



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN DE PRONUCLEÓFILOS EN LA ADICIÓN DE
MICHAEL PROMOVIDA POR ORGANOCATALIZADORES
BIFUNCIONALES.**

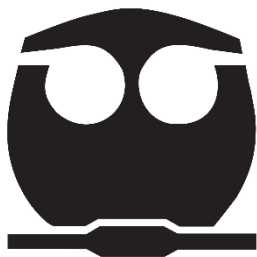
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

GERARDO RAÚL MUÑOZ SALAS



CD.MX.

2019



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Juan Gómez Dueñas**
VOCAL: **Profesor: Daniel Méndez Iturbide**
SECRETARIO: **Profesor: Marcos Hernández Rodríguez**
1er. SUPLENTE: **Profesor: Susana Porcel García**
2° SUPLENTE: **Profesor: José Oscar Humberto Pérez Díaz**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 1-2, Instituto de Química, UNAM. Con financiamientos de DGAPA-UNAM (PAPIIT IN207318) y CONACyT (254014).

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Marcos Hernández Rodríguez

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. Eddy Ivanhoe Jiménez Gutiérrez

SUSTENTANTE:

Gerardo Raúl Muñiz Salas

AGRADECIMIENTOS

- A la Universidad Nacional Autónoma de México (**UNAM**) por todo el conocimiento brindado durante la realización de mis estudios.
- Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (**PAPIIT**) por la financiación a través del proyecto IN207318.
- Al personal técnico del Instituto de Química. A la Q. María de los Ángeles Peña, la M. en C. Elizabeth Huerta y al M. en C. Héctor Ríos, por los experimentos de resonancia magnética nuclear. La Dra. María del Carmen García, el Dr. Francisco Javier Pérez y al I.Q. Luis Velasco, por los análisis de espectrometría de masas. A la Q.F.B. María del Rocío Patiño, por los análisis de rotación óptica.
- A mi asesor el Dr. Marcos Hernández Rodríguez, por sus enseñanzas en síntesis orgánica y su paciencia para aclarar mis dudas.
- Al Dr. Eddy Ivanhoe Jiménez Gutiérrez, por su asesoría técnica en la realización del presente proyecto así como por todos sus consejos académicos.
- A mis compañeros del laboratorio 1-2, por el conocimiento compartido a lo largo de mi estancia.
- A mi mamá “Lupis”, ya que sin ella no estaría en el lugar donde estoy ahora, ya que siempre me ha dado su apoyo incondicional en lo relacionado a mis estudios y fuera de ellos; además, es la mejor porque siempre me saca una sonrisa cuando me ve estresado con mis apuntes y me dice, “ay hijo solo tú entiendes tus cosas raras”.
- A mi papá Raúl, que a pesar de los años que lleva de fallecido, siempre tengo presente el sentido de responsabilidad que él me inculcó.

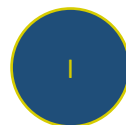
- A mi novia Yesenia, por su apoyo en todas mis locas ideas desde que la conocí en CCH, por el cariño y amor que siempre me brinda y por todas las veces que entro a mis clases, en especial aquella clase en la que el Dr. Marcos le hizo una pregunta de un mecanismo de reacción, fue gracioso porque ella es psicóloga y no tenía ni idea de lo que estaba sucediendo en el pizarrón, pero aun así tuvo que responder (alerta de spoiler) le tuve que decir la respuesta.
- A mi hermana Kary, por su apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida, tanto académica como personal, además, por inculcar a mis sobrinos a quienes quiero mucho, amor, respeto y responsabilidad hacia la familia. A mi hermano Rafa, por todas las risas y buenos momentos que pasamos juntos. A ambos porque siempre que nos hemos necesitado nos apoyamos incondicionalmente, a pesar de la diferencia de ideales.
- A mis primos y amigos, por todas las veces que pasaron su tiempo conmigo aligerando mi estrés con las cosas que hacen y dicen, en esas noches interminables de pláticas y risas.

Abreviaturas	I
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Quiralidad.....	3
1.2. Estereoisómeros.....	3
1.2.1. Diferencias entre pares enantioméricos	4
1.2.2. Eutómeros y distómeros.....	4
2. ANTECEDENTES.....	7
2.1. Síntesis estereoselectiva.....	7
2.2. Acervo quiral	7
2.3. Inductores quirales	7
2.4. Catálisis asimétrica.....	8
2.4.1. Biocatálisis.....	9
2.4.2. Catálisis con compuestos metálicos	10
2.4.3. Organocatálisis.....	11
2.4.3.1. Clasificación de la organocatálisis de acuerdo a la partícula transferida en el estado de transición.....	12
2.4.3.2. Organocatálisis por enlace de hidrógeno	13
2.4.3.3. Organocatálisis bifuncional	14
2.4.3.4. Tioureas y escuaramidas como organocatalizadores bifuncionales ..	14
2.4.3.5. Adición de Michael promovida por organocatalizadores	18
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	21
3.1. Hipótesis.....	21
3.2. Objetivos.....	21
3.2.1. Objetivo general	21
3.2.2. Objetivos particulares.....	21
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
4.1 Síntesis de los organocatalizadores bifuncionales	22
4.1.1. Resolución del DACH.....	22
4.1.2. Dimetilación selectiva del (<i>R,R</i>)-DACH.....	23
4.1.3. Síntesis de Isotiocianatos.....	24
4.1.4. Síntesis de tioureas y escuaramidas	25
4.2. Evaluación de pronucleófilos.....	26
4.3. Adición conjugada 1,4 de la <i>N</i> -metil-4-hidroxi-2-quinolona.....	28

4.3.1. Adición a β -nitroestireno	28
4.3.2. Adición conjugada de la 4-hidroxi-2-quinolona al 4-fenil-2-oxo-3-butenato de metilo	33
5. CONCLUSIONES.....	36
6. DESARROLLO EXPERIMENTAL	37
6.1. Aspectos generales	37
6.2. Síntesis del DACH dimetilado	37
6.3. Síntesis de Isotiocianatos	40
6.4. Síntesis de tioureas y escuaramidas	41
6.4.1. Procedimiento general para la síntesis de tioureas	41
6.4.2. Procedimiento general para la síntesis de escuaramidas	42
6.5. Pruebas Organocatalíticas.....	44
6.5.1. Procedimiento general para las pruebas de la Tabla 1	44
6.5.2. Procedimiento general para las pruebas de la Tabla 2	44
6.5.3. Procedimiento general para las pruebas de la Tabla 3	45
6.5.4. Procedimiento general para las pruebas de la Tabla 4.....	45
ANEXO: ESPECTROS DE RMN.....	47

Abreviaturas

Abreviatura	Significado
[M+H] ⁺	Ión molecular más la masa de un protón
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
Bn	Bencilo
°C	Grados Celsius
calc.	Calculado
CAT	Catalizador
CCF	Cromatografía en capa fina
Cp	Ciclopentadienilo
d	Días
DACH	<i>trans</i> -1,2-diaminociclohexano
DART	Análisis directo en tiempo real (siglas en inglés)
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIOX	1,4-Dioxano
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Electrófilo
e.e.	Exceso enantiomérico
EH	Enlace de hidrógeno
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
eq.	Equivalentes
Et	Etilo
EtOH	Etanol
ET _{RC}	Estado de transición, reacción catalizada
ET _{RNC}	Estado de transición, reacción no catalizada
FDH	Formiato deshidrogenasa
h	Horas
Hx	Hexano



HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficiencia (siglas en inglés)
LeuDH	Leucina deshidrogenasa
lit.	Literatura
M	Metal
Me	Metilo
MeOH	Metanol
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleótido (forma oxidada)
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido (forma reducida)
NE	Nitroestireno
Nu	Nucleófilo
obs.	Observado
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
Py	Piridina (siglas en inglés)
r.e.	Relación de enantiómeros
rac	Racémico
Ref	Reflujo
Rend	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
S	Escuaramida
T.A.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
T	Tiourea
TOL	Tolueno
Ts	Tosilo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Quiralidad.

La quiralidad, se define como la propiedad geométrica que presenta un objeto al no ser superponible con su imagen especular, por ejemplo, la espiral de un caracol (Figura 1).

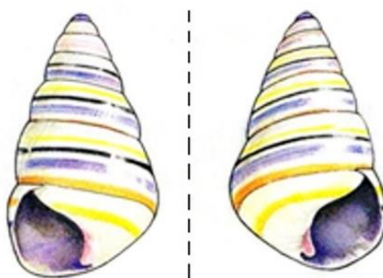


Figura 1. Caracol y su imagen especular no superponibles.

Las moléculas presentan la propiedad de quiralidad, cuando un átomo de carbono con hibridación sp^3 tiene unidos cuatro sustituyentes diferentes, dicho átomo recibe el nombre de centro quiral o estereocentro.

1.2. Estereoisómeros

Los estereoisómeros, son aquellos compuestos que comparten la misma fórmula molecular y conectividad entre sus átomos, sin embargo, difieren en la disposición espacial de los mismos.¹ De acuerdo a los criterios propuestos por Mislow para la clasificación de estereoisómeros, estos se dividen en **enantiómeros**, par de isómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí, y en **diastereómeros**, estereoisómeros que no son enantiómeros (Figura 2).²

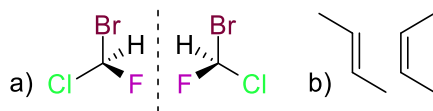


Figura 2. a) Par de enantiómeros b) Par de diastereómeros.

Los diastereómeros presentan propiedades físicas y químicas diferentes entre sí, por lo tanto, su separación se puede realizar mediante técnicas comunes dentro del laboratorio como recristalización, cromatografía, destilación, etc. Por otro lado, cada par de enantiómeros poseen las mismas propiedades físicas y químicas, lo que hace que no se puedan separar mediante técnicas comunes. Por otra parte, existe una técnica llamada resolución de enantiómeros,³ la cual consiste en hacer reaccionar a estos estereoisómeros con sustancias enantioméricamente puras para formar pares diastereoméricos, una vez formados éstos se pueden separar como se mencionó anteriormente. Otra opción para separar pares enantioméricos es la cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC, por sus siglas en inglés), con una fase estacionaria quiral; económicamente hablando, este proceso solo es factible a nivel de laboratorio.

1.2.1. Diferencias entre pares enantioméricos

Los pares enantioméricos interaccionan de manera diferente frente a una molécula quiral. Esta característica se ve reflejada en la actividad biológica que cada enantiómero presenta, por ello, se busca obtener sustancias enantioméricamente puras. Una propiedad en la que difieren los enantiómeros es en la rotación óptica, dicha propiedad, es la capacidad de los enantiómeros de desviar la luz polarizada en dirección opuesta, es decir, mientras que uno desvía la luz hacia la izquierda, su enantiómero desvía la luz hacia la derecha con la misma magnitud.

Actualmente, el obtener sustancias enantioméricamente puras es de gran interés para varias industrias en especial para la industria farmacéutica, ya que los medicamentos quirales representan una gran porción de los medicamentos disponibles en el mercado,⁴ además, se estima que esta porción se incrementará debido al desarrollo de nuevos compuestos selectivos para un mismo blanco terapéutico.

1.2.2. Eutómeros y distómeros

La actividad biológica de los compuestos depende de su estereoquímica, dado que el complejo formado entre un receptor y un par de enantiómeros forma un par

de diastereoisómeros con diferente energía, por lo tanto, diferente grado de asociación, lo cual repercute en las propiedades biológicas de estos.⁵

De acuerdo a lo anterior, cada receptor bioquímico con el sustrato adecuado (eutómero) presentan complementariedad geométrica, mientras que con el enantiómero opuesto (distómero) interactúa de manera “incorrecta” (**Figura 3**), lo cual provoca que el distómero no sea activo para el mismo receptor siendo inocuo o con efectos negativos, ya que logra interacciones complementarias con otros receptores.

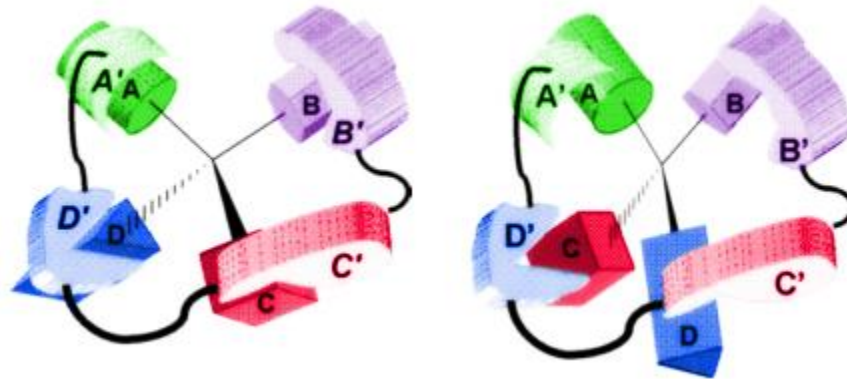


Figura 3. Interacción entre un receptor estereoselectivo y un eutómero (izquierda). Interacción entre un receptor estereoselectivo y un distómero (derecha)⁶

En la **Figura 4**, se muestran pares de enantiómeros con sus propiedades biológicas, donde se observan diferentes efectos para cada isómero. Como se mencionó anteriormente, esto se debe a la complementariedad geométrica de un enantiómero (eutómero) con su receptor. Por ejemplo, el isómero *S* de la penicilamina posee propiedades antiinflamatorias, mientras que su enantiómero causa neuritis óptica (inflamación del nervio óptico). En el caso del Salbutamol, el estereoisómero de configuración *R* actúa como broncodilatador, por otra parte, su enantiómero provoca niveles altos de calcio en el organismo (hipercalcemia). Por otro lado, el dextrometorfano funciona como supresor de la tos, sin embargo, su enantiómero el levometorfano presenta propiedades narcóticas.

Por último, la actividad antiinflamatoria y analgésica del ibuprofeno, se atribuye al enantiómero *S*, mientras que el isómero *R* no actúa como fármaco, solo se

convierte a su enantiómero dentro del cuerpo humano, dando como resultado actividad farmacológica de la cual es responsable el isómero S.

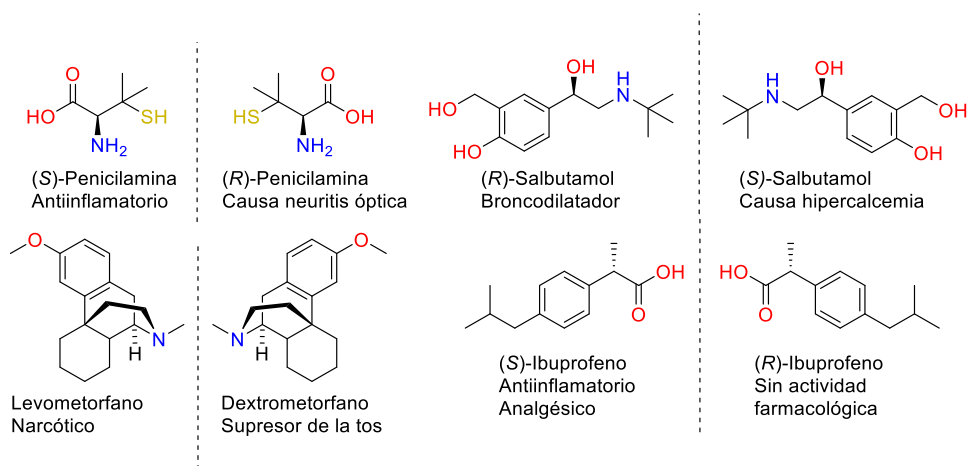


Figura 4. Ejemplos de eutómeros y distómeros.^{5,6,7}

De acuerdo a lo anterior, las autoridades que realizan el registro de nuevos compuestos bioactivos, solicitan que dichos compuestos cumplan varias especificaciones, entre las que destaca, que sean sustancias enantioméricamente puras en caso de que presenten estereocentros dentro de su estructura.⁸

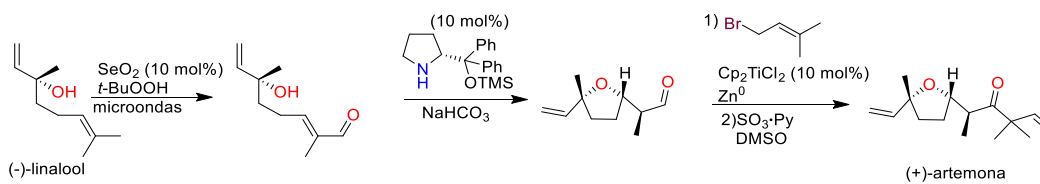
2. ANTECEDENTES.

2.1. Síntesis estereoselectiva

La síntesis estereoselectiva se define como, una reacción o secuencia de reacciones químicas, en las que se forma al menos uno o más elementos nuevos de quiralidad, generando los productos estereoisoméricos en cantidades desiguales.⁹

2.2. Acervo quiral

Existen varios métodos para sintetizar sustancias estereoisoméricamente puras; uno de ellos, consiste en utilizar como material de partida un compuesto quiral obtenido de algún producto natural abundante (acervo de quiralidad). Este compuesto se somete a una reacción o secuencia de reacciones químicas para obtener el producto deseado, con la ventaja de que no se pierden los estereocentros del sustrato inicial. En el **Esquema 1**, se muestra la síntesis de un compuesto con múltiples estereocentros, (+)-*artemona*, a partir de un sustrato con un solo estereocentro, (-)-*linalool*, el cual es conservado hasta el producto final.

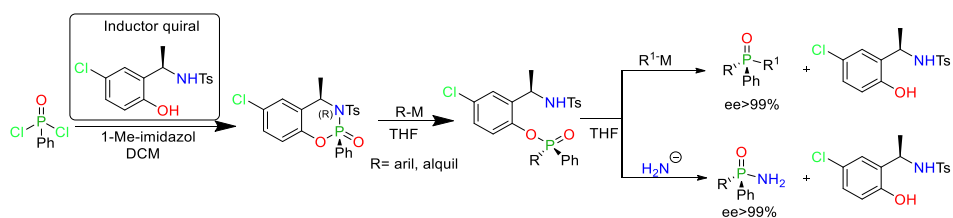


Esquema 1. Síntesis de la (+)-artemona a partir del (-)-linalool.¹⁰

2.3. Inductores quirales

Otro método, es el uso de inductores (también llamados auxiliares) quirales. Estas son especies químicas enantioméricamente puras que se enlazan covalentemente al sustrato y en una reacción subsecuente inducen la formación selectiva de un nuevo estereocentro. Debido a que se forma un par de diastereómeros, es posible separar los estereoisómeros por métodos convencionales.

En un tercer paso se remueve el inductor quiral, dando como resultado excelentes excesos enantioméricos del producto deseado. Sin embargo, el rendimiento global decrece debido a las reacciones de protección y desprotección del inductor quiral; otra desventaja es que los inductores quirales se utilizan en cantidades estequiométricas respecto al sustrato.¹¹ Un ejemplo de esta metodología es la reportada en 2017 por Chrzanowski,¹² en donde describe la síntesis estereoselectiva de óxidos de fosfina y fosfamidas quirales mediante el uso de un inductor quiral (**Esquema 2**).



Esquema 2. Síntesis estereoselectiva de óxidos de fosfina y de fosfamidas quirales, mediante el uso de un inductor quiral.¹²

2.4. Catálisis asimétrica

Por otro lado, se encuentra la catálisis estereoselectiva o catálisis asimétrica la cual consiste, en realizar una reacción química añadiendo una cantidad subestequiométrica de un compuesto llamado catalizador, dicho compuesto disminuye la energía de activación de reacción.¹³ En la **Figura 5**, se muestra un perfil energético simplificado de una reacción no catalizada y una reacción catalizada estereoselectivamente, donde se observa, como la reacción sin catalizador **RNC** posee la energía de activación más alta. Por el contrario, las reacciones catalizadas para obtener el compuesto *R* (**RC-R**) y su enantiómero *S* (**RC-S**), tienen una energía de activación menor con estados de transición diastereoméricos. La diferencia entre estas energías de activación ($\Delta\Delta G$) tendrá repercusión directa en la selectividad de la reacción.

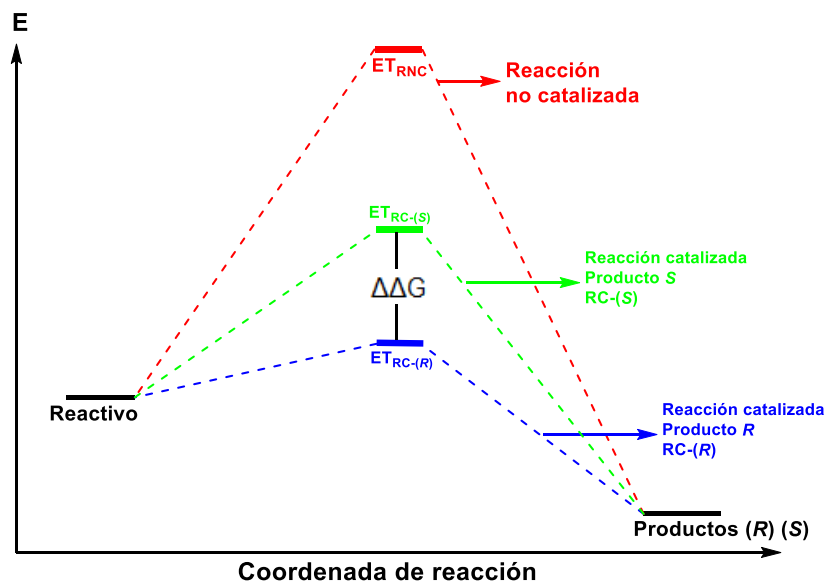


Figura 5. Perfil energético simplificado de una reacción no catalizada y una reacción catalizada estereoselectivamente.

La catálisis asimétrica se divide en tres grandes grupos dependiendo del tipo de catalizador empleado (**Figura 6**). Cada tipo de catálisis tiene sus retos y ventajas, para elegir que catalizador emplear se debe tomar en cuenta el tipo de reacción que se llevará a cabo y el producto que se desee obtener. En varias investigaciones se han aplicado dos tipos de catálisis en conjunto, en reacciones domino para obtener productos complejos y altamente selectivos.¹⁴

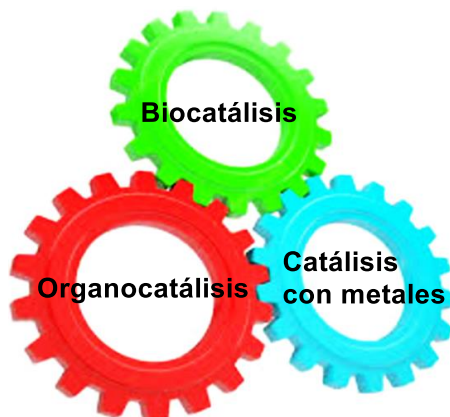
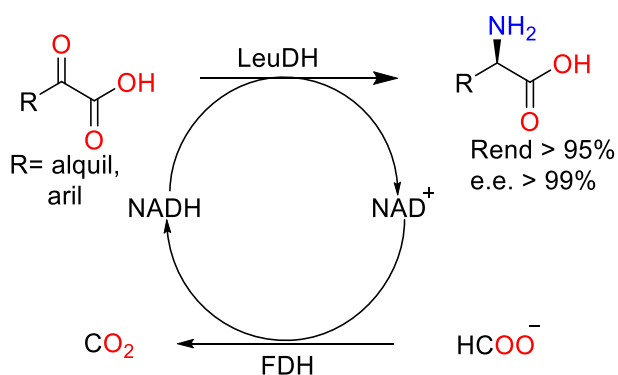


Figura 6. Clasificación de catálisis asimétrica de acuerdo al tipo de catalizador.

2.4.1. Biocatálisis

La biocatálisis o catálisis enzimática, hace uso de enzimas o células para llevar a cabo reacciones químicas altamente regioselectivas, quimioselectivas y

estereoselectivas.¹⁵ Este tipo de catálisis resulta atractiva debido a su alta selectividad, al tipo de reacciones que es capaz de promover y porque las reacciones se llevan a cabo bajo condiciones suaves (pH=7, temperatura y presión ambiente). Sin embargo, está limitada a un cierto tipo de sustratos para cada enzima y las condiciones de reacción son altamente específicas para que cada enzima tenga una actividad catalítica óptima. Un ejemplo de biocatálisis, es el uso de la enzima LeuDH para formar α -aminoácidos quirales con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos a partir de α -cetoácidos carboxílicos en presencia del NADH y la enzima FDH (**Esquema 3**).¹⁶

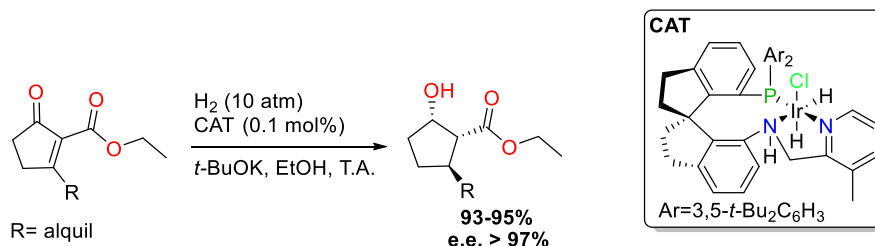


Esquema 3. Reacción estereoselectiva catalizada por las enzimas LeuDH y FDH.¹⁶

2.4.2. Catálisis con compuestos metálicos

Por otro lado, se encuentra la catálisis mediada por metales, este tipo de catálisis se basa en el uso de metales unidos a ligantes quirales para llevar a cabo transformaciones químicas de manera estereoselectiva. El uso de estos catalizadores resulta atractivo debido a que las cargas catalíticas empleadas son bajas (inferiores al 1%) y el rango que abarcan en cuanto a sustratos y variedad de reacciones químicas es amplio. Las propiedades de los catalizadores se pueden modificar relativamente fácil al cambiar de centro metálico o al variar los ligantes orgánicos. Este tipo de catálisis presenta varios inconvenientes, por ejemplo, a lo largo del proceso se produce lixiviación del metal, contaminando el producto deseado, otra desventaja que presentan estos catalizadores, es que la mayoría son sensibles a la humedad y al aire, además, pueden llegar a ser costosos dependiendo del centro metálico empleado. Una aplicación común para

este tipo de catalizadores es la reacción de hidrogenación. En el **Esquema 4**, se muestra esta transformación estereoselectiva para olefinas tetrasustituidas, catalizada por un complejo de iridio.¹⁷



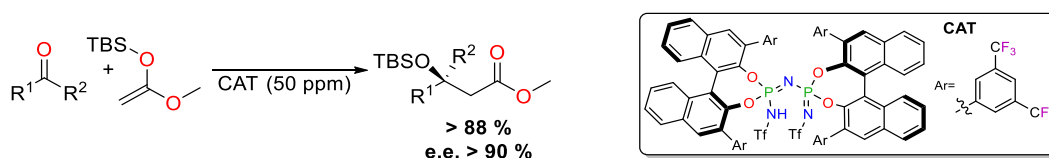
Esquema 4. Reacción estereoselectiva catalizada por complejo metálico.¹⁷

2.4.3. Organocatálisis

La organocatálisis se define, como el proceso en el cual se describe la aceleración de una reacción química mediante la adición de un compuesto orgánico en cantidad subestequiométrica, llamado organocatalizador.¹⁸ Este tipo de catálisis resulta atractiva debido a que presenta las siguientes características:

- Las reacciones no requieren de condiciones inertes, ni disolventes anhidros.
- Los organocatalizadores son más estables en comparación con catalizadores metálicos moleculares y biocatalizadores.
- Su síntesis es más sencilla y económica comparada a la de los compuestos metálicos.

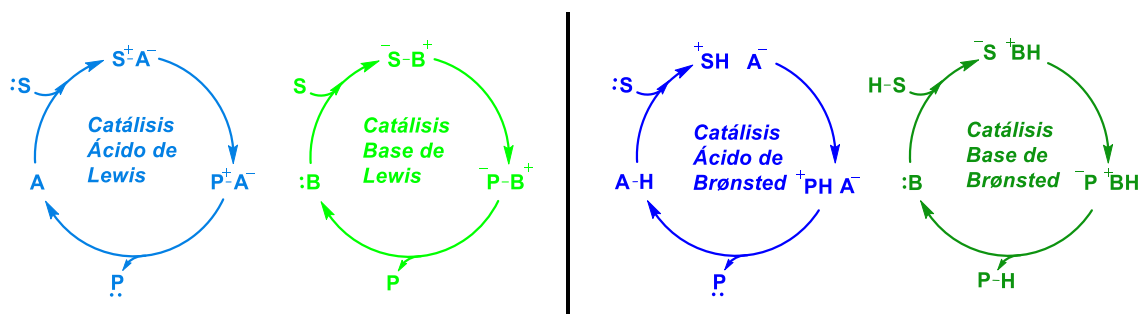
Una desventaja que presenta este tipo de catálisis, es la gran cantidad de carga catalítica empleada (5-20%), no obstante, se han reportado reacciones con organocatalizador en cantidades del orden de ppm. Un ejemplo de estas condiciones de reacción, es la condensación aldólica de cetonas con acetales de *ter*-butildimetilsilil cetonas mostrada en el **Esquema 5**.¹⁹



Esquema 5. Condensación aldólica de cetonas con acetales de *ter*-butildimetilsilil cetonas.¹⁹

2.4.3.1. Clasificación de la organocatálisis de acuerdo a la partícula transferida en el estado de transición.

En 2005, List²⁰ se dio cuenta que la única función de un organocatalizador en el estado de transición, es remover o adicionar protones o electrones, basándose en esta observación, él propone una clasificación para los organocatalizadores, en la cual se agrupan como ácidos o bases de Lewis si transfieren electrones, o bien, como ácidos y bases de Brønsted si transfieren protones (**Esquema 6**).



Esquema 6. Ciclos organocatalíticos simplificados de la clasificación propuesta por List.²⁰

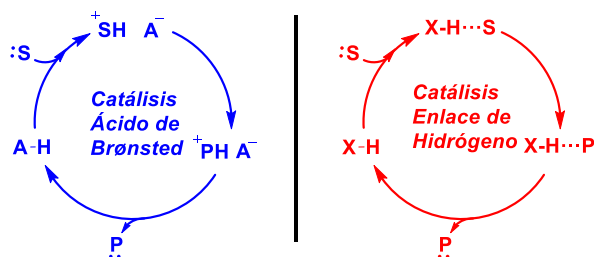
El ciclo catalítico por base de Lewis **B:** comienza con una adición nucleofílica al sustrato **S**, el complejo resultante S^-B^+ lleva a cabo una reacción, posteriormente se libera el producto **P** y el catalizador **B:** queda disponible para llevar a cabo otro ciclo catalítico. La catálisis por ácido de Lewis **A**, activa sustratos básicos **S:** de manera inversa, es decir, el sustrato **S:** lleva a cabo una adición nucleofílica sobre el catalizador **A** y se forma el aducto S^+A^- posteriormente se disocia el producto **P:** del catalizador **A**.

En el caso de los ácidos **A-H** y bases de Brønsted **B:**, los ciclos organocatalíticos comienzan con una desprotonación y una protonación respectivamente para formar el par iónico SH^+A^- en el caso de los ácidos y el par S^-BH^+ en el caso de las bases de Brønsted, el complejo formado lleva a cabo una reacción y finalmente se libera el producto **P**, lo cual regenera los organocatalizadores **A-H** y **B:**, para llevar a cabo otro ciclo catalítico.

2.4.3.2. Organocatálisis por enlace de hidrógeno

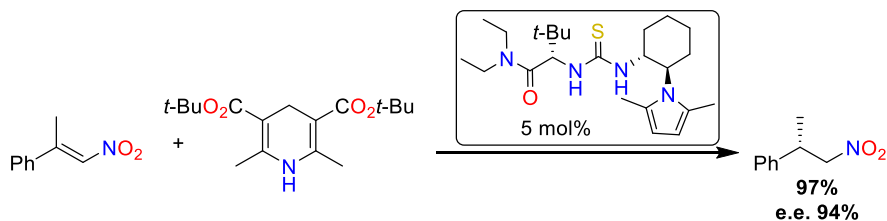
Dentro de la catálisis por ácido de Brønsted se puede considerar una subcategoría denominada catálisis por enlace de hidrógeno, la diferencia entre estas dos se muestra a continuación.

En la catálisis promovida por ácidos de Brønsted, se lleva a cabo una desprotonación completa para formar el par iónico $^+SH A^-$, mientras que en la catálisis por enlace de hidrógeno, la “desprotonación” solo se lleva a cabo de manera parcial, es decir, existe al menos un protón compartido entre el organocatalizador y el sustrato mediante un enlace de hidrógeno formando el complejo $X-H\cdots S$.



Esquema 7. Ciclos organocatalíticos simplificados de las catálisis AB y EH.

Las estructuras donadoras de enlaces de hidrógeno son capaces de activar electrófilos para llevar a cabo reacciones químicas.²¹ Esta activación se ilustra con la reducción estereoselectiva de nitroalquenos β,β -disustituidos promovida por un organocatalizador basado en tiourea, usando el éster de Hantzsch como agente reductor (**Esquema 8**).²²



Esquema 8. Hidrogenación estereoselectiva de nitroalquenos β,β -disustituidos catalizada por una tiourea.

2.4.3.3. Organocatálisis bifuncional

Al unir mediante un esqueleto quiral una base de Brønsted (GF_1), cuya función es activar nucleófilos, con un grupo funcional donador de enlace de hidrógeno (GF_2), capaz de activar electrófilos, se da lugar a un organocatalizador bifuncional capaz de activar de manera simultánea las especies reactivas en el estado de transición.

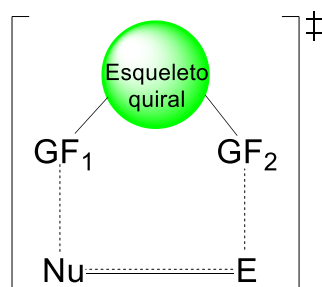
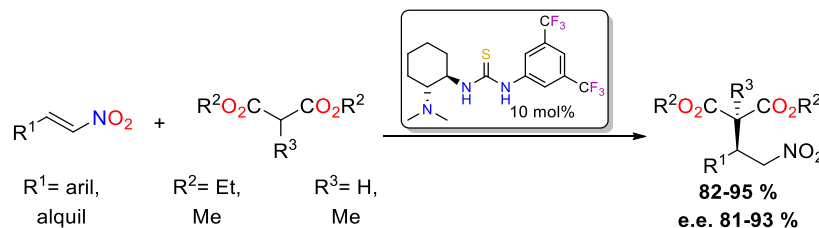


Figura 7. Organocatalizador bifuncional activando simultáneamente a un electrófilo y un nucleófilo en el estado de transición.

En 2003 Takemoto,²³ reporta el uso del primer organocatalizador bifuncional derivado de una tiourea quiral, para promover la adición de Michael de malonatos a nitroalquenos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

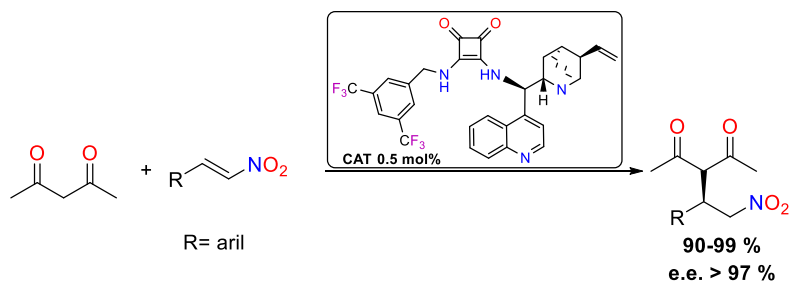


Esquema 9. Adición de malonatos a nitroalquenos catalizada por la tiourea de Takemoto.²³

2.4.3.4. Tioureas y escuaramidas como organocatalizadores bifuncionales

A partir del descubrimiento de Takemoto, este organocatalizador es sumamente empleado en diversas transformaciones.²⁴ Dicho catalizador tiene como características estructurales, al *trans*-1,2-diaminociclohexano, esta estructura mantiene una sola conformación, tal que ambos sustituyentes se mantienen en posición ecuatorial evitando así interacciones 1,3-diaxiales haciendo más rígido el sistema, por otra parte, el fragmento 3,5-(CF_3)₂C₆H₃, aumenta la capacidad donadora de enlace de Hidrógeno del N-H, por lo tanto su actividad catalítica también lo hace.²⁵

En 2008 Rawal²⁶ y colaboradores, reportaron la síntesis del primer organocatalizador bifuncional derivado de escuaramida* como estructura donadora de enlace de hidrógeno, la actividad catalítica del organocatalizador se evaluó en la adición de la 2,4-pentanodiona a nitroalquenos, dando como resultado excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (**Esquema 10**).



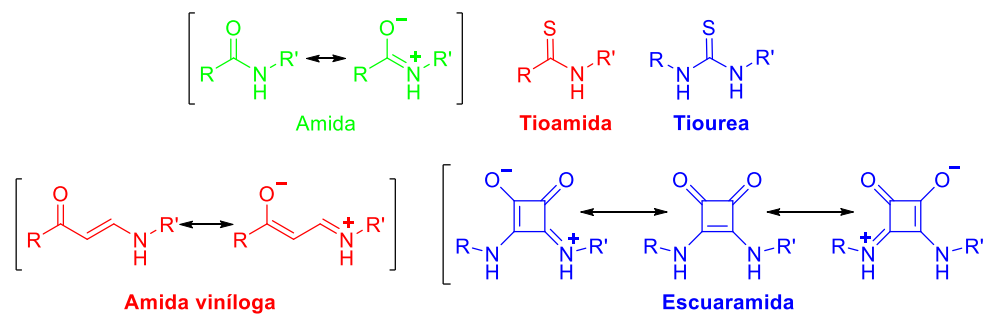
Esquema 10. Adición de la 2,4-pentanodiona a nitroalquenos catalizada por una escuaramida bifuncional.²⁶

Al comparar la actividad catalítica y la enantioselectividad de la tiourea de Takemoto²³ con la escuaramida de Rawal,²⁶ se observa que la escuaramida presenta mayor actividad catalítica (rendimiento) y enantioselectividad (e.e.), estas propiedades se deben a las diferencias estructurales y electrónicas entre las unidades de tiourea y de escuaramida.²⁷

- **Tiourea vs escuaramida**

Las **amidas** son grupos funcionales con un nitrógeno directamente unido al carbonilo, tienen una alta participación de la forma resonante zwitteriónica dando como resultado, que sean electrófilos poco reactivos y que el protón N-H sea ácido, es decir, un donador de enlaces de hidrógeno. Para lograr un mejor donador de enlace de hidrógeno, se puede formar el derivado azufrado que es la **tioamida**, que al sustituir el grupo R por un átomo nitrógeno se forma una **tiourea**. Por otro lado, si se coloca un enlace doble C-C entre el carbonilo y el nitrógeno, se denomina **amida viníloga** ya que su forma resonante se asemeja a una **amida**. Por otro lado, las **escuaramidas** son ejemplo de una **amida viníloga** doble, capaz de donar enlaces de hidrógeno (**Esquema 11**).

* También se podría denominar amida cuadrada si la traducción se hace literal.



Esquema 11. Comparación estructural entre amida-tioamida-tiourea y escuaramida-amida viníloga.

- Dualidad en el reconocimiento anión-catión

Tanto tioureas como escuaramidas presentan afinidad por especies cargadas negativamente como carboxilatos y nitratos, se asocian a dichas especies mediante enlaces de hidrógeno formados por los protones N-H; mientras que al asociarse con especies catiónicas, como iones amonio, las tioureas se ven muy limitadas en comparación con las escuaramidas, ya que las tioureas presentan un solo sitio aceptor de enlaces de hidrógeno a diferencia de las escuaramidas que poseen dos sitios aceptores. Esta característica hace que las escuaramidas formen oligómeros en disolución en mayor proporción que las tioureas, por lo tanto la concentración del catalizador en el medio de reacción afecta la enantioselectividad.

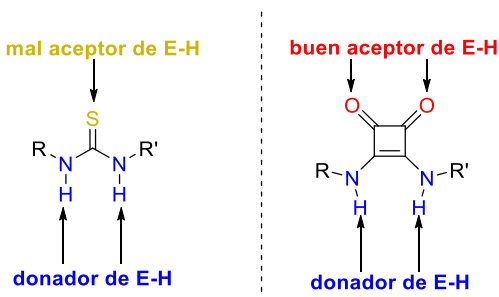
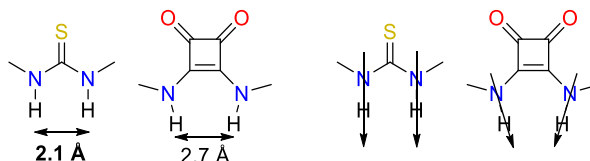


Figura 8. Sitios donadores y aceptores de E-H en tiourea y en escuaramida.

- Ángulo y distancia entre los protones N-H

Takemoto²⁸ y Rawal²⁶ calcularon la distancia de los protones N-H de la *N,N'*-dimetiltiourea y de la *N,N'*-dimetilescuaramida siendo estas 2.13 Å y 2.72 Å respectivamente, además, se encontró que la geometría cuadrada

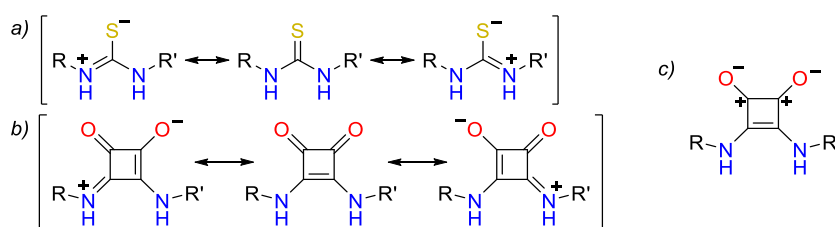
del ciclo presente en las escuaramidas induce una orientación convergente entre los grupos **N-H**, inclinando cada uno aproximadamente 6° respecto a los de la tiourea (**Esquema 12**).



Esquema 12. Comparación de la distancia y el ángulo entre los protones **N-H** de la *N,N'*-dimetiltiourea y la *N,N'*-dimetilescuaramida

- Rigidez estructural

Tanto escuaramidas como tioureas poseen la capacidad de deslocalizar el par electrónico libre de los átomos de nitrógeno a través del enlace doble Carbono=X (**Esquema 13**), restringiendo así la rotación del enlace C-N, sin embargo, en el caso de las escuaramidas ocurre una deslocalización adicional a través del sistema conjugado de la estructura cíclica parcialmente aromática; se considera de esta manera debido a que cumple con la regla de Hückel para sistemas aromáticos ($4n+2$), con $n=0$. En consecuencia, existe una mayor restricción conformacional en la estructura de la escuaramida.



Esquema 13. Estructuras resonantes de a) tiourea y b) escuaramida c) estructura parcialmente aromática de la escuaramida.

- Acidez

En 2012 Schreiner,²⁹ reporta los valores de pK_a para una serie de tioureas, al comparar dichos valores con los obtenidos por Cheng³⁰ para las

escuaramidas análogas, se observa que las escuaramidas presentan mayor acidez que las tioureas (**Figura 10**).

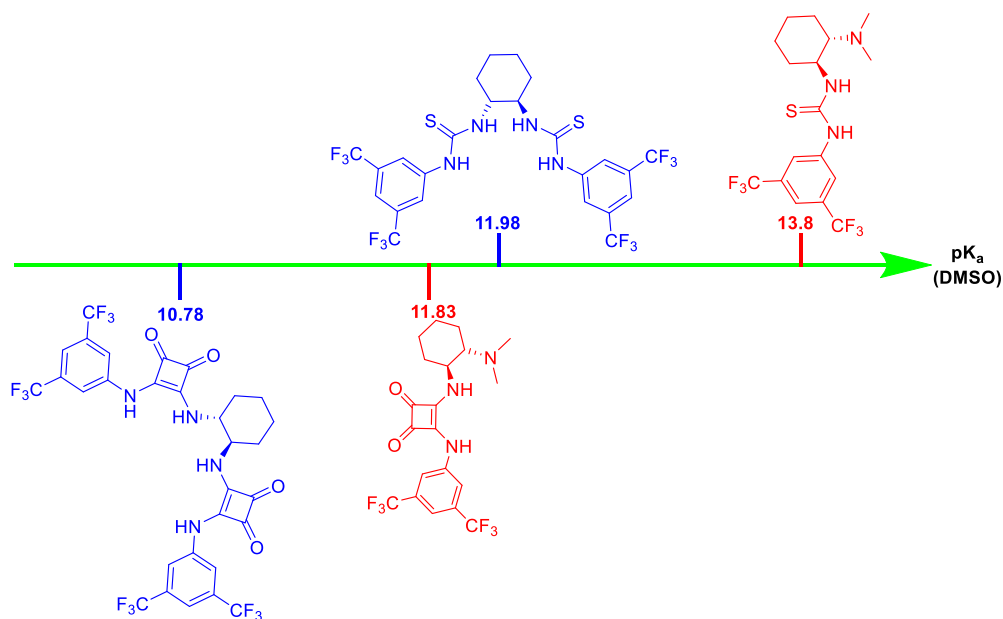
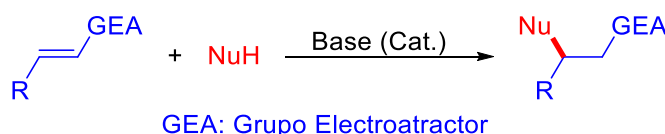


Figura 9. Valores de pK_a de 2 tioureas y de las escuaramidas análogas, determinados en DMSO.

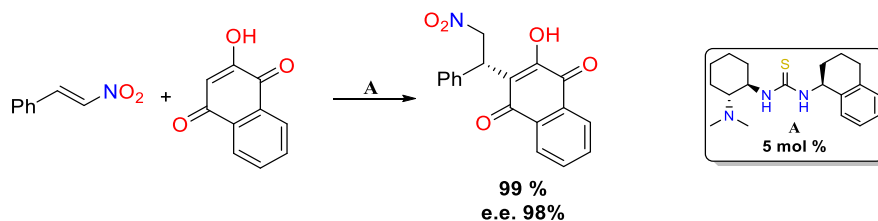
2.4.3.5. Adición de Michael promovida por organocatalizadores

La adición de Michael o adición conjugada 1,4 consiste, en adicionar un sustrato nucleofílico en la posición β de un compuesto α,β -insaturado, utilizando una base como catalizador; dicha reacción permite la formación de centros quirales (**Esquema 14**).



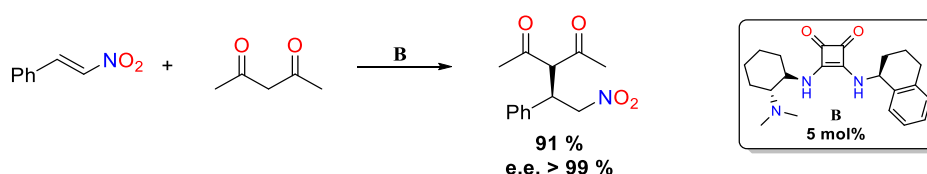
Esquema 14. Esquema general de la adición de Michael.

Se ha reportado el uso tanto de tioureas como escuaramidas en la adición de Michael estereoselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos, dando como resultado buenos rendimientos y excesos enantioméricos. Hecha la observación anterior, en 2017, nuestro grupo de investigación a cargo del Dr. Marcos Hernández,³¹ reportó la síntesis y aplicación de la tiourea **A** en la adición de Michael de la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona a β -nitroestireno, con excelente rendimiento y exceso enantiomérico (**Esquema 15**).



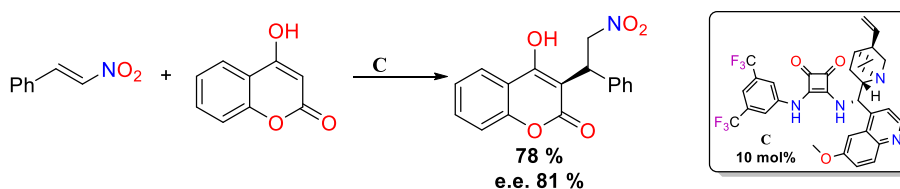
Esquema 15. Adición de la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona a β -nitroestireno catalizada por la tiourea **A**.

También, dentro de nuestro grupo de investigación se ha sintetizado la escuaramida **B**, la cual se utilizó para catalizar la adición de la 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno, obteniendo prácticamente un solo enantiómero con excelente rendimiento (**Esquema 16**).³²



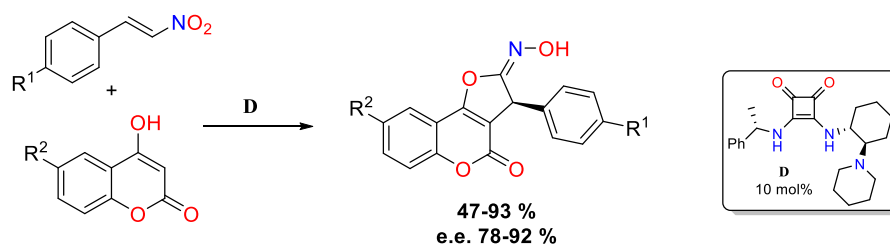
Esquema 16. Adición de la 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno catalizada por la escuaramida **B**.

Goldfuss³³ y su grupo de investigación, reportaron la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos, como la 4-hidroxicumarina, a β -nitroestireno catalizada por la escuaramida **C**, con buen rendimiento y exceso enantiomérico (**Esquema 17**).



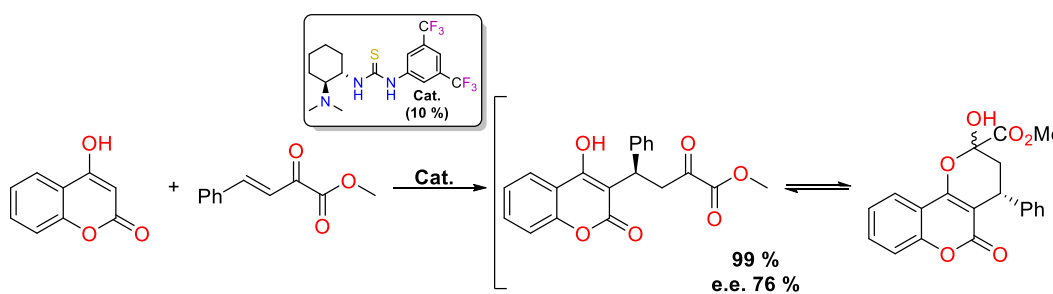
Esquema 17. Adición de 4-hidroxicumarina a β -nitroestireno catalizada por la escuaramida **C**.³³

Por otro lado, Sebasta³⁴ y colaboradores realizaron la misma reacción sin embargo, debido a la ciclación del grupo hidroxilo de la cumarina, aislaron 2,3-dihidrofurocumarinas y no 4-hidroxicumarinas como Goldfuss (**Esquema 18**).



Esquema 18. Obtención de 2,3-dihidrofurocumarinas.

Por otra parte Ming Yan,³⁵ reportó la adición de Michael de la 4-hidroxycumarina a un α -cetoéster- β,γ -insaturado, catalizada por la tiourea de Takemoto con un excelente rendimiento y una enantioselectividad moderada (**Esquema 19**).



Esquema 19. Adición de 4-hidroxycumarina a un α -cetoéster- β,γ -insaturado catalizada por la tiourea de Takemoto.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. Hipótesis

Conociendo la capacidad de activación de pronucleófilos ácidos por catalizadores bifuncionales para su adición a nitroalquenos, es posible realizar la adición de Michael de enoles a sistemas α,β -insaturados.

3.2. Objetivos

3.2.1. Objetivo general

- Estudiar reacciones no reportadas de pronucleófilos a sistemas α,β -insaturados promovidas por organocatalizadores bifuncionales.

3.2.2. Objetivos particulares

- Sintetizar los organocatalizadores bifuncionales partiendo del *trans*-1,2-diaminociclohexano.
- Evaluar la actividad catalítica de los organocatalizadores en reacciones de adición tipo Michael entre diversos pronucleófilos y β -nitroestireno.
- Estudiar la adición de Michael a un α -cetoéster- β,γ -insaturado de aquellos pronucleófilos que se adicionen al β -nitroestireno.
- Generar productos enantioenriquecidos por esta metodología.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Síntesis de los organocatalizadores bifuncionales

Con la finalidad de tener una variedad de organocatalizadores bifuncionales con diferentes propiedades, se sintetizaron tioureas (**T**) y escuaramidas (**S**) con el *trans*-1,2-diaminociclohexano como esqueleto quiral, por otro lado, en el donador de enlace de hidrógeno, se tienen fragmentos como el 3,5-bistrifluorometilfenil **A** (aumenta la acidez del donador de EH), la bencilamina con bistrifluorometilo en las posiciones 3 y 5 del anillo aromático **B** (se tiene un grupo arilo electrodeficiente a mayor distancia respecto al sustituyente anterior) y la (*S*)-1-aminotetralina **C** (fragmento quiral conformacionalmente rígido que dona densidad electrónica por interacciones CH... π) (**Figura 10**).

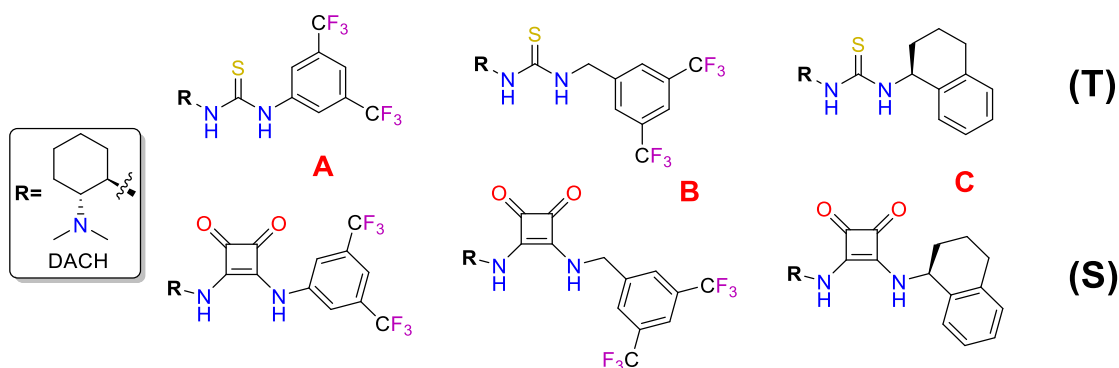


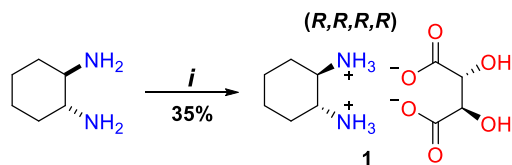
Figura 10. Organocatalizadores bifuncionales sintetizados.

Los 6 organocatalizadores sintetizados, tienen la misma base de Brønsted en su estructura, por lo tanto, se inició con la síntesis de este fragmento partiendo de la mezcla racémica del *trans*-1,2-diaminociclohexano (DACH).

4.1.1. Resolución del DACH

La separación de enantiómeros, se llevó a cabo mediante la resolución de la mezcla racémica del DACH con *L*-ácido tartárico para obtener el tartrato **1** de configuración (*R,R,R,R*), con un rendimiento del 35%; el producto se obtuvo con

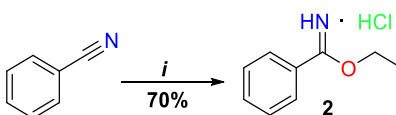
buen rendimiento ya que al tratarse de una resolución el rendimiento máximo es del 50%.³⁶



Esquema 20. Resolución del DACH. Condiciones: i) Ácido *L*-tartárico, AcOH, H₂O, T < 90 °C.

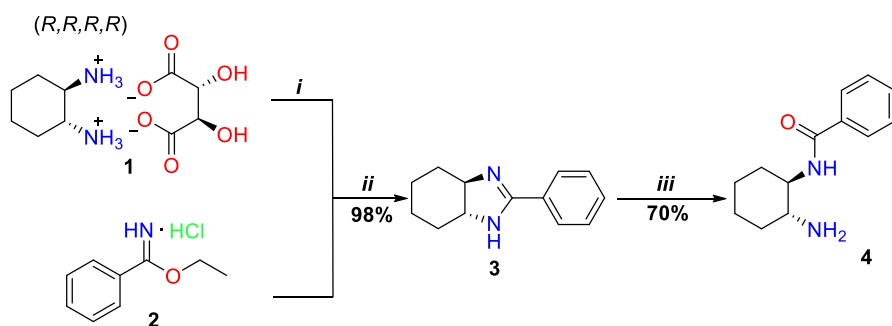
4.1.2. Dimetilación selectiva del (*R,R*)-DACH

Para realizar la dimetilación de un grupo amino del (*R,R*)-DACH, se tiene que proteger un grupo amino de manera selectiva. Para ello se comenzó por sintetizar la sal del benciimidato de etilo **2**, partiendo de una disolución etanólica de benzonitrilo, la cual se saturó con HCl gaseoso,³⁷ el compuesto **2** se obtuvo con un rendimiento del 70%.



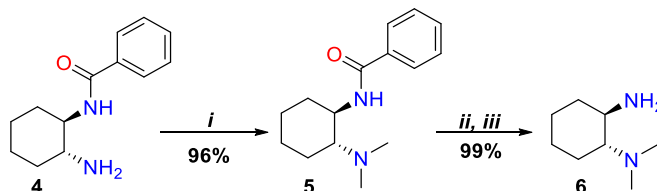
Esquema 21. Síntesis del clorhidrato de benciimidato de etilo **2**. Condiciones: i) EtOH, HCl_(g), Et₂O, T.A.

Posteriormente, se hizo reaccionar la sal **2** con la amina libre del tartrato **1** en condiciones básicas por 3 días, obteniéndose el compuesto heterocíclico **3**³⁸ con un rendimiento del 98%, dicho compuesto se llevó a reflujo por 17 horas en una disolución básica de etanol-agua, para formar el compuesto **4** monoprotegido con un rendimiento del 70%.³⁹



Esquema 22. Monoprotección del (*R,R*)-DACH. Condiciones: *i*) Extracción con DCM de una disolución acuosa con $\text{pH} \geq 13$, *ii*) Et_3N , DCM, 3 días, T.A., *iii*) NaOH , H_2O , EtOH, Ref. 17 h.

La amida **4** se llevó a reflujo por 24 horas con un exceso de formaldehído y ácido fórmico para formar el compuesto **5** dimetilado, el cual se hidrolizó en condiciones ácidas para obtener el (*R,R*)-DACH dimetilado **6**.³⁹



Esquema 23. Dimetilación selectiva del (*R,R*)-DACH. Condiciones: *i*) HCOH , HCOOH , H_2O , Ref. 24 h, *ii*) HCl , H_2O , Ref. 20 h. *iii*) Extracción con DCM de una disolución acuosa con $\text{pH} \geq 13$.

También, se sintetizó el DACH dimetilado racémico (**Figura 11**), siguiendo la misma metodología para la dimetilación selectiva, pero a diferencia de esta, se utilizó como sustrato de partida la mezcla racémica del DACH.

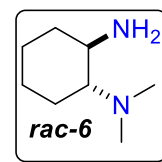
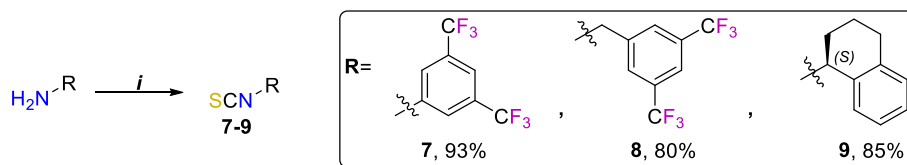


Figura 11. DACH dimetilado racémico

4.1.3. Síntesis de Isotiocianatos

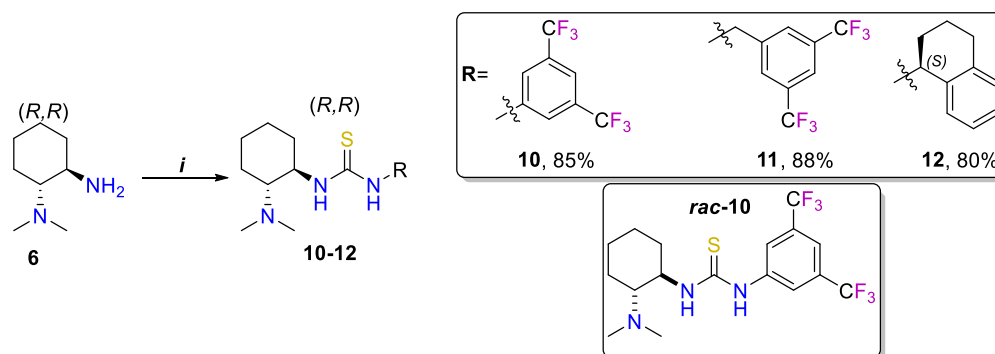
En la síntesis de los organocatalizadores derivados de tiourea, se emplearon isotiocianatos como intermediarios **7-9**, los cuales se prepararon haciendo reaccionar la amina correspondiente con tiosfosgeno en una mezcla bifásica de diclorometano y una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.³¹



Esquema 24. Síntesis de isotiocyanatos. Condiciones: *i*) CSCl_2 , DCM-NaHCO_3 ac, 24 h. T.A.

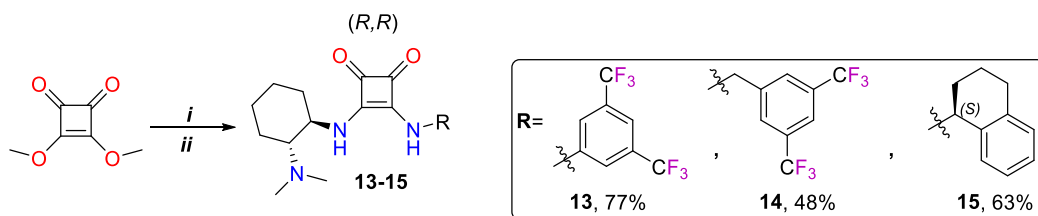
4.1.4. Síntesis de tioureas y escuaramidas

Las tioureas **10-12** se sintetizaron mediante la adición del compuesto **6** a los isotiocyanatos sintetizados previamente.³¹ Los organocatalizadores bifuncionales derivados de tiourea se obtuvieron con buenos rendimientos. También, se sintetizó la tiourea racémica **rac-10** derivada del isotiocyanato **7**.



Esquema 25. Síntesis de tioureas. Condiciones: *i*) R-NCS , DCM , 24 h., T.A.

Por otra parte, las escuaramidas **13-15** se obtuvieron después de dos reacciones, en la primer reacción se sustituyó un grupo metoxi del escuarato de dimetilo por la amina **A**, **B** o **C**, posteriormente, el segundo grupo éster reaccionó con el (*R,R*)-DACH dimetilado **6**.⁴⁰ Los rendimientos globales fueron regulares 48-77%, esto debido a la baja solubilidad de las monoamidas del escuarato, por lo anterior, estas no se purificaron y la purificación de las escuaramidas (diamidas) resulto complicada.

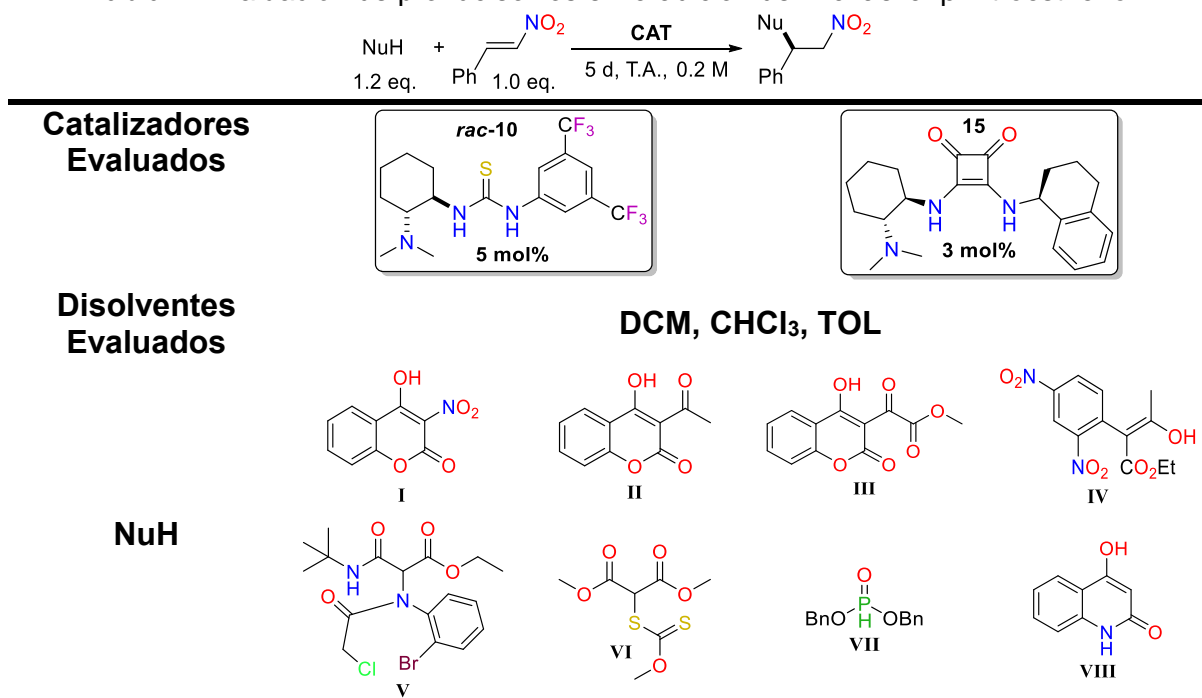


Esquema 26. Síntesis de escuaramidas. Condiciones: i) R-NH₂, DCM, 24 h, T.A., ii) **6**, MeOH, 24 h, T.A.

4.2. Evaluación de pronucleófilos

Se evaluaron diversos pronucleófilos en la adición de Michael a β-nitroestireno promovida por los organocatalizadores *rac*-**10** y **15**, los sustratos, disolventes y catalizadores evaluados se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Evaluación de pronucleófilos en la adición de Michael al β-nitroestireno.



Condiciones: β-NE 0.1 mmol (1 eq.), NuH 0.12 mmol (1.2 eq.), *rac*-**10** 0.005 mmol (0.05 eq.).

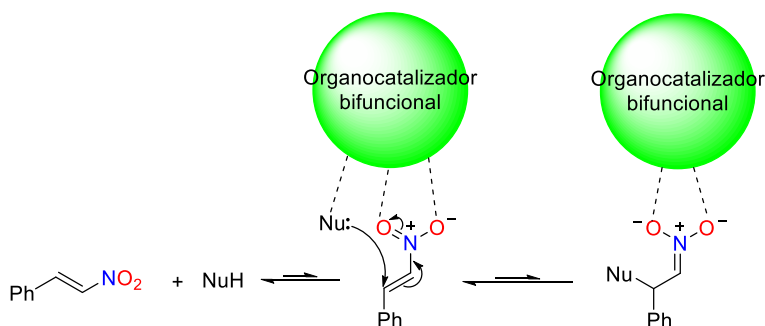
Cada disolvente empleado es un experimento independiente

Se evaluaron los dos organocatalizadores mostrados debido a las diferencias antes mencionadas entre tioureas y escuaramidas.²⁷

En todos los casos no hubo reacción, por lo tanto, se procedió a evaluar otras condiciones para promover la reacción, aumentando la concentración y la

temperatura (3 M, 55°C, 48 h), no obstante, tampoco se observó formación de producto en ningún caso.

Considerando los antecedentes con 4-hidroxycumarina³³ y 2-hidroxi-1,4-naftoquinona,⁴¹ se esperaba que los pronucleófilos **I-IV** se adionaran de manera conjugada 1,4 al β -nitroestireno, sin embargo, esto no ocurrió. Una posible explicación de esta baja reactividad, puede ser que son especies más ácidas y por lo tanto su base conjugada menos básica, esto repercute de manera directa en el carácter nucleofílico del anión, y también que el producto de adición conjugada es un nitronato más básico que el carbanión formado en el nucleófilo, por lo que se adiciona poco y lo que se adiciona, el equilibrio de reacción lo desplaza a la formación de materia prima (**Esquema 27**).



Esquema 27. Equilibrio de reacción desplazado hacia la formación de reactivos debido a la mayor basicidad del nitronato formado.

En el caso de **V**, se buscó la adición de Michael o la posible reacción tipo S_N2 intramolecular, ambas sin éxito. No obstante, se ha reportado que β -cetoamidas con un grupo arilo unido al átomo de nitrógeno llevan a cabo la adición de Michael con buenos rendimientos y excesos enantioméricos, sin embargo, no llevan a cabo la reacción cuando el sustituyente es alifático.⁴²

Por otra parte, tal vez el grupo xantato de **VI** acidifica demasiado el protón del CH, es por ello, que requiere una exploración posterior.

Por otro lado, el pronucleófilo **VII** tiene una baja acidez ($\text{pK}_a = 20$, HP(=O)(OEt)_2),⁴³ por lo que el amino terciario del organocatalizador no lo desprotona y por lo tanto no hay avance de reacción; una posible solución es usar compuestos análogos con sustituyentes que aumenten dicha acidez.

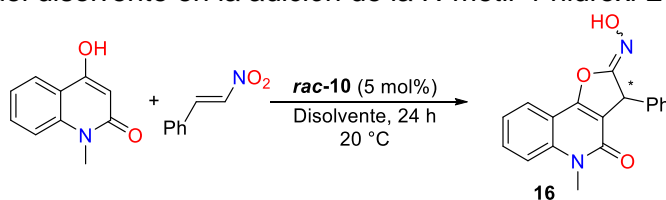
La quinolona **VIII** no se solubilizó en DCM ni en tolueno, por lo cual se usó 1,4-Dioxano y una mezcla de DCE/MeOH (9:1), sin embargo, no se observó formación de productos; en este caso se puede decir que el pK_a , si es el adecuado considerando que la cumarina se ha adicionado,^{33,34} por lo tanto, se buscó estudiar un derivado más soluble.

4.3. Adición conjugada 1,4 de la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona

4.3.1. Adición a β -nitroestireno

Un compuesto comercialmente disponible que tiene mayor solubilidad, es la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona. Los resultados de la adición conjugada en diferentes disolventes se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Efecto del disolvente en la adición de la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona a β -NE



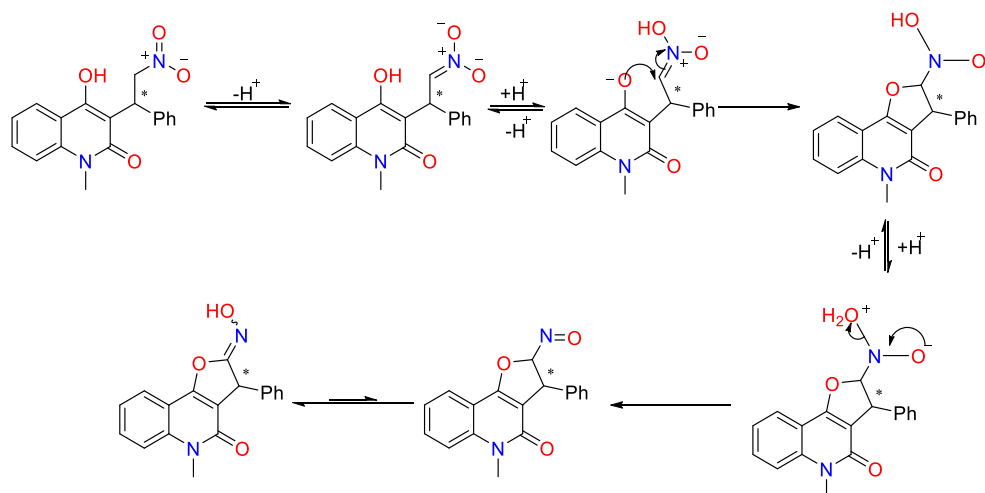
Disolvente	% Rend. ^(a) <i>E:Z</i> (0.63:0.37)
(CH ₃) ₂ CO	50
CH ₃ CN	45
CHCl ₃	52
DCE: MeOH (9:1)	48
DIOX	27

Condiciones: β -NE 0.1 mmol (1 eq.), NuH 0.12 mmol (1.2 eq.), disolvente (0.2M), **rac-10** 0.005 mmol (0.05 eq.). ^(a) Rendimiento de la mezcla diastereomérica determinado después de la columna cromatográfica.

La *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona, si se adicionó de manera conjugada 1,4 al β -nitroestireno, sin embargo, el producto de adición de Michael presenta una reacción subsecuente en la cual se forma una mezcla diastereomérica del *N*-hidroxiiminoéster cíclico **16**.⁴⁴ Al purificar por cromatografía en columna de sílice, se observa también que el producto de adición se convierte a **16**, los rendimientos obtenidos en todos los experimentos son similares (cercaos al 50%), lo cual indica, que el disolvente no afecta de manera significativa el rendimiento de la reacción, a excepción del 1,4-Dioxano con el cual se obtuvo un

rendimiento considerablemente menor. Al generar 4 estereoisómeros en lugar de 2, no fue posible encontrar las condiciones adecuadas para determinar la enantioselectividad de la reacción mediante su análisis por HPLC, ya que no se logró la resolución adecuada para los 4 picos.

A continuación se muestra una propuesta del mecanismo de reacción por el cual se forma el *N*-hidroxiiminoéster cíclico a partir del aducto de Michael (**Esquema 28**). Comienza con una desprotonación del nitroalcano, posteriormente el enol protona un átomo de oxígeno del nitronato, de esta manera el oxígeno del enolato se adiciona a la doble ligadura, seguida de un equilibrio ácido base para una posterior eliminación de agua, formando así el compuesto nitroso el cual tautomeriza al *N*-hidroxiiminoéster cíclico.



Esquema 28. Mecanismo de formación del *N*-hidroxiiminoéster cíclico a partir del aducto de Michael.

Al evaluar la adición de la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona al β -nitroestireno utilizando 1,4-Dioxano como disolvente y siguiendo la reacción por CCF, se observó que la reacción de ciclación es más lenta que en los otros disolventes, por lo tanto, se procedió a derivatizar el producto de adición en el mismo medio de reacción, mediante la acetilación del grupo hidroxilo **17** para evitar la formación del compuesto cíclico **16**.

Tabla 3. Resultados de la obtención del producto de adición de Michael O-acetilado **17**.

% Rend. ^(a) (% r.e.) ^(b)		
 X Y	 S	 T
A)	28 (87:13)	21 (70:30)
B)	25 (75:25)	22 (85:15)
C)	32 (93:7)	48 (93:7)

^(a) Rendimiento determinado después de la columna cromatográfica. ^(b) La r.e. se determinó por HPLC con fase estacionaria quiral (Chiralpak IA)

En la **Tabla 3**, se muestran los resultados obtenidos para el producto de adición de Michael O-acetilado, de la cual se pueden realizar las siguientes comparaciones:

- El rendimiento moderado de la reacción, se debe a la conversión del producto de Michael al iminoéster antes de que se pueda llevar a cabo la acetilación.
- Los rendimientos obtenidos son similares entre **T** y **S** excepto para **Tc** y **Sc**, que presentan rendimientos mayores. En cuanto a enantioselectividad, se tienen resultados diferentes dependiendo del sustituyente en el nitrógeno.
- Cabe mencionar que los catalizadores con 3,5-(CF₃)₂-C₆H₃ **TA** y **SA**, a pesar de que tienen los mejores donadores de EH no son los más activos.

- El adicionar un metileno entre el arilo y el nitrógeno (**T_B** y **S_B**), tiene un valor perjudicial para la selectividad de la tiourea y positivo en la escuaramida.
- Los sistemas con el tetrahidronaftilo **T_c** y **S_c** mostraron la mejor selectividad, atribuible tal vez, a las interacciones CH $\cdots\pi$ con el nitroalqueno, lo cual forma estados de transición más rígidos. Cabe mencionar, que en este caso la escuaramida mostró el mayor rendimiento de todos los catalizadores.

A continuación se muestran los cromatogramas del producto *O*-acetilado **rac-17** (**Figura 12**), en donde los picos de los enantiómeros obtenidos son los que están señalados como 1 y 2; también, se presenta el cromatograma del producto obtenido con la escuaramida **15 S_c** (**Figura 13**).

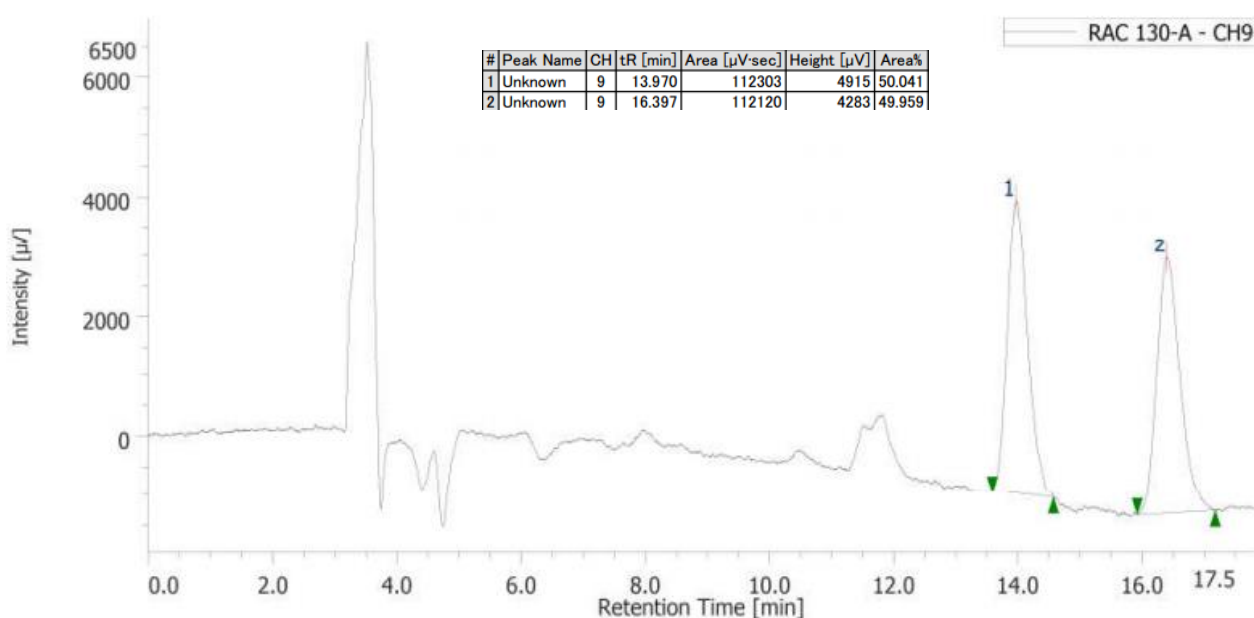


Figura 12. Cromatograma del compuesto *O*-acetilado **rac-17**.

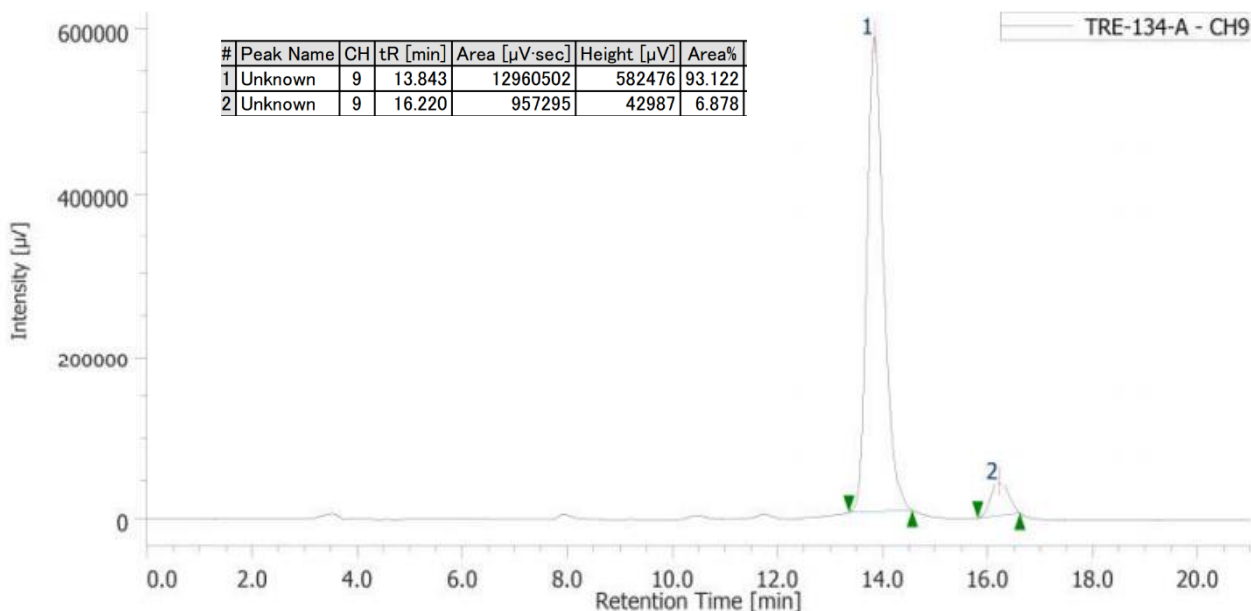


Figura 13. Cromatograma del producto *O*-acetilado **17** obtenido con la escuaramida **S_c 15**

En la **Figura 14**, se muestra una propuesta del estado de transición de la formación del aducto de Michael catalizada por la escuaramida **S_c 15**, basado en las interacciones calculadas por nuestro grupo de investigación.³² El β-nitroestireno y sus interacciones con el organocatalizador, se representan de color azul mientras que la 4-hidroxi-2-quinolona y sus interacciones con el catalizador de color rojo.

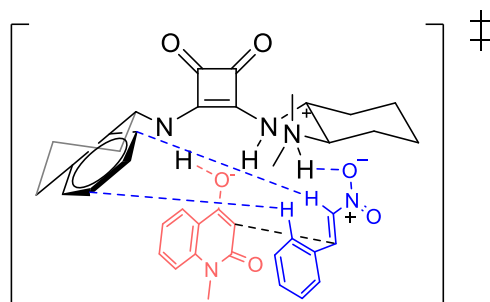
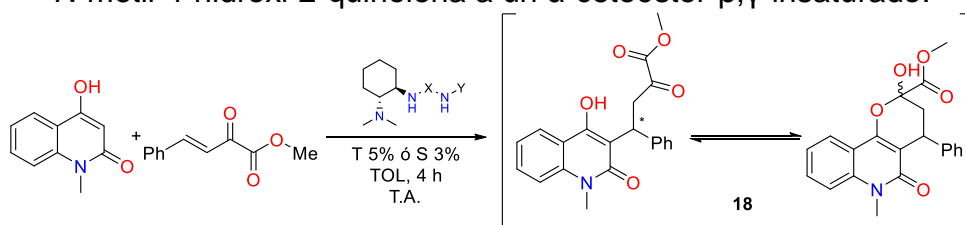


Figura 14. Estado de transición de la adición de Michael estabilizado por interacciones CH \cdots π

4.3.2. Adición conjugada de la 4-hidroxi-2-quinolona al 4-fenil-2-oxo-3-butenato de metilo

A continuación, se estudió la adición de Michael de la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona a un α -cetoéster- β,γ -insaturado promovida por los organocatalizadores **10-15**, para obtener el producto **18**, el cual se encuentra en equilibrio entre su forma abierta y cerrada (hemiacetal).³⁵

Tabla 4. Rendimiento y valores de r.e. de la adición de Michael de la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona a un α -cetoéster- β,γ -insaturado.



% Rend.^(a) (% r.e.)^(b)

	X	S	
Y			
A)	99 (76:24)	99 (75:25)	
B)	99 (79:21)	99 (62:38)	
C)	99 (82:18)	99 (82:18)	

^(a) Rendimiento determinado después de la columna cromatografica. ^(b) La r.e. se determinó por HPLC con fase estacionaria quiral (Chiralpak IA)

En la **Tabla 4**, se enlistan los resultados obtenidos para la adición de la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona al 4-fenil-2-oxo-3-butenato de metilo, de los cuales se puede abstraer la siguiente información:

- En este caso, debido a que no existe una reacción subsecuente que transforme el producto Michael, este se obtiene en todos los casos con rendimiento cuantitativo.
- En cuanto a tendencias de selectividad, no es sorprendente encontrar lo mismo que se observó con el β -nitroestireno, obteniendo la mayor enantioselectividad para los catalizadores con el sustituyente tetrahidronaftilo. En este caso para **T_B** y **S_B** se invirtió la estereoselectividad siendo mayor para **T_B**.
- En general, las tioureas resultaron ser más estereoselectivas que las escuaramidas para esta reacción.

A continuación se muestra el cromatograma del producto **rac-18** (Figura 15) y el del producto obtenido con mayor exceso enantiomérico (Figura 16). Los picos marcados como 1 y 2 son los correspondientes a los enantiómeros.

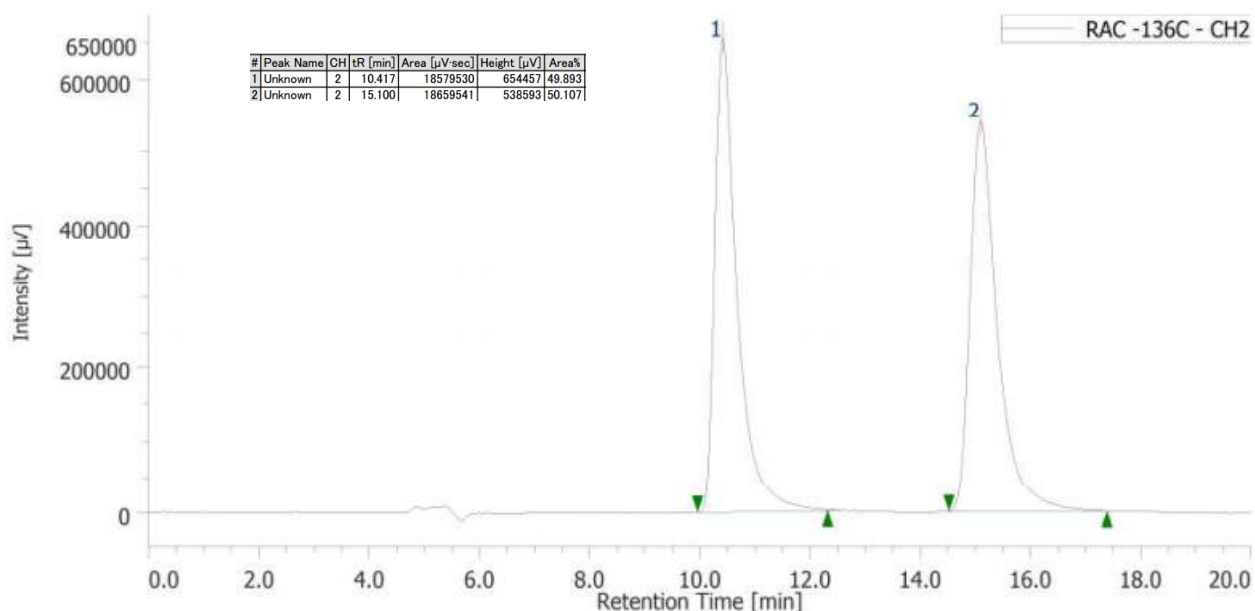


Figura 15. Cromatograma del producto **rac-18**.

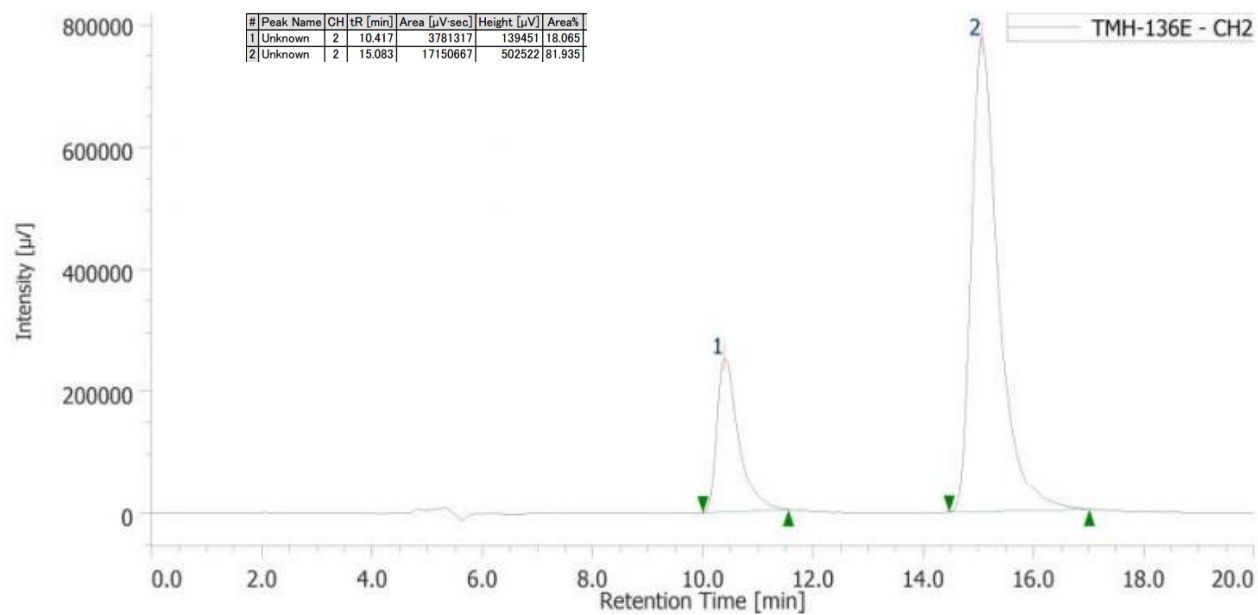


Figura 16. Cromatograma del producto **18** obtenido con la T_c **15**.

5. CONCLUSIONES.

- En las adiciones de Michael promovidas por organocatalizadores bifuncionales, se necesita que los pronucleófilos no sean muy ácidos ya que son poco nucleofílicos y la base conjugada muy débil respecto al nitronato que se forma y por lo tanto la adición es reversible. Por el contrario, poco ácidos nunca son desprotonados por la amina terciaria. Por ende, los pronucleófilos se deben encontrar en un rango estrecho de acidez en donde su catálisis es eficiente.
- La 4-hidroxi-2-quinolona se encuentra en ese rango de acidez, en donde se promueve la adición de Michael, no obstante, por cuestiones de solubilidad esta debe ser modificada para que tenga un metilo en el nitrógeno.
- La adición de la *N*-metil-4-hidroxi-2-quinolona al β -Nitroestireno se transforma con el tiempo en un *N*-hidroxiiminoéster cíclico y en su totalidad al realizar la purificación por cromatografía en columna. Para poder llevar a cabo la evaluación de la enantioselectividad, fue necesario acetilar el hidroxilo de la quinolona lo cual condujo a rendimientos moderados y un máximo de r.e. de 93:7.
- La adición conjugada de la quinolona a un α -cetoéster- β,γ -insaturado, condujo al producto en rendimiento cuantitativo aunque con un máximo de r.e. de 82:18.
- Entre los catalizadores evaluados no hubo una diferencia entre tioureas y escuaramidas en rendimiento, por otra parte, la selectividad fue dependiente del sustituyente unido al grupo donador de EH. La mayor acidez del N-H con 3,5-(CF₃)₂-C₆H₃, no fue determinante en la selectividad. Por otro lado, debido a su capacidad donadora de electrones en la nube pi en las dos reacciones estudiadas, el mejor grupo fue el tetrahidronaftilo.

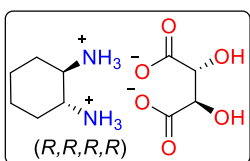
6. DESARROLLO EXPERIMENTAL

6.1. Aspectos generales

Se emplearon disolventes grado reactivo analítico para realizar reacciones, mientras que para efectuar cromatografías flash y en capa fina se utilizaron disolventes químicamente puros destilados. Las cromatografías flash se efectuaron con sílice 60 (400-600 μm , malla 230-400). Las cromatografías en capa fina (CCF) se realizaron en placas de sílice 60G F₂₅₄. Las cromatografías líquidas de alta eficiencia se realizaron con la columna quiral Chiralpak IA (**tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) amilosa soportada en partículas de silica-gel de 5 μm**) Los espectros de RMN de ¹H se adquirieron a 300 MHz y 400 MHz; los de ¹³C a 75 MHz y 100 MHz. Los desplazamientos químicos δ se reportan en ppm y las constantes de acoplamiento *J* en Hz. La multiplicidad de las señales en espectros de RMN se indica con las abreviaturas s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), td (señal triple dobleteada), c (señal cuádruple), q (señal quíntuple), m (señal múltiple) y sa (señal ancha) Los espectros de masas se adquirieron por la técnica de ionización DART

6.2. Síntesis del DACH dimetilado

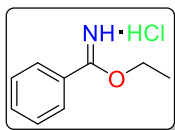
(2*R*,3*R*)-2,3-Dihidroxisuccinato de (1*R*,2*R*)-ciclohexan-1,2-diamonio, 1³⁶



A 15 mL de una disolución 1.5 M de ácido *L*-tartárico (3.37 g, 22.5 mmol, 0.5 eq.), se le adicionaron lentamente 5.4 mL del *trans*-1,2-Diaminociclohexano (45 mmol, 1 eq), procurando que la temperatura del medio no excediera los 70 °C; en caso de observar la formación de precipitado, calentar lentamente hasta disolución total sin exceder los 90 °C de temperatura. Posteriormente se adicionaron 1.5 mL de ácido acético glacial, la disolución se dejó en agitación vigorosa por 3 horas y enseguida se llevó a refrigeración (≈ 5 °C) durante una noche. Al día siguiente, se observó la formación de un precipitado el cual se filtró y lavó con metanol frío, el sólido obtenido se recristalizó de agua obteniendo 4.16 g, 35% de rendimiento de un sólido blanco. **p.f.:** 236-238 °C (descompone) [lit.⁴⁵: 252.5-256 °C]. **RMN ¹H (400**

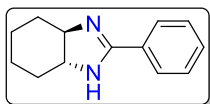
MHz, D₂O): δ 4.33 (s, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 2.15 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.52 (c, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.43 – 1.27 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, D₂O)** δ 178.47, 73.84, 52.15, 29.35, 22.77.

Clorhidrato del bencimidato de etilo, **2**³⁷



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se adicionaron 15 mL de benzonitrilo (145 mmol, 1 eq.) y 10.2 mL de etanol anhidro (174 mmol, 1.2 eq.) bajo agitación constante, posteriormente se burbujeó cloruro de hidrógeno en el seno de la disolución por 6 horas. La mezcla resultante se refrigeró (≈ 5 °C) por 5 días. Una vez pasado este tiempo, se adicionó éter etílico (25 mL), con la finalidad de precipitar la mayor cantidad posible del compuesto **2**. El precipitado formado se filtró y lavó con éter etílico. Obteniendo 18.8 g, 70% de rendimiento de **2**. **p.f.:** 114-116 °C [**lit.**⁴⁶: 105-106 °C]. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 12.62 (1H), 11.91 (1H), 8.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.93 (c, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 171, 135.7, 129.8, 129.3, 125.4, 71.4, 13.9.

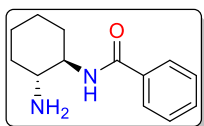
(3a*R*,7a*R*)-2-Fenil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzimidazol, **3**³⁸



Se pesaron 2.64 g del compuesto **1** (10 mmol, 1 eq.) y se disolvieron en aproximadamente 35 mL de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% con pH mayor o igual a 13. La disolución acuosa se extrajo con DCM (5 x 10 mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. Posteriormente, a un matraz de fondo redondo de 250 mL que contiene la diamina libre del tartrato **1** disuelta en 100 mL de DCM, se le adicionaron 2.04 g del compuesto **2** (11 mmol, 1.1 eq.), 6.9 mL de trietilamina (50 mmol, 5 eq.) y cuatro gotas de ácido acético como catalizador; la mezcla se colocó en agitación vigorosa por 3 días. Al finalizar el tiempo de reacción el producto se purificó por cromatografía flash con una fase móvil de DCM:MeOH (9:1), obteniendo 1.96 g, 98% de rendimiento de un sólido

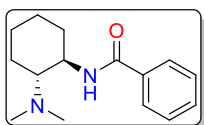
blanco. **p.f.:** 152-153 °C [lit.³⁸: 159-162 °C], **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 11.33 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 2H), 2.50 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.89 – 1.83 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 2H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 167.129, 134.621, 129.598, 129.125, 122.418, 65.237, 28.968, 23.923.

***N*-[(1*R*,2*R*)-2-Aminociclohexil]benzamida, **4**³⁹**



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se adicionaron 2.0 g del compuesto **3** (10 mmol, 1 eq.), 5 mL de hidróxido de sodio acuoso al 10% y 10 mL de una mezcla de etanol:agua (2:1), la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 17 horas, posteriormente se evaporó el etanol y la fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 10 mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto **4** se purificó en cromatografía flash (DCM/MeOH, 9:1). Obteniendo 1.53 g, 70% de rendimiento de un sólido blanco. **p.f.:** 175-177 °C [lit.⁴⁷: 176.5-179.8 °C], $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c **0.65**, CHCl₃): -41°, **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 6.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 1H), 2.52 – 2.44 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.35 – 1.17 (m, 4H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 167.93, 134.89, 131.49, 128.61, 127.04, 56.77, 55.70, 35.75, 32.64, 25.25, 25.17.

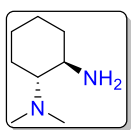
***N*-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]benzamida, **5**³⁹**



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se adicionaron 5.5 mL de agua destilada, 1.7 g del compuesto **4** (8 mmol, 1 eq.) y un exceso de formaldehido (64 mmol, 8 eq.) y ácido fórmico (80 mmol, 10 eq.). Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo por 20 horas, en seguida se enfrió a temperatura ambiente y el matraz se colocó en un baño de hielo para llevar la mezcla de reacción a pH > 12 con hidróxido de sodio sólido, la disolución resultante se extrajo con DCM (4 x 10 mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío, el producto se purificó

por cromatografía flash (DCM/MeOH, 9:1). Obteniendo 1.89 g, 96% de rendimiento de un sólido blanco. **p.f.:** 119-121 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (c 0.72, CHCl₃): -87.2°
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 – 7.69 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.68 – 1.60 (m, 1H), 1.34 – 1.01 (m, 4H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 167.84, 135.36, 131.08, 128.38, 127.01, 66.51, 51.87, 39.89, 32.51, 25.42, 24.67, 21.21.

(1*R*,2*R*)-*N,N*-Dimetilciclohexano-1,2-diamina, **6**³⁹



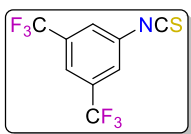
En un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadieron 1.23 g de **5** (5 mmol, 1 eq.) y 50 mL de una mezcla de H₂O:HCl (1:1). La mezcla resultante se calentó a reflujo por 22 horas, en seguida se enfrió a temperatura ambiente y se llevó a pH>12. La fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 10 mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto **6** se purificó por cromatografía flash DCM:MeOH (9:1). Líquido amarillo, 99% de rendimiento. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 2.58 (td, *J* = 10.2, 4.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 6H), 2.08 – 1.87 (m, 3H), 1.84 – 1.72 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 1.33 – 0.97 (m, 4H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 69.82, 51.50, 40.26, 35.21, 25.68, 25.16, 20.66.

6.3. Síntesis de Isotiocianatos³¹

Procedimiento general para la síntesis de isotiocianatos:

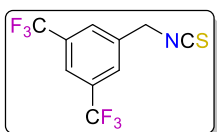
En un matraz de fondo redondo de 50 mL se adicionaron 7.5 mL de una disolución de la amina correspondiente (1.5 mmol, 1 eq.) en DCM y 7.5 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, posteriormente, se añadieron 0.12 mL de tiofosgeno (1.575 mmol, 1.05 eq.) sobre la fase orgánica y se dejó en agitación por 24 horas. Una vez terminado el tiempo de reacción se separaron ambas fases y la fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 10 mL), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla de Hx:AcOEt (9:1).

3,5-Bis(trifluorometil)fenilisotiocianato, 7



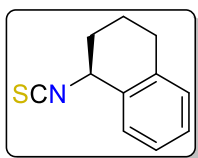
Líquido incoloro, rendimiento del 93%, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 2H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 141.05, 134.19, 133.56 (c, *J* = 34.2 Hz), 125.93(sa), 122.65 (c, *J* = 273.2 Hz), 120.63 (hept, *J* = 3.9 Hz).

3,5-bis(trifluorometil)fenilmetilisotiocianato, 8



Líquido amarillo, rendimiento del 80%, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 4.90 (s, 2H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 189.17, 137.09, 132.57 (c, *J* = 33.8 Hz), 128.51, 127.16, 124.90, 122.56 (m, *J* = 3.8 Hz), 48.06.

(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilisotiocianato, 9



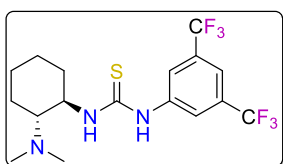
Líquido rojo, rendimiento del 85%, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.40 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.04 (m, 1H), 4.92 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.93 – 2.67 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 1H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 136.5, 133.4, 129.6, 128.7, 128.5, 126.6, 55.9, 31.0, 28.7, 19.5.

6.4. Síntesis de tioureas³¹ y escuaramidas⁴⁰

6.4.1. Procedimiento general para la síntesis de tioureas

En un matraz de fondo redondo de 10 mL se adicionaron 5 mL de una disolución 0.2 M del DACH dimetilado **6** (1 mmol) en DCM, posteriormente se adicionó el isotiocianato correspondiente **7-9** (1.05 mmol, 1.05 eq.) y se dejó en agitación por 24 horas. Las tioureas se purificaron por cromatografía en columna con una mezcla de DCM:MeOH (9:1) como eluyente.

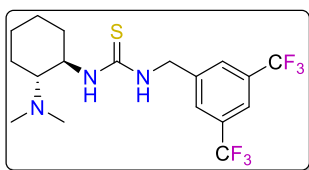
1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)tiourea, 10



Sólido blanco, rendimiento del 85%, **p.f.:** 92-94 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (c 0.96, CHCl₃): -8.96° **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.02 (s,

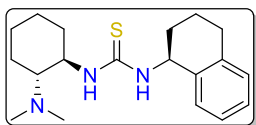
2H), 7.45 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.59 – 2.36 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.96 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.37 – 1.00 (m, 4H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 180.4, 141.3, 131.6 (c, *J* = 33.3 Hz), 123.2 (c, *J* = 272.5 Hz), 122.3, 116.8 (hept, *J* = 4.1 Hz), 66.8, 55.3, 40.0, 32.5, 24.8, 24.5, 21.8.

1-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-3-((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)tiourea, 11



Sólido blanco, rendimiento del 88%, **p.f.:** 50-52 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c 0.92, CHCl₃): +32.1° **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 7.92 – 7.72 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.64 – 2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.96 – 1.63 (m, 3H), 1.20 (m, 4H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 183.73, 141.53, 131.83 (c, *J* = 33.3 Hz), 127.68, 123.34 (c, *J* = 272.7 Hz), 121.29, 67.40, 55.83, 47.60, 39.99, 33.19, 24.74, 24.53, 22.09.

1-((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)-3-((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiourea, 12



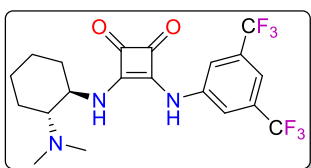
Sólido blanco, rendimiento del 80%, **p.f.:** 72-74 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (c 0.50, CHCl₃): +11.4° **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃):** δ 8.94 (s, 1H), 7.54 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 6.96 (m, 3H), 6.29 (sa, 1H), 5.33 (sa, 1H), 3.50 (sa, 1H), 2.79 (sa, 2H), 2.49 – 2.19 (m, 2H), 2.06 (s, 8H), 1.87 – 1.55 (m, 5H), 1.36 – 1.04 (m, 4H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃):** δ 182.4, 137.4, 136.8, 129.1, 127.2, 126.2, 67.6, 56.2, 52.8, 40.1, 33.4, 29.5, 29.3, 24.8, 24.6, 22.2, 20.2.

6.4.2. Procedimiento general para la síntesis de escuaramidas

En un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadieron 142 mg del escuarato de dimetilo (1 mmol, 1 eq.) en 5 mL de DCM y 1 mmol de la amina correspondiente **A-C** (1.0 eq.), la mezcla se puso en agitación por 24 horas, posteriormente se filtró al vacío y el sólido obtenido se redisolvió en 10 mL de DCM, la disolución se lavó

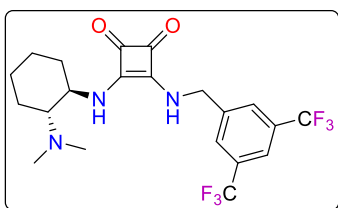
con ácido clorhídrico al 10%. Ambas fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (5 x 5 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido resultante se disolvió en el volumen necesario de MeOH para alcanzar una concentración igual a 0.2M, en seguida se añadió el compuesto **6** (1.0 eq.) y la mezcla se dejó en agitación por 24 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente se evaporó al vacío, el sólido resultante se disolvió en isopropanol y se goteo agua destilada hasta la aparición de precipitado, la mezcla se calentó hasta disolución total y se dejó enfriar a temperatura ambiente, el sólido formado se filtró al vacío.

3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona, **13**



Sólido blanco, rendimiento del 77%, **p.f.:** 198-200 °C (descompone), $[\alpha]_D^{20}$ (**c 0.44, DMSO**): -56.8° **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆):** δ 10.12 (a, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.87 -1.63 (m, 3H), 1.38-1.14 (m, 4H). **RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆):** δ 185.14, 180.55, 169.99, 162.80, 141.83, 131.87 (c, $J = 32.9$ Hz), 123.75 (c, $J = 272.9$ Hz), 118.63, 115.09, 66.70, 62.96, 55.37, 40.50, 35.05, 24.95, 21.85.

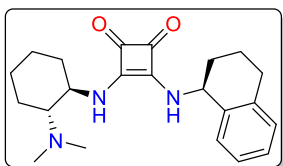
3-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona, **14**



Sólido blanco, rendimiento del 48%, **p.f.:** 188-190 °C (descompone), $[\alpha]_D^{20}$ (**c 0.46, DMSO**): -13.7° **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆):** δ 7.98 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.89 - 1.51 (m, 3H), 1.40 - 1.03 (m, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, DMSO):** δ 182.71, 181.89, 167.89, 166.87, 142.65, 130.44 (c, $J = 32.9$ Hz),

128.51, 125.05, 121.44, 121.15, 66.10, 54.22, 45.66, 39.89, 34.58, 24.46, 24.32, 21.62.

3-(((1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona, 15



Sólido blanco, rendimiento del 63%, p.f.: 241-243 °C (descompone), $[\alpha]_D^{20}$ (c 0.56, DMSO): -165.7° RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 5H), 5.22 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.50 (sa, 1H), 2.41 – 1.49 (m, 14H), 1.41 – 1.06 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 182.05, 181.82, 167.41, 166.43, 136.89, 136.36, 129.11, 127.51, 126.27, 66.11, 54.05, 50.83, 39.52, 34.93, 30.85, 28.45, 24.46, 24.34, 21.17, 18.33.

6.5. Pruebas Organocatalíticas

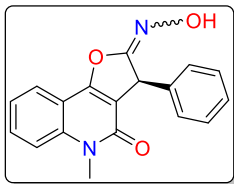
6.5.1. Procedimiento general para las pruebas de la Tabla 1

En un vial de 7 mL se adicionó el β-nitroestireno (14.9 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) el pronucleófilo correspondiente (0.12 mmol, 1.2 eq.), el catalizador **rac-10** (0.005 mmol, 0.05 eq.) y por último se añadieron 0.5 mL del disolvente indicado, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 5 días a temperatura ambiente.

6.5.2. Procedimiento general para las pruebas de la Tabla 2

En un vial de 7 mL se adicionó el β-nitroestireno (14.9 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) la 4-hidroxi-2-quinolona (21 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq.), el catalizador **rac-10** (0.005 mmol, 0.05 eq.) y por último se añadieron 0.5 mL del disolvente indicado. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 24 horas a 20 °C. Posteriormente, la mezcla de diastereómeros se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla de Hx:AcOEt (4:6). R_f = 0.37, 0.32

(*E:Z*)-2-(Hidroxiimino)-5-metil-3-fenil-2,3-dihidrofuro[3,2-*c*]quinolin-4(5H)-ona Mezcla de isómeros *E:Z* (0.60:0.36), 16

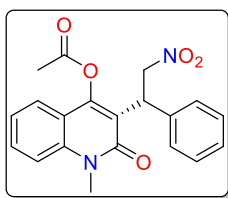


Sólido amarillo, se observa una mezcla de isómeros *E:Z* (0.6: 0.36), p.f.: 139-142 °C, **RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, DMSO-*d*₆ gotas)** δ 10.34 (s, 0.36H), 9.80 (s, 0.6H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.38H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.62H), 7.67 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.20 (m, 7H), 5.48 (s, 0.61H), 5.24 (s, 0.36H), 3.65 (d, *J* = 13.6 Hz, 3H). **RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ 165.77, 159.04, 159.00, 158.81, 156.86, 140.74, 140.60, 137.90, 135.52, 131.92, 131.78, 128.45, 128.26, 127.99, 127.75, 127.36, 127.12, 123.21, 122.96, 122.10, 114.68, 112.01, 111.13, 110.87, 110.75, 47.23, 46.45, 29.06, 28.97 EMAR C₁₈H₁₅N₂O = m/z [M+1]⁺ calc. 307.1077 obs. 307.1082

6.5.3. Procedimiento general para las pruebas de la Tabla 3

En un vial de 7 mL se adicionó el β-nitroestireno (14.9 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) la 4-hidroxi-2-quinolona (21 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq.), el catalizador **T** (0.005 mmol, 0.05 eq.) o **S** (0.005 mmol, 0.005 eq.) y 0.5 mL de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agito vigorosamente por 24 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó cloruro de acetilo (0.25 mmol, 2.5 eq.) y piridina (0.25 mmol, 2.5 eq.) y se colocó en agitación por 24 horas. El producto se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla de Hx:AcOEt (4:6). R_f = 0.61

(*R*)-1-metil-3-(2-nitro-1-feniletíl)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il acetato, 17



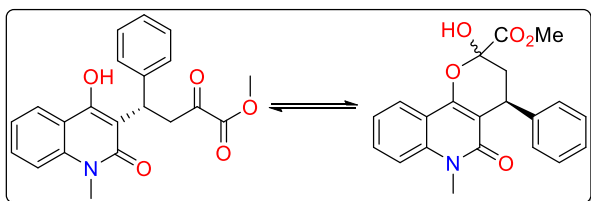
Líquido aceitoso de color rojo, [α]_D²⁰ (**c** 1.0, CHCl₃): -14.8° (93:7 r.e.) **NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.58 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.19 (m, 7H), 5.52 – 5.22 (m, 2H), 5.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 167.87, 161.80, 153.23, 139.37, 137.70, 131.74, 128.84, 127.85, 127.69, 123.66, 122.76, 122.01, 116.19, 114.61, 76.34, 41.07, 30.06, 20.74. EMAR C₂₀H₁₉N₂O₅ = m/z [M+H]⁺ calc. 367.1288 obs. 367.1293

6.5.4. Procedimiento general para las pruebas de la Tabla 4.

En un vial de 7 mL se adicionó el 4-fenil-2-oxo-3-butenato de metilo (19 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.) la 4-hidroxi-2-quinolona (21 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq.) el catalizador **T** (0.005 mmol, 0.05 eq.) o **S** (0.005 mmol, 0.005 eq.) y 0.5 mL de tolueno. La mezcla de reacción se agito vigorosamente por 4 horas a temperatura ambiente.

El producto se purificó por cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla de Hx:AcOEt (4:6). Rf = 0.31

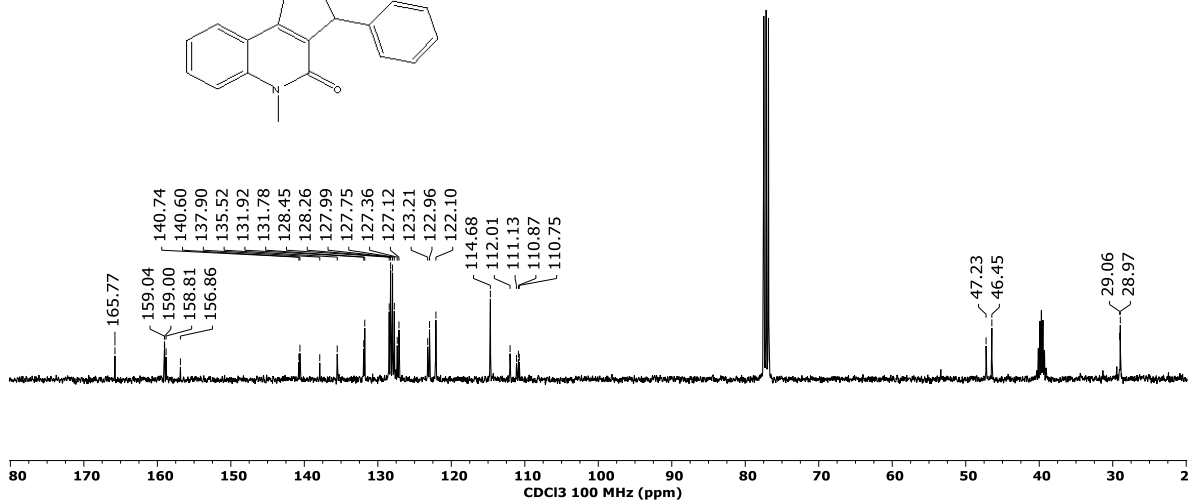
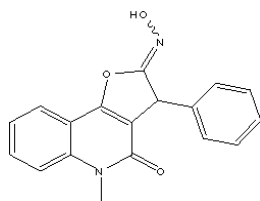
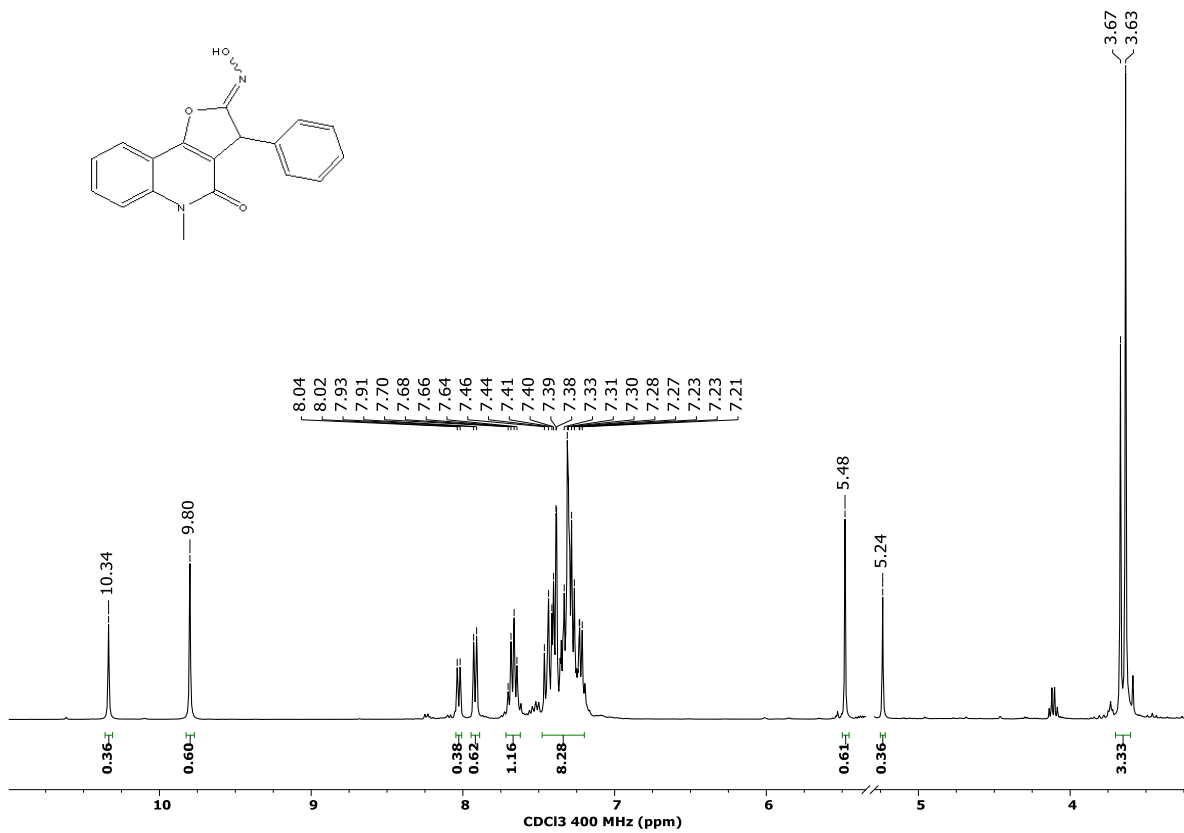
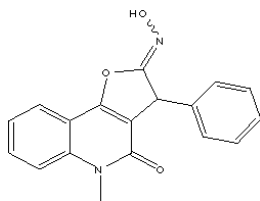
(S)-4-(4-Hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)-2-oxo-4-fenilbutanoato de metilo, 18

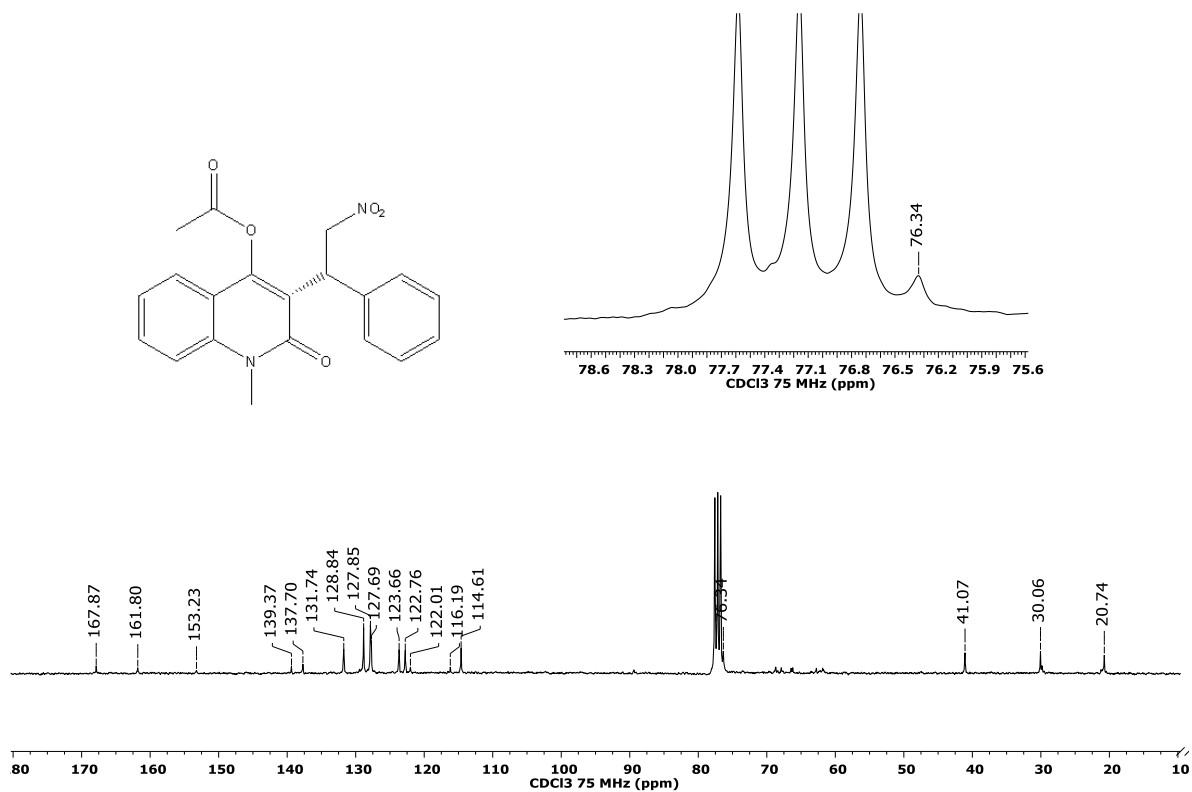
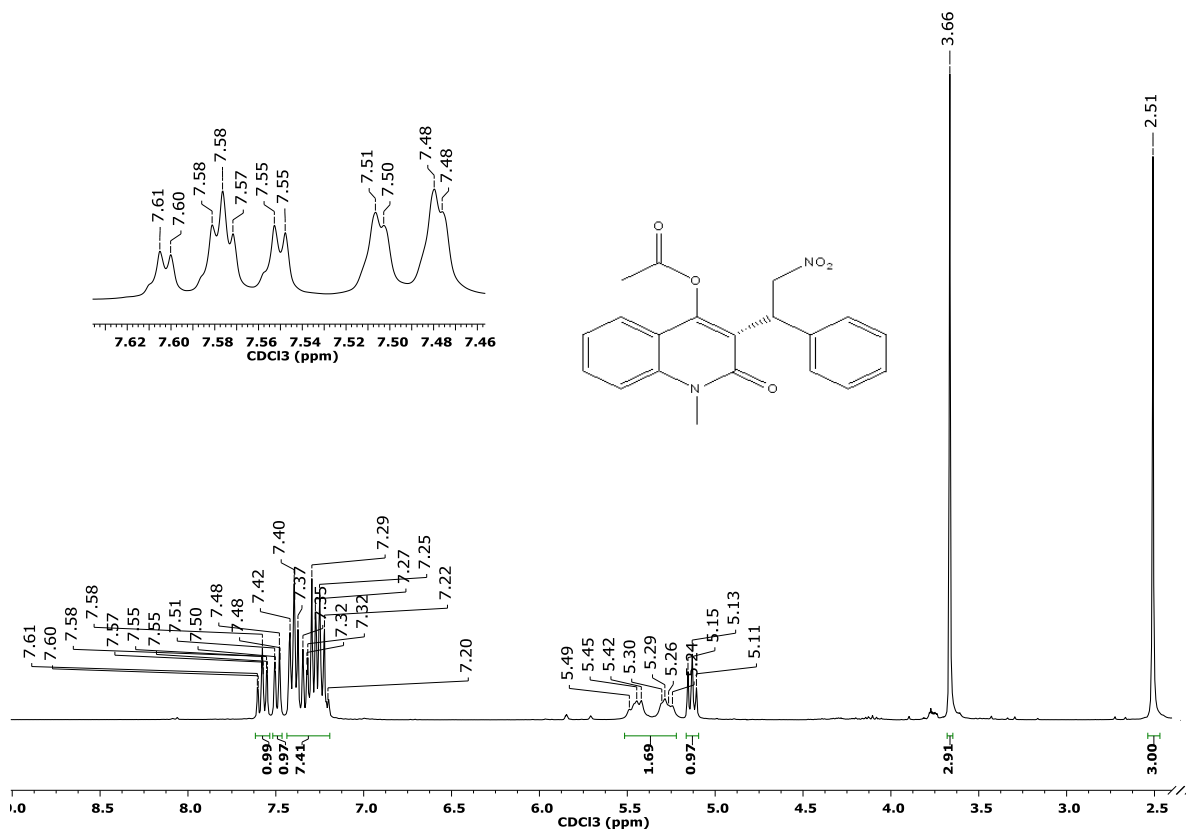


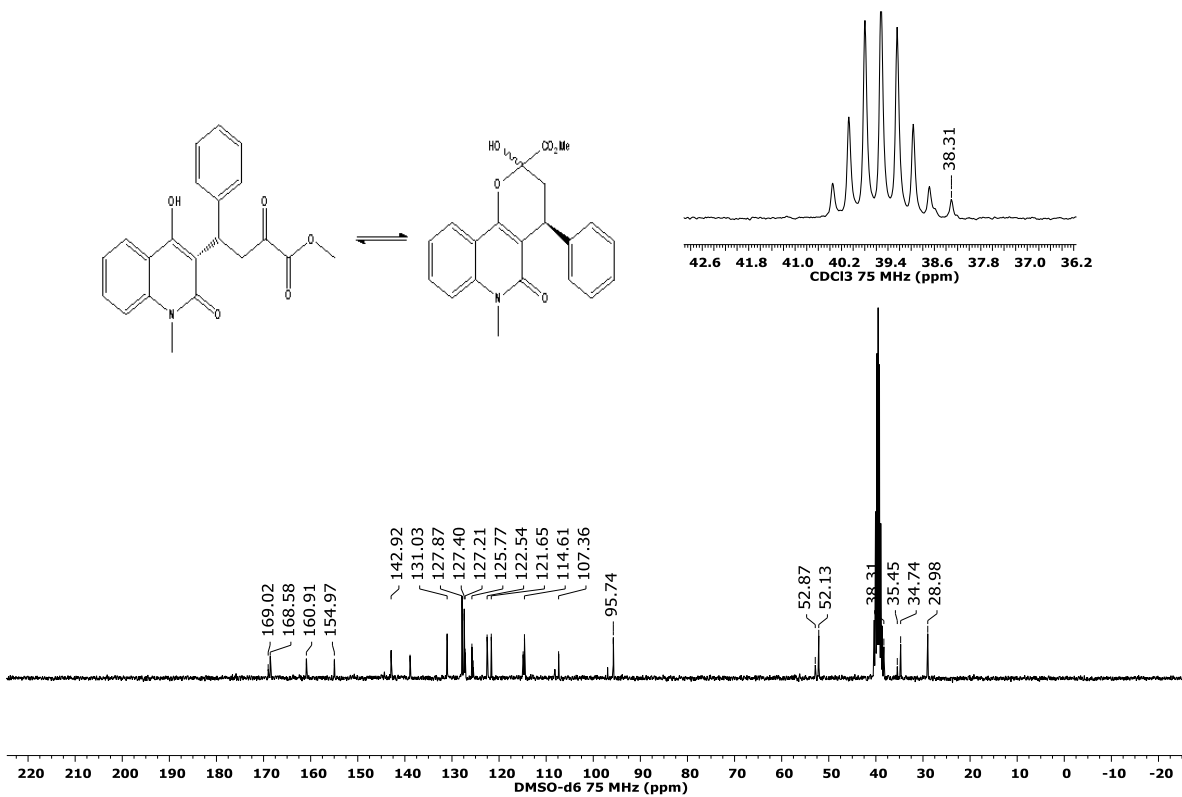
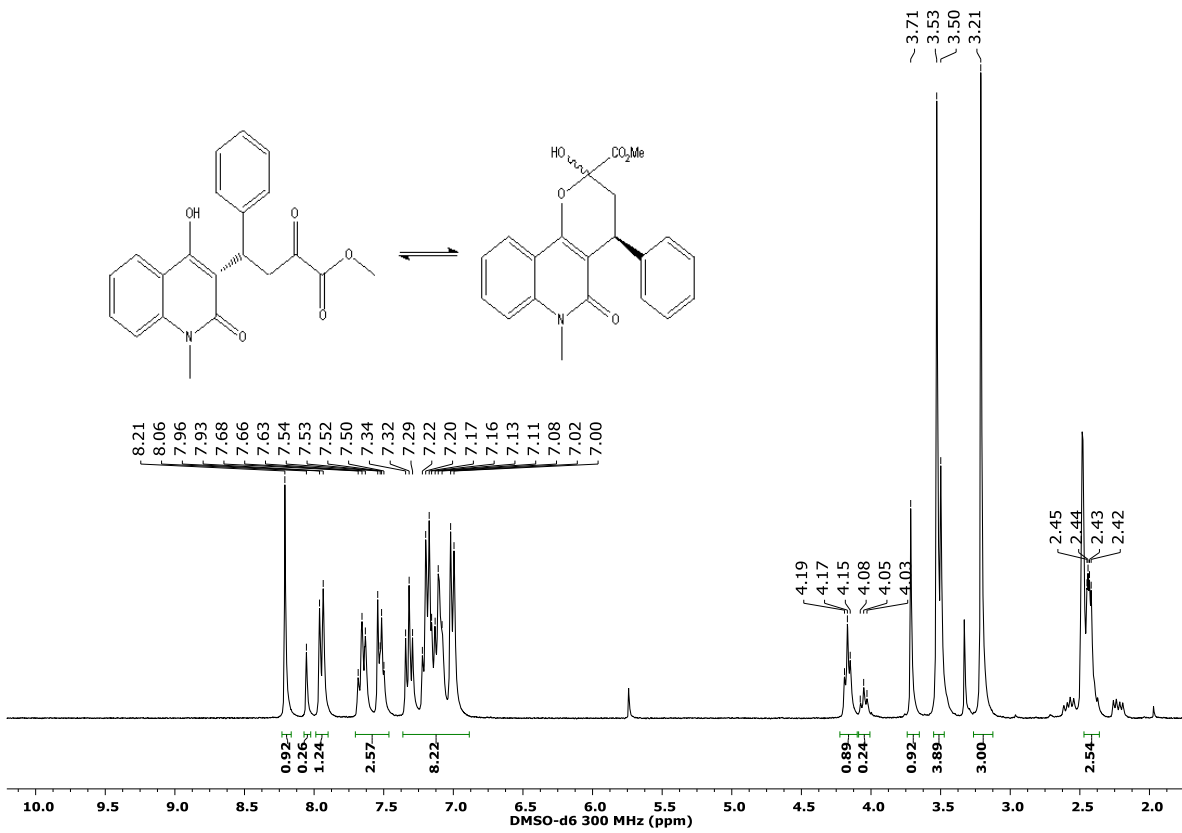
Sólido blanco, p.f.: 207-209 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (c 0.71, DMSO): +8.49° (82:18 r.e.). Se observa una mezcla de diastereoisómeros en una relación

79:21. **RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 8.21 (s, 0.92H), 8.06 (s, 0.26H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.46 (m, 3H), 7.36 – 6.89 (m, 8H), 4.17 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 0.24H), 3.71 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.43 (m, 3H). **RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆)** δ 169.02, 168.58, 160.91, 154.97, 142.92, 138.90, 131.03, 127.87, 127.40, 127.21, 125.77, 125.50, 122.54, 121.65, 114.89, 114.61, 107.36, 95.74, 52.87, 52.13, 40.61, 40.33, 40.06, 38.31, 35.45, 34.74, 28.98. EMAR C₂₁H₂₀NO₅ = m/z [M+H]⁺ calc. 366.1336 obs. 366.1332

ANEXO: ESPECTROS DE RMN







Referencias

- ¹ Wade, L. *Química Orgánica*. Vol 1, 7^a ed.
- ² Fujita, S.; “The stereoisogram approach for remedying discontents of stereochemical terminology” *Tetrahedron Asimmetry*, **2014**, 25, pp. 1612-1623.
- ³ Suzuki, M.; Rice, K.; “Chiral Resolution and Absolute Configuration of the Enantiomers of the Psychoactive “Designer Drug” 3,4-Methylenedioxypropylamphetamine” *Chirality*, **2015**, 27, pp. 287-293.
- ⁴ Zhang, J; “Proteomics profile of cellular response to chiral drugs: Prospects for pharmaceutical applications” *Proteomics*, **2010**, 10, pp. 888–893.
- ⁵ Peepliwal, A. K.; “A Review: Stereochemical consideration and eudismic ratio in chiral drug development” *J. Biomed. Sci. and Res.*, **2010**, 2, pp. 29-45.
- ⁶ Simth, W.; “Chiral Toxicology: It's the Same Thing...Only Different” *Toxicological Sciences*, **2009**, 110, pp. 4-30.
- ⁷ Hao, H.; Sun, J.; “Enantioselective Pharmacokinetics of Ibuprofen and Involved Mechanisms” *Drug Metabolism Reviews*, **2008**, 37, pp. 215-234.

⁸ Hauer, B; “Industrial methods for the production of optically active intermediates” *Angew. Chem. Int.*, **2004**, *43*, pp. 788 – 824.

⁹ IUPAC, “Basic terminology of stereochemistry”, *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, pp. 2193-2219.

¹⁰ Nacsa, E; “Direct, Biomimetic Synthesis of (+)-Artemone via a Stereoselective, Organocatalytic Cyclization” *Synthesis*, **2015**, *47*, pp. 2599–2602.

¹¹ Mahanth, P., Kumar, R., “CHIRAL SYNTHESIS: AN OVERVIEW” *IJPRD*, **2014**, *6*, pp. 070 - 078

¹² Chrzanowski, J; “Selected heterocycles with a stereogenic sulfur or phosphorus atom based on a phenol residue containing a chiral auxiliary” *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2017**, *192*, pp. 585-588.

¹³ Nicolaou, K. C., Sorensen, E. J., *classics in total synthesis: targets, Strategies, Methods*, **1996**, Eds.; Wiley-VCH: New York.

¹⁴ Worgull, D.; Pietruzka, J.; “Asymmetric Bio- and Organocatalytic Cascade Reaction – Laccase and Secondary Amine-Catalyzed α -Arylation of Aldehydes” *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, pp. 1822–1830.

¹⁵ Arroyo, M.; “Biocatálisis y biotecnología” *arbor*, **2014**, *190*, a156.

-
- ¹⁶ Ya-Ping, X.; “Enzymatic asymmetric synthesis of chiral amino acids” *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, pp. 1516-1561.
- ¹⁷ Kraft, S.; “Recent Advances in Asymmetric Hydrogenation of Tetrasubstituted Olefins” *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, pp.11630-11641.
- ¹⁸ Dalko, P.; “In the Golden Age of Organocatalysis” *Ang. Chem. Int.*, **2004**, *43*, pp. 5138–5175.
- ¹⁹ List, B.; Bae, H.; “Approaching sub-ppm-level asymmetric organocatalysis of a highly challenging and scalable carbon-carbon bond forming reaction” *Nature Chemistry*, **2018**, *10*, pp. 888–894.
- ²⁰ List, B.; Seayad, J.; “Asymmetric organocatalysis” *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, pp. 719–724.
- ²¹ Xinhong Yu; “Hydrogen-Bond-Mediated Asymmetric Catalysis” *Chem. Asian J.*, **2008**, *3*, pp. 516 – 532.
- ²² List, B.; Martin, N.; “Organocatalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of Nitroolefins” *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, pp. 8976-8977.
- ²³ Takemoto, Y.; “Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts” *J. Am. Chem. Soc.* , **2003**, *125*, pp. 12672-12673.

-
- ²⁴ Shi, M.; Sun, Y.; “Applications of Chiral Thiourea-Amine/Phosphine Organocatalysts in Catalytic Asymmetric Reactions” *ChemCatChem*, **2017**, *9*, pp. 718 – 727
- ²⁵ Sebesta, R.; Zabka, M.; “Experimental and Theoretical Studies in Hydrogen-Bonding Organocatalysis” *Molecules*, **2015**, *20*, pp. 15500-15524.
- ²⁶ Rawal, V.; Malerich, J.; “Chiral Squaramide Derivatives are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts” *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, pp. 14416–14417
- ²⁷ Jørgensen, k.; Alemán, J.; “Squaramides: Bridging from Molecular Recognition to Bifunctional Organocatalysis” *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, pp. 6890 – 6899
- ²⁸ Takemoto, Y.; Okino, T.; “Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea” *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, pp. 119-125.
- ²⁹ Schreiner, P.; Jakab, G.; “(Thio)urea Organocatalyst Equilibrium Acidities in DMSO” *Org. Lett.*, **2012**, *14*, pp. 1724–1727.
- ³⁰ Cheng, J.; Ni, X.; “Squaramide Equilibrium Acidities in DMSO” *Org. Lett.*, **2014**, *16*, pp. 1786–1789.
- ³¹ Hernández, M.; Jiménez, E.; “Design and application of a bifunctional organocatalyst guided by electron density topological analyses” *Catal. Sci. Technol.*, **2017**, *7*, pp. 4470–4477.
- ³² Hernández, M.; Díaz, H.; En proceso

-
- ³³ Goldfuss, B.; Wolf, F.; “Asymmetric Michael Additions of 4-Hydroxycoumarin to β -Nitrostyrenes with Chiral, Bifunctional Hydrogen-Bonding Catalysts” *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, pp. 1762–1768.
- ³⁴ Sebesta, R.; Modrocká, V.; “Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydrofurocoumarins by Squaramide-Catalyzed Michael Addition/Cyclization of 4-Hydroxycoumarins with β -Nitrostyrenes” *ChemistrySelect*, **2018**, *3*, pp. 1466–1471.
- ³⁵ Yan, M.; Wang, J.; “Organocatalytic asymmetric conjugate addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to β,γ -unsaturated α -ketoesters” *ARKIVOC*, **2010**, *9*, pp. 229-243.
- ³⁶ Stead, D.; Sanderson, A.; “A New Sparteine Surrogate for Asymmetric Deprotonation of *N*-Boc Pyrrolidine” *Org. Lett.*, **2008**, *10*, pp. 1409–1412
- ³⁷ Birinci, B.; Barut, B.; “Synthesis of Some Novel 2-Substitutedbenzyl-(4)7-phenyl-1*H*-benzo[d]imidazoles in Mild Conditions as Potent Anti-Tyrosinase and Antioxidant Agents” *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2016**, *349*, pp. 881–888.
- ³⁸ Tydlitát, J.; kulhánek, J.; “1, 2-Disubstituted Hexahydro-1*H*-benzo [d] imidazoles: Synthesis, Characterization, and Stability” *Synthesis*, **2010**, *22*, pp. 3934-3940.
- ³⁹ Suez, G.; Bloch, V.; “Design and Development of Bioinspired Guanine-Based Organic Catalyst for Asymmetric Catalysis” *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *11*, pp. 2118–2122

-
- ⁴⁰ Rawal, V.; Zhu, Y.; “Squaramide-catalyzed enantioselective Michael addition of diphenyl phosphite to nitroalkenes” *Angew. Chem. Int.*, **2010**, *49*, pp. 153 –156.
- ⁴¹ Hernández, M.; Jiménez, I.; “Bifunctional Thioureas with α -Trifluoromethyl or Methyl Groups: Comparison of Catalytic Performance in Michael Additions” *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, pp. 7419–7431
- ⁴² Constantieux, T.; Sanchez, M.; “A Cooperative Participation of the Amido Group in the Organocatalytic Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters by Michael Addition with β -Ketoamides” *Org. Lett.*, **2011**, *13*, pp. 3296–3299.
- ⁴³ Tsvetkov, E.; Kabachnik, M.; *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR Division of Chemical Science*, **1978**, *27*, 1743-1746.
- ⁴⁴ Barange, D.; Yao, C.; “Synthesis of C3-nitroalkylated-4-hydroxycoumarin and hydroxyiminodihydrofuroquinolinone derivatives via the Michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to β -nitrostyrenes” *Tetrahedron*, **2011**, *67*, pp. 2870-2877.

⁴⁵ Stones, G.; Gibson, C.; “Investigation of macrocyclisation routes to 1,4,7-triazacyclononanes: efficient syntheses from 1,2-ditosylamides” *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, pp. 374-384.

⁴⁶ Miller, D.; Hamada, H.; “Optically active derivatives of imidazolines. .alpha.-Adrenergic blocking properties” *J. Med. Chem.* 1980, 23, pp. 1232–1235.

⁴⁷ Lao, J.; Yan, M.; “The effect of hydrogen bond donors in asymmetric organocatalytic conjugate additions” *Tetrahedron Asymmetry.*, **2009**, 20, pp. 2818–2822.