



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

**APLICACIÓN DE RECEPTORES QUIRALES CON SIMETRÍA
 C_2 AL RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE CARBOXILATOS.**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO**

**PRESENTA
RICARDO ORTIZ RICO**



MÉXICO, D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: José Manuel Méndez Stivalet

VOCAL: Profesor: José Federico del Río Portilla

SECRETARIO: Profesor: Marcos Hernández Rodríguez

1er SUPLENTE: Profesor: Daniel Méndez Iturbide

2° SUPLENTE: Profesor: Martín Andrés Iglesias Arteaga

EL PRESENTE TRABAJO FUE DESARROLLADO EN EL LABORATORIO 1-2 DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM, CON EL FINANCIAMIENTO DE DGAPA-UNAM (PAPIIT IB201312-RR281312)

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Marcos Hernández Rodríguez

SUSTENTANTE:

Ricardo Ortiz Rico.

Este trabajo se presentó en:

- Simposio Interno, 2011 del Instituto de Química, UNAM.
- Octava reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Puebla, Puebla, marzo, 2012.
- Gordon Conference on Stereochemistry, Rhode Island, E. U., Agosto 2012.
- Novena reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Boca del Río, Veracruz, abril de 2013.

Dio lugar al artículo:

Recognition of chiral carboxylates by 1,3-disubstitutedthioureas with 1-arylethyl scaffolds.

Trejo-Huizar K. E., Ortiz-Rico R., Peña-González M. A., Hernández-Rodríguez M., *New J. Chem.*, 2013, **37**, 2610.

Contenido

Abreviaturas.....	5
Índice de compuestos.....	7
1. Introducción y antecedentes.....	8
Química supramolecular.....	8
Receptores de aniones.....	10
Carboxilatos quirales.....	12
Asociación.....	14
2. Objetivos.....	16
3. Resultados y discusión.....	17
Síntesis tioureas 1,3 disustituidas.....	17
Síntesis de (S)-9-antracencil etilamina.....	17
Síntesis de tioureas quirales con 1-aril etilo.....	18
Reconocimiento de carboxilatos quirales por tioureas.....	19
Síntesis de receptores neutros con (S)-1- α -naftiletilamina.....	27
Reconocimiento molecular de receptores neutros con (S)-1- α -naftiletilamina.....	31
4. Conclusiones.....	41
5. Parte experimental.....	42
Aspectos generales.....	42
Síntesis.....	43
Procedimiento general para la síntesis de las tioureas 1-4.....	44
6. Bibliografía.....	54
7. Anexos.....	56
Anexo I: Desarrollo Matemático para el cálculo de las constantes de asociación.....	56
Anexo II: Difracción de Rayos X.....	58
Anexo III. Copia del artículo.....	61

Abreviaturas.

AcO⁻: Ion acetato.

AcOEt: Acetato de etilo.

AIBN: Azabisisobutironitrilo

Cbz: Formiato de bencilo.

CCF: Cromatografía en capa fina.

CF: Cromatografía flash.

DMF: Dimetil formamida.

DMSO: Dimetil sulfóxido.

Diox: Dioxano.

EMAR (FAB): Espectroscopia de masas de alta resolución, bombardeo de átomos rápidos (fast atom bombardment) .

EM-IE: Espectrometría de masas de impacto electrónico.

Et₂O: Éter etílico.

EtOH: Etanol.

Hx: Hexano.

Hz: Hertz.

MeOH: Metanol.

NBS: *N*-bromo succinimída.

NBu₄: Tetrabutilamonio.

NBu₄AcO: Acetato de tetrabutilamonio.

p.f.: Punto de fusión.

ppm: Partes por millón.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

TA: Temperatura ambiente.

TEA: Trietilamina.

THF: Tetrahidofurano.

Los desplazamientos químicos (δ) de resonancia se reportan en ppm. La multiplicidad de las señales en espectros de RMN ¹H se indica con las abreviaturas descritas a continuación:

s: singulete.

d: doblete.

t: triplete.

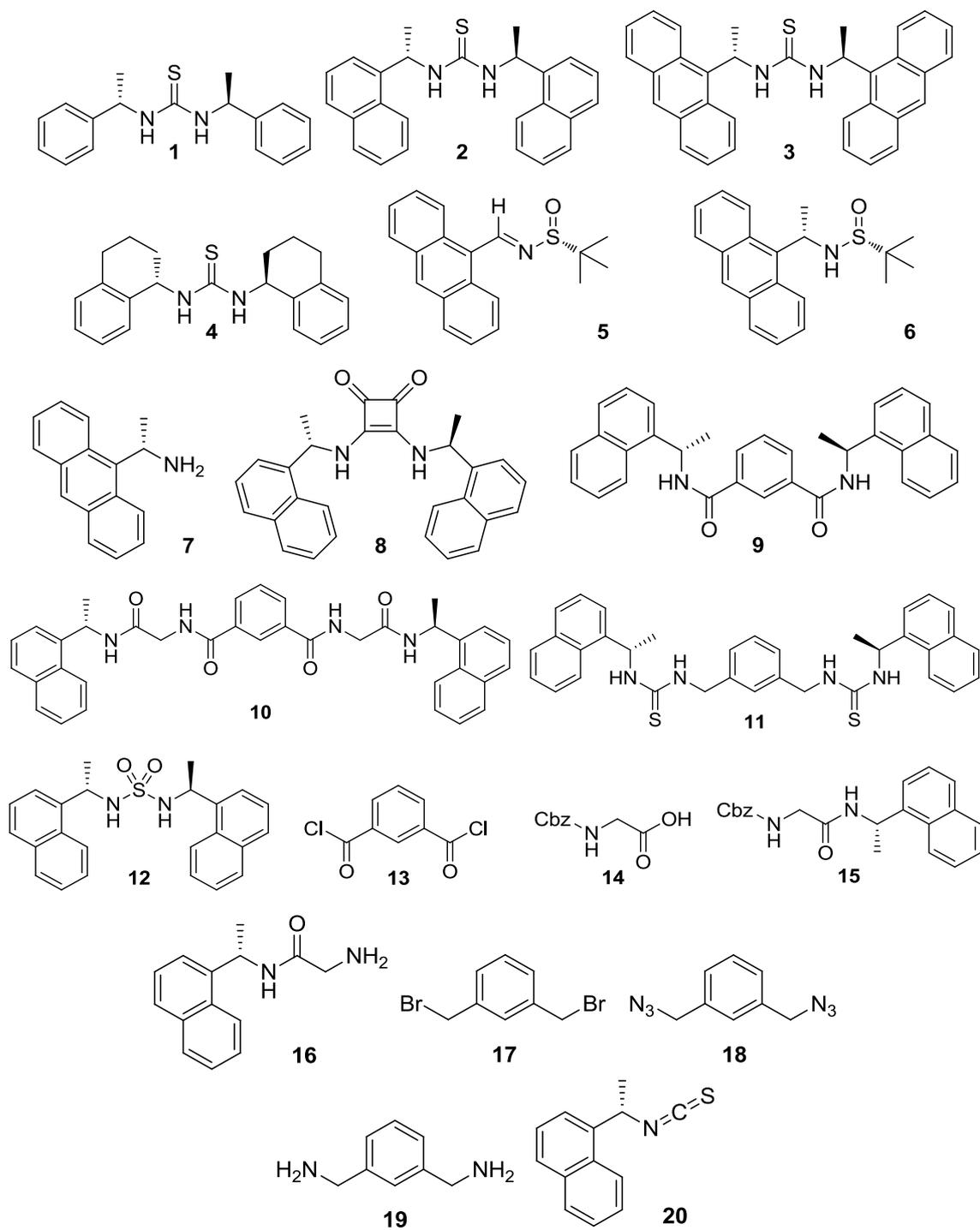
c: cuadruplete

q: quintuplete.

m: multiplete.

a: ancha.

Índice de compuestos.



1. *Introducción y antecedentes.*

Química supramolecular.

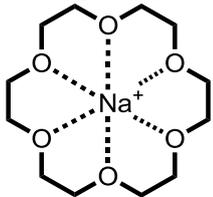
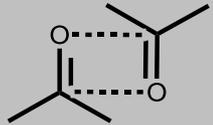
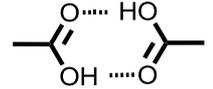
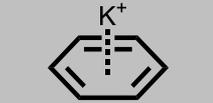
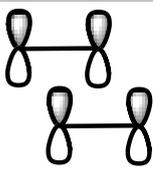
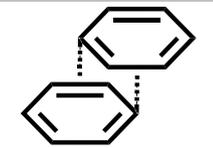
La química supramolecular es una disciplina con un campo de estudio muy extenso, debido al gran alcance que ha tenido en diferentes áreas de la ciencia. Por lo anterior contar con una definición que abarque la totalidad de los sistemas que estudia es un reto, una definición adecuada fue propuesta por Jean Marie Lehn: "la química del ensamblado molecular y la unión intermolecular." Otros autores la definen como "la química de uniones no covalentes".¹

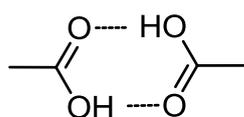
Al considerar un sistema supramolecular, el caso más simple se tiene cuando sólo dos moléculas interactúan de manera no covalente, y se le da el nombre de aducto, complejo o supramolécula. A una de las dos especies se le llama anfitrión, ligando o receptor y a la otra huésped, ligante o sustrato. Normalmente el receptor es una molécula grande o un compuesto cíclico, que posee una cavidad o sitio específico de unión y el sustrato es una especie más simple como un catión o anión atómico, incluso una molécula simple (cargada o neutra) que, por su estructura, es susceptible a ensamblarse con el receptor.

Las interacciones no covalentes involucradas en la formación del aducto, comprenden un rango muy amplio de fuerzas atractivas y repulsivas, por lo tanto, al intentar describir el sistema, es importante considerar el efecto de que estas tienen sobre el receptor y el sustrato. Estas interacciones se presentan tanto en disolución, como en estado sólido y claramente la fuerza de unión en disolución depende del tipo de disolvente del sistema en estudio. En La tabla 1 se muestran las interacciones atractivas más comunes y sus características.

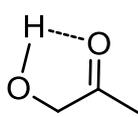
Las interacciones por puente de hidrógeno, son un caso especial de interacción entre dipolos y tienen la peculiaridad de ser direccionales, siendo más fuertes los lineales (Fig. 1a). Otra interacción muy común es la que se da entre orbitales π , se presenta entre especies aromáticas que se pueden alinear de forma paralela (sándwich), paralela desplazada o formando una T (Fig. 1b).

Tabla 1. Interacciones no covalentes.

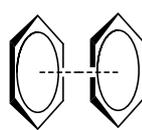
Interacción	Energía (kJ/mol)	Especies involucradas	Ejemplo
Iónica	100 a 350	$\ominus \oplus$	Na^+Cl^-
Ión-dipolo	50 a 200	$\ominus \overset{\delta+}{\text{---}} \overset{\delta-}{\text{---}}$	
Dipolo-dipolo	5 a 50	$\overset{\delta+}{\text{---}} \overset{\delta-}{\text{---}} \overset{\delta-}{\text{---}} \overset{\delta+}{\text{---}}$	
Puente de Hidrógeno	4-160	$\overset{\delta+}{\text{---}} \overset{\delta-}{\text{---}} \text{---} \overset{\delta+}{\text{H}} \text{---} \overset{\delta-}{\text{---}}$	
Catión-electrones π	5 a 80	$\oplus \overset{\delta-}{\text{---}} \overset{\delta-}{\text{---}}$	
Entre Orbitales π	0 a 50		
Van der Waals	0 a 5	$\overset{\delta+}{\text{---}} \overset{\delta-}{\text{---}} \overset{\delta-}{\text{---}} \overset{\delta+}{\text{---}}$	

a) Puentes de hidrógeno

Lineal



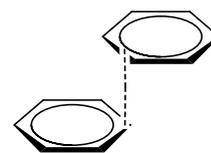
Angular

b) interacciones π - π 

Sandwich



Forma de T



Paralelo desplazado

Figura 1.

Receptores de aniones.

El diseño de receptores de aniones, a diferencia del de cationes, presenta algunas dificultades adicionales por varias razones; los aniones son más grandes que los cationes isoelectrónicos correspondiente (e.g. Cl^- vs K^+), por lo tanto la asociación de aniones es más débil por su naturaleza difusa. Otros factores que afectan la asociación de aniones son la sensibilidad al pH (se protonan a pH bajos y pierden su carga). Otro factor a considerar es que los aniones tienen una gran variedad de geometrías y esto exige un mayor grado de diseño y complementariedad para lograr la selectividad de un anión en particular (Fig. 2).²

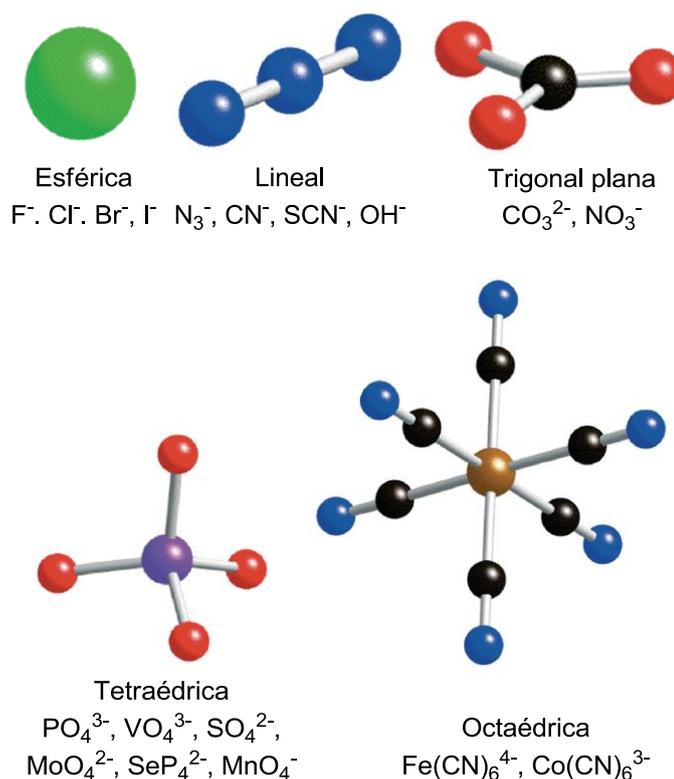
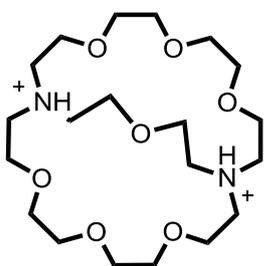


Figura 2. Formas de los aniones.

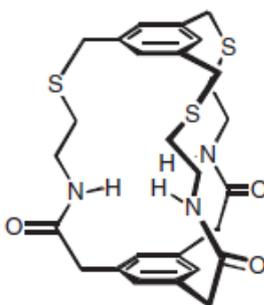
En cuestión de receptores de aniones sintéticos, se han estudiado gran variedad de sistemas neutros, cargados, con centros metálicos y compuestos macrocíclicos que ofrecen cavidades de distintos tamaños. Los primeros receptores reportados poseen heteroátomos cargados de manera positiva que cumplen la función de atraer al anión

por interacciones electrostáticas o dipolares. En la figura 3 se muestran algunos receptores. La estructura del inciso a) pertenece a una serie de compuestos conocidos como criptandos, los cuales pueden albergar aniones como cloruro y fueron sintetizados por Lehn en 1957.³ La estructura b) incluye grupos amida, la asociación es posible por los puentes de hidrógeno formados y fue sintetizada por Pascal en 1986.⁴ El receptor c) tiene dos cargas positivas, está formado por anillos de pirrol, es capaz de albergar el ión fluoruro en su cavidad y fue sintetizado por Woodward en 1983.⁵

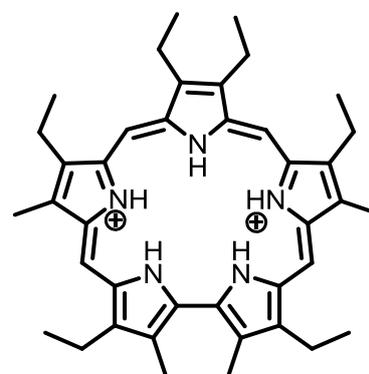
a) Criptando



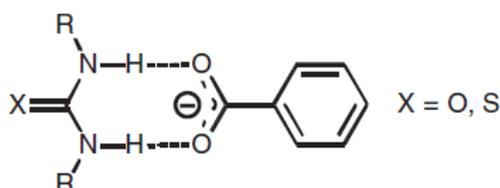
b) Amida



c) Macrocielo de pirrol

**Figura 3.** Receptores de aniones.

Una clase interesante de aniones son los carboxilatos, que se derivan de la desprotonación de ácidos carboxílicos. Estos aniones se encuentran a pH fisiológico y están presentes en aminoácidos, fármacos y también en la industria alimenticia. Un receptor común para carboxilatos son las (tio)ureas 1,3 sustituidas las cuales forman dos puentes de hidrógeno con los carboxilatos⁶ (Fig. 4).

**Figura 4.** Aducto (tio)urea-carboxilato.

Carboxilatos quirales.

Los enantiómeros poseen las mismas propiedades físicas y químicas, con excepción de las llamadas quiroópticas, entre ellas la más conocida es la rotación óptica. Sin embargo, en los sistemas biológicos los enantiómeros presentan diferentes propiedades. Considerando que estos sistemas están constituidos exclusivamente por un enantiómero en sus bloques de construcción (D-carbohidratos y L-aminoácidos) la interacción con cada enantiómero será diferente, a este fenómeno se le llama enantiomerismo y el efecto de estas interacciones da origen a un amplio campo de estudio. En cuestión de ácidos carboxílicos quirales, algunos pueden presentar enantiomerismo como se muestra en la figura 5.⁷

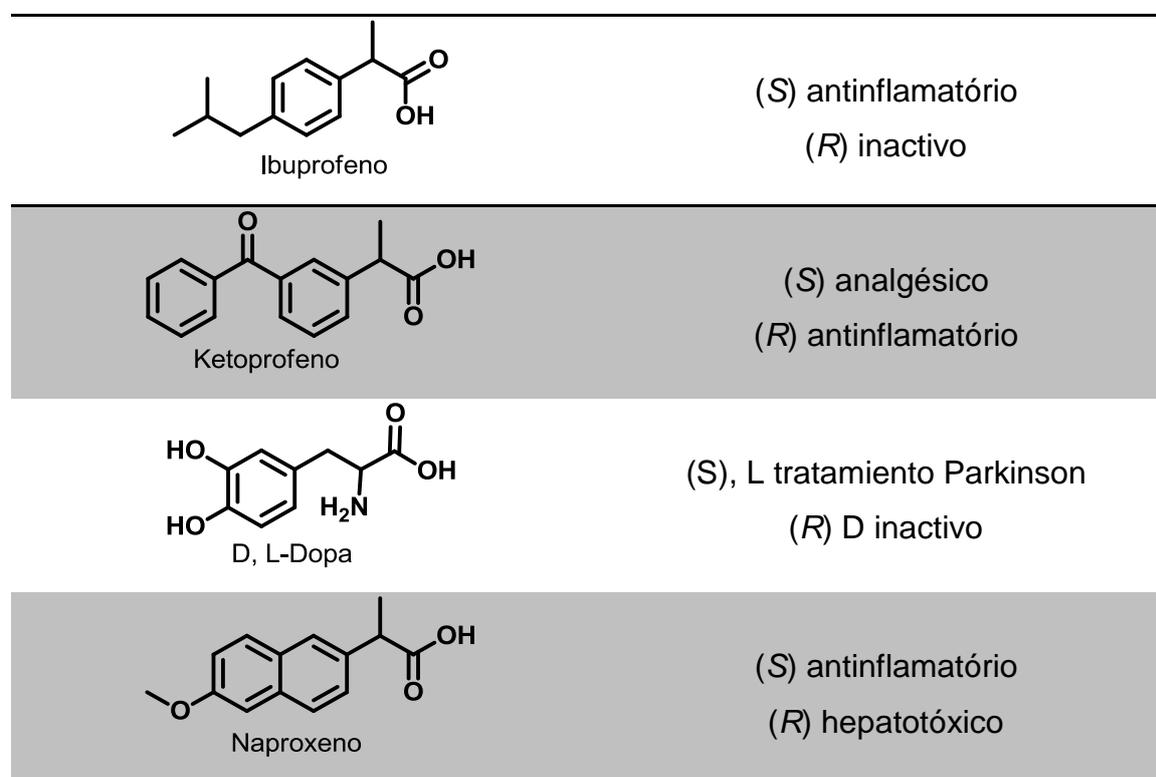


Figura 5. Algunos fármacos que presentan enantiomerismo.

Los efectos que puedan tener uno u otro enantiómero en el organismo es muy variado y el primer modelo para explicar estos efectos fue el de los tres puntos de contacto donde un enantiómero tiene complementariedad en al menos tres sitios con su receptor y el otro no⁸ (Fig. 6). Al enantiómero que presenta la actividad requerida se le denomina eutómero y al que no, se le llama distómero.

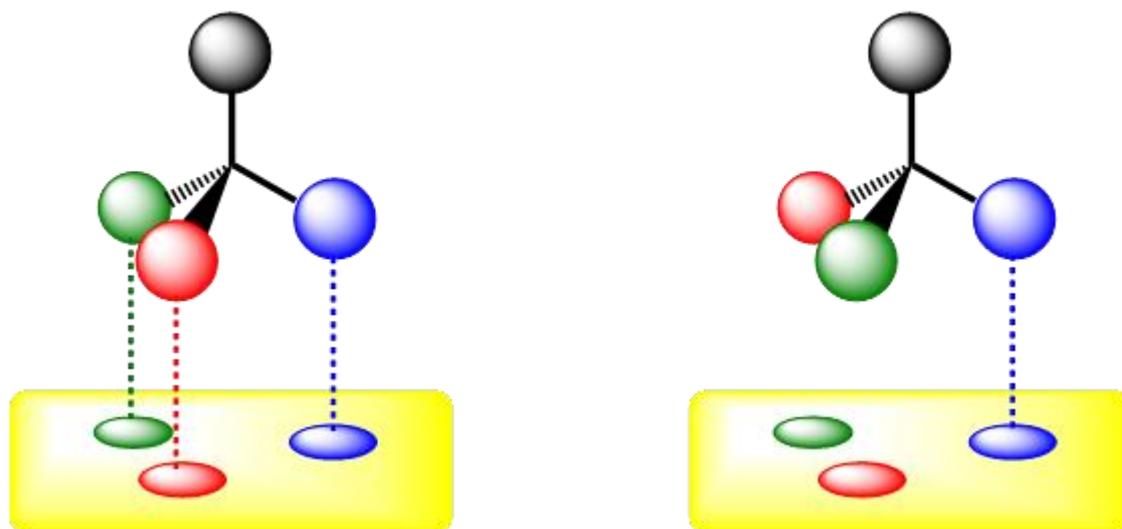


Figura 6. Tres puntos de contacto.

Para reconocer carboxilatos quirales se han estudiado poliaminas y guanidinas quirales, las cuales se protonan en presencia de un ácido quiral. Por otro lado se han diseñado receptores neutros que se complejan con los carboxilatos; e incluyen funciones amida o tiourea.⁹ Una característica de los receptores cargados, a diferencia de los neutros, es que poseen la capacidad de unirse con más fuerza al sustrato, por la atracción electrostática que ejercen sobre éste. Sin embargo, los receptores neutros, al no tener una asociación tan fuerte, pueden discriminar mejor a los enantiómeros debido a que la manifestación de las interacciones secundarias que producen el reconocimiento no se ven opacadas por la fuerza de la asociación (Fig. 7).

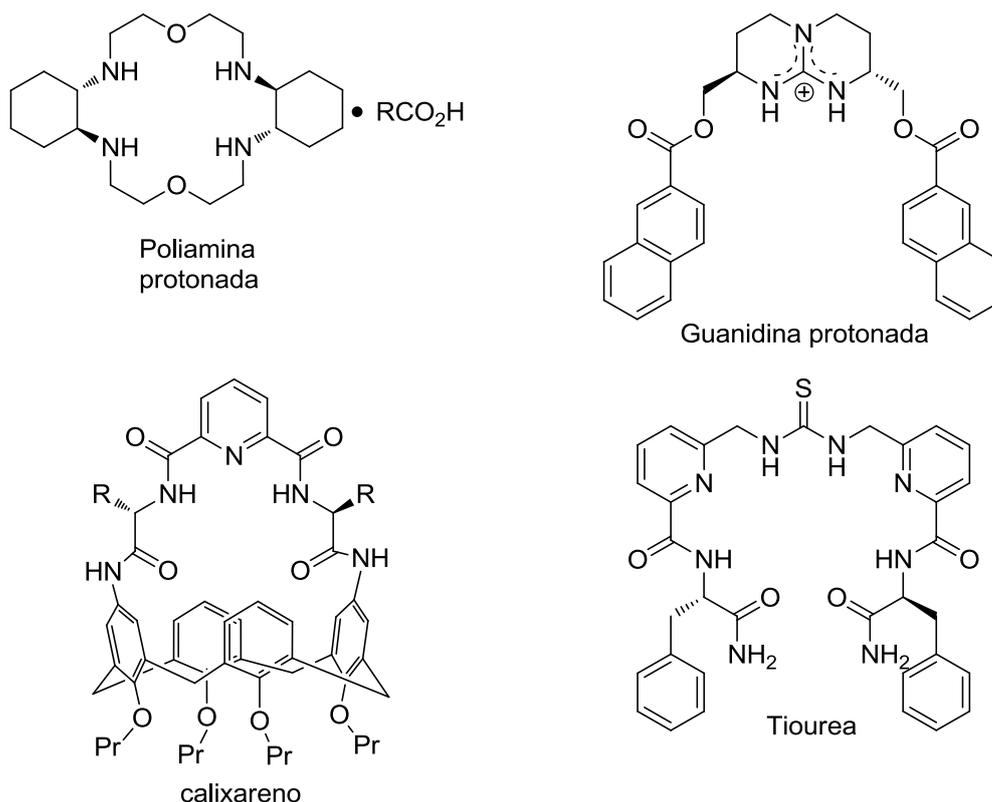
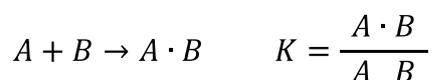


Figura 7.Receptores de carboxilatos quirales.

Asociación.

El objetivo principal en el diseño de receptores es la discriminación entre distintos sustratos. Una forma de medir la afinidad de un receptor con un sustrato en particular es la constante de asociación, que representa el equilibrio termodinámico del proceso de unión.



La asociación es un proceso termodinámico que está relacionado con su energía libre y por lo tanto con la ecuación de Gibbs:

$$\Delta G = -RT \ln K$$

De tal manera que una constante de asociación de 1.5 M^{-1} representa, en términos de energía 1.05 kJ/mol (0.25 kcal/mol) con 60% del complejo asociado y otra de 100 M^{-1} , 11.5 kJ/mol (2.5 kcal/mol) lo que implica 98.6% del complejo asociado. La selectividad "S" es simplemente el cociente de las constantes de asociación de cierto ligante y otro.

Una forma para determinar experimentalmente las constantes de asociación entre un receptor y un ligante es mediante la titulación del receptor, con una disolución del sustrato. A la titulación se le da seguimiento usando técnicas espectroscópicas o calorimétricas como: RMN ^1H , Fluorescencia o Calorimetría Isotérmica (ITC por sus siglas en inglés). Cada una de estas técnicas detecta distintas características del proceso de complejación y opera sobre diferentes rangos de sensibilidad. Típicamente, en RMN se trabaja con concentraciones de 10^{-3} M, en Calorimetría con 10^{-4} M y para UV/visible o Fluorescencia 10^{-5} M o menor.

2. **Objetivos.**

- **Objetivo General.**

Evaluar el reconocimiento molecular del (*R*) y (*S*) mandelato por distintos receptores quirales neutros.

- **Objetivos Particulares.**

- Sintetizar la (*S*)-9-antraceniethylamina.
- Estudiar la formación de aductos supramoleculares entre carboxilatos y tioureas 1,3-disustituidas con fragmentos 1-ariletilo.
- Sintetizar otros receptores quirales neutros con 1-naftiletilo y estudiar la asociación que tienen frente a los enantiómeros del carboxilato.

3. Resultados y discusión.

Síntesis de tioureas 1, 3 disustituidas.

Se planteó el estudio de reconocimiento de carboxilatos quirales con diferentes tioureas de simetría C_2 y fragmentos 1-ariletilo (**1-3**) y tetrahidronaftilo (**4**) (Fig. 8). Cabe mencionar que en un estudio previo se estableció que la simetría C_2 es un requerimiento para la enantiodiferenciación de carboxilatos quirales.¹⁰

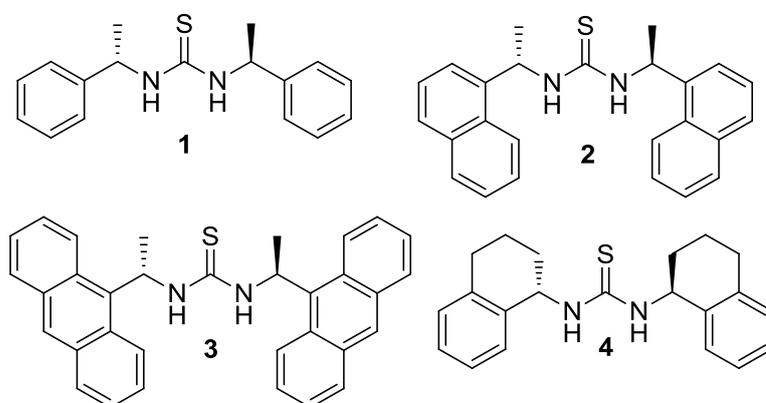
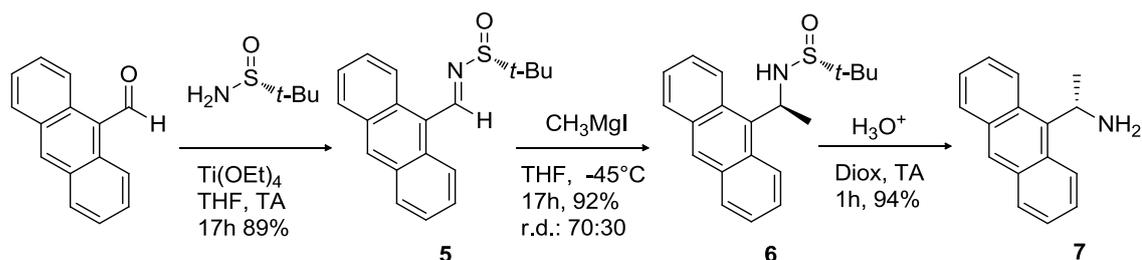


Figura 8. Tioureas sintetizadas.

Síntesis de (S)-9-antracencil etilamina.

La amina precursora de la tiourea **3** no se encuentra comercialmente por lo que se obtuvo mediante la sulfinamida de Ellman,¹¹ conocida por ser un auxiliar robusto y confiable. Para llevar a cabo la síntesis se utilizó como materia prima el 9-antranaldehído, el cual se condensa con la sulfinamida en presencia de tetraetóxido de titanio obteniendo la sulfinilimina **5**.

Posteriormente se adicionó el grupo metilo de forma diastereoselectiva con yoduro de metilmagnesio. Los diasterómeros se separaron por CF ($\Delta R_f = 0.2$, Hx/AcOEt en CCF) y el auxiliar quiral se removió en condiciones ácidas para obtener la amina **7** (Esquema 1).¹² La configuración de la amina se asignó mediante la rotación óptica comparándola con la descrita en la literatura.¹³



Esquema 1. Obtención de (*S*)-9-antraceneetil amina.

La adición del grupo metilo procede de forma diastereoselectiva ya que el magnesio se coordina al oxígeno del sulfonilo, formando un estado de transición cíclico que favorece el ataque del metilo por la cara *Si* de la imina, ya que la conformación más estable es la que permite que el *tert*-butilo y el ariletilo estén en posición ecuatorial (Fig. 9).

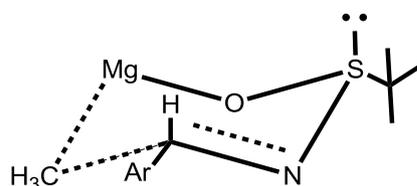
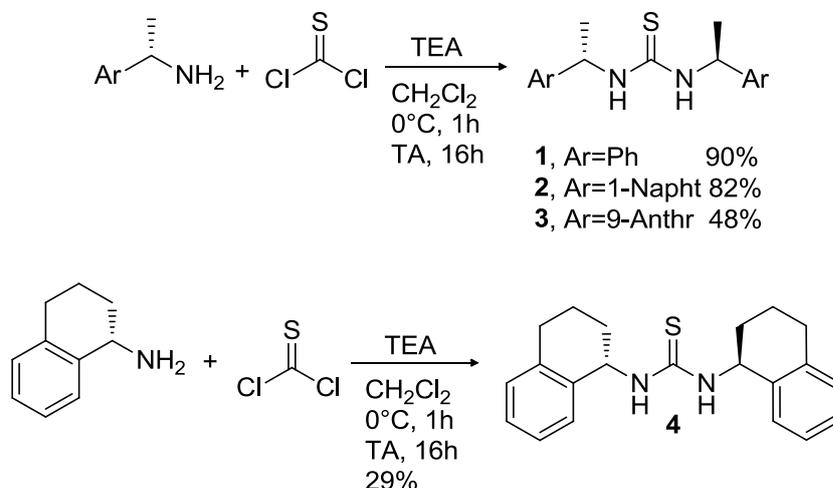


Figura 9. Estado de transición cíclico formado entre el CH_3MgI y la sulfonilimina **5**.

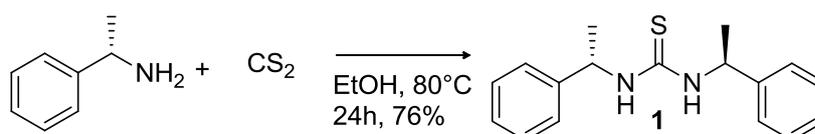
Síntesis de tioureas quirales con 1-aryl etilo.

La síntesis de las tioureas con simetría C_2 (**1-4**) se llevó a cabo por adición de la amina quiral al tiofosgeno en presencia de trietilamina, como se muestra en el esquema 2.



Esquema 2. Síntesis de **1-4**.

Por otro lado, se buscó un método que sustituyera al tiofosgeno, por su alta toxicidad. Para ello se empleó el disulfuro de carbono en tubo sellado y condiciones reportadas en la literatura.¹⁴ Se tuvo que hacer la modificación en tubo sellado para mantener el disulfuro de carbono en el medio de reacción y obtener un buen rendimiento. El producto se obtiene con buena pureza y sólo se recrystaliza para eliminar el olor a ácido sulfhídrico del sólido. Cabe mencionar que es una alternativa más amigable y servirá para futuras síntesis (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de tioureas con disulfuro de carbono.

Reconocimiento de carboxilatos quirales por tioureas.

Como modelo de complejación se estudió primero el ión acetato (como NBu₄AcO). Para determinar la estequiometría del aducto tiourea-carboxilato, se ejecutó el método de variaciones continuas de Job,¹⁵ el cual consiste en la preparación de diversas disoluciones con tiourea y carboxilato en distintas relaciones estequiométricas, obteniendo en cada mezcla el espectro de RMN ¹H. Para este fin, se empleó la tiourea **1**. Graficando la fracción mol de acetato contra la concentración total de la tiourea ($[T_0]$) multiplicada por la variación del desplazamiento químico del NH ($\Delta\delta_{NH} = \delta_{NH_{obs}} - \delta_{NH_{tiourea\ libre}}$) se encontró un máximo en 0.5 de fracción mol, lo que representa 0.5 de acetato con 0.5 de tiourea y por lo tanto una relación 1 a 1 (Fig. 10).

Para determinar las constantes de asociación se llevaron a cabo titulaciones, en las que se registró la variación del δ_{NH} , con adiciones sucesivas del carboxilato. En este experimento existe un intercambio rápido entre la tiourea libre y el aducto tiourea-carboxilato, por lo que se observa un promedio de las señales del receptor libre y el aducto. Al añadirse de manera progresiva el acetato, el desplazamiento químico del NH aumenta hasta que, por saturación, se llega a un valor constante (Fig. 11).

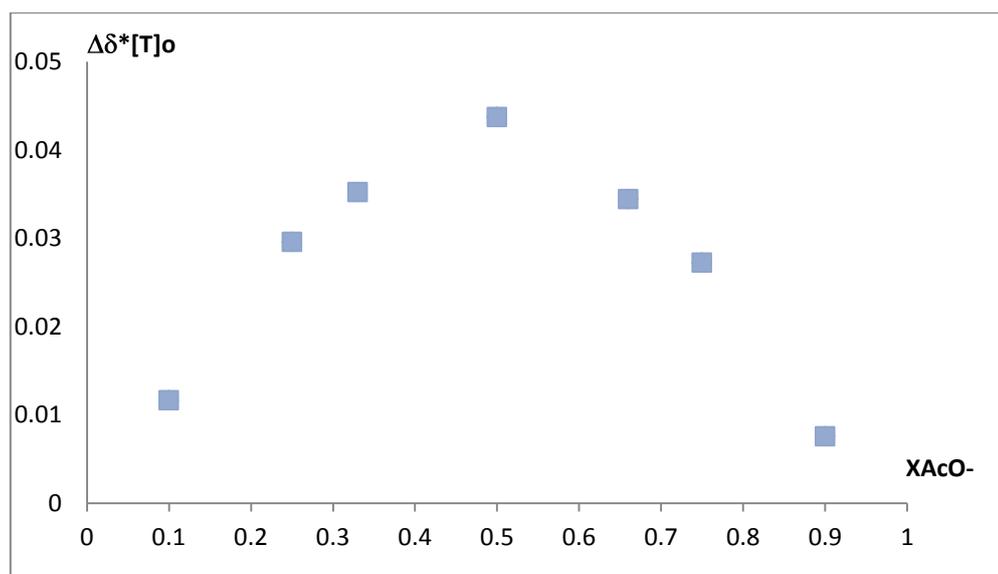


Figura 10. Curva de Job de la tiourea **1** y NBu_4AcO en $\text{DMSO-}d_6$.

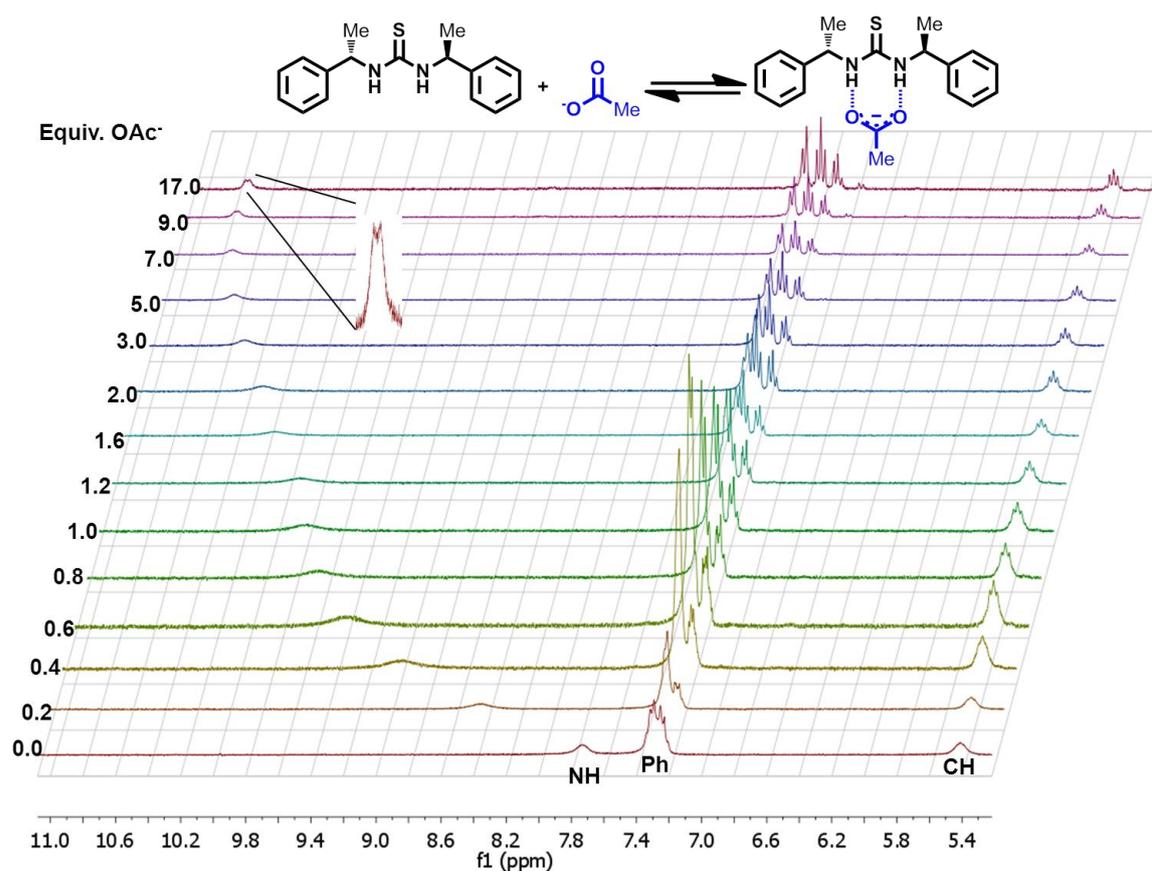


Figura 11. Titulación de tiourea **1** con NBu_4AcO en $\text{DMSO-}d_6$.

En el caso de la titulación de **1** con acetato, se puede obtener información estructural del aducto. El espectro de la tiourea **1** aislada tiene señales anchas debido a cambios conformacionales entre conforméromos $Z,Z \rightleftharpoons Z,E$. Al final de la titulación las señales aparecen como multipletes definidos, incluso se observa el acoplamiento entre N-H y C*-H, debido a que no hay cambios conformacionales y el protón del NH no se intercambia en disolución (Fig. 12). Por otra parte, el anillo aromático presenta multipletes definidos para los hidrógenos orto, meta y para. Esto sugiere que la rotación del grupo feniletilo está restringida. La señal de los hidrógenos orto tiene un desplazamiento químico mayor en el aducto supramolecular, lo que se puede atribuir a una interacción C-H—O¹⁶.

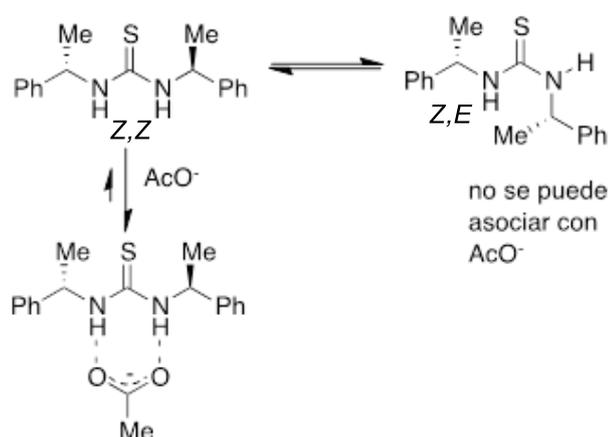


Figura 12. Equilibrios conformacionales de la tiourea libre y el complejo.

En el caso de la tiourea **2** se observa que el desplazamiento químico del NH cambia de 7.75 a 11.88 ppm (Fig. 13). De igual manera hay una ligera variación de los hidrógenos 8 y 2 del naftilo, indicando nuevamente una posible interacción secundaria CH-O (Fig. 14).

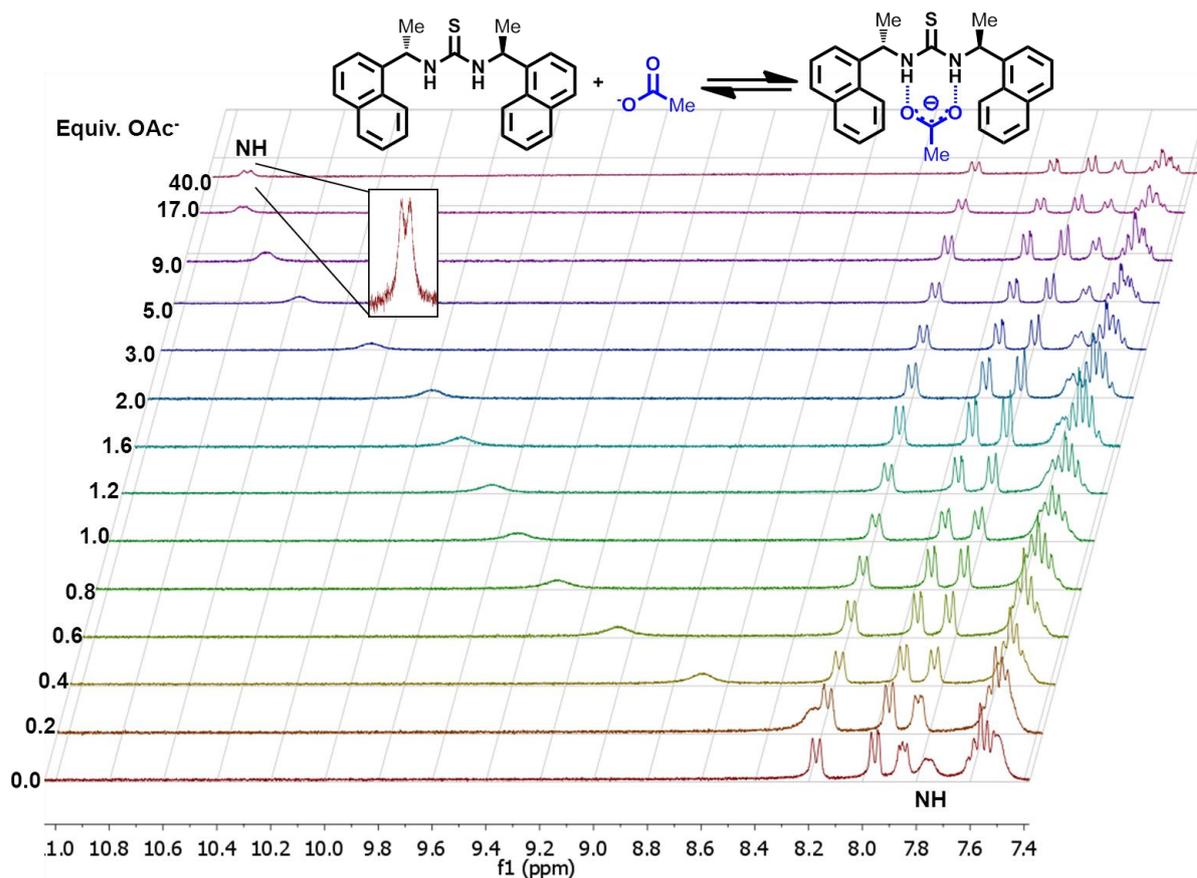


Figura 13. Apilado de espectros RMN ^1H , titulación de **2** con NBu_4AcO en $\text{DMSO}-d_6$.

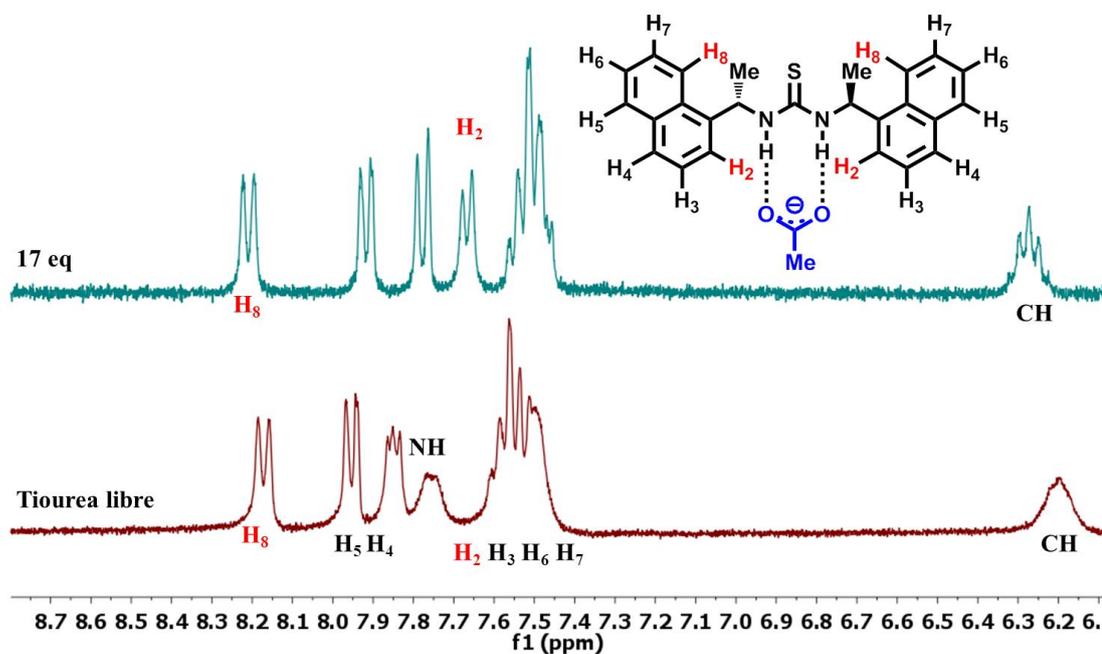


Figura 14. Titulación: espectros inicial y final de la tiourea **1** con AcO^- .

En el caso de la tiourea **4** la variación del desplazamiento químico del NH es de 1.5 ppm la cual es menor que en las otras tioureas. Además no se observó cambio significativo en los hidrógenos del sistema aromático (Fig. 15).

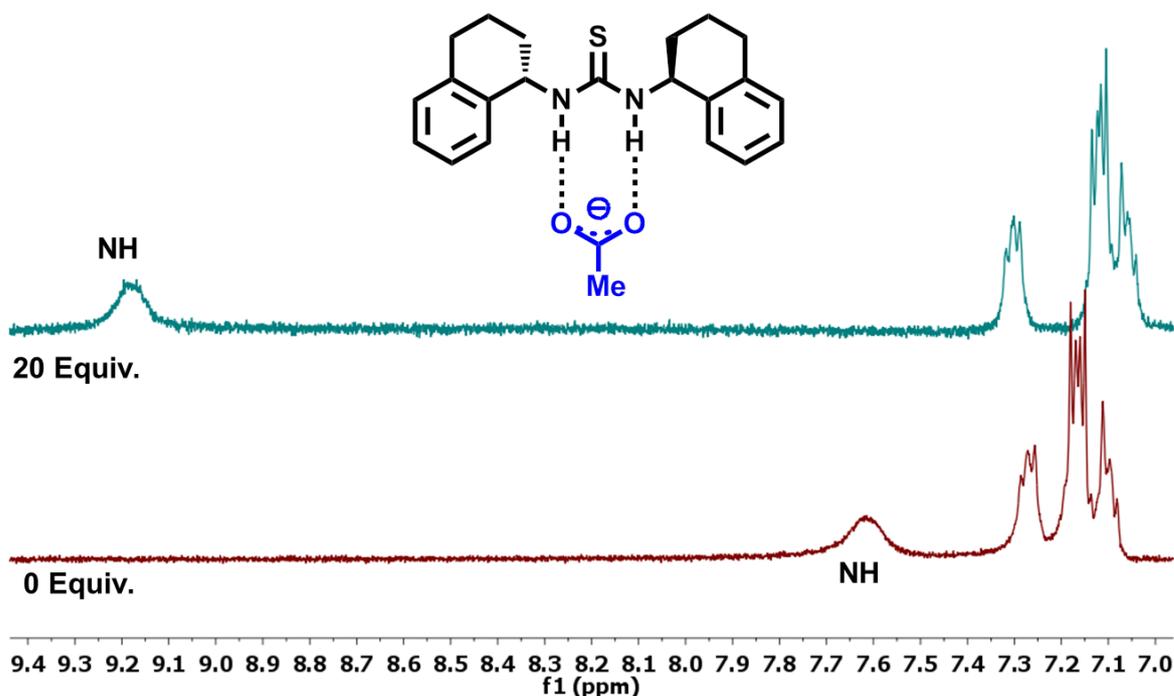


Figura 15. Comparación del espectro inicial y final de la tiourea **4** con AcO⁻.

En la figura 16 se muestra la variación de los desplazamientos químicos del NH de las tioureas (**1-4**) contra equivalentes de acetato agregado.

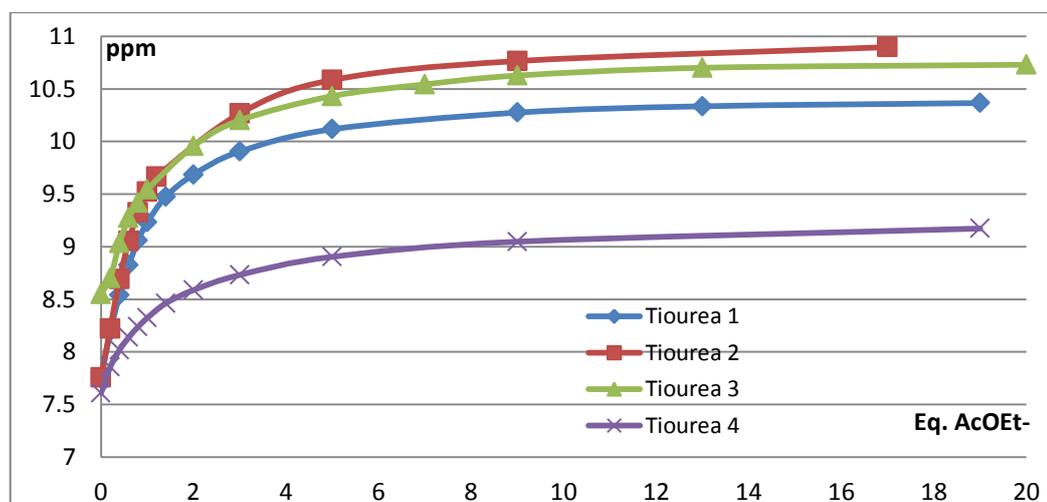


Figura 16. Curvas de titulación de **1-4** con AcO⁻.

Al usar el (R) y (S) mandelato en las titulaciones, los hidrógenos en el anillo aromático de este, impiden obtener información adicional como en el caso del acetato. Sin embargo, la variación del desplazamiento químico del NH si es visible (Fig.17 a 20) y se pueden obtener las constantes de asociación.

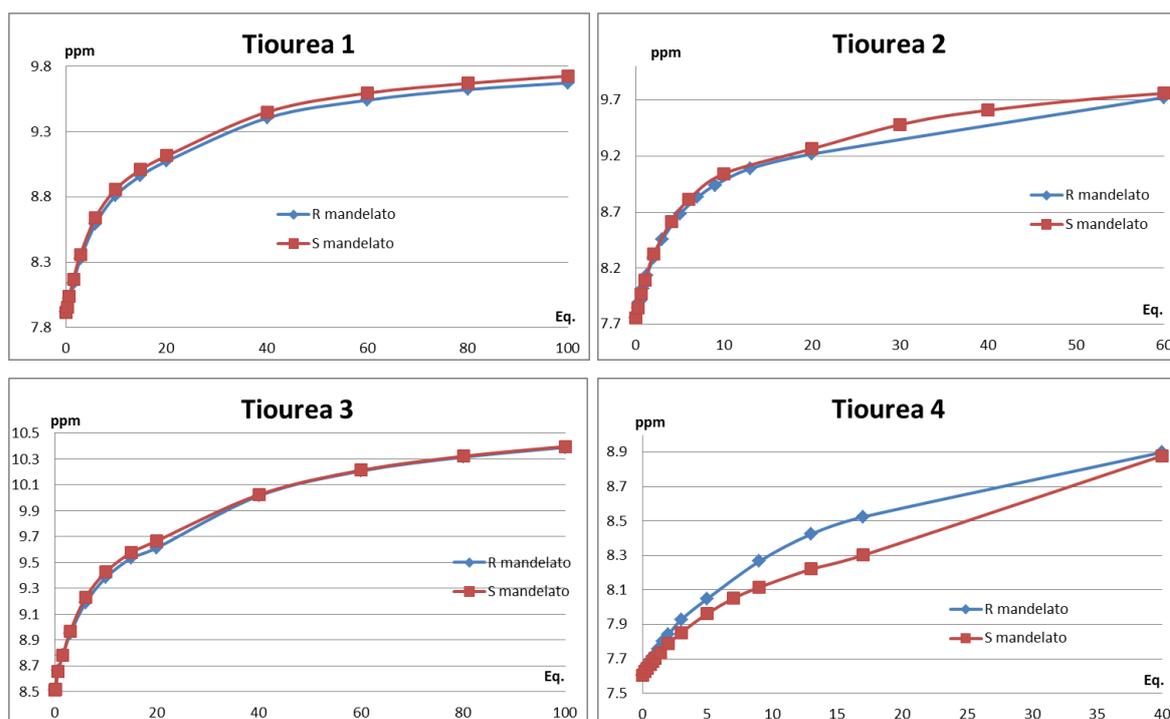


Figura 17. Curvas de titulación de 1-4 con (R) y (S) mandelato.

Para obtener las constantes de asociación, se plantean las ecuaciones que describen el sistema y mediante un tratamiento matemático (ver Anexo I) se obtienen expresiones que permiten trazar una curva teórica, al proponer una constante de asociación. Posteriormente, con un ajuste por mínimos cuadrados se calcula el error que hay entre los valores experimentales y la curva teórica, optimizando la constante de asociación hasta que el error residual es pequeño. Esta tarea se puede realizar con ayuda de un programa de cómputo, pero por simplicidad se eligió el programa especializado WinEQNMR2.¹⁷ En la figura 18, el gráfico inferior representa, con puntos, los datos experimentales y con una línea continua los datos calculados con la constante de asociación propuesta. La curva superior muestra el error residual de los puntos experimentales con respecto a la curva teórica.

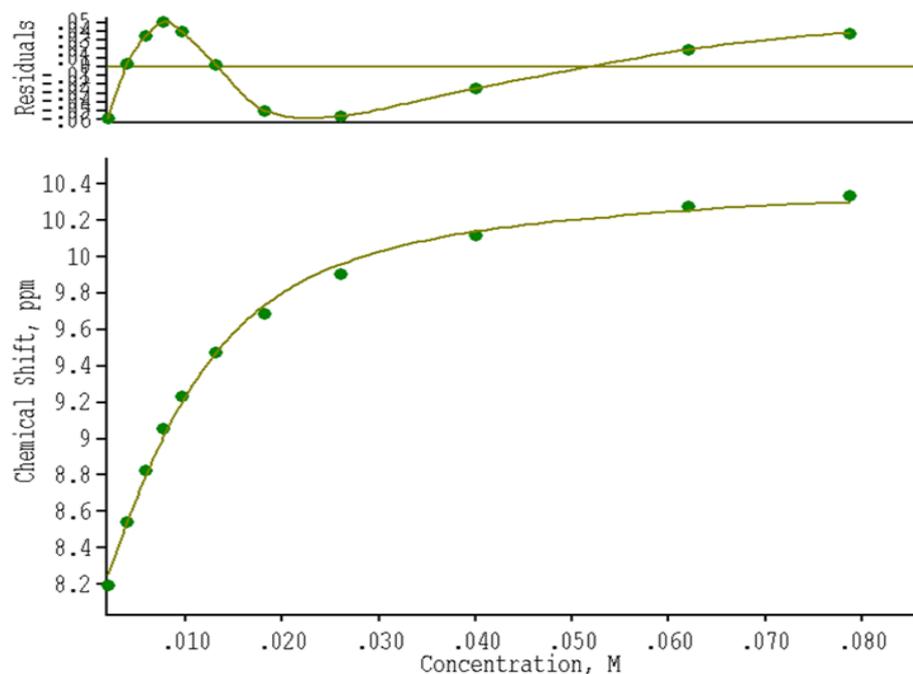


Figura 18. Ajuste de curva a datos experimentales de **1** con NBu_4AcO en $\text{DMSO}-d_6$ en WinEQNMR2.

Para estudiar la capacidad de discriminación enantiomérica de **1-4** se tituló utilizando el (*R*) y (*S*) Mandelato de tetrabutilamonio, y se obtuvieron las respectivas constantes (Tabla 2 en M^{-1}). La selectividad se obtiene con el cociente de las constantes de cada enantiómero.

Tabla 2. Constantes de asociación entre **1-4** y carboxilatos

Tiourea	Acetato	(<i>R</i>)mandelato	(<i>S</i>)mandelato	Selectividad*
1	226	10	11	1.1
2	297	14	18	1.3
3	112	8	9	1.1
4	88	4	4	1

$$*S=K_S/K_R$$

Si observamos las constantes con las tioureas **1-3** el 1-naftilo tiene el tamaño idóneo y muestra la mayor asociación y enantiodiferenciación. La tiourea **4** tiene las constantes de asociación menores y no discrimina entre enantiómeros. Para explicar estas observaciones se compararon las estructuras tridimensionales, obtenidas por difracción de rayos x, de las ureas análogas (Anexo III) y se observó que la conformación de

semisilla del ciclohexeno hace que el anillo aromático se encuentre perpendicular al plano de la urea, lo cual impide cualquier interacción CH---O. Además, ninguna parte de la tiourea se aproxima al carboxilato por lo que no hay distinción entre enantiómeros. Por el contrario, la urea con feniletilo¹⁶ en su estructura obtenida por rayos X, se observa que el anillo aromático está en un plano semiparalelo al de la urea y una parte del fenilo apunta en dirección de los NH, por lo tanto puede interactuar con el carbonilo para tener una interacción complementaria C-H—O y con los sustituyentes del carboxilato quiral (Fig. 19).

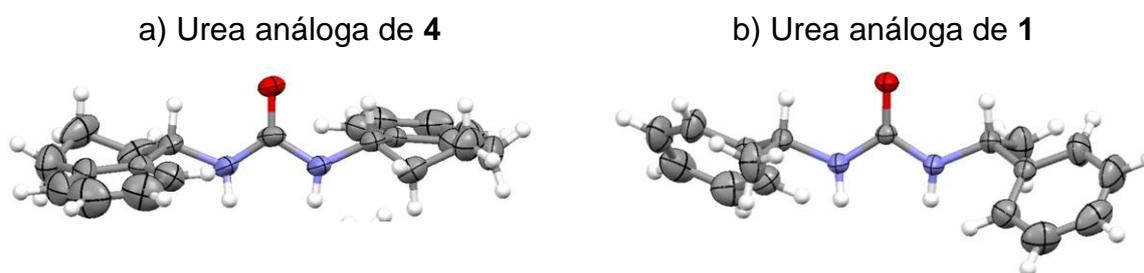


Figura 19. Estructuras obtenidas por difracción de rayos X de las ureas análogas de **4** y **1**.

Para explicar la diferenciación de enantiómeros, es necesario describir con detalle la formación del aducto supramolecular y su conformación. En el mandelato se forma un puente de hidrógeno intramolecular que restringe la rotación del enlace C(O)-C* (Fig. 20a). En la tiourea, el enlace N-C(S) debido a efectos de resonancia tiene cierto carácter de doble enlace, por esto, está sujeto al principio de tensión alílica 1,3. Este principio indica que para evitar repulsiones estéricas el sustituyente más pequeño de la posición alílica se orienta coplanar al doble enlace¹⁸ (Fig. 20b).

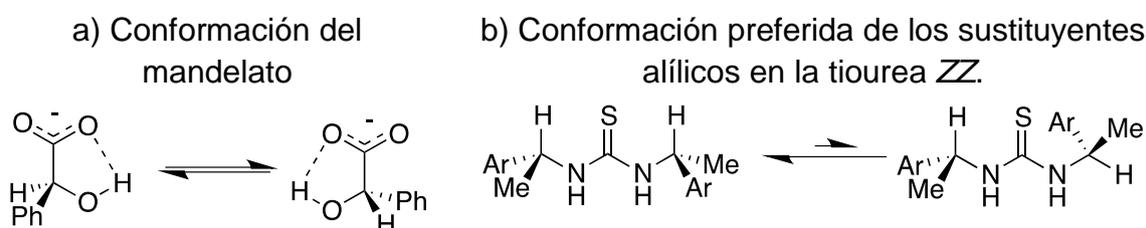


Figura 20. Conformaciones restringidas del carboxilato y la tiourea.

Se sabe que los puentes de hidrógeno en los aductos tiourea-carboxilato son casi lineales y por lo tanto, los átomos unidos a estos grupos funcionales se encuentran en

el mismo plano. Considerando las conformaciones descritas previamente para el mandelato y la tiourea, los grupos arilo de ambas moléculas salen del plano y como se muestra en la figura 21. En el diasterómero (*S,S,S*), el naftilo queda cercano al fenilo del mandelato y es posible una interacción π - π en forma de "T", haciendo este aducto más estable. En el otro diasterómero al quedar de lados opuestos esta interacción no es posible.^{19,20}

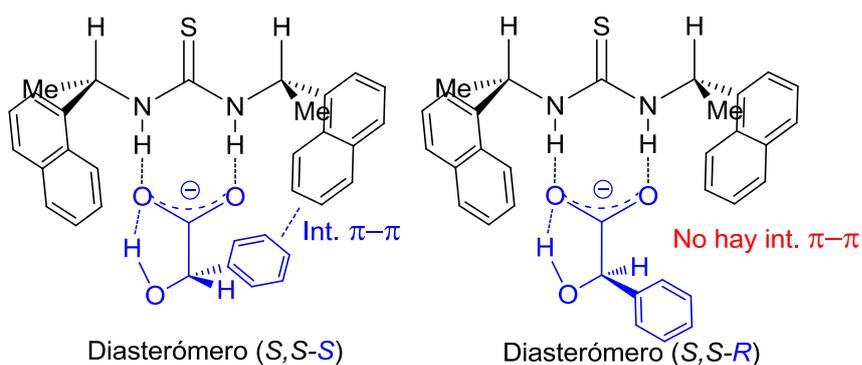


Figura 21. Estructura de los aductos diasteroméricos.

Síntesis de receptores neutros con (S)-1- α -naftiletilamina.

Teniendo en cuenta que los mejores resultados se obtuvieron con 1-naftilo, se usó la (*S*)-naftiletilamina en otros andamios para generar estructuras con simetría C_2 capaces de reconocer enantiómeros, pero con diferencias significativas en: la disposición (distancia y ángulo) de los hidrógenos involucrados en la complejación, acidez de los NH y proximidad de los naftilos con el carboxilato (Fig. 22).

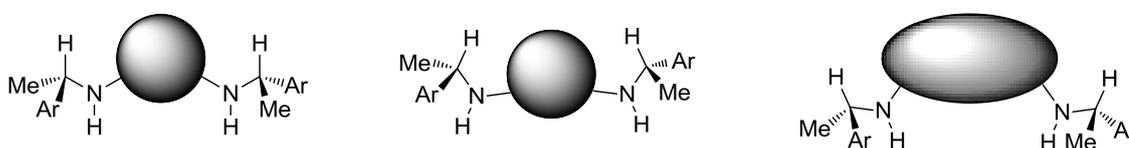


Figura 22. Variación en la geometría de los receptores.

Con este fin se plantearon diversas estructuras: la escuaramida **8**, la diamida del ácido isoftálico **9**, la tetraamida **10**, la bis tiourea **11** y la sulfamida **12** (Fig. 23).

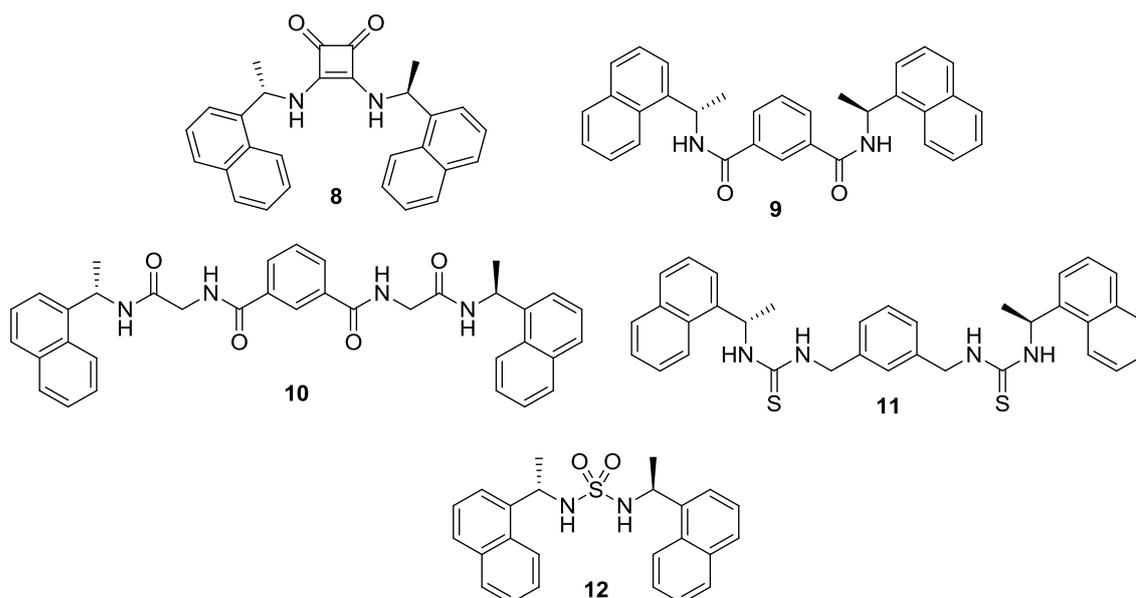


Figura 23. Receptores sintetizados.

La escuaramida se eligió por ser un fragmento novedoso que ha sido usado en complejación de aniones²¹ y organocatálisis.²² La distancia hidrógeno-hidrógeno y la distancia entre el oxígeno e hidrógeno es mayor en la escuaramida (Fig. 24). Otras características interesantes de las escuaramidas son; mayor acidez de los hidrógenos y menor flexibilidad conformacional, ya que a diferencia de las tioureas, donde coexiste la conformación *syn/anti* en solución, en las escuaramidas sólo se ha observado la conformación *anti/anti*.

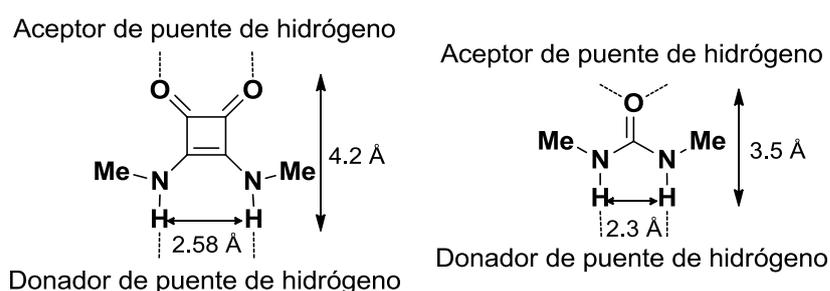
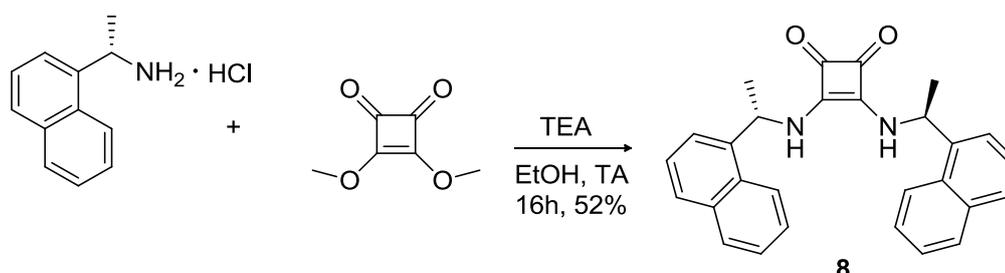


Figura 24. Comparación entre la escuaramida y la urea.

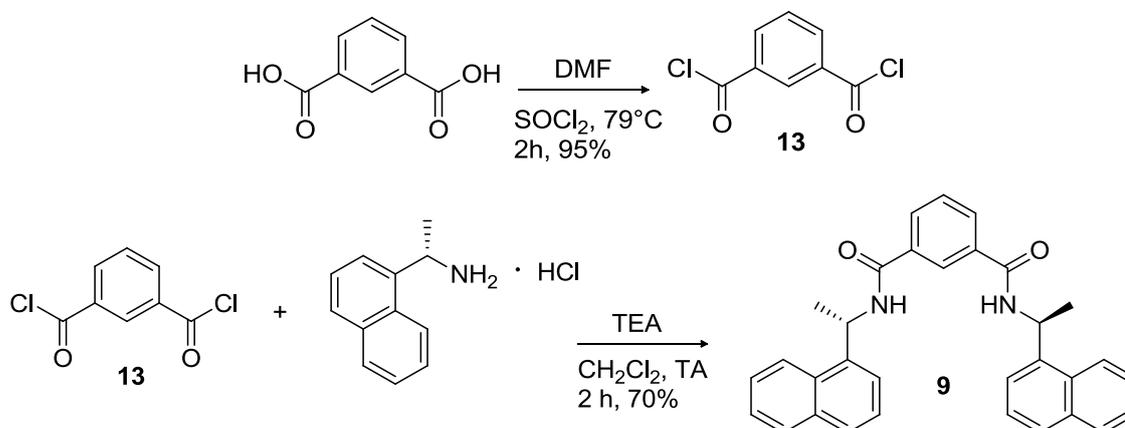
Las estructuras **9**,^{23, 24} **10**,^{25, 26} **11**^{27, 28, 29} y **12**,^{30, 31} ya han sido estudiadas como receptores de aniones con distintos sustituyentes, por lo cual, sirven como material de estudio para encontrar una estructura con mayor enantiodiferenciación, al variar la estructura y acidez.

Para obtener estos compuestos se partió del clorhidrato de la amina y el andamio correspondiente. En el caso de la escuaramida **8**, se empleó como materia prima el clorhidrato de la amina y escuarato de metilo, electrófilo que sufre dos procesos de adición-eliminación (Esquema 4).



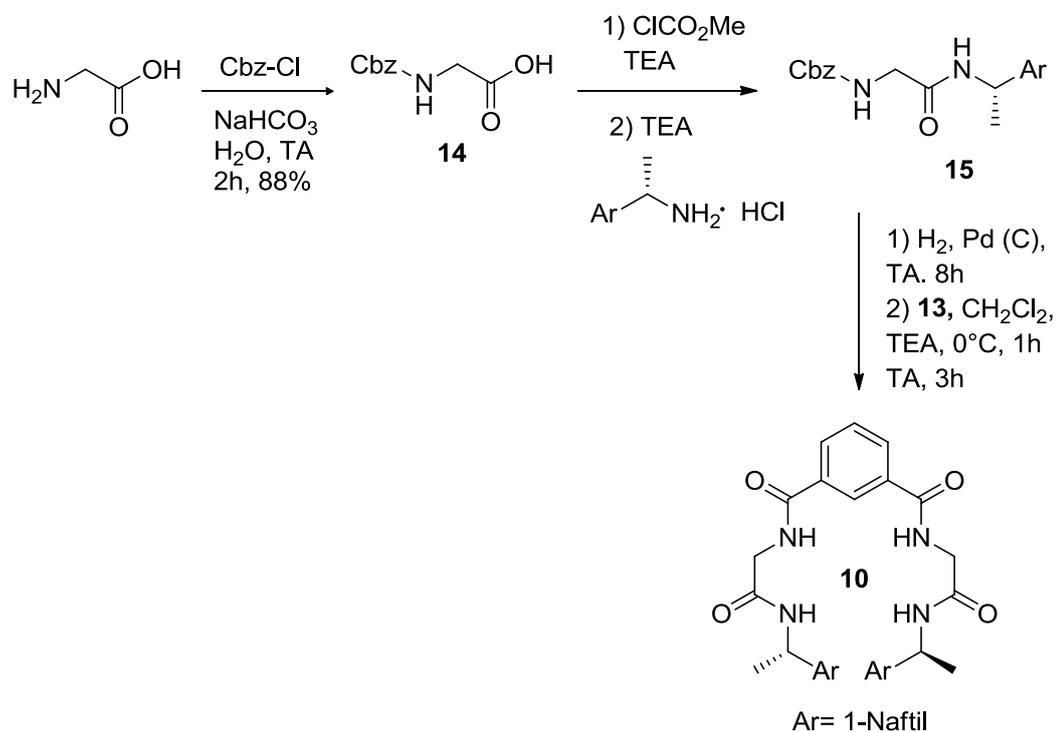
Esquema 4. Síntesis de la escuaramida **4**.

Para obtener la diamida **9**, primero se sintetizó el dicloruro **13** a partir del ácido isoftálico. Al reaccionar el **13** con la amina, en condiciones básicas, se genera la diamida **9** (Esquema 5).

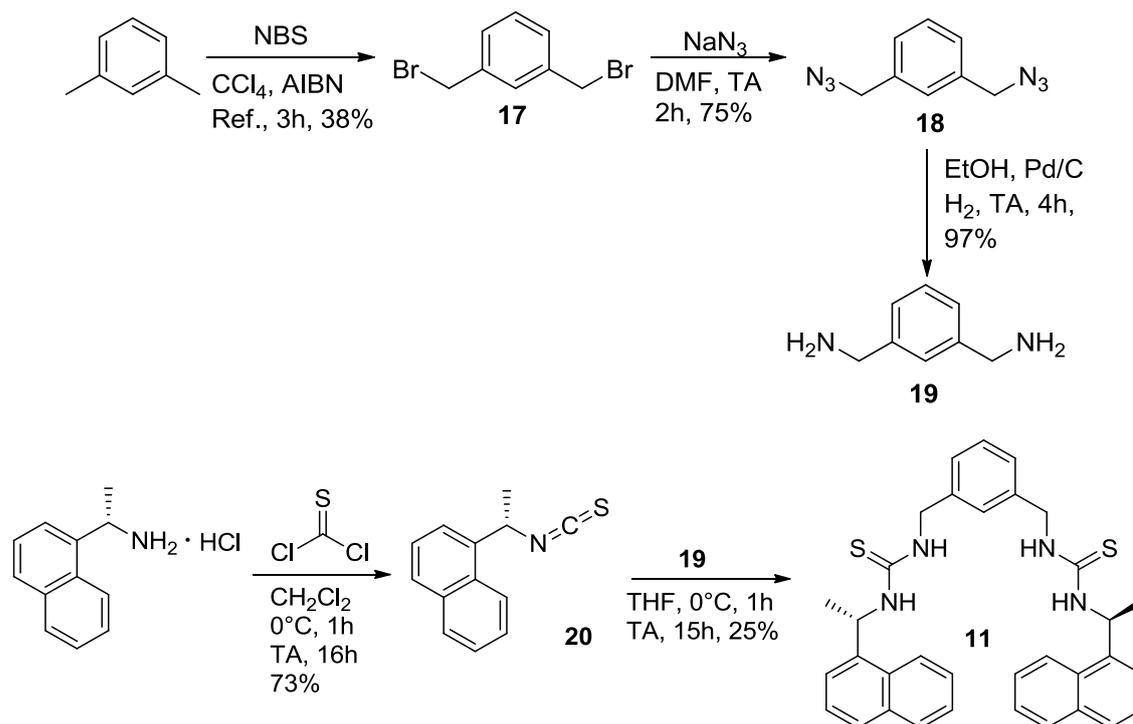


Esquema 5. Síntesis de la diamida **9**.

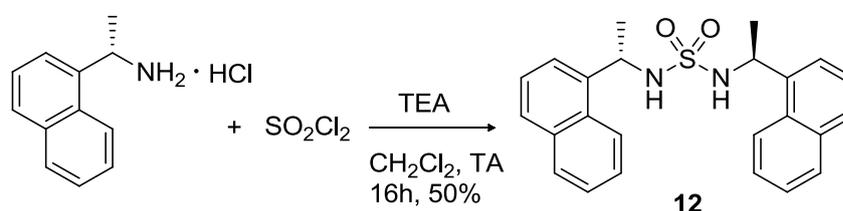
La tetra amida **10** se obtuvo a partir de la glicina en la cual se protege el nitrógeno y conduce al compuesto **14**. Este ácido se activa y se forma la amida **15**. Posteriormente se desprotege el nitrógeno (amina **16**) y reacciona con el cloruro de ácido **13** para producir el receptor **10** (Esquema 6).

Esquema 6. Síntesis de la tetramida **10**.

La bistiourea **11** se sintetizó a partir de m-xileno con *N*-bromosuccinimida para obtener el dibromado bencílico **17**. Mediante una sustitución nucleofílica con azida de sodio se obtuvo el compuesto **18**, el cual se redujo con hidrógeno a la diamina **19**. Por otro lado, el clorhidrato de la (*S*)-naftiletilamina se transformó al isotiocianato **20**, el cual reaccionó con la diamina **19**³² sintetizada previamente para producir el producto final **11** (Esquema 7).

Esquema 7. Síntesis de la Bistiourea **11**.

La sulfamida **12** se obtuvo de manera directa a partir del cloruro de sulfurilo y la amina³¹ (Esquema 8).

Esquema 8. Síntesis de la sulfamida **12**.

Reconocimiento molecular de receptores neutros con (S)-1- α -naftiletilamina.

Nuevamente se usó el ion acetato como modelo de complejación en el estudio de la nueva serie de receptores neutros. En el caso de la escuaramida **8**, el desplazamiento químico del NH cambia de 7.8 ppm a 10.9 ppm y se mantiene constante desde 7 equivalentes del anión, lo cual da indicios de una asociación mayor que en la tiourea. Otra observación interesante es que la señal del hidrógeno en la posición 2 del naftilo se desplazó 0.15 ppm al formar el aducto con el acetato, lo que nuevamente indica una interacción secundaria CH—O. Por otro, lado la señal del hidrógeno en la posición 8 no

cambió de manera significativa (Fig. 25). Esta observación sugiere que el receptor, debido a su geometría, orienta el fragmento naftilo lo más alejado posible del anión, de forma que interactúa con éste como un fenilo.

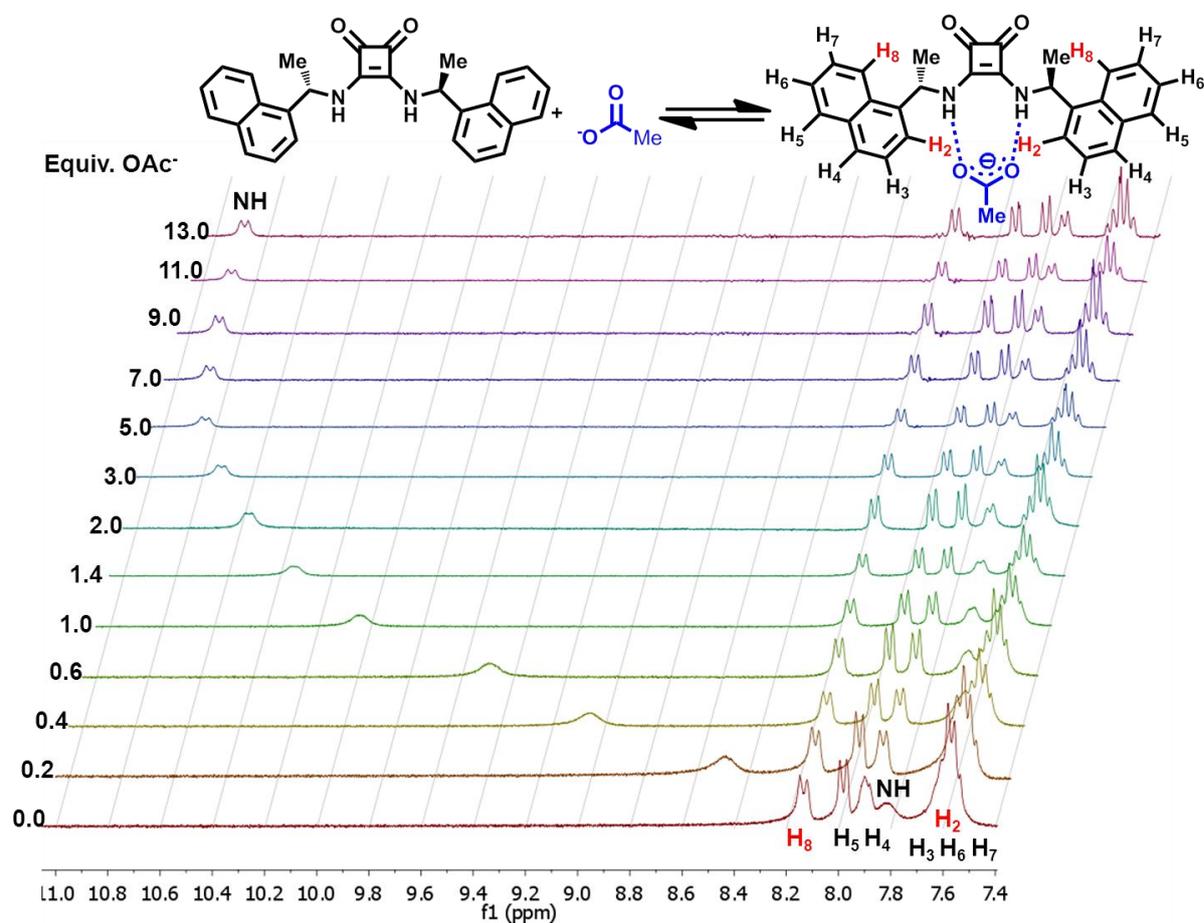


Figura 25. Titulación de **8** con NBu_4AcO en DMSO-d_6 .

Cuando se examinaron los receptores **9** y **10**, se encontró que requieren hasta 40 equivalentes del anión para lograr desplazar la señal del NH de manera significativa (Fig. 26 y 27).

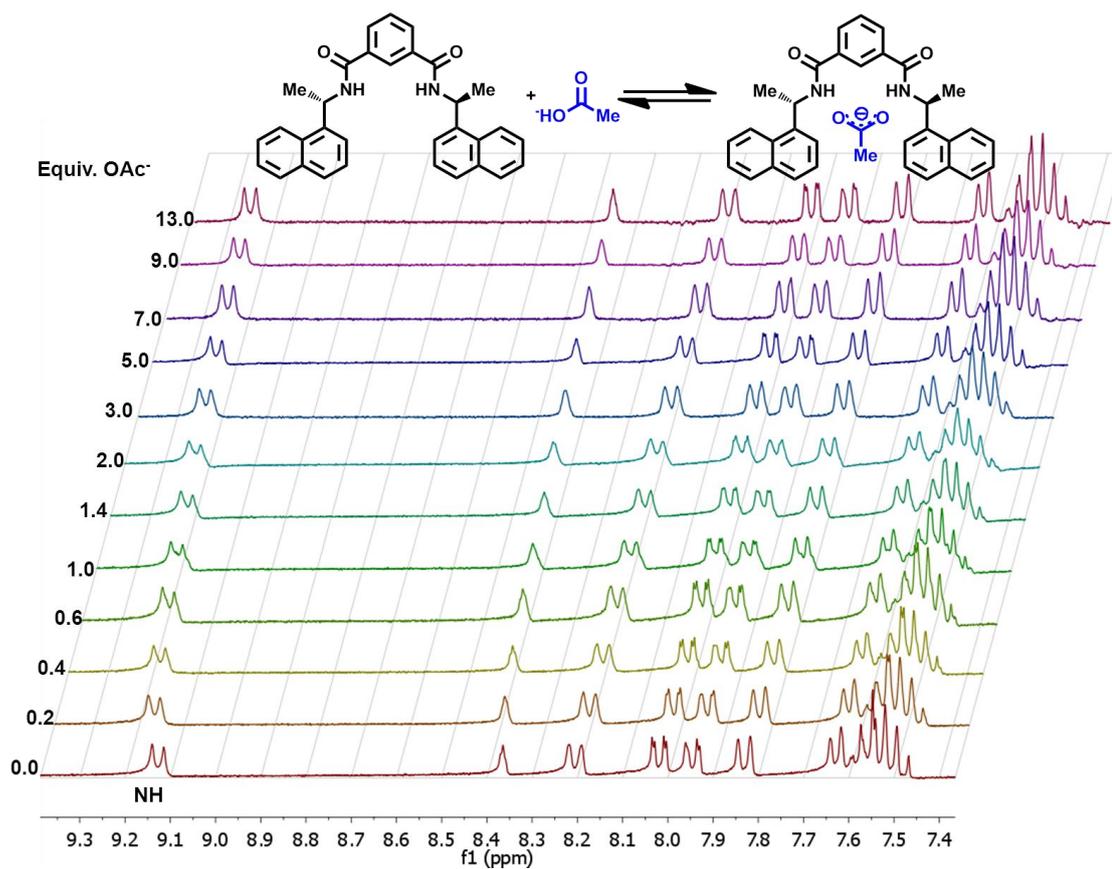


Figura 26. Titulación Diamida **9** con NBU_4AcO en DMSO-d_6 .

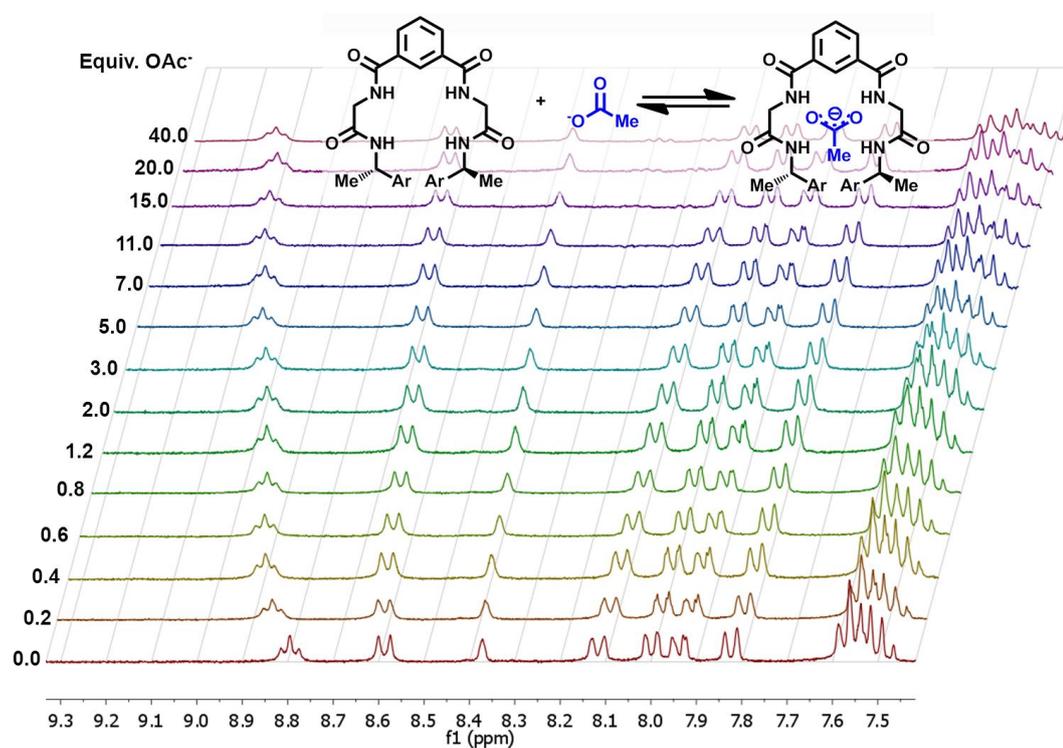


Figura 27. Titulación Tetramida **10** con NBU_4AcO en DMSO-d_6 .

Al examinar la complejación de la bis tiourea **11** con acetato se observa que las dos señales del NH se desplazan 1.5 ppm, lo cual indica que ambos participan en el proceso de complejación y en este caso los hidrógenos del anillo aromático no sufren cambio alguno (Fig. 28).

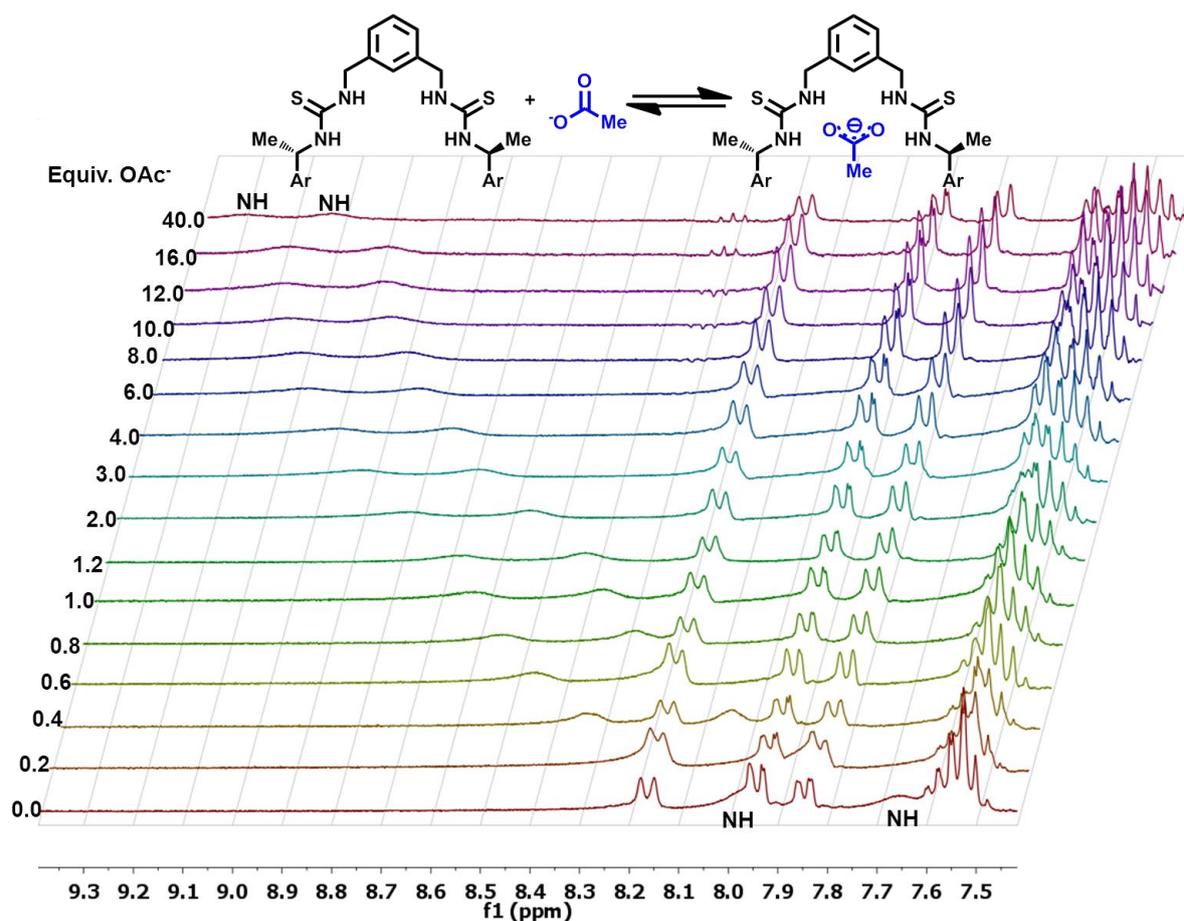


Figura 28. Titulación de **11** con NBu_4AcO en $\text{DMSO-}d_6$.

Finalmente en el caso de la sulfamida el cambio de la señal del NH es muy pequeña y se puede atribuir a una complejación muy débil o nula, es por esto no se estudió con carboxilatos quirales (Fig. 29).

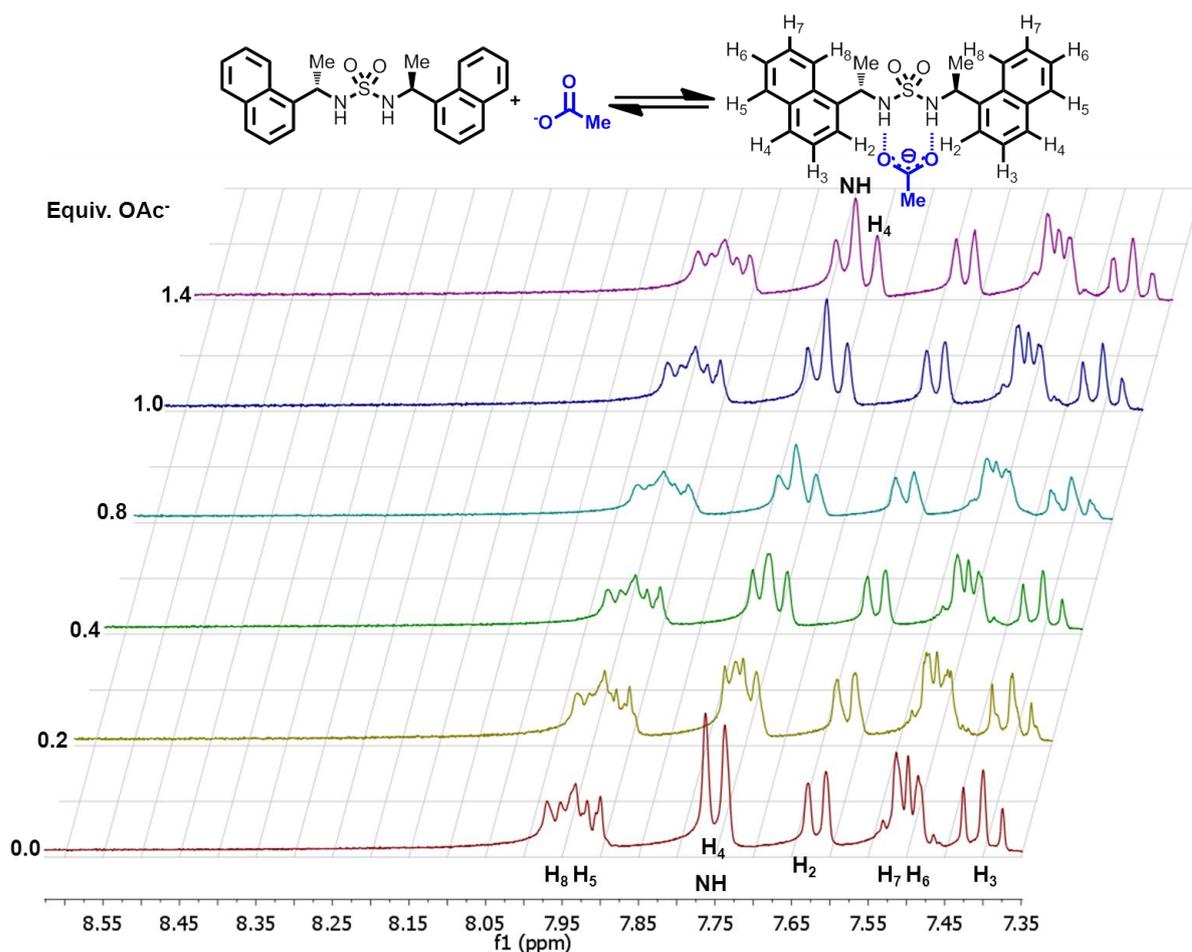


Figura 29. Titulación de la sulfamida **12** con NBU_4AcO en $\text{DMSO-}d_6$.

En la figura 30 se muestran las curvas de variación de las señales de los NH en los receptores, contra los equivalentes de acetato agregados.

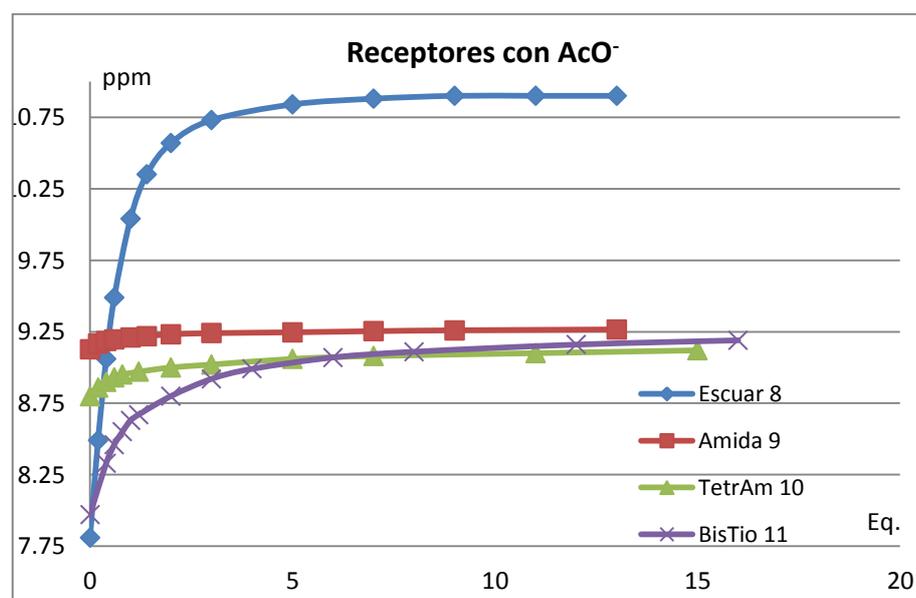


Figura 30. Curvas de titulación de **8-11** con NBU_4AcO en $\text{DMSO-}d_6$.

A manera de ejemplo se muestran las curvas de titulación para la escuaramida **8** con (*S*) y (*R*) mandelato de tetrabutilamonio. Las observaciones mencionadas en la complejación con acetato se cumplen de igual manera en estos estudios (Fig. 31 y 32).

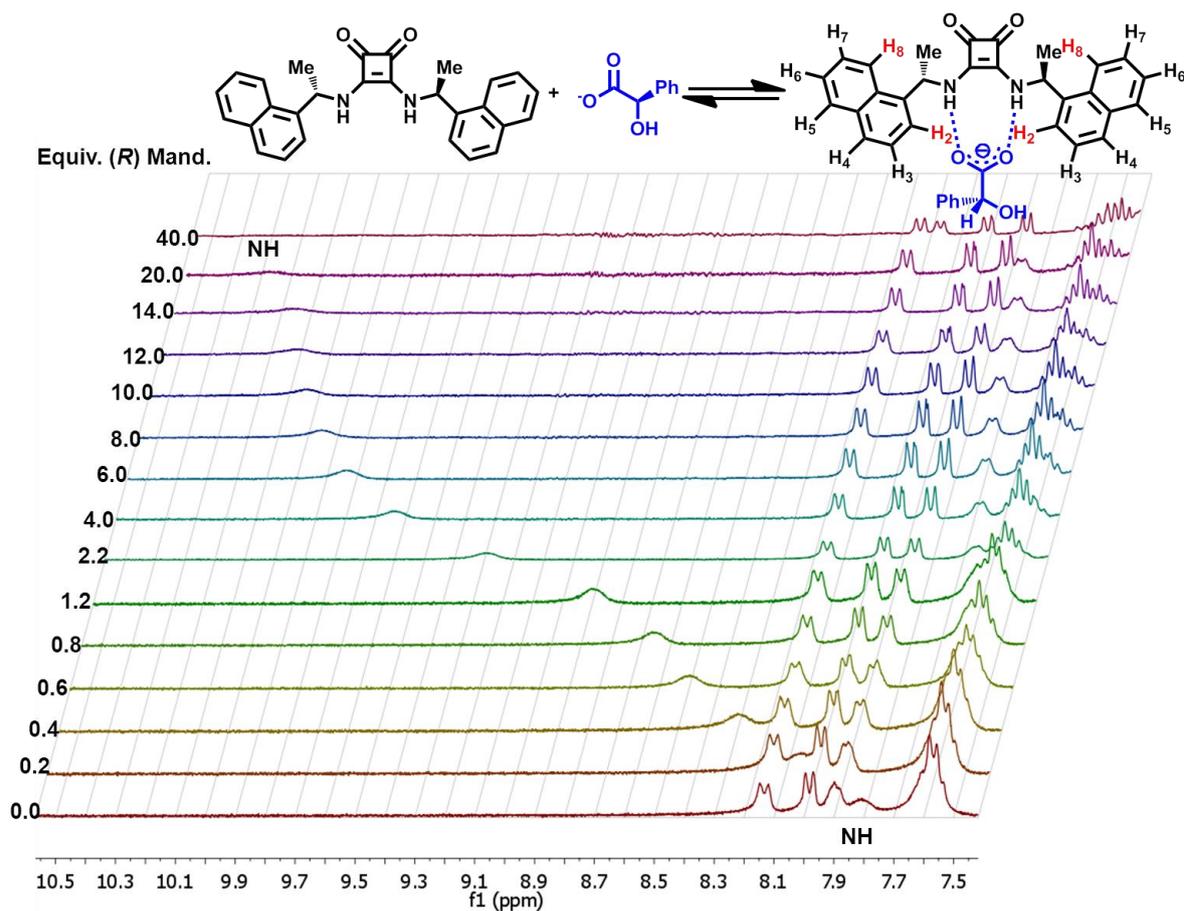


Figura 31. Titulación de la escuaramida **8** con (*R*)- mandelato.

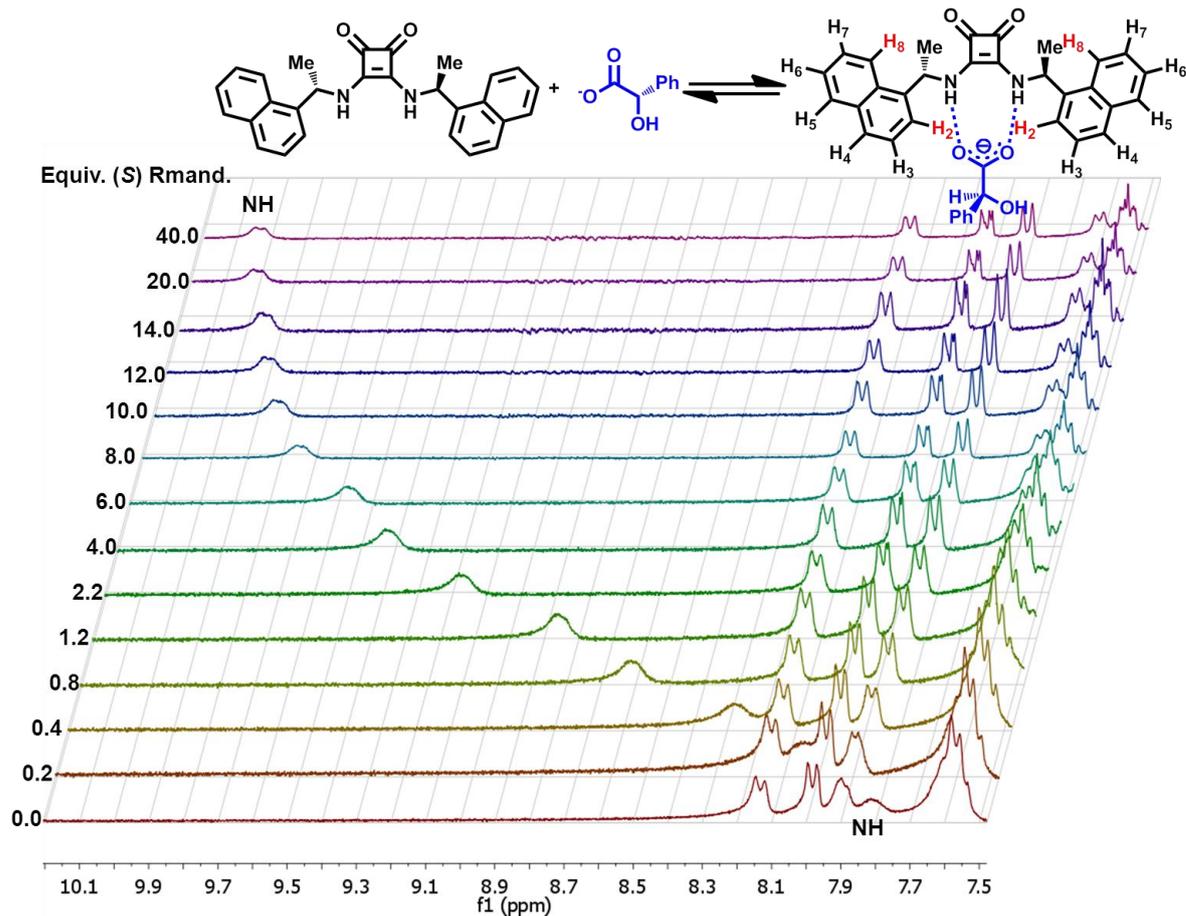


Figura 32. Titulación de la escaramida **8** con (*S*)-mandelato.

En la figura 33 se observa la variación del desplazamiento químico del NH para cada receptor con (*R*) y (*S*) mandelato de tetrabutilamonio. Las curvas de titulación de la escaramida **8** y la bis tiourea **11** tienen un comportamiento sigmoideo ideal. La tetramida **10** sin embargo debido a la asociación tan débil la variación del desplazamiento químico es mínima (< una ppm) incluso a los 40 equivalentes de carboxilato. Con el receptor **9** la variación del desplazamiento químico es pequeña y no tiene un comportamiento claro por lo que no se puede obtener una constante de asociación confiable por este método.

En la tabla 3 se muestran las constantes de asociación obtenidas con los receptores de aniones y se pueden hacer las siguientes observaciones:

El receptor que asocia más fuerte a los carboxilatos es la escuaramida **8** y el más débil, el receptor **10**. La escuaramida es un receptor especial, ya que aunque sólo dona dos puentes de hidrógeno, su asociación es superior a los otros receptores que cuentan con 4 posibles donadores de puentes de hidrógeno (**10** y **11**). Se asume que esto se debe a 2 características que presenta **8**: mayor acidez de los NH y sólo una conformación, que es la adecuada para la asociación con el carboxilato. Cabe mencionar que cuando **8** se asocia con los mandelatos, la disminución de la fuerza de unión, es menor que la de los otros receptores estudiados.

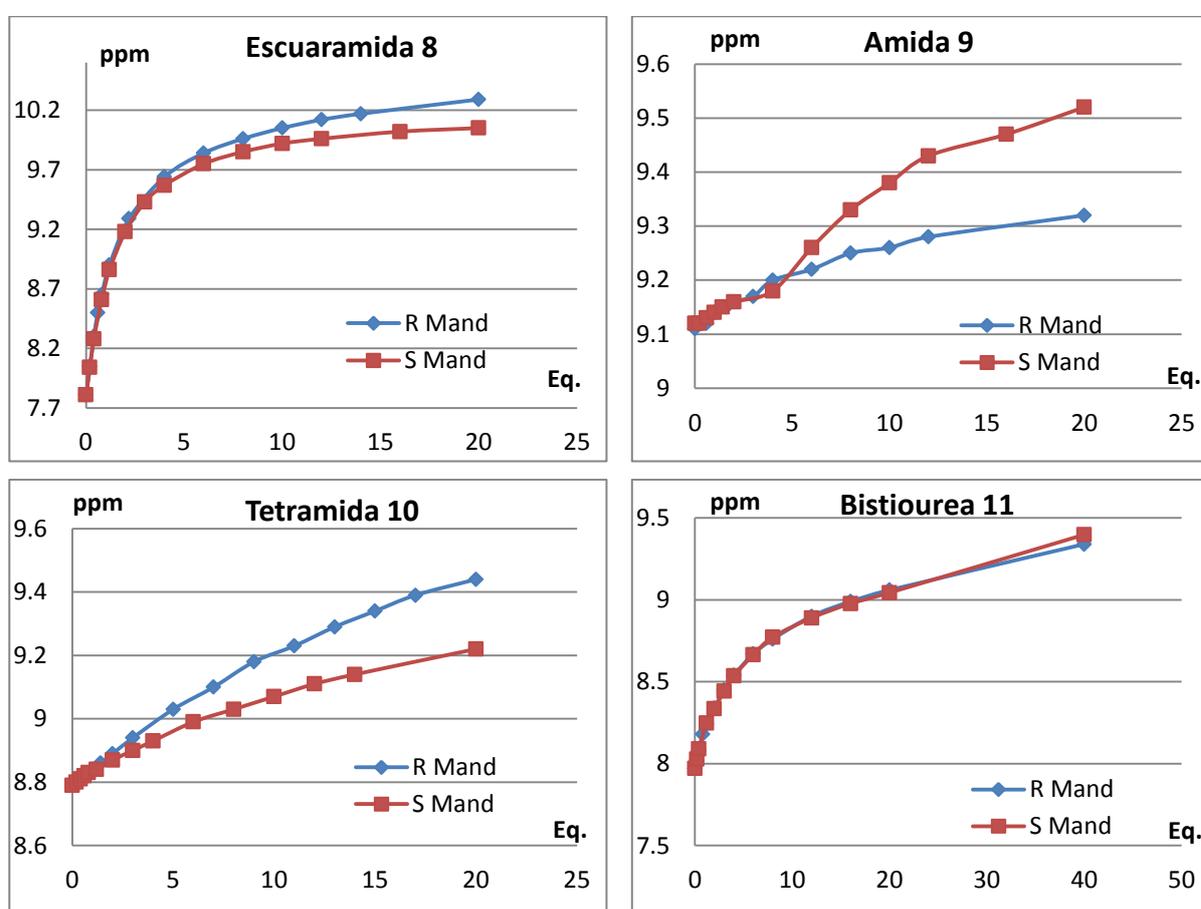


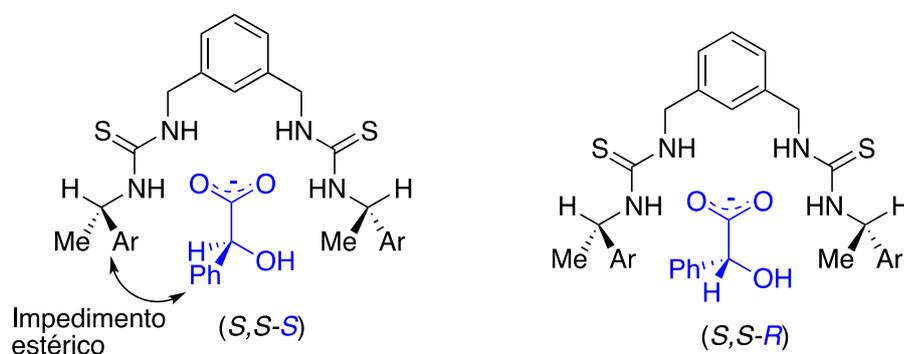
Figura 33. Curvas de Titulación de **8-11** con (R) y (S) mandelato.

Tabla 3. Constantes de asociación de los receptores **8-12** y carboxilatos.

Receptor	Acetato	(<i>R</i>)mandelato	(<i>S</i>)mandelato	Selectividad*
8	430	124	107	1.2
9	202	ND	ND	ND
10	109	20	10	1.9
11	178	39	17	2.4

$$*S=K_R/K_S$$

Todos estos receptores se asocian con más fuerza al enantiómero (*R*) contrariamente a la tiourea **2** donde se reconoce al enantiómero (*S*). Esto se explica debido a la disposición del naftilo; en la tiourea hay espacio suficiente para que los naftilos se orienten hacia el carboxilato de tal forma que la distancia entre anillos aromáticos es la adecuada para una interacción favorable. En los receptores **8-12** la cavidad que se forma acerca más los sustituyentes arilo, de tal manera que la interacción ahora es estérica y por lo tanto repulsiva (Fig. 34).

**Figura 34.** Aductos con (*R*) y (*S*) mandelato, mecanismo del reconocimiento.

Los receptores que son capaces de donar cuatro puentes de hidrógeno mostraron una mayor selectividad para reconocer los enantiómeros siendo la bistiourea **11** la que tuvo un factor S de 2.4.

De los receptores estudiados la sulfamida **12** no mostró asociación. Al observar la estructura cristalina de la *N,N'*-dibencilsulfamida³¹, los NH están orientados en direcciones distintas y por lo tanto no puede llevarse a cabo asociación alguna (Fig. 35).

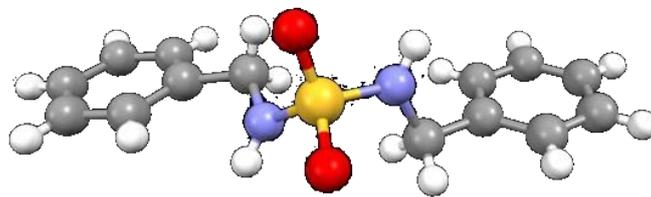


Figura 35. Estructura de rayos X de la *N,N'*-dibencilsulfamida.

4. Conclusiones.

En las tioureas se encontró que la conformación de semisilla del tetrahidro naftilo impide las interacciones con los sustituyentes del carboxilato quiral y por lo tanto, no hay reconocimiento. De las ariletiltioureas estudiadas se observó que el tamaño idóneo del sustituyente lo tiene el 1-naftilo ya que no presenta la interacción repulsiva constante que presenta el 9-antraceno y no es tan pequeño como el fenilo.

Cuando se exploraron los otros receptores con el fin de variar la orientación del naftiletilo y la cavidad para asociarse al carboxilato, se encontró que la escuaramida es un receptor que se asocia más fuerte que todos y que la bistiourea es la que presenta mayor reconocimiento de los enantiómeros, por lo que una asociación más fuerte no implica un mayor reconocimiento. Al parecer las interacciones que dan lugar a la enantiodiscriminación deben de ser suficientemente fuertes para no verse opacadas por la fuerza de asociación principal.

Perspectiva.

Por lo anterior, resultaría interesante explorar las siguientes alternativas: sintetizar una escuaramida con el fragmento 1-antraceno, para aumentar las interacciones repulsivas con el mandelato; por otro lado, una bisescuaramida, con la intención de emplear una geometría similar a la bistiourea, pero con la asociación superior que presentó la escuaramida.

5. *Parte experimental.*

Aspectos generales.

Todo el material de vidrio, cánulas y barras de agitación que se emplearon para las reacciones fueron secados en horno.

Los disolventes empleados en todas las reacciones son grado reactivo. El THF fue destilado de hidróxido de potasio para posteriormente secarlo con sodio, bajo atmósfera de N₂ y usando benzofenona como indicador.

La purificación de todos los compuestos se llevó a cabo mediante cristalización y/o por cromatografía *flash* con sílica gel 60 (0.40-0.63 mm, malla 230-400), utilizando disolventes grado técnico.

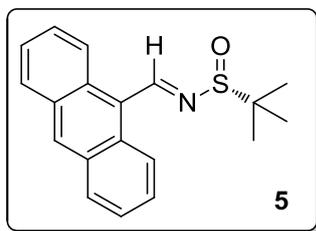
El seguimiento de las reacciones se hizo por CCF sobre cromatofolios de sílica gel F254,

Utilizando como agentes reveladores luz UV y en ocasiones vainillina o yodo.

Los puntos de fusión de los compuestos se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos a 1 atm.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 343. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm), a 25 °C. Las rotaciones específicas se reportan junto con la concentración de la muestra en g/100 mL, así como el disolvente empleado.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron obtenidos a 300 y 75 MHz, respectivamente, en un espectrómetro Varian Inova 300, Bruker Avance 300 ó en un Jeol Eclipse 300. La determinación se hizo con cloroformo deuterado (CDCl₃) o DMSO-*d*₆ y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El análisis por espectrometría de masas se llevó a cabo en un equipo Jeol JMS-SX 102A o Jeol-AX 505 HA por impacto electrónico a 70 eV.

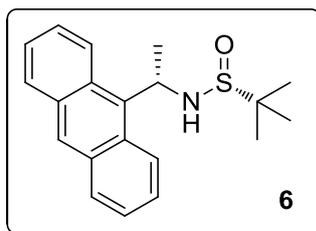
Síntesis.

5. (R,E)-N-[(9-Anthracenil)metil]-ter-butilsulfinamida. En un matraz bola provisto de agitador magnético, se disolvieron 2.73g (13.2 mmol, 1.1 equiv.) de 9-antranaldehído en 25 mL de THF anhidro bajo atmósfera de N₂. Se adicionaron 5mL (24 mmol, 2 equiv.) de tetraetóxido de titanio seguido de 1.46 g (12mmol, 1 equiv.) de (R)-terbutilsulfinamida. Se agitó a TA por 16h y se vertió en un vaso de precipitado con 40 mL de salmuera en agitación vigorosa, después de 5 min se adicionaron 40mL de AcOEt y se filtró sobre celita. El sólido filtrado se lavó con AcOEt (30mLx2). Se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con 50 mL de salmuera, se secó con Na₂SO_{4(anh)}, se filtró y concentró para posteriormente purificar usando CF con una mezcla Hx/AcOEt (10:0 a 9:1).Obteniendo un sólido amarillo 3.25g (89%rend.) con p.f.=137-138°C. R_f=0.33 (Hx/AcOEt 8:2), $[\alpha]_D^{25} = -80.8$ (c=1, CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ =1.38 (s, 9H,C(CH₃)₃), 7.48–7.65 (m, 4H, Ar), 8.04 (d, J= 8.4 Hz, 2H, Ar), 8.54 (s, 1H, Ar), 8.88 (d, J= 9.0 Hz, 2H, Ar), 9.92 (s, 1H, CH-N).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.9, 56.8, 123.4, 123.7, 124.7, 127.1, 128.3, 130.3, 130.4, 131.7, 161.0.

MS-EI: m/z (%) =309 (8) [M+], 253 (95), 205 (100), 178 (45), 151 (10), 57 (23).



6. (S,R_S)-N-[1-(9-Anthracenil)ethyl]-ter-butilsulfinamida.En un matraz bola provisto de agitador magnético, se disolvió 1g (3.23 mmol, 1 equiv.) de **5** en 20mL de THF anhidro bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a -45°C y se adicionaron 1.92mL (3.88mmol, 1.2 equiv.) de CH₃MgI 2.75M en Et₂O, se

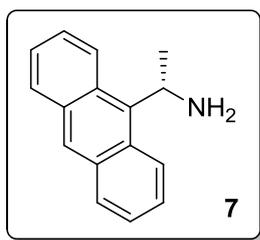
agitó por 4h a -45°C y 20h a -20°C. La mezcla de reacción se lavó con 15mL de NH₄Cl_(ac) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (15mLx3).Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO_{4(anh)},se filtró y se concentró en rotavapor. El producto se purificó usando CF con una mezcla Hx/AcOEt (9:1 a 3:7). Obteniendo una espuma amarilla que solidificó a presión reducida,697mg (66%rend.)Con p.f = 81-83°C. R_f=0.24 (Hx/AcOEt, 1:1), $[\alpha]_D^{25} = -60.2$ (c=1, CHCl₃).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.09 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.91 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 3.84 (a, 1H, NH), 6.19 (c, J = 7.0 Hz, 1H, CHCH_3), 7.39–7.53 (m, 4H, Ar), 7.97–8.02 (m, 2H, Ar), 8.41 (s, 1H, Ar), 8.62 (a, 2H, Ar).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 22.6, 49.0, 55.2, 124.9, 127.3, 128.6, 129.5, 131.9, 132.3, 133.6, 134.2.

MS-EI: m/z (%) = 325 (14) $[\text{M}^+]$, 269 (15), 205 (100), 178 (45), 57 (18).

HRMS–FAB: m/z $[\text{M}^+]$ calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NOS}$: 325.1500; obtenido: 325.1499.



7. (S)-1-(9-antraceni)etilamina. En un matraz bola provisto de agitador magnético, se suspendieron 200 mg (0.62 mmol, 1 equiv.) de **6** en 5 mL de metanol, la mezcla se enfrió a 0°C y se adicionaron 0.31 mL (1.22 mmol, 2 equiv.) de HCl 4M en dioxano.

Se dejó en agitación a TA por 2h. La mezcla de reacción se concentró y se neutralizó con NaOH al 10% (15 mL). Se extrajo con CH_2Cl_2 (15 mL x 3), la fase orgánica se secó con $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{anh})$, se filtró y concentró en rotavapor. El compuesto se purificó por CF con una mezcla Hx/AcOEt (1:1 + 1% de TEA). Obteniendo un sólido amarillo 126 g (92% rend.) con p.f. = $113\text{--}115^\circ\text{C}$, R_f = 0.1 (Hx/AcOEt/TEA, 1:1:0.01), $[\alpha]_D^{25} = -16.7$ (c 1, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH_3), 2.29 (a, 2H, NH), 5.79 (c, J = 6.9 Hz, 1H, CH), 7.40–7.51 (m, 4H, Ar), 7.97–8.02 (m, 2H, Ar), 8.36 (s, 1H, Ar), 8.72 (da, J = 7 Hz, 2H, Ar).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 23.9, 46.5, 124.7, 125.0, 125.2, 127.4, 129.1, 129.4, 131.9, 137.4.

MS-EI: m/z (%) = 221 (41) $[\text{M}^+]$, 206 (100), 178 (35).

HRMS–FAB: m/z $[\text{M}^+]$ calc. Para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}$: 221.1204; obtenido: 221.1208.

Procedimiento general para la síntesis de las tioureas 1-4.

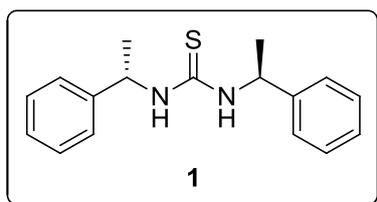
Método A.

En un matraz bola provisto de agitador magnético, se disolvió 0.96 mmol (1 equiv.) de la amina correspondiente en 2 mL de CH_2Cl_2 . Se adicionó 0.29 mL (2.11 mmol, 2.2 equiv.) de TEA, se llevó a 0°C y se adicionó lentamente 0.03 mL (0.43 mmol, 0.45 equiv.) de tiosfogeno. Se agitó por 1 h a 0°C y 16 h a TA. La mezcla de reacción se

lavó con 6 mL de HCl 1 M seguido de 6 mL de salmuera, la fase orgánica se secó con $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{anh})}$, se filtró y se concentró en rotavapor. Se purificó en CF con una mezcla Hx/AcOEt (9:1) obteniendo las tioureas sólidas.

Método B.

En un tubo sellado para reacciones a presión, provisto de agitador magnético se disolvieron 20 mmol de la amina (2 equiv.) en 6 mL de EtOH. Se adicionaron 10 mmol (1 equiv.) de disulfuro de carbono y se cerró el tubo. El tubo sellado se calentó en un baño de aceite a 80 °C por 24 h. La mezcla de reacción se concentró en rotavapor y se redisolvió en 30 mL de CH_2Cl_2 . Se lavó con una solución de $\text{NaHCO}_{3(\text{sat})}$ (15 mL) y la fase orgánica se secó con $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{anh})}$, se filtró y se concentró en rotavapor. Se cristalizó el producto en CH_2Cl_2 :Hx, obteniendo un sólido blanco (76% de rendimiento para **1**).



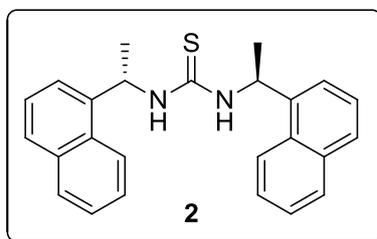
1,1,3-bis[(S)-1-feniletil]tiourea. Sólido blanco cristalino 246 mg (90% rend.), p.f.= 191-192°C (Lit.; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** p.f.= 198-200 °C), $R_f = 0.15$ (Hx/AcOEt, 8:2), $[\alpha]_D^{20} = +98.9$ (c= 1, CHCl_3).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, CH_3), 5.05 (a, 2H, CH), 6.11 (a, 2H, NH), 6.90-7.28(m, a, 10H, Ar).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.3, 54.2, 125.7, 127.7, 129.0, 142.3, 180.1$.

MS-EI (M/z): 284 (M^+ , 53), 179 (12), 120 (100), 105(46), 77 (13), 28 (11).

HRMS-FAB: m/z [M^+] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}$: 284.1347; obtenido: 284.1341.



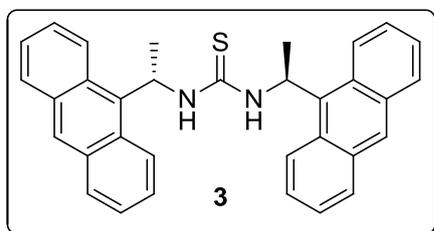
2. 1,3-bis[(S)-1-(1-naftil)etil]tiourea. Sólido blanco cristalino 302 mg(82% rend.), p.f.: 182-185°C, $R_f = 0.68$ (Hx/AcOEt, 7:3), $[\alpha]_D^{20} = -145.0^\circ$ (c= 0.9, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.58$ (d. $J = 6.6$ Hz, 6H, CH_3), 5.76 (m, a, 4H, CH, NH), 7.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H, ArH), 7.39-7.48 (m. 4H, ArH), 7.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.70-7.78 (m, 2H, ArH), 7.89-7.97 (m, 2H, ArH).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.7, 50.5, 122.6, 125.1, 125.7, 126.6, 128.3, 128.9, 130.1, 133.7, 136.8, 179.7$.

MS-EI (M/z): 384 (M^+ , 53), 171 (29), 170 (100), 156 (23), 155(90), 154 (28), 153 (30), 129 (26), 128 (22), 84 (17).

HRMS-FAB: m/z [M^+] calc. para $C_{25}H_{24}N_2S$: 384.1660; obtenido: 384.1662.



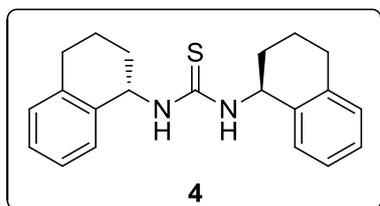
3.1, 3-bis[(S)-1-(9-antraceni)etil]tiourea. Sólido amarillo cristalino 223 mg (48% rend.), p.f.= 134-137°C, R_F 0.28 (Hx/AcOEt, 7:3), $[\alpha]_D^{20} = -70.1^\circ$ (c= 1, $CHCl_3$).

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 1.75 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 6.30 (a, 4H, CH, NH), 7.00-7.28 (a, 8H, Ar), 7.50-7.75 (a, 4H, Ar), 7.76-8.08 (a, 6H, Ar).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ = 21.7, 50.4, 123.0, 124.5, 126.2, 128.2, 128.4, 129.4, 131.1, 181.1

MS-EI (M/z): 484 (M^+ , 18), 220 (20), 206 (35), 205 (100), 204 (53), 203 (54), 202 (34), 179 (15), 178 (38), 101 (15).

HRMS-FAB: m/z [M^+] calc. para $C_{33}H_{28}N_2S$: 484.1973; obtenido: 484.1983



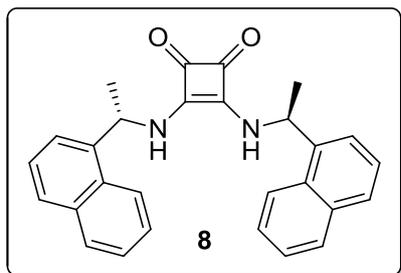
4. 1, 3-bis[(S)-1-(1-tetrahidronaftil)etil]tiourea. Sólido blanco cristalino, 94 mg (29% rend.), p.f.= 180-181°C, R_F 0.56 (Hx/AcOEt, 7:3), $[\alpha]_D^{20} = -71.2^\circ$ (c= 1, $CHCl_3$).

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 1.65-18.1 (m, a, 6H, CH_2), 1.92-2.12 (m, a, 2H, CH_2), 2.64-2.81 (m, a, 4H, CH_2), 5.14-5.55 (a, 2H, CH), 5.93-6.19 (a, 2H, NH), 7.01-7.1 (m., 2H, Ar), 7.11-7.22 (m, 4H, Ar), 7.27-7.40 (m, 2H, Ar).

^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 20.20, 29.17, 29.76, 52.72, 126.47, 127.68, 128.77, 129.33, 135.86, 137.61, 180.23.

MS-EI (M/z): 337(M^+ +1, 36), 336 (M^+ , 52), 207 (26), 205 (54), 147 (22), 146 (100), 131 (85), 130 (44), 129 (35), 128 (16), 91 (18), 77 (18).

HRMS-FAB: m/z [M^+] calc. para $C_{21}H_{24}N_2S$: 336.1660; obtenido: 336.1659.



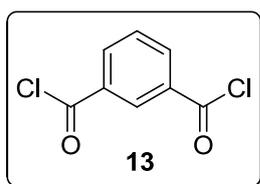
8. 3,4-bis(((S)-1-(1-naftil)etil)amino)-3-ciclobuten-1, 2-diona. En un matraz bola provisto de agitador magnético, se disolvieron 285 mg (1.37 mmol, 1 equiv.) de clorhidrato de (S)-1-(1-naftil)etilamina en 6 mL de EtOH. Se adicionaron 0.22 mL (1.58 mmol, 2.5 equiv) de TEA, se agitó a TA por 10 min. Posteriormente se agregó 150 mg (1.06 mmol, 1 equiv.) de escurato de metilo. Se agitó por 20 h. La mezcla de reacción se lavó con 6 mL de HCl 1 M seguido de 6 mL de salmuera, la fase orgánica se secó con $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{anh})}$, se filtró y concentró en rotavapor. Se purificó usando CF con una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1 a 98:2), obteniendo un sólido blanco 139 mg (52% rend.), con p.f.= 280°C (descomp.), $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 99:1), $[\alpha]_D^{20} = +235.2$ (c=0.5, DMSO).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 1.65(\text{d}, J = 6.7 \text{ Hz}, 6\text{H}, \text{CH}_3)$, 6.06 (m, 2H, CH), 7.40-7.70 (m, 8H, Ar), 7.8(a, 2H, NH), 7.84-7.93 (m, 2H, Ar), 7.98 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H, Ar), 8.14 (d, $J = 8.2$, 2H, Ar).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz): $\delta = 23.5, 49.3, 122.9, 123.3, 126.0, 126.3, 127.8, 128.5, 129.28, 130.4, 134.0, 139.4, 167.4, 182.9$.

MS-IE (M/z): 420 (M^+ , 8), 265 (25), 156 (14), 154 (13), 153 (16)

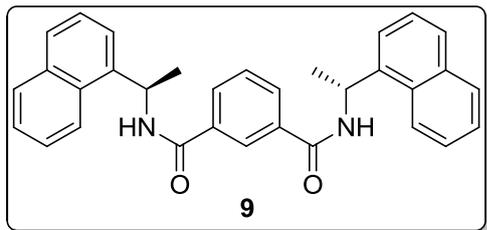
HRMS-FAB: m/z [$\text{M}^+ + \text{H}$] calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 421.1916; obtenido: 421.1919



13. Dicloruro de isoftaloilo. En un matraz de bola provisto de un agitador magnético, se disolvieron 20 g (120mmol) de ácido isoftálico en 70 mL de cloruro de tionilo. Se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y al final de este se colocó una manguera, al otro extremo de esta se conectó un embudo por el tallo, el cual se puso en posición invertida sobre una solución de $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$. Se calentó a reflujo hasta que cesó la formación de gases (alrededor de 2h) y se destiló el cloruro de tionilo. El producto se destiló a presión reducida en Kugelrohr, p.eb. = 100 °C(0.1 mmHg) obteniendo un sólido blanco, 23 g (95% rend.) con p.f.= 43-44 °C, $R_f = 0.65$ (Hx/AcOEt, 1:4).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7.67\text{-}7.77$ (m, 1H, ArH), 8.37-8.47 (m, 2H, ArH), 8.81-8.88(m, 1H, ArH).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 130.0, 133.9, 134.5, 137.1, 167.3$.



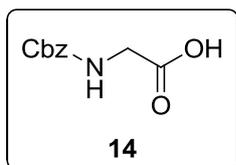
9. N¹, N²-bis[(S)-1-(1-naftil)etil]isoftalamida. En un matraz bola provisto de un agitador magnético, se disolvieron 70 mg (0.345 mmol, 1 equiv.) de **9** en 4 mL de CH₂Cl₂, posteriormente se agregaron 150.5 mg (0.7245 mmol, 2.1 equiv.) de clorhidrato

de (S)-1-(1-naftil) etilamina y 0.22 mL (1.55 mmol, 4.5 equiv.) de TEA. Se agitó a TA por 2 h. La mezcla de reacción se lavó con 5 mL de HCl 1 M, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL x 3). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO_{4(anh)}, se filtró y se concentró en rotavapor. El producto se purificó usando CF con la mezcla Hx/AcOEt (1:1 a 0:1), se obtuvo un sólido blanco 116 mg (70% rend.) con p.f.= 255-258 °C, R_f = 0.64 (Hx/AcOEt, 1:4), $[\alpha]_D^{20} = +82.8$ (c=5, CHCl₃).

¹H RMN (DMSO, 300 MHz): δ= 1.63 (d, J= 6.8Hz, 6H, CH₃), 5.85-6.15 (m, 2H, CH), 7.40-7.60 (m, 6H), 7.65(d, J= 7.0Hz, 2H), 7.83 (d, J= 7.0Hz, 2H), 7.95 (d, J= 7.3Hz, 2H, Ar), 8.22 (d, J= 8.1, 2H, Ar), 8.39 (a, 2H, NH), 9.1 (d, J= 7.7 Hz, 1H, Ar).

¹³C RMN (DMSO, 75 MHz): δ= 21.3, 44.8, 122.6, 123.1, 125.4, 125.5, 126.1, 126.7, 127.2, 128.1, 128.6, 129.9, 130.4, 133.3, 134.6, 140.2, 165.1.

MS-IE (M/z): 472 (M⁺, 5), 57 (9), 85 (11), 108 (15), 109 (9), 137 (12), 152 (34), 76 (8), 190 (7), 201 (7), 203 (7), 231 (15), 236 (7), 241 (15), 243 (16), 246 (9), 271 (8), 273 (100), 274 (19), 283 (7), 301 (45), 358 (8), 359 (19).



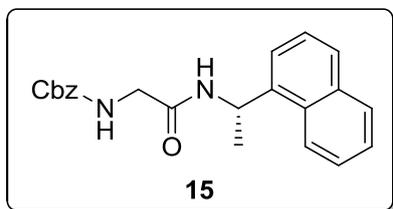
14. Ácido 2-(((benciloxi)carbonil)amino)acético. En un matraz de dos bocas provisto de un agitador magnético, se disolvieron 3 g (40 mmol, 1 equiv.) de glicina en 40 mL de agua destilada, posteriormente se adicionaron a lo largo de 1 h, 6.85 mL (48 mmol,

1.2 equiv) de CBz-Cl y simultáneamente NaHCO₃ hasta observar que el burbujeo se detiene. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con AcOEt (50 mL x 3). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con Na₂SO_{4 (anh)}, se filtró y se concentró en rotavapor. La mezcla de reacción se purificó usando CF con una mezcla de Hx/AcOEt (6:4), obteniendo un sólido blanco 7.38 g (88% rend.) con p.f.= 101-103 °C, R_f = 0.54 (Hx/AcOEt, 1:1)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ= 3.76 (d, J= 5.6 Hz, 2H, CH₂), 4.96 (s, 2H, CH₂), 5.81-5.98 (m, 1H, NH), 7.05-7.33 (m, 5H, Ar), 7.93 (a, 1H, OH).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ= 42.5, 66.7, 128.0, 128.0, 128.4, 136.4, 156.5, 171.9.

MS-EI (M/z): 209 (M⁺, 6), 65 (11), 77 (9), 79 (19), 90 (12), 91 (100), 92 (9), 107 (22), 108 (80), 109 (7), 209 (6).



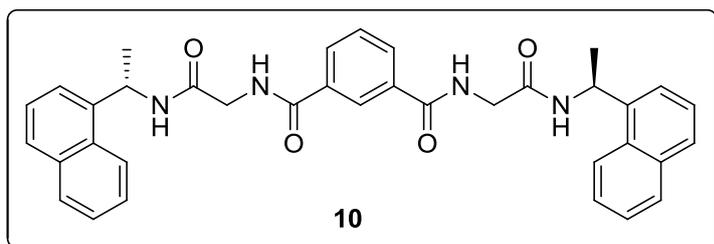
15. (S)-N-benzyloxycarbonylglicina-N-(1-naftiletil)-amida. En un matraz bola provisto con agitador magnético se disolvieron 837 mg (4 mmol, 1 equiv.) de **14** en 30 mL de THF anhidro y se agregaron 0.62 mL (4.4 mmol, 1.1 equiv.) de TEA. Se enfrió a 0°C y se adicionaron lentamente 0.34 mL (4.4 mmol, 1.1 equiv.) de cloroformiato de metilo, dejando en agitación a 0 °C por 1 h. Posteriormente se adicionaron 5 mL de una disolución con 914 mg (4.4 mmol, 1.1 equiv.) de clorhidrato de (S)-1-(1-naftil)etilamina y 0.73 mL (5.2 mmol, 1.3 equiv.) de TEA. Se llevó a TA y se dejó en agitación por 16 h. La mezcla de reacción se lavó con 30 mL de HCl 1M, la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (15 mL x 3), las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na₂SO_{4(anh)}, se filtró y concentró en rotavapor. La mezcla de reacción se purificó usando CF con una mezcla Hx/AcOEt (1:1 a 1:4), obteniendo una espuma blanca que solidificó a presión reducida 1.07 g (74% rend) con p.f. = 44-46°C, R_f = 0.37 (Hx/AcOEt, 1:1), $[\alpha]_D^{25} = 29.0$ (c= 1, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ= 1.59 (s, 3H, CH₃), 3.75 (s, 2H, CH₂), 4.99 (s, 2H, CH₂), 5.58 (s, 1H, NH), 5.85 (cd, J₁= 6.0 Hz, J₂= 7.5 Hz, 1H, CH), 6.66-6.79 (m, 1H, NH), 7.17-7.58 (m, 7H, Ar), 7.70-7.88 (m, 2H, Ar), 8.01 (d, J= 7.5 Hz, 1H, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ= 44.6, 44.9, 67.2, 69.3, 122.7, 123.3, 125.3, 126.0, 126.7, 128.1, 128.3, 188.4, 128.6, 128.9, 131.0, 134.0, 136.2, 138.2, 156.7, 168.0.

MS-EI (M/z): 362 (M⁺, 25), 91 (77), 107 (9), 108 (10), 127 (12), 128 (10), 129 (11), 153 (21), 154 (21), 155(89), 156 (31), 170 (31), 181 (14), 182 (8), 196 (10), 198 (10), 254 (8), 271 (18), 344 (9).

HRMS-FAB: m/z [M⁺+H] calculado para C₃₃H₂₈N₂S: 363.1709; obtenido: 363.1712.



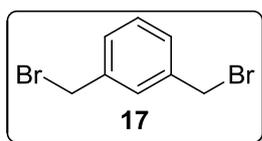
10. N¹, N²-bis[2-(((S)-1-(1-naftil)etil)amino)-2-oxoetil]isoftalamida. En un frasco de hidrogenación se disolvieron 336 mg (0.95 mol) de **15** en 50 mL de MeOH/AcOEt (2:1) y se agregaron 50 mg de Pd/C, se dejó en atmósfera de H₂ por 8

h. La mezcla de reacción se filtró con celita y se concentró en rotavapor obteniendo el compuesto **16** puro, un líquido incoloro 211 mg (99% rend). Posteriormente en un matraz bola provisto de agitador magnético se disolvieron 211 mg (0.92 mmol, 2.1 equiv.) de **16** en 5 mL de CH₂Cl₂ y se agregaron 0.15 mL (1.1 mmol, 2.5 equiv.) de TEA. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregaron 89 mg (0.44 mmol, 1 equiv.) de **13** disuelto en 2 mL de CH₂Cl₂, se agitó por 1h y 3h a TA. La mezcla de reacción se lavó con 15 mL de HCl 1 M y se separaron las fases. La fase acuosa de extrajo con CH₂Cl₂ (15 mL x 3). Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na₂SO_{4(anh)}. Se filtró y concentro en rotavapor. Se cristalizó de CH₂Cl₂/MeOH, obteniendo un sólido blanco 86 mg (33% rend) con p.f.= 192-195 °C, R_f= 0.37, $\chi_D^{25^\circ C} = -31.6$ (c= 1, DMSO)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ= 1.51 (d, J=6.9Hz, 6H, CH₃), 3.17 (s, 4H, CH₂), 3.91-4.00 (m, 2H, NH), 7.44-7.52 (m, 9H, Ar), 7.82 (d, J= 8.0Hz, 2H, Ar), 7.90-7.97 (m, 2H, Ar), 7.97-8.04 (m, 2H, Ar), 8.12(d, J = 7.8, 2H, Ar), 8.38 (s, 1H, Ar), 8.60 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 8.8 (t, J= 5.8, 1H, Ar).

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ= 22.3, 44.8, 55.4, 123.0, 123.7, 126.0, 126.2, 126.7, 127.1, 127.8, 129.0, 129.2, 130.6, 130.9, 132.9, 134.8, 140.6, 166.6, 168.5.

MS-EI (M/z): 586 (M⁺, 7), 129 (9), 153 (11), 154 (9), 155 (50), 156 (25), 160 (91), 168 (7), 170 (100), 171 (19), 205 (7), 285 (7).

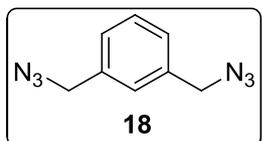


17.1,3-bis(bromometil)benzeno. En un matraz bola provisto con agitador magnético se disolvieron 36.6 mL (0.3 mol, 1 equiv.) de m-xileno y 112.1 g (0.63 mol, 2.1 equiv.) de NBS en 350 mL de CCl₄, se adicionó 0.738 g (4.5 mmol, 0.015 equiv) de AIBN y se dejó en reflujo por 3 h. La mezcla de reacción se filtró, se concentró en rotavapor y se disolvió en 150 mL de EtOH y al día siguiente se filtró un sólido blanco 24.8 g (38% rend) p.f.= 72-75 °C

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ= 4.45 (s, 4H, CH₂), 7.24-7.31 (m, 2H, Ar), 7.39 (s, 4H, Ar)

¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ= 32.44, 129.1, 129.3, 138.14.

MS-EI (M/z): 263 (M⁺, 3), 117 (24), 183 (100), 185 (95), 199 (16), 201 (17), 283 (15), 285 (14), 187 (14), 363 (9).



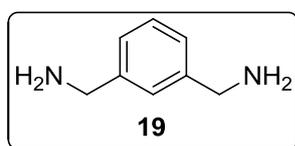
18.1,3-bis(azidometil)benzeno. En un matraz bola provisto de agitación magnética, se pesaron 10 g (37.5 mmol, 1 equiv.) de **17** y se disolvieron en 60 mL de DMF. Se adicionaron 9.75 g (150

mmol, 4 equiv.) de NaN_3 lentamente y se agitó a TA por 2 h. Se suspendió en 150 mL de AcOEt y 150 mL de agua destilada, la fase acuosa se lavó con AcOEt (100 mL x 3). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{anh})}$, se filtraron y concentraron en rotavapor, obteniendo un líquido incoloro 7.05 g (75% rend.) con $R_f = 0.68$ (Hx/AcOEt 1:1)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 4.33$ (s, 4H, CH_2), 7.23-7.30 (m, 3H, Ar), 7.34-7.43 (m, 1H, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) $\delta = 54.6, 127.9, 128.1, 129.4, 136.3$.

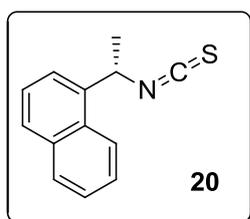
MS-EI (M/z): 74 (44), 106 (18), 133 (20), 147 (47), 161 (100), 162 (15).



19. 1,3-dimetilaminobenceno. En un frasco de hidrogenación se colocaron 3.5 g (18.6 mmol) de **18** disueltos en 50 mL de EtOH, Se agregaron 0.35 g de Pd/C y se dejaron en atmosfera de H_2 por 4 h. La mezcla se filtró con celita y se concentró en rotavapor obteniendo un líquido incoloro 2.45 g (97% rend.)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.94$ (s, 4H, CH_2), 3.29 (s, 4H, NH), 6.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 46.1, 125.0, 125.4, 128.2, 143.5$.



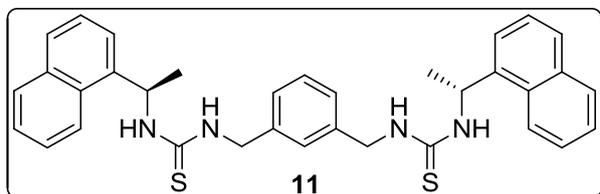
20. N-[(S)-1-(1-naftil)etil]isotiocianato. En un matraz bola provisto de agitador magnético, se disolvieron 600 mg (2.89 mmol, 1 equiv.) del clorhidrato de (S)-1-(1-naftil)etilamina en 30 mL de CH_2Cl_2 . Se adicionaron 0.89 mL (6.36 mmol, 2.2 equiv.) de TEA, se llevó a 0°C y se adicionaron lentamente 0.25 mL (3.18 mmol, 1.1 equiv.) de tiofosgeno. Se dejó en agitación bajo atmósfera de N_2 por 1 h a 0°C y 16 h a TA. La mezcla de reacción se lavó con 30 mL de HCl 1 M y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL x 3). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con $\text{Na}_2\text{SO}_{4(\text{anh})}$, se filtró y se concentró. Se purificó por CF con una mezcla Hx/AcOEt (9:1) obteniendo un sólido amarillo 451 mg (73.2% rend) con p.f. = 35-37, $R_f =$

0.45 (Hx/AcOEt 9:1) y $[\alpha]_D^{25} = +134.5$ ($c = 1.1$, CHCl_3)

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.85$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 5.71 (c, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 7.49-7.68 (m, 4H, Ar), 7.82-7.98 (m, 3H, Ar)

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 24.1, 54.2, 122.3, 123.1, 125.6, 126.1, 126.9, 129.1, 129.3, 129.6, 132.5, 134.0, 135.5.

MS-EI (M/z): 213 (M^+ , 1), 117 (14), 155 (100), 156 (12).



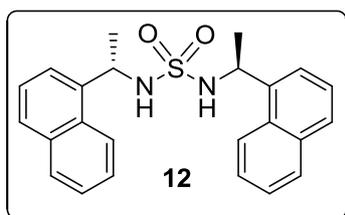
11. 1, 1'-[1,3-fenilenbis(metilen)]bis((S)-1-(1-naftil)etil]tiourea. En un vial de 4 mL provisto de agitador magnético se pesaron 59.5 mg (0.4 mmol, 1 equiv.) de

19, se disolvió en 1.5 mL de THF, se enfrió a 0°C y se adicionaron 213 mg (1 mmol, 2.5 equiv.) de **20** disueltos en 0.5 mL de THF, se agitó 1h y 15h a TA obteniendo un sólido amarillo pálido 56.3 mg (25% rend.) p.f.= $89-95^\circ\text{C}$, $R_f = 0.49$ (Hx/AcOEt 1:1), $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = +79.3$ ($c = 1$, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.6 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 6H, CH_3), 4.20-4.43 (m, 4H, CH_2), 5.72-6.16 (m, 3H, NH, CH) 6.41-6.68 (m, 2H, NH), 6.73-6.84 (m, 2H, Ar) 6.87-7.07 (m, 2H, Ar), 7.33-7.59 (m, 8H, Ar), 7.71-7.91 (m, 4H, Ar), 7.99-8.18 (m, 3H, Ar).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ =21.8, 48.3, 50.3, 122.9, 123.0, 125.2, 125.6, 126.1, 126.5, 126.9, 128.7, 128.9, 129.1, 130.6, 134.0, 137.6, 181.1

MS-EI (M/z): 388 (M^+ , 2), 155 (100), 156 (15), 346 (5).



12. N-[(S)-1-(1-naftil)etil]sulfamida. En un matraz bola provisto de agitador magnético, se pesaron 300 mg (1.44 mmol, 1 equiv.) del clorhidrato de (S)1-naftiletil amina, se disolvió en 8 mL de CH_2Cl_2 , se agregaron 0.45 mL (3.18 mmol, 2.2 equiv.) de TEA, se enfrió a 0°C y se agregaron

lentamente 0.06 mL (0.72 mmol, 0.5 equiv.) de cloruro de sulfurilo, se dejó en agitación por 1 h y 3 h a TA. A la mezcla de reacción se le agregó 20 mL de HCl 1 M y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x 3), la fase acuosa se secó con $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{anh})$, se filtró y concentró en rotavapor. Se cristalizó con $\text{OEt}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3:1) y hexano, obteniendo un sólido amarillo pálido 147 g (50% rend.) con p.f.= $131-133^\circ\text{C}$, $R_f = 0.34$ (Hx/AcOEt 7:3), $[\alpha]_D^{25^\circ\text{C}} = +29.6$ ($c = 1$, CHCl_3).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ = 1.52 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 6H, CH_3), 4.72 (d, $J = 6.3\text{ Hz}$, 2H, NH), 5.21 (cd, $J_1 = 7.5\text{ Hz}$, $J_2 = 6.0\text{ Hz}$, 2H, CH), 7.10 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 2H, Ar), 7.23 (d, $J =$

7.4 Hz, 2H, NH), 7.41 (q, $J = 6.0$ Hz, 4H, Ar), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 7.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz): $\delta = 23.6, 49.9, 122.5, 122.6, 125.5, 126.3, 127.9, 128.9, 129.9, 133.7, 138.4$.

MS-IE (M/z): 404(M^+ , 11), 127(15), 128(11), 129(11), 153(17), 155(100), 156(38), 170(12), 235(16), 249(10), 310(8), 389(33), 396(9).

HRMS-FAB: m/z [M^+] calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 404.1558; obtenido: 404.1551.

Procedimiento general para medir constantes de asociación

Las titulaciones se realizaron en RMN ^1H en el equipo Jeol Eclipse (300 MHz). En un vial de 4 mL con rosca se pesó la cantidad necesaria para preparar 0.6 mL de disolución del receptor correspondiente, 0.01 M (0.012 mmol) en DMSO- d_6 y se homogeneizó con ultrasonido. De esta disolución se tomaron dos alícuotas de 0.2 mL y se vertieron en un tubo de resonancia cada una (0.004 mmol), con el objetivo de eliminar el error de pesada en la comparación de las constantes de asociación obtenidas para los enantiómeros del mandelato. El titulante se preparó en un vial de 4 mL, pesando 20 equivalentes (0.08 mmol) del ácido carboxílico correspondiente. Se adicionaron 20 equivalentes (0.8 mL) de NBu_4OH 0.1 M para formar el carboxilato. La disolución se homogeneizó con ultrasonido, se concentró en rotavapor y se dejó en alto vacío durante 30 minutos. Posteriormente se adicionaron 0.4 mL de DMSO- d_6 , para tener una disolución 0.2 M, que se homogeneizó con ultrasonido. Las titulaciones se realizaron obteniendo el espectro del receptor puro y posteriormente, con cada adición del carboxilato, comenzando con adiciones de 0.2 equivalentes e incrementando el volumen de adición en el transcurso de la titulación. El titulante se agregó hasta que no se observó cambio en el desplazamiento químico hasta desaparecer la señal de interés.

6. Bibliografía.

1. Steed J.W.; Atwood J. L., *Supramolecular Chemistry*, Wiley, **2000**, 745 p.
2. Sessler J. L.; Gale P. A.; Won-Seob C., *Anion Receptor Chemistry*, Royal Society of Chemistry, **2006**, 413 p.
3. Graf E.; Lehn J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5022.
4. Pascal R.A.; Spergel J.; Engbersen D.V., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4099.
5. Bauer V.J.; Clive D.L.J.; Dolphin D.; Paine III J.B.; Harris F.L.; King M.M.; Loder J.; Wang S.-W.C.; Woodward R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6429.
6. Boiocchi M.; Del Boca L.; Gómez D. E.; Fabbrizzi L.; Lichelli M.; Monzani E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 16507.
7. CADIME, *Bol. Ter. Andal.*, **2008**, *25*, 17
8. Pirkle W.H.; pochapsky T. C., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 347
9. Stibor I; Zlatusková P., *Top. Curr. Chem.*, **2005**, *255*, 31
10. Trejo-Huizar K. E., *Síntesis de tioureas quirales con el fragmento (S)-1-aril-2,2,2-trifluoroetil y su aplicación en el reconocimiento molecular de carboxilatos*, Tesis de licenciatura, Facultad de Química UNAM, 2013, 59 p.
11. Ellman J.A.; Owens T. D.; Tang T. P., *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 984.
12. Hernández-Rodríguez M.; Castillo-Hernández T.; Trejo-Huizar K. E., *Synthesis*, **2011**, *17*, 2817.
13. Roje M.; Hameršak Z.; Šunjić V. S., *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 3413.
14. Chinchilla R.; Nájera C.; Sánchez-Agulló P., *Tetrahedron Asym.*, **1994**, *5*, 1393.
15. Fielding L., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6151.
16. Hernández-Rodríguez M.; Melgar-Fernández R.; Juaristi E., *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 792. Con número de depósito CCDC 263119.
17. Hynes M. J., *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, **1993**, *2*, 311.
18. Hoffmann R. W., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1841.
19. Tsuzuki S.; Honda K.; Uchimaru T.; Mikami M., *J. Chem. Phys.*, **2005**, *122*, 144323.
20. Sinnokrot M. O.; Sherrill C. D., *J. Phys. Chem.*, **2006**, *110*, 10656.
21. Storer R. I.; Aeiro C.; Jones L. H., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2330.

-
22. Zhou H. B.; Zhang J.; Lü S. M.; Xie R. G.; Zhou Z. Y.; Choi M. C. K.; Chan A. S. C.; Yang T. K., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9325.
 23. Guizzetti S.; Puglisi A.; Raimondi L., *Synth. Commun.*, **2009**, *39*, 3731.
 24. Zeng H.; Yang X.; Flowers R.A.; Gong B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2903.
 25. Hak-Fun C.; Guo-Xin W., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7107.
 26. Kondo S. I.; Kiraoka Y.; Kurumatani N.; Yano Y., *Chem Commun*, **2005**, *13*, 1720.
 27. Tobe Y.; Sasaki S.; Hirose K.; Naemura K., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4791.
 28. Bühlmann P.; Nishizawa S.; Xiao K. P.; Umezawa Y., *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1647.
 29. Monge D.; Daza S.; Bernal P.; Fernández R.; Lassaletta J. M., *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 326.
 30. Cranwell P. B.; Hiscock J. R.; Haynes C. J. E.; Light M. E.; Wells N. J.; Gale P. A., *Chem Commun*, **2013**, *49*, 874.
 31. Gong B.; Zheng C.; Skrzypezak-Jankun E.; Yan Y.; Zhang J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 11194.
 32. Takeuchi Y.; Suzuki K.; Yagi T.; Yoshida Y.; Suzuki Y., *Appl. Organomet. Chem.*, **2005**, *19*, 104.
 33. Thordarson P., *Chem. Soc. Rev*, **2011**, *40*, 1305.

7. Anexos.

Anexo I: Desarrollo Matemático para el cálculo de las constantes de asociación³³.

La asociación entre la tiourea y el carboxilato se describe en el siguiente equilibrio, donde T representa a la tiourea y C al carboxilato.



De la expresión de la constante de asociación K_a y los balances de materia para T_0 y C_0 .

$$K_a = \frac{TC}{T \cdot C} \dots\dots\dots 1$$

$$T_0 = T + TC \dots\dots\dots 2$$

$$C_0 = C + TC \dots\dots\dots 3$$

Despejando T de 2 y C de 3 se sustituyen en la ecuación 1.

$$K_a = \frac{TC}{T_0 - TC} \cdot \frac{1}{C_0 - TC}$$

Desarrollando se obtiene una ecuación cuadrática de $[TC]$, dependiente de la K_a y de las concentraciones totales de tiourea y carboxilato:

$$K_a TC^2 - K_a T_0 + C_0 + 1 TC + K_a T_0 C_0 = 0$$

Teniendo entonces:

$$TC = \frac{T_0 + C_0 + \frac{1}{K_a} - \sqrt{T_0 + C_0 + \frac{1}{K_a}^2 - 4 T_0 C_0}}{2} \dots\dots (4)$$

Para equilibrios rápidos, en RMN, se considera que el desplazamiento químico del núcleo observado (δ_{obs}), en presencia de ligante (carboxilato), estará dado por la ecuación 5:

$$\delta_{obs} = X_T \delta_T + X_{TC} \delta_{TC} \dots 5$$

$$X_T = \frac{T}{T_0} \dots \dots \dots (6)$$

$$X_{TC} = \frac{TC}{T_0} \dots \dots \dots 7$$

Donde X_T representa la fracción de tiourea libre (T) con respecto a la tiourea total (T_0), X_{TC} la fracción de aducto formado (TC) con respecto a T_0 , δ_T El desplazamiento químico del NH de la tiourea libre y δ_{TC} el de el NH del aducto. Sustituyendo X_T y X_{TC} en 5 y desarrollando se obtiene la ecuación 9.

$$\delta_{NH} = \frac{T}{T_0} \delta_T + \frac{TC}{T_0} \delta_{TC}$$

$$\delta_{NH} = \frac{1}{T_0} T_0 \delta_T - TC \delta_T + TC \delta_{TC}$$

$$\delta_{NH} = \delta_T + \frac{TC}{T_0} \delta_{TC} - \delta_T \dots \dots \dots 9$$

El cálculo de la constante de asociación se realiza partiendo de un valor estimado de la K_a y de los valores de concentración del carboxilato a lo largo de la titulación, $[C]_0$, sustituyéndolos en 4 se obtienen valores de $[TC]$ y con 9 los valores de δ_{NH} , con estos se hace un ajuste por mínimos cuadrados a la curva experimental y la K_a estimada se hace variar hasta obtener el menor error.

Anexo II: Difracción de Rayos X

Tabla 4. Datos del cristal y estructura por refinamiento para MH-THN.

Fórmula empírica	$C_{21}H_{24}N_2O$	
Peso fórmula	320.42	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	$P2_1$	
Dimensiones de celda unitaria	$a=8.925(3)$ Å	$\alpha=90^\circ$
	$b=7.601(2)$ Å	$\beta=92.886(4)^\circ$
	$c=26.621(8)$ Å	$\gamma=90^\circ$
Volumen	1803.8(9) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.180 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	0.073 mm ⁻¹	
$F(000)$	688	
Tamaño del cristal / color / forma	0.448 x 0.146 x 0.094 mm / incoloro / prisma	
Rango teta para colección de datos	2.28 a 25.37°	
Rangos de índices	$10 \leq h \leq 10, -9 \leq k \leq 9, -31 \leq l \leq 31$	
Reflexiones colectadas	19426	
Reflexiones independientes	3555 [$R(\text{int})=0.0704$]	
Completado a teta=25.37°	99.30%	
Dispositivo de medición	Difractómetro Bruker Smart Apex CCD	
Corrección de absorción	Semiempírica a partir de equivalentes	
Transmisión máxima y mínima	0.9931 y 0.9760	
método de refinamiento	Matriz completa mínimos cuadrados en F^2	
Datos / restricciones / parámetros	3555 / 7 / 445	
Calidad del ajuste en F^2	1.095	
Índices R finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R1=0.0676, wR2=0.1135$	
Índices R (todos los datos)	$R1=0.1004, wR2=0.1258$	
Parámetro estructural absoluto	?(datos fusionados)	
Diferencia mayor entre pico y valle	0.124 y -0.120 eÅ ³	

Tabla 5. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros desplazamientos equivalentes isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para MH-THN. U_{eq} se define como un tercio de la señal ortogonalizada del tensor U_y .

	x	y	z	U_{eq}
O(1)	3033(3)	2597(4)	2419(1)	58(1)
C(2)	1731(4)	3099(6)	2452(2)	47(1)
N(3)	906(4)	3768(5)	2059(1)	54(1)
C(4)	1447(4)	3933(6)	1558(2)	50(1)
C(5)	336(5)	3135(7)	1174(2)	71(1)
C(6)	814(7)	3444(8)	645(2)	85(2)
C(7)	805(7)	5388(9)	530(2)	91(2)
C(8)	2058(7)	8164(9)	826(3)	95(2)
C(9)	2731(7)	9201(9)	1192(3)	102(2)
C(10)	2919(6)	8630(9)	1673(3)	97(2)
C(11)	2480(5)	6919(7)	1790(2)	75(2)
C(12)	1831(4)	5845(6)	1424(2)	53(1)
C(13)	1597(6)	6464(7)	937(2)	66(1)
N(3')	1023(4)	3010(6)	2883(1)	65(1)
C(4')	1735(4)	2410(7)	3355(2)	58(1)
C(5')	1800(7)	3872(8)	3741(2)	90(2)
C(6')	2272(7)	3236(9)	4255(2)	100(2)
C(7')	1101(6)	2024(9)	4435(2)	87(2)
C(8')	-38(7)	-906(10)	4216(3)	103(2)
C(9')	-454(8)	-2205(11)	3880(4)	126(3)
C(10')	-139(7)	-2073(9)	3385(4)	113(3)
C(11')	555(6)	-562(8)	3225(2)	82(2)
C(12')	954(5)	785(7)	3552(2)	56(1)
C(13')	674(5)	623(7)	4056(2)	68(2)
O(21)	8020(3)	4263(5)	2548(1)	63(1)
C(22)	6710(5)	3749(7)	2528(2)	59(1)
N(23)	5630(4)	4596(7)	2781(1)	68(1)
C(24)	5967(5)	5953(6)	3144(2)	56(1)
C(25)	4819(5)	7442(7)	3091(2)	70(1)
C(26)	5167(6)	8812(8)	3484(2)	92(2)
C(27)	4974(6)	8060(9)	4001(2)	90(2)

C(28)	5930(6)	5633(10)	4564(2)	83(2)
C(29)	6550(6)	3997(12)	4650(2)	96(2)
C(30)	6949(6)	2980(9)	4250(2)	90(2)
C(31)	6722(5)	3614(7)	3773(2)	69(1)
C(32)	6105(4)	5262(7)	3679(2)	51(1)
C(33)	5692(5)	6282(7)	4080(2)	64(1)
N(23')	6218(4)	2342(7)	2261(2)	74(1)
C(24')	7140(5)	1347(7)	1930(2)	56(1)
C(25')	7261(6)	-589(9)	2078(2)	94(2)
C(26')	8185(7)	-1578(9)	1706(3)	115(2)
C(27')	7389(9)	-1545(10)	1197(3)	126(3)
C(28')	6366(8)	541(13)	535(3)	111(3)
C(29')	5765(10)	2130(16)	389(3)	137(3)
C(30')	5573(8)	3406(12)	725(3)	116(3)
C(31')	5982(6)	3122(8)	1220(2)	81(2)
C(32')	6620(5)	1547(7)	1385(2)	53(1)
C(33')	6788(6)	221(9)	1040(2)	79(2)

Anexo III. Cópia del artículo:

Recognition of chiral carboxylates by 1,3-disubstitutedthioureas with 1-arylethyl scaffolds,

Trejo-Huizar K. E., Ortiz-Rico R., Peña-González M. A., Hernández-Rodríguez M., *New J. Chem.*, 2013, **37**, 2610.

Recognition of chiral carboxylates by 1,3-disubstituted thioureas with 1-arylethyl scaffolds†

Karla Elisa Trejo-Huizar, Ricardo Ortiz-Rico, María de los Angeles Peña-González and Marcos Hernández-Rodríguez*

Cite this: *New J. Chem.*, 2013, **37**, 2610

Received (in Porto Alegre, Brazil)
15th June 2013,
Accepted 19th June 2013

DOI: 10.1039/c3nj00644a

www.rsc.org/njc

Chiral thioureas with 1-arylethyl and 1-arylethyl-2-2,2-trifluoroethyl (Ar = Ph, 1-Napht, 9-Anthr) scaffolds were used as hosts to recognize acetate and chiral mandelates. The higher binding obtained with the trifluoromethyl analogue is also reflected in the higher selectivity factor for one enantiomer. The C_2 symmetry was also indispensable to obtain selectivity.

Anion recognition is a process with direct applications in sensing and biological activities.¹ The (thio)urea moiety plays an important role in the recognition of anions because of its ability to donate two hydrogen bonds to the anion.² (Thio)ureas are also an active research topic in organocatalysis through activation of substrates by hydrogen bonding or by complexing with an anion.³ The complexation with carboxylates creates the possibility of chiral counterion catalysis⁴ and kinetic resolutions.⁵ Enantiomers of chiral amino acids and drugs which have a carboxylate ion (at physiological pH) could exhibit different properties in biological systems, thus making the mechanisms of recognition of enantiomers an important endeavour. In earlier examinations of the recognition of chiral carboxylates by different hosts, little attention has been paid to the mechanisms responsible for the enantioselectivity.^{6,7} In a previous report, 1,3-disubstituted thioureas were used as chiral solvating agents of carboxylates which not only allowed measurement of the enantiomeric purity of the sample but also permitted the assignment of the absolute configuration.⁸ In this paper, we describe the process of enantiodiscrimination using simple 1,3-disubstituted thioureas with 1-arylethyl groups.

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, 04510, México, D.F., México.

E-mail: marcoshr@unam.mx; Tel: +52 55-5622-4402

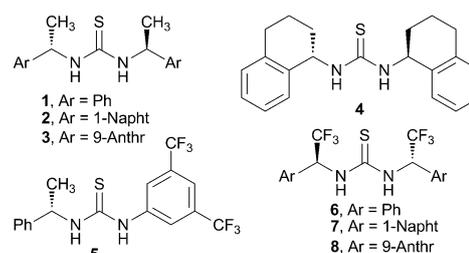
† Electronic supplementary information (ESI) available: Synthesis of chiral thioureas, ¹H NMR of the titration of thioureas with carboxylates and graphs of the value of NH obtained during the titration. Internal coordinates and calculated energy of the diastereomers of thiourea **8** with chiral mandelates. CCDC 921521. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c3nj00644a

The chiral amines used for the synthesis of the thioureas are commercially available or easily prepared through Ellman's sulfonamide methodology.⁹ The C_2 symmetric 1,3-disubstituted thioureas **1–4** and **6–8** were prepared by the reaction of the corresponding amine and thiophosgene. Thiourea **5** was obtained from the reaction between (*S*)-phenylethylamine and 3,5-bistrifluorophenylisothiocyanate. The aryl groups studied were phenyl, 1-naphthyl, and 9-anthracenyl. We considered that a comparison between thioureas **1–3** and **6–8** with nearly the same steric demand but different NH acidity would show the importance of this factor in the complexation process (Scheme 1).

We first studied the complexation of thioureas with acetate as a model to explain the stability of the supramolecular adducts. The stoichiometry of the adduct between thiourea **1** and acetate was determined to be 1:1 using Job's continuous variation¹⁰ (Fig. 1).

The binding studies were performed using ¹H NMR titration in DMSO-*d*₆ and the data were processed by WinEQNMR2 (ref. 11) to obtain the binding constant. As an example, during the titration of thiourea **1** with tetrabutylammonium acetate, the chemical shift of the NH moved from 7.27 ppm to a steady value of 10.77 ppm (Fig. 2).

This NMR experiment also provided structural information about the involved species. Thiourea **1** signals were broad due to conformational changes. In sharp contrast, at the end of the



Scheme 1 Thioureas employed in this study.

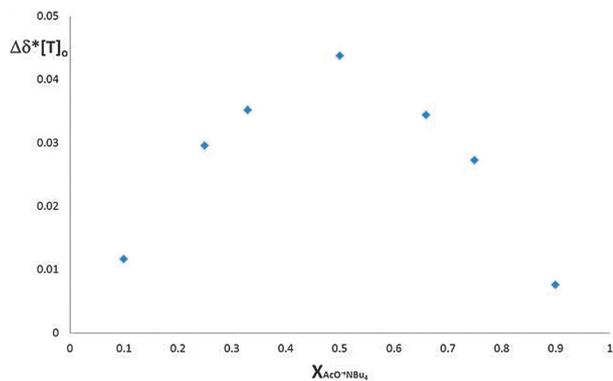


Fig. 1 Job's plot of thiourea **1** and tetrabutylammonium acetate ($\Delta\delta = \delta_{\text{NH}}(\text{obs.}) - \delta_{\text{NH}}(\text{free thiourea})$, T_0 = Total concentration of thiourea).

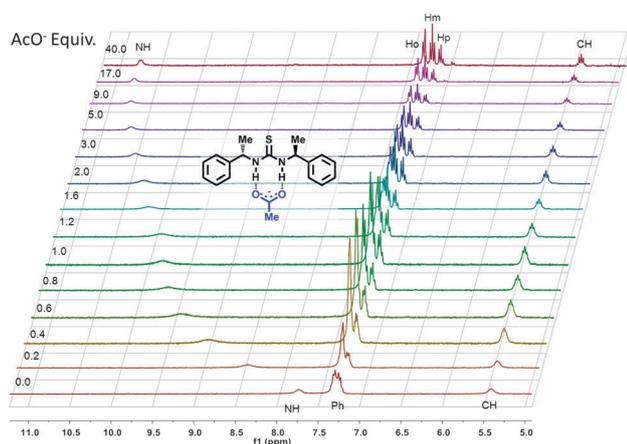


Fig. 2 Titration of thiourea **1** with tetrabutylammonium acetate.

titration, hydrogen signals appeared as defined multiplets. Thus, the supramolecular adduct is conformationally more rigid. Another observation was that the *ortho* hydrogens were shifted to higher frequency. A similar trend was observed with the other thioureas where the hydrogens of the aryl group in proximity to the acetate showed a displacement to higher chemical shift: *ortho* hydrogens of phenyl groups, hydrogens in position 2 of the naphthyl and hydrogens in positions 1 and 8 of the anthracenyl group (see ESI†). This change in chemical shift is even more pronounced with thioureas with the trifluoromethyl group **6–8**. As an example, in the thiourea **6**-acetate complex, the *ortho* hydrogens are completely separated from their *meta* and *para* counterparts (Fig. 3). These observations might suggest a secondary hydrogen bond between the aromatic C-Hs and the oxygen of the carboxylate.¹²

After the studies with acetate, we examined the recognition of mandelate salts with both configurations, as an example in the titration of thiourea **7** with (*R*)-mandelate is shown in Fig. 4. We made the following observations on the binding of the thioureas to the chiral carboxylates in Table 1: (1) the opposite enantiomer recognition of thioureas **1–3** vs. **6–8** is due to the opposite spatial arrangement; (2) the optimal size of the aromatic group is naphthyl; (3) the acidity of the NH has a direct impact on

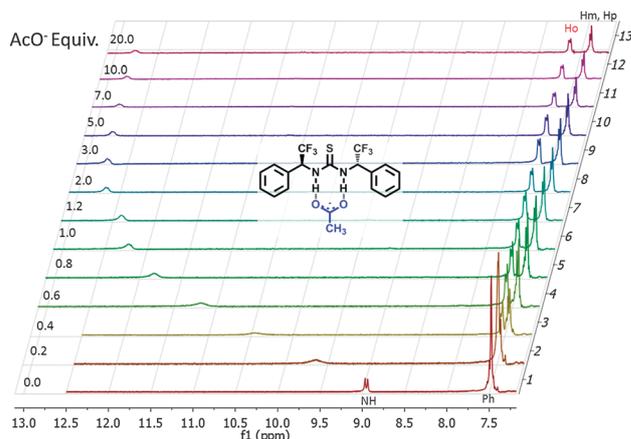


Fig. 3 Titration of thiourea **6** with tetrabutylammonium acetate.

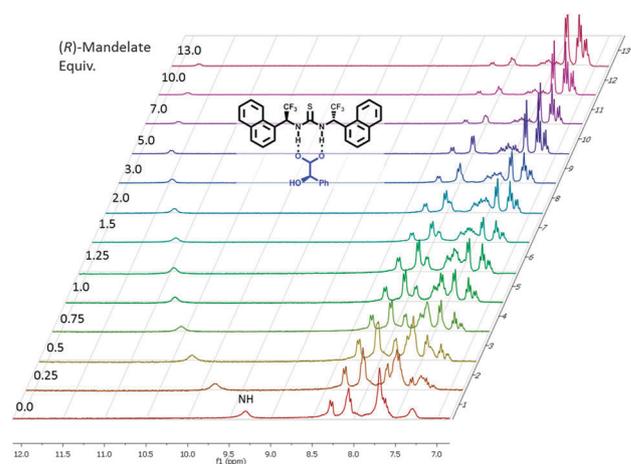


Fig. 4 Titration of thiourea **7** with (*R*)-tetrabutylammonium mandelate.

Table 1 Binding constant between chiral thioureas and acetate and mandelate salts

Exp.	Thiourea	AcO ⁻	(<i>R</i>)-Mand.	(<i>S</i>)-Mand.	<i>S</i> ^a
1	1	227	10	12	1.20
2	2	197	14	18	1.28
3	3	140	8	9	1.12
4	4	88	4	4	1
5	5	260	176	198	1.13
6	6	3440	171	104	1.64
7	7	8705	447	205	2.08
8	8	2288	76	55	1.38

^a Selectivity factor K_S/K_R for thioureas **1–4** and **8** and the inverse ratio for thioureas **5–7**.

the strength of the binding,^{13,14} since thioureas with the trifluoromethyl group have 10 times higher binding (exp. 1–3 vs. 6–8); (4) higher binding means higher recognition of one enantiomer, as exemplified by thioureas **2** and **7** with almost identical steric properties but thiourea **7** has higher enantiodiscrimination; (5) the non-*C*₂ thiourea **5** has almost no selectivity between the enantiomers because the rotation between the carboxyl and the asymmetric carbon of the mandelate forms two different adducts.



Fig. 5 X-ray structure of the urea analogue of thiourea 4.

In one adduct the OH of the mandelate is on the same side of the aryl group but in the other the OH is on the same side of the phenylethyl group; and (6) the thiourea with the tetrahydronaphthyl group has the weakest binding because this thiourea has no additional C–H–O interaction due to the half-chair conformation of the cyclohexene ring. Comparison of the X-ray analysis of the urea analogue of 4 (ref. 15) (Fig. 5) with the urea analogue of 1 (ref. 16) and thiourea 2 (ref. 17) shows that this conformation is also responsible for the null enantio-recognition of this thiourea.

In order to elucidate the mechanism of recognition of the enantiomers, the nature of the supramolecular adducts must be explained. The two hydrogen bonds between thiourea and the carboxylate are linear, constraining thiourea, the carboxylate and the carbon next to these functional groups in nearly the same plane. The intramolecular hydrogen bonding of the mandelate salt is in the same plane orienting the phenyl and the hydrogen of the mandelate outside the plane. In thiourea, because of the 1,3-allylic strain^{17,18} the C–H of the stereocenter is *syn*-periplanar to the N–C(S) bond and by the same effect, the aryl group is perpendicular to the same C–H bond. With these considerations in mind, we can propose that in the (*S,S*-*R*) diastereomers of thioureas 6, 7 and 8 the aryl groups of the thiourea and the phenyl group of the mandelate are located on the same side of the adduct and a favorable T-shaped π – π interaction takes place,^{19,20} forming a more stable adduct that leads to higher binding. On the other hand, for diastereomers (*S,S*-*S*) the aryl groups are on opposite sides and therefore this interaction is not possible. The supramolecular adducts of thiourea 8 and chiral

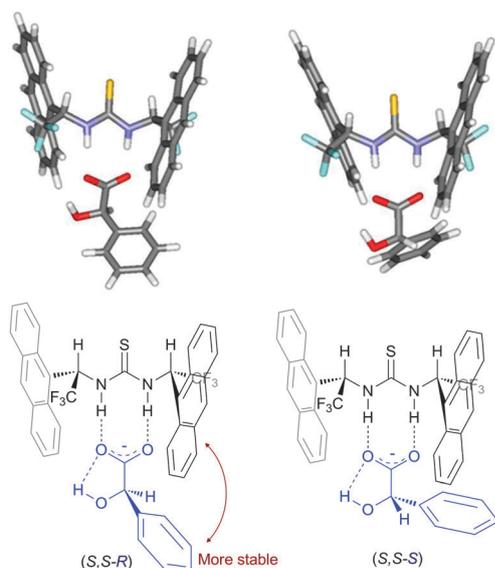


Fig. 6 Structure of diastereomeric supramolecular adducts.

mandelates were also modelled in B3LYP/6-31G(d,p) and showed a higher stability of the (*S,S*-*R*) by 0.69 kcal mol⁻¹ with a conformation similar to that explained above (Fig. 6).

Taking into account this mechanism a receptor with C_2 symmetry and a conformationally restricted guest, we conclude that the combined interactions of hydrogen bonds with the carboxylate and π – π interaction between the aryl rings explain the discrimination of diastereomeric pairs. There are also other fields that can be benefited from our findings like organocatalysis, in which the ubiquitous 3,5-bis-trifluoromethylphenyl shows lower capacity for hydrogen bonding than our chiral trifluoromethylthioureas, thus providing the possibility of having an acidic hydrogen with a chiral scaffold.

Conclusions

In conclusion, in simple 1,3-disubstituted thioureas a C_2 symmetry is necessary to achieve enantiodiscrimination. Higher acidity of the N–H of the thiourea confers higher binding and higher selectivity. We also concluded that the ideal combination was the 1-naphthyl group and trifluoromethyl (thiourea 7) for the enantiodiscrimination of carboxylates.

We thank DGAPA for generous financial support (IB201312), and DGCTIC, UNAM for supercomputer time. We also like to thank J. Pérez, L. Velasco, I Chávez, E. Huerta, B. Quiroz, H. Ríos, R. Gaviño, R. Patiño, C. Marquez, E. García, S. Hernández and A. Toscano for technical support.

Notes and references

- (a) J. L. Sessler, P. Gale and W.-S. Cho, *Anion Receptor Chemistry*, Royal Society of Chemistry, London, UK, 2006; (b) M. Wenzel, J. R. Hiscock and P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 480; (c) *Chem. Soc. Rev.* 2010, **39**, Issue 10, Supramolecular chemistry of anionic species themed issue.
- V. Amendola, L. Fabbrizzi and L. Mosca, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 3889.
- (a) P. M. Pinko, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009; (b) A. G. Doyle and E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5713.
- (a) Z. Zhang and P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1187; (b) J.-F. Brière, S. Oudeyer, V. Dalla and V. Levacher, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 1696; (c) K. Brak and E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 534.
- (a) C. K. De, E. G. Klauber and D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 17060; (b) R. P. Singh, B. M. Foxman and L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 9558; (c) C. K. De and D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 14538; (d) S. M. So, H. Kim, L. Mui and J. Chin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 229.
- Some recent examples are (a) X. Wu and S. D. Starnes, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 3652; (b) Y. Li, V. Tamilavan and M. H. Hyun, *Chirality*, 2012, **24**, 406; (c) D. Gherase and C. Roussel, *Cent. Eur. J. Chem.*, 2012, **10**, 1066.
- Some examples with (thio)ureas: (a) A. Tejada, A. I. Oliva, L. Simón, M. Grande, M. C. Caballero and J. R. Morán, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 4563; (b) G. M. Kyne, M. E. Light,

- M. B. Hursthouse, J. de Mendoza and J. D. Kilburn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 1258; (c) T. Gunnlaugsson, A. P. Davis, G. M. Hussey, J. Tierney and M. Glynn, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, 2, 1856; (d) A. Ragusa, S. Rossi, J. M. Hayes, M. Stein and J. D. Kilburn, *Chem.–Eur. J.*, 2005, 11, 5674; (e) C. Roussel, M. Roman, F. Andreoli, A. del Rio, R. Faure and N. Vanthuyne, *Chirality*, 2006, 18, 762; (f) K. M. K. Swamy, N. J. Singh, J. Yoo, S. K. Kwon, S.-Y. Chung, C.-H. Lee and J. Yoon, *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.*, 2010, 66, 107; (g) A. Sirikulkajorn, T. Tuntulani, V. Ruangpornvisuti, B. Tomapatanaget and A. P. Davis, *Tetrahedron*, 2010, 66, 7423.
- 8 M. Hernández-Rodríguez and E. Juaristi, *Tetrahedron*, 2007, 63, 7673.
- 9 (a) G. K. S. Prakash, M. Mandal and G. A. Olah, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, 40, 589; (b) M. Hernández-Rodríguez, T. Castillo-Hernández and K. E. Trejo-Huizar, *Synthesis*, 2011, 2817.
- 10 L. Fielding, *Tetrahedron*, 2000, 56, 6151.
- 11 M. J. Hynes, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1993, 311.
- 12 Shreiner found interactions between *ortho* hydrogens of the 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl radical and oxygens of neutral molecules. In this case the interaction is between unactivated aromatic C–H and anionic oxygen of the carboxylate. K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther and P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 5919.
- 13 The acidity of the NH also correlates with the capacity for hydrogen bonding found in organocatalysis: G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert and P. R. Schreiner, *Org. Lett.*, 2012, 14, 1724.
- 14 Guanidinium and thiouronium salts being more acidic have higher binding as reported in: (a) A. Echavarren, A. Galan, J. M. Lehn and J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 4994; (b) V. D. Jadhav and F. P. Schmidtchen, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 1077; (c) M. B. Foreiter, H. Q. N. Gunaratne, P. Nockemann, D. R. Seddon, P. J. Stevenson and D. F. Wassell, *New J. Chem.*, 2013, 37, 515.
- 15 The urea analog of thiourea 4 is deposited in CCDC with deposition number 921521.
- 16 The X-ray crystallography structure of the urea analog of thiourea 1 is reported in: M. Hernández-Rodríguez, R. Melgar-Fernández and E. Juaristi, *J. Phys. Org. Chem.*, 2005, 18, 792, with deposition number CCDC 263119.
- 17 With deposition number CCDC 605751 in: H. D. P. Ali, S. J. Quinn, T. McCabe, P. E. Kruger and T. Gunnlaugsson, *New J. Chem.*, 2009, 33, 793 (this paper also describes the binding between 2 and acetate).
- 18 R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.*, 1989, 89, 1841.
- 19 The distance between the center of both rings is 5.8 Å (phenyl of the mandelate and the terminal ring of anthracene). The optimal distance is 5.0 Å for this interaction with high level of theory (ref. 20a).
- 20 (a) S. Tsuzuki, K. Honda, T. Uchimaru and M. Mikami, *J. Chem. Phys.*, 2005, 122, 144323; (b) M. O. Sinnokrot and C. D. Sherrill, *J. Phys. Chem. A*, 2006, 110, 10656.