

Contribución Latinoamericana a la exploración y aplicaciones de los procesos órgano-catalíticos

Deissy Jaramillo-Gutierrez, Camilo Morales-Manrique,
Paola Acosta-Guzman, James Guevara-Pulido*

Universidad El Bosque, Facultad de Ciencias, INQA, Bogotá Colombia

(*) joguevara@unbosque.edu.co

Recibido: 18/03/2022

Aceptado: 01/04/2022

Resumen

El rol de la catálisis ha sido vital en el desarrollo industrial y económico de la sociedad. En química, la catálisis es especialmente útil para acelerar las velocidades de reacción, reducir el gasto energético y mejorar los rendimientos experimentales. En el campo de la síntesis orgánica, el desarrollo de catalizadores que promueven reacciones con productos enantiopuros o enantio-enriquecidos es de vital interés en la producción de fármacos y agroquímicos. De hecho, el 60% de los fármacos comerciales presentan al menos un centro estereogénico y se administran como enantiómeros puros o racematos; sin embargo, la demanda de sustancias puras ópticamente activas ha aumentado en las últimas décadas debido a las marcadas diferencias en los perfiles farmacológicos, farmacocinéticos y de toxicidad de los enantiómeros de un fármaco, lo cual hace necesario obtener productos enantioméricamente puros para ofrecer tratamientos más seguros. Por ello, en 2021 Benjamin List y David MacMillan fueron merecedores del premio Nobel de Química por sus investigaciones en órgano-catálisis asimétrica, considerando sus aportes como la base del desarrollo de catalizadores orgánicos de bajo peso molecular, que inducen enantioselectividad y que representan una opción versátil y ecoamigable en la síntesis de compuestos enantio-enriquecidos. En esta revisión se buscó listar los aportes y avances en órgano-catálisis en países latinoamericanos, destacando las publicaciones más recientes sobre el uso de órgano-catalizadores derivados de prolina, treonina, tiourea y escuaramidas, entre otros, para la obtención de una variedad de compuestos orgánicos complejos biológicamente activos como tetrahidrocarbazoles, aziridinas y chalconas, así como en la síntesis de núcleos de interés farmacéutico como cromeno, piperidina e hidroquinolina. Además, se resaltan sus aplicaciones en la optimización de reacciones estereo-específicas como adiciones de Michael, Diels-Alder, condensaciones aldólicas y síntesis peptídicas. Los avances en esta área demuestran el potencial de América Latina en la investigación en síntesis asimétrica, estudios de reactividad y descubrimiento de fármacos.

Palabras claves: catálisis; órgano-catálisis; síntesis asimétrica; enantioselectividad

Abstract

Latin American contribution to exploration and applications of organocatalytic processes. The role of catalysis has been vital in the industrial and economic development of society. In chemistry, catalysis is especially useful for speeding up reaction rates, reducing energy expenditure, and improving experimental yields. In the field of organic synthesis, the development of catalysts that promote reactions with enantiopure or enantio-enriched products is of vital interest in the production of drugs and agrochemicals. In fact, 60% of commercial drugs have at least one stereogenic center and are administered as pure enantiomers or racemates; however, the demand for pure optically active substances has increased in recent decades due to the marked differences in the pharmacological, pharmacokinetic and toxicity profiles of the enantiomers of a drug, which makes it necessary to obtain enantiomerically pure products to offer treatments safer. For this reason, in 2021 Benjamin List and David MacMillan were awarded the Nobel Prize in Chemistry for their research in asymmetric organo-catalysis, considering their contributions as the basis for the development of low molecular weight organic catalysts that induce enantioselectivity and that represent a versatile and eco-friendly option in the synthesis of enantio-enriched compounds. This review sought to list the contributions and advances in organo-catalysis in Latin American countries, highlighting the most recent publications on the use of organo-catalysts derived from proline, threonine, thiourea and squaramides, among others, to obtain a variety of organic compounds. biologically active complexes such as tetrahydrocarbazoles, aziridines and chalcones, as well as in the synthesis of nuclei of pharmaceutical interest such as chromene, piperidine and hydroquinoline. In addition, its applications in the optimization of stereospecific reactions such as Michael additions, Diels-Alder, aldol condensations and peptide synthesis are highlighted. Advances in this area demonstrate the potential of Latin America in research on asymmetric synthesis, reactivity studies and drug discovery.

Keywords: Catalysis; Organo-catalysis; Asymmetric synthesis; Enantioselectivity



M. Sc. Deissy Jaramillo Gutiérrez. Universidad El Bosque, Facultad de Ciencias, INQA, Bogotá, Colombia.



M. Sc. Camilo Morales Manrique. Universidad El Bosque, Facultad de Ciencias, INQA, Bogotá, Colombia.



Doctora Paola Acosta Guzmán. Universidad El Bosque, Facultad de Ciencias, INQA, Bogotá, Colombia.



Doctor James Guevara-Pulido. Universidad El Bosque, Facultad de Ciencias, INQA, Bogotá, Colombia.

Introducción

Durante los últimos 100 años, la catálisis ha sido indispensable en el desarrollo de procesos industriales a gran escala. Se fundamenta en el incremento de la velocidad de una reacción mediante la adición de una sustancia (catalizador) que reduce la energía de activación y promueve la formación de productos cinéticos en menor tiempo y a menor costo. Por ello, posee especial interés en las síntesis industriales, ya que permite obtener moléculas con buenos rendimientos químicos en procesos económicamente sustentables y de bajo coste energético. De hecho, para 2015 la catálisis contribuyó con más del 35% del PIB a nivel global¹.

Con el desarrollo científico y tecnológico, también surgieron nuevos desafíos. La demanda de sustancias ópticamente activas ha aumentado considerablemente en los últimos años, en especial en la industria farmacéutica en donde se requieren tratamientos más seguros². Por ejemplo, dos enantiómeros de un mismo fármaco pueden generar respuestas farmacológicas, farmacocinéticas y tóxicas diferentes: mientras uno presenta efecto terapéutico, el otro puede resultar tóxico, aumentar los efectos secundarios o ser biológicamente inactivo^{3,4}.

En la naturaleza, la catálisis ocupa un rol esencial en los procesos biológicos a través de las transformaciones químicas mediadas por enzimas, que no solamente presentan alta especificidad y regio-selectividad por sus sustratos, sino que también favorecen la formación de moléculas enantiopuras o enantio-enriquecidas biológicamente activas. Incluso desde la bioquímica estructural, se destaca la importancia de la quiralidad, ya que, por ejemplo, las proteínas están formadas por cadenas de L-aminoácidos y no D-aminoácidos, mientras que los azúcares se presentan naturalmente en su forma D y no L.

Este principio de asimetría ha sido aplicado en el desarrollo de catalizadores enzimáticos denominados por algunos autores como biocatalizadores, que son comúnmente utilizados en procesos biotecnológicos industriales como la fermentación, la producción de biodiesel y la biorremediación⁵. Sin embargo, la estabilidad de estos catalizadores puede verse afectada por variables como el pH, la temperatura y el disolvente⁶, modificando su estructura tridimensional y causando desnaturalización; adicionalmente, presentan alta especificidad, catalizando sustratos específicos y limitando sus aplicaciones en síntesis orgánica⁷.

A mediados del siglo XX, los catalizadores organometálicos se abrieron paso en la síntesis asimétrica, utilizando complejos orgánicos de metales como rodio, osmio y rutenio que permitieron obtener moléculas de interés terapéutico⁸ como (S)-naproxeno y L-DOPA de manera eficiente y con buenos excesos enantioméricos (ee). Sin embargo, pueden obtenerse trazas de metales después de la purificación, siendo esta la principal desventaja del método⁹.

Hasta principios de este siglo, se creía que solamente era posible direccionar la catálisis asimétrica utilizando enzimas o metales, pero lo inesperado ocurrió con el desarrollo de los organo-catalizadores, moléculas enantioméricamente puras de bajo

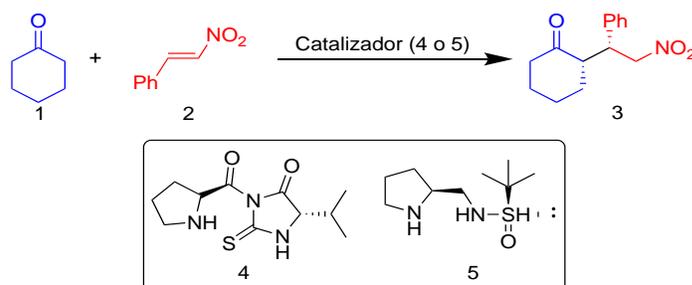
peso molecular que no sólo promovían el curso de la reacción, sino que inducían enantioselectividad. Aunque la organocatálisis había sido reportada en múltiples reacciones antes del año 2000⁷, no había sido destacada por su aplicación en la síntesis asimétrica. Ese mismo año, Benjamín List publicó sus primeros hallazgos sobre una condensación aldólica catalizada directamente con L-prolina, un aminoácido que indujo a la formación de (R)-aldoles con buenos excesos enantioméricos¹⁰. Contemporáneamente, David MacMillan desarrolló una reacción Diels-Alder enantioselectiva utilizando organo-catalizadores derivados de las imidazolidinonas quirales que condujeron a la formación de diversos derivados enantio-enriquecidos del ciclohexeno, dando origen a la era de oro de la organocatálisis¹¹.

Veinte años después de sus primeras publicaciones, en 2021, sus descubrimientos fueron recompensados con el premio Nobel de Química “por el desarrollo de la organo-catálisis asimétrica”, considerando sus aportes como vitales¹² para la construcción de catalizadores económicos, versátiles y eco-amigables, que representan una herramienta de gran impacto para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros.

En este sentido, Latinoamérica no se ha quedado atrás; la organo-catálisis también ha sido objeto de interés de los científicos durante las últimas dos décadas. En esta revisión, se resaltan las publicaciones más recientes relacionadas con el uso de organo-catalizadores en síntesis asimétrica y sus diversas aplicaciones.

Adiciones de Michael organo-catalizadas

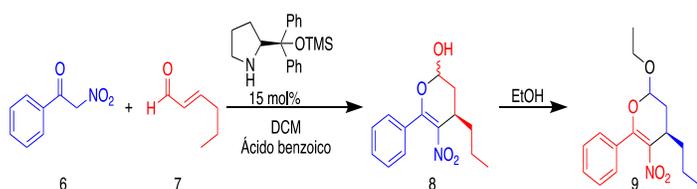
La adición de Michael es una de las reacciones más utilizada en procesos organo-catalíticos. Esta reacción permite la formación de enlaces carbono-carbono de manera eficiente. Por ello, nuevos organo-catalizadores han sido estudiados en búsqueda de reacciones con altos excesos enantioméricos y buenos rendimientos químicos. Tal es el caso de la investigación desarrollada por Vega-Peñalosa y colaboradores en el Instituto Politécnico Nacional (IPN) en México, en donde la síntesis de tiohindatoínas quirales **4**, un tipo de organo-catalizador, fue llevada a cabo a partir de derivados de prolina y otros aminoácidos¹³. En este estudio, además de promover la implementación de organo-catalizadores, se optimiza la adición de Michael entre la ciclohexanona **1** y un nitroalqueno **2** bajo condiciones libres de solventes (esquema 1), un principio fundamental de la química verde¹⁴.



Esquema 1. Adición conjugada estereoselectiva promovida por organo-catalizadores derivados de la prolina.

Otros derivados de la prolina que contienen sulfonamidas **5** también han sido usados en investigaciones desarrolladas en el IPN para catalizar adiciones de Michael, encontrando que el control estereogénico de los productos está dado principalmente por el estereo-centro de la pirrolidina y en menor medida por el del azufre¹⁵.

El catalizador de Jørgensen-Hayashi, un derivado del diaril prolinol, ha sido empleado para evaluar la reactividad en diferentes reactivos proquirales a través de una gran variedad de reacciones. En Colombia por ejemplo, Guevara-Pulido y colaboradores investigaron la reactividad del benzoilnitrometano **6** con aldehídos alifáticos **7** en presencia del catalizador de Jørgensen-Hayashi, obteniendo hemiacetales trisustituídos **9** en una reacción en cascada denominada por los autores como dominó Michael-heterociclación-acetilación (esquema 2)¹⁶. Otra reacción en cascada mediada por el mismo catalizador se evidencia en la obtención de derivados espiroindólicos del ciclopropano a partir de la adición 1,4 a 2,4-dienales¹⁷.



Esquema 2. Reacción en cascada Michael-heterociclación-acetilación usando el catalizador de Jørgensen-Hayashi.

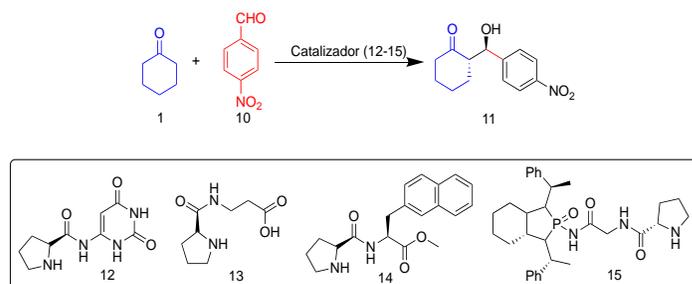
La aplicación del derivado diaril prolinol no solo se ha centrado en la evaluación de la reactividad, sino que también ha sido empleado en síntesis multicomponente con el fin de sintetizar núcleos complejos con fragmentos de productos naturales tales como hidroquinolinona, cromeno y piperidina¹⁸, así como en la obtención de amido-, glico- y lipo-depsipéptidos¹⁹, y peptoides²⁰, en investigaciones promovidas en Departamentos y Facultades de Química de Universidades chilenas, brasileñas, y cubanas. Sin embargo, en México, otros dipéptidos pero del tipo α , β han sido empleados en adiciones 1,4 a partir de aldehídos y compuestos heterocíclicos α , β insaturados o nitroalquenos²¹.

Los buenos resultados obtenidos con el catalizador de Jørgensen-Hayashi han impulsado la búsqueda de modificaciones y adiciones de otros grupos a estos esqueletos derivados de la prolina con el fin de probar su actividad catalítica. Al respecto, en México fue reportada una reacción de Diels-Alder organo-catalizada con derivados del diarilprolinol para sintetizar tetrahidrocarbazoles quirales y comprobar su actividad ansiolítica²².

Condensaciones aldólicas organo-catalizadas

Otros ejemplos de derivatización de la prolina desarrollados en México son la formación de L-prolinamidas derivadas del antraceno y su reacción con 5-aminouracilo para originar organo-catalizadores quirales **12** que fueron empleados en reacciones aldólicas entre nitroderivados del benzaldehído **10** y cetonas cíclicas **1**^{23,24} (esquema 3).

Variaciones de esta reacción fueron estudiadas por investigadores colombianos y mexicanos bajo diferentes metodologías que involucran la actividad órgano-catalítica de péptidos derivados de la prolina. Una de ellas se basa en la síntesis de péptidos en fase sólida que luego son utilizados para catalizar una condensación aldólica²⁵; otra involucra péptidos formados con naftilalanina, β -alanina **14** y β -homofenilglicina **15** que se emplearon junto con un molino de bolas de alta velocidad para llevar a cabo una reacción en ausencia de disolvente con resultados similares en menores tiempos de reacción^{26,27}; en otro reporte, los dipéptidos contenían sustituyentes de imidazoles quirales para favorecer su reciclabilidad²⁸. Incluso se ha investigado sobre el efecto de la incorporación de un fragmento de fosforamida quiral a un dipéptido **15** para mejorar su carácter hidrofóbico²⁹.



Esquema 3. Órgano-catalizadores usados en la condensación aldólica enantioselectiva.

La diversificación de las aplicaciones de estos derivados ha sido tal, que se han desarrollado investigaciones alternas donde la reacción de Mannich se usa para comprobar la actividad catalítica de varios derivados de la prolina³⁰.

Algunos núcleos como las aziridinas tienen gran importancia e interés debido a su actividad biológica y versatilidad sintética, y suelen incluirse en moléculas más grandes, como los péptido-miméticos puesto que son potentes inhibidores de la cisteína proteasa. La síntesis de péptido-miméticos fue reportada por investigadores brasileños, a partir de reacciones de aziridinación y Passerini, la primera catalizada con un derivado de Jørgensen-Hayashi³¹.

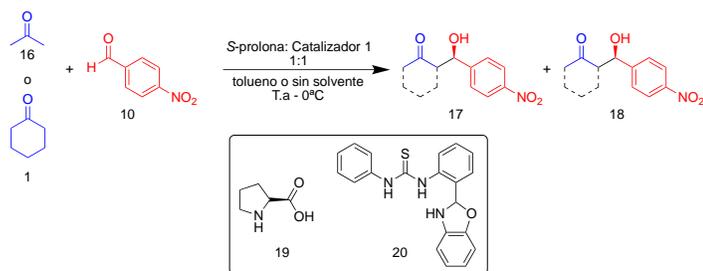
En otros casos, la prolina puede ser sustituida por otros aminoácidos o aminas como núcleo fundamental del órgano-catalizador. Un ejemplo de ello son los éteres de treonina, que suelen ser empleados en la Universidad Federal de Bahía en Brasil para catalizar reacciones aldólicas entre aldehídos aromáticos y cetonas disustituídas, con el fin de obtener ácidos butíricos hidroxilados que se encuentran presentes en productos naturales con actividad citotóxica, antifúngica y antibiótica^{32,33}. Lo mismo ocurre con algunos alcaloides como la cinchona que han sido derivatizados para mejorar su actividad catalítica en adiciones de Michael obteniendo en pasos sucesivos de reacción, alquinos y ciclohexenonas con alta enantioselectividad y conservando la estereoselectividad durante proceso^{34,35}. Otras adiciones 1,4 sobre α,α -diciano-olefinas catalizadas por derivados de la cinchona han permitido obtener chalconas que se han

evaluado como potenciales antiplasmodiales a partir de estudios de estructura-actividad (SAR)³⁶.

La evaluación de la actividad antioxidante también ha sido estudiada en derivados de 1,2,3-triazolil-zidovudina que fueron obtenidos a partir de una síntesis órgano-catalizada con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU)³⁷. Todo esto en investigaciones en las cuales departamentos y autores brasileños tuvieron participación.

Tioureas como órgano-catalizadores

Así como los derivados de la prolina y otros aminoácidos juegan un papel importante en la síntesis de nuevos órgano-catalizadores, la tiourea y sus derivados también son compuestos destacados en este campo. Una investigación mexicana se centró en la catálisis coordinada de la prolina **19** y una tiourea **20** para llevar a cabo una condensación aldólica entre aldehídos aromáticos sustituidos con grupos electro-atractores como el nitro **10** y la ciclohexanona **1**, en presencia de disolventes no polares e incluso en ausencia de estos (esquema 4)³⁸.

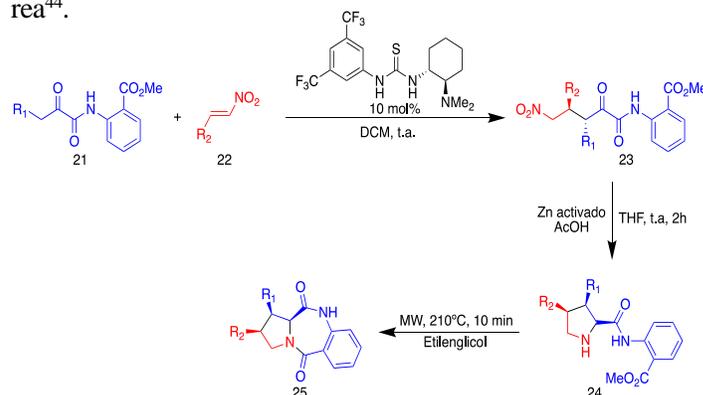


Esquema 4. Condensación aldólica catalizada por una mezcla equimolar de prolina y derivado de la tiourea.

Algunos otros derivados de la tiourea incluyen las fosforodiamidas bicíclicas, que favorecen las interacciones hidrofóbicas del catalizador facilitando a su vez la purificación de los productos en adiciones de Michael sobre nitroestireno y chalconas³⁹. El nitroestireno **22** y otros derivados de nitroalquenos también han sido evaluados en adiciones de Michael con 1,2-cetoamidas **21** para la síntesis de benzodiazepinas **25** ópticamente activas utilizando el catalizador de Takemoto, un derivado de la tiourea empleado por un grupo de investigación colombiano (esquema 5)⁴⁰.

En grupos de investigación chilenos y brasileños, otros estudios han centrado sus esfuerzos en entender mecanísticamente la catálisis con derivados de tiourea aplicando diversas técnicas y modelos teóricos y computacionales tales como experimentos de efecto isotópico cinético de C-13, estudios de etiquetado deuterado, espectroscopia de RMN de H-1 a temperatura variable y cálculos de la teoría del funcional de densidad, con el fin de establecer las vías de reacción para la piranilación y deoxigalactosilación entre éteres vinílicos cíclicos y alcoholes⁴¹ y la cinética para la adición tipo Michael del nitrometano a una enona⁴². Incluso, investigadores argentinos han evaluado la importancia de líquidos iónicos a temperatura ambiente como co-disolventes en reacciones donde la tiourea actúa como órgano-catalizador⁴³.

La adición de Michael también fue empleada como base en la comparación de la influencia de sustituyentes trifluorometilo y metilos presentes en organocatalizadores derivados de tiourea⁴⁴.

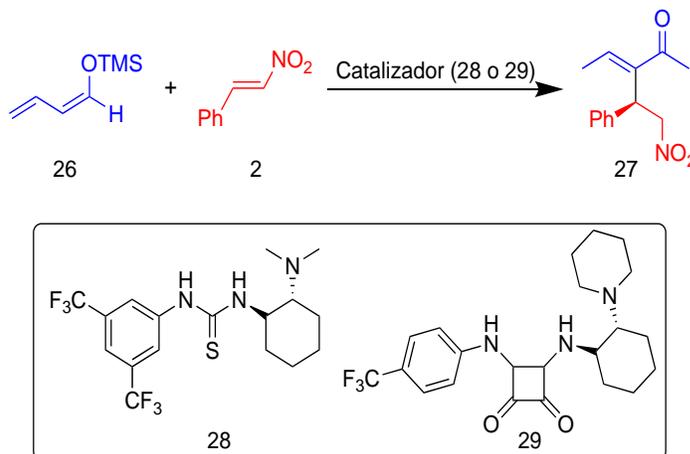


Esquema 5. Síntesis de pirrolo[1,4]benzodiazepin-2,5-dionas catalizada por derivadas de la tiourea.

En esta investigación desarrollada en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), el nucleófilo que dio origen al enolato fue principalmente un compuesto 1,3-dicarbonílico, mientras que el aceptor de Michael se trataba de un derivado de nitroalqueno, con el que se obtuvieron buenos rendimientos y excesos enantioméricos. Además, se emplearon modelos y análisis computacionales para estudiar el mecanismo de reacción y la energía libre de Gibbs de algunos intermediarios de la reacción.

Escuaramidas como órgano-catalizadores

Algunos derivados de la escuaramida **29** suelen ser comparados catalíticamente con las tioureas **28**. En un estudio realizado por Frías y colaboradores de la Universidad de Juárez en México, se examinó la adición 1,3 de éteres de silil-dienol **26** a nitroalquenos **2** encontrando que la enantioselectividad aportada por la escuaramida **29** es mayor en esta reacción (esquema 6)⁴⁵. Sin embargo, en la inserción S-H sobre iluros de sulfoxonio, el rendimiento obtenido mediante las tioureas fue mayor en una investigación en la que participaron investigadores brasileños⁴⁶.



Esquema 6. Adición 1,3 organocatalizada con derivados de tiourea y escuaramida.

Como fue posible evidenciar, la órgano-catálisis ofrece a todos los investigadores del mundo una estrategia para obtener moléculas orgánicas con alto valor añadido en procesos simples, económicos y eco-amigables con altísimos excesos enantioméricos usando catalizadores comerciales de fácil acceso y bajo costo. La contribución latinoamericana a la era dorada de la órgano-catálisis evidenciada en esta revisión, demuestra la globalización de la ciencia y la disminución de la brecha científica en las universidades del mundo. Como investigadores, nos corresponde seguir contribuyendo a la generación de nuevo conocimiento en pro de la salud y calidad de vida de la sociedad mundial.

Referencias

1. J Hagen. *Industrial Catalysis: A Practical Approach*. John Wiley and Sons (2015).
2. A Calcaterra, I D'Acquarica. The market of chiral drugs: Chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds. **J. Pharm. Biom. Anal.**, **147**, 323–340 (2018).
3. MM Coelho, C Fernandes, F Remião, ME Tiritan. Enantioselectivity in Drug Pharmacokinetics and Toxicity: Pharmacological Relevance and Analytical Methods. **Molecules**, **26(11)**, 3113- (2021).
4. ZA Al-Othman, A Al-Warthan, SD Alam, I Ali. Enantio-separation of drugs with multiple chiral centers by chromatography and capillary electrophoresis. **Biomedical Chromatography**, **28**, 1514–1524 (2014).
5. M Arroyo, C Acebal, I de la Mata. Biocatálisis y Biotecnología. **Arbor**, **190(768)**, a156 (2014).
6. AS Bommarius. Biocatalysis: A Status Report. **Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering**, **6**, 319–345 (2015).
7. JO Guevara-Pulido, J Caicedo, F David, M Vela, J González. Catálisis asimétrica, una nueva era en la síntesis de fármacos: historia y evolución. **Revista Facultad de Ciencias Básicas**, **13**, 105–116 (2017).
8. E Juaristi, E. Organocatalizadores quirales y su aplicación en síntesis asimétrica. **Educación Química**, **22**, 12–14 (2011).
9. PWN van Leeuwen, JC Chadwick. Homogeneous Catalysts. Activity—Stability—Deactivation. *Angewandte Chemie International Edition* 51, 1518 (2012).
10. B List, RA Lerner, CF Barbas. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **J. Am. Chem. Soc.**, **122**, 2395–2396 (2000).
11. KA Ahrendt, CJ Borths, DW MacMillan. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. **J. Am. Chem. Soc.**, **122**, 4243–4244 (2000).
12. Nobel Prize Outreach AB. The Nobel Prize in Chemistry 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/>.
13. A Vega-Peñaloza, O Sánchez-Antonio, CG Ávila-Ortiz, M Escudero-Casao, E Juaristi. An alternative synthesis of chiral (s)-proline derivatives that contain a thiohydantoin moiety and their application as organo-catalysts in the asymmetric Michael addition reaction under solvent-free conditions. **Asian J. Org. Chem.**, **3**, 487–496 (2014).
14. B Gür, Z Karagölge. Sustainable Chemistry: Green Chemistry. **J. Inst. Sci. Technol.**, **6**, 89–89 (2016).
15. G Reyes-Rangel, J Vargas-Caporali, E Juaristi. Asymmetric Michael addition reaction organocatalyzed by stereoisomeric pyrrolidine sulfinamides under neat conditions. A brief study of self-disproportionation of enantiomers. **Tetrahedron**, **73**, 4707–4718 (2017).
16. FA David Rodriguez, M Maldonado Villamil, J Guevara-Pulido. Organocatalytic Cascade Reaction of Aliphatic Enals and Benzoylnitromethane: Synthesis of Enantioenriched Tetrasubstituted Cyclohexene Carbaldehyde. **J. Chem.**, **2020**, 33–35 (2020).
17. CR da Silva, I Chatterjee, E Escudero-Adán, M WeberPaixão, P Melchiorre. Synthesis of cyclopropane spirooxindoles by means of a vinylogous organocatalytic cascade. **Asian J. Org. Chem.**, **3**, 466–469 (2014).
18. R Echemendía, AF de La Torre, JL Monteiro, M Pila, AG Corrêa, B Westermann, *et al.* Highly stereoselective synthesis of natural-product-like hybrids by an organocatalytic/multicomponent reaction sequence. **Angew. Chemie - Int. Ed.**, **54**, 7621–7625 (2015).
19. AF De La Torre, DG Rivera, O Concepcion, R Echemendia, AG Correa, MW Paixao. Multicomponent synthesis of cyclic depsipeptide mimics by Ugi reaction including cyclic hemiacetals derived from asymmetric organocatalysis. **J. Org. Chem.**, **81**, 803–809 (2016).
20. AF de la Torre, A Ali, FZ Galetto, AL Braga, JA Delgado, MW Paixão. One-pot organocatalytic/multicomponent approach for the preparation of novel enantioenriched non-natural selenium-based peptoids and peptide–peptoid conjugates. **Mol. Divers.**, **24**, 1–10 (2020).
21. CG Avila-Ortiz, DC Lenin, JG Erika, E Juaristi. Asymmetric Michael addition organocatalyzed by α,β -dipeptides under solvent-free reaction conditions. **Molecules**, **22(8)**, 1328 (2017).
22. TJ Pawar, L Díaz-Corona, E Jiménez-González, E Juaristi. Asymmetric Michael addition organocatalyzed by α,β -dipeptides under solvent-free reaction conditions catalysis and their anxiolytic-like activity. **Bioorganic Med. Chem. Lett.**, **30**, 127063 (2020).
23. KM Ruíz-Pérez, B Quiroz-García, M Hernández-Rodríguez. Prolinamides of Aminouracils. Organocatalyst Modifiable by Complementary Modules. **European J. Org. Chem.**, **2018**, 5763–5772 (2018).
24. G Huelgas, R Somanathan, JM Hernandez Perez, H Rojas Cabrera, M de la Higuera Macías, A Domínguez-Huerta *et al.* Homochiral bifunctional L-prolinamide- and L-bis-prolinamide-catalyzed asymmetric aldol reactions performed in wet solvent-free conditions. **Chirality**, **33**, 22–36 (2021).
25. E Machuca, G Granados, B Hinojosa, E Juaristi. Synthesis and evaluation of (S)-proline-containing dipeptidic organocatalysts bound to MBHA resin in asymmetric aldol reactions. **Tetrahedron Lett.**, **56**, 6047–6051 (2015).

26. E Machuca, E Juaristi. Organocatalytic activity of α,α -dipeptide derivatives of (S)-proline in the asymmetric aldol reaction in absence of solvent. Evidence for non-covalent π - π Interactions in the transition state. **Tetrahedron Lett.**, **56**, 1144–1148 (2015).
27. E Machuca, Y Rojas, E Juaristi. Synthesis and evaluation of (S)-proline-containing α,β -dipeptides as organocatalysts in solvent-free asymmetric aldol reactions under ball-milling conditions. **Asian J. Org. Chem.**, **4**, 46–53 (2015).
28. A Obregón-Zúñiga, E Juaristi. (2S,4R)-Hyp-(S)-Phe-OMe dipeptide supported on imidazolium tagged molecules as recoverable organocatalysts for asymmetric aldol reactions using water as reaction medium. **Tetrahedron**, **73**, 5373–5380 (2017).
29. CCruz-Hernández, PE Hernández-González, E Juaristi. Proline-Glycine Dipeptidic Derivatives of Chiral Phospho-ramides as Organocatalysts for the Enantiodivergent Aldol Reaction of Aryl Aldehydes and Isatins with Cyclo-hexanone in the Presence of Water. **Synth.**, **50**, 3445–3459 (2018).
30. G Reyes-Rangel, J Vargas-Caporali, E Juaristi. In search of diamine analogs of the α,α -diphenyl prolinol privileged chiral organocatalyst. Synthesis of diamine derivatives of α,α -diphenyl-(S)-prolinol and their application as organo-catalysts in the asymmetric Michael and Mannich reactions. **Tetrahedron**, **72**, 379–391 (2016).
31. DA Dos Santos, AR da Silva, J Ellena, CC da Silva, MW Paixao, AG Correa. Green One-Pot Asymmetric Synthesis of Peptidomimetics via Sequential Organocatalyzed Aziridination and Passerini Multicomponent Reaction. **Synth.**, **52**, 1076–1086 (2020).
32. MCK Sakukuma, M.AM Filho, R Rivelino, MM Victor, Use of organocatalysis for the synthesis of phenyl-hydroxylated-butyric acids. **Tetrahedron Lett.**, **61**, 152431 (2020).
33. Q Mu, WD Tang, RY Liu, CM Li, LG Lou, HD Sun, CQ Hu. Constituents from the Stems of *Goniothalamus griffithii*. **Planta Med.**, **69**, 826–830 (2003).
34. ID Jurberg. An Aminocatalyzed Stereoselective Strategy for the Formal α -Propargylation of Ketones. **Chem. Eur. J.**, **23**, 9716–9720 (2017).
35. X Huang, W Zhao, X Zhang, M Liu, SN Vasconcelos, W Zhang. One-pot fluorination and organocatalytic Robinson annulation for asymmetric synthesis of mono- and difluorinated cyclohexenones. **Molecules**, **23**, (2018).
36. LSR Martelli, LC Vieira, MW Paixao, J Zukerman-Schpector, JO de Souza, ACC Aguiar, *et al.* Organocatalytic asymmetric vinylous 1,4-addition of α,α -Dicyanoolefins to chalcones under a bio-based reaction media: Discovery of new Michael adducts with antiplasmodial activity. **Tetrahedron**, **75**, 3530–3542 (2019).
37. CB Gomes, RA Balaguez, A Larroza, TA Smaniotto, M Domingues, AM Casaril *et al.* Organocatalysis in the Synthesis of 1,2,3-Triazolyl-zidovudine Derivatives: Synthesis and Preliminary Antioxidant Activity. **Chemistry Select**, **5**, 12255–12260 (2020).
38. V Díaz-Juárez, CE Reyes-Escobedo, M Pérez-Venegas, E Juaristi, S Pérez-Estrada, S Rojas-Lima, H López-Ruiz. Proline and 1-(2-(benzoxazole-2-yl)phenyl)-3-phenylthiourea supramolecular organo-catalyst in asymmetric aldol reactions. **Tetrahedron Lett.**, **79**, 12–15 (2021).
39. C Cruz-Hernández, E Martínez-Martínez, PE Hernández-González, E Juaristi. Synthesis of a New N-Diaminophosphoryl-N'-[(2S)-2-pyrrolidinylmethyl]thiourea as a Chiral Organocatalyst for the Stereoselective Michael Addition of Cyclohexanone to Nitrostyrenes and Chalcones – Application in Cascade Processes for the Synthesis of Polyc. **European J. Org. Chem.**, **2018**, 6890–6900 (2018).
40. P Acosta, D Becerra, S Goueddranche, J Quiroga, T Constantieux, D Bonne, J Rodriguez. Exploiting the Reactivity of 1,2-Ketoamides: Enantioselective Synthesis of Functionalized Pyrrolidines and Pyrrolo-1,4-benzo-diazepine-2,5-diones. **Synlett**, **26**, 1591–1595 (2015).
41. I Smajlagic, M Guest, R Durán, B Herrera, T Dudding. Mechanistic Insight toward Understanding the Role of Charge in Thiourea Organocatalysis. **J. Org. Chem.**, **85**, 585–593 (2020).
42. VC Rufino, JR Pliego. Bifunctional Primary Amino-thiourea Asymmetric Catalysis: The Imine-Iminium Ion Mechanism in the Michael Addition of Nitromethane to Enone. **Asian J. Org. Chem.**, **10**, 1472–1485 (2021).
43. FR Bisogno, R Fernández, JM Lassaletta, G de Gonzalo. Room temperature ionic liquids in asymmetric hetero-ene type reactions: Improving organocatalyst performance at lower temperatures. **Molecules**, **26**(2), 355 (2021).
44. EI Jiménez, WE Vallejo Narvaez, CA Román-Chavarría, J Vazquez-Chavez, T Rocha-Rinza, M Hernández-Rodríguez. Bifunctional Thioureas with α -Trifluoromethyl or Methyl Groups: Comparison of Catalytic Performance in Michael Additions. **J. Org. Chem.**, **81**, 7419–7431 (2016).
45. M Frias, R Mas-Ballesté, S Arias, C Alvarado, J Alemán. Asymmetric synthesis of rauhut-currer type products by a regioselective mukaiyama reaction under bifunctional catalysis. **J. Am. Chem. Soc.**, **139**, 672–679 (2017).
46. MP Momo, AN Leveille, EH Farrar, MN Grayson, AE Mattson, AC Burtoloso. Enantioselective S–H Insertion Reactions of α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides. **Angew. Chemie - Int. Ed.**, **59**, 15554–15559 (2020).