



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

APLICACIÓN DE CATALIZADORES MÚLTIPLES FORMADOS POR  
MODIFICACIONES NO COVALENTES DE AMINOÁCIDOS EN REACCIONES DE  
MICHAEL Y ACIDO/BASE DE LEWIS EN REACCIONES DE MANNICH

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTORA EN CIENCIAS**

PRESENTA

M.en C. MARGARITA CANTÚ REYES

TUTOR: MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ  
INSTITUTO DE QUIMICA UNAM

México, Cd. Mx. marzo 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**APLICACIÓN DE CATALIZADORES MÚLTIPLES FORMADOS POR  
MODIFICACIONES NO COVALENTES DE AMINOÁCIDOS EN  
REACCIONES DE MICHAEL Y ACIDO/BASE DE LEWIS EN  
REACCIONES DE MANNICH**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTORA EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**M. en C. MARGARITA CANTU REYES**

**TUTOR: MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ  
INSTITUTO DE QUIMICA UNAM**



**Posgrado  
Ciencias  
Químicas**

México, Cd. Mx., marzo 2018

## Jurado de tesis

Presidente	Dr. Francisco Yuste López	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. Irma Linzaga Elizalde	UAEMorelos
Vocal	Dra. Claudia Paola Gómez Tagle Chávez	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dra. Susana Porcel García	Instituto de Química, UNAM



---

M. en C. Margarita Cantú Reyes  
Sustentante



---

Dr. Marcos Hernández Rodríguez  
Asesor de Tesis

## **Agradecimientos**

*Primeramente a la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme todos los medios para mi desenvolvimiento y superación académica y personal.*

*Al consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante mis estudios del doctorado, con número de registro 444558 y número de becario 271149. A DGAPA UNAM por los proyectos PAPIIT IN209915, IN207318 y al proyecto CONACyT 254014 por el financiamiento del proyecto.*

*A los miembros del jurado de mi tesis, el Dr. Francisco Yuste López, el Dr. Alfredo Vázquez Martínez, la Dra. Irma Linzaga Elizalde, la Dra. Susana Porcel García y a la Dra. Claudia Paola Gómez Tagle Chávez por sus valiosas aportaciones a la tesis.*

*A los miembros de mi comité tutor, la Dra. Susana Porcel García y el Dr. Anatoli Yatsimirsky, por su asesoría y dedicación en las evaluaciones de mis proyectos cada semestre durante el transcurso del doctorado.*

*Un especial agradecimiento a mi tutor el Dr. Marcos Hernández por su confianza, paciencia y guía en la realización de mis proyectos. Trabajar al lado de un asesor que esta totalmente involucrado en cada paso del proyecto fue de suma importancia para enfrentar los momentos difíciles del doctorado. De gran admiración su grado de asertividad, ya que muchas veces sabía perfectamente lo que yo hacía o había hecho en el laboratorio mejor que yo. Su nobleza y generosidad lo convierten en una persona totalmente admirable para mi.*

*Al Instituto de Química de la UNAM que me otorgo todos los recursos necesarios para un desempeño completo en mi proyecto de investigación.*

*Muy especial a la Q. Ma. de los Ángeles Peña, a la M. en C. Elizabeth Huerta, a la Q. Eréndira García, a la M. en C. Lucía del Carmen Márquez, a la M. en C. Lucero Ríos y a la Dra. Ma. del Carmen García por su ayuda con los cursos y capacitación de los equipos de RMN, HPLC y EM indispensables para avanzar en mi proyecto. A la Dra. Beatriz Quiroz, a la Dra. Ma. Isabel Chávez, al M. en C. Héctor Ríos, al Dr. Francisco Javier Pérez, al Q. Luis Velasco, a la Q.F.B Ma. del Rocío Patiño, al M. en C. Simón Hernández y al Dr. Rúben A. Toscano.*

*A mi segunda familia a lo largo de este camino académico, a mi mejor amigo E. Ivanhoe Jiménez quien me enseñó a encontrar y admirar el arte y el detalle en la Química y me motivó con su persistencia, su espíritu de lucha y coraje en este camino que elegimos. A mi amigo Wilmer Vallejo quien me enseñó el valor del esfuerzo, compromiso y dedicación al estudio, a ambos, gracias por todo el apoyo en cada etapa de mi vida doctoral y afuera. A Monse Garduño, Elisa Trejo, Ricardo Ortiz, Daniel Gutiérrez, Karen M. Ruíz, Josué Vázquez, Howard*

*Díaz, Hugo García, Miguel Flores, Diego A. Cruz, Jimmy Martínez, Claudia Díaz, Rodrigo Silva, la familia se extendió muy rápido.*

*A mis amigos de mi segunda casa, el Instituto de Química, a Marco Vinicio Mijangos, quien me contagia de risas con su espontaneidad y gracia, a Edgar Bonilla, Dra. Brenda Sánchez, Dra. Rosi María Chávez, Dra. Maricela Morales, Dr. Ruben Omar Torres, Dr. Eduardo Peralta, Dra. Karlita Salas, Dra. Alejandra Chávez, con los quienes conviví más tiempo y me contagiaron su pasión por la Química. A David Atahualpa quien llegó en el momento indicado a mi vida con mucho amor y dulzura, con muchas ganas de compartir, explorar y aprender a mi lado y que además me contagió con su vitalidad, energía y dinamismo para hacer las cosas.*

*A mis mejores amigas Miriam Leonardo, Marlene Bedolla y Nydia Mejía por leerme, y escribirme muchas noches y días en este proceso de posgrado y desde antes. Su apoyo me ayudó a resistir muchos eventos que viví en este periodo del doctorado. A Elvys González y a Rosy González con quienes compartí risas, pláticas y experiencias geniales. A Hila Hernández que siempre está presente con mucho cariño.*

*A mis hermanos capoeiristas, a la familia Rivera Hernández: Jesús, Lua, Ilse, Isa, Braulio, Sra. Ana y el Sr. Mario. Al colectivo Capoeira de Barrio: Anita Morales, Rocio Pérez, Genaro I. Ramos, Alan Reyes, Martín Hernández, Alexander Barquin, José Montoya. También a Negaco Hernández, Tachiani Bertholdo, y a los niños Sorriso. A mis alumnos de casa hogar Amanecer: Erick, Jonathan Javier, Felipe, Salvador, Randi, Ailton, Julio, Adán, José, Jesús B., Jesús H., Janiel, Michele, Oscar, Carlos y Emilio a los que les imparto clase y soy yo la que más aprendo.*

*A mi hermanita Ale Saavedra y a Javier García, a Sandi Saavedra, Reny García, Iñaki García, a la Sra. Adelina López y al Sr. Renato Saavedra por todo su apoyo.*

*A mi tía Tomasa Reyes quien me ha apoyado en cada etapa de mi vida y me sorprende cada día, a mi prima Lupita Reyes y a mis hermosas sobrinas Frida Briseño y Emily Salcedo. A mi madrina Guille Burillo quien me introdujo en el camino de esta bonita ciencia.*

*¡A todas las personas involucradas en este proceso de doctorado muchas gracias!*

*A Reyna Reyes<sup>†</sup>, Tomasa Reyes y Guille Burillo*

El Proyecto de la investigación que aquí se presenta se realizó en el laboratorio 1-2 del Departamento de Química Orgánica en el Instituto de Química, UNAM, bajo la asesoría del Dr. Marcos Hernández Rodríguez.

## Publicación

Cantú-Reyes, M.; Alvarado-Beltrán, I.; Ballinas-Indilí, R.; Álvarez-Toledano, C.; Hernández-Rodríguez, M. *Stereodivergent Mannich reaction of bis(trimethylsilyl)ketene acetals with N-tert-butanesulfinyl Imines by Lewis Acid or Lewis Base Activation, a One-Pot Protocol to Obtain Chiral  $\beta$ -Amino Acids*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2017**, 15(36), 7705–7709.

## Presentaciones

- Simposio Anual Interno y 75° Aniversario del Instituto de Química, Cd. de México (2016). Modalidad cartel con el título: *Stereoselective Mannich reaction between bis(trimethylsilyl)ketenes and N-tert-butanesulfinyl Imines*.
- 50° Congreso Mexicano de Química y 34° Congreso Nacional de Educación Química. Querétaro, Querétaro (2015). Modalidad cartel con el título: *Aminocatalizadores tipo MacMillan autoensamblables con tioureas*.
- Simposio Anual Interno del Instituto de Química UNAM, Cd. de México (2015). Modalidad cartel y conferencia con el título: *Síntesis de aminocatalizadores tipo MacMillan autoensamblables con tioureas*.
- 248th ACS National Meeting, San Francisco, CA (2014). Modalidad cartel con el título: *Aminocatalysis based upon supramolecular prolinato-thiourea aggregates*.
- 10° Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. San Luis Potosí, S. L. P. (2014). Modalidad cartel con el título: *Aplicación de bistioureas en catalizadores autoensamblables*.
- 9° Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Boca del Río, Veracruz (2013). Modalidad cartel con el título: *Fisicoquímica del catalizador prolinato-tiourea y su aplicación en la reacción de Michael*.

## Lista de abreviaturas y símbolos

Å	Ångström
aa	aminoácido
Ac	Acetilo
ac	Acuoso
AcOEt	Acetato de etilo
anh	anhidro
AL	Ácido de Lewis
Ar	Arilo
atm	Atmósferas de presión
BL	Base de Lewis
Bn	Bencilo
br	Señal ancha en RMN
Boc	<i>Ter</i> -butoxicarbonilo
c	Concentración
$C_1$	Simetría $C_1$
$C_2$	Simetría $C_2$
CAN	Nitrato amoniacal de cerio
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
$CD_3OD$	Metanol deuterado
Cat	Catalizador
Cbz	Benciloxi carbonilo
ccf	Cromatografía en capa fina
cP	Centipoise
cy	Ciclo
d	Doblete
dd	Doble de doble
D	Constante de difusión ( $m^2/s$ )
DCM	Diclorometano
DCC	<i>N, N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DIPEA	<i>N, N</i> -diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
$DMSO-d_6$	Dimetilsulfóxido deuterado
$D_2O$	Agua deuterada
DOSY	Diffusion Ordered Spectroscopy (Espectroscopía ordenada por difusión)
E	Electrófilo
ee	Exceso enantiomérico

EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
EM DART	Espectrometría de masas por análisis directo en tiempo real
EM	Espectrometría de masas
Et	Etilo
Equiv	Equivalentes químicos
eV	Electrón volts
Exp	Experimentos
g	gramos
GEA	Grupo electroattractor
GED	Grupo electrodonador
Gly	Glicina
h	hora
HCl	Cloruro de hidrógeno
HPLC	High Resolution Liquid Chromatography (Cromatografía de líquidos de alta eficiencia)
Hex	Hexano
HOMO	Orbital molecular de mas alta energía
IE	Impacto electrónico
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
<i>K<sub>a</sub></i>	Constante de asociación
kBar	Kilobares, unidades de presión
LDA	Diisopropilamida de litio
Lit	Literatura
LUMO	Orbital molecular de mas baja energía
m	multiplete
<i>m</i>	Posición meta del anillo aromático
M	Molaridad
[M] <sup>+</sup>	Ión molecular
MC	Mezcla de compuestos
MDO	Modularly Designed Organocatalysts (Organocatalizador modularmente diseñado)
MTBE	Metil <i>ter</i> -butil éter
Me	Metilo
MHz	Megahertz
mg	Miligramos
mmHg	Milímetros de mercurio
mM	Concentración milimolar
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
m <sup>2</sup>	Metro al cuadrado
<i>m/z</i>	Relación masa carga
MS	Malla molecular

nbd	Norbornadieno
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
ND	No determinado
NR	No hay reacción
Nu	Nucleófilo
<i>o</i>	Posición orto del anillo aromático
OH	Hidroxilo
OTf	Trifluorometansulfonato
TBDMS	<i>Ter</i> -butildimetilsilil
TMS	Trimetilsilil
<i>p</i>	Posición para del anillo aromático
p. eb.	Punto de ebullición
PCC	Clorocromato de piridinio
Pd/C	Paladio sobre carbono
Ph	Fenilo
Pro	Prolina
Phe	Fenilalanina
Phg	Fenilglicina
PhMe	Tolueno
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
PTSA	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
Py	Piridina
q	Cuadruplete
QD	Quinidina
r.d	Relación diastereomérica
r.e	Relación enantiomérica
<i>R</i>	Configuración <i>R</i>
<i>Re</i>	Cara proquiral <i>Re</i>
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
Rend	Rendimiento de la reacción
<i>S</i>	Configuración <i>S</i>
<i>Si</i>	Cara proquiral <i>Si</i>
s	Segundos
s	Singulete
sat	Saturada
sol	Solución
t	Tiempo
t <sub>r</sub>	Tiempo de retención
T	Temperatura

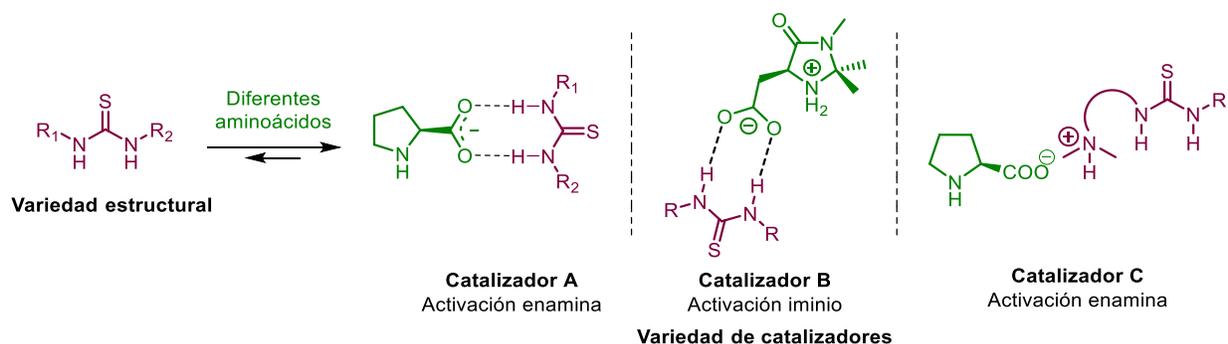
T <sub>0</sub>	Concentración total de la tiourea
t	Triplete
td	Triplete dobleteado
Tio	Tiourea
Ts	Tosilo
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAT	Difluorotrifenisilicato de tetrabutilamonio
<i>t</i> -Bu	<i>Ter</i> -Butilo
TEA	Trietilamina
Tf	Trifilo (trifluorometansulfonilo)
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
UV	Radiación ultravioleta

### Simbolos

[ $\alpha$ ]	Rotación óptica (°C)
$\alpha$	Posición alfa en la cadena alifática
$\beta$	Posición beta en la cadena alifática
°C	Grados Celsius
$\delta$	Desplazamiento químico
$\Delta\delta$	Delta de desplazamiento químico
$\gamma$	Posición gamma en la cadena alifática
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

## Resumen

La organocatálisis es: “La aceleración de reacciones químicas a través de la adición de una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico”. Esta catálisis es un área relativamente nueva que se ha desarrollado exponencialmente durante las últimas dos décadas. Actualmente los catalizadores quirales se obtienen por una secuencia de reacciones y purificaciones de intermediarios, lo que involucra tiempo y recursos, haciendo más lento el proceso de pruebas y optimización de la reacción. En esta tesis se abordó una aproximación diferente que consiste en la autoasociación de moléculas llamadas precatalizadores que en conjunto forman al catalizador a través de interacciones débiles. Las tres metodologías estudiadas para la construcción de aminocatalizadores autoensamblados (o múltiples) fueron: El catalizador **A**, formado por prolinato, tioureas 1,3 disustituidas y ácido carboxílico que se unen por medio de enlaces de hidrógeno entre la tiourea y los carboxilatos; el catalizador **B**, formado por imidazolidinona modificada con un carboxilato para su ensamble con tioureas 1,3-disustituidas, y el catalizador **C**, formado por el par iónico de contacto prolina-catalizador bifuncional.

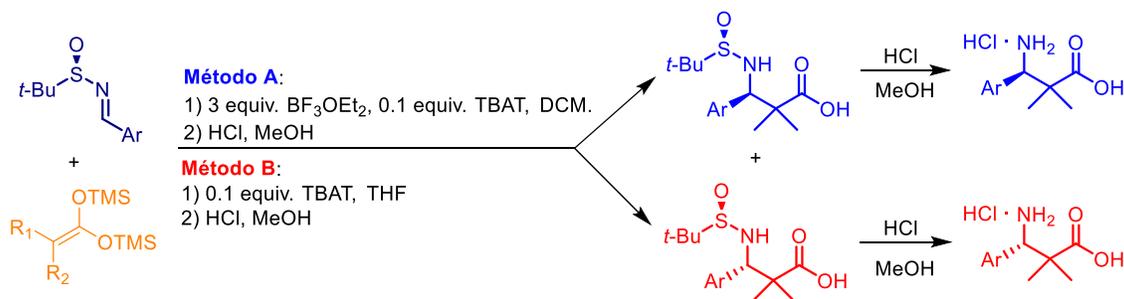


El catalizador **A** se evaluó en la reacción de Michael entre la ciclohexanona y el nitroestireno. Se encontró que cada combinación de precatalizadores tiene diferente estereoinducción. Estos resultados nos indican que cada autoensamble genera un catalizador diferente. El catalizador se optimizó de manera multidimensional (un componente a la vez) logrando un sistema muy selectivo con una r.d. 90:10 *syn:anti* y una r.e de 99:1 con la combinación prolinato de tetrabutilamonio/ácido (*S*)-mandélico/tiourea **T2h**. Sin embargo, se encontró que es un sistema muy sensible a factores externos interdependientes como la concentración, cantidad de agua y temperatura. Adicionalmente, se descubrió que existe una autodesproporción de enantiómeros al separarlos en una columna cromatográfica; estos factores impidieron la reproducibilidad de los resultados. De manera paralela, se buscó catalizar con el sistema **A**, la reacción de adición 1,6 a un nitrodieno con ciclohexanona utilizando bis-tioureas pero solo se pudo llevar a cabo la adición 1,4 en bajo rendimiento. La síntesis de la imidazolidinona, catalizador **B**, no se pudo llevar a cabo ya que se formó una estructura dimérica. Se intentaron otras alternativas como monoalquilar el nitrógeno o formar la tiohidantoína pero no fueron exitosas. El catalizador **C** se optimizó con el par prolina/tiourea de Takemoto (*S,S*) y se evaluó en la reacción de condensación aldólica entre la acetona y el 4-nitrobenzaldehído, alcanzando un 53% de rendimiento y una r.e de 61:39. Por el contrario, los sistemas de adición conjugada si procedieron con buenos rendimientos obteniendo el 50% de la

mezcla diastereomérica, pero no fue posible medir la estereoinducción en esas moléculas debido a que no se lograron separar en columna cromatográfica quiral.

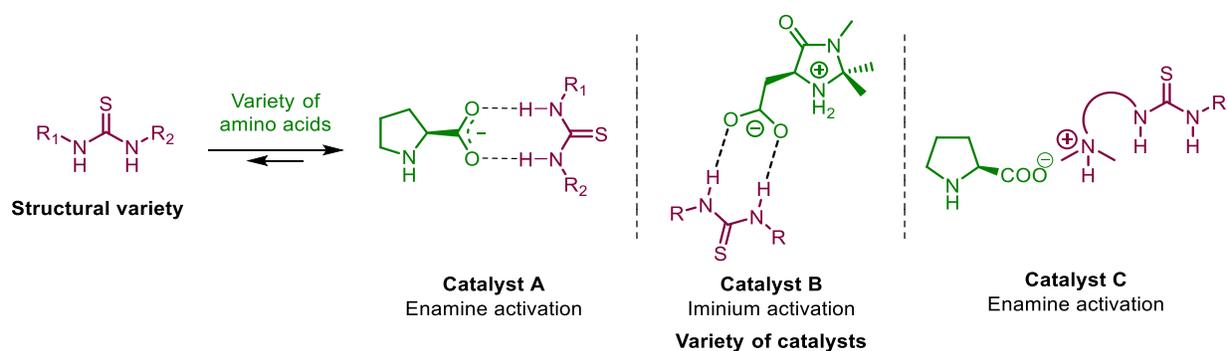
Los  $\beta$ -aminoácidos forman parte estructural importante de compuestos con actividad biológica y péptidos. Debido a su gran utilidad, los químicos orgánicos han desarrollado numerosos métodos de síntesis, siendo muy recurrida la reacción de adición de Mannich de enolatos metálicos a sulfinilimas. En esta tesis se abordó un método de síntesis general y en un solo paso para acceder a una variedad de  $\beta^{2,2,3}$ -aminoácidos sustituidos puros empleando catalizadores tipo ácido-base de Lewis, bajo condiciones de reacción suaves, sin hacer uso de enolatos sensibles a la humedad y evitando el paso de la hidrólisis de  $\beta$ -aminoésteres como la mayoría han reportado.

La reacción de adición de Mannich estereoselectiva entre acetatos de bis(trimetilsilil)cetena y *N*-*tert*-butilsulfinilimas aromáticas fue promovida por dos tipos de activación catalítica: 1) Ácido de Lewis con dietileterato de trifluoruro de boro y 2) Base de Lewis con difluorotrifenílsilicato de tetrabutilamonio (TBAT) logrando un protocolo one-pot para la síntesis de una serie de  $\beta^{2,2,3}$ -aminoácidos quirales. Cada una de las metodologías permitió la formación de diferentes configuraciones en el nuevo estereocentro. Los clorhidratos de los  $\beta$ -aminoácidos se aislaron de forma directa adaptando una subsecuente metanólisis en un protocolo one-pot, ya que precipitan en el medio de reacción sin necesidad de llevar a cabo purificaciones cromatográficas. Los rendimientos de ambas reacciones de Mannich fueron cuantitativos. La selectividad mediante catálisis con base de Lewis fue superior que con catálisis ácida en la mayoría de los casos.



# Abstract

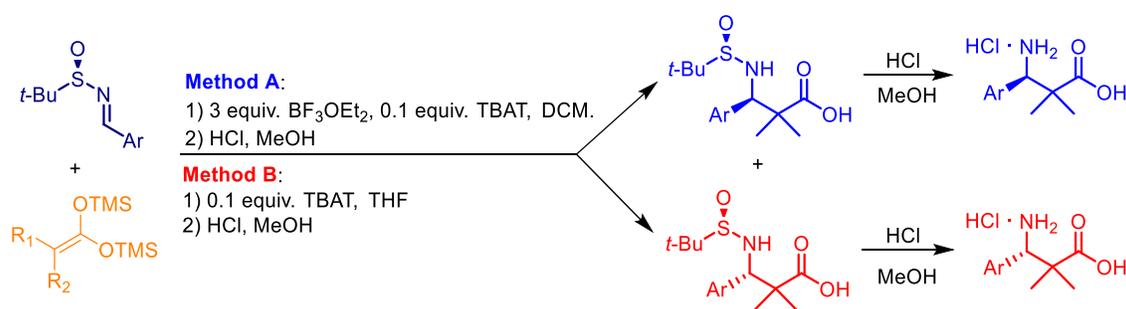
Organocatalysis is: "The acceleration of chemical reactions through the addition of a substoichiometric quantity of an organic compound". This catalysis is a relatively new area that has been growing exponentially during the last two decades. Currently, chiral catalysts are obtained by a sequence of reactions and purifications of intermediaries, which involves time and resources, slowing the process of testing and optimizing the reaction. In this thesis a different approach was proposed, that consists in the self-association of molecules called precatalysts that together form the catalyst through weak interactions. Catalyst **A** was formed by proline, and 1,3-disubstituted thioureas assembled through hydrogen bonds. Catalyst **B** was formed by a modified imidazolidinone with a carboxylate assembled with 1,3-disubstituted thioureas. Catalyst **C** was formed by contact ion pair bifunctional catalyst-proline.



We evaluated catalyst **A** in the Michael reaction between cyclohexanone and nitrostyrene. Each combination of precatalysts showed different stereoselection. These results indicate that each self-assembly generates a different catalyst. The catalyst was optimized under multidimensional way (one component at a time) achieving a highly selective system: 90/10 d.r. (*syn/anti*) and e.r. 99:1 using tetrabutylammonium proline/(*S*)-mandelic acid/thiourea **T2h**. However, the systems were very sensitive to external interdependent factors, such as concentration, amount of water and temperature. Moreover, a self-disproportionation of enantiomers (SDE) was found when the products were purified by column chromatography. All these factors avoided reproducibility of the results. At the same time, we tried to catalyze a 1,6 addition reaction of cyclohexanone to nitrodiene through catalyst **A** using bis-thioureas but only 1,4 addition was observed in low yield. The synthesis of imidazolidinone needed for catalyst **B** did not proceed and a dimeric structure was obtained. We tested an *N*-alkylation reaction and the synthesis of thiohydantoin without success. The catalyst **C** was optimized with the ion pair proline/Takemoto's thiourea (*S,S*) and it was evaluated in the aldol condensation reaction between acetone and 4-nitrobenzaldehyde with 53% yield and a 61:39 e.r. Also, the conjugate addition reaction proceeded with good yields and 50% diastereomeric mixture was obtained, but it was difficult to measure the stereoselection in these molecules because the products could not be separated by chiral column chromatography.

$\beta$ -amino acids are an important structural part of biologically active compounds. Because of their broad utility, organic chemists have developed many methods of synthesis, with the Mannich addition reaction between metallic enolates and sulfinylamines being the most used.

In this thesis we developed a stereoselective Mannich reaction between bis(trimethylsilyl)ketene acetals and aromatic *N*-*tert*-butylsulfinylamines by two ways of catalytic activation: 1) Lewis acid with boron trifluoride diethyl etherate and 2) Lewis base tetrabutylammonium difluorotriphenylsilicate (TBAT). Each of the methodologies afforded different configurations in the new stereocenter. The  $\beta$ -amino acids hydrochlorides were isolated by a subsequent methanolysis in a one-pot protocol because they precipitated in the reaction medium without the need to do chromatographic purifications. In most cases the selectivity by Lewis-based catalysis was higher than that by Lewis-acid catalysis. This method does not employ highly basic and reactive enolates, is run under mild conditions and is operationally simple.



# Tabla de contenidos

<b>Capítulo 1</b> .....	<b>1</b>
<b>Estudio de los organocatalizadores múltiples formados por el autoensamble aminoácido-tiourea mediante interacciones no covalentes</b> .....	<b>1</b>
1.1 Introducción .....	1
1.2 Antecedentes .....	13
1.2.1 Organocatálisis .....	13
1.2.2 Catálisis múltiple .....	16
1.3 Hipótesis y Objetivos .....	13
1.3.1 Hipótesis .....	13
1.3.2 Objetivos .....	16
1.4 Resultados y discusión .....	16
1.4.1 Aminocatalizadores prolinato-tiourea-ácido formados por interacciones carboxilato-tiourea .....	16
1.4.2 Determinación de la estequiometría y la constante de asociación del aminocatalizador ..	24
1.4.3 Reacción de adición de Michael de ciclohexanona a 4-nitro-1-fenilbutadieno .....	31
1.4.4 Aminocatalizador tipo MacMillan formado por interacciones carboxilato-tiourea .....	34
1.4.5 Aminocatalizador par iónico de contacto formado por prolinato-tiourea bifuncional (MDO) .....	38
1.5 Conclusiones .....	43
1.6 Parte experimental .....	44
1.6.1 Método general .....	44
1.6.2 Síntesis de las tioureas (T1 y T2) y bistioureas (T4) .....	44
1.6.3 Síntesis de escuaramidas (E) y otros receptores (Ra y Rb) .....	55
1.6.4 Reacciones de formación de $\beta$ -nitroestirenos .....	57
1.6.5 Reacciones asimétricas organocatalíticas .....	58
1.6.6 Síntesis del catalizador B. Reacciones de formación de los intermediarios (41, 42D, 44, 48-51) .....	63
1.6.7 Determinación de la estequiometría de la reacción y la constante de asociación del catalizador .....	66
<b>Capítulo 2</b> .....	<b>70</b>
<b>Reacción de adición de Mannich one-pot para obtener <math>\beta</math>-aminoácidos promovida por ácidos y bases de Lewis</b> .....	<b>70</b>

2.1	Introducción.....	70
2.2	Antecedentes.....	73
2.2.1	Métodos de síntesis enantioselectivos para la obtención de $\beta$ -aminoácidos.....	73
2.2.2	Métodos de síntesis diastereoselectivos para la obtención de $\beta$ -aminoácidos.....	75
2.2.3	Acetales de bis(trimetilsilil)cetena.....	80
2.3	Hipótesis y Objetivos.....	82
2.3.1	Hipótesis.....	82
2.3.2	Objetivos.....	83
2.4	Resultados y discusión.....	84
2.5	Conclusiones.....	95
2.6	Parte experimental.....	96
2.6.1	Procedimiento general de la reacción de Mannich one-pot para la formación de los $\beta$ -aminoácidos.....	96
2.6.2	Caracterización de los clorhidratos de los $\beta$ -aminoácidos quirales 123, 124, 127-129.....	96

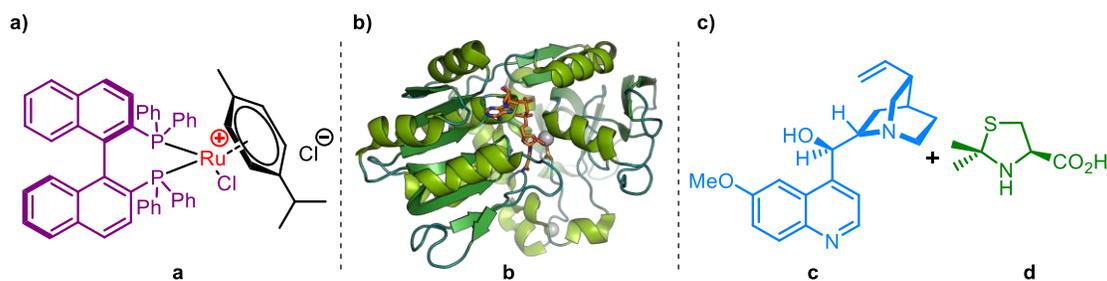
# Capítulo 1.

## Estudio de los organocatalizadores múltiples formados por el autoensamble aminoácido-tiourea mediante interacciones no covalentes

### 1.1 Introducción

En la naturaleza las biomoléculas existen en su forma enantioméricamente pura. Esto implica que los receptores moleculares son quirales y por lo tanto la mayoría de las veces los enantiómeros poseen actividad biológica muy diferente entre ellos. El requerimiento de moléculas enantiopuras demanda la necesidad de reacciones químicas que formen nuevos estereocentros de manera selectiva, ya sea por la acción de un catalizador o un auxiliar quiral a través de un proceso enantioselectivo o diastereoselectivo, respectivamente.

Se dice que “la catálisis está en el corazón de la química”.<sup>1</sup> La ruptura/formación de enlaces químicos de manera eficiente, selectiva y rápida es de suma importancia en el área de la síntesis química. Existen tres maneras de hacer catálisis asimétrica principalmente (**Figura 1a-c**): 1) empleando metales de transición unidos a ligantes orgánicos quirales en donde se aprovecha la reactividad del metal en un ambiente estérico controlado por el ligante, 2) empleando enzimas que aprovechan los químicos sintéticos para hacer transformaciones enantioselectivas, sobre todo resoluciones, aunque ésta metodología ofrece la mejor actividad catalítica a veces sufre de incompatibilidad con el sustrato y la diversidad de reacciones no es muy grande y 3) la organocatálisis que es una de las áreas que ha desarrollado gran interés en la química orgánica debido a sus novedosos tipos de activación y a la facilidad de llevar a cabo las reacciones.<sup>2</sup> Estas tres herramientas también se han combinado de manera engranada en duplas para llevar a cabo transformaciones más complejas.



**Figura 1.** Tipos de catálisis asimétrica: a) catalizador de Noyori, b) lipasas, esterases y proteasas y c) organocatálisis.

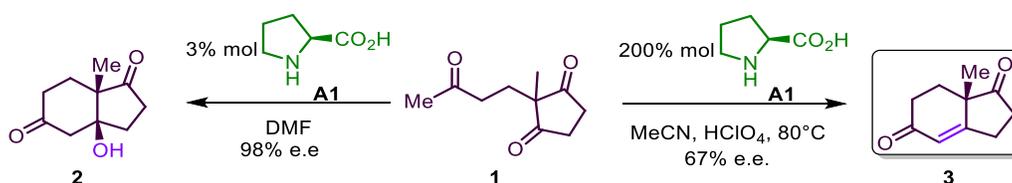
<sup>1</sup> Meeuwissen, J.; Reek, J. N. H. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 615.

<sup>2</sup> MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304.

## 1.2 Antecedentes

### 1.2.1 Organocatálisis

Desde principios del siglo XX ya se hacían reacciones catalizadas por moléculas orgánicas. Dentro de ellas la más conocida es la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechart apellidos de sus descubridores.<sup>3</sup> Se trata de una reacción aldólica intramolecular catalizada con prolina (**A1**) para generar la cetona de Weiland-Miescher **3**, intermediario importante en la síntesis de muchos productos naturales de interés biológico (**Esquema 1**).



**Esquema 1.** Primera reacción organocatalítica utilizando prolina **A1** como catalizador.

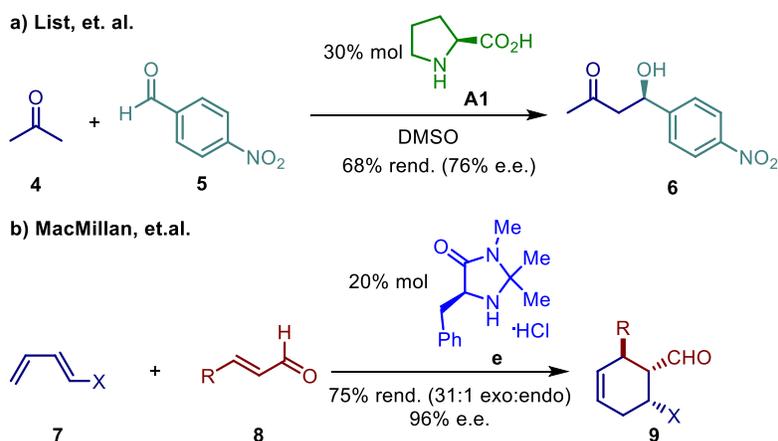
En el año 2000 Benjamin List<sup>4</sup> y David MacMillan<sup>5</sup> reportaron el uso de aminas como catalizadores en reacciones intermoleculares. En el primer caso el uso de la prolina en la reacción de condensación aldólica intermolecular entre la acetona **4** y el benzaldehído **5** (**Esquema 2a**) y en el segundo la reacción de Diels-Alder de un enal catalizado con una imidazolidinona **e** (**Esquema 2b**). En ambos casos se descubrió que son procedimientos generales para activar moléculas y no casos particulares como se tenía pensado en el siglo XX. Estos dos artículos sientan la base de como será definida la organocatálisis “la aceleración de reacciones químicas a través de la adición de una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico”.<sup>6</sup>

<sup>3</sup> a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615, b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.

<sup>4</sup> Barbas, List. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

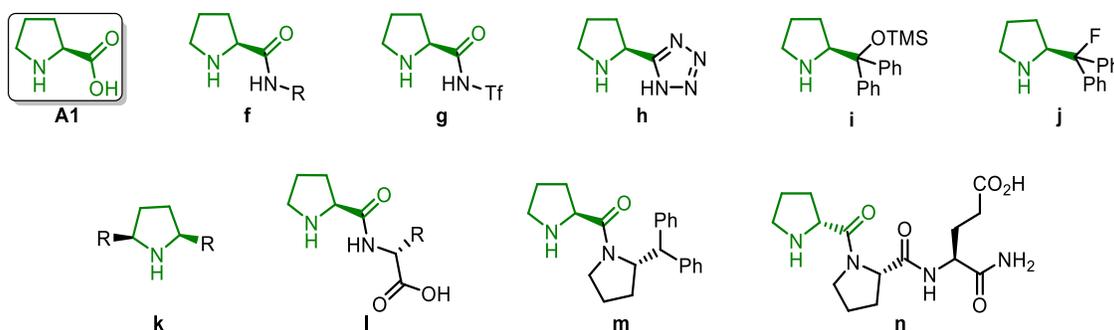
<sup>5</sup> MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

<sup>6</sup> Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.



**Esquema 2.** Reacciones asimétricas catalizadas con prolina **A1** y la imidazolidinona **e**.

Dentro del área de la organocatálisis se derivan los aminocatalizadores, estos sistemas emplean aminas primarias o secundarias quirales para activar compuestos carbonílicos. La prolina fue el punto de referencia en aminocatálisis, ya que es uno de los catalizadores más económicos que existen, pero por sí sola tiene serias limitaciones en carga catalítica, solubilidad en disolventes orgánicos, equilibrios colaterales y selectividad. Estos inconvenientes motivaron al estudio y desarrollo de una gran variedad de catalizadores obtenidos a partir de la prolina mediante una síntesis convencional<sup>7</sup> con mejoras en reactividad y selectividad (**Figura 2**).

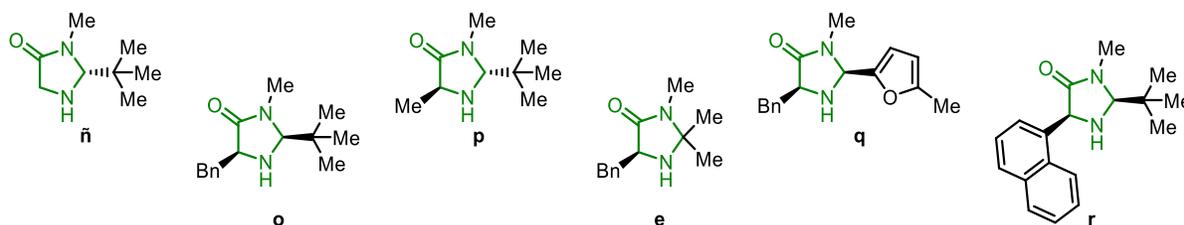


**Figura 2.** Aminocatalizadores derivados de la prolina.

Otras aminas con interesantes aplicaciones catalíticas son las imidazolidinonas (**e**, **ñ-r**) desarrolladas por MacMillan y colaboradores<sup>8</sup> quienes han sintetizado una gran variedad de aminocatalizadores derivados de este núcleo (**Figura 3**).

<sup>7</sup> a) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212. b) Wang, W.; Wang, J.; Li, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369. c) Palomo, C.; Vera, S.; Mielgo, A.; Gomez-Bengoa, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984. d) Wiesner, M.; Revell, J. D.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1871. e) Gu, L.-Q.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1629. f) Luo, R.-S.; Weng, J.; Ai, H.-B.; Lu, G.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2449. g) Stowe, N. G.; Janda, K. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2085. h) Gould, E.; Lebl, T.; Slawin, A. M. Z.; Reid, M.; Smith, A. D. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8992. i) Igarashi, T.; Tayama, E.; Iwamoto, H.; Hasegawa, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1819. j) Zhao, L.; Shen, J.; Liu, D.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2840.

<sup>8</sup> Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichim. Acta*, **2006**, *39*, 79.



**Figura 3.** Aminocatalizadores con el núcleo de imidazolidinona.

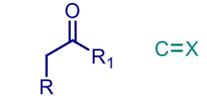
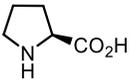
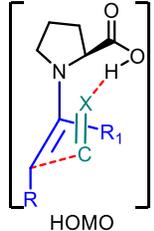
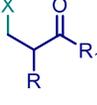
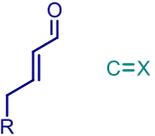
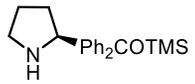
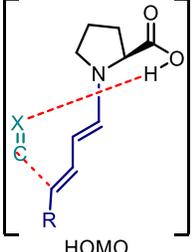
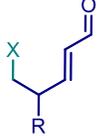
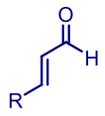
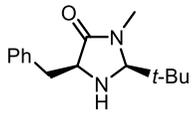
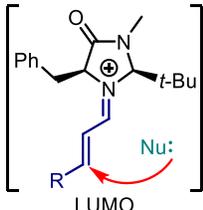
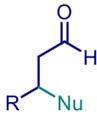
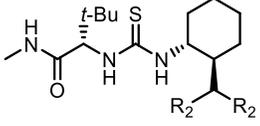
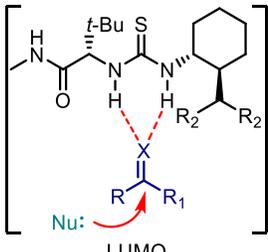
Algunas ventajas que poseen los organocatalizadores son las siguientes:

- Son accesibles a partir de fuentes quirales baratas y disponibles comercialmente o se sintetizan en un paso de reacción.
- Son insensibles a la presencia de agua y oxígeno.
- Se utilizan bajo condiciones de reacción suaves.
- Son operacionalmente sencillos de manejar.

Las formas en que pueden reaccionar los aminocatalizadores se basan principalmente en  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  funcionalizaciones de aldehídos y cetonas las cuales pueden estar conjugados para su funcionalización remota. De acuerdo al mecanismo<sup>9</sup> que siguen y el intermediario reactivo que forman se pueden clasificar en activación vía enamina, dienamina e iminio. Por otro lado, también se muestra la activación por enlaces de hidrógeno, las cuales se ilustran en la **Tabla 1**.

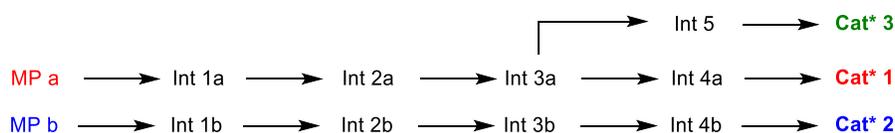
<sup>9</sup> Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632.

Tabla 1. Tipos de activación en organocatálisis

Tipo de Catálisis	Sustratos	Catalizador	Activación	Producto
Enamina	 R, R <sub>1</sub> : alifático, aromático X: C, N, O, S	 <b>A1</b>	 HOMO	
Dienamina	 R, R <sub>1</sub> : alifático, aromático X: C, N, O, S	 <b>i</b>	 HOMO	
Iminio	 R: alquilo, arilo	 <b>o</b>	 LUMO	
Enlace de Hidrógeno	 X: O, NR R, R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> : alifático, aromático	 <b>s</b>	 LUMO	

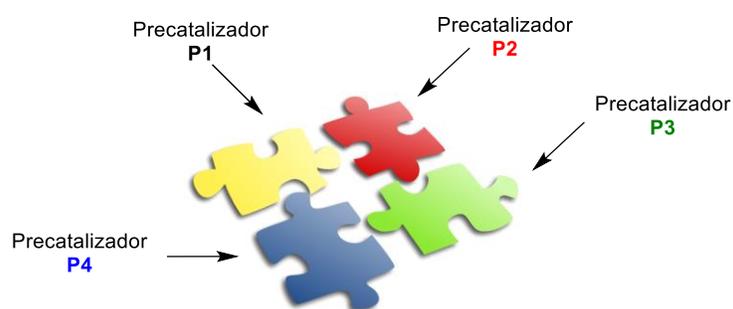
## 1.2.2 Catálisis múltiple

La forma convencional de sintetizar un catalizador quiral consiste en reacciones paso a paso en un sentido lineal (a partir de un compuesto quiral de partida **MPa**) para la construcción sucesiva de intermediarios cada vez más avanzados hacia el catalizador de interés **Cat\*1**. Si se requiere sintetizar un catalizador con un sustituyente diferente en el estereocentro **Cat\*2** será necesario partir de una **MPb** y comenzar desde el paso 1 de reacción la construcción del nuevo catalizador. Si se requiere cambiar alguna parte de su estructura sin afectar el estereocentro, un intermediario avanzado **Int** puede servir para obtener el catalizador **Cat\*3** (Figura 4).



**Figura 4.** Síntesis convencional de un catalizador quiral.

Una nueva forma de obtener catalizadores es mediante el autoensamble no covalente de módulos independientes, también llamados precatalizadores. Cada precatalizador puede llevar a cabo un cambio en las propiedades estéricas y electrónicas del catalizador o incluso ejercer un tipo de activación diferente. A este efecto de catalizador autoensamblado con varias formas de activación se le denominó por Bella y col. como catálisis múltiple<sup>10</sup> (**Figura 5**). En particular, cuando los módulos no son racémicos se trata de un catalizador quiral múltiple.



**Figura 5.** Catalizador múltiple formado mediante autoensamble de los precatalizadores P.

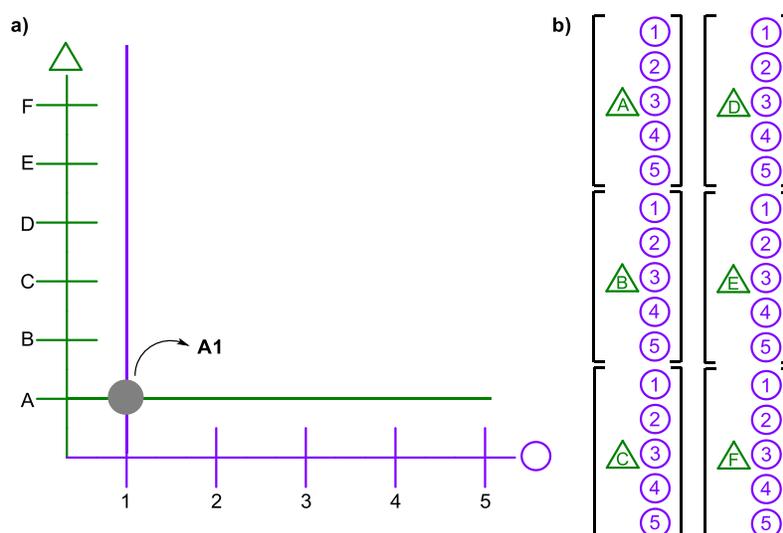
Esta aproximación se fundamenta en el efecto alostérico,<sup>11</sup> por definición, cuando el sitio de enlace entre el receptor y el donador se ve influenciado ya sea de forma negativa o positiva por la acción cooperativa de un segundo sitio de enlace. Considerando a los módulos como receptores y donadores de enlace de hidrógeno o de pares de electrones, es altamente probable que los sitios de unión de los precatalizadores se vean modificados cuando se encuentran unidos, en comparación a cuando se encuentran independientes en el medio de reacción.

La característica de los precatalizadores es que sean moléculas sencillas o incluso comercialmente disponibles. Esta característica hace que la cantidad de catalizadores posibles ya no sea una limitante. La síntesis de un catalizador múltiple a partir de dos precatalizadores que se combinan es una forma muy atractiva en catálisis. Por ejemplo, un sistema creado por dos precatalizadores (módulos), uno con letras **A-F** y el otro con números **1-5** puede generar 30 catalizadores cuando se combinan como muestra la intersección **A-1** en la **Figura 6a**. Esto significaría 30 pruebas catalíticas, para evitar ese gran número de experimentos se lleva a cabo una optimización multidimensional (con **A** se prueban los números **1, 2, 3, 4** y **5** y el mejor resultado de número se prueba con las letras de nuevo) o combinatorial agrupando en conjuntos los catalizadores posibles y de esta manera formar una librería de catalizadores (**Figura 6b**).

<sup>10</sup> Piovesana, S; Schietroma, D; Bella, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6216.

<sup>11</sup> Yatsimirsky, A. *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Marcel Dekker, Inc. Vol. 1, **2004**, 19-20, 74, 626.

Estos métodos representan una ventaja en la optimización de la reacción, ya que se agiliza el proceso de formar el catalizador y de ampliar sus características estructurales de manera rápida.



**Figura 6.** Optimización a) multidimensional y b) combinatorial de un catalizador múltiple.

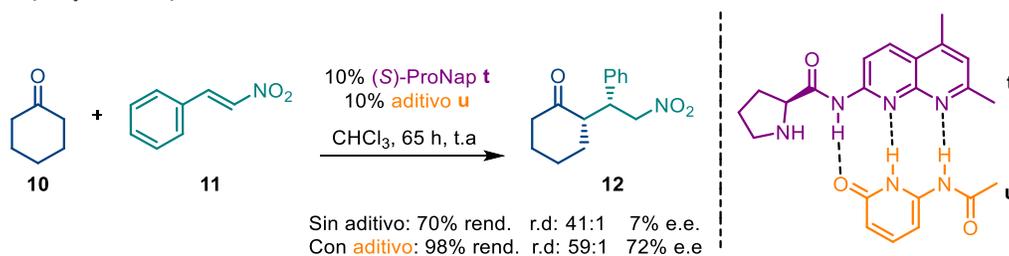
A continuación se hace un comparativo de las características de un catalizador autoensamblable y un catalizador no modular (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Análisis de catalizador formado por autoensamble vs catalizador quirral actual

Catalizador modular con autoensamble	Análisis del catalizador	Catalizador quirral actual
Precatalizadores comercialmente disponibles o que se sintetizan en un paso	<b>Preparación</b>	Síntesis en varios pasos, puede requerir reacciones complejas y purificaciones en cada paso
Multidimensional o combinatorial	<b>Optimización</b>	En bases teóricas y empíricas
Biblioteca de catalizadores	<b>Número de catalizadores</b>	Elección rigurosa de catalizador a sintetizar
Puede ser considerablemente menor	<b>Costos</b>	Depende del número y tipo de reacciones
Fácilmente adaptado por módulos	<b>Catálisis multifuncional</b>	Mayor número de transformaciones
Combinación de diferentes módulos, ofrece mayor oportunidad de nuevas reacciones	<b>Alcance</b>	Catalizadores complejos muy estereoselectivos limitados a pocas reacciones

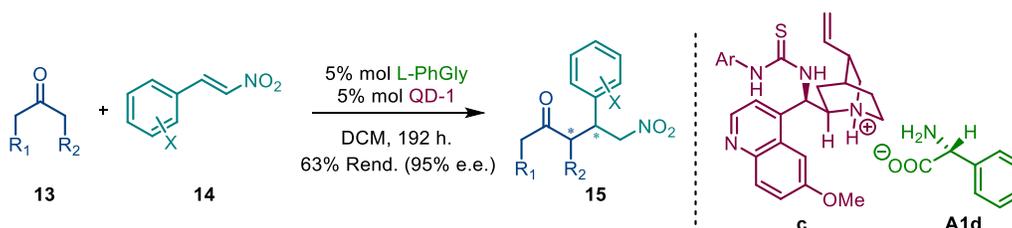
En este sentido uno de los primeros trabajos fue el publicado por Clarke, M. L y Fuentes J. A. en donde demuestran que el desempeño de una prolinamida (**t**) puede ser mejorado por el autoensamble con otra

molécula (**u**) mediante enlaces de hidrógeno aumentando su selectividad considerablemente en medios apróticos<sup>12</sup> (**Esquema 3**).



**Esquema 3.** Reacción de Michael catalizada con la (S)-ProNap **t** asociada con la amidopiridinona **u**. Activación: enamina y enlace de hidrógeno.

El grupo de investigación de Zhao por otro lado desarrolló un sistema autoensamblado denominado por él como organocatalizador modularmente diseñado, MDO por sus siglas en inglés (Modularly Designed Organocatalyst) el cual está formado de aminoácidos y alcaloides derivados de la cinchona con tioureas bifuncionales, los cuales forman una sal que se mantiene unida como par iónico de contacto (**A1d-c**) en disolventes no polares.<sup>13</sup> En este sentido existen varios reportes que involucran a este alcaloide como módulo de un catalizador.<sup>14</sup> Este MDO ha resultado eficiente en reacciones de adición de Michael (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** Reacción de Michael catalizada mediante el par iónico de contacto fenilglicina **A1d** y la tiourea **c**. Activación: enamina-acido-base de Brønsted.

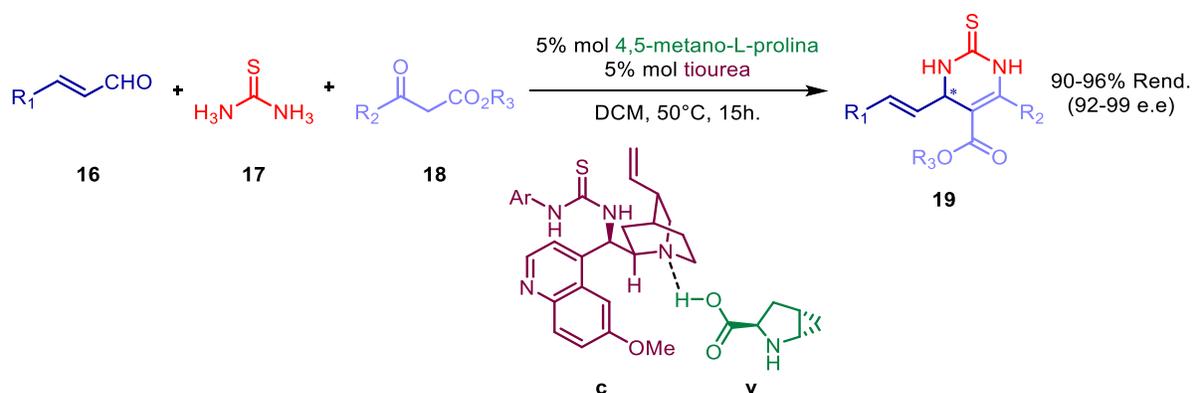
Recientemente Shen Han y colaboradores<sup>15</sup> siguieron el mismo principio para ensamblar metanoprolina (**v**) y una tiourea derivada de la quinolina (**c**) que cataliza la reacción asimétrica de Biginelli entre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, ureas y  $\beta$ -cetoésteres para obtener las correspondientes 3,4-dihidropirimidin-2-(1H)-onas en altos rendimientos y selectividades (**Esquema 5**).

<sup>12</sup> a) Clarke, M. L.; Fuentes, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 930. b) Fuentes, J. A.; Lebl, T.; Slawin, A. M. Z.; Clarke, M. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1997.

<sup>13</sup> Mandal, T.; Zhao, C-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7714.

<sup>14</sup> a) Sinha, D.; Perera, S.; Zhao, J. C.-G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6976. b) Ramachary, D. R.; Sakthidevi, R.; Shruthi, K. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8008. c) Perera, S.; Sinha, D.; Rana, N. K.; Trieu-Do, V.; Zhao, J. C.-G., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10947. d) Lan, Y. B.; Zhao, H.; Liu, Z. M.; Liu, G. G.; Tao, J. C.; Wang, X. W., *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4866.

<sup>15</sup> Yu H.; Xu P.; He H.; Zhu J.; Lin H.; Han S. *Tetrahedron:Asymmetry*, **2017**, *28*, 257.



**Esquema 5.** Reacción de Biginelli catalizada por el par metanoprolina **v** y la tiourea bifuncional **c**. Activación: enamina, acido-base de Brønsted y enlace de hidrógeno.

Dentro del área de la catálisis organometálica, una estrategia muy utilizada es transformar la naturaleza monodentada de un ligante a bidentada.<sup>16</sup> Ligantes orgánicos de fosfina pueden cumplir esta función.<sup>17</sup> Su actividad y selectividad está determinada por la interacción ligante-metal y los átomos donadores/aceptores conectados con un espaciador orgánico, para formar un complejo supramolecular definido y estable. La desventaja que tienen estos catalizadores es la larga tarea de preparar los ligantes sobre todo si los átomos donadores no son idénticos (**Esquema 6**).

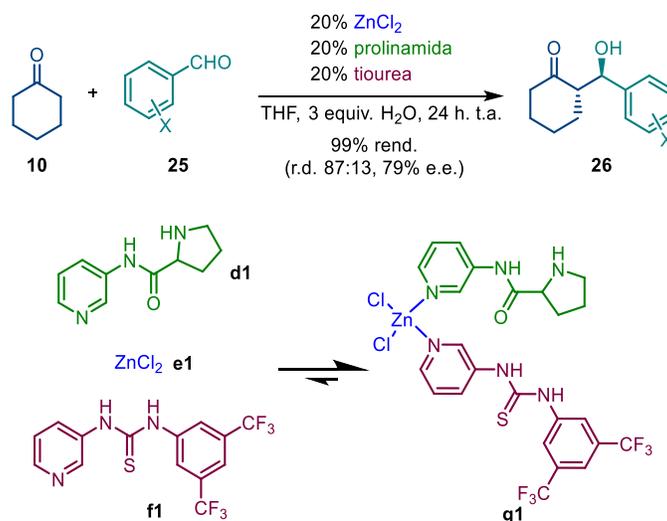
Las investigaciones de Reek y Breit se enfocan en este tipo de sistemas, por ejemplo la formación del módulo de bis-Zn(II) salfen (**w**) enlazado a dos ligantes de piridilfosfina (**x**) y ligantes bidentados complementarios siguiendo el modelo del ADN adenina-timina como el aducto (**y-z**) aplicados a una reacción de hidroformilación (**Esquema 6a**). También han aplicado ligantes bidentados basados en ureas complementarias funcionalizadas (**a1**) y ligantes pseudobidentados (**b1** y **c1**) que se fijan mediante enlaces de hidrógeno en una reacción de hidrogenación asimétrica<sup>18</sup> (**Esquema 6b**).

<sup>16</sup> a) Durini, M.; Russotto, E.; Pignataro, L.; Reiser, O.; Piarulli, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5451. b) Weis, M.; Waloch, C.; Seiche, W.; Breit, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4188. c) Sandee, A. J.; van der Burg, A. M.; Reek, J. N. H. *Chem. Comm.* **2007**, 864. d) Walsh, P. J.; Lurain, A. E.; Balsells, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3297; e) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2556.

<sup>17</sup> a) van Leeuwen, P. W. N. M.; Rivillo, D.; Raynal, M.; Freixa, Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 18562. b) Bellini, R.; van der Vlugt, J. I.; Reek, J. N. H. *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 613. c) Ito, H., *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 438. d) Ohmatsu, K.; Ito, M.; Kunieda, T.; Ooi, T. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 473.

<sup>18</sup> a) Slagt, V. F.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Chem. Comm.* **2003**, 2474. b) Kuil, M.; Goudriaan, P. E.; Kleij, A. W.; Tooke, D. M.; Spek, A. L.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Dalton Trans.* **2007**, 2311. c) Sandee, A. J.; van der Burg, A. M.; Reek, J. N. H. *Chem. Commun.* **2007**, 864. d) Meeuwissen, J.; Kuil, M.; van der Burg, A. M.; Sandee, A. J.; Reek, J. N. H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10272. e) Breit, B.; Seiche, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1640. f) Breuil, P. A. R.; Patureau, F. W.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2162.





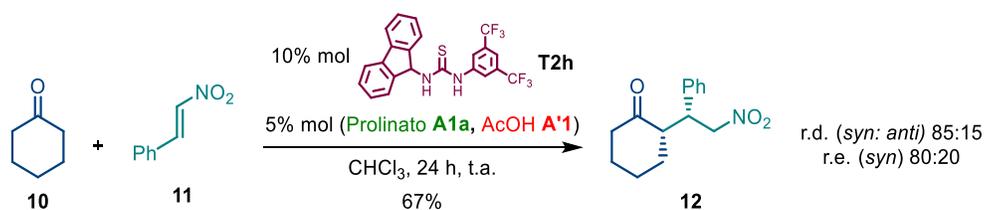
**Esquema 7.** Reacción de Michael mediante catálisis cooperativa entre el ácido de Lewis, la tiourea y la prolinamida formando el complejo (**d1-e1-f1**).

La reacción que se decidió explorar en esta tesis fue la reacción de adición de Michael entre la ciclohexanona **10** y el *trans*  $\beta$ -nitroestireno **11**, debido a que la prolina por sí sola no es un catalizador que induzca mucha selectividad (r.e. *syn*: 62:38)<sup>20</sup> y por ello la oportunidad de mejorar este resultado. Se exploró la reacción utilizando como catalizador el prolinato de tetrabutilamonio **A1a** (5% mol). Con este contraión se tiene: (1) una prolina soluble en disolventes no polares (2) se evita que el catión se una al carboxilato e interfiera en la asociación con la tiourea y (3) el catión no es capaz de actuar como ácido de Lewis. Para optimizar las condiciones de reacción se empleó la tiourea de Schreiner **T1a** (10% mol) debido a que es la tiourea con mejores donadores de enlace de hidrógeno.

Con esos resultados fue posible conocer que el catalizador autoensamblable es tripartita (**C3**, es decir, un complejo formado por tres módulos) se requiere de: prolinato (**A1a**), tiourea (**T**) y un ácido carboxílico (**A'1**) para que haya formación del producto de adición **12** (en experimentos blancos con solo prolinato, tiourea o ácido no hay formación de producto; ni tampoco en experimentos blancos con combinaciones de 2 componentes). Algunas observaciones importantes se mencionan a continuación:

- En presencia de prolinato y ácido sin tiourea, hay producto racémico **12** (r.e. *syn*: 49:51).
- Disolventes no polares sin aceptores de enlaces de hidrógeno funcionan en la reacción especialmente los clorados como  $\text{CHCl}_3$ .
- Es necesario que la tiourea tenga unido el grupo 3,5-bistrifluorometilfenilo para lograr rendimientos altos.
- El mejor resultado fue con la tiourea **T2h** y el ácido acético donde se logró una r.e de 80:20 (**Esquema 8**).

<sup>20</sup> List, B; Pojarliev, P; Martin, H. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 2423.



**Esquema 8.** Optimización de la reacción de adición de Michael entre **10** y **11**, catalizada con el complejo (**A1a-T2h-A'1**).

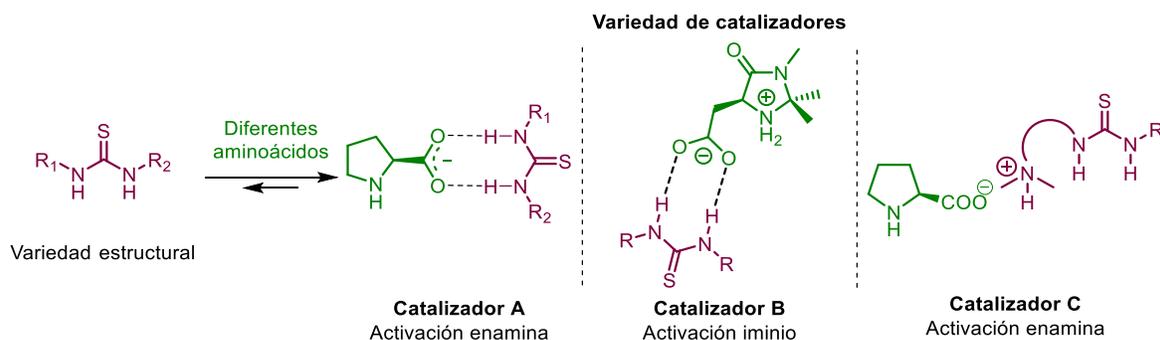
En resumen, se demostró que es factible llevar a cabo la reacción de adición de Michael entre la ciclohexanona y el  $\beta$ -nitroestireno mediante el uso de complejos **C3** prolinato-tiourea-ácido por lo que en el presente trabajo se pretende realizar un estudio sistemático de estos sistemas para lograr una muy buena selectividad.

## 1.3 Hipótesis y Objetivos

### 1.3.1 Hipótesis

Se pueden construir aminocatalizadores formados por el autoensamble de moléculas sencillas (precatalizadores) a través de fuerzas no covalentes como enlaces de hidrógeno o interacciones iónicas. Con esta metodología, se evitará una síntesis elaborada de compuestos y sus purificaciones permitiendo el acceso a un mayor número de aminocatalizadores en un corto tiempo y agilizando la optimización de la reacción catalítica.

Los precatalizadores serán preparados de tal manera que tengan un módulo encargado de la reactividad catalítica (compuestos en verde) y un módulo que pueda cambiar el ambiente estérico (compuestos en morado) generando un nuevo catalizador. Para ello se empleará la formación de aductos carboxilato-tiourea (**Esquema 9**, Cat. **A** y Cat. **B**) y formación de pares iónicos de contacto en disolución (**Esquema 9**, Cat. **C**). Su naturaleza modular permitirá adaptar módulos con diferentes propósitos para promover las reacciones que normalmente no ocurren con la regioselectividad deseada.

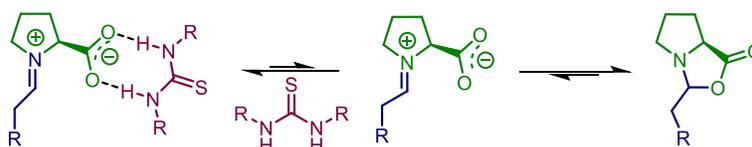


**Esquema 9.** Aminocatalizadores formados por autoensamble.

Para formar el módulo carboxilato que se une a la tiourea se empleará el tetrabutilamonio como contraión del prolinato; este catión no afectará en el proceso de complejación con las tioureas y en el caso de la prolina la volverá soluble en disolventes orgánicos. Las tioureas 1,3 disustituídas se unirán con el carboxilato de la prolina mediante puentes de hidrógeno lineales.

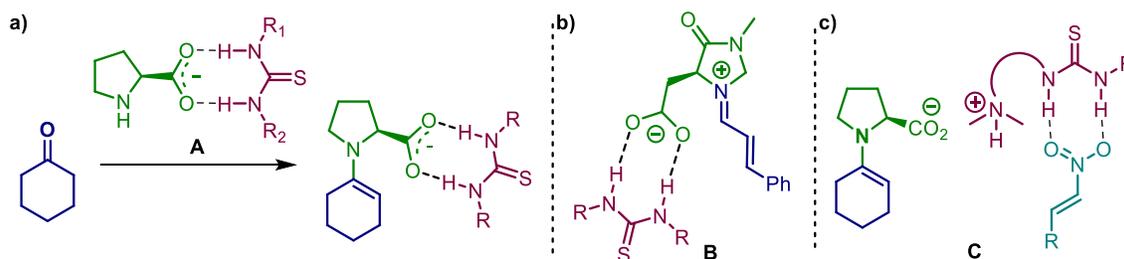
## Ventajas que presentan los sistemas catalíticos:

Cuando se emplean la prolina como catalizador, existe la formación de oxazolidinonas dentro del ciclo catalítico que son intermediarios que atrapan al catalizador y lo inactivan.<sup>21</sup> Con los aminocatalizadores múltiples dichas especies están desfavorecidas debido a que tendría que disociarse el aducto supramolecular (**Esquema 10**).



**Esquema 10.** Equilibrio iminio-oxazolidinona formado a partir de la prolina.

La familia de catalizadores **A**, llevará a cabo una activación vía enamina elevando la energía del nucleófilo (**Esquema 11a**). Las imidazolidinonas de la familia **B** reaccionaran vía la formación del ión iminio disminuyendo la energía del electrófilo favoreciendo un ataque por parte del nucleófilo (**Esquema 11b**). Los organocatalizadores **C** formados por el par iónico prolina-tiourea bifuncional, permitirán la proximidad óptima para una activación del nucleófilo y electrófilo (**Esquema 11c**).



**Esquema 11.** a) Activación del nucleófilo vía enamina, b) activación del electrófilo vía iminio y d) activación de nucleófilo vía enamina y del electrófilo vía enlace de hidrógeno.

<sup>21</sup> a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, R.; Hobi, W.; Prikozovich, B.; Linder, B. *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 425. b) Zatova, N.; Franzke, A.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100.

## 1.3.2 Objetivos

### 1.3.2.1 Objetivo general

Construir aminocatalizadores que puedan ser modificables por el autoensamble de módulos (aminoácido-tiourea) a través de fuerzas no covalentes.

### 1.3.2.2 Objetivos particulares

- Sintetizar una variedad de tioureas 1,3-disustituidas, bistioureas y otros receptores con la capacidad para donar enlaces de hidrógeno adicionales con distintos tamaños y acomodo espacial de los sustituyentes.
- Se estudiarán tres sistemas: **(A)** aminocatalizador prolinato-tiourea, **(B)** imidazolidinona-tiourea y **(C)** prolinato-tiourea bifuncional.

#### Sistema catalítico A:

- Optimizar los tres módulos del catalizador (prolinato de tetrabutilamonio, tiourea y ácido carboxílico).
- Aplicar otros receptores, como escuaramidas, bistioureas y amidas en el sistema del aminocatalizador.
- Demostrar que se puede hacer una optimización multidimensional del catalizador.
- Determinar la relación estequiometrica y la constante de asociación del organocatalizador.
- Evaluar el catalizador en la reacción de adición de Michael de ciclohexanona y *trans*- $\beta$ -nitroestireno.

#### Sistema catalítico B

- Sintetizar el núcleo de imidazolidinona a partir del ácido L-aspártico.
- Optimizar los módulos del aminocatalizador (imidazolidinona-tiourea).
- Aplicar el catalizador en una reacción asimétrica de Friedel-Crafts.

#### Sistema catalítico C

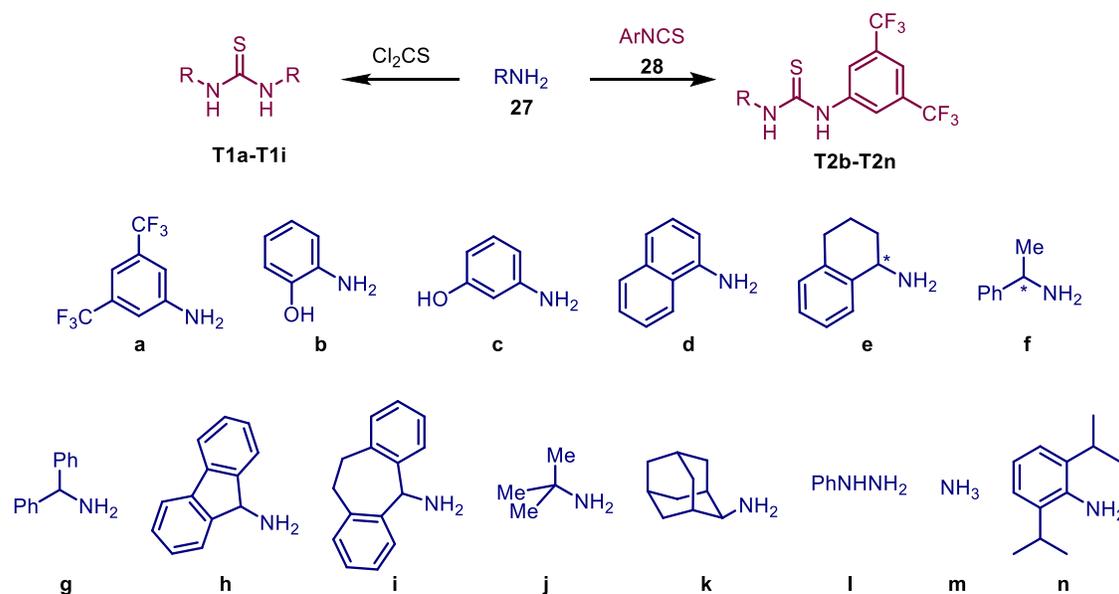
- Optimizar los módulos del aminocatalizador: aminoácidos-tiourea de Takemoto (*R, R* y *S,S*).
- Determinar la formación del aminocatalizador mediante la técnica DOSY.
- Evaluar el catalizador en reacciones de adición asimétricas.

## 1.4 Resultados y discusión

### 1.4.1 Aminocatalizadores prolinato-tiourea-ácido formados por interacciones carboxilato-tiourea

#### 1.4.1.1 Síntesis de tioureas simétricas ( $C_2$ ) y asimétricas ( $C_1$ )

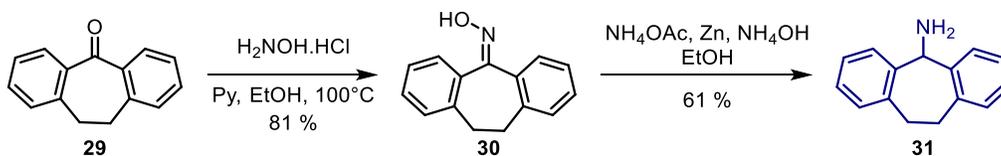
Para lograr una muy buena selectividad y hacer un estudio sistemático de la síntesis y evaluación de los aminocatalizadores, primero se sintetizaron tioureas de diferente naturaleza química. Las tioureas **T1** de simetría  $C_2$  fueron sintetizadas a partir de las aminas correspondientes **27** y tiofosgeno en presencia de trietilamina. Las tioureas **T2** de simetría  $C_1$  a partir del isotiocianato de 3,5-bistrifluorometilfenilo **28** y la amina correspondiente (**Esquema 12**).



**Esquema 12.** Síntesis de las tioureas con simetría  $C_2$  (**1**) y tioureas con simetría  $C_1$  (**2**). Tioureas **T1a-1i** y **T2 a,b,c,d,g,h,i** fueron sintetizadas en la maestría.

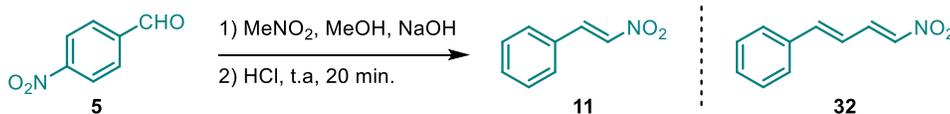
Las aminas son comercialmente disponibles a excepción de **31**, la cual se sintetizó en dos pasos a partir de la suberona **29**<sup>22</sup> (**Esquema 13**).

<sup>22</sup> a) Dominique, R; Abdel, G. H; Riess, J. *Bullet. Soc. Chim. Fr.* **1987**, *3*, 511. b) Dziadulewicz, E. K; Ritchie, T. J; Hallett, A; Snell, C. R; Davies, J. W; Wrigglesworth, R; Dunstan, A. R; Bloofield, G. C; Drake, G. S; McIntyre, P; Brown, M. C; Burgess, G. M; Lee, W; Davis, C; Yaqoob, M; Phagoo, S. B; Phillips, E; Perkins, M. N; Campbell, E. A; Davis, A. J; Rang, H. P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2160.



**Esquema 13.** Síntesis de la amina **31** derivada de la suberona.

Los  $\beta$ -nitroestirenos **11** y **32** se sintetizaron a partir del benzaldehído correspondiente y nitrometano mediante una reacción de Henry y posterior deshidratación. En el caso de **32** se formó a partir de cinamaldehído (**Esquema 14**).



**Esquema 14.** Síntesis del  $\beta$ -nitroestirenos **11** y el nitrodieno **31**.

#### 1.4.1.2 Optimización de la reacción de adición de Michael de ciclohexanona a *trans*- $\beta$ -nitroestireno

- **Optimización del módulo del ácido (A'1 y A'2)**

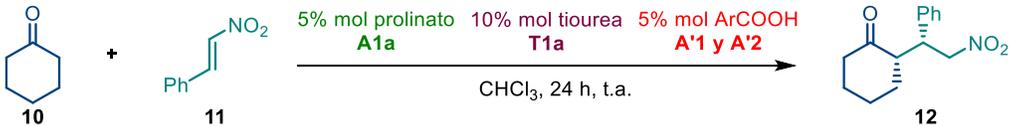
Con el antecedente de que el aducto prolinato-tiourea-ácido podía catalizar de forma selectiva la reacción de Michael, se decidió optimizar el componente del ácido (**A'1**). Entre los resultados obtenidos se encontró que ácidos muy fuertes como HCl y TsOH no promueven la reacción y únicamente con ácidos carboxílicos en un rango de pKa cercano a 4 hay formación de producto, como se observó con el ác. benzoico (**A'1c**).

Por lo que se inició el estudio explorando ácidos benzoicos mono (**A'1**) y disustituídos (**A'2**) en *o*, *m* y *p* con grupos electroattractores y electrodonadores para conocer su influencia en el sistema. Se observó que los grupos electroattractores aumentan la diastereoselectividad pero disminuyen el rendimiento respecto al ácido benzoico solo, mientras que grupos donadores tienen rendimiento menor y casi la misma diastereoselectividad (**Tabla 3**, Exp. 1-6). En el caso de los diácidos (**A'2**) con un pKa1 menor que el ácido benzoico (**A'1c**) también es favorable la diastereoselectividad en la mayoría de los casos (**Tabla 3**, Exp. 7 y 8), siendo el ácido L- tartárico un caso que no funciona en la reacción (**Tabla 3**, Exp. 9).

El ácido actúa acelerando la deshidratación del carbonilo para formar la especie iminio en el mecanismo de reacción, funcionan ácidos en un rango de pKa=4.2. El ácido se encuentra como carboxilato y también puede formar un aducto con la tiourea, así como lo hace el prolinato. Esta asociación se ve afectada por los grupos electronegativos en la posición 2 del anillo ya que pueden participar donando enlaces de halógeno hacia la tiourea 1,3-disustituída.

Se decidió continuar el estudio con ácido benzoico (**A'1c**) ya que parece estar en un valor óptimo de acidez para tener buen rendimiento en la reacción y selectividad.

**Tabla 3.** Reacción de adición de Michael catalizada con **A1a-T1a** y diferentes ácidos (**A'1** y **A'2**)

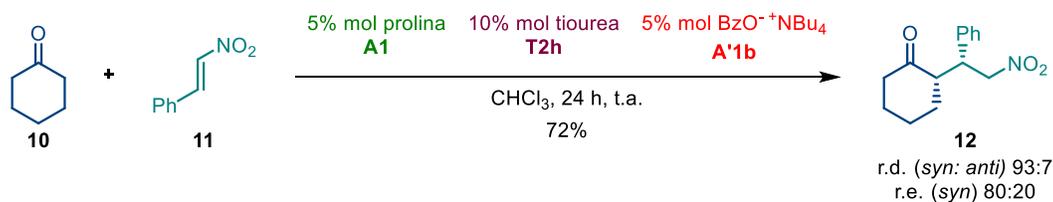


Exp.	Acido ( <b>A'1</b> )	pKa <sub>1</sub> /pKa <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)	Rend. (%) <sup>a</sup>	r.d. ( <i>syn: anti</i> ) <sup>b</sup>	r.e. ( <i>syn</i> ) <sup>c</sup>
1	PhCO <sub>2</sub> H	4.2	83	90:10	78:22
2	<i>o</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	3.27	50	97:3	67:33
3	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	3.44	33	97:3	63:37
4	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	3.99	78	93:7	70:30
5	3,4-(OMe) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	4.47	70	94:6	62:38
6	PhCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	4.31	60	92:8	73:27
<b>Acido (<b>A'2</b>)</b>					
7	Isoftálico	3.46/4.46	96	94:6	53:47
8	Isoftálico (2.5%)	3.46/4.46	75	95:5	73:27
9	Ftálico (2.5%)	2.98/5.28	73	97:3	75:25
10	L-Tartárico (2.5%)	3.03/4.45	24	84:16	51:49

<sup>a</sup>Rendimiento aislado después de columna cromatográfica. <sup>b</sup>Determinado por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción.

<sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral

Otra forma de preparar el catalizador fue como benzoato de tetrabutilamonio (**A'1b**). El ácido benzoico y el hidróxido de tetrabutilamonio se dejaron en agitación 1 h en metanol y el producto se concentró. La reacción se llevó a cabo con las mismas condiciones anteriores obteniendo resultados semejantes (**Esquema 15**).

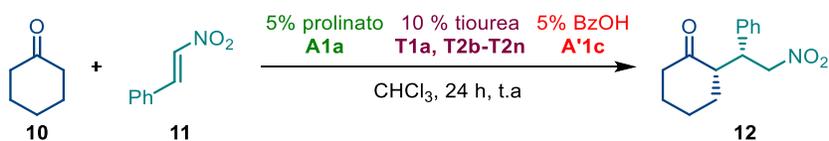


**Esquema 15.** Reacción de adición Michael catalizada por prolina-tiourea **T2h** y benzoato de tetrabutilamonio **A'1b**

- Optimización del módulo de la tiourea (T2)

Posteriormente, se estudió otro de los componentes del aminocatalizador autoensamblado, la tiourea (T2) en presencia de A1a y el ácido A'1c. Las tioureas con sustituyente arilo T2b-T2d y T2n (Tabla 4, Exp. 3-5 y 17) tienen una relación enantiomérica cercana al 70:30 siendo los fenoles inferiores en selectividad. Las tioureas con un sustituyente alquilo terciario T2j y T2k tienen una marcada diferencia en selectividad entre el grupo *ter*-butilo y el adamantilo (Tabla 4, Exp. 13 y 14). La tiourea monosustituída T2m tiene un rendimiento bajo y selectividad comparable a la que tiene la hidracina en su estructura T2l (Tabla 4, Exp. 15 y 16). Con las tioureas quirales se observó una relación match/mismatch entre las tioureas T2e y T2f y el L-prolinato. Siendo el enantiómero (*R*) de estas tioureas el que proporciona el mayor rendimiento y selectividad (Tabla 4, Exp. 6-9). Con las tioureas tricíclicas aromáticas T2h, T2i y difenilmetano T2g se obtuvieron las mejores selectividades, llegando hasta una r.e. de 88:12 con 83% de rendimiento al utilizar la tiourea T2h (Tabla 4, Exp. 10-12). Cabe mencionar que también se sintetizó T1ñ la sal de tetrafluoroborato de la tiourea metilada T1g, a partir de la correspondiente tiourea y yodometano seguida de la reacción con tetrafluoroborato de sodio pero no promovió la reacción de adición.

**Tabla 4.** Reacción de adición de Michael catalizada por A1a-tioureas-A'1c



Exp.	Tiourea	Rend. (%) <sup>a</sup>	r.d.( <i>syn: anti</i> ) <sup>b</sup>	r.e.( <i>syn</i> ) <sup>c</sup>
1	-	48	88:12	70:30
2	T1a	83	90:10	75:25
3	T2b	87	95:5	65:35
4	T2c	82	96:4	63:37
5	T2d	64	92:8	72:28
6	( <i>R</i> )- T2e	76	94:6	80:20
7	( <i>S</i> )- T2e	49	91:9	68:32
8	( <i>R</i> )- T2f	88	96:4	77:23
9	( <i>S</i> )- T2f	73	96:4	72:28
10	T2g	74	96:4	85:15
11	T2h	83	92:8	88:12
12	T2i	74	94:6	79:21
13	T2j	71	93:7	61:39
14	T2k	76	96:4	76:24
15	T2l	51	96:4	79:21
16	T2m	80	94:6	70:30
17	T2n	63	93:7	70:30

<sup>a</sup>Rendimiento aislado después de columna cromatográfica. <sup>b</sup>Determinado por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción.

<sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral

## • Carga catalítica del aminocatalizador y temperatura de la reacción

Se seleccionó la tiourea **T2h** como la que mejor induce la selectividad y porque es comercialmente disponible la amina de partida. Se exploró la reacción incrementando la carga catalítica del aducto (**A1a-T2h**) y variando la temperatura de la reacción. A temperatura ambiente se observa que a mayor carga catalítica se favorece el rendimiento pero no la selectividad (**Tabla 5**, Exp. 1-3). En cuanto a bajas temperaturas se tiene que emplear 10% mol de prolinato pero aun así no se tiene una mejor selectividad (**Tabla 5**, Exp 4-6) y a temperaturas mayores tampoco se favorece la reacción (**Tabla 5**, Exp. 7). El mejor resultado se logró con la combinación de precatalizadores **A1a-T2h-A'1c** en una proporción molar (5:10:5)% encontrando una relación enantiomérica *syn*: 93:7 en un (**Tabla 5**, Exp. 3).

**Tabla 5.** Reacción de adición de Michael catalizada por **A1a-T2h-A'1c**



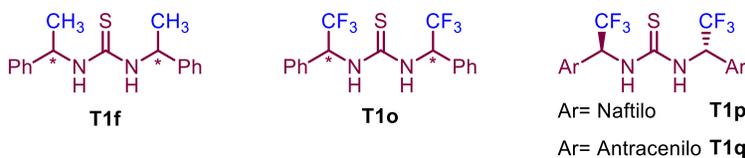
Exp.	Prolinato (10% mol)	Tiourea (%mol)	BzOH (%mol)	Temp. (°C)	Tiempo (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>	r.d ( <i>syn:anti</i> ) <sup>b</sup>	r.e. ( <i>syn</i> ) <sup>c</sup>
1	20	40	20	25	4	72	95:5	68:32
2	10	20	10	25	4	69	91:9	72:28
3	5	10	5	25	24	71	94:6	93:7
4	10	20	10	5	48	64	91:9	86:14
5	5	10	5	5	48	42	96:4	84:16
6	10	20	10	-20	48	25	88:12	67:33
7	5	10	5	40	24	13	93:7	78:22

<sup>a</sup>Rendimiento aislado después de columna cromatográfica. <sup>b</sup>Determinado por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción.

<sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral

## • Reoptimización del módulo tiourea (T1)

En nuestro grupo de investigación se estaban estudiando tioureas quirales **T1o-T1q** con un grupo trifluorometilo en el estereocentro (**Figura 9**), las cuales se unen 10 veces más fuerte a carboxilatos que los análogos no fluorados **T1f**.<sup>23</sup> Así que decidimos estudiarlas en el sistema catalítico.

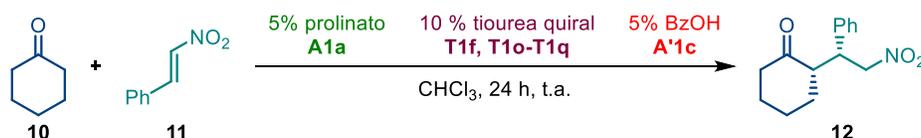


**Figura 9.** Tioureas quirales simétricas con el grupo metilo y trifluorometilo

<sup>23</sup> Trejo-Huizar, K. E.; Ortiz-Rico, R.; Peña-González, M. A; Hernández-Rodríguez, M. *New J. Chem.* **2013**, 37, 2610.

Las tioureas sin el grupo  $\alpha$ -trifluorometilo no formaron el producto, mientras que las que si lo contenían lo formaron (**Tabla 6**). Las tioureas de configuración (*S,S*) mostraron mejores selectividades que las (*R,R*) (**Tabla 6**, Exp. 3 y 4) y la mejor selectividad se obtuvo con la tiourea (*S,S*)-**T1o** alcanzando un 93:7 de relación enantiomérica con un 70% de rendimiento. Esto demuestra que las tioureas que contienen el grupo  $\alpha$ -trifluorometilo incrementan la acidez de la tiourea para una asociación fuerte con el prolinato. Sin embargo, para mantener el método lo más sencillo posible se decidió seguir usando las tioureas no quirales **T2**.

**Tabla 6.** Reacción de adición de Michael catalizada por **A1a**-tiourea quiral-**A'1c**



Exp.	Tiourea	Ar (Tiourea)	Rend. (%) <sup>a</sup>	r.d. ( <i>syn:anti</i> ) <sup>b</sup>	r.e. ( <i>syn</i> ) <sup>c</sup>
1	( <i>R,R</i> )- <b>T1f</b>	Ph	Trazas	ND	ND
2	( <i>S,S</i> )- <b>T1f</b>	Ph	Trazas	ND	ND
3	( <i>R,R</i> )- <b>T1o</b>	Ph	93	94:6	67:33
4	( <i>S,S</i> )- <b>T1o</b>	Ph	70	96:4	93:7
5	( <i>S,S</i> )- <b>T1p</b>	1-Naftilo	38	96:4	75:25
6	( <i>S,S</i> )- <b>T1q</b>	9-Antraceniilo	42	94:6	68:32

<sup>a</sup>Rendimiento aislado después de columna cromatográfica. <sup>b</sup>Determinado por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción. <sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral

### • Reoptimización del módulo del ácido (**A'1**)

Algunos reportes muestran que el ácido mandélico quiral (**A'1d**) actúa como un eficiente cocatalizador en la reacción de adición Michael organocatalítica<sup>24</sup> en un sistema muy similar al nuestro, por ello decidimos estudiarlo y encontramos que en ausencia de la tiourea los dos enantiómeros del ácido tienen un efecto similar en la reacción (**Tabla 7**, Exp. 1 y 2). Con la adición de la tiourea **T2h** el rendimiento del producto mejoró y la enantioselectividad con (*S*)-**A'1d** como cocatalizador fue muy alta (**Tabla 7**, Exp. 3). En la **Figura 7** se ilustra el cromatograma de este experimento en donde se aprecia el pico mayoritario del enantiómero *syn* (**Figura 7b**). Es claro que la presencia de la tiourea **T2h** es útil para mantener unidos al prolinato y al mandelato. Cuando se cambió la tiourea **T2h** por la **T1a** se encontró mala selectividad y con prolina (**A1**) en lugar de prolinato (**A1a**) los rendimientos fueron muy bajos (**Tabla 7**, Exp. 5 y 6).

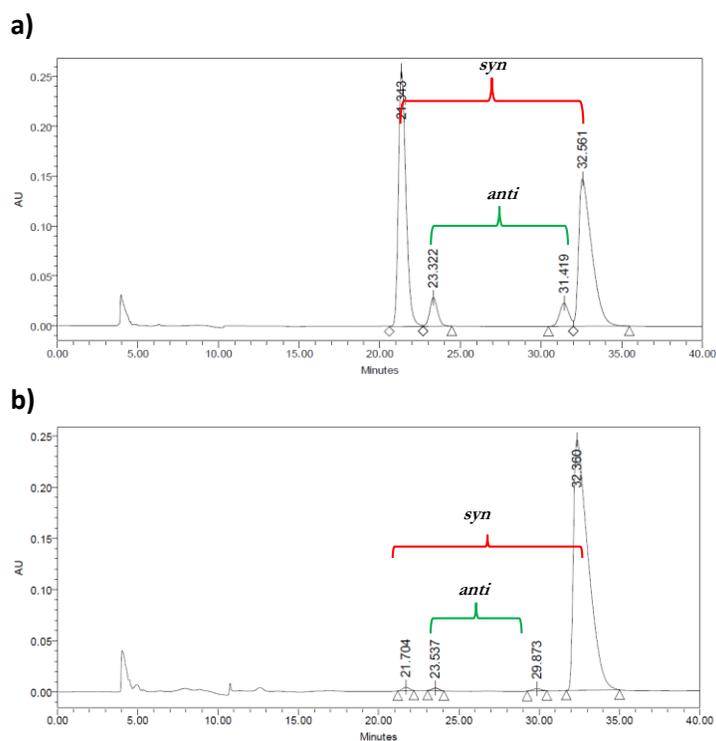
<sup>24</sup> Ávila-Ortiz, G. C.; López-Ortiz, M.; Vega-Peñaloza, A.; Regla, I.; Juaristi, E. *Asymmetric. Catal.* **2015**, *2*, 37.

**Tabla 7.** Reacción de adición de Michael catalizada por **A1a**-tiourea quiral-**A'1d**

Exp.	Ácido Mandélico (A'1d)	Tiourea	Rend. (%) <sup>a</sup>	r.d. ( <i>syn:anti</i> ) <sup>b</sup>	r.e. ( <i>syn</i> ) <sup>c</sup>
1	( <i>S</i> )	-	74	95:5	73:27
2	( <i>R</i> )	-	75	95:5	73:27
3	( <i>S</i> )	<b>T2h</b>	83	95:5	99.4:0.6
4	( <i>R</i> )	<b>T2h</b>	84	95:4	90:10
5	( <i>S</i> )	<b>T1a</b>	51	98:2	69:31
6 <sup>d</sup>	( <i>S</i> )	<b>T2h</b>	30	96:4	73:27

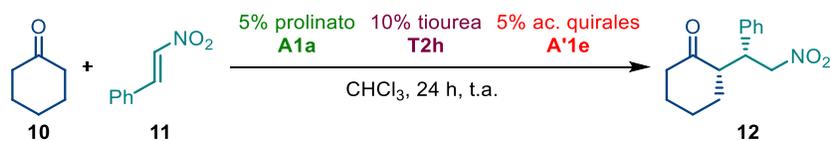
<sup>a</sup>Rendimiento aislado después de columna cromatográfica. <sup>b</sup>Determinado por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción.

<sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral. <sup>d</sup>Con prolina en lugar de prolinato.



**Figura 7.** Cromatograma del producto de adición Michael obtenido con HPLC de fase estacionaria quiral. a) Producto racémico, b) Experimento con **A1a-T2h-(S)-A'1d** (Tabla 7, Exp. 3).

También se exploró la reacción de adición de Michael con otros ácidos quirales (**A'1e**), pero las selectividades no mejoraron el resultado antes obtenido (Tabla 8).

**Tabla 8.** Reacción de adición de Michael catalizada por **A1a-T2h- A'1e**

Exp.	Ácidos ( <b>A'1e</b> )	Rend. (%) <sup>a</sup>	r.e. ( <i>syn</i> ) <sup>b</sup>
1	( <i>R</i> )-Naproxeno	66	67:33
2	( <i>S</i> )-Naproxeno	60	66:34
3	( <i>R</i> )-Metoximandélico	44	64:36
4	( <i>R</i> )- <i>N</i> -Cbz Fenilglicina	27	56:44
5	( <i>S</i> )- <i>N</i> -CbzFenilglicina	30	62:38
6	( <i>R</i> )- <i>N</i> -Boc Alanina	5	70:30
7	( <i>S</i> )- <i>N</i> -Boc Alanina	5	53:47
8	( <i>S</i> )- <i>N</i> -Boc Fenilalanina	trazas	ND
9 y 10	( <i>S</i> ) o ( <i>R</i> )- <i>N</i> -Boc Valina	trazas	ND

<sup>a</sup>Rendimiento aislado después de columna cromatográfica. <sup>b</sup>Determinado por HPLC quiral.

Una ventaja del diseño modular de un catalizador es que una vez que se ha elegido el componente o precatalizador que proporciona mejores resultados, el siguiente componente puede ser reoptimizado.

A continuación, en la **Figura 8**, se muestra un resumen de la optimización del aminocatalizador: con la tiourea **T1a** se probaron diferentes tipos de ácidos, como ejemplifica la línea naranja marcada (1) hasta encontrar que el ácido benzoico (**A'1c**) daba el mejor rendimiento y selectividad. Después con ese ácido se probaron todas las tioureas, línea morada (2) encontrando que la tiourea **T2h** mejoró la selectividad. Se reoptimizó el componente del ácido otra vez, línea roja, (3) y con la combinación de ácido (*S*)-mandélico (**A'1d**) la reacción fue muy selectiva.

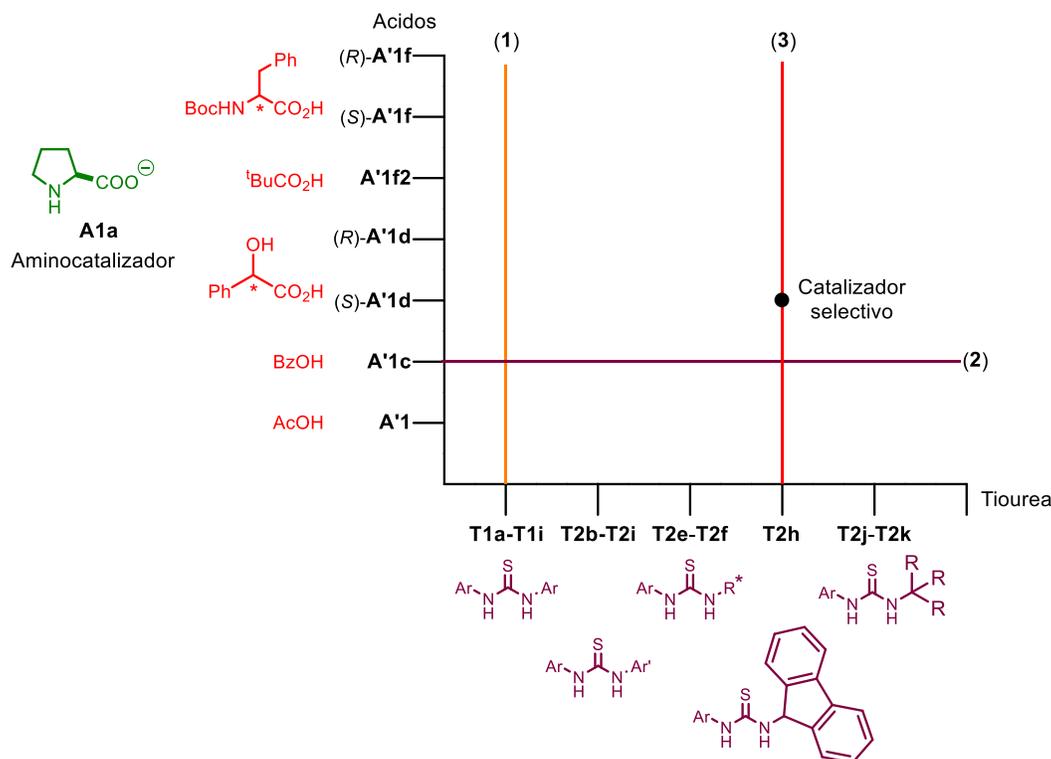


Figura 8. Optimización modular del aminocatalizador

## 1.4.2 Determinación de la estequiometría y la constante de asociación del aminocatalizador

### 1.4.2.1 Método de variaciones continuas (Curva de Job). Estequiometría del aducto A1a-T1a

El método de variaciones continuas se aplica a equilibrios en donde las reacciones proceden mayoritariamente hacia los productos. Consiste en medir una propiedad en común en una serie de sistemas donde se varía progresivamente las cantidades de los reactivos conservando su suma constante, extendiendo así la duración de la reacción la cual pasará por un punto máximo correspondiente al punto estequiométrico. En este experimento se midió el desplazamiento químico de los grupos NH de la tiourea **T1a** en función de la composición del sistema.

Los datos obtenidos se representaron en una gráfica como  $\Delta\delta_{\text{NH}} \cdot T_o$  (donde,  $T_o$  = concentración total de la tiourea) en función de la fracción molar del prolinato protegido **A1e** y la tiourea **T1a**. El punto sobre el eje x correspondiente a la intersección máxima posible es la fracción molar de la tiourea en la que la máxima cantidad de complejo se logra formar y también donde se logra el máximo desplazamiento del grupo NH posible, en este gráfico se observó en 0.5 que representa una relación molar 1 a 1, como se

esperaba en base a lo reportado en la literatura para carboxilatos enlazados a tioureas 1,3-disustituidas<sup>25</sup> (Figura 10).

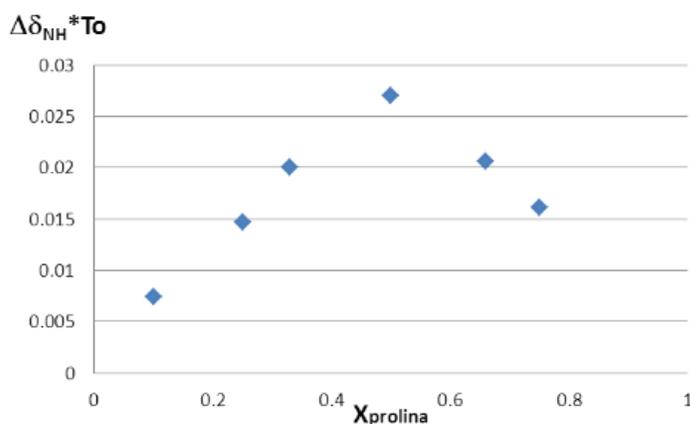
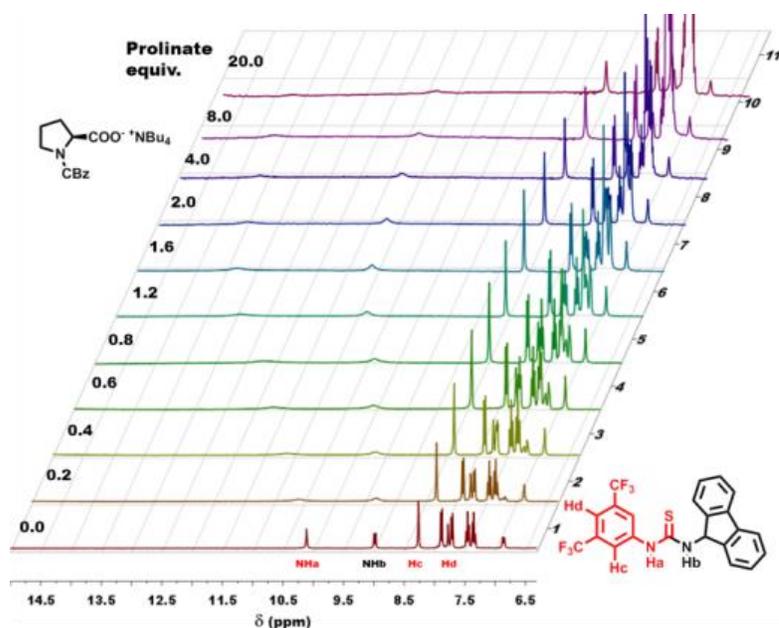


Figura 9. Curva de Job del aducto A1a -T1a

#### 1.4.2.2 Titulación en RMN-<sup>1</sup>H. Medición de la constante de asociación $K_a$

Se llevó a cabo una titulación en RMN-<sup>1</sup>H de la tiourea **T2h**, debido a la baja solubilidad de la prolina en DMSO-*d*<sub>6</sub> el estudio fue realizado con el *N*-Cbz prolinato de tetrabutilamonio, formado a partir de la L-prolina-*N*-Cbz (**A1e**). Analizando los espectros de **T2h** se observó que el desplazamiento químico de ambos NH cambiaron durante la titulación. También los hidrógenos *orto* del sustituyente bistrifluorometilfenilo aumentaron en desplazamiento en un  $\Delta\delta=0.4$  ppm sugiriendo una interacción secundaria C-H $\cdots$ O (Figura 11).

<sup>25</sup> Fielding, L. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 6151.



**Figura 10.** Titulación en RMN-<sup>1</sup>H de la tiourea **T2h** con *N*-Cbz prolinato de tetrabutilamonio **A1e** (*c*=10mM, disolvente: DMSO-*d*<sub>6</sub>).

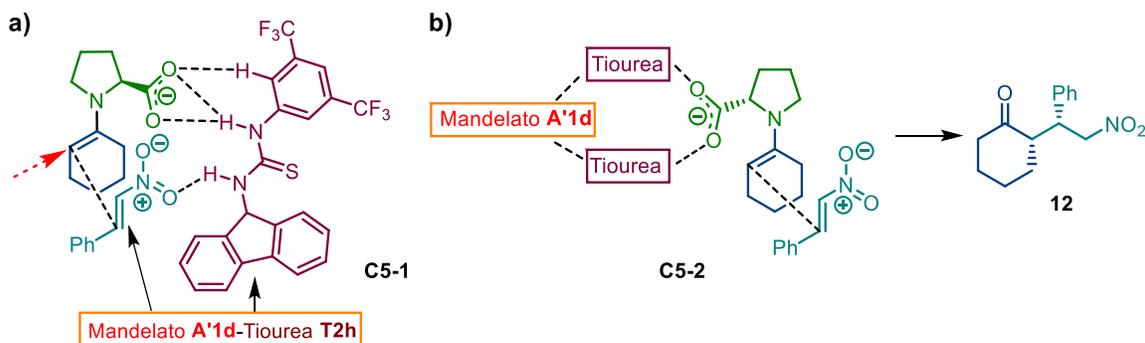
Las constantes de asociación<sup>26</sup>  $K_a$  de los complejos supramoleculares prolinato-tiourea fueron determinadas con base en los desplazamientos químicos observados y en las concentraciones totales de la tiourea y el *N*-Cbz prolinato **A1e**. Las constantes de asociación en DMSO para las tioureas **T2h** y **T1h** fueron 1041 M<sup>-1</sup> y 32 M<sup>-1</sup> respectivamente. Esto explica porqué solo las tioureas con el fragmento 3,5-bistriflurometilfenil como **T2h** tienen buen rendimiento y selectividad ya que se asocian fuertemente con el prolinato mientras que **T1h** se asocia de manera débil y no se autoensambla el catalizador.

Con base en la rotación óptica conocemos la configuración absoluta del producto por lo que sabemos que la enamina y el nitroestireno reaccionan del lado de la cara proquiral *Re*. Siguiendo el modelo de Seebach-Golinsky<sup>27</sup> el doble enlace de la enamina y del nitroestireno deben de quedar en posición gauche y el nitronato e iminio resultantes deben quedar del mismo lado para tener una estabilización electrostática adicional. Se postulan dos posibles intermediarios para lograr este resultado: a) el aducto supramolecular se refuerza mediante enlaces de hidrógeno adicionales entre la tiourea y los oxígenos del nitroestireno para dirigir la adición por la cara proquiral *Re* (**Esquema 16a**), b) el aducto supramolecular crea un efecto estérico mayor, por lo que el enlace C-N de la enamina gira dejando expuesta la cara *Re* para la adición libre del nitroestireno (**Esquema 16b**).

<sup>26</sup> Hynes, M. J., *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, **1993**, 311.

<sup>27</sup> Seebach, D.; Golinsky, J. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, 64, 1413.

El complejo supramolecular **C5-1** parece ser la opción más estable debido a que posee mayor efecto de cooperatividad por los múltiples enlaces de hidrógeno y las interacciones electrostáticas. Por otro lado el intermediario **C5-2** se podría tener el rotámero del estado de transición (a) donde se bloquea de manera más efectiva la cara Re y por lo tanto la adición por la cara Si estaría favorecida.



**Esquema 16.** Estados de transición posibles entre el aminocatalizador formado por 3 componentes y los sustratos en la reacción de adición de Michael.

## • Estudio de los precatalizadores y condiciones de la reacción. Reoptimización

Al momento de extender el estudio a otros sustratos la selectividad fue mucho menor y al repetir los experimentos bajo las mismas condiciones no se logró la selectividad obtenida previamente (**Esquema 17**), así que se decidió estudiar nuevamente las condiciones de la reacción.



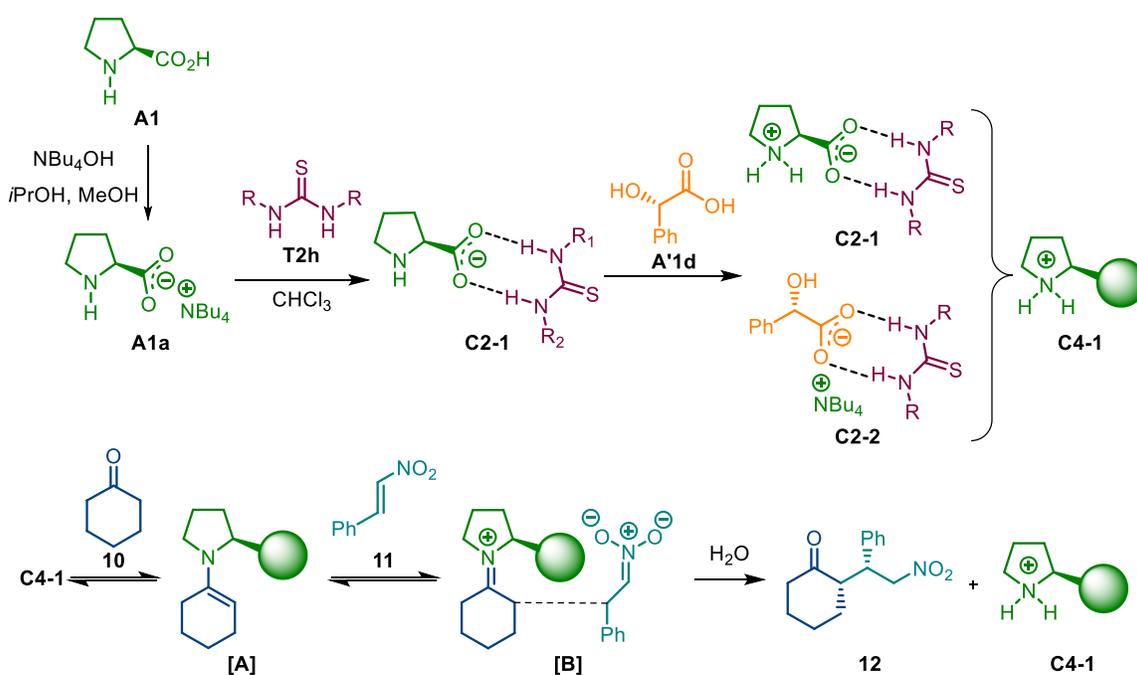
**Esquema 17.** Reacción de adición de Michael utilizando los 3 precatalizadores (**A1a-T2h-(S)-A'1d**).

A continuación se enumeran las variables que se analizaron así como la razón de su estudio en base al procedimiento experimental utilizado:

- Cantidad de agua: afecta al ciclo catalítico por la formación del ión iminio y además puede afectar la estructura del agregado supramolecular.
- Cantidad de isopropanol: el hidróxido de tetrabutilamonio viene disuelto en isopropanol y muchas veces no se evapora del todo (observado por RMN-<sup>1</sup>H), por lo que el efecto sobre los agregados supramoleculares puede ser semejante al del agua.

- Tiempo de formación del prolinato de tetrabutilamonio: garantizar que se forma la sal del prolinato y no existe hidróxido libre en solución que pudiera promover la reacción por catálisis de base de Brønsted.
- Cantidad de tiourea, prolinato y ácido: como se pesaron cantidades muy pequeñas puede ser que haya un ligero exceso o déficit de alguno de sus componentes y por ello no es reproducible.
- Temperatura: al ser un complejo unido por fuerzas no covalentes la temperatura influye en el porcentaje de asociación.
- Tiempos de premezclado: como existen varios equilibrios simultáneos (autoensamble del catalizador y formación de enamina) se quiere garantizar que el ciclo catalítico siempre sea a través de la misma especie.

El último punto se ilustra en el **Esquema 18**. El primer paso es la formación del prolinato de tetrabutilamonio **A1a** el cual se asocia con la tiourea para formar el aducto **C2-1**. El ácido carboxílico protona a la amina y se queda unido como par iónico de contacto. Adicionalmente, el carboxilato del mandelato se asocia con otra tiourea. Este catalizador autoensamblado **C4-1** forma con la ciclohexanona la enamina **[A]** y después de la adición de Michael el iminio **[B]** puede hidrolizarse para formar el producto **12** y recuperar el aminocatalizador **C4-1**.

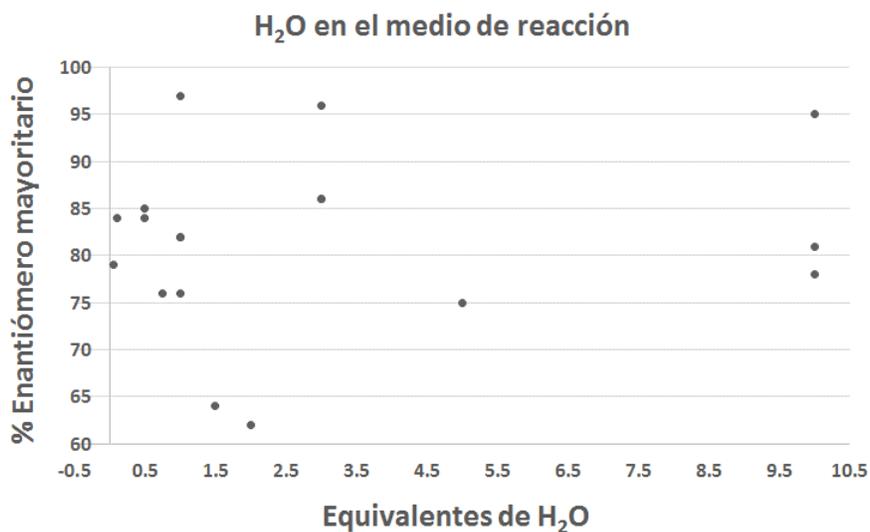


**Esquema 18.** Secuencia de formación de los intermediarios catalíticos en la reacción de adición de Michael.

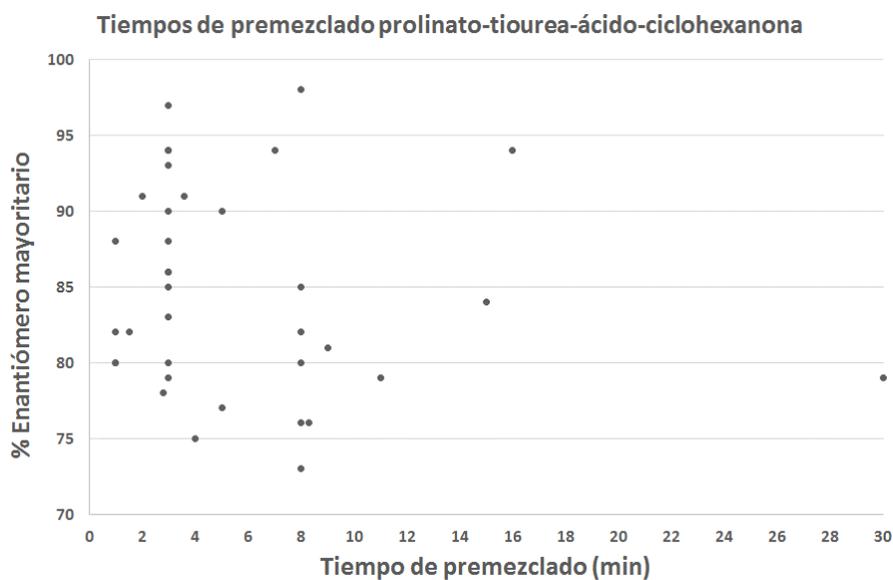
Después de muchos experimentos donde se estudiaron las variables de manera dependiente e interdependiente, no se llegó a una conclusión definitiva. Se describen de manera breve algunos resultados obtenidos. Cuando se estudió la cantidad de agua se encontró una variación importante, en pequeñas cantidades tiene un efecto negativo pequeño y alrededor de 2 equiv. se suprime la selectividad (**Figura 11a**). Para el tiempo de “premezclado” (antes de adicionar el nitroestireno) se observaron muchos

resultados aleatorios, incluso en 3 y 8 minutos donde se consiguió selectividad alta (**Figura 11b**). Debido a la poca cantidad que se pesaba de tiourea (17 mg) se pensó que podría ser una variación importante; sin embargo, nuevamente se obtuvieron resultados aleatorios (**Figura 11a**). Con respecto a la temperatura, se obtuvo una gran dispersión en los resultados (**Figura 11b**).

a)

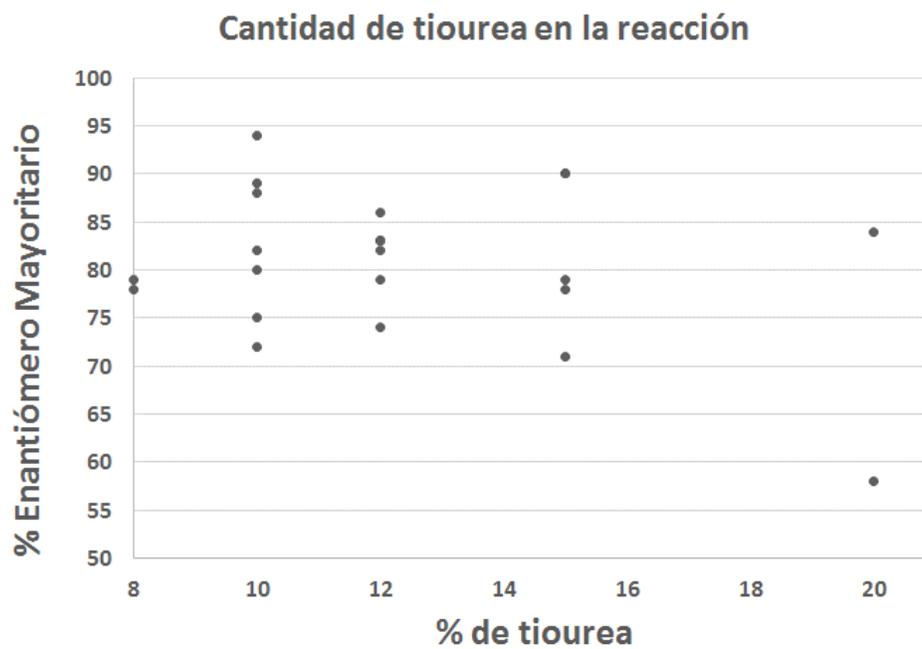


b)

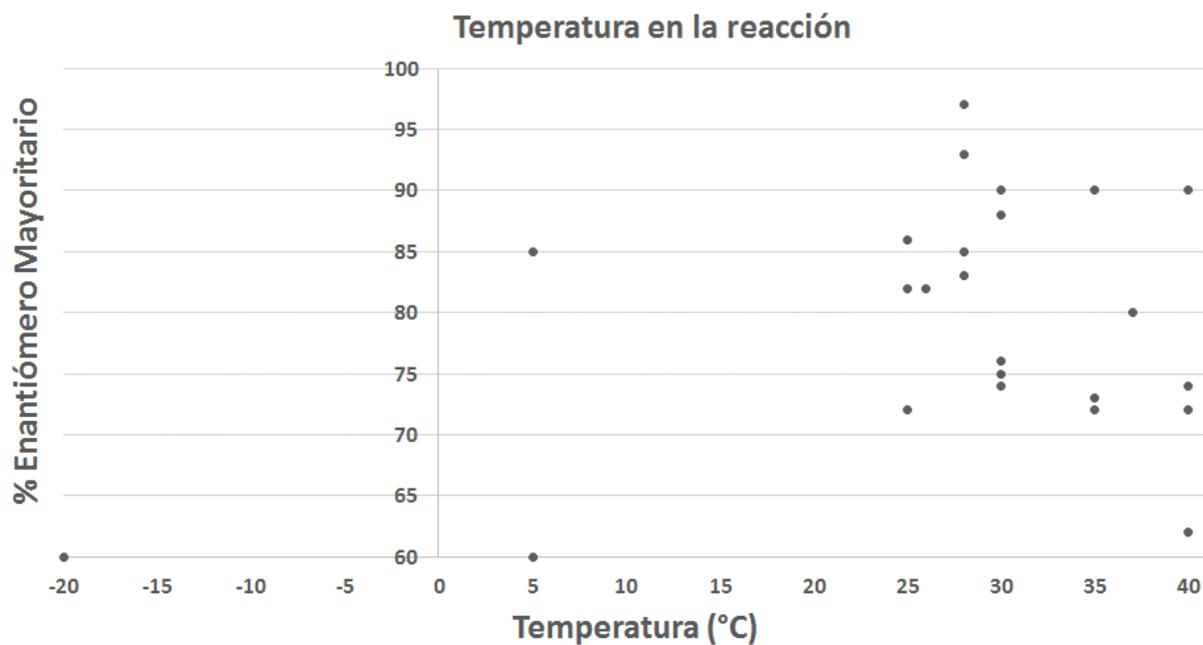


**Figura 11** Representación gráfica de las variables a) equivalentes de agua y b) tiempo de premezclado en función del % de. enantiómero mayoritario. Cada punto indica un experimento.

a)



b)



**Figura 12.** Representación gráfica de las variables a) cantidad de tiourea y b) temperatura de la reacción en función del % del enantiómero mayoritario. Cada punto indica un experimento.

Por último, se analizó el proceso de purificación y análisis de los productos de Michael. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna (Hex:AcOEt de 90:10 a 80:20). Posteriormente, se analizaron en HPLC con fase estacionaria quiral las fracciones cromatográficas libres de tiourea, ya que la tiourea **T2h** tiene un  $R_f$  muy cercano al  $R_f$  del producto de Michael **12**. En la mayoría de los casos no se analizaba el total de la muestra, solamente las fracciones libres de tiourea, para tener un cromatograma lo más limpio posible (**Figura 7**).

Recientemente, se reportó la autodesproporción de enantiómeros por cromatografía en columna.<sup>28, 29</sup> En estos trabajos se demostró que una muestra enantioenriquecida se puede llevar a enantiopura por una simple cromatografía en columna. Esto se atribuye a la formación de dímeros y/o oligómeros homoquirales (*R,R* y *S,S*) y heteroquirales (*S,R*) los cuales tienen diferente tiempo de retención y por consecuencia cada fracción cromatográfica tiene diferente relación enantiomérica (r.e).

Pusimos esta hipótesis a prueba, se realizó la purificación del compuesto **12** por cromatografía en columna, se analizó la r.e. de cada una de las fracciones obtenidas y se encontró que efectivamente existía una diferencia en el porcentaje del enantiómero mayoritario desde un 70% (primeras fracciones, con un poco de **T2h**) hasta un 90% (última fracción, libre de tiourea). Juntando esas fracciones cromatográficas y analizándolas se tuvo una relación de enantiómeros 72:28. Por otro lado, para esta tiourea en particular se encontró que tiene un tiempo de retención muy cercano al del enantiómero mayoritario (producto *syn*), por lo que pudo interferir en el análisis de los cromatogramas de HPLC.

Aún cuando parece que es la mayor razón sobre la no reproducibilidad, cuando se estudiaron las variables del sistema (**Figura 11** y **12**) también se observó que afectaban el rendimiento de la reacción. Ambos factores afectan irreproducibilidad de la enantioselectividad de la reacción con esta tiourea.

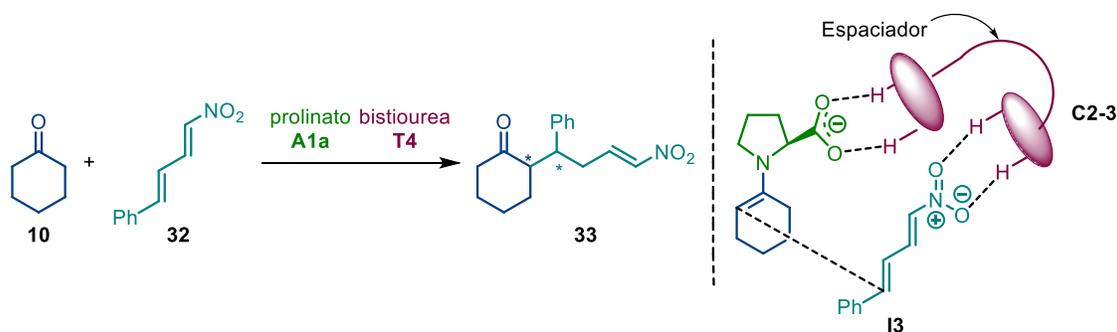
### 1.4.3 Reacción de adición de Michael de ciclohexanona a 4-nitro-1-fenilbutadieno

A la par de los experimentos de adición 1,4 de ciclohexanona a nitroestireno se buscó llevar a cabo la adición 1,6 al nitrodieno **32** la cual hasta el momento no se ha logrado ya que la regioselectividad utilizando aminocatalizadores dan preferencia a la adición 1,4.<sup>30</sup> Para lograr dicho objetivo se planeó emplear bistioureas (**T4**) que al tener dos especies donadoras de enlace de hidrógeno pudieran anclar al prolinato y al electrófilo a distancias óptimas para la adición 1,6 partiendo de la hipótesis de que un espaciador con amplitud y rigidez ayudaría a ese propósito (**Esquema 19**).

<sup>28</sup> Suzuki, Y.; Han, J.; Kitagawa, O.; Aceña, J. L.; Klika, K. D.; Soloshonok, V. A. *RSC. Adv.* **2014**, *5*, 2988.

<sup>29</sup> Reyes-Rangel, G.; Vargas-Caporalí, J.; Juaristi, E. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 4707.

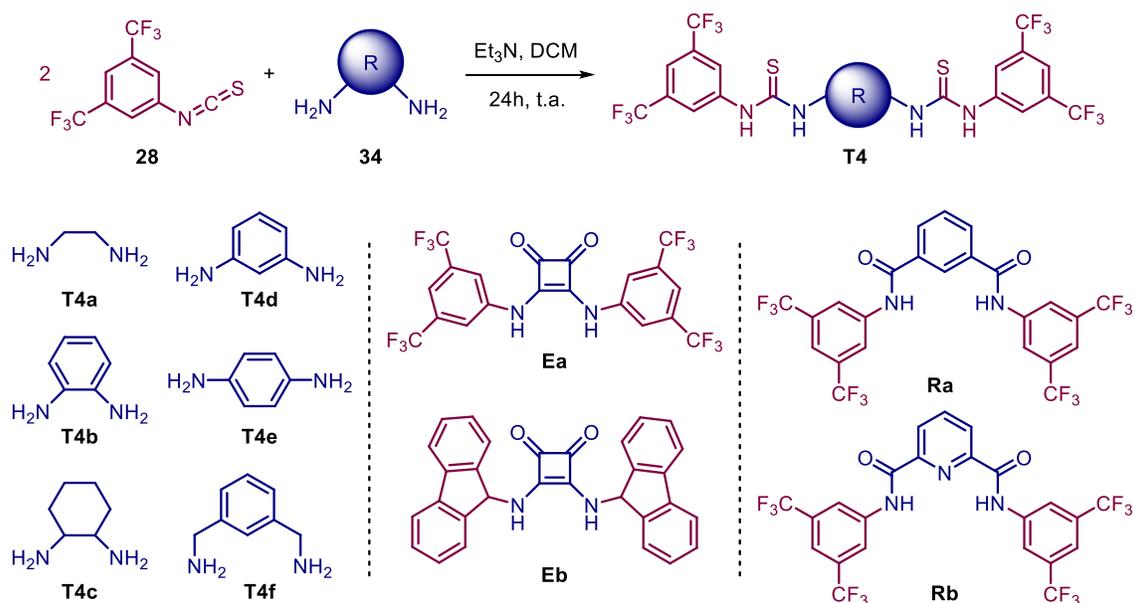
<sup>30</sup> Kaplaneris, N.; Koutoulogenis, G.; Raftopoulou, M.; Kokotos, C. G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5464.



**Esquema 19.** Reacción de adición de Michael 1,6 de ciclohexanona a nitrodieneo **32**.

### 1.4.3.1 Síntesis de las bistioureas que contienen el fragmento 3,5-bistrifluorometilfenilo

Por lo que primero se llevó a cabo la síntesis de las bistioureas a partir de las correspondientes diaminas y del isotiocianato de 3,5-bistrifluorometilfenilo. Además, se sintetizaron escuaramidas **E** y otros receptores derivados del ácido isoftálico **Ra** y de la dicarboxipiridina **Rb** (**Esquema 20**).



**Esquema 20.** Síntesis de las bistioureas simétricas **T4**, Escuaramidas **E** y receptores **Ra-Rb**.

Sin embargo, al emplearlos en catálisis se encontraron varios problemas. Cuando se empleó el 4-nitro-1-fenilbutadieno como electrófilo, se tuvieron trazas del producto o muy poco rendimiento (<5%). En la **Tabla 9** se muestran algunos resultados donde se encontró que solo se formó el regioisómero de adición 1,4 y con baja estereoinducción. Además las escuaramidas no fueron solubles en el disolvente que se utilizó en la reacción al igual que algunos receptores.

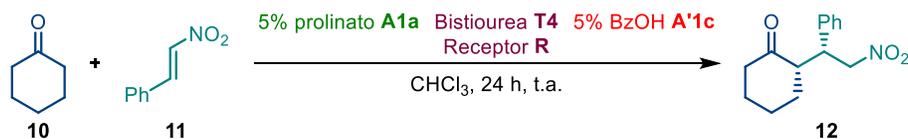
**Tabla 9.** Optimización de la reacción de Michael de ciclohexanona **10** a 4-nitro-1-fenilbutadieno **32**

Exp.	Tiourea	Acido ( <b>A'1c</b> )	Tiourea (% mol)	r.e. ( <i>syn</i> ) <sup>a</sup>
1	-	-	-	65:35
2	-	BzOH	-	63:37
3	<b>T1a</b>	BzOH	10	70:30
4	<b>T4a</b>	BzOH	5	58:42
5	<b>T4a</b>	BzOH	10	60:40

\*Rendimiento aislado después de columna cromatográfica alrededor del 5%. <sup>a</sup>Determinado por HPLC quiral.

### • Reacción de adición de Michael de la ciclohexanona al $\beta$ -nitroestireno

Estas bistioureas se probaron en la reacción modelo con las condiciones anteriormente obtenidas y variando la carga catalítica de la bistiourea (5 y 10% mol). Los resultados mostraron mayor rendimiento cuando se disminuye la cantidad de bistiourea (5% mol) pero las selectividades son similares en ambos casos. Al analizar las estructuras de las bistioureas, no resultó sorprendente que solo la bistiourea **T4a** haya tenido buen efecto en la reacción debido a la cercanía de sus grupos NH (**Tabla 10**, Exp. 1). Con las otras bistioureas se tuvo un buen rendimiento químico y una selectividad discreta (**Tabla 10**, Exp. 2-8). En el caso del receptor **Rb** presentó una selectividad apreciable, lo cual se explica porque promueve enlaces de hidrógeno adicionales al prolinato.

**Tabla 10.** Reacción de adición de Michael catalizada por prolinato-bistiourea-BzOH

Exp.	Bistiourea	Bistiourea (% mol)	Rend. (%) <sup>a</sup>	r.d.( <i>syn: anti</i> ) <sup>b</sup>	r.e. ( <i>syn</i> ) <sup>c</sup>
1	<b>T4a</b>	5	95	94:6	65:35
2	<b>T4a</b>	10	21	94:6	55:45
3	<b>T4b</b>	5	85	93:7	81:19
4	<b>T4b</b>	10	80	94:6	67:33
5	<b>T4d</b>	5	90	95:5	67:33
6	<b>T4d</b>	10	81	93:7	68:32
7	<b>T4f</b>	5	75	94:6	62:38
8	<b>T4f</b>	10	69	94:6	66:34
9	<b>Rb</b>	5	99	97:3	77:23
10	<b>Rb</b>	10	90	94:6	72:28

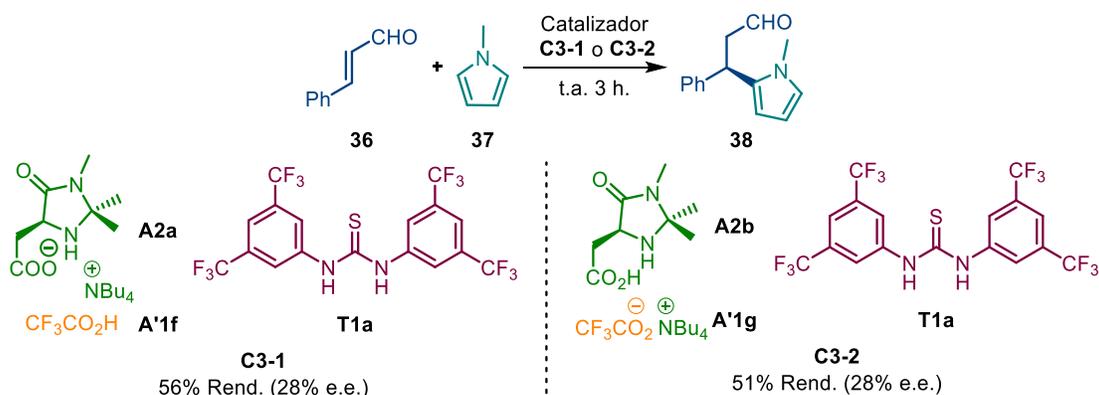
<sup>a</sup>Rendimiento aislado después de columna cromatográfica. <sup>b</sup>Determinado por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción.

<sup>c</sup>Determinado por HPLC quiral.

#### 1.4.4 Aminocatalizador tipo MacMillan formado por interacciones carboxilato-tiourea

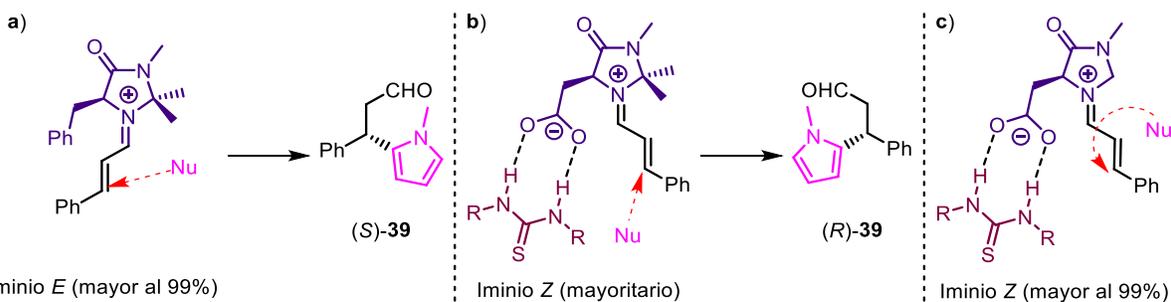
En nuestro grupo de investigación se sintetizó y evaluó un catalizador tipo MacMillan en la reacción Friedel-Crafts asimétrica empleando el mismo concepto de modificación por interacciones carboxilato-tiourea. La reacción era muy reproducible aunque no selectiva sin importar que sistema se utilizara: la sal de tetrabutilamonio del catalizador y ácido trifluoroacético (**Esquema 21, C3-1**) o la sal de tetrabutilamonio del ácido trifluoroacético y el catalizador como ácido (**Esquema 21, C3-2**), se tenía el mismo resultado.<sup>31</sup>

<sup>31</sup> Rodríguez Guzmán A. *Síntesis y aplicación de agregados carboxilato-tiourea en organocatalizadores tipo iminio*. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. **2014**.



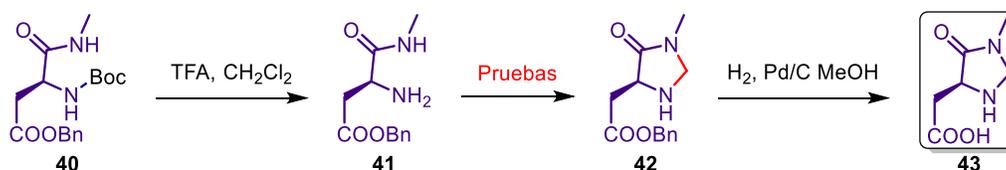
**Esquema 21.** Rendimiento y selectividad de la reacción de Friedel-Crafts catalizada con el aminocatalizador tipo MacMillan.

Un descubrimiento inesperado de este trabajo fue que en el sistema imidazolidinona con carboxilato unido a la tiourea generará el enantiómero (*R*) (**Esquema 22b**). Este resultado es opuesto a los obtenidos con catalizadores de MacMillan, en donde se forma el enantiómero (*S*) debido a que el intermediario reactivo es el iminio *E* que protege la cara proquiral *Sí* del alqueno (**Esquema 22a**). Por lo tanto resulta razonable postular que el catalizador con el carboxilato asociado con la tiourea tiene un efecto estérico mayor que en el gem dimetilo y por lo tanto predomina el iminio *Z* donde se protege la cara proquiral opuesta (**Esquema 22b**). Lo que es relevante en este trabajo ya que se busca sintetizar el catalizador sin sustitución en la posición 2 de la imidazolidinona (**Esquema 22c**) para lograr el 100% del iminio *Z* y por lo tanto tener una mejor selectividad.



**Esquema 22.** Isómeros iminio *E* y *Z* catalizados por a) MacMillan, b) catalizador autoensamblable y c) propuesta del nuevo catalizador.

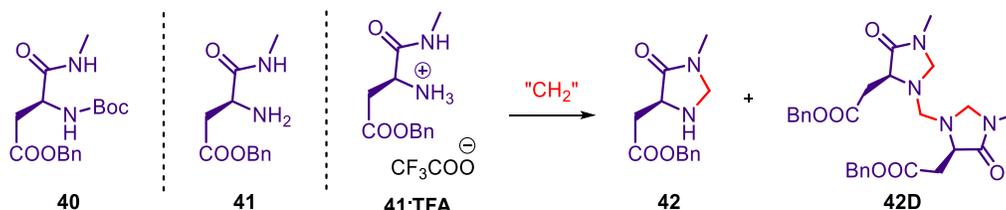
Para la síntesis de este núcleo de imidazolidinona **42** se planteó emplear el derivado del ácido aspártico **40** el cual se puede desproteger con ácido para obtener la amina **41**. Luego mediante un electrófilo con metileno se forma la imidazolidinona de interés y finalmente la remoción del bencilo del ácido se obtiene el aminocatalizador deseado (**Esquema 23**).



**Esquema 23.** Estrategia de síntesis 1 para la formación del núcleo imidazolidinona.

Sin embargo, cuando se empleó la amina libre **41**, así como su sal de trifluoroacetato **41-TFA** con diferentes electrófilos no hubo reacción o se tuvo una mezcla compleja como resultado. Con el grupo amino protegido con Boc **40** tampoco se logró la síntesis del heterociclo usando diferentes metodologías (**Tabla 11**, Exp. 1-6). Se logró formar la especie dimérica **42D** utilizando *p*-formaldehído, APTS y sulfato de magnesio anhidro en un 60% de rendimiento (**Tabla 11**, Exp. 7) y con formaldehído acuoso también se formó el dímero pero en menor proporción (**Tabla 11**, Exp. 8). Adicionalmente, se intentó hidrolizar el dímero a una estructura monomérica, bajo la acción del APTS (10% mol) en dioxano-agua, pero se hidrolizaba todo el compuesto.

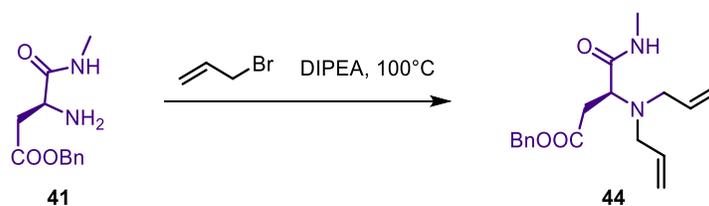
**Tabla 11.** Condiciones de la reacción de ciclación del aminocatalizador



Exp.	Materia prima	Electrófilo " $(\text{CH}_2)^{+2}$ "	Condiciones de reacción	Resultado
1	<b>40</b>	$p(\text{CHO})_n$	$\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$	NR
2	<b>40</b>	trioxano	$\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$	NR
3	<b>40</b> o <b>40-TFA</b>	$p(\text{CHO})_n$	Dean Stark, $\text{Et}_3\text{N}$	MC
4	<b>40</b> o <b>40-TFA</b>	$\text{CH}_2\text{Br}_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	MC
5	<b>39</b>	$\text{CH}_2\text{Br}_2$	$\text{NaH}$	NR
6	<b>40-TFA</b>	$\text{CH}_2=\text{N}^+(\text{Me})_2\text{I}^-$	Reflujo de DCE	NR
7	<b>40</b> o <b>40-TFA</b>	$p(\text{CHO})_n$	PTSA, $\text{MgSO}_4$ anh. Dean Stark inv.	60% dímero <b>41D</b>
8	<b>40</b>	$\text{HCOH}$ 37% ac.	Dean Stark, malla molecular	36% dímero <b>41D</b>

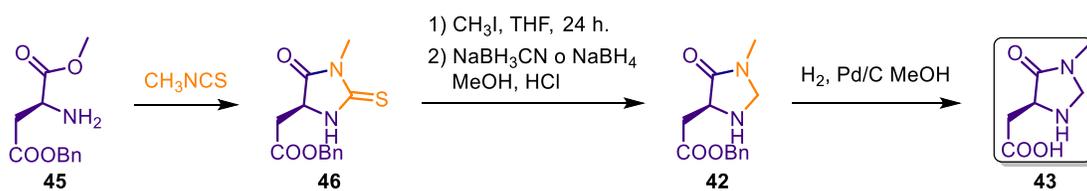
MC: Mezcla compleja

Como alternativa se buscó monoalquilar la amina libre para que sirviera como grupo para bloquear la formación del dímero. Las metodologías probadas con esa amina fueron reacciones de *N*-bencilación y monoalquilación del nitrógeno libre, pero en esta última reacción se formó la especie *N*-dialquilada **44** la cual ya no es útil para continuar la síntesis (**Esquema 24**).



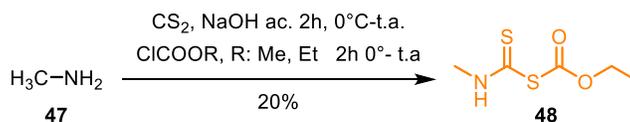
**Esquema 24.** Reacción de protección de la amina libre **41**.

Otra estrategia que se exploró para la formación de la imidazolidinona fue formar una tiohidantoína cíclica **50** la cual se pudiera desulfurar posteriormente (**Esquema 25**).



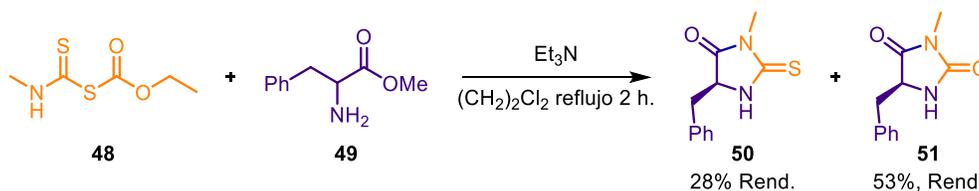
**Esquema 25.** Estrategia de síntesis 2 para la formación del núcleo imidazolidinona **43**.

Para ello se sintetizó el equivalente sintético<sup>32</sup> **48** del metilisotiocianato (**Esquema 26**).



**Esquema 26.** Reacción de formación de la especie **48**.

Se intentó la estrategia 2 explorando las pruebas de ciclación con una molécula similar: el éster del aminoácido fenilalanina **49**. Fue posible obtener la tiohidantoína objetivo **50** pero como se observó la formación de hidantoína **51** en mayor proporción se decidió no continuar por esta ruta. (**Esquema 27**).

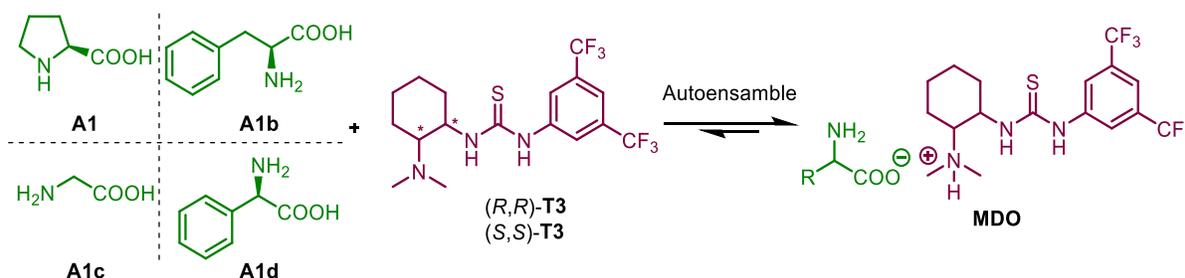


**Esquema 27.** Reacción de formación de la tiohidantoína **50** e hidantoína **51**.

<sup>32</sup> Moore, M. L.; Crossley, F. S. *Org. Syn. Coll.* **1955**, *3*, 599.

### 1.4.5 Aminocatalizador par iónico de contacto formado por prolinato-tiourea bifuncional (MDO)

Teniendo como precedente que la tiourea de Takemoto es un aminocatalizador bifuncional eficiente en distintas reacciones de adición asimétrica<sup>33</sup> se decidió utilizarlo como módulo para la formación de un organocatalizador autoensamblado (**MDO**) con una variedad de alfa aminoácidos, tales como: L-prolina, L-fenilalanina, glicina y L-fenilglicina (**Esquema 28**).



**Esquema 28.** Aminocatalizadores formados por el autoensamble de aminoácidos y tiourea de Takemoto.

#### 1.4.5.1 Reacción de condensación aldólica entre acetona y nitrobenzaldehído

Este sistema catalítico se aplicó en la reacción de condensación aldólica entre nitrobenzaldehído y acetona.<sup>34</sup> La reacción sin el organocatalizador no procedió, por lo que el rendimiento de las reacciones aunque es modesto se debe al autoensamble del aminocatalizador (**Tabla 12**, Exp 1). Inicialmente la reacción se realizó durante 84 horas pero al no observar suficiente transformación con ambas tioureas se extendió a 120 horas, mejorando el rendimiento de la reacción (**Tabla 12**, Exp 2-4 y Exp. 5 y 6).

Dado que el disolvente empleado fue tolueno, la prolina no se disuelve completamente, por ello se decidió hacer un premezclado de la tiourea **T3** y **A1** en metanol donde ambos son solubles, posteriormente se evaporó el disolvente y el agregado resultante se resuspendió en tolueno, de esta manera hubo un incremento en el rendimiento y la selectividad, alcanzando una r.e. de 62:38 con la tiourea (*S,S*)-**T3** (**Tabla 12**, Exp. 3 y 5). Utilizando la fenilalanina se observan selectividades superiores que con la prolina, pero los rendimientos son muy bajos (**Tabla 12**, Exp. 5 y 6 vs Exp. 7 y 8) por lo que se decidió proseguir los experimentos con la prolina. Con los aminoácidos glicina y fenilglicina no procedió la reacción (**Tabla 12**, Exp. 9-11).

Al parecer no es tan relevante la configuración del catalizador de Takemoto en la selectividad de la reacción utilizando la prolina (**Tabla 12**, Exp. 4-6). Por lo que una alternativa en esta reacción sería utilizar tioureas bifuncionales no quirales para la formación de este aminocatalizador.

<sup>33</sup> Jiménez, E. I.; Vallejo Narváez, W. E.; Román-Chavarría, C. A.; Vazquez-Chavez, J.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. J. *Org. Chem.* **2016**, *81*, 7419.

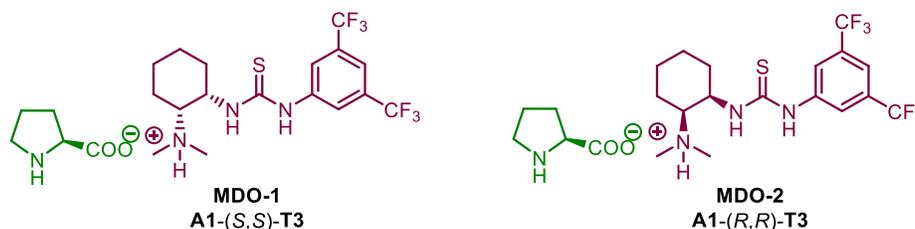
<sup>34</sup> Sinha, D.; Mandal, T.; Gogoi, S.; Goldman, J. J.; Zhao, J. C.-G. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2624.

**Tabla 12.** Optimización de la reacción de condensación aldólica con el organocatalizador

Exp.	Aminoácido	Tiourea	Rend. (%) <sup>a</sup>	r.e. <sup>d</sup>
1	-	-	NR	-
2 <sup>b</sup>	A1	( <i>R,R</i> )-T3	17	61:39
3 <sup>b</sup>	A1	( <i>S,S</i> )-T3	29	56:44
4	A1	( <i>R,R</i> )-T3	25	61:39
5 <sup>b,c</sup>	A1	( <i>S,S</i> )-T3	36	62:38
6 <sup>c</sup>	A1	( <i>S,S</i> )-T3	53	61:39
7	A1b	( <i>R,R</i> )-T3	15	70:30
8	A1b	( <i>S,S</i> )-T3	17	76:24
9	A1c	( <i>S,S</i> )-T3	NR	-
10	A1d	( <i>S,S</i> )-T3	NR	-
11	A1d	( <i>R,R</i> )-T3	NR	-

<sup>a</sup>Rendimiento aislado después de columna cromatográfica<sup>b</sup>84 horas de reacción, <sup>c</sup>premezclado en metanol. <sup>d</sup>La r.e. fue determinada por HPLC quiral.

Posteriormente, se exploraron reacciones de adición de Michael asimétricas<sup>35</sup> debido a que no forman un estado de transición Houk-List y por lo tanto los requerimientos del catalizador son diferentes y más adecuados para nuestro sistema. El aminocatalizador que se aplicó en estas reacciones fue el **MDO-1** (**Figura 13**) debido a que fue ligeramente más selectivo en la reacción anterior.

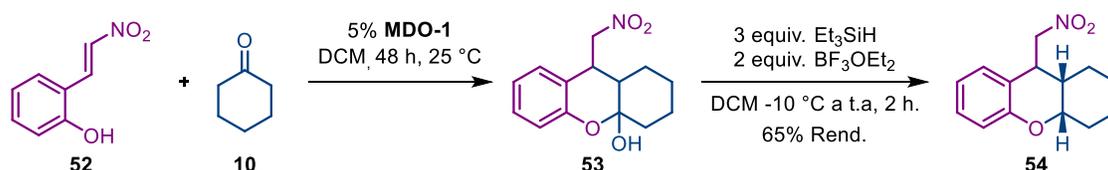
**Figura 13.** Aminocatalizador formado por el par iónico de contacto: **A1-T3**.

#### 1.4.5.2 Reacción de adición de Michael de ciclohexanona a nitrovinilfenol

La primera de ellas fue la adición de ciclohexanona al 2-(2-nitrovinil)fenol utilizando 5% de **MDO-1**. El producto de la reacción fue el hemiacetal **52** con 3 estereocentros contiguos. Para facilitar el análisis se

<sup>35</sup> Ramachary, D. B.; Sakthidevi, R.; Shruthi, K. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8008.

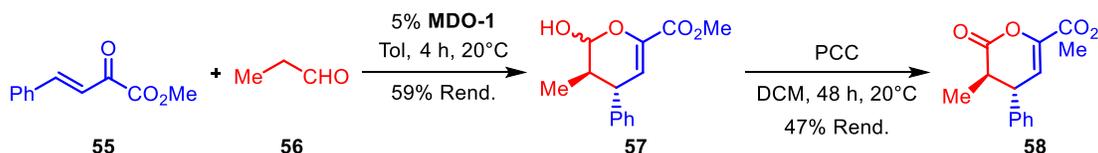
redujo el hemiacetal logrando 65% del compuesto **53** con una r.d. de 50:50 pero desafortunadamente, no se encontraron condiciones para analizar el exceso enantiomérico del producto (**Esquema 29**).



**Esquema 29.** Condiciones de la reacción de adición de Michael y reducción del lactol para la formación de **53**.

### 1.4.5.3 Reacción de adición de Michael de cetoéster a propionaldehído

Se estudió también la reacción de adición de Michael del  $\alpha$ -cetoéster al propionaldehído<sup>36</sup> en presencia de 5% de **MDO-1** para obtener el lactol **56** con tres centros estereogénicos cuyo alcohol fue oxidado para obtener la lactona funcionalizada **57** con una r.d 50:50 (**Esquema 30**).



**Esquema 30.** Condiciones de la reacción de adición de Michael y oxidación del lactol para la formación de **57**.

El rendimiento de la reacción fue del 47%, pero nuevamente el análisis de la enantioselectividad de la reacción no fue posible. Se usaron combinaciones con los otros aminoácidos pero los rendimientos fueron muy bajos.

### 1.4.5.4 Experimentos DOSY del aminocatalizador prolinato-tiourea de Takemoto

Para complementar el estudio del aminocatalizador (**A1-T3**) se llevaron a cabo experimentos en resonancia magnética nuclear de hidrógeno de dos dimensiones utilizando la técnica de Espectroscopía Ordenada por Difusión, DOSY, por sus siglas en inglés (Diffusion-Ordered Spectroscopy).<sup>37</sup> Esta herramienta es de gran utilidad en la separación de diferentes especies en base a su coeficiente de difusión. Este coeficiente  $D$ , a su vez está en función de la temperatura  $T$  y el coeficiente de fricción  $f$  ( $D=kT/f$ ). Lo que significa que para lograr una óptima resolución de los compuestos en una mezcla es necesario considerar el peso y estructura molecular de las especies involucradas, la temperatura del

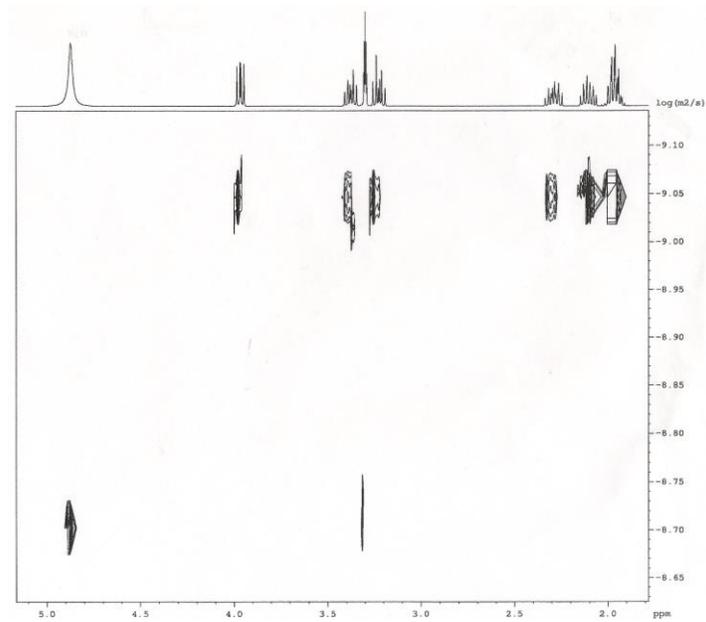
<sup>36</sup> Sinha, D.; Perera, S.; Zhao, J. C-G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6976.

<sup>37</sup> Morris, G. A. *Encyclopedia of magnetic resonance. Diffusion-Ordered Spectroscopy*. John Wiley & Sons, Ltd. **2009**, Abstract.

experimento y muy importante la viscosidad del disolvente ( $>3\text{Cp}$ ). Cuando se trata de disoluciones es importante considerar también la concentración y el pH.

Mediante estos experimentos se esperaba resolver las señales de los precatalizadores individuales (**A1** y **T3**) y en conjunto (aducto supramolecular) de acuerdo a su coeficiente de difusión, por lo que se analizó el catalizador **MDO-1** ya que fue el que mejor resultado de selectividad mostró. El disolvente óptimo para efectuar estos experimentos sería el DMSO por su viscosidad pero para nuestro estudio sería poco conveniente por su polaridad. Un problema adicional fue que la prolina solo es soluble en agua, MeOH y parcialmente en DMSO, de estos tres disolventes se escogió el metanol deuterado para llevar a cabo los experimentos (**Figura 15** y **16**).

a)



b)

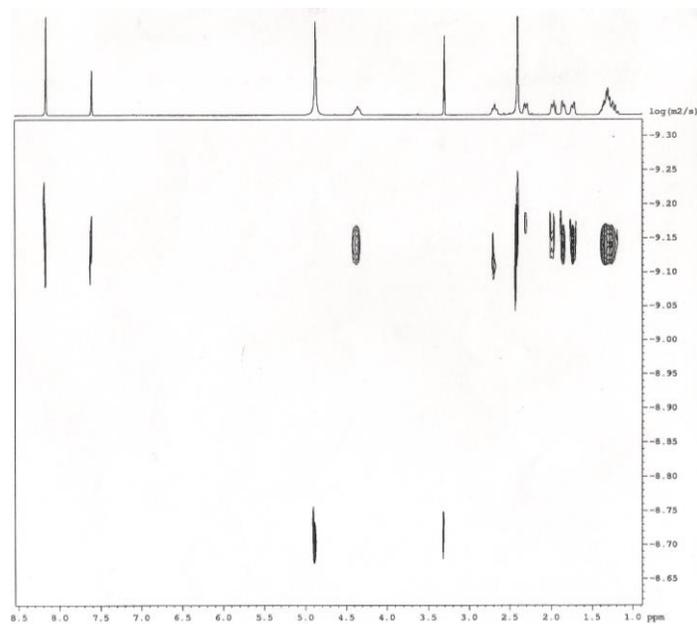
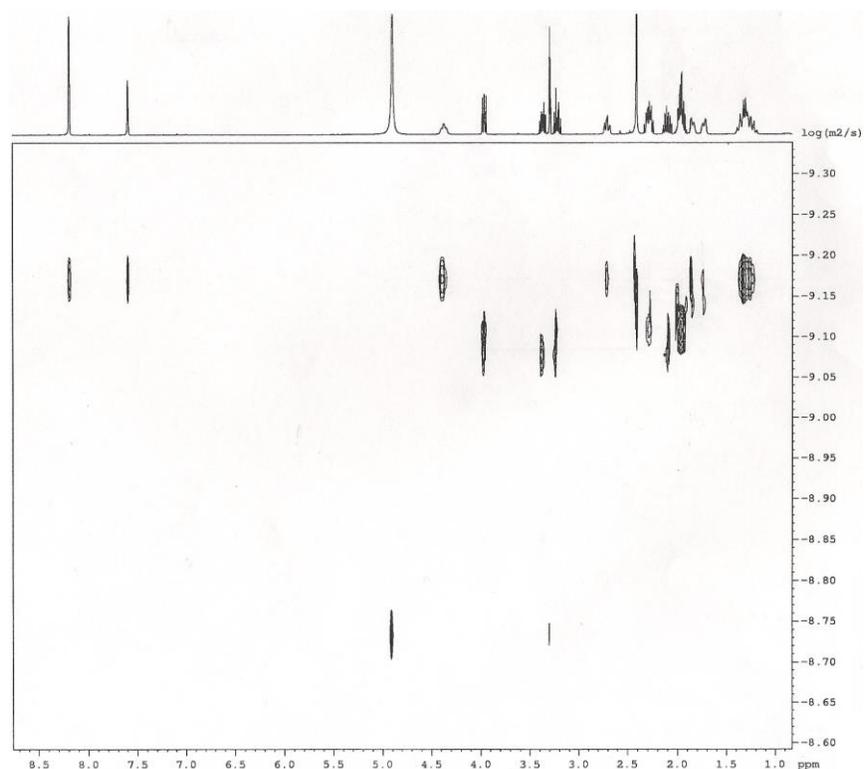


Figura 14. a) DOSY de **A1**, b) Tiourea de Takemoto (*S,S*)-**T3**. Disolv, CD<sub>3</sub>OD, Conc: 5mg/0.5 mL



**Figura 15.** DOSY de la mezcla **A1-(S,S)-T3**. Disolv.: CD<sub>3</sub>OD, Conc: 17mg/0.5 mL. D=[m<sup>2</sup>/s]

En el experimento DOSY de la mezcla prolina-tiourea no se observaron señales nuevas nítidas y en su lugar se observó que las señales originales se alargaron, lo cuál generalmente sucede cuando las especies establecen un equilibrio (rápido para RMN), pero no se llegó a una nueva señal de difusión tal como se esperaba. Esto puede ser una consecuencia de la polaridad del disolvente elegido, CD<sub>3</sub>OD, y podría modificarse empleando benceno deuterado comparando únicamente el catalizador de Takemoto y el **MDO-1**.

## 1.5 Conclusiones

### Sistema catalítico A: prolinato-tiourea

- Se demostró que cada combinación de prolinato, tiourea y ácido tienen un resultado diferente en la selectividad y en el rendimiento de la reacción de adición de Michael. Esto demuestra la hipótesis inicial sobre el enfoque modular del sistema catalítico.
- La constante de asociación del aducto **A1a-T2h** ( $1041 \text{ M}^{-1}$ ) fue 32 veces mayor que en **A1a-T1h** ( $32 \text{ M}^{-1}$ ). Por lo tanto se propone que las tioureas con el grupo 3,5-bistrifluorometilfenilo (**2**) son mejores donadoras de enlaces de hidrógeno y funcionan mejor en el sistema catalítico.
- Se encontró que el producto Michael **12** presenta una autodesproporción de enantiómeros por cromatografía en columna que afecta la medición de la enantioselectividad de la reacción. Además de se observó que una suma de variables interdependientes (concentración del catalizador, cantidad de agua y temperatura) afectaban al sistema catalítico. Ambos factores impidieron la reproducibilidad de la selectividad con el sistema **A1a-T2h-A'1d**.
- El aminocatalizador formado con prolinato **A1a** y bistioureas **T4** indujeron la reacción de adición de Michael 1,4 en lugar de la adición 1,6.

### Sistema catalítico B: imidazolidinona-tiourea

- No se logró sintetizar el aminocatalizador tipo MacMillan ya que bajo las condiciones empleadas se favorece la formación de la especie dimérica **41D**. Sería necesario cambiar de estrategia y proteger la amina primaria **41** con un grupo alquilo para evitar esta doble reacción con formaldehído.

### Sistema catalítico C: aminoácido-tiourea bifuncional

- El par iónico de contacto formado por el prolinato-tiourea de Takemoto (*S,S*)-**T3** fue el que mejor funcionó en la reacción de condensación aldólica, aunque en bajo rendimiento y selectividad. Por el contrario, las reacciones de adición de Michael con este mismo sistema tuvieron buen rendimiento pero no fue posible medir la enantioselectividad debido a que no se encontraron las condiciones cromatográficas adecuadas. Además de que se encontró que la configuración de la tiourea bifuncional no era relevante en la catálisis.

## 1.6 Parte experimental

### 1.6.1 Método general

Los reactivos y disolventes utilizados en las reacciones fueron reactivos Sigma- Aldich® u otro distribuidor comercial de grado analítico. Las purificaciones se llevaron a cabo por cristalización o cromatografía en columna tipo flash empleando 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. Para la agitación de las reacciones se utilizaron agitadores magnéticos. Los reveladores que se utilizaron para el seguimiento de las reacciones en CCF fueron luz UV, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5%), vainillina y ninhidrina. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones. Los análisis de espectrometría de masas se realizaron en un espectrómetro Jeol JMS-SX 102A y en un Jeol-AX 505 HA por impacto electrónico a 70eV y DART. Los análisis de polarimetría se llevaron a cabo a temperatura ambiente en un Polarímetro Perkin-Elmer 343. Los análisis de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C se realizaron en un equipo espectrómetro Varian Inova (300 MHz), en un Jeol Eclipse (300 MHz) y en un Bruker (300 MHz y 400 MHz). Los disolventes utilizados para estos análisis fueron CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O y DMSO-*d*<sub>6</sub>) y como referencia interna tetrametilsilano (TMS). En los espectros de RMN los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en ppm y las multiplicidades se indican como: (s) singulete, (d) doblete, (t) triplete, (c) cuadruplete, (q) quintuplete y (m) multiplete.

### 1.6.2 Síntesis de las tioureas (T1 y T2) y bistioureas (T4)

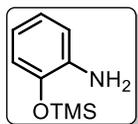
#### 1.6.2.1 Procedimientos de formación de aminas

- **Procedimiento general de protección de amino alcoholes 27<sup>38</sup>**

En un matraz de 100 mL se pesó 1 g (9.0 mmol, 2 equiv.) del correspondiente aminofenol **27b** y se disolvió en 10 mL de dicloroetano con ayuda del ultrasonido, posteriormente se añadieron 2.63 mL (19.17 mmol, 2.1 equiv.) de trietilamina y 1.04 mL (5 mmol, 1 equiv.) de hexametildisilano. La mezcla resultante se cubrió con papel aluminio y se dejó en agitación a reflujo durante 5 h. Después de ese tiempo el disolvente se evaporó a sequedad. El crudo se purificó por destilación a presión reducida con el equipo Kugelrohr.

---

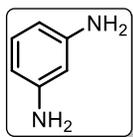
<sup>38</sup> Tillu, V. H.; Jadhav, V. H.; Borate, H. V.; Wakharkar, R. D. *ARKIVOC*, **2004**, 14, 83.

2-(Trimetilsililoxi)anilina (**27b'**)

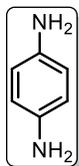
Aceite viscoso incoloro, 93% de rendimiento. P.eb. 73/1.7 mmHg. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.74 (td,  $J_1 = 7.8$ ,  $J_2 = 1.6$  Hz, 2H), 6.68 – 6.59 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 0.31 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 142.7, 138.2, 12.9, 118.5, 118.4, 115.6, 0.4. EM (IE, 70 EV)  $m/z$  (%): 181 (86, M<sup>+</sup>), 166 (100), 149 (10).

- **Procedimiento general de reducción de las nitroanilinas**

En un tubo de reacción se pesó 1 g (7.24 mmol, 1 equiv.) de la nitroanilina correspondiente y se disolvió en 15 mL de MeOH, la mezcla se purgó con N<sub>2</sub> y luego se adicionaron 0.1 g (0.10 mmol, 0.1 equiv.) de Pd/C (10%). El tubo de reacción se purgó con hidrógeno y se dejó a 1 atm de presión en agitación mecánica a temperatura ambiente en un sistema adaptado con H<sub>2</sub> en el cuarto de hidrogenación durante 24 h. Después de ese tiempo la mezcla se filtró sobre celita y al sólido se le hicieron lavados con MeOH, luego se evaporó el disolvente.

1,3-Diaminobenceno (**34d**)

Sólido gris claro. Purificación por columna flash con Hex:AcOEt (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.95 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.59 (br, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 147.5, 130.1, 105.8, 102.0.

1,4-Diaminobenceno (**34e**)

Sólido blanco. Purificación por columna flash con Hex:AcOEt (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.44 (s, 4H), 3.13 (br, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137.6, 115.0.

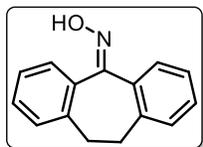
- **Reacción de formación de la amina 31<sup>39</sup>**

10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-ona oxima (**30**)

En un tubo para reacciones a presión se adicionaron 6 g de dibensosuberona (28.8 mmol, 1 equiv.) junto con 6 g hidroxilamina (86 mmol, 3 equiv.), 6 mL de piridina y 30 mL de EtOH, se selló el tubo

<sup>39</sup> Dziadulewicz, E. K.; Ritchie, T. J.; Hallett, A.; Snell, C. R.; Davies, J. W.; Wrigglesworth, R.; Dunstan, A. R.; Bloofield, G. C.; Drake, G. S.; McIntyre, P.; Brown, M. C.; G. Burgess, M.; Lee, W.; Davis, C.; Yaqoob, M.; Phagoo, S. B.; Phillips, E.; Perkins, M. N.; Campbell, E. A.; Davis, A. J.; Rang, H. P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2160.

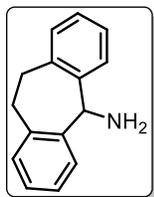
y la mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite a 100°C durante 6 días. Después de dicho tiempo se evaporó el disolvente al vacío y al residuo se le añadió agua y AcOEt. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró. El crudo se purificó por cristalización de DCM.



Sólido amarillo, 81% de rend. p.f: 168-170°C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.34 (br, 1H), 7.56 (dd, *J*=7.6 Hz, *J*<sub>2</sub>=1.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=7.0 Hz, *J*<sub>2</sub>=1.2 Hz, 1H), 7.30-7.07 (m, 6H), 3.05-3.20 (m, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.8, 138.9, 138.6, 134.5, 130.6, 129.5, 129.4, 128.7, 128.4, 126.4, 125.8, 33.7, 32.2.

### 10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]anulen-5-amina (**31**)

En un matraz de dos bocas se pesó 1 g de la oxima **30** (4.5 mmol, 1 equiv.) y se disolvió en 5 mL de EtOH junto con 22.5 mL de hidróxido de amonio (28%). Posteriormente se adicionaron 0.17 g de NH<sub>4</sub>Cl (2.2 mmol, 0.5 equiv.), seguido de pequeñas porciones de Zn 1.47 g (22.4 mmol, 5 equiv.). La mezcla se calentó a 50°C y se dejó en agitación a reflujo durante toda la noche. Después de 24 h, la mezcla se diluyó en 20 mL de AcOEt y se agitó durante 30 min, posteriormente la mezcla se filtró al vacío sobre celita. La fase acuosa se extrajo con AcOEt, y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna, con una mezcla de eluyentes hexano:AcOEt (80:20).



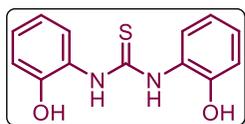
Sólido amarillo claro, 71% de rendimiento. p.f. 89-90 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.41-7.35 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 6H), 5.43 (s, 1H), 3.44-3.31 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 1.86 (br, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 142.4, 139.0, 130.3, 127.3, 126.6, 126.3, 58.7, 32.8. EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 209 (7, M<sup>+</sup>), 208 (21), 192 (100), 178 (14).

### 1.6.2.2 Procedimiento general de formación de las tioureas C<sub>2</sub> (T1a-T1i)

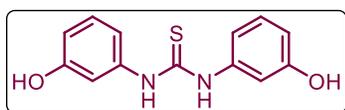
En un matraz de 250 mL se disolvió la amina correspondiente (29 mmol, 1 equiv.) en 100 mL de DCM, se adicionaron 4.4 mL (60.9 mmol, 2.1 equiv.) de trietilamina y la mezcla se colocó en baño de hielo agua y se adicionaron lenta y cuidadosamente 0.955 mL (12.47 mmol, 0.43 equiv.) de tiofosgeno (adición en la campana). La mezcla resultante se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de 24 h de reacción, se adicionó a la mezcla 50 mL de HCl 1M y se separaron las fases, posteriormente se lavó la fase orgánica con 20 mL de soln. acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentraron. Los productos se purificaron por cromatografía en columna y subsecuente cristalización en la mayoría de los casos.

1,3-bis(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)tiourea (**T1a**)

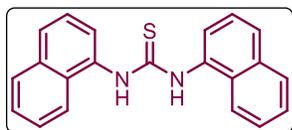
Sólido blanco poco compacto, 70% de rendimiento. Purificación en columna flash hex:AcOEt (95:5) y cristalización en éter:EtOH (1:10). p.f: 180-182 °C, p.f. lit.<sup>40</sup>172-173°C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10.67 (s, 2H), 8.22 (s, 4H), 7.82 (s, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 180.6, 141.3, 130.4 (q, *J* = 33 Hz), 124.1 (br), 123.2 (q, *J* = 272.7 Hz), 117.6. EM (70 eV): *m/z* (%): 500 (26) [M<sup>+</sup>], 481 (11), 466 (32), 271 (34), 229 (100), 213 (21), 196 (27), 181 (67).

1,3-bis(2-Hidroxifenil)tiourea (**T1b**)

Sólido blanco, 93% de rendimiento, obtenido a partir del OTMS-aminofenol **27j'**. Purificación en cromatografía flash con hex: AcOEt (80:20) y cristalización de DCM. p.f. 191-194 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 13.11 (br, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.89-6.77 (m, 6H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 180.0, 147.7, 130.6, 124.1, 122.8, 109.7, 109.0. EM (70 eV): *m/z* (%): 182 (7) [M<sup>+</sup>], 151 (100), 91 (21), 64 (11).

1,3-bis(3-Hidroxifenil)tiourea (**T1c**)

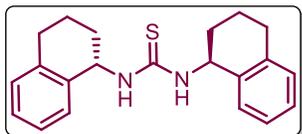
Sólido blanco, 93% de rendimiento, obtenido a partir del OTMS-aminofenol **27k'**. Purificación en cromatografía flash con hex: AcOEt (80:20) y cristalización en DCM:MeOH (90:10). p.f: 164-165 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.86 (s, 2H), 8.55 (br, 2H), 6.97 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.83 (t, *J*=2.3 Hz, 2H), 6.63-6.74 (m, 2H), 6.50 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1.8 Hz, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 178.8, 157.5, 138.7, 129.4, 115.0, 113.0, 111.4. EM (70 eV): *m/z* (%): 260 (4), 181 (14), 151 (100), 109 (86), 80 (18), 65 (14).

1,3-Di(naftalen-1-il)tiourea (**T1d**)

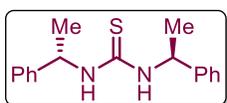
Sólido Amarillo, 30% de rendimiento. Purificación en cromatografía flash con hex: AcOEt (90:10). p.f: 195-197 °C, p.f. Lit<sup>41</sup> 198 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.97 (s, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 – 7.47 (m, 8H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 183.5, 135.9, 134.5, 130.8, 128.7, 127.4, 126.7, 126.7, 126.4, 126.2, 123.8. EM (70 eV): *m/z* (%): 328 (25), 185(11), 160 (21), 143(100), 127(14), 115(14).

<sup>40</sup> Dominique, R; Abdel, G. H; Riess. *J. Bullet. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 3, 511.

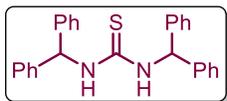
<sup>41</sup> Singh, M. S.; Mehrotra, K. N. *Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1985**, 24B, 208.

**(S,S)-1,3-bis(1,2,3,4-Tetrahidronaftil-1-il)tiourea (T1e)**

Sólido blanco, 38% de rendimiento (fue obtenido a partir del correspondiente isotiocianato). Purificación en cromatografía flash con hex: AcOEt (80:20). p.f. 180-181 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -71.2 ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.27-7.40 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.01-7.10 (m, 2H), 5.93-6.19 (br, 2H), 5.14-5.55 (br, 2H), 2.64-2.81 (m, 4H), 1.92-2.12 (m, 2H), 1.65-18.1 (m, 6H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 180.2, 137.6, 135.9, 129.3, 128.8, 127.7, 126.5, 52.7, 29.8, 29.2, 20.2. EM (70 eV):  $m/z$  (%): 337 (36)  $[\text{M}^+1]$ , 336 (52)  $[\text{M}^+]$ , 207 (26), 205 (54), 147 (22), 146 (100), 131 (85), 130 (44), 129 (35), 128 (16), 91 (18), 77 (18).

**(S,S)-1,3-bis(1-Feniletíl) tiourea (T1f)<sup>42</sup>**

Sólido blanco, 70% de rendimiento. Purificación en cromatografía flash con hex: AcOEt (80:20). p.f: 199-200 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  +114.0 ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.40-7.01 (m, 10H), 6.13 (br, 2H), 5.05 (br, 2H), 1.46 (d,  $J$  = 6.9 Hz 6H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 180.1, 142.2, 128.9, 127.6, 125.7, 54.1, 23.1.

**1,3-bis(Difenilmetil)tiourea (T1g)**

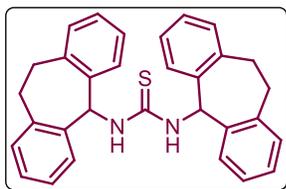
Sólido amarillo pálido, 53% de rendimiento. Purificación en cromatografía flash hex: AcOEt (90:10). p.f. 217-218 °C, p.f. lit.<sup>43</sup> 209-211. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.23-7.33 (br, m, 12H), 7.12 (br, 8H), 6.39 (br, 2H), 6.22 (br, 2H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 180.8, 140.3, 129.1, 128.1, 127.3, 62.7. EM (70 eV):  $m/z$  (%): 408 (25)  $[\text{M}^+]$ , 241 (29), 182 (100), 167 (57).

**1,3-Di(9H-fluoren-9-il)tiourea (T1h)**

Sólido blanco, 64% de rendimiento. Purificación con cromatografía flash en hex:AcOEt (90:10). p.f: 243-245 °C, p.f. lit.<sup>41</sup> 243 °C. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 7.96-7.83 (m, 6H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.51-7.32 (m, 8H), 6.98 (br, 2H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 186.0, 144.4, 139.8, 128.7, 127.7, 124.9, 120.3, 59.3. EM (70 eV):  $m/z$  (%): 404 (5)  $[\text{M}^+]$ , 266 (100), 224 (21), 216 (57), 139 (32), 105 (29).

<sup>42</sup> Hernández-Rodríguez, M.; Juaristi, E. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7673.

<sup>43</sup> Schmidt, J.; Stutzel, H.; *Ber. Disch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 1243.

1,3-bis(Dibensosuberón-5-il)tiourea (**T1i**)

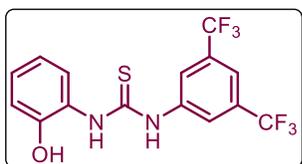
Sólido blanco, 60% de rendimiento. Purificación con cromatografía flash en hex:AcOEt (80:20). p.f: 230-333 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.32-7.41 (m, 4H), 7.14-7.21 (m, 12H), 7.10 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 3.19 (br, m, 8 H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ =181.3, 139.8, 138.1, 130.1, 127.4, 126.5, 126.1, 58.7, 31.7. EM (70 eV): *m/z* (%): 383 (17), 350(2), 245 (13), 198 (15), 181 (20), 134 (26), 105 (100), 91 (54).

- **Procedimiento de formación del aril isotiocianato (28)**

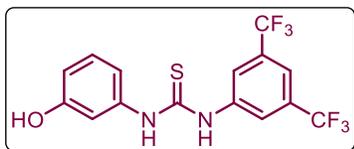
Se siguió el procedimiento general de formación de tioureas (**T**), pero en este caso se añadió un equivalente de tiofosgeno.

### 1.6.2.3 Procedimiento general de formación de las tioureas **C**<sub>1</sub> (**T2b-T2n**)

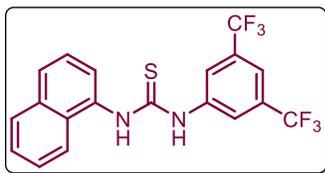
En un matraz de 25 mL se adicionó el aril isotiocianato **28** (1 equiv.) y se disolvió en 3 mL de DCM, posteriormente se añadió la amina correspondiente (1.1 equiv.) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se evaporó el disolvente al vacío. Los productos se purificaron por cromatografía en columna y subsecuente cristalización en la mayoría de los casos.

1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(2-hidroxifenil)tiourea (**T2b**)

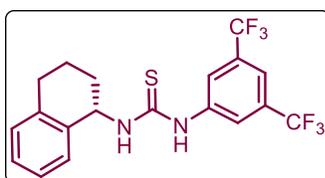
Sólido blanco, 83% de rendimiento. Se utilizó el fenol protegido OTMS **27b'**. Purificación por columna flash hexano:AcOEt (95:5). p.f. 135-137 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10.26 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23-6.99 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 1H), 6.86-6.73 (m, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 180.0, 151.4, 142.5, 130.5 (q, *J* = 32.6 Hz), 127.3, 127.0, 126.2, 125.6, 123.6, 119.3, 117.1, 116.4. EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 381 (21), 380 (7, M<sup>+</sup>), 347 (64), 271 (96), 109 (100).

1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(3-hidroxifenil)tiourea (**T2c**)

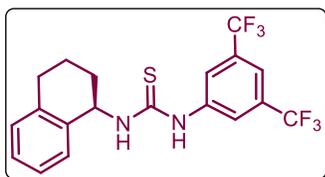
Sólido blanco, 85% de rendimiento. Se utilizó el correspondiente fenol protegido OTMS **27c'**. Purificación por columna flash hexano:AcOEt (80:20). p.f: 153-154 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm = 9.02 (br, 1H), 9.00 (br, 1H), 8.88 (br, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.92 (br, m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.69-6.62 (m, 1H). EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 380 (60, M<sup>+</sup>), 271 (76), 109 (100).

1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(1-naftil)tiourea (**T2d**)

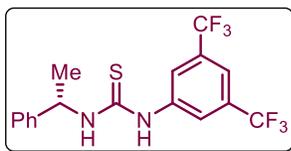
Sólido blanco, 74% de rendimiento. Purificación por cristalización hex:DCM (1:1). p.f: 161-163°C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO- *d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.17 (s, 1H), 8.72 (br, 1H), 7.80-8.05 (m, 3H), 7.82-7.93 (m, 2H), 7.45-7.61 (m, 5H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO- *d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 181.3, 140.5, 134.6, 132.6, 131.5 (q, *J* = 33.6 Hz), 129.9, 128.7, 128.6, 127.3, 126.9, 125.7, 125.5, 124.2 (br), 123.1 (q, *J* = 270.8 Hz), 122.3, 118.5 (br). EM (70 eV): *m/z* (%): 414 (66), 380(41), 185 (29), 160(83) 143(100), 127(25), 115(28).

(S)-1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiourea (S)-**T2e**

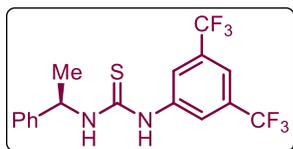
Sólido blanco, 90% de rendimiento. Purificación por columna flash con hex:AcOEt (80:20). p.f. 149-150°C,  $[\alpha]_D^{25}$  -22 (*c*=0.5, CHCl<sub>3</sub>). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.42 (br, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.07-7.21 (m, 3H), 6.35 (br, 1H), 5.71 (br, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 1.72-2.02 (m, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 179.8, 138.7, 137.8, 135.2, 133.4 (q, *J* = 33 Hz), 129.6, 128.6, 128.0, 126.6, 124.1 (br), 122.8 (q, *J* = 271 Hz), 119.7 (h, *J* = 3.5 Hz), 53.8, 29.5, 29.3, 20.2. EM (70 eV): *m/z* (%): 418 (24), [M<sup>+</sup>], 304 (11), 289 (16), 179 (15), 146 (11), 131 (98), 130 (100), 91 (18).

(R)-1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiourea (R)-**T2e**

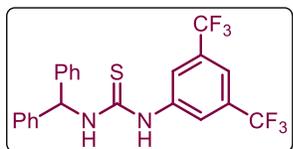
Sólido blanco, 85% de rendimiento. Purificación por columna flash con hex:AcOEt (80:20). p.f. 149-150°C.  $[\alpha]_D^{25}$  +22 (*c*=0.5, CHCl<sub>3</sub>). La espectroscopia es la misma que su enantiómero (S)-**T2e**.

(S)-1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(1-fenilet)tiourea (S)-**T2f**

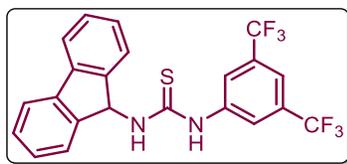
Sólido blanco, 95% de rendimiento. Purificación por columna flash con hex:AcOEt (85:15). p.f: 132-133 °C,  $[\alpha]_D^{25}$  +7.8 (*c*=1, CHCl<sub>3</sub>). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.48 (br, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46-7.26 (m, 5H), 6.77 (br, 1H), 5.44 (br, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 179.8, 141.5, 139.3, 132.7 (q, *J* = 35 Hz), 129.3, 128.3, 126.2, 124.0 (br), 122.3 (q, *J* = 273 Hz), 119.3 (br), 54.7, 22.1 (br). EM (70 eV): *m/z* (%): 392(M<sup>+</sup>,42), 229(21), 120(26), 110(20), 105(100), 104(23), 77(21).

**(R)-1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea (R)-T2f**

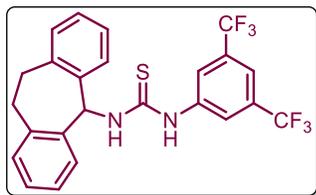
Sólido blanco, 92% de rendimiento. Purificación por columna flash con hex:AcOEt (85:15). P.f: 132-133 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -7.8 ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). La espectroscopía es la misma que su enantiómero (S)-T2f.

**1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-difenilmetil tiourea (T2g)**

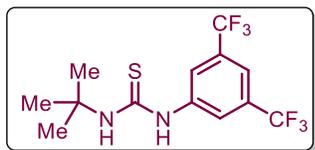
Sólido blanco, 85% de rendimiento. Purificación por columna flash con hex:DCM (70:30). p.f: 204-207°C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.53 (br, 1H), 8.17 (s, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.24-7.38 (m, 10H), 6.82 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 180.7, 141.5 (br), 131.3, 128.7, 127.8, 127.5, 122.2 (br), 117 (br), 61.1. EM (70 eV):  $m/z$  (%): 454 (60,  $\text{M}^+$ ), 345 (7), 303 (14), 167 (100).

**1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(9H-fluoren-9-il)tiourea (T2h)**

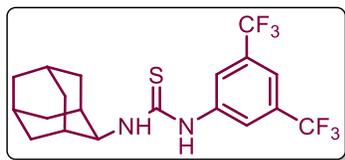
Sólido blanco, 85% de rendimiento. Se adicionó 1.1 equiv. de trietilamina debido a que la amina comercial se encuentra como clorhidrato. Purificación por columna flash con hex:AcOEt (90:10). p.f: 196-197 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , gotas  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 9.43$  (br, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.61-7.80 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.22-7.41 (m, 4H), 6.91 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 1H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , gotas  $\text{DMSO}-d_6$ , 20°C, TMS):  $\delta = 182.3$ , 144.1, 141.3, 140.4, 131.4 (q,  $J = 33.1\text{ Hz}$ ), 128.8, 127.6, 125.4, 123.2 (q,  $J = 272.8\text{ Hz}$ ), 122.5, 119.9, 117.1, 58.7. EM (70 eV):  $m/z$  (%): 452 (57,  $\text{M}^++1$ ), 180 (14), 165 (100).

**1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(dibenzosuberón-5-il)tiourea (T2i)**

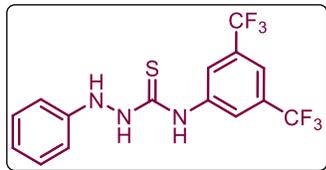
Sólido blanco, 90% de rendimiento. Purificación por columna flash con hex:AcOEt (80:20). p.f: 184-185 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , gotas  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.60 (s, 1H), 8.50 (br, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.19-7.02 (m, 7H), 6.91 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 1H), 3.34-3.19 (m, 2H), 3.16-3.01 (m, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , gotas  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  ppm 179.6, 141.4, 139.0, 138.3, 131.1 (q,  $J = 33.4\text{ Hz}$ ), 130.1, 129.0, 127.8, 126.1, 123.1 (q,  $J = 273\text{ Hz}$ ), 121.9, 116.6 (br), 60.7. EM (70 eV)  $m/z$  (%): 480 (4,  $\text{M}^+$ ), 271 (7), 193 (100), 178 (25), 115 (18).

1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(*ter*-butil)tiourea (**T2j**)

Sólido blanco, 89% de rendimiento. Purificación por columna flash con hex:AcOEt (90:10). p.f: 172-175 °C. p.f. lit 160 °C.<sup>44</sup> RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO- *d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.42 (br, 1H), 7.93 (s, 2H), 9.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO- *d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 179.6, 141.3, 130.7 (q, *J* = 33.0 Hz), 123.0, (q, *J* = 272 Hz), 122.4, 116.1 (br), 53.4, 28.4. EM (70 eV): *m/z* (%): 344 (34), 287(27), 255 (17), 229(100), 57(39).

1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(2-adamantil)tiourea (**T2k**)

Sólido blanco, 67% de rendimiento. Purificación por columna flash con hex:AcOEt (90:10). p.f: 208-211 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO- *d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.61 (br, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.51 (br, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.35 (br m, 1H), 1.93 (br, 2H), 1.80-1.48 (m, 12 H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO- *d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 179.6, 141.4, 131.0 (q, *J* = 33 Hz), 123.1 (q, *J* = 273 Hz), 121.7, 116,2 (br), 57.3, 37.2, 36.8, 31.9, 31.3, 26.9, 26.8. EM (70 eV): *m/z* (%): 422 (76) [M<sup>+</sup>], 403 (8), 271 (6), 229 (76), 194 (6), 150 (31), 135 (100), 93 (24).

*N*-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-2-fenilhidracina-1-carbotioamida (**T2l**)

Sólido rosa pálido, 83% de rendimiento. Purificación en cromatografía flash Hex:AcOEt (80:20) y cristalización DCM:MeOH (1:1). p.f: 183-184. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO- *d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.53 (1H), 9.00 (1H), 8.25 – 8.10 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 6.91 – 6.80 (m, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas DMSO- *d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 181.2, 146.4, 139.9, 131.3 (q, *J* = 33.5 Hz), 129.3, 124.5 (q, *J* = 384.0 Hz) 118.5 – 117.8 (m), 113.8.

- **Reacción de formación de la tiourea T2m<sup>45</sup>**

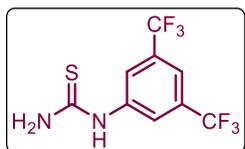
1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)tiourea (**T2m**)

Procedimiento modificado de la literatura.<sup>33</sup> En un matraz de dos bocas acoplado a un sistema de reflujo se disolvieron 0.209 g de isotiocianato de amonio (2.75 mmol, 1.1 equiv.) en 15 mL de acetona. Se adicionaron 0.29 mL de cloruro de benzoílo (2.5 mmol, 1 equiv.) durante un periodo de 5 min y la mezcla de reacción se dejó en reflujo durante 10 min. Posteriormente se agregaron 0.39 mL de 3,5-bistrifluorometilanilina y se dejó en reflujo 30 min más. Después se enfrió la mezcla a temperatura

<sup>44</sup> Lu, A.; Wang, Z.; Zhou, Z.; Chen, J.; Wang, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 1378.

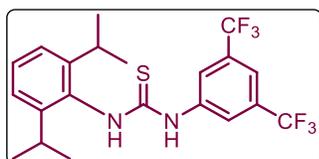
<sup>45</sup> Frank, R. L.; Smith, P. V. *Org. Synth.* **1948**, *28*, 89.

ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con agua, posteriormente se le adicionaron 10 mL de una solución de NaOH (10% ac) y se dejó refluir durante 30 min. Después de este tiempo se enfrió la mezcla de reacción y se le removió una pequeña cantidad de material insoluble mediante filtración. La solución se acidificó con HCl (0.1 M) a pH=6 y el sólido formado se filtró y luego se disolvió en DCM, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró.



Sólido blanco, 80% de rendimiento. Purificación en cromatografía flash con Hex:AcOEt (80:20), p.f. 169-172°C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO-*d*<sub>6</sub>): 9.88 (br, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.84 (br 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 182.3, 141.0, 131.4 (q, *J* = 33 Hz), 123.0 (q, *J* = 273 Hz), 122.4 (br), 117.4 (h, *J* = 4 Hz).

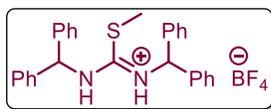
#### 1-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(2,6-diisopropilfenil)tiourea (**T2n**)



Sólido blanco, 33% de rendimiento. Purificación por columna flash con hex:AcOEt (90:10). p.f: 156-157 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.89 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (br, 1H), 3.35-3.19 (m, 2H), 1.37-1.21 (m, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 180.7, 147.8, 139.7, 132.1, (q, *J* = 34 Hz), 130.9, 129.6, 125.2, 125.1, 123.0 (q, *J* = 272 Hz), 119.7, 29.0, 24.6, 23.5.

#### Metil-*N*-bencidril-3,3-difenilpropanimidotoato de tetrafluoroborato (**T2ñ**)

En un matraz de 50 mL se disolvieron 0.2 g (0.48 mmol, 1 equiv.) de la tiourea **T2g** en 5 mL de acetona, el matraz se colocó en un baño de hielo y se adicionaron 0.08 mL del ioduro de metilo (1.22 mmol, 2.5 equiv.); la mezcla se dejó en agitación durante 5 h. Posteriormente a la mezcla se le añadieron 0.053 g de tetrafluoroborato de sodio (0.048mmol, 1 equiv) y se dejó en agitación 30 min. Después de ese tiempo a la mezcla de reacción se les adicionó agua y se le hicieron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se evaporó el disolvente.



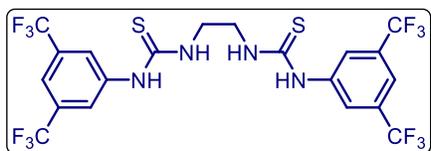
Sólido amarillo, 80% de rendimiento. Purificación por columna flash con hex:AcOEt (80:20). p.f: 198-203 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32-7.26 (m, 20H), 2.39 (s, br, 2H), 2.67 (s, br, 2H), 2.26-1.97 (m, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 129.3, 128.8, 128.7, 127.6, 127.4, 30.0, 17.2.

### 1.6.2.4 Procedimiento general de formación de bistioureas derivadas de trifluorometilfenilo (**T4a-T4f**)

En un matraz de 100 mL se pesaron 0.3 g (1.1 mmol, 1 equiv.) del isotiocianato **28** se disolvieron en 2.2 mL de DCM y posteriormente se le adicionaron 0.3 g (2.2 mmol, 2 equiv.) de la diamina correspondiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Después de 24 h se

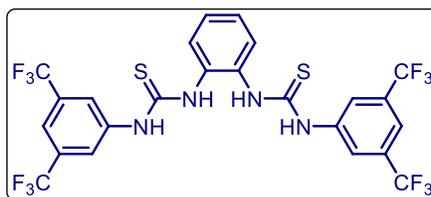
observa la formación de un precipitado, el cual se filtra al vacío y se lava con una mezcla DCM:MeOH (90:10).

1,1'-(Etano-1,2-diil)bis(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea) (**T4a**)



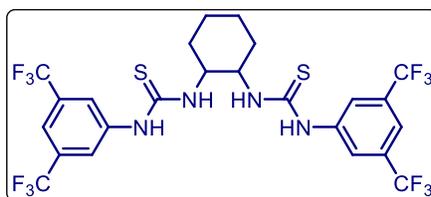
Sólido blanco, 85% de rendimiento. p.f: 185-189°C. Purificación por cromatografía en columna con hex:AcOEt (80:20) y recristalización de hex:DCM (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.14 (s, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.22 (s, 4H), 7.72 (s, 2H), 3.77 (s, br, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 180.7, 141.4, 129.9 (q, *J* = 32.7 Hz), 122.9 (q, *J* = 272.9 Hz), 122.0, 116.0, 42.5.

1,1'-(1,2-Fenilen)bis(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea) (**T4b**)



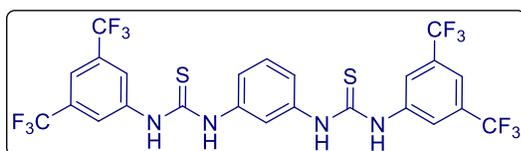
Sólido blanco, 80% de rendimiento. p.f: 212-215°C. Purificación por cromatografía en columna con hex:AcOEt (80:20) y recristalización de hex:DCM (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.75 (s, 2H), 9.10 (s, 2H), 8.05 (s, 4H), 7.47 (s, 2H), 7.42 (dd, *J* = 5.7, 3.6 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 5.8, 3.5 Hz, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 179.7, 141.1, 134.3, 131.4 (q, *J* = 33.4 Hz), 129.1, 128.0, 123.3, 123.2 (d, *J* = 272.7 Hz), 117.7.

1,1'-(Ciclohexano-1,2-diil)bis(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea) (**T4c**)

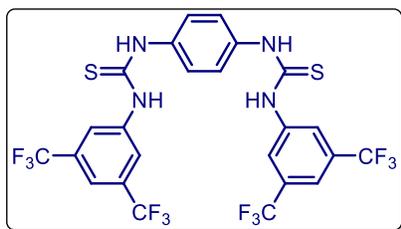


Sólido blanco, 75% de rendimiento. p.f: 185-189°C. Purificación por cromatografía en columna con hex:AcOEt (80:20) y recristalización de hex:DCM (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.57 (s, 2H), 7.95 (s, 4H), 7.41 (d, *J* = 28.7 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.11 (s, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.25 (s, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 180.5, 131.0 (q, *J* = 33.2, 31.2 Hz), 123.0 (d, *J* = 272.9 Hz), 122.3, 116.7, 57.5, 31.9, 24.6.

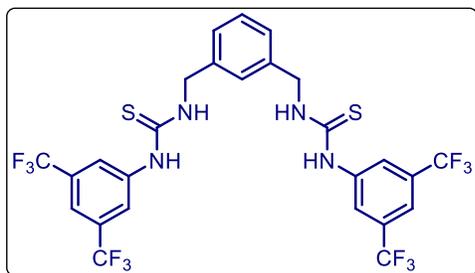
1,1'-(1,3-Fenilen)bis(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea) (**T4d**)



Sólido blanco, 90% de rendimiento. Purificación por columna flash con Hex:AcOEt (80:20). P.f: 164-167 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10.40 (s, 2H), 10.11 (s, 2H), 8.15 (s, 4H), 7.72 (s, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.26 (d, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 179.8, 141.7, 138.9, 130.4-129.3 (m), 124.0, 123.2 (q, *J* = 272.7 Hz), 120.4, 119.3, 117.

1,1'-(1,4-Fenilen)bis(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea) (**T4e**)

Sólido blanco, 50% de rendimiento. Purificación por cromatografía en columna con hex:AcOEt (80:20) y recristalización de hex:DCM (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.43 (s, 2H), 10.10 (s, 2H), 8.13 (s, 4H), 7.71 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 179.8, 140.3 (d, *J* = 208.4 Hz), 130.7-128.6 (m), 124.3-124.0 (m), 123.2 (q, *J* = 272.7 Hz), 119.9 (d, *J* = 77.7 Hz), 117.8-116.5 (m).

1,1'-(1,3-Fenilenbis(metilen))bis(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea) (**T4f**)

123.0 (q, *J* = 272.7 Hz), 122.0, 117.6 – 116.3 (m), 47.7.

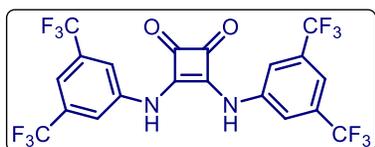
Sólido blanco, 90% de rendimiento. p.f: 199-202 °C. Purificación por cromatografía en columna con hex:AcOEt (80:20) y recristalización de hex:DCM (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.04 (s, 4H), 7.84 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.26 – 7.06 (m, 5H), 4.71 – 4.64 (m, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 181.2, 141.2, 138.2, 131.1 (q, *J* = 33.3 Hz), 128.9 – 128.4 (m), 126.55 (d, *J* = 36.1 Hz),

## 1.6.3 Síntesis de escuaramidas (E) y otros receptores (Ra y Rb)

### 1.6.3.1 Procedimiento general de formación de escuaramidas E

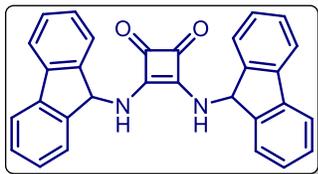
En un matraz de 100 mL se pesaron 0.05 g (0.035 mmol, 1 equiv) del escuarato de metilo y se le adicionaron 5 mL de DCM, posteriormente se agregaron 0.17 g (0.77 mmol, 2.2 equiv.) de la amina y para el caso particular del compuesto **Ea** en el que se empleó el clorhidrato de la amina se agregaron 0.21 mL (1.54 mmol, 4.4 equiv.) de trietilamina. La mezcla de reacción se dejó en agitación toda la noche. Después de 24 h se observó la formación de un precipitado, el cual se filtró al vacío y se lavó con una mezcla DCM:MeOH (90:10).

#### 3,4-bis((3,5-bis(Trifluorometil)fenil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**Ea**)



H<sub>z</sub>), 122.7, (q, *J* = 272 Hz), 118.9, 115.6, 16.9.

Sólido blanco, 80% de rendimiento. p.f: 227-231°C Purificación por filtración del precipitado y lavados con DCM:MeOH (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.6 (s, 2H), 7.88 (s, 4H), 7.70 (s, 2H) RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 183.7, 165.6, 140.2, 131.1 (q, *J* = 33

3,4-bis((9H-Fluoren-9-il)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**Eb**)

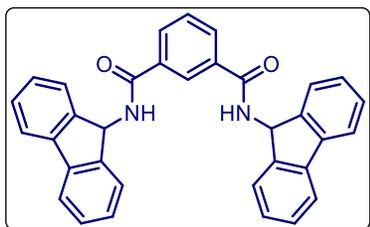
Sólido blanco, 46% de rendimiento. p.f: 240-244°C Purificación por filtración del precipitado y lavados con DCM:MeOH (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO- *d*<sub>6</sub>): δ 7.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 7.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H) 7.00-6.92 (m, 2H), 6.92-6.77 (m, 8H), 5.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO- *d*<sub>6</sub>): δ 181.9, 167.2, 142.6, 139.0, 128.1, 126.9, 124.3,

119.0, 57.7.

## 1.6.3.2 Procedimiento de formación del compuesto Ra

N1,N3-di(9H-fluoren-9-il)isofalamida (**Ra**)

En un matraz de 100 mL se pesaron 0.3 g (1.47 mmol, 1 equiv.) del cloruro del ácido isoftálico y el clorhidrato de la amina (3.23 mmol, 2.2 equiv.); los sólidos se disolvieron en 3 mL de DCM, posteriormente se le adicionaron 0.90 mL (5.47 mmol, 4.4. equiv.) de trietilamina. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante toda la noche. Después de 24 h se le hizo un lavado con HCl 1M, la fase acuosa se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró.



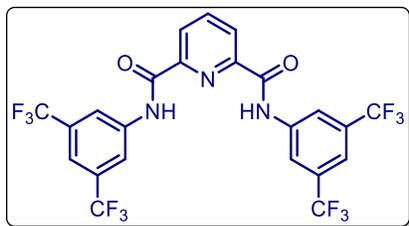
Sólido blanco, 66% de rendimiento. p.f. arriba de 300°C. Purificación en cromatografía flash con DCM:MeOH (95:5). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO- *d*<sub>6</sub>): δ 9.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.53 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 6.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO- *d*<sub>6</sub>): δ 165.0, 142.9, 138.4, 132.40, 128.6, 126.6, 125.8,

123.0, 118.3, 52.9.

## 1.6.3.3 Procedimiento de formación del compuesto Rb

N2,N6-bis(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)piridina-2,6-dicarboxamida (**Rb**)

En un matraz de 50 mL se adicionaron 0.45 g (2.2 mmol, 2 equiv.) del dicloruro de 2,6-dicarbonil piridina y se disolvieron en 3 mL de DCM, posteriormente se adicionaron 0.3 g del clorhidrato de la amina (1.47mmol, 1 equiv.) y finalmente 0.4 mL (2.9 mmol, 2 equiv.) de trietilamina. La mezcla de reacción se dejó en agitación toda la noche a temperatura ambiente. Después de ese tiempo se le adicionó agua y se le hicieron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró.



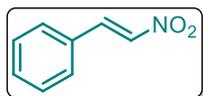
Sólido blanco, 70% de rendimiento. Purificación por cromatografía flash DCM:MeOH (95:5). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.71 (s, 4H), 8.50 (s, 2H), 8.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H).

## 1.6.4 Reacciones de formación de β-nitroestirenos

### 1.6.4.1 Procedimiento general de formación de **11**<sup>46</sup>

#### (*E*)-(2-Nitrovinil)benceno (**11**)

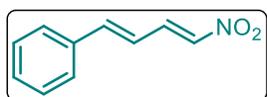
En un matraz de 250 mL se adicionaron 5.41 mL de nitrometano (0.0993 mol, 1 equiv.), 10.6 g (0.1 mol, 5 equiv.) de benzaldehído y se disolvieron en 20 mL de MeOH, la mezcla se dejó en agitación. Por otro lado se preparó una solución alcalina con 4.2 g de NaOH en 20 mL de H<sub>2</sub>O, la cual se añadió lentamente con un embudo de adición a la mezcla anterior previamente sumergida en un baño de hielo-agua. Después de 20 min de agitación a la mezcla se le añadieron 60 mL de hielo-agua y se adicionaron lentamente 50 mL de una solución 0.6 M de HCl hasta formar un precipitado amarillo, el cual se filtró al vacío y se lavó con agua. El sólido se disolvió en DCM, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró.



Agujas finas amarillo canario brillante. Purificación por columna flash con hex:AcOEt (90:10) y cristalización de EtOH, 80% de rendimiento. p.f: 52-54 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.01 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 7.71 – 7.37 (m, 6H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 139.2, 137.2, 132.3, 130.1, 129.5, 129.3.

#### ((*1E,3E*)-4-Nitrobuta-1,3-dien-1-il)benceno (**32**)

Se siguió el mismo procedimiento que para la formación de *trans*-β-nitroestireno **11**, pero se utilizó cinamaldehído 10 g (0,075 mol, 1 equiv) y 4.5 mL de nitrometano (0.083 mol, 1.1 equiv) disueltos en 20 mL de MeOH. Se utilizaron las mismas cantidades que en la reacción anterior. Después de 30 minutos se formó una suspensión amarilla brillante.



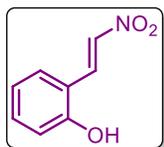
Líquido amarillo viscoso, 50% de rendimiento. Purificación por columna flash hex:AcOEt (70:30). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.59-7.32 (m, 5H), 7.28-7.07 (m, 2H), 6.93-6.78 (m, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 146.12, 139.3, 138.7, 135.2, 130.4, 129.1, 127.8, 120.6.

<sup>46</sup> Worrall, D. E. *Org. Synth. Coll.* **1941**, *1*, 413.

- **Reacción de formación del nitrovinilfenol 52**

(*E*)-2-(2-Nitrovinil)fenol (**52**)<sup>47</sup>

En un matraz de 250 mL se pesaron 11.7 g (0.095 mol, 1 equiv.) de salicilaldehído y se disolvieron en 58 mL de ácido acético, se agregaron 8.5 g (0.11 mol, 1.15 equiv.) de acetato de amonio y 20 mL (0.37 mol, 3.8 equiv.) de nitrometano. La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 4.5 h. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó DCM a la mezcla y la fase orgánica se lavó con sol. sat. de NaCl, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró.



Sólido amarillo intenso, 44% de rendimiento. Purificación por columna flash con Hex:DCM (90:10). Recristalización de hexano. P.f: 128-130°C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.14 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.01 (td, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.3, 138.7, 135.8, 133.4, 132.8, 121.6, 117.8, 116.6.

## 1.6.5 Reacciones asimétricas organocatalíticas

### 1.6.5.1 Productos racémicos (**12**, **6**, **53** y **57**)

- **Reacción de formación de los productos racémicos 12, 53 y 57**

En un matraz de 50 mL se adicionaron 0.77 mL de ciclohexanona **10** (7.5 mmol, 5 equiv.) y 0.225 g de nitroestireno **11** (1.5 mmol, 1 equiv.) posteriormente, se le adicionaron 0.02 mL de pirrolidina (0.3 mmol, 0.2 equiv.) y 0.017 mL de ácido acético (0.3 mmol, 0.2 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Después de ese tiempo la mezcla se lavó con volúmenes de sol. sat. ac. de NH<sub>4</sub>Cl y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con DCM, la fase orgánica obtenida se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y concentró. Los productos **53** y **57** se purificaron usando cromatografía flash usando como eluyente Hex:AcOEt (80:20).

- **Reacción de formación del producto racémico 6**

En un matraz de 50 mL se adicionaron 0.48 mL de acetona **4** (6.6 mmol, 1 equiv.) y 1 g de 4-nitrobenzaldehído **5** (6.6 mmol, 1 equiv.) disueltos en THF anh. El matraz se sumergió en un baño a -78°C y se le adicionaron lentamente 13.2 mL de NaHMDS 0.5 M en tolueno (6.6 mmol, 1 equiv.). La reacción se

<sup>47</sup> Hoveyda, H. R.; Marsault, R.; Gagnon, R.; Mathieu, A. P.; Vézina, M.; Landry, A.; Wang, Z.; Benakli, K.; Beaubien, S.; Louis, C. S.; Brassard, M.; Pinault, J. F.; Ouellet, L.; Bhat, S.; Ramaseshan, M.; Peng, X.; Foucher, L.; Beauchemin, S.; Bherer, P.; Veber, D. F.; Peterson, M. L.; Fraser, G. L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8305.

dejó en agitación durante 24 h. Después de ese tiempo a la mezcla de reacción se le adicionaron lentamente volúmenes de agua y se le hicieron extracciones con AcOEt. La fase orgánica se seco y concentró. El producto **6** se purificó por cromatografía en columna flash con Hex:AcOEt (90:10).

### 1.6.5.2 Reacciones de adición de Michael. Catálisis con aminocatalizador A

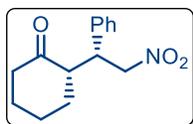
- **Disolución stock de prolinato de tetrabutilamonio (A1a)**

Se preparó una disolución stock del prolinato de tetrabutilamonio (**A1a**) para 10 experimentos. En un matraz aforado de 5 mL se pesaron 0.019 g (0.16 mmol, 0.05 equiv.) de prolina y se disolvieron en una cantidad necesaria de MeOH, posteriormente se adicionaron 1.6 mL de hidróxido de tetrabutilamonio 0.1 M (0.16 mmol, 0.05 equiv.), se aforó el matraz con MeOH y se agitó manualmente durante 2 minutos.

- **Reacción de adición Michael entre la ciclohexanona **10** y el  $\beta$ -nitroestireno **11****

En un vial de 4 mL se agregaron 0.5 mL de la disol. stock **A1a**, se evaporó el MeOH en el rotavapor y se dejó en la bomba de alto vacío durante 30 min (para asegurar que no hubiera MeOH e *i*PrOH en el vial de reacción). Luego se adicionaron 0.016 g (0.016 mmol, 0.05 equiv.) de (*S*)-ácido mandélico **A'1d** y 0.017 g (0.033 mmol, 0.10 equiv.) de la tiourea **T2h** y se disolvieron en 0.3 mL de CHCl<sub>3</sub>, posteriormente, se adicionaron 0.17 mL (1.64 mmol, 5 equiv.) de la ciclohexanona **10**, la mezcla se dejó en agitación durante 15 min. Finalmente se adicionaron 0.050 g del nitroestireno **11** (0.335 mmol, 1 equiv.). El vial se sumergió en un baño de agua (regulado por un recirculador) a 20°C durante toda la noche. Después de 24h la mezcla se lavó con volúmenes de soln. sat. acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con DCM, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró. Los crudos **12** y **35** se analizaron por RMN para obtener su relación diastereomérica.

(*S*)-2-((*R*)-2-Nitro-1-feniletíl)ciclohexan-1-ona (**12**)

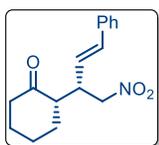


Sólido blanco, 70% de rendimiento. Purificación cromatografía flash con hex:AcOEt (90:10). p.f: 98-101 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.42-7.21 (m, 3H), 7.20-7.04 (m, 2H), 5.13-4.81 (m, 1H), 4.79-4.51 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 0.1H), 3.76 (td, *J* = 9.9, 4.5 Hz, 0.9H), 2.95-2.56 (m, 1H), 2.56-2.28 (m, 2H), 2.18-1.94 (m, 1H), 1.89-1.45 (m, 4H), 1.41-1.06 (m, 1H). Condiciones de HPLC: Columna Chiralpak IA (250 x 4.6 mm), eluyente EtOH/Hex (10:90, flujo 0.8 mL/min), longitud de onda UV 220 nm, tiempo de retención enantiómero *syn* = 20.37 y 33.83 min (mayoritario), enantiómero *anti* = 22.73 y 31.77 min (minoritario).

- **Reacción de adición de Michael de ciclohexanona 10 al  $\beta$ -nitrodieno 31**

(S)-2-((S,E)-5-Nitro-1-fenilpent-4-en-2-yl)cyclohexan-1-one (**35**)

Se siguió el mismo procedimiento que para la adición catalizada con tioureas. En esta reacción se utilizaron 0.05 mol y 0.10 mol de las bistioureas **T4**.



Líquido amarillo claro. Purificación cromatografía flash con hex:AcOEt (90:10). RMN-<sup>1</sup>H  $\delta$  7.41-7.22 (m, 5H), 6.49 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 6.01 (dd,  $J$  = 15.8, 9.6 Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J$  = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 3.43-3.29 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 2H), 1.45 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H). RMN-<sup>13</sup>C  $\delta$  211.4, 136.4, 134.5, 128.7, 128.0, 126.5, 125.8, 78.2, 51.7, 42.7, 42.0, 32.7, 28.2, 25.2.

### 1.6.5.3 Reacciones de condensación aldólica y de adición de Michael. Catálisis con aminocatalizador C

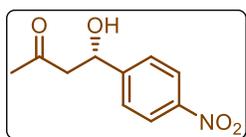
- **Formación del catalizador C (prolinato-tiourea bifuncional)**

En el vial de reacción de 4 mL se pesaron 0.010 g (0,025 mmol, 0.05 equiv.) de la tiourea de Takemoto (S,S)-**T3** junto con 0.0028 g (0,025 mmol, 0.05 equiv.) de prolina **A1a**, se disolvieron en 0.5 mL de MeOH, la mezcla se dejó en agitación durante 5 min; posteriormente se concentró el MeOH y el **catalizador C** se dejó en la bomba de alto vacío durante 30 min para eliminar el resto del disolvente.

- **Reacción de condensación aldólica entre acetona 4 y nitrobenzaldehído 5**

En el vial de 4 mL donde se preparó el **catalizador C** se adicionó 1 mL de tolueno anh. y 0.05 mL de acetona anh. **4** (0.7 mmol, 7 equiv.), se dejaron en agitación durante 10 min y finalmente se adicionaron 0.015 g de nitrobenzaldehído **5** (0.1 mmol, 1 equiv.). El vial se sumergió en un baño de agua (regulado por un recirculador) a 20°C durante toda la noche. Después de ese tiempo a la mezcla se le adicionó celita y se traspaso directamente a la columna cromatografica para su purificación.

(S)-4-Hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona (**6**)

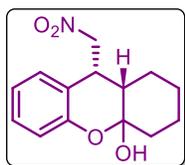


Sólido blanco, 53% de rendimiento. Purificación por columna flash con Hex:AcOEt (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Mezcla de diastéromeros (1:1):  $\delta$  8.19 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 5.26 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.30 (s, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  150.1, 147.2, 126.8, 123.7, 97.7, 69.8, 67.9, 45.9, 44.9, 30.7, 29.7.

- **Reacción de adición de Michael de ciclohexanona 10 a nitrovinilfenol 52**

(9*R*,9*aS*)-9-(Nitrometil)-1,2,3,4,9,9*a*-hexahidro-4*aH*-xanten-4*a*-ol (**53**)

En el vial donde se preparó el **catalizador C** se adicionaron 0.082 g (0.5 mmol, 1 equiv.) del nitrovinilfenol **52**, y se disolvieron en 1 mL de DCM, se dejó 1 min. en agitación y se adicionaron 0.26 mL (0.125 mmol, 5 equiv.) de la ciclohexanona **10**. El vial se sumergió en un baño de agua (regulado por un recirculador) a 20°C durante 3 días. Después de ese tiempo a la mezcla de reacción se le adicionó disol. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró. Los productos racémicos se prepararon siguiendo el procedimiento experimental **1.6.5.1**.

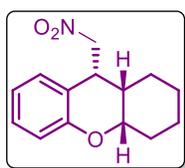


Líquido amarillo, mezcla diastereomérica, 93% de rendimiento. Purificación por columna flash con Hex:AcOEt (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.17-7.22 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.0, 9.2 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 13.0, 5.7 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.00 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.36-1.15 (m, 3H).

- **Reacción de reducción del hemiacetal 53**

(4*aS*,9*aS*)-9-(Nitrometil)-2,3,4,4*a*,9,9*a*-hexahidro-1*H*-xantano (**54**)

En un matraz de 50 mL se pesaron 0.128 g (0.517 mmol, 1 equiv.) del lactol **53** y se disolvieron en 5 mL de DCM, la mezcla de reacción se sumergió en un baño a 10°C y se adicionaron lentamente 0.247 mL (1.55 mmol, 3 equiv.) del trietilsilano y enseguida 0.12 mL (1.034 mmol, 2 equiv.) del dietileterato de trifluoruro de boro la mezcla se dejó en agitación durante 30 min y después se subió a temperatura ambiente durante 90 min más. Después de ese tiempo a la mezcla de reacción se extrajo con sol. sat de NaHCO<sub>3</sub>, la fase acuosa se extrajo con DCM, se concentró y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh.



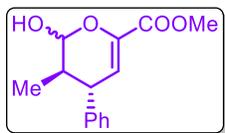
Sólido amarillo pálido, 61% de rendimiento. P.f: 60-63°C. Purificación por columna flash con Hex:AcOEt (80:20). Mezcla de diastereómeros (1:1) de **53**. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.98-6.80 (m, 3H), 4.94 (dd, *J* = 12.7, 5.7 Hz, 1H), 4.64-4.49 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.95 (dt, *J* = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.38-1.23 (m, 2H).

- **Reacción de adición de Michael del cetoéster 55 al propionaldehído 56**

(3*R*,4*S*)-2-Hidroxi-3-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2*H*-piran-6-carboxilato de metilo (**57**)

En el vial donde se preparó el **catalizador C** se adicionaron 0.017 mL (0.24 mmol, 1.2 equiv.) de propionaldehído **56** disueltos en 0.5 mL de tolueno, la mezcla se dejó en agitación 10 min y posteriormente

se adicionaron 0.038 g (0.2 mmol, 1 equiv.) del cetoéster **55**. El vial se sumergió en un baño de agua (regulado por un recirculador) a 20°C durante 7 días. Después de ese tiempo, el crudo de reacción se traspasó a una columna para su purificación. Los productos racémicos se prepararon siguiendo el procedimiento experimental **1.6.5.1**.

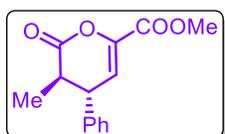


Sólido amarillo pálido, 40% de rendimiento. p.f: 108-112°C. Purificación por columna flash con Hex:AcOEt (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mezcla de diastereómeros 1:1): δ 7.71 (dd, *J* = 5.6, 3.3 Hz, 0.5H), 7.52 (dd, *J* = 5.7, 3.3 Hz, 0.5H), 7.37 – 7.14 (m, 5H), 6.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 0.68H), 6.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.13H), 4.43 (s, 1H), 3.84 (s, 0.5H), 3.79 (s, 2.25H), 3.41 (dd, *J* = 11.0, 2.2 Hz, 0.5H), 3.22 (dd, *J* = 9.7, 2.6 Hz, 0.5H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 0.6H), 0.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 2.4H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.0, 142.3, 139.8, 131.0, 128.7, 127.1, 52.4, 41.2, 38.9, 14.5.

### • Reacción de oxidación del lactol **57**

(3*R*,4*S*)-3-Metil-2-oxo-4-fenil-3,4-dihidro-2H-piran-6-carboxilato de metilo (**58**)

En un vial de reacción se pesaron 0.05 g (0.2 mmol, 1 equiv.) de **57** y se adicionaron 0.221 g (0.2 mmol, 5 equiv.) de PCC disueltos en 1 mL de DCM, la reacción se sumergió en un baño de agua a 20°C y se dejó en agitación durante 48 h. Después de ese tiempo, el crudo de reacción se traspasó a una columna para su purificación.

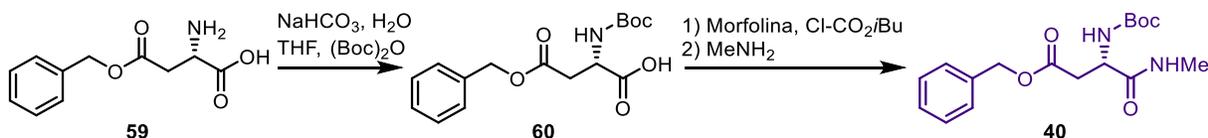


Sólido amarillo pálido, 30% de rendimiento. p.f. 72-75°C. Purificación por columna flash con Hex:AcOEt (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.33 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.59 (d, *J* = 2.9 Hz, 0.48H), 3.55 (d, *J* = 2.9 Hz, 0.5H), 2.78 (h, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.2, 160.8, 141.6, 139.8, 129.2, 127.9, 127.7, 118.8, 52.6, 44.6, 40.1, 14.0.

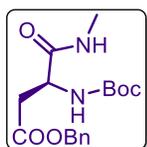
## 1.6.6 Síntesis del catalizador B. Reacciones de formación de los intermediarios (41, 42D, 44, 48-51)

(S)-3-((*ter*-Butoxicarbonil)amino)-4-(metilamino)-4-oxobutanoato de bencilo (**40**)

Se utilizó el intermediario avanzado **60** previamente sintetizado en nuestro grupo de investigación a partir del ácido (S)-2-amino-4-benciloxi-4-oxo butanoico **59**<sup>30</sup> (**Esquema 31**).



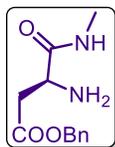
**Esquema 31.** Ruta de síntesis para la formación del intermediario avanzado **40**.



Sólido blanco. P.f: 88-90 °C. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32 (s, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.15 – 5.02 (m, 3H), 4.50 (s, 1H), 3.00 (dd, *J* = 16.6, 4.8 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.8, 171.3, 155.6, 135.5, 128.7, 128.5, 128.3, 66.9, 50.7, 36.4, 28.4, 26.4.

(S)-3-Amino-4-(metilamino)-4-oxobutanoato de bencilo (**41**)

En un vial de 4 mL se pesaron 0.2 g (0.6 mmol, 1 equiv.) del compuesto protegido **40** y se disolvieron en 0.6 mL de DCM, el vial de reacción se colocó en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 0.6 mL de TFA (0.6 mmol, 1 equiv.), se retiró del baño y se dejó en agitación durante 2 h. Después de ese tiempo, se lavo la mezcla con soln. ac. de NaHCO<sub>3</sub> y se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró para obtener la amina libre **41**. El producto no se purificó, se utilizó así para las posteriores reacciones.



Líquido viscoso incoloro, 99% de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42-7.24 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 3.92 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.47 (dd, *J* = 18.1, 5.2 Hz, 1H).

2,2'-((4*S*,4'*S*)-Metilenbis(1-metil-5-oxoimidazolidin-3,4-diil))diacetato de dibencilo (**42D**)

- **Procedimiento 1**

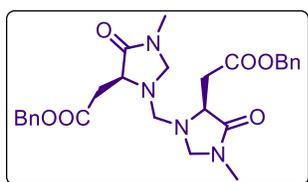
En un matraz de 50 mL se desprotegeron 0.1 g (0.42 mmol, 1 equiv.) de la amina **41** la cual se disolvió en 0.8 mL de CHCl<sub>3</sub>, luego se adicionaron 0.063 g de *p*-formaldehído (0.42 mmol, 5 equiv.), 0.7 mg de ácido *p*-toluensulfónico (0.42 mmol, 0.1 equiv.) y 10 mg de MgSO<sub>4</sub> anh. Al matraz de reacción se le adaptó una

trampa Dean Stark inversa y se dejó en agitación durante 18 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se filtró y se lavó con volúmenes de DCM, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró.

\*Una modificación a este procedimiento consistió en disminuir la cantidad del *p*-formaldehído en la mezcla de reacción, así que se dividió la cantidad original: 9.5 mg (0.32 mmol, 1 equiv.) en tres. Y se realizaron 3 adiciones de 3.2 mg (0.033 mmol, 0.33 equiv) de este reactivo en un periodo de 1 h.

- **Procedimiento 2**<sup>48</sup>

En un matraz de 50 mL se desprotegeron 0.1 g (0.42 mmol, 1 equiv.) de la amina **40** y se disolvieron en 2.5 mL de tolueno anhidro que contenía 1 g de malla molecular 5A°, después se adicionaron 0.3 mL de formaldehído acuoso al 37% (0.4 mmol, 0.95 equiv.) y la mezcla se dejó en agitación durante 3 días. Posteriormente al matraz de reacción se le adaptó una trampa Dean Stark y se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se filtró y se lavó con volúmenes de AcOEt, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró.

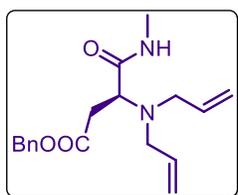


Líquido viscoso incoloro. 60% de rendimiento. Purificación cromatografía en columna flash con Hex:AcOEt (80:20). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (s, 10H), 5.24-5.05 (m, 4H), 4.63 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H), 4.33-4.05 (m, 6H), 3.06 (dd, *J* = 15.6, 6.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.67 (dd, *J* = 15.7, 7.6 Hz, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.6, 171.3, 135.8, 128.6, 128.3, 81.6, 66.6, 65.3, 59.9, 36.9,

35.0.

(*S*)-3-(Dialilamino)-4-(metilamino)-4-oxobutanoato de bencilo (**44**)<sup>49</sup>

En un matraz de 50 mL se pesaron 0.025 g (0.11 mmol, 1 equiv.) de la amina **41** y se disolvieron en 0.8 mL de DMF, luego se le adicionaron 0.037 mL de DIPEA (0.22 mmol, 2 equiv.), seguidos de 0.022 mL de bromuro de alilo (0.27 mmol, 2.45 equiv.) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 h a temperatura ambiente. Después de ese tiempo a la mezcla de reacción se le adicionó agua, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con soln. sat. de NaCl, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró.



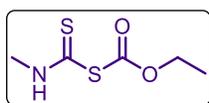
Purificación por columna flash con Hex:DCM (70:30). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46 – 7.23 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 5.89 – 5.62 (m, 2H), 5.28-5.07 (m, 6H), 4.06 (dd, *J* = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 14.0, 4.2 Hz, 2H), 2.96-2.84 (m, 3H), 2.80 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.48 (dd, *J* = 15.5, 4.4 Hz, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9, 172.4, 136.0, 135.3, 128.6, 128.4, 128.2, 118.4, 66.6, 60.3, 53.8, 29.4, 26.2

<sup>48</sup> Grošelj U., Beck A., Schweizer W. B., Seebach D. *Helv. Chim. Acta*, **2014**, *97*, 751.

<sup>49</sup> Pinsker A.; Einsiedel J.; Härterich S.; Waibel R.; Gmeiner P. *Org. Lett.* **2011**, 3502.

Metilditiocarbamato de formiato de etilo (**48**)<sup>31</sup>

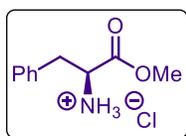
En un matraz de 100 mL se adicionaron 4.8 mL (78 mmol, 1 equiv.) de disulfuro de carbono y 8 mL de una solución de NaOH (3.150 g/ 7 mL) luego se adicionaron durante un periodo de 30 min, 8.6 mL (78 mmol, 1 equiv.) del clorhidrato de la metilamina, posteriormente se incrementó la temperatura a 70°C y se dejó en agitación durante 2 h. La solución de color rojo brillante se dejó enfriar y se adicionaron 7.65 mL (80 mmol, 1 equiv.) del cloroformiato de etilo en un periodo de 1 h. y finalmente se dejó en agitación 1 hora más. Después de ese tiempo se adicionó agua a la mezcla de reacción y se realizaron extracciones con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró.



Líquido amarillo claro, 20% de rendimiento. Purificación por columna flash, con Hex:AcOEt 90:10. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.29 (s, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.7, 170.7, 64.9, 32.6, 14.1.

Cloruro de 1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-amonio (**49**)<sup>50</sup>

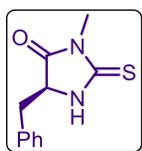
En un matraz de 100 mL se pesaron 0.500 g (3 mmol, 1 equiv.) de fenilalanina y se le adicionaron lentamente 0.8 mL (6 mmol, 2 equiv.) de cloruro de trimetilsilano, luego se adicionaron 3 mL de MeOH, la suspensión se dejó en agitación 12 h a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, se concentró la mezcla de reacción y se purificó.



Sólido blanco, 90% de rend. Purificación por columna flash con *i*PrOH:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (10:2:1). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO- *d*<sub>6</sub>): δ 8.74 (s, 3H), 7.15 (s, 5H), 4.18 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.34-3.12 (m, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, gotas de DMSO- *d*<sub>6</sub>): δ 169.1, 134.0, 129.4, 128.5, 127.3, 53.9, 52.6, 36.0.

(S)-5-Bencil-3-metil-2-tioimidazolidin-4-ona (**50**)

En un matraz de 100 mL se pesaron 0.250 g (2.84 mmol, 1 equiv.) del compuesto **48** y se disolvieron en 3.5 mL de DCE, posteriormente se adicionaron 0.300 g (1.39 mmol, 1 equiv) del clorhidrato del aminoéster **49** y 0.4 mL (5.84 mmol, 2 equiv.) de trietilamina, la mezcla se colocó en un sistema a reflujo y se dejó en agitación durante 18 h. Después de ese tiempo la mezcla de los productos **50** y **51** comenzó a precipitar como un sólido amarillo.

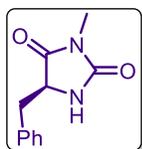


Sólido amarillo pálido, 28% de rendimiento. Purificación por columna flash con Hex:AcOEt (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.23 -7.11 (m, 2H), 4.31 (dd, *J* = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 14.0, 3.9 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.86 (dd, *J* = 14.0,

<sup>50</sup> Li J.; Sha Y. *Molecules*, **2008**, 1111.

8.8 Hz, 1H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 184.0, 173.5, 134.8, 129.1, 129.0, 127.6, 60.8, 37.5, 27.4

(S)-5-Bencil-3-metilimidazolidin-2,4-diona (**51**)



Sólido amarillo pálido, 53% de rendimiento. Purificación por columna flash con Hex:AcOEt (90:10). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28 -7.15 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 5.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.80 (q, *J* = 11.1, 7.9, 3.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.98 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.4, 156.3, 136.2, 129.5, 128.5, 127.0, 54.1, 52.3, 38.8

## 1.6.7 Determinación de la estequiometría de la reacción y constantes de asociación del catalizador

### 1.6.7.1 Condiciones de formación de la curva de Job

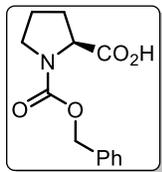
- Se prepararon disoluciones stock de la tiourea **T1a** y del prolinato de tetrabutilamonio **A1a** ambos en concentraciones 0.05 M utilizando como disolvente DMSO- *d*<sub>6</sub>.
- En diferentes tubos de RMN (etiquetados) se mezclaron volúmenes diferentes progresivos de cada una de las disoluciones anteriores conservando la concentración constante en cada tubo.
- Se adquirieron los experimentos de RMN-<sup>1</sup>H de cada tubo y se registró el valor del desplazamiento químico del NH de la tiourea.
- Los valores anteriores se utilizaron en la ecuación  $\Delta\delta_{\text{NH}} = \delta_{\text{NH}}(\text{Obs}) - \delta_{\text{NH}}(\text{Tiourea } \mathbf{T2h})$ , donde To= concentración total de la tiourea.
- Se graficó el  $\Delta\delta_{\text{NH}} \cdot \text{To}$  en función de  $\chi$  la fracción molar del sistema y se encontró el punto máximo de intersección, que representa la relación molar del aducto.

### 1.6.7.2 Experimentos de titulación por RMN-<sup>1</sup>H

- **Procedimiento de la reacción de protección de la prolina**

*N*-benciloxycarbonil-L-prolina (**A1e**)

En un matraz de 250 mL se adicionó 1 g (8.68 mmol, 1 equiv.) de prolina y se disolvió en 40 mL de agua, posteriormente manteniendo pH=10 se adicionaron 50 mL de una solución NaOH 1M, en seguida se adicionaron 1.23 mL (9.55 mmol, 1.1 equiv.) de cloruro de carboxibencilo por un periodo de 1 hora terminada la adición se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h. Después de ese tiempo se neutralizó la mezcla con HCl hasta un pH=3. La fase acuosa se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentró.



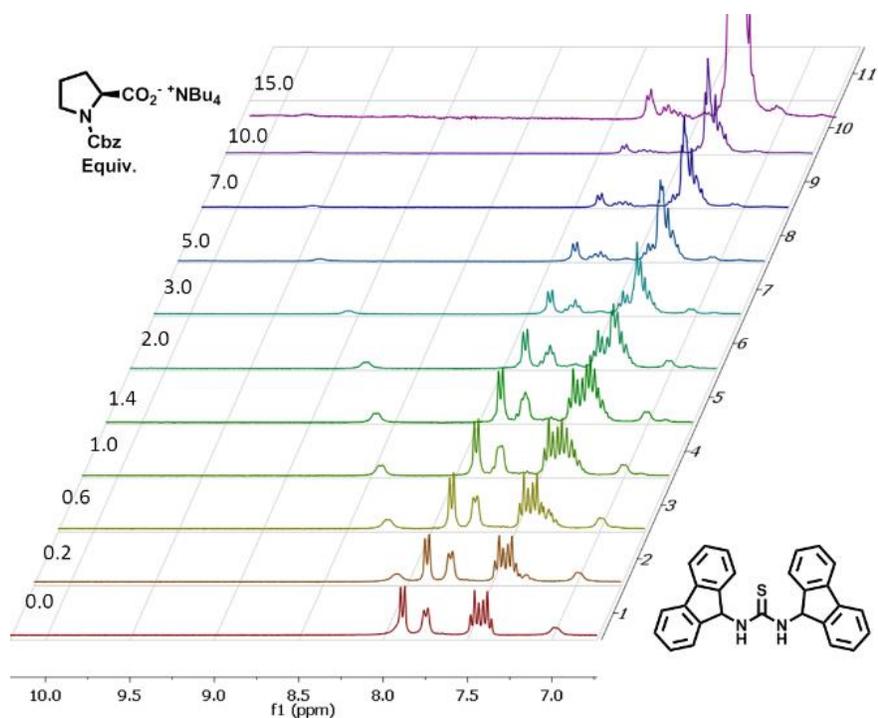
Líquido incoloro, 69% de rendimiento. Purificación por columna flash con Hex:AcOEt (80:20). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.86 (s, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 5H), 5.32-5.07 (m, 2H), 4.50-4.27 (m, 1H), 3.77-3.27 (m, 2H), 2.48-1.75 (m, 4H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.3 (d,  $J$  = 67.4 Hz), 155.2 (d,  $J$  = 69.5 Hz), 136.5 (d,  $J$  = 2.9 Hz), 128.5 (d,  $J$  = 7.4 Hz), 128.2, 127.9 (d,  $J$  = 21.2 Hz), 67.3, 59.0 (d,  $J$  = 37.7 Hz), 46.9 (d,  $J$  = 28.0 Hz), 30.4 (d,  $J$  = 92.0 Hz), 24.0 (d,  $J$  = 61.3 Hz).

- **Disolución stock prolinato *N*-Cbz de tetrabutilamonio**

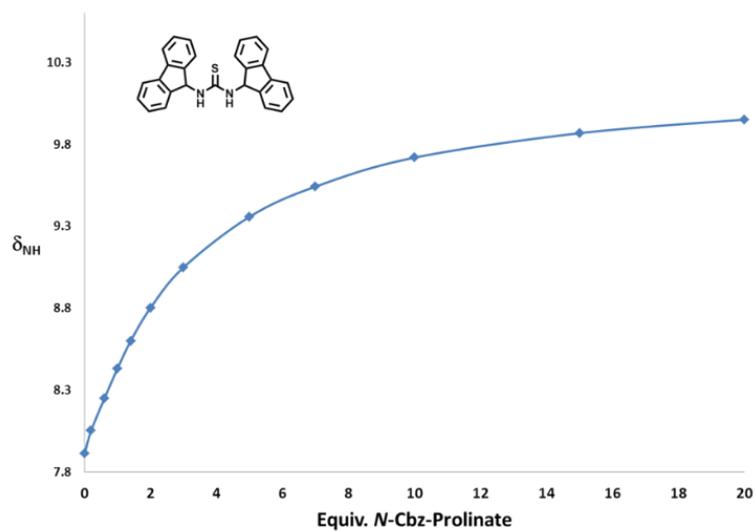
En un vial de 4 mL se pesaron 0.1 mmol de **A1e** y se disolvieron en 1 mL de hidróxido de tetrabutilamonio 0.1 M (iPrOH:MeOH 9:1, Fluka), la mezcla se agitó durante 2 min, se evaporó el disolvente y se dejó en el alto vacío durante 30 min. Después de ese tiempo el compuesto se disolvió en 0.5 mL de DMSO-*d*<sub>6</sub>. Solución útil para 20 equivalentes de carboxilato.

- **Medición de la constante de asociación *K<sub>a</sub>***

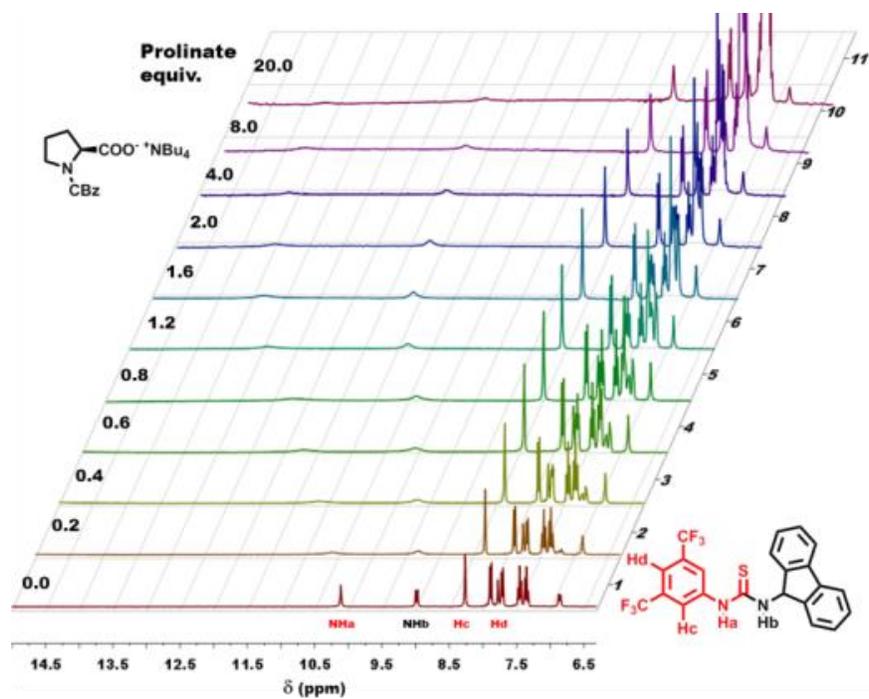
- En un tubo de RMN, se preparó la tiourea a titular en una concentración 10 mM, utilizando DMSO-*d*<sub>6</sub> como disolvente.
- Se adquirió el experimento RMN-<sup>1</sup>H y se registró el desplazamiento químico del NH de la tiourea libre.
- La titulación comenzó con adiciones sucesivas de una solución stock de prolinato *N*-Cbz de tetrabutilamonio (0.2 M in 0.5 mL DMSO-*d*<sub>6</sub>) hasta que el desplazamiento químico del NH alcanzó un valor constante, registrado como el desplazamiento del aducto tiourea-carboxilato (**Figuras 17-20**).
- Los datos de las concentraciones totales y los desplazamientos químicos de todas las adiciones se introdujeron a un programa llamado WINEQNM2 para obtener el valor de la constante de asociación *K<sub>a</sub>*.



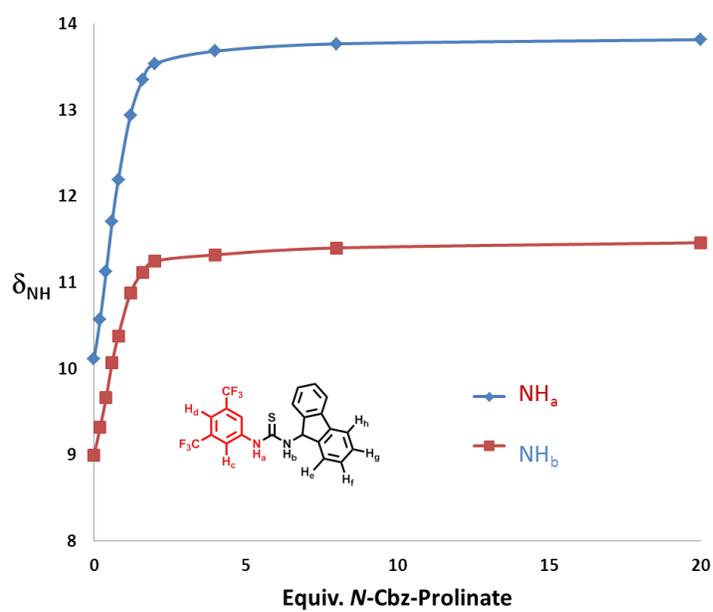
**Figura 16.** Titulación en RMN- $^1\text{H}$  de la tiourea **T1h** con **A1e** ( $c=10$  mM,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



**Figura 17.** Desplazamientos químicos de los NH durante la titulación de la tiourea **T1h** con **A1e** ( $c=10$  mM,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



**Figura 18** Titulación en RMN- $^1\text{H}$  de la tiourea **T2h** con **A1e** ( $c=10$  mM,  $\text{DMSO-}d_6$ ).



**Figura 19.** Desplazamientos químicos de los NH durante la titulación de la tiourea **T2h** con **A1e** ( $c=10$  mM,  $\text{DMSO-}d_6$ ).

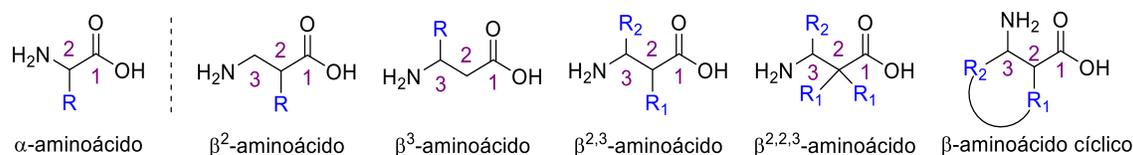
## Capítulo 2

# Reacción de adición de Mannich one-pot para obtener $\beta$ -aminoácidos promovida por ácidos y bases de Lewis

## 2.1 Introducción

Los  $\beta$ -aminoácidos no son tan abundantes en la naturaleza como sus análogos los  $\alpha$ -aminoácidos, debido a que poseen un carbono adicional en su estructura tienen mayor diversidad en cuanto a sus patrones de sustitución además de que los péptidos que incorporan les proveen resistencia a la hidrólisis enzimática.

La nomenclatura de  $\beta$ -aminoácidos depende del grado de sustitución de la cadena que los contiene. En este proyecto nos enfocamos a la formación de  $\beta^{2,2,3}$ -aminoácidos (**Figura 20**).



**Figura 20.** Convención de Seebach<sup>51</sup> para nombrar  $\beta$ -aminoácidos sustituidos.

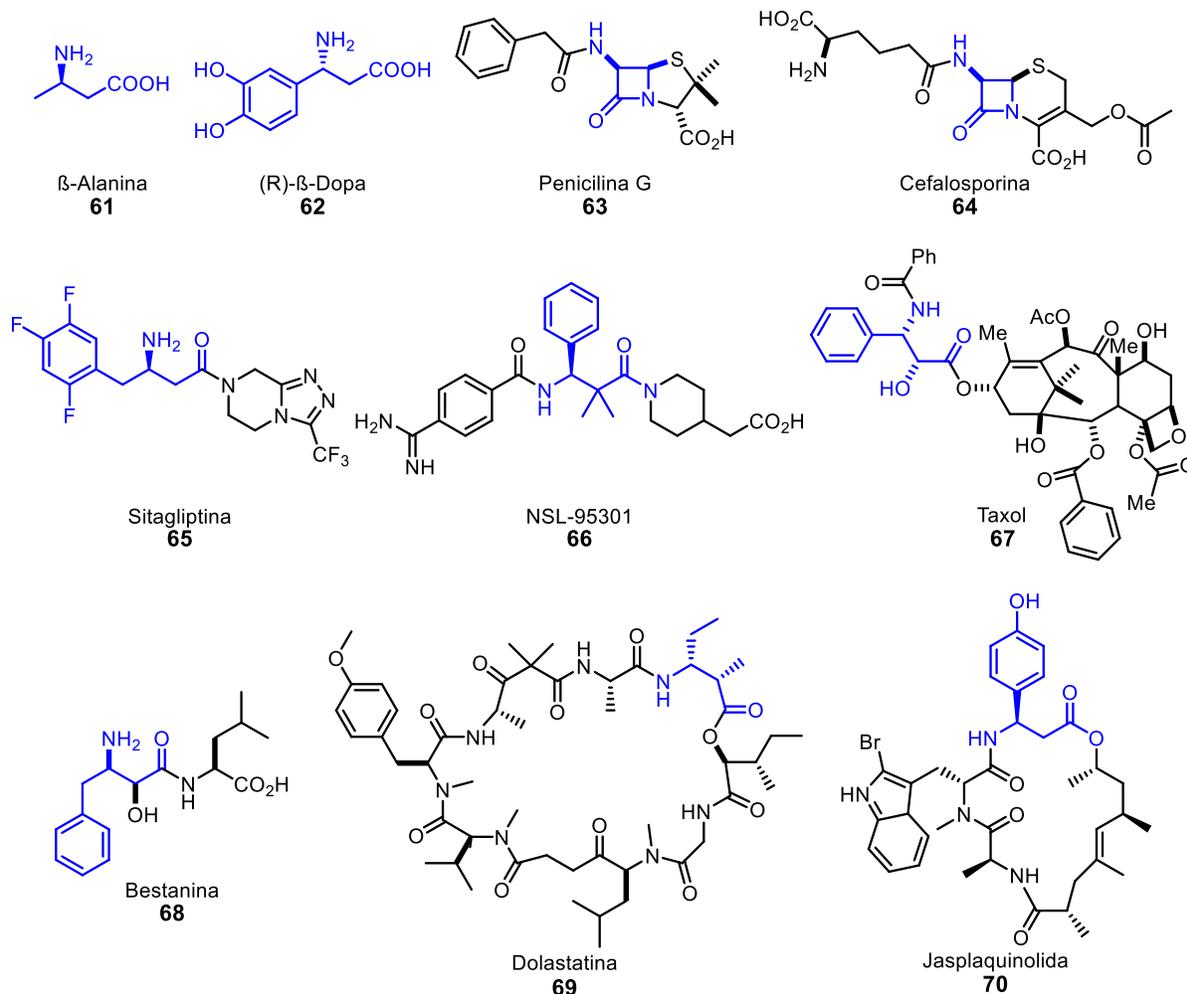
Ejemplos representativos de aminoácidos libres son la  $\beta$ -alanina **61** y la (*R*)- $\beta$ -dopa **62** en donde el fragmento del  $\beta$ -aminoácido es crítico para su sitio enlazante. Los  $\beta$ -aminoácidos son precursores sintéticos de  $\beta$ -lactamas y de otras moléculas complejas de interés farmacológico.<sup>52</sup> Dentro de esta clasificación la penicilina **63** y la cefalosporina **64** poseen actividad antibacteriana provocada por la reactividad de la amida tensionada en el anillo de 4 miembros.

La sitagliptina **65** ejemplo de un agente *anti*-diabético, el derivado (*R*)-(+)-3-amino-3-fenil-2,2-dimetilpropionilo (NSL-95301) **66** un aminoácido con potente actividad antitrombótica y el fármaco Taxol **67** con fuerte actividad antitumoral, contienen en su esqueleto molecular el fragmento de  $\beta$ -aminoácido esencial para su actividad citotóxica.

<sup>51</sup> a) Hintermann, T.; Seebach, D. *Synlett*, **1997**, 437. b) Seebach, D.; Gademann, K.; Schreiber, J. V.; Matthews, J. L.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 2033.

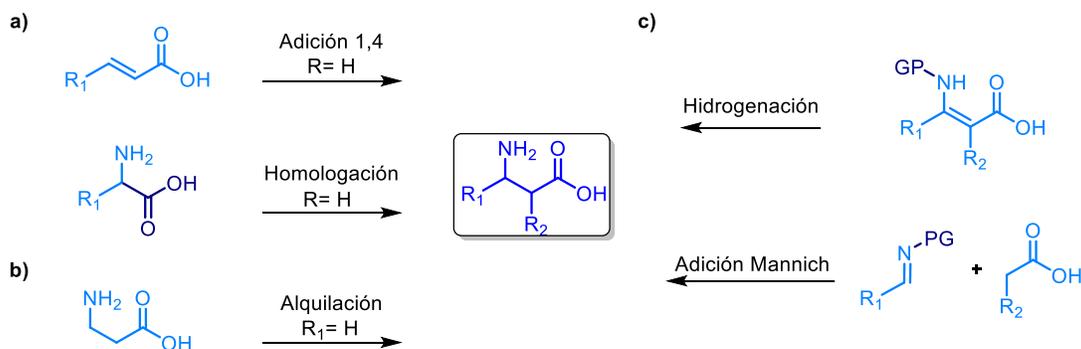
<sup>52</sup> Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. Capítulo 1. Structural Types of Relevant  $\beta$ -Amino Acid Targets. En *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Aminoacids*, 2ª Edición; John Wiley & Sons, Inc., Publication. New Jersey, **2005**, 1-17.

Los  $\beta$ -aminoácidos también se encuentran incorporados en peptidos simples como la bestanina **68** y en moléculas más complejas de tipo anticancerígeno como la dolastatina **69** con actividad mitótica. Los fragmentos de  $\beta$ -tirosina y  $\beta^3$ -aril presentes en la Jasplaquinolida **70** son responsables de su potente actividad insecticida y anti fúngica (**Figura 21**).



**Figura 21.** Compuestos con actividad biológica que contienen la funcionalidad  $\beta$ -aminoácidos en su estructura.

La presencia de estas estructuras en moléculas interesantes con actividad biológica ha servido de inspiración a muchos químicos orgánicos para desarrollar nuevas metodologías eficientes para su síntesis. La reacción de homologación de alfa aminoácidos y la adición 1,4 conducen a  $\beta^3$ -aminoácidos (**Esquema 32a**). Mediante una reacción de alquilación se pueden formar  $\beta^2$ -aminoácidos (**Esquema 32b**) y la hidrogenación de enamidas o la adición de Mannich conducen a  $\beta^{2,3}$ -aminoácidos (**Esquema 32c**). Sin embargo, la reacción más interesante pudiera ser la adición de Mannich, ya que permite en una síntesis convergente de los fragmentos imina y ácido poder generar dos estereocentros. Todas estas reacciones pueden llevarse a cabo mediante métodos diastereoselectivos o enantioselectivos.



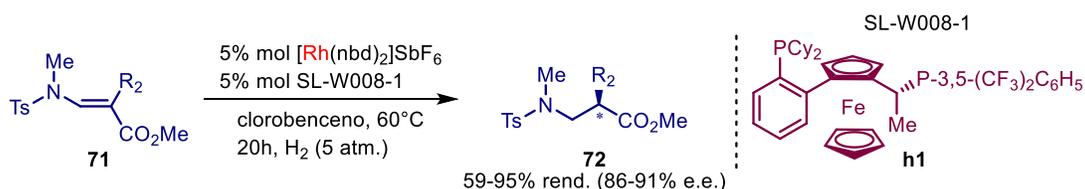
**Esquema 32.** Reacciones de formación de  $\beta$ -aminoácidos sustituidos.

## 2.2 Antecedentes

### 2.2.1 Métodos de síntesis enantioselectivos para la obtención de $\beta$ -aminoácidos

Una herramienta muy utilizada para la síntesis de aminoácidos no naturales, es la reacción de hidrogenación asimétrica mediante complejos metálicos que contienen fosfinas quirales. Este método es aplicable a enaminas e iminas para la formación de  $\beta$ -aminoácidos selectivamente.

Recientemente, el grupo de investigación de Y. Sato<sup>53</sup> realizó hidrogenaciones asimétricas de  $\beta$ -aminoacrilatos  $\alpha$ -sustituídos **10** utilizando un complejo catiónico de rodio con una bifosfina de ferroceno quiral **h1**, obteniendo los correspondientes  $\beta$ -aminoésteres- $\alpha$ -sustituídos **72** en buenos rendimientos y selectividades (**Esquema 33**).

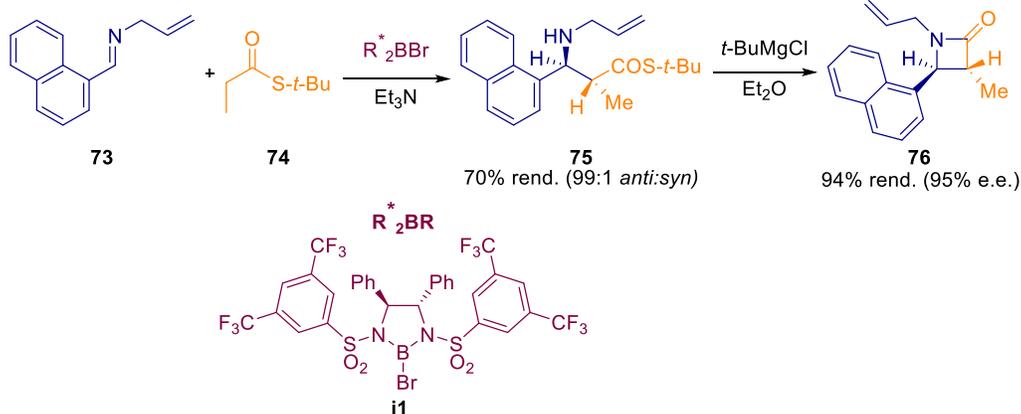


**Esquema 33.** Reacción de hidrogenación asimétrica catalítica para la formación de  $\beta$ -aminoésteres- $\alpha$ -sustituídos **72**.

Corey y colaboradores<sup>54</sup> reportaron el primer ejemplo de la síntesis de un  $\beta$ -aminoéster **75** formado a partir de la imina aquiral **73** y el éster de *S-ter*-butilo **74** utilizando un reactivo de boro quiral **i1**, obteniendo un 99% de selectividad *anti*. El producto **74** posteriormente se transformó a una  $\beta$ -lactama **76** en buenos rendimientos y selectividades (**Esquema 34**).

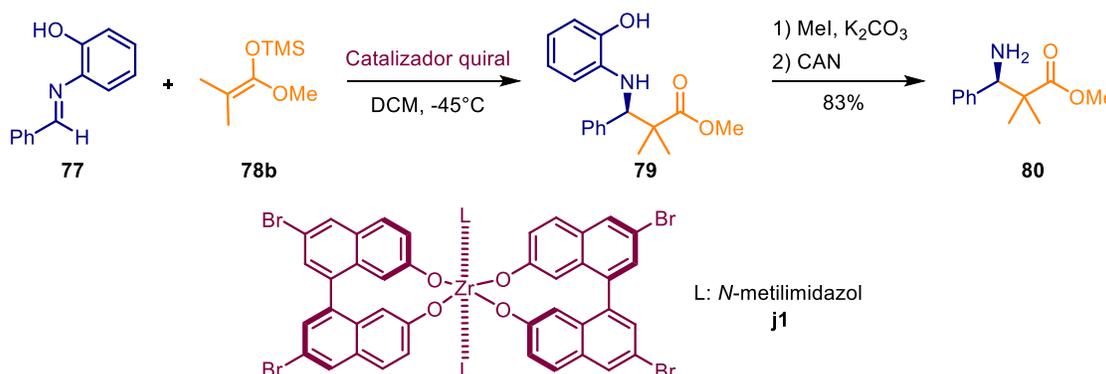
<sup>53</sup> Saito, N.; Abdullah, I.; Hayashi, K.; Hamada, K.; Koyama, M.; Sato, Y. *Org. Biol. Chem.* **2016**, *14*, 10080.

<sup>54</sup> Corey, E. J.; Decicco, C. P.; Newbold, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5287.



**Esquema 34.** Reacción de adición de Mannich usando un reactivo de boro quiral **i1** para la formación de una  $\beta$ -lactama **76**.

Kobayashi y col.<sup>55</sup> reportaron la reacción de adición de Mannich enantioselectiva de iminas **77** a enolatos de silicio **78b** catalizada por un AL de zirconio **j1**, el cual no tenía el problema de la conformación imina-AL, debido a la quelación de sus ligandos bidentados. Este sistema está restringido a sustratos de imina que tienen un sustituyente *N*-arilo con un grupo quelante para enlazar mediante dos puntos al catalizador. Esta reacción requiere condiciones oxidantes fuertes para la desprotección de la amina **79** (**Esquema 35**).

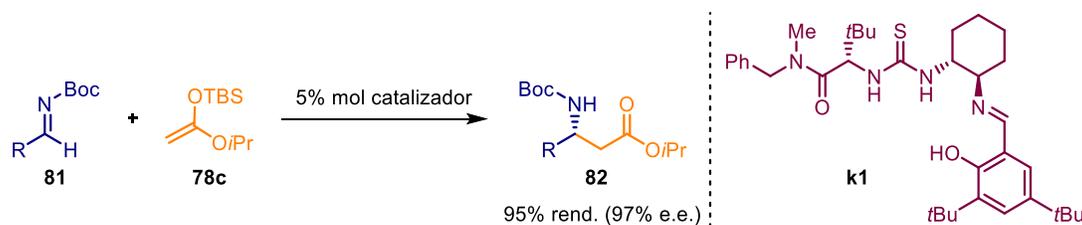


**Esquema 35.** Reacción de adición de Mannich catalizada por un ácido de Lewis de zirconio quiral para la síntesis del  $\beta$ -aminoéster **80**.

Otra manera de llevar a cabo procesos catalíticos selectivos es mediante el uso de moléculas orgánicas de bajo peso molecular. Un ejemplo representativo es el elaborado por Jacobsen<sup>56</sup> quien ha sintetizado  $\beta$ -aminoésteres **82** activando aldiminas *N*-Boc protegidas con tioureas quirales **k1** para promover ataques nucleofílicos por parte de los enolatos de ésteres atrapados con TMS como el **78c** (**Esquema 36**).

<sup>55</sup> Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153.

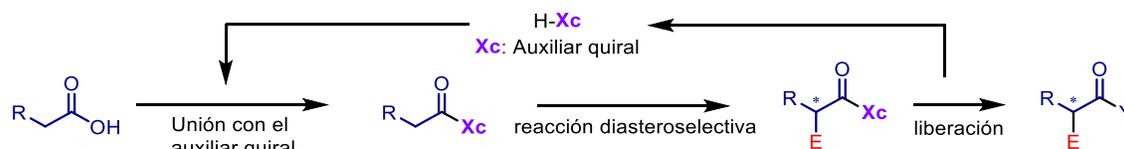
<sup>56</sup> Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.



**Esquema 36.** Reacción de adición de Mannich usando tiourea quiral como organocatalizador para la síntesis del  $\beta$ -aminoéster **82**.

## 2.2.2 Métodos de síntesis diastereoselectivos para la obtención de $\beta$ -aminoácidos

Una estrategia muy utilizada en síntesis asimétrica es la acción de un auxiliar quiral (**Xc**), es decir, una molécula quiral enantioméricamente pura que se incorpore a un sustrato proquiral. Sobre esta molécula se efectúa la reacción diastereoselectiva seguida de una reacción de liberación del auxiliar quiral generando el producto enantioenriquecido (**Esquema 37**).

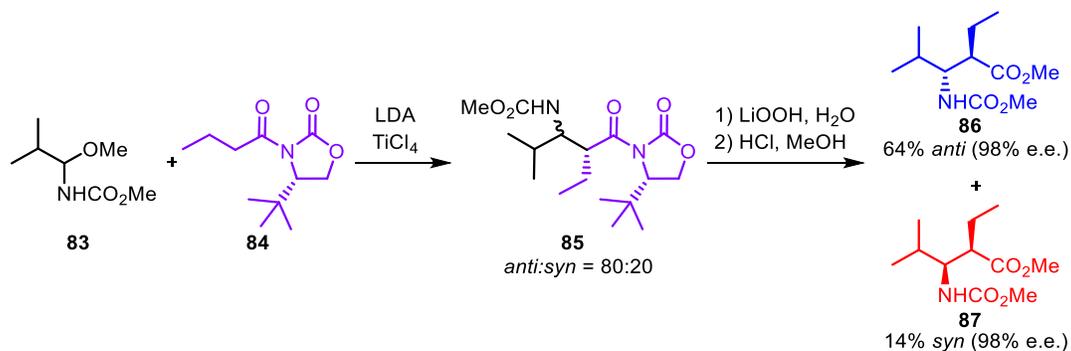


**Esquema 37.** Síntesis diastereoselectiva utilizando un auxiliar quiral Xc.

Un auxiliar quiral debe cumplir con algunas condiciones: 1) debe de ser económicamente barato y principalmente derivado de fuentes quirales, 2) debe unirse a una variedad de sustratos proquirales en buenos rendimientos, 3) debe de ser fácilmente removible mediante condiciones suaves de reacción con altos rendimientos y de ser posible puede ser reciclado, 4) el aislamiento del producto enantioméricamente puro y la recuperación del auxiliar debe ocurrir mediante métodos sencillos.<sup>57</sup> Esta metodología parece poco atractiva debido a que se usan cantidades estequiométricas de la fuente quiral, además de los pasos adicionales para introducirlo y removerlo. Sin embargo, es y seguirá siendo un recurso muy usado tanto en la síntesis total así como en procesos industriales ya que tiene un alto nivel de predictibilidad. La formación de diastéromeros en lugar de enantiómeros hace posible enriquecer el producto en caso de selectividad imperfecta y hay muchas transformaciones estereoselectivas que todavía no tienen una versión catalítica.

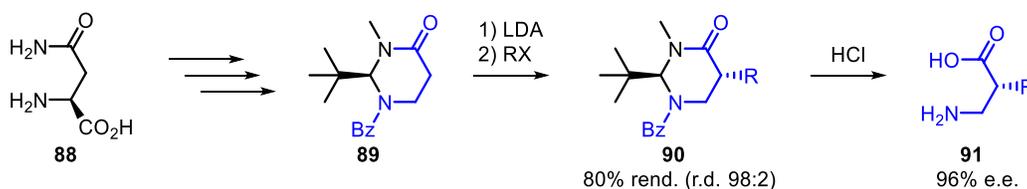
<sup>57</sup> Garduño-Castro, M. H. *Síntesis y aplicación de auxiliares quirales acíclicos*. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México, **2012**.

Uno de los auxiliares quirales más utilizados es el desarrollado en el grupo de Evans.<sup>58</sup> Consiste en una oxazolidinona **84** sustituida en posición 4, este sustituyente provee impedimento estérico y dirige la sustitución de varios grupos en las reacciones. Este auxiliar lleva a cabo reacciones de formación de enlaces carbono-carbono vía alquilación de enolatos, condensación aldólica y reacciones de Diels Alder. Un ejemplo del uso de este auxiliar en la síntesis de  $\beta$ -aminoácidos es empleando precursores de iminas activadas **83** que reaccionan con el enolato de **84** el cual conduce a la *N*-alcoxicarbonil-1-metoxiaminas **85**. La hidrólisis básica y posterior esterificación condujo a la formación de los diastereómeros **86** y **87** enantioméricamente enriquecidos<sup>59</sup> (**Esquema 38**).



**Esquema 38.** Auxiliar quiral de Evans utilizado en la síntesis de los  $\beta$ -aminoésteres **86** y **87**.

Las perhidropirimidinonas (**89**) estudiadas por Juaristi y colaboradores,<sup>60</sup> son auxiliares quirales para la síntesis de  $\beta$ -aminoácidos. A partir de la (*S*)-asparagina **88** se sintetiza el heterociclo **89**. La generación del estereocentro en la posición 2 de la perhidropirimidona permite la alquilación diastereoselectiva obteniendo el compuesto **90** el cual mediante la hidrólisis conduce al  $\beta^2$ -aminoácido quiral (**Esquema 39**).



**Esquema 39.** Perhidropirimidinonas **89** como auxiliares quirales en la síntesis del  $\beta$ -aminoácido **91**.

### 2.2.2.1 Sulfiniliminas de Ellman

Las *ter*-butilsulfiniliminas (sulfiniliminas de Ellman) son un tipo de auxiliar quiral eficiente en la síntesis asimétrica de una amplia variedad de aminas quirales. Tienen las ventajas de que son estables en

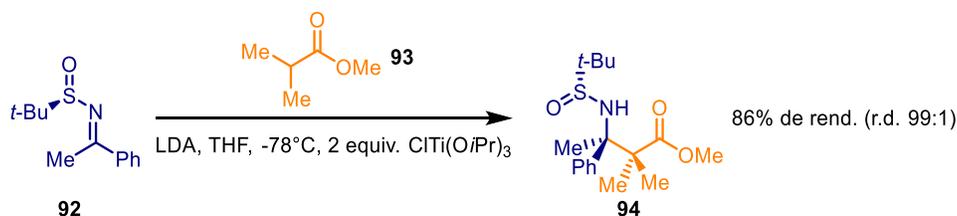
<sup>58</sup> a) Evans D. A. *Aldrichim. Acta*, **1982**, *15*, 23. b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Hung D. T.; Kawaguchi, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1184. c) Davies, S. G.; Sanganee, H. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 671. d) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Key, M. S. Nicholson, R. L.; Savory, E. D. *Chem. Commun.* **2000**, 1721.

<sup>59</sup> Kise, N.; Ueda, N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1803.

<sup>60</sup> Juaristi, E.; Quintana, D.; Balderas, M.; García-Pérez, E. *Tetrahedron:Asymmetry*, **1996**, *7*, 2233.

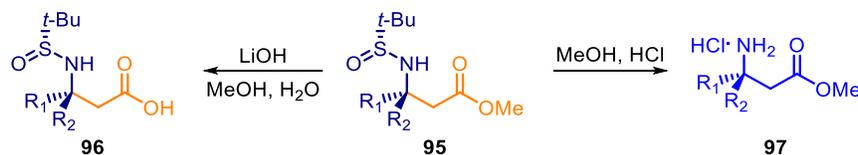
presencia de bases fuertes, son fáciles de remover y atenúan la nucleofilicidad de la amina protegida ya que funcionan como un grupo protector Boc. Las sulfinilimas son electrófilos que reaccionan con nucleófilos fuertes con excelentes diastereoselectividades. Adicionalmente, nucleófilos débiles también pueden funcionar cuando se activa a la imina por ácidos de Lewis o como en el caso del reactivo de Ruppert-Prakash (TMS-CF<sub>3</sub>) con una base (trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio TBAT) que es capaz de promover la adición nucleofílica del trifluorometilo,<sup>61</sup> formando una sulfinilimina más reactiva.

La formación de β-aminoácidos empleando el auxiliar de Ellman<sup>62</sup> se ha llevado a cabo empleando enolatos de titanio con buenos rendimientos y diastereoselectividades. Esta metodología se extendió incluso a la síntesis de aminoácidos α,α,β-tetrasustituídos **94** vía enolatos de titanio de alquil ésteres **93** (Esquema 40).



**Esquema 40.** Reacción de adición de enolatos de titanio de **93** a *N-ter*-butilsulfinilimas **92** para la formación del β-aminoéster **94**.

Debido a que las *N-ter*-sulfinilimas actúan como el grupo protector Boc en cuanto a la reactividad, pueden removerse de manera ortogonal al éster para liberar el clorhidrato del aminoácido *N*-protegido, respectivamente, según se requiera (Esquema 41).



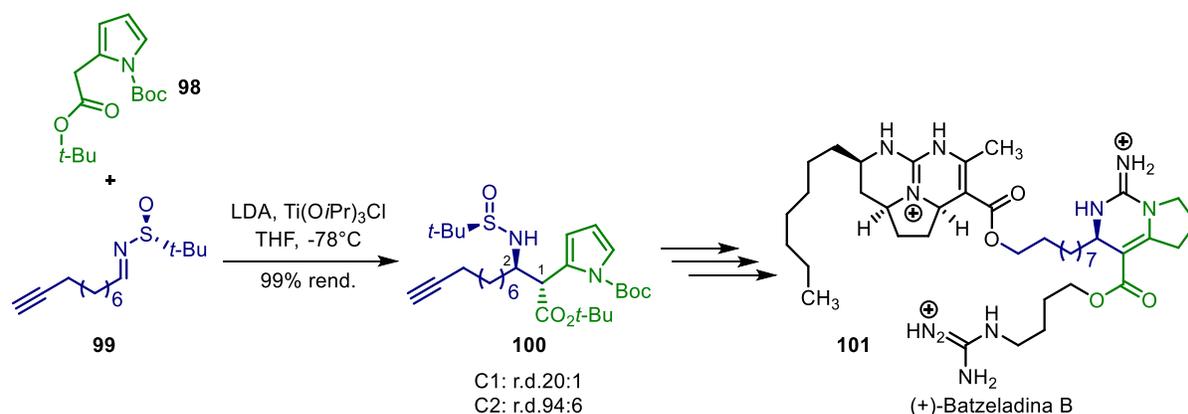
**Esquema 41.** Remoción quimioselectiva del grupo protector *N-ter*-butilsulfinilimina.

Este protocolo de adición de Mannich ha tenido gran aplicabilidad a una variedad de sustratos, por lo que Herzon y col. lo usaron en las primeras reacciones de su ruta sintética para la formación del alcaloide biológicamente activo (+)-Batzeladina B<sup>63</sup> **101** (Esquema 42).

<sup>61</sup> Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589.

<sup>62</sup> a) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*. b) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7819.

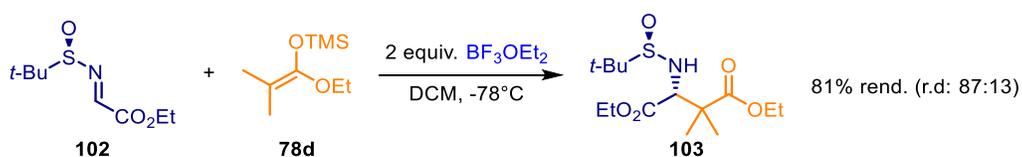
<sup>63</sup> Parr, B. T.; Economou, C.; Herzon, S. B. *Nature.* **2015**, *525*, 507.



**Esquema 42.** Reacción de adición de Mannich con *N-ter*-butilsulfiniliminas utilizado en la síntesis total de (+)-Batzeladina B **101**.

### 2.2.2.2 Reacción de adición de Mannich promovida por ácidos de Lewis

Otros enolatos metálicos han sido reportados en reacciones de Mannich con sulfiniliminas como electrófilos. Cuando se emplean enolatos de ésteres atrapados con TMS no son lo suficientemente nucleofílicos para promover la reacción. Skrydstrup empleó trifluoruro de boro o triflato de TMS como ácido de Lewis que activara a la imina; cabe mencionar que las sales metálicas no promovieron la reacción.<sup>64</sup> El problema que encontró fue en la aplicabilidad de sustratos, ya que únicamente iminas muy activadas como las derivadas del glioxilato **102** procedían en la reacción (**Esquema 43**).

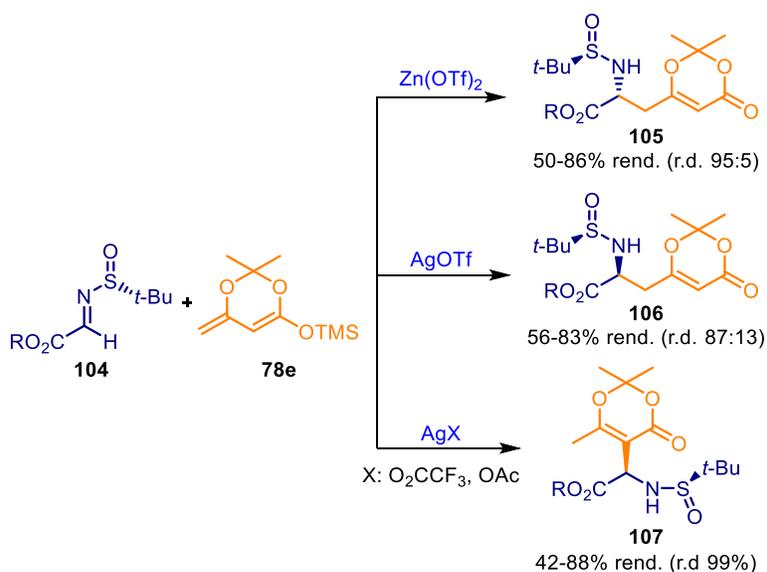


**Esquema 43.** Reacción de adición de Mannich usando  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  como catalizador en la formación del  $\beta$ -aminoéster **103**.

Años después Chen y colaboradores<sup>65</sup> llevaron a cabo la reacción de Mannich con iminas activadas **104** y un enol conjugado **78e** catalizando la reacción con AL metálicos. Encontraron que dependiendo el tamaño del anión del metal que se forma, se induce una reacción de adición de Mannich viníloga (**Esquema 44**, productos **105** y **106**) o una adición 1,2 (**Esquema 44**, producto **107**) con diferente selectividad. Sales de triflato y perclorato de plata I, de cobre II y de Zinc II favorecen la adición viníloga, formando la mezcla diastereomérica de los compuestos  $\gamma$ -sustituídos. Sales de acetato, nitrato y trifluoroacetato de plata (I) favorecen la adición 1,2 formando los  $\alpha$ -aminoésteres (**Esquema 44**).

<sup>64</sup> Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7112.

<sup>65</sup> Gu, C.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5754.



**Esquema 44.** Reacción de adición de Mannich normal y viníloga de sulfoniliminas **103** a enolatos **77e** catalizada por ácidos de Lewis metálicos.

### 2.2.2.3 Reacción de adición de Mannich promovida por bases de Lewis

Al contrario de los ácidos de Lewis que activan al electrófilo, las bases de Lewis (BL) realizan la activación del nucleófilo. Su acción es sobre el elemento con carga positiva. En el caso los nucleófilos derivados del silicio se activan por la introducción de la BL a la esfera de coordinación del silicio.<sup>66</sup> Las bases iónicas que se han empleado principalmente son fluoruro o benzamida de litio, ftalimida de potasio, carboxilatos de litio o tetrabutilamonio, trimetilsililóxido de tetrabutilamonio entre otros.<sup>67</sup> La ventaja de las reacciones activadas con BL, es que evitan interacciones no deseadas entre los sustratos y el catalizador y se pueden usar electrófilos con funciones básicas en la misma molécula. Además de que no importa la geometría de los enolatos, la reacción procede vía un estado de transición abierto o acíclico.<sup>68</sup>

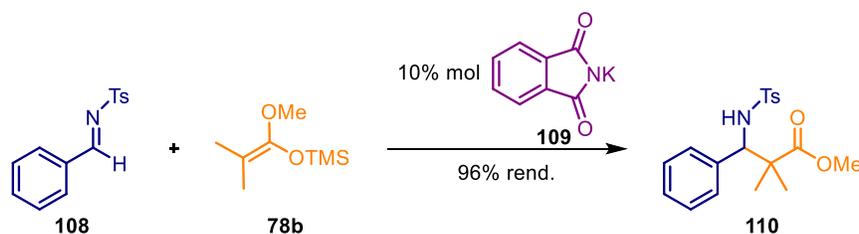
Mukaiyama y colaboradores<sup>69</sup> fueron de los primeros en llevar a cabo una reacción de adición de Mannich promovida por una base de Lewis iónica entre aldiminas **108** y enolatos de trimetilsilicio **78b** vía la activación del nucleófilo con BL con altos rendimientos de reacción (**Esquema 45**).

<sup>66</sup> Denmark, S. E.; Heemstra, J. R. Jr.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682.

<sup>67</sup> Takahashi, E.; Fujisawa, H.; Yanai, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 468.

<sup>68</sup> Fujisawa, H.; Takahashi, E.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 84.

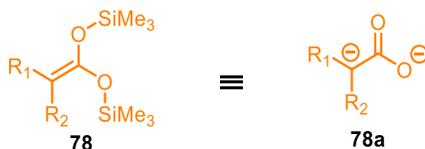
<sup>69</sup> Fujisawa, H.; Takahashi, E.; Nakagawa, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 1036.



**Esquema 45.** Reacción de adición de Mannich one-pot usando base de Lewis como catalizador para la formación del  $\beta$ -aminoéster **110**.

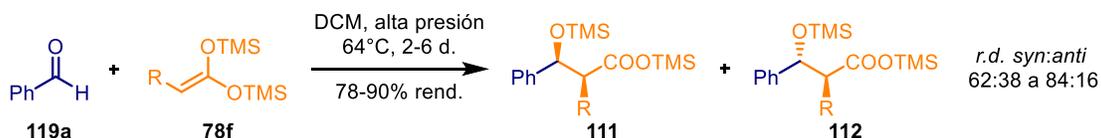
### 2.2.3 Acetales de bis(trimetilsilil)cetena

Los acetales de bis(trimetilsilil)cetena **78** se pueden visualizar como enolatos atrapados de carboxilatos. Su reactividad común por ruptura de enlaces oxígeno-silicio genera una especie 1,3-dinucleofílica (**78a**) altamente reactiva (**Esquema 46**). En la escala de nucleofilicidad de Mayr son más nucleofílicas que otros enolatos atrapados con TMS. Estas moléculas tienen la capacidad inherente de formar enlaces carbono-carbono y carbono-oxígeno, por lo que se han empleado con una variedad de electrófilos.



**Esquema 46.** Acetales de bis(silil)cetena como especies 1,3-dinucleofílicas.

Una de las reacciones más representativas empleando este nucleófilo es la reacción aldólica de Mukaiyama. La reacción entre un acetal tipo **78f** y benzaldehído **119a** que no se requiere un ácido de Lewis fue llevado a cabo con presiones de 5 a 14 Kbar y 65°C. Se estudiaron diferentes sustituyentes en los acetales de bis(trimetilsilil)cetena, observando una relación directa con la estereoselectividad<sup>70</sup> (**Esquema 47**).

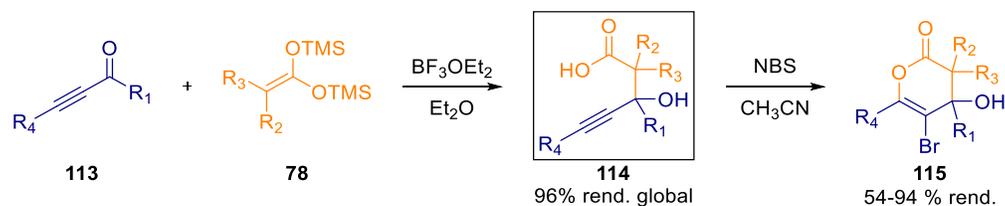


**Esquema 47.** Reacción de condensación aldólica entre acetales de bis(silil)cetena **78f** y benzaldehído **119a** para la formación de **111** y **112**.

Es posible aprovechar el ácido formado en la reacción de adición de Mannich, en la reacción de Mukaiyama, para generar las correspondientes lactonas, en este aspecto Álvarez-Toledano y

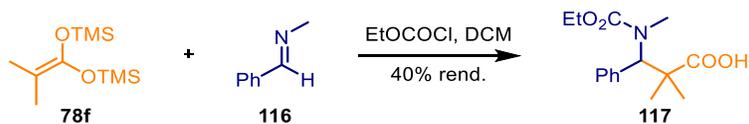
<sup>70</sup> Bellassoued, M.; Reboul, E.; Dumas, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5631.

colaboradores<sup>71</sup> llevaron a cabo la reacción de adición nucleofílica de acetales de (bistrimetilsilil) cetena **78** a cetonas acetilénicas **113** en presencia de catálisis con  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ , seguida de la activación del alquino por NBS (**Esquema 48**).



**Esquema 48.** Reacción de adición nucleofílica de acetales de bis(trimetilsilil) cetena **78** a alquinonas **113** para la formación de las correspondientes lactonas **115**.

Moumné y colaboradores<sup>72</sup> han utilizado este tipo de nucleófilos (**78f**) para llevar a cabo reacciones de adición de Mannich empleando cloroformiato de etilo para activar a la imina **116** con rendimientos moderados (**Esquema 49**).



**Esquema 49.** Reacción de adición de Mannich entre el acetal de bis(trimetilsilil) cetena **78f** y la imina **116** para la formación de  $\beta$ -aminoácidos **117**.

<sup>71</sup> López-Reyes, M. E.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7365.

<sup>72</sup> Moumné, R.; Denise, B.; Parlier, A.; Lavielle, S.; Rudler, H.; Karoyan, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8277.

## 2.3 Hipótesis y Objetivos

### 2.3.1 Hipótesis

La reacción de adición de Mannich con *ter*-butilsulfinilimas empleando enolatos metálicos es muy selectiva. Sin embargo, se requieren condiciones especiales debido a la reactividad de estos nucleófilos. Se han realizado reacciones de Mannich con enolatos OTMS de ésteres pero desafortunadamente solo las iminas muy reactivas han funcionado. Partiendo de que los acetales de bis(trimetilsilil)cetena son más nucleofílicos de acuerdo a la escala de Mayr, se propone la reacción de adición de Mannich de estas especies a *N-ter*-butilsulfinilimas catalizada por ácidos y bases de Lewis para promover la diastereoselectividad de la reacción.

Adicionalmente, como el producto es un ácido y la remoción del grupo *ter*-butilsulfinilo es muy sencilla se desarrollará una metodología one-pot para obtener los  $\beta$ -aminoácidos quirales en un solo paso (**Esquema 50**).



**Esquema 50.** Reacción one-pot propuesta para la formación de  $\beta$ -aminoácidos.

#### Ventajas de esta aproximación:

- El evitar el uso de bases fuertes permitirá la compatibilidad con otros grupos funcionales en la reacción de adición de Mannich.
- El protocolo de la reacción al ser operacionalmente sencilla evitará el cuidado de condiciones inertes y de purificaciones cromatográficas complicadas.

## 2.3.2 Objetivos

### 2.3.2.1 Objetivo general

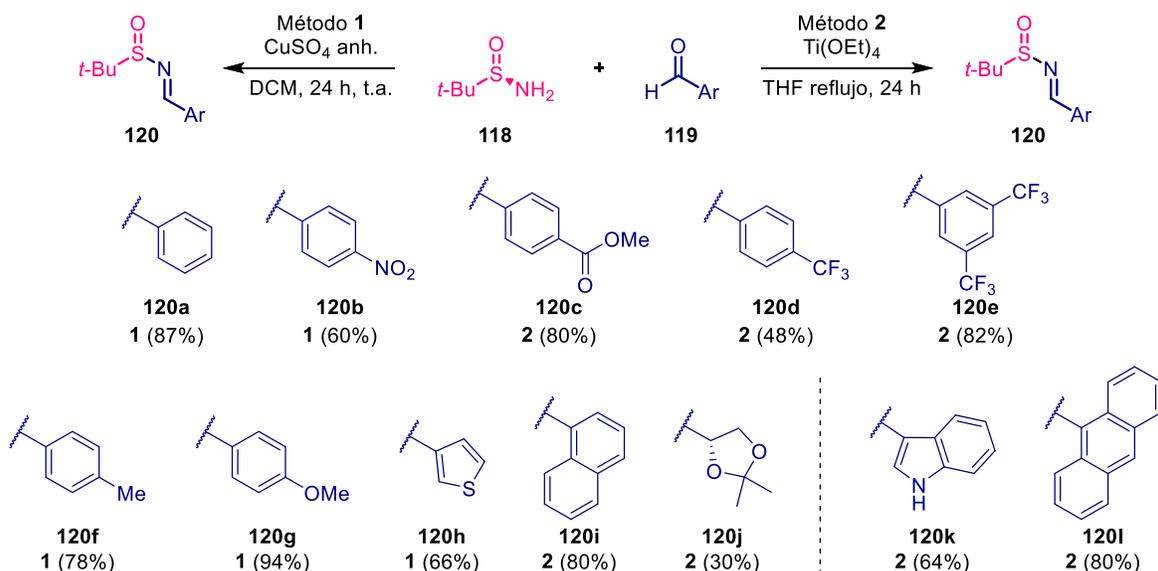
Generar un protocolo one-pot para la obtención de  $\beta^{2,2,3}$ -aminoácidos quirales mediante una reacción de adición de Mannich de acetales de bis(trimetilsilil)cetena a *N-ter*-butilsulfinilimas.

### 2.3.2.2 Objetivos particulares

- Sintetizar las *N-ter*-butilsulfinilimas aromáticas con diferentes grupos electroattractores y electrodonadores.
- Estudiar la activación del electrófilo mediante catálisis con ácido de Lewis en la reacción de adición de Mannich.
- Estudiar la activación del nucleófilo mediante catálisis con base de Lewis en la reacción de adición de Mannich.
- Establecer un protocolo one-pot que consista en la reacción de adición de Mannich seguida de la remoción del grupo *ter*-butilsulfinilo.
- Estudiar el efecto de diferentes grupos en la *N-ter*-butilsulfinilimina y su compatibilidad con otros grupos funcionales en el protocolo one-pot.
- Examinar el efecto de una *N-ter*-butilsulfinilimina con un estereocentro adicional en la posición  $\alpha$  al carbonilo, en el protocolo one-pot.
- Explorar el efecto de diferentes acetales bis(trimetilsilil)cetena alifáticos y aromáticos en el protocolo one-pot.
- Aislar los clorhidratos de los  $\beta$ -aminoácidos sin hacer uso de métodos elaborados.

## 2.4 Resultados y discusión

Lo primero que se realizó fue la síntesis de las *ter*-butilsulfiniliminas siguiendo los métodos descritos en la literatura.<sup>73</sup> Cuando se hacían a reaccionar benzaldehídos sustituidos se aplicaba el método 1 con sulfato de cobre anhidro a temperatura ambiente (**120a-120b** y **120f-120h**) y para aldehídos impedidos estéricamente (**120c-120e** y **120i-120l**) se empleó el método 2 con tetraetóxido de titanio como agente desecante y ácido de Lewis a temperatura de reflujo de THF (**Esquema 51**).



**Esquema 51.** *N*-terbutilsulfinil iminas **120** obtenidas mediante dos rutas de síntesis.

- **Activación con ácido de Lewis (AL)**

Con base en los reportes de la literatura<sup>74</sup> se exploró primero la activación con AL en la reacción de adición de Mannich entre la *ter*-butilsulfinilimina **120a** y el acetal de bis(trimetilsilil)cetena **78f** (**Tabla 13**). Los resultados mostraron que las sales metálicas no promueven la reacción (**Tabla 13**, Exp. 1-4). El uso de TMSOTf proporcionó un buen rendimiento del producto **121a** y poca selectividad (**Tabla 13**, Exp. 5). Cuando se empleó el dietileterato de trifluoruro de boro, se obtuvo una mayor selectividad con baja conversión (**Tabla 13**, Exp. 6), el uso del aducto BF<sub>3</sub> con sulfuro de dimetilo no mejoró el resultado anterior (**Tabla 13**, Exp 7).

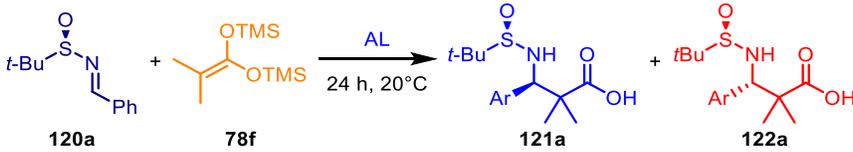
Posteriormente se estudió la activación simultánea del nucleófilo utilizando trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio (TBAT) junto con el BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> y se descubrió que la selectividad es casi la misma con una

<sup>73</sup> Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.

<sup>74</sup> Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7112.

gran mejora en el rendimiento (**Tabla 13**, Exp. 8). Un estudio posterior con diferentes disolventes no aumentó la selectividad de la adición (**Tabla 13**, Exp. 9 - 15). Por otro lado, la combinación de sales metálicas y TBAT tampoco funcionó en la reacción (**Tabla 13**, Exp. 16). La activación con AL promueve la formación mayoritaria del diastereómero **121a** (**Figura 22a**).

**Tabla 13.** Optimización de la reacción de Mannich catalizada con AL



Exp.	AL	Disolvente	Conversion <sup>a</sup> (%)	r.d. (121a:122a) <sup>a</sup>
1	Sc(OTf) <sub>3</sub>	DCM	NR	ND
2	Zn(OTf) <sub>2</sub>	DCM	8	56:44
3	AgOTf	DCM	7	43:57
4	Cu(OTf) <sub>2</sub>	DCM	12	46:54
5	TMSOTf	DCM	81	33:67
6	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	DCM	33	74:26
7	BF <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub>	DCM	12	62:30
8 <sup>b</sup>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	DCM	99	77:23
9 <sup>b</sup>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	DCE	65	75:25
10 <sup>b</sup>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	45	69:31
11 <sup>b</sup>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	PhMe	NR	ND
12 <sup>b</sup>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O	60	80:20
13 <sup>b</sup>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	THF	26	81:19
14 <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub> CN	CH <sub>3</sub> CN	trazas	ND
15 <sup>b</sup>	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	DMF	trazas	ND
16 <sup>b</sup>	AgOTf	DCM	33	30:70

<sup>a</sup> Determinado por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción. <sup>b</sup>Se adicionó 0.1 equiv. de TBAT.

### • Activación con base de Lewis (BL)

Posteriormente se exploró la reacción de adición empleando TBAT como BL. Los resultados mostraron que únicamente con TBAT se forma el aducto de Mannich **122a** (**Figura 22b**), diastereómero opuesto al generado con AL, en buen rendimiento y selectividad (**Tabla 14**, Exp. 1). Cabe mencionar que cuando se probaron otras fuentes neutras de BL o fuentes típicas de fluoruro como fluoruro de cesio o fluoruro de tetrabutamonio y trimetilsililóxido<sup>75</sup> no se encontró ninguna activación.

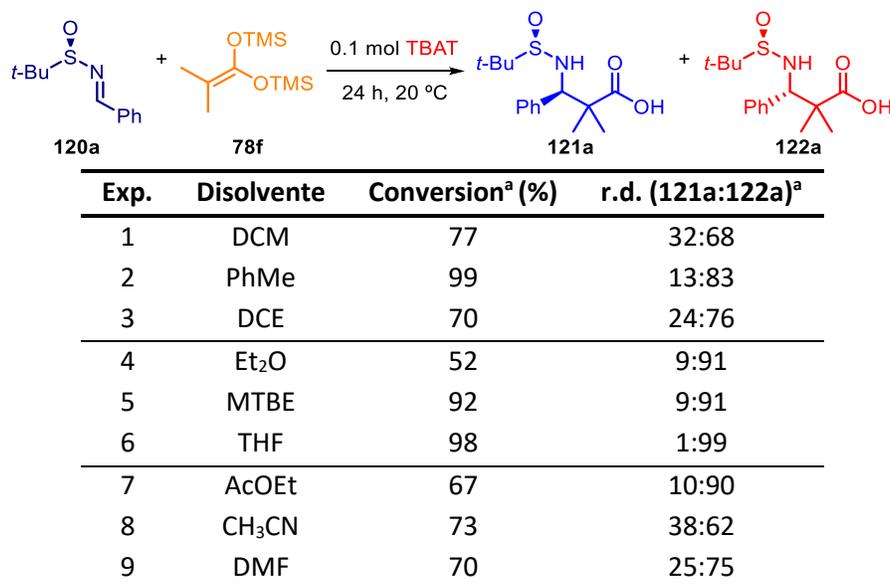
La eficacia del TBAT sobre otras fuentes de fluoruro para activar a los compuestos de organosilicio podría atribuirse a que el TBAT (Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup> [SiPh<sub>3</sub>F<sub>2</sub>]<sup>-</sup>) se puede disociar en solución en las especies Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup> y SiPh<sub>3</sub>F.

<sup>75</sup> Das, M.; O'Shea, D. F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1962.

De esta manera, se tiene una fuente de fluoruro de tetrabutilamonio sólido, no higroscópico y soluble en disolventes orgánicos.<sup>76</sup>

Cuando se exploró la reacción con otros disolventes, se obtuvieron buenas selectividades con Et<sub>2</sub>O, MTBE (Tabla 14, Exp. 4-5) y en particular con THF se logró una conversión cuantitativa y alta selectividad (Tabla 14, Exp. 6). Esta característica de polaridad óptima en medios etéreos ya se ha observado en catálisis de BL iónicas.<sup>23,77</sup>

**Tabla 14.** Efecto de los disolventes en la reacción de adición Mannich catalizada por BL



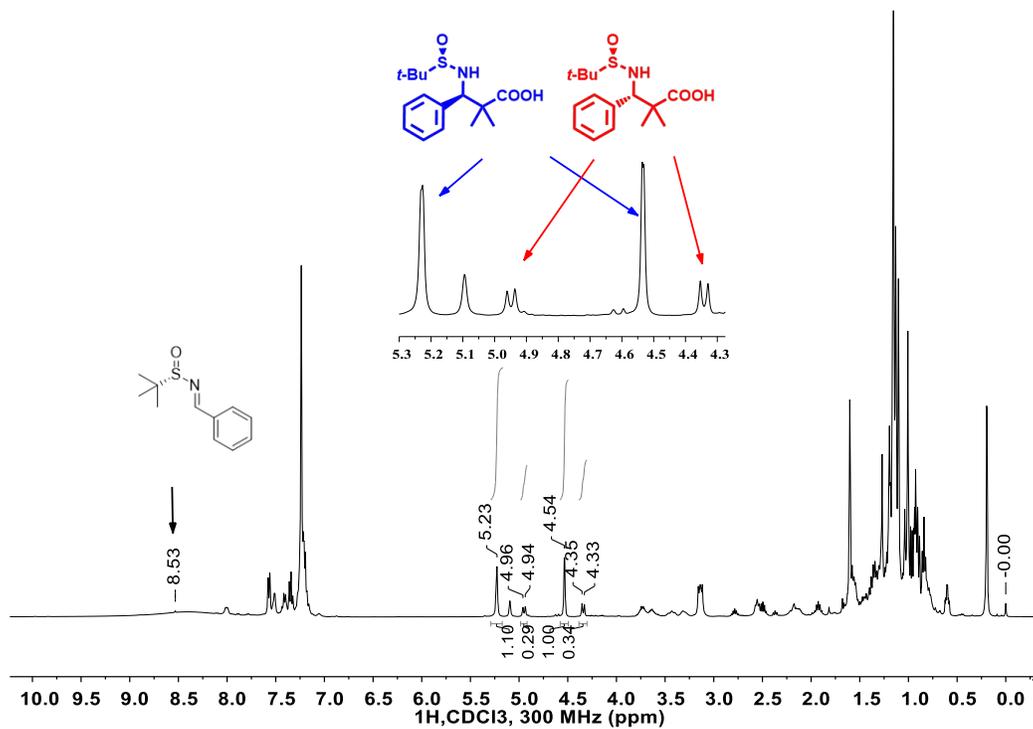
<sup>a</sup> Determinado por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción

Para ilustrar las señales obtenidas de ambos diastereoisómeros, a continuación se muestran los espectros de RMN-<sup>1</sup>H de los crudos de reacción. En la activación con AL (Figura 22a) el diastereómero mayoritario presenta dos singuletes (marcados con flechas azules). En la activación con BL (Figura 22b) se observan dos dobletes para estas señales (marcados con flechas rojas) que corresponden al CH del estereocentro.

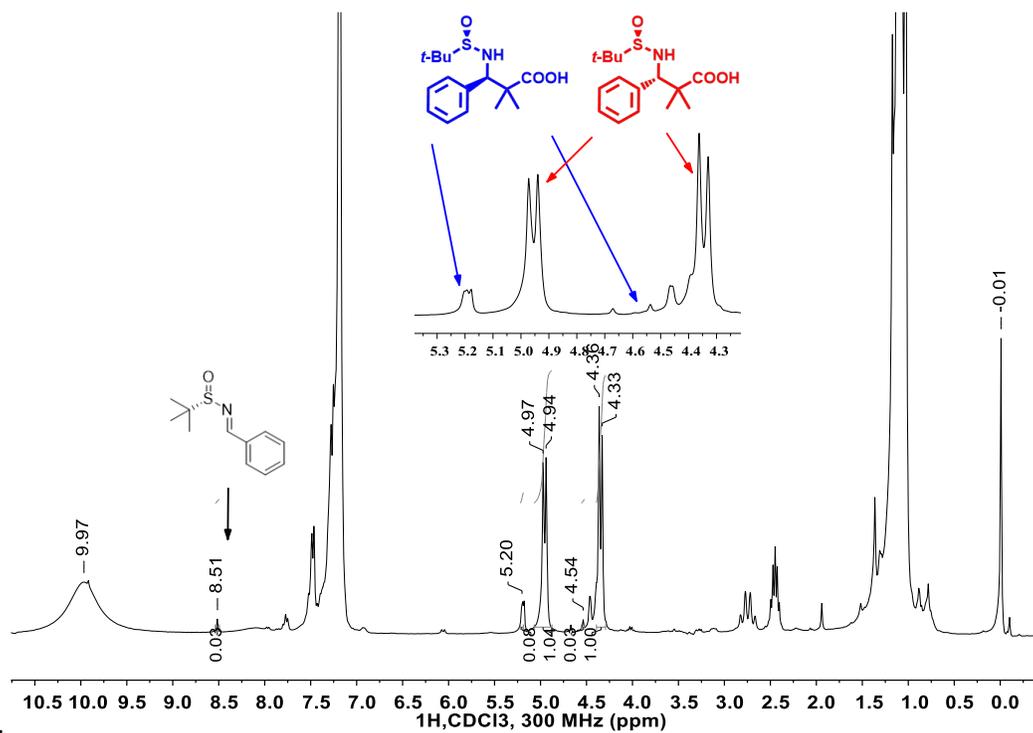
<sup>76</sup> Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589.

<sup>77</sup> a) Liu, H.; O'Connor, M. J.; Sun, C.; Wink, D. J.; Lee, D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2974. b) M. Hernández-Rodríguez, T. Castillo-Hernández, *Synthesis*, **2011**, 2817.

a)

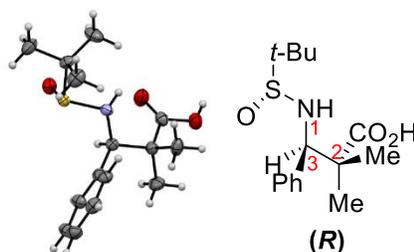


b)



**Figura 22.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H del crudo de la reacción de Mannich estereodivergente. a) Activación con AL (3 equiv. de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, 0.1 equiv. de TBAT (Tabla 13, Exp. 8). b) Activación con BL (0.1 equiv. TBAT (Tabla 14, Exp. 6).

El estudio fue dirigido a la obtención de los aminoácidos, pero debe mencionarse que los intentos para purificar estos productos por métodos cromatográficos no fueron exitosos. La remoción del ácido isobutírico, que era la mayor impureza, se pudo lograr parcialmente lavando el crudo con hexano. Otras alternativas como intentar destilarlo en Kugelrohr descomponían al producto. Únicamente el diastereómero **121a** obtenido por la activación con AL se cristalizó de una mezcla diclorometano-hexano, de esta manera fue posible enriquecer el diastereómero mayoritario y obtenerlo puro. Adicionalmente, se pudieron obtener monocristales para la sulfinamida **121a** con lo cual se pudo establecer la configuración absoluta del estereocentro formado con AL la cual fue (*R*) (**Figura 23**).



**Figura 23** Estructura molecular de la sulfinilimida (*R*)-**121a**, obtenida por difracción de rayos-X de monocristal. (CCDC 1523513).

- **Alcance de la reacción**

Para saber si la tendencia estereodivergente era consistente con diferentes sulfiniliminas **120** y acetales **78** e implementar el protocolo one-pot propuesto para la obtención de  $\beta$ -aminoácidos quirales, se llevó a cabo la reacción bajo las dos vías de acción: **Método A** (3 equiv  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  y 0.1 equiv. TBAT) y **Método B** (0.1 equiv. TBAT).

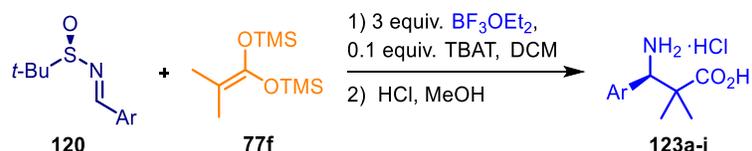
Se planeó el protocolo realizando la reacción de adición de Mannich catalizada con AL o BL, posteriormente en el mismo medio de reacción se adicionó HCl en dioxano y metanol para remover el grupo sulfinilo. Los clorhidratos de los  $\beta$ -aminoácidos no fueron solubles en el medio orgánico lo que facilitó su aislamiento. Esto es relevante porque para su aislamiento no se requirió de ninguna técnica de purificación como cromatografía, cristalización o alguna de las técnicas especializadas para aminoácidos (columna de intercambio iónico, cromatografía en fase reversa, etc).

- **Sulfiniliminas**

Las Tablas **15** y **16** resumen los resultados de la activación por ambos métodos utilizando sulfiniliminas de diferente naturaleza química, se observó que: 1) la activación con BL y AL promueven la formación de diferentes diastereoisómeros (**121** y **122**), 2) la relación diastereomérica con BL fue mayor que con AL en la mayoría de los casos, 3) ambas activaciones presentaron buenas selectividades con grupos electroattractores y de modestas a bajas con grupos electrodonadores en el anillo aromático de las sulfiniliminas, esto se pudo observar con los aminoácidos **123b** y **124b** vs **123g** y **124g**. Bajo esta tendencia,

el rendimiento de la reacción fue ligeramente menor con grupos electrodonadores. Sin embargo, cabe mencionar que protocolos que involucran enolatos de ésteres atrapados con TMS únicamente reaccionan con sulfinilimas muy activadas que tienen un carbonilo vecino. 4) algo notable de señalar fue que las condiciones de la reacción no afectaron al grupo éster de la sulfinilimina **120c** ya que se observaron altos rendimientos y selectividades con ambos tipos de activación (**Tabla 15**, **123c** y **124c**) y 5) las sulfinilimas **120k** y **120l** no funcionaron en la reacción con ninguna de las dos activaciones.

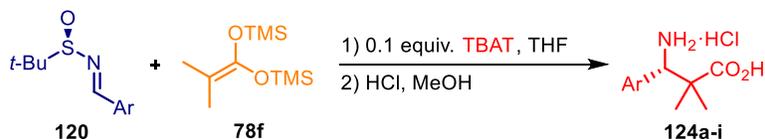
**Tabla 15.** Reacción de Mannich one-pot entre el acetal **78f** y las sulfinilimas **120** promovida por AL



Aminoácido ( <i>R</i> )-123 <sup>a</sup>	Ar	r.d. (121:122) <sup>b</sup>	Rend. 123 (%) <sup>c</sup>
<b>123a</b>	Ph	79:21	66
<b>123b</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84:16	85
<b>123c</b>	4-CO <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92:8	94
<b>123d</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86:14	79
<b>123e</b>	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	84:16	83
<b>123f</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	68:32	43
<b>123g</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	54:46	81
<b>123h</b>	2-Tiofenil	68:32	40
<b>123i</b>	1-Naftil	95:5	51

<sup>a</sup>Todos los aminoácidos son (*R*) excepto **123h** el cual es (*S*) por las reglas de CIP. <sup>b</sup>Determinado por RMN-<sup>1</sup>H de una alícuota del crudo de reacción. <sup>c</sup>Rendimiento aislado.

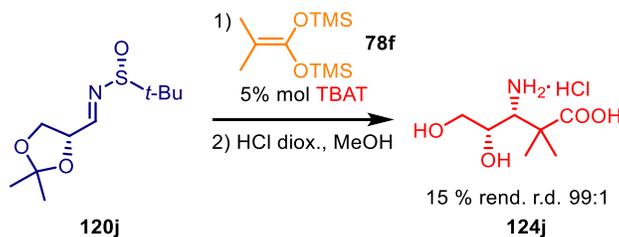
**Tabla 16.** Reacción de Mannich one-pot entre el acetal **78f** y las sulfinilimas **120** promovida por BL



Aminoácido ( <i>S</i> )-124 <sup>a</sup>	Ar	r.d. (121:122) <sup>b</sup>	Rend. 124 (%) <sup>c</sup>
<b>124a</b>	Ph	3:97	99
<b>124b</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	9:91	86
<b>124c</b>	4-CO <sub>2</sub> MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8:92	87
<b>124d</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	7:93	72
<b>124e</b>	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	12:88	82
<b>124f</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	33:67	71
<b>124g</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	35:65	42
<b>124h</b>	2-Tiofenil	32:68	79
<b>124i</b>	1-Naftil	26:74	50

<sup>a</sup>Todos los aminoácidos son (*S*) excepto **124h** el cual es (*R*) por las reglas de CIP. <sup>b</sup>Determinado por RMN-<sup>1</sup>H de una alícuota del crudo de reacción. <sup>c</sup>Rendimiento aislado.

También se llevó a cabo la reacción de adición de Mannich con la sulfinilimina derivada del acetónido del D-gliceraldehído **120j** bajo éstas metodologías para saber si el carbono quiral adicional afectaba de alguna manera la estereoselectividad de la adición. Solo con el método B (TBAT) se promovió la reacción, pero no se pudo medir la r.d. sino hasta desproteger el nitrógeno y el acetal obteniendo en bajo rendimiento un solo diastereoisómero (**Esquema 52**). Esto sugiere que en principio no existe influencia del estereocentro vecino y pudiera ser una manera predecible de que el estereocentro se genera a partir de la sulfinilimina y el método de elección. En la **Figura 24** se observa el espectro de RMN de hidrógeno y carbono mostrando solo un diastereómero.



**Esquema 52.** Reacción de adición de Mannich para la obtención del  $\beta$ -aminoácido **124j** derivado del D-gliceraldehído.

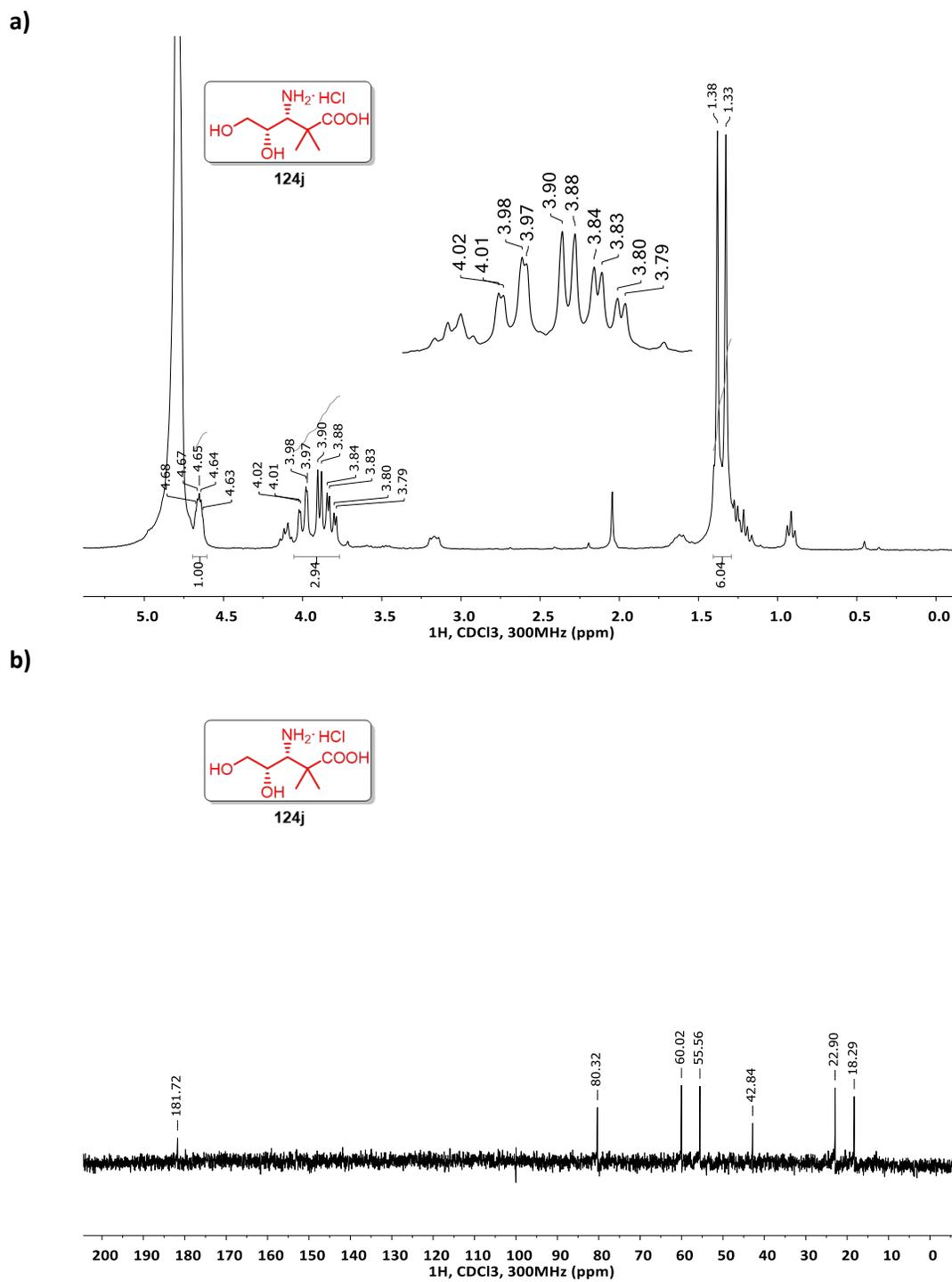
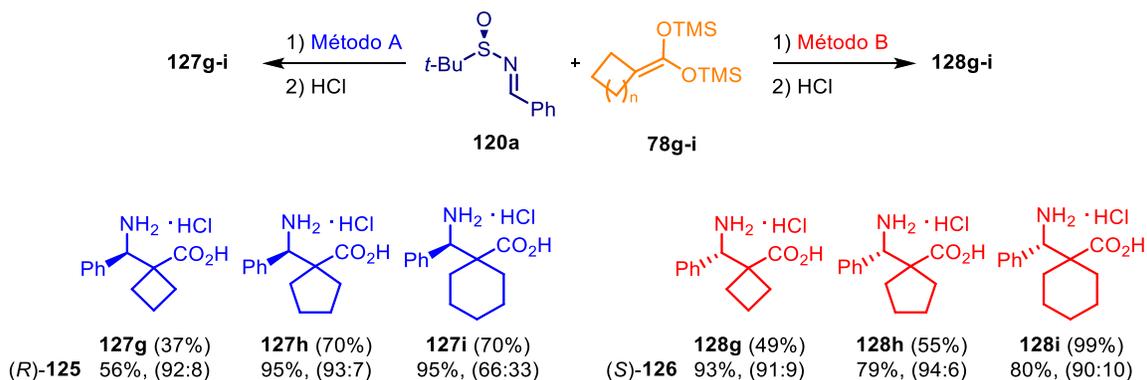


Figura 24. Espectros a) RMN- $^1\text{H}$  y b) RMN- $^{13}\text{C}$  del aminoácido **124j** derivado del D-gliceraldehído

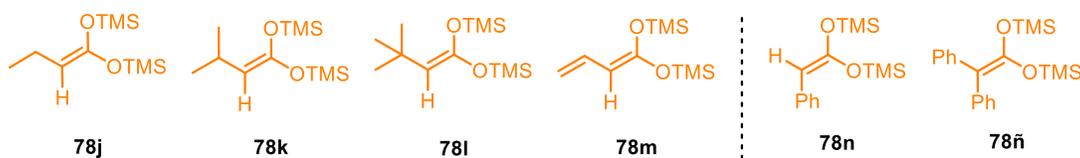
- **Acetales de bis(trimetilsilil) cetenas**

Adicionalmente, se evaluaron los acetales de bis(trimetilsilil) cetena cíclicos **78g-78i** con la sulfonilimina **120a**, ambos protocolos condujeron a muy buenas selectividades y solo los derivados del anillo de 4 miembros se obtuvieron con rendimiento moderado (**Esquema 53**).



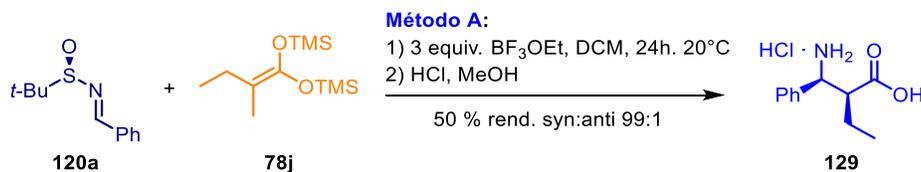
**Esquema 53.** Reacción de Mannich one-pot entre acetales de bis(trimetilsilil) cetena cíclicos **78g-78i** y *N*-tert-butilsulfonilimina **120a** promovida por ambos métodos (AL/BL). Rendimiento aislado de los aminoácidos. (*R*)-**125** y (*S*)-**126** corresponden a los productos de la adición de la reacción de Mannich.

Por otro lado, se evaluaron acetales con un sustituyente alquilo (**Figura 25, 78j-78m**) y con sustituyentes aromáticos (**Figura 25, 78n y 78ñ**) para generar un nuevo estereocentro alfa al carbonilo. En resumen, los acetales que tenían sustituyentes aromáticos no reaccionaron bajo estas condiciones y los que tenían sustituyentes alquílicos si reaccionaron, pero desafortunadamente no fue posible medir con confianza la relación de los 4 diastéromeros formados.



**Figura 25.** Acetales de bis(trimetilsilil) cetena alifáticas y aromáticas

En el caso particular del sustituyente etilo (**78j**) fue posible analizarlo hasta la formación del aminoácido. Cuando se aplicó el método B (TBAT) se tuvo un rendimiento del 49% y una r.d. 50:50 syn/anti. La activación con el método A ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ) favoreció la formación de un solo diastéromero en un 50% de rendimiento con una r.d. syn/anti 99:1 (**Esquema 54**). La asignación de la configuración relativa del aminoácido **129** se encuentra reportado en la literatura.<sup>78</sup> En ambos resultados no se conoce su pureza enantiomérica pero se sugiere que ocurre mediante un estado de transición cíclico cuando se usa AL y abierto cuando se usa BL (**Esquema 56**).

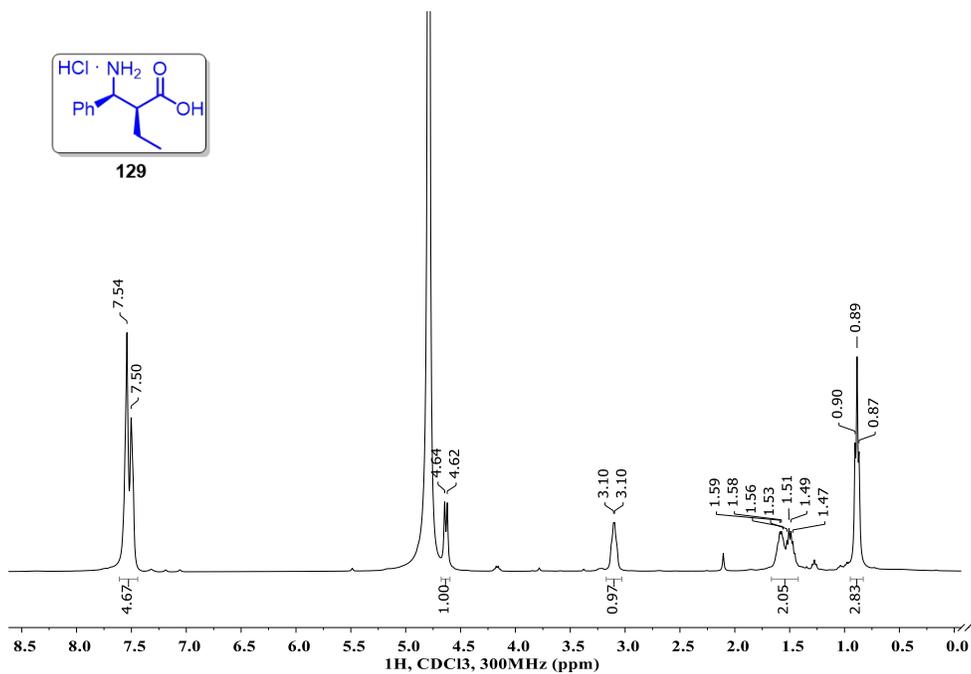


**Esquema 54.** Reacción one-pot para la formación del  $\beta^{2,3}$ -aminoácido **129**.

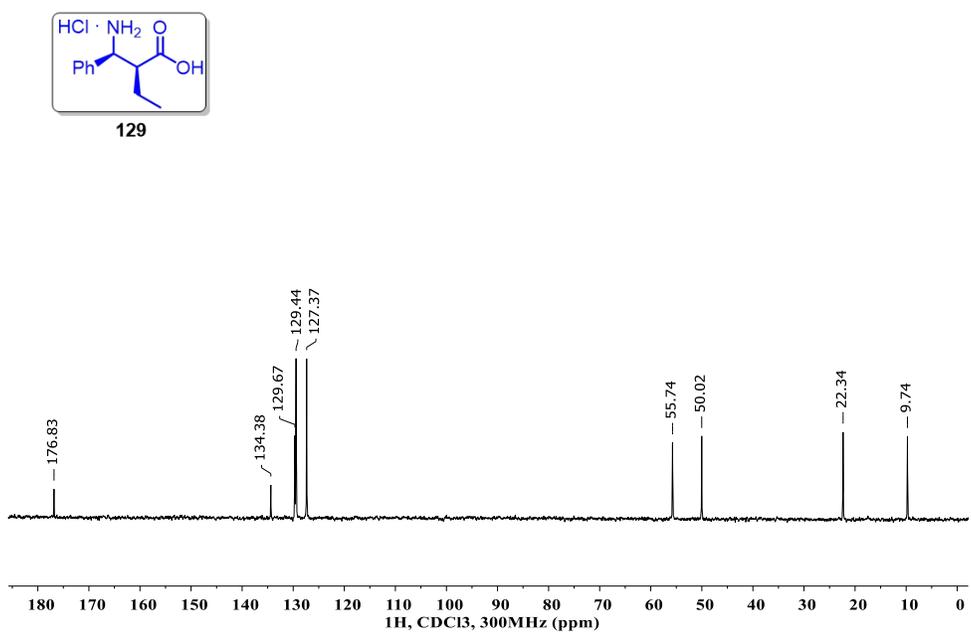
<sup>78</sup> Periasamy, M.; Suresh, S.; Ganesan, S. S. *Tetrahedron:Asymmetry*, **2006**, *17*, 1323.

En la **Figura 26** se observa el espectro de RMN de hidrógeno y carbono del nuevo aminoácido generado con el método A ( $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ).

a)

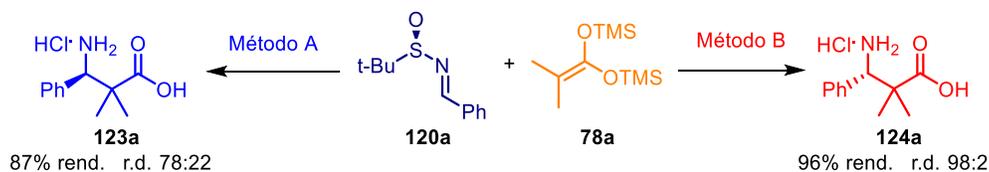


b)



**Figura 26.** Espectros a) RMN-<sup>1</sup>H y b) RMN-<sup>13</sup>C del β<sup>2,3</sup>-aminoácido **129**.

Para demostrar la utilidad del protocolo en la síntesis de los  $\beta$ -aminoácidos puros, se escaló el experimento utilizando 2.38 mmol de la sufinilimina **120a** mediante el cual se obtuvo un resultado semejante en la estereoselectividad, rendimiento y pureza de la reacción de adición (**Esquema 55**).



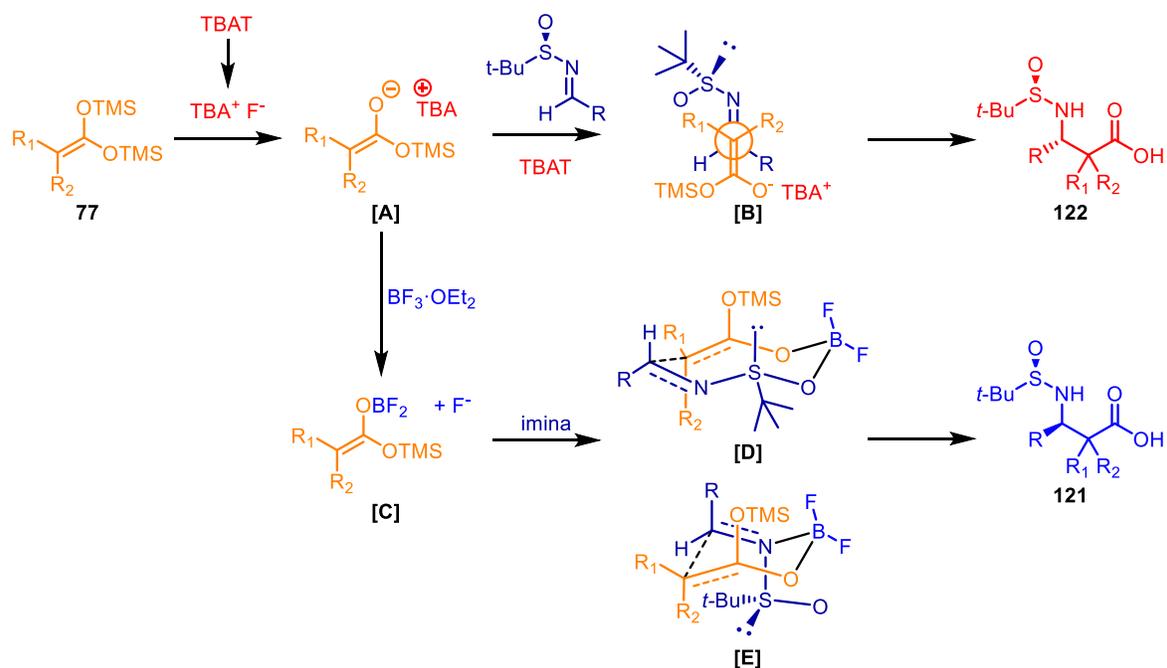
**Esquema 55.** Escalamiento de la reacción one-pot para la formación de los  $\beta$ -aminoácidos **123a** y **124a**.

### • Propuesta mecanística de la esterodivergencia

Una propuesta de la esterodivergencia encontrada en la catálisis con la BL/AL es suponer la formación de dos estados de transición diferentes los cuales se muestran en el **Esquema 56**. En la reacción catalizada con BL (sólo con TBAT), el enolato activado **[A]** es obtenido por la adición del ión fluoruro. Este nucleófilo se añade a la cara *Re* expuesta de la imina mediante el control acíclico reportado por Ellmann<sup>79</sup> donde se anulan los dipolos de la imina y el grupo sulfinilo **[B]**. De esta manera el *tert*-butilo protege la cara *si* (posterior) y la adición ocurre por la cara *re* (frontal) obteniendo la configuración *S* en el producto **122**.

Por otra parte, cuando en el medio hay trifluoruro de boro, el AL atrapa al enolato formando un boro tricoordinado **[C]** y liberando un ión fluoruro. La naturaleza ácida del boro permite que se coordine con las sufiniliminas mediante un estado de transición cíclico a través de un anillo de 8 miembros **[D]** en donde el *ter*-butilo tiene una disposición pseudoecuatorial o en un anillo de 6 miembros **[E]** donde el boro activa directamente al nitrógeno de la amina. En ambos casos el nucleófilo se adiciona por la cara *si* de la imina, produciendo el compuesto **121** de configuración (*R*) (**Esquema 56**).

<sup>79</sup> a) Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron:Asymmetry*, **1991**, 2, 183. b) Davies, S. G.; Garrido, N. M.; Kruchinin, D.; Ichihara, O.; Kotchie, L. J.; Price, P. D.; Mortimer, A. J. P.; Russell, A. J.; Smith, A. D. *Tetrahedron:Asymmetry*, **2006**, 17, 1793.



**Esquema 56.** Mecanismo propuesto para la estereodivergencia de la reacción de Mannich encontrada con la activación mediada por AL y BL.

## 2.5 Conclusiones

- Se desarrolló un protocolo one-pot para acceder fácilmente a una variedad de  $\beta^{2,2,3}$ -aminoácidos quirales, bajo condiciones de reacción suaves. A excepción de **124a** y **129** todos los aminoácidos sintetizados son nuevos lo que demuestra lo innovativo de esta metodología.
- Se encontró que la reacción de adición de Mannich es estereodivergente según el tipo de activación. La catálisis con AL generó aminoácidos (*R*) mientras que la activación con BL generó a sus enantiómeros (*S*). Esto se debe a que con BL ocurre un estado de transición abierto mientras que con AL se forma un estado de transición cíclico que induce diferente estereoselectividad.
- Ambos procedimientos para promover la adición de Mannich (activación con AL o BL) condujeron a altas selectividades con *N-ter*-butilsulfiniliminas que contienen grupos electroattractores y de modestas a bajas con grupos electrodonadores lo cual indica la dependencia en el carácter electrofílico de la imina.
- Al evaluar diferentes acetales de bis(trimetilsilil)cetena los sistemas cíclicos fueron muy selectivos debido a su mayor efecto estérico. Además, fue posible generar otro estereocentro de manera selectiva empleando acetales de cetena proquirales y el procedimiento con AL.
- La activación con BL permitió la formación exclusiva de un solo diastéromero del aminoácido **124j**. Por lo que el carbono quiral adicional en la sulfinilimina **120j** no influyó en la formación del nuevo estereocentro.
- Los  $\beta$ -aminoácidos obtenidos se purificaron mediante un sencillo procedimiento de precipitación, lo cual lo hace un método muy atractivo ya que no se utilizaron los elaborados métodos convencionales para aislar aminoácidos.

## 2.6 Parte experimental

- **Procedimiento general de formación de sulfinilimas 120 y acetales de bistrimetilsililcetena 78**

Las síntesis de sulfinilimas<sup>80</sup> y acetales de bistrimetilsililcetena<sup>81</sup> se hicieron siguiendo lo reportado en la literatura.

### 2.6.1 Procedimiento general de la reacción de Mannich one-pot para la formación de los $\beta$ -aminoácidos

En un vial de 4 mL se pesó la correspondiente sulfinilimina **120** (0.48 mmol, 1 equiv.) y 26 mg (0.048 mmol, 0.1 equiv.) de TBAT. Se purgó con N<sub>2</sub> y los sólidos se disolvieron en, **Método A**: 1.6 mL de DCM anh. y se adicionaron 0.2 mL (1.4 mmol, 3 equiv.) de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>. **Método B**: 1.6 mL de THF anh. Posteriormente se agregó el correspondiente acetal de bistrimetilsililcetena **78** (0.96 mmol, 2 equiv.). Se colocó en un baño a 20°C en agitación durante 24 h. Para obtener la r.d. de la reacción se tomó una alícuota de la mezcla de reacción y se agregó a una mezcla de AcOEt/HCl 0.2 M (1:1), la fase acuosa se lavó con AcOEt dos veces y las fases orgánicas se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se concentraron. El residuo se disolvió en CDCl<sub>3</sub> y se analizó por RMN-<sup>1</sup>H para obtener la relación diastereomérica de la reacción. Después de 24 h se adicionó a la mezcla de reacción 0.36 mL de MeOH y 0.24 mL (0.096 mmol, 2 equiv.) de HCl 4M en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de ese tiempo se observó la formación de sólido en el vial de reacción. Se adicionó AcOEt para inducir la mayor precipitación del clorhidrato. La purificación consistió en trasvasar la suspensión a tubos eppendorf y centrifugar por 2 min, retirar la solución con una pipeta Pasteur y adicionar más AcOEt al sólido centrifugado, someter al baño de ultrasonido por 2 min, centrifugar y remover el líquido. Este proceso se realizó dos veces más. El sólido fue secado en la bomba de alto vacío y pesado para obtener su rendimiento.

### 2.6.2 Caracterización de los clorhidratos de los $\beta$ -aminoácidos quirales 123, 124, 127-129

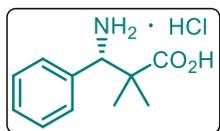
A continuación se describen los datos espectroscópicos y físicos de los compuestos obtenidos por el método B (solo TBAT). El enantiómero obtenido por el método A tiene semejante valor de rotación óptica solo que con signo opuesto.

---

<sup>80</sup> Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.

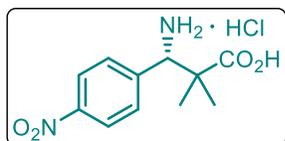
<sup>81</sup> Ainsworth, C.; Kuo, Y. N. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *46*, 73.

Clorhidrato del ácido (S)-3-Amino-2, 2-dimetil-3-fenilpropanoico (**124a**).



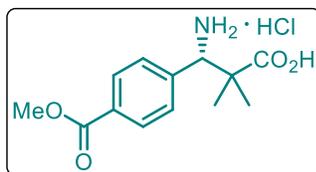
Sólido blanco,  $[\alpha]_D^{25} -29.3$  (c 1, NaOH 1M). Lit.<sup>82</sup>  $[\alpha]_D^{25} -31.6$  (c 1.1, HCl 1M). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 7.46$  (s, 3H), 7.39 (s, 3H) 4.30 (s, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 183.5, 135.3, 129.2, 129.0, 128.0, 62.0, 45.4, 24.9, 22.1$ . EMAR (DART/TOF):  $[M+H]^+$  Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub> 194.1181; encontrado 194.1183.

Clorhidrato del ácido (S)-3-Amino-2,2-dimetil-3-(4-nitrofenil) propanoico (**124b**).



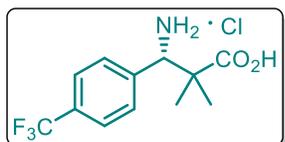
Sólido amarillo,  $[\alpha]_D^{25} -27$  (c 0.2, NaOH 1M). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 8.30$  (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 178.9, 148.2, 140.7, 129.4, 124.2, 60.4, 45.2, 23.3, 20.9$ . EMAR (DART/TOF):  $[M+H]^+$  Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 239.1031; encontrado 239.1028.

Clorhidrato del ácido (S)-3-Amino-3-(4-(metoxycarbonil)fenil)-2,2-dimetilpropanoico (**124c**).



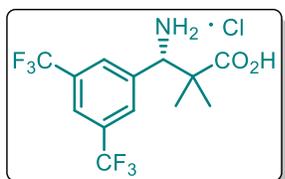
Sólido blanco,  $[\alpha]_D^{25} -19.2$  (c 0.26, NaOH 1M). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 8.04$  (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 178.8, 168.5, 138.7, 130.4, 129.8, 128.2, 60.6, 52.7, 45, 23.1, 20.7$ . EMAR (DART/TOF):  $[M+H]^+$  Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> 252.1235; encontrado 252.1244.

Clorhidrato del ácido (S)-3-Amino-2,2-dimetil-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (**124d**).



Sólido blanco,  $[\alpha]_D^{25} -14.8$  (c 0.31, NaOH 1M). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 7.79$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 178.8, 137.5, 130.8$  (q,  $J = 32.5$  Hz), 128.5, 125.9 (q,  $J = 3.4$  Hz), 123.8 (q,  $J = 271.9$  Hz), 60.6, 45, 23.2, 20.7. EMAR (DART/TOF):  $[M+H]^+$  Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 262.1054; encontrado 262.1048.

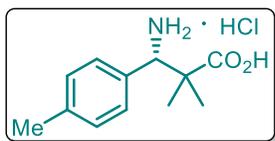
Clorhidrato del ácido (S)-3-Amino-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,2-dimetilpropanoico (**124e**).



Sólido blanco,  $[\alpha]_D^{25} -45.2$  (c 0.25, NaOH 1M). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 8.24$  (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 178.7, 135.8, 131.6$  (q,  $J = 33.6$  Hz), 128.70 – 128.46 (m), 123.9 (m), 123 (q, 202.7 Hz), 60.25, 45.12, 23.07, 20.52. EMAR (DART/TOF):  $[M+H]^+$  Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub> 330.0928; encontrado 330.0917.

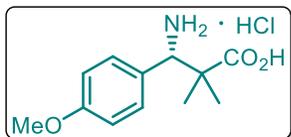
<sup>82</sup> Kunz, V. H.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1042.

Clorhidrato del ácido (S)-3-Amino-2,2-dimetil-3-(*p*-tolil)propanoico (**124f**).



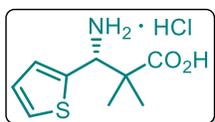
Sólido blanco,  $[\alpha]_D^{25} -3$  (c 0.36, NaOH 1M). RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.28$  (s, 4H), 4.49 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 179.6, 140, 130.7, 129.6, 128.0, 61.1, 45.3, 23.4, 21.0, 20.3$ . EMAR (DART/TOF):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  208.1337; encontrado 208.1337.

Clorhidrato del ácido (S)-3-Amino-3-(4-metoxifenil)-2,2-dimetilpropanoico (**124g**).



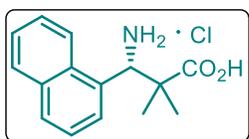
Sólido blanco,  $[\alpha]_D^{25} +16.0$  (c 0.4, NaOH 1M). RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.31$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.14 (s, 3H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 179.6, 159.6, 129.5, 126.2, 114.4, 60.9, 55.6, 45.4, 23.4, 21.0$ . EMAR (DART/TOF):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  224.1286; encontrado 224.1292.

Clorhidrato del ácido (R)-3-Amino-2,2-dimetil-3-(tiofen-2-il)propanoico (**124h**).



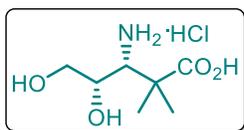
Sólido blanco,  $[\alpha]_D^{25} +29.5$  (c 0.2, NaOH 1M). RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.52$  (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.11 (t,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 179, 134.7, 129.4, 127.7, 127.3, 57.1, 45.2, 23.1, 21$ . EMAR (DART/TOF):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$  200.0745; encontrado 200.0743.

Clorhidrato del ácido (S)-3-Amino-2,2-dimetil-3-(naftalen-1-il)propanoico (**124i**).



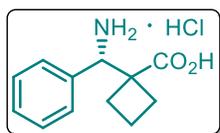
Sólido blanco. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 8.34 - 8.16$  (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 - 7.40 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 1.36 (s, 1H), 1.16 (s, 7H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 179.9, 133.6, 131.4, 130.6, 130.2, 129.3, 127.4, 126.7, 125.5, 124.7, 122.9, 54.7, 46.3, 24.1, 20.7$ . EMAR (DART/TOF):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  244.1337; encontrado 244.1327.

Clorhidrato del ácido (S)-1-(1-Amino-1-fenilmetil)ciclohexano-1-carboxílico (**124j**)



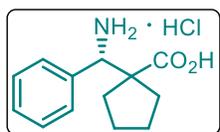
Líquido viscoso café. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.51 - 7.29$  (m, 5H), 4.74 - 4.71 (m, 1H), 4.39 (d,  $J = 8.5$  Hz, 0.56H), 4.31 (d,  $J = 9.8$  Hz, 0.44H), 1.82 - 1.22 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1.57.43H), 0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 180.3, 179.3, 135.9, 135.7, 129.4, 129.3, 129.2, 127.3, 127.3, 57.5, 56.6, 55.1, 52.9, 23, 22.5, 11.3, 10.3$ .

Clorhidrato del ácido (S)-1-(1-Amino-1-fenilmetil)ciclobutano-1-carboxílico (**128g**).



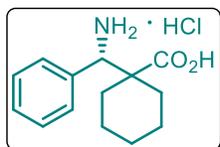
Sólido blanco,  $[\alpha]_D^{25} +10.9$  (c 0.11, NaOH 1M). RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.44 - 7.37$  (m, 3H),  $7.37 - 7.31$  (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 2.34 – 2.17 (m, 3H), 1.96 – 1.82 (m, 3H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 182.4, 134.3, 129.2, 129.1, 127.3, 60.1, 50.9, 30.2, 27, 14.8$ . EMAR (DART/TOF):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$  206.1181; encontrado 206.1183.

Clorhidrato del ácido (S)-1-(1-Amino-1-fenilmetil)ciclopentano-1-carboxílico (**128h**).



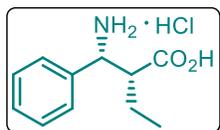
Sólido blanco,  $[\alpha]_D^{25} -10.9$  (c 0.11, NaOH 1M). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.78 - 7.08$  (m, 5H), 4.28 (s, 1H), 2.14 – 1.18 (m, 8H). RMN- $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 182.8, 129.2, 129.1, 127.5, 61.1, 57.8, 37.1, 33, 24.2, 23.8$ . EMAR (DART/TOF):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  220.1337; encontrado 220.1337.

Clorhidrato del ácido (S)-1-(1-Amino-1-fenilmetil)ciclohexano-1-carboxílico (**128i**).



Sólido blanco,  $[\alpha]_D^{25} -12.3$  (c 0.26, NaOH 1M). RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.39$  (s, 3H), 7.28 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 1.61 – 1.04 (m, 10H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 181.2, 134.6, 129.2, 128.8, 127.6, 60.9, 50.1, 33.8, 31.2, 25.2, 22.8, 22.2$ . EMAR (DART/TOF):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  234.1494; encontrado 234.1490.

Clorhidrato del ácido (R)-2-(2-Amino-1-fenilmetil)butanoico (**129**).



Sólido blanco. RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.63 - 7.44$  (m, 5H), 4.63 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 1.69 – 1.37 (m, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 176.8, 134.4, 129.7, 129.4, 127.4, 55.7, 50.0, 22.3, 9.7$ .