



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Catálisis por puente de hidrógeno con silanoles aplicada a la reacción de Friedel-Crafts entre indol y β -nitroestireno.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA.

Q. Hugo García Hernández.

Dr. Marcos Hernández Rodríguez.
Instituto de Química. Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria. Delegación
Coyoacán, C.P. 04510, CDMX.

Ciudad de México, Noviembre 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. José Luis Arias Téllez.

VOCAL: Dra. Teresa Mancilla Percino.

VOCAL: Dr. Héctor García Ortega.

VOCAL: Dr. Vojtech Jancik.

SECRETARIO: Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro.

ASESOR DEL TEMA:



Dr. Marcos Hernández Rodríguez.

SUSTENTANTE:



Q. Hugo García Hernández

Agradecimientos

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas y al Instituto de Química de la UNAM, por las facilidades otorgadas para el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Marcos Hernández Rodríguez, por el incontable tiempo y las infinitas enseñanzas que recibí bajo su asesoría.

A la Q. María de los Ángeles Peña González, por los espectros que me ayudo a obtener y la capacitación que recibí para el uso de los equipos de RMN. A la M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso, a la Q. Eréndira García Ríos y a la M. en C. Lucero Mayra Rios Ruiz por los cromatogramas que me ayudaron a obtener. Al Dr. Francisco Javier Pérez Flores, al I.Q. Luis Velasco Ibarra y a la Dra. María del Carmen García González por los espectros de masas que me ayudaron a obtener.

A CONACyT México, por la beca otorgada con el número 625304 y número de becario 336324.

A DGAPA-UNAM (proyecto IN209915) y CONACyT (proyecto 254014) por los financiamientos otorgados. Se emplearon recursos de supercomputo a través de DGCTIC, UNAM (SC16-1-IR-109).

A los miembros de mi jurado: al Dr. José Luis Arias Téllez, la Dra. Teresa Mancilla Percino, al Dr. Héctor García Ortega, al Dr. Vojtech Jancik y a la Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro, por el tiempo que se tomaron para leer el presente informe y por los consejos que recibí de cada uno de ellos.

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 1-2 del Instituto de Química, UNAM.

Índice

1. Antecedentes	1
2. Hipótesis	3
3. Objetivo General	4
4. Resultados y Discusión	4
5. Conclusiones	14
6. Parte Experimental	14
7. Referencias	21

1. Antecedentes.

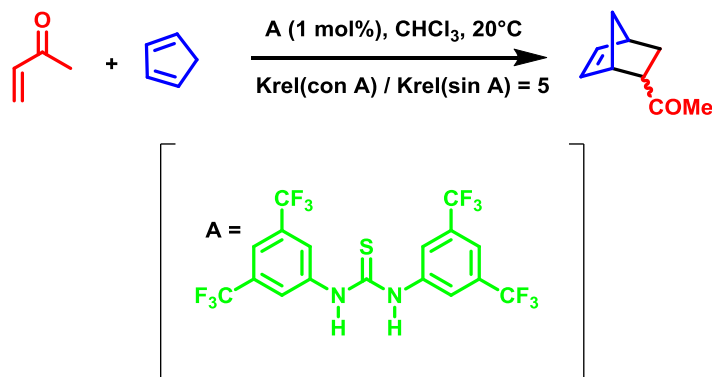
La catálisis con moléculas orgánicas pequeñas (organocatálisis) es una de las áreas de la química con mayor importancia en los últimos años. Con más de 10 años desde que empezó formalmente su desarrollo por List y MacMillan¹ ha logrado en poco tiempo una cantidad considerable de artículos de investigación original,² números enteros de Chemical Reviews y Accounts of Chemical Research para recopilar los descubrimientos llevados a cabo en uno de los tópicos más candentes actualmente³. A diferencia de los otros tipos de catálisis que existen con metales de transición, los organocatalizadores tienen la ventaja de ser insensibles a la humedad y al medio ambiente, son obtenidos de compuestos quirales baratos, las condiciones de reacción son suaves, lo cual hace que sean operacionalmente sencillos de manejar.

Otro aspecto interesante de los organocatalizadores es que el tipo de activación que llevan a cabo es muy específico y generalmente no interactúan con otras moléculas, por lo cual se pueden diseñar reacciones en cascada o “one pot” involucrando diferentes tipos de catálisis y llevar a cabo la síntesis de compuestos complejos a partir de materias primas muy sencillas.^{4,5}

Dentro de las formas de activar las moléculas por organocatálisis existe un tipo de catálisis que aprovecha los puentes de hidrógeno entre el catalizador y los sustratos para controlar y acelerar algunas reacciones orgánicas. Dentro de los sistemas biológicos, los puentes de hidrógeno tienen una conocida función estructural, lo cual hace que se pase por alto las funciones catalíticas que desempeñan. Las enzimas emplean los puentes de hidrógeno interactuando con los sustratos, disminuyendo la energía de activación y estabilizando los intermediarios aniónicos generados durante la reacción.⁶

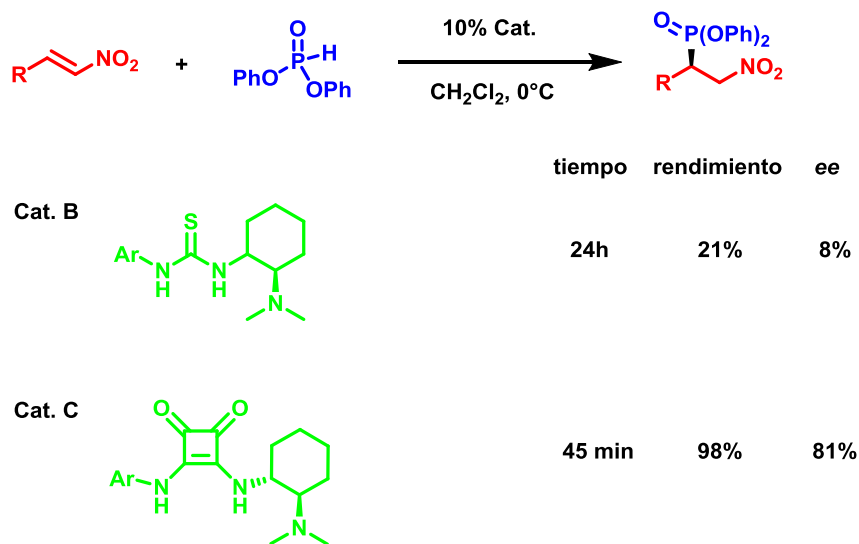
Cabe destacar además que, gracias a la cercana asociación que existe entre el catalizador y el sustrato, es posible llevar a cabo este tipo de catálisis de manera enantioselectiva.

La activación por puente de hidrógeno en enzimas ya estaba reportada en la literatura. Sin embargo, no se empezaron a estudiar catalizadores artificiales que emplearan puentes de hidrógeno hasta mediados de los 90's. Las primeras moléculas sintéticas para esta activación fueron (tio)ureas las cuales son capaces de formar dos puentes de hidrógeno en un mismo plano. La síntesis de éstos sistemas suele ser sencilla y las moléculas resultantes estables. La más notable de ellas es la tiourea de Schreiner (**A**)^{7,8} la cual con los grupos arilo electroattractores acidifican el NH. Su versatilidad se demuestra en la variedad de reacciones que promueve, por ejemplo: Friedel-Crafts,⁹ adición a nitronas,¹⁰ Baylis-Hillman,¹¹ Diels-Alder,⁸ entre otras. En el esquema 1 se observa el efecto de esta tiourea en la velocidad de la reacción de Diels-Alder.



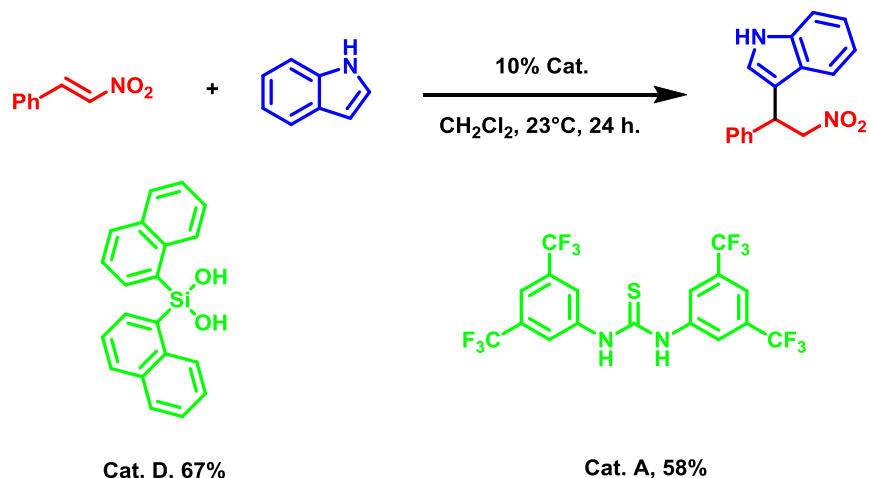
Esquema 1. Efecto catalítico de la tiourea de Schreiner en la reacción de Diels-Alder.⁸

Otras estructuras que sirven para catálisis por puente de hidrógeno son las amidas cuadradas.¹² Estos compuestos han sido desarrollados recientemente y han sido exitosos donde las tioureas tienen rendimientos bajos. Tal es el caso de la adición de difenilfosfito a nitroalquenos donde, después de un día, la tiourea promovió poco la reacción mientras que la amida cuadrada, en menos de una hora, hace a la reacción cuantitativa además de estereoselectiva (Esquema 2).^{13,14}



Esquema 2. Adición de Michael de difenilfosfito a nitroalquenos catalizada con una tiourea y con una amida cuadrada quiral.^{13,14}

En el año 2011, Mattson y colaboradores¹⁵ descubrieron un nuevo tipo de catalizador del tipo silanodiol, a partir de las observaciones hechas por Kondo en donde se utilizan silanodiolos para el reconocimiento de algunos iones pequeños.¹⁶ En su reporte, Mattson ejemplifica el uso de diarilsilanodiolos para la adición conjugada del indol al β -nitroestireno, resultando el silanodiol un mejor catalizador para esta reacción comparado con la tiourea de Schreiner (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción de Friedel-Crafts entre indol y β -nitroestireno catalizada por dos distintos tipos de catalizadores.¹⁵

A partir del trabajo de Mattson, se tuvo la idea de probar otro tipo de silanodíoles como catalizadores de puente de hidrógeno (Figura 1). Los nuevos silanodíoles a probar tendrían sustituyentes del tipo alcoxi lo que, en principio, aumentaría la acidez del grupo OH, haciéndolos así un mejor catalizador por puente de hidrógeno. Para la síntesis de estos nuevos silanodíoles el Dr. Vojtech Jancik ha desarrollado una ruta eficiente diferente a la reportada por tetracloruro de silicio.¹⁷ Por ello se estudiarán el di-*ter*-butoxisilanodiol, el trifenilmetoxisilanotriol y el tri-*ter*-butoxisilanol sintetizados en su grupo para estudiar sus propiedades catalíticas, también se sintetizarán díoles quirales los cuales se transformarán a los silanodíoles quirales y posteriormente se evaluarán estas moléculas como catalizadores quirales.

2. Hipótesis.

Si los silanodíoles tuvieran 2 grupos alcóxido en lugar de 2 grupos arilo serían mejores donadores de puente de hidrógeno debido al efecto inductivo de los oxígenos sobre el silicio. Además, la incorporación de grupos quirales sería fácil a partir de alcoholes o díoles quirales. Con lo cual en conjunto hace a estas moléculas atractivas para catálisis por puente de hidrógeno (Figura1).

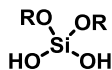


Figura 1. Nuevos silanodíoles con grupos alcoxi como sustituyentes.

3. Objetivo general.

Estudiar la actividad catalítica por puente de hidrógeno de alcoxisilanoles.

3.1 Objetivos particulares.

- Evaluar las propiedades catalíticas de silanoles en la reacción de Friedel-Crafts entre β -nitroestireno e indol.
- Estudiar el efecto de una cantidad diferente de donadores de puente de hidrógeno en el catalizador (silanol-silanodiol-silanotriol).
- Optimizar la reacción de Friedel-Crafts y hacerla aplicable para otros electrófilos.
- Evaluar la enantioselectividad de la reacción Friedel-Crafts con un silanodiol quiral.
- Explicar el proceso de asociación/activación del catalizador con el electrófilo.

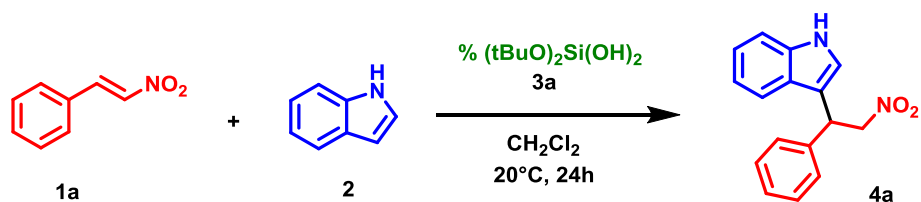
4. Resultados y discusión.

4.1 Evaluación catalítica del silanodiol.

Se empleó el di-*ter*-butoxisilanodiol (DSD) como molécula modelo para estudiar la actividad catalítica de los dialcoxisilanodiolos. Se aplicó este catalizador a la reacción de Friedel-Crafts entre el indol y el β -nitroestireno ya que es una de las reacciones arquetípicas para estudiar la activación por puente de hidrógeno. Las condiciones de reacción para comenzar el estudio basándose en lo descrito en la literatura fue 10% de catalizador en diclorometano como disolvente a 20°C por 24 horas.

En la Tabla 1 se muestran las pruebas que se realizaron para establecer la concentración de la mezcla de reacción en la cual el DSD catalizaba mejor la reacción. En el experimento sin catalizador se observó un mínimo avance de reacción (Exp. 1), al adicionar el catalizador a una reacción diluida se encontró poco efecto en el incremento del rendimiento (Exp. 2-5), sin embargo, cuando la reacción se efectuó a una concentración superior a 1M el rendimiento se incrementó de manera importante llegando a obtener hasta un 60% del producto (Exp. 6-8). Por otra parte, al aumentar la cantidad de catalizador se encontró que el rendimiento de la reacción disminuía (Exp. 9-10), así pues, es notorio que es más efectivo aumentar la concentración de la reacción que aumentar la cantidad del catalizador. En este punto se pensó que la mayor concentración posible es cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de disolvente. A pesar de que los 2 reactivos y el catalizador son sólidos, al mezclarse los tres sólidos se observa que con la ligera molienda de la barra de agitación se inicia la formación de una pasta y luego de un aceite. El líquido observado es el producto el cual se convierte en el disolvente. De esta manera se logra aumentar a un 70% el rendimiento de la reacción e incluso se observa efecto con menores cargas catalíticas (Exp. 11-15).

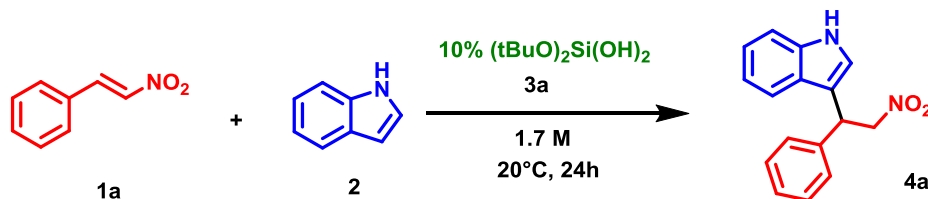
Tabla 1. Reacción de Friedel-Crafts catalizada por di-*ter*-butoxisilanodiol (DSD).



Experimento	Concentración de la reacción.	Catalizador (DSD) (%).	Rendimiento (%).
1	3.4M	0	8
2	0.05 M	10	6
3	0.1 M	10	8
4	0.34 M	10	8
5	0.85 M	10	15
6	1.7 M	10	47
7	3.4 M	10	60
8	6.8 M	10	63
9	1.7 M	20	26
10	3.4 M	20	44
11	Sin disolvente	1	40
12	Sin disolvente	5	66
13	Sin disolvente	10	69
14	Sin disolvente	20	70
15	Sin disolvente	40	63

Con el fin de encontrar las mejores condiciones para efectuar la reacción, se realizaron experimentos utilizando distintos disolventes, cabe mencionar que la concentración utilizada no es 3.4 M sino 1.7 M, esto se debe a la diferente solubilidad que presentan los sustratos en los distintos disolventes. En la Tabla 2 se resumen los resultados obtenidos. Cuando se empleó el disolvente menos polar sin aceptores de puente de hidrógeno se consigue el mejor rendimiento (Exp. 1), al aumentar la polaridad disminuye el rendimiento y con disolventes aceptores de puente de hidrógeno se abate completamente la actividad catalítica (Exp. 2-5). En el caso particular de disolventes polares próticos, se encuentra un incremento en el rendimiento seguramente debido por los puentes de hidrógeno que pueden generar (Exp. 6-7).

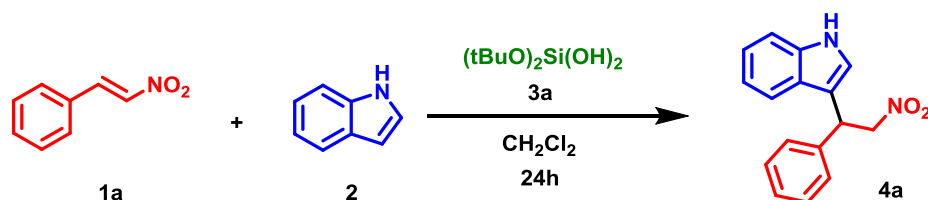
Tabla 2. Reacción de Friedel-Crafts catalizada por di-*ter*-butoxisilanodiol (DSD) en diferentes disolventes.



Experimento	Disolvente	Rendimiento (%)
1	Tolueno	47
2	Acetato de etilo	18
3	DMF	4
4	THF	5
5	DCE	29
6	DCM	47
7	<i>t</i> -BuOH	42
8	MeOH	42

Como eventualmente se evaluarían silanodiolos quirales, se estudió disminuir la temperatura porque generalmente esto aumenta la selectividad de la reacción. En la Tabla 3 se puede observar que cuando la reacción se realiza sin disolvente no hay avance en la reacción con o sin catalizador (Exp. 1-4), esto se debe a que, a temperaturas bajas, los tres sólidos no se funden por completo.

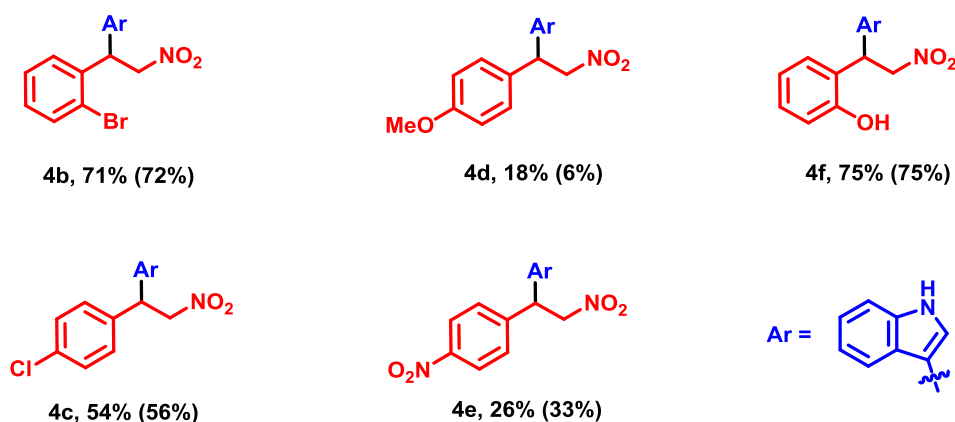
Tabla 3. Reacción de Friedel-Crafts catalizada por di-*ter*-butoxisilanodiol (DSD) a diferentes temperaturas.



Experimento	Concentración	Cat. (DSD) (%)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	Sin disolvente	--	5	Trazas
2	Sin disolvente	10	5	Trazas
3	Sin disolvente	--	-20	Trazas
4	Sin disolvente	10	-20	Trazas
5	3.4 M	--	5	5
6	3.4 M	10	5	47
7	3.4 M	--	-20	5
8	3.4 M	10	-20	5
9	3.4 M	10	20	60

Por el contrario, cuando la reacción se lleva a cabo en diclorometano, nuevamente el experimento sin catalizador presenta un rendimiento mínimo y con catalizador a 5°C el rendimiento es moderado, mientras que a - 20°C la actividad catalítica se suprime (Tabla 3, exp. 5-8).

En el Esquema 4 se muestran los resultados obtenidos al realizar la reacción con otros electrófilos, el rendimiento mostrado entre paréntesis corresponde a los experimentos realizados sin disolvente, mientras que el primer rendimiento es cuando la reacción se realizó con una concentración 3.4M. En los experimentos sin disolvente se obtuvieron resultados muy variables los cuales no son atribuibles únicamente a la reactividad relativa de los electrófilos sino a su solubilidad. Se observó, por ejemplo, que el 4-nitro-1-(2-nitro-etenil)-benceno, a pesar de ser el electrófilo más reactivo presenta un rendimiento bajo debido a su poca solubilidad.

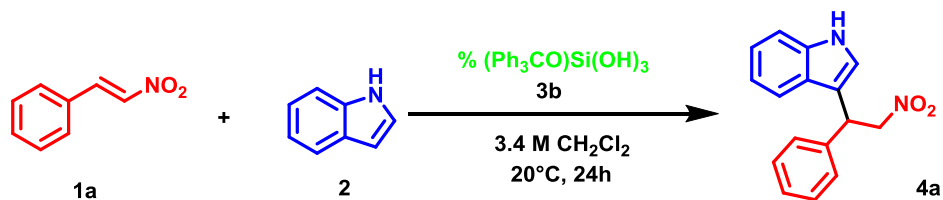


Esquema 4. Productos obtenidos de la reacción de Friedel-Crafts entre indol y diferentes nitroestirenos catalizada por DSD (10%) a 20°C. El primer rendimiento corresponde a la reacción en DCM y el segundo, en paréntesis, cuando se lleva a cabo sin disolvente.

4.2 Evaluación catalítica de silanotriol y silanol.

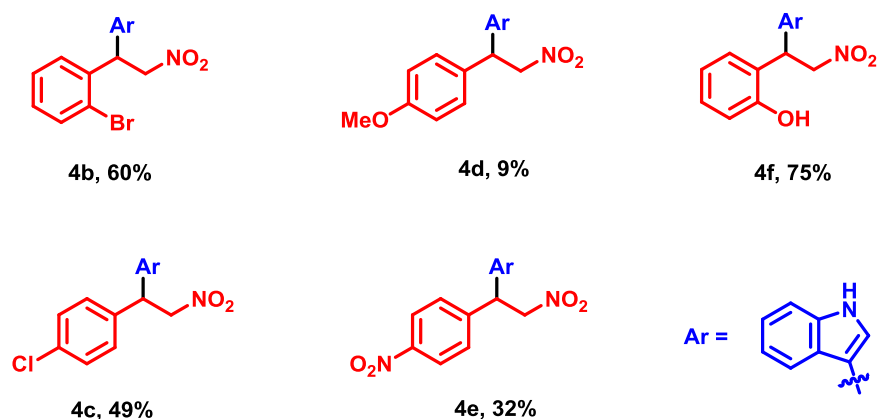
Con fines comparativos, también se evaluaron un silanotriol y un silanol para estudiar si una mayor cantidad de donadores de puente de hidrógeno tiene repercusión en la actividad catalítica. Como silanotriol se empleó trifenilmetoxisilanotriol (TST). Se observó un desempeño semejante al DSD, lo que implicaría que ambos deben tener mecanismos semejantes de activación. En la tabla 4 se observa el efecto en el rendimiento de la reacción al utilizar diferentes porcentajes de catalizador. El mejor resultado es utilizando 10% de TST sin observar una diferencia significativa entre realizarlo sin disolvente o a una concentración de 3.4 M, este resultado es directamente comparable con el experimento 7 de la Tabla 1.

Tabla 4. Reacción de Friedel-Crafts catalizada con trifenilmetoxisilanotriol (TST).



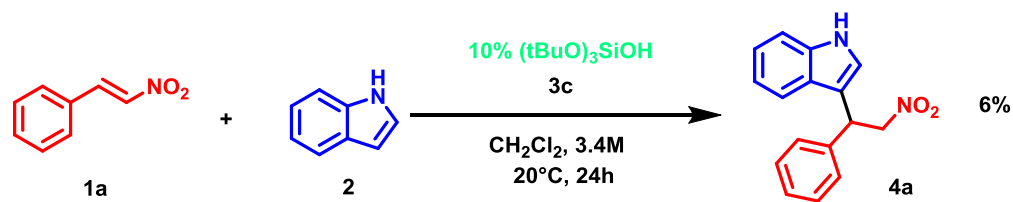
Experimento	Catalizador (TST) (%)	Rendimiento (%)
1	0.5	20
2	1	51
3	5	60
4	10	63
5 (Sin disolvente)	10	61

Se evaluó además la actividad catalítica del TST utilizando diferentes nitroestirenos en la reacción de Friedel-Crafts. Los resultados obtenidos se muestran en el Esquema 5 donde nuevamente se encontró efectos comparables a los obtenidos con DSD mostrados en el Esquema 4.



Esquema 5. Productos obtenidos en la reacción de Friedel-Crafts entre indol y diferentes nitroestirenos catalizada por TST (10%) a 20°C . La reacción se realizó a una concentración 3.4 M.

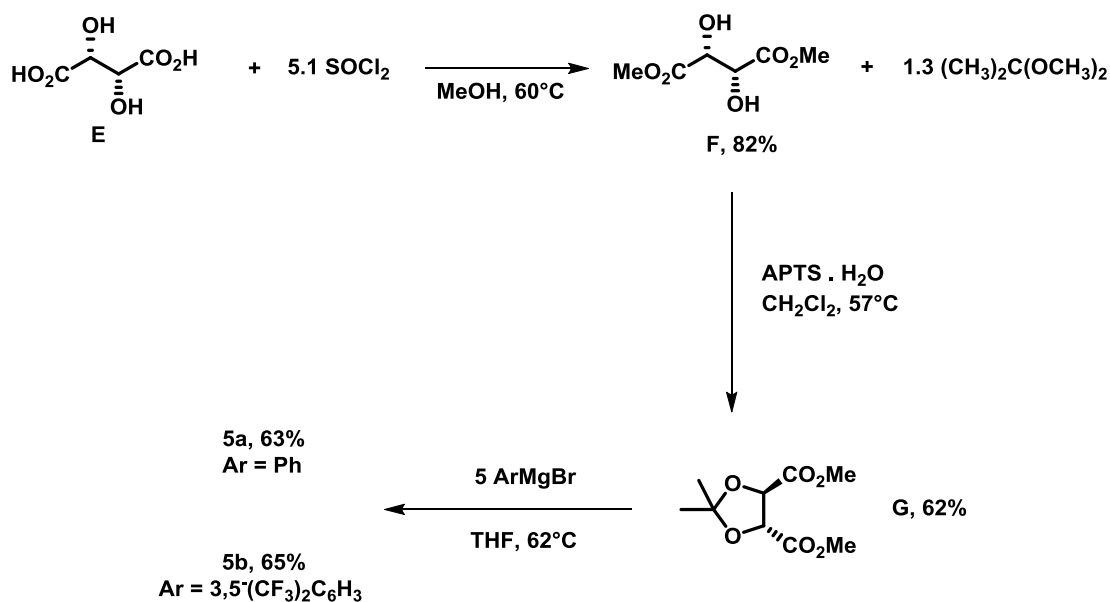
Continuando con el efecto del número de donadores de puente de hidrógeno, se estudió el tri-*ter*-butoxisilanol (3c) (TS) el cual sólo es capaz de realizar un puente de hidrógeno. El Esquema 6 nos muestra la reacción realizada y los resultados experimentales indican la ineficacia del TS, ya que el rendimiento de la reacción es igual al de la reacción sin utilizar catalizador (Tabla 1, exp.1).



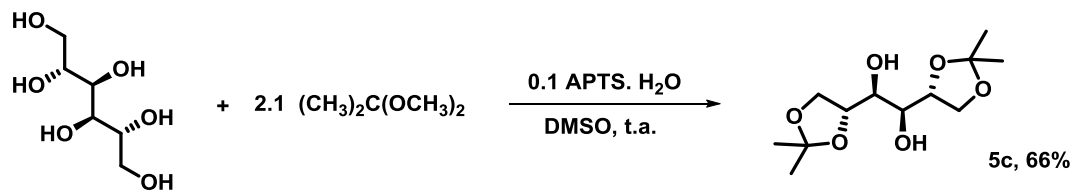
Esquema 6. Reacción de Friedel-Crafts catalizada con tri-*ter*-butoxisilanol (TS).

4.3 Evaluación catalítica de silanodioles quirales.

Para evaluar una posible estereoinducción con silanodioles quirales, se sintetizaron 3 diferentes dioles quirales. Dos de ellos (**5a** y **5b**) son TADDOLes,¹⁸ los cuales se obtuvieron a partir de la esterificación del ácido L-tartárico seguido de la formación del acetónido y por último una adición del reactivo de Grignard (Esquema 7). La síntesis del otro diol (**5c**) es simplemente la formación de un diacetónido del manitol (Esquema 8).



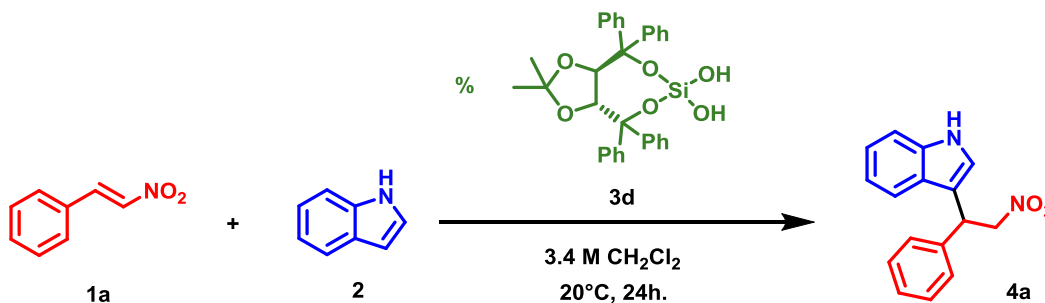
Esquema 7. Síntesis de los TADDOLes **5a** y **5b**.



Esquema 8. Síntesis del diacetónido del manitol.

A partir del diol **5a** el equipo de trabajo del Dr. Jancik sintetizó el catalizador **3d**. Los resultados de las pruebas con dicho catalizador se muestran a continuación en la Tabla 5. El desempeño de este catalizador quiral (**3d**) es semejante en rendimiento al DSD, sin embargo, cuando el producto se analizó por HPLC con columna quiral en todos los casos resultó racémico.

Tabla 5. Reacción de Friedel-Crafts catalizada con el silanodiol **3d**.



Concentración de la reacción	Catalizador (%)	Rendimiento (%)
3.4 M	1	14
3.4 M	5	41
3.4 M	10	58
Sin disolvente	10	65

4.4 Físicoquímica de los catalizadores.

Los resultados experimentales muestran que el silanol **3c** no es un buen catalizador, mientras que el silanodiol **3a** y el silanotriol **3b** tienen desempeños semejantes. En los últimos dos casos los resultados de las tablas 1 y 4 indican que la reacción debe de estar muy concentrada para llevarse a cabo la catálisis; eso nos sugirió que tal vez la forma de actuar del catalizador no era de forma monomérica sino a través de agregados. Para el caso del DSD, existe evidencia experimental que muestra que en dialquilsilanodiolos ocurre una dimerización, así que decidimos estudiar la dimerización del DSD por medio de resonancia magnética nuclear de hidrógeno. Se realizaron experimentos de RMN ^1H con DSD a diferentes concentraciones registrando el valor del OH (Figura 2). Los datos de concentración total y desplazamiento químico tienen un comportamiento sigmoideal que se ajusta al modelo matemático de dimerización.¹⁹ Después de colocar los datos de concentración total y desplazamientos químicos de OH se obtuvo una $K_d = 93.8 \text{ M}^{-1}$ en CDCl_3 con un error de 1.6% (Figura 3). Si la constante K_d fuera igual en diclorometano entonces, en las reacciones que se llevaron a cabo a 3.4 M habría 88% del dímero en la solución.

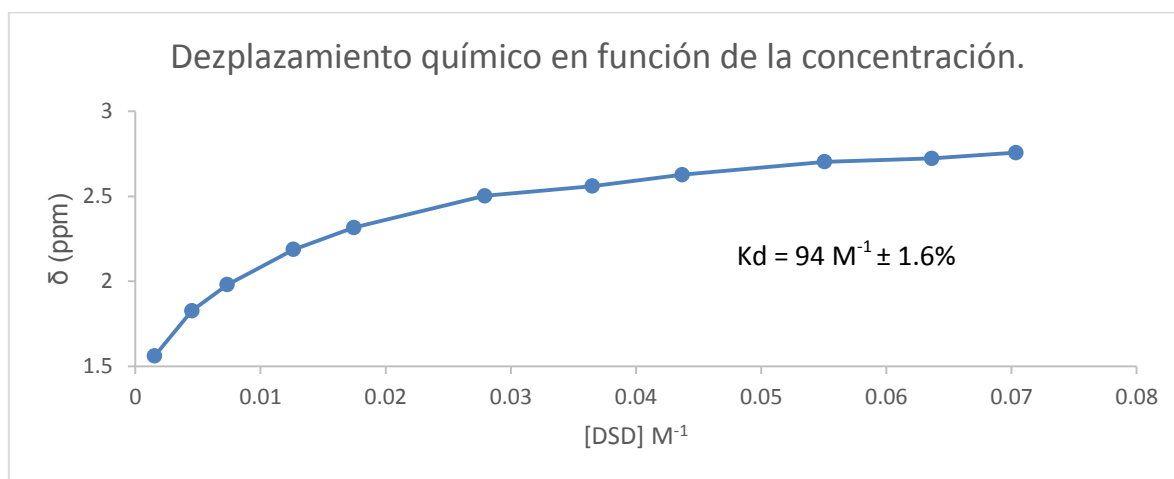
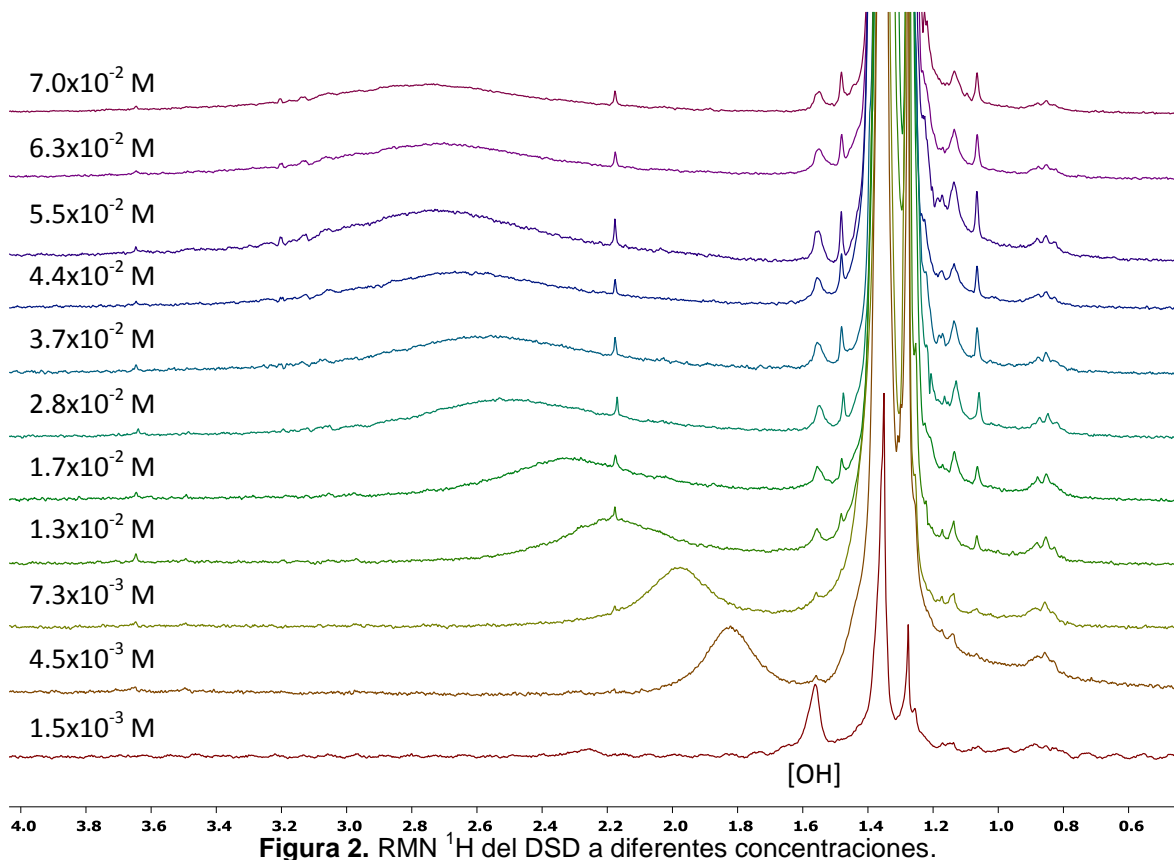
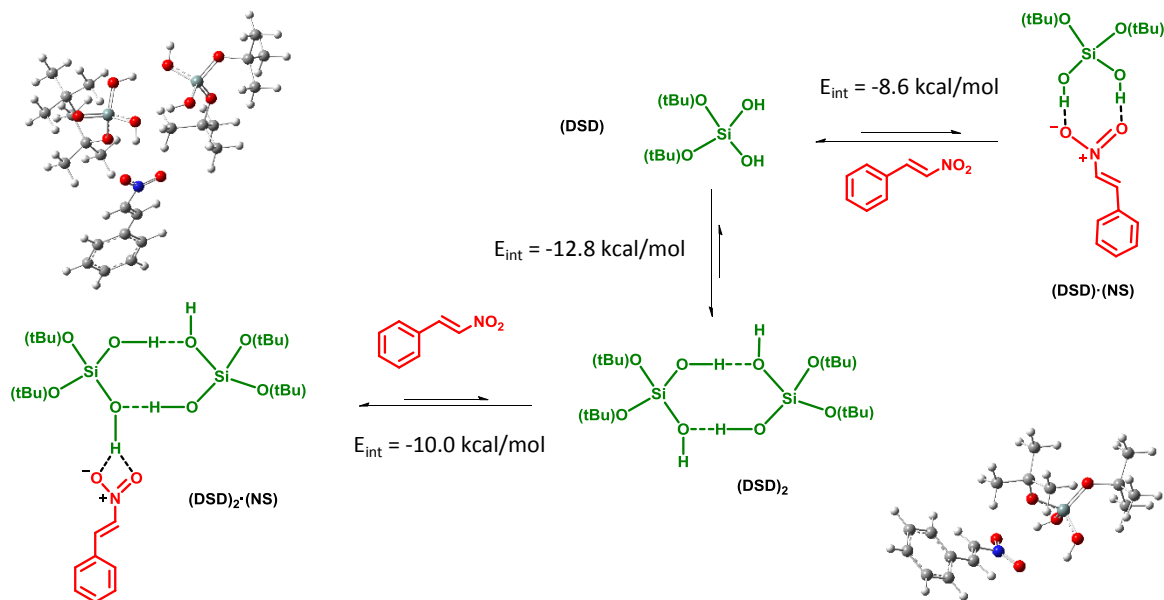


Figura 3. Gráfica del desplazamiento químico del grupo OH en función a la concentración.

Se realizó, además, modelado molecular con DFT en Gaussian con el fin de encontrar las energías de asociación que existen en la reacción. Los resultados que se obtuvieron teóricamente del modelado molecular coinciden con lo observado experimentalmente. La energía de dimerización del DSD está favorecida por $13 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, mientras que la asociación del monómero con el nitroestireno forma un aducto con dos puentes de

hidrógeno (**DSD-NS**) favorecida por $8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, pero el dímero el cual sólo dona un hidrógeno a cada oxígeno del nitrostireno (**(DSD)₂-NS**) se estabiliza con una energía mayor ($10 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) (Esquema 7). Todo este análisis confirma que es el dímero el responsable de la actividad catalítica.



Esquema 9. Energías de asociación existentes entre el catalizador monomérico y dimérico con el electrófilo. Modelado molecular realizado en Gaussian con el método m06-2x/6-31+G(d,p).

De la misma manera que se analizó la dimerización del DSD, se realizó el estudio para el TST y para el TS, sin embargo, se encontró que el grupo OH en el silanotriol tiene un desplazamiento químico de 1.88 ppm a 2.5 ppm en un intervalo de concentración de 0.01 M a 0.09 M, sin mostrar un comportamiento sigmoidal y por lo tanto se concluyó que no existe la formación de dímeros sino de oligómeros mayores, por lo cual no es posible obtener una constante de dimerización. En el caso del monosilanol, el grupo OH se desplaza de 2.29 ppm a 2.65 ppm en un intervalo de concentración de 0.04 M a 0.13 M, lo cual es un indicio de que al igual que el TST, el TS, forma oligómeros con una diferencia en el desplazamiento químico de sólo 0.39 ppm, lo cual nos indica de manera semicuantitativa que la autoasociación es menor.

Otro de los parámetros que nos dice que tan buenos donadores de puente de hidrógeno son los silanoles es mediante la cuantificación del efecto hipsocrómico en un indicador desarrollado por Kozlowsky y colaboradores (Figura 4).²⁰

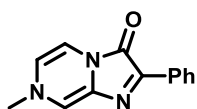


Figura 4. Indicador desarrollado por Kozlowsky y colaboradores.²⁰

El donador de puente de hidrógeno forma un complejo con el indicador. Esto disminuye la energía del LUMO y del HOMO (en diferente magnitud) del indicador. Esta asociación tiene como consecuencia una λ max final diferente al indicador libre (Figura 5).

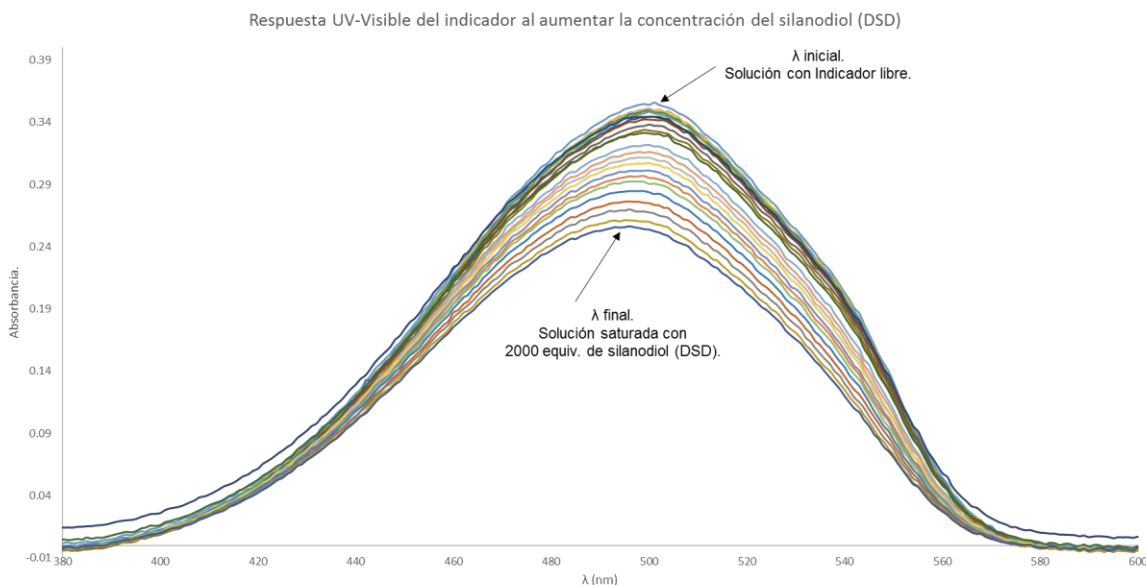


Figura 5. Gráfica de la respuesta UV-Visible del indicador al aumentar la concentración de silanodiol (DSD).

La diferencia de los inversos de las longitudes de onda al inicio del experimento y al llegar a la saturación (cuando ya no hay variación) es el parámetro que indica que tan buen donador de puente de hidrógeno es la molécula (Tabla 6). Los resultados muestran al monosilanol (TS) es el peor de los tres sistemas para donar puente de hidrógeno, lo cual concuerda con lo encontrado experimentalmente. En este experimento el silanotriol (TST) es mejor donador que el silanodiol (DSD), sin embargo, este efecto no se observa en las reacciones de Friedel-Crafts tal vez porque tienen estructuras oligoméricas tridimensionales que impiden el correcto acoplamiento del electrófilo.

Tabla 6. Longitudes de onda medidas para la cuantificación del efecto hipsocrómico.

Catalizador	λ final (nm)	λ inicial (nm)	$(\lambda \text{ final})^{-1} - (\lambda \text{ inicial})^{-1}$ (nm)
Silanol (TS)	496.98	500.00	0.122
Silanodiol (DSD)	494.90	501.90	0.282
Silanotriol (TST)	489.90	501.00	0.452

Finalmente, para explicar porque dímeros u oligómeros son mejores catalizadores respecto a los monómeros, se puede apoyar en lo observado en la literatura para dioles.²¹ Un alcohol que acepta un puente de hidrógeno se vuelve un mejor donador debido a que la electronegatividad del heteroátomo acidifica al hidrógeno restante. En nuestro sistema, el dímero formado crea dos puentes de hidrógeno intermoleculares quedando dos grupos OH libres para llevar a cabo la catálisis.

5. Conclusiones.

Los silanoles pueden ser útiles para catálisis por puente de hidrógeno, pero se requiere que sean silanodíoles o silanotrioles los cuales forman dímeros y oligómeros respectivamente, siendo estas especies las responsables de la catálisis. Por ello, solo en soluciones muy concentradas o sin disolvente hay activación por estas moléculas. Además, se pueden incorporar díoles quirales para hacer catalizadores quirales pero se requiere un mayor número de sistemas estructuralmente diversos para entender los requerimientos estereoelectrónicos de la reacción y hacerla enantioselectiva.

6. Parte experimental.

6.1 Aspectos generales.

Los reactivos y disolventes utilizados en las reacciones son reactivos Sigma- Aldrich® u otro distribuidor comercial en grado analítico. Las purificaciones se llevaron a cabo por cromatografía en columna tipo *flash* con Merck sílice No. 60 (0.40-0.63 mm, 230-400 mesh) como fase estacionaria. Las cromatografías en capa fina se realizaron en cromatofolios con soporte de aluminio Merck® TLC 60 GF254.

La agitación de las mezclas de reacción fueron efectuadas con agitadores magnéticos. Los reveladores que se utilizaron para el seguimiento de las reacciones en CCF fueron luz UV y yodo.

Los productos **4a-4f** fueron purificados por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 90:10 hexano/AcOEt.

Los análisis de RMN-¹H y RMN-¹³C se realizaron en un espectrómetro Varian Inova (300 MHz) y en un Jeol Eclipse (300 MHz). Los disolventes utilizados para estos análisis fueron CDCl₃, D₂O y DMSO-d₆ y como referencia interna tetrametilsilano (TMS). En los espectros de RMN los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm y las multiplicidades se indican como: (s) simple, (d) doblete, (t) triplete, (c) cuadruplete, (q) quintuplete y (m) multiplete.

Los estudios de UV-visible se realizaron en un Espectrómetro Cary 50 de Varian. Inicio = 750.0 nm; Parar = 250.0 nm; Vel. Barrido UV-Vis = 4800.00 nm·min⁻¹; Intervalo Datos UV-Vis = 1.00 nm; Tiempo med. UV-Vis = 0.0125 s; Modo de haz = doble.

6.2 Procedimiento general para la reacción de Friedel-Crafts, compuestos 4a-4f.

En un vial de 4 mL se pesó el correspondiente β -nitroestireno (0.34 mmol, 1 equiv.) y se agregó 0.034 mmol, 0.1 equiv. del catalizador a utilizar, y se añadió una barra de agitación magnética. En el caso de la reacción con disolvente se adicionó 0.1 mL de DCM y se dejó en agitación por 5 min a 20 °C. Concluido ese tiempo se adicionaron 60 mg de indol (0.51 mmol, 1.5 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó en agitación por un periodo de tiempo de 24 horas a 20 °C.

Los datos espectroscópicos concuerdan con lo reportado previamente.²²

3-(2-nitro-1-feniletíl)indol, 4a.

Se obtuvo un aceite de color amarillo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 7H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 12.3, 8.0$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 12.3, 8.0$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 139.2, 136.5, 129.0, 127.8, 127.6, 126.1, 122.7, 121.7, 120.0, 119.0, 114.3, 111.5, 79.6, 41.6.

3-(1-(2-bromofenil)-2-nitroetil)indol, 4b.

Se obtuvo un aceite de color café rojizo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 – 6.98 (m, 6H), 5.7 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.97 – 4.84 (m, 2H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 138.1, 136.5, 133.5, 129.2, 128.0, 126.2, 124.5, 122.8, 122.0, 120.0, 119.0, 113.3, 111.5, 77.9, 40.7.

3-(1-(4-clorofenil)-2-nitroetil)indol, 4c.

Se obtuvo un aceite de color café rojizo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.30 – 7.14 (m, 6H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.11 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 12.5, 7.9$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 12.5, 7.9$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 137.8, 136.5, 133.4, 129.2, 129.1, 125.9, 122.9, 121.6, 120.1, 118.8, 113.9, 111.6, 79.3, 41.0.

3-(1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil)indol, 4d.

Se obtuvo un aceite de color café rojizo.

RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.06 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 4H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.33 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 12.9, 8.2$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 158.4, 137.6, 135.8, 129.1, 127.5, 126.8, 124.5, 123.2, 120.1, 113.7, 110.8, 110.5, 76.7, 55.1, 41.8.

3-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)etil)indol, 4e.

Se obtuvo un aceite de color café rojizo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.1 – 7.02 (m, 2H), 5.27 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 12.8, 8.9$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 12.8, 8.9$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 147.4, 146.8, 136.6, 128.8, 125.7, 124.2, 123.2, 121.7, 120.4, 118.6, 113.0, 111.7, 41.3.

2-(1-(1*H*-indol-3-il)-2-nitroetil)fenol, **4f**.

Se obtuvo un aceite de color café rojizo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.04 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22 – 7.01 (m, 5H), 6.84 – 6.79 (m, 1H), 6.72 – 6.69 (m, 1H), 5.46 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.5, 7.9$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 12.5, 7.9$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 153.5, 136.5, 129.2, 128.8, 126.3, 125.5, 122.7, 122.1, 121.3, 120.0, 119.1, 116.3, 113.4, 111.5, 78.1, 53.5, 36.3.

6.3 Procedimiento para la formación de los TADDOLes 5a y 5b.

6.3.1 Formación de L-tartrato de dimetilo, **F**.

En un matraz bola de 2 bocas de 50 mL se pesó 2.25 g de L-ácido tartárico (15 mmol, 1 equiv.) y se colocó una barra de agitación magnética. Una de las bocas se tapó con un septum y en la segunda boca se adaptó un refrigerante. Todo el sistema se purgó con nitrógeno y al final del procedimiento se tapó también el extremo del refrigerante que se encontraba abierto. Una vez que el sistema se encontró purgado y bien sellado se añadieron 7.1 mL de metanol anhidro. Todo el sistema se sumergió en un baño de hielo (0°C) y en la boca libre del matraz se adaptó una salida de gases que era burbujeada en una solución saturada de bicarbonato de sodio, la cual también estaba sumergida en un baño de hielo (0°C). Se adicionó por el lado cerca al medio de reacción 5.6 mL de cloruro de tionilo (77 mmol, 5.1 equiv.) de manera lenta y cuidadosa, y se dejaron escapar los gases que no se condensaron. Terminando de añadir el cloruro de tionilo y una vez que se observó una disminución considerable en los vapores producidos por la reacción, el matraz se retiró del baño de hielo y se desconectó el burbujeador del sistema. Se calentó a reflujo por un tiempo de 4 horas. Terminado el tiempo de la reacción se detuvo el calentamiento y se esperó a que el sistema llegara al equilibrio térmico con el ambiente, posteriormente se evaporó el exceso de metanol en el rotavapor. El aceite amarillo que se obtuvo se vertió en 5 mL de agua destilada y se realizaron 5 extracciones con 5 mL de acetato de etilo cada extracción. Se juntaron las fases orgánicas y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente en el rotavapor y se obtuvieron 2.2g de un aceite amarillo con rendimiento de 82%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.55 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.52 (s, 2H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.2, 73.5, 54.3.

6.3.2 Formación de (*R,R*)-2,2-dimetil-4,5-dimetoxicarbonil-1,3-dioxolano, **G**.

En un matraz bola de 50 mL se pesó 1 g (5.6 mmol, 1 equiv.) de L-tartrato de dimetilo, se adicionaron 106.5 mg (0.56 mmol, 0.1 equiv.) de ácido *p*-toluensulfónico, y se disolvieron en 10 mL de cloroformo, y se agregó una barra de agitación magnética. Se adaptó un refrigerante al matraz y se adicionaron 0.9 mL (7.3 mmol, 1.3 equiv.) de 2,2-dimetoxipropano, se calentó el sistema a reflujo con agitación constante por un periodo de

8 horas. Terminado el tiempo de reacción, se detuvo el calentamiento y se esperó a que el sistema llegara al equilibrio térmico con el ambiente. Se evaporó el cloroformo en el rotavapor y el aceite obtenido se vertió en 10 mL de agua destilada, se realizaron 5 extracciones con 10 mL de acetato de etilo, se juntaron las fases orgánicas, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente en el rotavapor. Se obtuvo un aceite verdoso que se destiló a 85°C con ayuda del sistema Kugelrohr. Al final del procedimiento se obtuvieron 752.8 mg (62%) de un aceite amarillo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.89 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 1.51 (s, 6H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 172.1, 116.5, 78.1, 53.9, 27.5.

6.3.3 Procedimiento general para la formación de los TADDOLes 5a y 5b.

*Todo el material de vidrio utilizado para esta reacción estuvo dentro de una estufa a 120°C por 24 horas.

Formación del reactivo de Grignard.

En un matraz bola de 2 bocas de 50 mL se pesaron 607.5 mg de magnesio (25 mmol, 5.5 equiv.) en presentación de virutas y se colocó una barra magnética de agitación, además se añadió un pequeño cristal de yodo como iniciador. Se adaptó un refrigerante en una de las bocas del matraz y la segunda boca se tapó con un septum. Se purgó entonces el sistema con nitrógeno y finalizando esta acción se tapó también el refrigerante con un septum. Se añadieron 17 mL de THF anhidro y se inició la agitación. Por la boca del matraz que no tiene refrigerante se adaptó una jeringa cargada con 23 mmol (5 equiv.) de bromobenceno o de 3,5-Bis(trifluorometil)bromobenceno (según sea el caso), el cual se añadió entonces una tercera parte del volumen total y se esperó a que la reacción comenzara, lo cual sucedió cuando la solución perdió el tono rojizo que le había proporcionado el cristal de yodo, además de que se apreció la exotermia de la reacción. El compuesto halogenado restante se terminó por adicionar poco a poco en un intervalo de 15 minutos. Se consideró que la reacción había terminado cuando se observó una disminución de las virutas de magnesio en al menos un 90%.

Por otra parte, se pesó en un matraz bola 1 g (4.6 mmol, 1 equiv.) del acetónido **G**, se colocó una barra magnética de agitación y se le adaptó un refrigerante al matraz. El sistema se purgó con nitrógeno y se tapó el refrigerante con un septum. Se añadieron entonces 5 mL de THF anhidro y se colocó el sistema en un baño de hielo (0°C). Con la ayuda de una jeringa y una aguja larga se tomó el reactivo de Grignard preparado con anterioridad y se adicionó poco a poco, en un intervalo de 30 minutos, a la solución que contenía al acetónido, manteniendo una agitación constante. Al concluir la adición, se retiró el sistema del baño de hielo y se calentó a reflujo por un periodo de 2 horas. Finalizando el tiempo de reacción se detuvo el calentamiento, y se dejó a que alcanzara el equilibrio térmico con el ambiente. Transcurrido ese tiempo, el matraz se sumergió en un nuevo baño de hielo (0°C) y se adicionaron 20 mL de una solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción. El sistema se retiró del baño de hielo, se separaron las

fases y se realizaron 4 extracciones a la fase acuosa con 20 mL de acetato de etilo cada extracción, se juntaron las fases, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente en el rotavapor.

(S,S)-2,2-dimetil-4,5-Bis(difenilhidroximetil)-1,3-dioxolano, 5a.

El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 95:05 hexano/AcOEt, obteniendo 1.34 g de un sólido de color blanco con rendimiento de 63%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54 – 7.51 (m, 4H), 7.36 – 7.24 (m, 16H), 4.59 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.03 (s, 6H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 128.7, 128.2, 127.7, 127.4, 109.6, 81.0, 78.2, 27.2.

(S,S)-2,2-dimetil-4,5-tetra(3,5-bistrifluorometilfenil)-1,3-dioxolano, 5b.

El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 95:05 hexano/AcOEt, obteniendo 1.18 g de un sólido de color blanco con rendimiento de 65%.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 (s, 4H), 7.93 (s, 2H), 7.79 (s, 6H), 4.75 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 1.10 (s, 6H).

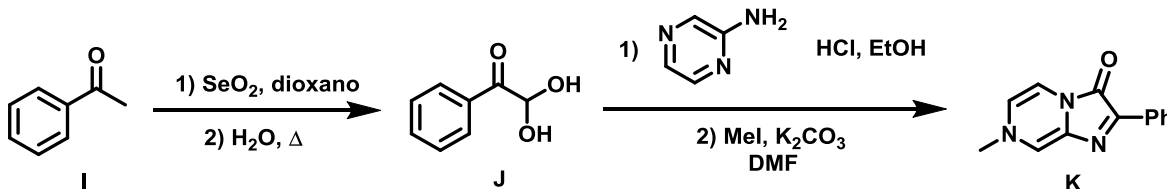
6.4 Procedimiento para la formación del diacetónido del manitol, 5c.

Se pesó 1.5 g de D-manitol (8.2 mmol, 1 equiv.) en un matraz bola, se agregaron 2.12 mL de 2,2-dimetoxipropano (17 mmol, 2.1 equiv.), y se agregaron también 6 mL de DMSO anhidro como disolvente. Se adicionaron 0.156 g de ácido *p*-toluensulfónico (0.82 mmol, 0.1 equiv.) y se agregó una barra de agitación magnética. La mezcla de reacción se dejó con agitación constante a temperatura ambiente por un lapso de 21 horas. Pasado el tiempo de reacción se adicionaron 0.7 mL de piridina, después se vertió la mezcla de reacción en 20 mL de agua destilada y se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 8 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó en el rotavapor. El crudo obtenido fue recristalizado en éter de petróleo. Se obtuvieron 1.1 g de un sólido blanco con 66% de rendimiento.

1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-D-manitol, 5c.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.23 – 4.16 (c, 2H), 4.12 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 2H), 3.77 – 3.72 (m, 2H), 2.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.36 (s, 6H).

6.5 Procedimiento para la formación del indicador K.



Esquema 10. Síntesis del indicador desarrollado por Kozlowsky.²⁰

6.5.1 Formación de 2,2-dihidroxi-1-feniletan-1-ona, J.

En un matraz bola se pesó 1 g de dióxido de selenio (9 mmol, 1 equiv.), se agregaron 5 mL de agua destilada y 0.5 mL de etanol y se agregó también una barra de agitación. La mezcla de reacción se calentó a 55°C con agitación constante hasta que el sólido se disolvió por completo. Posteriormente se agregó 1.08 g de acetofenona (9 mmol, 1 equiv.) y se calentó la reacción a reflujo. La mezcla de reacción tenía un color anaranjado cuando se inició el reflujo, después de dos horas de calentamiento el color cambió a rojo intenso, y tras otras dos horas de reflujo apareció un precipitado (dióxido de selenio). La reacción se dejó a reflujo por 6 horas más. Terminado el tiempo de reacción, la solución se filtró en caliente y se secaron las aguas madres en el rotavapor. El aceite que se obtuvo se colocó en un matraz con una barra de agitación y se le adicionaron 5 mL de agua destilada, la mezcla de reacción se calentó por 2 horas hasta observar la formación de un sólido blanco. Finalizado el tiempo, el sólido se separó por filtración y se lavó con agua destilada. Al final del procedimiento se obtuvo 1g (70%) de un sólido blanco.

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 – 8.05 (m, 2H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 3.66 (s, 2H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 196.8, 134.1, 133.9, 129.9, 129.1, 89.5.

6.5.2 Formación de 7-metil-2-fenilimidazol[1,2-a]pirazin-3(7H)-ona, K.

En un matraz bola se pesaron 500 mg de aminopirazina (5.2 mmol, 1 equiv.) y se disolvieron en 3 mL de etanol, se adicionaron también 0.5 mL de ácido clorhídrico concentrado y se agregó una barra de agitación. Por otra parte, se pesaron en un vial 700 mg de J (7.8 mmol, 1.5 equiv.) y se disolvieron en 2 mL de etanol, esta solución se agregó al matraz de reacción. La mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Terminado el tiempo, se filtró la mezcla de reacción y el sólido se lavó con 10 mL de acetato de etilo y posteriormente se lavó con 10 mL de agua destilada. El sólido obtenido se colocó en un matraz bola y se le adicionaron 2.4 mL de DMF, se agregaron también 0.04 mL de yoduro de metilo (5.2 mmol, 1 equiv.) y 800 mg de carbonato de potasio (5.2 mmol 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 25 minutos. Al finalizar el tiempo se agregaron 5 mL de diclorometano y se secó la mezcla de reacción con sulfato de sodio

anhidro. Se secó el disolvente en el rotavapor y el producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 90:10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, obteniendo 323 mg de un sólido de color rojo con rendimiento de 54%.

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 – 8.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.52 – 7.32 (m, 5H), 6.88 – 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 174.2, 140.8, 134.4, 129.7, 129.0, 128.7, 128.2, 126.8, 126.5, 119.6, 112.5, 100.0, 43.4.

6.6 Experimentos para determinar el parámetro reportado por Kozlowsky.²⁰

En un matraz aforado de 5 mL se pesaron 5 mg del indicador **K** y se llevó al aforo con diclorometano. De esta solución se tomaron 50 μL y se aforaron ahora en un matraz de 10 mL con diclorometano. Se colocaron 0.5 mL de la solución final en una celda de vidrio y se obtuvo el primer espectro de UV-Visible (λ inicial). Por otra parte, se preparó una solución de DSD 0.055 M y se tomaron 1.5 μL de esta solución (20 equivalentes) que se agregaron a la celda de vidrio y se obtuvo el segundo espectro de UV-Visible. El experimento prosiguió de esta manera hasta que se obtuvo un valor de λ constante (λ final).

7. Referencias.

1. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395. (b) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243.
2. MacMillan, D. W. C.; *Nature*, **2008**, 455, 304.
3. (a) List, B.; *Asymmetric Organocatalysis (Topics in Current Chemistry)*, **2010**, Springer-Verlag, Berlin. (b) Pellissier, H.; Spivey, J. J.; *Recent Developments in Asymmetric Organocatalysis*, **2010**, Royal Society of Chemistry. (c) Berkessel, A.; Gröger, H.; *Asymmetric Organocatalysis*, **2005**, Wiley-VCH. (d) *Chem. Rev.*, **2007**, 107, No. 12 (Edición especial sobre organocatálisis). (e) *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, No. 8 (Edición especial sobre organocatálisis).
4. Albrecht, Ł.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 8492.
5. (a) Enders, D.; Wang, C.; Bats, J. W.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 7539. (b) Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G.; *Nature*, **2006**, 441, 861. (c) Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Raabe, G.; Bats, J. W.; *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 267.
6. Jacobsen, E. N.; Knowles, R. R.; *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2010**, 107, 20678.
7. Zhang, Z.; Schreiner, P. R.; *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1187.
8. Zhang, Z.; Bao, Z.; Xing, H.; *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 3151.
9. Dessole, G.; Herrera, P. R.; Ricci, A.; *Synlett*, **2004**, 2374.
10. Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 2817.
11. Masher, D. J.; Connon, S. J.; *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1301.
12. Aleman, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A.; *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 6890.
13. Wang, W.; *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 1052.
14. Rawal, V.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 153.
15. Schafer, A. G.; Wieting, J. M.; Mattson, A. E.; *Org. Lett.*, **2011**, 13, 5228.

16. Kondo, S.; Harada, T.; Tanka, R.; Unno, M.; *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4621.
17. Trabajo no publicado.
18. Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 92.
19. (a) Thordan, P.; *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 1305. (b) <http://supramolecular.org>
20. Walvoord, R. R.; Huynh, P. N. H.; Kozlowski, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 16055.
21. (a) Thadani, A. N.; Stankovic, A. R.; Rawal, V. H.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, 101, 5846. (b) Du, H.; Zhao, D.; Ding, K.; *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 5964.
22. Habib, P. M.; Kavala, V.; Kuo, C.-W.; Raihan, M. J.; Yao, C.-F.; *Tetrahedron*, **2010**, 66, 7050.