



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

APLICACIÓN DE ESCUARAMIDAS QUIRALES EN EL RECONOCIMIENTO
DE MOLÉCULAS QUIRALES Y ORGANOCATÁLISIS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. HOWARD YOAV DÍAZ SALAZAR

DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., ENERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

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

**APLICACIÓN DE ESCUARAMIDAS QUIRALES EN EL
RECONOCIMIENTO DE MOLÉCULAS QUIRALES Y
ORGANOCATÁLISIS**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q. HOWARD YOAV DÍAZ SALAZAR



**Posgrado
Ciencias
Químicas**

México, CD. MX. ENERO 2017

JURADO ASIGNADO

Presidente: Dr. Adelfo Natalio Reyes Ramírez

Vocal: Dr. José Gustavo Ávila Zarraga

Vocal: Dr. José Guadalupe López Cortés

Vocal: Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina

Secretario: Dr. Luis Ángel Polindara García

El presente trabajo de investigación se desarrolló en el laboratorio 1-2 del edificio A del Instituto de Química de la UNAM con financiamiento de DGAPA-UNAM (proyecto IN209915) y CONACyT (proyecto 254014). Se emplearon recursos de supercómputo a través de DGTIC-UNAM (SC16-1-IR-109). También se agradece a CONACyT México por la beca de maestría otorgada (Becario No. 576662)

Asesor:

Dr. Marcos Hernández Rodríguez

Sustentante:

Q. Howard Yoav Díaz Salazar

El presente trabajo fue presentado en:

- Cartel "Recognition Chiral Carboxylates with Squaramides", en el marco del 75 Aniversario del Instituto de Química de la UNAM, Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 8 de abril de 2016.
- Trabajo profesional en Modalidad Oral "Reconocimiento Molecular de Carboxilatos Quirales por Escuaramidas Quirales" QORG-P9-O en el marco de las actividades del 51° Congreso Mexicano de Química de la Sociedad Química de México, Pachuca de Soto, Hidalgo, México del 28 de septiembre al 1 de octubre de 2016.

Con cariño:

*A mis padres y hermanos
por haberme apoyado incondicionalmente.*

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Química por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de maestría y crecer en el ámbito profesional y personal.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (Becario No. 576662) para la realización de mis estudios de maestría, así como al posgrado en Ciencias Químicas por el apoyo económico brindado para la asistencia al 51° Congreso Mexicano de Química.

Al Dr. Marcos Hernández Rodríguez por brindarme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación y por su brillante asesoría para la realización del presente proyecto.

A los miembros del jurado, Dr. Adelfo Natalio Reyes Ramírez, Dr. José Gustavo Ávila Zarraga, Dr. José Guadalupe López Cortés, Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina, Dr. Luis Ángel Polindara García por sus valiosas aportaciones.

Al personal académico del Instituto de Química, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, Q. María de los Ángeles Peña González, M. en C. Simón Hernández Ortega por su asistencia técnica.

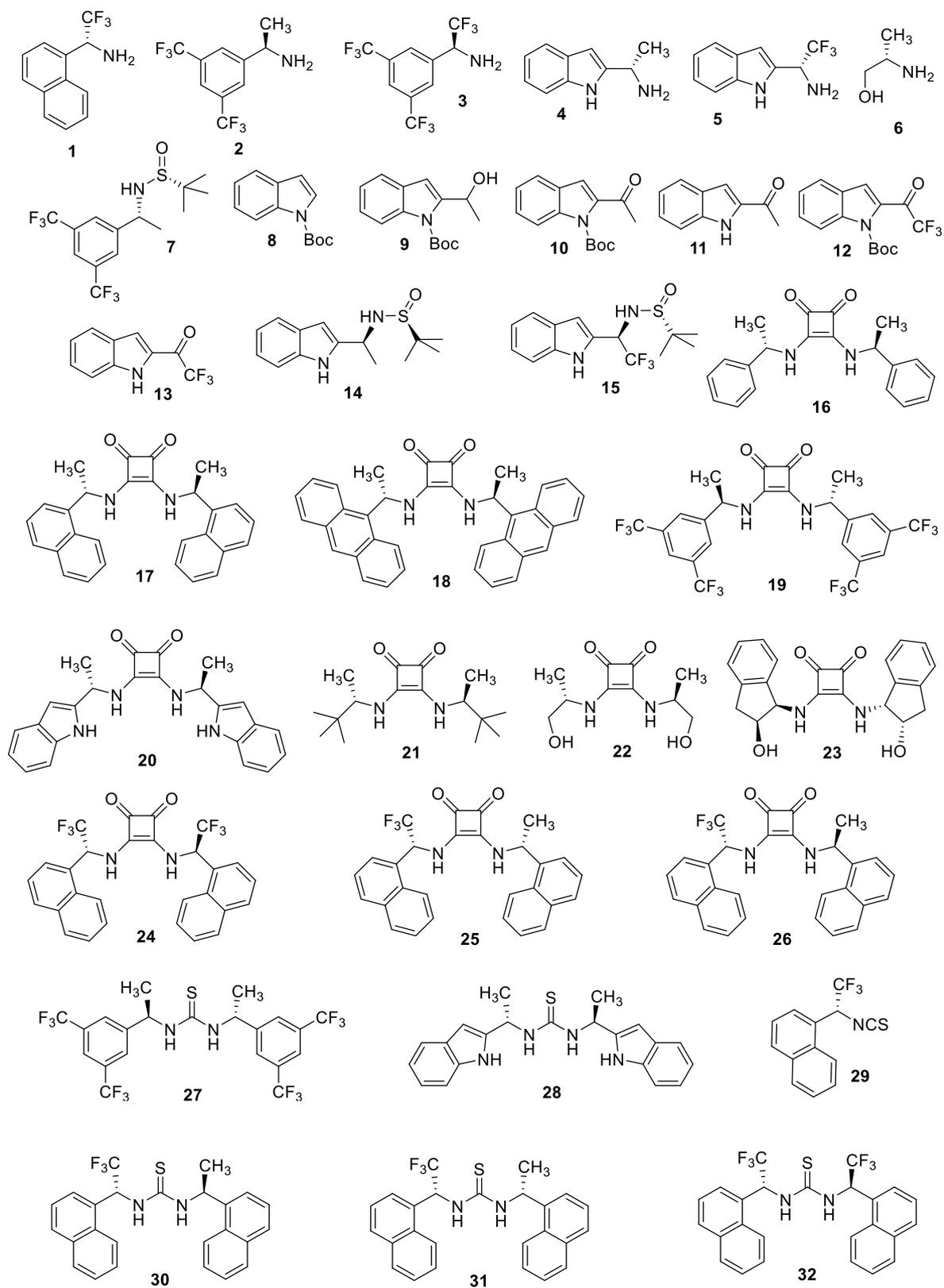
A mis amigos y compañeros del laboratorio 1-2: Ivanhoe Jiménez, Margarita Cantú, Karen Ruiz, Josue Vázquez, Hugo García, Diego Cruz, Daniel Gutiérrez, Wilmer Vallejo, por los momentos compartidos y el apoyo brindado en el laboratorio durante estos dos años.

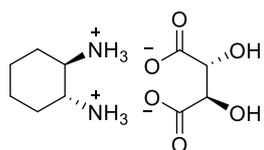
A mis padres Cony y Enrique y a mis hermanos Quique y Yair por ser el principal pilar de mi vida.

A mi familia por su apoyo incondicional a lo largo de este proceso y por creer en mí.

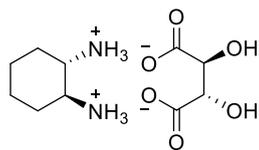
A mis amigos que he conocido en el transcurso de mi vida Moncho Ortega, Yeshenia Figueroa, Andrés Aguilar, Yair Alvarez, William Meza, Abigail Balderas, Eduardo De Jesús, Abel Hernández, Viridiana Morales, Gabriela Martínez, Mariela Enríquez, por su apoyo en todo momento.

ÍNDICE DE COMPUESTOS

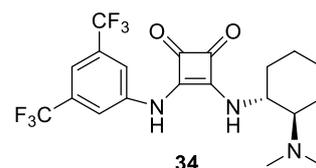




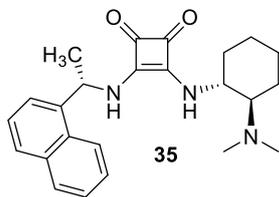
33-(R,R,R,R)



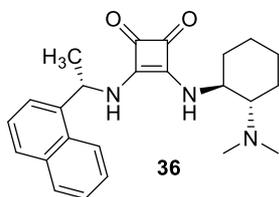
33-(S,S,S,S)



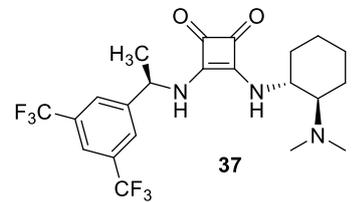
34



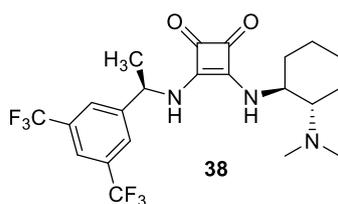
35



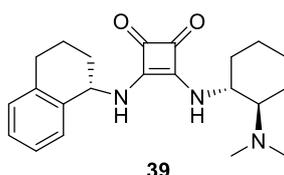
36



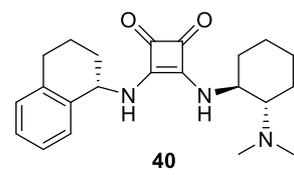
37



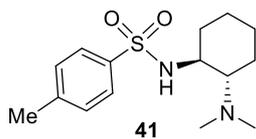
38



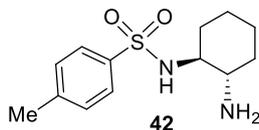
39



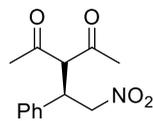
40



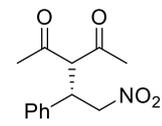
41



42



(R)-43



(S)-43

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
c	Señal cuádruple
d	Señal doble
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
<i>e.e.</i>	exceso enantiomérico
E	Energía
EH	Enlace de hidrógeno
EM	Espectrometría de masas
ET	Estado de transición
Equiv.	Equivalentes
C _m H	Hidrógeno <i>meta</i>
C _o H	Hidrógeno <i>orto</i>
C _p H	Hidrógeno <i>para</i>
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K _a	Constante de asociación
Mand	mandelato
MeOH	Metanol
MeOH- d_4	Metanol deuterado
Naft.	Naftilo
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
Rend.	Rendimiento
<i>r.d.</i>	Relación de diastereómeros
<i>r.e.</i>	Relación de enantiómeros
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno

RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
s	Señal simple
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> -BuLi	<i>ter</i> -Butil litio
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

CONTENIDO

Agradecimientos	i
Índice de compuestos	ii
Índice de abreviaturas	iv
Resumen	1
1. Introducción	2
2. Antecedentes	3
2.1 Reconocimiento molecular	3
2.1.1 Interacciones no covalentes en reconocimiento molecular	3
2.2 Reconocimiento de enantiómeros	4
2.2.1 Termodinámica del reconocimiento quiral	4
2.2.2 Reconocimiento de carboxilatos quirales	5
2.3 Obtención de compuestos enantiopuros	7
2.4 Organocatálisis asimétrica	9
2.4.1 Un punto de vista histórico	9
2.4.2 Clasificación de la organocatálisis	10
2.4.3 Organocatálisis por enlaces de hidrógeno	11
2.4.4 Organocatálisis bifuncional	12
2.5 Escuaramidas	14
2.5.1 ¿Qué de especial tienen las escuaramidas?	14
2.5.2 Escuaramidas y reconocimiento de aniones	16
2.5.3 Síntesis asimétrica con escuaramidas bifuncionales	17
3. Hipótesis	20
4. Propuesta	21
5. Objetivos	22
6. Resultados y discusión	23
6.1 Síntesis de aminas quirales	23
6.2 Reconocimiento de carboxilatos quirales	27
6.2.1 Síntesis de receptores quirales	27
6.2.2 Análisis conformacional de receptores	29
6.2.3 Enantiodiscriminación de mandelato	31
6.2.4 Origen de la enantiodiscriminación	34
6.2.4.1 Receptores que reconocen (<i>S</i>)-mandelato	35
6.2.4.2 Receptores que reconocen (<i>R</i>)-mandelato	36
6.2.5 Hacia el reconocimiento de otros carboxilatos	39
6.3 Organocatálisis por escuaramidas bifuncionales	40
6.3.1 Resolución del (\pm)- <i>trans</i> -1,2-diaminociclohexano	40
6.3.2 Síntesis de escuaramidas bifuncionales	40
6.3.3 Pruebas catalíticas	41

6.3.4	Mecanismo y origen de la enantioselectividad	42
7.	Conclusiones	45
8.	Experimental	46
8.1	Consideraciones generales	46
8.2	Síntesis de precursores de aminas quirales	46
8.3	Síntesis de sulfinamidas por aminación reductiva	48
8.4	Síntesis de aminas quirales	49
8.5	Síntesis de receptores quirales	50
8.6	Titulaciones por RMN ¹ H	54
8.7	Resolución de (±)- <i>trans</i> -1,2-diaminociclohexano	54
8.8	Síntesis de catalizadores bifuncionales	54
8.9	Pruebas catalíticas	57
8.10	Cálculos computacionales	57
9.	Anexos	58
9.1	Datos del cristal y estructura por refinamiento para la sulfinamida 7	58
9.2	Datos del cristal y estructura por refinamiento para la escuaramida 19	62
9.3	Desarrollo para el cálculo de la constante de asociación K _a	64
9.4	HPLC	66

RESUMEN

Las escuaramidas han llamado la atención en los últimos años debido a su alta capacidad para donar enlaces de hidrógeno, esta propiedad se ha utilizado en reconocimiento molecular y organocatálisis asimétrica.

Aquí, se informa de la síntesis de receptores basados en escuaramidas quirales y su capacidad para diferenciar entre enantiómeros del mandelato. La asociación del aducto escuaramida...mandelato es mayor que con sus análogos de tiourea. La incorporación de grupos α -trifluorometilo a la escuaramida aumenta drásticamente la acidez de los NH, provocando que el mandelato de tetrabutilamonio desprotone a la escuaramida. Una perfecta combinación entre acidez, simetría C_2 y el tamaño adecuado del grupo arilo (1-naftiletilo), da como resultado una alta asociación aducto receptor...mandelato y además una mayor capacidad para discriminar enantiómeros de mandelato. El mecanismo de reconocimiento quiral con receptores de escuaramida es diferente al usar receptores análogos con tioureas, esto se debe principalmente a la distancia entre los grupos NH.

Además, se presenta la síntesis de nuevos organocatalizadores bifuncionales basados en escuaramidas con un esqueleto quiral que incluyen un grupo α -metilo. Basándonos en las interacciones presentes en los estados de transición de la adición de Michael con catalizadores derivados de tioureas, incorporamos los grupos 1-naftiletilo y la aminotetralina, los cuales son estabilizados por interacciones $CH\cdots\pi$. También se introdujo a los catalizadores el grupo 1-etil-3,5-bis(trifluorometil)benceno, para explotar la polarización del enlace CH *orto* y su capacidad para donar enlaces de hidrógeno adicionales, así como la habilidad de modular el ambiente quiral, en este caso se propuso que las interacciones presentes en el estado de transición son $CH\cdots FC$. La capacidad catalítica de las escuaramidas bifuncionales fue evaluada en la adición de Michael de 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno.

1. INTRODUCCIÓN

La quiralidad es una propiedad geométrica de los objetos. Un objeto es quiral si es distinguible de su imagen especular, es decir, que no puede ser superpuesta sobre ella. Como ejemplo, la mano izquierda humana no es superponible con su imagen especular (mano derecha) y, al contrario, una esfera si es superponible con su imagen especular. Siguiendo criterios de simetría un objeto es quiral si carece de plano de simetría (σ) o ejes de rotación impropios (S_n).

Los bloques de construcción de los seres vivos son quirales, esto hace que tanto los receptores como los mensajeros químicos también sean quirales. La quiralidad hace que el reconocimiento molecular *in vivo* sea factible, ya que las moléculas biológicamente importantes tienen un arreglo tridimensional definido, es decir, receptor y sustrato poseen complementariedad geométrica. Esto se explica mejor por el modelo de la llave-cerradura, refiriéndose al receptor como a una especie de cerradura y al sustrato como a una llave que encaja perfectamente en dicha cerradura.

Uno de los primeros fármacos sintéticos fue la aspirina, la cual funciona para aliviar el dolor, es antipirético, anticoagulante, entre muchos otros efectos. Si la aspirina se sometiera como un nuevo fármaco bajo los estándares nuevos de la FDA no sería aceptada debido a los múltiples efectos que tiene. La aspirina es una molécula plana, no quiral y por ello es diana de varios receptores biológicos. Si se desea que un fármaco solo interactúe con un receptor, es necesario tener un arreglo tridimensional específico y por ello los nuevos fármacos en su mayoría son quirales. Sin embargo, una molécula quiral tiene dos enantiómeros los cuales pueden tener diferentes efectos en seres vivos. Por ejemplo, se ha encontrado que la L-DOPA ayuda en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, sin embargo, su enantiómero, D-DOPA, provoca efectos secundarios neurotóxicos, tales como granulocitopenia.

Como resultado, el entendimiento de los procesos de reconocimiento de enantiómeros, así como la cuantificación de la proporción de enantiómeros debe ser determinado de forma precisa, además de desarrollar metodologías sintéticas altamente enantioselectivas para obtener el enantiómero con la actividad biológica deseada.

En los últimos años se ha descrito en la literatura el uso de tioureas como agentes de reconocimiento de moléculas quirales y como organocatalizadores; estas tioureas interactúan de forma explícita con el sustrato por enlaces de hidrógeno. Otra clase de estructuras que donan enlaces de hidrógeno, son las escuaramidas (una traducción literal sería amida cuadrada). En comparación con sus análogos más cercanos (ureas y tioureas), la funcionalidad escuaramida difiere significativamente en algunos aspectos: la distancia y disposición entre los dos grupos NH es diferente (en tioureas los enlaces son paralelos y en las escuaramidas tienen una orientación convergente). Esta propiedad puede dar lugar a una mayor linealidad en los enlaces de hidrógeno para algunos sustratos y proporcionar diferentes propiedades de unión. Las escuaramidas son conformacionalmente más rígidas que las tioureas debido a que son capaces de deslocalizar el par electrónico del nitrógeno a través del sistema ciclobutenodiona. Por último, las escuaramidas son más ácidas que sus análogos (tio)ureas.

2. ANTECEDENTES

2.1 Reconocimiento molecular

En un enfoque reduccionista la formación de complejos enzima-sustrato o receptor-mensajero en sistemas biológicos emplea interacciones intermoleculares selectivas para evitar que un sustrato o receptor inadecuado interactúe con la proteína. El campo del reconocimiento molecular se refiere a los estudios de los mecanismos para la formación de estructuras complementarias. Procesos bioquímicos vitales, tales como el transporte molecular, procesamiento de la información genética y el ensamblaje de proteínas implican el reconocimiento molecular como una acción esencial.

En química, los estudios de reconocimiento molecular empezaron con la unión de cationes a éteres corona donde el tamaño y número de oxígenos del éter corona se adecua al tamaño del catión.¹ Actualmente, inspirados en las estructuras de las bases nitrogenadas se han elaborado sistemas que se autoensamblan en solución, para llevar a cabo reconocimiento de aniones y moléculas neutras, transporte activo a través de membranas, reconocimiento de enantiómeros y catálisis estereoselectiva.²

2.1.1 Interacciones no covalentes en reconocimiento molecular

La complementariedad molecular del sustrato-receptor ocurre mediante una unión altamente específica a través de una serie de diferentes interacciones no covalentes tales como: electrostática, hidrofóbica, van der Waals, enlace de hidrógeno, interacciones $\pi \cdots \pi$, $\pi \cdots$ catión, y $\pi \cdots$ anión. Las interacciones no covalentes involucradas en la formación del aducto, comprenden un intervalo muy amplio de fuerzas atractivas y repulsivas.

Entre las interacciones asociativas que participan en el reconocimiento molecular, el enlace de hidrógeno juega un rol fundamental. La IUPAC³ define al enlace de hidrógeno como:

“Una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular X-H en la que X es más electronegativo que H, y un átomo Y o un grupo de átomos en la misma molécula o una diferente, en el que hay evidencia de formación de enlace.”

Esta definición contempla los enlaces de hidrógeno fuertes $\text{NH} \cdots \text{O}$, débiles $\text{CH} \cdots \text{S}$ o muy débiles $\text{CH} \cdots \pi$. Este último ejemplo representa la interacción de un hidrógeno con una nube π , como refiere la definición a grupos de átomos como aceptores.

Dentro de las interacciones no covalentes, el enlace de hidrógeno es energéticamente fuerte, la participación de varios enlaces de este tipo contribuye a que la interacción sea aún más fuerte. Por ejemplo, el enlace de hidrógeno intermolecular es responsable del alto punto de ebullición del agua, y el enlace de hidrógeno intramolecular es parcialmente responsable de la estructura secundaria, terciaria y cuaternaria de las proteínas y ácidos nucleicos.

¹ G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2723.

² a) J.-M. Lehn. *Supramolecular Chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim, **1995**. b) Parker D. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441.; c) D. Yang, X. Li, Y.-F. Fan, D.-W. Zhang. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7996. d) J. D. McGilvra, V. B. Gondi, V. H. Rawal. *Enantioselective Organocatalysis*. Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; pp. 189–254

³ E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt. *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 1637.

2.2 Reconocimiento de enantiómeros

La quiralidad es una característica presente en la materia desde algo tan grande como las galaxias en espiral hasta las moléculas pequeñas. A las dos formas quirales presentes en las moléculas se les conoce como enantiómeros. Los enantiómeros tienen las mismas propiedades físicas y químicas, excepto las denominadas quiroópticas. Como los seres vivos poseen proteínas y receptores quirales, tienen un acomodo espacial tal que están hechos para reconocer sólo a uno de los enantiómeros. Como consecuencia de estas propiedades, cada enantiómero tiene distinta actividad en el ser humano, teniendo una buena interacción con uno de los enantiómeros (eutómero) y mala con el otro (distómero), Figura 1.

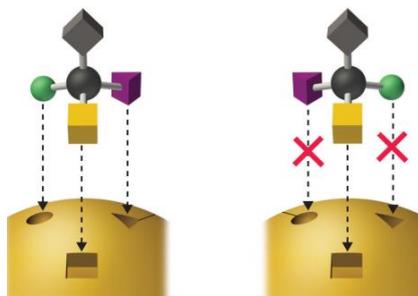


Figura 1. Eutómero (izquierda) y distómero (derecha).

Como resultado se tienen pares de enantiómeros, que, a pesar de ser químicamente iguales, producen distintos efectos en seres vivos, donde uno puede tener propiedades de interés, pero su enantiómero puede ser inocuo o hasta tener propiedades antagónicas,⁴ como los que se muestran en la Figura 2.

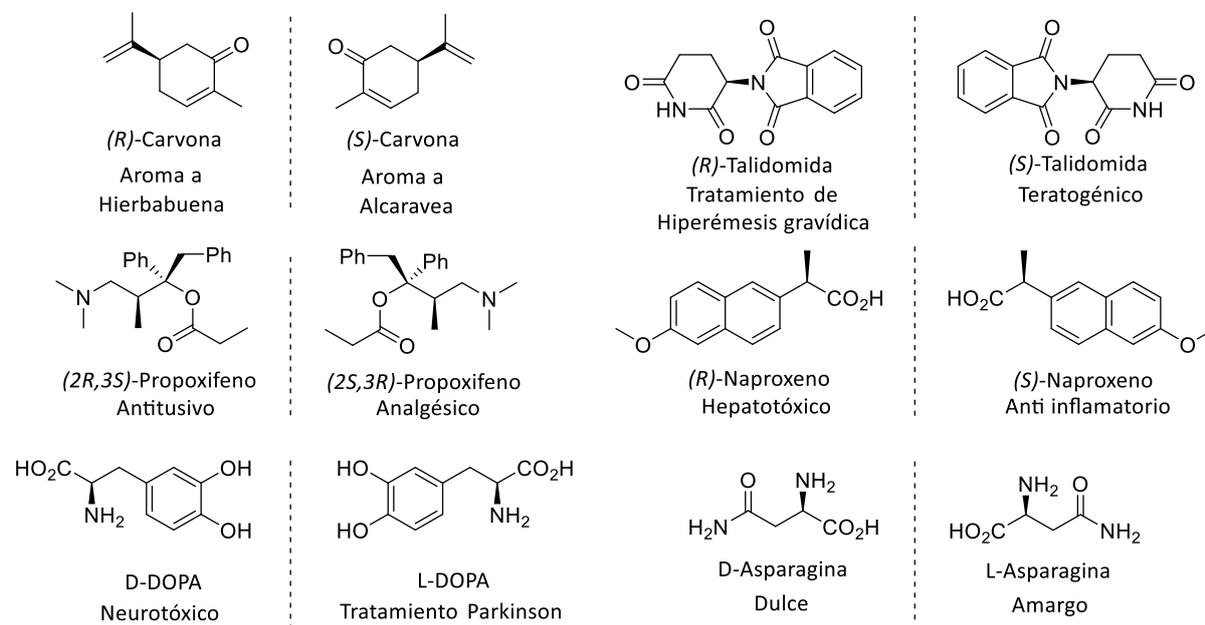


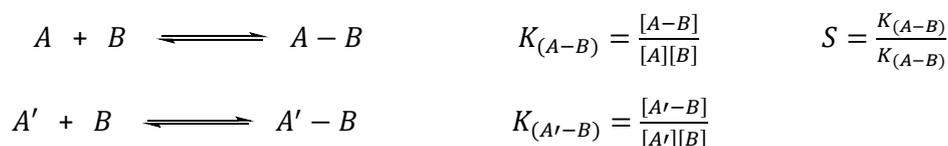
Figura 2. Ejemplos de pares enantioméricos

2.2.1 Termodinámica del reconocimiento quiral

La asociación de un receptor *B* a un sustrato *A* para formar en solución el aducto *A* – *B* se puede medir conociendo su constante de asociación $K_{(A-B)}$. Si otro sustrato *A'* también se puede asociar a

⁴ R. Brinner, T. Stephens. *The Impact of Thalidomide and It's Revival as a Vital Medicine*. Perseus, Cambridge. MA. 2001.

B , la cantidad del aducto $A' - B$ será en base a su $K_{(A'-B)}$. Considerando que A y A' son enantiómeros de una molécula, un receptor enantioselectivo será el que tenga una magnitud diferente entre ambas constantes de asociación. Un parámetro que mide que tan selectivo es uno con respecto al otro, es el cociente de las constantes de asociación (S).



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

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

Una de las formas para determinar experimentalmente las constantes de asociación entre un receptor y un ligando es mediante una titulación. En ella la concentración del receptor casi no cambia y se agrega el sustrato en adiciones sucesivas. Se le da seguimiento usando técnicas espectroscópicas o calorimétricas que indiquen la formación del complejo $A - B$. Las técnicas instrumentales más comunes son: RMN ^1H , fluorescencia, calorimetría isotérmica (ITC, por sus siglas en inglés), y UV-Vis. Cada una de estas técnicas detecta distintas características del proceso de complejación y opera sobre diferentes intervalos de sensibilidad. Típicamente, en RMN se trabaja con concentraciones de 10^{-2} a 10^{-3} M, en calorimetría con 10^{-4} M y para UV-Vis y fluorescencia de 10^{-6} a 10^{-8} M. Considerando que para que exista una mejor medición de constante de asociación, se debe obtener a una concentración del inverso de K , cada técnica será adecuada para diferentes valores de K .⁵

En el caso de estudiar enantiómeros como sustratos, se emplea un receptor quiral el cual forma aductos diastereoméricos con cada enantiómero, los cuales tienen diferente estabilidad y por ello diferente constante de asociación. Se ilustra este concepto con una tiourea quiral con una configuración R,R la cual se asocia con un carboxilato R (en azul) y con un carboxilato S (en rojo) para formar los aductos diastereoméricos $RR-R$ y $RR-S$ (Figura 3).

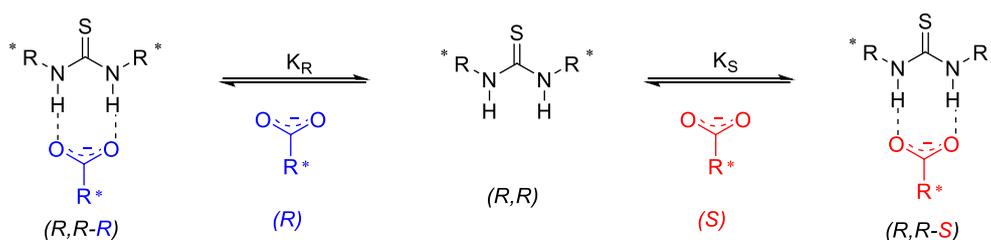


Figura 3. Aductos diastereoméricos.

2.2.2 Reconocimiento de carboxilatos quirales

Los ácidos carboxílicos a pH fisiológico son carboxilatos, de tal manera que esta entidad aniónica es parte estructural de muchos sistemas biológicos como enzimas, anticuerpos, aminoácidos, metabolitos secundarios, así como también en varios productos naturales.⁶

Cuando el grupo carboxilato está presente en una molécula quiral, como ya se mencionó con anterioridad pueden presentar propiedades diferentes o indeseables. Por recordar algunos ejemplos: la D-Asparagina tiene un sabor dulce mientras que la L-Asparagina tiene un sabor amargo, el (S)-

⁵ D. M. P. Mingos. *Supramolecular Assembly via Hydrogen Bonds I*. Ed. Springer, Alemania, 2004, pp 5.

⁶ D. Voet, J. G. Voet. *Biochemistry*; John Wiley & Sons, New York, 1990.

Naproxeno es un antiinflamatorio, pero el (*R*)-Naproxeno es hepatotóxico. Como la actividad biológica de cualquier sustancia quiral depende del acomodo espacial de sus sustituyentes, es de vital importancia comprender como se lleva el proceso de enantiodiscriminación en sistemas biológicos.

Se ha demostrado que (tio)ureas 1,3-disustituidas forman aductos con carboxilatos con estequiometría 1:1, dicha relación también ha sido observada en el estado sólido empleando difracción de rayos X.⁷

Si la (tio)urea es quiral, es capaz de reconocer enantiómeros.⁸ Por otro lado otras estructuras que se han desarrollado para reconocer carboxilatos quirales son derivados de guanidinio,⁹ diamidas de compuestos aromáticos 1,3-disustituidos,¹⁰ bencenos 1,3,5-trisustituidos,¹¹ entre otros;¹² este tipo de receptores se caracterizan por interactuar de forma explícita con el sustrato a través de enlaces de hidrógeno.

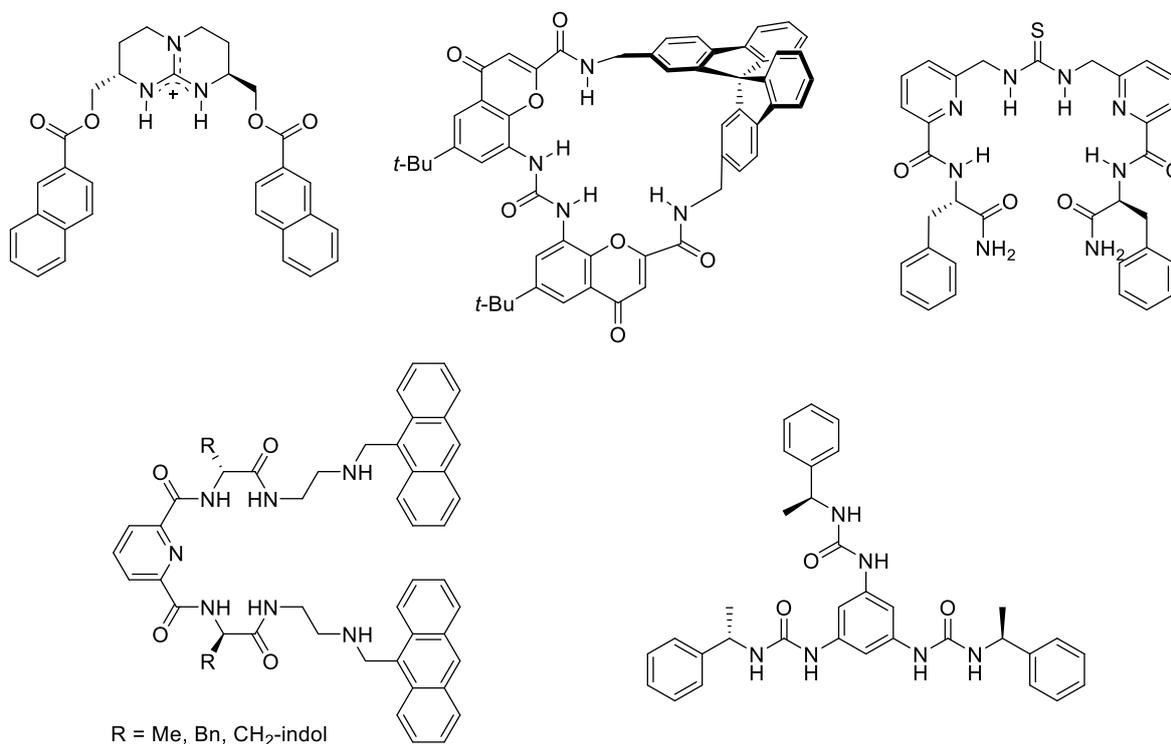


Figura 4. Receptores para carboxilatos quirales.

En el grupo de investigación del Dr. Hernández-Rodríguez se estudió el reconocimiento molecular de tioureas quirales con fragmentos 1-ariletilo y 1-aril-2,2,2-trifluoroetilo como receptores de carboxilatos quirales.¹³ Se determinaron por RMN ¹H las constantes de asociación de diversas tioureas con mandelato de tetrabutilamonio en sus dos configuraciones para formar los correspondientes aductos diastereoméricos, las constantes de asociación se recopilan en la Tabla 1.

⁷ M. Boiocchi, L. del Boca, D. E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Lichelli, E. Monzani. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16507.

⁸ A. Tejada, A. I. Oliva, Luis Simón, M. Grande, Ma. C. Caballero, J. R. Morán. *Tetrahedron Letters.* **2000**, G. M. Kyne, M. E. Light, M. B. Hursthouse, J. de Mendoza, J. D. Kilburn. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2001**, 1258.

⁹ A. Echavarren, A. Galán, J.-M. Lehn, J. de Mendoza. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4994.

¹⁰ K.-X. Xu, G.-Y. Qing, Y.-B. He, H.-J. Qin, L. Hu. *Supramolecular Chemistry.* **2007**, 19, 403.

¹¹ C. Moberg. *Angew. Chem. In. Ed.* **1998**, 37, 248.

¹² F. Ulatowski, J. Jurczak. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 715.

¹³ K. E. Trejo-Huizar, R. Ortiz-Rico, M. A. Peña-González, M. Hernández-Rodríguez. *New J. Chem.* **2013**, 37, 2610.

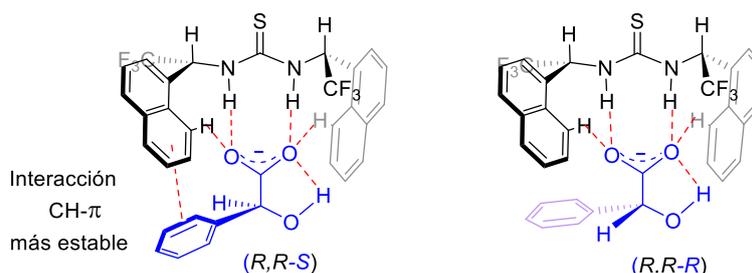
Tabla 1. Constantes de asociación para los diferentes aductos diastereoméricos.

	Tiourea	Ar	(S)-Mand	(R)-Mand	S*
I		Ph	12	10	1.20
II		1-Naftilo	18	14	1.28
III		9-Antracenoilo	9	8	1.12
IV		Ph	171	104	1.64
V		1-Naftilo	447	205	2.08
VI		9-Antracenoilo	76	55	1.38

* La selectividad S es el cociente de las constantes de asociación de los aductos diastereoméricos (mayor/menor).

El grupo trifluorometilo al ser electronegativo, hace más ácidos los N-H de las tioureas, por lo tanto, la asociación con mandelato es más fuerte que con las tiourea con el fragmento metilo. Adicionalmente, la capacidad para reconocer enantiómeros (selectividad) es mayor para las tioureas que tienen el grupo α -trifluorometilo. De los sustituyentes arilos estudiados, 1-naftilo fue el que presentó mejores resultados.

La enantiodiscriminación se explica con base en la estructura de los aductos diastereoméricos. En ambos aductos, tiourea y carboxilato interactúan por enlaces de hidrógeno que son prácticamente lineales, pero el aducto diastereomérico *RR-S* es estabilizado energéticamente por una interacción CH- π entre uno de los grupos naftilo de la tiourea y el fenilo del mandelato. En el aducto *RR-R* al quedar en lados opuestos los fenilos, esta interacción no es posible (Figura 5).

**Figura 5.** Aductos diastereoméricos tiourea...mandelato.

Como el estudio por RMN ^1H proporciona información estructural al comparar la tiourea aislada con el aducto tiourea...mandelato se pudieron observar que los hidrógenos *orto* del grupo arilo también interactúan con el carboxilato en una interacción CH...O.

2.3 Obtención de compuestos enantiopuros

La importancia de desarrollar métodos eficientes para la obtención de compuestos enantioméricamente puros radica en las distintas respuestas que ejercen los enantiómeros en seres vivos. Existen diferentes métodos de obtención de compuestos ópticamente puros, los cuales se pueden agrupar en tres estrategias básicas que consisten en: (1) uso de moléculas naturales ópticamente activas (acervo de quiralidad), (2) resolución de racematos, y (3) síntesis estereoselectiva.

El acervo de quiralidad es un método que hace uso de compuestos quirales obtenidos de fuentes naturales, sobre los que se llevan a cabo transformaciones hasta llegar al compuesto deseado. Dichas transformaciones deben tener lugar sin la pérdida de la integridad configuracional de ninguna de las unidades estereogénicas iniciales.

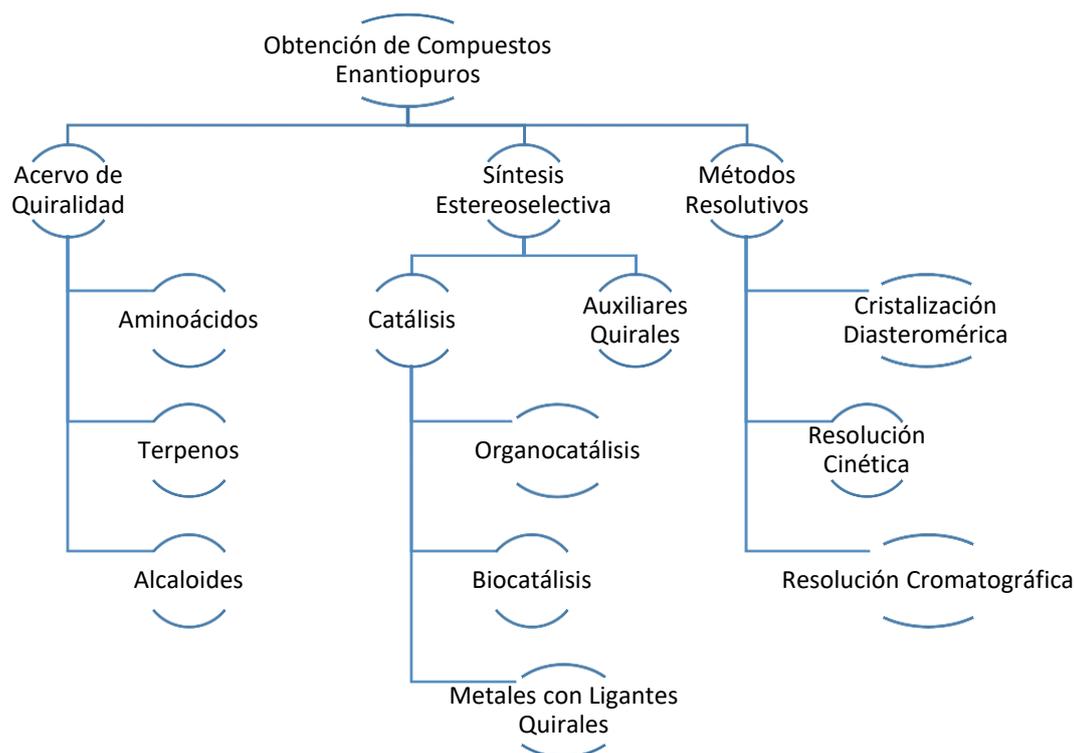


Figura 6. Métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

Dentro de la resolución de racematos, la cristalización diastereomérica es el método más atractivo a nivel industrial por su costo y simplicidad operativa. Este consiste en la reacción de un compuesto quiral con un racemato para formar dos diastereómeros separables que se tratan después de forma independiente liberando los dos enantiómeros con un rendimiento máximo de 50% de cada uno de ellos. El uso de receptores quirales ha sido empleado en la resolución de racematos por transporte selectivo a través de membranas.¹⁴

Otro de los métodos más socorridos para obtener compuestos enantiopuros es la síntesis estereoselectiva, definida por la IUPAC¹⁵ como:

“Una reacción química (o secuencia de reacciones) en la que se forman uno o más elementos nuevos de quiralidad en un sustrato y que produce estereoisómeros (enantiómeros o diastereoisómeros) en cantidades desiguales. Tradicionalmente es conocida como síntesis asimétrica.”

Para predecir si una reacción química puede proceder con cierta estereoselectividad se deben analizar los estados de transición involucrados, de tal forma que, si estos son enantioméricos, por consecuencia son isoenergéticos; es decir, tienen la misma energía y por lo tanto la misma probabilidad de formación de las dos formas enantioméricas, de ahí que se obtengan racematos (Figura 7a). Cuando se incorpora un catalizador (C*), los estados de transición son diastereoméricos, con diferente nivel energético y, por lo tanto, las velocidades de reacción son distintas para la

¹⁴ a) W. H. Pirkle, W. E. Bowen. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, 5, 773.; b) J. T. F. Keurentjes, L. J. W. M. Nabuurs, E. A. Vegter. *J. Membrane Sci.* **1996**, 113, 351.; c) L. J. Lawless, A. G. Blackburn, A. J. Ayling, M. N. Pérez-Payán, A. P. Davis. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **2001**, 1329.; d) P. Breccia, M. V. Gool, R. Pérez-Fernández, S. Martín-Santamaría, F. Gago, P. Prados, J. de Mendoza. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8270.

¹⁵ IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

formación de cada enantiómero. De esta diferencia de energías de activación ($\Delta\Delta G^\ddagger$) dependerá la selectividad de la reacción (Figura 7b).

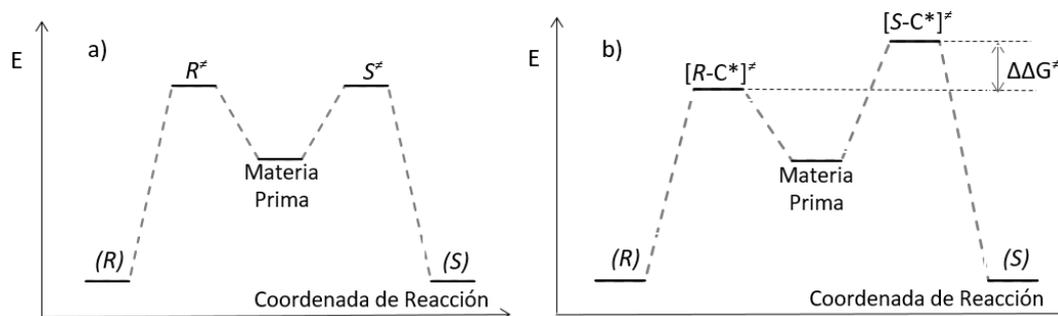


Figura 7. Diagrama energético para: a) Estados de transición enantioméricos, b) Estados de transición diastereoméricos.

Una síntesis estereoselectiva puede llevarse a cabo con materias primas quirales (acervo de quiralidad o auxiliares quirales) o con sustratos proquirales y catálisis asimétrica. Esta última tiene la ventaja de utilizar cantidades subestequiométricas de la molécula quiral. Los tipos de catalizadores quirales empleados son enzimas, complejos metálicos con ligantes quirales y organocatálisis.

2.4 Organocatálisis asimétrica

2.4.1 Un punto de vista histórico

La catálisis asimétrica es uno de los métodos con mayor economía atómica para obtener compuestos quirales. La enantioselectividad obtenida se debe a una menor energía de activación de un enantiómero sobre el otro. Durante décadas solo se estudiaron dos clases de catalizadores asimétricos: enzimas y complejos metálicos con ligantes quirales.¹⁶ Sin embargo, durante los últimos años emergió una tercera clase de catalizadores asimétricos puramente orgánicos que han tenido un gran alcance. Estos organocatalizadores complementan a las dos metodologías previas y en conjunto forman los tres pilares de la catálisis asimétrica.

La organocatálisis es el uso de moléculas orgánicas pequeñas para catalizar transformaciones orgánicas. El término *organocatálisis* fue acuñado por David W. C. MacMillan¹⁷ a principios del siglo XXI, y fue el comienzo del asombroso progreso en esta área durante la última década y media.¹⁸ Además de enriquecer la química con otra estrategia útil para la catálisis, este enfoque tiene algunas ventajas importantes. Los organocatalizadores son moléculas generalmente estables, fáciles de diseñar y sintetizar, no son tóxicos, y además pueden ser fácilmente unidos a un soporte sólido, lo que los hace útiles para aplicaciones industriales. Sin embargo, la propiedad más atractiva de los organocatalizadores para los químicos orgánicos puede ser el simple hecho de que son moléculas orgánicas.

Aunque el nacimiento formal de la organocatálisis fue a principios del siglo XXI, sus orígenes se remontan a las primeras obras de Emil Knoevenagel,¹⁹ quien estudió el uso de aminas primarias y secundarias para la condensación aldólica de β -cetoésteres o malonatos con aldehídos o cetonas. Debido a la gran cantidad de reacciones y metodologías, podría ser difícil resaltar los desarrollos más

¹⁶ K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen. *Classics in Total Synthesis*. Wiley-VCH, Weinheim, **1996**, 344

¹⁷ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.

¹⁸ Ramon Rios Torres. *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2013**, pp 1.

¹⁹ B. List. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 1730.

importantes en el campo de la organocatálisis. Sin embargo, algunos de los logros más significativos en el área se muestran en una línea del tiempo con las principales contribuciones al desarrollo de la organocatálisis (Figura 8).

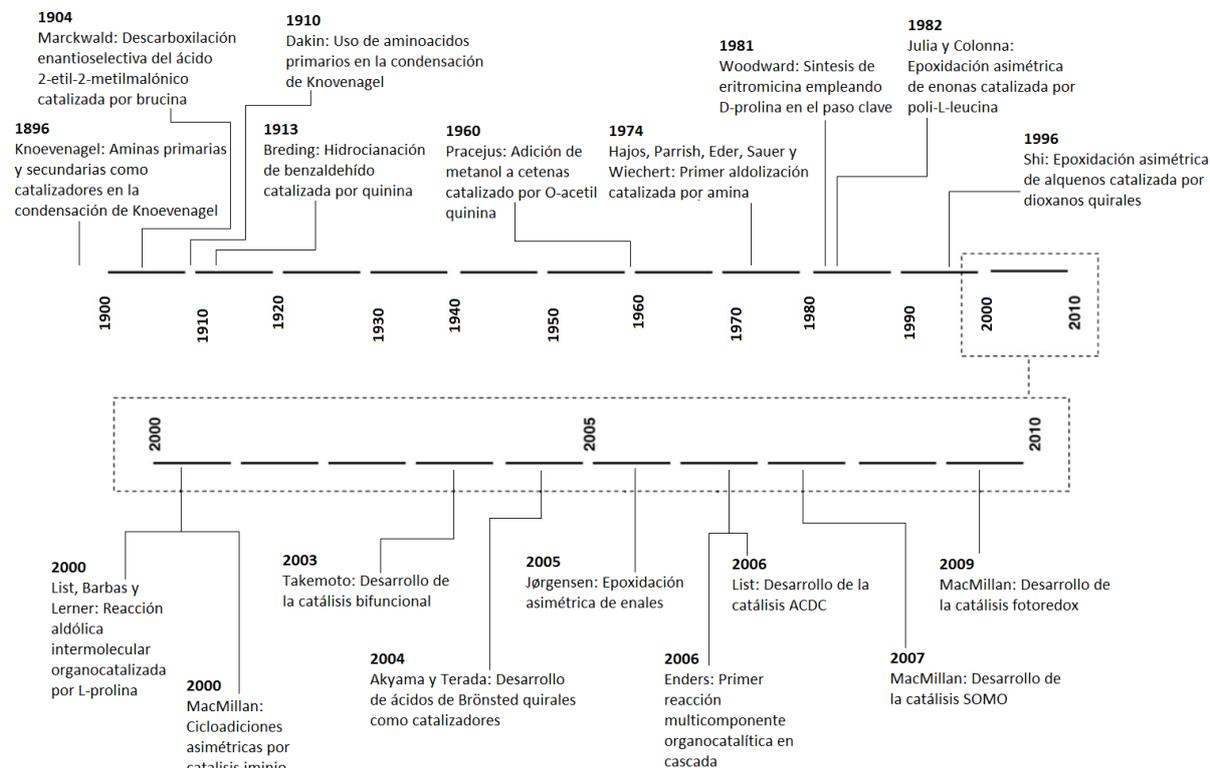


Figura 8. Línea del tiempo de la organocatálisis.

A pesar de que existían artículos que describían como una transformación era acelerada por una molécula orgánica, se pensaba que eran curiosidades no conectadas entre ellas y limitadas a esa reacción. Esto cambió a partir del año 2000 con los trabajos de List²⁰ en la activación vía enamina, y la contribución de D. W. C. MacMillan¹⁷ en el desarrollo de la catálisis vía iminio. Estos dos artículos pusieron de manifiesto que existen métodos generales para activar sustratos por moléculas orgánicas. La importancia de la organocatálisis es clara debido a la gran cantidad de publicaciones. En los últimos años se ha explorado en el tema, para entender los diferentes modos de activación, diseño de nuevos organocatalizadores, y nuevas aplicaciones para generar compuestos quirales complejos.

2.4.2 Clasificación de la organocatálisis

La organocatálisis asimétrica se destaca por la variedad de sus modos de activación y por la simplicidad estructural de la mayoría de los organocatalizadores, características cruciales para la generación de modelos mecanísticos que son capaces de racionalizar y en algunos casos predecir la estereoquímica resultante de las reacciones organocatalizadas. Desde una perspectiva mecanística, los modos de activación organocatalíticos se pueden clasificar de acuerdo con (a) el carácter covalente o no covalente de la interacción sustrato-catalizador; (b) la naturaleza química del organocatalizador, ácidos o bases de Lewis o ácidos o bases de Brønsted;²¹ o (c) por el modo de activación de los orbitales frontera, es decir, activación HOMO, LUMO o SOMO.²² Sin embargo, es importante mencionar que muchos organocatalizadores actúan a través de interacciones tanto covalentes y no covalentes y/o

²⁰ B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

²¹ J. Seayad, B. List. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.

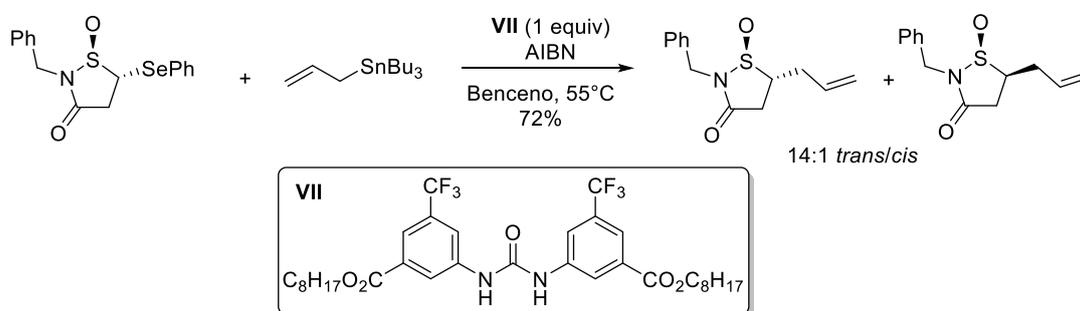
²² D. W. C. MacMillan. *Nature.* **2008**, 455, 304.

poseen un carácter ácido-base dual (catalizadores bifuncionales). En esta tesis sólo se discutirán los antecedentes directos al trabajo, que son la organocatálisis vía enlaces de hidrógeno (EH) y la organocatálisis bifuncional.

2.4.3 Organocatálisis por enlaces de hidrógeno

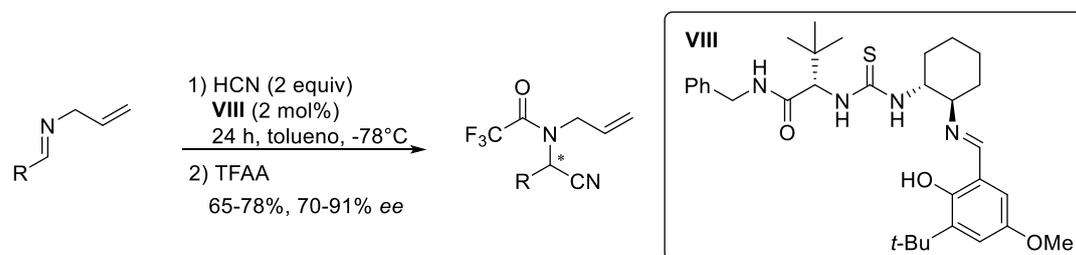
La organocatálisis por EH se basa en que el catalizador (donador del EH) y el sustrato (aceptor del EH) forman un aducto por enlace de hidrógeno. En el sustrato se genera una disminución de energía del orbital molecular desocupado de más baja energía (LUMO), lo que hace más fácil que se adicione el nucleófilo, adicionalmente, los EH estabilizan el intermediario aniónico resultante. La capacidad de los donadores de EH para acelerar reacciones orgánicas fue reconocida en 1942, cuando Wassermann reportó el uso de ácidos carboxílicos o fenol como catalizadores en reacciones de Diels-Alder.²³

A principios de 1990 Curran y Kuo²⁴ reportaron que **VII** promueve la alilación de α -sulfinil radicales cíclicos con aliltributilestanano (Esquema 1) y reordenamientos de Claisen.



Esquema 1. Alilación asistida por urea.

Sin embargo, el potencial completo de la catálisis por EH en la síntesis asimétrica no se realizó hasta 1998, cuando Sigman y Jacobsen describieron el uso de la tiourea **VIII** derivada de un α -aminoácido en la reacción de Strecker enantioselectiva (Esquema 2).²⁵



Esquema 2. Reacción de Strecker enantioselectiva.

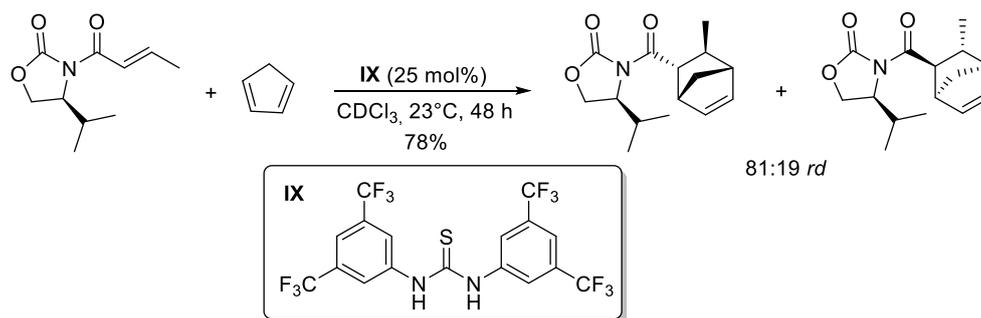
En los estudios seminales de catálisis por EH ya se había reportado que la acidez del NH era importante para la activación y por ello las tioureas reemplazaron a las ureas. Una estructura importante para aumentar la acidez de los NH sin aceptores de EH fue desarrollada por Schreiner. Descubrió que el fragmento 3,5-bistrifluorometilfenil en la tiourea incrementaba la actividad

²³ A. Wassermann. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 618.

²⁴ (a) D. P. Curran, L. H. Kuo. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 59, 3259; (b) D. P. Curran, L. H. Kuo. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6647.

²⁵ M. S. Sigman, E. N. Jacobsen. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.

catalítica. Como ejemplo se muestra como el catalizador **IX** acelera significativamente la reacción de Diels-Alder (Esquema 3).²⁶



Esquema 3. Reacción de Diels-Alder promovida por el catalizador de Schreiner.

En el grupo 3,5-bistrifluorometilfenil el enlace CH *orto* se encuentra altamente polarizado, por lo tanto, interactúa con el átomo de azufre haciendo que el catalizador **IX** sea más rígido, además el mismo CH interactúa con aceptores de EH.

2.4.4 Organocatálisis bifuncional

El concepto de bifuncionalidad ha sido ampliamente explorado en organocatálisis asimétrica en la última década.²⁷ Un organocatalizador bifuncional contiene dos grupos químicos que interactúan simultáneamente con el electrófilo y el nucleófilo al mismo tiempo, es decir, tienen funciones catalíticas diferentes. Este modo de activación incrementa la eficiencia del proceso, ya que las interacciones favorecen una aproximación estereoselectiva de los reactantes.²⁸ En un organocatalizador bifuncional, los grupos funcionales que activan al nucleófilo (GF₁) y al electrófilo (GF₂), están enlazados mediante un esqueleto quiral, esto permite que en el estado de transición las especies activadas interactúen de forma selectiva (Figura 9).

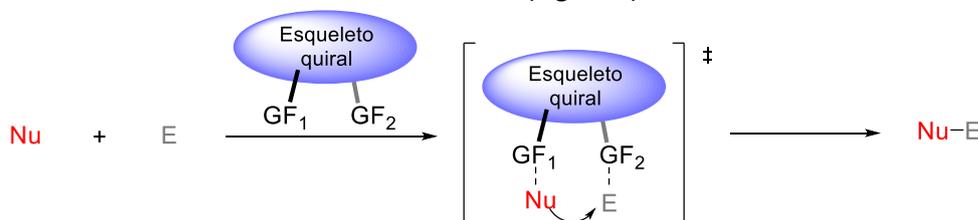
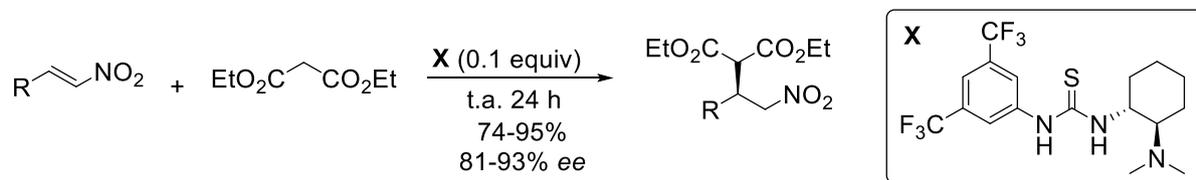


Figura 9. Esquema de un organocatalizador bifuncional.

El primer trabajo sobre organocatalizadores quirales bifuncionales fue el de Takemoto en 2003, quien introdujo un catalizador a base de tiourea derivada de la 1,2-*trans*-ciclohexildiamina. Como resultado, el catalizador **X** promueve a temperatura ambiente la adición de Michael enantioselectiva de malonato de dimetilo a nitroalquenos (Esquema 4).²⁹



Esquema 4. Adición de Michael enantioselectiva.

²⁶ (a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217.; (b) A. Wittkopp, P. R. Schreiner. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 407.

²⁷ (a) H. Miyabe, Y. Takemoto. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 785. (b) S. J. Connon. *Chem. Commun.* **2008**, 2499.

²⁸ I. G. Sonsona, E. Marqués-López, R. P. Herrera. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 505.

²⁹ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672.

Los autores propusieron que el fragmento tiourea activa al nitroalqueno vía enlaces de hidrógeno, mientras que la amina terciaria desprotona al malonato de dimetilo (Figura 10a).³⁰ Investigaciones teóricas posteriores de Pápai y colaboradores, sugirieron un estado de transición alternativo más estable por 2.7 kcal/mol, en el que el fragmento tiourea interacciona vía enlaces de hidrógeno con los dos átomos de oxígeno del anión malonato, y el ion de amonio terciario interacciona con uno de los oxígenos del grupo nitro (Figura 10b).

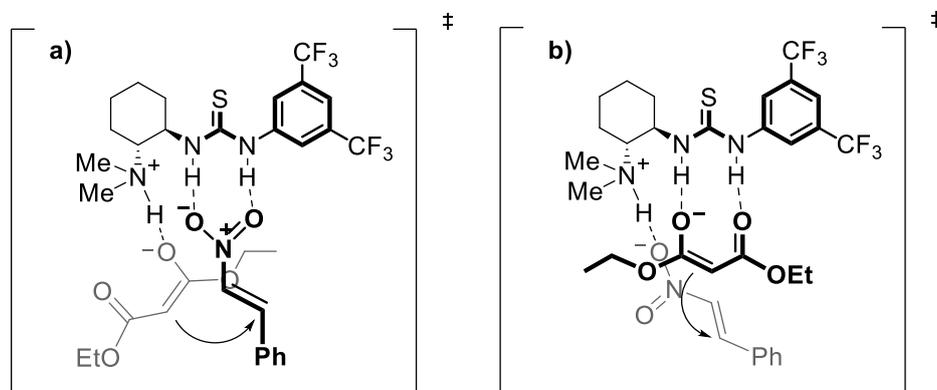
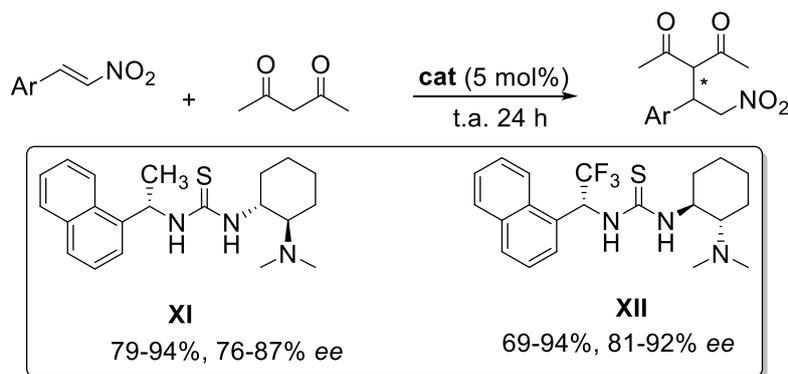


Figura 10. Estados de transición propuestos para la adición de Michael a nitroalquenos por catálisis bifuncional a) Takemoto b) Pápai.

En el grupo de investigación del Dr. Hernández-Rodríguez³¹ se estudiaron tioureas bifuncionales con un esqueleto quiral que incluyen ya sea un grupo trifluorometilo o metilo. Se evaluó su desempeño catalítico en adiciones de Michael para comparar los efectos electrónicos de la fluoración (Esquema 5). Se encontraron mejores selectividades en el catalizador con trifluorometilo y la diferencia de su desempeño no se puede atribuir únicamente a los diferentes ambientes estéricos. Cálculos teóricos indican que en los estados de transición los catalizadores fluorados presentan enlaces de hidrógeno fuertes del tipo $\text{NH}\cdots\text{O}$ e interacciones $\text{CH}\cdots\text{F}$, por el contrario, en los sistemas no fluorados hay solo interacciones $\text{CH}\cdots\pi$ (Figura 11).



Esquema 5. Reacción de Michael catalizada por tioureas bifuncionales.

³⁰ T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.

³¹ E. I. Jiménez, W. E. Vallejo Narváez, C. A. Román-Chavarría, J. Vazquez-Chavez, T. Rocha-Rinza, M. Hernández-Rodríguez. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7419.

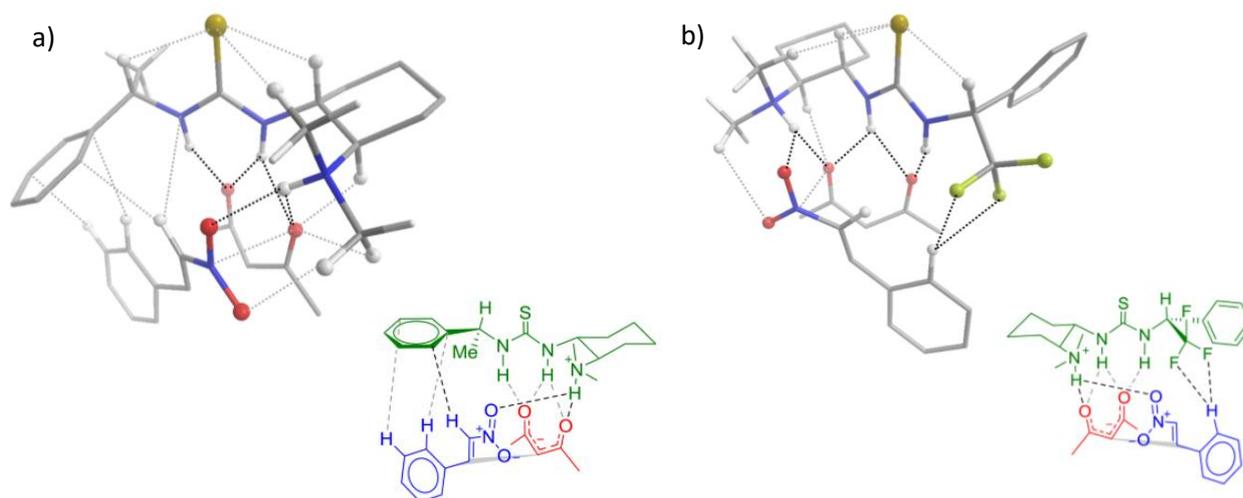
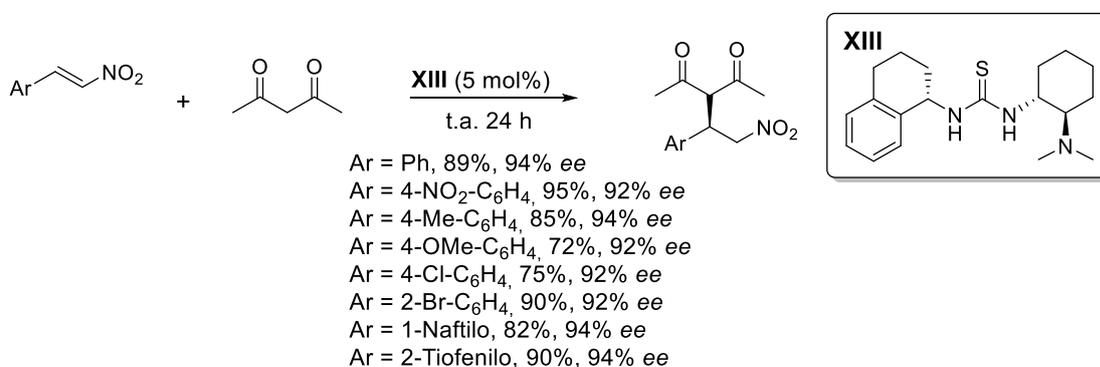


Figura 11. Estados de transición en la adición de Michael a) Tiourea con CH_3 ; b) Tiourea con CF_3 .

Analizando el estado de transición de la figura 11a, se observa que el fenilo de la tiourea presenta una interacción π - π de forma perpendicular con el anillo aromático del β -nitroestireno. Se planteó la posibilidad de mejorar este catalizador al emplear un sustituyente que tuviera el grupo arilo en esa disposición y fuera conformacionalmente más rígido. Se pensó que la 1-aminotetralina sería un buen candidato para incorporarlo a catalizadores bifuncionales ya que en la estructura de rayos X de su urea, el anillo aromático se encuentra en la disposición deseada.

Primero se corroboró por cálculos teóricos que siguieran presentes las interacciones $\text{CH}\cdots\pi$ deseadas y al sintetizar el catalizador **XIII** se observó una mayor selectividad en la adición de Michael independientemente del electrófilo que se use (Esquema 6).³²



Esquema 6. Aplicación del catalizador con el fragmento 1-tetrahidronaftilo.

2.5 Escuaramidas

2.5.1 ¿Qué tienen de especial las escuaramidas?

De las secciones descritas anteriormente, se puede observar que los derivados de ureas y tioureas han sido ampliamente explorados en el campo del reconocimiento molecular y la organocatálisis bifuncional. Otra clase de moléculas que ha llamado la atención en los últimos años, por su alta capacidad para donar enlaces de hidrógeno son las escuaramidas. Estas moléculas tienen una estructura de forma cuadrada conformacionalmente rígida, de hecho, una traducción más literal de

³² E. I. Jiménez, W. E. Vallejo-Narvaez, T. Rocha-Rinza, M. Hernández-Rodríguez. En preparación

escuaramida sería amida cuadrada. La funcionalidad escuaramida en comparación con sus análogos más cercanos (ureas y tioureas) difiere significativamente en algunos aspectos.³³

Mientras que las (tio)ureas muestran excelentes afinidades de unión a aniones, su capacidad para reconocer cationes, es mucho más limitada. La funcionalidad escuaramida muestra dualidad y participa en una unión ditópica debido a que tiene dos donadores de enlaces de hidrógeno (NH) y dos aceptores (C=O) (Figura 12).³⁴

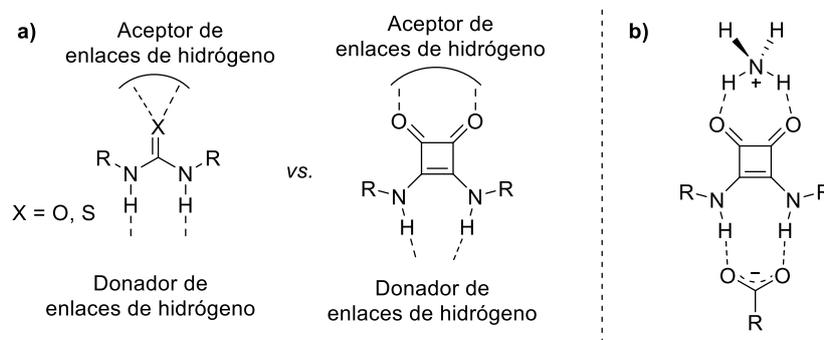


Figura 12. a) (Tio)ureas vs. Escuaramidas, b) unión ditópica en escuaramidas.

Las escuaramidas al ser derivados nitrogenados del ácido escuárico, se consideran como amidas vinílogas, mientras que los derivados de (tio)urea son (tio)amidas típicas. Ambas funcionalidades tienen la capacidad de deslocalizar el par libre de electrones del nitrógeno a través del doble enlace C=X, restringiendo de este modo la rotación del enlace C-N (Figura 13a). Sin embargo, en las escuaramidas hay más deslocalización electrónica a través del sistema ciclobutenodiona parcialmente aromática, prevaleciendo mayoritariamente el conformero *anti/syn* (Figura 13b). El carácter parcialmente aromático de esos sistemas se debe a que, la estructura resonante con dos cargas positivas en el anillo, cumple con la regla de Hückel con $n=0$; además el criterio de aromaticidad ha sido estudiado por métodos computacionales.^{34a, 35}

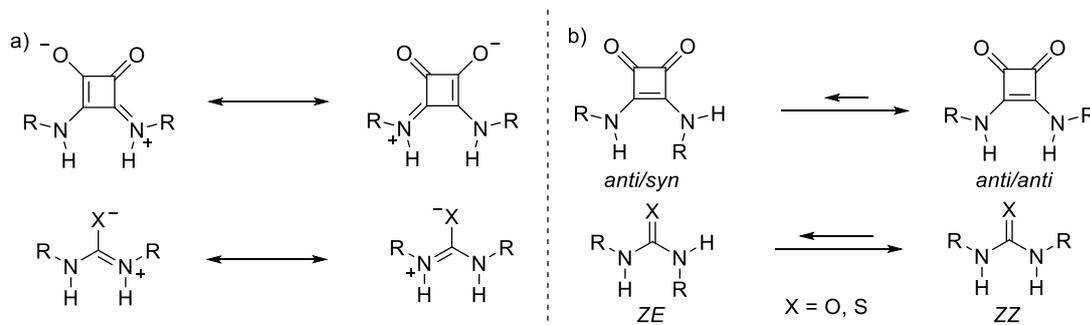


Figura 13. a) deslocalización electrónica y b) conformaciones en escuaramidas y tioureas.

Otra diferencia significativa entre escuaramidas y (tio)ureas, es la distancia entre los dos N-H. Los grupos de investigación de Takemoto²⁹ y Rawal³⁶ calcularon las distancias para la *N,N'*-dimetilthiourea (**XIV**) y *N,N'*-dimetilescuaramida (**XV**) siendo estos valores 2.13 Å y 2.72 Å, respectivamente (Figura 14). Además, mientras que la disposición de los hidrógenos en las tioureas es paralela y en las escuaramidas la orientación de los grupos NH es convergente; esta propiedad puede dar lugar a una mayor linealidad en los EH para algunos sustratos y proporcionar diferentes propiedades de unión.

³³ J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890.

³⁴ (a) D. Quiñonero, R. Prohens, C. Garau, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, 351, 115.

(b) S. Tomàs, R. Prohens, M. Vega, M. C. Rotger, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9394.

³⁵ L. Zhou, Y. Zhang, L. Wu, J. Li. *J. Mol. Struct.* **2000**, 497, 137.

³⁶ J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14416.

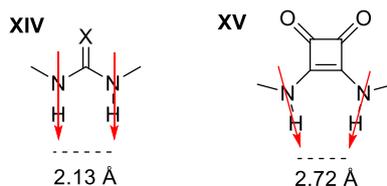


Figura 14. Distancias y disposición de enlaces de hidrógeno.

Finalmente, los valores de pKa de los NH difieren significativamente entre escuaramidas, tioureas y ureas; siendo las escuaramidas las que presentan una mayor acidez. En la figura 15 se muestran los valores de pKa determinados en DMSO para *N,N'*-difenilescuaramida (XVI), *N,N'*-difeniltiourea (XVII) y *N,N'*-difenilurea (XVIII).³⁷

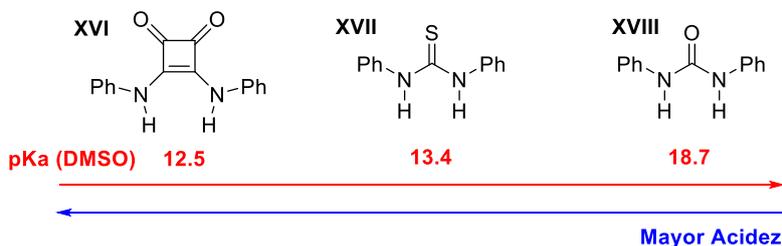


Figura 15. Acidez de *N,N'*-difenilescuaramida y sus correspondientes análogos (tio)urea.

2.5.2 Escuaramidas y reconocimiento de aniones

En 1998, se empezó a usar la capacidad de las escuaramidas de donar enlaces de hidrógeno. Entre las estructuras que se han estudiado, tienen grupos alquilo simples (XIX, XX), incluyen un grupo amonio para tener una interacción electrostática adicional (XXI, XXII) o contienen dos o tres unidades de escuaramida en la molécula (XXIII-XXIX), para formar aductos supramoleculares con carboxilatos, estabilizados por interacciones secundarias. En este estudio también se logró una unión selectiva de di- y tri-carboxilatos utilizando espaciadores que incorporan dos o tres escuaramidas en el receptor (Figura 16).³⁸

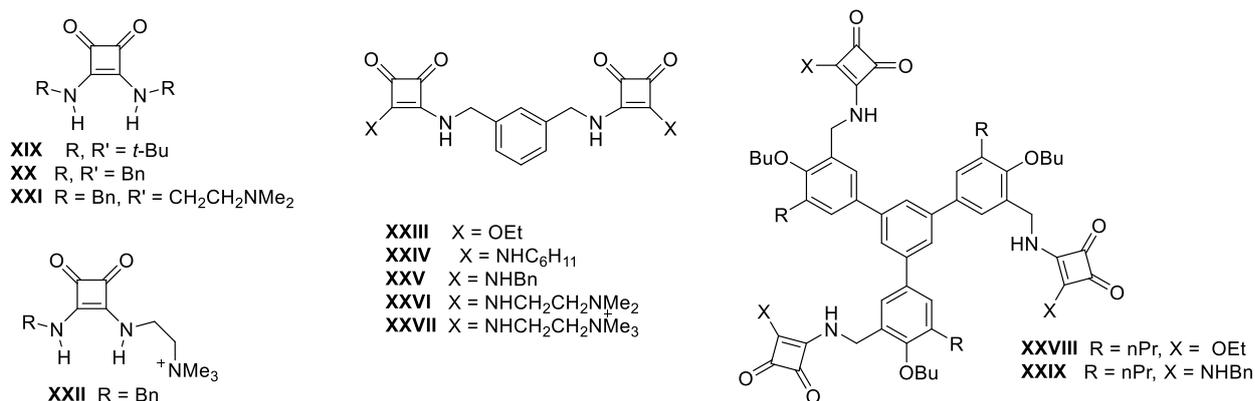


Figura 16. Receptores para carboxilatos a base de escuaramidas.

³⁷ (a) G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1724. (b) X. Ni, X. Li, Z. Wang, J.-P. Cheng. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1786.

³⁸ R. Prohens, S. Tomàs, J. Morey, P. M. Deyà, P. Ballester, A. Costa. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1063.

Posteriormente, se reportó un estudio en el que se emplearon cálculos DFT y *ab initio* para diseñar un receptor capaz de formar aductos estables con aniones tricarboxilato. Los cálculos condujeron al receptor **XXX**, el cuál fue sintetizado y evaluado, logrando reconocer selectivamente tricarboxilatos.³⁹

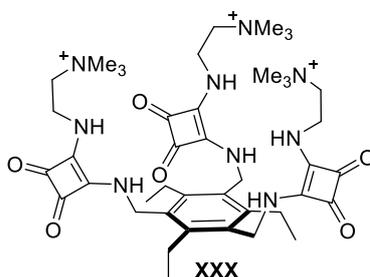


Figura 17. Receptor para tricarboxilatos.

Muthyala y colaboradores⁴⁰ describieron un tipo de receptores de iones cloruro a base de escuaramida, cuya cavidad de unión puede ser abierta y cerrada mediante el uso de grupos carbonilo como válvulas. En disolventes no polares, los carbonilos impiden la unión del ion cloruro a través de enlaces de hidrógeno intramoleculares con los NH de la escuaramida. En disolventes polares, la interrupción de los enlaces de hidrógeno intramoleculares reorienta los grupos carbonilo y se abre la cavidad de unión a aniones (Figura 18).

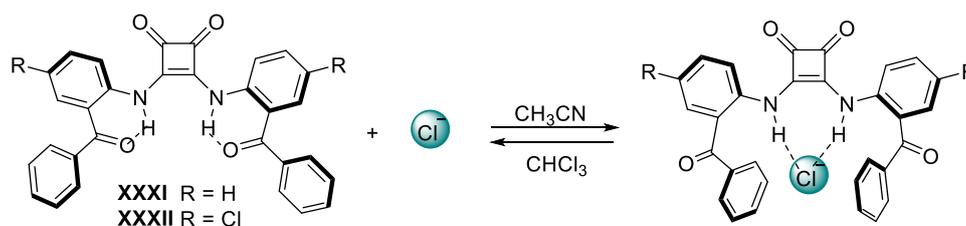
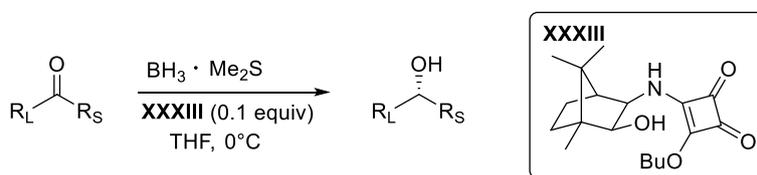


Figura 18. Receptor para ion cloruro.

2.5.3 Síntesis asimétrica con escuaramidas bifuncionales

La primera aplicación de una escuaramida en síntesis asimétrica se reportó en 2005 por Xie y colaboradores.⁴¹ Se llevó a cabo una reducción asimétrica de cetonas proquirales con sulfuro de dimetilborano con cantidades catalíticas de la escuaramida **XXXIII** (Esquema 7). Aunque el derivado de escuaramida se utilizó como un ligando y no como un catalizador bifuncional, este trabajo es notable, ya que representa el primer ejemplo de la utilización de estas moléculas en síntesis asimétrica.



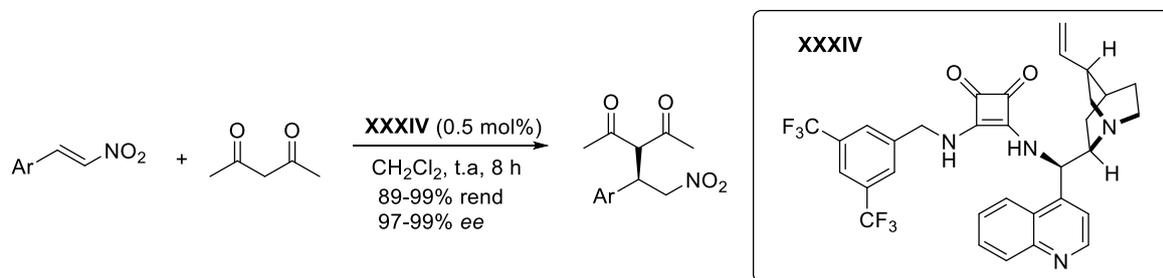
Esquema 7. Reducción asimétrica de cetonas.

³⁹ A. Frontera, J. Morey, A. Oliver, M. N. Piña, D. Quiñero, A. Costa, P. Ballester, P. M. Deyà, E. V. Anslyn. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7185.

⁴⁰ V. Ramalingam, M. E. Domaradzki, S. Jang, R. S. Muthyala. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3315.

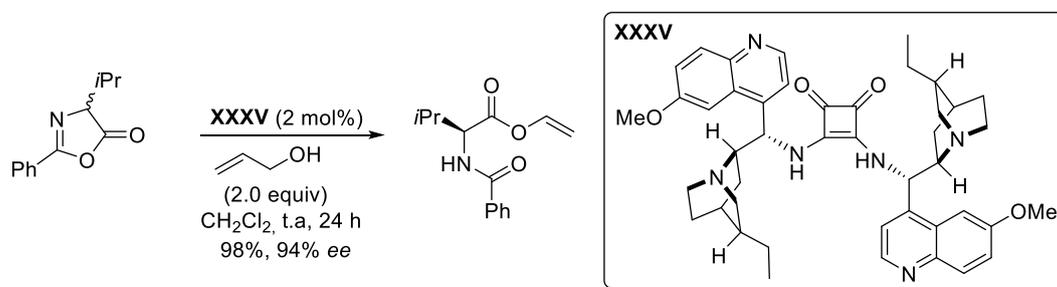
⁴¹ H. H. Zou, J. Hu, J. Zhang, J.-S. You, D. Ma, D. Lü, R.-G. Xie. *J. Mol. Catal. A.* **2005**, 242, 57.

Fue hasta 2008, cuando Rawal y colaboradores reportaron el primer ejemplo de escuaramidas como organocatalizadores bifuncionales. El catalizador escuaramida fue derivado del alcaloide cinchona (**XXXIV**) y fue aplicado en la adición de 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno, como reacción modelo, proporcionando los aductos deseados con mejores rendimientos y enantioselectividades a los obtenidos mediante el uso de catalizadores derivados de tiourea análogos (Esquema 8).³⁶



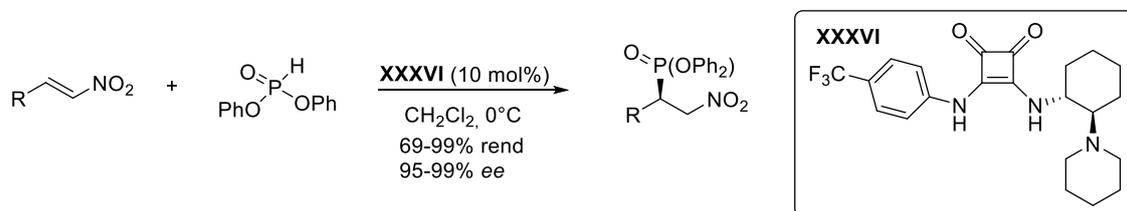
Esquema 8. Adición de Michael asimétrica asistida por escuaramida.

Un año después, Song *et. al.* publicaron la resolución cinética dinámica de azlactonas racémicas mediante el uso de escuaramidas diméricas derivadas del alcaloide cinchona.⁴²



Esquema 9. Resolución cinética dinámica de azlactonas.

En un trabajo posterior, Rawal⁴³ desarrolló un nuevo catalizador escuaramida (**XXXVI**) que se parece estructuralmente a la tiourea bifuncional análoga preparada por Takemo, utilizando el andamio 1,2-diaminociclohexano en lugar de los alcaloides derivados de la cinchona. Este catalizador fue evaluado de forma interesante, en la adición de Michael de difenilfosfito a nitroalquenos (Esquema 10). En 2007, Wang *et. al.* informaron que tioureas quirales pueden catalizar esta reacción, pero con un bajo rendimiento (21%), baja enantioselectividad (8% ee) y requiere tiempos prolongados de reacción (24 h).⁴⁴ En contraste, el catalizador escuaramida proporciona altos rendimientos y excelente estereoinducción para una gama de nitroalquenos y tiempos de reacción mucho más cortos.



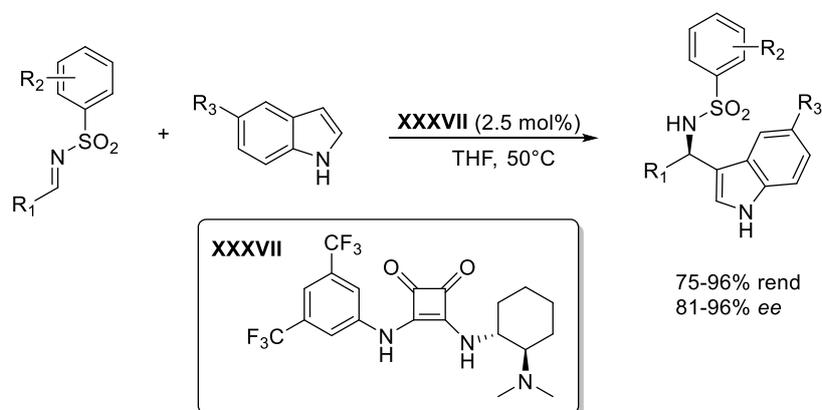
Esquema 10. Adición enantioselectiva de difenilfosfito.

⁴² J. W. Lee, T. H. Ryu, J. S. Oh, H. Y. Bae, H. B. Jang, C. E. Song. *Chem. Commun.* **2009**, 7224.

⁴³ Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal. *Angew. Chem.* **2010**, 122, 157; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 153.

⁴⁴ J. Wang, L. D. Heikkinen, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie, W. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1052.

Más tarde, el mismo grupo reportó la reacción enantioselectiva de Friedel-Crafts de indoles con arilsulfonilimas.⁴⁵ En este caso, se encontró que el mejor catalizador era la escuaramida derivada de la ciclohexildiamina **XXXVII**, proporcionando los productos de Friedel-Crafts, de buenas a excelentes enantioselectividades.



Esquema 11. Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva.

⁴⁵ Y. Qian, G. Ma, A. Lv, H.-L. Zhu, J. Zhao, V. H. Rawal. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3004.

3. HIPÓTESIS

Como las escuaramidas son buenos donadores de enlaces de hidrógeno formarán aductos con carboxilatos quirales fuertes, de tal manera que, empleando una escuaramida quiral se podrá diferenciar entre enantiómeros, además, al introducir un grupo trifluorometilo en el estereocentro se podrá estudiar si a mayor acidez de los NH también hay mayor selectividad para reconocer enantiómeros de carboxilatos.

La incorporación de 1-tetrahidronaftilo como un donador π a organocatalizadores bifuncionales derivados de escuaramida y 1-etil-3,5-bis(trifluorometil)benceno como donador de F conducirá a productos altamente enantioenriquecidos en la adición de Michael.

4. PROPUESTA

En este proyecto de investigación se emplea la capacidad de las escuaramidas para donar enlaces de hidrógeno y sus características estructurales en el diseño y aplicación de nuevos receptores quirales y organocatalizadores bifuncionales, para ello se propone lo siguiente:

Diseñar escuaramidas quirales con simetría C_2 (Figura 19) que contengan grupos α -metilo y α -trifluorometilo, y evaluar el efecto de los sustituyentes R (grupo arilo y alquilo) en la estabilización por interacciones secundarias del aducto diastereomérico. El objetivo de introducir el grupo trifluorometilo en el estereocentro es estudiar si a mayor acidez de los NH también hay mayor selectividad para reconocer enantiómeros de carboxilatos.

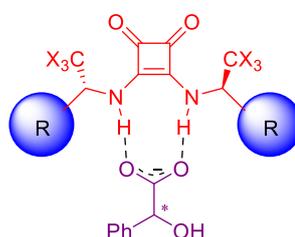


Figura 19. Escuaramidas con simetría C_2 .

Como ya se mencionó, en el grupo de investigación del Dr. Hernández-Rodríguez se estudiaron tioureas como catalizadores con grupos 1-naftiletilo y 1-tetrahidronaftenilo, por lo tanto, se propone analizar la estereoinducción con organocatalizadores bifuncionales a base de escuaramidas análogas, derivadas del *trans*-1,2-diaminociclohexano (Figura 20). Además, se propone la introducción del grupo 1-etil-3,5-bis(trifluorometil)benceno, para explotar la polarización del enlace CH *orto* y su capacidad para donar enlaces de hidrógeno adicionales, su habilidad para hacer interacciones CF-HC, además de modificar el ambiente quiral.

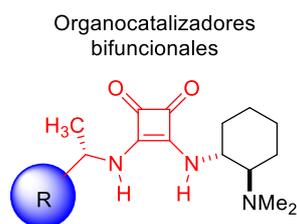


Figura 20. Organocatalizadores bifuncionales derivados de escuaramidas.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Aprovechar la alta capacidad de las escuaramidas para donar enlaces de hidrógeno en el desarrollo de receptores de carboxilatos quirales y en organocatalizadores bifuncionales.

5.2 Objetivos Particulares

- Llevar a cabo la síntesis de nuevas aminas quirales a través de aminación reductiva, utilizando la sulfinamida de Ellman como auxiliar quiral.
- Sintetizar escuaramidas con simetría C_2 y evaluar el efecto de los sustituyentes en el estereocentro con diferentes tamaños de arilo, capacidad para donar puente de hidrógeno y el efecto del trifluorometilo en el estereocentro.
- Realizar modelado molecular de los aductos diastereoméricos Escuaramida/Mandelato para entender el mecanismo de enantiodiscriminación.
- Sintetizar escuaramidas bifuncionales derivadas del *trans*-1,2-diaminociclohexano y evaluar su capacidad catalítica enantioselectiva en la adición de Michael de 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Síntesis de aminas quirales

El primer paso para obtener nuestros receptores quirales es obtener las aminas quirales precursoras. Algunas de las aminas quirales a utilizar son comercialmente disponibles, sin embargo, otras deben ser sintetizadas. En base a los antecedentes previos sobre el efecto de los grupos quirales con trifluorometilo y el efecto de los CH *orto* del grupo arilo, se planteó la síntesis de las aminas **1** - **6**. Para el reconocimiento de enantiómeros se propuso el grupo 1-naftilo, para tener hidrógenos *orto* CH polarizados por el grupo trifluorometilo se planteó estudiar a las aminas **2** y **3**; y para tener un donador de EH adicional las aminas **4** - **6**.

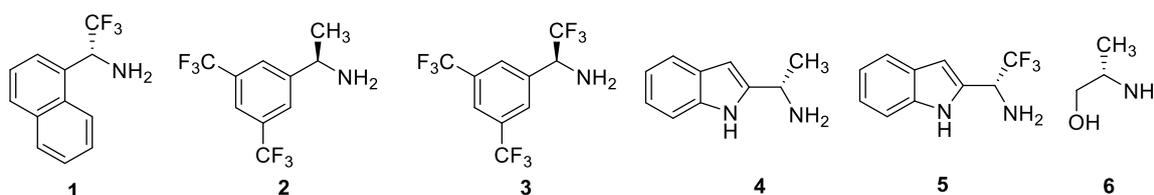
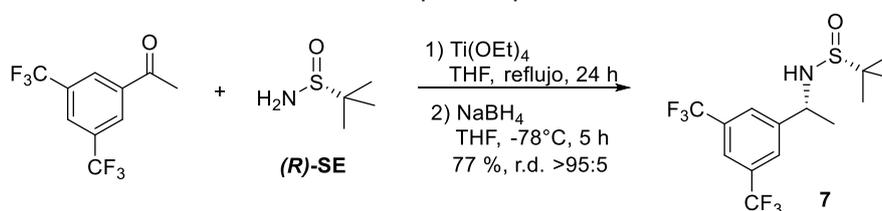


Figura 21. Aminas quirales.

La amina **1**⁴⁶ fue sintetizada previamente en el grupo de investigación, por aminación reductiva,⁴⁷ por la misma estrategia se obtendrán las aminas **2** - **5**; y **6** por la reducción de alanina. La cetona precursora de **2** es comercialmente disponible, mientras que las cetonas precursoras de **3** - **5** deben ser sintetizadas.

Se procedió a hacer directamente la aminación reductiva de la 3',5'-bis(trifluorometil)acetofenona (Esquema 12). La reacción procedió con un rendimiento del 77% y una diastereoselectividad superior a 95:5, la mezcla de diastereoisómeros fue enriquecida por recristalización en DCM/Hexano.



Esquema 12. Aminación reductiva de la 3',5'-bis(trifluorometil)acetofenona.

De la sulfonamida **7** lograron obtenerse monocristales, por lo tanto, se determinó su estructura por difracción de rayos X (Figura 22), mostrando que la configuración del nuevo estereocentro es (*R*), resultado que concuerda con el modelo de estereoinducción que se describirá más adelante.

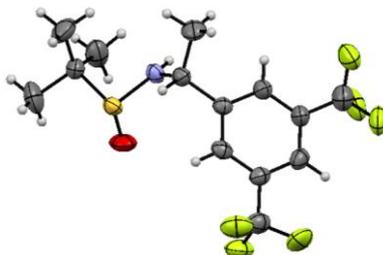


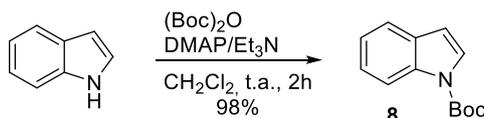
Figura 22. Estructura de difracción de rayos X de la sulfonamida **7**

⁴⁶ M. Hernández-Rodríguez, T. Castillo-Hernández, K. E. Trejo-Huizar. *Synthesis*, **2011**, 2817.

⁴⁷ J. Xu, Z.-J. Liu, X.-J. Yang, L.-M. Wang, G.-L. Chen, J.-T. Liu. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8933.

Para obtener la amina **3**, la cetona necesaria para la aminación reductiva no se pudo conseguir por la litiación del 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benceno y la posterior adición de trifluoroacetato de etilo. Se cambió de estrategia formando la *N*-sulfonilimina con el grupo arilo como sustituyente y la adición nucleofílica del reactivo de Ruppert-Prakash⁴⁶ pero los intentos de aislar la sulfenamida no fueron fructíferos.

Para obtener metil o trifluorometil cetonas con sustitución 2 en el indol se decidió llevar a cabo una *orto*-metalación. La primera metalación del indol es en el nitrógeno y un segundo equivalente metalata la posición 3 del indol. Debido a este problema fue necesario introducir un grupo director, el cual fuera fácil de remover. De esta manera, el primer paso consistió en proteger el indol con Boc (Esquema 13).⁴⁸



Esquema 13. *N*-Protección de indol.

El grupo Boc hace un efecto electroatractor sobre las posiciones *orto* a este grupo, pero además estabiliza el litiado en 2 mediante la coordinación entre el litio y el oxígeno del carbonilo en el grupo Boc (Figura 23).⁴⁹ Posteriormente, el intermediario puede reaccionar con un electrófilo, para obtener un producto correspondiente a una sustitución electrofílica.

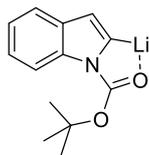
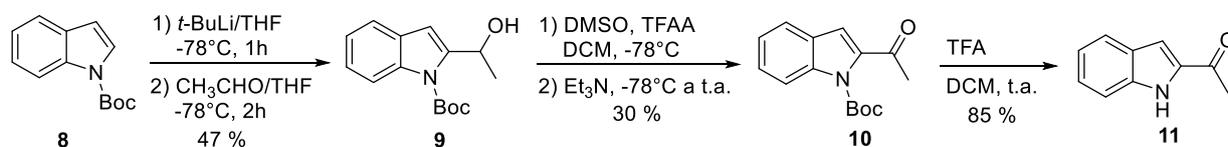


Figura 23. Intermediario de la *o*-litiación estabilizado.

En el caso de la metilcetona **11**, el *N*-Boc indol se metalo con *t*-BuLi y posteriormente se adicionó acetaldehído como electrófilo, obteniendo el alcohol **9**. Después se llevó a cabo una oxidación bajo las condiciones de Swern⁵⁰ conduciendo a la cetona **10** con un rendimiento del 30%, cabe destacar que se recuperó la materia prima que no reaccionó. Se planteó remover al final el grupo Boc, sin embargo, ya obtenido el receptor hubo problemas para removerlo y por ello se quitó desde la cetona, obteniéndose el compuesto **11** (Esquema 14).



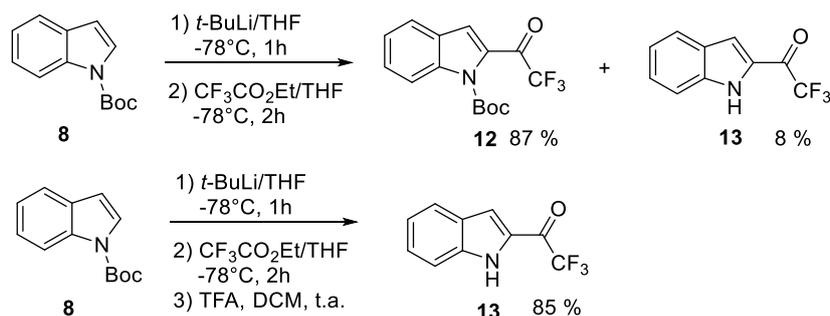
Esquema 14. Síntesis de la cetona **11**.

Por otra parte, para la trifluorometilcetona análoga **13** se siguió la misma estrategia sintética, pero adicionando trifluoroacetato de etilo como electrófilo, con lo cual se obtuvo la trifluorometilcetona **12**, además de un 8 % de la trifluorometil cetona sin *N*-Boc (**13**). Tomando esto en cuenta, se tomó la decisión de llevar a cabo la desprotección con ácido trifluoroacético directamente sobre el crudo de reacción, obteniendo la trifluorometilcetona **13** con un rendimiento del 85%.

⁴⁸ G. Özüdüru, T. Schubach, M. M. K. Boysen. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4990.

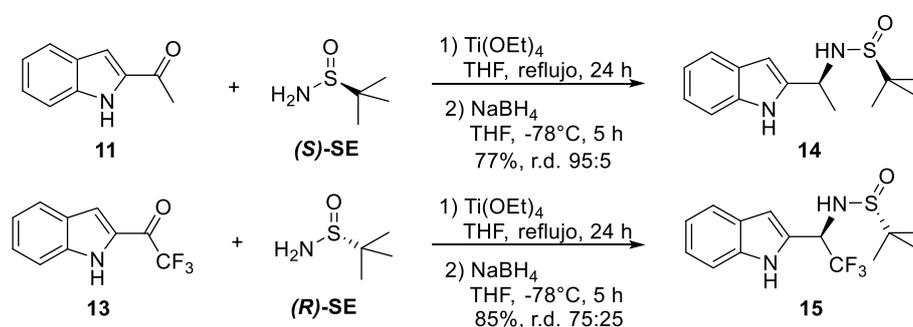
⁴⁹ I. Hasan, E. R. Marinelli, L.-C. Chang Lin, F. W. Fowler, A. B. Levy. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 157.

⁵⁰ K. Omura, A. K. Sharma, D. Swern. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 957.



Esquema 15. Síntesis de la trifluorometilcetona **13**.

Con las cetonas **11** y **13** en mano, se procedió a la reacción one-pot de aminación reductiva para crear el nuevo estereocentro. Para que espacialmente fueran similares se empleó la (*S*)-sulfonamida de Ellman con **11** y su enantiómero con la trifluorometilcetona **13** (Esquema 15).



Esquema 16. Aminación reductiva de cetonas derivadas de indol.

Para la obtención de la sulfonamida **14** se utilizó la (*S*)-sulfonamida de Ellman, la reacción procedió con un rendimiento del 77% y por ¹H RMN se determinó que la relación de diastereoisómeros fue superior a 95:5; cabe destacar que fue posible enriquecer con el diastereoisómero mayoritario por recristalización de DCM/Hexano. Para explicar la formación del nuevo estereocentro (*S*) hay que recurrir a un modelo de estereoinducción. Primero se forma la sulfinilcetinimina *E* para evitar impedimento estérico entre el anillo aromático y el grupo sulfinilo, posteriormente, en el proceso de reducción ocurre un estado de transición cíclico entre el NaBH₄ y la sulfinilcetinimina en el cual el *ter*-butilo se coloca en posición ecuatorial y la adición del hidruro ocurre por la cara *Re* (Figura 24).

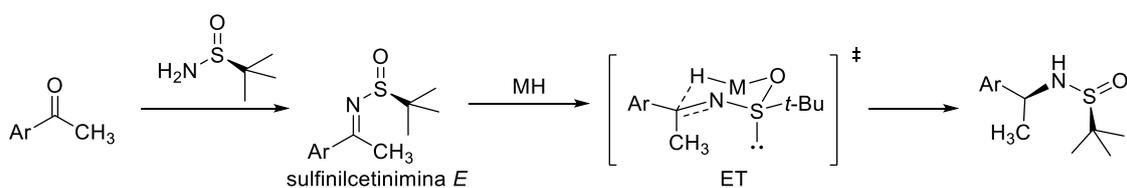


Figura 24. Reducción diastereoselectiva de sulfinilcetinimas *E*.

Para la síntesis de **15** se empleó el auxiliar quiral de configuración (*R*), se obtuvo un rendimiento de 85% y una relación de diastereoisómeros de 75:25. A pesar de la baja diastereoselectividad de la reacción, cabe mencionar que fue posible separar los diastereoisómeros por cromatografía flash. Los diastereómeros se identificaron por RMN ¹H, el diastereómero mayoritario tiene dos señales características, un singulete en 1.266 ppm correspondiente al *ter*-butilo y un quintuplete (*J* = 6 Hz) en 5.19 ppm que corresponde al protón del estereocentro (Figura 25a); mientras que para el diastereómero minoritario las mismas señales aparecen en 1.278 ppm y 5.00 ppm, respectivamente (Figura 25b).

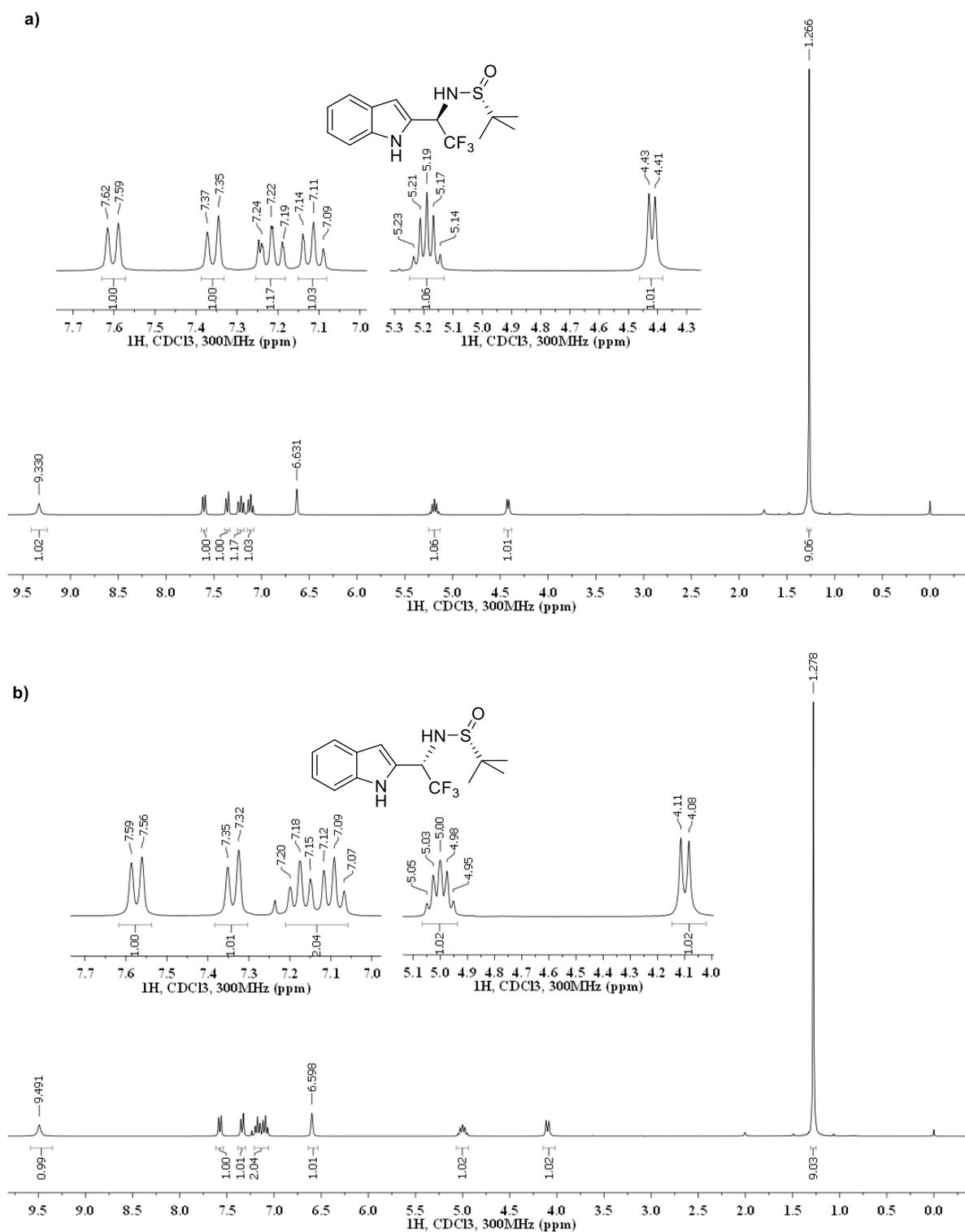


Figura 25. Espectros de RMN ^1H de **15**. a) Diastereómero mayoritario, b) Diastereómero minoritario.

El estereocentro formado en la sulfonamida **15** es (*R*), sin embargo, sus sustituyentes están orientados en el espacio de la misma forma que la sulfonamida **14**. Esto se debe a que por las reglas de Cahn-Ingold-Prelog, el grupo CF_3 en **15** es el sustituyente con orden de prioridad 2, mientras que el CH_3 en **14** es el sustituyente con prioridad 3. Para explicar la formación del nuevo estereocentro en **15**, el modelo de estereoinducción es similar al anterior, sin embargo, en este caso se forma la sulfinitrifluorometilcetiminina *Z* para evitar la repulsión electrostática entre el CF_3 y el grupo

sulfinilo.⁵¹ El estado de transición de la reducción con NaBH₄ también es en forma de silla colocando el *ter*-butilo en posición ecuatorial y la adición de hidruro es por la cara *Sí* (Figura 26).

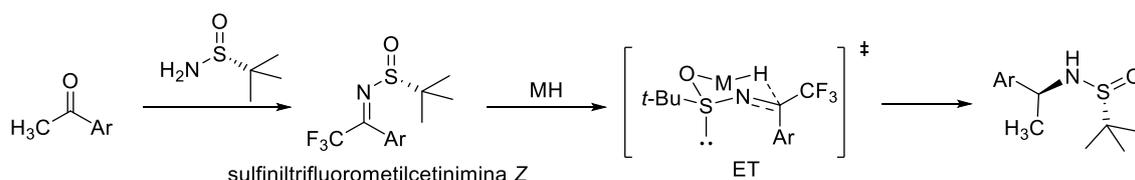
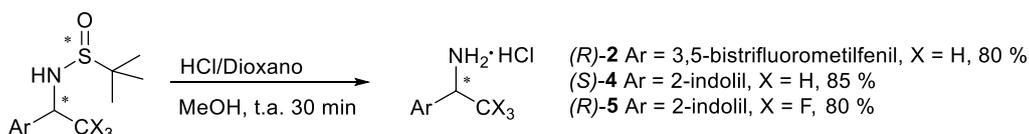


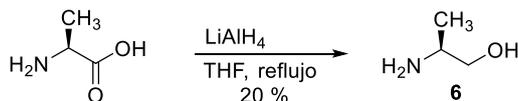
Figura 26. Reducción diastereoselectiva de sulfiniltrifluorocetimininas Z.

Una vez obtenidas las sulfonamidas **7**, **14** y **15** se llevó a cabo la liberación del auxiliar quiral por medio de una metanólisis ácida para recuperar las aminas correspondientes enantioméricamente enriquecidas (Esquema 17). La eliminación del grupo sulfinilo se llevó a cabo con buenos rendimientos (80-85%), obteniéndose el clorhidrato de las aminas **2**, **4** y **5**.



Esquema 17. Liberación del auxiliar quiral.

La amina **6** (alaninol) se obtuvo a partir de una reducción con LiAlH₄⁵² de alanina, con un rendimiento del 20% (Esquema 18). Esta reacción se realizó solo una vez y se obtuvo la cantidad suficiente para preparar el receptor correspondiente.



Esquema 18. Síntesis de alaninol.

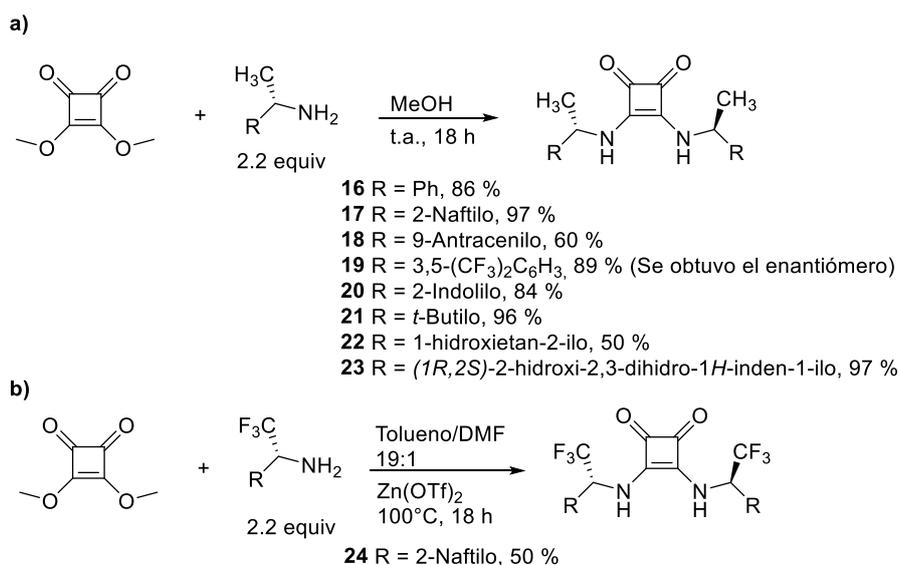
6.2 Reconocimiento de carboxilatos quirales

6.2.1 Síntesis de receptores quirales

Los receptores de escuaramida se sintetizaron a partir de escuarato de dimetilo y la amina quiral correspondiente. Si la amina tiene α -CH₃ reacciona en condiciones suaves (Esquema 19a), sin embargo, las α -trifluorometil aminas no son suficientemente nucleofílicas por lo que se requirió una mayor temperatura y un ácido de Lewis para formar el receptor (Esquema 19b).

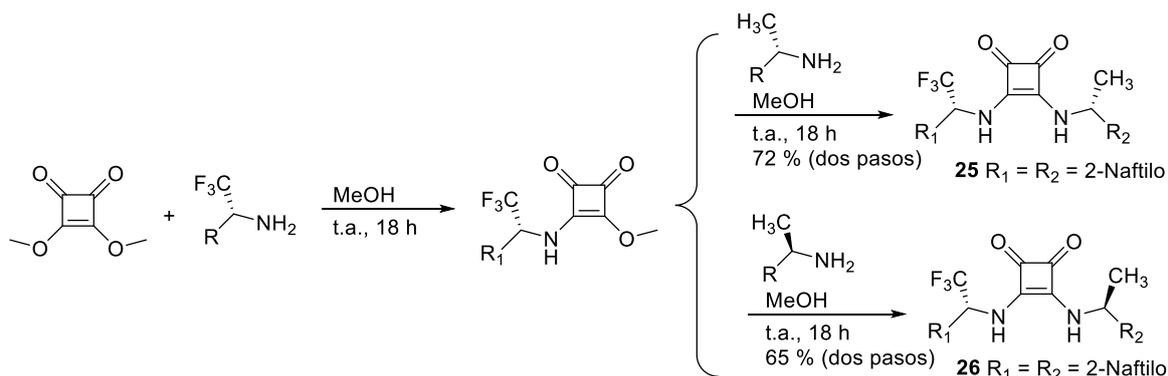
⁵¹ H. Wang, X. Zhao, Y. Li, L. Lu. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1379.

⁵² D. A. Dickman, A. I. Meyers, G. A. Smith, R. E. Gawley. *Org. Synth.* **1985**, 63, 136.



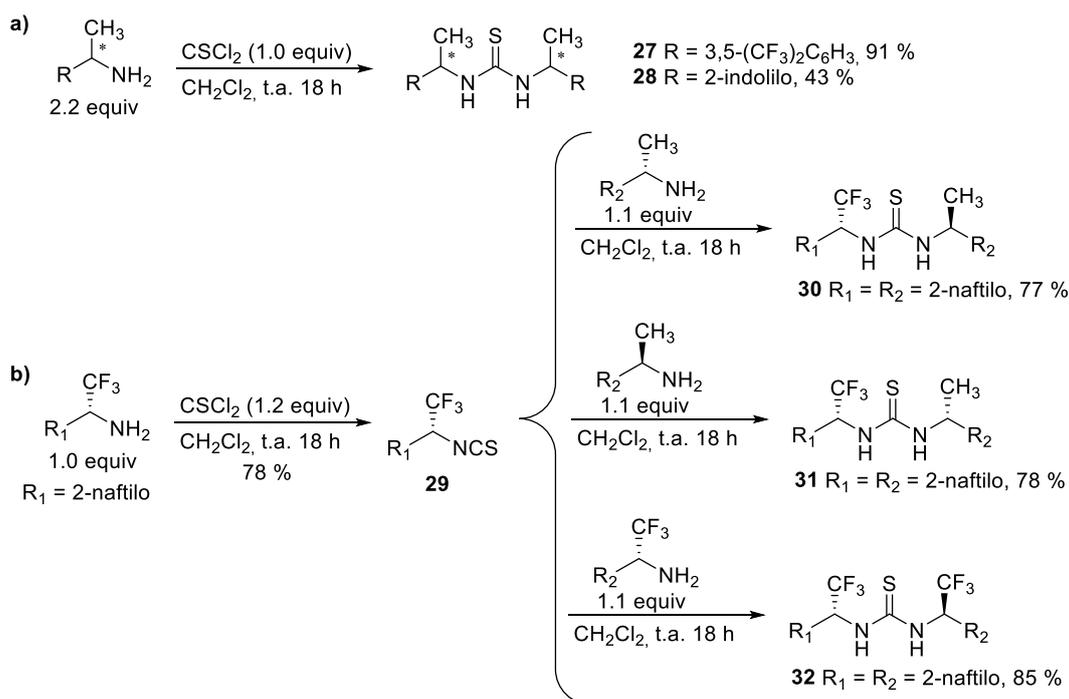
Esquema 19. Síntesis de escuaramidas con simetría C_2

En el presente trabajo mediante la combinación de ariletilaminas y 2,2,2-trifluoro-1-ariletilaminas podremos estudiar estructuras que siguen siendo quirales, pero estéricamente se comportaría como una estructura con un plano especular por lo que se nombró como *pseudo-meso* al compuesto **25**, adicionalmente se obtuvo el compuesto **26** nombrado *pseudo-C₂* (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis de escuaramidas *pseudo-meso* y *pseudo-C₂*

En la parte de discusión del reconocimiento quiral se mencionará porque fue necesario sintetizar las tioureas como receptores. La obtención de estos compuestos con simetría C_2 se llevó a cabo por la adición de 2.2 equivalentes de la amina correspondiente a 1 equivalente de tiosfeno (Esquema 21a); mientras que para las α -trifluorometiltioureas C_2 , y las tioureas *pseudo-simétricas pseudo-meso* primero se sintetizó el α -trifluorometilisocianato y posteriormente se hizo la adición de la amina quiral correspondiente (Esquema 21b).



Esquema 21. Síntesis de receptores tiourea

6.2.2 Análisis conformacional de receptores

Anteriormente se mencionó que las escuaramidas son conformacionalmente rígidas y que generalmente el conformero *anti/anti* prevalece en solución debido a la autoasociación de la escuaramida. Sin embargo, no se conoce la preferencia conformacional del sustituyente en el nitrógeno ni la estabilidad relativa inherente de los posibles conformeros.

En esta sección se presenta un análisis conformacional teórico de la *N,N'*-bis(1-feniletil)escuaramida (**16**). Las geometrías fueron optimizadas en fase gas con el funcional M06-2X y el conjunto de base 6-311++G(d,p) utilizando Gaussian 09. Se realizaron cálculos de frecuencias para identificar las estructuras como mínimos.

En la figura 27 se muestran los posibles conformeros de la escuaramida **16** con su respectiva energía libre relativa. En las conformaciones *anti/anti* se tienen los hidrógenos de los NH apuntando al mismo lado y esta es la conformación activa para el proceso de reconocimiento. En cuanto a la rotación del enlace N-C* la conformación más estable es con los enlaces C*-H *syn*-periplanar al enlace N-C (*anti/anti-ss*). Al pasar a la conformación *anti*-periplanar es 2.3 kcal/mol menos estable. Este valor es comparable a lo obtenido para las ureas.⁵³ Esta preferencia se debe al efecto de tensión 1,3-alílica, donde el fenilo y el metilo tienen efectos repulsivos con el carbonilo, presente en las conformaciones *anti/anti-as* y *anti/anti-aa*. Por otro lado, se encontró que la estabilidad inherente en fase gas de las escuaramidas es hacia conformaciones *anti/syn* y que las *syn/syn* no participan, ya que están mucho más altas en energía.

Cuando se obtuvo la estructura de la escuaramida **19** por difracción de rayos X (Figura 28), se observó que se encuentra en una conformación *anti/anti-ss*. La disposición *anti/anti* se debe a los puentes de hidrógeno intermoleculares en el cristal (Figura 29), los cuales también se forman de

⁵³ M. Hernández-Rodríguez, R. Melgar-Fernández, E. Juaristi. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 792.

manera oligomérica en solución y los enlaces C^{*}-H se encuentran *syn*-periplanares al enlace N-C como predijeron los cálculos teóricos.

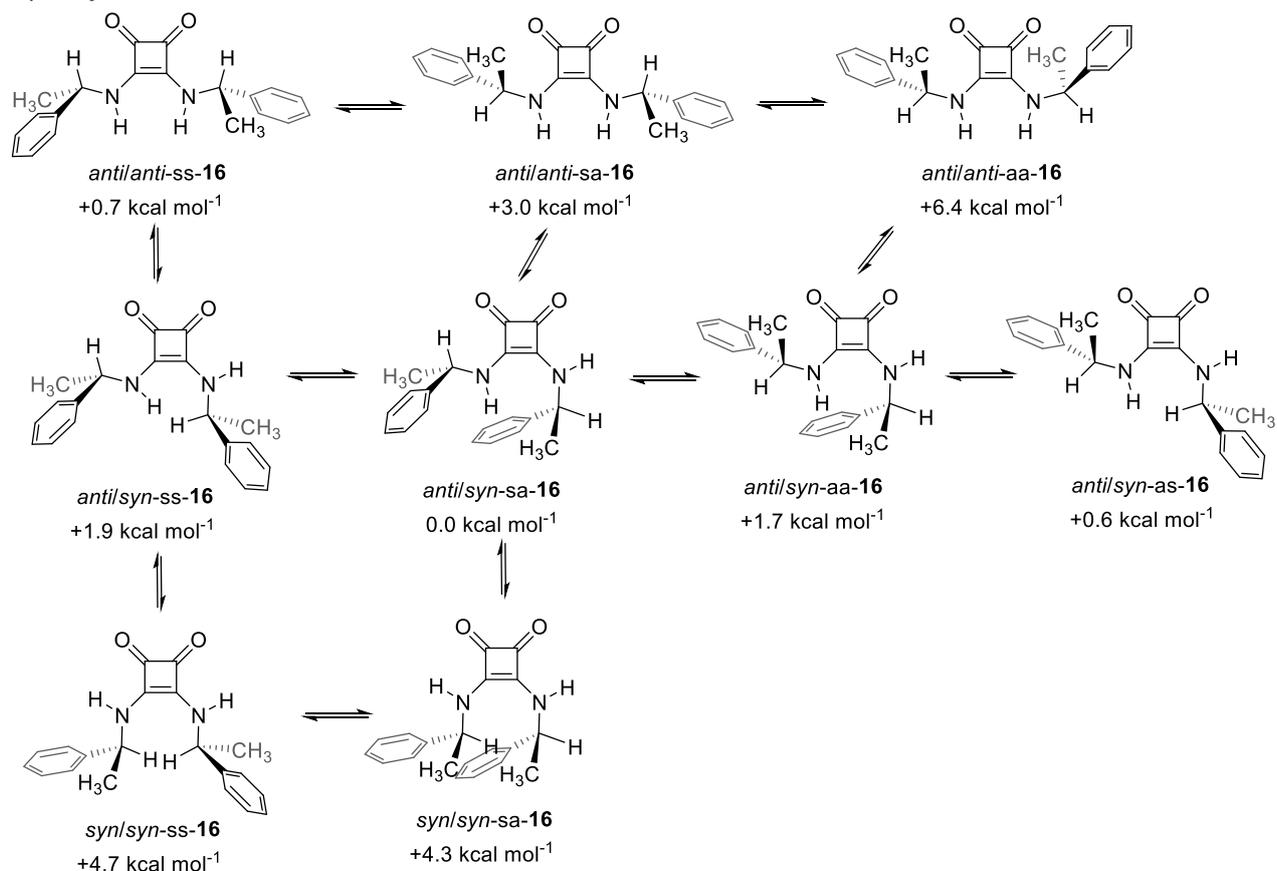


Figura 27. Conformeros y energía libre relativa (M06-2x/6-311++G(d,p)) de 16

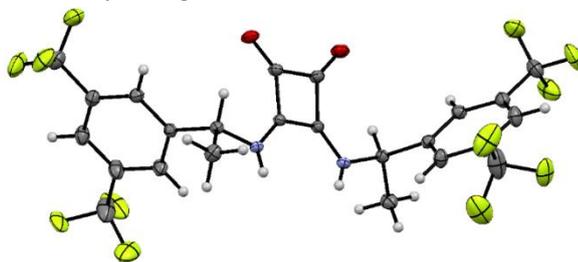


Figura 28. Escuaramida 19 y su estructura obtenida por difracción de rayos X

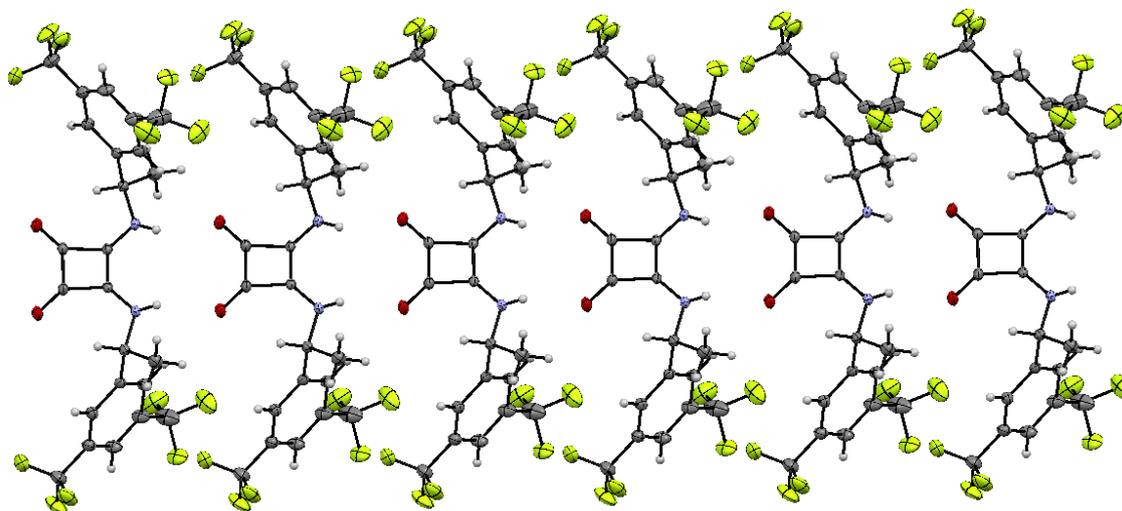


Figura 29. Autoasociación en la escuaramida 19

6.2.3 Enantiodiscriminación de mandelato

Para lograr el reconocimiento de moléculas quirales es necesaria la formación de complejos diastereoméricos con diferentes estabilidades. En esta tesis se estudiaron los enantiómeros del mandelato de tetrabutilamonio como modelo de moléculas quirales. El estudio se realizó mediante la medición de la constante de asociación del aducto escuaramida...carboxilato. Para ello se realizaron titulaciones por RMN ^1H con el receptor correspondiente ($c = 10 \text{ mM}$, $\text{DMSO-}d_6$) y adiciones sucesivas de (*R*) o (*S*) mandelato de tetrabutilamonio, hasta llegar a 20 equivalentes. No se conoce la concentración del aducto, pero a partir de la concentración del receptor, concentración total del carboxilato, y el desplazamiento químico del NH para cada experimento y mediante un modelo de asociación 1 a 1 en el programa BindFit,⁵⁴ se determinó la constante de asociación.

Para la titulación de la escuaramida **19** con (*R*)-mandelato de tetrabutilamonio, se presenta el apilado de espectros en RMN ^1H (Figura 30), donde se puede observar el cambio en el desplazamiento químico de los hidrógenos del NH que van de 8.029 ppm a 10.306 ppm. Adicionalmente, los hidrógenos *orto* altamente polarizados por la presencia del grupo trifluorometilo en el anillo aromático tienen inicialmente un valor de 8.01 ppm y al final de la titulación de 8.08 ppm. Este cambio en el desplazamiento químico sugiere que ambos hidrógenos participan en la asociación con el mandelato. Cabe mencionar que al inicio de la titulación la señal correspondiente a los hidrógenos aromáticos es ancha y al final aparecen dos señales definidas (una señal corresponde a los hidrógenos *para* y la otra a los hidrógenos *meta*), lo que significa que el aducto supramolecular es conformacionalmente más rígido. En la Figura 31 se muestra el comportamiento sigmoide del desplazamiento químico durante la titulación, los puntos son los experimentos realizados y la curva representa el desplazamiento en función de la concentración de carboxilato con la constante de asociación obtenida.

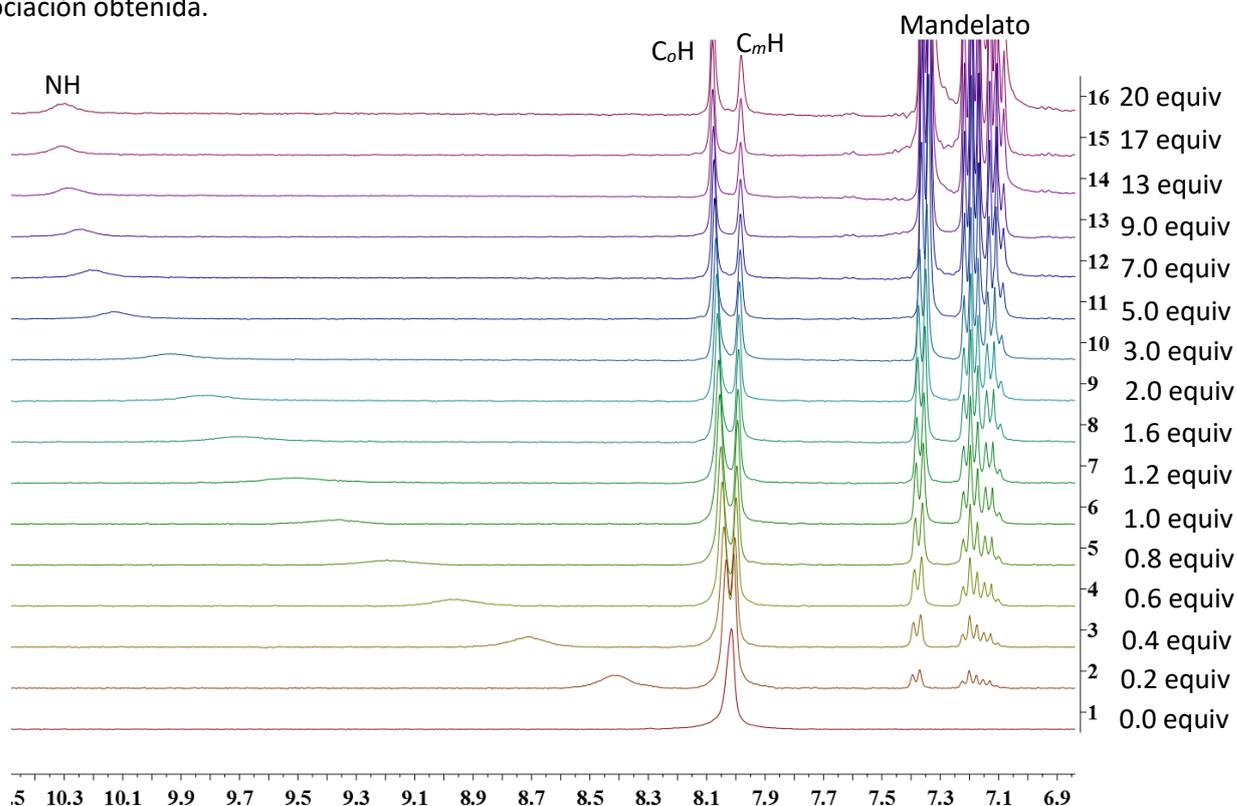


Figura 30. Apilado de espectros en RMN ^1H para **19** con (*R*)-mandelato.

⁵⁴ P. Thordarson. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1305. BindFit se encuentra disponible en <http://supramolecular.org>

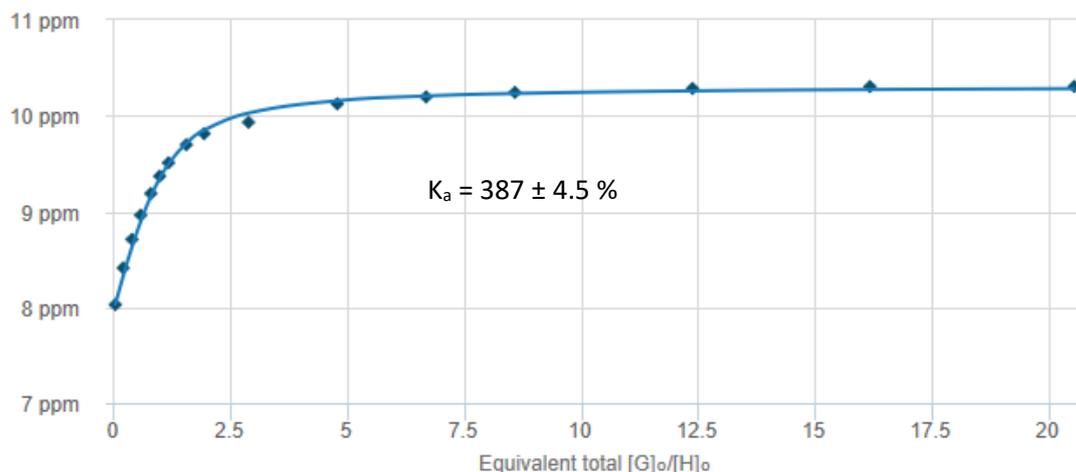
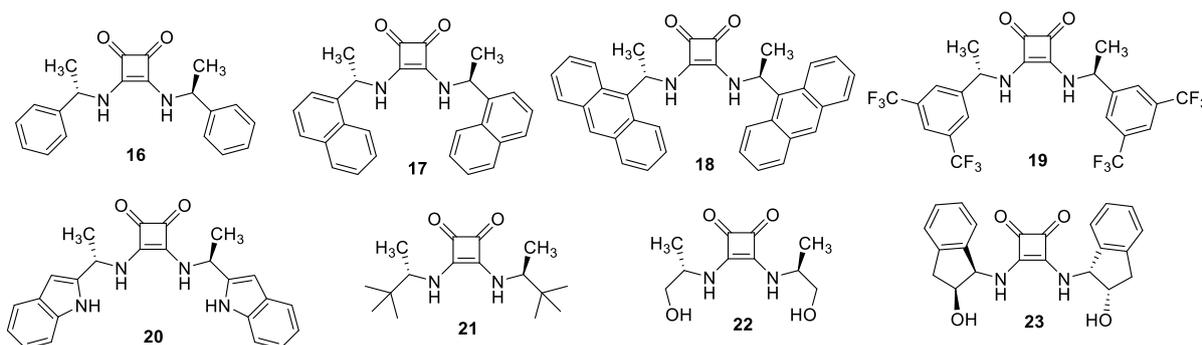


Figura 31. Curva de titulación para la escuaramida de **19** con (*R*)-mandelato

En la tabla 2 se muestran las constantes de asociación experimentales de los aductos diastereoméricos (receptor...mandelato), y la selectividad (*S*) como medida para discernir la diferencia de constantes de asociación. Además, de manera teórica la energía de asociación calculada para cada enantiómero, así como la diferencia en energía entre ellos (energía de enantiodiscriminación).

Tabla 2. Reconocimiento de mandelato quiral por escuaramidas C_2 .

Receptor	$K_{\text{asociación}}$		S^a	$E_{\text{asociación}}^b$ kcal mol ⁻¹		$E_{\text{enantiodiscriminación}}^c$ kcal mol ⁻¹
	(<i>R</i>)-mand	(<i>S</i>)-mand		(<i>R</i>)-mand	(<i>S</i>)-mand	
16	94	101	1.07	-27.88	-28.83	0.95
17^d	118	96	1.23	---	---	---
18	22	23	1.05	-29.61	-30.31	0.70
19^e	387	359	1.07	-38.51	-39.32	0.81
20	90	98	1.09	-43.03	-43.28	0.25
21	49	36	1.36	-26.31	-24.66	1.65
22^d	14	61	4.36	---	---	---
23^d	5	17	3.40	---	---	---



^aLa selectividad *S* es el cociente de las constantes de asociación de los aductos diastereoméricos (mayor/menor).

^bCalculada al nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d,p). ^cLa diferencia entre las energías de asociación de los enantiómeros de mandelato. ^dNo se calculó $E_{\text{asociación}}$ para evitar estudiar conformeros ^eExperimentalmente se obtuvo el receptor con quiralidad opuesta, para mayor claridad se muestra el enantiómero.

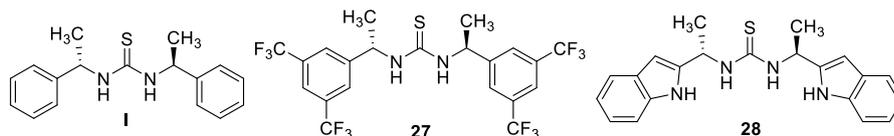
Se hacen las siguientes observaciones para la tabla 2: (1) la baja solubilidad de las escuaramidas hace que el estudio tenga que ser llevado en DMSO- d_6 el cual es un buen aceptor de EH por lo que las constantes observadas son moderadas. (2) Efectivamente, las escuaramidas tienen mayor capacidad para formar EH, las tioureas análogas a **16** y **17** tienen constantes de asociación promedio con mandelatos de **11** y **16**, respectivamente y con un valor comparable de *S*. (3) El grupo arilo es

importante ya que el receptor **21** con *t*-Bu tiene la mitad de la asociación respecto a los otros. (4) Al igual que en las tioureas, el 1-naftilo genera mayor asociación y enantiodiscriminación que fenilo y 9-antraceno. (5) Sorpresivamente la participación del NH del indol (**20**) no es significativa, mientras que los hidrógenos *orto* polarizados de **19** cambian su desplazamiento químico dando evidencia de su participación con una constante de asociación mayor. (6) La preferencia de asociación de un enantiómero sobre el otro fue reproducida por los cálculos teóricos y depende del grupo arilo, en una sección subsecuente se discutirán a detalle estos resultados. (7) En el caso de incorporar grupos hidroxilo (**22** y **23**) las constantes de asociación fueron pequeñas. Para el compuesto con alaninol **22** el OH se desplazó 0.5 ppm durante la titulación por lo que se puede inferir que participa en la asociación. Este compuesto tiene el valor más alto de *S* así que tal vez receptores de α -aminoalcoholes más voluminosos sean la respuesta a un receptor muy selectivo. (8) Las energías de asociación calculadas están sobreestimadas, por lo que no correlacionan con las constantes de asociación experimentales, sin embargo, con el modelado molecular realizado de los aductos diastereoméricos fuimos capaces de proponer mecanismos de enantiodiscriminación.

Para complementar el estudio de reconocimiento molecular con las aminas quirales nuevas se estudiaron las tioureas de estos compuestos. En la Tabla 3 se observa como ambas tienen mayor asociación que la tiourea con fenilo ($K_a = 11$, Tabla 1). En cuanto a la enantiodiscriminación que se observó, la tiourea con 2-indolilo (**28**) no ofreció preferencia entre un enantiómero u otro, pero **27** sí, a pesar de que tiene constantes de asociación menor respecto a las escuaramidas. Esto nos indica una diferencia en la orientación de estos grupos según el receptor quiral. Cabe mencionar que, para comparar resultados de asociación y selectividad, se propuso la síntesis de la tiourea análoga a **27** con dos grupos trifluorometilo, sin embargo, los esfuerzos en la síntesis no fueron fructíferos.

Tabla 3. Reconocimiento de mandelato quiral por tioureas C_2 .

Receptor	$K_{\text{asociación}}$		S^a
	(<i>R</i>)-mand	(<i>S</i>)-mand	
I	12	10	1.20
27^b	93	63	1.48
28	35	34	1.03



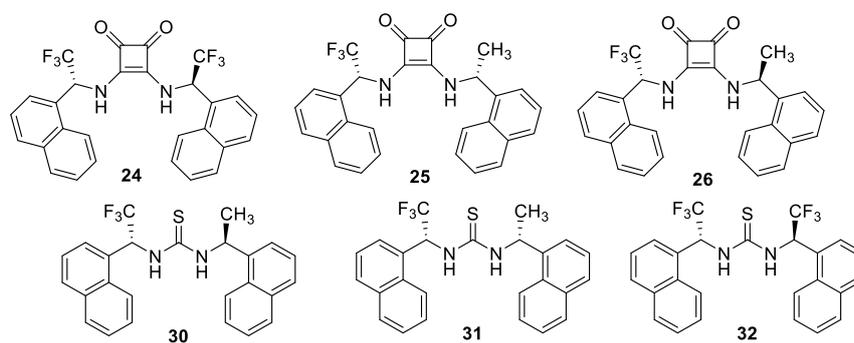
^aSelectividad. ^bExperimentalmente se obtuvo el receptor con quiralidad opuesta, para mayor claridad se muestra el enantiómero.

Como la escuaramida es más ácida que la tiourea cuando se quiso estudiar el receptor con dos trifluorometilos **24** desgraciadamente fue desprotonado por el mandelato de tetrabutilamonio por lo que no fue posible estudiarlo (Figura 32). Por ello se pensó en estudiar el receptor con una sola amina con trifluorometilo. Además, se tiene la oportunidad de estudiar receptores que estéricamente parecen C_2 o “meso” y siguen siendo quirales (Tabla 4). Comparando la escuaramida **26** con **17** una mayor asociación (1.7 veces mayor) implica mayor capacidad de enantiodiscriminación ($S = 1.64$ vs. 1.23). Este hecho se observa de igual forma con las tioureas con 1-naftilo sin CF_3 , con uno y con dos grupos CF_3 las constantes de asociación aumentan de 18,¹³ 74 y 351 con selectividades de 1.28, 1.21 y 1.76 respectivamente. Cabe mencionar que tioureas y escuaramidas con la misma disposición espacial reconocen enantiómeros opuestos. En cuanto a los receptores “pseudo-meso” la tiourea **31** no reconoce enantiómeros como se podría anticipar *a priori*. Sin embargo, la escuaramida **25** sí

presenta constantes de asociación diferentes para cada enantiómero por lo que tal vez existe una preferencia conformacional de los mandelatos en el aducto.

Tabla 4. Reconocimiento de mandelato quiral:
Efecto de la simetría.

Receptor	$K_{\text{asociación}}$		S^a
	(<i>R</i>)-mand	(<i>S</i>)-mand	
24^b	---	---	---
25	201	152	1.32
26	198	121	1.64
30	61	74	1.21
31	67	69	1.03
32	200	351	1.76



^aSelectividad. ^bFue desprotonado por el mandelato de tetrabutilamonio

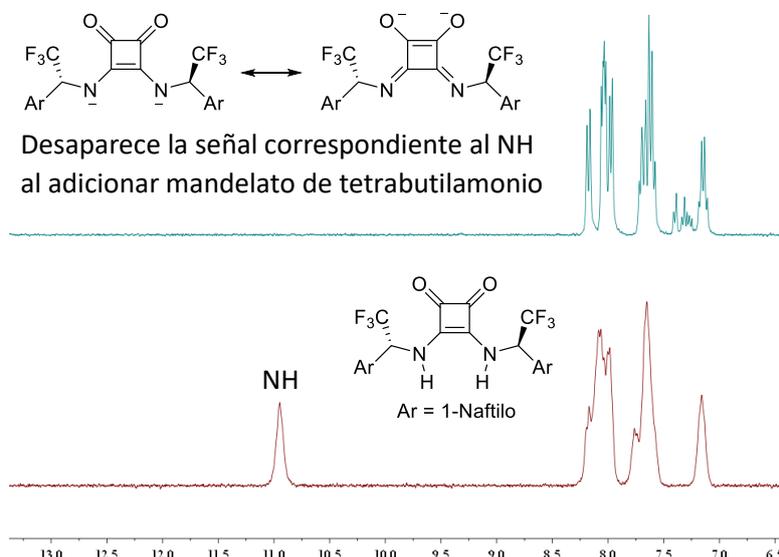


Figura 32. Desprotonación de la escuaramida **26**

6.2.4 Origen de la enantiodiscriminación

De acuerdo a lo reportado en la literatura y al modelado molecular, los dos enlaces de hidrógeno entre el receptor y el carboxilato son lineales, limitando al receptor, el carboxilato y los carbonos vecinos a estos grupos funcionales a estar prácticamente en el mismo plano. El OH del mandelato forma un enlace de hidrógeno intramolecular en el mismo plano que el carboxilato, orientando al

fenilo y al hidrógeno del mandelato fuera del plano. Debido a la tensión 1,3-alílica,^{13,53,55} el CH del estereocentro es *syn*-periplanar al enlace N-C(C=O) en el caso de las escuaramidas y al enlace N-C(S) en el caso de las tioureas (Figura 33). Además, las titulaciones por RMN ¹H revelaron que hidrógenos *orto* de receptores que contienen grupos aromáticos, así como hidrógenos de NH y OH, contribuyen a la formación del aducto diastereomérico donando enlaces de hidrógeno adicionales al carboxilato.

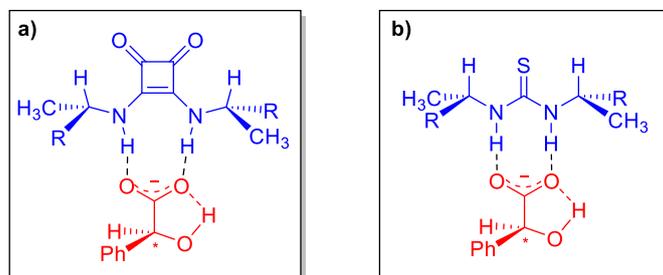


Figura 33. Modelo general de reconocimiento para receptores a) escuaramida y b) tiourea

6.2.4.1 Receptores que reconocen (*S*)-mandelato

Se observó experimentalmente que los receptores con 1-ariletilo **16**, **20**, **23**, **30** y **32** reconocen (*S*)-mandelato. En base a las estructuras obtenidas de cálculos teóricos, se observó que el aducto diastereomérico receptor...(*S*)-mandelato es más estable debido a que los grupos arilo de los receptores y el fenilo del mandelato se encuentran del mismo lado haciendo una interacción CH- π . (Figura 34).

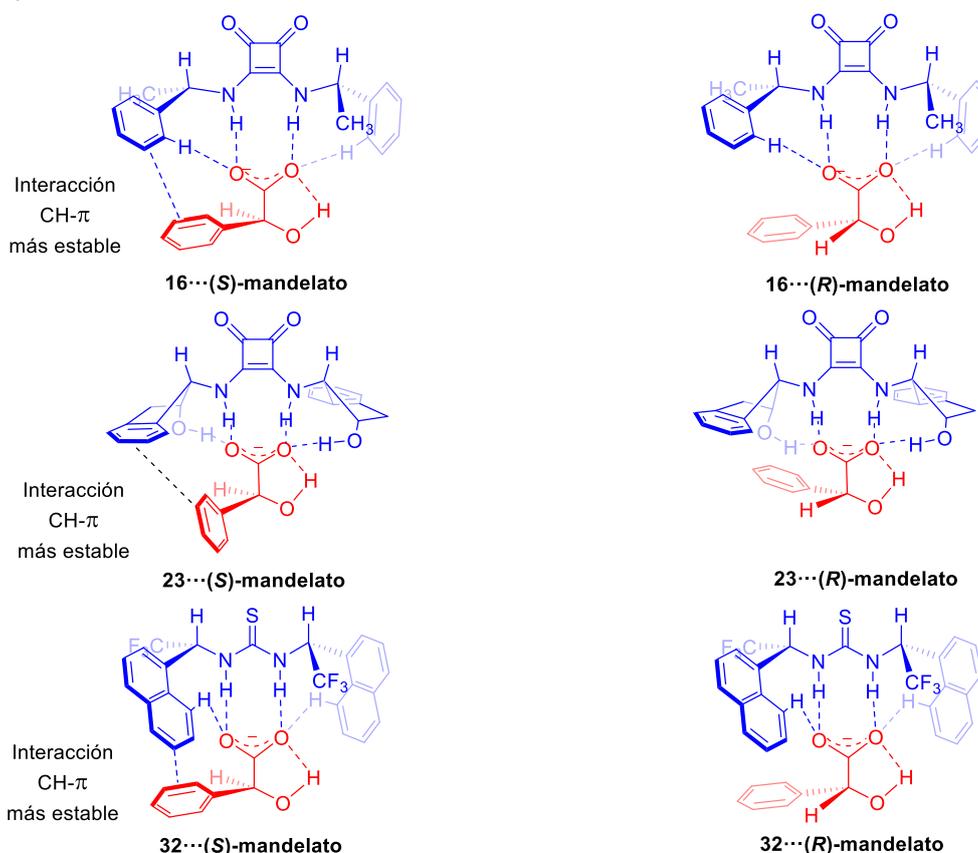


Figura 34. Modelos de reconocimiento

⁵⁵ (a) R. W. Hoffmann. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.; (b) H. D. P. Ali, S. J. Quinn, T. McCabe, P. E. Kruger, T. Gunnlaugsson, *New J. Chem.* **2009**, 33, 793.

El aducto **30**⋯(*S*)-mandelato también es estabilizado por una interacción CH- π (Figura 35), semejante a lo anteriormente reportado,¹³ sin embargo, **30** al ser una molécula *pseudo*- C_2 existen dos combinaciones posibles para formar el aducto, dicha preferencia conformacional será abordada más adelante con su análogo escuaramida **26**. El aducto favorecido es aquel donde el OH del mandelato se encuentra orientado hacia el metilo de la tiourea.

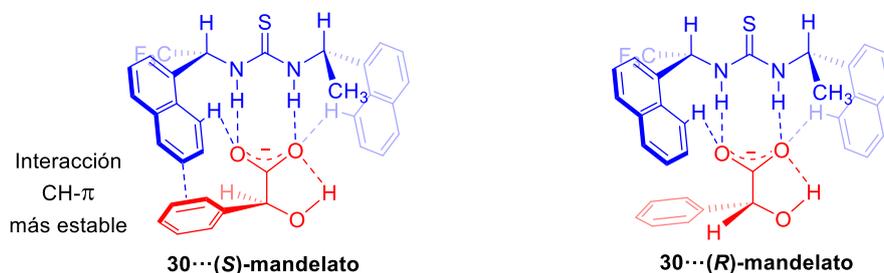


Figura 35. Modelo de reconocimiento para el receptor **30**

6.2.4.2 Receptores que reconocen (*R*)-mandelato

El receptor con *ter*-butilo **21** reconoce a (*R*)-mandelato ya que en el aducto con (*S*)-mandelato el fenilo del mandelato y el *ter*-butilo de la escuaramida se encuentran del mismo lado, en este caso solo puede haber interacción estérica y por ello es menos estable (Figura 36).

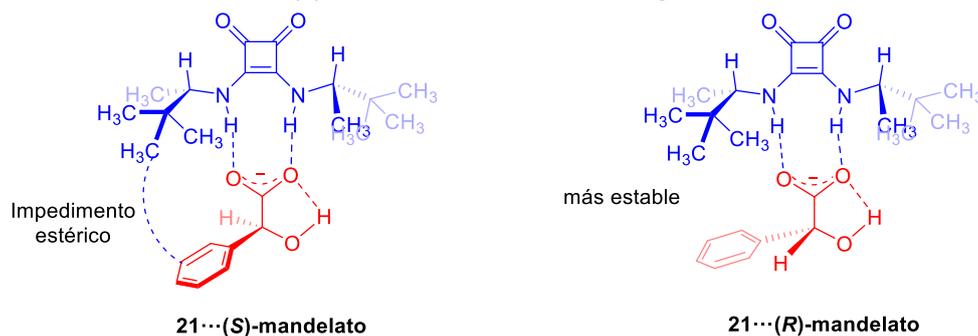


Figura 36. Modelo de reconocimiento para el receptor **21**

Los receptores **19** y **27** con Ar = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ reconocen el enantiómero *R* que es contrario a los otros receptores con grupos arilo. Esto se debe a dos factores: (1) la presencia de CF₃ en *meta* imposibilita interacciones CH- π como en los otros grupos y (2) en el modelado molecular se encontraron interacciones CH⋯FC⁵⁶ que estabilizan a los aductos (Figura 37). El receptor **19** presenta poca selectividad para reconocer mandelato quiral (*S* = 1.07), debido a que el mismo número de interacciones (2 H⋯F) se encuentran presentes en ambos aductos diastereoméricos. El receptor análogo, **27** al ser una tiourea, la distancia entre los NH es menor que en la escuaramida, por lo tanto, el aducto con (*R*)-mandelato es favorecido debido a que tiene un mayor número de interacciones F⋯H por la cercanía entre los grupos bis-(trifluorometil)fenil (4 vs. 2 para el aducto con (*S*)-mandelato).

⁵⁶ (a) D. O'Hagan. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.; (b) H.-J. Schneider. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1381.; (c) P. A. Champagne, J. Desroches, J.-F. Paquin. *Synthesis.* **2015**, 47, 306.

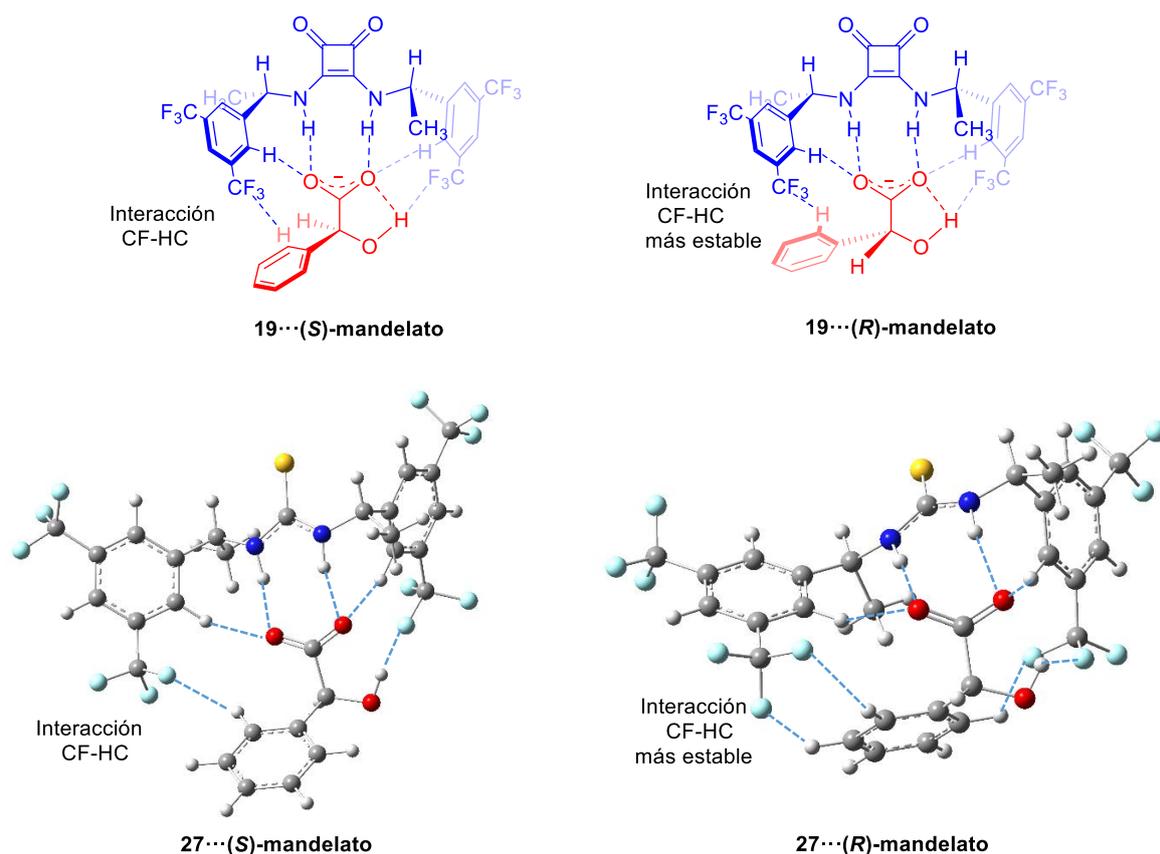


Figura 37. Modelo de reconocimiento para los receptores **19** y **27**.

Las escuaramidas con 1-naftiletilo (**17**, **25** y **26**) tampoco siguen la tendencia observada del resto de receptores con grupos arilo, incluso con sus tioureas análogas **II** y **30**. Como ya se ha mencionado antes, las tioureas tienen hidrógenos en disposición paralela mientras que las escuaramidas se encuentran de manera convergente al sustrato. Este cambio en la disposición hace que el grupo 1-naftilo se encuentre a una distancia más cercana al sustrato en la escuaramida. Por ello, en el aducto diastereoisomérico con arilos del mismo lado (escuaramida... (S)-mandelato) entre ellos no hay un acomodo atractivo sino repulsivo. Mientras que en el diastereómero *R* con los arilos en lados opuestos una interacción CH- π es posible.

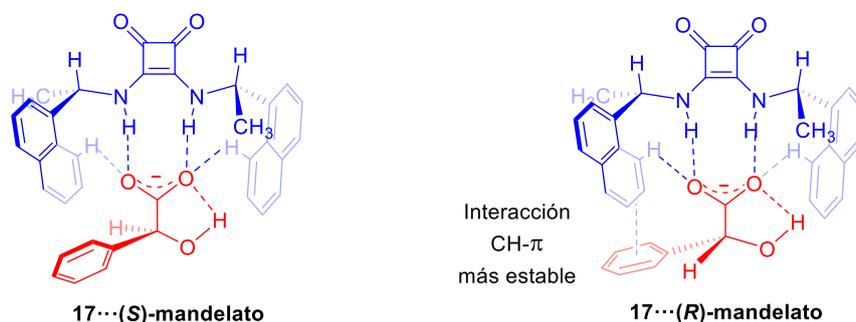


Figura 38. Modelo de reconocimiento para el receptor **17**.

Las escuaramidas *pseudo-meso* y *pseudo-C₂* **25** y **26** aunque estéricamente tienen propiedades "similares" electrónicamente no lo son ya que un NH es mejor donador de EH así que se estudió si existe una preferencia para formar puente de hidrógeno intramolecular en el aducto supramolecular (Figura 39).

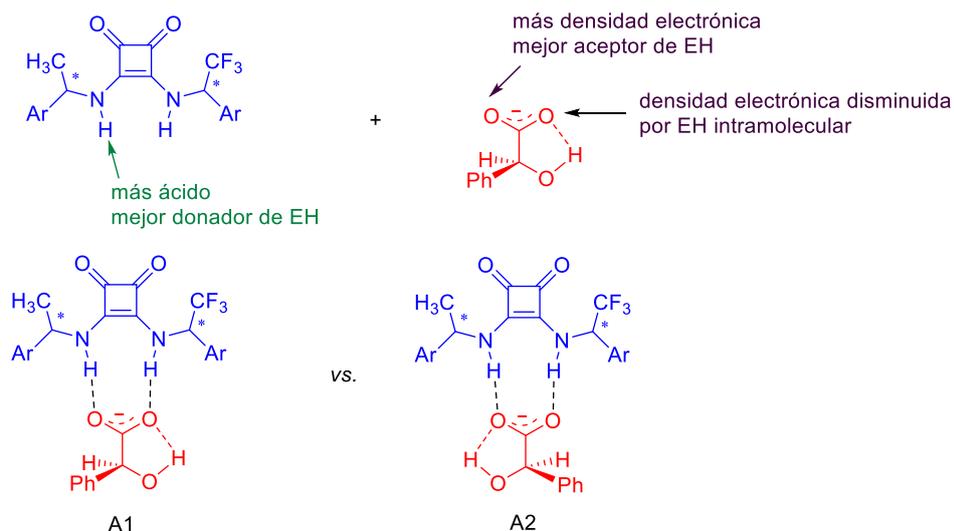


Figura 39. Posibles modelos de reconocimiento para receptores *pseudo-C₂* y *pseudo-meso*.

Las posibilidades fueron analizadas por cálculos teóricos (M06-2x/6-31+G(d,p), para ello se empleó un receptor escuaramida con Ar = fenilo para evitar estudiar los conformeros que genera el 1-naftilo y así reducir tiempo de computo. En la figura 40 se muestran las estructuras optimizadas de los aductos diastereoméricos y su energía libre de asociación.

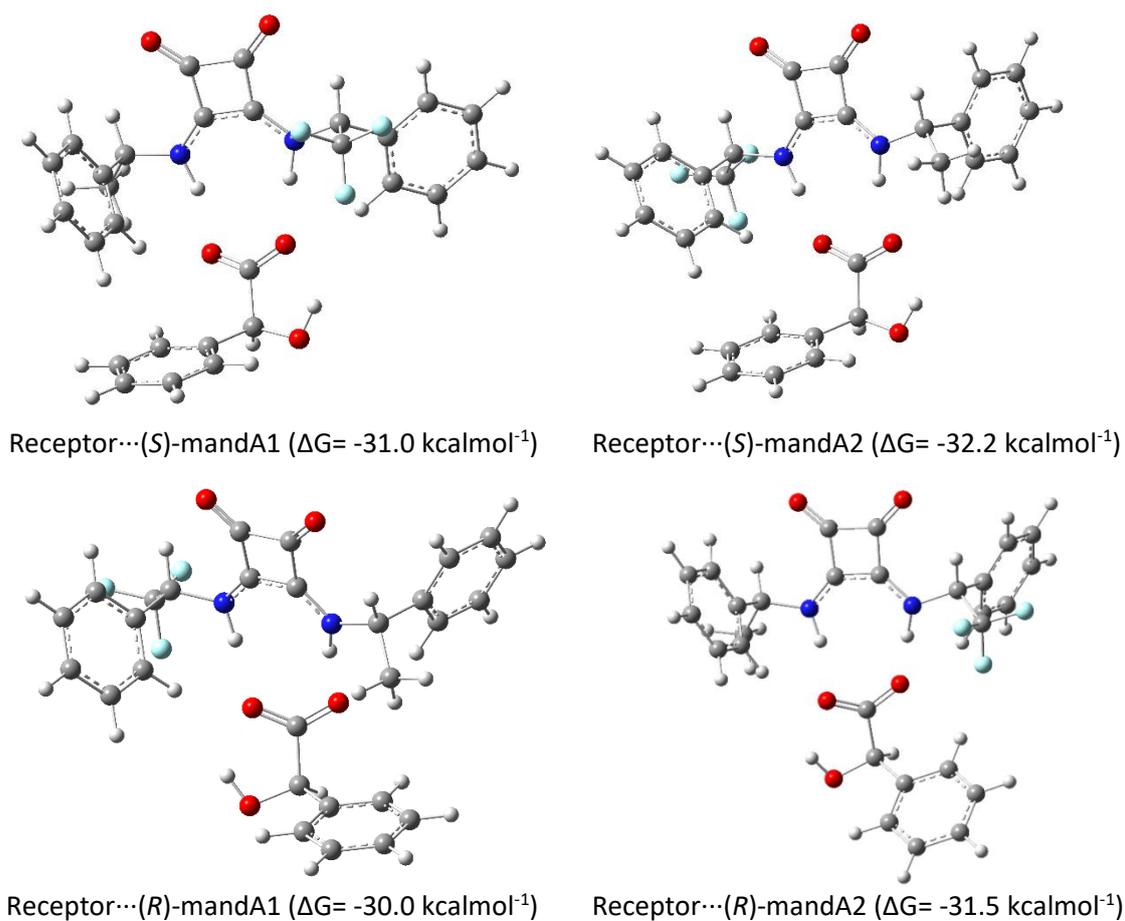


Figura 40. Modelos de reconocimiento para receptores *pseudo-C₂*.

Las energías libres de asociación calculadas demuestran que la combinación Receptor...mandA2 es la favorecida, los datos concuerdan con la hipótesis de la figura 39, el NH más ácido interacciona con

el carbonilo que no forma un enlace de hidrógeno intramolecular. El otro oxígeno comparte su densidad electrónica a través de un EH intramolecular con el OH, por lo tanto, tiene menos carga negativa. Con estos datos, el modelo de reconocimiento para el receptor **26**, se muestra en la figura 41.

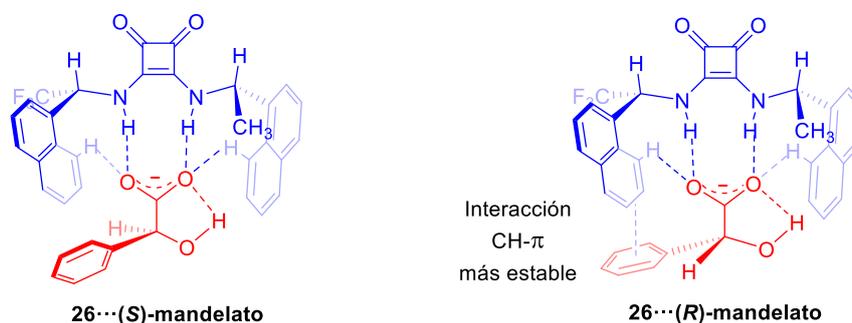


Figura 41. Modelo de reconocimiento para el receptor **26**.

La baja o nula selectividad que presentaron los receptores *pseudo-meso*, **25** y **31**, es evidencia de que la simetría C_2 es un elemento indispensable en los receptores para aumentar la capacidad de enantiodiferenciación entre carboxilatos quirales.

6.2.5 Hacia el reconocimiento de otros carboxilatos

Aquellos receptores que presentaron altas constantes de asociación y selectividad para discriminar enantiómeros de mandelato son buenos candidatos para llevar a cabo reconocimiento quiral entre pares de enantiómeros de otros carboxilatos. De acuerdo a los resultados anteriores este tipo de receptores debe de tener una perfecta combinación entre acidez, simetría C_2 y el grupo aromático en el estereocentro debe de interactuar favorablemente con uno de los enantiómeros del carboxilato para formar un aducto diastereomérico más estable que el otro. De los receptores estudiados, los que cumplen estas características son aquellos que tienen como grupo aromático al naftilo (Figura 42).

En la figura 42 se muestran varios receptores con su valor de selectividad en azul. Se puede observar que, a mayor acidez, las constantes de asociación con mandelato también son mayores y de manera paralela la selectividad. En el caso de la escuaramida **24** se desprotonó y cuando se estudió la complejación de **26** con acetato de tetrabutilamonio, que es un carboxilato más básico (pK_a de ácido mandélico 2.1 y ácido acético 4.8) también se desprotonó, por lo que solo la tiourea **32** es un buen candidato para realizar reconocimiento quiral con otros carboxilatos.

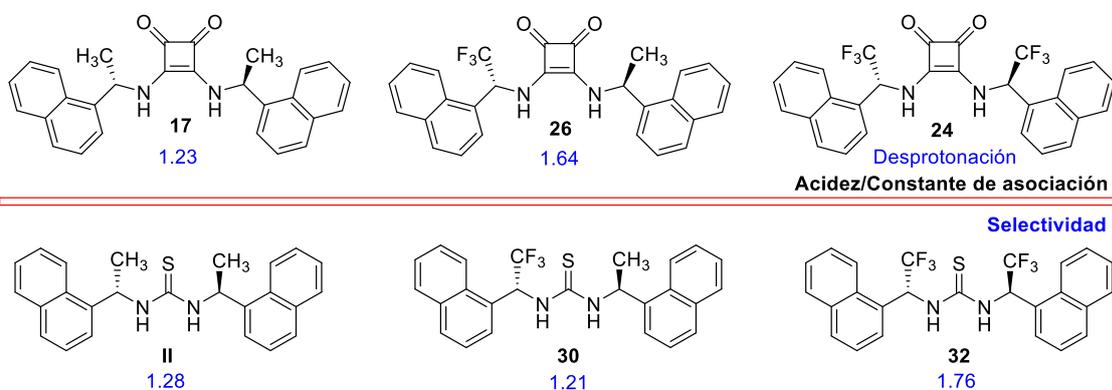


Figura 42. Acidez vs. Selectividad

En la tabla 5, se presentan las constantes de asociación y la selectividad del receptor **32** con el par de enantiómeros de *N*-Boc-Serina y Naproxeno. Se encuentra reportado que con AcO^- tiene una K_a de 8705^{13} por ello no es de extrañar las asociaciones tan fuertes que tiene con naproxeno, el cual

seguramente tiene interacciones CH- π entre los dos grupos aromáticos. Esta misma interacción hace que la selectividad sea muy alta. Por otro lado, con *N*-Boc serina no se observó reconocimiento por lo que tal vez estos receptores solo sean efectivos con carboxilatos que tengan grupos arilo.

Tabla 5. Asociación de **32** con carboxilatos

Carboxilato	$k_{\text{asociación}}$		S^*
	(<i>R</i>)-carboxilato	(<i>S</i>)-carboxilato	
<i>N</i> -Boc-Serina	306	313	1.02
Naproxeno	54538	141374	2.59

* La selectividad S es el cociente de las constantes de asociación de los aductos diastereoméricos (mayor/menor).

6.3 Organocatálisis por escuaramidas bifuncionales

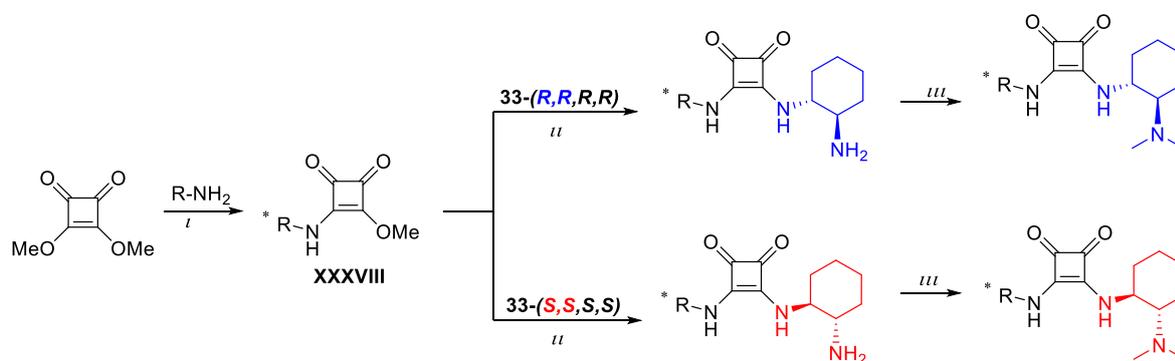
6.3.1 Resolución del (\pm)-*trans*-1,2-diaminociclohexano

La separación de los enantiómeros del (\pm)-*trans*-1,2-diaminociclohexano se llevó a cabo empleando, ácido L-tartárico para la obtención del enantiómero (*R,R*); y el ácido D-tartárico para la obtención del enantiómero opuesto, con rendimientos superiores al 35% (de un máximo del 50%).⁵⁷



6.3.2 Síntesis de escuaramidas bifuncionales

Las escuaramidas bifuncionales fueron obtenidas en tres pasos sin uso de cromatografía. Primeramente, se llevó a cabo el acoplamiento entre escuarato de dimetilo y la amina quiral correspondiente.³⁶ Después de una filtración y una extracción en medio ácido se obtuvo la monoescuaramida **XXXVIII**, la cual se hizo reaccionar con los tartratos enantioméricos de *trans*-1,2-diaminociclohexano.⁴⁵ El producto crudo de la reacción anterior fue metilado con las condiciones de Eschweiler-Clarke, obteniendo de esta forma las escuaramidas bifuncionales correspondientes, las cuales se purificaron por recristalización (Esquema 24).^{45, 58}



⁵⁷ J. F. Larrow, E. N. Jacobsen. *Org. Synth.* **1997**, 75, 1. D. Stead, P. O'Brien, A. J. Sanderson. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1409.

⁵⁸ W. Yang, D.-M. Du. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1241.

En la figura 43 se muestran los catalizadores bifuncionales obtenidos, con el grupo no quirral reportado por Rawal **34**³⁶ como punto de comparación de nuestros catalizadores, la incorporación de naftiletilo **35-36** y tetrahidronaftilo **39-40** en base a lo obtenido con tioureas^{31,32} y finalmente **37-38** el cual contiene una amina sintetizada en esta tesis. Cabe mencionar que para los catalizadores **34-40** se sintetizaron los pares de diastéromeros para encontrar la disposición espacial adecuada de los sustituyentes al ser evaluados en la adición de Michael.

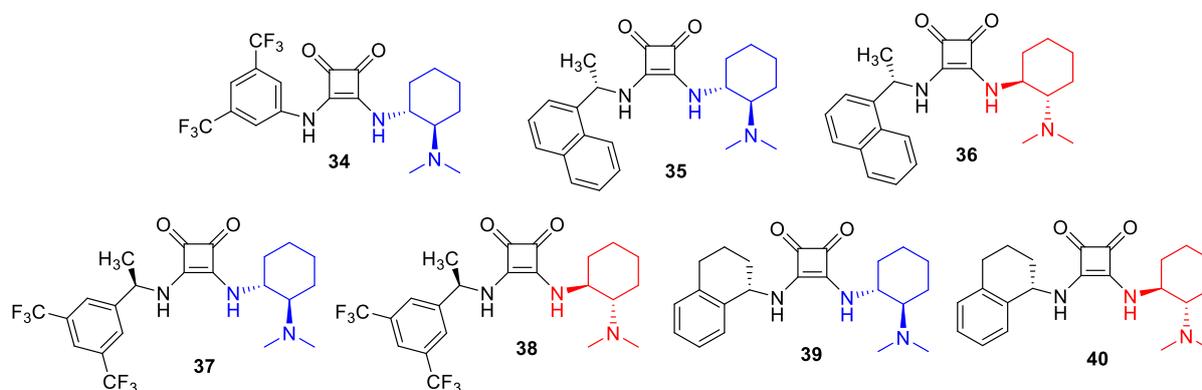
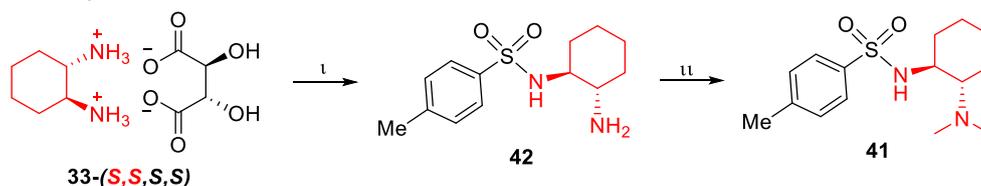


Figura 43. Escuaramidas bifuncionales

Para demostrar la importancia de la estructura donadora de enlaces de hidrógeno se sintetizó el catalizador **41**. Partiendo de un exceso de la sal **33**-(*S,S,R,R*) se hizo una monoprotección con cloruro de tosilo.⁵⁹ El compuesto **42** se metilo con las condiciones de Eschweiler-Clarke, para dar el catalizador **41** (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis del catalizador **41**. Condiciones: *i*) **33** (2.5 equiv), TsCl (1.0 equiv), NaOH, H₂O/DCM, de 0°C a t.a., 72 % *ii*) HCO₂H, HCHO, 65°C, 12 h., 96 %.

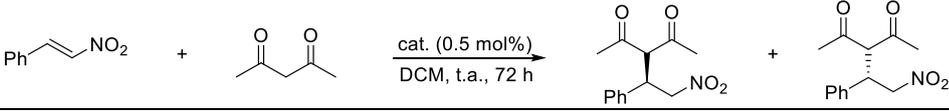
6.3.3 Pruebas catalíticas

La efectividad de nuestros catalizadores fue evaluada en la adición de Michael de 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno, obteniendo el compuesto **43** (Tabla 6).

En cuanto al rendimiento se observó que todos los sistemas con escuaramida tienen rendimientos superiores al 90% mientras que el catalizador **41** de 29%. El catalizador de Rawal **34** condujo a una *r.e.* de 92:8. En todos los casos la combinación diastereomérica de los nuevos catalizadores con diamina *R,R* superó esa enantioselectividad (*match*, catalizador diastereomérico que genera la más alta enantioselectividad; por el contrario, los catalizadores que generan una menor *r.e.* se les conoce como *mismatch*). Cabe mencionar el caso particular con el tetrahidronaftilo **39** donde se logró una *r.e.* de 98:2 la cual no se logra obtener con catalizadores derivados de la diamina del ciclohexano. Además, para los catalizadores diastereoméricos **37** y **38** la *r.e.* no difieren notablemente entre catalizador *match* (96:4) y *mismatch* (6:94), respectivamente, lo cual es bueno debido a que un mismo catalizador puede generar los dos enantiómeros con una buena *r.e.*

⁵⁹ R. Rasappan, O. Reiser. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1305.

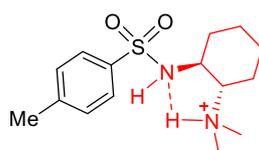
Tabla 6. Evaluación de escuaramidas bifuncionales



No.	Cat.	Rend (%) ^a	<i>r.e.</i> (R):(S) ^b	<i>e.e.</i> (%)
1	34	91	92:8	84
2	35	93	93:7	86
3	36	95	12:88	76
4	37	95	96:4	92
5	38	96	6:94	88
6	39	95	98:2	96
7	40	92	15:85	70
8	41 ^c	29	45:55	10

Condiciones: β -nitroestireno (0.5 mmol), 2,4-pentanonodiona (1.0 mmol), catalizador (0.5 mol%), DCM (0.33M), temperatura ambiente, 72 horas.³⁸ a) Después de columna cromatográfica b) La *r.e.* se determinó por HPLC quiral (ChiralPak IA) y la configuración se asignó por datos de literatura. c) t = 5 días

La baja capacidad catalítica de **41** se atribuye a que después de formarse el enolato de la 2,4-pentanonodiona, la especie protonada del catalizador, forma un enlace de hidrógeno intramolecular $R_3^+NH \cdots NHR_2$ (Figura 44). Dicha especie es catalíticamente inactiva debido a que pierde su capacidad de donar EH intermoleculares y de base de Brønsted.

Figura 44. Especie inactiva del catalizador (*S,S*)-41

6.3.4 Mecanismo y origen de la enantioselectividad

En los antecedentes de esta tesis se mencionó que existen dos propuestas mecanísticas para la organocatálisis bifuncional con tioureas (Figura 10). Takemoto propone primero la activación del electrófilo con la tiourea y posteriormente una desprotonación de la forma enólica del compuesto 1,3-dicarbonílico. Pápai en una ruta más favorecida energéticamente propone que lo primero sea la reacción ácido-base con el 1,3-dicarbonílico y después la activación del electrófilo. Resultados experimentales recientes apoyan la segunda propuesta, así que se discutirá esa en mayor detalle a continuación.

Utilizando el modelo de Pápai se propone para las escuaramidas bifuncionales el ciclo catalítico que se muestra en la Figura 45. El primer paso es la reacción ácido-base entre el compuesto dicarbonílico y la dimetilamina del catalizador, para posteriormente formarse el aducto catalizador-enolato (**CE**₁). El enolato migra a la cavidad de la escuaramida formando por EH el aducto **CE**₂. El β -nitroestireno interacciona con el ion amonio, acercando de forma selectiva a los dos sustratos, formándose el aducto **CEN**. Posteriormente, se lleva a cabo la formación del enlace carbono-carbono por medio del estado de transición **ET** estabilizado por interacciones no covalentes. Finalmente, en el aducto catalizador-producto (**CP**) se lleva a cabo una transferencia de protón, se libera el producto y el catalizador entra a un nuevo ciclo.

La enantioselectividad de la reacción es determinada por el estado de transición **ET** y depende de las interacciones secundarias involucradas entre catalizador-sustrato.

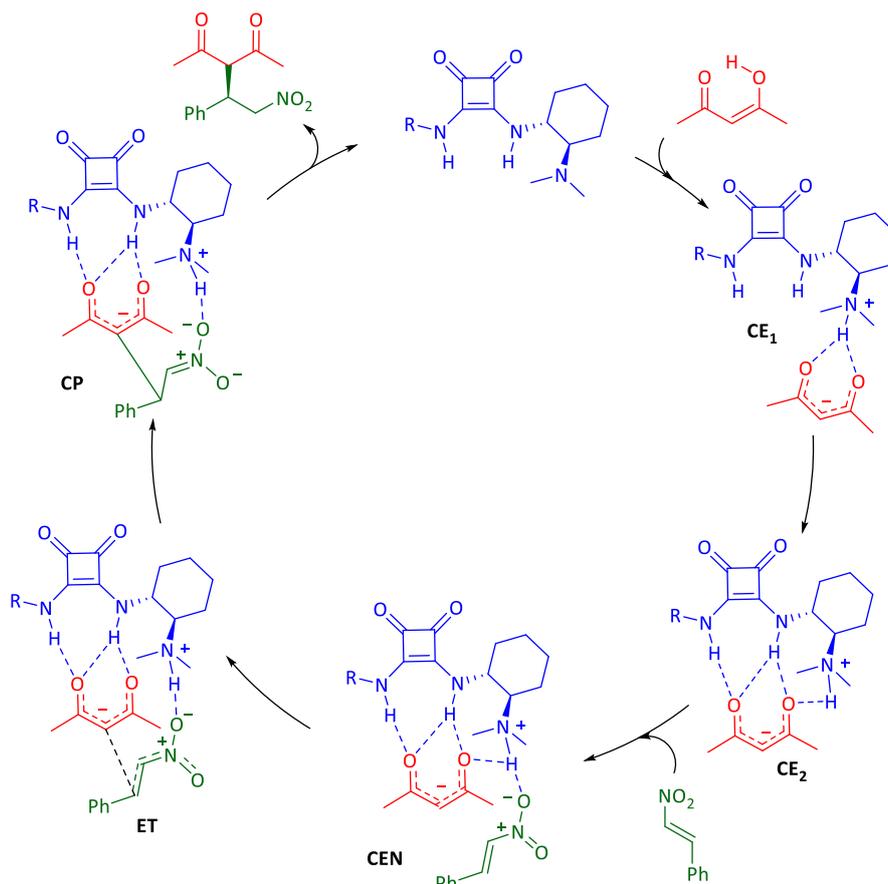


Figura 45. Ciclo catalítico para escaramidas bifuncionales, mecanismo propuesto por Pápai

Para explicar la enantioselectividad la conformación *anti/anti-ss* es la que se tomará en cuenta por parte del catalizador. De esta manera los enlaces CH de los estereocentros son *syn*-periplanar a los enlaces N-C (ciclobuteno). La pentanodiona estará en la parte posterior interactuando con los NH de la escaramida y el nitroestireno se aproxima por la parte de enfrente por enlace de hidrógeno con el amonio. De esta manera, en el catalizador **39** el β-nitroestireno hace una interacción CH-π con el fenilo que se encuentra "horizontal" debido a la conformación de semi-silla del ciclohexeno. Estos factores contribuyen a una mayor estabilización del ET en el catalizador **39**, haciendo una interacción CH...π más fuerte y por lo tanto una mayor enantioselectividad. En el otro catalizador diastereomérico **40** esta interacción no se forma (Figura 46). En cuanto al catalizador con 1-naftiletilo se explica que a pesar de tener una mayor área π este se tiene que acomodar en esta posición "horizontal" y restringir su conformación (Figura 47). Por lo tanto concluimos que la predisposición del arilo en el catalizador **39** ayuda más que una mayor área del grupo aromático. Es necesario destacar que debido a la conformación de semi-silla del tetrahidronaftilo, la disposición del anillo aromático es casi perpendicular al enlace CH quiral en la escaramida y además el catalizador es conformacionalmente rígido.

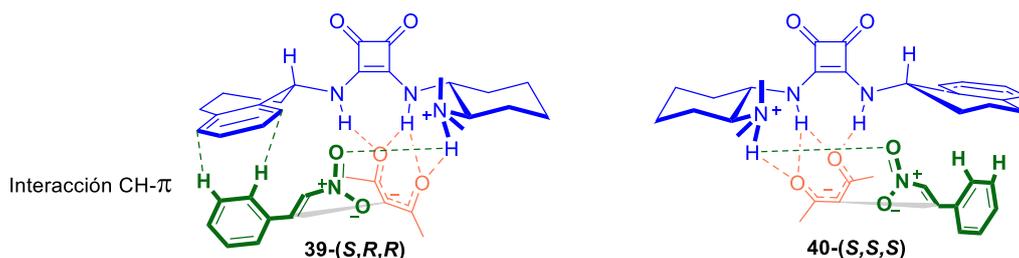


Figura 46. Interacciones no covalentes en el ET para los catalizadores diastereoméricos **39** y **40**.

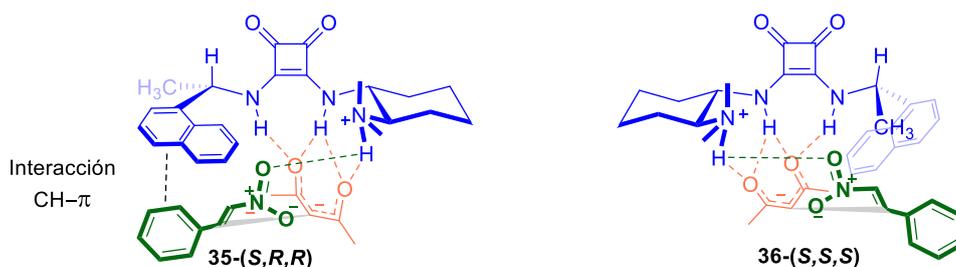


Figura 47. Interacciones no covalentes en el ET para los catalizadores diastereoméricos **35** y **36**.

En la estructura optimizada de la escuaramida C_2 **19**, existe evidencia de una interacción intramolecular CH \cdots O entre el CH *orto* del grupo bis(trifluorometil) fenil y el carbonilo de la escuaramida, la distancia de dicha interacción es de 2.4 Å. Lo anterior nos lleva a pensar que los catalizadores **37** y **38** son conformacionalmente rígidos debido a dicha interacción intramolecular CH \cdots O. En ambos catalizadores el arilo es electrodeficiente y tiene los CF₃ en *meta* por lo que no puede funcionar como un donador en una interacción CH- π . Si se observa el acomodo espacial de estos catalizadores y se compara con los de naftiletilo (Figura 47), la configuración del estereocentro del ariletilo es la opuesta. Por lo tanto, la combinación con la diamina *RR* como catalizador *match* resulta diferente a los otros catalizadores. Para explicar este hecho se propone que en estos sistemas existen interacciones CH \cdots FC entre los CH aromáticos del β -nitroestireno y el trifluorometilo del catalizador, lo cual explica que las enantioselectividades sean semejantes en ambos casos.

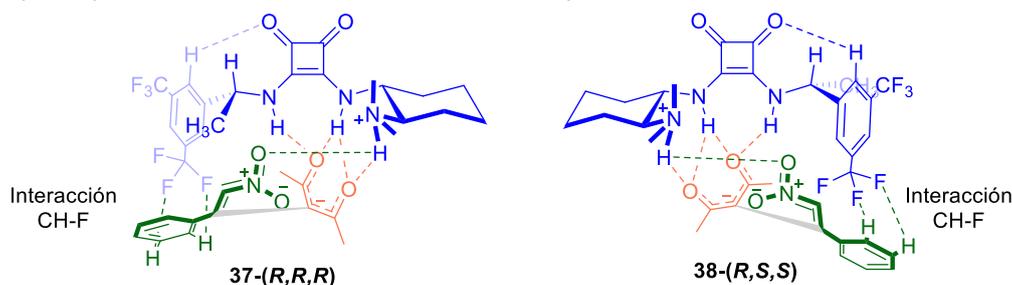


Figura 48. Interacciones no covalentes en el ET para los catalizadores diastereoméricos **37** y **38**.

7. CONCLUSIONES

Como conclusiones, se demostró que la alta capacidad de las escuaramidas para donar enlaces de hidrógeno puede ser empleada en el diseño y aplicación de nuevos receptores quirales y organocatalizadores bifuncionales. Para tal efecto se evaluó la capacidad de enantiodiscriminación de los receptores a base de escuaramidas con los enantiómeros de mandelato y su efectividad fue contrastada con tioureas análogas. La capacidad catalítica de las escuaramidas bifuncionales fue evaluada en la adición de Michael de 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno.

En general, se encontró que una mayor acidez de los NH de los receptores conduce a una mayor asociación con mandelato y a una mayor capacidad para enantiodiferenciar carboxilatos quirales. Sin embargo, el efecto de la acidez en la escuaramida **24** es el protagonista de una reacción ácido-base con mandelato de tetrabutilamonio, por lo que fue imposible utilizarlo como receptor quiral.

Se demostró que los receptores quirales con una perfecta combinación entre acidez, simetría C_2 y un grupo aromático próximo al estereocentro que haga una interacción CH- π con uno de los enantiómeros del carboxilato conduce a receptores con una elevada capacidad para enantiodiscriminar carboxilatos quirales. De los receptores estudiados, los que cumplieron estas características son aquellos que tienen como grupo aromático al naftilo (**26** y **32**).

El receptor **26**, fue desprotonado por acetato de tetrabutilamonio, por lo que se limita a estudiar carboxilatos con un pKa semejante al de mandelato. El receptor **32** se asoció fuertemente con acetato de tetrabutilamonio sin desprotonarse, por lo que se propone como un buen candidato para llevar a cabo reconocimiento quiral de una variedad de carboxilatos.

Demostramos que la incorporación de 1-aminotetralina y 1-etil-3,5-bis(trifluorometil)benceno a escuaramidas bifuncionales condujo a productos altamente enantioenriquecidos (*r.e.* = 98:2 y *r.e.* = 96:4, respectivamente) en la adición de Michael de 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno, lo cual no se había observado con catalizadores derivados de la ciclohexildiamina.

Además, observábamos que para los catalizadores diastereoméricos **37** y **38** la *r.e.* no difieren notablemente entre catalizador *match* (96:4) y *mismatch* (6:94), respectivamente, lo cual es bueno debido a que un mismo catalizador puede generar los dos enantiómeros con una buena *r.e.*

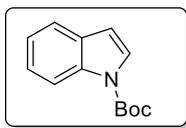
Las interacciones secundarias CH- π y CF-HC, son las responsables de estabilizar el estado de transición de la adición de Michael y favorecen la enantioselectividad de la misma. Además, una interacción intramolecular CH-O entre el hidrógeno *orto* del catalizador con 1-etil-3,5-bis(trifluorometil)benceno y el oxígeno de la escuaramida confiere rigidez conformacional al catalizador.

8. EXPERIMENTAL

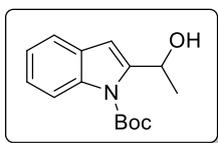
8.1 Consideraciones generales

Todos los reactivos iniciales se adquirieron de Sigma-Aldrich Co. Los disolventes empleados en todas las reacciones son grado reactivo. El THF fue secado y destilado sobre sodio y benzofenona como indicador bajo atmósfera de nitrógeno. La cromatografía *flash* (CF) se realizó con sílice 60 (40–60 μm , malla 230 - 400). La cromatografía en capa fina se realizó con placas de sílice F250. La cromatografía líquida de alta eficiencia se realizó en un cromatógrafo Waters 525 - 2487 con una columna quiral Chiralpak IA. Los espectros de ^1H y ^{13}C se obtuvieron con un equipo Jeol Eclipse 300 a 300 MHz y 75 MHz respectivamente. La determinación se hizo con cloroformo deuterado (CDCl_3) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna o bien con $\text{DMSO}-d_6$. Los desplazamientos químicos son reportados en ppm. La multiplicidad de las señales en espectros de RMN ^1H se indica con las abreviaturas s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), c (señal cuádruple), q (señal quintuple), m (señal múltiple) y a (señal ancha). Los espectros de masas se adquirieron de un equipo Jeol, SX-102A por DART como forma de ionización y TOF como analizador. Las rotaciones ópticas se midieron a temperatura ambiente en un polarímetro Perkin Elmer 343. Para la determinación de puntos de fusión se empleó un equipo de Fisher-Johns.

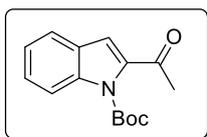
8.2 Síntesis de precursores de aminas quirales



N-ter-Butoxycarbonilindol, 7. Se disolvieron 4.0 g (34.14 mmol, 1.0 equiv.) de indol, 629.2 mg (5.12 mmol, 0.15 equiv.) de DMAP y 14.3 mL (102.60 mmol, 3.0 equiv.) de Et_3N en 65 mL de DCM. A continuación, se adicionó lentamente una disolución de 8.9 g (40.97 mmol, 1.2 equiv.) de $(\text{Boc})_2\text{O}$ en 20 mL de DCM. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente se adicionó agua destilada, las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con DCM (3 x 80 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas. El producto fue purificado por cromatografía flash con una mezcla de eluyente de hexano/AcOEt 98:2. Aceite incoloro, 7.24 g (98% de rendimiento), $R_f = 0.64$ (hexano/AcOEt, 9:1). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.15$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.66 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.92, 135.30, 130.69, 125.98, 124.29, 122.73, 121.04, 115.27, 107.39, 83.72, 28.31$.

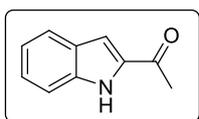


1-ter-butoxycarbonil-2-hidroxiethylindol, 8. En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 7.23 g (33.31 mmol, 1.0 equiv.) de **7** en 86 mL de THF seco. El sistema se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona y se adicionaron lentamente 25.5 mL (1.7 M, 1.3 equiv.) de *t*-BuLi vía cánula. Después de 1 hora en agitación se adicionaron lentamente 9.3 mL (165.73 mmol, 5.0 equiv.) de acetaldehído y se continuó la agitación por dos horas más a la misma temperatura. La reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El producto se purificó por CF con un sistema de elución hexano/AcOEt 95:5 - 90:10 obteniéndose un sólido amarillo, el cual fue suspendido en hexano, lavado en un baño de ultrasonido y filtrado. Sólido blanco, 4.10 g (47% de rendimiento), $R_f = 0.21$ (hexano/AcOEt, 9:1), p. f.: 87 - 88 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.97$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.21 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 1.71 (s, 9H), 1.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 151.74, 144.70, 136.39, 129.09, 124.42, 123.13, 120.97, 115.83, 107.31, 85.22, 63.08, 28.35, 20.95$.



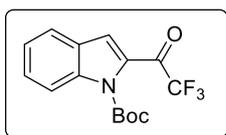
2-acetil-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo, 9. En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno con 25 mL de DCM se adicionaron 3.2 mL (45.05 mmol, 2.0 equiv) de DMSO seco y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de hielo seco/acetona. Gota a gota se adicionaron 4.6 mL (33.09 mmol, 1.5 equiv.) de anhídrido trifluoroacético.

Después de una hora de agitación, sin dejar que la temperatura supere $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionaron lentamente 5.76 g (22.04 mmol, 1.0 equiv.) de **8** disuelto en 30 mL de DCM y se agitó por una hora más. Posteriormente se adicionaron lentamente 9.2 mL (66.01 mmol, 3.0 equiv.) de Et_3N , una vez terminada la adición se retiró el baño de hielo seco/acetona y se dejó que el sistema llegara a temperatura ambiente. Se agregó una solución saturada de NaHCO_3 y la fase acuosa se extrajo tres veces con DCM, las fases orgánicas se juntaron, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El producto se purificó por CF con una mezcla eluyente de hexano/ AcOEt 95:5. Sólido, 1.72 g (30% de rendimiento), p. f.: $50 - 52\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.04$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.62 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.36, 149.73, 138.92, 138.37, 127.58, 127.34, 123.46, 122.59, 114.88, 114.55, 84.88, 28.91, 27.89$. MS-DART (positivo): m/z (%) 144 (6), 160 (30), 188 (13), 204 (100), 260 (9) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3 = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 260.12867; *obs.* 260.12813.



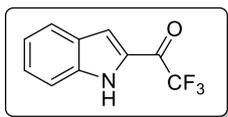
1-(1H-Indol-2-il)etan-1-ona, 10. Se disolvieron 1.30 g (5.03 mmol, 1.0 equiv.) de **9** en 13 mL de DCM, se adicionaron 3.9 mL (50.30 mmol, 10.0 equiv.) de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente por una hora. La reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y posteriormente se concentró. El producto se purificó por CF con una mezcla eluyente de hexano/ AcOEt 85:15. Sólido, 680.1 mg (85% de rendimiento). p. f.: $148 - 150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 9.54 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.6$, 1H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 190.82, 137.65, 135.50, 127.65, 126.44, 123.12, 121.01, 112.45, 110.10, 25.98$. MS-DART (positivo): m/z (%) 160 (100) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO} = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 160.07624; *obs.* 160.07684.



2-(2,2,2-Trifluoroacetil)-1H-indol-1-carboxilato de *ter*-butilo, 11.⁶⁰ En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 321.5 mg (1.48 mmol, 1.0 equiv.) de **7** y 2.7 mL de THF seco. El sistema se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo seco/acetona y se adicionaron lentamente 1.13 mL (1.7 M, 1.3 eq) de *t*-BuLi vía cánula. Después de 1 hora en agitación se adicionaron lentamente 0.4 mL (2.96 mmol, 2.0 equiv.) de trifluoroacetato de etilo y se continuó la agitación por dos horas más a la misma temperatura. La reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con AcOEt . Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El producto se purificó por CF con una mezcla eluyente de hexano/DCM 5:1. Aceite incoloro, que cristalizó al guardarlo en el congelador produciendo un sólido incoloro, 402.7 mg (87% de rendimiento). $R_f = 0.48$ (hexano/DCM, 5:1), p. f.: $28 - 29\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Reportado:⁵⁸ $29 - 30\text{ }^{\circ}\text{C}$). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13 - 8.06$ (m, 1H), 7.60 (dt, $J = 8.1$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 1.63 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.05$ (c, $J = 37.3$ Hz), 149.14, 139.34, 130.95, 129.34, 127.19, 124.14, 123.55, 119.66 (c, $J = 2.9$ Hz), 116.37 (c, $J = 290.2$ Hz), 85.96, 27.75.

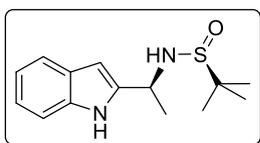
⁶⁰ B. Raimer, T. Wartmann, P. G. Jones, T. Lindel. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5509.



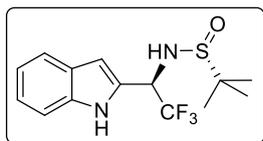
2,2,2-Trifluoro-1-(1H-indol-2-yl)etan-1-ona, 12. En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 3.40 g (15.67 mmol, 10.0 equiv.) de **7** y 40 mL de THF seco. El sistema se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo seco/acetona y se adicionaron lentamente 12 mL (1.7 M, 1.3 eq) de *t*-BuLi vía cánula. Después de 1 hora en agitación se adicionaron lentamente 3.17 mL (31.34 mmol, 2.0 equiv.) de trifluoroacetato de etilo y se continuó la agitación por dos horas más a la misma temperatura. La reacción se inactivó con una solución saturada de NH_4Cl las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na_2SO_4 y se concentró. El crudo se disolvió en 39 mL de DCM, se adicionaron 12 mL (155.55 mmol, 10 equiv.) de ácido trifluoroacético y se agitó por una hora a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y posteriormente se concentró. El producto se purificó por CF con una mezcla eluyente de hexano/AcOEt 85:15. Sólido amarillo, 2.82 g (85% de rendimiento). $R_f = 0.43$ (hexano/AcOEt, 9:1), p. f.: $113 - 115\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Reportado:⁵⁸ $124 - 125\text{ }^{\circ}\text{C}$). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.34$ (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.2, 1.0$, Hz, 1H), 7.53 (q, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.24$ (c, $J = 37.1$ Hz), 139.00, 128.97, 128.70, 127.61, 124.22, 122.18, 116.90 (c, $J = 288.7$ Hz), 115.53 (c, $J = 3.4$ Hz), 112.54. MS-DART (positivo): m/z (%) 214 (100) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI⁺): $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{NO} = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 214.04797; *obs.* 214.04813.

8.3 Síntesis de sulfenamidas por aminación reductiva

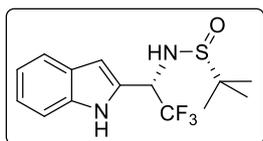
Procedimiento general: Se disolvió la cetona o trifluorocetona correspondiente (4.70 mmol, 1.0 equiv.) en 31.3 mL de THF seco, se adicionaron 2.5 mL (11.75 mmol, 2.5 equiv.) de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ y se agitó por 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 710.2 mg (5.88 mmol, 1.25 equiv.) de la sulfenamida de Ellman con la configuración requerida y se agitó a reflujo por 24 horas, después de ese tiempo se llevó a temperatura ambiente. Con un baño de hielo seco/acetona, el sistema se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionaron lentamente 533.40 mg (14.10 mmol, 3.0 equiv.) de NaBH_4 y se agitó por 5 horas a la misma temperatura, después de ese tiempo el matraz se almacenó en un congelador y se dejó toda la noche. La reacción se inactivó con 35 mL de una solución saturada de cloruro de sodio, se filtró sobre celita y se lavó con AcOEt. Las fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo 2 veces con AcOEt. Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. El producto se purificó por CF con una mezcla eluyente de hexano/AcOEt 85:15.



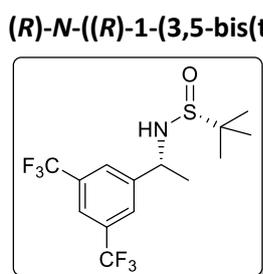
(S)-N-((S)-1H-Indol-2-yl)etil-2-metilpropan-2-sulfenamida, 13. Sólido blanco, 956.8 mg (77% de rendimiento), *r. d.* > 95:5. p. f.: $114 - 115\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.91$ (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 3.67 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.54, 136.75, 128.08, 122.10, 120.40, 119.71, 111.56, 99.37, 55.99, 51.63, 22.88, 21.22$. MS-DART (positivo): m/z (%) 144 (57), 148 (24), 159 (15), 265 (100) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI⁺): $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS} = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 265.13746; *obs.* 265.13817.



(R)-2-Metil-N-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(1H-indol-2-yl)etil)propan-2-sulfenamida, 14 (Diasterómero mayoritario). Sólido blanco, 953.9 mg (85% de rendimiento global), *r. d.* > 75:25. p. f.: $163 - 164\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.33$ (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 6.3$, 1H), 1.27 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 136.63, 128.40, 127.71, 124.39$ (c, $J = 281.7$ Hz), 123.06, 121.09, 120.25, 111.63, 103.95, 57.22, 54.74 (c, $J = 32.1$), 22.46. MS-DART (positivo): m/z (%) 213 (44), 319 (100) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI⁺): $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS} = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 319.10919; *obs.* 319.10854.



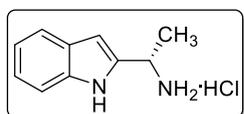
(R)-2-Metil-N-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(1H-indol-2-il)etil)propan-2-sulfinamida, 14 (Diasterómero minoritario). Sólido blanco, 318.0 mg (85% de rendimiento global). p. f.: 154 - 155 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.49 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 24.7, 7.2 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.00 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 136.67, 129.27, 127.88, 124.29 (c, J = 280.3 Hz), 123.18, 121.04, 120.39, 111.64, 101.96, 58.01 (c, J = 32.6 Hz), 57.11, 22.61. MS-DART (positivo): m/z (%) 213 (46), 319 (100) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS} = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 319.10919; *obs.* 319.10905.



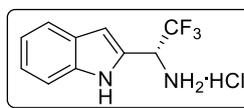
(R)-N-((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida, 15. Sólido blanco, 1307.7 mg (77% de rendimiento). p. f.: 98 - 99 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.82 (s, 3H), 4.68 (qd, J = 6.6, 3.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 146.74, 132.24 (c, J = 33.3 Hz), 127.17, 123.31 (c, J = 272.8 Hz), 121.98 (h, J = 3.8 Hz), 56.01, 53.79, 22.98, 22.65. MS-DART (positivo): m/z (%), 362 (48) [$\text{M}^+ + 1$].

8.4 Síntesis de aminas quirales

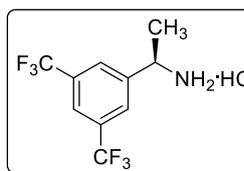
Procedimiento general para la eliminación del grupo sulfinilo. En un vial de 4 mL se suspendieron 2.37 mmol (1.0 equiv.) de la correspondiente sulfinamida en 1.21 mL de MeOH. Posteriormente se adicionaron 1.18 mL (2.0 equiv.) de HCl 4.0 M en dioxano y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se transfirió a un vaso de precipitados, se saturó con éter etílico hasta que precipitó el clorhidrato de la amina correspondiente, el cual se filtró al vacío y se lavó con éter etílico.



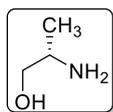
Clorhidrato de (S)-1-(1H-indol-2-il)etan-1-amina, 4. Sólido rojizo, 322.8 mg (85% de rendimiento), Descomp.: 200 - 202 °C. RMN ^1H (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ = 7.53 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (dc, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 6.56 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 4.69 (c, J = 6.9 Hz, 1H), 1.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ = 138.06, 136.34, 129.20, 123.40, 121.50, 120.78, 112.33, 101.04, 46.48, 19.37. MS-DART (positivo): m/z (%) 144 (100), 161 (14) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2 = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 161.10787; *obs.* 161.10728.



Clorhidrato de (R)-2,2,2-trifluorometil-1-(1H-indol-2-il)etan-1-amina, 5. Sólido blanco, 406.1 mg (80% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ = 11.10 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.59 (c, J = 7.1 Hz, 1H), 4.97 (a, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{MeOH-}d_4$): δ = 138. MS-DART (positivo): m/z (%) 118 (25), 198 (100), 215 (18) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2 = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 215.07961; *obs.* 215.07952.



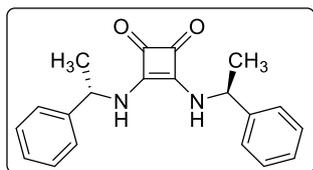
Clorhidrato de (R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etan-1-amina, 2. Sólido blanco, 322.8 mg (85% de rendimiento), p. f.: 154 - 155 °C. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 8.87 (s, 3H), 8.35 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 4.68 (c, J = 6.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 142.68, 130.47 (c, J = 33.0 Hz), 128.42, 123.26 (c, J = 278.8 Hz), 122.16 (h, J = 3.7 Hz), 49.16, 20.45. MS-DART (positivo): m/z (%), 258 (100) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N} = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 258.07174; *obs.* 258.07138.



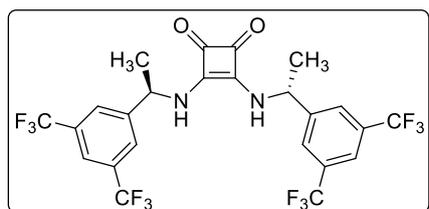
(S)-2-Aminopropan-1-ol, 6. En un matraz de dos bocas provisto de una barra de agitación y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 18.7 mL de THF seco y el sistema se enfrió a 0°C. Posteriormente se adicionaron muy lentamente 639.1 mg (16.84 mmol, 1.5 equiv.) de LiAlH₄. Se añadieron 1.0 g (11.22 mmol, 1.0 equiv.) de alanina en porciones por un periodo de 15 minutos. Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se llevó a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se diluyó con 35 mL de éter etílico. Para inactivar la reacción, se adicionó gota a gota 1 mL de agua, 1 mL de una solución al 15% de NaOH y 2.8 mL de agua. La solución se agitó por 30 minutos se filtró el precipitado blanco. El sólido filtrado se lavó con éter etílico (3 x 5 mL), los filtrados orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. La destilación a presión reducida proporcionó el producto. Aceite incoloro, 20% de rendimiento (168.6 mg), p.e.: 166 - 168 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.49 (dd, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1H), 2.96 (dcd, *J* = 7.8, 6.4, 3.9 Hz, 1H), 2.61 - 2.33 (m, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 68.20, 48.38, 19.85.

8.5 Síntesis de receptores quirales

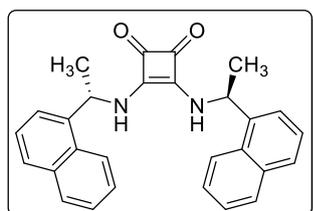
Procedimiento general para la síntesis de α-metil esquamidas con simetría C₂. En un vial de 4 mL se adicionaron 1.55 mmol (2.2 equiv.) de la correspondiente amina quiral y 3.5 mL de MeOH (Nota: para clorhidratos de amina se adicionaron 0.12 mL de Et₃N y se agitó por 15 minutos). Posteriormente se adicionaron 50.0 mg (0.35 mmol, 1.0 equiv.) de escuarato de dimetilo y se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. El producto se asiló por filtración al vacío y lavados con MeOH.



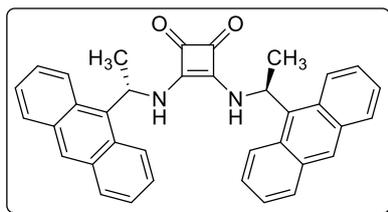
3,4-Bis(((S)-1-phenylethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-diona, 16. Sólido blanco, 96.4 mg (86% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.72 (a, 2H), 7.41 - 7.24 (m, 10H), 5.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 182.25, 166.88, 143.56, 128.62, 127.31, 125.91, 52.66, 22.96. MS-DART (positivo): *m/z* (%), 217 (17), 321 (100) [M⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₀H₂₁N₂O₂ = *m/z* [M⁺ + 1] *calc.* 321.16030; *obs.* 321.16040.



3,4-Bis(((R)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)fenil)etil)amino)cyclobut-3-ene-1,2-diona, 19. Sólido blanco, 184.5 mg (89% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.01 (a, 8H), 5.42 (a, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 182.66, 167.04, 147.37, 130.50 (c, *J* = 32.8 Hz), 127.02, 123.25 (c, *J* = 272.8 Hz), 121.23 (a), 52.20, 22.53. MS-DART (positivo): *m/z* (%), 593 (100) [M⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₄H₁₇F₁₂N₂O₂ = *m/z* [M⁺ + 1] *calc.* 593.10984; *obs.* 593.10811.

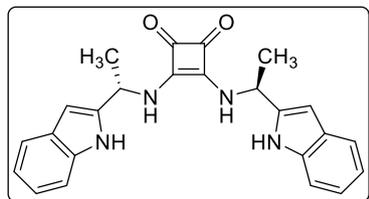


3,4-Bis(((S)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)cyclobut-3-ene-1,2-diona, 17. Sólido blanco, 147.2 mg (97% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.03 - 7.74 (m, 6H), 7.72 - 7.40 (m, 8H), 6.05 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.64 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = . MS-DART (positivo): *m/z* (%), 89 (10), 155 (10), 421 (100) [M⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₈H₂₅N₂O₂ = *m/z* [M⁺ + 1] *calc.* 421.19160; *obs.* 421.19222.



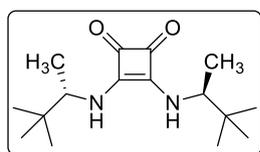
3,4-Bis(((S)-1-(9-antracén-9-il)etil)amino)ciclobut-3-ene-1,2-diona, 18. Sólido amarillo, 109.3 mg (60% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.65 (s, 2H), 8.56 – 8.24 (m, 6H), 8.22 – 8.11 (m, 4H), 7.68 – 7.48 (m, 8H), 6.78 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 6.9 Hz, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 182.23, 167.30, 133.38, 131.34, 129.59, 128.23, 126.37, 125.09, 124.12, 48.60, 23.25.

3,4-Bis(((S)-1-(1H-indol-2-il)etil)amino)ciclobut-3-ene-1,2-diona, 20. Sólido beige, 117.2 mg (84% de

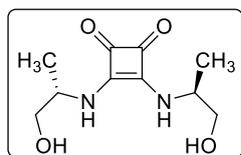


rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.15 (s, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.35 (s, 2H), 5.51 – 5.33 (m, 2), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 182.28, 166.82, 140.48, 136.32, 127.54, 121.21, 119.96, 119.04, 111.20, 98.22, 47.34, 21.65. MS-DART (positivo): m/z (%), 113 (84), 118 (9), 144 (100), 256 (7), 282 (11), 287 (13), 371 (7), 399 (10) [$M^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2 = m/z$ [$M^+ + 1$] *calc.* 399.18210; *obs.* 399.18101.

3,4-Bis(((S)-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)ciclobut-3-ene-1,2-diona, 21. Sólido blanco, 94.2 mg (96%



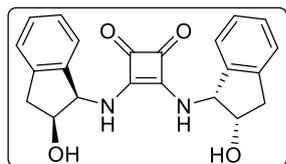
de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.16 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.02 – 3.83 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.89 (s, 18H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 182. MS-DART (positivo): m/z (%), 221 (90), 281 (96) [$M^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2 = m/z$ [$M^+ + 1$] *calc.* 281.22290; *obs.* 281.22205.



3,4-Bis(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)ciclobut-3-ene-1,2-diona, 22. Sólido blanco, 40.0 mg (50% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.03 – 4.87 (m, 2H), 4.03 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (c, J = 4.8 Hz, 4H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 182.07, 167.45, 64.98, 51.08, 18.51. MS-DART (positivo): m/z (%), 186 (20), 229 (100)

[$M^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4 = m/z$ [$M^+ + 1$] *calc.* 229.11883; *obs.* 229.11854.

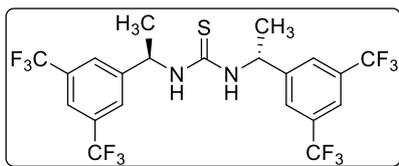
3,4-Bis(((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)ciclobut-3-ene-1,2-diona, 23. Sólido



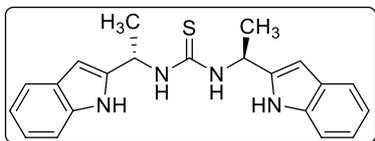
blanco, 127.8 mg (97% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 8H), 5.51 (dd, J = 8.9 Hz, 5.1 Hz, 2H), 4.59 – 4.52 (m, 2H), 4.05 – 3.25 (a, 2H), 3.11 (dd, J = 16.2, 4.9 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 16.2 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 182.84, 167.85, 142.03, 140.53, 127.86, 126.64, 125.10, 124.26, 72.40, 60.81, 39.39. MS-

DART (positivo): m/z (%), 133 (14), 245 (21), 377 (100) [$M^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4 = m/z$ [$M^+ + 1$] *calc.* 377.15013; *obs.* 377.15035.

Procedimiento general para la síntesis de α -metil tioureas con simetría C_2 . En un vial de 4 mL se adicionaron 0.30 mmol (2.2 equiv.) del correspondiente clorhidrato de amina, 1.0 mL de DCM y 0.05 mL (0.36 mmol, 2.6 equiv.) de Et_3N , se agitó por 15 minutos y posteriormente se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se adicionaron 16.1 mg (0.14 mmol, 1.0 equiv.) de tiofosgeno en 1 mL de DCM y se continuó la agitación por 30 minutos a 0 °C. Después se retiró el baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente por 18 horas más. La mezcla de reacción se lavó con una solución de HCl 1M y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto se purificó por CF con una mezcla eluyente de hexano/ AcOEt 85:15.

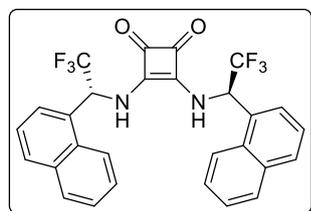


1,3-Bis((R)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil)tiourea, 27. Sólido blanco, 70.9 mg (91 % de rendimiento), p. f.: 163 - 165 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 - 7.59 (m, *J* = 6H), 6.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 181.40, 145.27, 132.33 (c, *J* = 33.5 Hz), 126.27, 123.16 (c, *J* = 272.8 Hz), 121.94 (h, *J* = 3.3 Hz), 53.45, 22.58. DART (positivo): *m/z* (%), 373 (26), 557 (100) [*M*⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₁H₁₇F₁₂N₂S = *m/z* [*M*⁺ + 1] *calc.* 557.09208; *obs.* 557.09084.



1,3-Bis((S)-1-(1H-indol-2-il)etil)tiourea, 28. Sólido café, 21.8 mg (43 % de rendimiento), Descomp.: 100 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.00 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.23 - 7.01 (m, 6H), 6.25 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 181.13, 136.02, 127.48, 122.50, 120.57, 120.09, 111.37, 98.98, 47.84, 19.03. DART (positivo): *m/z* (%), 144 (100), 287 (11), 363 (36) [*M*⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₁H₂₃N₄S = *m/z* [*M*⁺ + 1] *calc.* 363.16434; *obs.* 363.16437.

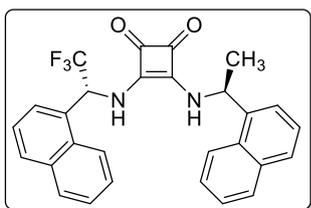
3,4-Bis(((R)-2,2,2-trifluoro-1-(naftalen-1-il)etil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona, 24. En un vial de 4



mL se disolvieron 225.0 mg (0.86 mmol, 2.2 equiv.) del clorhidrato de **1** en una mezcla de disolventes Tolueno/DMF (19:1) y 0.16 mL (1.17 mmol, 3.0 equiv.) de Et₃N, se agitó por 15 minutos. Posteriormente se adicionaron 55.4 mg (0.39 mmol, 1.0 equiv.) de escuarato de dimetilo y 29.1 mg (0.08 mmol, 0.2 equiv.) de Zn(OTf)₂. La mezcla de reacción se agitó por 24 horas a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se formó un precipitado, el cual se filtró y se lavó con MeOH. Sólido blanco, 103.2 mg (50% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.95 (s, 2H), 8.24 - 7.96 (m, 8H), 7.79 - 7.55 (m, 6H), 7.17 (c, *J* = 7.8 Hz, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 180.67, 167.91 (a), 133.36, 130.44, 130.28, 129.16, 127.61, 126.36, 125.40, 122.01, 53.01 (a). DART (positivo): *m/z* (%), 529 (100) [*M*⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₈H₁₉F₆N₂O₂ = *m/z* [*M*⁺ + 1] *calc.* 529.13507; *obs.* 529.13509.

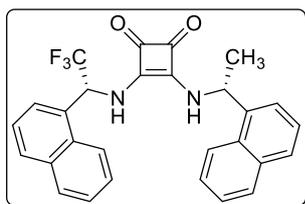
Procedimiento general para la síntesis de escuaramidas pseudo-C₂ y pseudo-meso. En un vial de 4 mL se adicionaron 0.50 mmol (1.0 equiv.) del clorhidrato de **1**, 2.5 mL de DCM y 0.7 mL de Et₃N, se agitó por 15 minutos a temperatura ambiente. Después se agregaron 71.1 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) de escuarato de dimetilo, y se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una solución de HCl 1M y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo (67% de rendimiento) se disolvió en MeOH (0.1 M), se adicionaron 1.1 equivalentes de clorhidrato de (*R*) o (*S*)-1-(naftalen-1-il)etan-1-amina y 1.2 equivalentes de Et₃N y se agitó por 18 horas a temperatura ambiente. El producto se aisló por filtración al vacío y lavados con MeOH.

3-(((S)-1-(Naftalen-1-il)etil)amino)-4-(((R)-2,2,2-trifluoro-1-(naftalen-1-il)etil)amino)ciclobut-3-

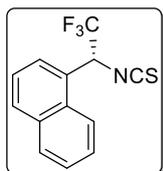


eno-1,2-diona, 26. Sólido blanco, 154.2 mg (65 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.70 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.21 - 7.87 (m, 7H), 7.78 - 7.48 (m, 8H), 6.88 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 183.25, 182.15, 167.53, 166.09, 138.53, 133.59, 133.46, 130.41, 130.23, 129.95, 129.15, 128.92, 128.63, 128.25, 127.64, 126.77, 126.51, 126.01, 125.61, 125.45, 125.20, 122.79, 122.64, 122.21, 52.77, 45.78, 22.92. DART (positivo): *m/z* (%), 475 (100) [*M*⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₈H₂₂F₃N₂O₂ = *m/z* [*M*⁺ + 1] *calc.* 475.16334; *obs.* 475.16529.

3-(((R)-1-(Naftalen-1-il)etil)amino)-4-(((R)-2,2,2-trifluoro-1-(naftalen-1-il)etil)amino)ciclobut-3-



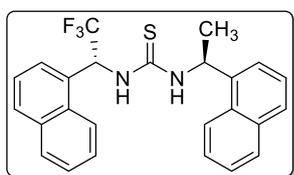
eno-1,2-diona, 25. Sólido blanco, 170.8 mg (72 % de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.53 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.17 - 7.83 (m, 7H), 7.75 - 7.46 (m, 8H), 6.88 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.04 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 183.21, 182.17, 167.55, 166.07, 138.39, 133.48, 133.40, 130.36, 130.17, 129.88, 129.06, 128.77, 128.42, 128.13, 127.57, 126.63, 126.43, 125.87, 125.47, 125.33, 125.03, 122.71, 122.53, 122.11, 52.71 (c, *J* = 30.5 Hz), 49.11, 22.92. DART (positivo): *m/z* (%), 265 (12), 281 (45), 475 (100) [*M*⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₈H₂₂F₃N₂O₂ = *m/z* [*M*⁺ + 1] *calc.* 475.16334; *obs.* 475.16357.



(R)-1-(2,2,2-Trifluoro-1-isotiocianatoetil)naftaleno, 29. En un matraz de 10 mL se disolvieron 154.4 mg (0.59 mmol, 1.0 equiv.) de clorhidrato de (*R*)-4 en 2.1 mL de DCM y 0.12 mL de Et₃N. El sistema se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, se adicionaron 0.05 mL (0.71 mmol, 1.2 equiv.) de tiofosgeno en 2 mL de DCM y se agitó por 30 minutos a 0 °C. Se retiró el baño de hielo y se continuo la agitación a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto se purificó por CF con una mezcla eluyente de hexano/AcOEt 97:3. Aceite amarillo, solidifica al enfriarse, 122.8 mg (78% de rendimiento), *R*_f = 0.56 (hexano/AcOEt, 9:1), p. f.: 53 - 54 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 - 7.89 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 3H), 6.11 (c, *J* = 6.1 Hz, 1H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 141.01, 133.87, 131.05, 130.65, 129.36, 127.50, 126.98, 126.39, 126.32, 125.34, 123.12 (c, *J* = 283.4 Hz), 122.10, 58.47 (c, *J* = 33.7 Hz). DART (positivo): *m/z* (%), 209 (67), 268 (13) [*M*⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₈H₂₂F₃N₂O₂ = *m/z* [*M*⁺ + 1] *calc.* 268.04078; *obs.* 268.04099.

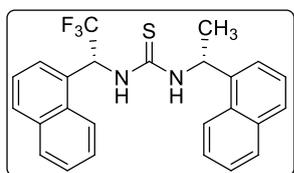
Procedimiento general para la síntesis de tioureas con grupos α-trifluorometilo. En un vial de 4 ml se disolvieron 0.15 mmol (1.2 equiv.) del clorhidrato de la amina correspondiente en 0.5 mL de DCM y 0.05 mL de Et₃N, se agitó por 15 minutos. Posteriormente se adicionaron (0.11 mmol, 1.0 equiv.) de **29** disueltos en 0.75 mL de DCM y se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con una solución de HCl 1M y se extrajo 3 veces con DCM. Las fases orgánicas se juntaron, se secaron Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto se purificó por CF con una mezcla de eluyentes hexano/AcOEt 85:15.

1-((S)-1-(Naftalen-1-il)etil)-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(naftalen-1-il)etil)tiourea, 30. Sólido blanco, 38.1



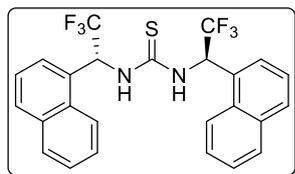
mg (77% de rendimiento), p. f.: 165 - 167 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.23 - 8.06 (m, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.82 - 7.32 (m, 9H), 7.30 - 7.09 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 181.79, 136.40, 134.13, 133.72, 131.40, 130.08, 129.71, 129.47, 129.06, 128.92, 128.81, 127.46, 127.20, 126.48, 126.21, 125.82, 124.87, 124.40, 123.70, 123.22, 121.95, 55.13 (c, *J* = 31.2 Hz), 50.67, 12.69. DART (positivo): *m/z* (%), 341 (12), 439 (100) [*M*⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₅H₂₂F₃N₂S = *m/z* [*M*⁺ + 1] *calc.* 439.14558; *obs.* 439.14568.

1-((R)-1-(Naftalen-1-il)etil)-3-((R)-2,2,2-trifluoro-1-(naftalen-1-il)etil)tiourea, 31. Sólido blanco, 38.2



mg (78% de rendimiento), p. f.: 199 - 200 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00 - 7.76 (m, 5H), 7.58 - 7.44 (m, 6H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 181.79, 136.39, 134.21, 133.93, 131.56, 130.37, 130.03, 129.43, 129.30, 129.16, 128.96, 127.44, 127.11, 126.41, 126.25, 125.83, 125.07, 125.02, 123.47, 123.40, 122.37, 76.74, 55.20 (c, *J* = 31.4 Hz), 50.65.

DART (positivo): m/z (%), 439 (100) [$M^+ + 1$]. EMAR (ESI⁺): $C_{25}H_{22}F_3N_2S = m/z$ [$M^+ + 1$] *calc.* 439.14558; *obs.* 439.14514.



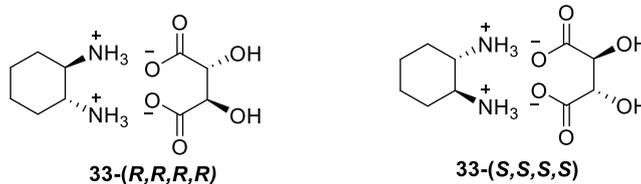
1,3-Bis((S)-2,2,2-trifluoro-1-(naftalen-1-il)etil)tiourea, 32. Sólido amarillo claro, 55.3 mg (85% de rendimiento), p. f.: 207 - 209 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 - 7.27 (m, 10H), 6.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.24 - 6.14 (m, 2H). DART (positivo): m/z (%), 493 (100) [$M^+ + 1$]. EMAR (ESI⁺): $C_{25}H_{19}F_6N_2S = m/z$ [$M^+ + 1$] *calc.* 493.11731; *obs.* 493.11653.

8.6 Titulaciones por RMN ¹H

Procedimiento. Las titulaciones se realizaron en RMN ¹H en el equipo Jeol Eclipse (300 MHz). En un tubo de resonancia se preparó una solución del receptor correspondiente con una concentración de 0.01 M en 0.5 mL de DMSO-*d*₆ como disolvente. En un vial de 4 mL se pesó 1×10^{-4} mol del ácido carboxílico correspondiente, se adicionó 1 mL de hidróxido de tetrabutilamonio 0.1 M, (1×10^{-4}), y con la ayuda de un baño de ultrasonido se formó el carboxilato deseado dejándolo durante 1 minuto aproximadamente, hasta obtener una solución homogénea. Se concentró en un rotavapor y se dejó en una bomba de vacío durante 4 horas, después de las cuales se adicionó 0.5 mL de DMSO-*d*₆ y se homogenizó en un baño de ultrasonido. Para todas las titulaciones, el primer espectro se hizo únicamente con solución del receptor y de manera consecutiva se fue agregando cierta cantidad de carboxilato (5 μ L corresponden a 0.2 equivalentes de carboxilato), así hasta observar que el desplazamiento de la señal del hidrógeno del NH fuera constante.

8.7 Resolución del (\pm)-*trans*-1,2-diaminociclohexano

Procedimiento. Se añadieron lentamente 12.0 mL de (\pm)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (100 mmol, 1 equiv.) a una solución de *D*-ácido tartárico (50 mmol, 0.5 equiv.) en 45 mL de agua, de tal manera que la temperatura no excediera los 70 °C. Enseguida, se adicionaron 5 mL de ácido acético de tal manera que la temperatura no excediera los 90°C. La solución resultante se enfrió a 5 °C y posteriormente se refrigeró durante toda la noche. Tras este periodo se formó un precipitado blanco que se filtró y lavó con metanol frío. El sólido blanco se secó al vacío para dar el producto **33-(S,S,S,S)** con 37% de rendimiento, p. f.: 282 - 283 °C (lit.,⁵⁵ 280 - 284 °C). El filtrado acuoso fue enfriado a 0 °C y lentamente se adicionaron 50 mmol (0.5 equiv.) de *L*-ácido tartárico. La solución resultante fue agitada por 4 horas a 0 °C y después se refrigeró toda la noche. El precipitado blanco fue removido por filtración y lavado con MeOH frío para dar **33-(R,R,R,R)** en un 39% de rendimiento, p. f.: 270 - 271 °C (lit.,⁵⁵ 273 °C).

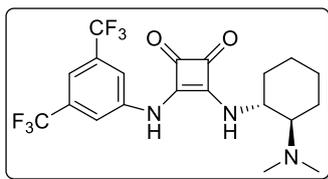


8.8 Síntesis de catalizadores bifuncionales

Procedimiento general. A una solución de escuarato de dimetilo (142.1 mg, 1.00 mmol) en 5.0 mL de DCM se adicionaron 1.00 mmol de la amina correspondiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas se filtró la mezcla de reacción y el filtrado fue lavado con

HCl 1M. La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada. Se disolvieron 0.5 mmol (1.0 equiv.) del monoadducto obtenido en 3.33 mL de MeOH, se adicionaron 0.55 mmol de **31-(R,R,R)** o **31-(S,S,S)** y 1.1 mmol de K₂CO₃, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción fue diluida con 10 mL de DCM y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró al vacío obteniéndose un sólido, el cual se colocó en un vial, se adicionaron 0.86 mL (11.5 mmol, 23 equiv.) de formaldehído y 0.85 mL (22.5 mmol, 45 equiv.) de ácido fórmico. La reacción se agitó por 12 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se llevó a pH 12 con una solución 6 M de NaOH y después se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto se purificó por recristalización en DCM/MeOH.

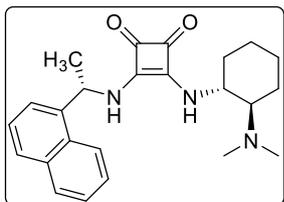
3-((3,5-Bis(trifluorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-



eno-1,2-diona, 34. Sólido blanco, 112.4 mg (50% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 10.12 (a, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.87 - 1.63 (m, 3H), 1.38 - 1.14 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 185.14, 180.55, 169.99, 162.80, 141.83, 131.87 (c, *J* = 32.9 Hz), 123.75 (c, *J* = 272.9 Hz), 118.63, 115.09, 66.70, 62.96, 55.37,

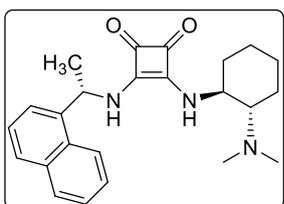
40.50, 35.05, 24.95, 21.85. DART (positivo): *m/z* (%), 450 (100) [M⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₀H₂₂F₆N₃O₂ = *m/z* [M⁺ + 1] *calc.* 450.16162; *obs.* 450.16162.

3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((S)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)ciclobut-3-eno-



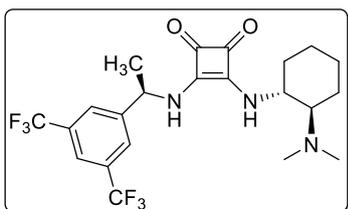
1,2-diona, 35. Sólido blanco, 84.2 mg (43% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.85 (m, 3H), 7.67 - 7.50 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 6.08 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.63 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 1H), 2.12 (s, 7H), 1.85 - 1.57 (m, 6H), 1.31 - 1.05 (m, 4H) RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 182.19, 181.85, 167.60, 166.62, 138.61, 133.57, 130.15, 128.85, 128.15, 126.67, 125.92, 125.52, 122.93, 122.72, 66.19,

54.10, 48.57, 39.90, 34.84, 24.44, 24.34, 22.91, 21.35. DART (positivo): *m/z* (%), 371 (15), 392 (100) [M⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₄H₃₀N₃O₂ = *m/z* [M⁺ + 1] *calc.* 392.23380; *obs.* 392.23330.



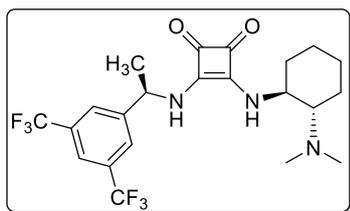
3-(((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((S)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona, 36. Sólido blanco, 76.3 mg (39% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.18 - 8.09 (m, 1H), 8.06 - 7.78 (m, 3H), 7.72 - 7.29 (m, 5H), 6.15 - 5.95 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.42 - 1.87 (m, 7H), 1.86 - 1.45 (m, 7H), 1.32 - 1.04 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 182.28, 181.87, 167.66, 166.82, 139.24, 133.68, 130.11, 128.96,

128.13, 126.75, 126.04, 125.71, 123.03, 122.67, 66.30, 54.27, 48.94, 34.90, 24.58, 24.49, 23.29, 23.16, 21.56. DART (positivo): *m/z* (%), 155, (11), 392 (20) [M⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₄H₃₀N₃O₂ = *m/z* [M⁺ + 1] *calc.* 392.23380; *obs.* 392.23247.

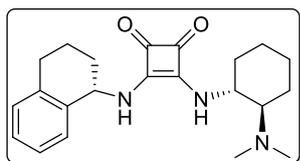


3-(((R)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona, 37. Sólido blanco, 100.5 mg (42% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.07 (s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.75 (s, 1H),

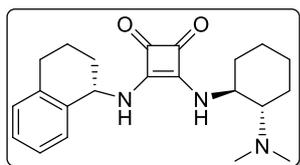
2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.64 (m, 3H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.07 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 182.66, 181.57, 167.73, 166.42, 147.48, 130.51 (c, *J* = 32.6 Hz), 127.07, 123.29 (c, *J* = 273.0), 121.21 (h, *J* = 3.7 Hz), 66.08, 54.23, 52.10, 39.90, 34.65, 24.49, 24.37, 22.73, 21.52. DART (positivo): *m/z* (%), 478 (100) [M⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₂₂H₂₆F₆N₃O₂ = *m/z* [M⁺ + 1] *calc.* 478.19292; *obs.* 478.19394.



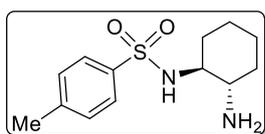
3-(((R)-1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)etil)amino)-4-(((1S,2S)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona, 38. Sólido blanco, 90.7 mg (38% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.08 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.51 - 5.32 (m, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.35 - 1.04 (m, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 182.75, 181.66, 167.92, 166.60, 147.50, 130.53 (c, J = 32.7 Hz), 127.11, 123.29 (c, J = 272.9 Hz), 121.23 (h, J = 3.7 Hz), 66.18, 54.26, 52.06, 39.91, 34.64, 24.49, 24.38, 22.58, 21.67. DART (positivo): m/z (%), 478 (100) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2 = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 478.19292; *obs.* 478.19356.



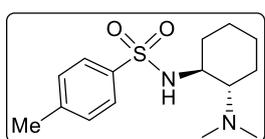
3-(((1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona, 39. Sólido blanco, 64.3 mg (35% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.11 (m, 5H), 5.21 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.88 - 2.66 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.11 - 1.52 (m, 8H), 1.32 - 1.09 (m, 4H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 182.08, 181.86, 167.45, 166.47, 136.93, 136.39, 129.29, 129.15, 127.55, 126.31, 66.14, 54.08, 50.85, 39.91, 34.95, 30.87, 28.47, 24.48, 24.35, 21.19, 18.33. DART (positivo): m/z (%), 368 (100) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2 = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 368.23380; *obs.* 368.23356.



3-(((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)amino)-4-(((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)amino)ciclobut-3-eno-1,2-diona, 40. Sólido blanco, 71.7 mg (39% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.11 (m, 5H), 5.21 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.88 - 2.66 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.11 - 1.52 (m, 8H), 1.32 - 1.09 (m, 4H). DART (positivo): m/z (%), 368 (100) [$\text{M}^+ + 1$]. EMAR (ESI $^+$): $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2 = m/z$ [$\text{M}^+ + 1$] *calc.* 368.23380; *obs.* 368.23375.



N-((1S,2S)-2-Aminociclohexil)-4-metilbencensulfonamida, 42. En un matraz de bola se adicionaron 5.29 g (20 mmol, 2.5 equiv.) de **31-(S,S,S,S)**, 2.08 g (52 mmol, 6.5 equiv.) de NaOH en 32.5 mL de agua destilada y 30 mL de DCM. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y gota a gota se adicionó una solución de cloruro de tosilo 1.53 g (8 mmol, 1.0 equiv.) en 36.6 mL de DCM. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción fue acidificada con una solución de HCl al 10% hasta pH 3, la fase orgánica fue desechada y la acuosa fue basificada con una solución de NaOH al 10% hasta pH 12 y se extrajo 3 veces con DCM, las fases orgánicas fueron combinadas, secadas con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se purificó por recristalización en hexano/DCM. Sólido blanco, 1545.8 mg (72% de rendimiento), p. f.: 99 - 100 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.93 - 2.52 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.07 - 1.48 (m, 5H), 1.34 - 0.78 (m, 5H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 143.33, 138.06, 129.77, 127.16, 60.58, 54.95, 35.63, 32.74, 25.06, 24.92, 21.63. DART (positivo): m/z (%), 269 (100) [$\text{M}^+ + 1$].

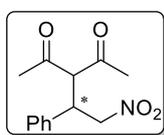


N-((1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil)-4-metilbencensulfonamida, 41. En un matraz de 25 mL se colocaron 1.48 g (5.5 mmol, 1.0 eq) de **42**, 3.9 mL de agua destilada, 1.23 mL (16.5 mmol, 3.0 equiv.) de formaldehído y 1.04 mL (27.5 mmol, 5.0 equiv.) de ácido fórmico. La reacción se agitó por 17 horas a reflujo. Después de enfriar, la mezcla de reacción se llevó a pH 12 con una solución 6 M de NaOH y después se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron sulfato de sodio anhidro y se

concentraron. El producto se purificó por recristalización en hexano/DCM. Sólido blanco, 1565.2 mg (96% de rendimiento), p. f.: 93 - 94 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.06 (a, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.78 - 1.59 (m, 3H), 1.32 - 0.76 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 143.21, 136.99, 129.61, 127.48, 66.33, 54.16, 39.71, 32.70, 25.17, 24.32, 21.62, 21.07. DART (positivo): *m/z* (%), 141 (12), 297 (100) [*M*⁺ + 1].

8.9 Pruebas catalíticas

Procedimiento general para las reacciones de adición conjugada. A una solución de 74.6 mg (0.50 mmol, 1.0 equiv.) de β-nitroestireno en 1.5 mL de DCM se adicionaron 0.0025 mmol (0.5 mol%) de catalizador y 0.10 mL (1.00 mmol, 2.0 equiv.) de 2,4-pentanodiona, y se agitó a temperatura ambiente por 72 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y purificada por CF con una mezcla eluyente de hexano/AcOEt 7:3.



3-(2-Nitro-1-feniletíl)pentano-2,4-diona, 43. Sólido blanco, p. f.: 120 - 121 °C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 4.67 - 4.59 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 201.87, 201.12, 136.14, 129.45, 128.66, 128.06, 78.29, 70.81, 42.91, 30.56, 29.70. DART (positivo): *m/z* (%), 79 (13), 101 (96), 117 (59), 147 (48), 203 (29), 250 (100) [*M*⁺ + 1]. EMAR (ESI⁺): C₁₃H₁₆NO₄ = *m/z* [*M*⁺ + 1] *calc.* 250.; *obs.* 250.. HPLC (Isopropanol, Hexano/AcOEt 85:15, 0.8 ml/min, 220 nm): *t*_{mayor} = 24.8 min, *t*_{menor} = 14.9 min. Enantiómero (*R*) [*α*]_D²⁵ (*c* 1, CHCl₃): -162.1° (86% *ee*) [lit.³⁰ -175.4° (*c* 1.08, CHCl₃, 89% *ee*)].

8.10 Cálculos computacionales

Procedimiento. Las geometrías de todas las estructuras fueron optimizadas con el funcional M06-2x⁶¹ y el conjunto de base 6-31+G(d,p) implementada en la paquetería Gaussian 09⁶² revisión D.01. Cada estructura estacionaria fue caracterizada como un mínimo local por medio del cálculo de las correspondientes frecuencias armónicas.

⁶¹ R. Peverati, D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, 2, 2810.

⁶² M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, et al. Gaussian 09; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2013**.

9. ANEXOS

9.1 Datos del cristal y estructura por refinamiento para la sulfinamida 7

Tabla 7. Datos del cristal y estructura por refinamiento.

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₇ F ₆ NO ₅	
Formula weight	361.35	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 11.548(12) Å	α = 90°.
	b = 18.078(19) Å	β = 105.307(14)°.
	c = 12.819(13) Å	γ = 90°.
Volume	2581(5) Å ³	
Z	6	
Density (calculated)	1.395 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.247 mm ⁻¹	
F(000)	1116	
Crystal size	0.402 x 0.292 x 0.292 mm ³	
Theta range for data collection	2.113 to 25.527°.	
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -21 ≤ k ≤ 21, -15 ≤ l ≤ 13	
Reflections collected	23877	
Independent reflections	9543 [R(int) = 0.0958]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	9543 / 508 / 811	
Goodness-of-fit on F ²	0.832	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0454, wR2 = 0.0778	
R indices (all data)	R1 = 0.1020, wR2 = 0.0960	
Absolute structure parameter	0.05(7)	
Largest diff. peak and hole	0.157 and -0.164 e.Å ⁻³	

Tabla 8. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la señal ortogonalizada del tensor U .

	x	y	z	$U(\text{eq})$
S(1)	9634(2)	7087(1)	969(1)	69(1)
O(1)	8456(4)	6855(3)	266(3)	92(1)
N(1)	9562(4)	7285(2)	2192(3)	58(1)
C(1)	10496(6)	6231(4)	1242(5)	78(2)
C(2)	10727(7)	6037(5)	172(6)	126(3)
C(3)	11665(7)	6399(6)	2086(7)	149(4)
C(4)	9773(8)	5647(4)	1601(6)	115(3)
C(5)	9186(5)	8038(3)	2355(5)	65(2)
C(6)	9529(6)	8201(4)	3560(5)	88(2)
C(7)	7877(5)	8198(3)	1852(4)	59(2)
C(8)	7524(6)	8819(3)	1227(4)	62(2)
C(9)	6319(6)	8979(3)	794(4)	61(2)
C(10)	5456(6)	8515(3)	976(5)	68(2)
C(11)	5795(6)	7898(3)	1589(5)	63(2)
C(12)	6991(6)	7733(3)	2031(5)	64(2)
C(13)	5979(8)	9659(4)	157(6)	86(2)
F(1)	4777(8)	9833(5)	-16(10)	113(3)
F(2)	6145(15)	9652(7)	-770(9)	144(4)
F(3)	6502(10)	10258(6)	660(11)	126(4)
F(1A)	6913(12)	9912(8)	-255(13)	107(4)
F(2A)	5680(20)	10172(10)	639(16)	140(5)
F(3A)	5210(15)	9533(9)	-772(13)	118(5)
C(14)	4885(7)	7393(5)	1798(7)	90(2)
F(4)	4680(20)	6822(13)	1280(18)	120(5)
F(5)	3848(12)	7713(8)	1790(20)	110(5)
F(6)	5179(16)	7123(14)	2888(14)	131(5)
F(4A)	4638(14)	7518(6)	2672(10)	134(4)
F(5A)	5176(10)	6691(6)	1772(13)	116(3)
F(6A)	3844(7)	7417(7)	978(10)	136(4)
S(2)	7464(2)	7329(1)	7113(1)	66(1)
O(2)	8550(4)	6872(2)	7178(3)	81(1)

N(2)	6957(4)	7199(3)	8171(3)	60(1)
C(21)	8016(6)	8282(3)	7393(5)	76(2)
C(22)	8892(7)	8328(4)	8478(5)	99(2)
C(23)	8596(7)	8446(4)	6480(6)	113(3)
C(24)	6905(8)	8752(4)	7290(6)	117(3)
C(25)	5861(5)	6771(3)	8033(4)	62(2)
C(26)	5448(6)	6860(3)	9065(5)	91(2)
C(27)	5946(5)	5973(3)	7760(4)	55(1)
C(28)	4999(5)	5643(3)	7031(4)	58(1)
C(29)	5035(5)	4902(3)	6793(4)	57(1)
C(30)	5999(5)	4476(3)	7271(4)	59(2)
C(31)	6948(5)	4802(3)	8012(5)	54(1)
C(32)	6929(5)	5540(3)	8262(4)	57(1)
C(33)	4001(7)	4568(4)	5998(6)	85(2)
F(7)	3687(10)	4937(6)	5092(6)	137(4)
F(8)	4121(8)	3874(5)	5766(9)	132(4)
F(9)	2992(6)	4581(5)	6341(7)	124(3)
F(7A)	3700(30)	3954(19)	6260(20)	122(7)
F(8A)	3130(20)	4967(17)	5610(30)	115(7)
F(9A)	4350(20)	4406(19)	5067(18)	119(6)
C(34)	7996(6)	4346(4)	8551(6)	80(2)
F(10)	7945(13)	3652(5)	8295(18)	129(5)
F(11)	8975(15)	4601(11)	8433(15)	117(4)
F(12)	8144(15)	4339(10)	9645(9)	128(4)
F(10A)	8991(19)	4711(11)	9011(17)	114(5)
F(11A)	7779(13)	3901(12)	9219(19)	123(5)
F(12A)	8305(17)	3915(12)	7803(12)	128(5)
S(3)	8873(2)	5776(1)	4383(1)	64(1)
O(3)	8653(5)	6470(2)	3747(3)	97(2)
N(3)	9377(4)	5940(3)	5666(3)	60(1)
C(41)	7390(6)	5420(3)	4351(5)	69(2)
C(42)	6808(7)	5267(4)	3144(5)	120(3)
C(43)	6683(6)	5993(4)	4777(6)	107(2)
C(44)	7560(7)	4706(4)	4994(6)	117(3)
C(45)	10632(5)	5831(3)	6187(4)	61(2)
C(46)	10764(7)	5479(3)	7285(5)	91(2)

C(47)	11373(5)	6535(3)	6279(4)	55(1)
C(48)	11477(5)	7027(3)	7121(4)	65(2)
C(49)	12196(6)	7642(3)	7219(5)	68(2)
C(50)	12846(6)	7778(3)	6493(5)	71(2)
C(51)	12747(5)	7300(4)	5641(5)	62(2)
C(52)	12025(5)	6680(3)	5538(4)	61(2)
C(53)	12314(9)	8157(5)	8129(7)	103(2)
F(13)	12330(30)	7816(14)	9024(19)	124(6)
F(14)	13350(20)	8540(14)	8340(20)	119(5)
F(15)	11720(30)	8729(16)	8030(20)	128(5)
F(13A)	11760(30)	7918(17)	8900(20)	114(5)
F(14A)	13430(30)	8310(20)	8650(30)	126(6)
F(15A)	11470(30)	8746(15)	7690(30)	113(5)
C(54)	13435(7)	7441(5)	4833(6)	89(2)
F(16)	12729(14)	7730(11)	3941(13)	107(4)
F(17)	13922(17)	6856(9)	4596(16)	117(4)
F(18)	14298(14)	7951(11)	5202(10)	126(4)
F(16A)	14593(15)	7480(20)	5244(14)	111(5)
F(17A)	13090(30)	7927(18)	4130(30)	118(6)
F(18A)	13480(30)	6790(15)	4170(20)	104(5)

9.2 Datos del cristal y estructura por refinamiento para la escuaramida 19

Tabla 9. Datos del cristal y estructura por refinamiento.

Empirical formula	$C_{24}H_{16}F_{12}N_2O_2$	
Formula weight	592.39	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	C2	
Unit cell dimensions	$a = 18.0884(14)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 6.0416(5)$ Å	$\beta = 106.786(2)^\circ$.
	$c = 11.9684(9)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	$1252.21(17)$ Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.571 Mg/m ³	
Absorption coefficient	1.453 mm ⁻¹	
F(000)	596	
Crystal size	0.526 x 0.161 x 0.144 mm ³	
Theta range for data collection	3.858 to 68.182°.	
Index ranges	$-20 \leq h \leq 21$, $-7 \leq k \leq 7$, $-14 \leq l \leq 14$	
Reflections collected	7678	
Independent reflections	2296 [R(int) = 0.0353]	
Completeness to theta = 67.679°	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.8235 and 0.5929	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2296 / 85 / 213	
Goodness-of-fit on F ²	1.074	
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0428, wR2 = 0.1159	
R indices (all data)	R1 = 0.0438, wR2 = 0.1176	
Absolute structure parameter	0.07(13)	
Largest diff. peak and hole	0.186 and -0.231 e.Å ⁻³	

Tabla 10. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y los parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ se define como un tercio de la señal ortogonalizada del tensor U .

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	9979(2)	12442(4)	1345(2)	42(1)
C(1)	9993(2)	11025(5)	620(3)	30(1)
C(2)	10009(1)	8594(4)	598(2)	24(1)
N(1)	10035(1)	7067(4)	1394(2)	27(1)
C(3)	10024(2)	7694(5)	2574(2)	27(1)
C(4)	10459(2)	5987(6)	3451(3)	39(1)
C(5)	9201(2)	7992(5)	2641(2)	28(1)
C(6)	9067(2)	9547(5)	3410(2)	31(1)
C(7)	8331(2)	9775(6)	3544(3)	36(1)
C(8)	7729(2)	8475(7)	2906(3)	44(1)
C(9)	7868(2)	6941(7)	2135(3)	46(1)
C(10)	8599(2)	6687(6)	2002(3)	38(1)
C(11)	8217(2)	11453(7)	4405(3)	46(1)
F(1)	8446(2)	13459(4)	4204(3)	70(1)
F(2)	7490(1)	11609(6)	4422(3)	80(1)
F(3)	8626(2)	10955(5)	5494(2)	71(1)
C(12)	7217(2)	5528(10)	1424(4)	75(1)
F(4)	6745(9)	5030(20)	2103(12)	70(3)
F(5)	6817(7)	6200(20)	485(7)	98(3)
F(6)	7489(4)	3397(15)	1273(12)	96(3)
F(4A)	6786(14)	4500(30)	1946(17)	91(4)
F(5A)	6670(6)	7190(20)	729(10)	95(3)
F(6A)	7344(6)	4530(30)	574(13)	116(4)

9.3 Desarrollo para el cálculo de la constante de asociación K_a

Se define la constante de asociación K_a

$$k_f = \frac{[TC]}{[T][C]} \dots\dots\dots 1$$

$$[T]_0 = [T] + [TC] \dots\dots\dots 2$$

$$[C]_0 = [C] + [TC] \dots\dots\dots 3$$

$$X_{TC} = \frac{[TC]}{[T]_0} \dots\dots 4.1 \quad X_T = \frac{[T]}{[T]_0} \dots\dots 4.2 \quad X_C = \frac{[C]}{[C]_0} \dots\dots 4.3$$

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

En 4.1 se sustituye 2

$$X_{TC} = \frac{[TC]}{[T] + [TC]}$$

Sustituyendo $[TC]$ de 1

$$X_{TC} = \frac{k_f [T][C]}{[T] + k_f [T][C]}$$

Factorizando

$$X_{TC} = \frac{k_f [C]}{1 + k_f [C]} \dots\dots\dots 6$$

Igualando 6 y 4.1

$$\frac{[TC]}{[T]_0} = \frac{k_f [C]}{1 + k_f [C]}$$

Despejando $[T]$ y $[C]$ de 2 y 3 para sustituirla en 1

$$[T] = [T]_0 - [TC]$$

$$[C] = [C]_0 - [TC]$$

$$k_f = \frac{[TC]}{([T]_0 - [TC])([C]_0 - [TC])} \dots\dots\dots 7$$

$$k_f = \frac{[TC]}{[T]_0 [C]_0 - [T]_0 [TC] - [C]_0 [TC] + [TC]^2}$$

$$k_f = \frac{[TC]}{[T]_0 [C]_0 - [TC]([T]_0 + [C]_0) + [TC]^2}$$

$$k_f [T]_0 [C]_0 - k_f [TC]([T]_0 + [C]_0) + k_f [TC]^2 = [TC]$$

$$k_f [TC]^2 - [TC](k_f([T]_0 + [C]_0) + 1) + k_f [T]_0 [C]_0 = 0$$

Dividiendo entre K_a

$$[TC]^2 - [TC] \left([T]_0 + [C]_0 + \frac{1}{k_f} \right) + [T]_0 [C]_0 = 0$$

De las dos soluciones cuadráticas posibles sólo una tiene sentido físico.

$$[TC] = \frac{1}{2} \left([T]_0 + [C]_0 + \frac{1}{k_f} - \sqrt{\left([T]_0 + [C]_0 + \frac{1}{k_f} \right)^2 - 4[T]_0[C]_0} \right) \dots\dots\dots 8$$

De la ecuación 5 desarrollada

$$\delta_{NH} = X_T \delta_T + X_{TC} \delta_{TC}$$

$$\delta_{NH} = \frac{[T]}{[T]_0} \delta_T + \frac{[TC]}{[T]_0} \delta_{TC}$$

$$\delta_{NH} = \frac{1}{[T]_0} ([T]_0 \delta_T - [TC] \delta_T + [TC] \delta_{TC})$$

$$\delta_{NH} = \frac{1}{[T]_0} ([T]_0 \delta_T + [TC] (\delta_T - \delta_{TC}))$$

$$\delta_{NH} = \delta_T + \frac{[TC]}{[T]_0} (\delta_T - \delta_{TC})$$

$$\delta_{NH} - \delta_T = \frac{[TC]}{[T]_0} (\delta_T - \delta_{TC})$$

Renombrando

$$\Delta\delta = \delta_{NH} - \delta_T$$

$$\delta_{\Delta TC} = (\delta_{TC} - \delta_T)$$

$$\Delta\delta = \frac{[TC]}{[T]_0} \delta_{\Delta TC} \dots\dots\dots 9$$

9.4 HPLC

Condiciones cromatográficas

Cromatógrafo de Líquidos

Detector

Columna

Eluyente

Flujo

Longitud de onda de los cromatogramas

Disolvente de la muestra

Waters 1525

UV-Vis Dual Waters 2487

CHIRALPAK IA 250 x 4.6mm

Hexano

85

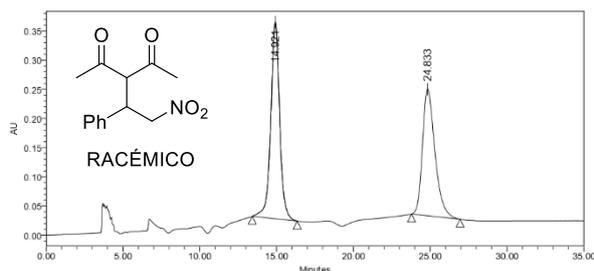
Etanol

15

0.8 mL/min

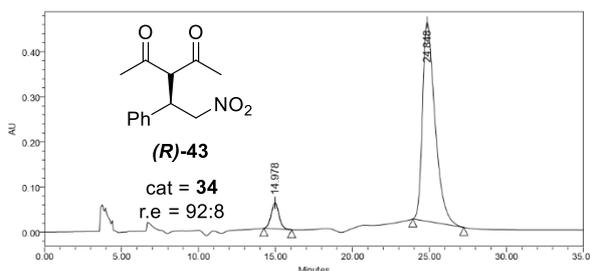
220 nm

Isopropanol



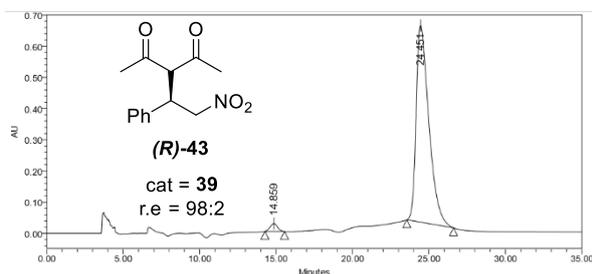
SampleName HD-RAC; Vial 1; Injection 2; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 08/11/2016 12:25:11 p.m.

Peak Results				
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	14.921	13634311	52.71	bb
2	24.833	12233174	47.29	bb



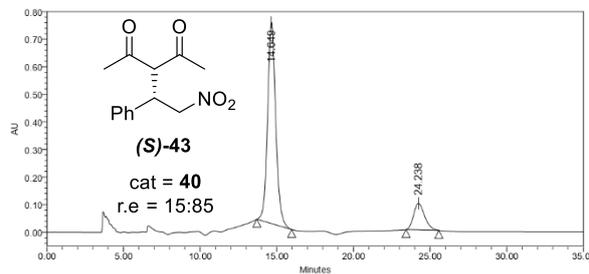
SampleName HD-28; Vial 1; Injection 3; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 08/11/2016 01:07:08 p.m.

Peak Results				
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	14.978	2052924	7.59	bb
2	24.848	24960819	92.41	bb



SampleName HD-29; Vial 1; Injection 4; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 08/11/2016 01:54:04 p.m.

Peak Results				
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	14.859	843627	2.27	bb
2	24.451	36389604	97.73	bb



SampleName HD-30; Vial 1; Injection 5; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 08/11/2016 03:30:03 p.m.

Peak Results				
Name	RT	Area	% Area	Int Type
1	14.649	27054247	84.93	bb
2	24.238	4799488	15.07	bb