



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**Estudio de escuaramidas bifuncionales con
grupos *N*-arilmetil en la adición asimétrica de
Michael.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICO BIÓLOGA

PRESENTA

CLAUDIA DÍAZ VALERIO



Ciudad de México

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: HERNÁNDEZ ORTEGA SIMÓN
VOCAL: Profesor: GARCIA ORTEGA HÉCTOR
SECRETARIO: Profesor: HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ MARCOS
1er. SUPLENTE: Profesor: GERMAN ACACIO JUAN MANUEL
2° SUPLENTE: Profesor: ENRIQUEZ CABRERA ALEJANDRO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: EL PRESENTE TRABAJO SE DESARROLLÓ EN EL LABORATORIO 1-2 DEL EDIFICIO A DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM. CON FINANCIAMIENTO DE DGAPA-UNAM (PROYECTO IN207318) Y CONACYT (PROYECTO 254014).



ASESOR DEL TEMA

Dr. Marcos Hernández Rodríguez



SUPERVISOR TÉCNICO

Dr. Howard Yoav Díaz Salazar



SUSTENTANTE (S)

Claudia Díaz Valerio

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de construirme profesional, personal y espiritualmente,

A la Facultad de Química, por todo lo que aprendí, por todo lo que me dejó ser y darme las bases para crecer, llegar al éxito y ser cada vez mejor.

Al Instituto de Química por dejarme ser parte de esta gran familia académica, gracias por darme la oportunidad de aplicar el conocimiento aprendido y por dejarme adquirir la experiencia experimental que tanto buscaba.

A los técnicos académicos del Instituto de Química por la capacitación, asesorías y servicios analíticos en: *RMN*: Q. Ma. De los Ángeles Peña González, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Dr. Rubén Gaviño Ramírez, Dra. Isabel Chávez Uribe y a la Dra. Beatriz Quiroz García. *Espectroscopia y Polarimetría*: Q.F.B. Ma. Del Rocío Patiño Maya, Q. Ma. De la Paz Orta Pérez. *Cromatografía*: M. en C. Lucero M. Ríos Ruiz, Q. Eréndira García Ríos, M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso. *Espectrometría de masas*: Dra. Ma. Del Carmen García González, I.Q. Luis Velasco Ibarra, Dr. Francisco Javier Pérez Flores. *Rayos X*: M. en C. Simón Hernández Ortega, Dr. Ruben Alfredo Toscano.

Al Dr. Marcos Hernández Rodríguez, por darme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación y por su brillante y paciente asesoría para la realización de esta tesis y que, sin saberlo, se convirtió en una inspiración de liderazgo.

A mis sinodales Dr. Héctor García Ortega y Simón Hernández Ortega, por sus valiosas observaciones.

A mis compañeros del grupo de investigación: Margarita, Diego (y sus súper clases de cromatografía que me salvaron de no caer en la locura), Ivanhoe, Wilmer, Miguel, Rodrigo (por enseñarme que el diclorometano cura heridas) y por supuesto, a Howard Yoav, por ser su paciencia.

A mis amigos (que se convirtieron en hermanos) Semiramis, Yurubi, Zuleica, Leo, Jazu e Ivonne, donde quiera que estén.

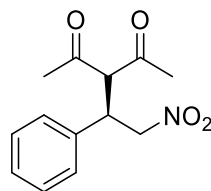
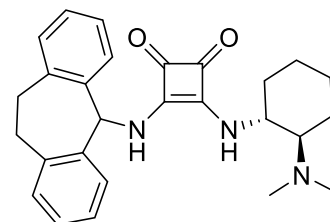
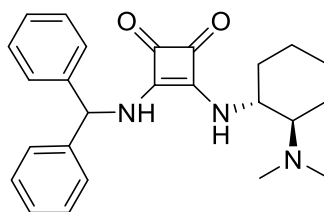
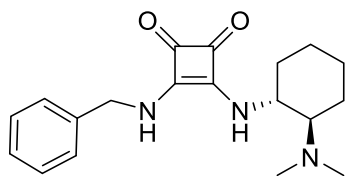
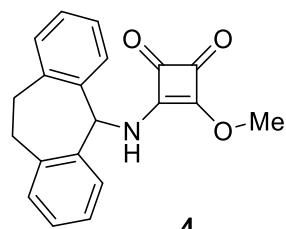
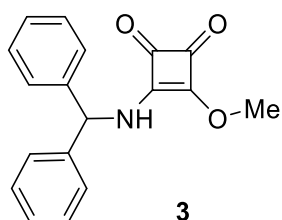
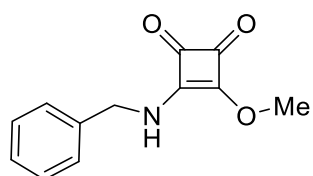
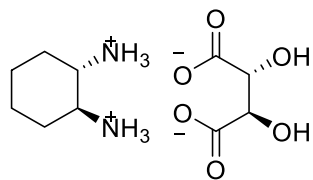
A ti, RV por estar conmigo cuando más lo he necesitado, por ser mi soporte incondicional...

“Se gana o se aprende, pero nunca se pierde...”

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
2.1 Obtención de compuestos enantioméricamente puros	4
2.2 Organocatálisis	5
2.3 Organocatálisis asimétrica	5
2.4 Clasificación de la Organocatálisis	6
2.4.1 Por naturaleza del organocatalizador	6
2.4.1.1 Organocatalizador como ácido o base de Lewis	6
2.4.1.2 Organocatalizador como ácido o base de Brønsted	7
2.4.2 Por interacción sustrato – catalizador	8
2.4.2.1 Organocatálisis por interacción covalente	8
2.4.2.2 Organocatálisis por interacción no covalente	8
2.4.3 Organocatálisis por enlace de hidrógeno	9
2.4.3.1 Definición de enlace de hidrógeno	9
2.4.3.2 Enlace de hidrógeno en Organocatálisis	10
2.5 Organocatálisis bifuncional	11
2.5.1 Tioureas	12
2.5.2 Escuaramidas	13
2.5.2.1 Generalidades	13
2.5.2.2 Propiedades	13
3. Hipótesis	18
4. Objetivo	19
5. Resultados y Discusión	20
5.1 Resolución de (±)-trans-1,2-diaminociclohexano	20
5.1.1 Monoprotección de (<i>R</i> , <i>R</i>)-1,2-diaminociclohexano (DACH)	20
5.2 Obtención de aminas no quirales	21
5.3 Síntesis de escuaramidas bifuncionales	22
5.3.1 Obtención de monoadductos de escuaramida	22
5.3.2 Obtención de escuaramidas bifuncionales	23
5.3.3 Caracterización por RMN y Espectrometría de masas de los compuestos sintetizados	25
5.4 Evaluación de las escuaramidas bifuncionales en la adición asimétrica de Michael	27
5.4.1 Pruebas catalíticas	27
5.5 Mecanismo de reacción	28
5.5.1 Comparación de los resultados obtenidos entre las escuaramidas bifuncionales con y sin un centro quiral adicional	29
6. Conclusiones	33
7. Referencias	34
8. Parte experimental	36

Índice de Compuestos



Índice de abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
c	Señal cuádruple
CDCl₃	Cloroformo deuterado
d	Señal doble
DCM	Diclorometano
DMSO-<i>d</i>6	Dimetilsulfóxido deuterado
ee	exceso enantiomérico
<i>E</i>	Energía
EH	Enlace de hidrógeno
EM	Espectrometría de masas
ET	Estado de transición
Equiv.	Equivalentes
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	señal múltiple
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
Rend.	Rendimiento
r.e.	Relación de enantiómeros
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
s	Señal simple
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente

1. INTRODUCCIÓN

En la percepción humana, los conceptos como la belleza, la armonía y la naturaleza han estado íntimamente relacionados con algo llamado “*simetría*”. Artistas y científicos han dedicado parte de su vida a investigar y demostrar mediante sus obras y estudios el por qué “algo simétrico” es casi siempre más agradable a la vista y hasta considerado perfecto. Sin embargo, el universo está lleno de elementos ¡*asimétricamente perfectos*!

Una propiedad geométrica de los objetos es la quiralidad. Un objeto quiral tiene la cualidad de no ser “*superponible con su imagen especular*.”¹ Siguiendo criterios de simetría, un objeto es quiral cuando carece de plano de reflexión, centro de inversión o ejes de simetría impropios (rotación – reflexión), aunque, si puede tener ejes de simetría.² Dicha propiedad la podemos encontrar tanto en objetos tan simples como nuestras manos o un tornillo, hasta en objetos complejos como lo son las estructuras químicas de una infinidad de moléculas. En química orgánica la estructura que genera con mayor frecuencia quiralidad en las moléculas es la presencia de un átomo de carbono asimétrico; es decir, un átomo de carbono con cuatro sustituyentes diferentes (*Figura 1*). Al par de moléculas que son imágenes en el espejo no superponibles se les denomina enantiómeros y muestran propiedades físicas y químicas idénticas.¹

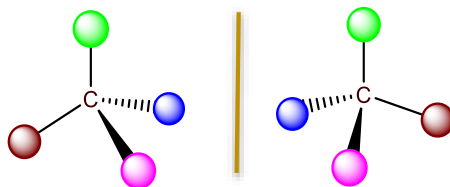


Figura 1. Imágenes especulares de una molécula quiral. enantiómeros.

Es importante resaltar que dentro de la estructura que definen a las moléculas orgánicas están involucrados conceptos importantes:

CONSTITUCIÓN: hace referencia a la clase de átomos que conforman una molécula; por ejemplo: el metanol está constituido por un átomo de carbono, un átomo de oxígeno y cuatro átomos de hidrógeno.

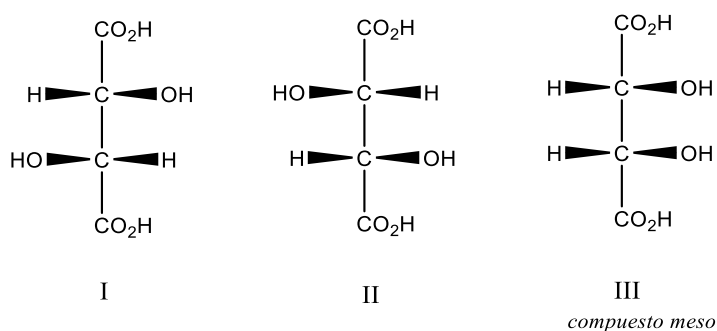
CONECTIVIDAD: describe como están unidos los átomos, si las moléculas tienen diferente conectividad y mismo número y clase de átomos se denominan isómeros.

CONFIGURACIÓN: Indica la orientación espacial de los átomos. Dos moléculas que tienen la misma constitución y conectividad, pero diferente configuración se les denomina estereoisómeros.

CONFORMACIÓN: nos indica la orientación en el espacio debido a giros de enlaces sencillos. Las moléculas relacionadas por este descriptor se les llaman conformeros.

Existen varios tipos de orientación, los sustituyentes alrededor de un plano donde pueden estar en un mismo lado o en opuestos (cis-trans). Otros son los enantiómeros, que son imágenes especulares no superponibles y finalmente los diastereoisómeros los cuales tienen varios carbonos asimétricos y difieren, en al menos, uno de ellos.

Para ejemplificar la diferencia entre un enantiómero y un diastereómero se muestran los estereoisómeros posibles del ácido tartárico (*Figura 2*). Entre la estructura I y II se puede ver que son imágenes especulares no superponibles y son enantiómeros. El compuesto III comparte la configuración con al menos un estereocentro, pero difiere en el otro y por ello es un diastereómero de las otras estructuras¹.



Ácido tartárico³

Figura 2: Estructuras enantioméricas (I y II) y diastereoméricas (I, III, II y III) del ácido tartárico.

La **síntesis estereoselectiva**³ (conocida también como **Síntesis Asimétrica**) es una reacción en la que se forman uno o más elementos de quiralidad en el producto dando lugar a enantiómeros y/o diastereómeros en diferentes proporciones. Ha sido tanta la inquietud por parte de los científicos y la industria (especialmente la farmacéutica) de obtener compuestos enantioméricamente puros, ya sea, como intermediarios en una reacción o como moléculas de uso farmacológico que sigue siendo un reto en la química moderna. El uso de estos enantiómeros puros tiene aplicación en la prevención, diagnóstico, tratamiento o solución de enfermedades que afectan a la población.

Para ejemplificar lo anterior, podemos mencionar a uno de uso común para el tratamiento de la inflamación y fiebre: el naproxeno (*Figura 3*). El ácido 2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico, es un antiinflamatorio no esteroideo que pertenece a la familia de los ácidos 2-arilpropiónicos indicado para tratar estados febriles, artritis, osteoporosis, crisis aguda de migraña y dismenorrea. El enantiómero *S* es el responsable de tales acciones farmacológicas mientras que el enantiómero *R* es una toxina que afecta al hígado.

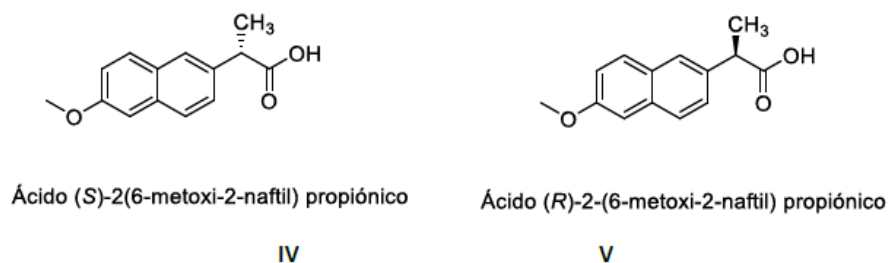


Figura 3: Estructuras enantioméricas del naproxeno.

Por otro lado, encontramos el caso del 3,4-dihidroxifenilalanina, mejor conocida por L-DOPA o levodopa que es fármaco usado para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson⁵, siendo el enantiómero L (de ahí su nombre) el que actúa como el precursor en la síntesis de dopamina en el tratamiento de esta enfermedad y el enantiómero *D* biológicamente inactivo.

En las últimas décadas se han desarrollado diversas técnicas y combinaciones de estas para obtener compuestos enantioméricamente puros. El uso de **catalizadores bifuncionales** ha destacado en el área de la organocatálisis debido a los excelentes resultados que se pueden obtener por su aplicación como catalizadores debido a las interacciones que pueden tener con el sustrato. Basta con agregar una cantidad catalítica a una reacción para conseguir excelentes rendimientos de un compuesto o lograr excesos enantioméricos altos.

2. ANTECEDENTES

2.1 Obtención de compuestos enantioméricamente puros

La producción de moléculas enantiopuras en la naturaleza se lleva a cabo por mecanismos enzimáticos *in vivo*. Para obtener compuestos quirales no naturales se requieren alternativas sintéticas que se mencionan a continuación.

Se pueden resumir tres estrategias. La primera, llamado acervo de quiralidad involucra compuestos enantiopuros que se pueden obtener en gran cantidad aislándolos de fuentes naturales. Los más comunes son los aminoácidos, carbohidratos, alcaloides y terpenos los cuales por transformaciones químicas se llega al compuesto deseado. La segunda forma es la resolución de compuestos racémicos donde se separan por cromatografía con una fase estacionaria quiral o se lleva a cabo una resolución de compuestos racémicos donde se puede agregar un compuesto quiral para formar diasterómeros y separarlos (resolución diasteromérica, otra es opción una enzima que reconoce a un enantiómero y lo modifica (resolución enzimática o mediante una cromatografía con fase estacionaria quiral). La tercera herramienta es la formación de un estereocentro a partir de un proceso sintético y se conoce como síntesis estereoselectiva. La reacción puede ser diasteroselectiva empleando auxiliares quirales o enantioselectiva utilizando catalizadores orgánicos, enzimáticos o metálicos con ligandos quirales (*Figura 4*).



Figura 4. Métodos generales para la obtención de compuestos enantiopuros

2.2 Organocatálisis

El término **organocatálisis** fue introducido por David W. C. MacMillan.⁷ y describe la aceleración de reacciones químicas a través de la adición de una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico.³ Esta rama de la química orgánica ha constituido uno de los más relevantes avances de la ciencia en las últimas décadas.⁶

Las reacciones organocatalíticas⁷ han sido empleadas como una poderosa estrategia para la síntesis de moléculas quirales mediante el uso de los obviamente nombrados: organocatalizadores

2.3 Organocatálisis asimétrica

Basado en lo que los químicos consideran una “catálisis ideal” y una síntesis eficiente de moléculas quirales (*Figura 5*), la organocatálisis cumple con varios principios de la catálisis ideal como son alta enantioselectividad, altos rendimientos, baja carga catalítica y fácil recuperación del catalizador. En otras áreas no las cumple completamente pero presenta otras alternativas como la ausencia de disolvente, y cumple con los 12 principios de la química verde, entre ellos, la alta economía atómica, síntesis menos peligrosa y factor E.

Adicionalmente, es muy valiosa la alternativa para generar compuestos puros a lo cual se le suma sus características inherentes de fácil síntesis, diseño, baja toxicidad, estabilidad y posibilidad de escalamiento.

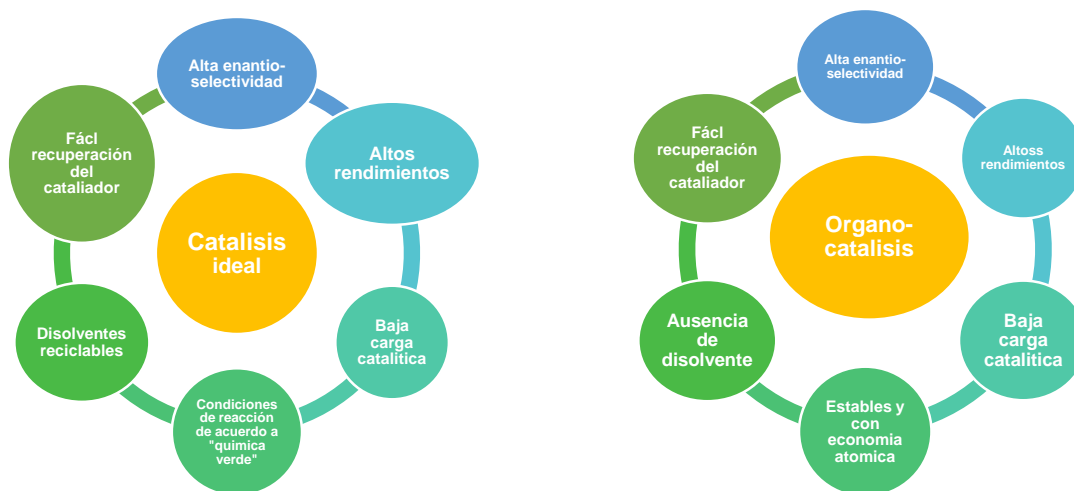


Figura 5. Catálisis ideal. Describe las características principales que deben tener los elementos que conforman una reacción catalítica ideal, por ejemplo, un organocatalizador.

Para explicar la estereoselectividad en una reacción se deben de analizar los estados de transición de las moléculas involucradas. En ausencia de aditivos o reactivos quirales se obtiene una mezcla 1 a 1 de cada enantiómero debido a que sus estados de transición son isoenergéticos y por lo tanto tienen la misma probabilidad de formación. Al involucrar un catalizador quiral (C^*) los estados de transición son ahora diastereoméricos de tal manera que difieren en energía y por lo tanto en la velocidad de formación de cada enantiómero (Figura 6).

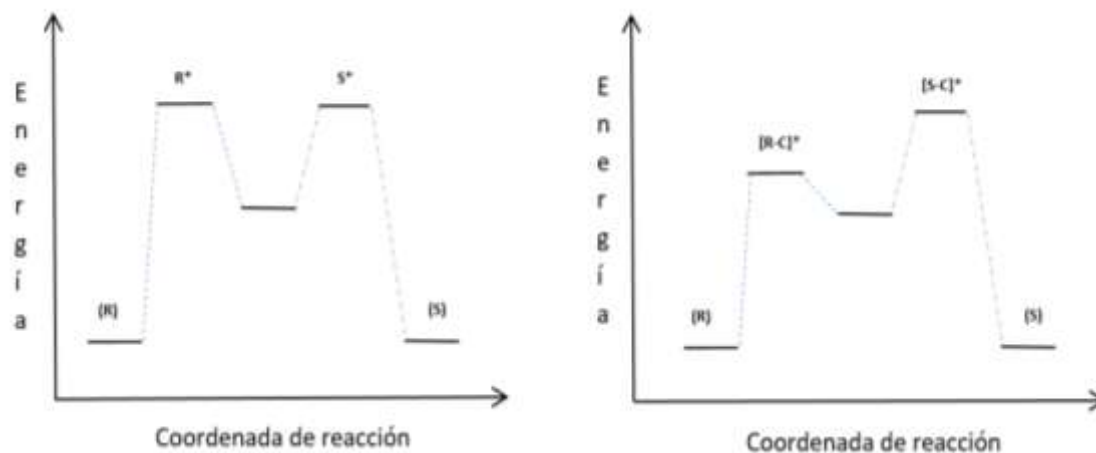


Figura 6. Diagrama de estado de transición: a) estados de transición enantioméricos, b) estados de transición diastereoméricos.

2.4 Clasificación de la Organocatálisis

2.4.1 Por naturaleza del organocatalizador

En el 2005, cuando Sayed y List⁶ señalaron que la mayoría de los organocatalizadores podían clasificarse de acuerdo con sus propiedades ácido base de Lewis o de Brønsted.⁷

Esta clasificación está basada en que la función principal del organocatalizador es la de remover o adicionar electrones comportándose como ácido o bases de Lewis y en el caso de mover protones como ácidos o bases de Brønsted

2.4.1.1. Organocatalizador como ácido o base de Lewis

Un organocatalizador clasificado como base de Lewis ($B:$) inicia el ciclo catalítico a través de la *adición nucleofílica al sustrato* (S) formando un complejo que sufre una transformación química donde el fragmento que proviene del sustrato se convierte en el producto deseado que posteriormente es liberado (P) recuperando el catalizador el cual se reincorpora al ciclo catalítico listo para reaccionar con otra molécula sustrato (Figura 7a).

Siguiendo el mismo mecanismo aquellos catalizadores que actúan como ácidos de Lewis (A) tiene la función ahora de *activar a sustratos nucleofilicos* (S) para llevar a cabo la transformación correspondiente (*Figura 7b*).

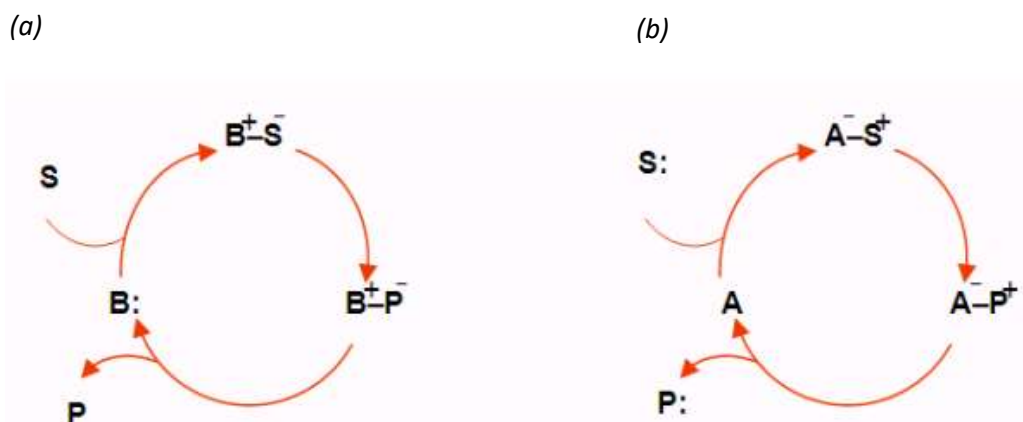


Figura 7. Ciclos catalíticos con organocatalizadores a) Base de Lewis y b) Ácido de Lewis.

2.4.1.2 Organocatalizador como ácido o base de Brønsted

Por otro lado, los ciclos catalíticos que involucran ácidos de o bases de Brønsted como organocatalizador se inician mediante el proceso de protonación (ácidos) o desprotonación (bases) según sea el caso.

Un organocatalizador como base de Brønsted (**B:**) interactúa con el sustrato **-S-H** (el cual está protonado) formando un complejo **B+HS-**. Se realiza la transformación química al producto unido al organocatalizador **BH+P-** y la protonación del producto **P-H** lo libera y regenera el catalizador (*Figura 8a*).

De la misma manera, el organocatalizador como ácido de Brønsted **AH** comienza el ciclo catalítico donando un protón al sustrato formando el complejo correspondiente **A-S-H+** y de manera semejante se realiza la transformación al producto **P** y recuperación del protón al catalizador con la diferencia de que devolverá el protón al ácido (*Figura 8b*).

Es importante destacar que la transferencia de un protón dentro de un ciclo catalítico de una manera enantioselectiva se ha convertido en un mecanismo muy atractivo dado su alta economía atómica que pueden generar centros quirales.

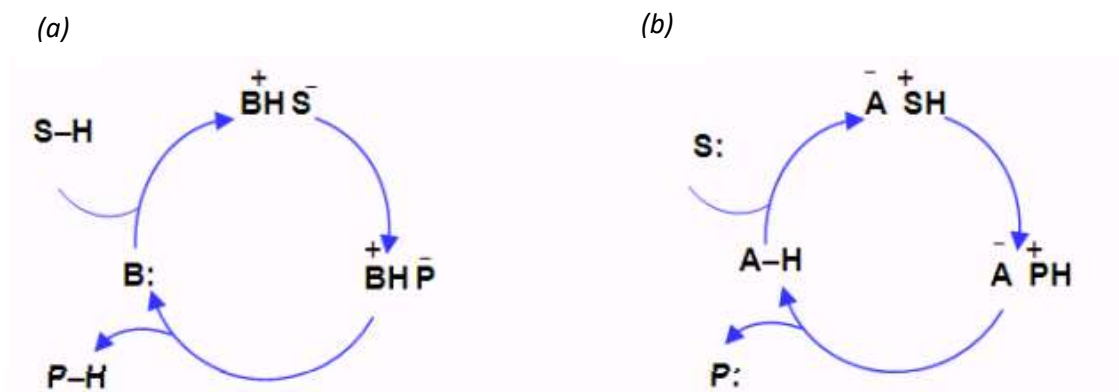


Figura 8. Organocatálisis con a) Base de Brønsted y b) Ácido de Brønsted.

2.4.2 Por interacción sustrato - catalizador

Esta clasificación se basa en las interacciones que están involucradas entre el organocatalizador y el sustrato en el estado de transición, la cual puede ser covalente o no covalente.

2.4.2.1 Organocatálisis por interacción covalente

Las formas más comunes de organocatálisis covalente es la activación por carbenos, enamina e iminio. En los carbenos se forma un *umpolung* de un aldehído mientras que la activación enamina e iminio derivan de una condensación de una amina con un compuesto carbonílico formando un iminio y tiene la posibilidad de tautomerizar a una enamina que reacciona como nucleófilo. Por otro lado, si el compuesto carbonílico tiene una insaturación en alfa y en beta, el iminio formado activa la posición beta a la adición de nucleófilos y tras una hidrólisis obtiene el producto final enantioméricamente enriquecido.

2.4.2.2 Organocatálisis por interacción no covalente.

En este escenario, no hay unión covalente entre el catalizador y el sustrato, sino interacciones electrostáticas π - π , o enlaces de hidrogeno. Dentro de esta clasificación se encuentran los agentes de transferencia de fase, contraión quirál y enlaces de hidrogeno.

En ejemplo particular es la reportada por Fochi y colaboradores⁸ donde la adición de nitroalcanos VII a arilsulfonilindoles genera derivados de triptamina VIII en buen rendimiento y selectividad (*Figura 9*).

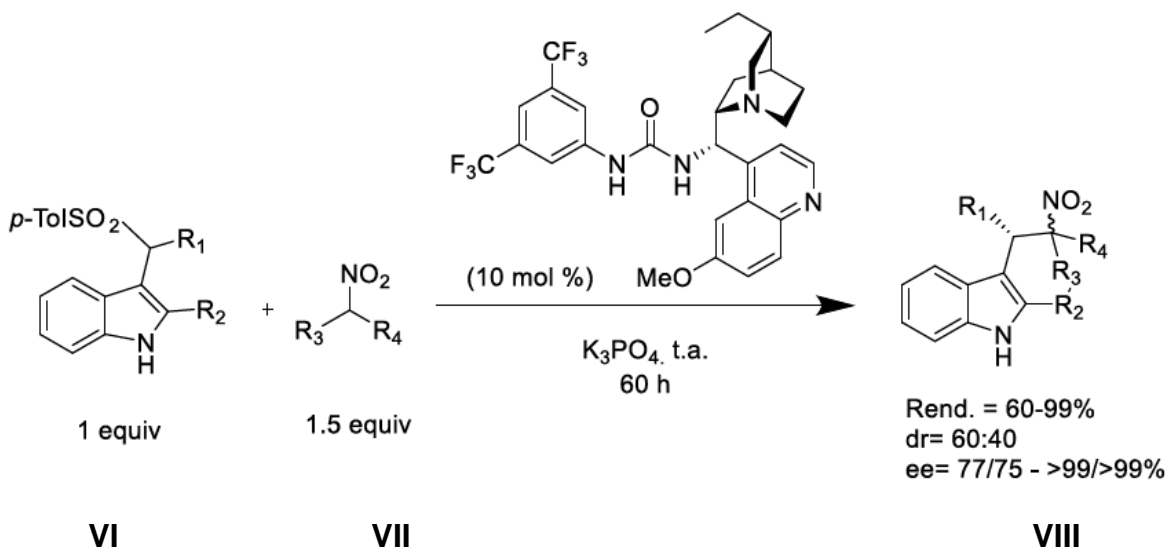


Figura 9. Organocatálisis por interacción no covalente en ausencia de disolvente.

En esta tesis se enfocará a continuación en la formación de enlaces de hidrógeno y su rol en organocatálisis.

2.4.3 Organocatálisis por enlace de hidrógeno

2.4.3.1 Definición de enlace de hidrógeno

La IUPAC define al enlace de hidrógeno¹¹ como:

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

La doble hélice del ADN que adquiere su forma a consecuencia de la formación de enlaces de hidrógeno entre las bases nitrogenadas que la conforman. Un ejemplo de la fortaleza colectiva de esta interacción es el caso del agua donde el elevado punto de ebullición se debe al gran número de enlaces de hidrógeno que cada molécula tiene, en relación su baja masa molecular, y a la dificultad para romper estos enlaces (*Figura 10*).

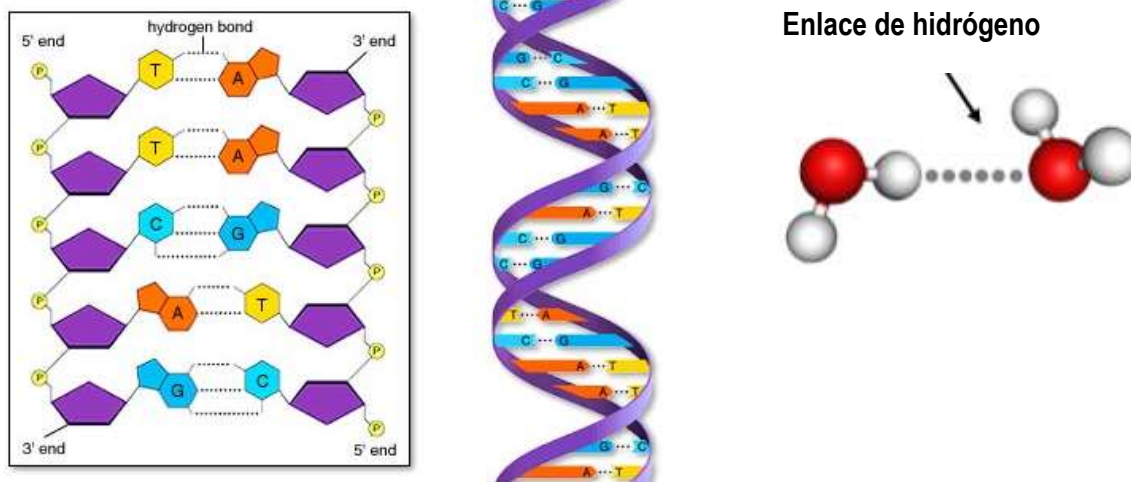


Figura 10. Presencia del enlace de hidrógeno en la estructura de doble hélice de ADN y molécula de agua.¹²

La tecnología de enlaces de hidrógeno se ha usado para hacer nuevas formulaciones al co-cristalizar dos fármacos en conjunto y afectar las propiedades farmacocinéticas y fisiológicas como la solubilidad, higroscopicidad, permeación de membrana y estabilidad. Como ejemplo se muestra la cristalización de la aspirina con meloxicam en una proporción 1 a 113 (Figura 11).



Figura 11. Enlace de hidrógeno aplicado en la co-cristalización de fármacos.

2.4.3.2 Enlace de hidrógeno en Organocatálisis

El enlace de hidrógeno (EH) es una forma de activar moléculas en ciclo catalítico. El catalizador es un donador de EH y el sustrato electrofílico acepta el EH. Esta activación se puede explicar ya que el sustrato se disminuye la energía del orbital molecular desocupado de más baja energía (LUMO, por sus siglas en inglés *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), permitiendo que se adicione el nucleófilo; asimismo, los EH ayudan a estabilizar el intermediario aniónico resultante.

La primera catálisis enantioselectiva por EH fue reportada por Sigman y Jacobsen en 1998¹⁴ donde describen el uso de la tiourea XI en la reacción de la tiourea derivada de un aminoácido en la reacción de Strecker enantioselectiva.

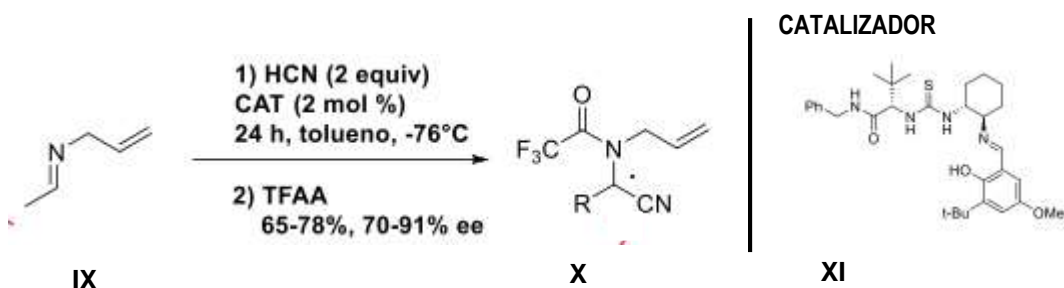


Figura 12. Reacción enantioselectiva de Strecker.

2.5 Organocatálisis bifuncional

La organocatálisis bifuncional fue dada conocer en el año 2003 cuando Takemoto¹⁵ introdujo un catalizador que incorpora una tiourea y una amina terciaria (Figura 13). En una publicación del 2016 Dixon¹⁶ aportó una definición más extensa para definir la organocatálisis bifuncional:

“La organocatálisis bifuncional es el uso de moléculas de bajo peso molecular, estructuralmente definidas que poseen dos grupos funcionales distintos para generar una nueva reactividad y/o selectividad en una reacción. Estas reacciones son típicamente reacciones de adición polares de pronucleófilos a electrófilos donde idealmente son materias primas de bajo costo y se convierten en un producto de alto valor agregado con estereoquímica definida”.

En otras palabras, se trata de un organocatalizador que contiene dos grupos funcionales que realizan la activación simultánea de nucleófilo y electrófilo a través de una configuración espacial adecuada¹⁷.

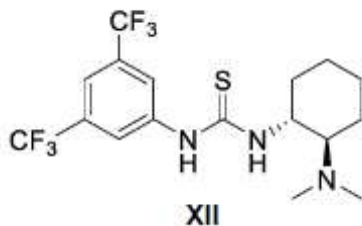


Figura 13. Catalizador de Takemoto

Por ejemplo, en el catalizador de Takemoto, la tiourea es capaz de activar electrófilos a través de enlaces de hidrogeno, mientras que la amina terciaria desprotona al pronucleófilo, el cual, posteriormente, se adiciona estereoselectivamente al electrófilo (Figura 14).¹⁸

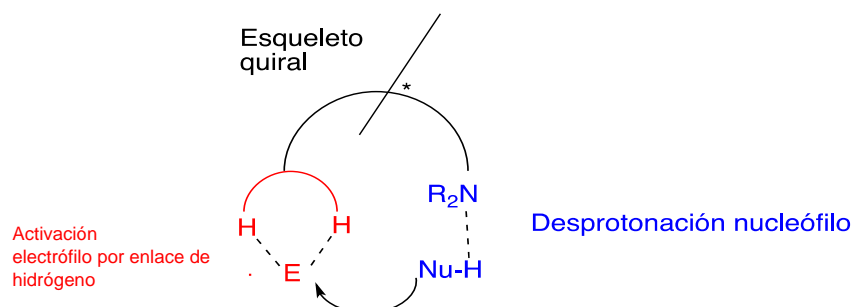


Figura 14. Activación de electrófilo y nucleófilo por catalizador bifuncional por enlace de hidrógeno - base de Brønsted.

La organocatálisis bifuncional ha sido usada en una amplia gama de transformaciones químicas.¹⁹ Su llegada ha proporcionado un impulso en el desarrollo de los procesos de síntesis para la formación de compuestos orgánicos complejos mediante la formación de enlaces C-C y C-X²⁰. En las últimas décadas se han estudiado una gran variedad de organocatalizadores bifuncionales; entre los más destacados están las *tioureas* y *escuaramidas* debido a su gran potencial para obtener compuestos enantiopuros en reacciones de adición de Michael.

2.5.1 Tioureas

Dentro de la organocatálisis bifuncional, las tioureas han jugado un papel importante dado su capacidad de actuar como donadores de EH. Su desarrollo y estudio aumentó en los últimos años debido a tres razones:

- Por su acidez (pK_a 21.0), las convierte en un excelente donador de EH respecto a amidas o tioureas.
- Su auto asociación es mínima lo cual reeditúa en una disponibilidad mayor para donar enlaces de hidrógeno.
- Son altamente solubles en disolventes orgánicos.

2.5.2 Escuaramidas

2.5.2.1 Generalidades

Las 3,4-diamino-3-ciclobuten-1,2-dionas son llamadas en inglés *squareamides*.²⁰ La traducción literal de esta palabra es “amida cuadrada” pero en español se ha usado más comúnmente *escuaramidas*. Estos compuestos han llamado la atención en los últimos años por su capacidad de donar enlaces de hidrogeno con una distancia de enlace de 2.72 Å²⁰ (Figura 15). Comparado con las tioureas, la distancia entre los hidrógenos es mayor y apuntan de manera convergente en lugar de paralela. Su naturaleza pseudoaromática genera estabilidad en el anillo y la polarización en el nitrógeno por la presencia de la amida viníloga hace que sea un buen donador de EH así como los carbonilos un buen aceptor de EH. A continuación, se explicarán más a detalle sus principales características y aplicaciones en organocatálisis.

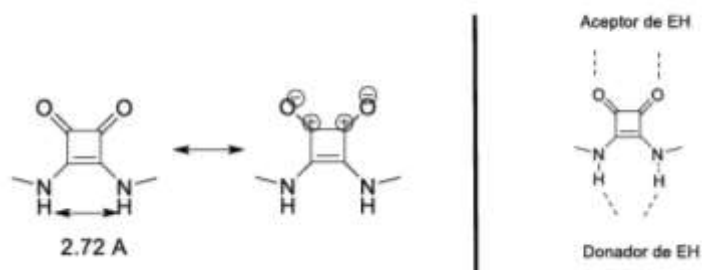


Figura 15. Escuaramida. Dualidad como donador y aceptor de EH²⁰.

2.5.2.2 Propiedades

Las escuaramidas²¹ son derivados del ácido escuárico (3,4-dihidroxi-1,2-ciclobutendiona) el cual fue preparado por primera vez en 1959 por *Cohen et al* mediante una hidrólisis del diclorotetrafluorociclobutano; *Cohen* también encontró que es un ácido de Brønsted fuerte (pKa= 1.3 y 3.4) y lo explicó con base a la estabilidad del dianión generado (Figura 16).

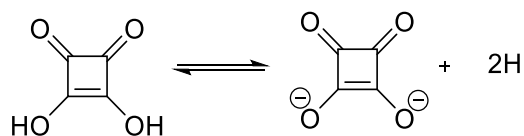


Figura 16. Ácido escuárico. Formación de dianion.

Comparándose con las amidas, la estructura de una escuaramida es más rígida¹⁶ y plana debido al anillo de ciclobutendiona. Como se mencionó anteriormente, este arreglo es estabilizado por la hibridación sp² de los nitrógenos permitiendo que el par electrónico disponible entre en la conjugación dentro de un sistema π paralelo al anillo plano¹⁶. El resultado de esta conjugación es un nitrógeno positivo que confiere una mayor acidez al NH. Esta característica de doble enlace parcial hace que existan dos conformeros posibles siendo el conformero anti/syn el más abundante (Figura 17).

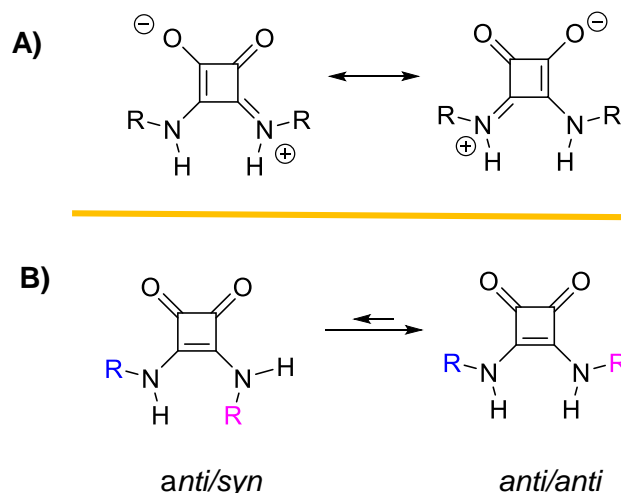


Figura 17. A) Formas resonantes de escuaramidas y B) conformaciones anti/syn y anti/anti

Actualmente, las escuaramidas son sintetizadas con facilidad mediante dos reacciones de adición – eliminación, cualidad por la que se han desarrollado varios derivados de estas.

Asimismo, han actuado como excelentes catalizadores y por lo mismo se han podido aplicar en novedosas metodologías. Sin embargo, un reto que tienen estos compuestos es la baja solubilidad en disolventes no polares. Su estructura de buen donador de EH y buen aceptor de EH genera que la estructura cristalina forme redes poco solubles y se auto agreguen en solución.

En la adición conjugada del nitroestireno **XIII** y el dietilmalonato **XIV** se encontró que la catálisis con trietilamina apenas promueve la reacción. Si se añade una tiourea no quiral aumenta el rendimiento significativamente. Al emplear la diaminociclohexilamina con acetilo otra vez el rendimiento es muy bajo, así como el ee. Es hasta que se emplea la tiourea **XV** que se tiene un buen rendimiento y ee lo cual indica la importancia de la tiourea (Figura 18).²²

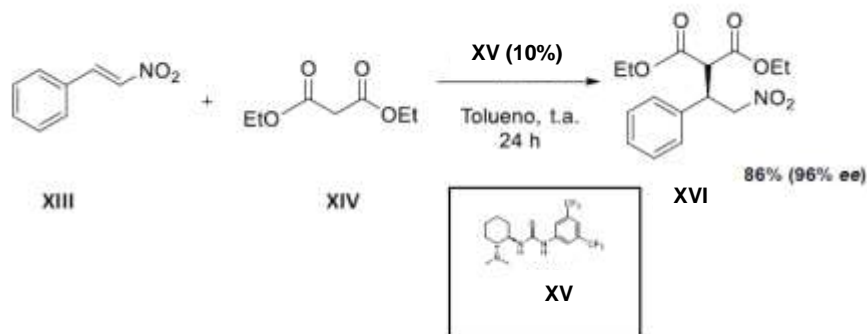


Figura 18. Adición de Michael asimétrica catalizado por tiourea.

Cuando Rawal¹⁸ y colaboradores en 2008 publicaron los resultados con escuaramidas bifuncionales que incorporan escuaramidas y al alcaloide cinchona en la adición de Michael la reacción entre la 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno se pudo llevar acabo con una carga catalítica de 0.5% en menor tiempo de reacción a comparación con el catalizador de Takemoto **XVIII** (Figura 19).

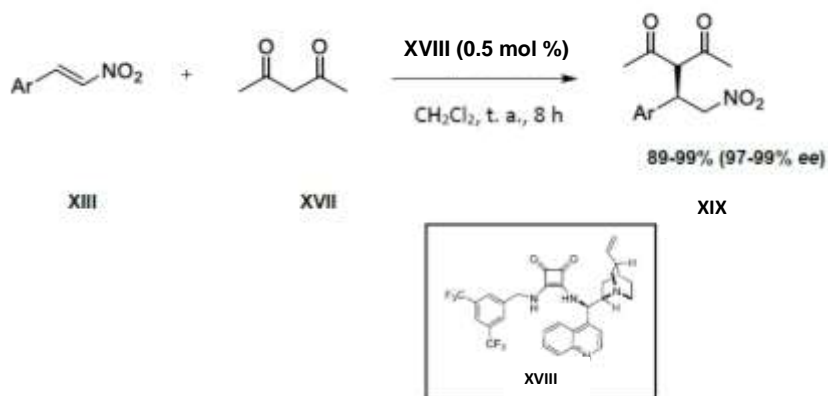


Figura 19. Adición de Michael catalizada por escuaramida.

En otro trabajo Rawal publicó la adición de difenilfosfito a nitroalquenos promovida por **XXI**.¹⁸ Cabe mencionar que dicha reacción tardaba mucho más tiempo y procede sin estereoinducción con la tiourea análoga en un tiempo más corto (Figura 20).

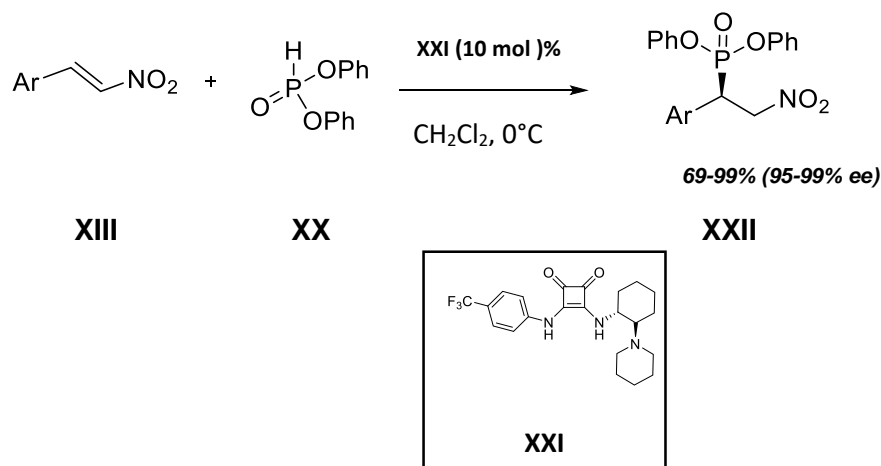


Figura 20. Adición asimétrica de defenilfosfito.

Por otro lado, en el grupo de investigación del Dr. Hernández-Rodríguez¹⁷ se estudió un catalizador diseñado a partir de argumentos teóricos. En específico, se propuso que un fragmento con tetrahidronaftilo al poseer una conformación de semisilla del ciclohexeno; el grupo arilo está en una disposición óptima para generar interacciones CH... π en el estado de transición de la adición de 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno (Figura 21).

Por otro lado, en el grupo de investigación del Dr. Hernández-Rodríguez¹⁷ se estudió un catalizador diseñado a partir de argumentos y teóricos. En específico, se propuso que un fragmento con tetrahidronaftilo al poseer una conformación de semisilla del ciclohexeno; el grupo arilo está en una disposición óptima para generar interacciones CH... π en el estado de transición de la adición de 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno (Figura 21)

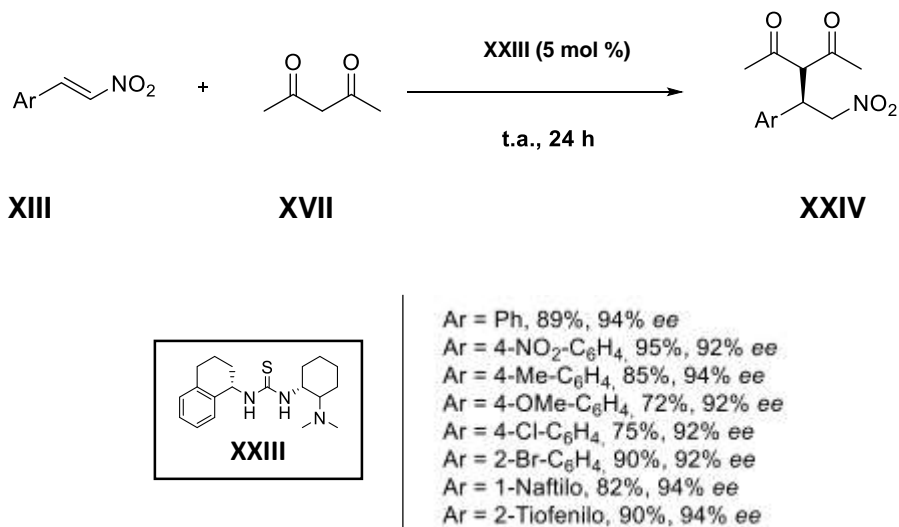


Figura 21. Reacción catalizada por la tiourea **XXIII** con un grupo tetrahidronaftilo.

Como se mencionó anteriormente, las escuaramidas a menudo tienen mejor desempeño que las tioureas. Por ello, en el grupo del Dr. Hernández – Rodríguez se realizó el catalizador con escuaramida **XXV** que incorpora este fragmento de tetrahidronaftilo resultando en una mayor selectividad con menor carga catalítica (Figura 22).

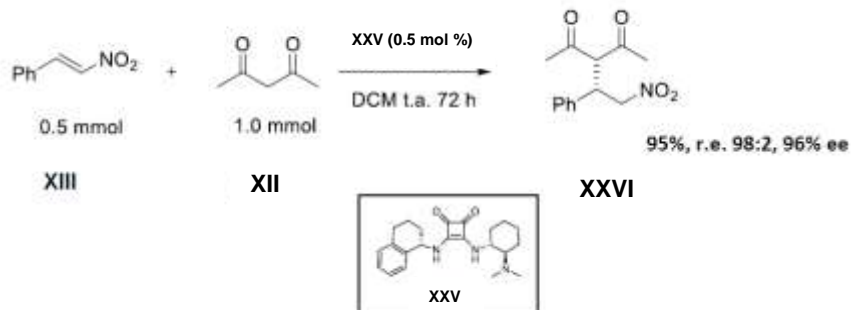


Figura 22. Escuaramida bifuncional aplicada en adición de Michael de 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno

De este trabajo se concluyó que la predisposición del arilo en el catalizador es una característica importante que resalta sobre aquella que refiere al área del grupo aromático. En particular, la orientación del arilo perpendicular al enlace CH del estereocentro para promover los contactos a la disposición del anillo aromático que queda en una posición perpendicular al enlace CH quiral en la escuaramida dándole al catalizador una conformación más rígida (*Figura 23*).

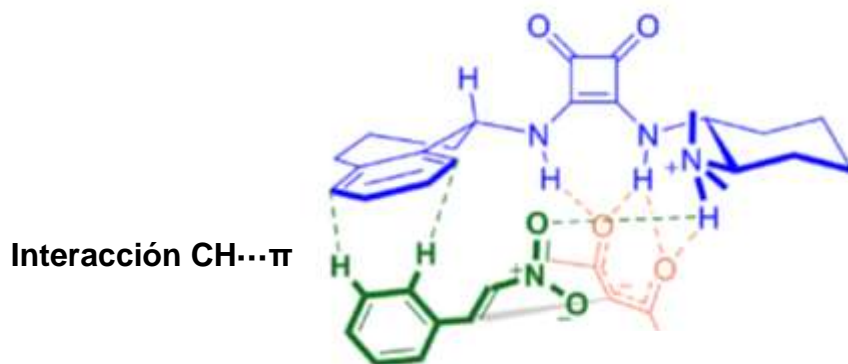


Figura 23. Interacciones no covalentes en el ET

3. HIPÓTESIS

La buena enantioselectividad inducida por el grupo tetrahidronaftilo integrado a la escuaramida bifuncional, se debe a la disposición del grupo arilo que da lugar a la producción de interacciones CH...π. Sin embargo, este grupo tetrahidronaftilo deriva de la amina quiral aminotetralina. Por lo que si otros grupos no quirales pueden sustituir al tetrahidronaftilo se logrará un catalizador quiral de menor costo y más sencillo.

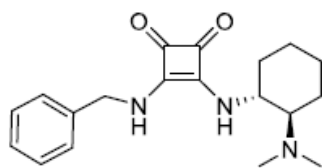
4. OBJETIVO

Objetivo General

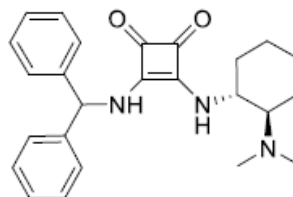
Evaluar escuaramidas bifuncionales que incorporan los grupos bencilo, difenilmetano y suberonilo para estudiar el efecto de cada sustituyente en las interacciones $\text{CH}\cdots\pi$ y por lo tanto en la enantioselectividad.

Objetivos particulares

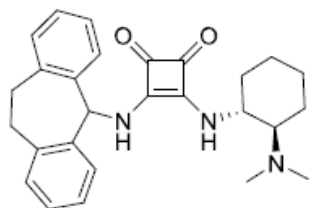
- I. Sintetizar los catalizadores que contengan los grupos bencilo, difenilmetano y suberonilo unidos a un esqueleto de escuaramida.
- II. Evaluar estos catalizadores de escuaramida en la adición asimétrica de Michael



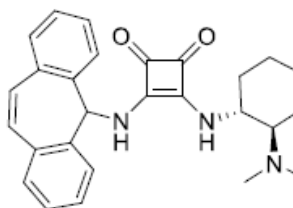
A



B



C



D

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Resolución de (\pm)-trans-1,2-diaminociclohexano

La separación de los enantiómeros que conforman la mezcla racémica del (\pm)-trans-1,2-diaminociclohexano se realizó a través de una resolución, empleando ácido *L*-tartárico; de esta manera se formaron sales diastereoméricas de las cuales la que tiene configuración (***R,R,R,R***) es menos soluble y precipita lo cual facilita su aislamiento en 42% de un máximo del 50%.

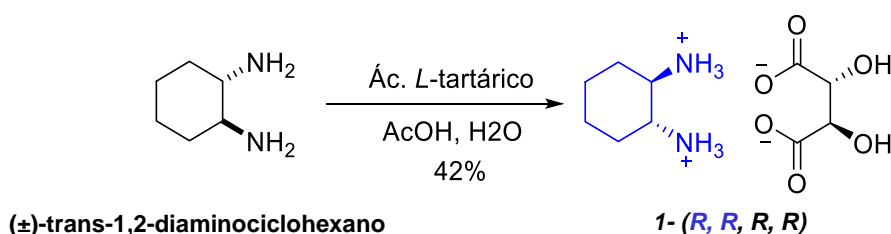


Figura 24. Resolución de (\pm)-trans-1,2-diaminociclohexano.

5.1.1 Monoprotección de (*R, R*)-1,2-diaminociclohexano (DACH).

Como se tienen dos grupos aminos con la misma reactividad no se puede llevar a cabo una dimetilación selectiva. Para ello se protegió uno de los dos grupos amino de manera selectiva mediante una secuencia de dos reacciones. Primero, se empleó la sal **DACH** como materia prima y bencimidato de etilo en presencia de carbonato de potasio como base dando lugar a la amidina cíclica, la cual, se hidrolizó para obtener al compuesto mono benzoilado. Con esta diamina mono protegida mediante la reacción de Eschweiler – Clarke se dimetilo el grupo amino obteniendo el compuesto. Finalmente, se liberó el grupo benzoilo protector en medio ácido obteniendo la diamina dimetilada (Figura 25).

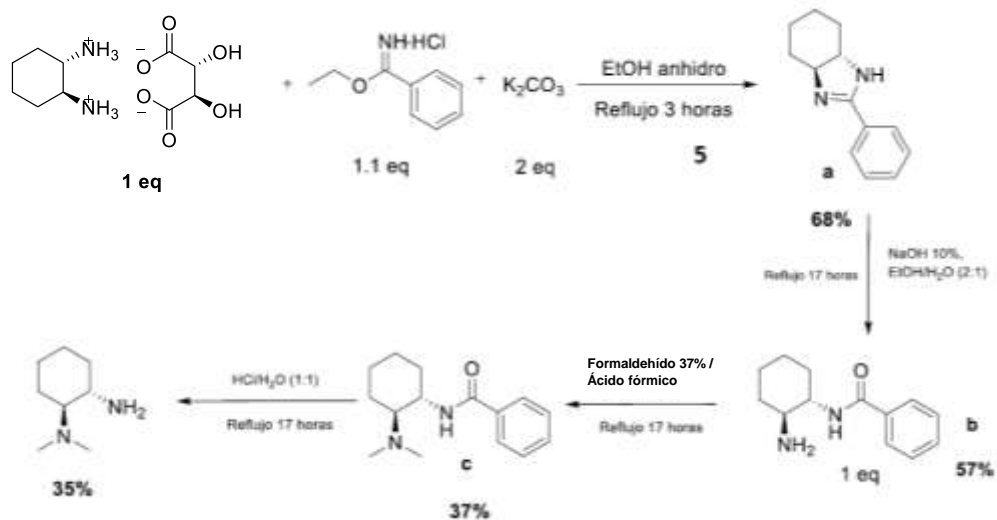


Figura 25. Obtención de DACH dimetilado

*Se reportan rendimientos totales en cada reacción.

Los rendimientos de cada una de las reacciones para la obtención de DACH no fueron favorables desde el inicio. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna y la caracterización del producto final por RMN ^1H . Sin embargo, el rendimiento global de esta ruta fue del 5% con lo cual no se tenía suficiente producto para continuar con la síntesis.

Con poca cantidad de producto se decidió cambiar la ruta de síntesis y realizar al final la metilación del grupo amino (se describirá adelante).

5.2 Obtención de aminas no quirales

Previo a la síntesis de las escuaramidas bifuncionales, se obtuvieron las aminas no quirales con bencilo **A** y con dos grupos arilo acíclico **B** y de manera cíclica **C** y **D**.

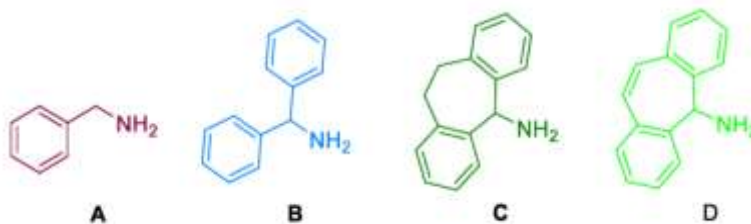


Figura 26. Aminas no quirales.

Las aminas **A** y **B** son comercialmente disponibles; mientras que la amina **C** se encontraba disponible para su uso en el laboratorio. La amina **D** se siguió el mismo protocolo para la obtención de la amina c. A partir de la 5-dibenzosuberona se forma la oxima y su reducción con zinc formaría la amida **D** (Figura 27). Sin embargo, la reducción de la oxima produjo una mezcla compleja de productos. Después de varios intentos, la síntesis de esta amina fue descartada centrándonos en solo obtener las escuaramidas bifuncionales con las aminas que teníamos disponibles.

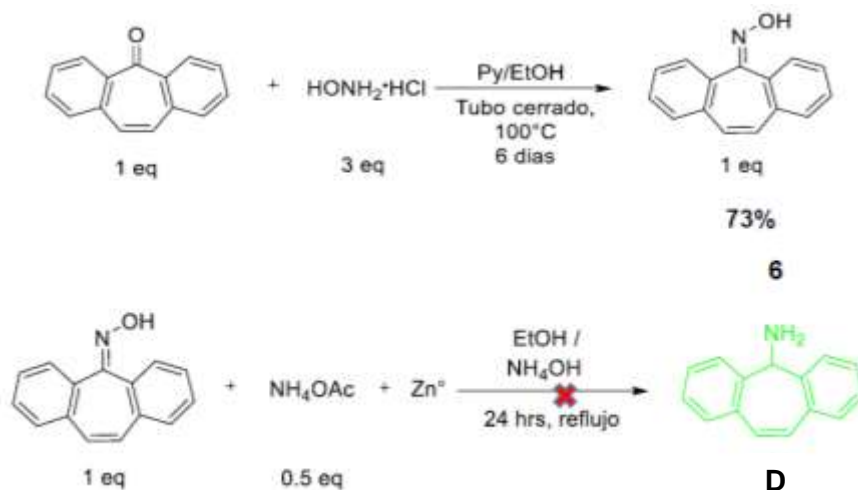


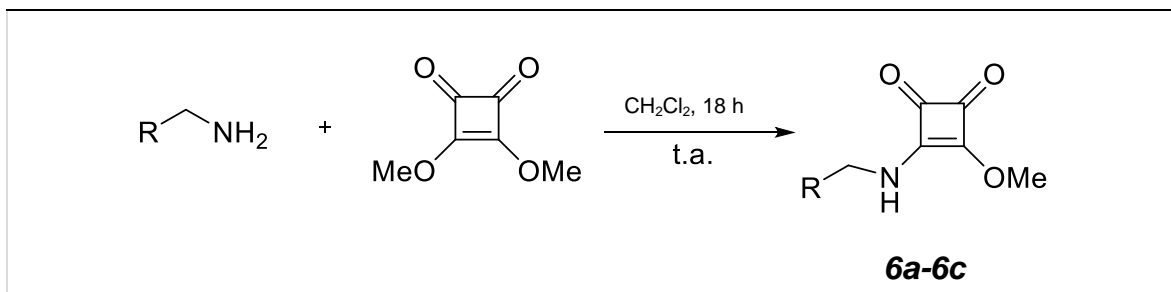
Figura 27. Obtención de amina D.

5.3 Síntesis de escuaramidas bifuncionales

5.3.1 Obtención de monoadductos de escuaramida.

La síntesis de los monoadductos de escuaramida se realizó mediante una reacción de mono sustitución sobre el escuarato de dimetilo con cada una de las aminas.

Se obtuvieron los tres monoadductos correspondientes a las aminas **A**, **B** y **C**, las cuales se muestran en la figura 28.



Condiciones: La reacción procedió con 1 equivalente de amina no quiral y un equivalente de escuarato de dimetilo, a una concentración de 0.2 M de DCM, a temperatura ambiente por 18 horas. Rendimiento reportado después de la cromatografía.

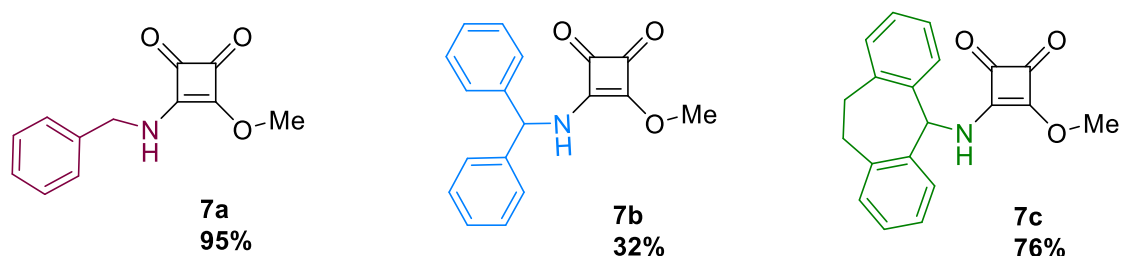


Figura 28. Monoadductos de escuaramidas con aminas no quirales.

La caracterización de los monoadductos se realizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C .

5.3.2 Obtención de escuaramidas bifuncionales

La primera planeación para sintetizar los catalizadores fue emplear el DACH-dimetilado en un nitrógeno para obtener en un solo paso el catalizador (Figura 29a). Sin embargo, dado que el rendimiento global, para el compuesto dimetilado fue del 5% desde la sal. Se decidió explorar la reacción de formación de la escuaramida y posterior metilación (Figura 29b).

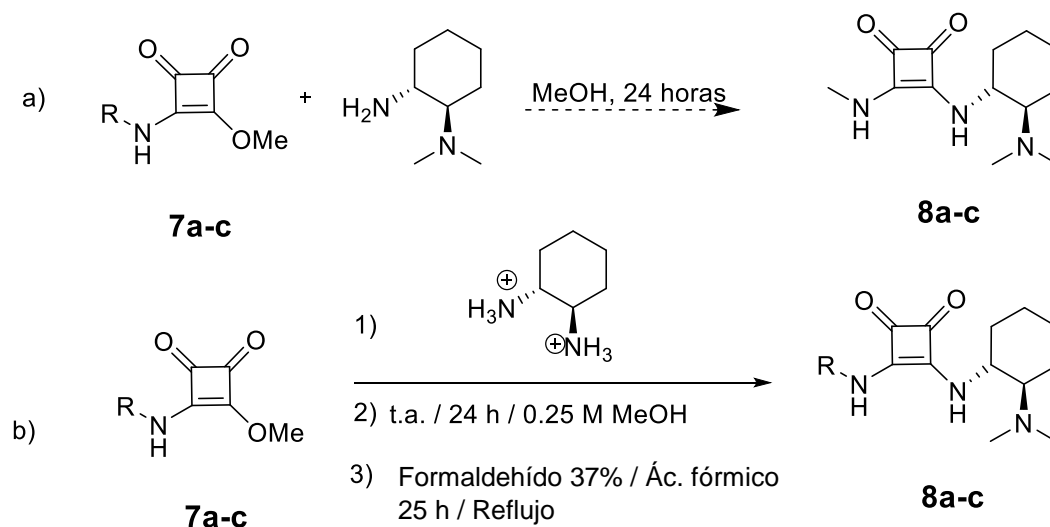


Figura 29. Obtención de organocatalizadores. escuaramidas bifuncionales.

Se prosiguió con la reacción de *R,R*-DACH liberado a cada uno de los monoadductos A diferencia de la metodología descrita anteriormente, la unión de DACH liberado al monoadducto de escuaramida, permitió que esta última actuara como grupo protector. Posteriormente, bajo condiciones de Eschweiler–Clarke, se dimetilo la amina correspondiente para dar lugar al organocatalizador final (Figura 29).

Esta metodología se aplicó a cada uno de los monoadductos de escuaramida obtenidos anteriormente. El producto final se purificó mediante cristalización. Las escuaramidas obtenidas y sus respectivos rendimientos de cada uno de los organocatalizadores se describen en la figura 30. Todas las escuaramidas bifuncionales fueron caracterizadas mediante RMN de ^1H , ^{13}C y EM.

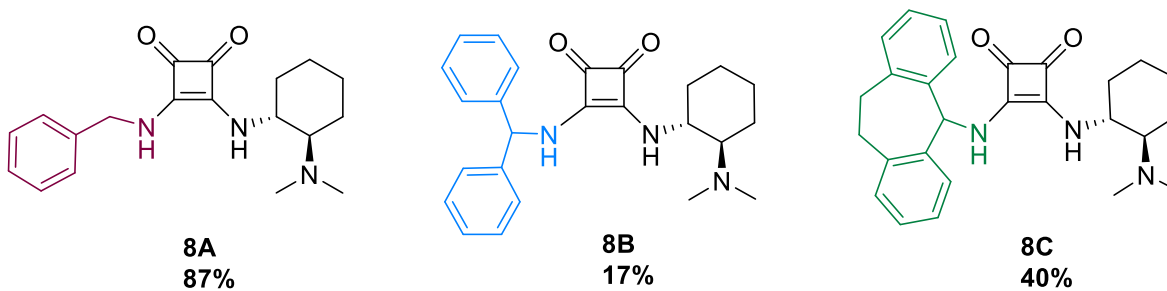


Figura 30. Escuaramidas bifuncionales obtenidas.

5.3.3. Caracterización por RMN y Espectrometría de masas de los compuestos sintetizados.

Como se mencionó anteriormente, tanto los monoadductos como los catalizadores fueron caracterizados espectroscópicamente por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , Para ilustrar este análisis se muestra el espectro de RMN de hidrógeno del catalizador 8a.

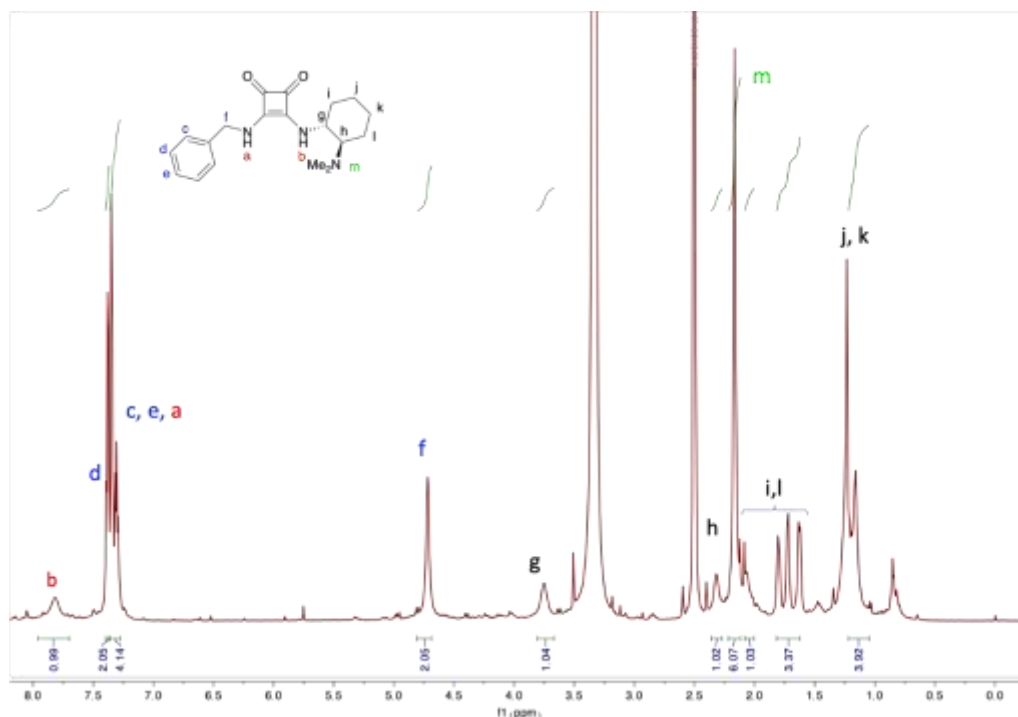


Figura 31. Espectro de RMN ^1H del catalizador 8a.

En el espectro, se observa que la señal más desplazada es el NH/b debido a un enlace de hidrógeno intramolecular. En la zona de aromáticos se observa primero una señal triple para los hidrógenos meta d, y posteriormente los hidrógenos restantes al grupo fenilo y el NH/a dentro de estos multipletes.

A continuación, se encuentra el hidrogeno alifático CH_2 /f seguido del CH /g y CH /h. La señal CH_3 /m integra para los seis hidrógenos correspondientes a los dos grupos metilo unidos al nitrógeno del grupo amino.

Si bien es espectro presenta señales anchas no definidas, no descartamos que sea útil para la caracterización del nuestro catalizador, toda vez que tomamos en cuenta que la escuaramida es un sistema semi aromático que presenta distintos conformeros, los cuales tienen diferente espectro RMN ^1H .

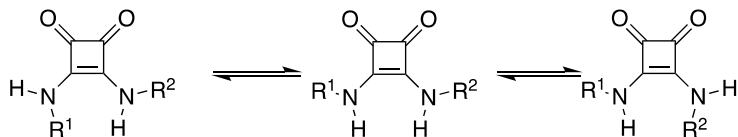


Figura 32. Conformeros de escaramida.

Por otro lado, analizamos el espectro de masa del compuesto 8c.

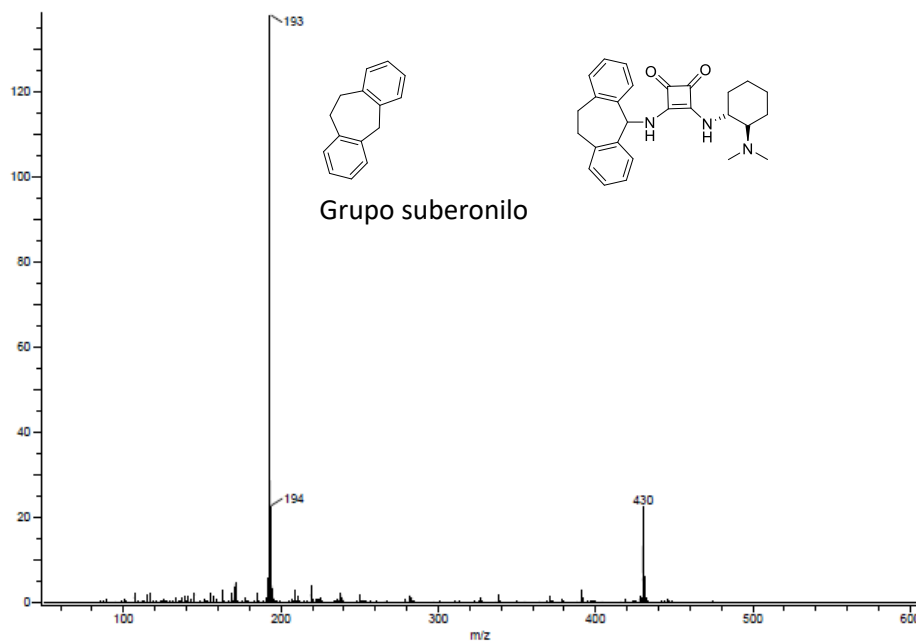


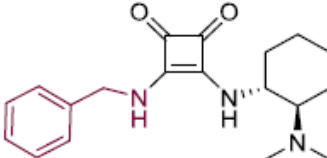
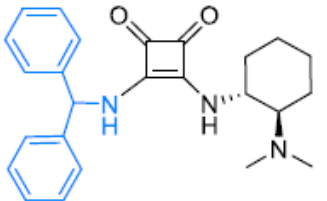
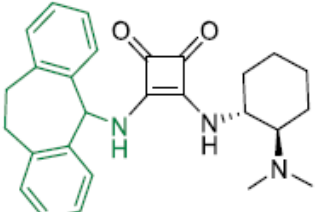
Figura 33. Espectrometría de masas del compuesto 8c.

El análisis por espectrometría de masas se llevó a cabo mediante técnica DART. Este nos muestra como ion molecular en 430 m/z, correspondiente a la masa molecular de nuestro compuesto, mientras que el pico base en 193 m/z, representando el fragmento más estable de este, es decir, el grupo suberonilo.

5.4 Evaluación de las escuaramidas bifuncionales en la adición asimétrica de Michael.

5.4.1 Pruebas catalíticas.

La capacidad catalítica de los organocatalizadores bifuncionales fue evaluada en la adición de Michael asimétrica. Con el objetivo de realizar la evaluación de las escuaramidas bifuncionales bajo las mismas condiciones que las mencionadas en los antecedentes, se llevó a cabo esta reacción utilizando 2,4-pentanodiona como nucleófilo y β -nitroestireno como electrófilo para la formación del compuesto **9**.

Catalizador	Escuaramida bifuncional	%Rendimiento	%ee
	8A	97	91
	8B	86	87
	8C	92	78

*La determinación del exceso enantiomérico se realizó mediante la técnica de HPLC comparando el producto de Michael obtenido contra una muestra de su enantiómero.

Figura 34. Evaluación catalítica. Adición asimétrica de Michael de 2,4-pentanodiona a β -nitroestireno.

Bajo las condiciones estándar todos los catalizadores promovieron la formación del aducto de Michael siendo el catalizador de mayor rendimiento y selectividad más sencillo con bencilo 8a.

Con base a estos tres sistemas estudiados se observa que el sistema más pequeño y móvil fue el mejor tal vez porque el costo en energía por tener una conformación "activa" del anillo es el menor. Por el contrario, en el sistema con suberono 8C siendo el más rígido fue el menos selectivo (Figura 34).

5.5 Mecanismo de reacción

Para explicar cómo se lleva a cabo la catálisis por nuestros sistemas, nos basaremos en la propuesta mecanística de Papai.²³

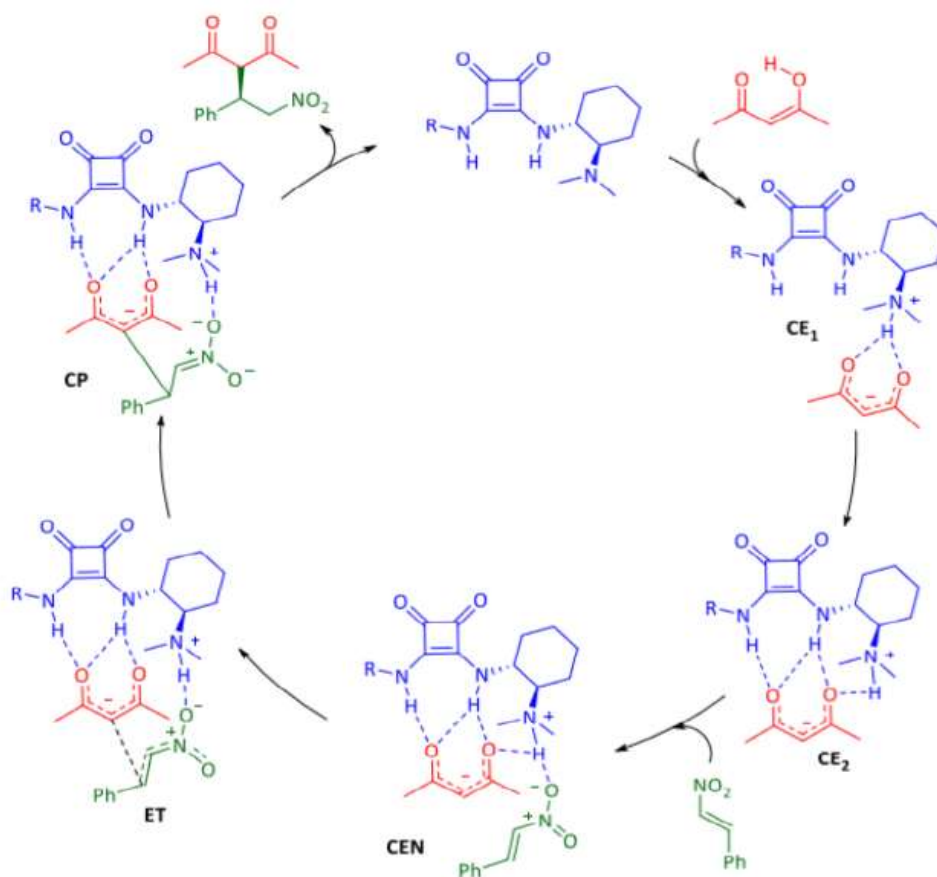


Figura 35. Ciclo catalítico para escuaramidas bifuncionales.²³

Papai²³ propone que el ciclo catalítico inicia con una reacción ácido – base entre el compuesto dicarbonílico y la amina terciaria del catalizador dando como resultado la formación del aducto catalizador-enolato **CE1**. Posteriormente el enolato migra a la cavidad de la escuaramida, donde es estabilizada por enlaces de hidrogeno **CE2**. El β-nitroestireno es sujetado por el amonio y lo aproxima de manera selectiva al nucleófilo **CEN**. A continuación, se lleva a cabo la formación del enlace C-C pasando por el estado de transición ET, el cual forma el nitronato **CP** y posterior protonación genera el aducto Michael y el catalizador entra a un nuevo ciclo catalítico (*Figura 35*).

5.5.1 Comparación de los resultados obtenidos entre las escuaramidas bifuncionales con y sin un centro quiral adicional.

Como se mencionó en los antecedentes, investigaciones anteriores mostraron que escuaramidas y tioureas bifuncionales aplicadas en síntesis asimétrica proporcionaban resultados muy favorables en la obtención de compuestos enantioenriquecidos. Por lo que en este trabajo solo se buscaba colocar un grupo arilo con sustituyentes no quirales, dado a que son más asequibles, con el fin de encontrar la misma capacidad que los organocatalizadores ya reportados.

Para la escuaramida **XXV** se conoce que forma interacciones CH...π en el estado de transición (*Figura 36*) se muestra como los hidrógenos vinílico y orto del fenilo interactúan con el anillo aromático.

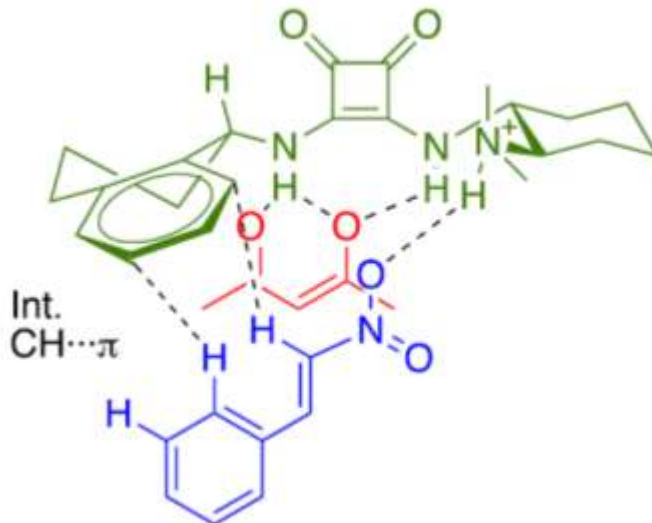


Figura 36. Interacciones CH ...π de escuaramida XXV con grupo tetrahidronaftilo.

Ahora bien, si se analizan la enantioselectividad con los catalizadores **XXVI** y **XXVII** (*Figura 37*) indica que la quiralidad no necesariamente aumentó la selectividad ya que los catalizadores **8A** y **8B** se encuentran en medio de estos en desempeño.

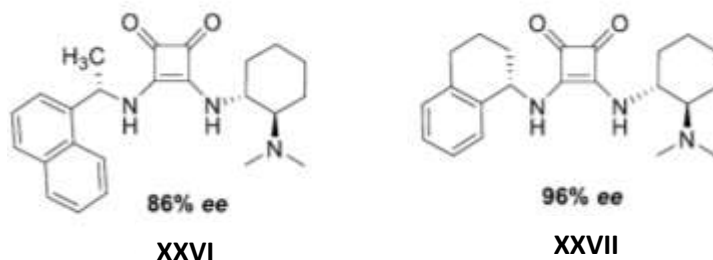


Figura 37. Escuaramidas bifuncionales con tres centros quirales.

Si postulamos que existe una conformación basal (más estable en energía) y una conformación “activa” que ayuda en el estado de transición a la selectividad el sustituyente tetrahidronaftilo del sistema **XXVII** ya se encuentra en esta disposición. En los sistemas estudiados en la tesis la escuaramida **8A** tiene amplia movilidad y logra adecuar fácilmente una conformación activa; la escuaramida **8B** con grupo difenil metano hace que uno de sus grupos arilo impida al otro ubicar al fenilo en posición ortogonal al otro durante el estado de transición del ciclo catalítico, factor que puede influir de igual manera en el sistema con naftiletilo **XXVI**. Por su parte, la escuaramida **8** con grupo suberonilo y anillo céntrico, predispone a adquirir una conformación, pero no la idónea para adoptar una conformación activa (*Figura 38*).

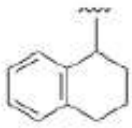
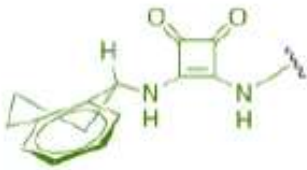
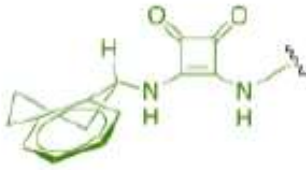
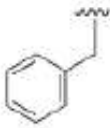
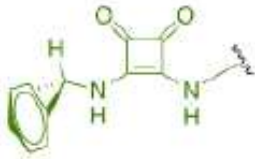
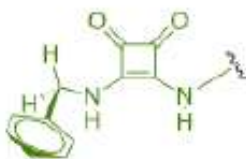
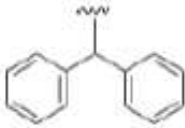
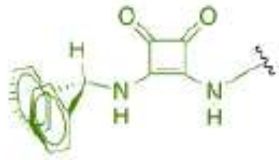
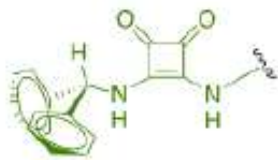
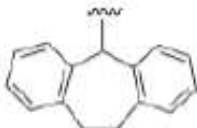
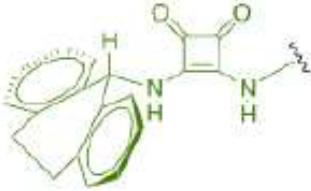
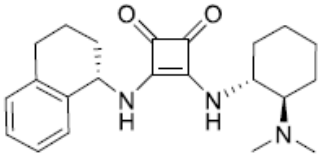
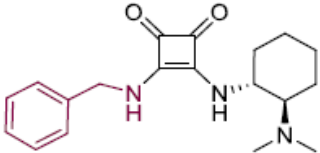
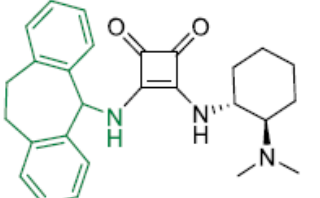
Sustituyente	Conformación basal	Confirmación activa en el ET
 Tetrahidronaftilo		
 Bencilo		
 Difenil metano		
 Suberonilo		No es posible acomodarse.

Figura 38. Disposiciones activas durante el ET de los sustituyentes de las escuaramidas bifuncionales.

Tabla 4. Capacidad catalítica de organocatalizadores bifuncionales de acuerdo con el porcentaje de exceso enantiomérico presentada en orden decreciente.

Organocatalizador	Exceso enantiomérico
	96
	91
	85

Considerando los resultados obtenidos en esta tesis y los previos se puede concluir que uno de los caminos para aumentar la selectividad es la flexibilidad y por ello el bencilo fue más selectivo. El estereocentro o simplemente carbonos secundarios unidos al nitrógeno no aumentará la selectividad excepto en moléculas cíclicas. Sin embargo, no cualquier molécula cíclica es candidato, tal vez con anillos menores de 5 o 6 miembros (*Figura 39*) se pueda tener selectividades tan altas como en la tiourea **XXIII** por tener la disposición del fenilo de manera idónea.

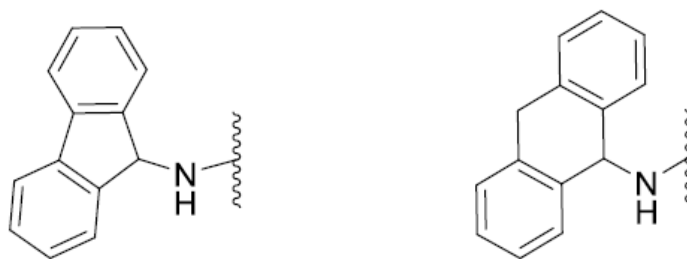


Figura 39. Alternativa de moléculas propuestas como sustitutos no quirales con una posible disposición idónea.

6. CONCLUSIONES

Se generaron nuevos catalizadores bifuncionales que incorporan diferentes grupos bencilo, difenilmetano y suberonilo.

La menor selectividad de estos catalizadores frente al sistema de tetrahidronaftilo pero igual o mejor al del naftil etilo indica que el estereocentro por si solo no es importante. Lo que resulta relevante es como se puede acomodar el grupo arilo para donar interacciones $\text{CH} \cdots \pi$.

En el caso del bencilo la mayor movilidad ayuda mientras en el suberonilo la rigidez hace que no se oriente en la manera adecuada.

7. REFERENCIAS

1. Juaristi, E. introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional. México, El Colegio Nacional 2007.
2. Díaz Salazar, H. Y. (2017). *Aplicación de escuaramidas quirales en el reconocimiento de moléculas quirales y organocatálisis*. Tesis de maestría. Universidad Nacional Autónoma de México. México.
3. Juaristi, E. (2011). Organocatalizadores quirales y su aplicación en síntesis asimétrica. *Edu. Quim.*, 22(1), 12-14.
4. Tudor I. Opiea, Larry A. Skiar, *et al* (2015). *Nivel ctivities of Select NSAID R-enantiomers against Rac 1and Cdc42 GTPasas*. PLOS ONE 10 (11). November 11.
5. Hornykiewicz O, How L-DOPA was discovered as a drug for Parkinson disease 40 years ago. *Wienklin Wochenschr*. 2001m 113 (22). 855-862.
6. Seayed, J. y List, B. (2005). Asymmetric organocatalysis. *Org. Biomed Chem*, 3, 719-724.
7. Mac Millan, D. W. C. (2008). The advent and development of organocatalysis. *Nature*. 455, 304-308.
8. Fochi, M.F. Gramigna, L. Mazzanti, A. Duce, S. Fantini, S. Palmieri, A., Petrini, M., Bernardi, L. (2012) *Solvent free non-covalent organocatalysis: enantioselective addition of nitroalkenes to alkylide-neindolenines as a flexible gateways to optially active tryptamine derivates*. *Adu. Synth. Catal*, 334, 1373-1380.
9. Hernández J. G., Juaristi, E. (2013). Reacciones asimétricas organocatalizadas en ausencia de disolvente: una estrategia para hacer más “verde” la organocatálisis. *Edu. Quim.* 24, 96 – 102.
10. Hernández J. G., Juaristi, E. (2013). Reacciones asimétricas organocatalizadas en ausencia de disolvente: una estrategia para hacer más “verde” la organocatálisis. *Edu. Quim.* 24, 96 – 102
11. 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. Nesbi. (2011). *Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report)*. *Pure Appl. Chem.* 83, 1619-1636.
12. Bruice, P. *Química Orgánica*. 5ta edición. 2007.
13. Ranjit Thajuria, Bipul Sarma. (2018). *Drug-Drug and Drug-Nutraceutical CoCrystal/salt as Alternative Medicine for Combinaiton Therapy: A Crystal Engineering Approach*. *Crystals*. 101.
14. Sigman, M. S. y Jacobsen E. N. (1998}. *Schiff base catalysts for the asymmetric strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries*. *J. Chem. Soc.* 19, 4901.
15. Okino, T., Hoashi, Yasutaka y Takemoto, Y. (2003). *Enantioselective Michael reaction of malonates to nitroolefins Catalyzed by bifuncional organocatalysts*. *J. Am. Soc.* 125, 42, 12672-12673.
16. Dixon, D. J. (2016). *Bifunctional catalysis*. *Org. Chem*, 12, 1079-1080.

17. Jiménez Gutierrez, E. I. (2016). Síntesis y aplicación de organocatalizadores bifuncionales que contienen aminas quirales con el grupo trifluorometilo. Tesis de doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México. México.
18. Jiménez, E. I., Vallejo, W. E., Román-Chavarría, C.A., Vázquez Chávez, J., Rocha Rinza T. y Hernández- Rodríguez, M. (2016). *Bifunctional Thioureas with a –trifluoromethyl or methyl groups: comparison of catalytic performance in Michael additions*. J. Org. Chem. 81, 17, 7419-7431.
19. Sigman, M. S. y Jacobsen E. N. (1998). *Schiff base catalysts for the asymmetric strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries*. J. Chem. Soc. 19, 4901.
20. Rombola, M., Sumaria, C. S., Montgomery, T. D. y Rawal, V. H. (2017). *Development of chiral, bifunctional thiosquaramides: enantioselective Michael additions of barbituric acids to mitoalkenes*. J. Am. Chem. Soc. 139, 15, 5297-5300.
21. Storer, R. I., Aciro, C. y Jones, L. H. (2011). *Squaramides: physical properties, synthesis, and applications*. Chem. Soc. Rev. 40, 2330-2346.
22. Sonsona, I. G., Marqués-López, E., Herrera, R. P., Beilstein. (2016). *The aminoindanol core as a key scaffold in bifunctional organocatalysis*. J. Org. Chem. 12, 505-5023.
23. Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I.(2006). *Theoretical Studies on the Bifunctionality of Chiral Thiourea-Based Organocatalysts: Competing Routes to C-C Bond Formation*. J. Am. Chem. Soc. 128, 40, 13151-13160.
24. Marigo, M., Jorgensen, K. A. (2006). *Organocatalytic direct asymmetric α -heteroatom functionalization of aldehydes and ketones*. Chem. Commun, 2001-2011.
25. Vicario, J. L., Badía, D., Carrillo, L. (2007). *Organocatalytic enantioselective Michael and hetero-Michael reactions*. Synthesis. 2065-2092.
26. Hernandez-Rodriguez, M. y Juaristi, E. (2007). *Structurally simple chiral tioureas as chira solvating agents in the enantiodiscrimination of α -hydroxy and α -amino carboxylic acids*. Tetrahedron. 63. 7673-7678.
27. Xi Li Dr., H. Deng, B. Zhang, J. Li, L. Zhang, S. Luo, J. Cheng. *Physical Organic Study of Structure. Activity enantioselectivity Relationships in Asymmetric Bifunctional Thiourea Catalysis. Hints for the design of new organocatalyst*. Volume 16, Issue 2, January 11, 2010. 450-455.
28. Ričko, S., Svete, J., Štefane, B., Perdih, A., Golobič, A., Meden, A. y Grošelj, U. (2016). *1,3-Diamine-derived bifunctional organocatalyst prepared from camphor*. Adv. Synth. Catal. 358, 3786-3796.
29. Qian, Y., Ma, G., Lv, A., Zhu, H.L., Zhao, J. y Rawal, V. H. (2010). *Squaramide-catalyzed enantioselective Friedel – Crafts reaction of indoles with imines*. Chem Commun, 46, 3004-3006.
30. Zu, Y., Maleunch, J.P. y Rawal, V. H. (2010). *Squaramide – catalyzed enantioselective Michael addition of diphenyl phosphite to nitroalkenes*. Angew Chem Int Ed Engl. 2010;49, 153-6.

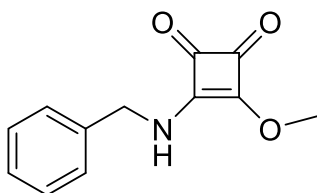
8. PARTE EXPERIMENTAL

1. Generalidades

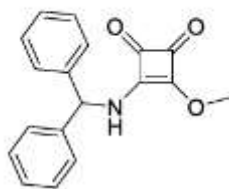
Todos los reactivos y/o materias primas utilizadas fueron adquiridos de Sigma-Aldrich Co. Los disolventes empleados en las reacciones son grado reactivo. La cromatografía flash (CF) se realizó con sílice 60(40-60 μ m malla 230-400). La cromatografía en capa fina se realizó con placas de sílice F250. La cromatografía líquida de alta eficiencia se realizó en un cromatógrafo Waters 525-2487 con una columna quiral Chiralpak IA. Los espectros RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos obtenidos (excepto catalizadores) se obtuvieron con un equipo Jeol Eclipse 300 a 300 MHz y 75 MHz respectivamente utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los espectros RMN de ^1H y ^{13}C de los catalizadores, se obtuvieron con un equipo Jeol de 700 MHz respectivamente utilizando como disolvente dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO}-d_6$). Los desplazamientos químicos están descritos 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) y m (señal múltiple). Los espectros de masas se adquirieron de un equipo Jeol, The AccutOF: JMS T100LC utilizando la técnica DART+ como forma de ionización y TOF como detector.

Procedimiento general para la obtención de 7a-7c con grupos amino no quirales.

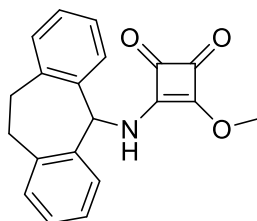
En un matraz bola de 50 mL equipado con una barra magnética, se disolvieron 500 mg de escarato de dimetilo (3.51 mmol, 1 equiv) en 17.6 mL (0.2 M) de DCM. Posteriormente se agregó 1 equivalente de la amina correspondiente. La mezcla de reacción de dejó agitando a temperatura ambiente toda la noche. Una vez pasado el tiempo, se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se lavó con HCl a 10% y después se extrajo 3 veces con un volumen de DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y concentrado a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía flash utilizando un sistema 90:10 DCM/AcOEt usando como revelador KMnO_4 .



3-(benzylamino)-4-metoxiciclobut-3-ene-1,2-diona (7a). Sólido blanco. Rend.: 95% (730 mg). Rf: |0.5| (9:1) DCM/AcOEt, p.f. 121°C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.46 – 7.2 (m, 5H), 7.1 – 6.8 (s, 1H), 4.9 – 4.5 (m, 2H), 4.5–4.3 (m, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ = 177.96, 172.20, 136.85, 129.15, 128.40, 127.74, 125.26, 77.58, 77.16, 76.14, 60.73, 48.79. DART (positivo): m/z (%), 217.07 (100) [M. + 1].

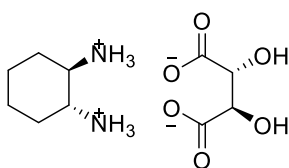


3-(bencidrilamina)-4-metoxiciclobut-3-ene-1,2-diona (7b). Solido blanco. Rend. 32% (197 mg). Rf: |0.5| 9:1 DCM/AcOEt. p.f. 171°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ= 7.47-7.2 (m, 10H), 7.0-6.4 (s, 1H), 6.35- 5.74 (s, 1H), 4.4-4.25 (m, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ= 183.85, 178.20, 171.74, 140.32, 129.11, 128.34, 127.32, 77.58, 77.16, 76.74, 60.69. DART (positivo): m/z (%) 293 (100) [M.+ 1].



3-((10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-il)amino)-4-metoxiciclobut-3-ene-1,2-diona (7c). Solido blanco. Rend. 76 % (490 mg). Rf: |0.5| 9:1 DCM/AcOEt. p.f. 185°C. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ= 7.5-7.1 (m, 8H), 6.8-6.25 (s, 1H), 6.2-5.7 (s, 1H), 4.5-4.2 (s, 3H), 3.5-3.25 (m, 2H), 3.25-2.9 (m, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ= 183.76, 177.62, 170.80, 139.20, 136.95, 130.93, 129.91, 129.00, 126.96, 77.58, 77.16, 76.74, 64.55, 60.64, 33.03. DART (positivo): m/z (%) 319 (100) [M.+ 1].

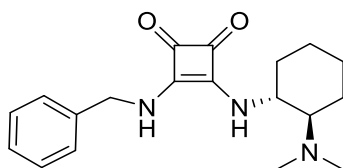
2. Resolución del (±)-*trans*-1,2-diaminociclohexano



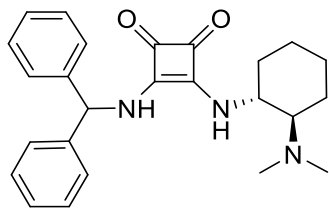
Procedimiento. A una solución de L-ácido tartárico (50 mmol, 0.5 equiv.) en 45 mL de agua, se agregó lentamente y sin exceder los 70 °C 12.0 mL de (±)-*trans*-1,2-diaminociclohexano (100 mmol, 1 equiv.). Posteriormente se adicionaron 5 mL de ácido acético sin que la temperatura excediera los 90 °C. Después de 30 minutos de agitación la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se refrigeró durante una noche. El producto resultante fue un precipitado color blanco el cual se filtró y lavó con MeOH frío. Finalmente se secó a vacío obteniendo **1-(R,R,R,R)** con un rendimiento del 42% y un punto de fusión de 268-270°C.

3. Síntesis de catalizadores bifuncionales

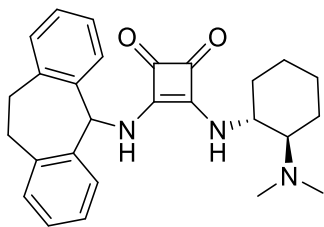
Procedimiento general para la síntesis de organocatalizadores. En un matraz Erlenmeyer se disolvió 53 mg (0.464 mmol, 1.3 equiv.) de *R,R*-1,2-diaminociclohexano en 5 mL de salmuera y 5 mL de NaOH a 10%, luego se extrajo tres veces con DCM. Se juntaron las fases orgánicas y se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a vacío. Enseguida, el compuesto resultante se disolvió en MeOH (0.25 M) y se incluyó 50 mg (1 equiv.) de monoadducto correspondiente dejando reaccionar por toda una noche a temperatura ambiente. Sin purificación, se agregó 11.3 equivalentes de formaldehído así como 45 equivalentes de ácido fórmico. La mezcla de reacción se dejó a reflujo por 25 horas. Se extrajo tres veces con DCM y se juntaron las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró el disolvente. El producto obtenido se purificó por recristalización con isopropanol y agua.



3-Bencilamino-4-((*R,R*)-2-dimetilaminociclohexilamino)-3-ciclobuten-1,2-diona (8a). Sólido blanco. Rend. 87% (64.8 mg). p.f. >300°C. RMN ¹H (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ= 7.62 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.25 (m, 4H), 4.75 – 4.68 (m, 2H), 3.75 (s, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 6H), 2.10 – 2.0 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 3H), 1.30 – 1.1 (m, 4H). RMN ¹³C (175 MHz, DMSO-*d*₆) δ= 182.20, 181.97, 167.50, 167.20, 138.90, 128.70, 127.75, 127.49, 66.19, 54.07, 46.82, 40.02, 39.76, 39.64, 39.52, 39.40, 39.28, 34.74, 24.46, 24.35, 21.44. DART (positivo): m/z (%) 328 (100) [M.+ 1].



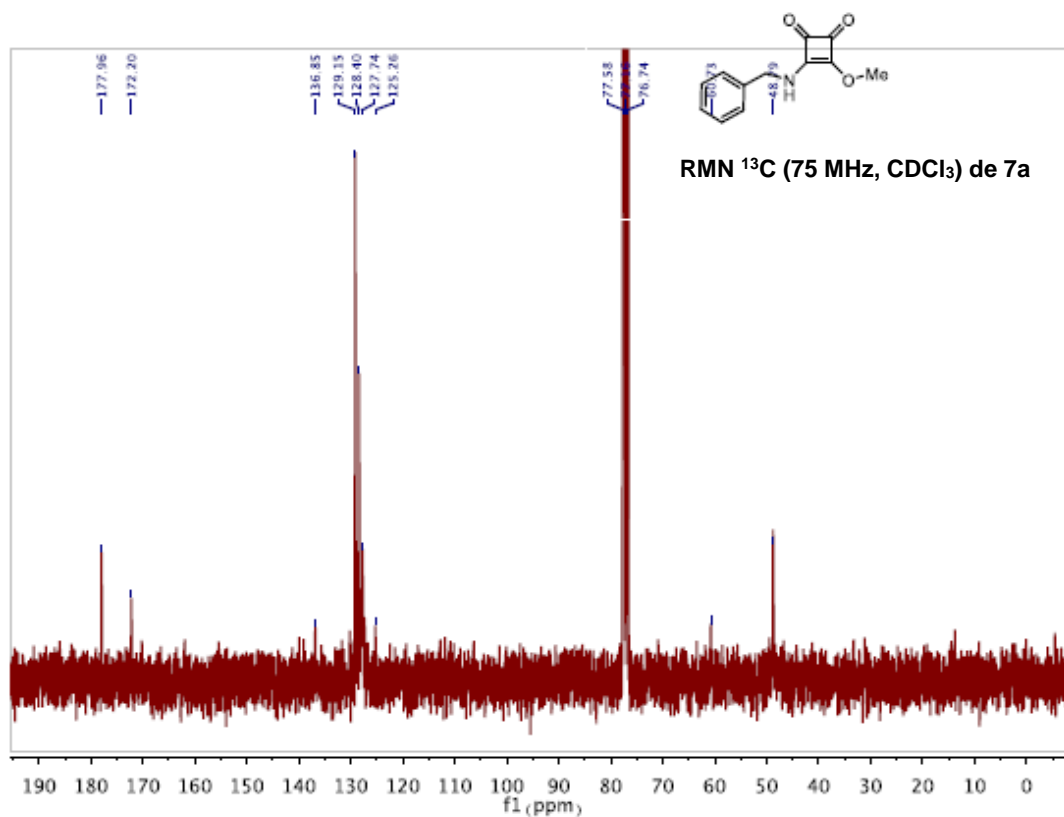
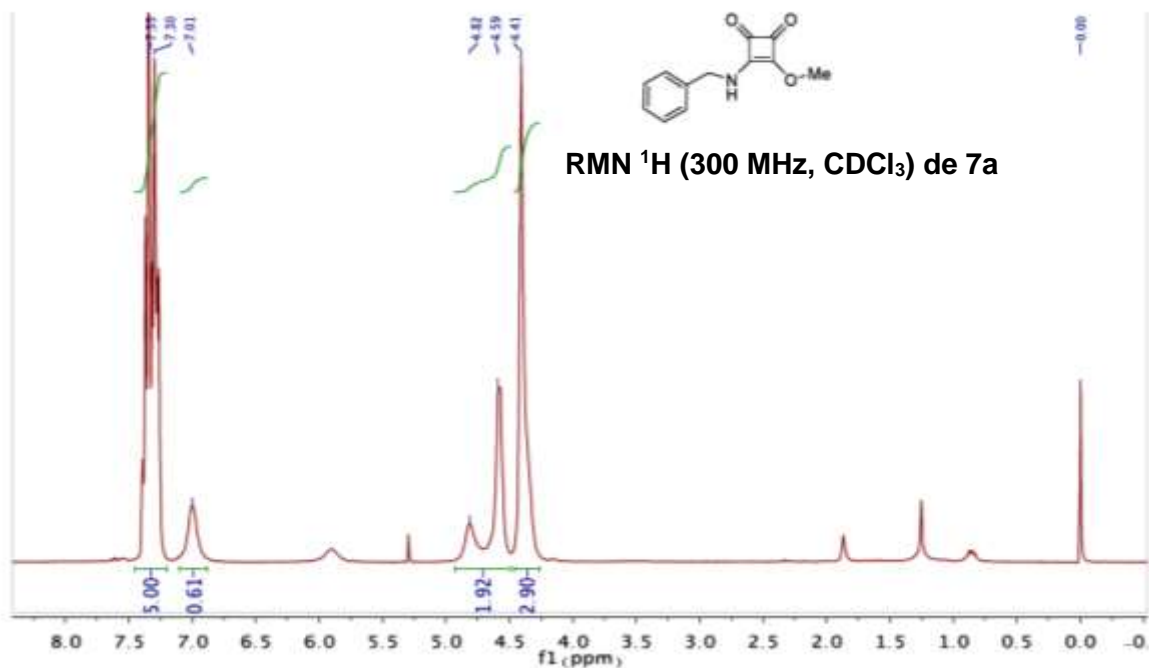
3-((10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-yl)amino)-4-(((1*R*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-ene-1,2-diona (8b). Sólido blanco. Rend. 17% (6.7 mg). p.f. >300°C. RMN ¹H (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ= 8.30 (s, 1H), 7.47 – 7.4 (m, 3H), 7.3 – 7.2 (m, 6H), 6.4 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.15 (m, 6H), 2.10 (t, 1H), 1.75 – 1.55 (m, 3H), 1.25 – 1.10 (m, 4H). RMN ¹³C (175 MHz, DMSO-*d*₆) δ= 182.62, 181.70, 167.70, 166.56, 142.00, 128.78, 128.73, 127.54, 127.43, 127.11, 126.93, 126.88, 66.24, 60.26, 54.19, 34.80, 24.45, 24.38, 21.40. DART (positivo): m/z (%) 404 (100) [M.+ 1].

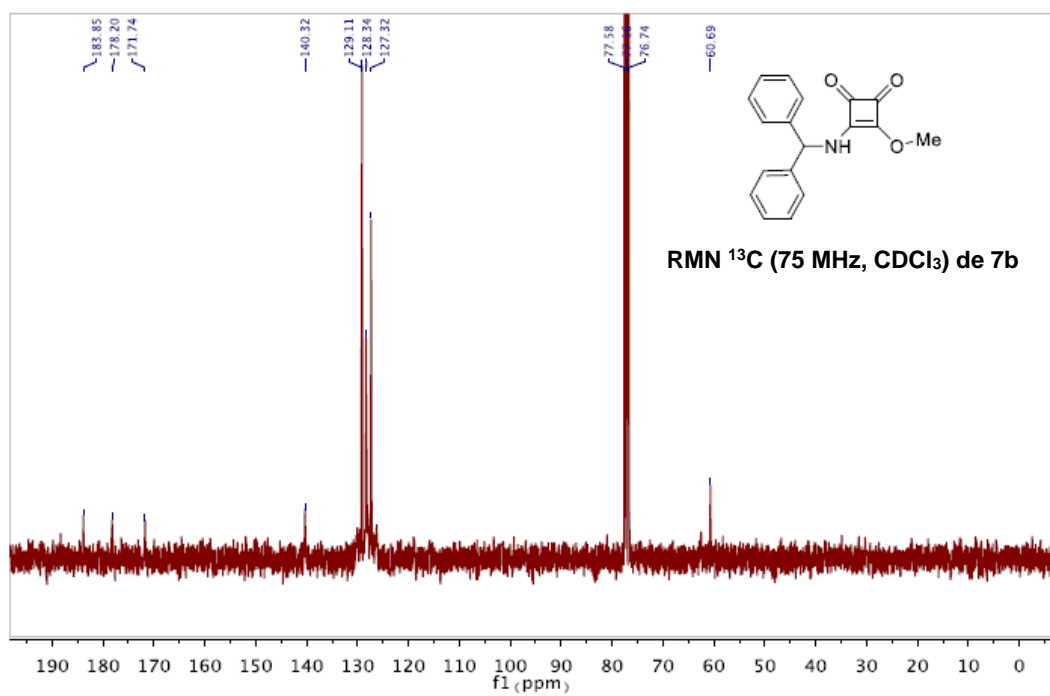
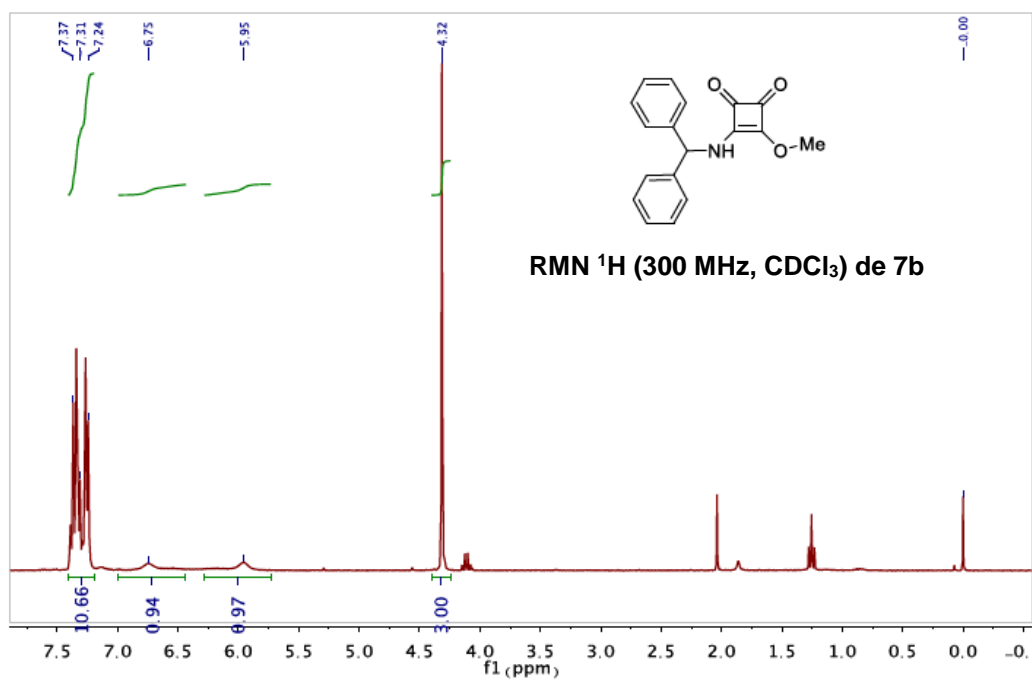


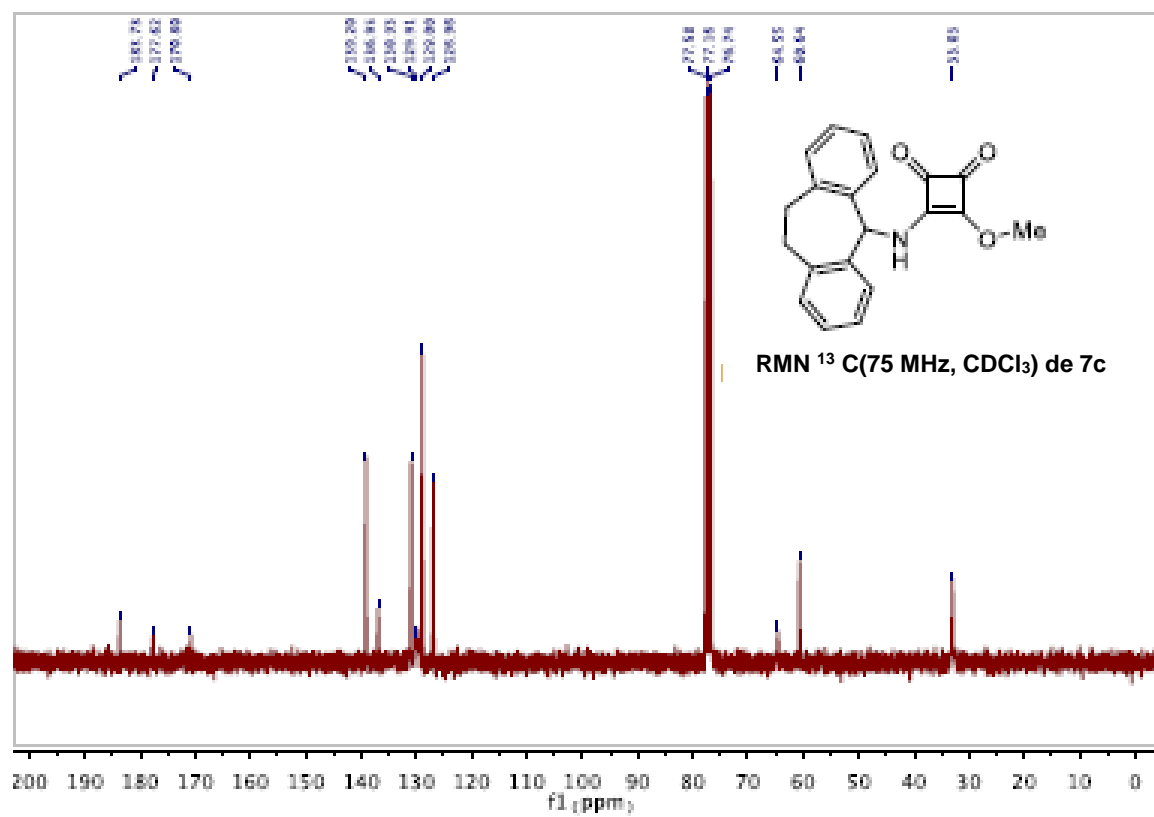
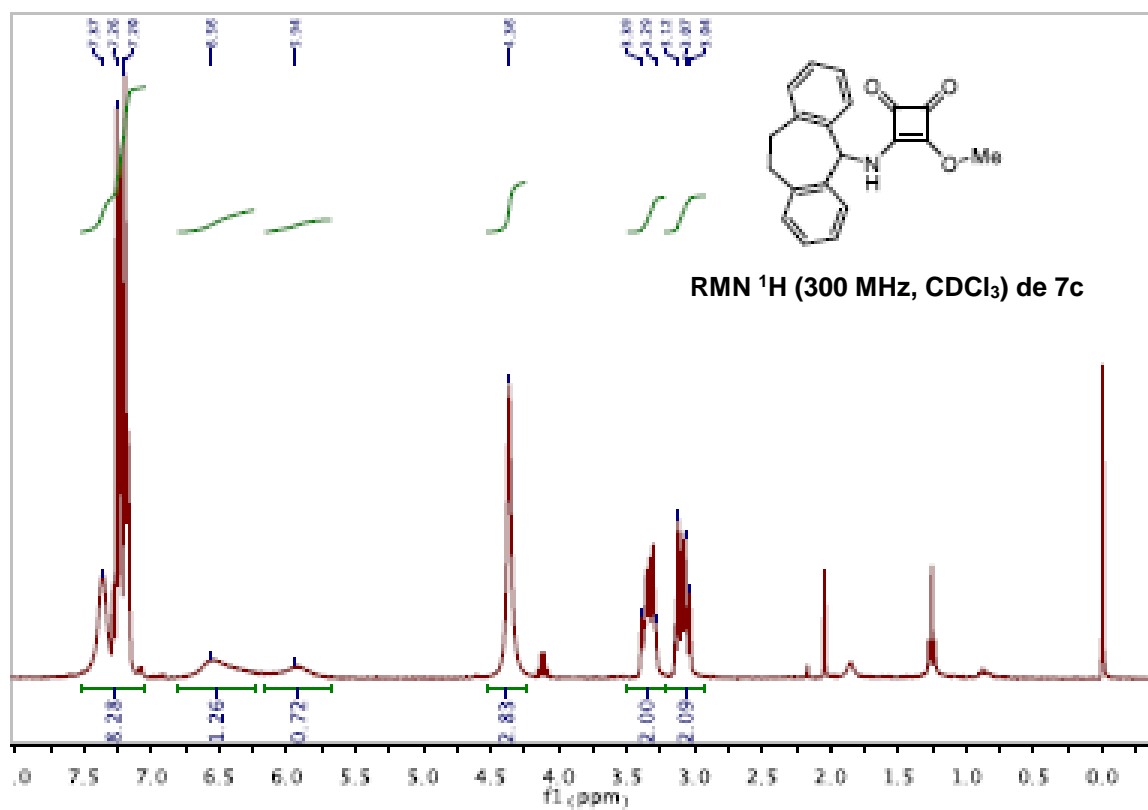
3-((ciclohexilmetil)amino)-4-((2-(dimetilamino)ciclohexil)amino)ciclobut-3-ene-1,2-diona (8c). Solido blanco. Rend. 40% (27 mg). p.f. >300°C.

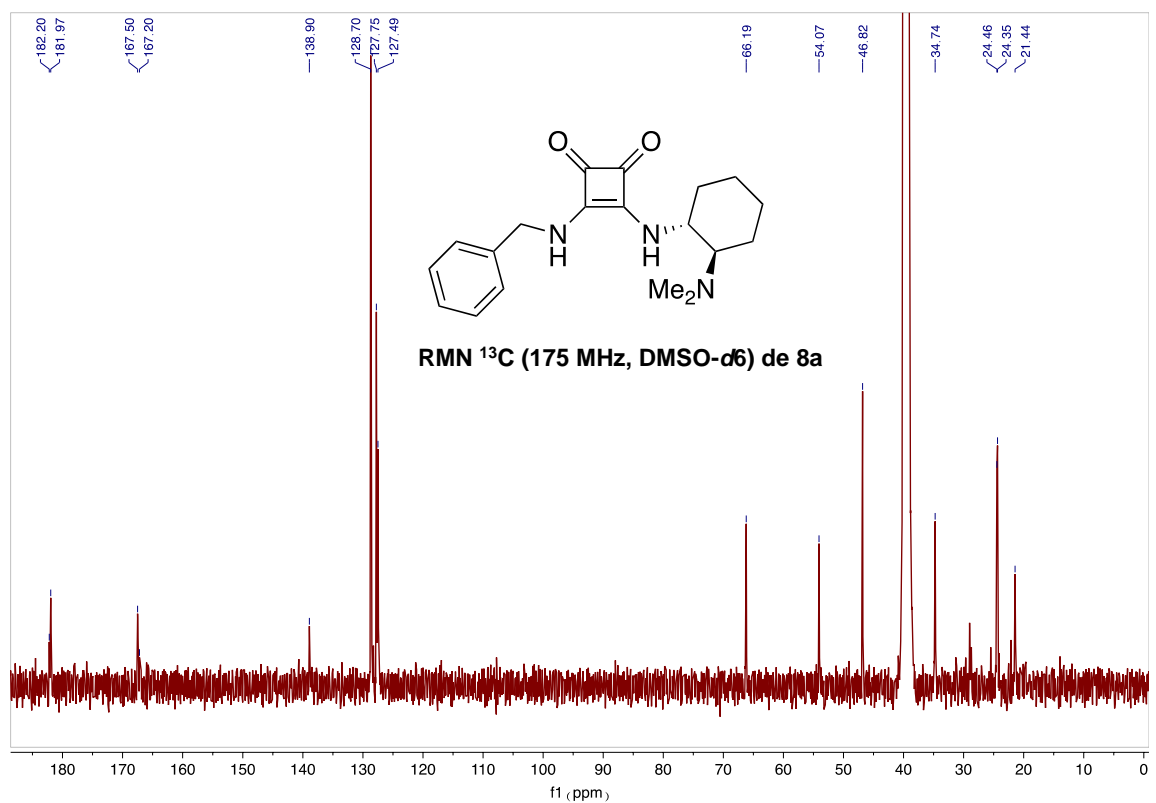
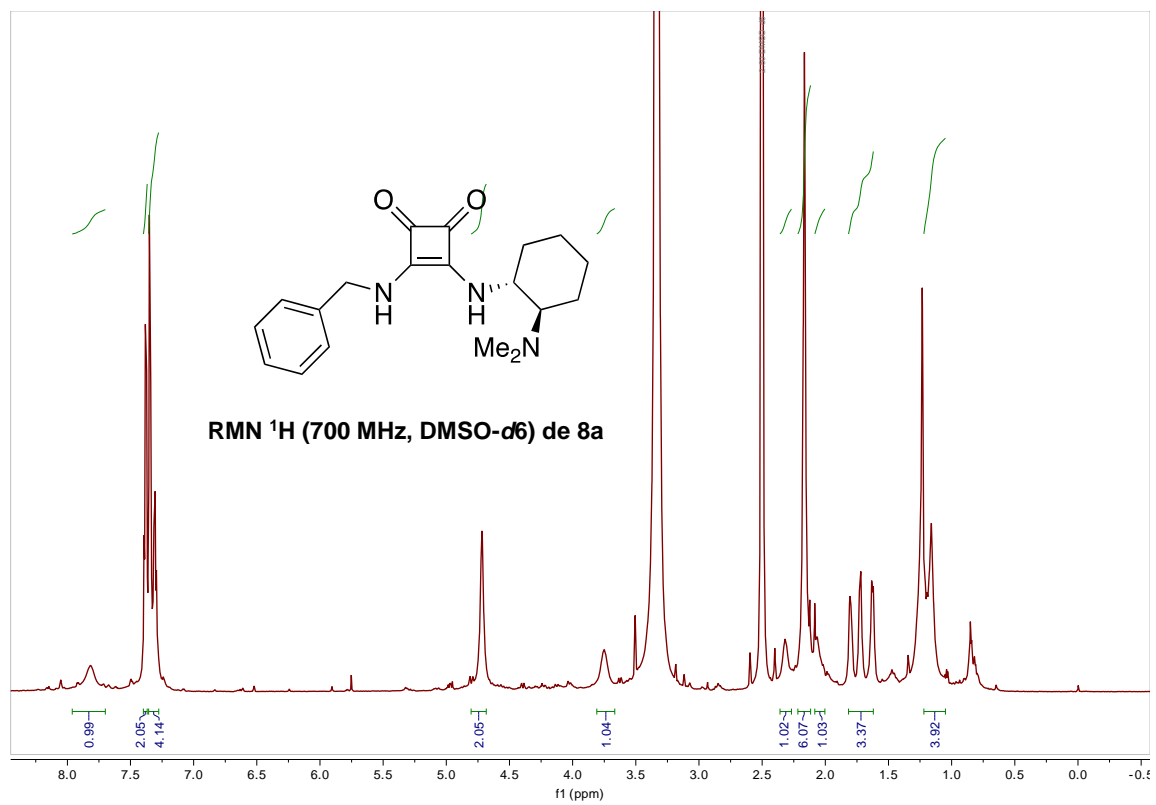
RMN ¹H (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ= 8.45-8.40 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 6H), 6.6 -6.5 (c, 1H), 4.80 – 4.70 (t, 1H), 3.20 – 3.0 (m, 2H), 2.35 – 2.3 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 6H), 2.1 – 2.0 (m, 1H), 1.8 – 1.6 (m, 3H), 1.25 – 1.15 (m, 4H). RMN ¹³C (175 MHz, DMSO-*d*₆) δ= 182.31, 181.62, 167.54, 165.80, 138.83, 138.77, 138.69, 138.26, 130.64, 130.23, 128.86, 128.55, 128.12, 128.08, 126.55, 126.49, 66.24, 60.96, 54.16, 40.02, 34.87, 32.19, 31.80, 24.41, 21.20. DART (positivo): m/z (%) 430 (100) [M.+ 1].

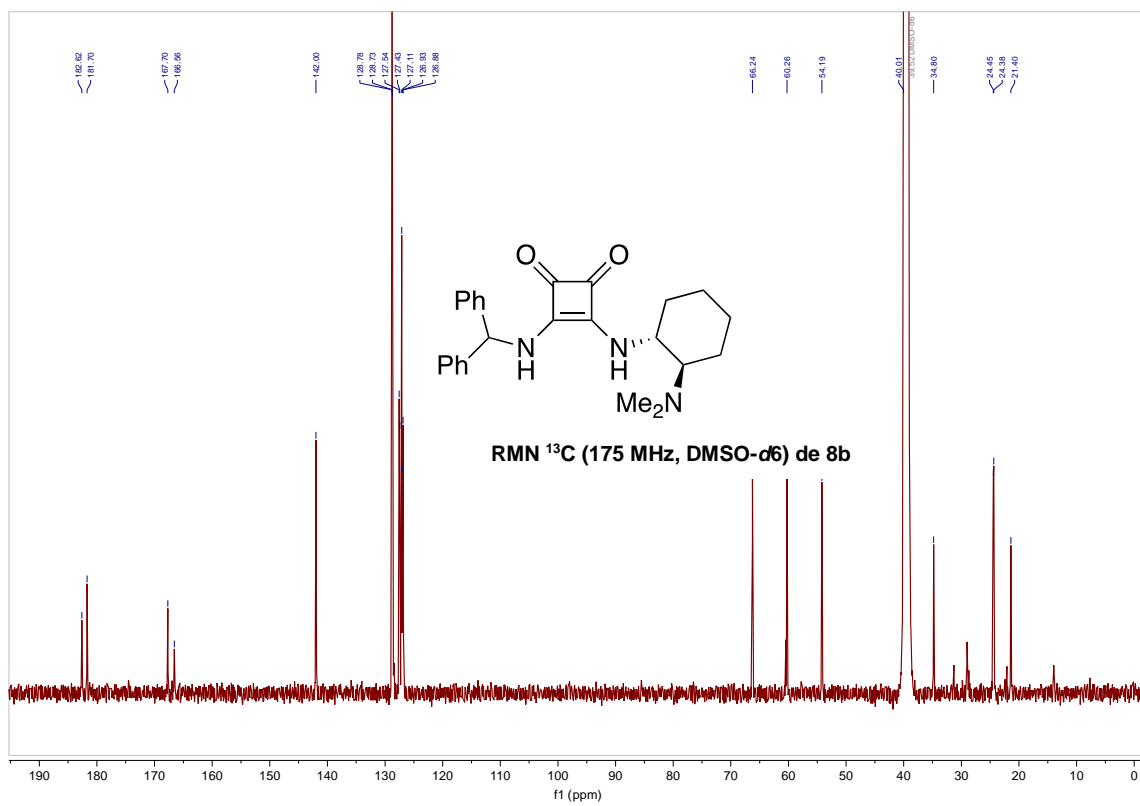
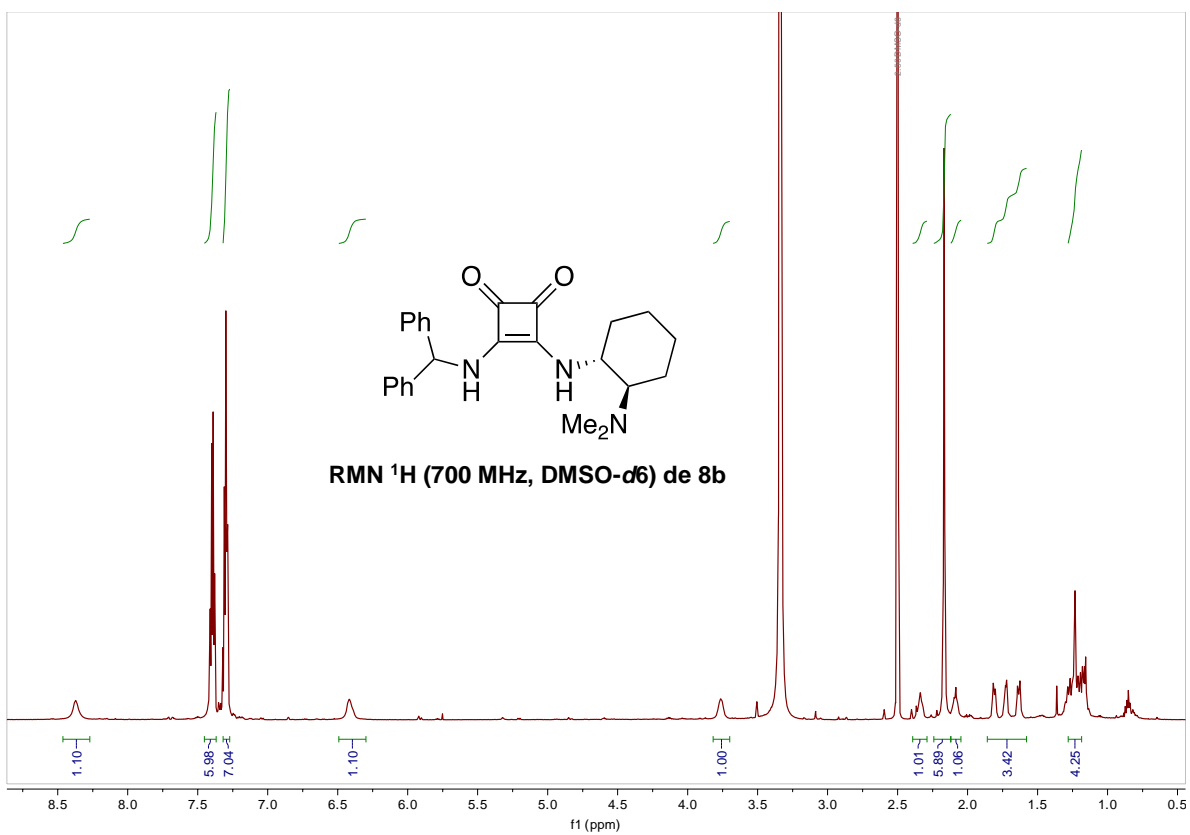
Espectros de Resonancia Magnética Nuclear ^1H

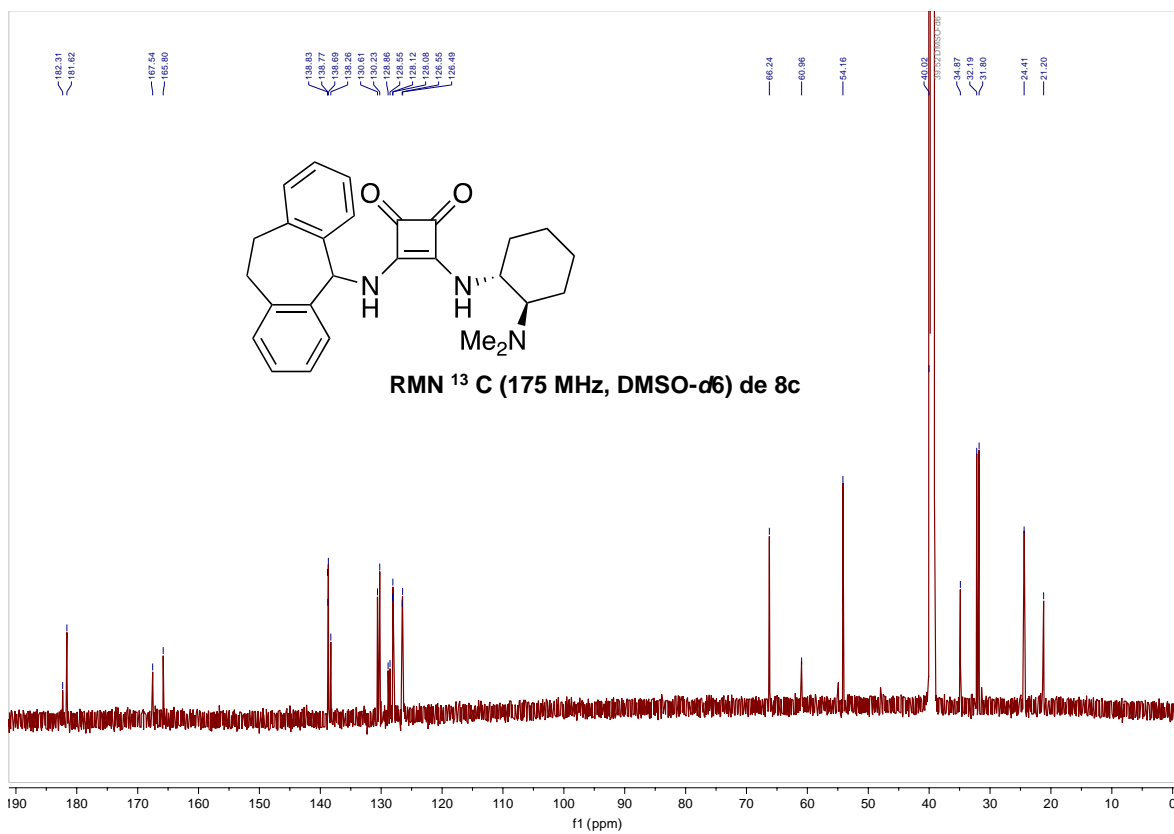
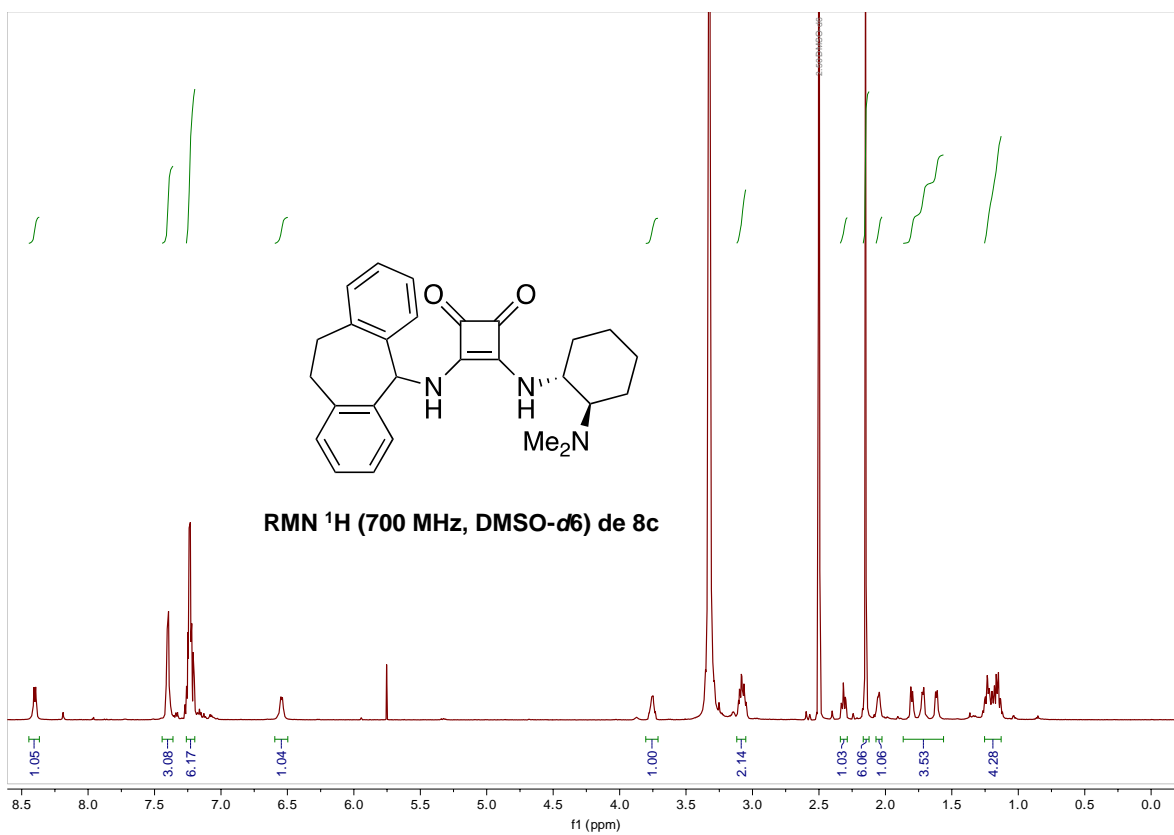




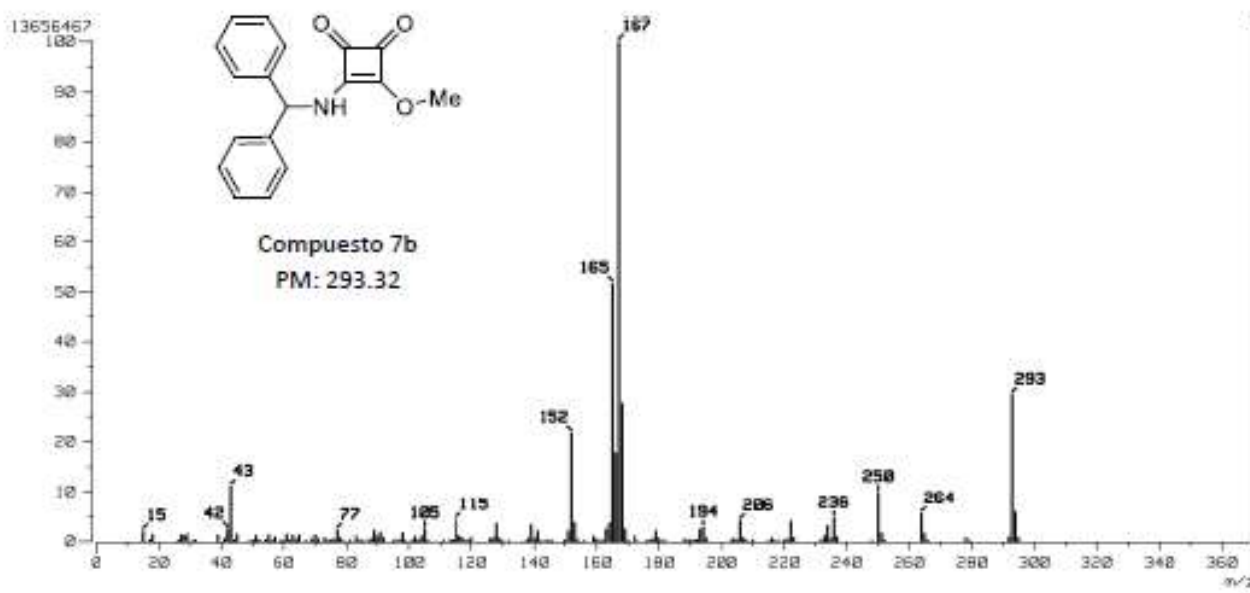
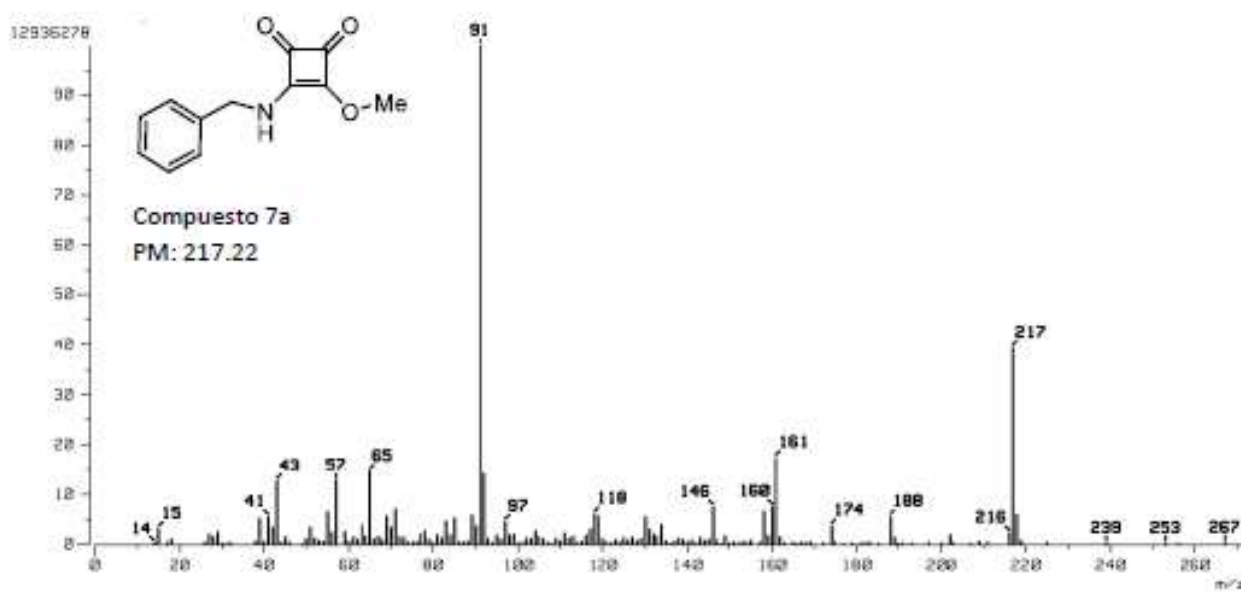


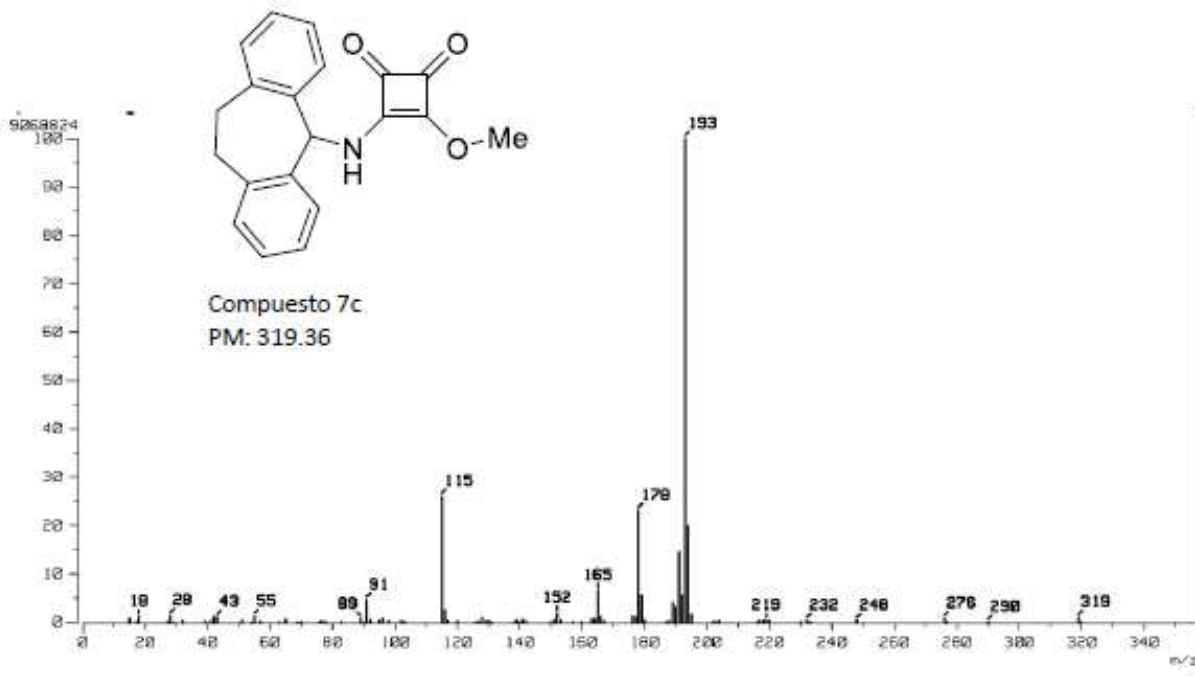


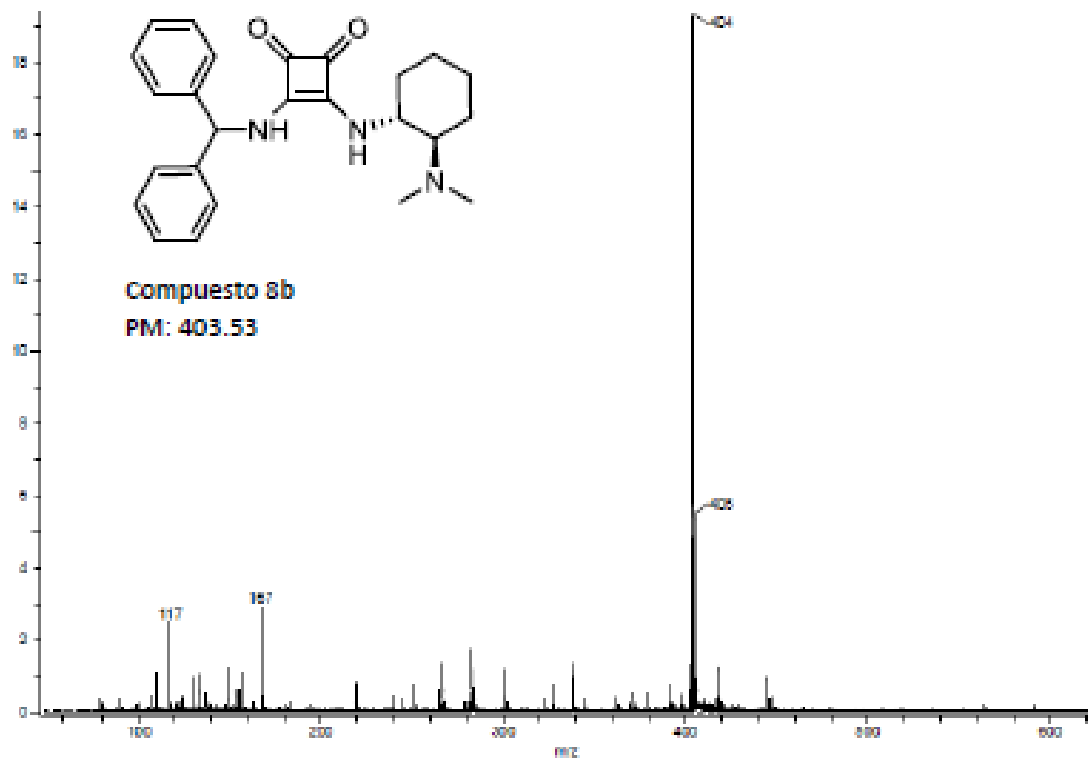
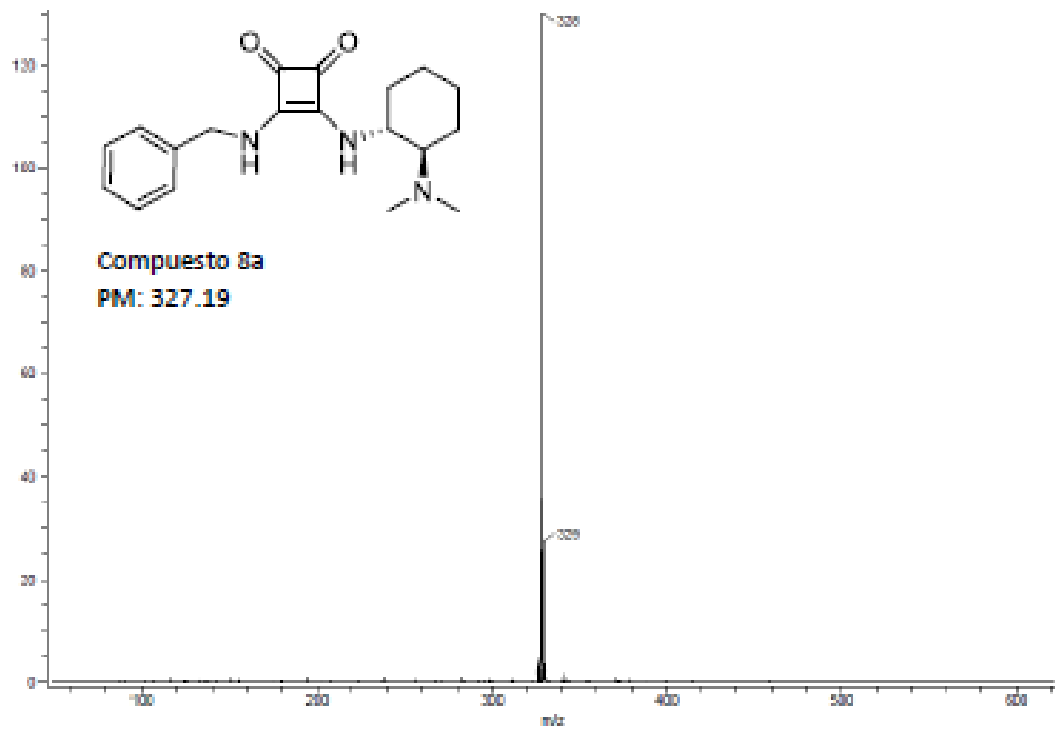


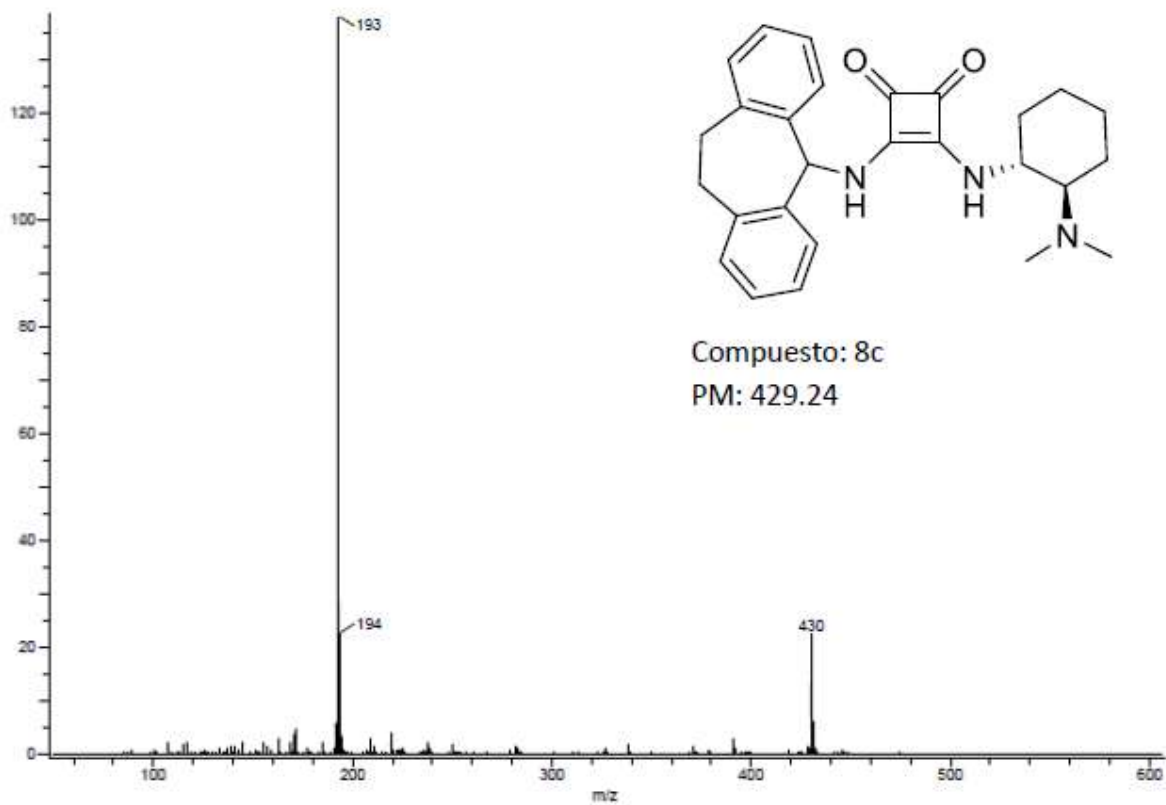


Espectrometría de Masas de los compuestos sintetizados.

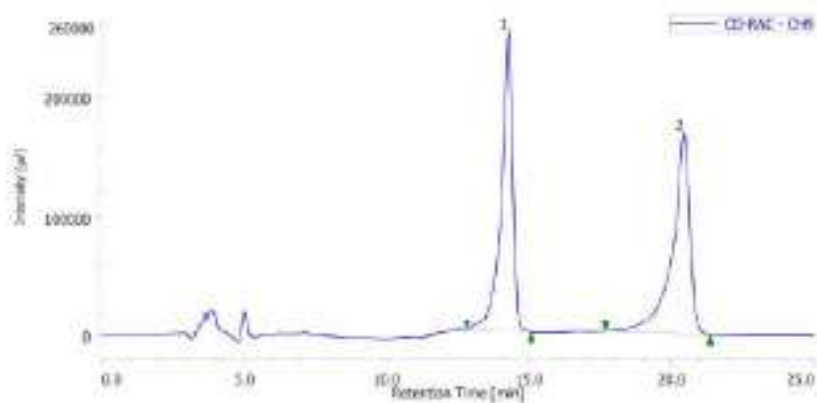




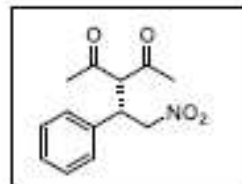




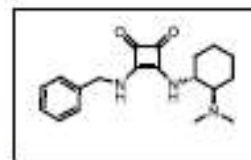
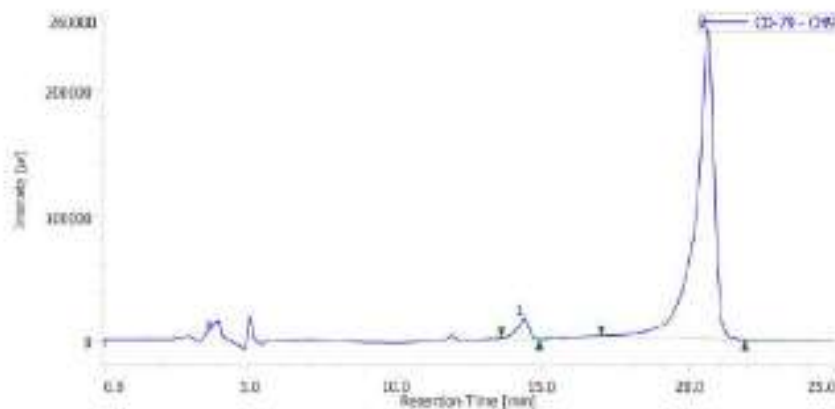
Cromatogramas de HPLC con fase estacionaria quiral del aducto de Michael racémico y con diferentes escuaramidas bifuncionales

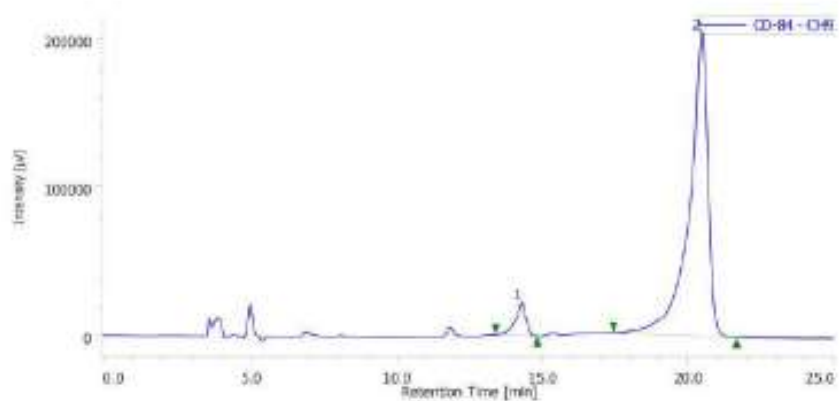


CD-RAC

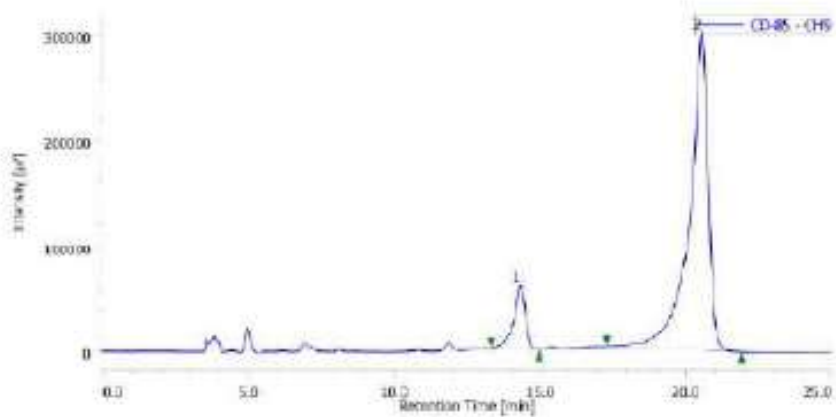
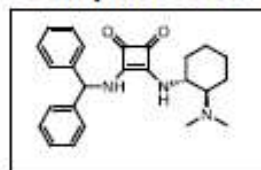


Compuesto 8a





Compuesto 8b



Compuesto 8c

