describirse a partir de cuatro criterios:

- 1) **Constitución:** se refiere al tipo y número de átomos que conforman una molécula.
- 2) **Conectividad:** describe la manera en que los átomos están enlazados entre sí dentro de la molécula.
- 3) **Configuración:** corresponde a las diferentes disposiciones espaciales que puede presentar una molécula con la misma constitución y conectividad, sin que exista rotación alrededor de enlaces sencillos.
- 4) **Conformación:** hace referencia a las distintas disposiciones espaciales que adopta una molécula como consecuencia de la rotación alrededor de enlaces sencillos.

Estos criterios permiten clasificar los diferentes tipos de isómeros. La composición y la conectividad diferencian a los isómeros estructurales, que poseen la misma fórmula molecular pero distinta conectividad entre sus átomos, lo que da lugar a propiedades físicas y químicas diferentes. Por otro lado, la configuración y conformación definen a los estereoisómeros, que presentan la misma fórmula molecular y la misma conectividad, pero difieren en la disposición espacial de sus átomos. Los estereoisómeros se clasifican en (Figura 1):¹

- 1) **Isómeros conformacionales:** diferentes en su disposición espacial debido a la rotación alrededor del enlace sencillo.
- 2) **Isómeros configuracionales:** requieren de la ruptura de enlaces para interconvertirse y se subdividen en:
 - 2.1) **Isómeros geométricos:** la disposición espacial está restringida por la presencia de enlaces dobles.
 - 2.2) **Isómeros ópticos:** presentan actividad óptica debido a la quiralidad molecular.

2.2.1) **Enantiómeros:** son imágenes especulares no superponibles que poseen propiedades físicas, químicas y termodinámicas idénticas, excepto cuando interactúan con ambientes quirales o con la luz polarizada.

2.2.2) **Diastereoisómeros:** son estereoisómeros que no guardan una relación de imágenes especulares entre sí y, por lo tanto, presentan diferentes propiedades físicas, químicas y termodinámicas. Debido a estas diferencias, su separación suele ser más sencilla mediante métodos físicos convencionales, como cristalización, destilación o cromatografía.²

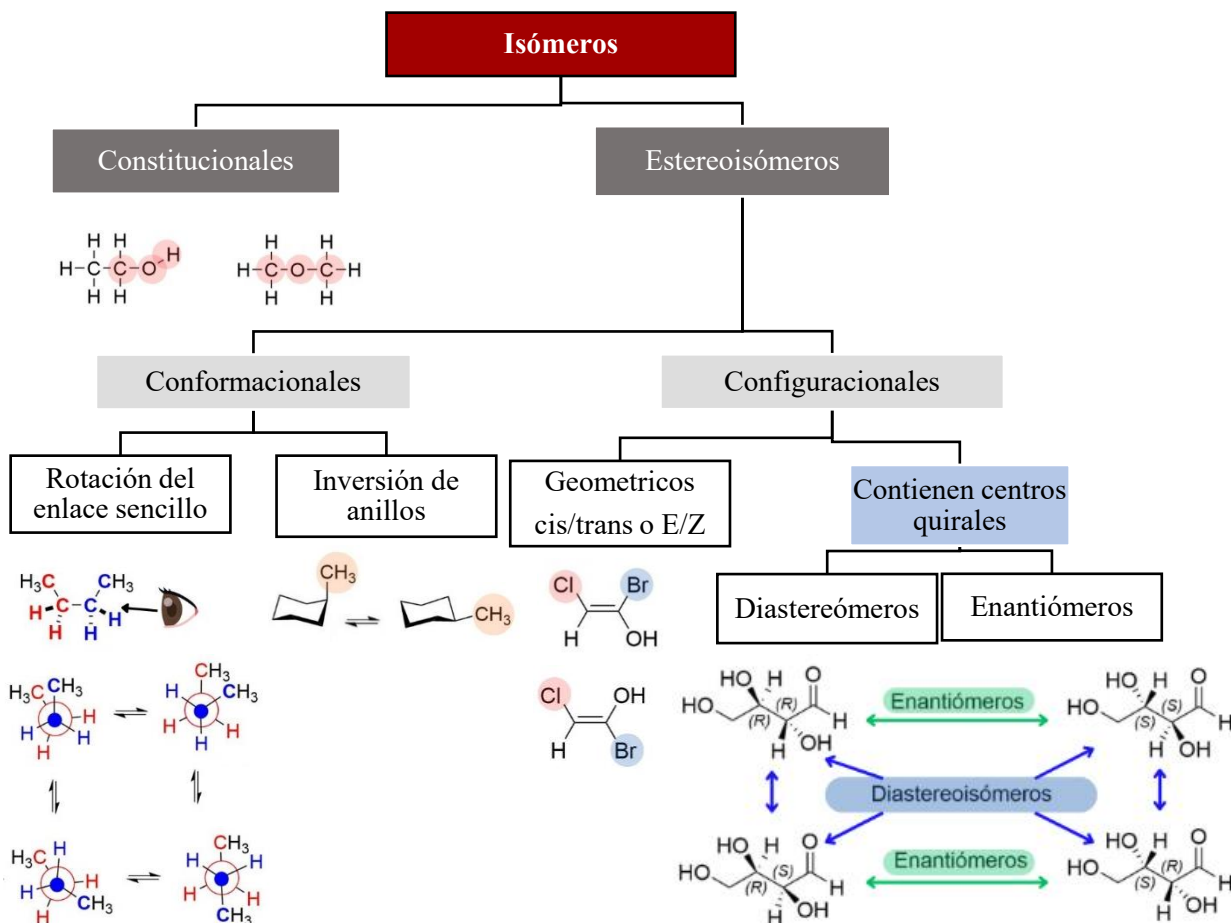


Figura 1. Clasificación de isómeros.

La quiralidad se define como la propiedad geométrica de un objeto, o de una molécula que no puede superponerse con su imagen especular sin modificar la composición atómica, la conectividad entre los átomos o el orden de los enlaces. En química orgánica, un caso común de quiralidad se presenta en átomos de carbono tetraédricos unidos a cuatro sustituyentes diferentes. Cuando una molécula de este tipo se compara con su imagen especular, ambas no pueden superponerse completamente, ya que

al menos uno de los sustituyentes no coincide espacialmente. Como se mencionó anteriormente, este par de moléculas se denomina enantiómeros.³

En ambientes quirales, como el cuerpo humano, las enzimas y los receptores biológicos son capaces de distinguir entre enantiómeros debido a la naturaleza quiral de sus sitios activos. Como consecuencia, cada enantiómero puede presentar diferencias en su comportamiento químico, biológico y farmacológico dentro del organismo. Por esta razón, los enantiómeros de un mismo fármaco exhiben propiedades biológicas distintas y generan respuestas diferentes en el cuerpo. En la Figura 2 se muestran algunos ejemplos de pares de enantiómeros.⁴

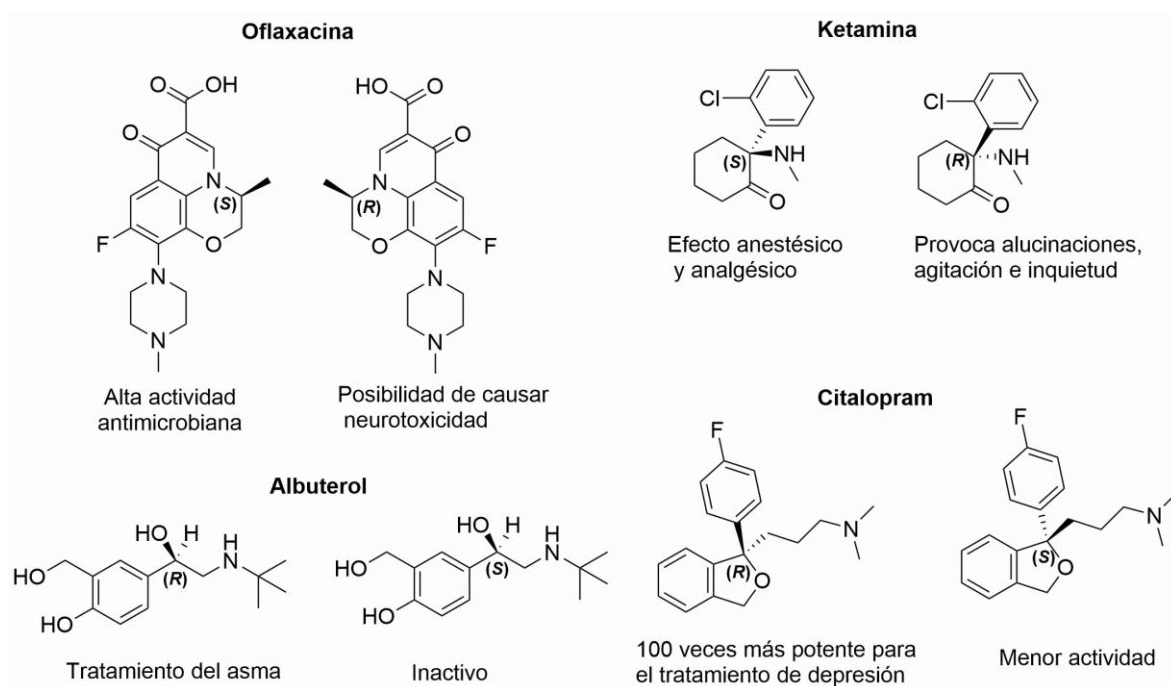


Figura 2. Ejemplos de propiedades entre enantiómeros de diversos fármacos quirales.

La capacidad de las enzimas metabolizadoras para discriminar entre enantiómeros se ilustra en la Figura 3. El enantiómero activo interactúa con las regiones del sitio de unión, ya que su estructura tridimensional encaja perfectamente con el sitio activo de la enzima. En contraste, el enantiómero inactivo no logra ajustarse correctamente al sitio de unión, aun cuando se intente orientar de diferentes maneras en el espacio.⁴

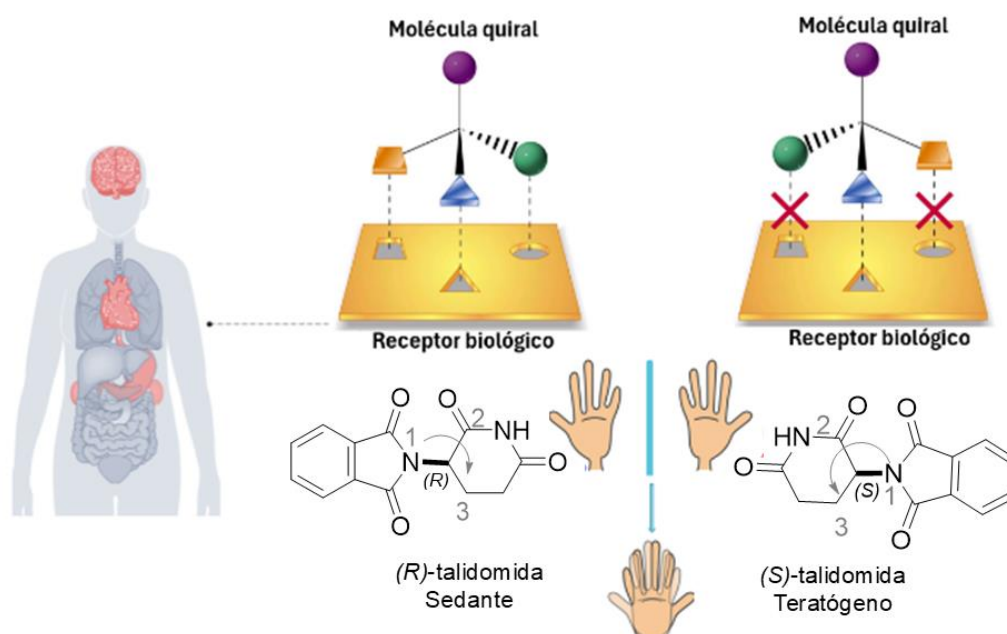


Figura 3. Interacción entre una molécula quiral y un sitio activo de los receptores biológicos.

La importancia de los enantiómeros radica en las diferencias que pueden presentar en su actividad biológica y farmacológica. Por esta razón, las agencias reguladoras de medicamentos han establecido criterios más estrictos para la aprobación de compuestos quirales, priorizando el desarrollo de fármacos enantioméricamente puros. En este contexto, se ha reportado que entre el 56% y 62% de los fármacos aprobados corresponde a enantiómeros puros mientras que entre el 35% y 40% con moléculas aquirales. En contraste, los racematos únicamente representan entre el 3% y 4% de los fármacos aprobados por la FDA, lo que refleja la relevancia del control estereoquímico en el desarrollo farmacéutico.⁵

La tendencia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha sido aún más estricta al uso de racematos, promoviendo de manera considerable su disminución a partir del año 2017. La aprobación de enantiómeros puros ha representado entre el 51% y 54% de las moléculas aprobadas, mientras que los compuestos aquirales corresponden aproximadamente al 45% y 46%, respectivamente, en los periodos de cinco años anteriores y posteriores a 2017, como se muestra en la Figura 4. Estos datos reflejan el creciente interés por desarrollar fármacos con mayor selectividad y seguridad estereoquímica.

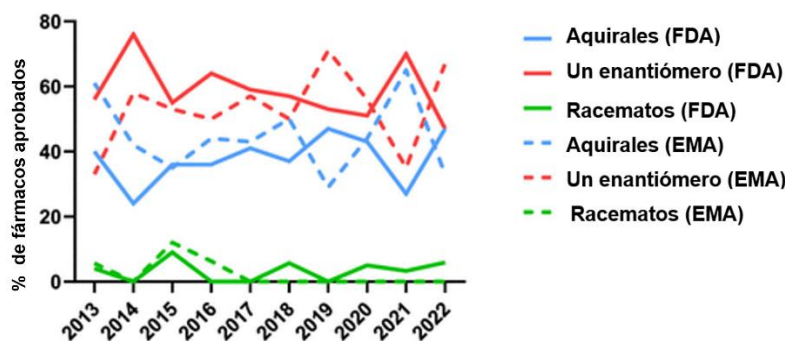


Figura 4. Porcentaje y tipo de fármacos aprobados por la FDA y la EMA. *Modificado de la referencia 5.*

Durante la última década, las agencias reguladoras han favorecido la aprobación de fármacos enantioméricamente puros sobre las mezclas racémicas, excepto en aquellos casos donde se ha demostrado que el racemato no afecta en su actividad terapéutica ni representa un riesgo significativo para el paciente, o bien cuando existen suficientes evidencias clínicas derivada del uso prolongado que respalda su seguridad. Esta tendencia hacia el desarrollo de compuestos enantioméricamente puros tiene como objetivo reducir la dosis total administrada, minimizar los efectos secundarios y la toxicidad asociada al tratamiento farmacológico.⁵

1.1.1 Obtención de compuestos quirales.

La importancia de la stereoquímica en los fármacos, junto con el desarrollo de nuevos métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, ha provocado un cambio significativo en la manera de concebir la síntesis de moléculas quirales.

Las estrategias más importantes para la preparación de compuestos quirales pueden clasificarse principalmente en tres categorías:

1. Acervo quiral sintético
2. Resolución de racematos.
3. Síntesis asimétrica o estereoselectiva.

El acervo quiral sintético consiste en el uso de moléculas enantioméricamente puras obtenidas de agentes naturales, como plantas y animales, mediante procesos de fermentación y síntesis microbiana.

Estos compuestos se emplean como bloques de construcción quirales en síntesis orgánica. Algunos ejemplos representativos incluyen aminoácidos, hidroxiaácidos, carbohidratos, *L*-lisina, *L*-treonina, etc. Entre sus principales ventajas destacan su bajo costo y su alta pureza enantiomérica. Sin embargo, la diversidad estructural de estos compuestos es limitada; además, durante las etapas posteriores de síntesis es necesario preservar la configuración de los centros estereogénicos para evitar procesos de racemización.

La resolución de racematos consiste en la obtención de enantiómeros puros mediante la separación de una mezcla racémica, ya sea por cristalización o mediante el uso de agentes de resolución quiral que permitan diferenciar las interacciones de cada enantiómero y facilitar su separación. Una de las principales desventajas de esta estrategia es que, en teoría, únicamente se recupera el 50% de del enantiómero deseado. Para superar esta limitación, se han desarrollado metodologías en las que el enantiómero no deseado se somete a procesos de racemización y posteriormente vuelve a incorporarse al ciclo de resolución quiral. Los métodos de resolución de racematos pueden clasificarse principalmente en métodos de cristalización, métodos cromatográficos y resolución cinética.⁶

Síntesis asimétrica o estereoselectiva consiste en una reacción, o secuencia de reacciones, que favorece la formación de un estereoisómero sobre los demás, mediante la generación controlada de uno o varios elementos quirales en el sustrato, evitando la formación de un producto racémico.⁷ Las principales estrategias sintéticas incluyen la catálisis enzimática y organocatálisis. Esta última surgió a partir de las observaciones de que muchas enzimas no requieren de metales en sus sitios activos para ejercer su función catalítica, lo que impulsó el uso de moléculas orgánicas pequeñas como catalizadores en transformaciones enantioselectivas.⁸

Como resultado, se han desarrollado numerosos métodos reportados para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros, algunos de los cuales presentan eficiencias comparables a las observadas en procesos de síntesis enzimática.

1.2 Organocatálisis

Un organocatalizador se define como aquella molécula orgánica compuesta principalmente por elementos como carbono, hidrógeno, oxígeno, azufre y fósforo capaz de promover reacciones químicas utilizando cantidades subestequiométricas.⁹

Este tipo de catalizadores ha adquirido gran relevancia en el desarrollo de la síntesis asimétrica debido a diversas ventajas entre las que destacan:

1. Disponibilidad comercial o de fácil síntesis.
2. Estabilidad en condiciones aerobias, evitando el uso de condiciones inertes.
3. Reducción de etapas adicionales de protección y desprotección de grupos funcionales, disminuyendo los tiempos y las etapas de reacción.
4. Capacidad de inducir control estereoselectivo en las transformaciones químicas.

1.2.1 Modos de activación

Los organocatalizadores se pueden clasificar de acuerdo a su interacción con los sustratos o con base en el mecanismo de activación que presentan.

En términos generales, estos sistemas catalíticos pueden activar al nucleófilo o al electrófilo, incluso a ambos simultáneamente, con la finalidad de crear un ambiente quiral que favorezca la formación de productos enantioméricamente enriquecidos.

Con base a estas interacciones, los modos de activación se dividen principalmente en dos categorías (Figura 5):

1. **Organocatálisis covalente:** implica la formación de un nuevo enlace covalente temporal entre el organocatalizador y el sustrato. Los ejemplos más representativos se encuentran las reacciones catalizadas por aminas secundarias o primarias, llamada aminocatálisis, que permite la funcionalización de compuestos con grupos carbonilos, activándolos a través de la formación de enlaces reversibles por vía iminio y enamina.
2. **Organocatálisis no covalente:** se basa en interacciones débiles entre el organocatalizador y el sustrato, tales como puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas o fuerzas de Van der Waals. Estas interacciones favorecen la activación de los sustratos y controlan la disposición espacial de los reactivos durante la transformación química, promoviendo la formación selectiva de los productos.¹⁰

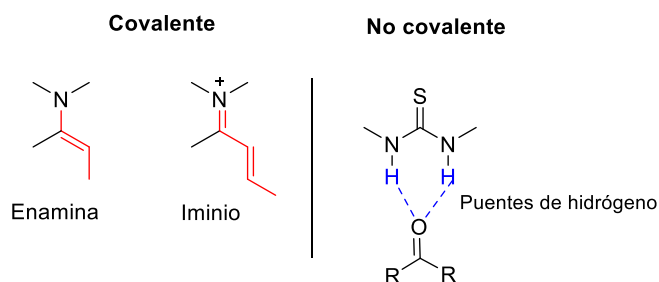


Figura 5. Modos de activación de organocatalizadores mediante la interacción con el sustrato.

Los mecanismos de organocatálisis pueden clasificarse de manera general en sistemas basados en ácidos o bases de Lewis, ácidos o bases de Brønsted y catalizadores bifuncionales (Figuras 6 y 7). Cada mecanismo se distingue por la naturaleza del organocatalizador determinando su interacción con los sustratos para promover la transformación química. Los organocatalizadores que actúan como bases de Lewis donan pares de electrones para activar el sustrato e iniciar el ciclo catalítico, incrementando su nucleofilicidad. Dentro de este tipo de interacción se generan intermediarios reactivos característicos, como iones de iminio, enaminas, enolatos, los cuales desempeñan un papel fundamental en numerosas transformaciones asimétricas. Por otro lado, los organocatalizadores que funcionan como ácido de Lewis presentan centros deficientes de electrones capaces de coordinarse con pares de electrones solitarios de los sustratos, favoreciendo así la activación electrofílica. Sin embargo, este tipo de organocatalizadores suele requerir cantidades relativamente elevadas para lograr una buena eficiencia.^{11,12}

En contraste, los organocatalizadores basados en ácidos y bases de Brønsted promueven las reacciones mediante procesos de protonación o desprotonación, respectivamente. Estas interacciones permiten activar tanto nucleófilos como electrófilos bajo condiciones suaves, favoreciendo transformaciones con altos niveles de selectividad y compatibilidad funcional. Por su parte, los catalizadores bifuncionales combinan simultáneamente sitios ácidos y básicos dentro de una misma estructura molecular, lo que posibilita la activación cooperativa de ambos reactivos y conduce a mejoras significativas en la actividad catalítica y la enantioselectividad.¹²

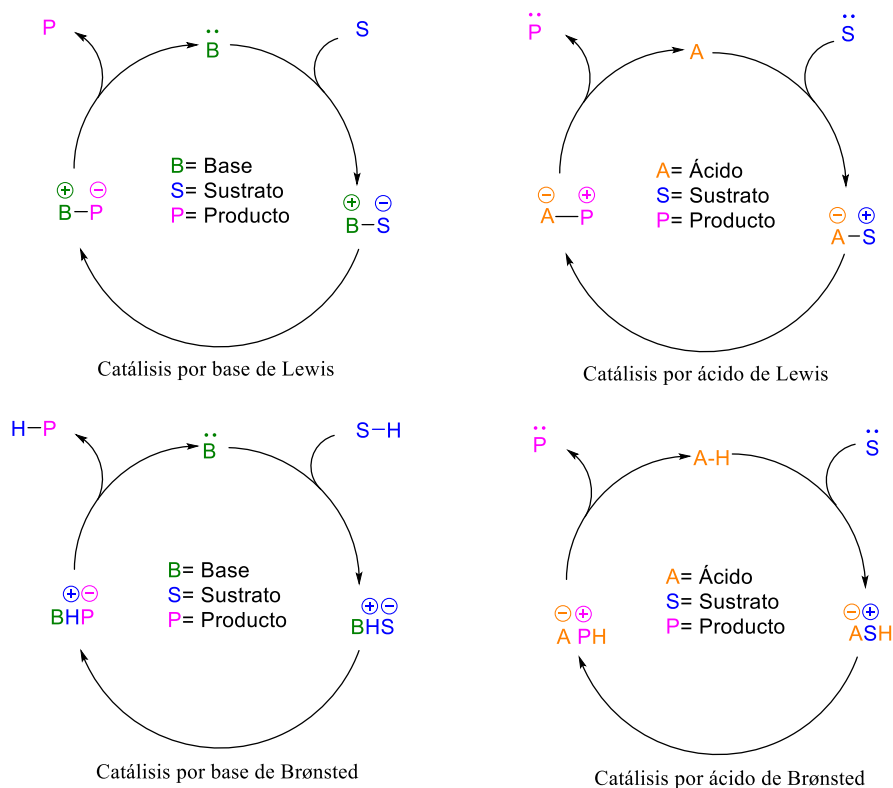


Figura 6. Modo de activación propuesto para los diferentes tipos de organocatalizadores.

Como resultado de los diferentes tipos de organocatalizadores, se tienen los organocatalizadores bifuncionales, cuya estructura contiene dos grupos funcionales que actúan en conjunto para activar al electrófilo y al nucleófilo de forma simultánea; en consecuencia, aumentan la selectividad y velocidad de la reacción (Figura 7). También, se puede considerar la presencia de un grupo ácido que es el encargado de generar interacciones de puentes de hidrógeno con el electrófilo y el fragmento básico actúa para desprotonar al sustrato nucleofílico para favorecer su reactividad.¹²

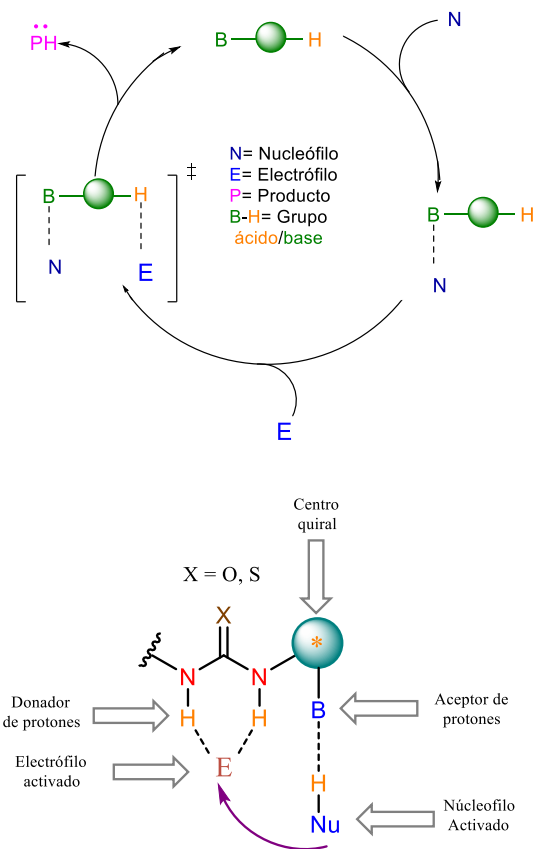


Figura 7. Mecanismo de acción de catalizadores bifuncionales.

Uno de los organocatalizadores bifuncionales más importantes es la prolina, una molécula quiral accesible y versátil que presenta diversas transformaciones asimétricas. Su actividad catalítica se atribuye principalmente a la presencia de dos grupos funcionales: un ácido carboxílico y una amina secundaria, los cuales permiten la activación simultánea e independiente de los sustratos (Figura 8). En términos mecanísticos, el grupo amino activa al nucleófilo mediante la formación de una enamina, mientras que el grupo carboxílico favorece la activación del electrófilo a través de interacciones de puentes de hidrógeno.¹³ A pesar de sus ventajas, la prolina presenta algunas limitaciones, entre ellas su baja solubilidad en diversos disolventes orgánicos y, en ciertos casos, una disminución en la eficiencia catalítica. Como consecuencia, se han explorado estrategias orientadas a mejorar su desempeño, particularmente mediante el uso de cocatalizadores o aditivos capaces de interactuar con el grupo del carboxilato de la prolina mediante puentes de hidrógeno, incrementando tanto su reactividad como selectividad en sistemas catalíticos.

En este contexto, los compuestos que contienen grupos tiourea han adquirido especial relevancia por su elevada capacidad para formar interacciones mediante puentes de hidrógeno con diferentes

sustratos. Esta propiedad ha permitido el desarrollo de sistemas catalíticos cooperativos más eficientes, capaces de promover transformaciones con mejores rendimientos y mayores excesos enantioméricos.¹⁴

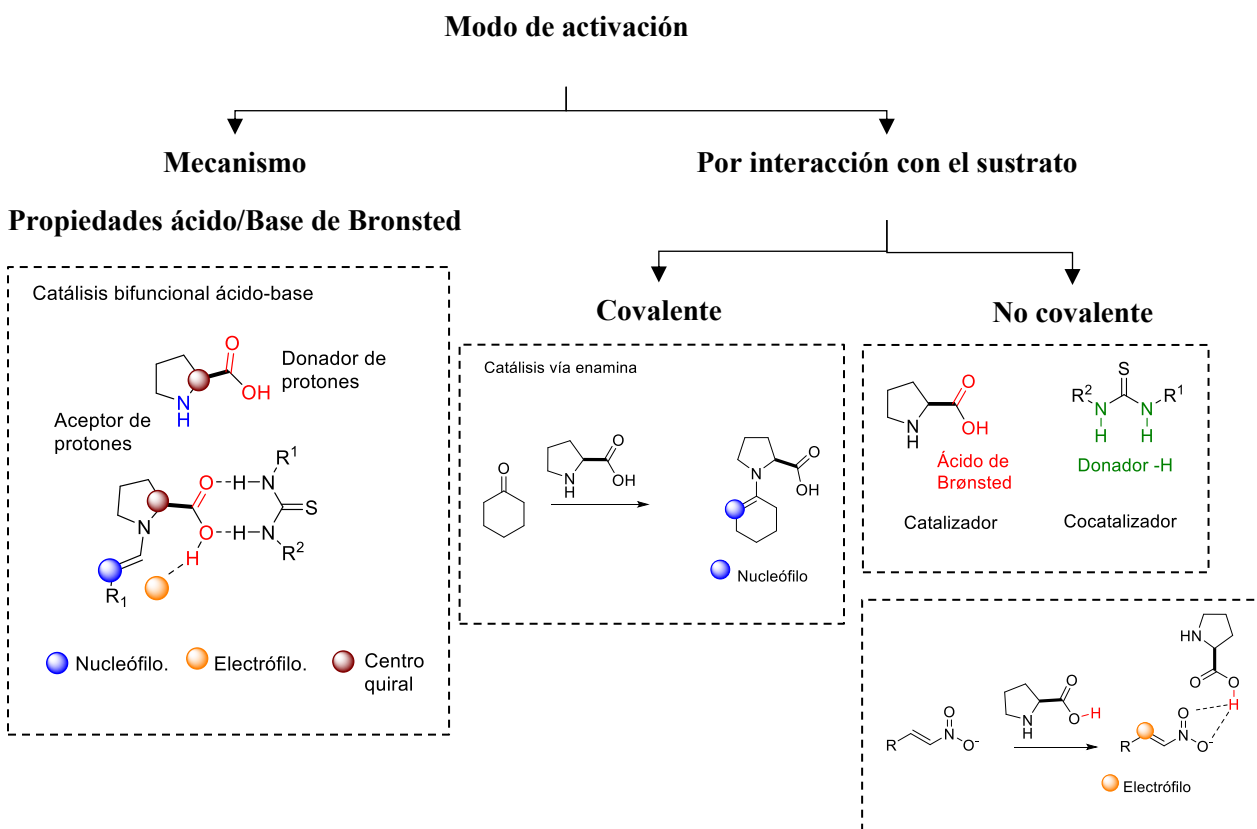


Figura 8. Modos de activación catalítica de la (*S*)-prolina.

1.2.2 Organocatálisis supramolecular

La organocatálisis supramolecular se basa en el diseño de sistemas catalíticos capaces de autoensamblarse mediante interacciones no covalentes, generando arquitecturas moleculares organizadas a partir de componentes más simples. El catalizador actúa como una plataforma de reconocimiento molecular que establece múltiples interacciones supramoleculares con los sustratos y otros componentes del medio de reacción. Debido a ello, esta área se ha enfocado en el estudio de fenómenos como el reconocimiento anfitrión-huésped, el autoensamblaje molecular, procesos que dependen principalmente de interacciones no covalentes tales como puentes de hidrógeno, fuerzas

electrostáticas, interacciones π - π y efectos estéricos. En este contexto, los eventos que ocurren en un ciclo catalítico pueden describirse como procesos supramoleculares, ya que el catalizador reconoce y organiza especialmente a los sustratos, favoreciendo su orientación y proximidad para conducir a la formación selectiva del producto deseado. De acuerdo con Raynal y colaboradores, la catálisis supramolecular comprende aquellas transformaciones en las que intervienen interacciones supramoleculares que, aunque no participan directamente en la formación o ruptura de enlaces covalentes, influyen significativamente en el desempeño catalítico. Entre estas interacciones destacan las fuerzas intermoleculares débiles y los efectos de repulsión estérica.¹⁵

La función de un sistema catalítico supramolecular es potenciar propiedades fundamentales como la velocidad de reacción, la selectividad y su desempeño con diferentes sustratos, en comparación con sistemas no ensamblados. Estas mejoras se atribuyen a las interacciones cooperativas establecidas entre los diferentes componentes durante el ciclo catalítico. En organocatálisis supramolecular, dichas interacciones pueden involucrar al organocatalizador principal, cocatalizadores, aditivos y sustratos, generando redes de reconocimiento molecular que favorecen una activación más eficiente y selectiva de los reactivos (Figura 9).

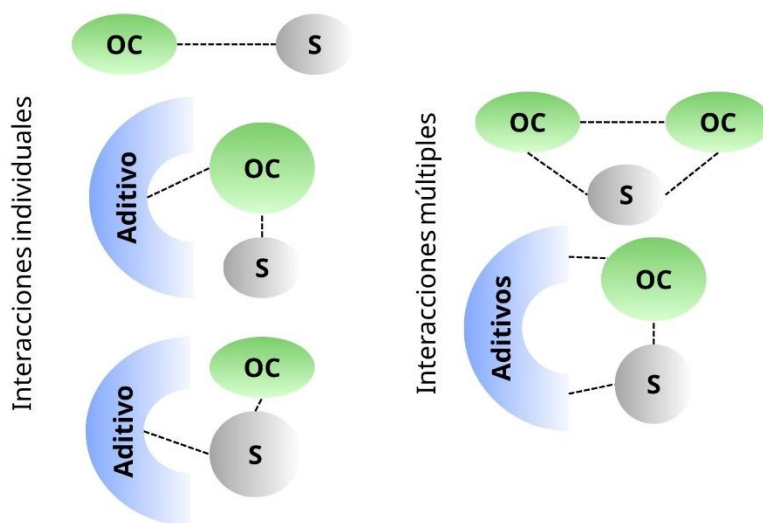


Figura 9. Organocatálisis supramolecular.

Los mecanismos organocatalíticos se fundamentan principalmente en procesos de activación covalente reversible, a través de intermediarios tipo enaminas o por iminio, así como en interacciones no covalentes reversibles. Debido a esta combinación de modos de activación y reconocimiento molecular, muchos de estos sistemas pueden describirse dentro del contexto de la organocatálisis supramolecular. En este sentido, surge el concepto de organocatálisis modularmente diseñada, el cual

hace referencia a sistemas supramoleculares con actividad catalítica generados mediante la asociación de dos o más moléculas a través de interacciones no covalentes.

Estos sistemas catalíticos pueden clasificarse en dos grandes categorías:

1. Catalizadores bifuncionales formados por autoensamblaje supramolecular de dos catalizadores monofuncionales.

2. Sistemas organocatalíticos que incorporan aditivos o cocatalizadores capaces de modificar propiedades electrónicas, estéricas o influir en la inducción quiral del proceso catalítico.¹⁵

La organocatálisis supramolecular, o modularmente diseñada, surge como una estrategia orientada a superar algunas de las limitaciones de los organocatalizadores convencionales, mediante el empleo de dos o más moléculas orgánicas que cooperan de manera sinérgica para promover transformaciones más eficientes y selectivas. Una de las principales ventajas de estos sistemas es la probabilidad de generar plataformas catalíticas dinámicas a partir de componentes individuales que interactuarán mediante puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, interacciones electrostáticas e incluso enlaces covalentes reversibles.

Estas interacciones pueden establecerse entre catalizador 1-catalizador 2-sustrato o sustrato 1-sustrato 2-catalizador (Figura 10), favoreciendo una orientación espacial específica de los centros reactivos. Como consecuencia, se mejora la proximidad y organización molecular de los reactivos, lo que se traduce en el incremento de la velocidad de reacción, la selectividad y el rendimiento del proceso catalítico.¹⁶

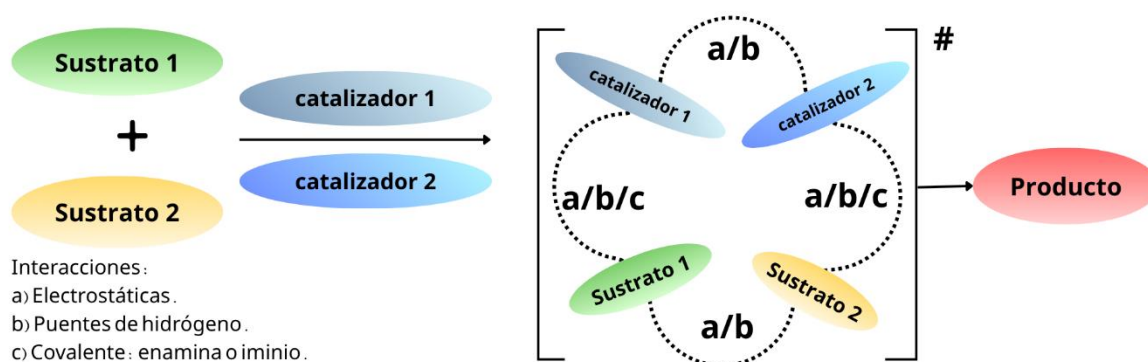


Figura 10. Interacciones presentes en el estado de transición.

1.3 Mecanosíntesis

La mecano-síntesis es una técnica que aprovecha la energía mecánica generada mediante procesos de mezcla, trituración y compresión para promover transformaciones químicas. Los primeros antecedentes de este método involucraban el uso manual de mortero y pistilo; sin embargo, el desarrollo tecnológico ha permitido la implementación de dispositivos de molienda más eficientes y controlados.^{17,18} Entre los sistemas más utilizados destacan:

1. **Molino mezclador de bolas:** en este sistema, la energía mecánica se transfiere a los reactivos principalmente mediante fuerzas de impacto producidas por el movimiento de las bolas de molienda. Los reactivos se colocan en un recipiente junto con las bolas y el sistema se agita horizontalmente a una frecuencia determinada.
2. **Molino de bolas planetario:** este dispositivo opera mediante recipientes que giran en dirección opuesta a la base del equipo, generando principalmente fuerzas de corte o cizalla de alta intensidad, además de impactos mecánicos (Figura 11).

A escala industrial, la mecano-síntesis puede llevarse a cabo mediante molinos de bolas de medios agitadores o a través de sistemas de extrusión, cuya selección depende de factores como la escalabilidad del proceso, el tipo de reacción y las condiciones requeridas para la fabricación.

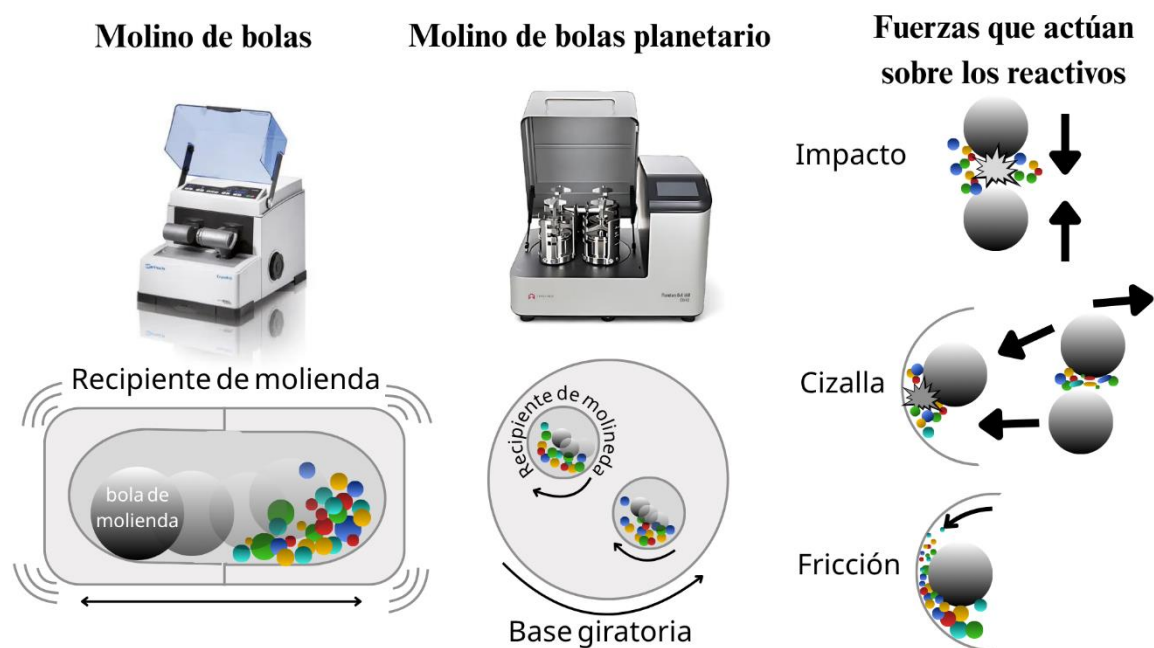


Figura 11. Molinos usados y fuerzas presentes en la molienda.

Existen diversos parámetros que pueden controlarse durante el uso de un molino de bolas, entre los que destacan la energía cinética, el modo de transferencia de energía y la frecuencia de molienda. Estos factores influyen directamente en la eficiencia de la activación mecánica y, por lo tanto, en la reactividad de los sistemas químicos.

La energía cinética depende principalmente de los medios de molienda; es decir, los materiales empleados en los recipientes y en las bolas de molienda. Entre los materiales más usados se encuentran el acero inoxidable, zirconio, teflón, carburo de tungsteno, entre otros. Las propiedades físicas de estos materiales, particularmente densidad y dureza, determinan la cantidad de energía transferida durante las colisiones, afectando directamente la velocidad y la eficiencia de la reacción. Esto se debe a que la energía máxima transmitida a los reactivos corresponde a la energía cinética que poseen las bolas antes del impacto.¹⁹

En el proceso de mezclado, las colisiones pueden producirse mediante impactos directos, fuerzas de cizallamiento o compresión, las cuales determinan la forma en que se transfiere la energía cinética a los reactivos. Cada tipo de equipo de molienda presenta proporciones distintas en la aplicación de estas fuerzas, por lo que las condiciones mecánicas empleadas pueden conducir a diferencias significativas en la reactividad y en los resultados obtenidos. Asimismo, el grado de llenado del recipiente influye de manera importante en la transferencia de energía, ya que modifica el movimiento de las bolas y la eficiencia del sistema.

Uno de los parámetros más utilizados debido a su facilidad de control es la frecuencia del equipo, la cual puede ajustarse directamente y determina la velocidad de desplazamiento de las bolas. En consecuencia, este parámetro influye de manera directa en la energía cinética transmitida a los reactantes durante las colisiones.²⁰ En la Figura 12 se muestra los principales parámetros involucrados en las reacciones de mecano-síntesis:

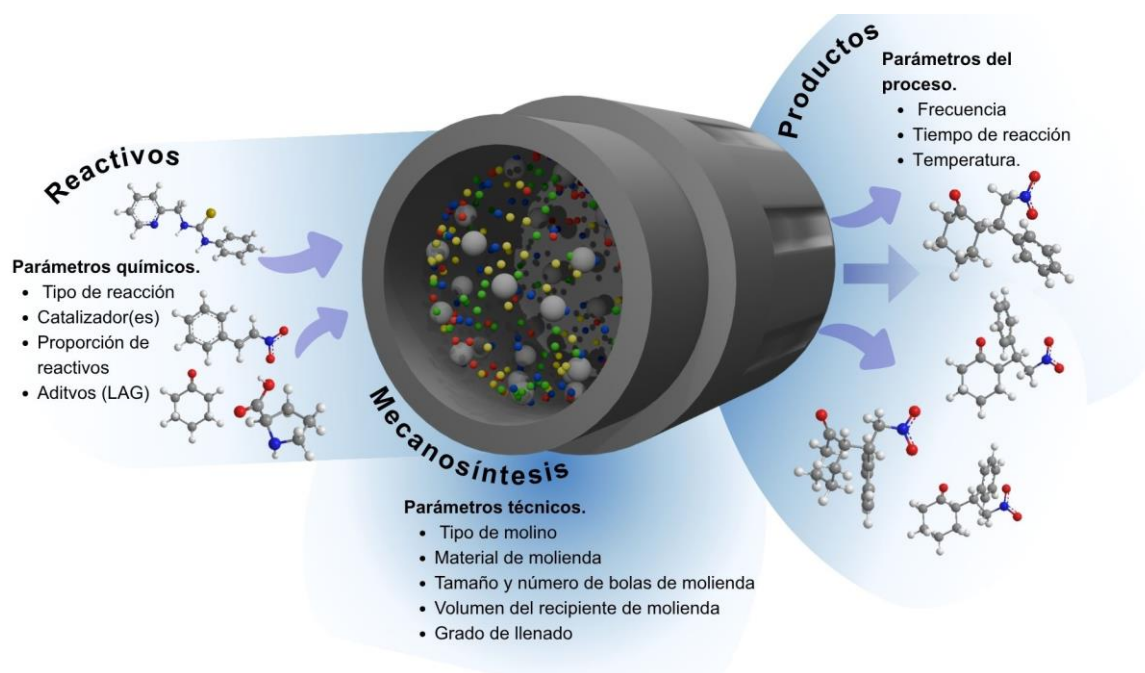


Figura 12. Parámetros involucrados en las reacciones de mecanoquímica.

Otro parámetro importante en la mecanoquímica es el estado físico de los reactivos, las reacciones entre sólidos insolubles en el mismo disolvente, aquellas altamente sensibles a las interacciones con el medio de reacción o las que requieren el uso de disolventes altamente tóxicos representan ejemplos en los que la mecanoquímica ofrece ventajas significativas. No obstante, también es posible emplear pequeñas cantidades de líquidos, ya sea como reactivos o como aditivos que favorecen la mezcla y mejoran la cinética de la reacción; esta estrategia recibe el nombre de molienda asistida por líquido, conocida por sus siglas en inglés *Liquid Assisted Grinding* (LAG). Tanto la molienda asistida por líquido como las reacciones realizadas en ausencia de disolvente bajo condiciones de mecanoquímica constituyen metodologías innovadoras que reducen considerablemente el uso de disolventes en comparación con los métodos convencionales, contribuyendo así al desarrollo de procesos sostenibles y amigables con el medio ambiente.

La modalidad más utilizada para realizar reacciones mecanoquímicas es la técnica de molienda de bolas a alta velocidad, conocida por sus siglas en inglés, *High-Speed Ball Milling* (HSBM). Esta técnica ha demostrado ser más eficiente que muchas reacciones realizadas en solución y presenta diversas ventajas entre las que destacan:

1. Reacciones libres de disolvente, lo que permite reducir costos y simplificar los procedimientos experimentales, además de favorecer una mayor concentración de los reactivos.
2. Disminuye la formación de productos secundarios y la generación de desechos.
3. Mejor consumo energético, debido a la reducción de los tiempos de calentamiento.
4. Tiempos de reacción más cortos, como consecuencia de una mezcla eficiente y la disminución de la energía de activación.
5. Mejora la enantioselectividad en ciertas transformaciones químicas.²¹

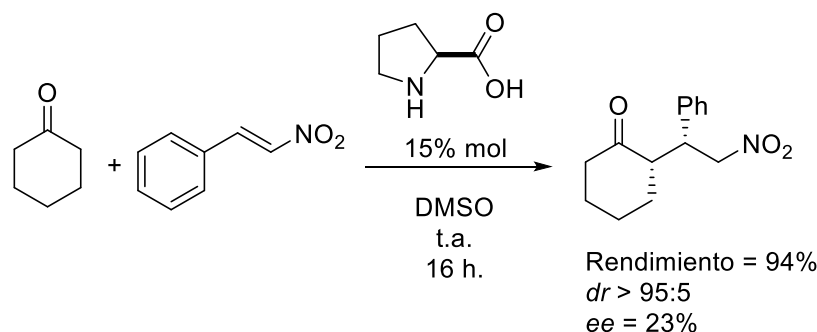
Como resultado, la combinación de la mecanosíntesis con la organocatálisis representa una metodología más eficiente y sostenible alineada con los principios de la química verde.

2. Antecedentes

2.1 Reacción de Michael con (*S*)-prolina

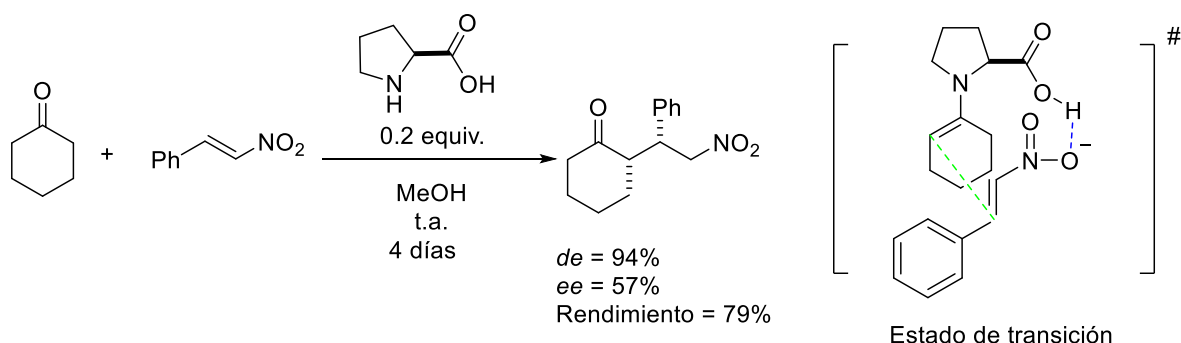
En 1887, el químico estadounidense Arthur Michael reportó por primera vez la reacción entre el enolato de una cetona o aldehído y un compuesto carbonílico α,β -insaturado, en la cual el ataque nucleofílico ocurre sobre el carbono β del sistema conjugado. Esta transformación, conocida actualmente como reacción de Michael, constituye una de las metodologías más importantes para la formación de enlace carbono-carbono en síntesis orgánica.²² Este tipo de reacción, el nucleófilo, también denominado donador de Michael, corresponde a especies capaces de ceder pares de electrones, tales como enolatos, alcoholes, aminas, tioles, fosfinas, entre otros. Esos nucleófilos reaccionan con los aceptores de Michael, que son compuestos electrofílicos caracterizados por poseer grupos atractores de electrones conjugados con dobles enlaces, favoreciendo así el ataque nucleofílico en la posición β .²³

Uno de los primeros trabajos relevantes sobre el empleo de organocatalizadores en la reacción de Michael fue reportado por List y colaboradores, quienes estudiaron el uso de la (*S*)-prolina, un aminoácido quiral comercialmente accesible, como organocatalizador. En sus investigaciones iniciales, utilizaron 15% mol de (*S*)-prolina en DMSO, obteniendo altos rendimientos de reacción, aunque con niveles moderados de enantioselectividad (Esquema 1). Los autores propusieron que la activación catalítica ocurre mediante la formación de una enamina, la cual favorece la obtención preferencial de los diastereoisómeros *syn*. Además, destacaron que las condiciones de reacción son relativamente simples, ya que no requieren atmósfera inerte, control estricto de temperatura ni el uso de reactivos metálicos. Características que convierten a este sistema en una alternativa atractiva desde el punto de vista sintético y ambiental. Con base en el modelo propuesto por Seebach y apoyados en estudios de RMN, se confirmó que la enamina adopta una disposición *anti*, orientación que favorece la formación estereocontrolada del nuevo enlace carbono-carbono durante la reacción de Michael.²⁴



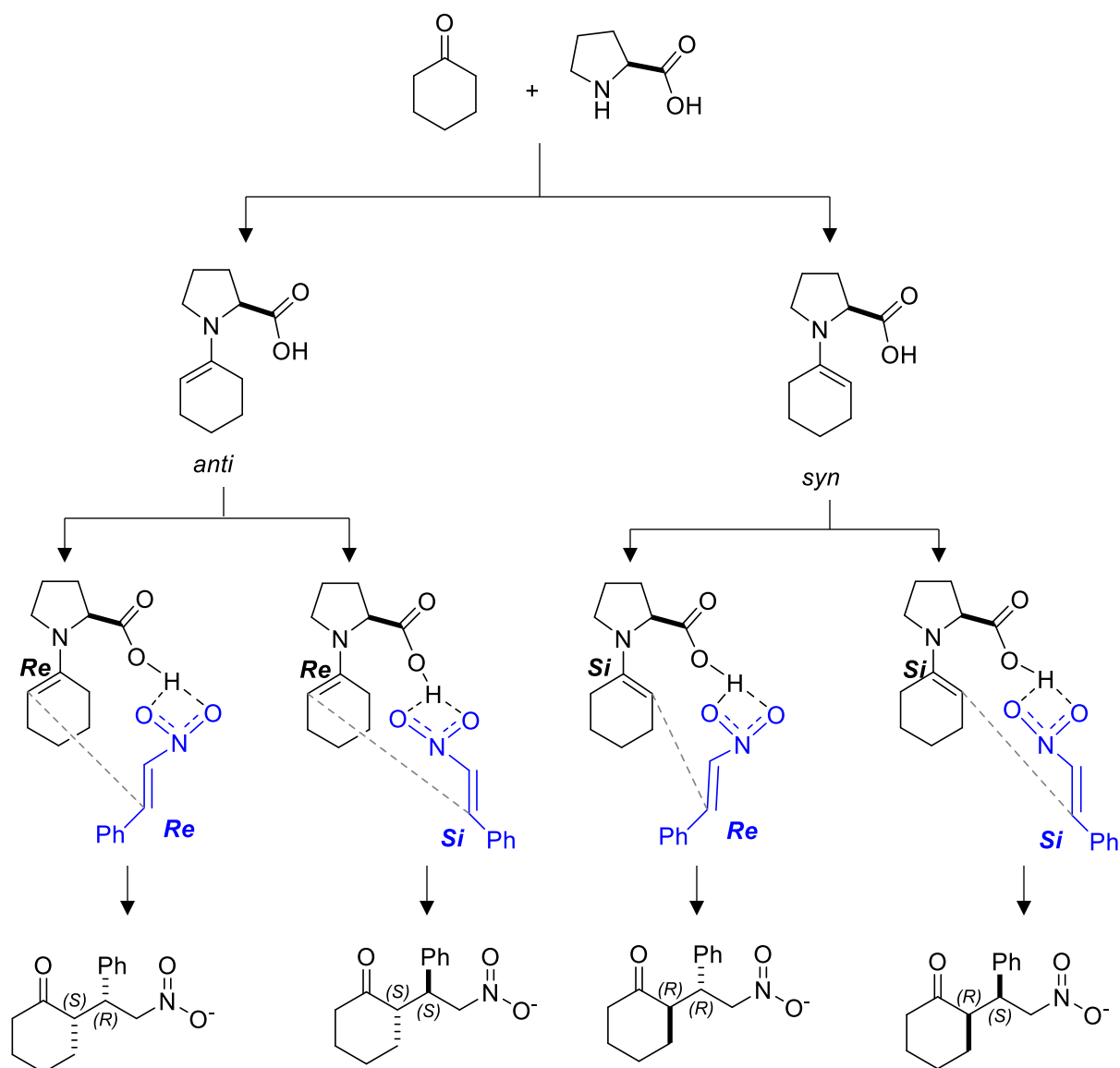
Esquema 1. Reacción de Michael presentada en el estudio de List y colaboradores.

En 2002 Enders y Seki emplearon la (*S*)-prolina como organocatalizador en reacciones de adición de Michael entre cetonas y β -nitroestirenos. En su estudio evaluaron el efecto de varios disolventes apróticos polares: DMSO, MeCN, DMF, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , y THF, en los tres últimos no se observó el producto, mientras que en DMSO, MeCN y DMF se obtuvieron excesos enantioméricos de entre 47%-60%. A partir de estos resultados, concluyeron que la solubilidad de la (*S*)-prolina desempeña un papel fundamental en la enantioselectividad de la reacción, de manera que una mayor solubilidad del organocatalizador favorece un incremento en la selectividad enantiomérica. Posteriormente, estudiaron los efectos de disolventes próticos utilizando distintos alcoholes, los mejores resultados se obtuvieron con metanol, alcanzando rendimientos de 70% y excesos enantioméricos entre 71-76%, empleando cantidades entre 0.5-0.2 equivalentes de (*S*)-prolina. Asimismo, evaluaron la cantidad de (*S*)-prolina con diversas cetonas. En particular, la reacción entre ciclohexanona y β -nitroestirenos en metanol, mostró una mejor diastereoselectividad y enantioselectividad al utilizar 0.2 equivalentes de (*S*)-prolina, en comparación con los resultados obtenidos al emplear 1.5 equivalentes (Esquema 2). Finalmente, los autores utilizaron el modelo de Seebach para relacionar la configuración absoluta observada y la preferencia para la formación *syn*.²⁵



Esquema 2. Reacción de Michael catalizada por (*S*)-prolina reportada en el estudio de Enders y Seki junto con el modelo propuesto para el estado de transición.

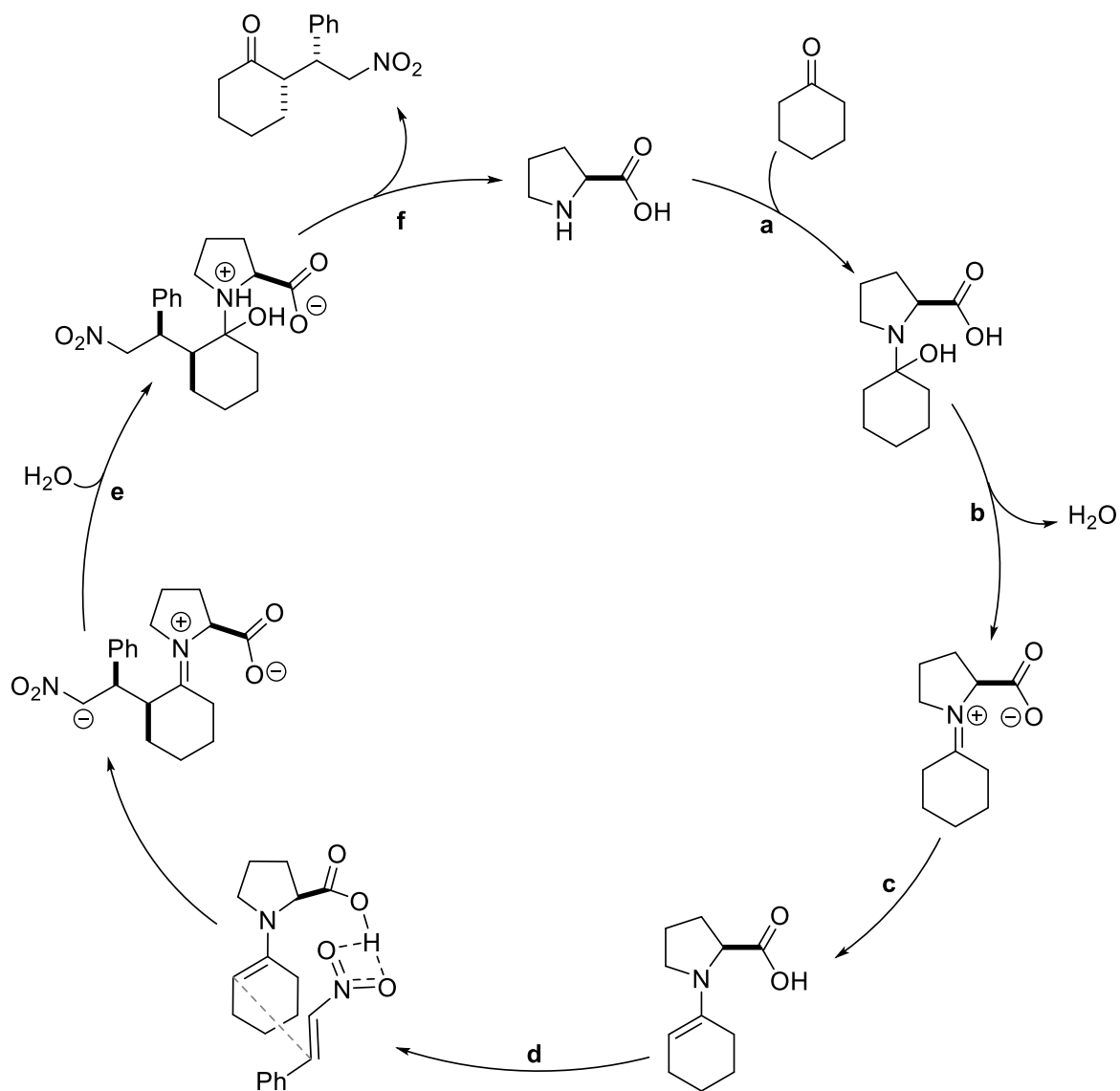
Se han realizado diversos estudios teóricos y experimentales para explicar el mecanismo e importancia de la (*S*)-prolina en la reacción de Michael entre ciclohexanona y nitroalquenos. Los estudios de la química computacional han permitido visualizar los modelos en el estado de transición, proponiendo que la selectividad de la reacción se debe a la estabilidad generada por el puente de hidrógeno entre el grupo ácido carboxílico de la (*S*)-prolina y el grupo nitro del nitroestireno (Esquema 3). Asimismo, los cálculos teóricos concuerdan con los resultados experimentales en la asignación de la configuración absoluta del producto mayoritario (*S*, *R*) obtenido en la reacción de Michael entre la ciclohexanona y nitroalquenos.^{26, 27, 28}



Esquema 3. Posibles estados de transición propuestos para la reacción de Michael entre la ciclohexanona y el nitroalqueno catalizada por la (*S*)-prolina.

Como se puede observar, la propuesta mecanística de la reacción de adición de Michael se basa en reacciones análogas que proceden mediante catálisis vía enamina, seguida de la adición del aceptor de Michael.³⁰ En primer lugar, ocurre la formación de la enamina, a partir de la adición entre la cetona y la amina de la (*S*)-prolina. Este proceso inicia con la generación de un intermediario carbinolamina que elimina una molécula de agua para formar el intermedio iminio. Posteriormente, la desprotonación en el carbono α conduce a la formación de la enamina, especie nucleofílica que actúa como donador de Michael al atacar al aceptor de Michael en este caso el β -nitroestireno. Como consecuencia de esta adición, se forma el nuevo enlace carbono-carbono, seguido de la generación

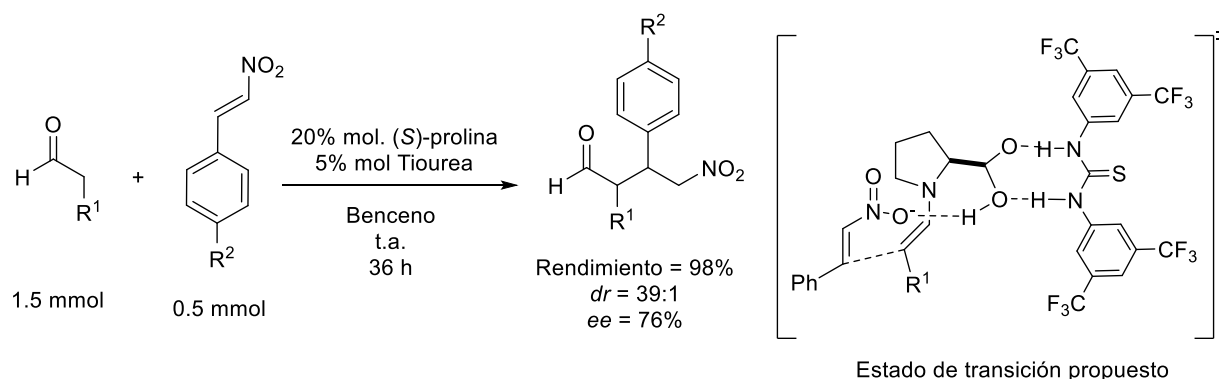
nuevamente del intermediario iminio. Finalmente, la hidrólisis de este intermediario produce el aducto de Michael y regenera el organocatalizador, la (*S*)-prolina (etapa e y f).^{27,24,29,30,31}



Esquema 4. Ciclo catalítico de la reacción de Michael promovida por (*S*)-prolina vía enamina.

2.2 Reacciones de Michael con organocatalizadores y cocatalizadores

Diversos estudios se han enfocado en el diseño de organocatalizadores derivados de prolina, los cuales han mostrado resultados prometedores en términos de reactividad y selectividad. Sin embargo, muchos de estos sistemas requieren múltiples etapas sintéticas debido a la complejidad estructural necesaria para alcanzar altos niveles de selectividad. En este contexto, la búsqueda de metodologías más eficientes que eviten rutas sintéticas largas, ha impulsado el empleo de aditivos o cocatalizadores capaces de modular las propiedades catalíticas de la prolina y generar sistemas catalíticos más eficientes. Uno de los trabajos más importantes fue reportado por Demir y Eymur, quienes emplearon una combinación de la (*S*)-prolina con una tiourea en reacciones de Michael entre aldehídos y β -nitroestirenos. Los autores propusieron la formación de un complejo supramolecular en disolventes no polares, con el fin de mejorar tanto la reactividad como la selectividad del sistema catalítico. Para explicar la formación de dicho complejo utilizaron el modelo propuesto por Houk-List, en el cual el grupo ácido carboxílico de la (*S*)-prolina interactúa mediante puentes de hidrógeno con la tiourea (Esquema 5). Esta interacción favorece la solubilidad de la prolina en medios no polares y, en consecuencia, incrementa la eficiencia catalítica de la reacción. La optimización de las condiciones de reacción se llevó a cabo utilizando benceno como disolvente con 3 equivalentes de aldehído, 20% de (*S*)-prolina y 5% de tiourea. Los resultados demostraron que la presencia de la tiourea influye significativamente en el aumento de la selectividad y reactividad de la reacción. Igualmente, el estudio con diferentes β -nitroestirenos resultó en altas diastereoselectividades y excesos enantioméricos de hasta 60% independientemente de la naturaleza de los grupos funcionales presentes en los β -nitroestirenos. Para racionalizar la selectividad observada, los autores emplearon el modelo propuesto por Seebach, proponiendo la formación preferencial del producto con la configuración *syn*. De acuerdo con esta propuesta, la enamina adopta preferentemente una conformación *anti* debido al efecto estérico del sustituyente voluminoso. Además, el complejo supramolecular formado entre la prolina y tiourea favorece el bloqueo de la cara *Re* de la enamina, promoviendo así el ataque de la enamina hacia el β -nitroestireno desde una orientación sinclinal.³²

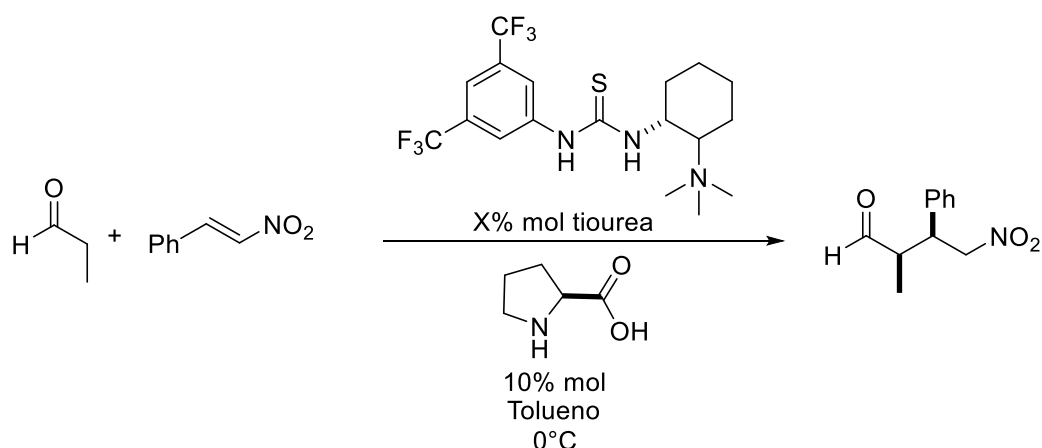


Esquema 5. Reacción de Michael catalizada por el sistema (S)-prolina/tiourea estudiada por Demir, y Eymur con el estado de transición propuesto.

La organocatálisis basada en complejos supramoleculares formados *in situ* permite modificar las características del organocatalizador mediante cambios estructurales inducidos por la adición de cocatalizadores en cantidades subestequiométricas. Entre los cocatalizadores más utilizados destacan compuestos donadores de hidrógeno, tales como dioles, tioureas y sal de guanidinio, entre otros. Este enfoque se ha denominado catálisis cooperativa, debido a que la interacción entre el organocatalizador y el cocatalizador produce un efecto sinérgico que puede incrementar la velocidad, así como mejorar la diastereo y enantioselectividad. Un ejemplo relevante fue reportado por Demir y Ríos quienes emplearon un sistema prolina/tiourea en reacciones aldólicas, obteniendo elevadas estereoselectividades. Posteriormente, esta estrategia también se aplicó con éxito en reacciones de Michael. Los autores propusieron la formación de un complejo supramolecular entre prolina-tiourea, el cual incrementa la acidez del grupo ácido carboxílico y favorece considerablemente la solubilidad de la prolina en medios no polares. Con el objetivo de comprender la influencia de los cocatalizadores donadores de hidrógeno en la acidez de la prolina, Xue y colaboradores realizaron estudios computacionales que demostraron que este tipo de cocatalizadores pueden incrementar significativamente la acidez del sistema catalítico, observándose un aumento de hasta 9 veces del pK_a . En particular, para las tioureas sustituidas, este comportamiento mostró correlación con los parámetros de Hammett, donde los sustituyentes electroattractores incrementan la acidez del organocatalizador supramolecular.

Este enfoque permite comprender las relaciones estructurales y electrónicas que gobiernan la acción cooperativa entre organocatalizadores y cocatalizadores, proporcionando bases racionales para el diseño de sistemas supramoleculares más simples, económicos y eficientes.³³

En el trabajo reportado por Wang y colaboradores, se empleó una tiourea quiral bifuncional como cocatalizador en presencia de (*S*)-prolina para reacciones de Michael utilizando aldehídos o ciclohexanona, como nucleófilos y β -nitroestirenos como electrófilos. Los autores observaron que el uso de diferentes cantidades de la tiourea quiral, en presencia de tolueno como disolvente, favorece significativamente tanto la velocidad de reacción como la enantioselectividad del proceso. (Esquema 6).



% X mol de tiourea	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	<i>dr(syn/anti)</i>	<i>ee</i> (%)
10	17	96	70/30	94
5	17	85	69/31	94
2.5	17	58	68/32	93
0	36	-	-	-

Esquema 6. Resultados de Wang y colaboradores utilizando (*S*)-prolina con tiourea quiral como cocatalizador.

En este estudio, al utilizar diferentes β -nitroestirenos como sustratos, se obtuvieron rendimientos superiores al 86%, buenas diastereoselectividades (*dr:syn/anti*) 77/23 y excelentes enantioselectividades (mayores a 81%). El efecto de los diferentes sustituyentes en los β -nitroestirenos fue moderado, los sustituyentes electrodonadores, como metoxi y metilo, dieron lugar a tiempos de reacción más largos, aunque con mayor diastereoselectividad y enantioselectividad. En contraste, los sustituyentes electroattractores favorecieron tiempos de reacción más cortos y mayores rendimientos, pero con una disminución en la diastereoselectividad y enantioselectividad. Por otro lado, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando ciclohexanona en lugar de aldehídos, los resultados

fueron inferiores alcanzándose un rendimiento de 56%, una diastereoselectividad de 90/10 y una enantioselectividad del 42% después de 96 horas de reacción a temperatura ambiente.³⁴

En 2021 nuestro grupo de trabajo, reportó reacciones aldólicas asimétricas utilizando como organocatalizador un complejo supramolecular entre (*S*)-prolina y 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea. Con el propósito de estudiar la interacción supramolecular entre ambos compuestos, se realizaron diversos experimentos empleando diferentes cantidades de *N*-Boc-(*S*)-prolina en una solución de tiourea en CDCl₃. La comparación de los espectros de RMN de ¹H mostró la formación de un puente de hidrógeno entre el protón denominado NHa de la tiourea con el grupo carboxilo de (*S*)-prolina (Figura 13). Esta interacción se evidenció debido al desplazamiento de la señal correspondiente al protón NHa hacia campos más bajos conforme se aumenta la cantidad de (*S*)-prolina en la mezcla.

Así mismo, los resultados demostraron que la estereoselectividad de la reacción está principalmente dirigida por la (*S*)-prolina, mientras que la función de la tiourea se atribuye al incremento de la solubilidad mediante interacciones supramoleculares, favoreciendo así la eficiencia del sistema catalítico.³⁵

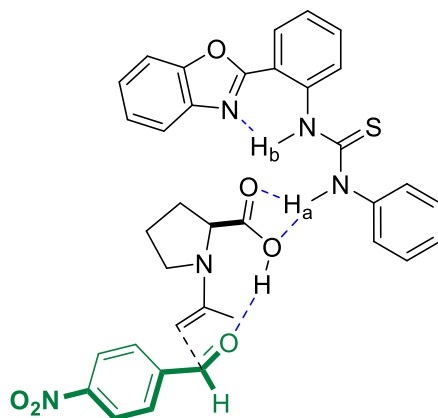
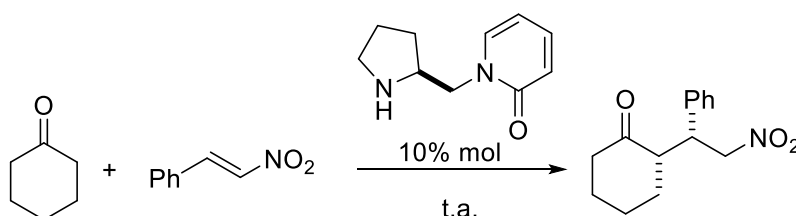


Figura 13. Modelo de Díaz Juárez y colaboradores del complejo supramolecular entre (*S*)-prolina y 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea en la reacción aldólica entre cetonas y aldehídos.

2.3 Reacciones de Michael con organocatalizadores libres de disolvente y por mecanosíntesis

Mahato y colaboradores sintetizaron un derivado de la prolina como organocatalizador bifuncional para reacciones de Michael entre ciclohexanona y β-nitroestirenos. El desempeño catalítico del

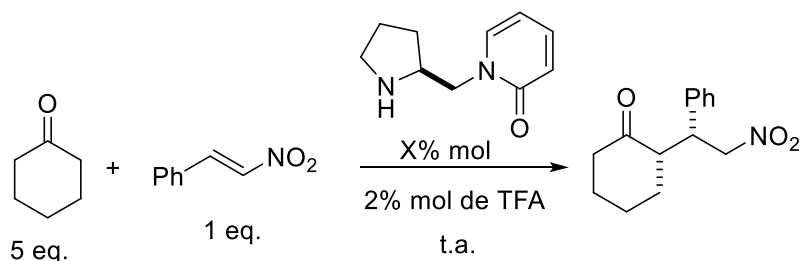
sistema fue evaluado tanto en ausencia de disolvente como en presencia de diferentes disolventes polares y no polares. En el caso del uso de disolventes próticos se observaron tiempos de reacción prolongados y bajo rendimiento, por lo que no fue posible determinar la diastereo ni la enantioselectividad de las reacciones. Por otro lado, al emplear disolventes como THF y tolueno, se obtuvieron resultados muy similares, caracterizados por excelentes rendimientos, así como alta diastereo y enantioselectividad. Al comparar estos resultados con los obtenidos bajo condiciones libres de disolventes, fue notable la disminución en el tiempo de reacción, lo que evidencia la importancia de las metodologías libres de disolventes en este tipo de transformaciones organocatalíticas (Esquema 7).



Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	<i>dr(syn/anti)</i>	<i>ee</i> (%)
—	3.5	97	89:11	90
THF	15	95	95:5	89
Tolueno	18	95	97:3	82
Metanol	72	<5	—	—

Esquema 7. Efecto del disolvente en la reacción de Michael utilizando un derivado de prolina como organocatalizador.³⁶

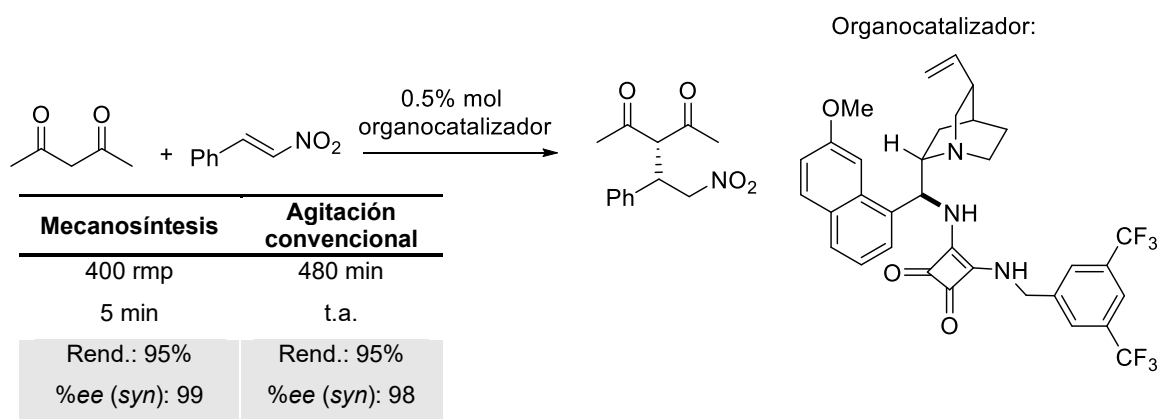
Además, realizaron estudios empleando diferentes aditivos ácidos, observando que al utilizar el 2% mol de ácido trifluoroacético (TFA), mejora significativamente la selectividad de la reacción. Bajo estas condiciones se obtuvieron diastereoselectividades superiores a 97/3 y excesos enantioméricos de 94%. Estos resultados confirmaron que la presencia de un aditivo ácido favorece y acelera la formación del intermediario enamina, incrementando así la eficiencia del proceso catalítico. Asimismo, evaluaron el efecto de la cantidad del organocatalizador sobre la reacción. Los resultados mostraron que al aumentar la cantidad del catalizador se reducen considerablemente los tiempos de reacción, sin embargo, esta tendencia no se reflejó de manera significativa en el rendimiento y selectividad, ya que al emplear 20% y 10% mol se observaron resultados similares en términos de rendimiento, diastereoselectividad y enantioselectividad (Ver esquema 8).³⁶



X% mol	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	<i>dr</i> (<i>syn/anti</i>)	<i>ee</i> (%)
5	96	20	89:11	–
10	4	95	95:5	>94
20	0.5	89	97:3	>94

Esquema 8. Efecto de la cantidad de organocatalizador sin el uso de disolventes del estudio de Mahoto y colaboradores.³⁶

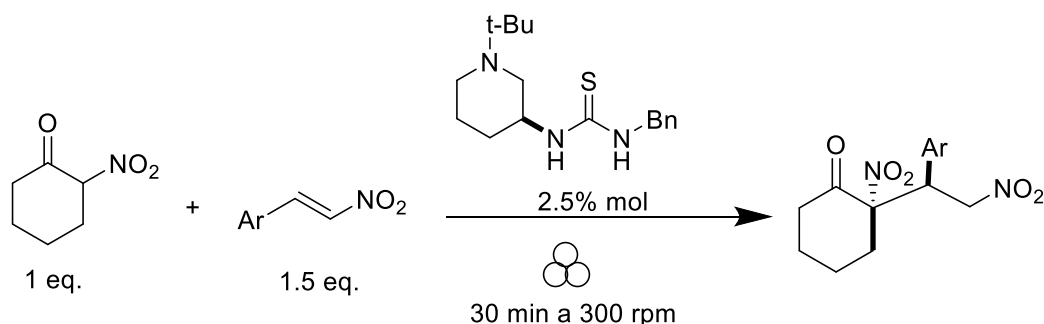
Xu y colaboradores, reportaron la reacción de adición de Michael entre compuestos dicarbonílicos y nitroalquenos utilizando derivados de escuaramida y quinina como organocatalizadores bajo condiciones de mecanosíntesis. Los autores observaron que los tiempos de reacción fueron considerablemente más cortos en comparación con las metodologías convencionales bajo agitación. Además, el sistema catalítico mostró altas enantioselectividades, atribuibles a la inducción quiral ejercida por el organocatalizador.³⁷



Esquema 9. Adición de Michael organocatalizada con derivados de escuaramida y quinina descrita en el trabajo de Xu y colaboradores.³⁷

Jörres y colaboradores investigaron tres organocatalizadores basados en tiourea, urea y selenourea en reacciones asimétricas de Michael asistidas por mecanosíntesis entre α -nitrociclohexanona y nitroalquenos. Entre los sistemas evaluados, las tioureas proporcionaron los mejores rendimientos y

las mayores estereoselectividades. Asimismo, estudiaron el efecto de diferentes sustituyentes unidos al fragmento de tiourea, demostrando que los sistemas más eficientes fueron aquellos que contenían grupos piperidina con *ter*-butilo y bencilo, como se muestra en el Esquema 10. Las condiciones óptimas de reacción se establecieron utilizando 2.5% mol del organocatalizador y un exceso del nitroalqueno. Los autores compararon las reacciones realizadas bajo condiciones convencionales en disolvente con aquellas efectuadas mediante mecanosíntesis. Los resultados mostraron que las reacciones efectuadas en el molino de bolas fueron más rápidas y con mayor estereoselectividad, aun empleando únicamente 2.5% de catalizador.³⁸

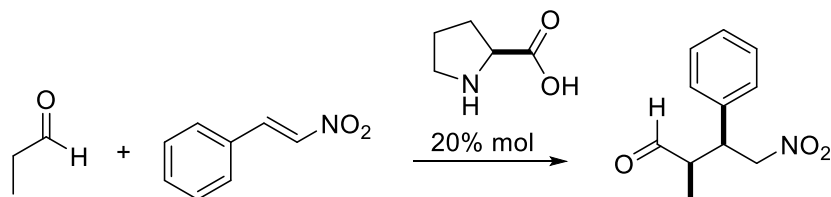


Esquema 10. Adición de Michael en condiciones de mecanosíntesis del estudio de Jörres y colaboradores.

Las reacciones mediante mecanosíntesis generalmente se asocian con el uso de reactivos sólidos; sin embargo, su aplicación también se ha extendido a sistemas sólido-sólido y líquido-sólido o sólido-gas. Además, esta metodología presenta la ventaja de reducir el uso de disolventes, lo que favorece su implementación tanto a escala de laboratorio como en procesos industriales.³⁹ Reacciones que emplean organocatalizadores de diseño modular, cuya actividad depende de interacciones no covalentes, como los puentes de hidrógeno, se benefician significativamente de las condiciones de mecanosíntesis. Esto se debe a que la ausencia o mínima cantidad de disolvente incrementa la interacción directa entre el sustrato y el organocatalizador, favoreciendo una mayor concentración efectiva de las especies activas, evitando la competencia del disolvente con las interacciones supramoleculares responsables de la actividad catalítica.^{40, 41}

Verková y colaboradores emplearon (*S*)-prolina y algunos derivados de prolina en reacciones de Michael entre propanal y β -nitroestireno bajo condiciones de mecanosíntesis utilizando un molino planetario, así como bajo condiciones convencionales de agitación. Por consiguiente, la molienda de bolas resultó ser la metodología más eficiente entre todos los parámetros evaluados. Además, la ausencia de disolventes presenta una ventaja adicional desde el punto de vista de la química

sustentable, destacando el potencial de la mecanosíntesis como una estrategia eficiente y ecológica en organocatálisis.⁴²



Mecanosíntesis	Agitación convencional
20 Hz 1 h	96 h t.a.
Rend.: 96% <i>d.r. (syn/anti)</i> : 71:29 <i>%ee (syn)</i> : 58	Rend.: 72% <i>d.r. (syn/anti)</i> : 62:38 <i>%ee (syn)</i> : 46

Esquema 11. Adición de Michael en condiciones de mecanosíntesis con (*S*)-prolina.

3. Objetivo general:

Desarrollar un sistema catalítico supramolecular basado en (*S*)-prolina y tiourea para promover reacciones de adición de Michael asimétricas bajo condiciones convencionales y de mecanosíntesis.

3.1 Objetivos específicos:

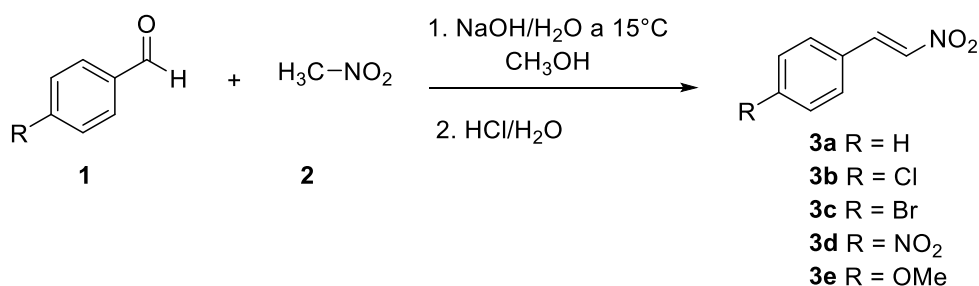
1. Sintetizar diversos nitroestirenos sustituidos con grupos electroattractores y electrodonadores en posición *para* mediante reacciones de condensación entre diferentes benzaldehídos y nitrometano.
2. Sintetizar una tiourea derivada de fenilisotiocianato y 2-picolilamina para su empleo como componente del sistema catalítico supramolecular.
3. Evaluar la actividad organocatalítica del sistema prolina-tiourea en reacciones de Michael bajo condiciones convencionales y de mecanosíntesis.
4. Caracterizar los compuestos sintetizados y productos obtenidos mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones y, en caso de obtener cristales adecuados, mediante difracción de rayos-X de monocristal.

4. Resultados y discusión

El desarrollo del proyecto consistió en la síntesis de los materiales de partida, particularmente β -nitroestirenos funcionalizados con diversos sustituyentes electrodonadores y electroattractores con la finalidad de evaluar el efecto electrónico de dichos grupos en la reacción de adición de tipo Michael con ciclohexanona. Además, se llevó a cabo la síntesis de la tiourea y posteriormente se evaluó el desempeño organocatalítico de la (*S*)-prolina en asociación supramolecular con la tiourea **6** en la reacción de adición de Michael entre ciclohexanona y diferentes β -nitroestirenos bajo diferentes condiciones de reacción. Inicialmente, se determinaron las condiciones óptimas del sistema catalítico y, una vez establecidas, se estudió el alcance de la metodología mediante su aplicación a los diferentes β -nitroestirenos sintetizados.

4.1 Síntesis de β -nitroestirenos

La síntesis de β -nitroestirenos (**3a-e**) se llevó a cabo mediante reacciones de condensación entre diferentes aldehídos (**1**) sustituidos en *para* y nitrometano (**2**). Los resultados obtenidos para cada uno de los derivados sintetizados se muestran en la Tabla 1.



Esquema 12. Síntesis de β -nitroestirenos.

La caracterización estructural de los β -nitroestirenos sintetizados se realizó mediante espectroscopía de RMN de ¹H. En los espectros se observaron las señales características correspondientes a los protones vinílicos del enlace doble, localizados aproximadamente en 7.59 y 8.01 ppm con constantes de acoplamiento cercanas a 14 Hz, las cuales son características de alquenos con una configuración *E* (Tabla 1). Asimismo, se identificaron los patrones de las señales aromáticas características de sistemas *para*-disustituídos, con dos señales como dobletes que integran para los dos protones cada una y con constantes de acoplamiento (³*J*) entre 8.50-8.8 Hz. Como ejemplo representativo, en las

Figuras 14 y 15 se muestran los espectros de RMN de ^1H correspondientes al (*E*)-nitroestireno (**3a**) y al (*E*)-4-nitro- β -nitroestireno (**3d**).

Tabla 1. Resultado de síntesis y caracterización de β -nitroestirenos.

β -nitroestirenos	%Rendimiento ^a	Punto de fusión reportado (°C)	Punto de fusión obtenido (°C)	$^3J_{\text{H7-H8}}$ (Hz)
3a	33	56-58	56.5-57	13.7
3b	22	112-116	113-115	13.7
3c	24	148-150	146-149	13.7
3d	35	203-205	201-203	13.8
3e	33	86-88	85-86	13.6

^aRendimiento obtenido después de la purificación.

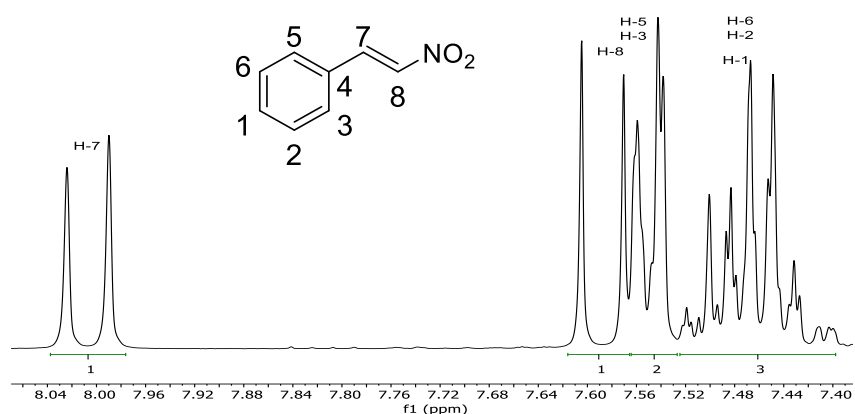


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (*E*)-nitroestireno (**3a**) adquirido a 400 MHz en CDCl_3 .

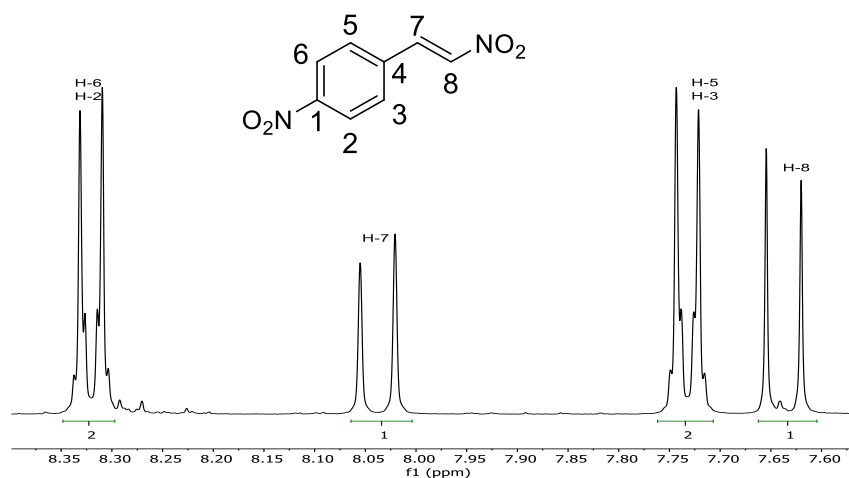


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H del compuesto (*E*)-4-nitro- β -nitroestireno (**3d**) adquirido a 400 MHz en CDCl_3 .

Zenz y Mayr determinaron los valores de la capacidad de electrofilicidad (E) de diversos β -nitroestirenos sustituidos en la posición *para* mediante estudios cinéticos de reacciones entre nucleófilos carbaniónicos y aceptores de Michael. Los valores de E reportados van desde -12 a -15. Igualmente, los autores correlacionaron dichos valores con los parámetros de Hammett (σ), obteniendo la relación mostrada en la Figura 16.

El parámetro σ de Hammett representa una constante asociada al efecto electrónico de los sustituyentes sobre el sistema aromático. Los valores positivos de σ se relacionan con sustituyentes electroattractores, mientras que los valores negativos corresponden a sustituyentes electrodonadores. En ambos casos, cuanto mayor sea la magnitud del valor de σ , más pronunciado será el efecto electrónico ejercido por el sustituyente sobre la reactividad del sistema.⁴³

R- β -nitroestireno	E	σ_p	$k_{\text{exp}} (\text{M}^{-1} \text{s}^{-1})^a$
3e	-14.7	-0.27	149
Me	-14.23	-0.17	301
3a	-13.85	0	487
3c	-13.37	0.23	1320
CN	-12.61	0.66	3740
3d	-12.37	0.78	5500

a) Utilizando el carbanión generado por 2,4-pentanodiona.

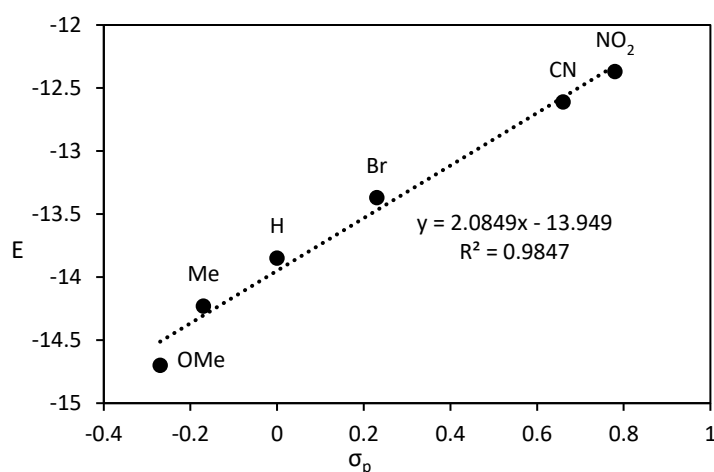


Figura 16. Correlaciones de los parámetros de electrofilicidad (E) con los valores σ_p de Hammett descritos en el estudio de Zenz y Mayr.⁴³

La gráfica muestra una correlación lineal con pendiente positiva, lo que indica que la velocidad de la reacción aumenta cuando los β -nitroestirenos presentan sustituyentes electroattractores. En consecuencia, se considera que, a medida que el valor de E es menos negativo, es decir, se aproxima a cero, la electrofilia del sistema incrementa. Con base a los valores de E reportados en este estudio, se realizó una comparación con el desplazamiento químico (ppm) del protón H-7, correspondiente al carbono electrofílico de los diferentes β -nitroestirenos sintetizados (Tabla 2). Se observó que los desplazamientos a valores más altos de ppm en los espectros de RMN ^1H corresponden a protones más desprotegidos, comportamiento consistente con entornos de mayor deficiencia electrónica y, por tanto, con sistemas más electrofílicos. En concordancia con el estudio de Zenz y Mayr, que correlaciona los parámetros de electrofilia con las constantes de Hammett (σ), los protones que presentan mayor desplazamiento químico pueden asociarse al carbono más electrofílico dentro del sistema de los β -nitroestirenos. Este efecto se atribuye al efecto inductivo y/o resonancia de los grupos electroattractores o altamente electronegativos localizados en la posición *para*, los cuales disminuyen la densidad electrónica sobre el sistema conjugado favoreciendo su carácter electrofílico. De esta manera, los datos espectroscópicos obtenidos permiten establecer una relación consistente entre la desprotección observada en RMN y el incremento de la electrofilia inducida por los sustituyentes.

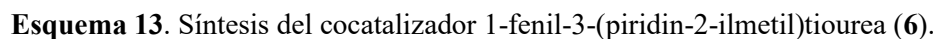
Tabla 2. Comparación de valor de electrofilia con el desplazamiento químico de los β -nitroestirenos.

β -nitroestireno	H-7 ppm	E
3a	8.01	-13.85
3b	7.96	
3c	7.94	-13.37
3d	8.04	-12.37
3e	7.98	-14.70

4.2 Síntesis del cocatalizador tiourea

Una de las etapas fundamentales del proyecto fue la síntesis del cocatalizador tiourea. Para ello, se llevó a cabo la preparación de las tioureas correspondientes siguiendo la metodología previamente establecida por nuestro grupo de trabajo,^{44, 45} la cual consiste en la adición de 2-picolilamina (**5**) al fenilisotiocianato (**4**), como se muestra en el Esquema 13.

La reacción se mantuvo bajo las condiciones establecidas durante un tiempo total de 3 h 30 min. Al finalizar el proceso, se obtuvieron 0.70 g del producto, que corresponde a un rendimiento del 87%.



El Premio Nobel de Química 2021 fue otorgado a Benjamin List y David W. C. MacMillan por el desarrollo de la organocatálisis asimétrica, reconocimiento que consolidó así a la catálisis orgánica como una estrategia sintética de gran relevancia dentro de la química moderna. A diferencia de la catálisis metálica y enzimática, la organocatálisis representa un enfoque relativamente reciente que ha demostrado ser eficiente, selectivo y compatible con los principios de la química verde. Dentro de este contexto, la prolina se ha posicionado como uno de los organocatalizadores más representativos debido a su disponibilidad comercial, bajo costo y fácil acceso enantiomérico.⁴⁷

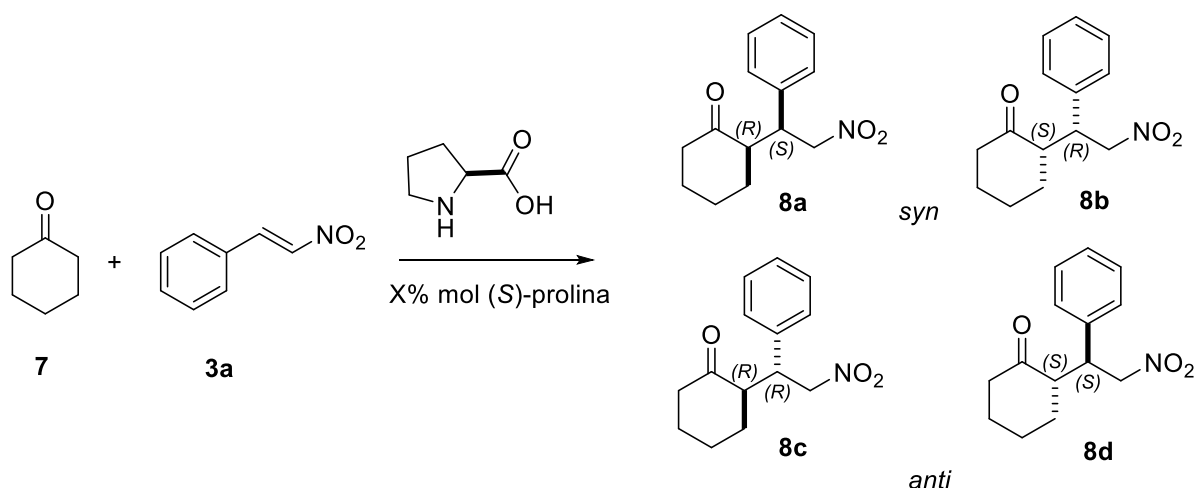
Sin embargo, a pesar de sus ventajas, el uso de prolina presenta ciertas limitaciones, entre ellas rendimientos moderados en algunas transformaciones organocatalíticas, baja solubilidad en disolventes no polares y posible formación de reacciones secundarias. Estas características pueden ocasionar que, en determinados procesos, sea necesario utilizar cantidades relativamente elevadas de catalizador para alcanzar conversiones satisfactorias. En consecuencia, se han desarrollado diversas estrategias orientadas a preservar y potenciar sus propiedades catalíticas, particularmente mediante la modificación de su entorno químico o el empleo de aditivos y cocatalizadores capaces de mejorar reactividad y solubilidad.¹⁵

36

4.3.1 Optimización de condiciones de reacción

El desarrollo de sistemas catalíticos eficientes ha impulsado, en años recientes, el diseño de nuevos organocatalizadores basados en estrategias supramoleculares. Este enfoque permite incorporar aditivos o cocatalizadores capaces de modificar el entorno estérico y electrónico de la prolina, con la finalidad de optimizar su actividad catalítica y selectividad.

Con base en este planteamiento, se evaluó de manera sistemática la combinación de la (*S*)-prolina con la tiourea **6** como sistema catalítico en la reacción de Michael entre ciclohexanona y diversos β -nitroestirenos sustituidos en posición *para* (Esquema 14), bajo condiciones de agitación constante y mediante mecanosíntesis. Las reacciones realizadas por mecanosíntesis se llevaron a cabo mediante molienda de bolas de alta velocidad (*High Speed Ball Milling*, HSBM), utilizando un molino mezclador marca Retsch de modelo MM400 a 25 Hz. En todos los casos, las reacciones se efectuaron a temperatura ambiente. Inicialmente, y con el objetivo de analizar el efecto de la cantidad de (*S*)-prolina en el rendimiento y selectividad en ausencia de cocatalizador, se llevaron a cabo los experimentos resumidos en la Tabla 3.



Esquema 14. Reacción de Michael utilizando (*S*)-prolina en agitación constante y mecanosíntesis.

Tabla 3. Estudio de condiciones de reacción de Michael entre ciclohexanona (**7**) y β -nitroestireno **3a** con (*S*)-prolina.

Exp.	Método	% (<i>S</i>)-prolina	Tiempo (h)	%Rendimiento	<i>dr</i> ^a (<i>syn/anti</i>)	<i>er</i> ^b (<i>syn</i>)
1	Agitación ^c	10	408	59	93:7	39:61
2	Agitación ^c	20	336	77	91:9	47:53
3	Mecanosíntesis	10	10.30	8	77:23	40:60
4	Mecanosíntesis	20	10.30	24	76:24	42:58
5	Reacción racémica en agitación		24	88	61:39	51:49

a) (*dr*) medida mediante la integración de las señales de RMN de ¹H. b) relación enantiomérica (*er*) determinada por HPLC usando la columna quiral Chiralpak AD-H. c) 0.55 mL de ciclohexanona.

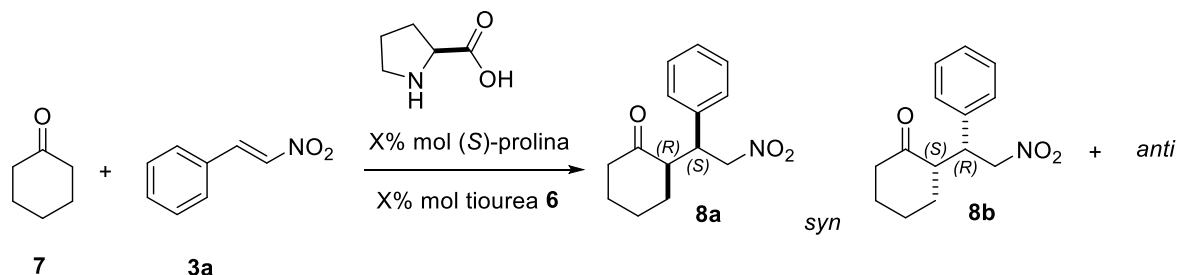
Como se muestra en la Tabla 3, las reacciones realizadas bajo agitación constante a temperatura ambiente presentaron buenos rendimientos, alta diastereoselectividad y moderada enantioselectividad utilizando como disolvente la ciclohexanona (**7**) (experimentos 1 y 2, Tabla 3). Estos resultados confirman que la (*S*)-prolina, incluso en ausencia de cocatalizador, es capaz de inducir selectividad en la reacción de adición de Michael. Con la finalidad de evaluar la influencia de condiciones libres de disolvente, se llevó a cabo la reacción mediante mecano-síntesis. En comparación con los experimentos realizados bajo agitación constante, este método permitió reducir significativamente los tiempos de reacción (experimentos 3 y 4, Tabla 3). Además, las condiciones mecanoquímicas no afectaron de manera importante el control quiral inducido por la (*S*)-prolina, manteniéndose valores comparables de selectividad.

Tanto bajo condiciones de agitación constante como de mecano-síntesis, se observó un incremento en los rendimientos de reacción al aumentar la cantidad de (*S*)-prolina empleada (experimentos 1 y 2, 3 y 4, Tabla 3). En el caso de reacciones realizadas por agitación constante, los tiempos de reacción fueron considerablemente más largos, aunque se observó un ligero incremento en la selectividad.

En la evaluación del efecto de la concentración de (*S*)-prolina, utilizando 10% mol y 20% mol, se observó que el aumento en la cantidad de la prolina favorece principalmente el rendimiento de la reacción. Sin embargo, con menores cantidades de catalizador se obtuvo una mejor inducción quiral, aunque a costa de tiempos de reacción más prolongados. Estos resultados sugieren un compromiso entre eficiencia catalítica y control estereoquímico dependiendo de la carga catalítica empleada.

Con el objetivo de contrastar la eficacia del sistema organocatalítico en presencia del cocatalizador de tiourea **6**, se evaluó la reacción de adición de Michael utilizando el complejo supramolecular

formado entre la (*S*)-prolina y la tiourea **6** bajo diferentes concentraciones (Esquema 15). Los estudios se realizaron tanto bajo agitación constante como mediante molienda de bolas de alta velocidad, los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 4.



Esquema 15. Reacción de Michael utilizando (*S*)-prolina y tiourea **6** en agitación constante y mecanosíntesis.

Tabla 4. Estudio de condiciones de reacción de Michael entre ciclohexanona (**7**) y β-nitrostireno **3a** con (*S*)-prolina y tiourea **6**.

Exp.	Método	% (<i>S</i>)-prolina	% Tiourea	Tiempo (h)	%Rend.	<i>dr</i> ^a (<i>syn/anti</i>)	<i>er</i> ^b (<i>syn</i>)
1	Agitación ^c	10	10	144	72	74: 26	45:55
2	Agitación ^c	20	20	72	82	90: 10	40:60
3	mecanosíntesis	10	10	12	80	88: 12	40:60
4	mecanosíntesis	20	20	5.30	76	78: 22	42:58

a) (*dr*) medida mediante la integración de las señales de RMN de ¹H. b) relación enantiomérica (*er*) determinada por HPLC usando Chiralpak AD-H. c) 0.55 mL de ciclohexanona.

El empleo de la tiourea **6** como cocatalizador disminuyó significativamente el tiempo de reacción tanto bajo condiciones de agitación constante como en mecanosíntesis. Además, se observó un incremento notable en el rendimiento de reacción. En términos de la selectividad, la enantioselectividad presentó una ligera mejora, mientras que la diastereoselectividad se mantuvo prácticamente constante con las reacciones catalizadas únicamente por (*S*)-prolina. Particularmente, bajo condiciones de mecanosíntesis, la incorporación de la tiourea **6** permitió incrementar el rendimiento de reacción del 24% hasta 76% y se redujo aproximadamente a la mitad el tiempo de reacción (experimento 4, Tabla 3 y experimento 4, Tabla 4). Estos resultados sugieren que el principal efecto del catalizador radica en favorecer la conversión hacia los productos deseados, sin afectar significativamente el control estereoquímico inducido por la (*S*)-prolina.

El uso combinado de mecanosíntesis y la tiourea **6** permitió que la reacción procediera en tiempos considerablemente menores en comparación con las condiciones de agitación constante, aun empleando los mismos porcentajes molares de catalizador (experimentos 1 y 3, experimentos 2 y 4, Tabla 4). Además, se mantuvieron buenos rendimientos de reacción, en un intervalo de 76% - 80% sin afectar significativamente la selectividad del proceso.

Al analizar el efecto del porcentaje molar del catalizador bajo condiciones de agitación constante (experimento 1 y 2, Tabla 4), se observó que el incremento en la cantidad de catalizador favorece la reacción y disminuye el tiempo de reacción, además de obtener mejores rendimientos químicos. Asimismo, se registró un aumento en la diastereoselectividad, mientras que la enantioselectividad mostró únicamente variaciones mínimas. En el caso de las reacciones realizadas mediante mecanosíntesis, (experimentos 3 y 4, Tabla 4), se observó una reducción del tiempo de reacción al incrementar el porcentaje molar de catalizador. Bajo estas condiciones, tanto el rendimiento como la enantioselectividad permanecieron prácticamente constantes, mientras que la diastereoselectividad fue ligeramente mayor al emplear 10% mol.

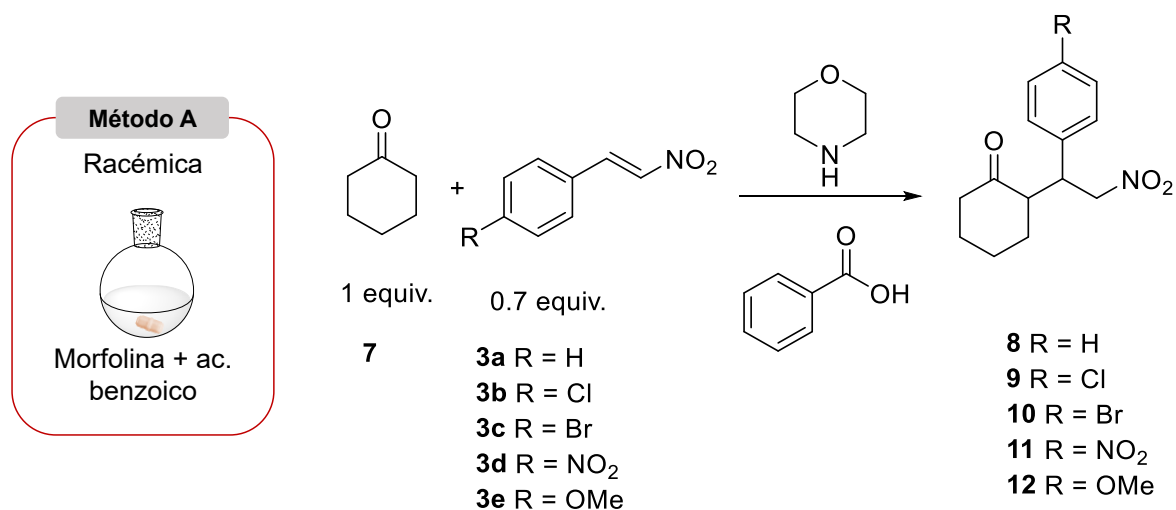
Las condiciones óptimas para la reacción se establecieron empleando un sistema catalítico compuesto por 20% mol de (*S*)-prolina con 20% mol de tiourea **6** como cocatalizador (Tabla 4). Bajo estas condiciones, en todos los casos se obtuvo el producto de adición de Michael con una reducción significativa del tiempo de reacción, así como buenos rendimientos, en un intervalo de 76% al 82%. Asimismo, la enantioselectividad no presentó cambios significativos y las diastereoselectividades se mantuvieron similares, lo que indica que estas condiciones favorecen la conversión hacia el producto de Michael sin comprometer el control estereoquímico inducido por la (*S*)-prolina.

En todos los experimentos, el diastereoisómero predominante correspondió al isómero *syn*, en proporciones entre 74/26 y 93/7. La configuración absoluta mayoritaria fue asignada como (*2S,1'R*), de acuerdo a la literatura.^{24,25,32} En términos generales, el uso de la tiourea **6** no altera significativamente el control estereoquímico de la reacción, su función principal parece consistir en actuar de manera sinérgica con la (*S*)-prolina, facilitando la conversión hacia los productos mediante interacciones por puentes de hidrógeno, en concordancia con el modelo mecanístico propuesto en estudios previos.^{41 43}

4.3.2 Alcance del organocatalizador (*S*)-prolina y tiourea 6

Con base en los resultados obtenidos durante la optimización de las condiciones de reacción, se evaluó el alcance del sistema organocatalítico conformado por (*S*)-prolina y la tiourea **6** en la reacción de adición de Michael entre la ciclohexanona (**7**) y diferentes (*E*)-nitroestirenos (**3a-e**) sustituidos en *para*, tanto para condiciones libres de disolvente mediante agitación constante como por mecanosíntesis.

Con el propósito de establecer la eficiencia y selectividad alcanzadas mediante el método mecanoquímico, los resultados obtenidos se compararon con aquellos derivados del método convencional por agitación constante, ambos bajo condiciones libres de disolvente. Adicionalmente, se realizó la reacción en condiciones racémicas como referencia para diferenciar el efecto del control estereoquímico inducido por el complejo supramolecular entre (*S*)-prolina y la tiourea **6**. Asimismo, se analizó la influencia de los sustituyentes presentes en los β-nitroestirenos, considerando grupos electroattractores y electrodonadores en posición *para*, con el fin de evaluar su efecto sobre la reactividad y selectividad de la reacción de Michael con la ciclohexanona.



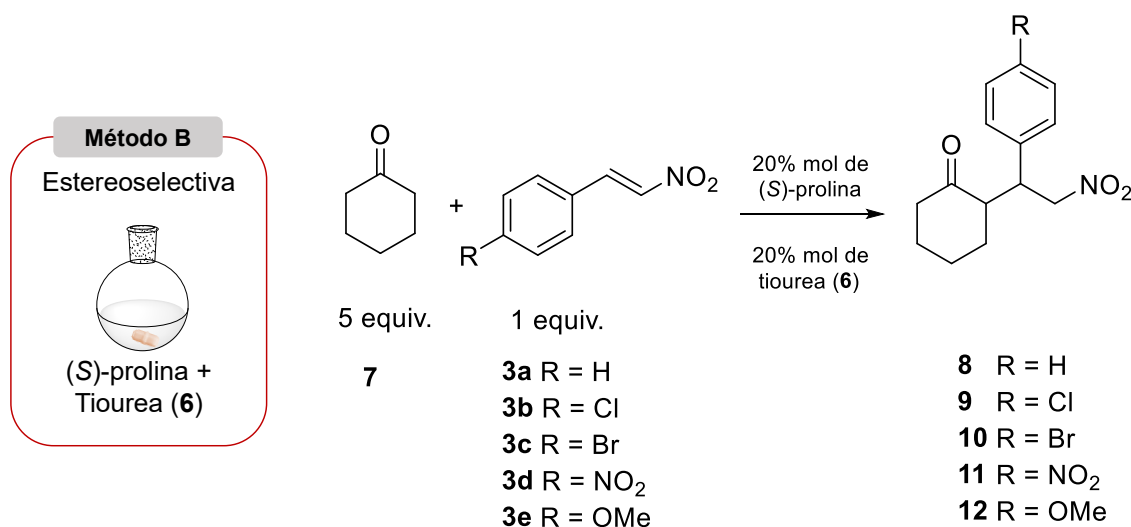
Esquema 16. Reacción de Michael racémica.

Tabla 5. Resultados de reacciones racémicas de la reacción de Michael entre ciclohexanona (**7**) y β -nitroestirenos **3a-e** con morfolina y ácido benzoico.

Exp.	R	Tiempo(h)	% Rendimiento	<i>dr</i> ^a (<i>syn/anti</i>)	<i>er</i> ^b (<i>syn</i>)
1	3a	24	88	61:39	49:51
2	3b	96	62	63:37	49:51
3	3c	96	66	72:28	49:51
4	3d	192	25	60:40	52:48
5	3e	96	80	80:20	43:57

a) (*dr*) medida mediante la integración de las señales de RMN de ¹H. b) relación enantiomérica (*er*) determinada por HPLC usando Chiralpak AD-H.

La reacción realizada bajo condiciones racémicas permitió evaluar la influencia de los sustituyentes presentes en los β -nitroestirenos en ausencia del efecto estereoinductor del organocatalizador. En el caso del sustituyente electroatractor más fuerte, el grupo nitro, se observó el rendimiento más bajo y el mayor tiempo de reacción (experimento 4, Tabla 5). Por otro lado, los β -nitroestirenos sustituidos con halógenos considerados grupos electroattractores de menor intensidad, presentaron rendimientos más altos (experimentos 2 y 3, Tabla 5). En contraste, el derivado sustituido con grupo metoxi de carácter electrodonador mostró mayor rendimiento y selectividad en comparación con los sistemas que contienen grupos electroattractores. Estos resultados, sugieren que, bajo las condiciones evaluadas, los sustituyentes electroattractores tienden a disminuir tanto el rendimiento como la selectividad de la reacción, además de favorecer tiempos de reacción más prolongados. Además, el β -nitroestireno con el grupo metoxi como sustituyente presentó mejor desempeño aun en ausencia de un catalizador quiral. La naturaleza electrodonadora del grupo metoxi favorece la reactividad del sistema en la reacción de Michael, permitiendo obtener altos rendimientos y una selectividad apreciable incluso en condiciones sin control estereoquímico. Estos resultados contrastan con la tendencia esperada a partir de los parámetros de electrofilicidad reportados para los β -nitroestirenos, donde los grupos electrodonadores disminuyen el carácter electrofílico del sistema.



Esquema 17. Reacción de Michael estereoselectiva en agitación constante.

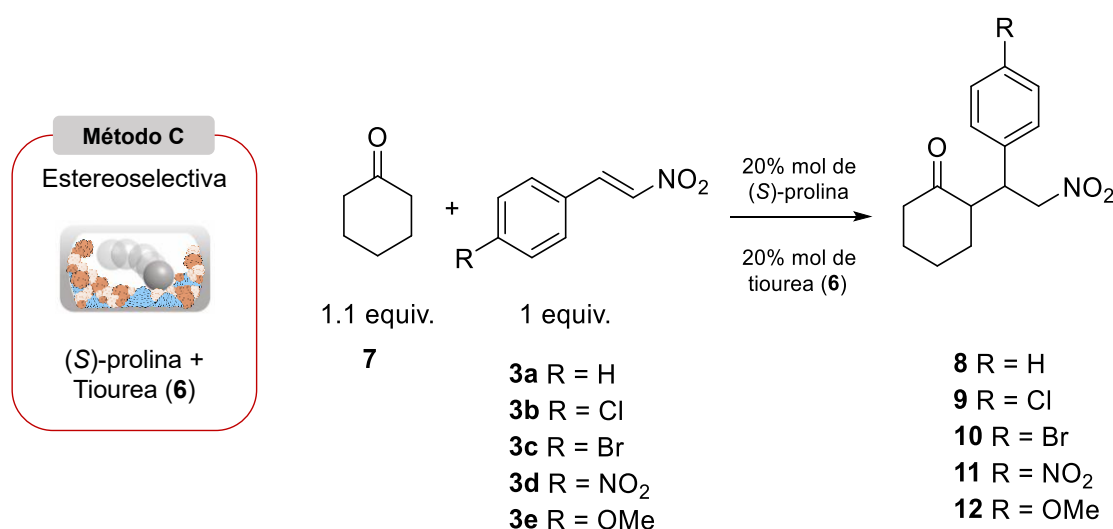
Tabla 6. Resultados de reacciones en agitación constante de la reacción de Michael entre ciclohexanona (**7**) y β -nitroestirenos **3a-e** con 20% mol de (S)-prolina y 20% mol del cocatalizador **6**.

Exp.	R	Tiempo	% Rendimiento	<i>dr</i> ^a (syn/anti)	<i>er</i> ^b (syn)
1	3a	72	82	90:10	40:60
2	3b	96	87	83:17	38:62
3	3c	192	66	93:7	40:60
4	3d	48	79	95:5	37:63
5	3e	168	78	91:9	40:60

a) (*dr*) medida mediante la integración de las señales de RMN de ¹H. b) relación enantiomérica (*er*) determinada por HPLC usando Chiralpak AD-H.

Como se puede observar en la tabla 6, las reacciones realizadas a temperatura ambiente bajo agitación constante mostraron una influencia importante del sustituyente presente en el β -nitroestirenos sobre el desempeño catalítico del sistema. En particular, el derivado que contiene el grupo nitro como sustituyente presentó los mejores rendimientos en menores tiempos de reacción, además de exhibir alta diastereoselectividad y enantioselectividad (experimento 4, Tabla 6). En el caso de los β -nitroestirenos sustituidos con grupos electroattractores más débiles, como cloro y bromo (experimento 2 y 3, Tabla 6), se observaron comportamientos distintos. El derivado bromado permitió mejorar el rendimiento, aunque requirió tiempos de reacción más prolongados, mientras que el derivado clorado mostró un incremento tanto en el rendimiento como en la enantioselectividad de la reacción. Por otro

lado, para el β -nitroestireno sustituido con un grupo metoxi (OCH_3), de carácter electrodonador, fue necesario aumentar el tiempo de reacción para alcanzar buenos rendimientos y una adecuada diastereoselectividad (experimento 5, Tabla 6). En general, los resultados indican que la presencia de sustituyentes electroattractores favorece la reacción de Michael al incrementar la electrofilicidad del doble enlace conjugado de los β -nitroestirenos, comportamiento que concuerda con los estudios de electrofilicidad previamente reportados para este tipo de sistemas. Sin embargo, cuando se emplean grupos electroattractores más débiles, como bromo y cloro, el incremento en la reactividad del doble enlace es menos pronunciado, lo que repercute en el rendimiento y en la estereoselectividad de la reacción.



Esquema 18. Reacción de Michael estereoselectiva en mecanosíntesis.

Tabla 7. Resultados de reacciones en mecanosíntesis de la reacción de Michael entre ciclohexanona (**7**) y β -nitroestirenos **3a-e** con 20% mol (*S*)-prolina y 20% mol del cocatalizador **6**.

Exp.	R	Tiempo (h)	% Rendimiento	<i>dr</i> ^a (syn/anti)	<i>er</i> ^b (syn)
1	3a	5.30	76	74:26	42:58
2	3b	9:15	83	92:8	31:69
3	3c	8.45	70	92:8	34:66
4	3d	10	72	85:15	28:72
5	3e	17	84	90:10	35:65

a) (*dr*) medida mediante la integración de las señales de RMN de ¹H. b) relación enantiomérica (*er*) determinada por HPLC usando Chiralpak AD-H.

Con la finalidad de evaluar el alcance de la organocatálisis cooperativa en ausencia de disolventes, las reacciones se llevaron a cabo mediante mecanosíntesis. Como se observa en la tabla 7, el β -nitroestirenos sustituido con el grupo metoxilo en el aromático (experimento 5, Tabla 7) requirió un tiempo de reacción de 17 h, para alcanzar mejores condiciones de conversión, observándose un incremento significativo tanto en rendimiento como en la estereoselectividad. Por otro lado, con la presencia de sustituyentes electroattractores como Cl, Br y el grupo NO₂, los tiempos de reacción fueron menores, registrándose valores de 9.15, 8.45 y 10 h, respectivamente. Bajo estas condiciones también se observó un incremento en las enantioselectividades, siguiendo el orden: NO₂ > Cl > Br > OMe > H. Estos resultados sugieren que los grupos electroattractores favorecen la activación de β -nitroestirenos durante la reacción de Michael. Asimismo, la combinación de mecanosíntesis con el sistema supramolecular formado por (*S*)-prolina y tiourea **6** permitió mantener buenos niveles de selectividad y rendimiento bajo condiciones libres de disolventes.

También, se observó que el β -nitroestireno sin sustituyente (**3a**, experimento 1, Tabla 7) presentó las menores estereoselectividades, lo que sugiere que la presencia de sustituyentes en el anillo aromático favorece el control estereoquímico de la reacción, particularmente cuando se trata de grupos con carácter electroattractor. Además, este sustrato mostró el menor tiempo de reacción dentro de la serie evaluada. Por otro lado, los β -nitroestirenos sustituidos con grupos electroattractores de intensidad moderada, como bromo y cloro, presentaron tiempos de reacción menores en comparación con el derivado del grupo nitro, manteniendo altos valores de diastereoselectividades y buenos rendimientos químicos. Estos resultados indican que la naturaleza electrónica de sustituyentes influye tanto en la velocidad de la reacción como en el control estereoquímico del proceso.

En general, los grupos fuertemente electroattractores, particularmente nitro y bromo, presentaron los rendimientos de reacción más bajos en los diferentes métodos. En contraste, el derivado sustituido con el grupo metoxilo, de carácter electrodonador, presentó los mayores tiempos de reacción tanto bajo agitación constante como mediante mecanosíntesis (experimento 5, Tabla 6 y experimento 5, Tabla 7). Esta tendencia concuerda con el estudio de electrofilicidad por Zenz y Mayr, en el cual los sustituyentes electrodonadores disminuyen el carácter electrofílico del β -nitroestireno y, en consecuencia, conducen a reacciones más lentas.

El método de mecanosíntesis permitió reducir significativamente los tiempos de reacción en comparación con agitación constante, manteniendo buenos rendimientos y mostrando una ligera mejora en la enantioselectividad. Los rendimientos obtenidos mediante agitación constante se encontraron en un intervalo de 66-87%, mientras que por mecanosíntesis se obtuvieron valores entre 76-84%. Estos resultados indican que la energía mecánica transferida durante la molienda no altera

de manera significativa la reactividad global del sistema, aunque sí favorece una disminución importante en los tiempos de reacción. En cuanto a la selectividad, los β -nitroestirenos sustituidos con grupos electroattractores, particularmente nitro y cloro, presentaron las mejores estereoselectividades tanto en mecanosíntesis como en agitación constante. Este comportamiento confirma los efectos electrónicos de los sustituyentes sobre el control estereoquímico de la reacción.

En términos generales, la reacción de adición de Michael organocatalizada por el complejo supramolecular entre la (*S*)-prolina y la tiourea **6** mostró una alta tolerancia funcional, debido a que los diferentes β -nitroestirenos (**3a-e**) reaccionan de manera eficiente, conservando rendimientos y estereoselectividades comparables entre los distintos sustratos evaluados.

4.3.3 Determinación de las señales asociadas a los isómeros *syn* y *anti* en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción

La determinación de la relación diastereomérica entre los productos *anti* y *syn* obtenidos en las reacciones desarrolladas en este proyecto se realizó mediante espectroscopía de RMN de ^1H . Es importante señalar que las mediciones se efectuaron sobre el crudo de la reacción, con la finalidad de evitar el enriquecimiento de alguno de los diastereoisómeros durante el proceso de purificación o manipulación de las muestras. Asimismo, la asignación de los diastereoisómeros *syn* y *anti* se llevó a cabo a partir del análisis de las constantes de acoplamiento (*J*) correspondientes a las señales del protón H-7, cuyos valores permitieron diferenciar las configuraciones relativas presentes en los productos de reacción.

La asignación de la relación diastereomérica se realizó comparando los valores de las constantes de acoplamiento experimentales del crudo de reacción con los ángulos diedros correlacionados con las constantes de acoplamiento reportadas en la literatura descritas mediante proyecciones de Newman (Figura 17).⁴⁸

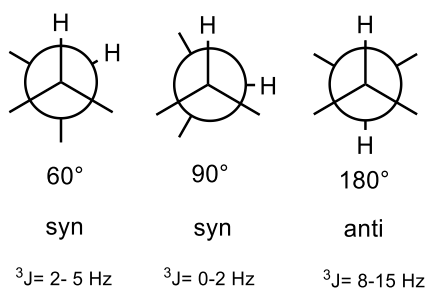


Figura 17. Correlación entre ángulos diedrales y constantes de acoplamiento a tres enlaces.

Las señales correspondientes al protón H-7, se describen como un patrón de dobles de triples de acuerdo a los RMN de ^1H reportados.^{55,24} Debido a sus interacciones con sus tres hidrógenos vecinos: H7 con H2, H7 con H_{8a} y H7 con H_{8b}; como se observa en la figura 18 los diastereoisómeros etiquetados como *syn* están basados en la configuración relativa de los sustituyentes, grupo fenilo y el carbono α en la ciclohexanona. La señal en 4.01 ppm presentó constantes de acoplamiento de $^3J_{\text{H7-H2}}=10.1$ Hz y $^3J_{\text{H7-H8a}} = ^3J_{\text{H7-H8b}} = 5.1$ Hz, mientras que la señal 3.76 ppm mostró valores de $^3J_{\text{H7-H2}} = 4.50$ Hz y $^3J_{\text{H7-H8a}} = ^3J_{\text{H7-H8b}} = 9.95$ Hz. A partir de estos resultados, se determinó que la interacción más relevante para la asignación de los diastereoisómeros *anti* y *syn* corresponden al acoplamiento entre H7 con H2, en el caso de los estereoisómeros (*2R, 1'S*) y (*2S, 1'R*) los hidrógenos H7-H2 tiene un ángulo diedro entre 0-90°, mientras que los estereoisómeros (*2R, 1'R*) y (*2S, 1'S*) tiene un ángulo diedro entre 120-180°. Al comparar los valores de la constante de acoplamiento $^3J_{\text{H7-H2}}$ con los ángulos diedros esperados de acuerdo a la literatura (Figura 25), se asignó que la señal en 3.76 ppm corresponde a los diastereoisómeros *syn*, mientras que la señal observada en 4.01 ppm fue atribuida a los diastereoisómeros *anti* (Figura 19).

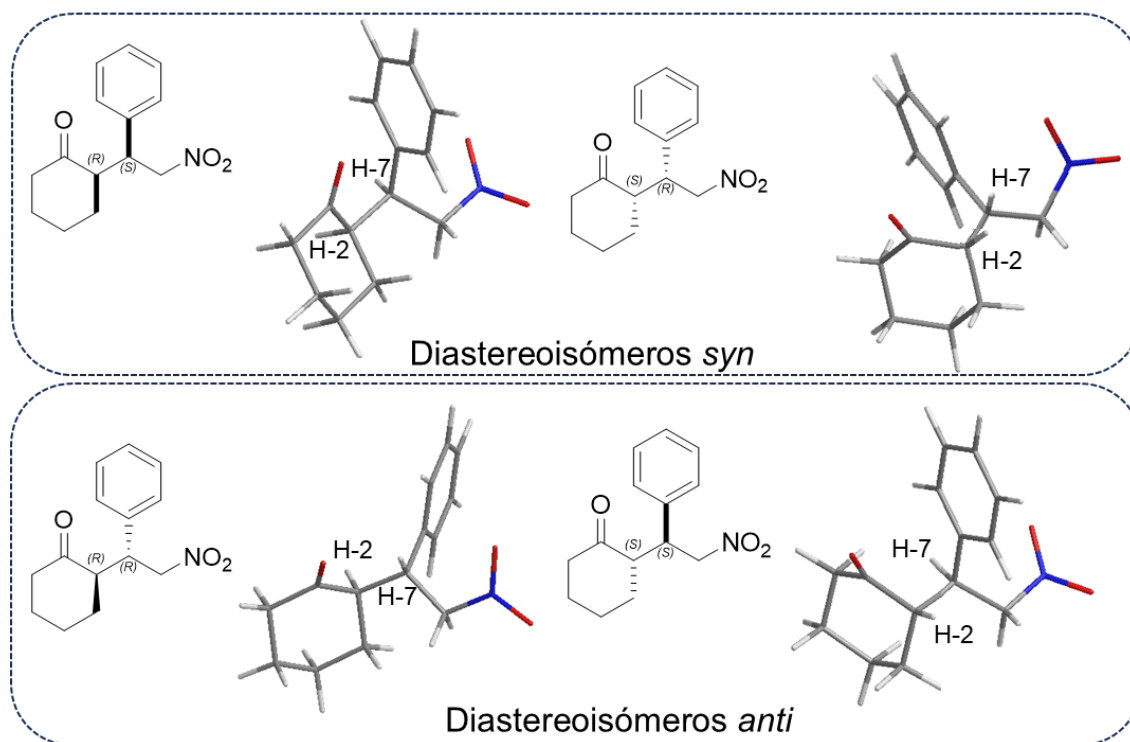


Figura 18. Designación de la configuración relativa en la reacción de Michael.

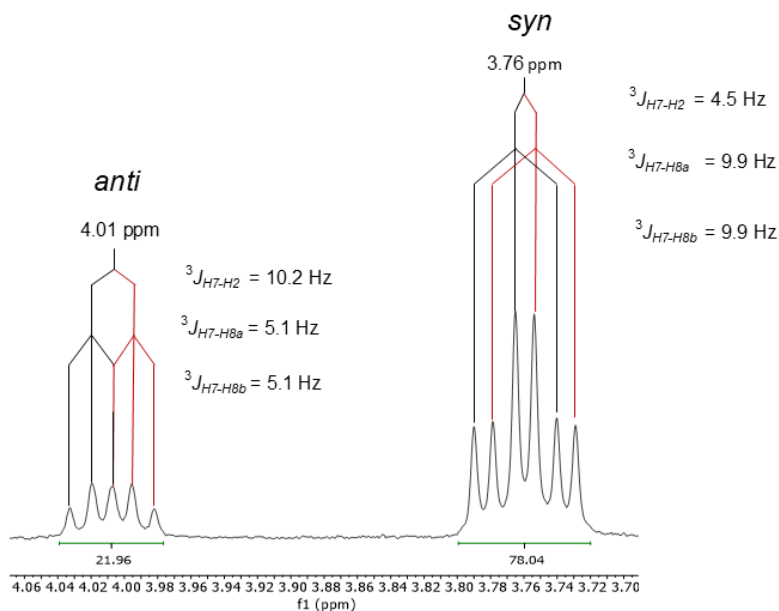


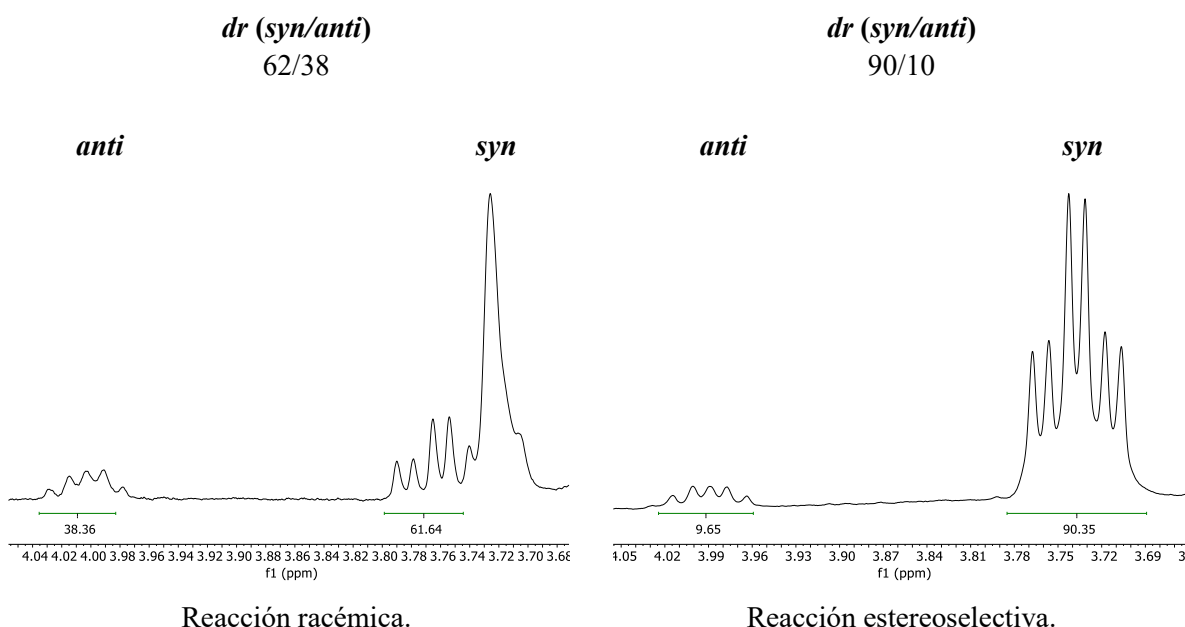
Figura 19. Constantes de acoplamiento para la asignación de las señales de los diastereoisómeros *syn* y *anti*.

4.3.3.1 Determinación de la diastereoselectividad

La asignación de los diastereoisómeros *anti* y *syn* se realizó por cada experimento con la finalidad de evaluar el efecto del complejo supramolecular formado entre la (*S*)-prolina-tiourea **6** sobre la diastereoselectividad de la reacción. En la Figura 20 se muestran los espectros de RMN de ^1H correspondientes a los crudos de reacción racémica (experimento 5, Tabla 3) y de la reacción organocatalizada utilizando 20% de (*S*)-prolina y 20% mol de la tiourea **6** bajo condiciones de agitación constante (experimento 2, Tabla 4). La relación diastereomérica se determinó mediante la integración de las señales asignadas a cada diastereoisómero. En la reacción realizada en ausencia de organocatalizador quiral (mezcla racémica) se observó una diastereoselectividad de 62:38 *syn/anti*. En contraste, la reacción organocatalizada con el complejo supramolecular condujo a una relación diastereomérica de 90:10 *syn/anti*, confirmando un incremento significativo en el control estereoquímico del proceso. La señal correspondiente a los diastereoisómeros *syn* se observó en 3.76 ppm, mientras que la señal de los isómeros *anti* se observó en 4.01 ppm. Este mismo procedimiento de análisis se aplicó a todos los crudos de reacción obtenidos en los diferentes experimentos. Los desplazamientos químicos asociados a cada diastereoisómero se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Desplazamientos de diastereoisómeros de los productos de Michael **8-12**.

Producto	Sustituyente	δ <i>anti</i> (ppm)	δ <i>syn</i> (ppm)
8	H	4.01	3.76
9	Cl	3.91	3.74
10	Br	3.91	3.74
11	NO ₂	4.05	3.93
12	OMe	3.91	3.71

**Figura 20.** Comparación de reacción racémica con la estereoselectiva del producto **8**.

4.3.4 Determinación de la enantioselectividad

Para evaluar la enantioselectividad del proceso, fue indispensable obtener previamente las mezclas racémicas de los compuestos objetivos. La preparación de estos racematos permitió establecer y optimizar las condiciones experimentales necesarias para la separación de los enantiómeros correspondientes. En consecuencia, se llevó a cabo la síntesis de los compuestos racémicos conforme a lo mostrado en el Esquema 8.

La determinación de la enantioselectividad se realizó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) utilizando una columna quiral Chiralpak AD-H. Los análisis se efectuaron bajo condiciones de fase normal empleando mezclas de hexano/isopropanol como fase móvil, de acuerdo con las condiciones experimentales indicadas en la tabla 9.

Tabla 9. Condiciones de HPLC de los productos de Michael **8-12**.

Producto	λ (nm)	Flujo (min/mL)	Fase (hex/ <i>i</i> -PrOH.)	Tiempo de retención (min)
8	250	1	90:10	12
9	238	0.5	90:10	25
10	238	1	90:10	15
11	254	1	90:10	60
12	238	0.5	90:10	25

Las condiciones desarrolladas para la separación de los enantiómeros en los productos racémicos permitieron establecer una referencia adecuada para el análisis y la asignación de cada enantiómero obtenido. En la Figura 21 se muestra el cromatograma correspondiente al racemato con sus resultados correspondientes en la tabla 10, el cual fue utilizado para comparar el producto obtenido mediante el sistema organocatalítico supramolecular formado por la (*S*)-prolina y la tiourea **6** (Figura 22 y Tabla 11). La asignación de la configuración absoluta de cada producto se realizó por comparación de los tiempos de retención obtenidos con aquellos reportados en la literatura.⁴⁹⁻⁵² El producto mayoritario correspondió al diastereoisómero *syn* con configuración absoluta como (*2S*, *1'R*), identificado en el cromatograma y su tabla anexa (pág. 136) con la señal número 2. De manera complementaria, la señal número 1 fue atribuida al enantiómero (*2R*, *1'S*). En todos los casos se analizaron los dos enantiómeros correspondientes a los diastereoisómero *syn*, determinándose el área relativa de cada uno para establecer la enantioselectividad del proceso. Asimismo, se realizó la comparación entre los cromatogramas de los productos racémicos (**8-12**) y los obtenidos en las reacciones estereoselectivas. La información detallada correspondiente a cada experimento se presenta en la sección de anexos (págs. 124-139).

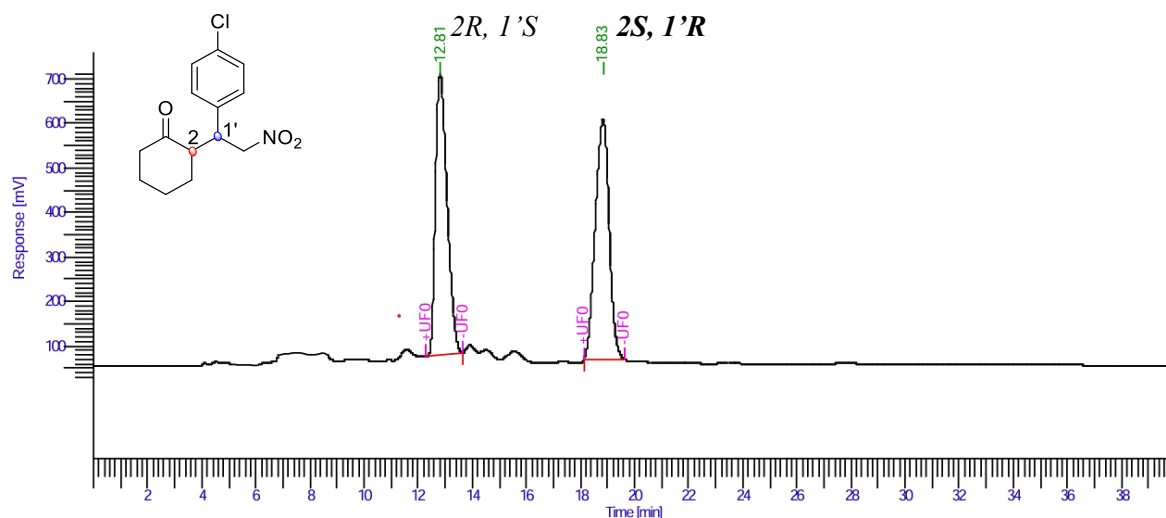


Figura 21. Cromatograma del experimento 2 Tabla 5: reacción racémica del producto **9**.

Tabla 10. Resultados y asignación del cromatograma del producto **9** del experimento 2 Tabla 5 .

No. de señal	Tiempo (min)	Área (%)	Configuración asignada
1	12.813	49.06	<i>2R, 1'S</i>
2	18.827	50.94	<i>2S, 1'R</i>

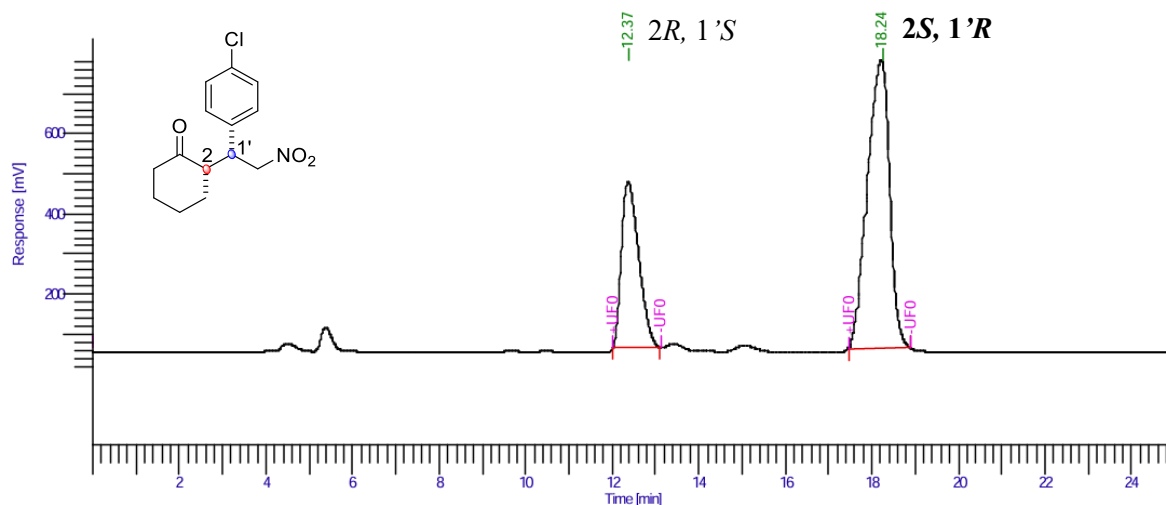


Figura 22. Cromatograma del experimento 2 Tabla 7: reacción en mecanosíntesis utilizando 20 % de (*S*)-prolina y 20% de tiourea **6** del producto **9**.

Tabla 11. Resultados y asignación del cromatograma del producto **9** del experimento 2 Tabla 7.

No. de señal	Tiempo (min)	Área (%)	Configuración asignada
1	12.367	30.83	<i>2R, 1'S</i>
2	18.240	69.17	<i>2S, 1'R</i>

4.3.5 Análisis mediante difracción de rayos-X de los compuestos 8 y 9

Mediante difracción de rayos-X de monocristal se completó la caracterización del compuesto **8** racémico. El análisis cristalográfico presentó la presencia de diversas interacciones intermoleculares no covalentes de tipo puente de hidrógeno. Se observaron interacciones entre el oxígeno carbonílico O-1 y los protones H-3b y H-12, con distancias O-1 $\cdots$ H-3b de 2.636 Å y O-1 $\cdots$ H-12 de 2.713 Å. Igualmente, se identificó otra interacción intermolecular entre el carbono C-11 $\cdots$ H-4b con una distancia de 2.864 Å, las distancias y geometrías correspondientes se muestran en la Figura 24.

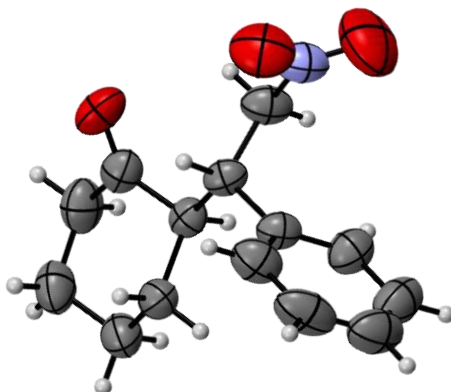


Figura 23. Figura de rayos X obtenida del producto en *syn* 2-(2-nitro-1-feniletíl)ciclohexan-1-ona (8).

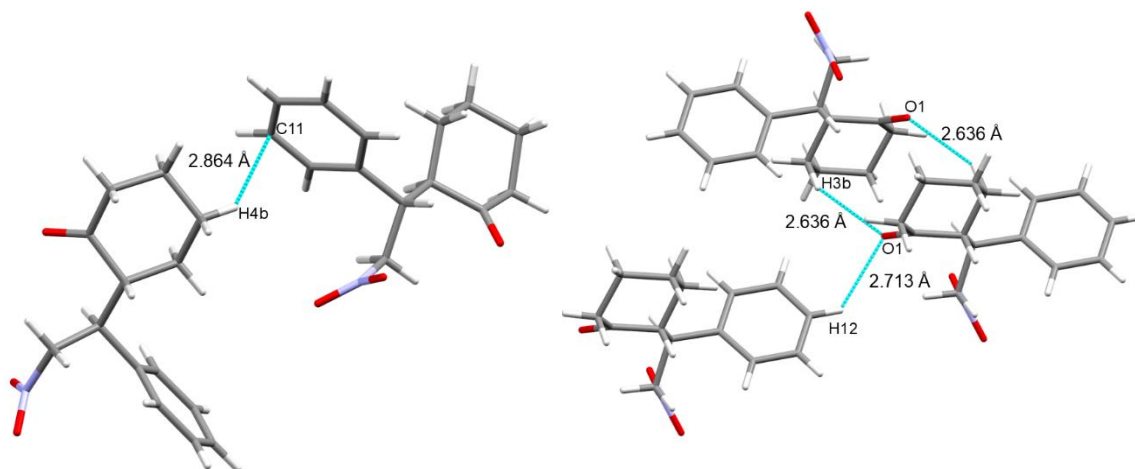


Figura 24. Distancias de las interacciones intermoleculares del producto (8).

Para el producto **9** (Figura 25), el análisis cristalográfico permitió identificar diversas interacciones intermoleculares no covalentes. Se observaron interacciones entre el oxígeno del grupo nitro y diferentes protones de la estructura: O-2 $\cdots$ H-8a con una distancia de 2.531 Å, O-2 $\cdots$ H-10 de 2.507 Å y O-2 $\cdots$ H-6 de 2.618 Å. Asimismo, se identificó la interacción O3 $\cdots$ H3 con una distancia de 2.618 Å. Por otro lado, el oxígeno del carbonilo O-1 presentó una interacción con H-6a a una distancia de 2.720 Å. Adicionalmente, se observó una interacción intermolecular entre el átomo de cloro del sustituyente del fenilo y el protón H-4 (Cl $\cdots$ H-4) con una distancia de 2.886 Å. Todas estas interacciones intermoleculares se muestran en la Figura 26.

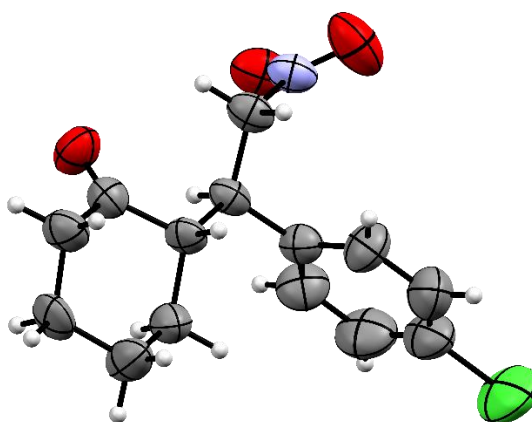


Figura 25. Figura de rayos X obtenida del producto en *syn* (**9**).

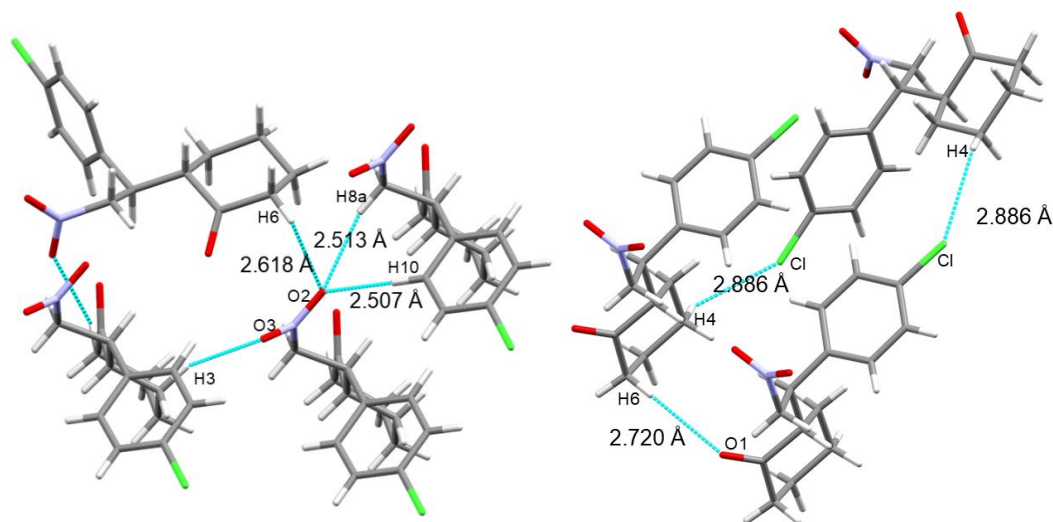


Figura 26. Distancias de las interacciones intermoleculares del producto en *syn* (**9**).

Además, en la Figura 27 se muestra los ángulos diedros correspondientes al producto **8**, se observa que la relación entre H-7 y H-8a presenta una disposición *syn*, debido a que el ángulo diedro es cercano a 60°. En contraste, las interacciones entre H-7 con H-8b y H-7 con H-2 muestran ángulos próximos a 180°, lo que indica una disposición *anti*. Asimismo, el ángulo entre los sustituyentes principales es cercano a 44°, geometría consistente con la disposición relativa del diastereoisómeros *syn*. Por otro lado, para el producto **9**, se observaron ángulos cercanos a 180° entre H-7 con H-2 y H-7 con H-8a, indicando una disposición *anti* entre dichos protones. En cambio, la interacción entre H-7 con H-8b presentó un ángulo de 58.21°, consistente con una disposición *syn*. Adicionalmente, el ángulo entre los sustituyentes principales fue cercano a 50°, valores característicos de la geometría asociada al diastereoisómeros *syn* (Figura 28).

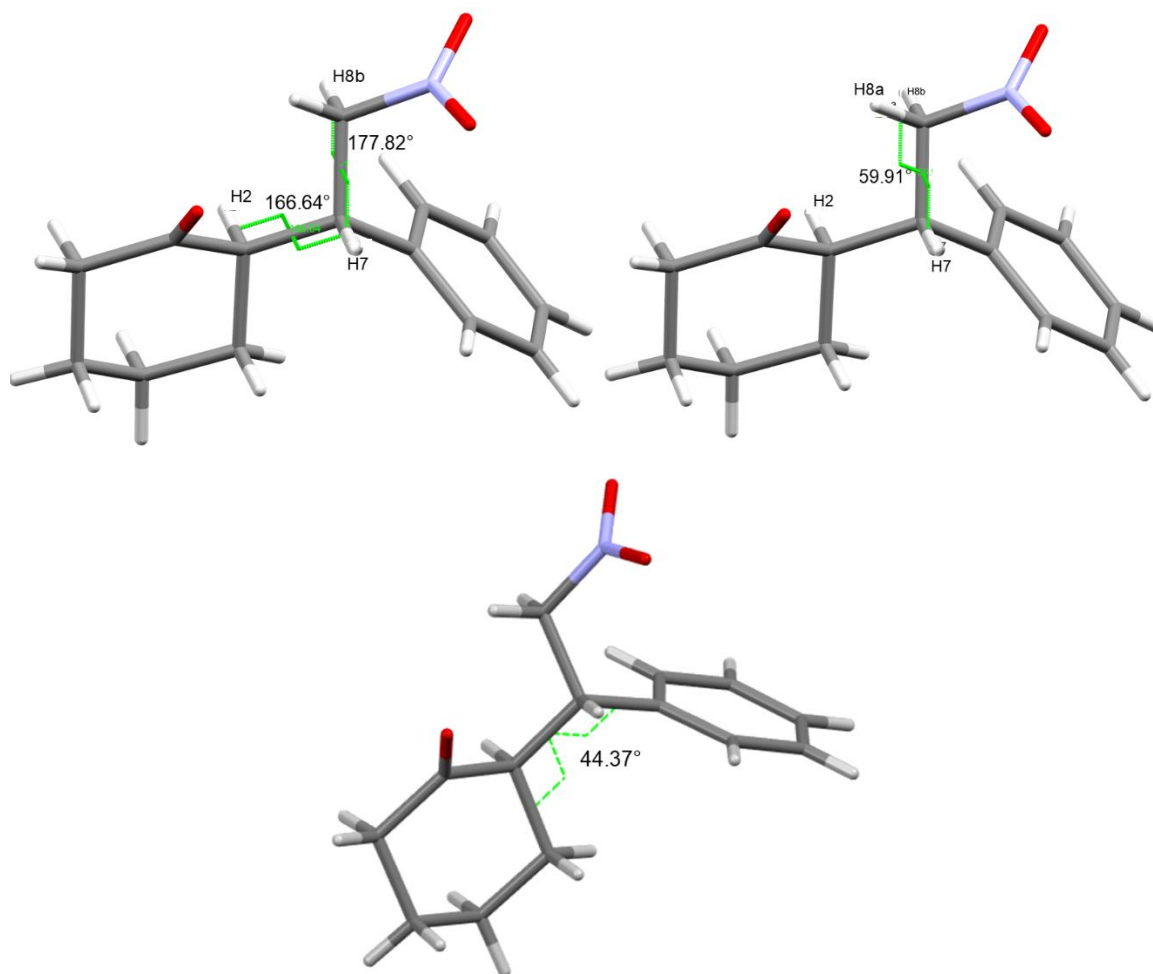


Figura 27. Ángulos diedros del producto 8.

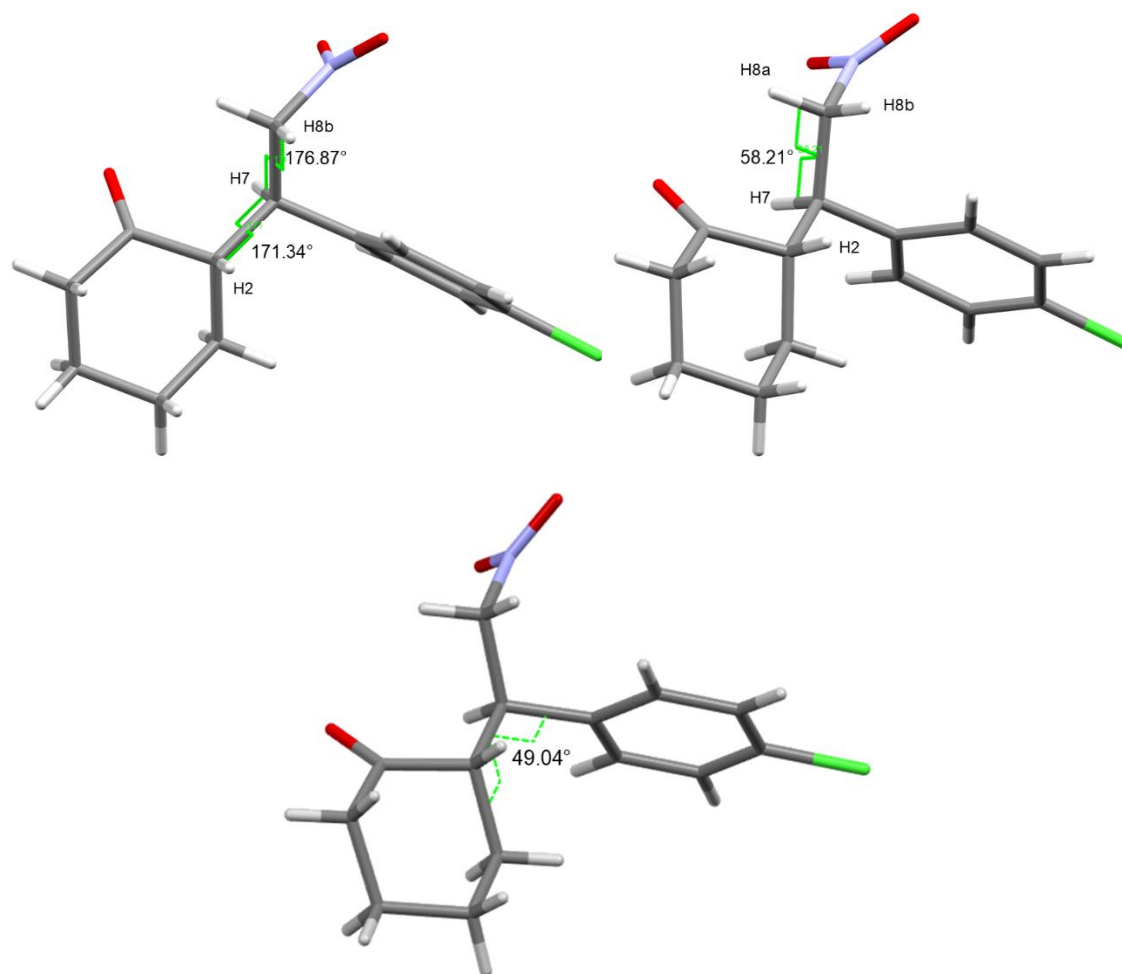


Figura 28. Ángulos de diedros del producto **9**.

Así mismo, en las Figura 23 y Figura 25 correspondientes a los productos **8** y **9** respectivamente, se observa que los estereoisómeros mayoritarios son el par de diastereoisómeros *syn*, ya que el grupo fenilo y el fragmento derivado de la ciclohexanona se encuentran orientados hacia el mismo lado de la molécula. Para el producto **8** la configuración relativa determinada corresponde a (*2R*, *1'S*), mientras que para el producto **9** se asignó la configuración (*2S*, *1'R*).

4.3.6 Propuesta del modelo del estado de transición

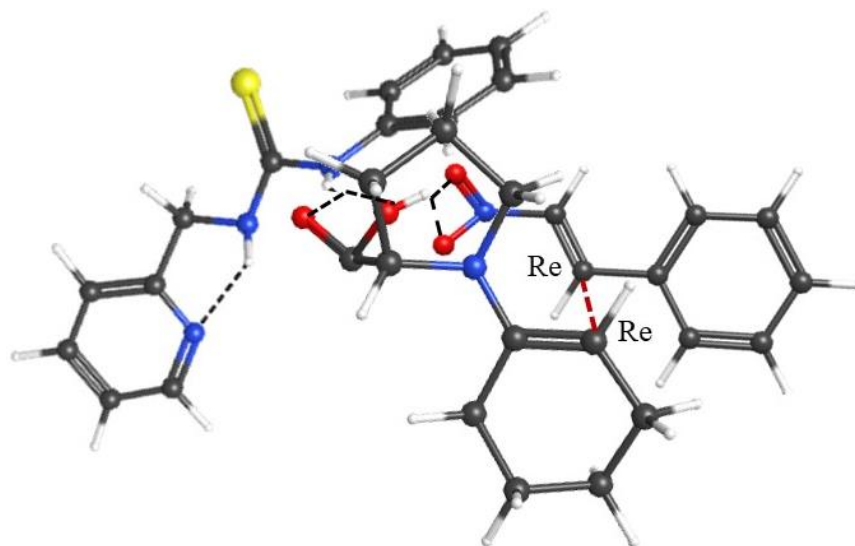
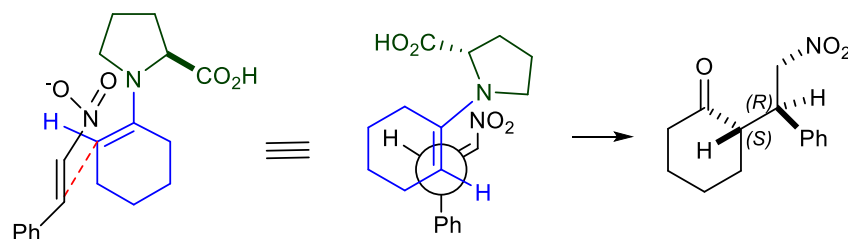
En el estudio realizado por Bock y colaboradores, lograron cristalizar diferentes enaminas derivadas de (*S*)-prolina con diversas cetonas y aldehídos. Los autores observaron que las enaminas formadas a partir de cetonas cíclicas presentan una disposición en *anti* entre el doble enlace de la enamina y el

grupo ácido carboxílico de la prolina. Además, el anillo de prolina y el anillo derivado de la cetona mostraron una geometría prácticamente coplanar. Algunas distancias de enlaces determinadas experimentalmente resultaron muy similares a las calculadas computacionalmente para el estado de transición propuesto en el modelo de Houk-List. Con base a estos hallazgos, los autores sugieren que las estructuras cristalizadas constituyen una evidencia consistente con dicho modelo mecanístico, aunque sin establecer una conclusión definitiva.⁵³ Por otro lado, Patil y Sunoj analizaron mediante cálculos computacionales los posibles estados de transición involucrados entre cetonas y β -nitroestirenos, considerando tanto modelos en fase gaseosa como sistemas asistidos por disolvente. En su estudio se evaluaron las posibles orientaciones de la enamina en disposición *anti* y *syn*, así como el ataque a través de las caras *Re* o *Si* del β -nitroestireno, como se muestra en la Figura 15. Los cálculos realizados en fase gaseosa resultan particularmente relevantes para las reacciones llevadas a cabo mediante mecanosíntesis, ya que representan de mejor manera las condiciones libres de disolvente. Los resultados mostraron que el estado de transición de menor energía corresponde a la aproximación de la enamina en disposición *anti* por su cara *Re* hacia la cara *Re* del β -nitroestireno, favoreciendo a la formación preferencial del enantiómero mayoritario con configuración (2*S*, 1'*R*). En contraste, el enantiómero minoritario se origina a partir de la aproximación de la enamina en disposición *syn* por su cara *Si* hacia la cara *Si* del β -nitroestireno.⁵⁴

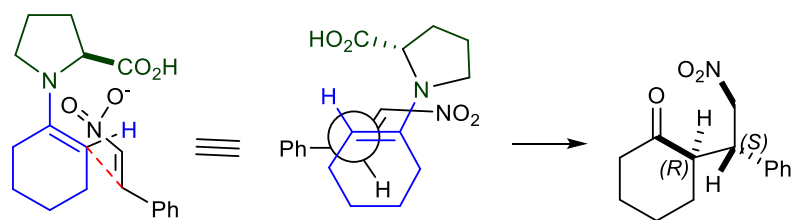
Con base a la estereoselectividad obtenida en este trabajo, se propone un modelo mecanístico basado en los estudios reportados por Demir y colaboradores, la evidencia cristalográfica de enaminas derivadas de (*S*)-prolina y cetonas cíclicas, los estudios computacionales del estado de transición desarrolladas por Patil y Sunoj, así como los trabajos de List fundamentados en el modelo de Seebach. Adicionalmente, se consideraron lo estudiado de complejos supramoleculares entre prolina y tiourea reportados por Díaz Juárez y colaboradores, así como la estructura cristalográfica previamente determinada por nuestro grupo de investigación para el cocatalizador 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**). El modelo propuesto sugiere que el complejo supramolecular se forma mediante un puente de hidrógeno entre el grupo carboxilato de la (*S*)-prolina y uno de los protones de la tiourea **6**. Posteriormente, la enamina generada entre el grupo amino de la (*S*)-prolina y la ciclohexanona adopta preferentemente una disposición *anti*. Por otra parte, el β -nitroestireno se estabiliza mediante una interacción por puente de hidrógeno con el protón del grupo carboxílico de la (*S*)-prolina, favoreciendo la orientación adecuada de los reactivos durante el estado de transición. La diastereoselectividad observada favorece al par de estereoisómeros del diastereómero *syn*. De acuerdo con este modelo, el enantiómero mayoritario se origina a partir de una aproximación entre la enamina y el β -nitroestireno a través de un acercamiento entre las caras *Re-Re*, mientras que el minoritario se forma mediante una aproximación de las caras *Si-Si*. Asimismo, la enamina favorecida para la

formación del producto mayoritario con configuración ($2S$, $1'R$) presenta una disposición *anti*, mientras que para el producto minoritario con configuración ($2R$, $1'S$) la enamina adopta una disposición *syn* (Figura 35).

A) Modelo para el producto mayoritario ($2S$, $1'R$) .



B) Modelo para el producto minoritario ($2R$, $1'S$).



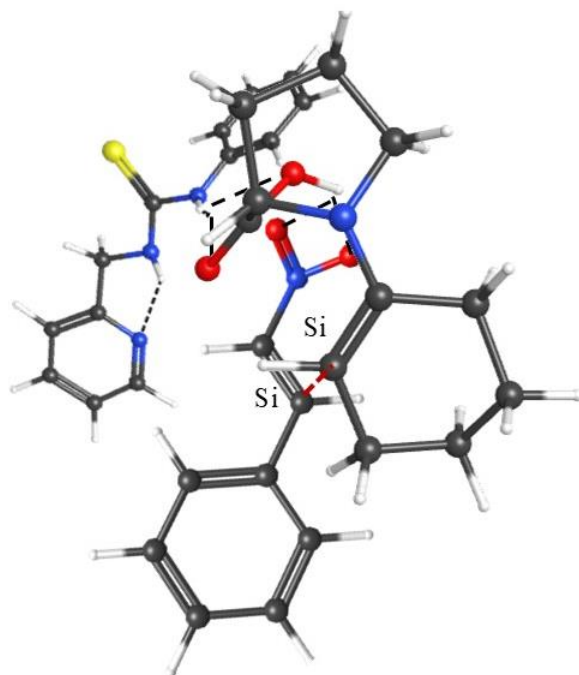


Figura 29. Estado de transición propuesto para la reacción de Michael entre ciclohexanona y β -nitroestireno organocatalizada por (*S*)-prolina y la tiourea **6**.

5. Conclusiones

Se logró sintetizar diversos β -nitroestirenos sustituidos con grupos electroattractores y electrodonadores mediante reacciones de condensación, con la finalidad de evaluar el efecto electrónico de dichos sustituyentes en la reacción de adición de tipo Michael con ciclohexanona.

Asimismo, se sintetizó la tiourea **6** a partir de fenilisotiocianato (**4**) y 2-picolilamina (**5**), con la finalidad de evaluar su comportamiento como cocatalizador mediante la formación de un complejo supramolecular con (*S*)-prolina en la reacción de adición de Michael entre ciclohexanona y diferentes β -nitroestirenos.

Se llevó a cabo una comparación entre diferentes métodos para la reacción de adición de Michael variando la cantidad de (*S*)-prolina y la 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**) con la finalidad de determinar las mejores condiciones de reacción. Los resultados obtenidos permitieron identificar que el sistema supramolecular formado por ambos compuestos actúa como organocatalizador eficiente, favoreciendo la formación del diastereoisómero *syn* con rendimientos de moderados a buenos y alcanzando una relación enantiomérica de hasta 28:72 siendo el producto mayoritario con configuración (*2S*, *1'R*). De manera notable, el empleo de 20% mol de ambos compuestos bajo condiciones de mecanosíntesis permitió reducir significativamente los tiempos de reacción en comparación con el método convencional por agitación constante, sin afectar la diastereoselectividad y mostrando incluso una ligera mejora en la enantioselectividad. En conjunto, la metodología desarrollada presenta ventajas importantes, entre ellas la disponibilidad comercial y el fácil acceso a la (*S*)-prolina, la síntesis rápida de la tiourea **6**, así como el uso de condiciones de reacción suaves que permiten obtener buenos rendimientos y adecuados niveles de estereoselectividad.

Se realizó la asignación de la configuración relativa y la determinación de la relación enantiomérica de los productos obtenidos en las reacciones de Michael mediante el análisis de cromatogramas de HPLC utilizando una fase estacionaria quiral. Asimismo, la relación diastereomérica se determinó a partir del análisis de las señales asignadas al protón H-7 en los espectros de RMN ^1H de los crudos de reacción.

Los productos de Michael sintetizados fueron caracterizados mediante espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , así como por experimentos bidimensionales COSY, HSQC y HMBC, lo que permitió confirmar las estructuras propuestas y la conectividad de los diferentes núcleos presentes en las moléculas.

Adicionalmente, la caracterización de los compuestos **8** y **9** se complementó mediante difracción de rayos X de monocristal, permitiendo observar las interacciones intermoleculares presentes en estado sólido y analizando los ángulos diedros relacionados con uno de los estereocentros formados durante la reacción.

El estudio de la reacción de Michael mediante mecanosíntesis demostró mejoras importantes en comparación con el método convencional por agitación constante, principalmente para la reducción significativa de los tiempos de reacción, la conservación de los niveles de rendimiento y estereoselectividad. Además, esta metodología contribuye al desarrollo de procesos sintéticos más sostenibles, al llevarse a cabo bajo condiciones libres de disolvente, utilizando cantidades estequiométricas de reactivos y un sistema organocatalítico supramolecular (*S*)-prolina y tiourea **6** libre de metales, evitando así rutas sintéticas más complejas para la preparación de catalizadores.

6. Parte experimental

6.1 Insumos y reactivos

Los reactivos utilizados se adquirieron de la empresa Merck-Sigma-Aldrich. Los disolventes empleados en las reacciones se purificaron mediante destilación. En el estudio de estereoselectividad se emplearon solventes grado HPLC.

El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina con cromatoplasas comerciales de sílice 60 F254 de 0.2 mm de espesor, utilizando una lámpara de UV. La purificación de los compuestos se realizó mediante cromatografía en columna, utilizando columnas empacadas con gel de sílice Fluka 200-300 Mesh ASTM.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , así como los experimentos COSY, HSQC y HMBC fueron obtenidos en un equipo Bruker Ascend de 400 MHz usando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. Los valores de desplazamiento químico (δ) se presentan en partes por millón y son relativas a $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ para ^1H y $^{13}\text{C}(1\text{H})$, las constantes de acoplamiento se calcularon en Hz.

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo BÜCHI melting point B-540 digital en tubos capilares abiertos.

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR-Perkin-Elmer System 2000 en pastillas de KBr.

Las estructuras de rayos-X se determinaron mediante un difractómetro Gemini de Agilent, con detector Atlas.

Los cromatogramas se obtuvieron mediante un equipo Perkin Elmer Series 200 Autosampler con un detector UV/Visible, haciendo uso de una columna Chiralpak AD-H en fase normal usando una mezcla hexano:isopropanol 90:10.

Las reacciones mediante HSMB fueron realizadas mediante el uso de un molino mezclador de dos palas Retsch MM400 con contenedores para molienda de circonio.

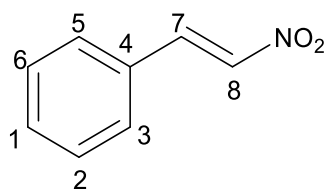
Los productos de adición de tipo Michael han sido reportados previamente, los datos RMN de ^1H y ^{13}C , así como el tiempo de retención mediante HPLC se asignaron por comparación con los descritos en la literatura.⁴⁹⁻⁵²

6.2 Método general para la preparación de trans- β -nitroestirenos

En un matraz redondo de dos bocas, provisto de barra de agitación magnética, se colocó 1 equiv. del benzaldehído correspondiente con 1 equiv. de nitrometano disueltos en 10 mL de metanol, la mezcla se mantuvo en agitación durante 10 minutos y posteriormente se enfrió en un baño de hielo. Paralelamente, se preparó una solución concentrada de hidróxido de sodio (NaOH) disolviendo 1.05 equiv. de NaOH en una mezcla de hielo/agua en proporción aproximada 1:1, manteniendo la solución a baja temperatura. Posteriormente, se adicionó el volumen restante de agua hasta alcanzar una concentración final de 5.25 M. En una boca del matraz se colocó un termómetro, mientras que por la otra se adicionó lentamente, gota a gota, la solución de NaOH con una pipeta Pasteur manteniendo la temperatura de reacción entre 5 °C y 15 °C. La adición se realizó con precaución, debido a que en los primeros mililitros puede presentarse un incremento brusco de temperatura, pasando de aproximadamente 5 °C hasta 30 °C o más. Durante la adición fue posible observar la formación de un precipitado; en estos casos, se adicionaron de 2 a 5 mL adicionales de metanol para facilitar la agitación de la mezcla. Finalmente, la reacción se mantuvo bajo agitación hasta completar el tiempo. Es importante que la temperatura no supere los 15 °C.

Posteriormente, se preparó una solución de HCl/H₂O en proporción (1:1.5) en un vaso de precipitados de 250 mL, enfriando previamente en un baño de hielo. La mezcla de reacción se adicionó lentamente sobre esta solución ácida utilizando una pipeta Pasteur con agitación suave. Una vez concluida la adición, se retiró la barra de agitación y la mezcla se dejó reposar durante 15 min en un baño de hielo para favorecer la precipitación del producto. El sólido formado se filtró al vacío y se lavó con metanol frío. Finalmente, el precipitado se purificó por cristalización, disolviendo en 15 mL de metanol caliente y dejando enfriar la solución en un baño de hielo para inducir la formación de cristales.

6.2.1 Síntesis de (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (**3a**)



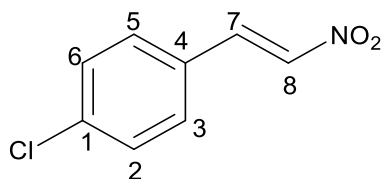
$C_8H_7NO_2$
PM: 149.15 g/mol

Siguiendo el procedimiento general previamente descrito, se hicieron reaccionar 9 mL de benzaldehído (88.62 mmol), con 5 mL de nitrometano (88.62 mmol) en 18 mL de metanol, empleando las proporciones correspondientes de los demás reactivos. Durante el transcurso de la reacción se observó la formación de un precipitado color blanco. El sólido obtenido se purificó posteriormente por cristalización utilizando 10 mL metanol, obteniéndose 5.3 g del producto **3a** como un sólido blanco con punto de fusión 56.5-57 °C con un rendimiento de 41%.

NMR 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.01 (d, $J = 13.70$ Hz, 1H, H-7), 7.59 (d, $J = 13.70$ Hz, 1H, H-8), 7.60 – 7.54 (m, 2H, H-3, H-5), 7.50 – 7.42 (m, 3H, H-1, H-2, H-6).

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} = 3110 C-H, 3040 C-H (aromático), 1634 C=C (alqueno), 1516 NO_2 , 1346 NO_2 , 967 C-H (alqueno), 840 C-H (aromático).

6.2.2 Síntesis de (*E*)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno (**3b**)



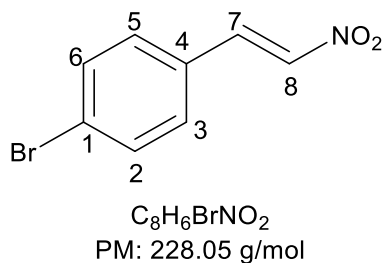
$C_8H_6ClNO_2$
PM: 183.59 g/mol

Siguiendo el procedimiento general previamente descrito, se hicieron reaccionar 1 g de 4-clorobenzaldehído (7 mmol), con 0.4 mL de nitrometano (7 mmol) en 10 mL de metanol, empleando las proporciones correspondientes de los demás reactivos. Durante el transcurso de la reacción se observó la formación de un precipitado color amarillo. El sólido obtenido se purificó posteriormente por cristalización utilizando 10 mL metanol, obteniéndose 0.4205 g del producto **3b** como un sólido amarillo claro con punto de fusión 113-115 °C con un rendimiento de 33%.

NMR 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.96 (d, $J = 13.70$ Hz, 1H, H-7), 7.56 (d, $J = 13.70$ Hz, 1H, H-8), 7.49 (d, $J = 8.60$ Hz, 2H, H-5, H-3), 7.43 (d, $J = 8.60$ Hz, 2H, H-6, H-2).

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} = 3105 C-H, 3047 C-H (aromáticos), 1634 C=C (alqueno), 1555 NO_2 , 1339 NO_2 , 968 C-H (alqueno), 820 C-Cl.

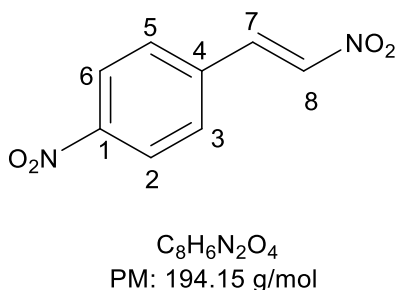
6.2.3 Síntesis de (*E*)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benceno (**3c**)



Siguiendo el procedimiento general previamente descrito, se hicieron reaccionar 0.5 g de 4-bromoobenzaldehído (2.7 mmol), se añadió con 0.15 mL de nitrometano (2.7 mmol) en 5.5 mL de metanol, empleando las proporciones correspondientes de los demás reactivos. Durante el transcurso de la reacción se observó la formación de un precipitado color blanco. El sólido obtenido se purificó posteriormente por cristalización utilizando 5.5 mL metanol, obteniéndose 0.15 g del producto **3c** como un sólido blanco con punto de fusión 146-149 °C con un rendimiento de 24%.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.94 (d, $J = 13.70$ Hz, 1H, H-7), 7.60-7.55 (m, 3H, H-5, H-3, H-8), 7.42 (d, $J = 8.50$ Hz, 2H, H-6, H-2).

6.2.4 Síntesis de (*E*)-1-nitro-4-(2-nitrovinil)benceno (**3d**)

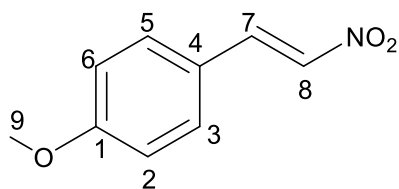


Siguiendo el procedimiento general previamente descrito, se hicieron reaccionar 1g de 4-nitrobenzaldehído (6.62 mmol), se añadió con 0.35 mL de nitrometano (6.62 mmol) en 15 mL de metanol, empleando las proporciones correspondientes de los demás reactivos. El sólido obtenido se purificó posteriormente por cristalización utilizando 15 mL metanol, obteniéndose 0.46 g del producto **3d** como un sólido naranja amarillento con punto de fusión 201-203 °C con un rendimiento de 36%.

NMR ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.32 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H, H-2, H-6), 8.04 (d, $J = 13.80$ Hz, 1H, H-7), 7.73 (d, $J = 8.80$ Hz, 2H, H-3, H-5), 7.64 (d, $J = 13.80$ Hz, 1H, H-8)

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} = 3106 C-H, 3042 C-H (aromáticos), 1638 C=C (alqueno), 1515 NO_2 , 1342 NO_2 , 960 C-H (alqueno), 839 C-H (aromáticos).

6.2.5 Síntesis de (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (**3e**)



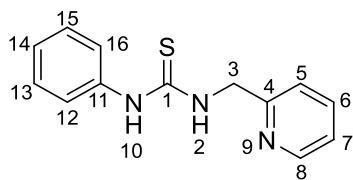
$C_9H_9NO_3$
PM: 179.18 g/mol

Siguiendo el procedimiento general previamente descrito, se hicieron reaccionar 2 mL de 4-metoxibenzaldehído (16 mmol), se añadió con 0.9 mL de nitrometano (16 mmol) en 15 mL de metanol, empleando las proporciones correspondientes de los demás reactivos. Durante el transcurso de la reacción se observó la formación de un precipitado color amarillo. El sólido obtenido se purificó posteriormente por cristalización utilizando 15 mL metanol, obteniéndose 1.85 g del producto **3e** como un sólido amarillo con punto de fusión 85-86 °C con un rendimiento de 42%.

NMR 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.98 (d, J = 13.60 Hz, 1H, H-7), 7.53-7.49 (m, 3H, H-3, H-5, H-8), 6.95 (d, J = 8.80 Hz, 2H, H-2, H-6), 3.87 (s, 3H, H-9).

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} = 3108 C-H, 2920 C-H, 2839 C-H, 1624 C=C (alqueno), 1503 NO_2 , 1327 NO_2 , 1251 C-O-C, 971 C-H (alqueno), 833 C-H (aromáticos).

6.3 Síntesis del cocatalizador 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**)



$C_{13}H_{13}N_3S$
PM: 243.33 g/mol

En un matraz de fondo redondo de 25 mL, provisto de una barra de agitación magnética, se disolvieron 0.1723 g (1 equiv., 1.65 mmol) de 2-picolilamina (**5**) en 5 mL de diclorometano, la disolución se mantuvo en agitación por 5 minutos a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte. Posteriormente, se adicionaron lentamente 0.2 mL (1.01 equiv., 1.67 mmol) de fenilisotiocianato (**4**) manteniendo las condiciones inertes en el medio de reacción. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 h. 30 min. Finalizado este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante lavados sucesivos con cloroformo y hexano, obteniéndose 0.3506 g del compuesto **6** (87% de rendimiento) como un sólido blanco con un punto de fusión de 114-115 °C. (lit ref = 112-118 °C)^{40, 41}

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 8.41 (d, J = 4.40 Hz, 1H, H-8), 7.79 (s, 1H, H-2), 7.67 (td, J_1 = 7.7, J_2 = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.48 – 7.42 (m, 3H, H-5, H-13, H-15), 7.32-7.28 (m, 3H, H-12, H-16, H-14), 7.17 (t, J_1 = 6.12 Hz, 1H, H-7), 4.93 (s, 2H, H-3).

6.4 Reacción de Michael de ciclohexanona a (*E*)-nitroestirenos

6.4.1 Método general para la adición racémica de Michael bajo agitación constante (A)

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de barra de agitación magnética, se colocaron 1 equiv. de ciclohexanona (**7**) y 0.3 equiv. de morfolina. La mezcla se mantuvo en agitación durante 15 minutos en ausencia de disolventes. Posteriormente, se adicionaron 0.7 equiv. del (*E*)-nitroestireno correspondiente (**3a-e**) y la mezcla se agitó durante 15 min adicionales. A continuación, se adicionó 0.07 equiv. de ácido benzoico, manteniéndose la mezcla de reacción se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante el tiempo indicado en las tablas correspondientes (Tabla 5, página 42). Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se diluyó con 20 mL de acetato de etilo (AcOEt) y se lavó tres veces con solución saturada de cloruro de sodio (NaCl). Posteriormente, la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄). El agente secante se eliminó por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como sistema de elución mezclas de hexano:acetato de etilo (90:10 hasta 80:20). Para la purificación, el concentrado se disolvió en diclorometano (DCM) y se impregnó en la sílice gel. La columna se empacó en seco y posteriormente se adicionó la muestra impregnada. Inicialmente, la elución se realiza con una mezcla 90:10 de hexano:acetato de etilo y conforme al seguimiento por cromatografía en capa fina y la desaparición de la materia prima, la fase móvil se modificó gradualmente hasta una proporción 80:20. Finalmente, las fracciones correspondientes al producto puro se juntaron y el disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor.

6.4.2 Método general para la adición de Michael organocatalizada en agitación constante (B)

En un matraz de fondo redondo de 10 mL, provisto de barra de agitación magnética, se colocaron 0.2 equiv. de (*S*)-prolina, 0.2 equiv. de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 1 equiv. de (*E*)-nitroestireno correspondiente (**3a-e**). Posteriormente, se añadieron 5.0 equiv. de ciclohexanona (**7**). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado marcado en las tablas correspondientes (Tabla 6, página 43). Trascurrido este tiempo, el producto se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) y la fase orgánica se lavó tres veces con una solución saturada de cloruro de sodio (NaCl). Posteriormente, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó

mediante cromatografía en columna empleando hexano:acetato de etilo (85:15) como fase móvil, obteniéndose los correspondientes productos de Michael (**8 - 12**).

6.4.3 Método general para la adición de Michael organocatalizada utilizando HSBM (C)

En un contenedor de circonio de 10 mL, equipado con un balón de molienda, se colocó 1.1 equiv. de ciclohexanona (**7**), 1 equiv. del (*E*)-nitroestireno correspondiente (**3a-e**) y el porcentaje molar (% mol) correspondiente de (*S*)-prolina y/o de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**) como organocatalizador. La reacción se llevó a cabo mediante molienda en molino de bolas, empleando intervalos de 15 minutos de molienda seguidos de 5 minutos de descanso, a una frecuencia de 25 Hz, este ciclo se repitió durante el tiempo total indicado en las tablas correspondientes (Tabla 7, página. 44). Finalizado el proceso de molienda, el producto se extrajo con acetato de etilo (AcOEt) y la fase orgánica se lavó tres veces con solución saturada de cloruro de sodio (NaCl). Posteriormente, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida en el rotavapor. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre sílice gel, empleando hexano:acetato de etilo (85: 15) como fase móvil, obteniéndose el correspondiente producto de Michael.

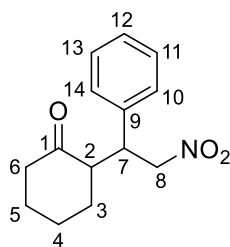
6.4.4 Síntesis de 2-(2-nitro-1-feniletil)ciclohexan-1-ona (8)

La reacción se llevó a cabo siguiendo los métodos generales.

Siguiendo el método **A**, se colocaron 1 mL (10 mmol) de ciclohexanona (**7**) y 0.3 mL de morfolina (3 mmol). Posteriormente, se añadieron 0.1001 g (0.7 mmol) de (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (**3a**) y 0.097 g (0.07 mmol) ácido benzoico. Obteniéndose 0.1520 g (88 % de rendimiento) del compuesto **8**.

Siguiendo el método **B**, se colocaron 0.0120 g (0.1 mmol) de (*S*)-prolina, 0.1503 g (1 mmol) de (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (**3a**) y 0.55 mL (5 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.1453 g (59% de rendimiento) del compuesto **8**.

Siguiendo el método **B**, se colocaron 0.0241 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.1505 g (1 mmol) de (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (**3a**) y 0.55 mL (5 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.1908 g (77% de rendimiento) del compuesto **8**.



$C_{14}H_{17}NO_3$
PM: 247.29 g/mol

Siguiendo el método **B**, se colocaron 0.0118 g (0.1 mmol) de (*S*)-prolina, 0.0231 g (0.1 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.151 g (1 mmol) de (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (**3a**) y 0.55 mL (5 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.1784 g (72% de rendimiento) del compuesto **8**.

Siguiendo el método **B**, se colocaron 0.0253 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.051 g (0.2 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.1432 g (1 mmol) de (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (**3a**) y 0.55 mL (5 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.1985 g (82% de rendimiento) del compuesto **8**.

Siguiendo el método **C**, se colocaron 0.0122 g (0.1 mmol) de (*S*)-prolina, 0.1496 g (1 mmol) de (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (**3a**) y 0.15 mL (1.1 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.017 g (8% de rendimiento) del compuesto **8**.

Siguiendo el método **C**, se colocaron 0.0249 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.1491 g (1 mmol) de (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (**3a**) y 0.15 mL (1.1 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.049 g (24% de rendimiento) del compuesto **8**.

Siguiendo el método **C**, se colocaron 0.0116 g (0.1 mmol) de (*S*)-prolina, 0.0255 g (0.1 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.1511 g (1 mmol) de (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (**3a**) y 0.15 mL (1.1 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.1730 g (80% de rendimiento) del compuesto **8**.

Siguiendo el método **C**, se colocaron 0.0244 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.0498 g (0.2 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.1505 g (1 mmol) de (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (**3a**), y 0.15 mL (1.1 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.1871 g (76% de rendimiento) del compuesto **8**.

Punto de fusión: 128-131 °C

NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.32 (t, *J* = 7.20 Hz, 2H, H-13, H-11), 7.26 (d, *J* = 14.48 Hz, 1H, H-12), 7.16 (d, *J* = 6.96 Hz, 2H, H-14, H-10), 4.94 (dd, *J*₁ = 4.52 Hz, *J*₂ = 12.48 Hz, 1H, H-8A), 4.63 (dd, *J*₁ = 10.00 Hz, *J*₂ = 12.44 Hz, 1H, H-8B), 3.76 (dt, *J*₁ = 4.50 Hz, *J*₂ = *J*₃ = 9.98 Hz, 1H, H-7), 2.69 (dt, *J*₁ = 4.89 Hz, *J*₂ = *J*₃ = 11.02 Hz, 1H, H-2), 2.50-2.34 (m, 1H, H-6), 2.10-2.04 (m, 1H, H-5), 1.80-1.51 (m, 1H, H-4), 1.23 (cd, *J*₁ = 3.35 Hz, *J*₂ = 12.40 Hz, 1H, H-3).

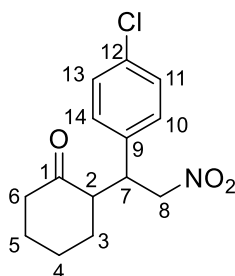
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 212.1 (C=O, C-1), 137.9 (C-9), 129.1 (C-11, C-13), 128.3 (C-10, C-14), 127.9 (C-12), 79.0 (C-8), 52.6 (C-2), 44.1 (C-7), 42.9 (C-6), 33.4 (C-3), 28.7 (C-5), 25.2 (C-4).

IR *v*_{max} (KBr), cm⁻¹ = 3107 C-H, 2847 C-H, 1710 C=O, 1549 NO₂, 1348 NO₂, 1200 C-C.

6.4.5 Síntesis de 2-(1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona (9)

La reacción se llevó a cabo siguiendo los métodos generales.

Siguiendo el método **A**, se colocaron 1 mL (10 mmol) de ciclohexanona (**7**) y 0.3 mL de morfolina (3 mmol). Posteriormente, se añadieron 0.1291 g (0.7 mmol) de (*E*)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno (**3b**) y 0.010 g (0.07 mmol) ácido benzoico. Obteniéndose 0.1214 g (62% de rendimiento) del compuesto **9**.



$C_{14}H_{16}ClNO_3$
PM: 281.74 g/mol

Siguiendo el método **B**, se colocaron 0.0253 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.0486 g (0.2 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.1841 g (1 mmol) de (*E*)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno (**3b**) y 0.55 mL (5 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.2480 g (87% de rendimiento) del compuesto **9**.

Siguiendo el método **C**, se colocaron 0.0241 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.0492 g (0.2 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.1829 g (1 mmol) de (*E*)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno (**3b**), y 0.15 mL (1.1 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.2066 g (83% de rendimiento) del compuesto **9**.

Punto de fusión: 107 °C

NMR 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.29 (d, $J = 8.40$ Hz, 2 H, H-13, H-11), 7.11 (d, $J = 8.36$ Hz, 2 H, H-14, H-10), 4.93 (dd, $J_1 = 4.50$ Hz, $J_2 = 12.63$ Hz, 1 H, H-8A), 4.59 (dd, $J_1 = 10.10$ Hz, $J_2 = 12.58$ Hz, 1 H, H-8B), 3.75 (dt, $J_1 = 4.51$ Hz, $J_2 = J_3 = 9.90$ Hz, 1 H, H-7), 2.64 (dt, $J_1 = 4.32$ Hz, $J_2 = J_3 = 11.06$ Hz, 1 H, H-2), 2.49-2.32 (m, 1 H, H-6), 2.11-2.05 (m, 1 H, H-5), 1.81-1.51 (m, 1 H, H-4), 1.22 (cd, $J_1 = 3.4$ Hz, $J_2 = 12.49$ Hz, 1 H, H-3).

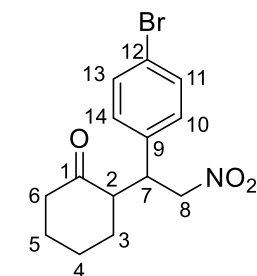
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 211.7 (C=O, C-1), 136.4 (C-9), 133.8 (C-12), 129.7 (C-10, C-14), 129.3 (C-11, C-13), 78.7 (C-8), 52.5 (C-2), 43.4 (C-7), 42.9 (C-6), 33.3 (C-3), 28.6 (C-5), 25.2 (C-4).

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} = 3050 C-H, 2938 C-H, 1704 C=O, 1540 NO_2 , 1378 NO_2 , 826 C-Cl.

6.4.6 Síntesis de 2-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona (10)

La reacción se llevó a cabo siguiendo los métodos generales.

Siguiendo el método **A**, se colocaron 1 mL (10 mmol) de ciclohexanona (**7**) y 0.3 mL de morfolina (3 mmol). Posteriormente, se añadieron 0.1590 g (0.7 mmol) de ((*E*)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benceno (**3c**) y 0.010 g (0.07 mmol) ácido benzoico. Obteniéndose 0.1508 g (66% de rendimiento) del compuesto **10**.



$C_{14}H_{16}BrNO_3$
PM: 326.19 g/mol

Siguiendo el método **B**, se colocaron 0.0237 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.0478 g (0.2 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.2283 g (1 mmol) de (*E*)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benceno (**3c**) y 0.55 mL (5 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.2141 g (66% de rendimiento) del compuesto **10**.

Siguiendo el método **C**, se colocaron 0.0234 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.0494 g (0.2 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.2280 g (1 mmol) de (*E*)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benceno (**3c**), y 0.15 mL (1.1 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.2185 g (70% de rendimiento) del compuesto **10**.

Punto de fusión: 112-114 °C

NMR 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.44 (d, $J = 8.32$ Hz, 2 H, H-13, H-11), 7.05 (d, $J = 8.32$ Hz, 2 H, H-14, H-10), 4.93 (dd, $J_1 = 4.52$ Hz, $J_2 = 12.64$ Hz, 1 H, H-8A), 4.59 (dd, $J_1 = 10.02$ Hz, $J_2 = 12.66$ Hz, 1 H, H-8B), 3.74 (dt, $J_1 = 4.48$ Hz, $J_2 = J_3 = 9.87$ Hz, 1 H, H-7), 2.64 (dt, $J_1 = 5.10$ Hz, $J_2 = J_3 = 10.99$ Hz, 1 H, H-2), 2.49-2.32 (m, 1 H, H-6), 2.11-2.05 (m, 1 H, H-5), 1.81-1.51 (m, 1 H, H-4), 1.22 (cd, $J_1 = 3.44$ Hz, $J_2 = 12.48$ Hz, 1 H, H-3).

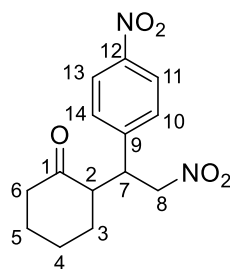
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 211.6 (C=O, C-1), 136.9 (C-9), 132.2 (C-10, C-14), 130.0 (C-11, C-13), 121.9 (C-12), 78.6 (C-8), 52.5 (C-2), 43.5 (C-7), 42.9 (C-6), 33.3 (C-3), 28.6 (C-5), 25.2 (C-4).

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} : 3036 C-H, 2934 C-H, 2854 C-H. 1696 C=O, 1550 -NO₂, 1380 NO₂, 1010 C-Br.

6.4.7 Síntesis de 2-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)etil)ciclohexan-1-ona (11)

La reacción se llevó a cabo siguiendo los métodos generales.

Siguiendo el método **A**, se colocaron 1 mL (10 mmol) de ciclohexanona (**7**) y 0.3 mL de morfolina (3 mmol). Posteriormente, se añadieron 0.1952 g (0.7 mmol) de (*E*)-1-nitro-4-(2-nitrovinil)benceno (**3d**) y 0.010 g (0.07 mmol) ácido benzoico. Obteniéndose 0.0723 g (25% de rendimiento) del compuesto **11**.



$C_{14}H_{16}N_2O_5$
PM: 292.29 g/mol

Siguiendo el método **B**, se colocaron 0.0232 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.0478 g (0.2 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.1948 g (1 mmol) de (*E*)-1-nitro-4-(2-nitrovinil)benceno (**3d**) y 0.55 mL (5 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.2304 g (79% de rendimiento) del compuesto **11**.

Siguiendo el método **C**, se colocaron 0.0234 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.0494 g (0.2 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.2280 g (1 mmol) de (*E*)-1-nitro-4-(2-nitrovinil)benceno (**3d**), y 0.15 mL (1.1 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.2185 g (70% de rendimiento) del compuesto **11**.

Punto de fusión: 95-97 °C

NMR 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.20 (d, $J = 8.60$ Hz, 2 H, H-13, H-11), 7.39 (d, $J = 8.64$ Hz, 2 H, H-14, H-10), 4.99 (dd, $J_1 = 4.44$ Hz, $J_2 = 13.00$ Hz, 1 H, H-8A), 4.69 (dd, $J_1 = 10.12$ Hz, $J_2 = 13.00$ Hz, 1 H, H-8B), 3.93 (dt, $J_1 = 4.40$ Hz, $J_2 = J_3 = 9.72$ Hz, 1 H, H-7), 2.71 (dt, $J_1 = 5.41$ Hz, $J_2 = J_3 = 10.93$ Hz, 1 H, H-2), 2.51-2.35 (m, 1 H, H-6), 2.15-2.09 (m, 1 H, H-5), 1.84-1.54 (m, 1 H, H-4), 1.26 (cd, $J_1 = 2.69$ Hz, $J_2 = 12.47$ Hz, 1 H, H-3).

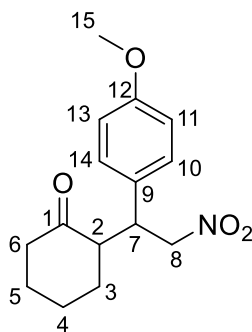
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 211.0 (C=O, C-1), 147.6 (C-12), 145.6 (C-9), 129.4 (C-10, C-14), 124.3 (C-11, C-13), 78.1 (C-8), 52.4 (C-2), 43.9 (C-7), 42.9 (C-6), 33.4 (C-3), 28.4 (C-5), 25.3 (C-4).

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} : 3028 C-H, 2938 C-H, 2862 C-H, 1706 C=O, 1550 NO_2 , 1342 NO_2 .

6.4.8 Síntesis de 2-(1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona (**12**)

La reacción se llevó a cabo siguiendo los métodos generales.

Siguiendo el método **A**, se colocaron 1 mL (10 mmol) de ciclohexanona (**7**) y 0.3 mL de morfolina (3 mmol). Posteriormente, se añadieron 0.1270 g (0.7 mmol) de (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (**3e**) y 0.010 g (0.07 mmol) ácido benzoico. Obteniéndose 0.1576 g (80% de rendimiento) del compuesto **12**.



$C_{15}H_{19}NO_4$
PM: 277.32 g/mol

Siguiendo el método **B**, se colocaron 0.0231 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.0489 g (0.2 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.1722 g (1 mmol) de (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (**3e**), y 0.55 mL (5 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.2071 g (78% de rendimiento) del compuesto **12**.

Siguiendo el método **C**, se colocaron 0.0245 g (0.2 mmol) de (*S*)-prolina, 0.0489 g (0.2 mmol) de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**), 0.1766 g (1 mmol) de (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (**3e**), y 0.15 mL (1.1 mmol) de ciclohexanona (**7**). Obteniéndose 0.1965 g (89% de rendimiento) del compuesto **12**.

Punto de fusión: 143-146 °C

NMR 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.07 (d, $J = 8.64$ Hz, 2 H, H-13, H-11), 6.83 (d, $J = 8.64$ Hz, 2 H, H-14, H-10), 4.90 (dd, $J_1 = 4.58$ Hz, $J_2 = 12.30$ Hz, 1 H, H-8A), 4.57 (dd, $J_1 = 10.02$ Hz, $J_2 = 12.26$ Hz, 1 H, H-8B), 3.77 (s, 3 H, H-15), 3.70 (dt, $J_1 = 4.56$ Hz, $J_2 = J_3 = 9.97$ Hz, 1 H, H-7), 2.64 (dt, $J_1 = 4.77$ Hz, $J_2 = J_3 = 10.91$ Hz, 1 H, H-2), 2.48-2.33 (m, 1 H, H-6), 2.09-2.03 (m, 1 H, H-5), 1.79-1.51 (m, 1 H, H-4), 1.22 (cd, $J_1 = 3.41$ Hz, $J_2 = 12.60$ Hz, 1 H, H-3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 212.2 (C=O, C-1), 159.1 (C-12), 129.6 (C-9), 129.3 (C-10, C-14), 114.4 (C-11, C-13), 79.2 (C-8), 55.3 (C-15), 52.77 (C-2), 43.3 (C-7), 42.9 (C-6), 33.3 (C-3), 28.6 (C-5), 25.1 (C-4).

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} : 3032 C-H, 2954 C-H, 2860 C-H, 1698 C=O, 1550 NO_2 , 1386 NO_2 , 1252 C-O-C.

7. Referencias

1. Juaristi, E., y de la Rosa, R. C. (2007). *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*. El Colegio Nacional.
2. Mallikarjun, G. (2025). *Organic Chemistry: Principles and Mechanisms*. Addition Publishing House.
3. Coelho, M. M., Fernandes, C., Remião, F., y Tiritan, M. E. (2021). Enantioselectivity in Drug Pharmacokinetics and Toxicity: Pharmacological Relevance and Analytical Methods. *Molecules*, 26(11), 3113. <https://doi.org/10.3390/molecules26113113>
4. Campo, V., Bernardes, L., y Carvalho, I. (2009). Stereoselectivity in Drug Metabolism: Molecular Mechanisms and Analytical Methods. *Current Drug Metabolism*, 10(2), 188-205. <https://doi.org/10.2174/138920009787522188>
5. McVicker, R. U., y O'Boyle, N. M. (2024). Chirality of New Drug Approvals (2013–2022): Trends and Perspectives. *Journal Of Medicinal Chemistry*, 67(4), 2305-2320. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c02239>
6. Prusov, E. V. (2014). Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products. Edited by Vasyl Andrushko and Natalia Andrushko. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(24), 6037. <https://doi.org/10.1002/anie.201403819>
7. Helmchen, G. (2023). Definition of the term asymmetric synthesis—History and revision. *Chirality*, 35(8), 469-476. <https://doi.org/10.1002/chir.23536>
8. Juaristi, E. (2011). Organocatalizadores quirales y su aplicación en síntesis asimétrica. *Educación Química*, 22(1), 12-14. [https://doi.org/10.1016/s0187-893x\(18\)30108-3](https://doi.org/10.1016/s0187-893x(18)30108-3)
9. Dalko, P. I., y Moisan, L. (2004). In the golden age of organocatalysis *Angewandte Chemie International Edition*, 43(39), 5138. <https://doi.org/10.1002/anie.200400650>

10. Miyabe, H. (2016). Hydrogen-Bonding Activation in Chiral Organocatalysts. En *InTech eBooks*. <https://doi.org/10.5772/62459>
11. Seayad, J., y List, B. (2005). Asymmetric organocatalysis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3(5), 719. <https://doi.org/10.1039/b415217b>
12. Aman, L., Khalid, S., Rasool, N., Zia, A., Imran, M., Irimie, M., y Ciurea, C. I. (2024). Organocatalyst as a synthetic gadget for pharmaceutically potent molecules. *Arabian Journal Of Chemistry*, 17(12), 106027. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2024.106027>
13. List, B. (2002). Proline-catalyzed asymmetric reactions. *Tetrahedron*, 58(28), 5573-5590. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(02\)00516-1](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(02)00516-1)
14. Demir, A. S., y Basceken, S. (2013). Study of asymmetric aldol and Mannich reactions catalyzed by proline–thiourea host–guest complexes in nonpolar solvents. *Tetrahedron Asymmetry*, 24(8), 515-525. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2013.03.014>
15. Raynal, M., Ballester, P., Vidal-Ferran, A., y Van Leeuwen, P. W. N. M. (2013). Supramolecular catalysis. Part 1: non-covalent interactions as a tool for building and modifying homogeneous catalysts. *Chemical Society Reviews*, 43(5), 1660-1733. <https://doi.org/10.1039/c3cs60027k>
16. Anebouselvy, K., Shruthi, K. S., y Ramachary, D. B. (2017). Asymmetric Supramolecular Organocatalysis: A Complementary Upgrade to Organocatalysis. *European Journal Of Organic Chemistry*, 2017(37), 5460-5483. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700611>
17. Dubois, J., Colaco, M. O., y Wouters, J. (2014). Mechanochemistry, a method of choice in solid state synthesis. *Chimie nouvelle*, (117), 21-30.
18. IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. Gold Book (1997). Online corrected version: 2006.

19. Fantozzi, N., Volle, J., Porcheddu, A., Virieux, D., García, F., y Colacino, E. (2023). Green metrics in mechanochemistry. *Chemical Society Reviews*, 52(19), 6680-6714. <https://doi.org/10.1039/d2cs00997h>
20. Howard, J. L., Cao, Q., y Browne, D. L. (2018). Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer? *Chemical Science*, 9(12), 3080-3094. <https://doi.org/10.1039/c7sc05371a>
21. Machuca, E., y Juaristi, E. (2014). Chapter 4. Asymmetric Organocatalytic Reactions under Ball Milling. En *RSC green chemistry series* (pp. 81-95). <https://doi.org/10.1039/9781782621980-00081>
22. Tokoroyama, T. (2010). Discovery of the Michael Reaction. *European Journal Of Organic Chemistry*, 2010(10), 2009-2016. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901130>
23. Poon, T., Mundy, B. P., y Shattuck, T. W. (2002). The Michael reaction. *Journal Of Chemical Education*, 79(2), 264. <https://doi.org/10.1021/ed079p264>
24. List, B., Pojarliev, P., y Martin, H. J. (2001). Efficient Proline-Catalyzed Michael Additions of Unmodified Ketones to Nitro Olefins. *Organic Letters*, 3(16), 2423-2425. <https://doi.org/10.1021/ol015799d>
25. Enders, D., y Seki, A. (2002). Proline-Catalyzed Enantioselective Michael Additions of Ketones to Nitrostyrene. *Synlett*, 2002(01), 0026-0028. <https://doi.org/10.1055/s-2002-19336>
26. Yang, H., y Wong, M. W. (2012). (S)-Proline-catalyzed nitro-Michael reactions: towards a better understanding of the catalytic mechanism and enantioselectivity. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10(16), 3229. <https://doi.org/10.1039/c2ob06993h>
27. Cheong, P. H., Legault, C. Y., Um, J. M., Çelebi-ölçüm, N., y Houk, K. N. (2011). Quantum Mechanical Investigations of Organocatalysis: Mechanisms, Reactivities, and Selectivities. *Chemical Reviews*, 111(8), 5042-5137. <https://doi.org/10.1021/cr100212h>

28. Arróniz, C., y Mirón, C. E. (2012). Strategies for the synthesis of enantiopure compounds focused on organocatalysis. En *Dipòsit Digital de la Universitat de Barcelona* (Universitat de Barcelona). <http://hdl.handle.net/2445/32194>
29. Mukherjee, S., Yang, J. W., Hoffmann, S., y List, B. (2007). Asymmetric enamine catalysis. *Chemical Reviews*, 107(12), 5471-5569. <https://doi.org/10.1021/cr0684016>
30. Ávila-Ortiz, C. G., López-Ortiz, M., Vega-Peñaloza, A., Regla, I., y Juaristi, E. (2015). Use of (*R*)-Mandelic Acid as Chiral Co-Catalyst in the Michael Addition Reaction Organocatalyzed by (*1S,4S*)-2-Tosyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane under Solvent-Free Conditions. *Asymmetric Catalysis*, 2(1). <https://doi.org/10.1515/asorg-2015-0004>
31. List, B., Lerner, R. A., y Barbas, C. F. (2000). Proline-Catalyzed Direct asymmetric Aldol reactions. *Journal Of The American Chemical Society*, 122(10), 2395-2396. <https://doi.org/10.1021/ja994280y>
32. Demir, A. S., y Eymur, S. (2010). Self-assembly of organocatalysts for the enantioselective Michael addition of aldehydes to nitroalkenes. *Tetrahedron Asymmetry*, 21(1), 112-115. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.12.008>
33. Xue, X., Yang, C., Li, X., y Cheng, J. (2014). Computational Study on the pKa Shifts in Proline Induced by Hydrogen-Bond-Donating Cocatalysts. *The Journal Of Organic Chemistry*, 79(3), 1166-1173. <https://doi.org/10.1021/jo402605n>
34. Wang, W., Abe, T., Wang, X., Kodama, K., Hirose, T., y Zhang, G. (2010). Self-assembled proline-amino thioureas as efficient organocatalysts for the asymmetric Michael addition of aldehydes to nitroolefins. *Tetrahedron Asymmetry*, 21(24), 2925-2933. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.11.025>
35. Díaz-Juárez, V., Reyes-Escobedo, C. E., Pérez-Venegas, M., Juaristi, E., Pérez-Estrada, S., Rojas-Lima, S., y López-Ruiz, H. (2021). Proline and 1-(2-(benzoxazole-2-yl)phenyl)-3-phenylthiourea supramolecular organocatalyst in asymmetric aldol reactions. *Tetrahedron Letters*, 79, 153301. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153301>

36. Mahato, C. K., Kundu, M., y Pramanik, A. (2017). Solvent free, fast and asymmetric Michael additions of ketones to nitroolefins using chiral pyrrolidine–pyridone conjugate bases as organocatalysts. *Tetrahedron Asymmetry*, 28(4), 511-515. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.03.002>
37. Egorov, I. N., Santra, S., Kopchuk, D. S., Kovalev, I. S., Majee, A., Ranu, B. C., Rusinov, V.L. y Chupakhin, O. N. (2020). Ball milling: an efficient and green approach for asymmetric organic syntheses. *Green Chemistry*, 22(2), 302-315. <https://doi.org/10.1039/c9gc03414e>
38. Jörres, M., Mersmann, S., Raabe, G., y Bolm, C. (2013). Organocatalytic solvent-free hydrogen bonding-mediated asymmetric Michael additions under ball milling conditions. *Green Chemistry*, 15(3), 612. <https://doi.org/10.1039/c2gc36906k>
39. Gallego, A., Pétry, N., Pinaud, J., Giani, O., y Lamaty, F. (2025). Easier, Safer, and Greener: Unlocking the Power of Solid Reagents in Organic Reactions by Mechanochemistry. *ChemistryEurope*, 4(2).<https://doi.org/10.1002/ceur.202500232>
40. Margetić, D., y Štrukil, V. (2016). Carbon–Carbon bond- forming reactions. *Elsevier eBooks* (pp. 82-87). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802184-2.00002-9>
41. Williams, M. T. J., Morrill, L. C., y Browne, D. L. (2021). Mechanochemical organocatalysis: Do high enantioselectivities contradict what we might expect? *ChemSusChem*, 15(2), e202102157. <https://doi.org/10.1002/cssc.202102157>
42. Veverková, E., Poláčková, V., Liptáková, L., Kázmerová, E., Mečiarová, M., Toma, Š., y Šebesta, R. (2012). Organocatalyst Efficiency in the Michael Additions of Aldehydes to Nitroalkenes in Water and in a Ball-Mill. *ChemCatChem*, 4(7), 1013-1018. <https://doi.org/10.1002/cctc.201200105>
43. Zenz, I., y Mayr, H. (2011). Electrophilicities of trans-B-Nitrostyrenes. *The Journal Of Organic Chemistry*, 76(22), 9370-9378. <https://doi.org/10.1021/jo201678u>

44. Reyes-Escobedo, C. E. (2018) *Reacción aldólica estereoselectiva organocatalizador con complejos supramoleculares prolina-tiourea*. [Tesis de Maestría, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo] Repositorio Institucional UA EH.
<http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/handle/231104/2392>

45. Templos-Ortiz, G. (2024) *Tioureas como aditivos en reacciones aldólicas organocatalizadas con (S)-prolina por mecanoquímica*. [Tesis de Licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo] Repositorio Institucional UA EH.
<http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/handle/231104/4513>

46. Bourdais, J., y Omar, A. M. E. (1980). Polycyclic azines. III. Synthesis of 3-aminoimidazo[1,5-a]pyridine derivatives by cyclodesulfurization of N'-Substituted-N-(2-pyridylmethyl)thioureas with dicyclohexylcarbodiimide. *Journal Of Heterocyclic Chemistry*, 17(3), 555-558.<https://doi.org/10.1002/jhet.5570170327>

47. Li G. (2021). Chiral chemistry: Asymmetric organocatalysis: The 2021 Nobel Prize in Chemistry[J]. *Science & Technology Review*, 39(22): 120-129
<https://doi.org/10.3981/j.issn.1000-7857.2021.22.013>

48. Reich H. J. (s.f.).*Hans Reich's Collection-HMR-5 Vicinal Proton-Proton Coupling* $^3J_{HH}$. *OrganicChemistryData.org*.
<https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/nmr/?page=05-hmr-05-3j%2F>

49. Lu, A., Gao, P., Wu, Y., Wang, Y., Zhou, Z., & Tang, C. (2009). Highly enantio- and diastereoselective Michael addition of cyclohexanone to nitroolefins catalyzed by a chiral glucose-based bifunctional secondary amine-thiourea catalyst. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 7(15), 3141. <https://doi.org/10.1039/b905306a>

50. Bae, D., Lee, J. W., y Ryu, D. H. (2022). Enantio- and Diastereoselective Michael Addition of Cyclic Ketones/Aldehydes to Nitroolefins in Water as Catalyzed by Proline-Derived Bifunctional Organocatalysts. *The Journal Of Organic Chemistry*, 87(24), 16532-16541. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02218>

51. Moorthy, J. N., y Saha, S. (2010). C3-Symmetric Proline-Functionalized Organocatalysts: Enantioselective Michael Addition reactions. *European Journal Of Organic Chemistry*, 2010(33), 6359-6365. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201000569>
52. Ni, B., Chen, Q., y Qiao, Y. (2013). Highly Enantioselective Organocatalytic Michael Addition of Ketones to Nitroolefins in the Presence of Water. *Synlett*, 24(07), 839-842. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1318491>
53. Bock, D. A., Lehmann, C. W., y List, B. (2010). Crystal structures of proline-derived enamines. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 107(48), 20636-20641. <https://doi.org/10.1073/pnas.1006509107>
54. Patil, M. P., y Sunoj, R. B. (2008). The Role of Noninnocent Solvent Molecules in Organocatalyzed Asymmetric Michael Addition Reactions. *Chemistry - A European Journal*, 14(33), 10472-10485. <https://doi.org/10.1002/chem.200800877>
55. Juaristi, E., Beck, A. K., Hansen, J., Matt, T., Mukhopadhyay, T., Simson, M., & Seebach, D. (1993). Enantioselective Aldol and Michael Additions of Achiral Enolates in the Presence of Chiral Lithium Amides and Amines. *Synthesis*, 1993(12), 1271-1290. <https://doi.org/10.1055/s-1993-26041>

8. ANEXOS

8.1 Resonancia Magnética Nuclear

8.1.1 Espectros de β -nitroestirenos.

8.1.1.1 Compuesto (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (3a).

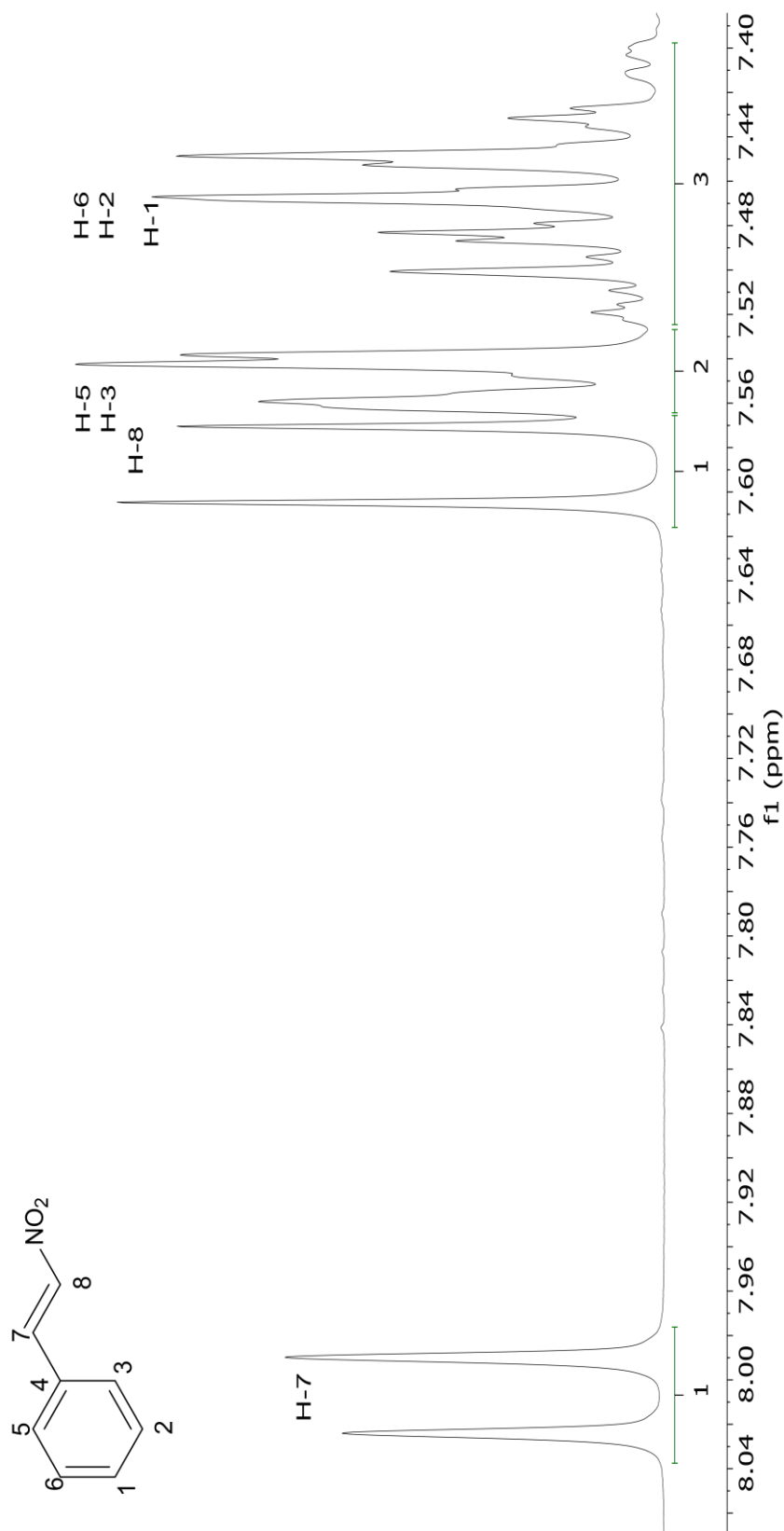


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **3a** en CDCl_3 a 25 °C.

8.1.1.2 Compuesto (*E*)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benzeno (3b)

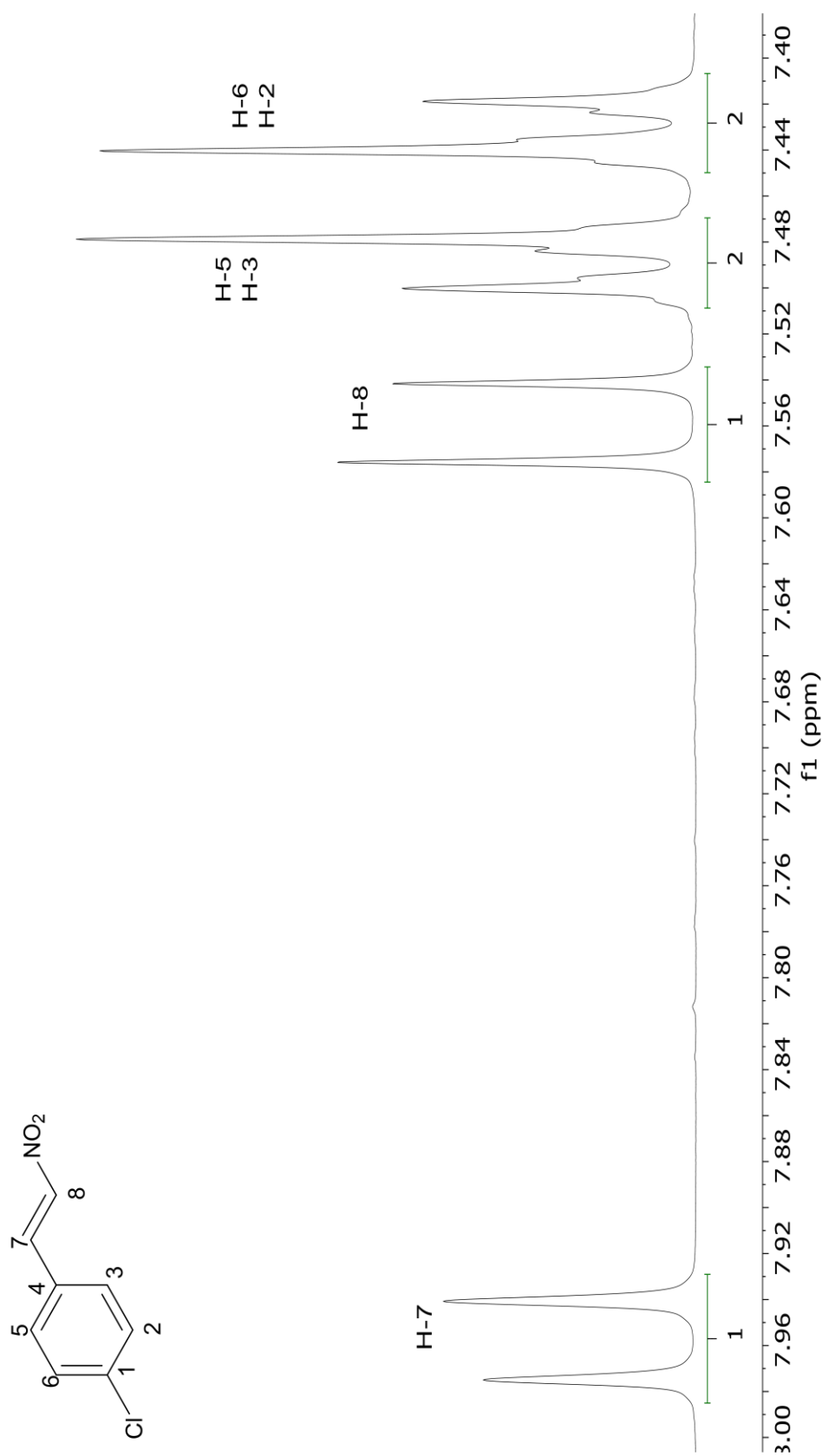


Figura 31. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del compuesto **3b** en CDCl₃ a 25 °C.

8.1.1.3 Compuesto (*E*)-1-bromo-4-(2-nitrovinil)benzeno (3c)

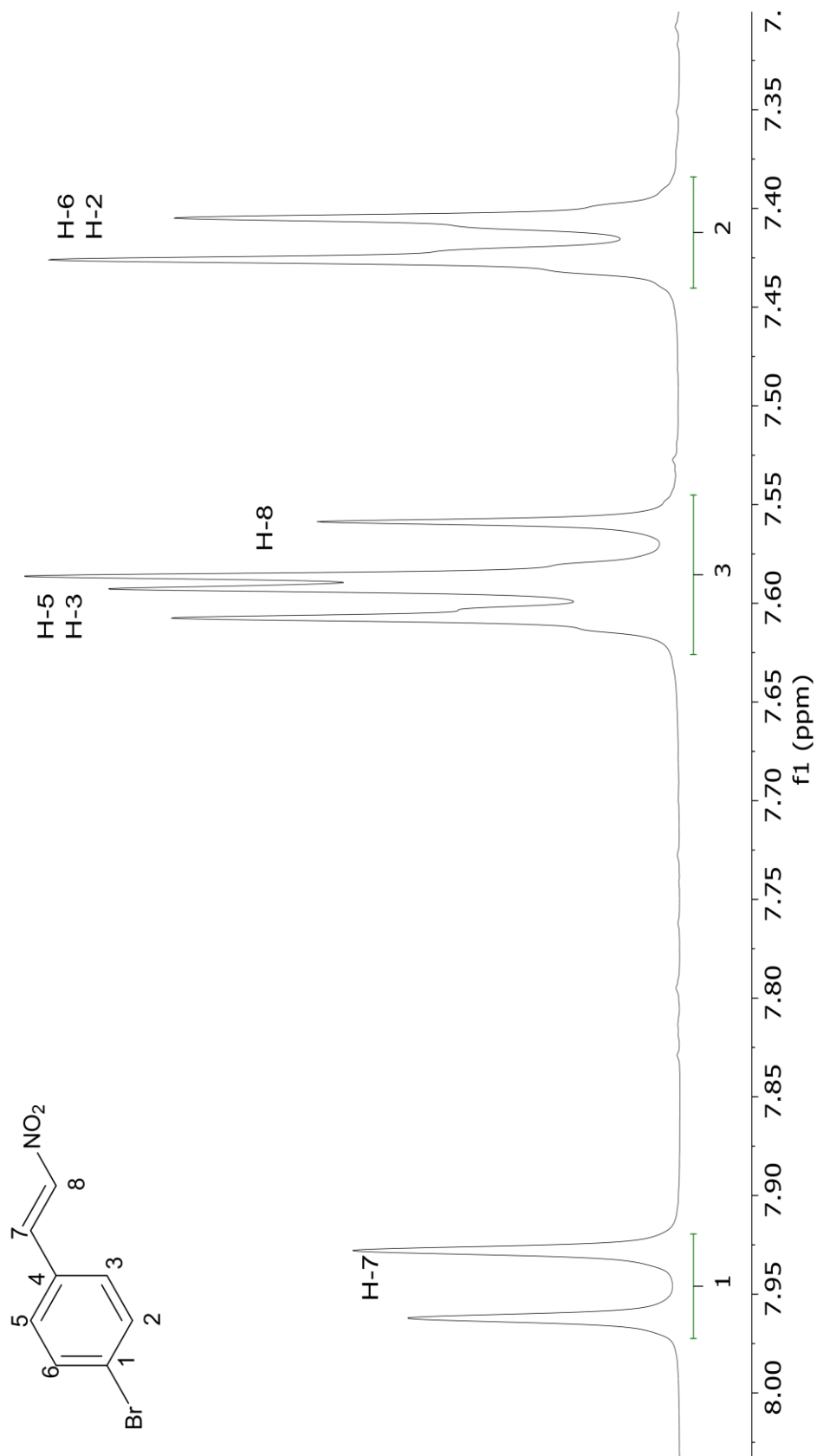


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del compuesto **3c** en CDCl₃ a 25 °C.

8.1.1.4 Compuesto (*E*)-1-nitro-4-(2-nitrovinil)benceno (3d)

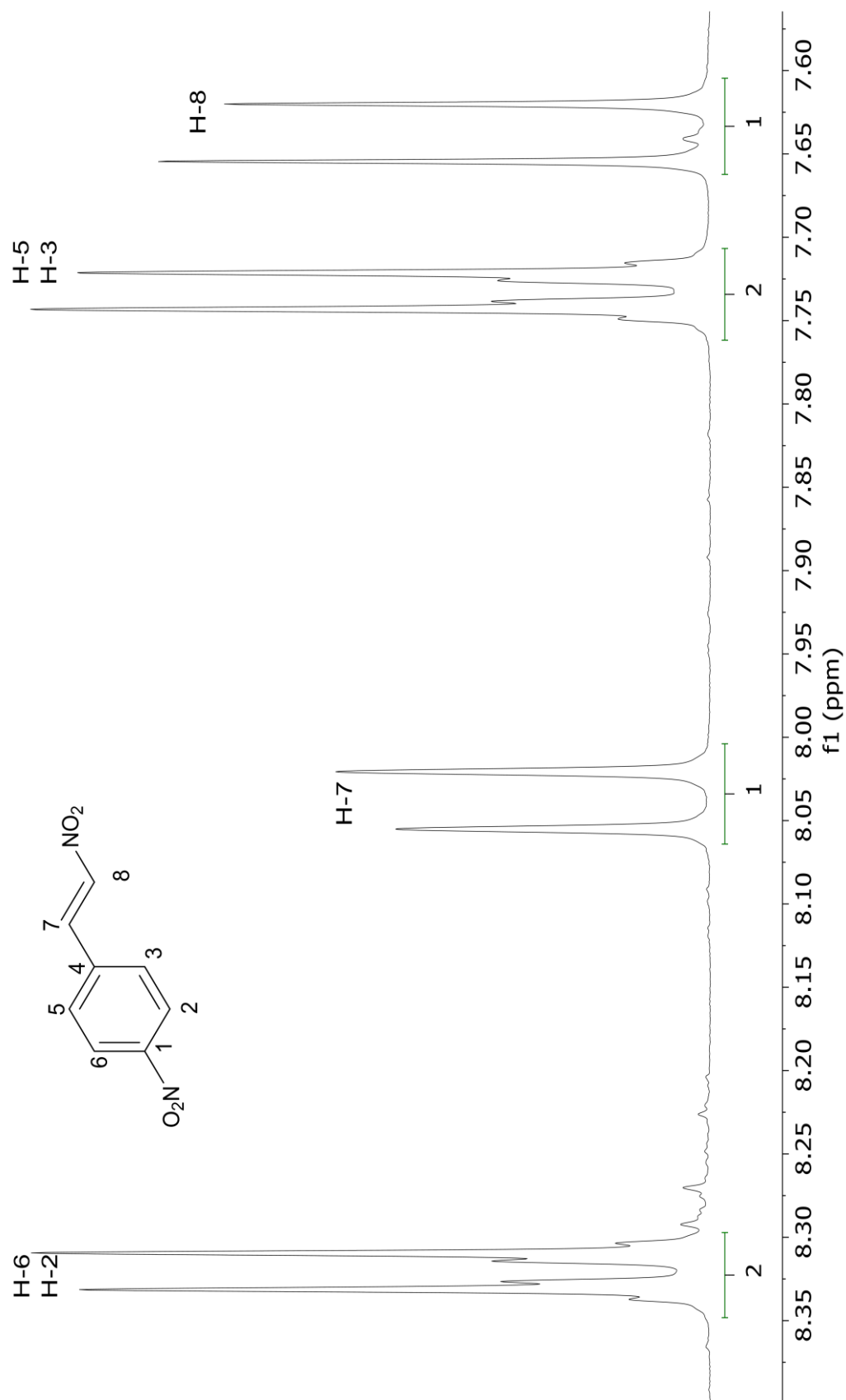


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **3d** en CDCl_3 a 25°C .

8.1.1.5 Compuesto (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (**3e**)

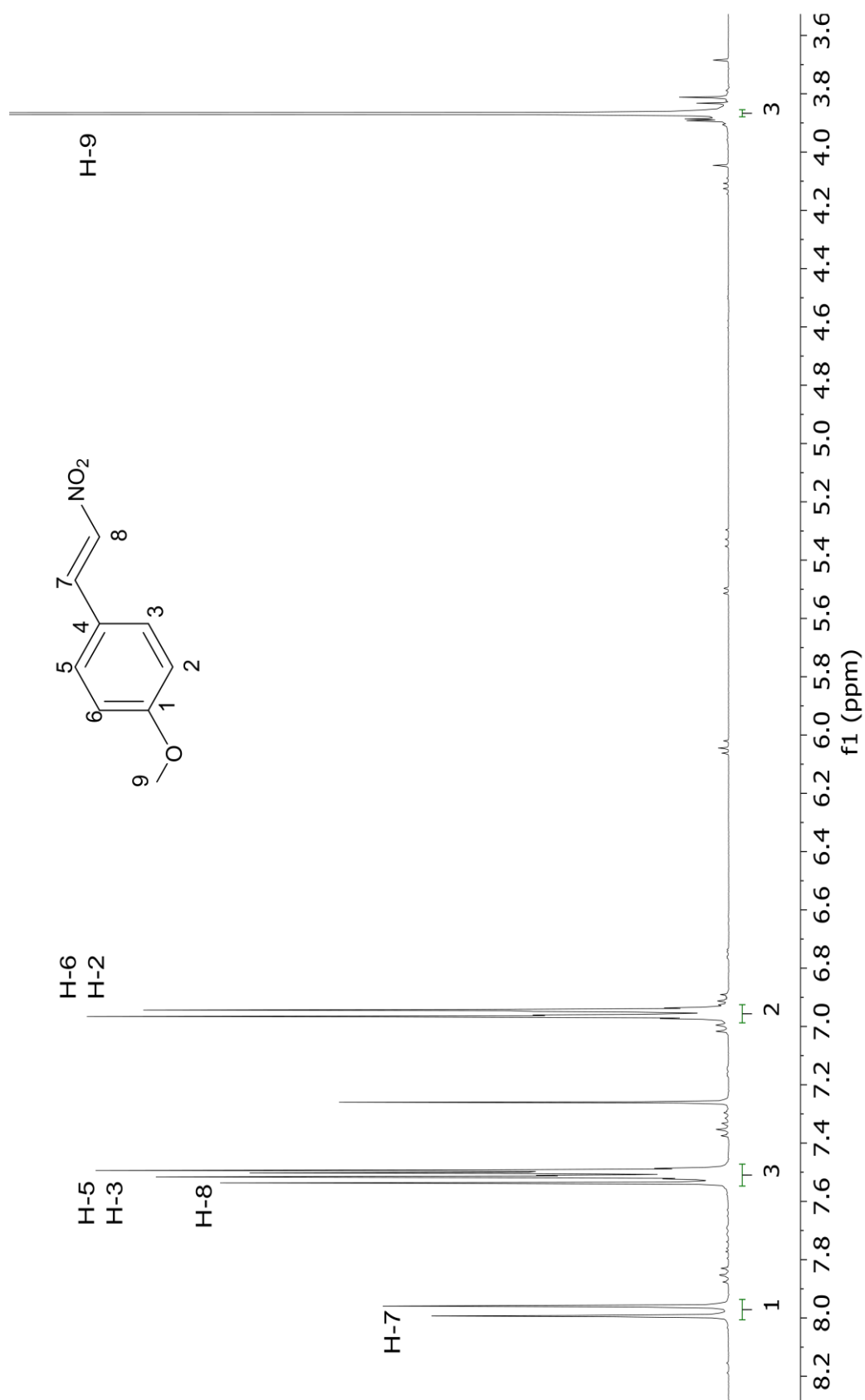


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **3e** en CDCl_3 a 25°C .

8.1.2 Cocatalizador 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (6)

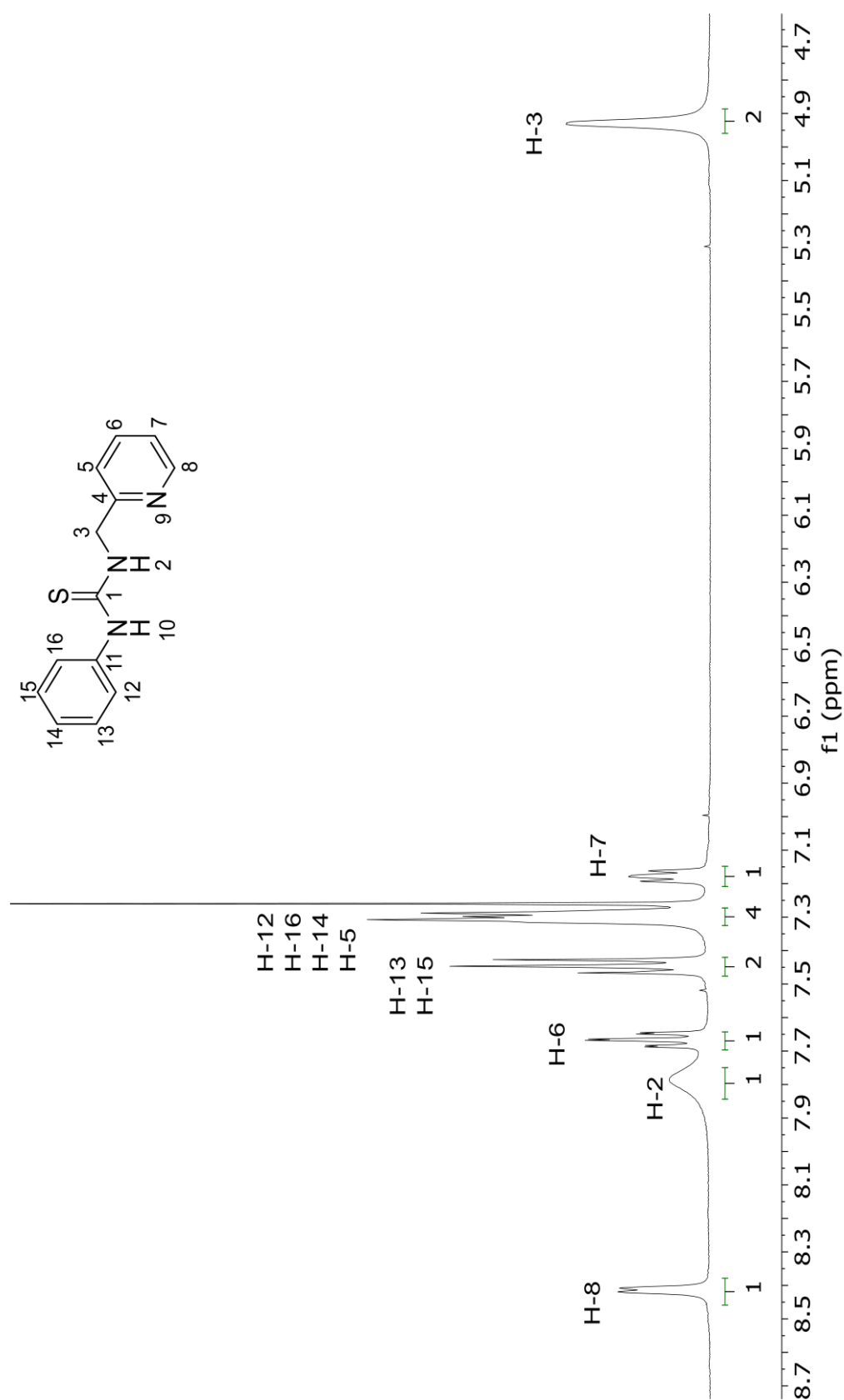


Figura 35. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del compuesto **6** en CDCl₃ a 25 °C.

8.1.3 Productos de Michael

8.1.3.1 Producto de Michael 2-(2-nitro-1-feniletil)ciclohexan-1-ona (8)

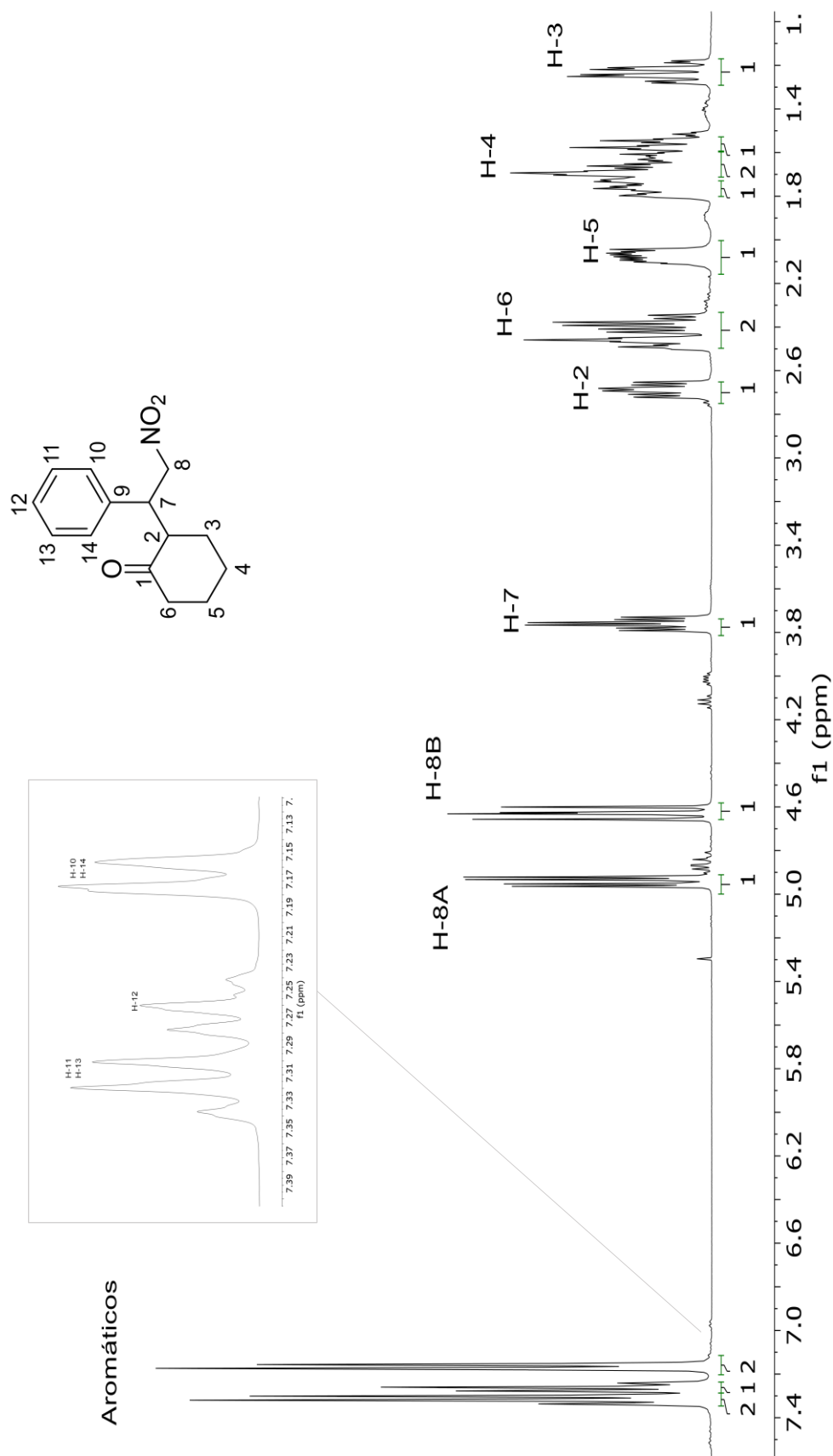


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **8** en CDCl_3 a 25°C .

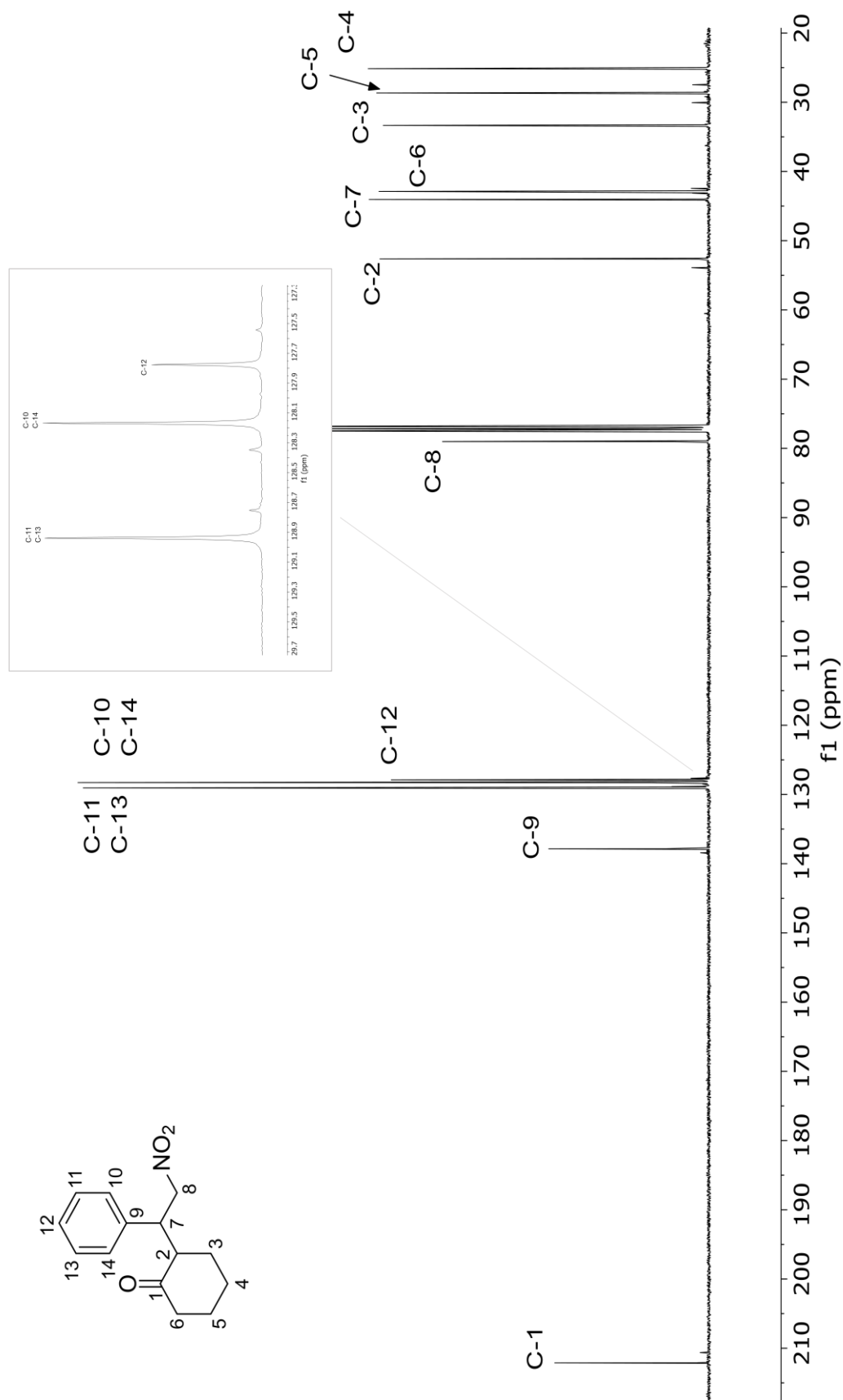


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **8** en CDCl_3 a 25°C .

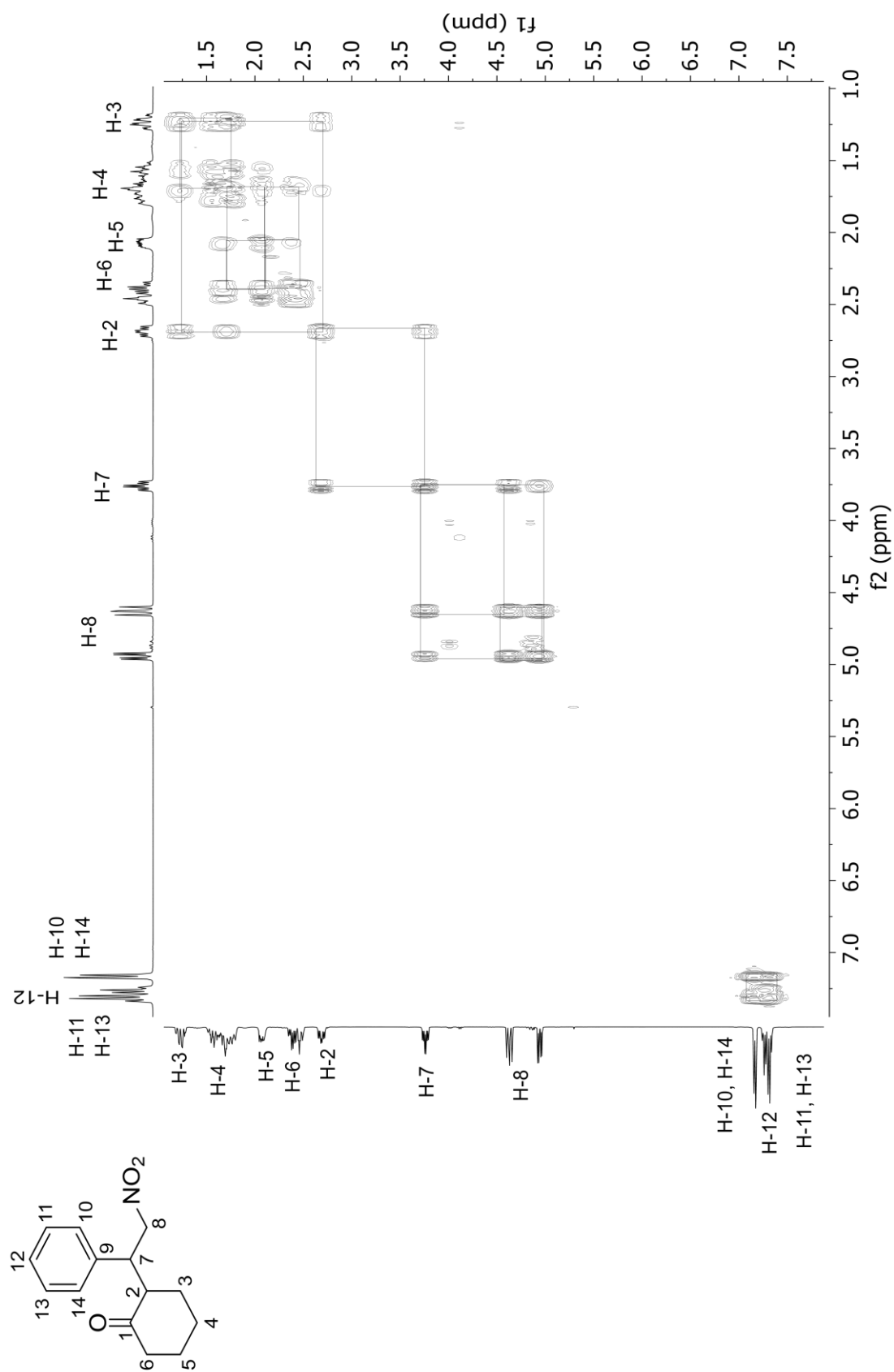


Figura 38. Espectro de COSY del compuesto **8** en CDCl_3 a 25 °C.

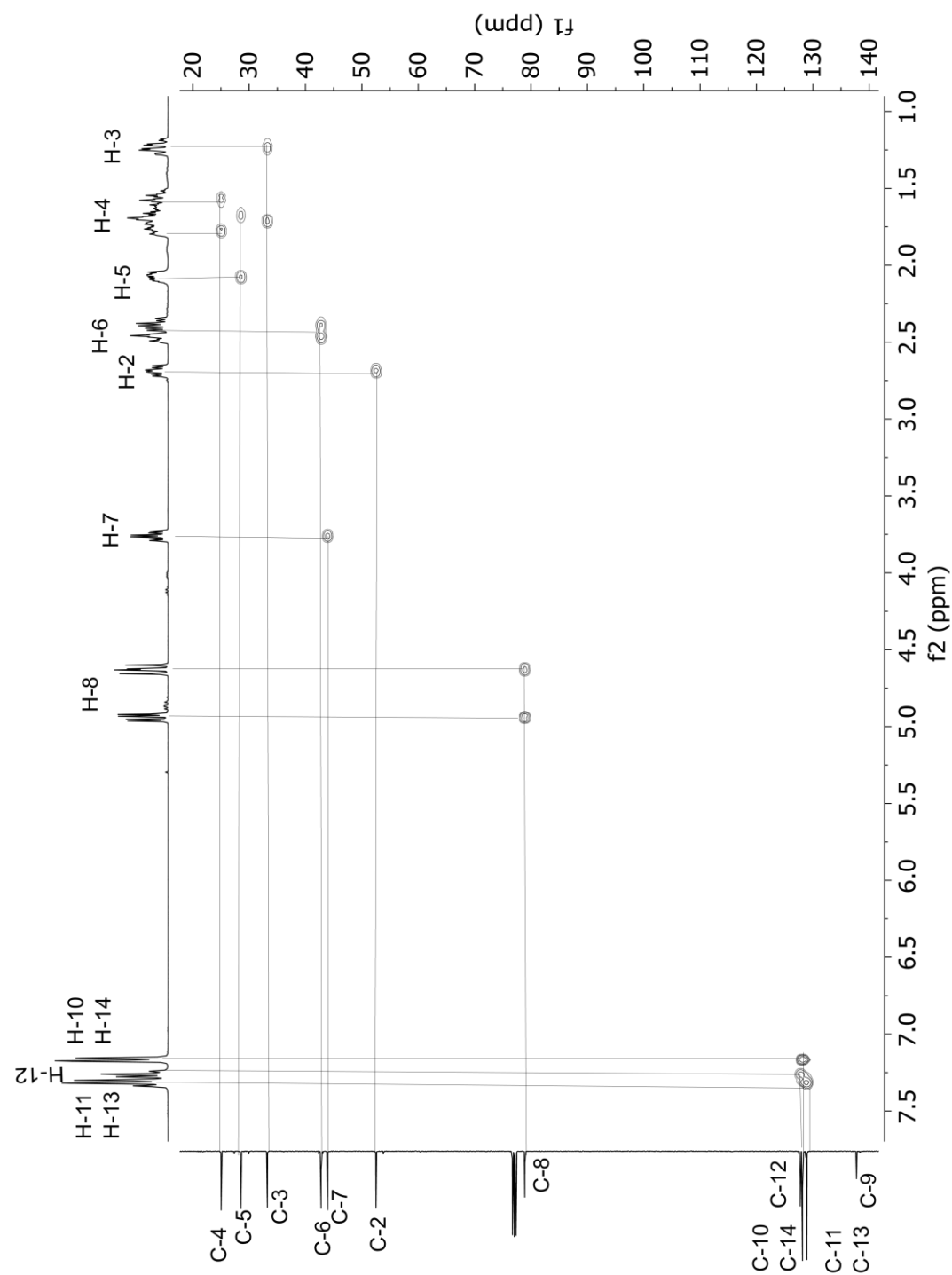


Figura 39. Espectro de HSQC del compuesto **8** en CDCl₃ a 25 °C.

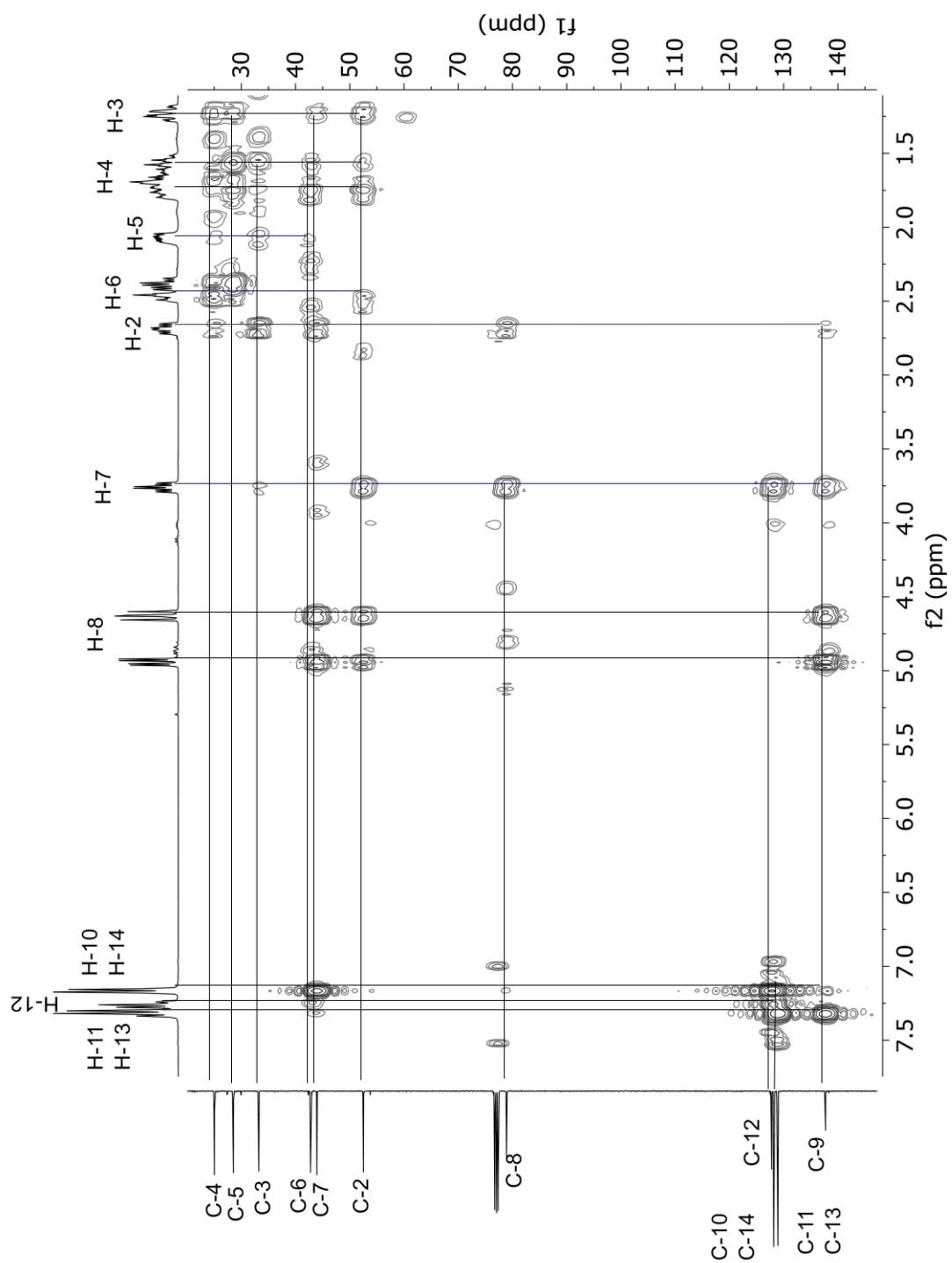


Figura 40. Espectro de HMBC del compuesto **8** en CDCl_3 a 25 °C.

8.1.3.2 Producto de Michael 2-(1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona (9)

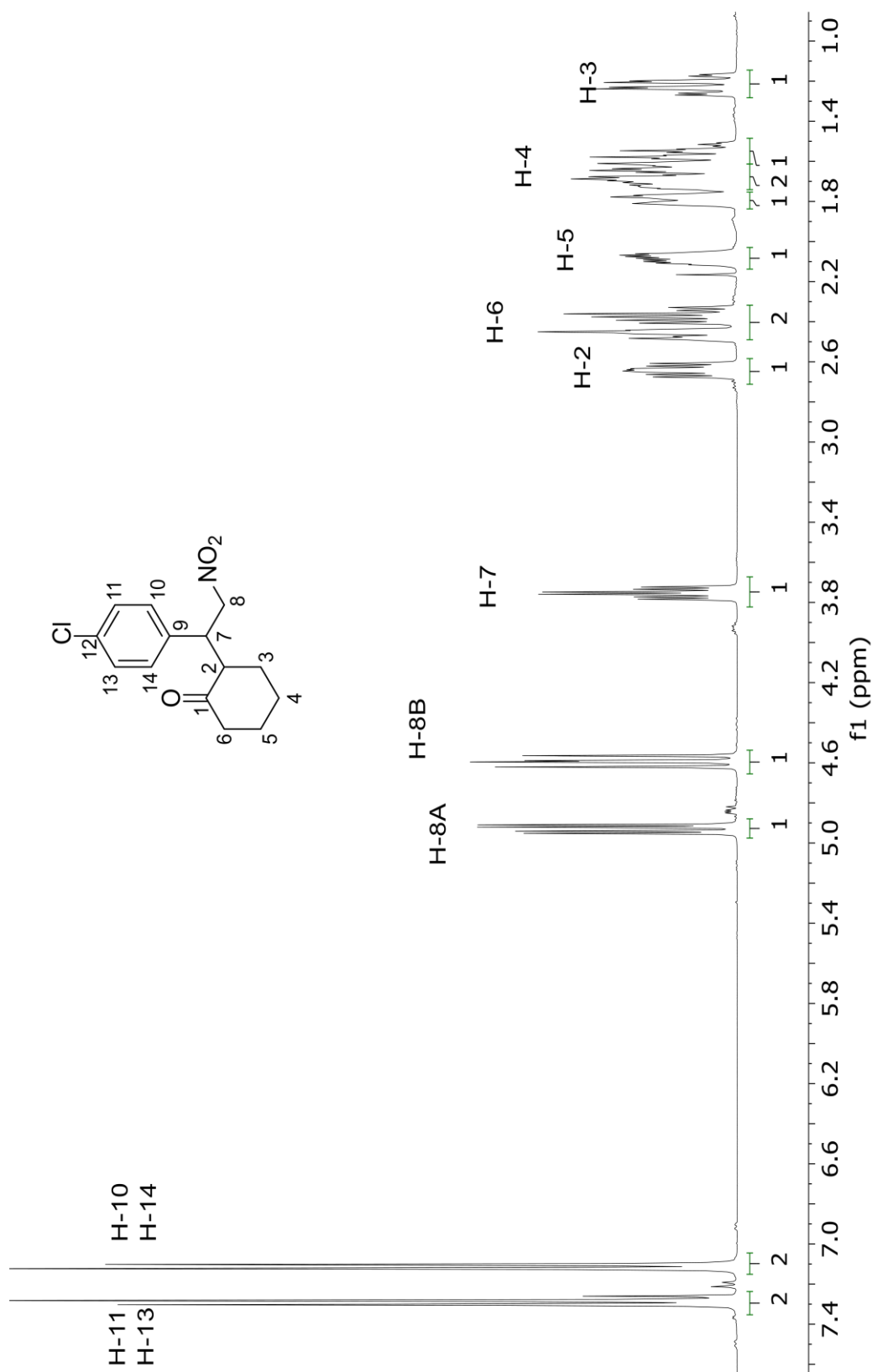


Figura 41. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del compuesto **9** en CDCl₃ a 25 °C.

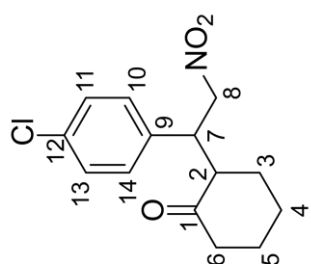


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **9** en CDCl_3 a 25 °C.

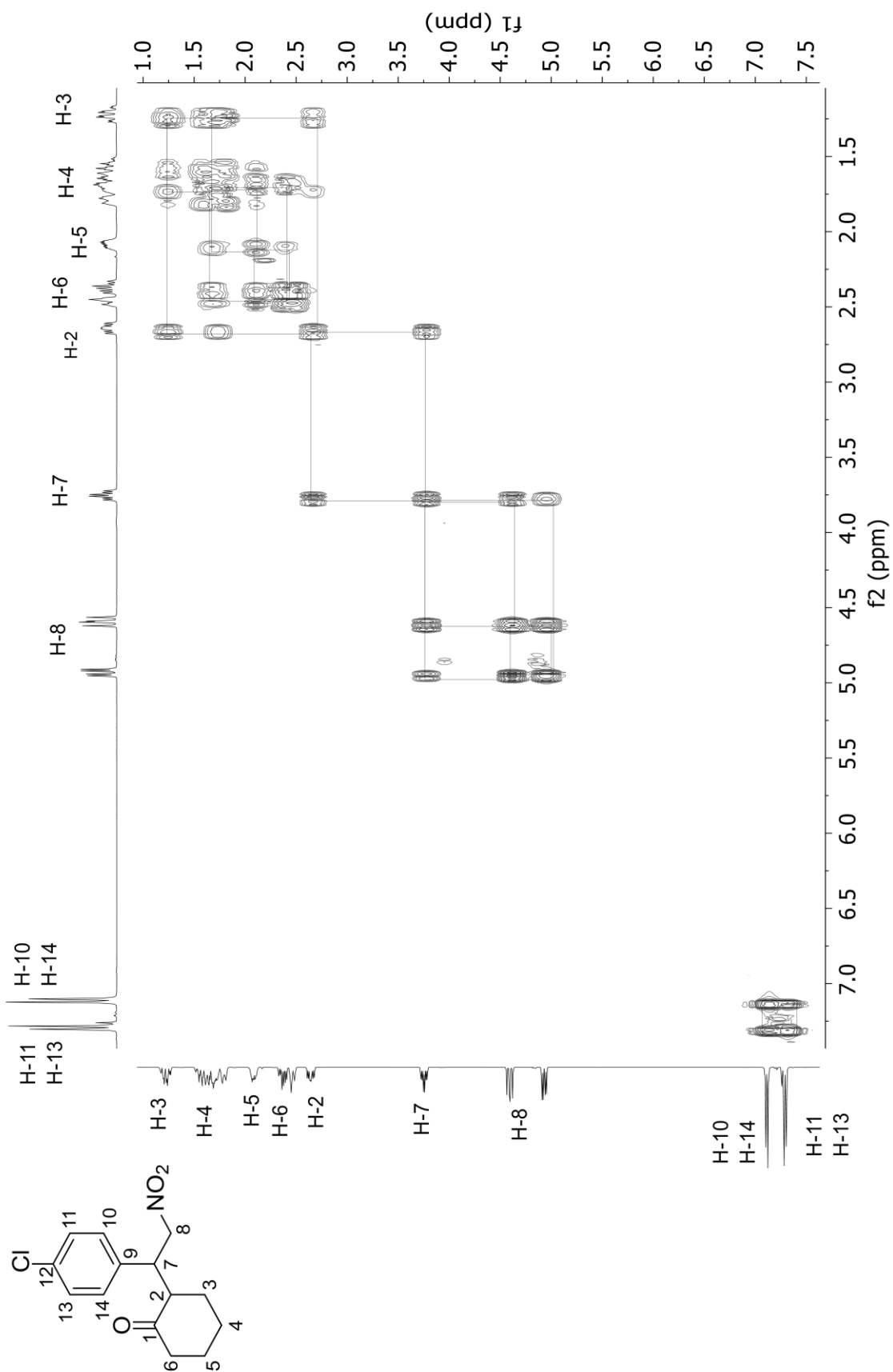


Figura 43. Espectro de COSY del compuesto **9** en CDCl₃ a 25 °C.

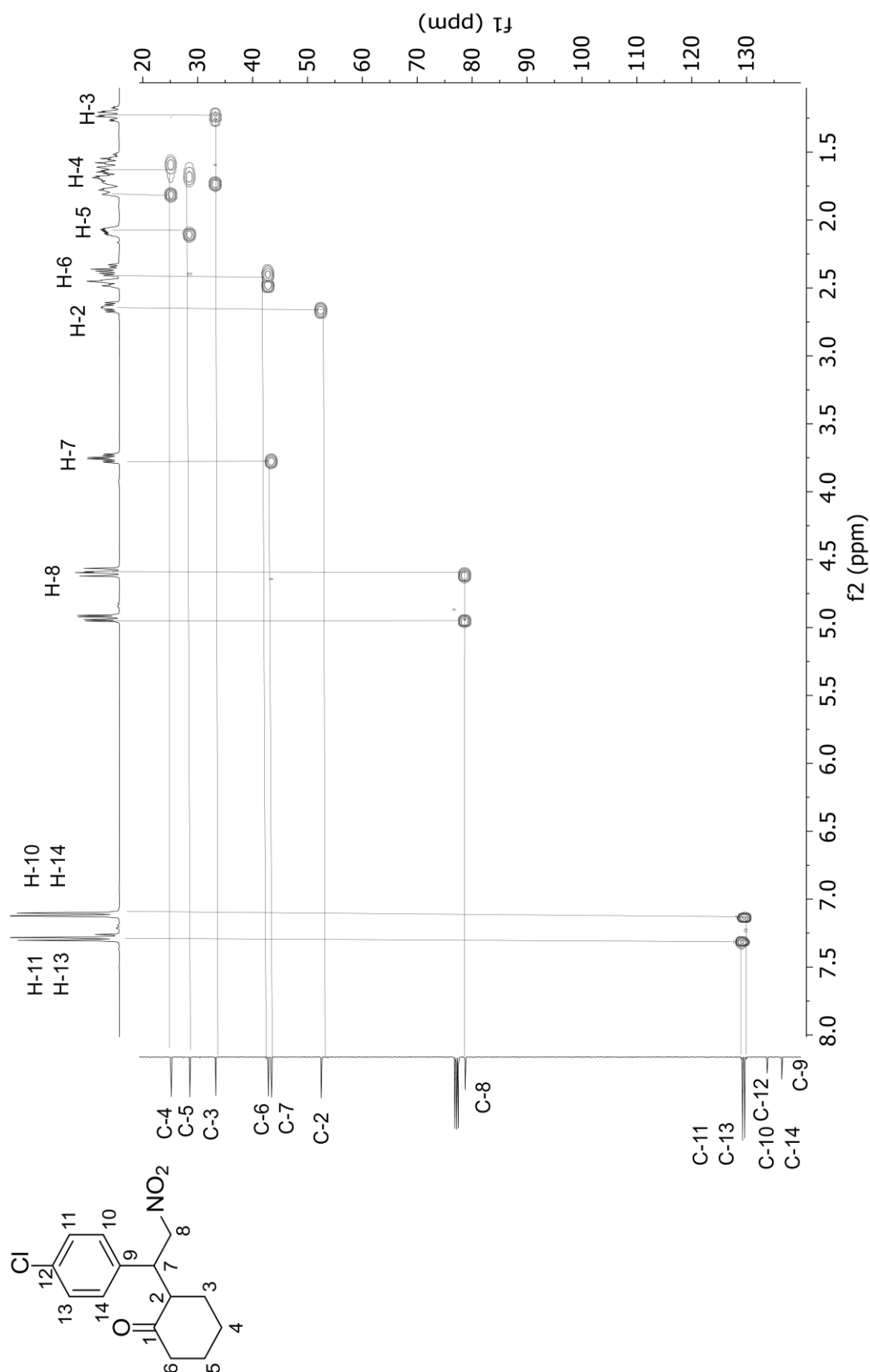


Figura 44. Espectro de HSQC del compuesto 9 en CDCl_3 a 25 °C.

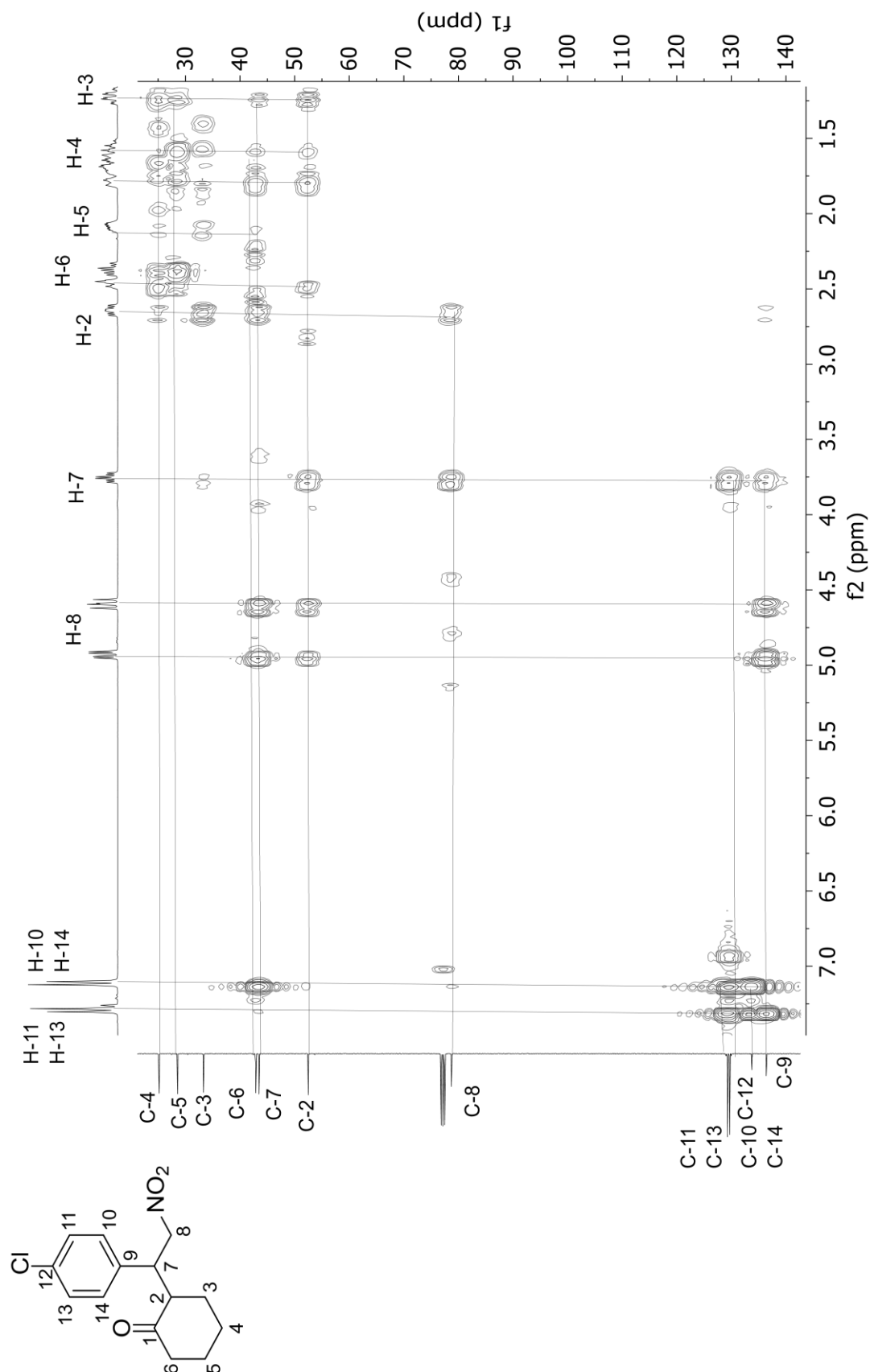


Figura 45. Espectro de HMBC del compuesto **9** en CDCl_3 a 25 °C.

8.1.3.3 Producto de Michael 2-(1-(4-bromofenil)-2-nitroetil)ciclohexan-1-ona (**10**)

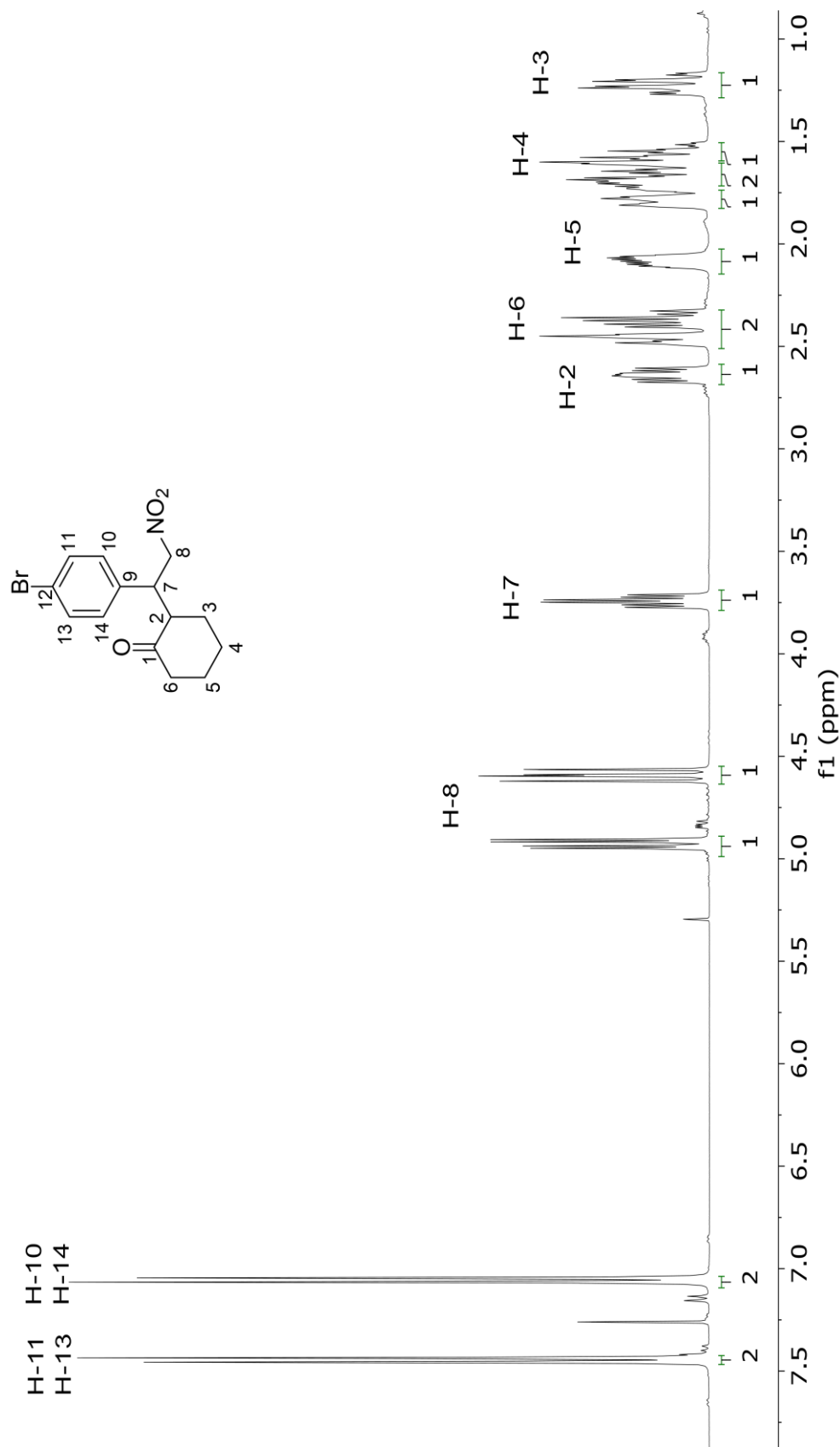


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **10** en CDCl_3 a 25 °C.

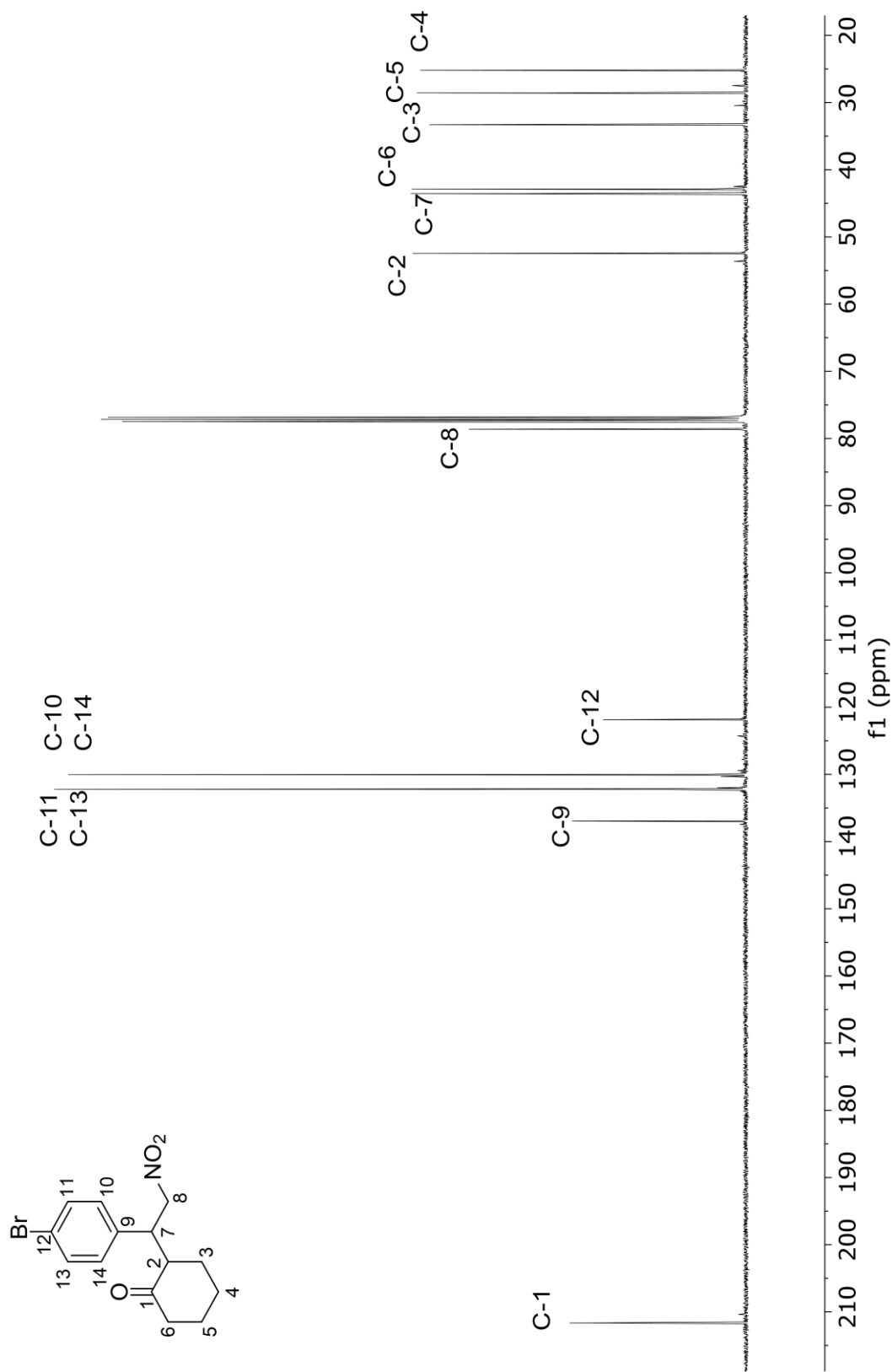


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **10** en CDCl_3 a 25 °C.

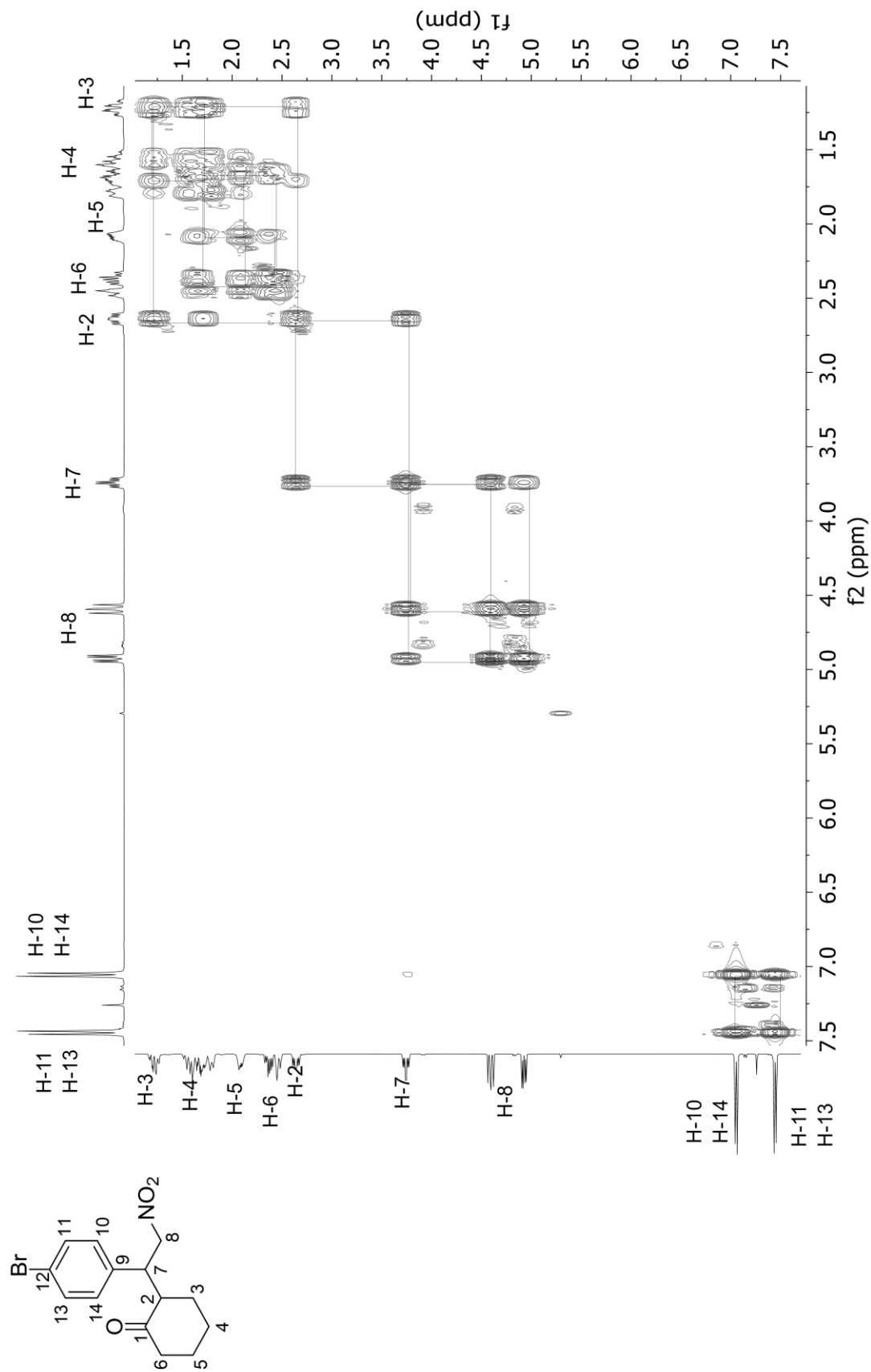


Figura 48. Espectro de COSY del compuesto **10** en CDCl₃ a 25 °C.

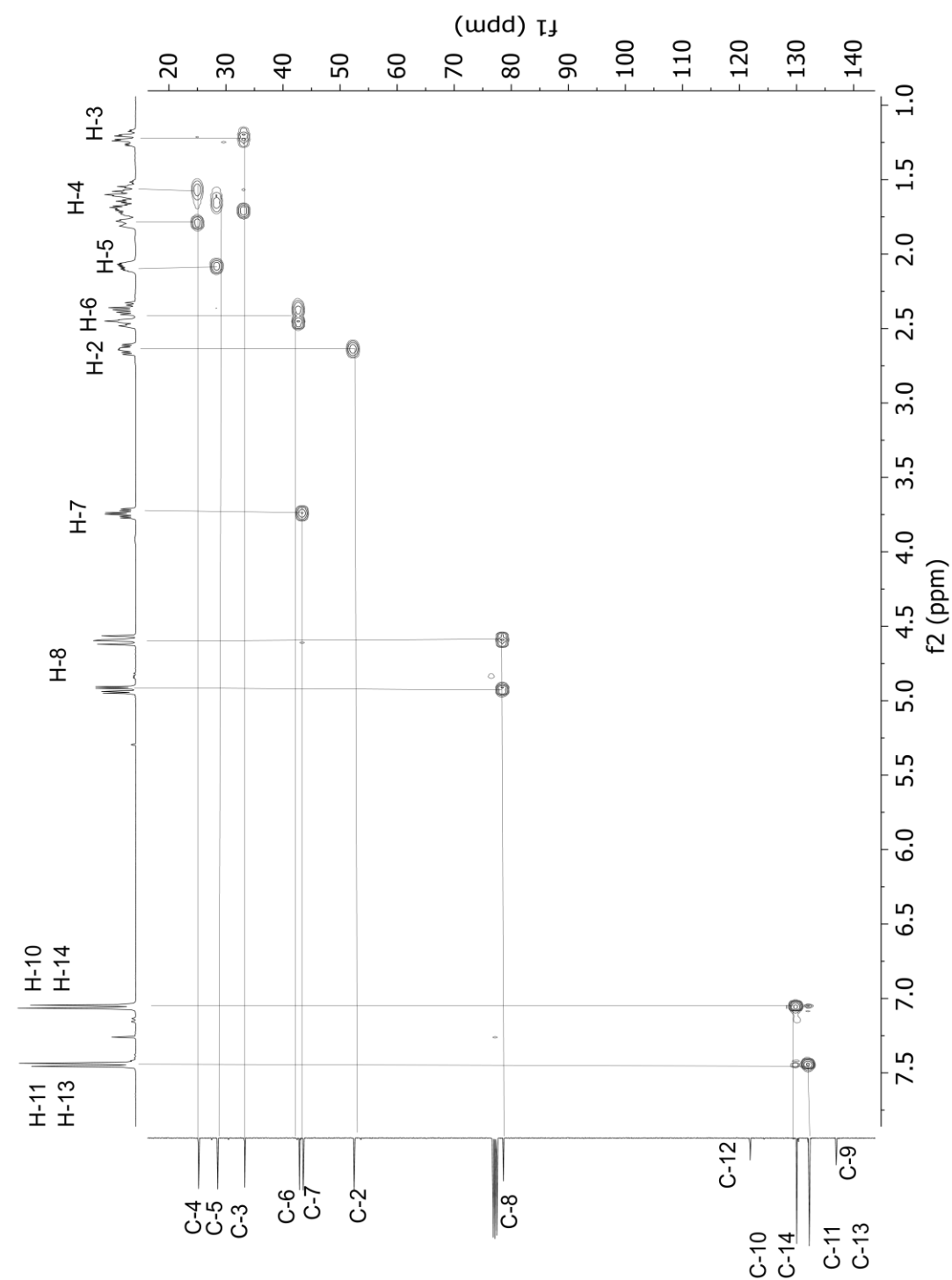


Figura 49. Espectro de HSQC del compuesto **10** en CDCl₃ a 25 °C.

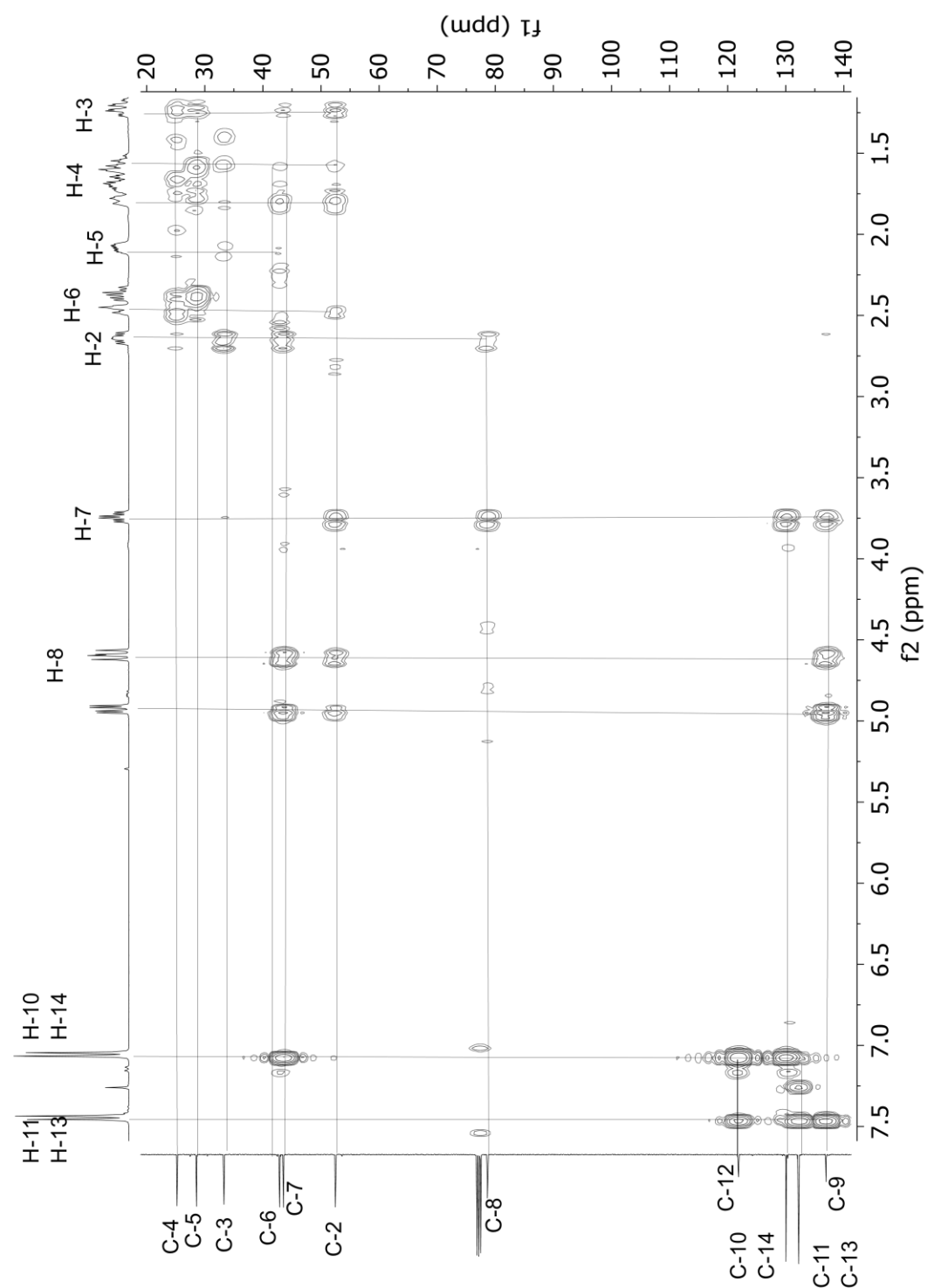


Figura 50. Espectro de HMBC del compuesto **10** en CDCl_3 a 25 °C.

8.1.3.4 Producto de Michael 2-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)etil)ciclohexan-1-ona (11)

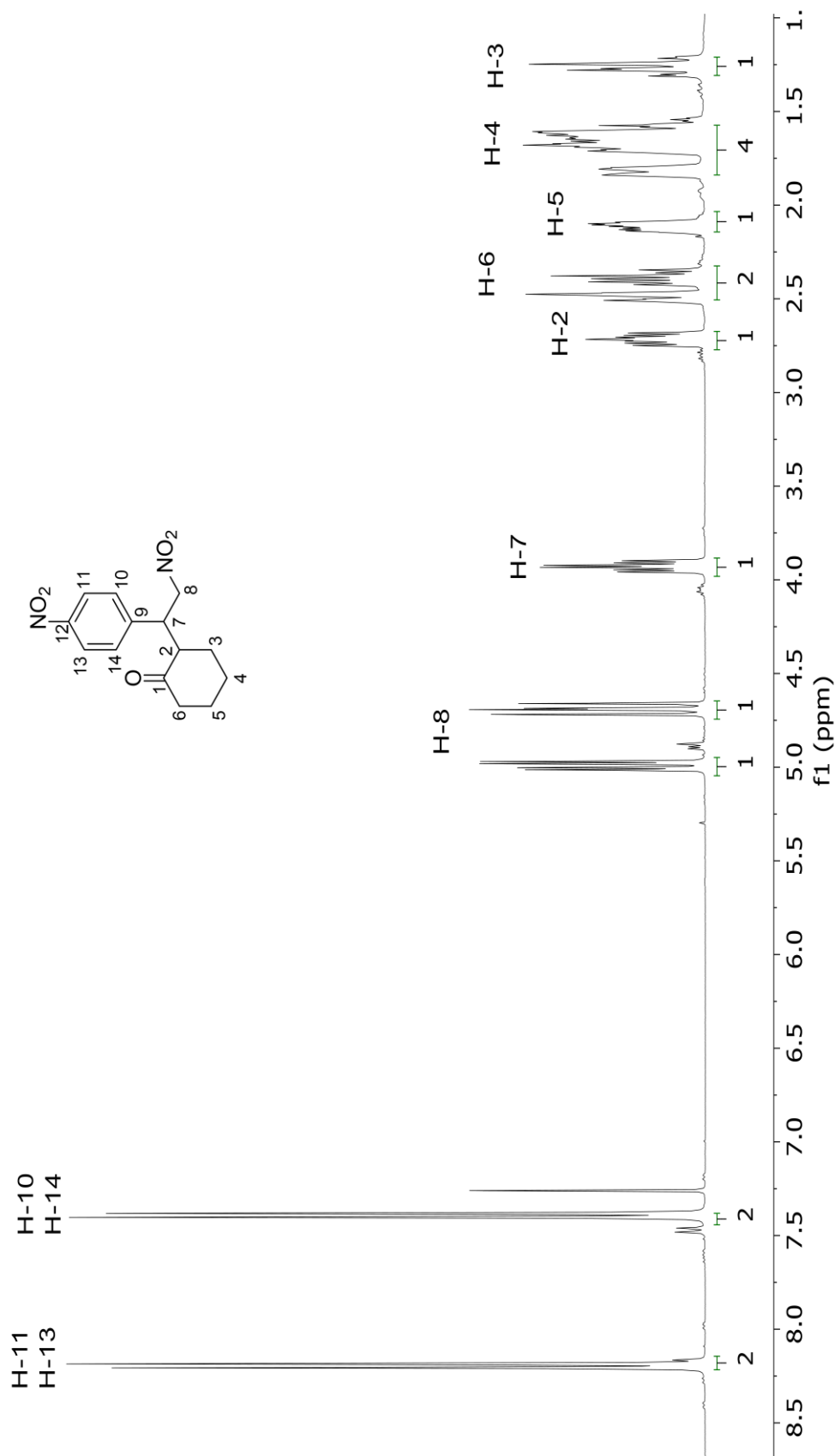


Figura 51. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del compuesto **11** en CDCl₃ a 25 °C.

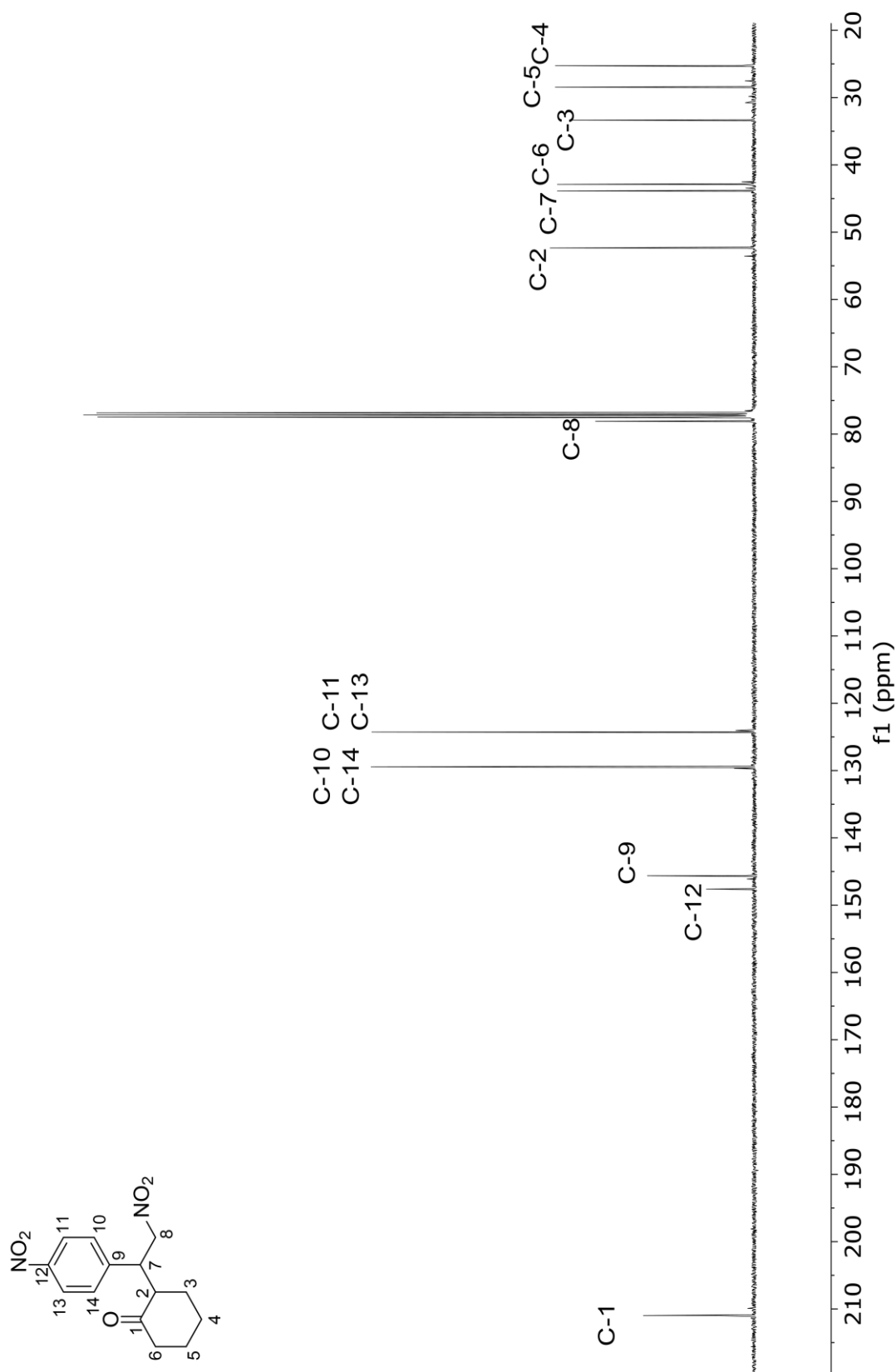


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **11** en CDCl_3 a 25 °C.

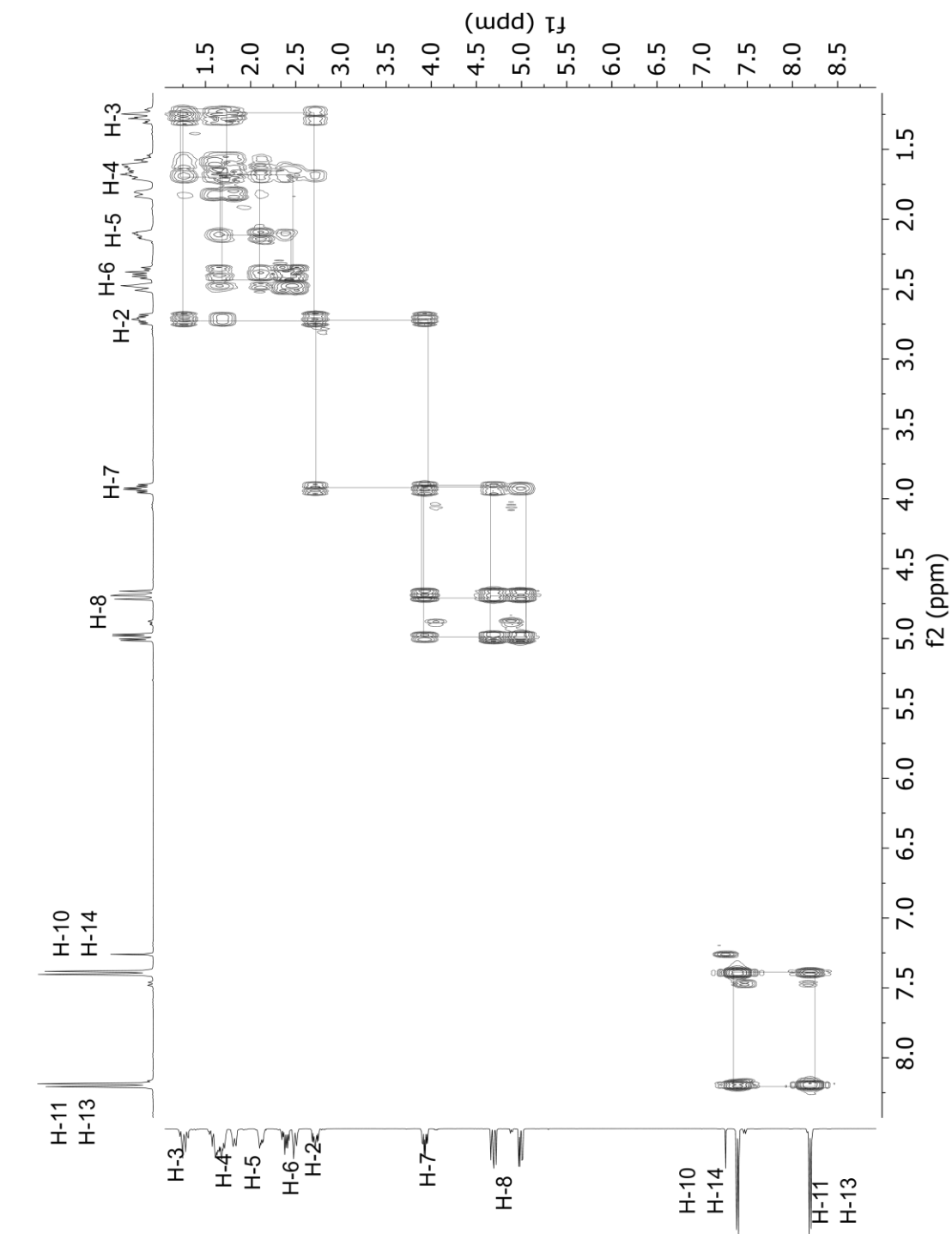


Figura 53. Espectro de COSY del compuesto **11** en CDCl_3 a 25 °C.

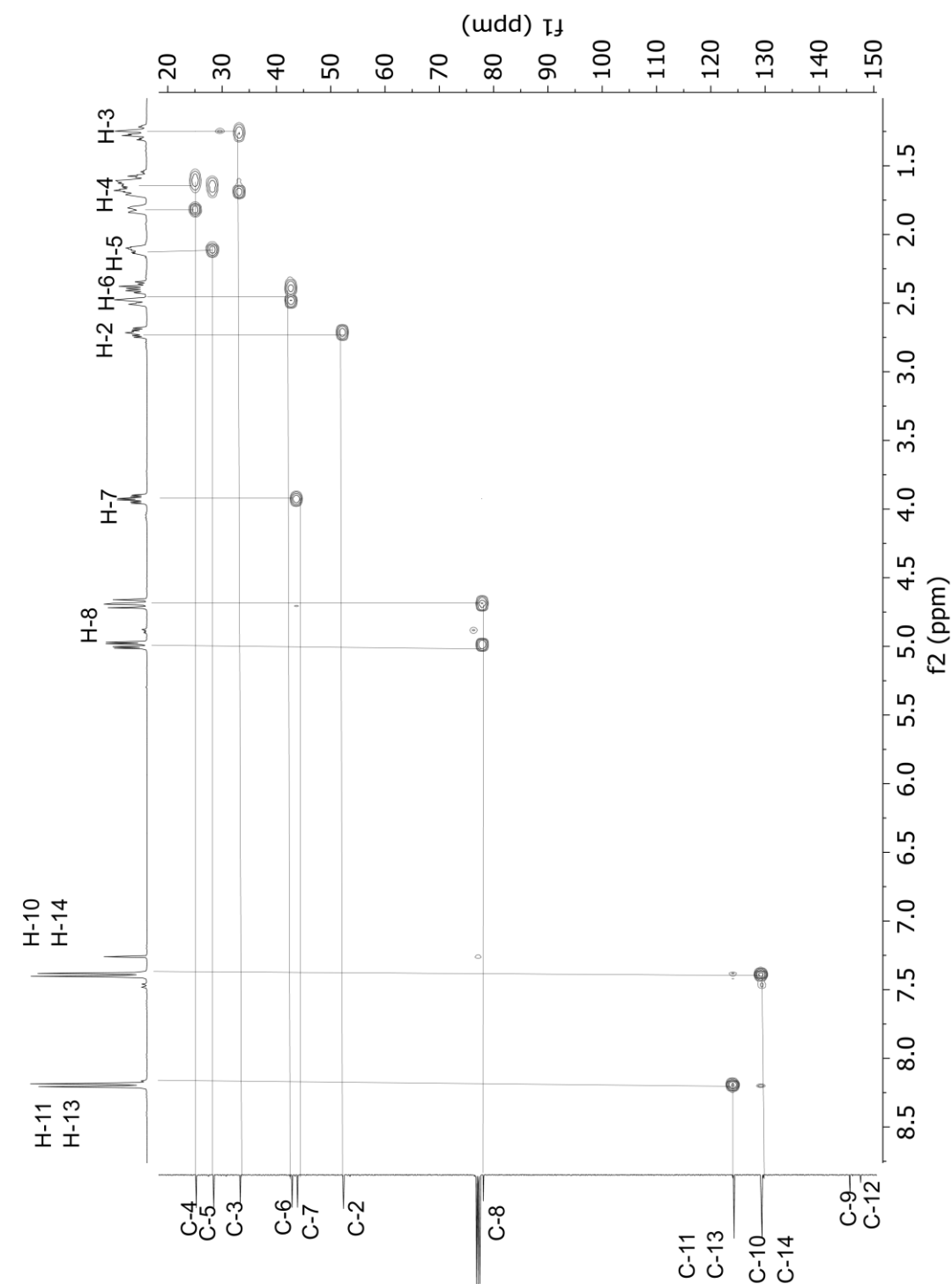


Figura 54. Espectro de HSQC del compuesto **11** en CDCl₃ a 25 °C.

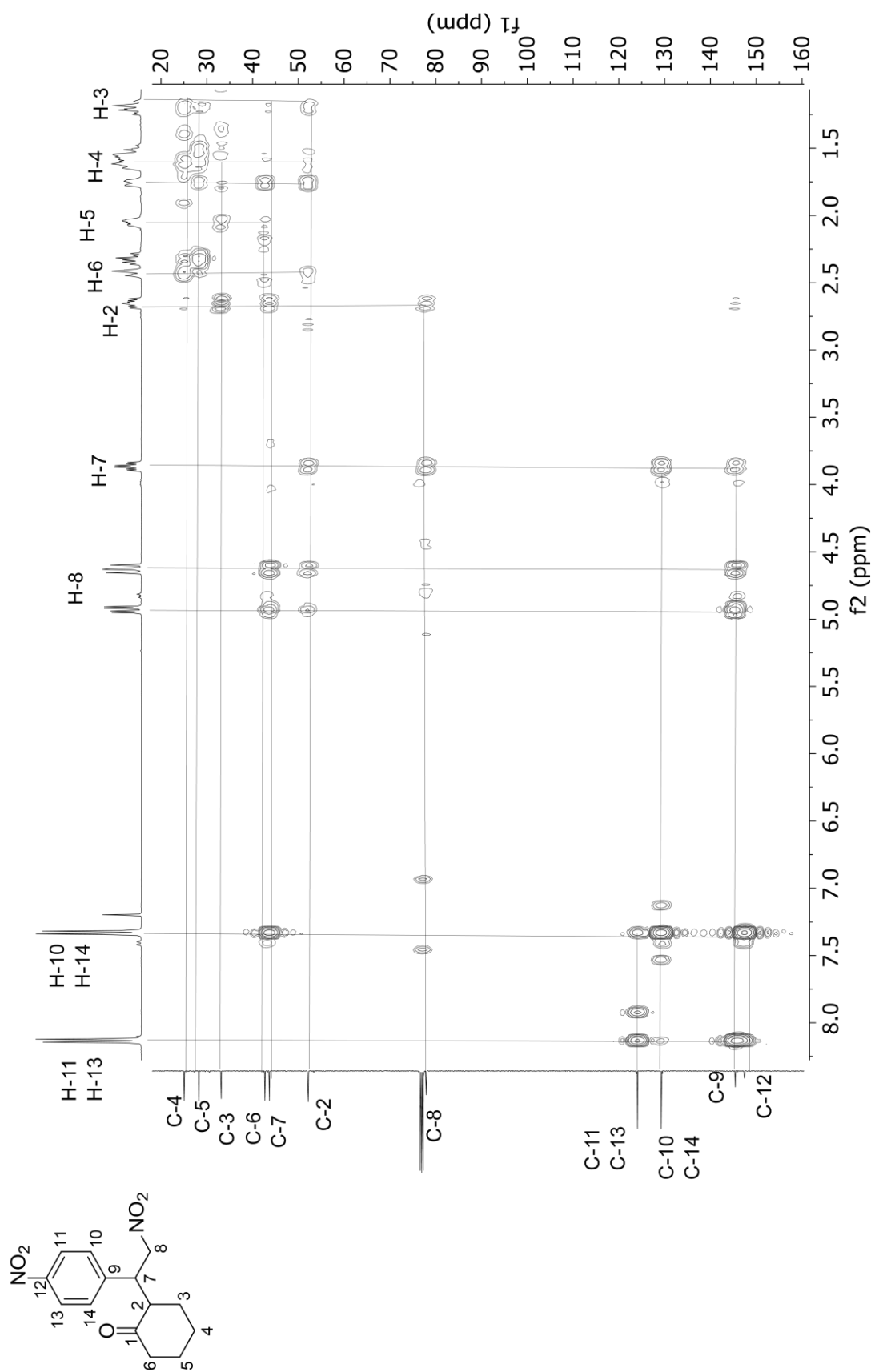


Figura 55. Espectro de HMBC del compuesto **11** en CDCl₃ a 25 °C.

8.1.3.5 Producto de Michael 2-(2-metoxi-1-(4-nitrofenil)etil)ciclohexan-1-ona (12)

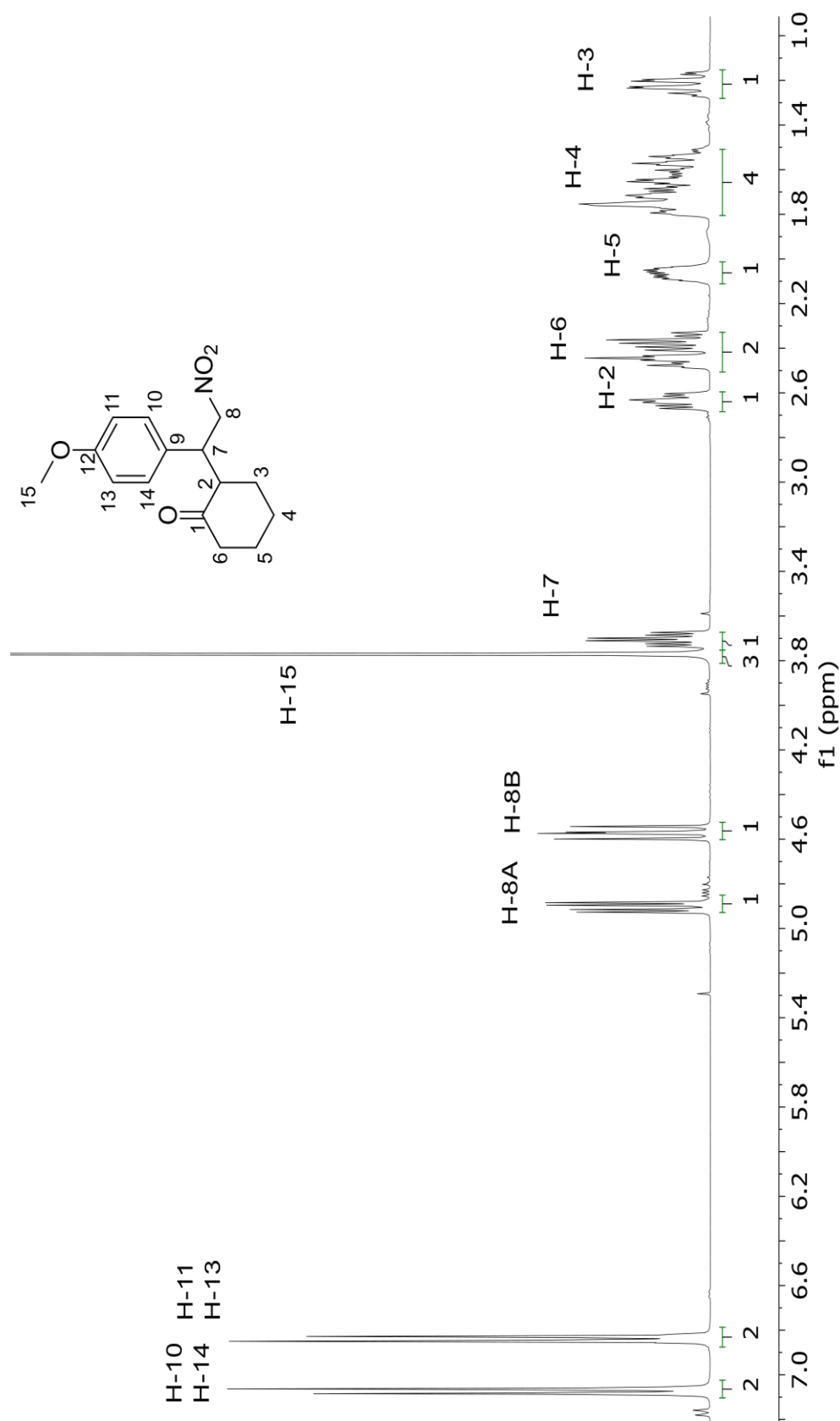


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **12** en CDCl_3 a 25°C .

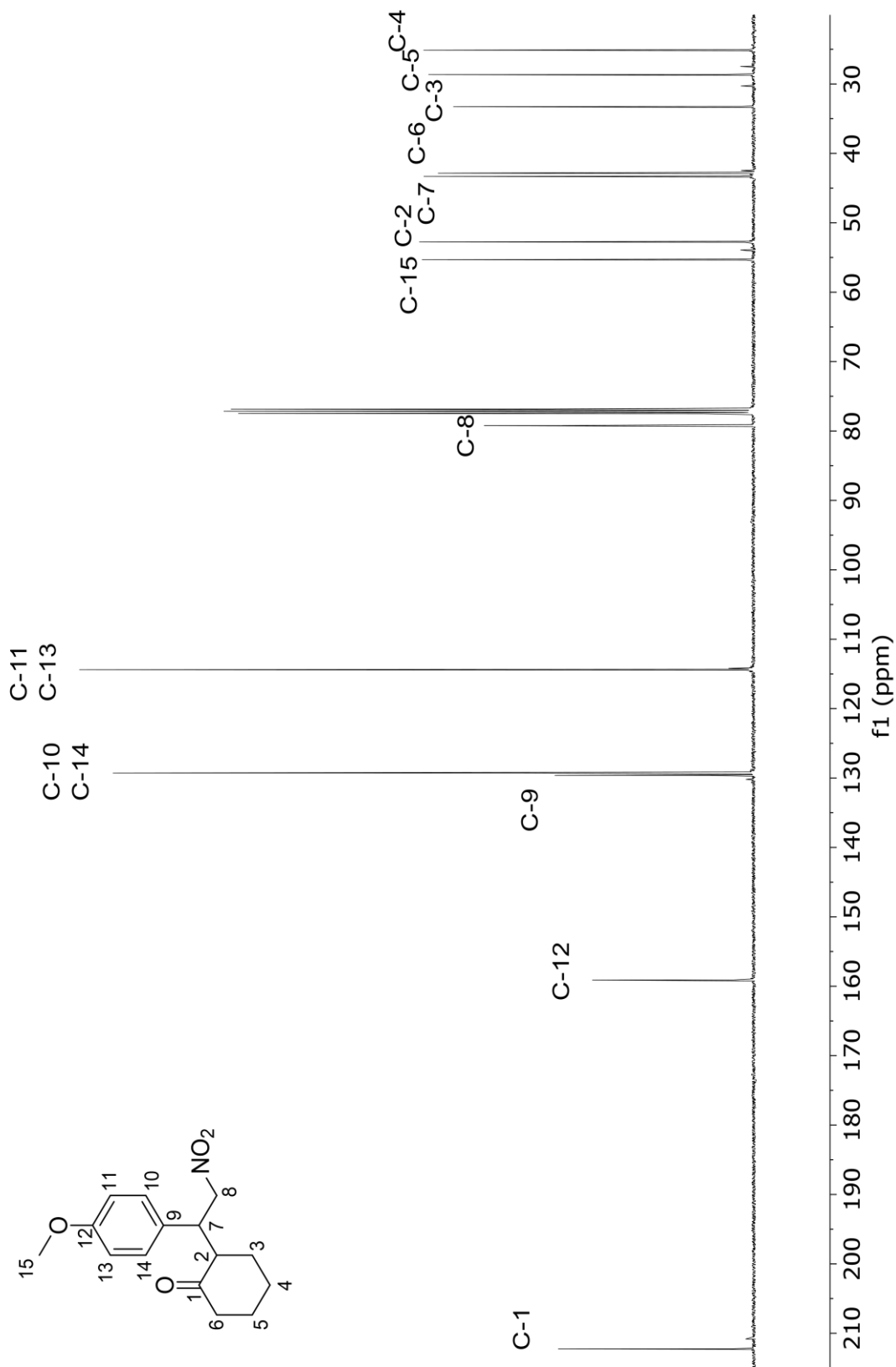


Figura 57. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) del compuesto **12** en CDCl₃ a 25 °C.

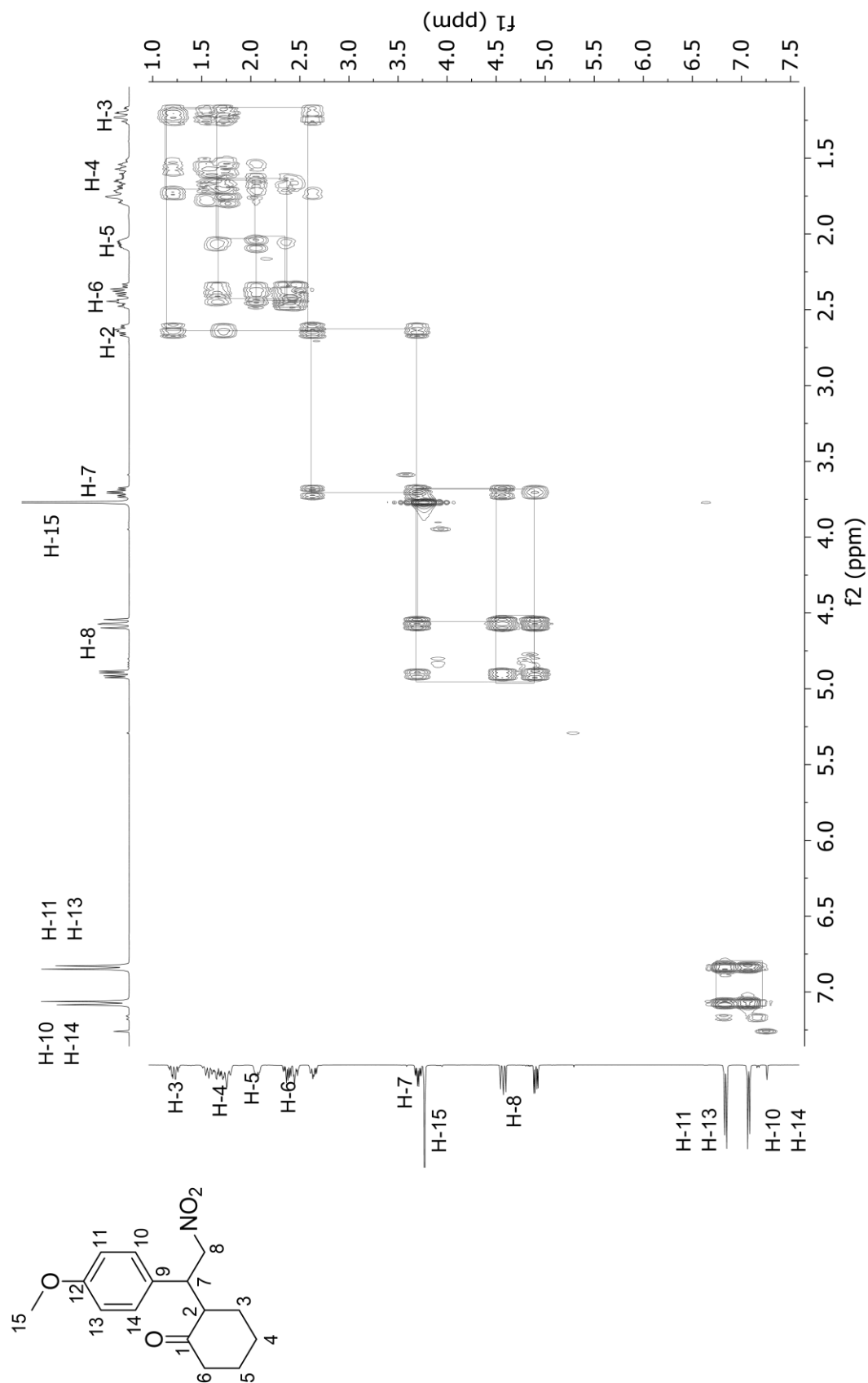


Figura 58. Espectro de COSY del compuesto **12** en CDCl_3 a 25 °C.

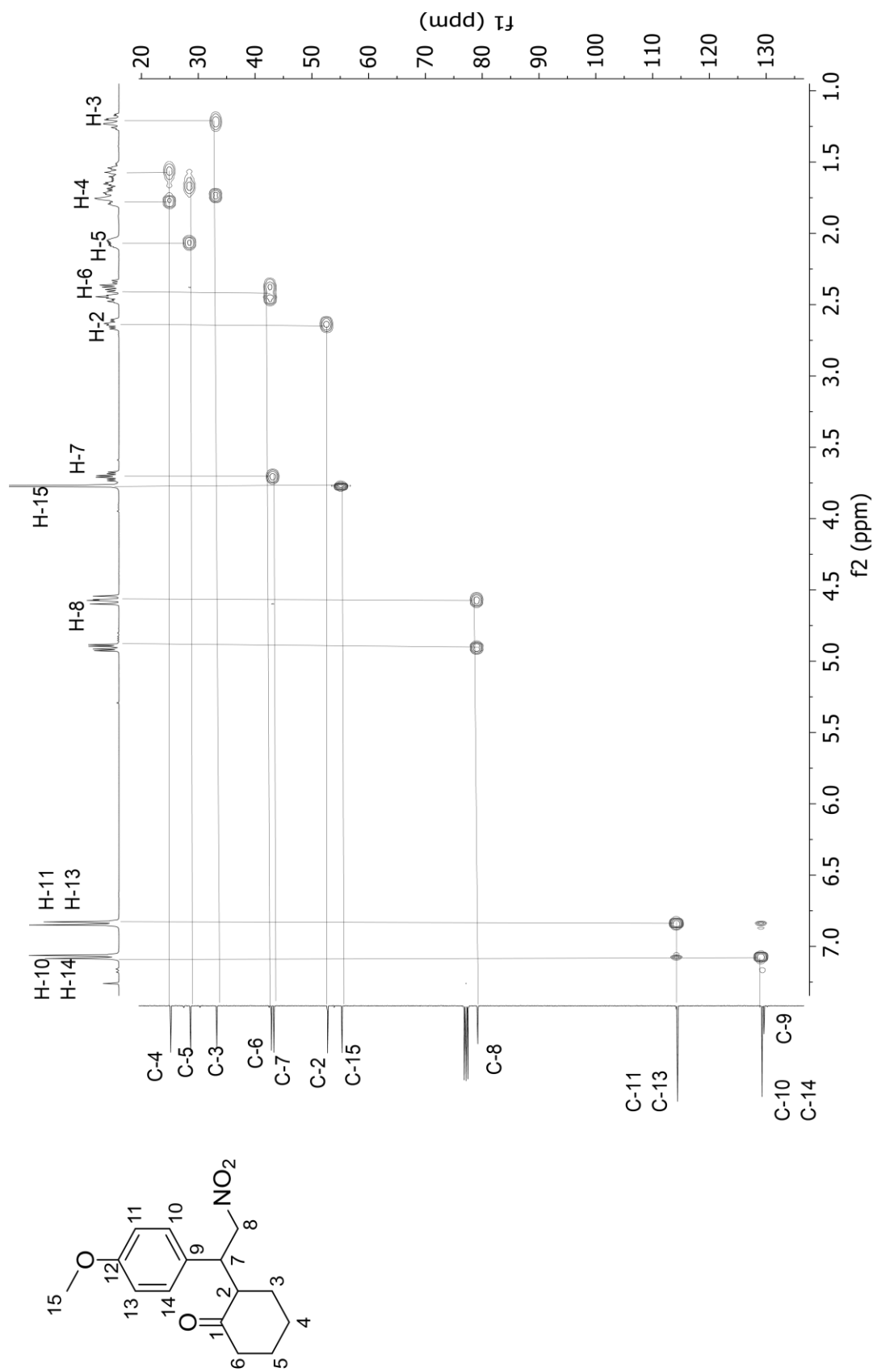


Figura 59. Espectro de HSQC del compuesto **12** en CDCl_3 a 25 °C.

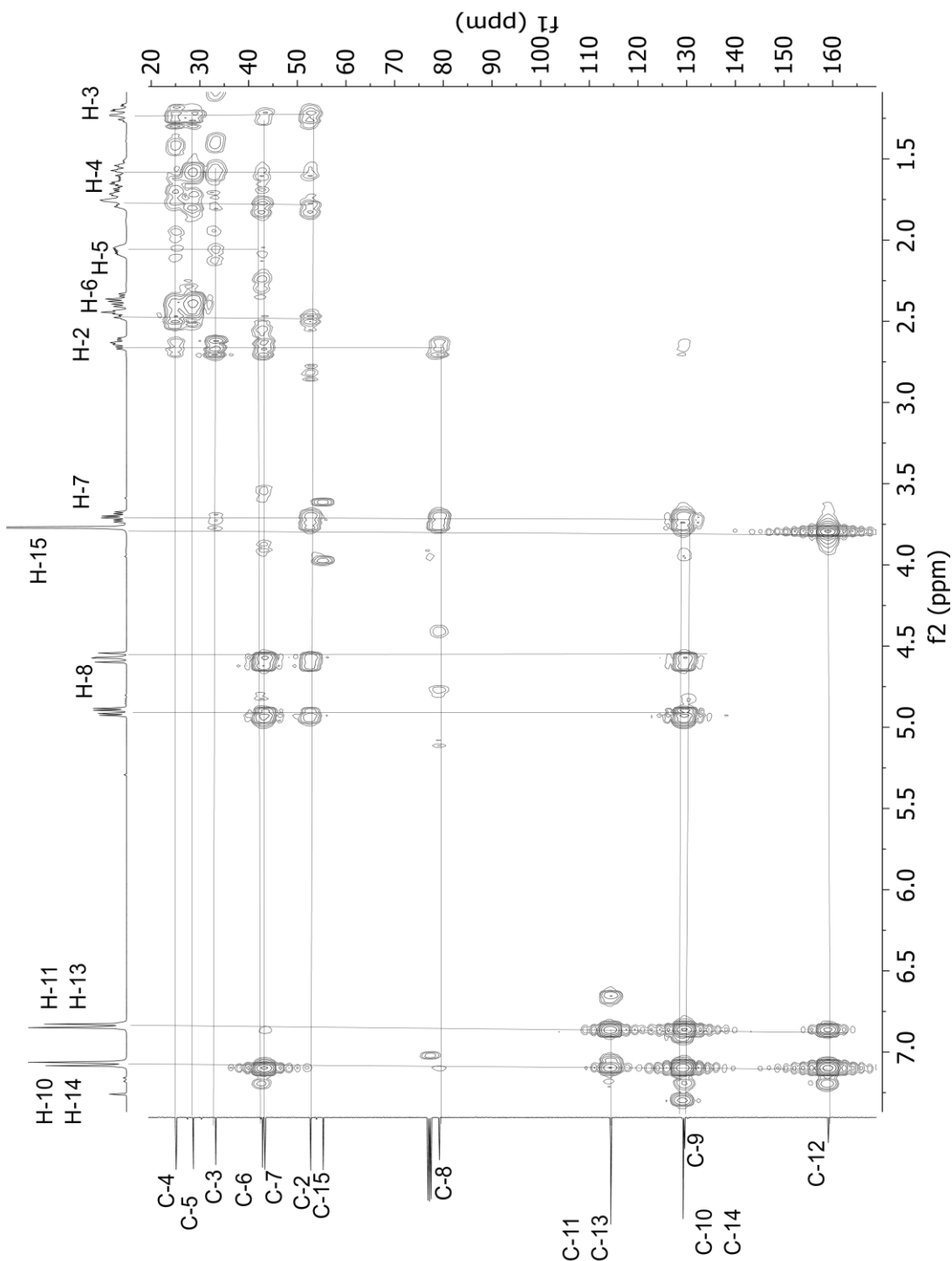


Figura 60. Espectro de HMBC del compuesto **12** en CDCl_3 a 25 °C.

8.1.4 Espectros de RMN de ^1H (400 MHz) de los crudos de reacción de los productos de Michael en CDCl_3 a 25 °C

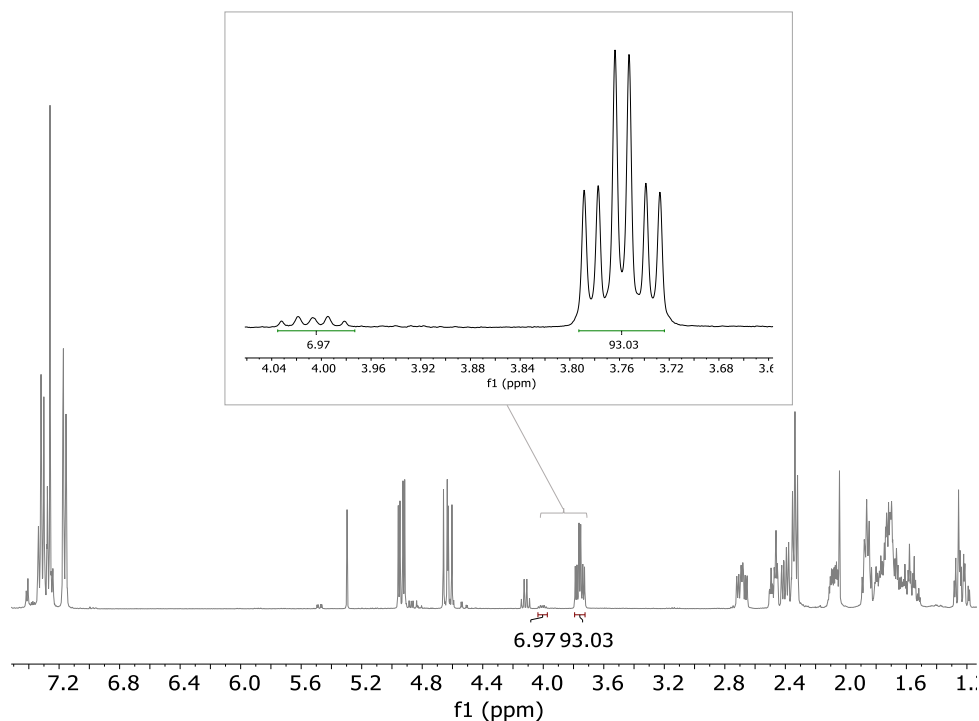


Figura 61. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **8** experimento1 tabla 3 en agitación constante con 10% mol de (*S*)-prolina.

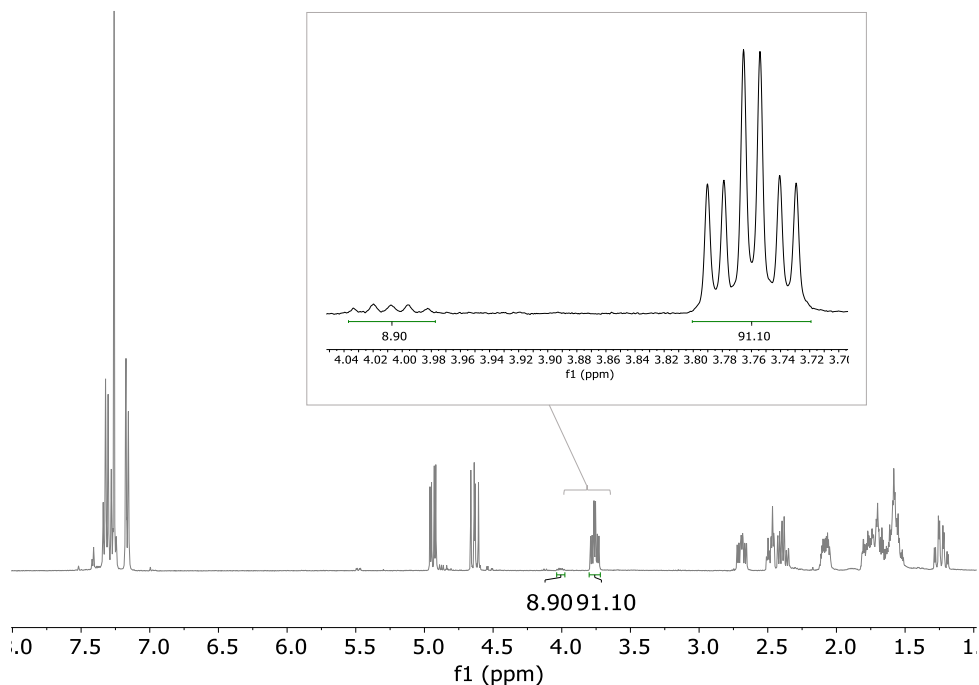


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **8** experimento 2 tabla 3 en agitación constante con 20% mol de (*S*)-prolina.

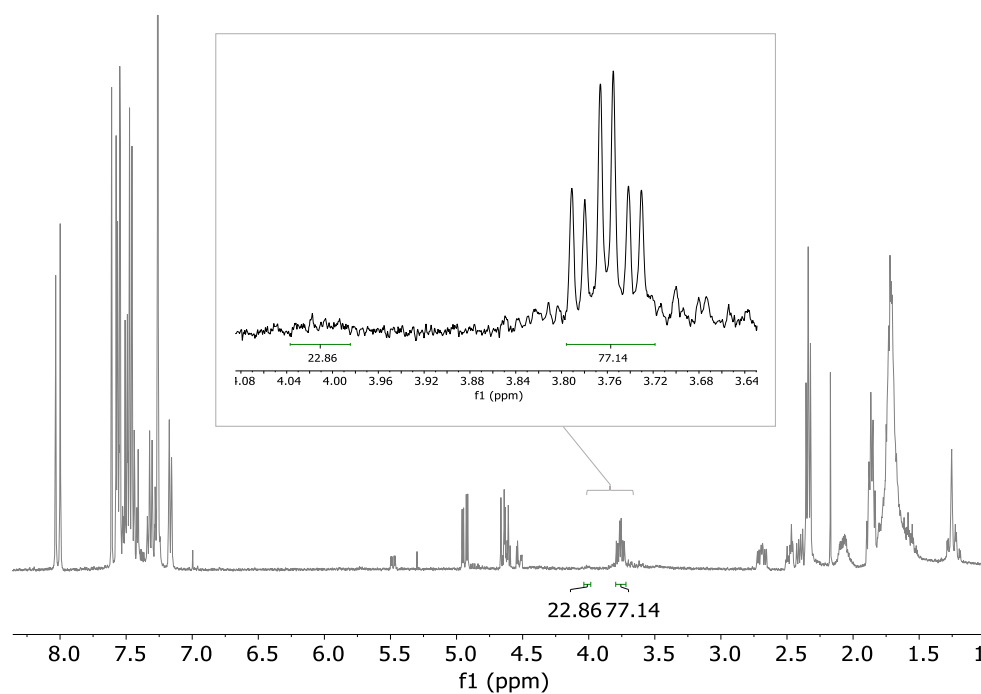


Figura 63. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **8** experimento 3 tabla 3 en mecanosíntesis con 10% mol de (*S*)-prolina.

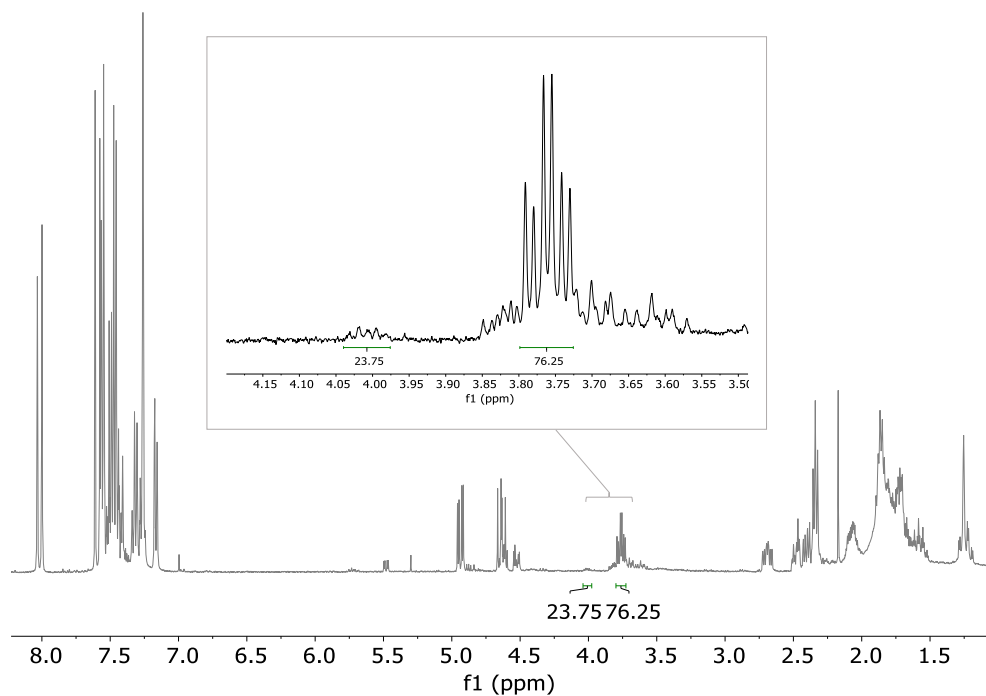


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **8** experimento 4 tabla 3 en mecanosíntesis con 20% mol de (*S*)-prolina.

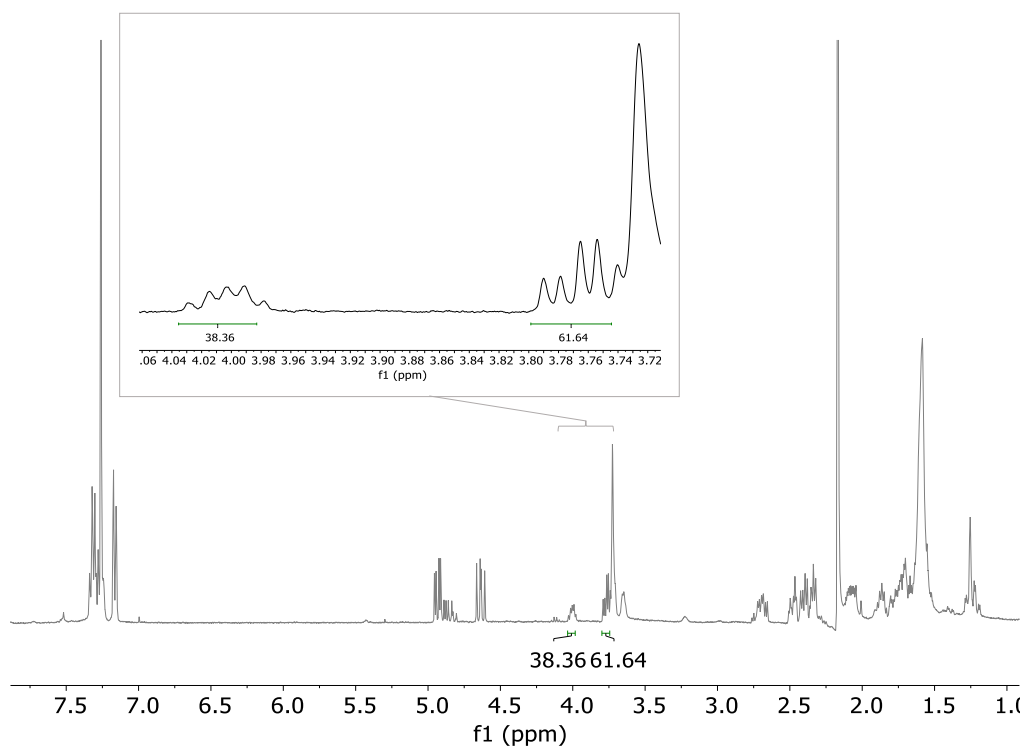


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción de la reacción racémica del compuesto **8** en el experimento 5 tabla 3 y experimento 1 tabla 5.

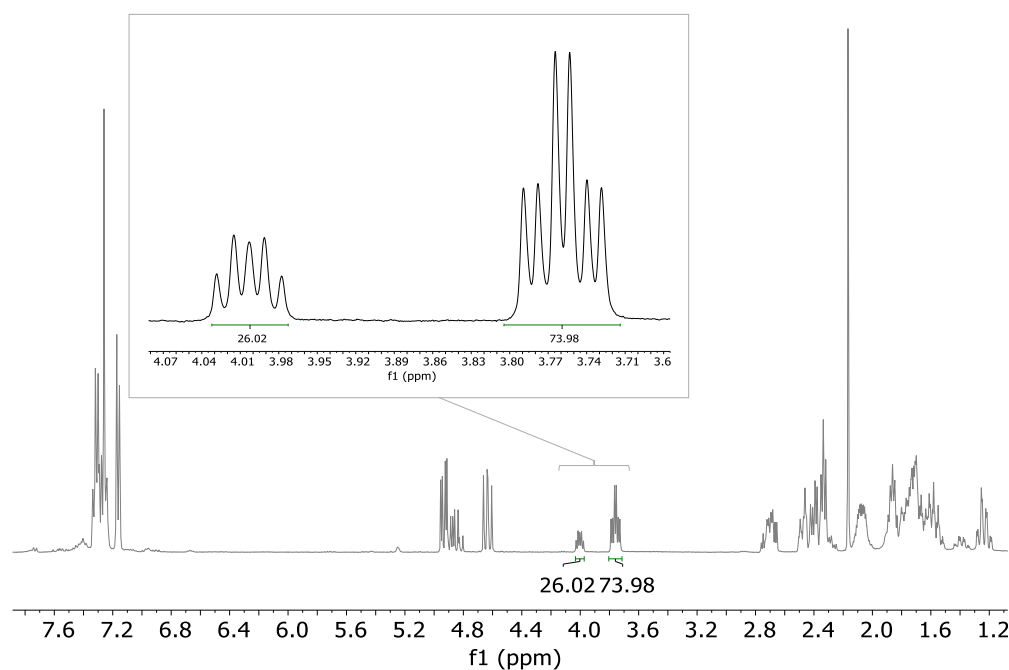


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **8** experimento 1 tabla 4 en agitación constante con 10% mol de (*S*)-prolina y 10% mol de tiourea **6**.

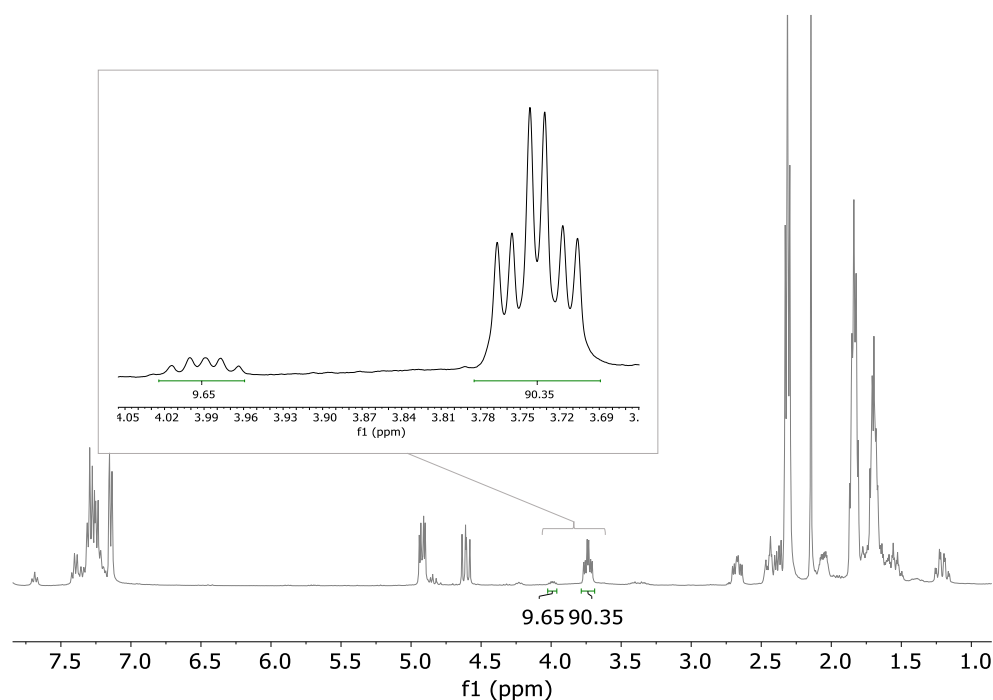


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **8** en el experimento 2 tabla 4 y experimento 1 tabla 6 en agitación constante con 20% mol de (*S*)-prolina y 20% mol de tiourea **6**.

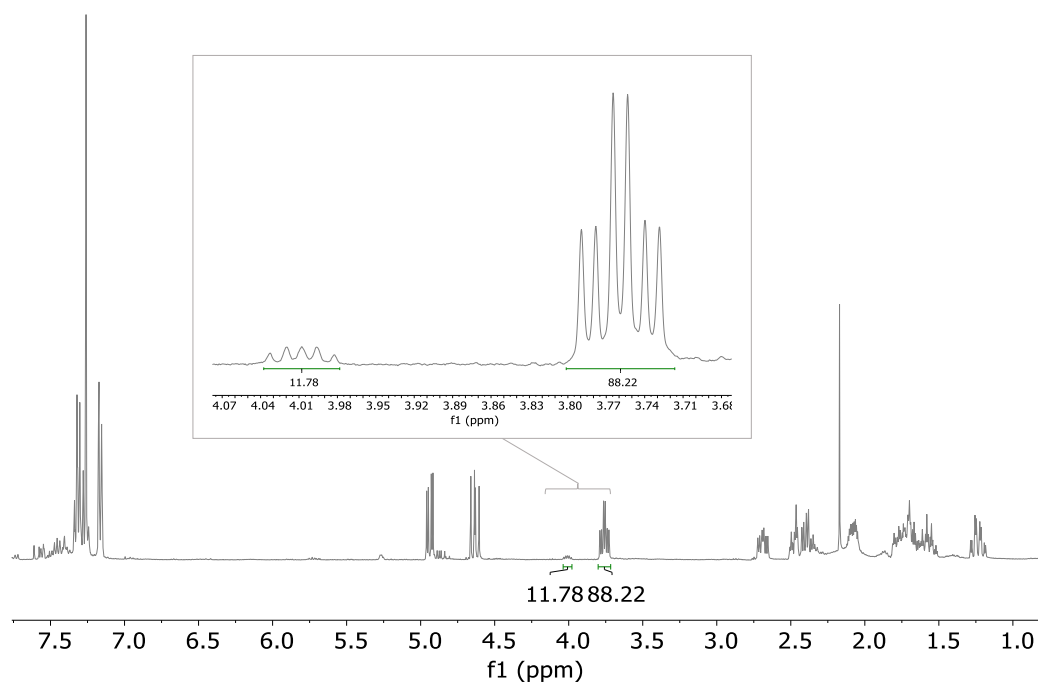


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **8** experimento 3 tabla 4 en mecanosíntesis con 10% mol de (*S*)-prolina y 10% mol de tiourea **6**.

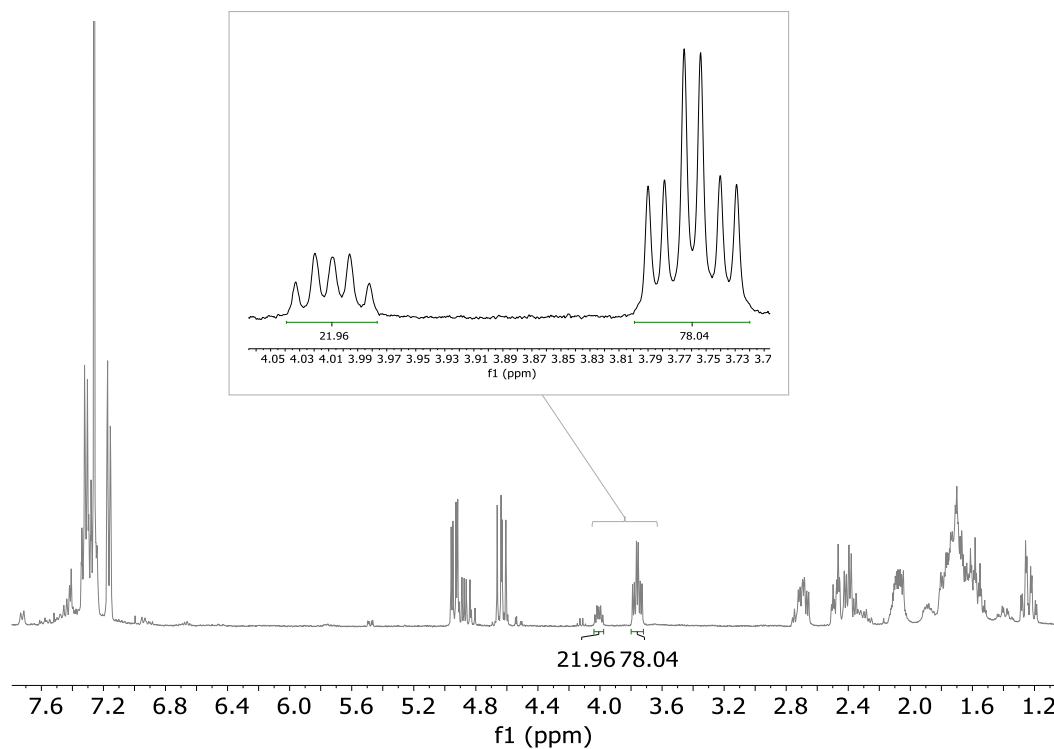


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **8** en el experimento 4 tabla 4 y experimento 1 tabla 7 en mecanosíntesis con 20% mol de (*S*)-prolina y 20% mol de tiourea **6**.

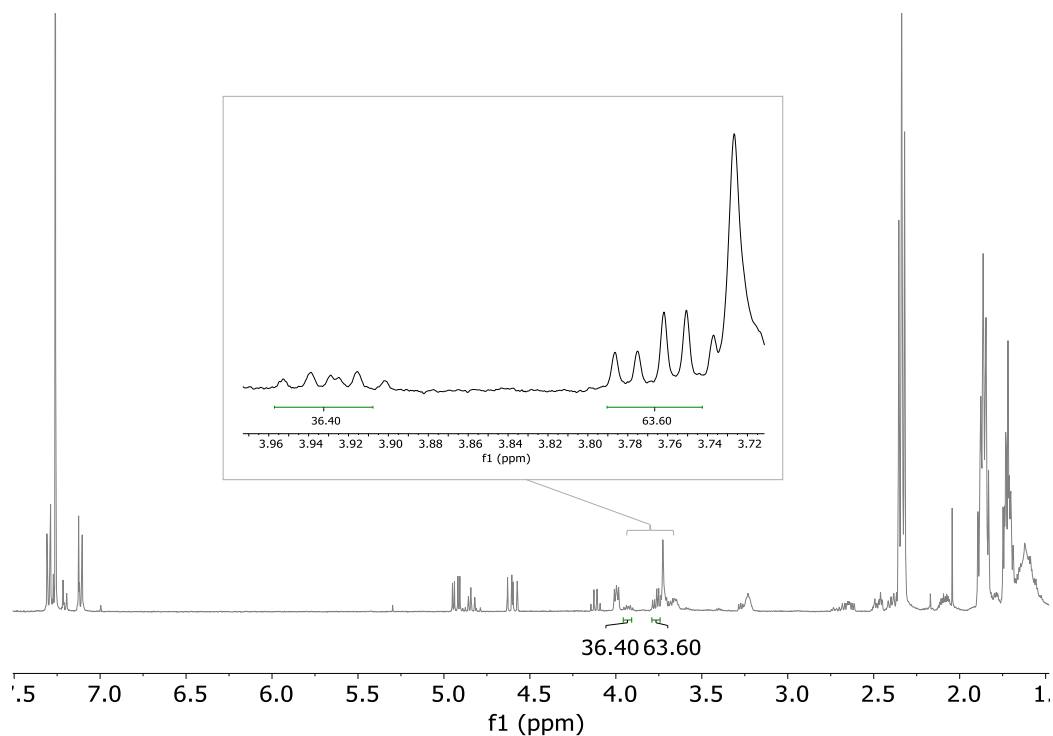


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción racémica del compuesto **9** del experimento 2 tabla 5.

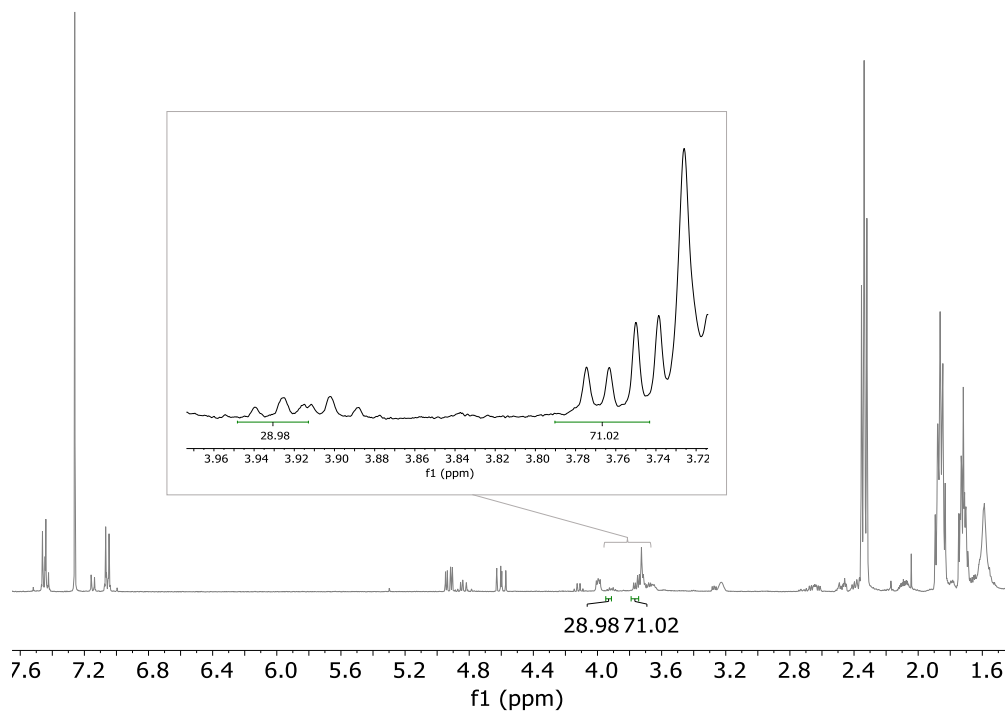


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción racémica del compuesto **10** del experimento 3 tabla 5.

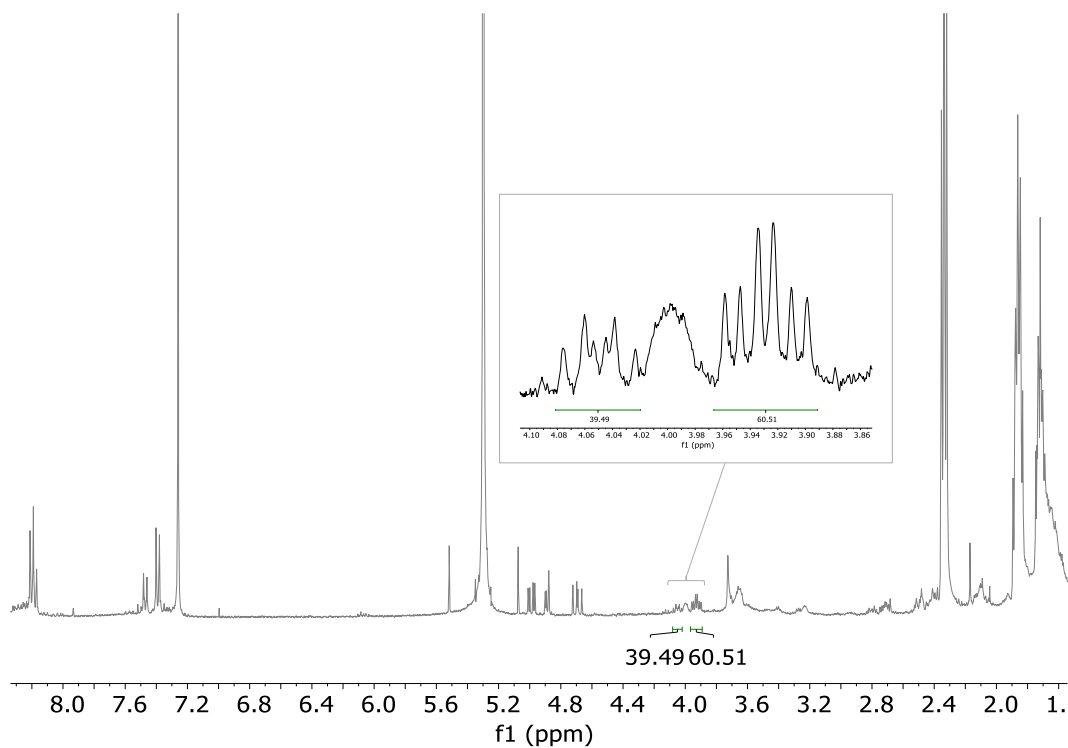


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción racémica del compuesto **11** del experimento 4 tabla 5.

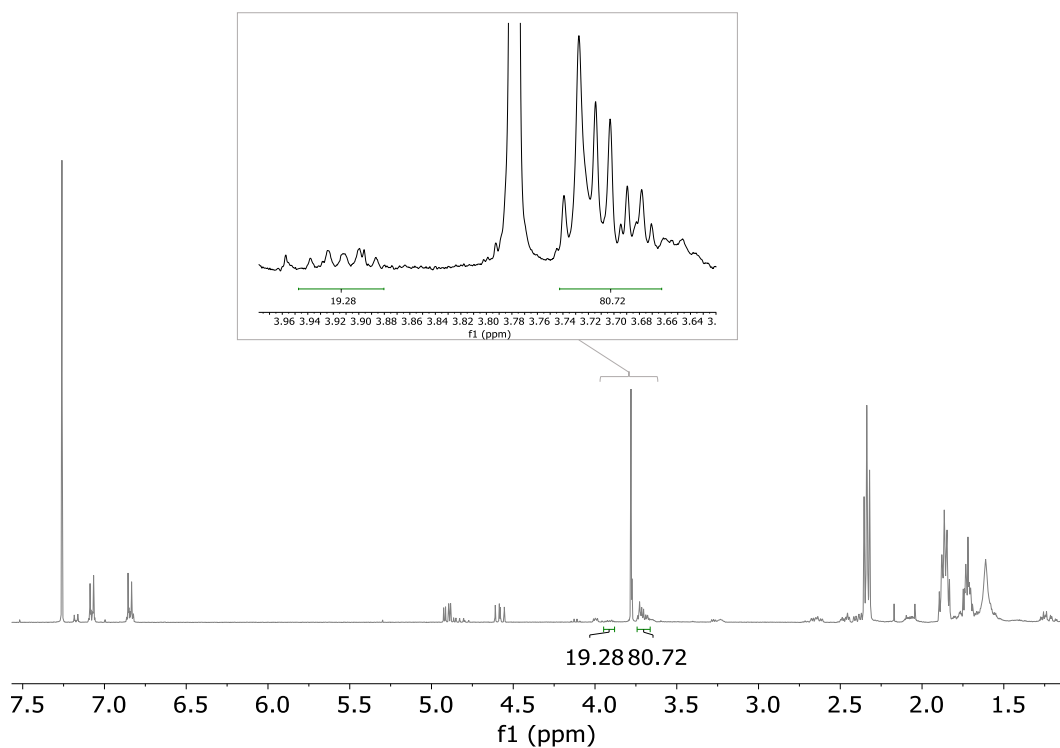


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción racémica del compuesto **12** del experimento 5 tabla 5.

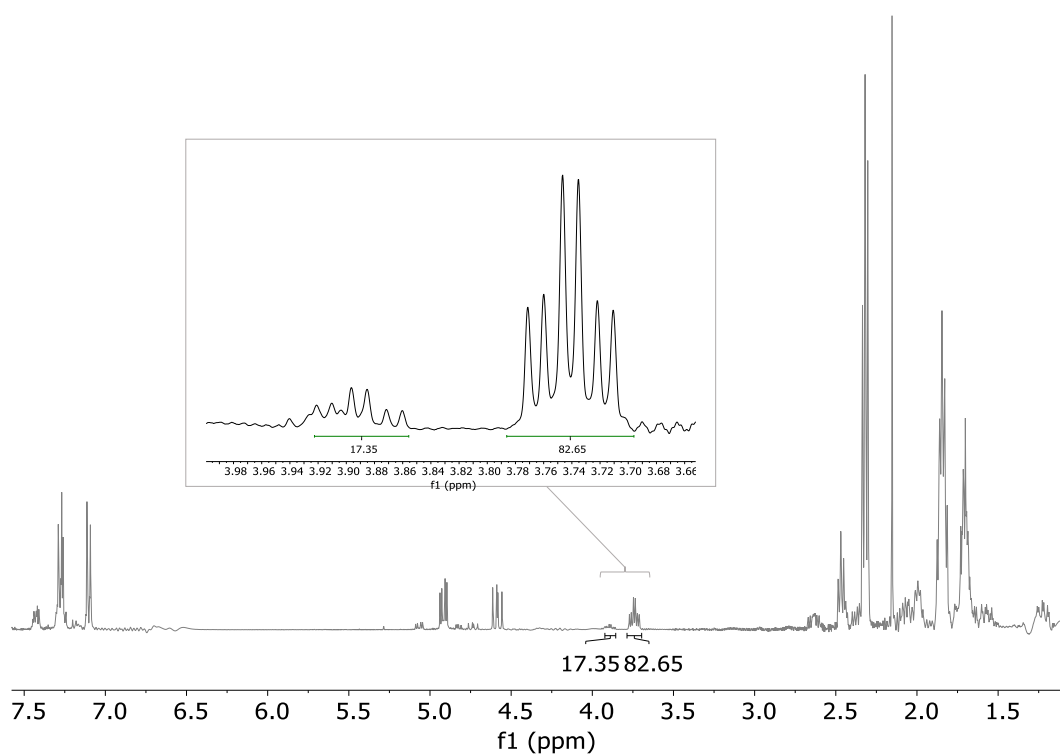


Figura 74. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **9** del experimento 2 tabla 6 en agitación constante con 20% mol de (*S*)-prolina y 20% mol de tiourea **6**.

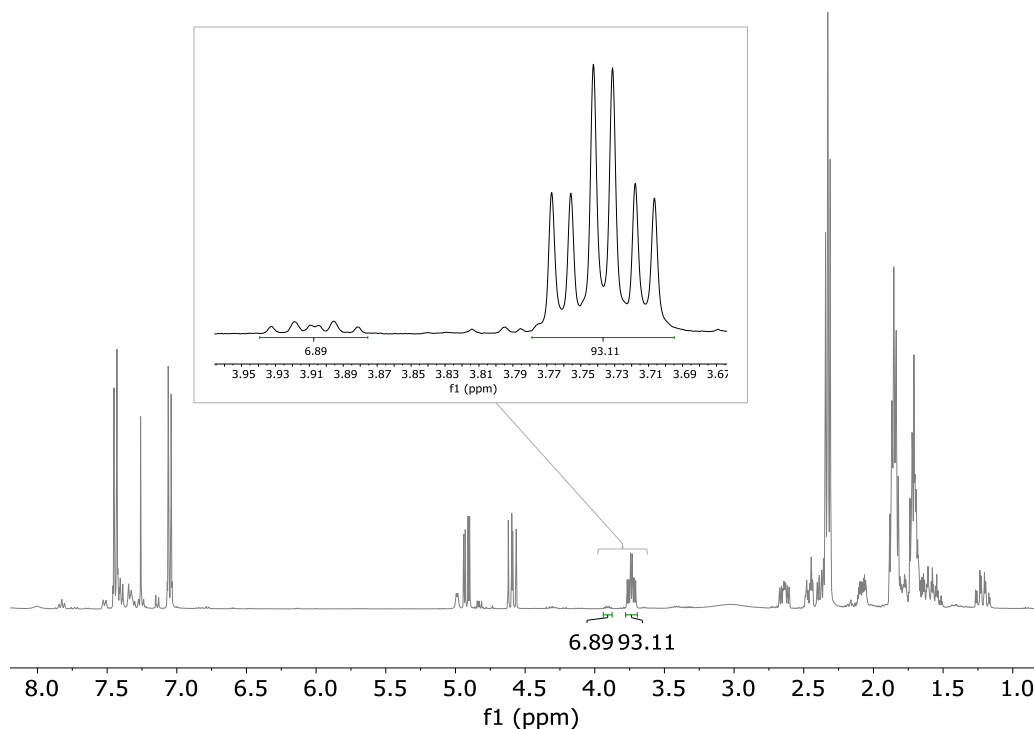


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **10** del experimento 3 tabla 6 en agitación constante con 20% mol de (*S*)-prolina y 20% mol de tiourea **6**.

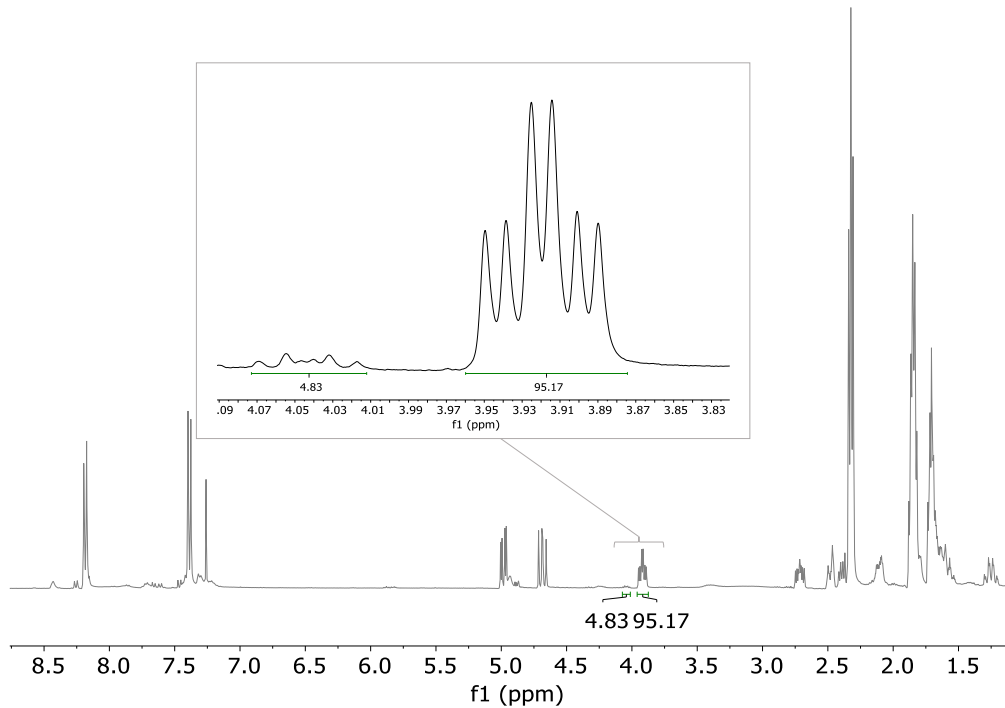


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **11** del experimento 4 tabla 6 en agitación constante con 20% mol de (*S*)-prolina y 20% mol de tiourea **6**.

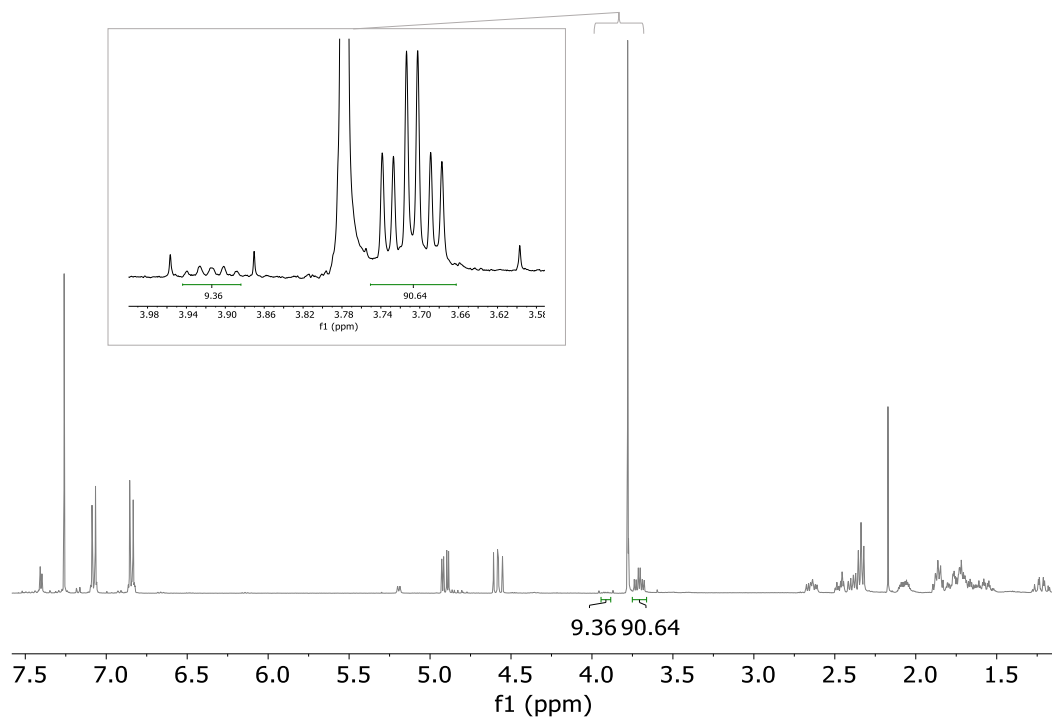


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **12** del experimento 5 tabla 6 en agitación constante con 20% mol de (*S*)-prolina y 20% mol de tiourea **6**.

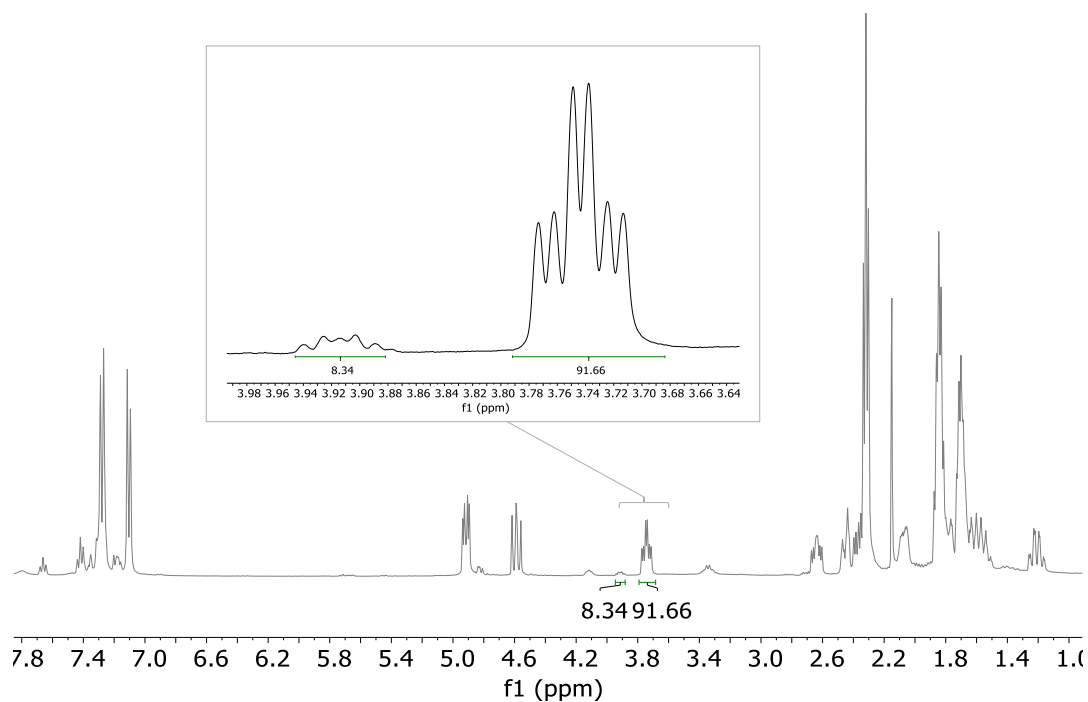


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **9** del experimento 2 tabla 7 en mecosíntesis con 20% mol de (*S*)-prolina y 20% mol de tiourea **6**.

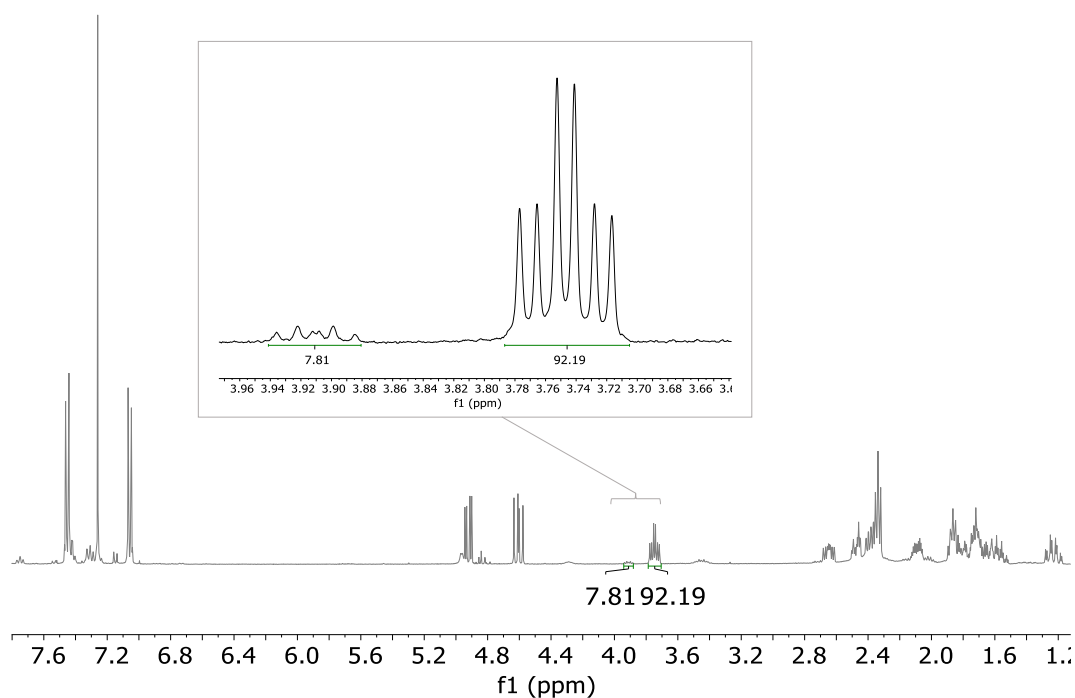


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **10** del experimento 3 tabla 7 en mecosíntesis con 20% mol de (*S*)-prolina y 20% mol de tiourea **6**.

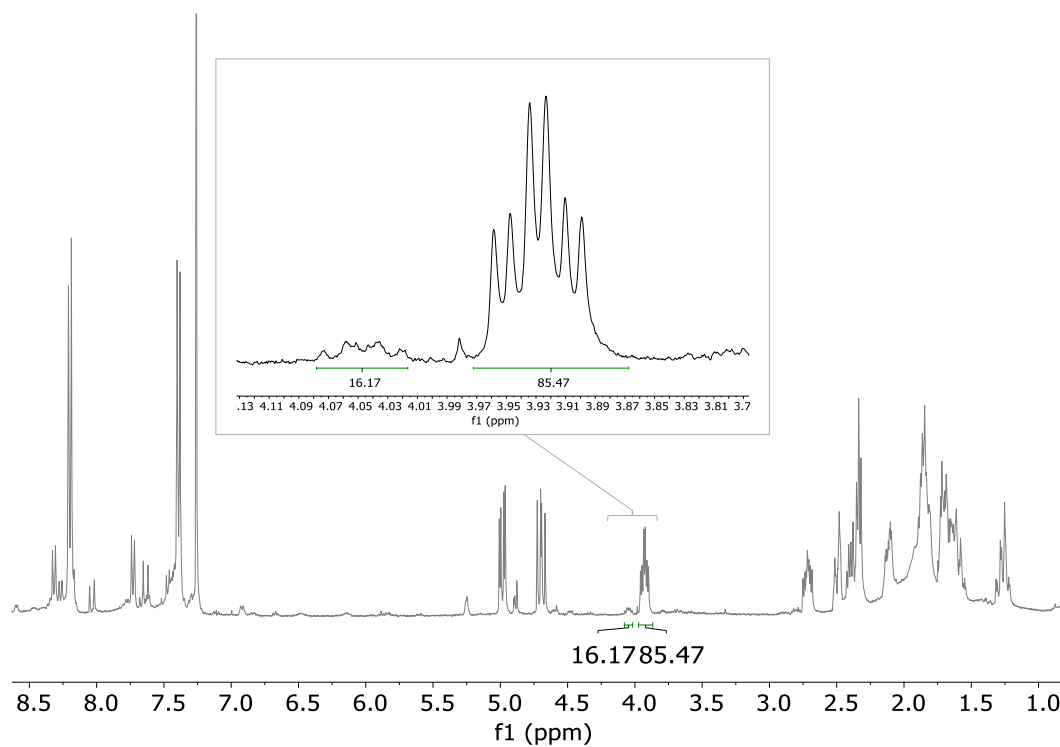


Figura 80. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **11** del experimento 4 tabla 7 en mecosíntesis con 20% mol de (*S*)-prolina y 20% mol de tiourea **6**.

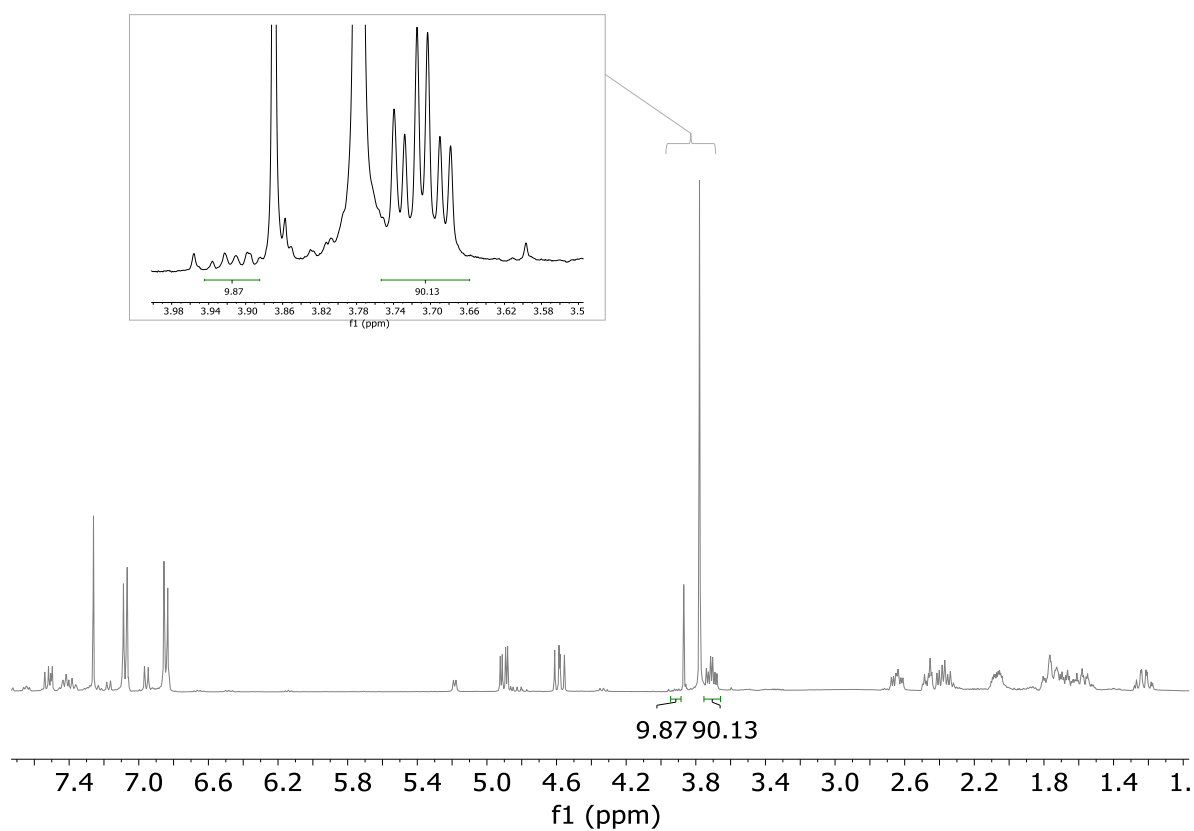
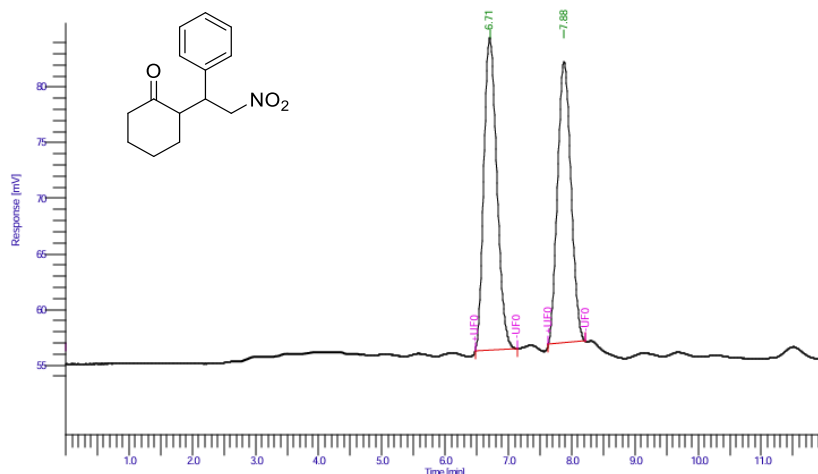


Figura 81. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) en CDCl_3 del crudo de reacción del compuesto **12** del experimento 5 tabla 7 en mecanosíntesis con 20% mol de (*S*)-prolina y 20% mol de tiourea **6**.

8.2 Cromatogramas de HPLC de los productos de Michael.

8.2.1 Productos de Michael de optimización de condiciones de reacción de la tabla 3 y 4.

Columna: Chiralpak AD-H
 Eluyente: Hexano/Isopropanol (90:10)
 Flujo: 1.0 mL/min
 Longitud: 250 nm UV
 Tiempo: 12 min



Cromatograma de la reacción racémica del producto 8.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.707	402861.64	28083.15	51.79
2	7.880	374941.03	25233.55	48.21
		777802.67	53316.71	100.00

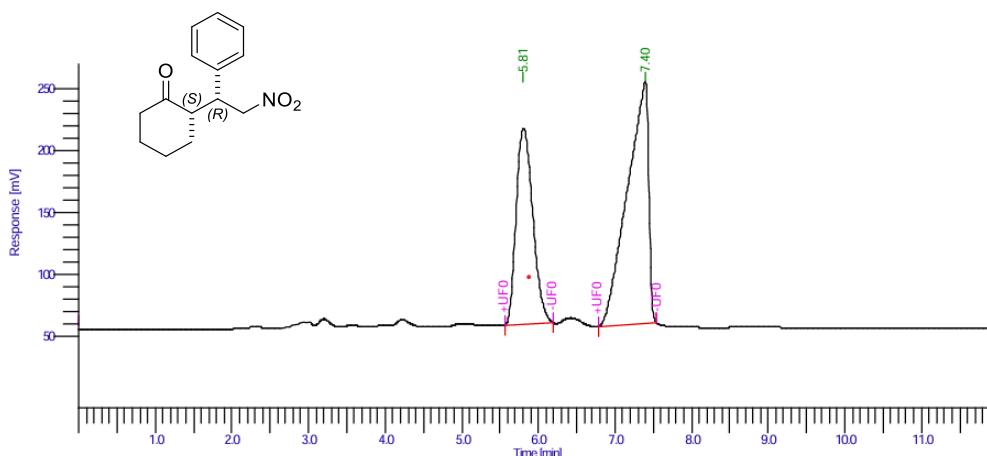
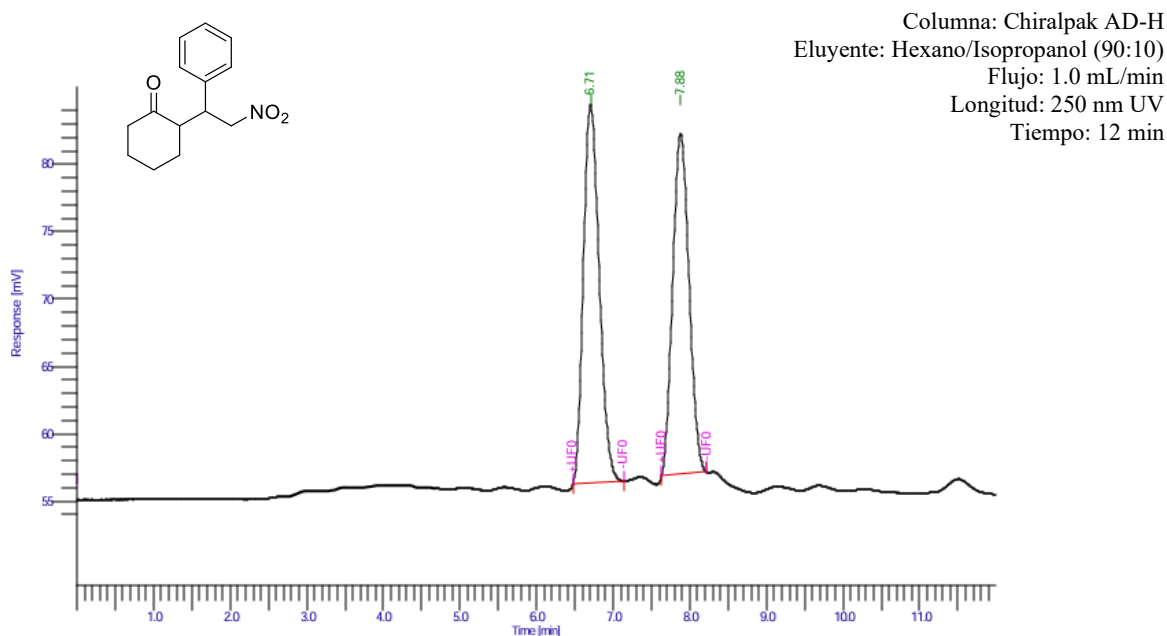
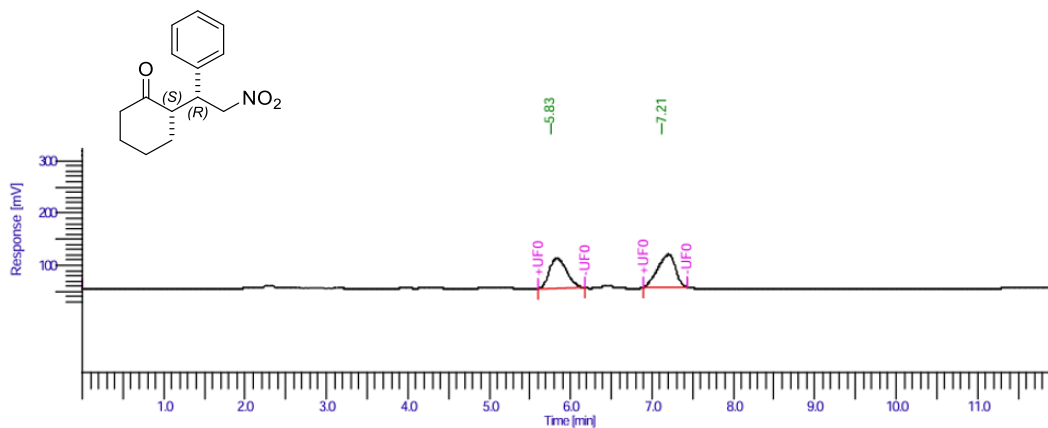


Figura 82. Cromatograma del experimento 1 tabla 3: reacción en agitación constante utilizando 10% de (S)-prolina del producto 8.

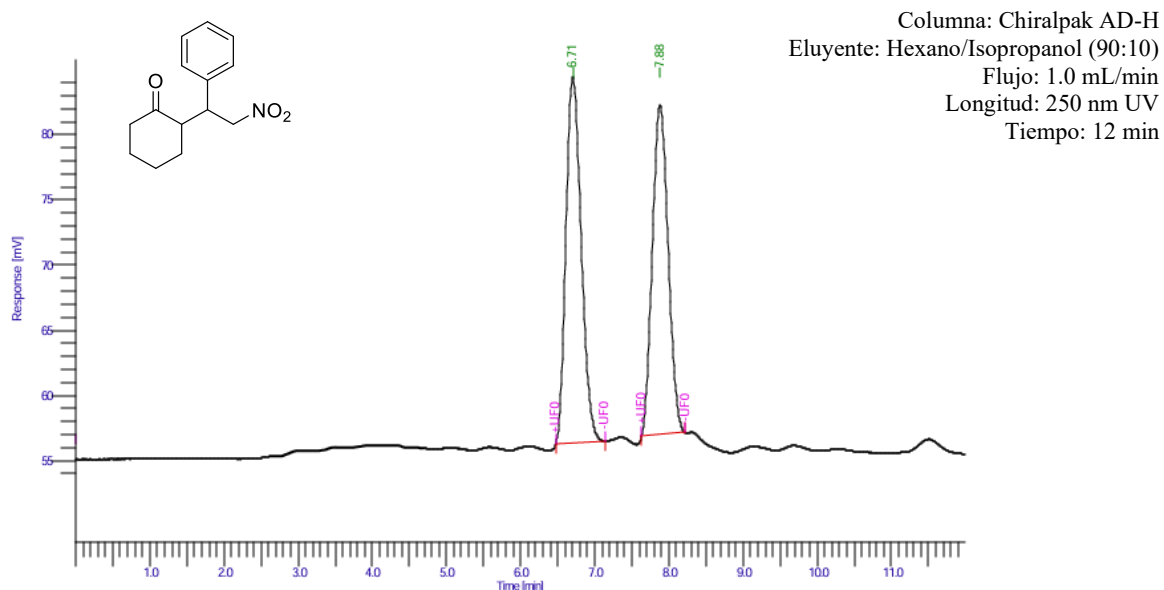
No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	5.807	2400930.01	159168.79	38.83
2	7.400	3782496.90	196256.79	61.17
		6183426.91	355425.58	100.00

Cromatograma de la reacción racémica del producto **8**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.707	402861.64	28083.15	51.79
2	7.880	374941.03	25233.55	48.21
		777802.67	53316.71	100.00

**Figura 83.** Cromatograma del experimento 2 tabla 3: reacción en agitación constante utilizando 20% de (*S*)-prolina del producto **8**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	5.833	843150.46	56705.71	47.20
2	7.207	943000.92	62542.33	52.80
		1786151.37	119248.04	100.00



Cromatograma de la reacción racémica del producto **8**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.707	402861.64	28083.15	51.79
2	7.880	374941.03	25233.55	48.21
		777802.67	53316.71	100.00

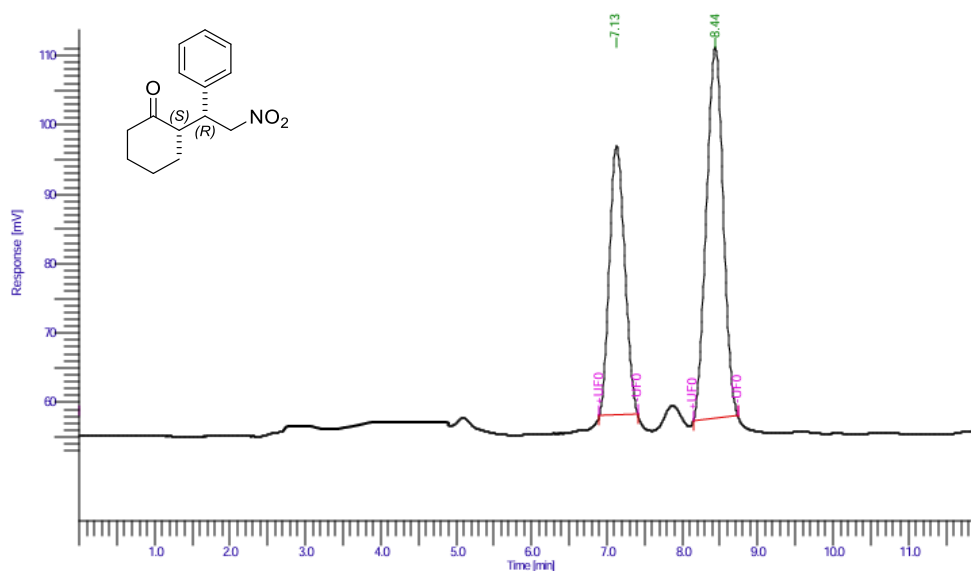
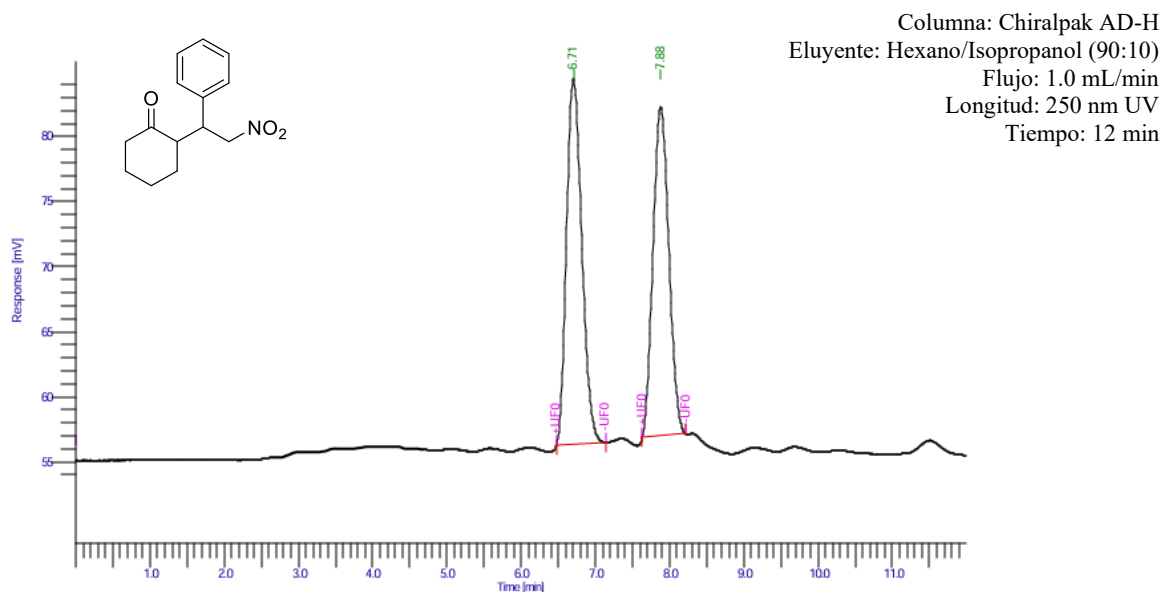


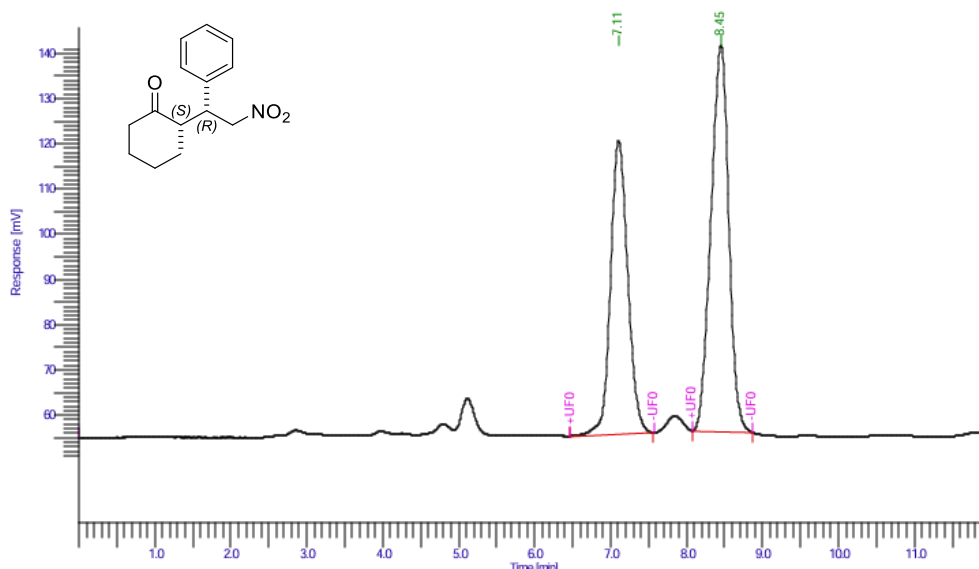
Figura 84. Cromatograma del experimento 3 tabla 3: reacción en mecanosíntesis utilizando 10% de (S)-prolina del producto **8**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	7.127	546945.96	38674.65	39.69
2	8.440	831241.95	53475.30	60.31
		1378187.91	92149.95	100.00



Cromatograma de la reacción racémica del producto 8.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.707	402861.64	28083.15	51.79
2	7.880	374941.03	25233.55	48.21
		777802.67	53316.71	100.00

**Figura 85.** Cromatograma del experimento 4 tabla 3: reacción en mecanosíntesis utilizando 20% de (S)-prolina del producto 8.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	7.107	1021564.79	64800.05	42.31
2	8.453	1392913.47	85392.14	57.69
		2414478.26	150192.19	100.00

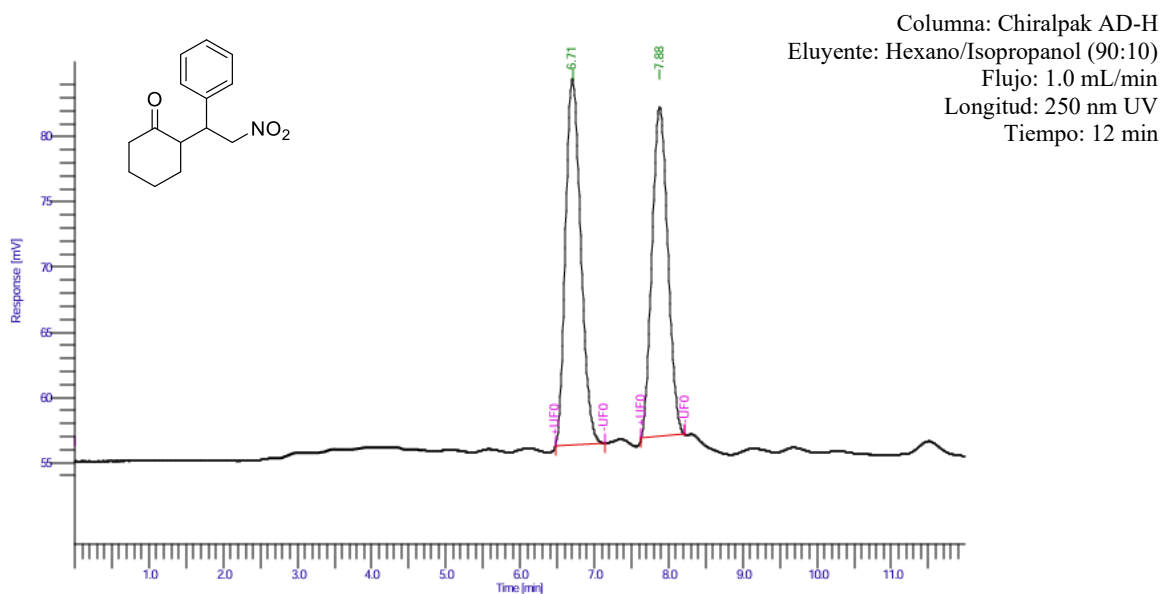


Figura 86. Cromatograma del experimento 5 tabla 3: reacción racémica del producto **8**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.707	402861.64	28083.15	51.79
2	7.880	374941.03	25233.55	48.21
		777802.67	53316.71	100.00

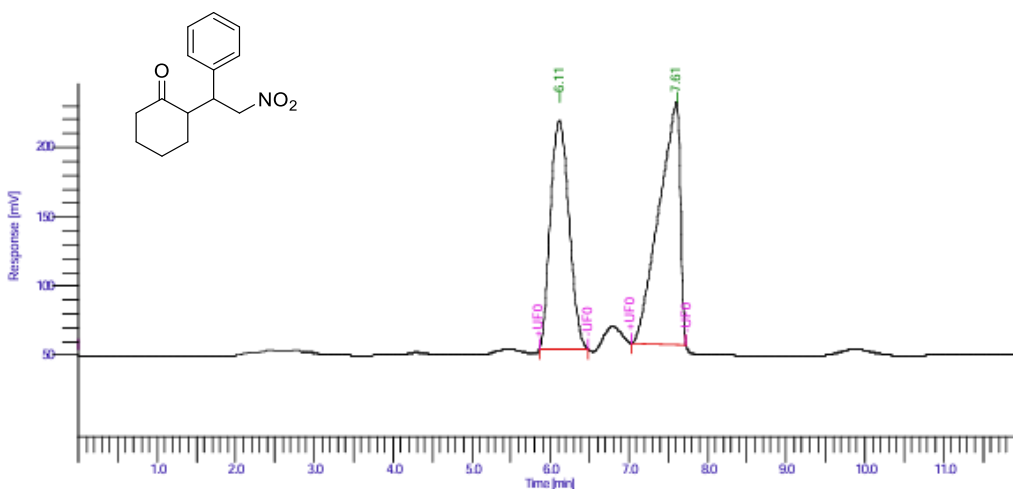
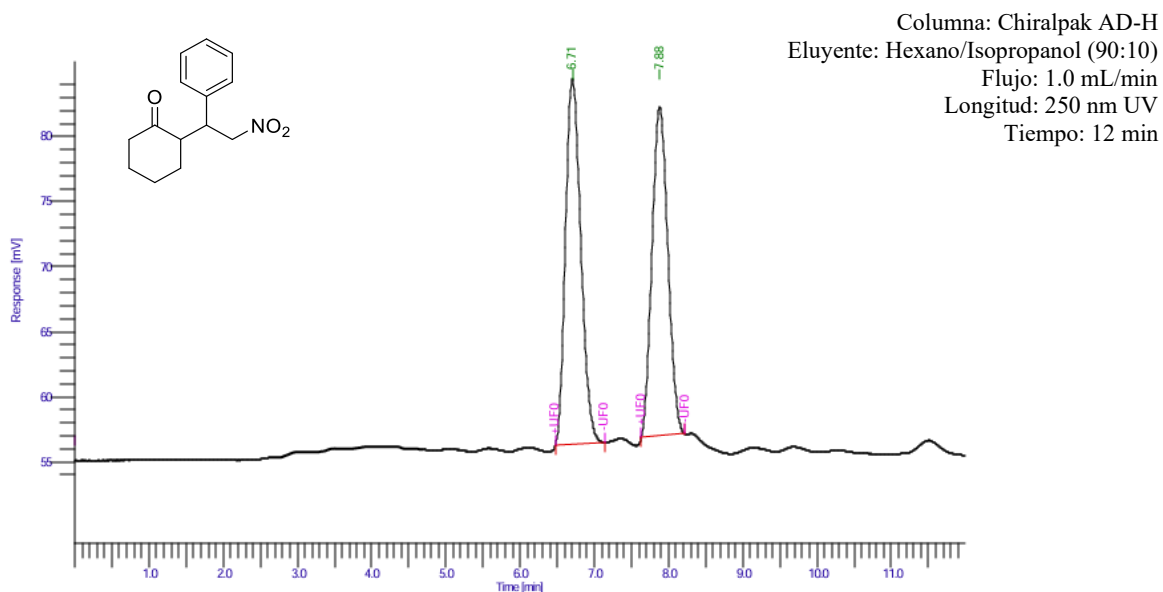


Figura 87. Cromatograma del experimento 1 tabla 4: reacción en agitación constante con 10% prolina y 10% de tiourea **6** del producto **8**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.113	2721843.99	164676.83	45.29
2	7.60	3288495.00	174988.52	54.71
		6010338.99	339665.35	100.00



Cromatograma de la reacción racémica del producto **8**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.707	402861.64	28083.15	51.79
2	7.880	374941.03	25233.55	48.21
		777802.67	53316.71	100.00

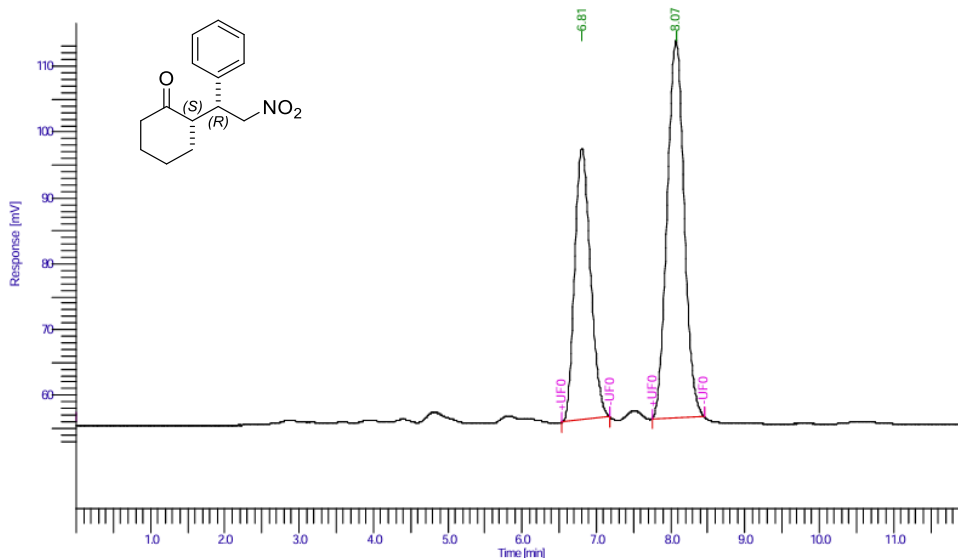
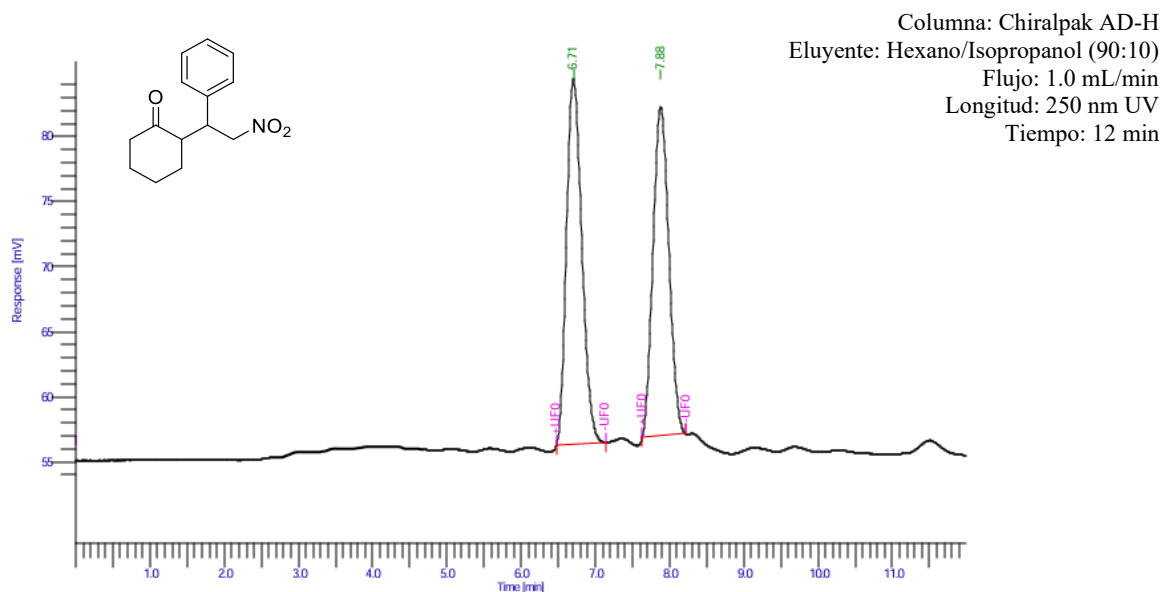
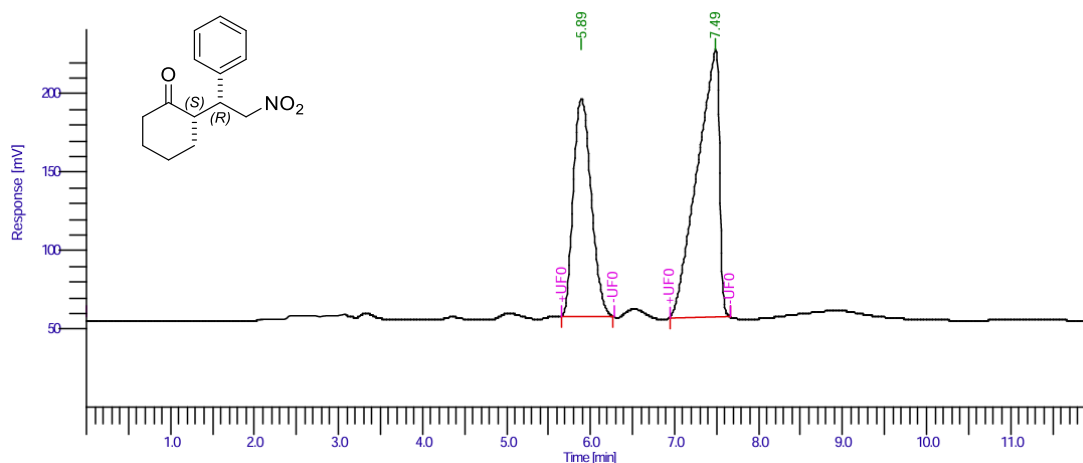


Figura 88. Cromatograma del experimento 2 tabla 4: reacción en agitación constante con 20% prolina y 20% de tiourea **6** del producto **8**.

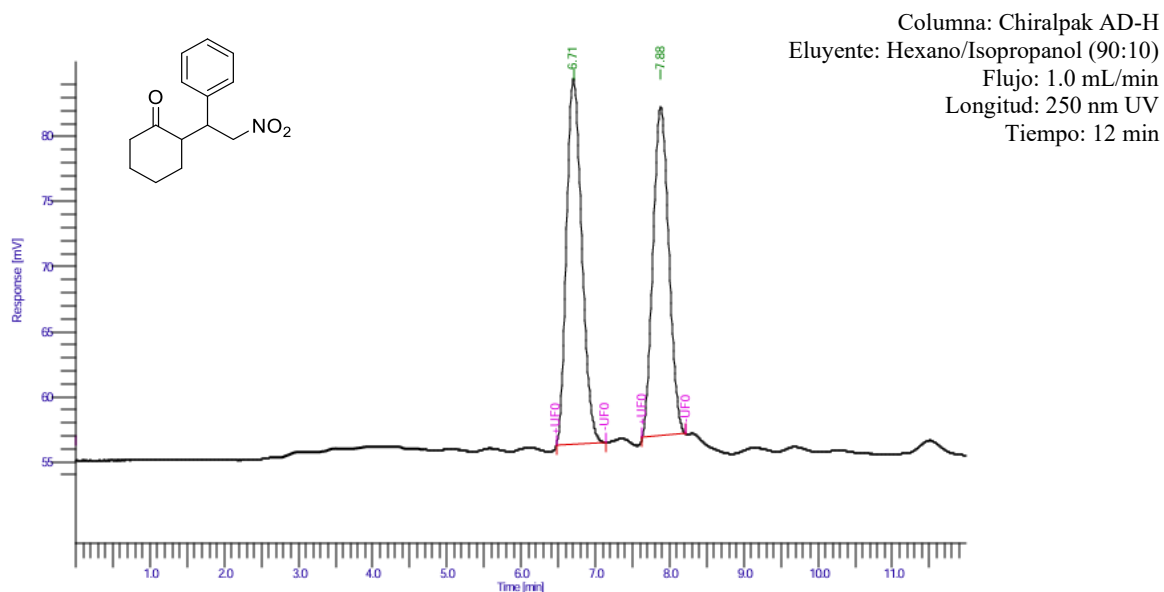
No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.807	613125.99	41262.69	40.15
2	8.073	913987.27	57277.94	59.85
		1527113.26	98540.64	100.00

Cromatograma de la reacción racémica del producto **8**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.707	402861.64	28083.15	51.79
2	7.880	374941.03	25233.55	48.21
		777802.67	53316.71	100.00

**Figura 89.** Cromatograma del experimento 3 tabla 4: reacción en mecanosíntesis con 10% prolina y 10% de tiourea **6** del producto **8**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	5.893	2061763.55	138934.50	39.91
2	7.493	3103905.79	170575.49	60.09
		5165669.34	309509.99	100.00



Cromatograma de la reacción racémica del producto **8**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.707	402861.64	28083.15	51.79
2	7.880	374941.03	25233.55	48.21
		777802.67	53316.71	100.00

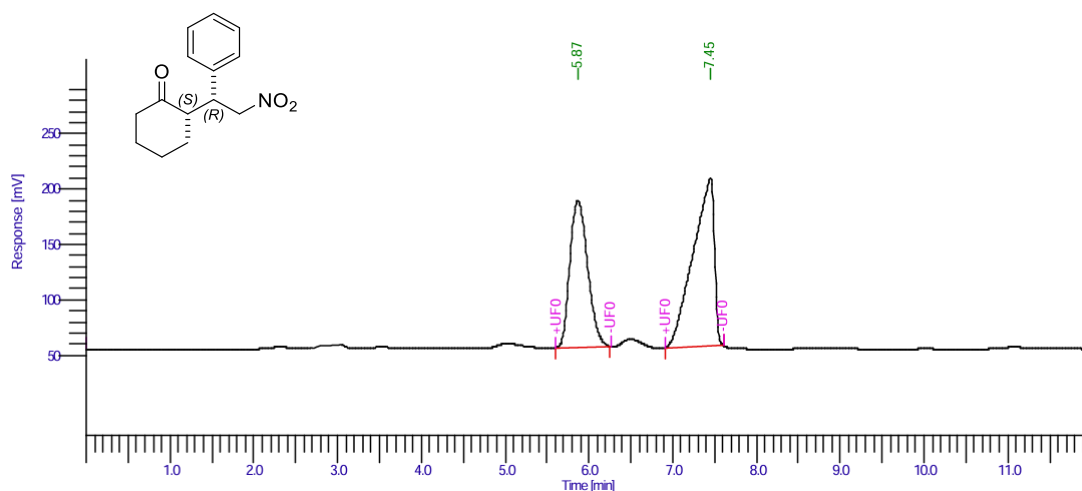


Figura 90. Cromatograma en el experimento 4 tabla 4: reacción en mecanosíntesis con 20% (S)-prolina y 20% de tiourea **6** del producto **8**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	5.867	1949995.80	132282.27	42.25
2	7.447	2665125.97	151359.34	57.75
		4615121.76	283641.61	100.00

8.2.2 Alcance del organocatalizador experimentos de reacciones racémicas (Tabla 5) y en agitación constante (Tabla 6).

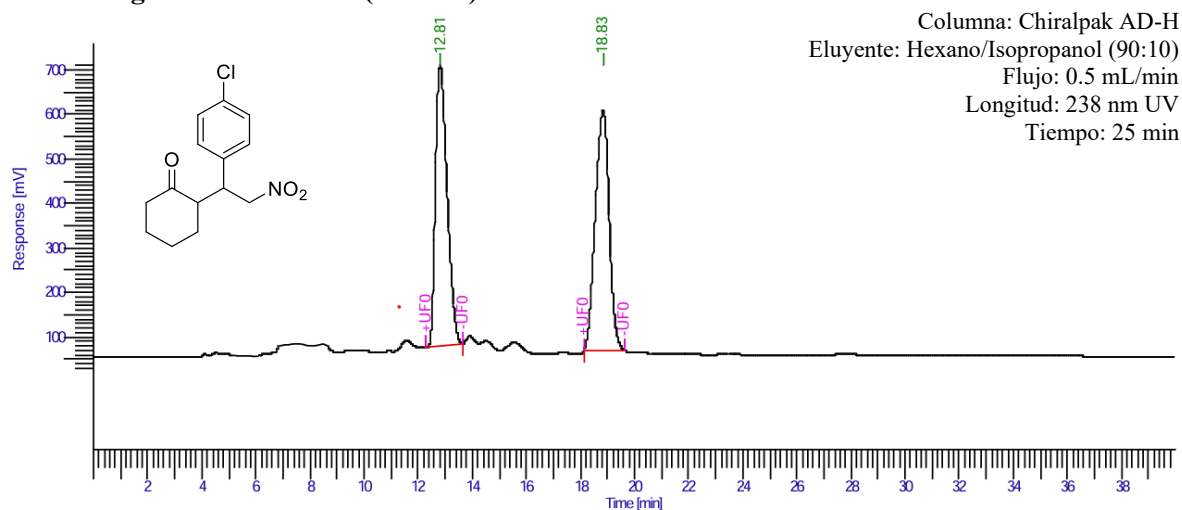


Figura 91. Cromatograma del experimento 2 tabla 5: reacción racémica del producto 9.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	12.813	18618603.60	630506.51	49.06
2	18.827	19331352.72	539671.60	50.94
		37949956.32	1170000.00	100.00

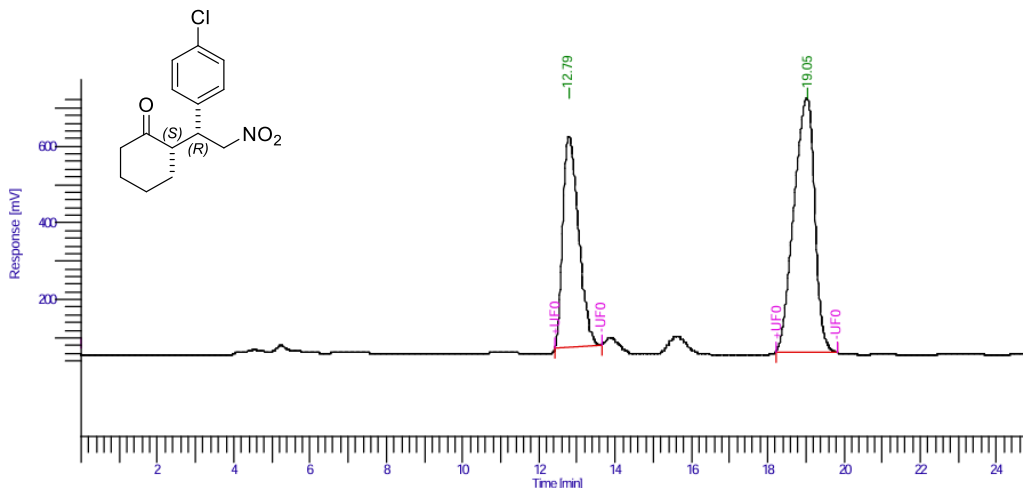


Figura 92. Cromatograma del experimento 2 tabla 6: reacción en agitación constante utilizando 20% de (*S*)-prolina y 20% de tiourea 6 del producto 9.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	12.787	15831897.53	548878.95	38.68
2	19.047	25098478.08	662285.13	61.32
		40930375.61	1210000.00	100.00

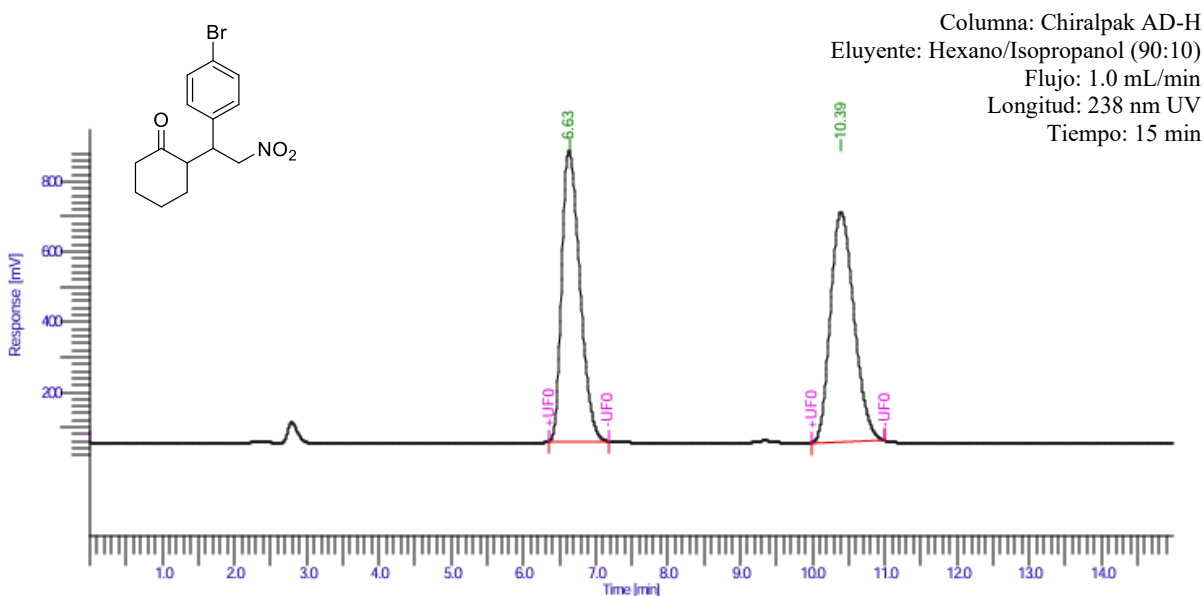


Figura 93. Cromatograma del experimento 3 tabla 5: reacción racémica del producto 10.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.633	14448885.62	827473.96	49.27
2	10.393	14874833.81	654329.37	50.73
		29323719.43	1480000.00	100.00

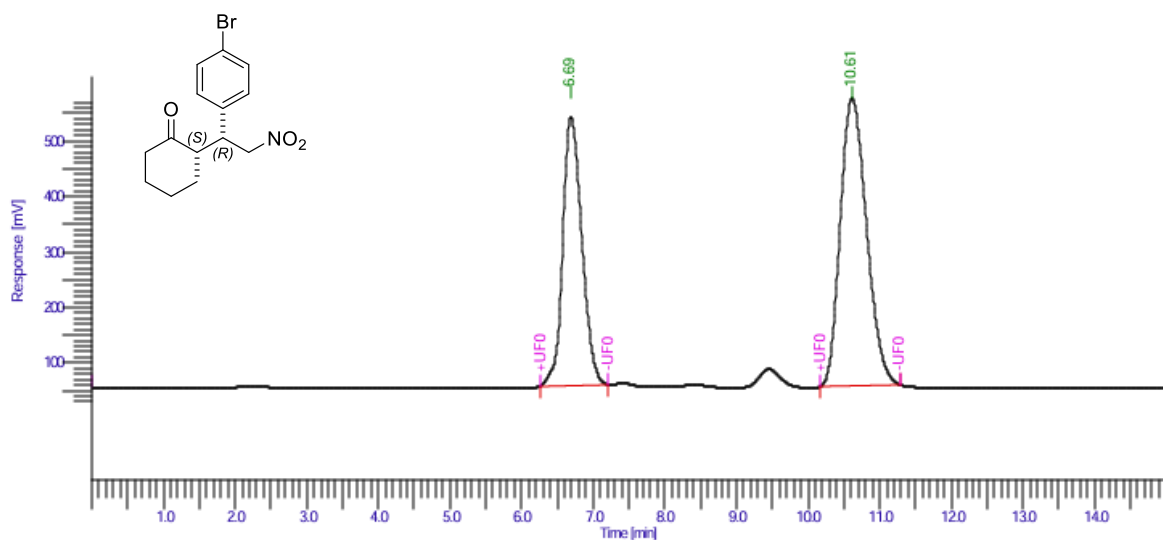


Figura 94. Cromatograma del experimento 3 tabla 6: reacción en agitación constante utilizando 20% de (S)-prolina y 20% de tiourea 6 del producto 10.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.687	8954861.79	483514.12	40.39
2	10.613	13214490.94	518752.93	59.61
		22169352.73	1000000.00	100.00

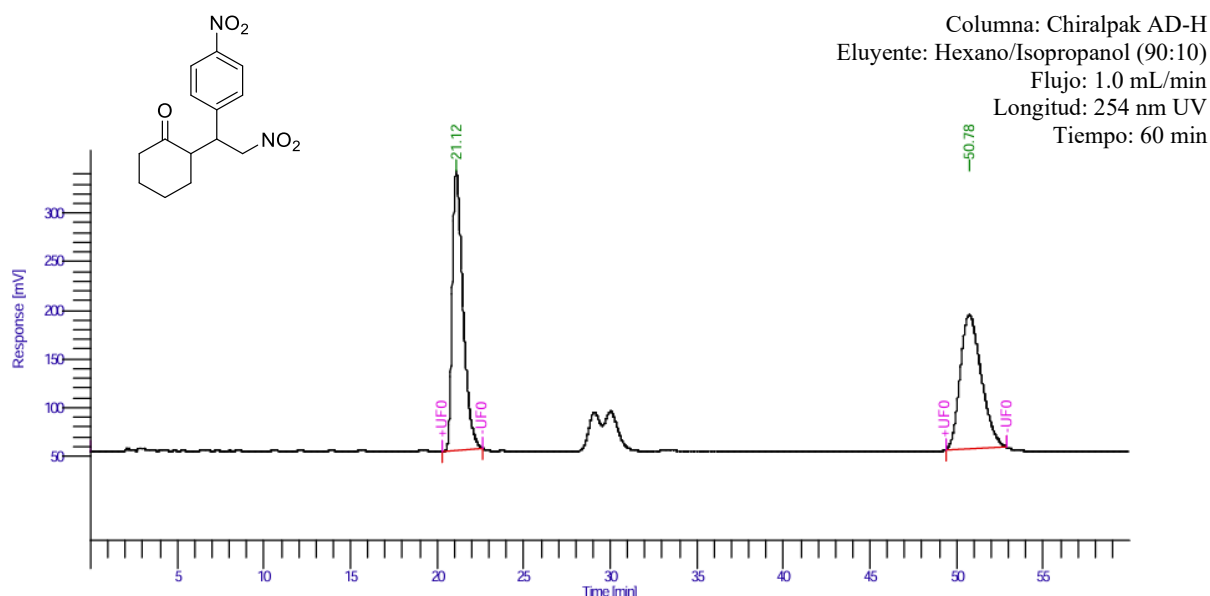


Figura 95. Cromatograma del experimento 4 tabla 5: reacción racémica del producto **11**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	21.120	12334291.32	287546.91	51.25
2	50.780	11730308.08	137930.03	48.75
		24064599.40	425476.94	100.00

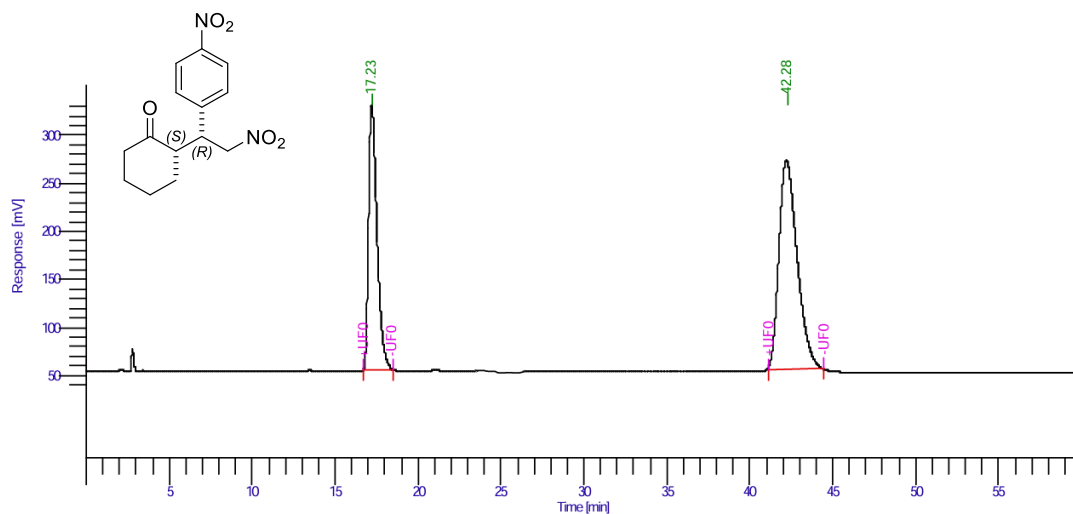


Figura 96. Cromatograma del experimento 4 tabla 6: reacción en agitación constante utilizando 20% de (*S*)-prolina y 20% de tiourea **6** del producto **11**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	17.227	9770497.10	275947.04	37.13
2	42.280	16545916.69	217494.16	62.87
		26316413.79	493441.20	100.00

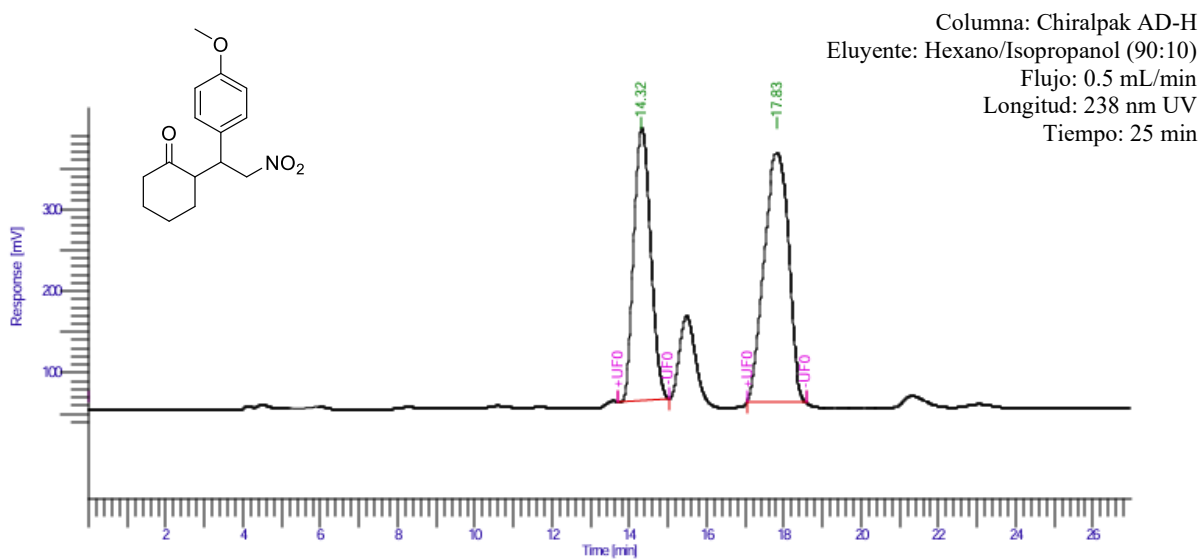


Figura 97. Cromatograma del experimento 5 tabla 5: reacción racémica del producto 12.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	14.320	10043494.86	332374.29	42.89
2	17.827	13370715.12	303830.16	57.11
		23414209.98	636204.45	100.00

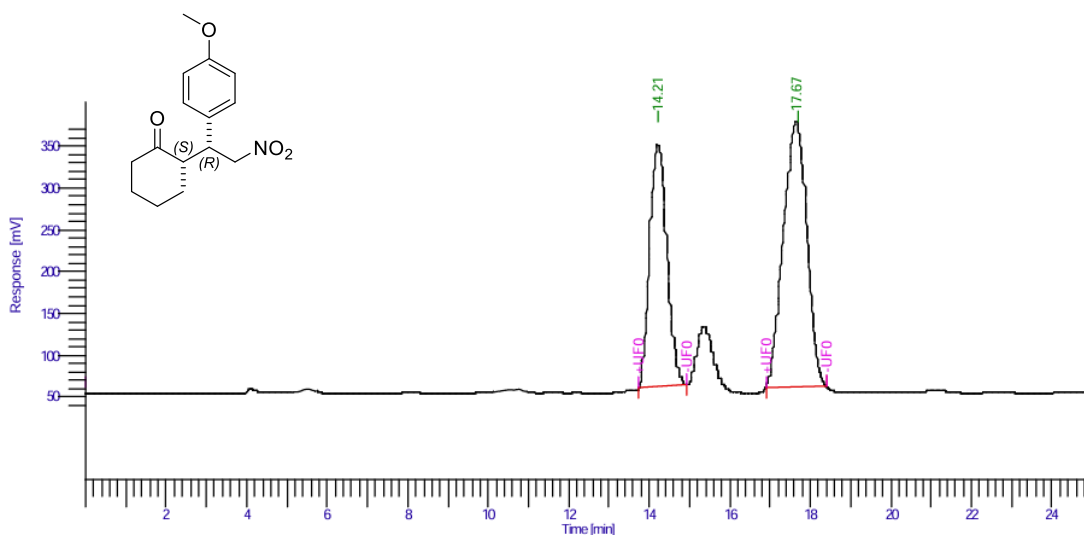
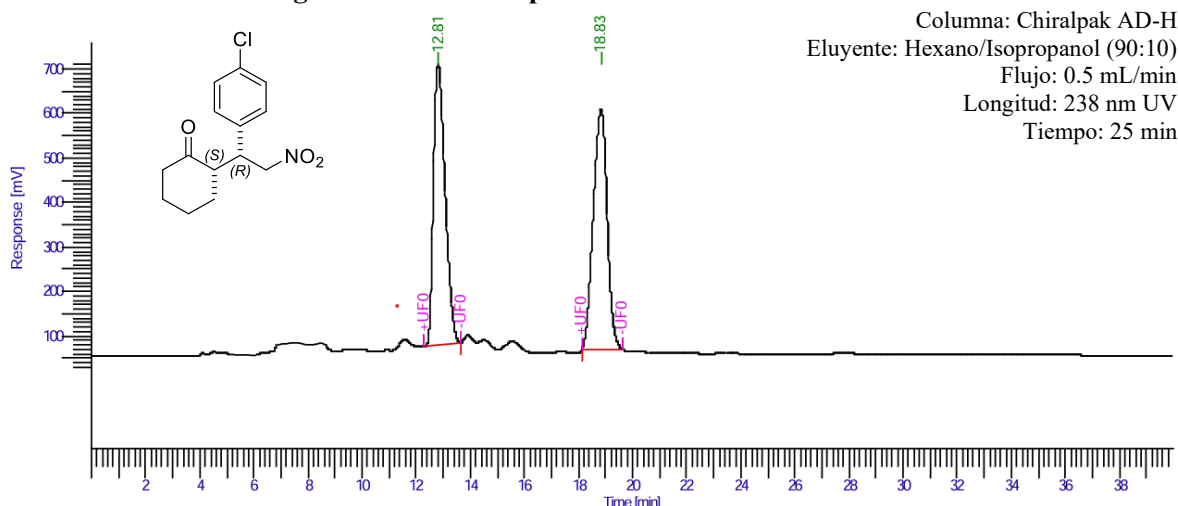


Figura 98. Cromatograma del experimento 5 tabla 6: reacción en agitación constante utilizando 20% de (S)-prolina y 20% de tiourea 6 del producto 12.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	14.213	8687557.29	289314.36	40.21
2	17.673	12916815.35	316628.49	59.79
		21604372.65	605942.85	100.00

8.2.3 Alcance del organocatalizador experimentos de reacciones en mecanosíntesis



Cromatograma del experimento 2 tabla 5: reacción racémica del producto **9**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	12.813	18618603.60	630506.51	49.06
2	18.827	19331352.72	539671.60	50.94
		37949956.32	1170000.00	100.00

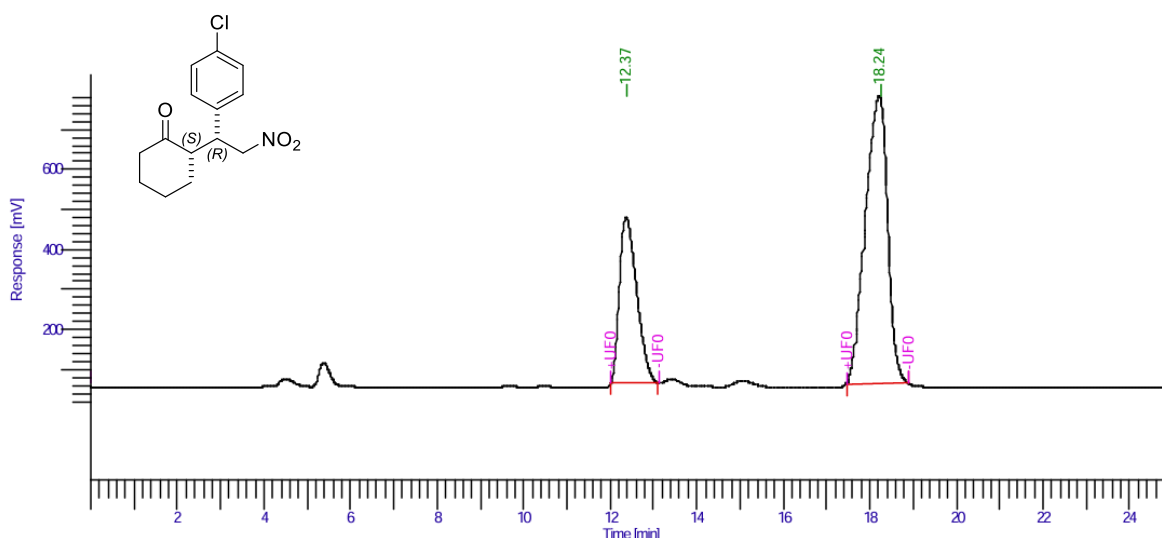
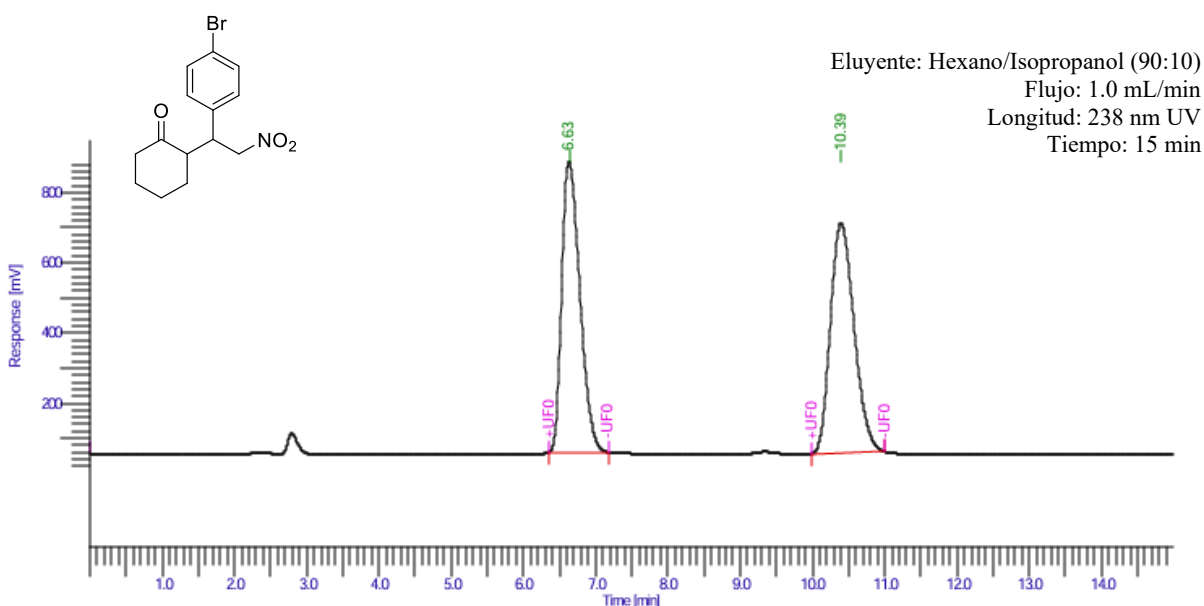


Figura 99. Cromatograma del experimento 2 tabla 7: reacción en mecanosíntesis utilizando 20% de (S)-prolina y 20% de tiourea **6** del producto **9**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	12.367	11509655.26	415353.39	30.83
2	18.240	25826704.57	718868.89	69.17
		37336359.83	1130000	100.00

Columna: Chiralpak AD-H



Cromatograma del experimento 3 tabla 5: reacción racémica del producto **10**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	6.633	14448885.62	827473.96	49.27
2	10.393	14874833.81	654329.37	50.73
		29323719.43	1480000.00	100.00

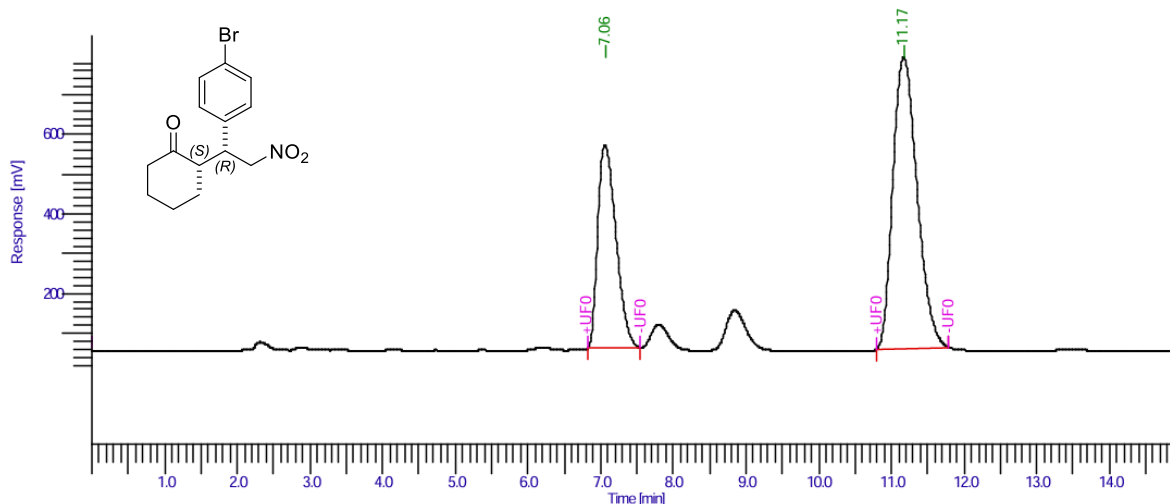
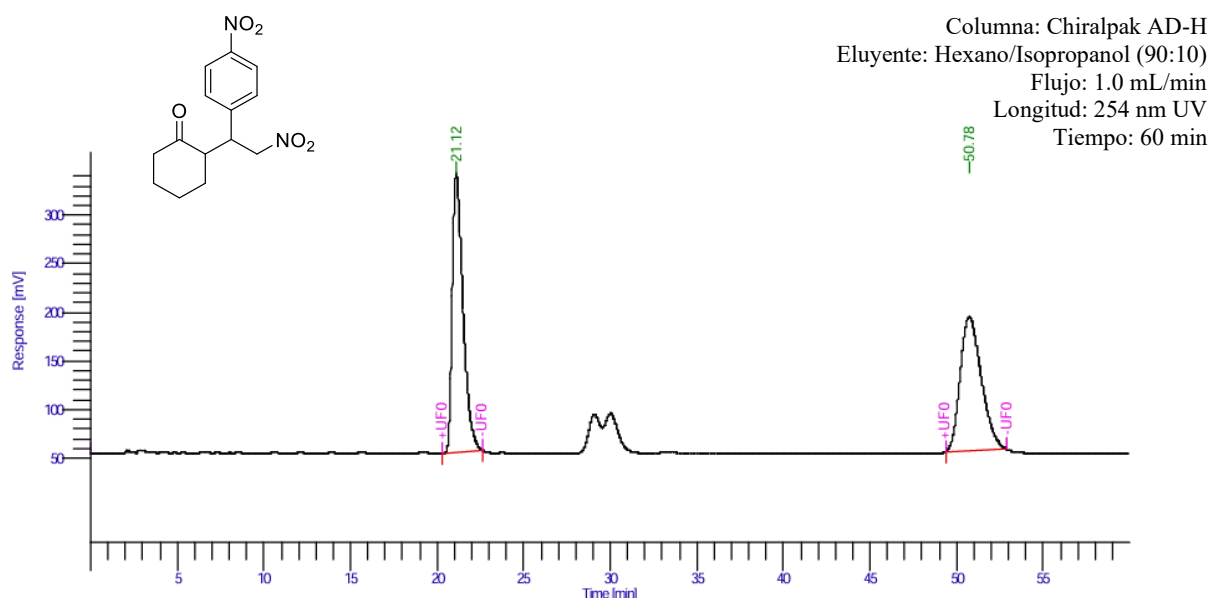


Figura 100. Cromatograma del experimento 3 tabla 7: reacción en mecanosíntesis utilizando 20% de (S)-prolina y 20% de tiourea **6** del producto **10**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	7.060	8902371.77	512216.22	34.45
2	11.167	16938263.50	732488.01	65.55
		25840635.27	1240000	100.00



Cromatograma del experimento 4 tabla 5: reacción racémica del producto **11**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	21.120	12334291.32	287546.91	51.25
2	50.780	11730308.08	137930.03	48.75
		24064599.40	425476.94	100.00

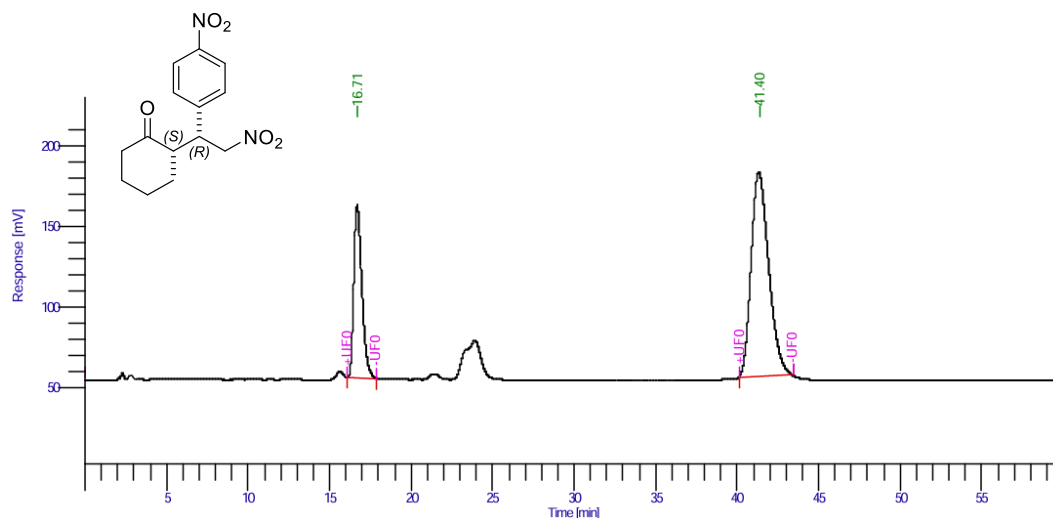
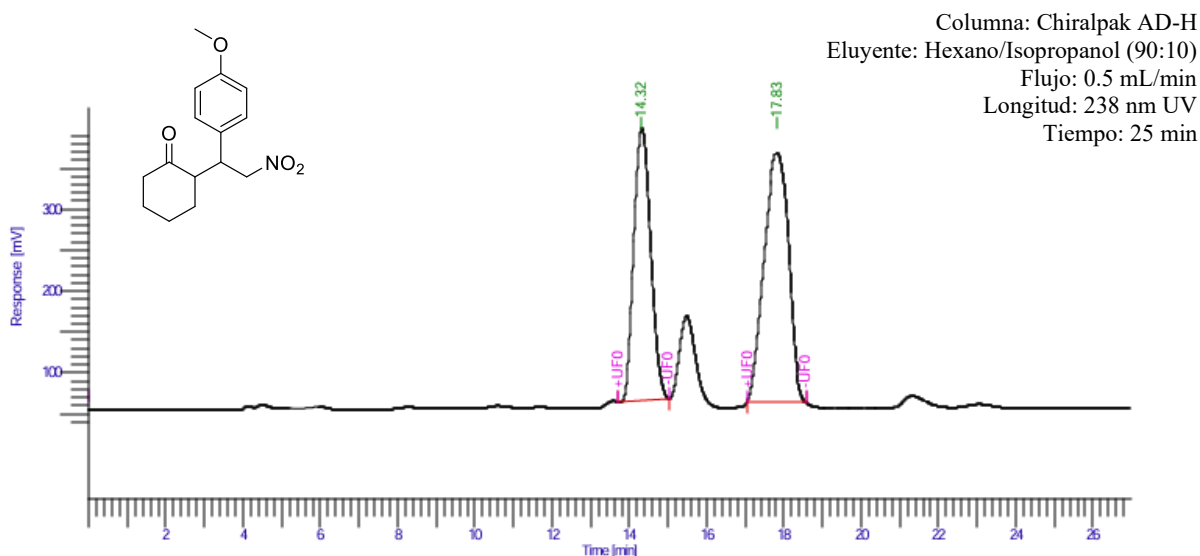


Figura 101. Cromatograma del experimento 4 tabla 7 : reacción en mecanosíntesis utilizando 20% de (S)-prolina y 20% de tiourea **6** del producto **11**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	16.707	3709170.61	107316.35	28.05
2	41.400	9513319.42	126811.45	71.95
		13222490.03	234127.80	100.00



Cromatograma del experimento 5 tabla 5: reacción racémica del producto **12**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	14.320	10043494.86	332374.29	42.89
2	17.827	13370715.12	303830.16	57.11
		23414209.98	636204.45	100.00

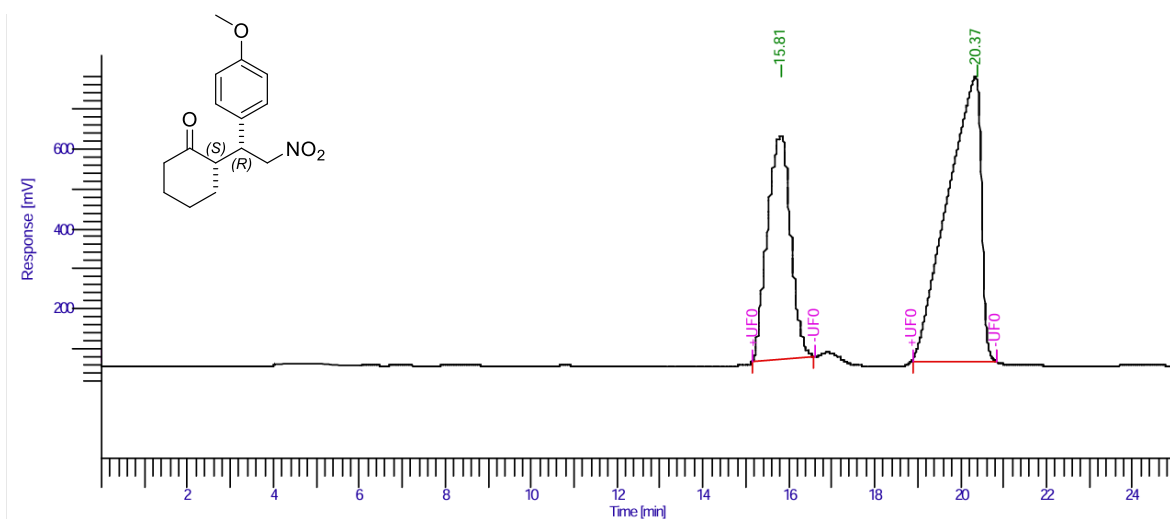


Figura 102. Cromatograma del experimento 5 tabla 7: reacción en mecanosíntesis utilizando 20% de (S)-prolina y 20% de tiourea **6** del producto **12**.

No. de pico	Tiempo (min)	Área [uV*sec]	Altura (uV)	Área (%)
1	15.813	21194357.24	559631.68	35.41
2	20.367	38662660.06	712556.09	64.59
		59857017.30	1270000	100.00

8.3 Tablas de difracción de rayos-X de monocristal

8.3.1 Difracción de rayos-X de monocristal del compuesto 8

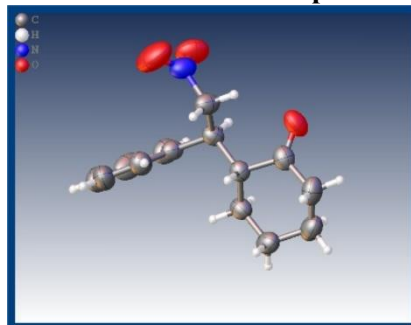


Tabla 8. Datos cristalográficos para la el compuesto 8.

Formula empírica	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃
Peso molecular	247.296
Temperatura/K	298.15
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
a/Å	9.8139(9)
b/Å	14.8328(11)
c/Å	10.0327(9)
α/°	90
β/°	115.032(11)
γ/°	90
Volumen/Å ³	1323.3(2)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.241
μ/mm ⁻¹	0.087
F(000)	528.4
Tamaño del cristal/mm ³	0.25 x 0.2 x 0.18
Longitud de onda	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ rango para los datos colectados/°	7.1 a 59.5
Intervalo de índice	-13 ≤ h ≤ 13, -19 ≤ k ≤ 20, -13 ≤ l ≤ 13
Reflexiones colectadas	28696
Reflexiones independientes	3557 [R _{int} = 0.0400, R _{sigma} = 0.0247]
Datos/restricciones/parámetros	3557/0/163
Bondad del ajuste en F ²	0.999
Índices finales de R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0514, wR ₂ = 0.1305
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.0971, wR ₂ = 0.1576
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica / e Å ⁻³	0.32/-0.29

Tabla 8.1. Distancias de enlace para el compuesto 8.

Átomo	Átomo	Distancia (Å)	Átomo	Átomo	Distancia (Å)
O1	C1	1.215 (2)	C5	C6	1.520 (3)
N1	O2	1.212 (2)	C7	C8	1.520 (2)
N1	O3	1.217 (2)	C7	C9	1.515 (2)
N1	C8	1.483 (2)	C9	C10	1.387 (2)
C1	C2	1.516 (2)	C9	C14	1.380 (2)
C1	C6	1.494 (2)	C10	C11	1.377 (3)
C2	C3	1.537 (2)	C11	C12	1.346 (3)
C2	C7	1.538 (2)	C12	C13	1.360 (3)
C3	C4	1.516 (2)	C13	C14	1.404 (3)
C4	C5	1.507 (3)			

Tabla 8.2. Ángulos de enlace para el compuesto 8.

Átomo	Átomo	Átomo	Distancia (Å)	Átomo	Átomo	Átomo	Distancia (Å)
O3	N1	O2	123.71 (19)	C8	C7	C2	109.48 (11)
C8	N1	O2	117.65 (18)	C9	C7	C2	112.49 (11)
C8	N1	O3	118.63 (18)	C9	C7	C8	111.55 (13)
C2	C1	O1	121.91 (15)	C7	C8	N1	111.73 (13)
C6	C1	O1	122.46 (15)	C10	C9	C7	121.56 (13)
C6	C1	C2	115.57 (14)	C14	C9	C7	120.25 (15)
C3	C2	C1	107.71 (12)	C14	C9	C10	118.17 (15)
C7	C2	C1	112.12 (12)	C11	C10	C9	120.86 (18)
C7	C2	C3	113.78 (11)	C12	C11	C10	120.6 (2)
C4	C3	C2	111.50 (13)	C13	C12	C11	120.41 (19)
C5	C4	C3	111.20 (14)	C14	C13	C12	120.04 (19)
C6	C5	C4	110.62 (15)	C13	C14	C9	119.91 (19)
C5	C6	C1	110.65 (15)				

Tabla 8.3 Ángulos de torsión para el compuesto 8.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O1	C1	C2	C3	123.27 (16)	C3	C2	C7	C8	169.01 (14)
O1	C1	C2	C7	- 2.65 (17)	C3	C2	C7	C9	44.38 (13)
O1	C1	C6	C5	-122.90 (18)	C3	C4	C5	C6	57.14 (16)
N1	C8	C7	C2	177.98 (14)	C4	C3	C2	C7	179.70 (13)
N1	C8	C7	C9	-56.85 (16)	C6	C1	C2	C7	-179.87 (13)
C1	C2	C3	C4	54.76 (13)	C7	C9	C10	C11	-178.34 (16)
C1	C2	C7	C8	-68.44 (13)	C7	C9	C14	C13	177.53 (15)
C1	C2	C7	C9	166.93 (12)	C8	C7	C9	C10	-49.99 (15)
C1	C6	C5	C4	-53.70 (17)	C8	C7	C9	C14	131.17 (14)
O2	N1	C8	C7	131.1 (2)	C9	C10	C11	C12	0.6 (2)
C2	C1	C6	C5	54.31 (15)	C9	C14	C13	C12	1.1 (2)
C2	C3	C4	C5	-58.85 (15)	C10	C9	C14	C13	-1.35 (18)
C2	C7	C9	C10	73.50 (15)	C10	C11	C12	C13	-0.8 (2)
C2	C7	C9	C14	-105.34 (14)	C11	C10	C9	C14	0.5 (2)
O3	N1	C8	C7	-47.83 (17)	C11	C12	C13	C14	-0.0 (2)
C3	C2	C1	C6	-53.95 (14)					

8.3.2 Difracción de rayos-X de monocristal del compuesto 9

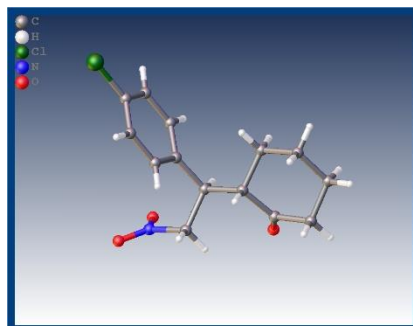


Tabla 9. Datos cristalográficos para la el compuesto 9.

Formula empírica	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃
Peso molecular	281.741
Temperatura/K	298.15
Sistema cristalino	ortorrómbico
Grupo espacial	P212121
a/Å	5.5795(10)
b/Å	8.4882(18)
c/Å	30.500(4)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volumen/Å ³	1444.5(4)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.296
μ/mm ⁻¹	0.267
F(000)	593.0
Tamaño del cristal/mm ³	0.2 x 0.1 x 0.1
Longitud de onda	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ rango para los datos colectados/°	6.26 a 59.14
Intervalo de índice	-7 ≤ h ≤ 7, -11 ≤ k ≤ 11, -38 ≤ l ≤ 42
Reflexiones colectadas	14577
Reflexiones independientes	3660 [R _{int} = 0.1470, R _{sigma} = 0.2060]
Datos/restricciones/parámetros	3660/0/173
Bondad del ajuste en F ²	1.017
Índices finales de R [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0866, wR ₂ = 0.1448
Índices finales de R [todos los datos]	R ₁ = 0.2718, wR ₂ = 0.1924
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica / e Å ⁻³	0.62/-0.57
Parámetro de Flack	-0.17(15)

Tabla 9.1. Distancias de enlace para el compuesto 9.

Átomo	Átomo	Distancia (Å)	Átomo	Átomo	Distancia (Å)
C11	C12	1.726 (7)	C4	C5	1.518 (7)
O1	C1	1.215 (6)	C5	C6	1.493 (7)
N1	O2	1.213 (6)	C7	C8	1.529 (6)
N1	O3	1.209 (6)	C7	C9	1.518 (7)
N1	C8	1.500 (7)	C9	C10	1.367 (7)
C1	C2	1.516 (7)	C9	C14	1.386 (8)
C1	C6	1.503 (7)	C10	C11	1.395 (8)
C2	C3	1.525 (6)	C11	C12	1.342 (9)
C2	C7	1.531 (7)	C12	C13	1.361 (9)
C3	C4	1.517 (7)	C13	C14	1.384 (7)

Tabla 9.2. Ángulos de enlace para el compuesto 9.

Átomo	Átomo	Átomo	Distancia (Å)	Átomo	Átomo	Átomo	Distancia (Å)
O3	N1	O2	123.7 (5)	C9	C7	C2	111.7 (4)
C8	N1	O2	117.7 (5)	C9	C7	C8	112.4 (4)
C8	N1	O3	118.6 (5)	C7	C8	N1	110.0 (4)
C2	C1	O1	123.3 (5)	C10	C9	C7	121.8 (6)
C6	C1	O1	121.5 (5)	C14	C9	C7	121.1 (5)
C6	C1	C2	114.8 (5)	C14	C9	C10	117.0 (5)
C3	C2	C1	106.8 (4)	C11	C10	C9	121.9 (7)
C7	C2	C1	113.4 (4)	C12	C11	C10	120.0 (7)
C7	C2	C3	114.6 (4)	C11	C12	C11	121.0 (6)
C4	C3	C2	112.7 (5)	C13	C12	C11	119.5 (7)
C5	C4	C3	110.9 (5)	C13	C12	C11	119.4 (7)
C6	C5	C4	112.7 (5)	C14	C13	C12	121.0 (7)
C5	C6	C1	109.7 (5)	C13	C14	C9	120.5 (6)
C8	C7	C2	109.7 (4)				

Tabla 9.3. Ángulos de torsión para el compuesto 9.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
C11	C12	C11	C10	179.3(6)	C3	C2	C1	C6	57.2(5)
C11	C12	C13	C14	-178.5(5)	C3	C2	C7	C8	-173.5(5)
O1	C1	C2	C3	-114.9(6)	C3	C2	C7	C9	-48.1(5)
O1	C1	C2	C7	12.2(6)	C3	C4	C5	C6	-53.6(6)
O1	C1	C6	C5	115.4(6)	C4	C3	C2	C7	177.9(5)
N1	C8	C7	C2	-178.9(5)	C6	C1	C2	C7	-175.7(4)
N1	C8	C7	C9	56.1(5)	C7	C9	C10	C11	-176.1(5)
C1	C2	C3	C4	-55.7(5)	C7	C9	C14	C13	176.9(5)
C1	C2	C7	C8	63.6(5)	C8	C7	C9	C10	-129.9(5)
C1	C2	C7	C9	-171.1(5)	C8	C7	C9	C14	52.1(5)
C1	C6	C5	C4	53.1(6)	C9	C10	C11	C12	-2.0(7)
O2	N1	C8	C7	56.3(5)	C9	C14	C13	C12	0.3(7)
C2	C1	C6	C5	-56.9(5)	C10	C9	C14	C13	-1.2(6)
C2	C3	C4	C5	55.6(5)	C10	C11	C12	C13	1.0(8)
C2	C7	C9	C10	106.3(5)	C11	C10	C9	C14	2.0(7)
C2	C7	C9	C14	-71.7(5)	C11	C12	C13	C14	-0.2(8)
O3	N1	C8	C7	-125.0(5)					