



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**



SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE ORGANOCATALIZADORES EN LA REACCIÓN DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

TESIS

Que para obtener el título de:

Químico Farmacéutico Biólogo

Presenta:

Rodrigo Salvador Silva Gutiérrez

Director: Dr. Marcos Hernández Rodríguez

Batalla 5 de Mayo S/N, Iztapalapa, 09230 Ciudad de México, CDMX

2023



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.

Agradecimiento

A mi padre por su apoyo incondicional, desde el inicio y durante todas las etapas de este proceso; a mi madre por su amor y consejo; a mis hermanos por ser mi compañía; a la chica de mi vida por estar ahí siempre para mí; a mis compañeros y maestros, especialmente a mi profesor y amigo Alejandro Aguilera, por compartirme su pasión por la química; y a mis amigos por recorrer este camino junto a mí.

Al Instituto de Química por todas las facilidades y atenciones prestadas durante mi estancia, así como al valioso apoyo administrativo y académico. A los técnicos por la capacitación y asesorías brindadas en Espectroscopia y Polarimetría: Q.F.B. Ma. Del Rocío Patiño Maya, Q. Ma. De la Paz Orta Pérez y Dra. Adriana Romo Perez; 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; RMN: Q. Ma. De los Ángeles Peña González, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Dr. Rubén Gaviño Ramírez y a la Dra. Beatriz Quiroz García.

Jurado

Presidente: Dr. Manuel López Ortiz.

Vocal*: Dr. Marcos Hernández Rodríguez.

Secretario: Q.F.B. Evangelina Mercado Marín.

Suplente: Dr. David Atahualpa Contreras Cruz.

Suplente: M. en C. Erick Alberto Correa Padilla.

Este trabajo fue realizado en el laboratorio 1-2 del edificio A del Instituto de Química, UNAM. Con financiamiento de DGAPA-UNAM (proyecto IN206621) y CONACyT (proyecto CF-I-2023-1087).

Contenido

1. Introducción	7
2. Marco teórico	9
2.1. Organocatálisis	9
2.2. Química verde.	10
2.3. Clasificación de los organocatalizadores.....	12
2.3.1. Activadores HOMO.....	12
2.3.2. Activadores LUMO.....	13
2.4. Ureas y tioureas.....	15
2.5. Escuaramidas.....	17
2.6. Reacción de Morita-Baylis-Hillman (MBH).....	17
2.7. Organocatalizadores empleados en la reacción de MBH.....	18
2.8. Efecto de los grupos α -CH ₃ y α -CF ₃ en organocatalizadores de tiourea.....	20
3. Planteamiento del problema	21
4. Objetivos	22
4.1. Objetivo general.....	22
4.2. Objetivos particulares.....	22
5. Hipótesis	22
6. Resultados y discusión	23
6.1. Síntesis de precursores de catalizadores:	23
6.1.1. Isotiocianatos.....	23
6.1.2. Monoescuato.....	23
6.2. Síntesis de organocatalizadores	24
6.2.1. Tioureas.....	24
6.2.2. Bistioureas.....	24
6.2.3. Escuaramida.....	26
6.2.4. Bisescuaramida.....	26
Esquema 13. Síntesis de bisescuaramida.....	26
6.3. Evaluación de los organocatalizadores	27

6.3.1.	Pruebas catalíticas en la reacción de MBH entre benzaldehído y 2-ciclohexenona	27
6.3.1.1.	Bistioureas	27
6.3.1.1.1.	Optimización de la reacción modelo de MBH	27
6.3.1.1.2.	Evaluación de las bistioureas derivadas de la ciclohexildiamina	28
6.3.1.1.3.	Evaluación de las bistioureas sintetizadas	30
6.3.1.2.	Tioureas	31
6.3.1.2.1.	Evaluación de tioureas α -CH ₃ y α -CF ₃ sustituidas	31
6.3.1.2.2.	Optimización de la reacción catalizada por tioureas simples	33
6.3.1.3.	Evaluación catalítica de escuaramidas	34
6.3.2.	Evaluación del alcance de la reacción de MBH entre 2-ciclohexenona y distintos aldehídos	36
6.3.2.1.	Bistioureas	36
6.3.2.2.	Tioureas	38
6.3.3.	Cinéticas de la reacción MBH entre 2-ciclohexanona y benzaldehído	39
7.	Conclusiones	42
8.	Parte Experimental	45
8.1.	Síntesis de precursores	45
8.1.1.	Amina	45
8.1.2.	Isotiocianatos	46
8.1.3.	Monoescuarato	47
8.2.	Síntesis de organocatalizadores	47
8.2.1.	Tioureas	48
8.2.2.	Bistioureas	49
8.3.	Productos de la reacción Morita-Baylis-Hillman	54
Anexo I.	Espectros de RMN	55
1.1	Organocatalizadores (RMN ¹ H y RMN ¹³ C)	55
1.2	Productos de la reacción de Morita-Baylis-Hillman (RMN ¹ H y RMN ¹³ C)	71
Anexo II	Cromatogramas de HPLC	76
Anexo III	Publicacion	78
	The effect of chiral N-substituents with methyl or trifluoromethyl groups on the catalytic performance of mono- and bifunctional thioureas	78
	Referencias	86

Abreviaturas

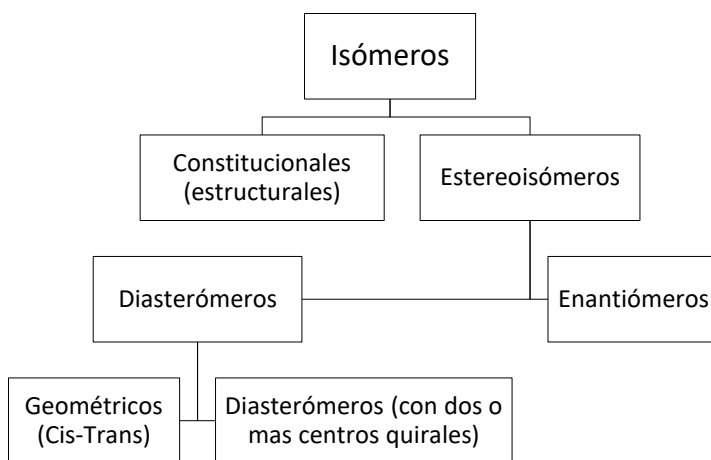
Bz: Bencilo.	HOMO: Orbital molecular ocupado de alta energía.
CF ₃ : Trifluorometilo.	IE: Impacto electrónico.
CH ₃ : Metilo.	Izq.: Izquierda
Ph: Fenilo.	<i>J</i> : Constante de acoplamiento.
°C: Grados Celsius.	LA: Ácido de Lewis.
AcOEt: Acetato de etilo.	LB: Base de Lewis.
BA: Ácido de Brønsted.	LUMO: Orbital molecular sin ocupar de baja energía.
BB: Base de Brønsted.	M: Molar.
Br: Señal ancha.	m: Multiplete.
q: Cuarteto.	MBH: Morita-Baylis-Hillman.
Calcd.: Calculado.	min.: Minutos.
Cat.: Catalizador.	MHz: Megahertz
CDCl ₃ : Cloroformo deuterado.	mL: Mililitros.
δ: Desplazamiento químico.	mmol: Milimol.
d: Doblete.	N.R.: No hay reacción.
DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.	Obs.: Observada.
DART: Analisis directo en tiempo real.	OBz: Benzoxilo.
Der.: Derecha.	P.f.: Punto de fusión.
DCM: diclorometano.	RMN- ¹³ C: Resonancia magnética nuclear de carbono trece.
DMAP: 4-dimetilaminopiridina.	RMN- ¹ H: Resonancia magnética nuclear de protón.
DMSO: Sulfóxido de dimetilo.	s: Singulete.
ee: Exceso enantiomérico	t: Triplete
EH: Enlace de hidrógeno.	ta: Temperatura ambiente.
Equiv.: Equivalentes.	TEA: Trietilamina.
EM: Espectrometría de masas.	TMS: Tetrametilsilano.
EMAR: Espectrometría de masas de alta resolución.	THF: Tetrahidrofurano.
EtOH: Etanol.	Tol.: Tolueno.
Exp.: Experimento.	
HCl: Ácido clorhídrico.	
h.: Horas.	
Hex.: Hexano.	

1. Introducción

Todos los objetos, incluidas las moléculas, pueden presentar una propiedad geométrica llamada *quiralidad*; la cual considera que la imagen en el espejo de un objeto no es superponible con el objeto inicial. En un compuesto orgánico la forma más común de encontrar quiralidad es cuando se tiene un átomo de carbono que se encuentra enlazado a cuatro sustituyentes diferentes; a estos átomos de carbono se les denomina *carbonos asimétricos* o *centros quirales*.¹

Cuando se tienen dos sustancias con la misma fórmula molecular, pero están conectadas de manera diferente se generan *isómeros* (organigrama 1). Un caso particular de estos compuestos, conocidos como *estereoisómeros*, se presenta cuando dos moléculas con la misma composición atómica y conectividad tienen diferente arreglo tridimensional.

Los estereoisómeros a su vez pueden dividirse en dos clases: *enantiómeros*, que son un par de moléculas relacionadas por ser imágenes especulares no superponibles y *diasterómeros*, los cuales incluyen a los isómeros geométricos (cis-trans) y moléculas con varios centros quirales.²



Organigrama 1. Clasificación de Isómeros.

Según la IUPAC, una reacción química o secuencia de reacciones en la que se forma uno o más elementos de quiralidad en una molécula, produciendo estereoisómeros en diferente proporción, se le denomina *síntesis estereoselectiva*, o de forma tradicional, *síntesis asimétrica*.³

Un método para la obtención de compuestos quirales es la catálisis asimétrica, en donde se emplean cantidades subestequiométricas de un catalizador quiral que favorece la formación de un estereoisómero, siendo actualmente la organocatálisis una de las herramientas más útiles para este fin.

2. Marco teórico

2.1. Organocatálisis.

El término *catálisis* fue introducido por primera vez por Berzelius en 1836, quien intentaba explicar la capacidad que tenían algunas sustancias de llevar a cabo transformaciones químicas, por lo que un *catalizador* es una sustancia que aumenta la velocidad de reacción sin haber modificaciones en el cambio de la energía de Gibbs en la reacción (gráfico 1).³

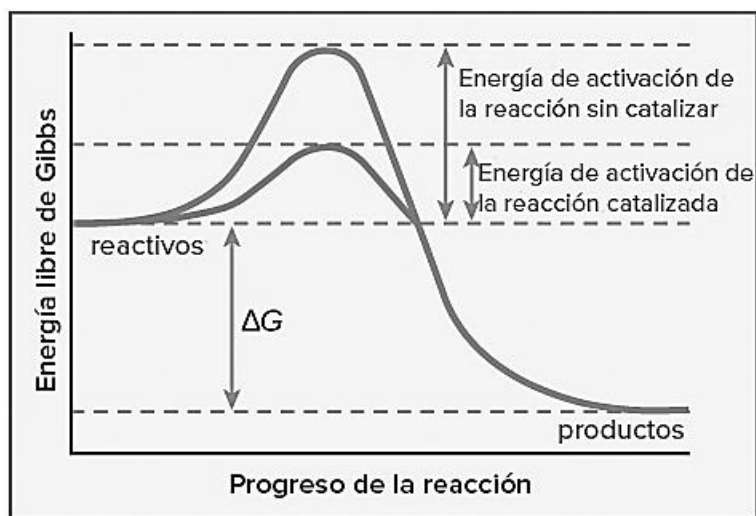


Gráfico 1. Disminución en la energía de activación por efecto de un catalizador

La catálisis asimétrica tiene tres estrategias generales para la obtención de productos enantioenriquecidos. La primera es el uso de complejos de coordinación con ligandos quirales⁴, también se utilizan complejos enzimáticos, obtenidos en su mayoría de células vivas⁵ y recientemente *organocatalizadores*, los cuales son moléculas orgánicas quirales de bajo peso molecular.⁶

Gracias a la *organocatálisis* es posible acelerar las reacciones químicas por efecto de una cantidad catalítica de un compuesto orgánico que no contiene átomos metálicos.⁷

Algunas ventajas de la organocatálisis son:

- Los compuestos utilizados son considerablemente más económicos que los empleados en otros tipos de catálisis.
- Proviene de compuestos naturales de fácil acceso, o bien de moléculas de sencilla preparación.
- No requieren condiciones de reacción especiales, ya que toleran el oxígeno y la humedad del medio ambiente.
- Se lleva a cabo en ausencia de metales, los cuales no son deseados en procesos farmacéuticos y alimenticios, ya que los remanentes de estos son potencialmente tóxicos.

La mayor desventaja de esta estrategia es que la carga catalítica empleada es mayor (5-20% mol) en comparación con la utilizada en procesos de activación con metales de transición (1% mol). Aunque en la mayoría de los casos las propiedades de muchos organocatalizadores permiten su fácil recuperación y posterior reuso.⁸

La utilización de la organocatálisis ha aumentado espectacularmente a partir de su descubrimiento. Lo novedoso del concepto y excelentes resultados obtenidos desde su utilización hacen que sea una herramienta importante en la construcción de moléculas quirales, desde las más simples hasta las de mayor complejidad.

2.2. Química verde.

Además de lo anterior, muchos procesos organocatalíticos cumplen con alguno(s) de los doce principios de la *química verde*, la cual se define como una síntesis química amigable con el medio ambiente y que tiene por objetivo eliminar o reducir la contaminación, ya que en algunos casos es posible prevenir la formación de productos o sustancias contaminantes.⁹

Los principios de la química verde son:

- Prevenir la formación de contaminantes en lugar de tener que tratar los residuos.
- Maximizar la incorporación de todos los átomos de los reactivos en el producto final (economía atómica).
- Se deben usar y tratar de generar sustancias con poca o ninguna toxicidad para el ser humano y el medio ambiente.
- Los productos deben mantener su eficacia y función, mientras se reduce su toxicidad.
- Debe reducirse el uso de sustancias auxiliares (disolventes o agentes de separación) o estos deben ser inocuos.
- Deben evitarse los grandes gastos energéticos, llevando a cabo reacciones a presión y temperatura ambiente.
- Los productos de partida deben ser obtenidos de fuentes renovables.
- Debe evitarse el uso de grupos protectores en los procesos.
- Deben utilizarse reactivos catalíticos (lo más selectivos posibles) y no en cantidades estequiométricas.
- Los productos obtenidos, después de llevar a cabo su función no deben permanecer en el ambiente o deben ser biodegradados a productos inocuos.
- Se deben desarrollar metodologías analíticas en tiempo real para monitorear la formación de productos contaminantes.
- Las sustancias utilizadas y formadas durante los procesos químicos deben ser elegidas con la finalidad de minimizar accidentes potenciales.

2.3. Clasificación de los organocatalizadores.

Una manera de clasificar a los organocatalizadores es mediante su mecanismo de activación: en la activación HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) se aumenta la energía de este orbital en el nucleófilo haciéndolo más reactivo; mientras que en la activación LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) se baja la energía del orbital vacío del electrófilo por lo que tiene mayor disponibilidad de unirse a un nucleófilo.¹⁰

En la Figura 1 se muestra como una Base de Lewis (LB) activa el HOMO de un nucleófilo (Nu:) y como un ácido de Lewis (LA) disminuye la energía del LUMO de un electrófilo (E+). Cabe mencionar que estos efectos también se logran con bases y ácidos de Brønsted.¹¹

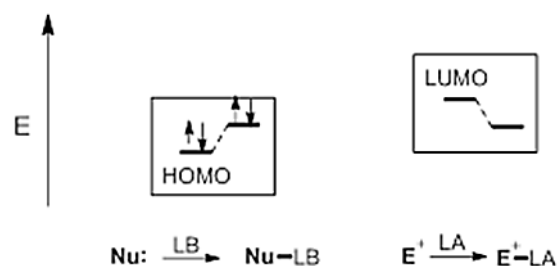
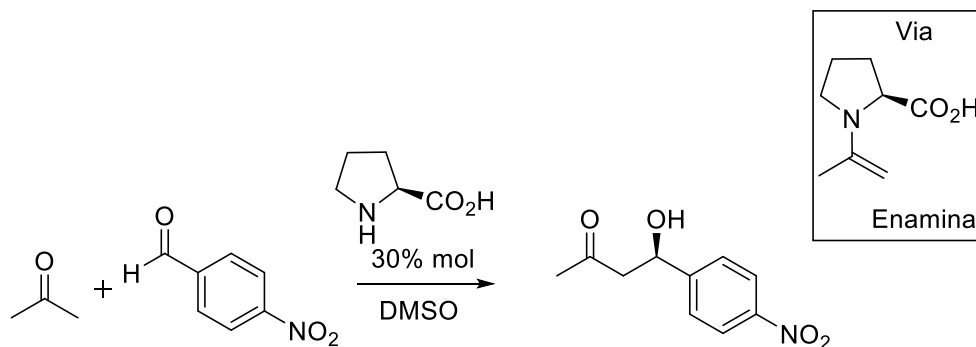


Figura 1: Activaciones HOMO (izq.) y LUMO (der.) por una base y un ácido de Lewis respectivamente.

2.3.1. Activadores HOMO.

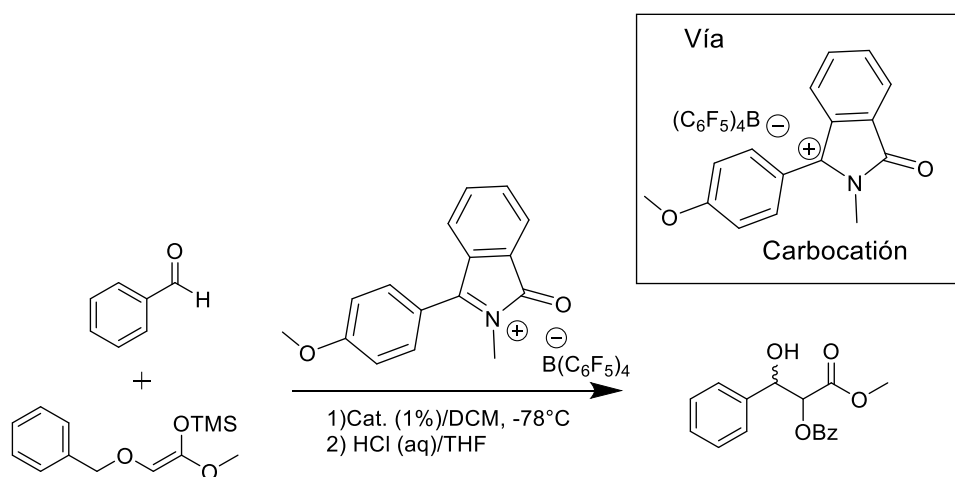
Las bases comúnmente usadas como organocatalizadores suelen ser aminas,¹⁰ un ejemplo de esta activación es el que llevan a cabo las aminas secundarias, las cuales pueden formar iones iminio con cetonas o aldehídos. Estos intermediarios, por tautomería pueden formar una especie nucleofílica llamada enamina la cual reacciona con electrófilos π activados como pueden ser aldehídos o cetonas.⁶ En el esquema 1 se muestra a la L-prolina en la reacción de condensación aldólica. En esta reacción se forma la enamina a partir de la L-prolina y la acetona la cual ataca al aldehído.¹²



Esquema 1: Uso de la L-prolina como organocatalizador de base de Lewis.

2.3.2. Activadores LUMO.

Un ejemplo de esta activación se observa en la reacción de Mukaiyama,¹³ quien en el año 2000 empleó la sal de un derivado de isoindolona como catalizador en reacciones aldólicas, donde se forma el carbocatión del oxoindol, el cual activa el centro electrofílico del benzaldehído, haciéndolo más reactivo en la reacción de condensación aldólica mostrada en el esquema 2.

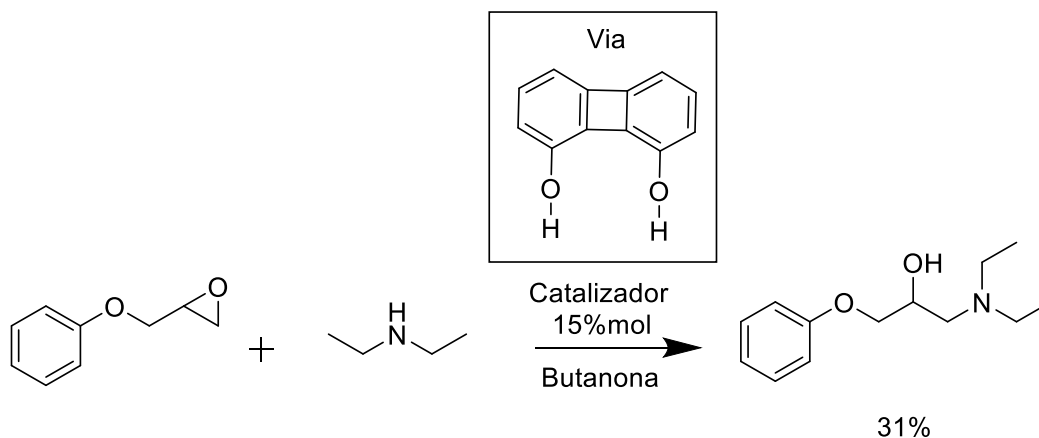


Esquema 2: Organocatalizador de carácter carbocatiónico empleado como ácido de Lewis.

Otra manera de generar activación LUMO es mediante la formación de enlaces de hidrógeno (EH) con el electrófilo. Estas interacciones se forman por la asociación de un átomo electronegativo, las cuales realizan la misma función sobre el electrófilo que un ácido de Lewis. Este tipo de interacciones pueden ser de tipo π - π , ión- π , CH- π , así como la formación de *enlaces de hidrógeno*^{14,15}, siendo estos últimos una forma de asociación entre un átomo electronegativo y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo relativamente electronegativo, donde ambos átomos son usualmente nitrógeno u oxígeno.³

Debido al alto potencial que brinda la interacción por EH en la activación de electrófilos, recientemente se ha aprovechado esta cualidad en el campo de la organocatálisis, principalmente en el desarrollo de sistemas enantioselectivos.¹⁵

Este tipo de catálisis fue utilizado por primera vez en 1985 por Linden¹⁶ en la apertura de epóxidos con dietilamina, empleando el 1,8-bifenilenediol como catalizador (esquema 3).

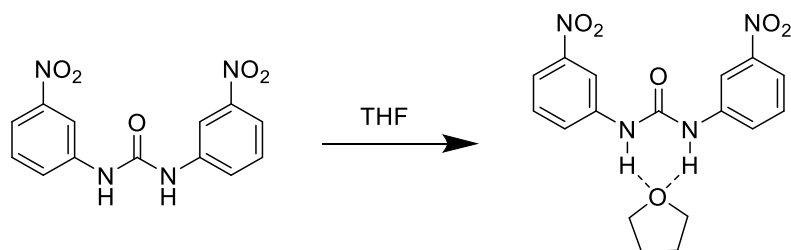


Esquema 3: Apertura de epóxido catalizada por 1,8-bifenilenediol.

Actualmente, entre las especies donadoras de enlace de hidrógeno más eficientes para llevar a cabo catálisis por EH se encuentran las tioureas y escuaramidas.

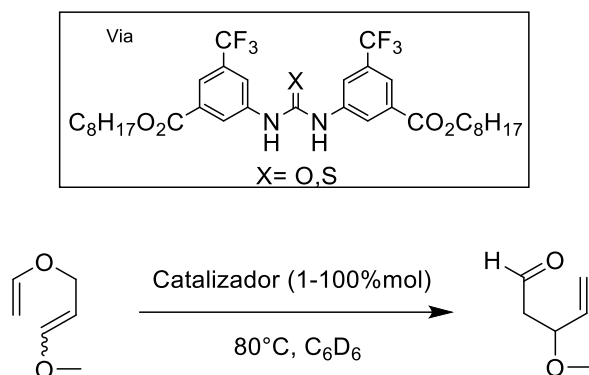
2.4. Ureas y tioureas.

Etter en 1988 encontró formación de co-cristales de diarilureas con diferentes compuestos aceptores de enlace de hidrógeno como el THF (Esquema 4).¹⁷ Estas observaciones llevaron a Curran^{18, 19} a utilizar tioureas en las reacciones de alilación de radicales α -sulfinil cíclicos y rearrreglos tipo Claisen (Esquema 5).



Esquema 4: Interacción observada por Etter.

A partir de los estudios de Curran fue que las ureas y tioureas tomaron un papel importante en el desarrollo de la organocatálisis. Siendo estas moléculas uno de los tipos de organocatalizadores basados en la formación de enlaces de hidrógeno más estudiados²⁰.



Esquema 5: Primeras ureas y tioureas utilizadas como organocatalizador en el rearrreglo de Claisen.

Las tioureas han sustituido a las ureas como organocatalizadores de enlace de hidrógeno dadas las siguientes ventajas:

- Mayor acidez de sus protones, aumentando así su capacidad donadora de enlace de hidrógeno.²¹
- Tienen una mayor solubilidad en disolventes orgánicos polares, por lo que son compatibles con diversos medios de reacción.
- El grupo tiocarbonilo es un aceptor de enlace de hidrógeno más débil, por lo que tienen una menor autoasociación.

En 2002, con la introducción del fragmento 3,5-bis(trifluorometil)fenilo en tioureas por Schreiner²², se inició el desarrollo de nuevas moléculas que han sido utilizadas como organocatalizadores en reacciones estereoselectivas como la síntesis de Strecker,²³ adiciones de Michael,²³ reacciones de Henry,²⁴ alquilaciones de Friedel-Crafts,²⁵ entre otras.

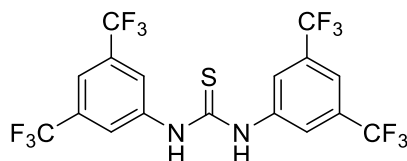


Figura 2: Tiourea de Schreiner

La importancia de este fragmento (que Schreiner consideró como privilegiado) radica en que además de aumentar la acidez de los protones NH en la tiourea por efecto de los grupos trifluorometilo, puede generar también una interacción del protón en la posición orto en el anillo aromático con los sustratos, lográndose así una mejor asociación con el sustrato.²⁶

2.5. Escuaramidas.

Durante la última década, otras moléculas con capacidad donadora de enlaces de hidrógeno han sido estudiadas, tal es el caso de las escuaramidas, que en comparación con las ureas y tioureas presentan una mayor acidez en los hidrógenos responsables de su actividad catalítica, siendo Rawal²⁷ en 2008 el primero en utilizar estas moléculas como organocatalizadores (Figura 3).

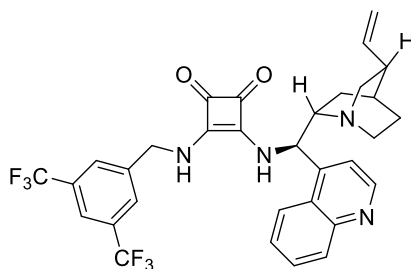
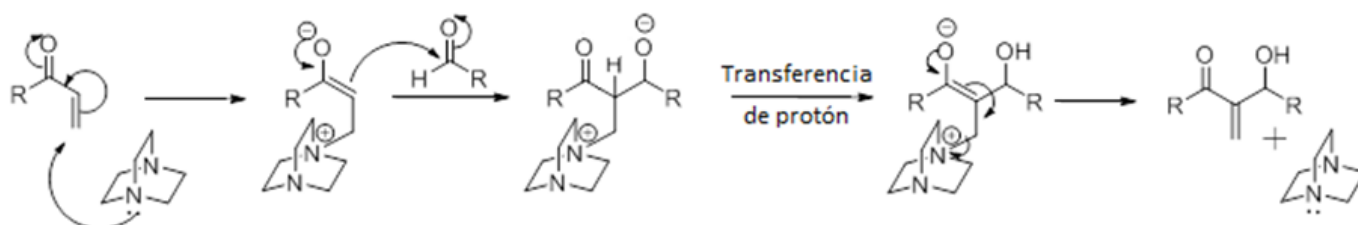


Figura 3: Organocatalizador de escuaramida utilizado por Rawal.

2.6. Reacción de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

La reacción de MBH consiste en la formación de un enlace C-C entre un aldehído y la posición alfa de un alqueno desactivado por un grupo electroattractor conjugado, como carbonilos, cianos, nitros o sulfonas. La reacción procede con una elevada economía atómica. Para que esta reacción ocurra se requiere de cantidades catalíticas de una base de Lewis como pueden ser aminas o fosfinas, siendo las aminas más comunes el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y la 4-dimetilaminopiridina (DMAP).²⁸

En el esquema 6 se muestra el mecanismo de la reacción, el cual inicia con la adición 1,4 del DABCO al alqueno desactivado, seguido del ataque nucleofílico del enolato formado al aldehído electrofílico, después se lleva a cabo una transferencia de protón para formar un nuevo enolato y el alcohol característico de la reacción, finalmente mediante una eliminación del DABCO se recupera el catalizador y se obtiene el producto de la reacción de MBH.



Esquema 6: Mecanismo general de la reacción de MBH.

En los últimos años la reacción de MBH ha sido ampliamente estudiada y ha servido como modelo en el desarrollo de nuevos organocatalizadores,²⁹ es una herramienta importante en la construcción de esqueletos moleculares de importancia sintética,³⁰ siendo precursores de productos de interés como: γ -butirolactonas,³¹ pirrolidinas³² y cumarinas.³³ Además, se ha demostrado que algunos aductos de esta reacción presentan actividad biológica como antimaláricos³⁴ (figura 4), y otros han sido usados como intermediarios en la síntesis de compuestos con actividad antitumoral.³⁵

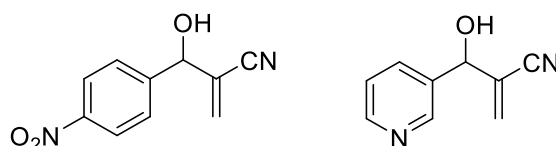


Figura 4: Productos con actividad antimalárica obtenidos a partir de la reacción de MBH.

2.7. Organocatalizadores empleados en la reacción de MBH.

Connon y Maher en 2004 fueron los primeros en utilizar organocatalizadores con ureas y tioureas en la reacción de MBH,³⁶ donde observaron una aceleración de la reacción debida a la presencia de tales compuestos. Los autores propusieron que esto se debe a la estabilización del zwitterión intermedio a través de enlaces de hidrógeno (Figura 5).

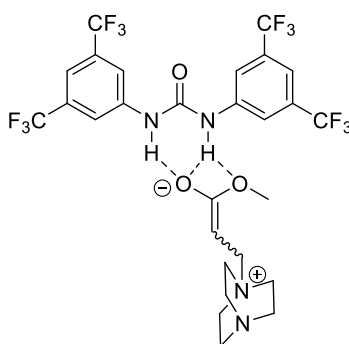
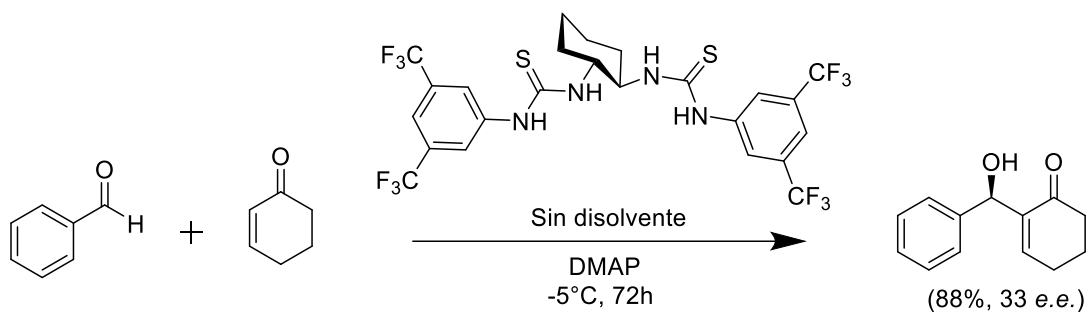


Figura 5: Modelo de estabilización propuesto por Connon y Maher.

En el mismo año Nagasawa³⁷ fue el primero en emplear bistioureas quirales como organocatalizadores en la reacción asimétrica de MBH, donde incluyó el fragmento descubierto por Schreiner y la ciclohexildiamina como espaciador y fuente de quiralidad. Obteniendo buenos rendimientos, pero no muy buena enantioselectividad (esquema 7).



Esquema 7: Reacción MBH catalizada con el sistema bistiourea de Nagasawa.

Los estudios de reacciones de MBH asimétricas que emplean bistioureas como organocatalizadores continuaron con Liu en 2008,³⁸ quien desarrolló un sistema con quiralidad axial de octahidrobinaftilo y en 2011 Ito evaluó bistioureas unidas a esqueletos biarilo flexibles;³⁹ donde ambos incluyeron el fragmento de Schreiner en sus estructuras (figura 6).

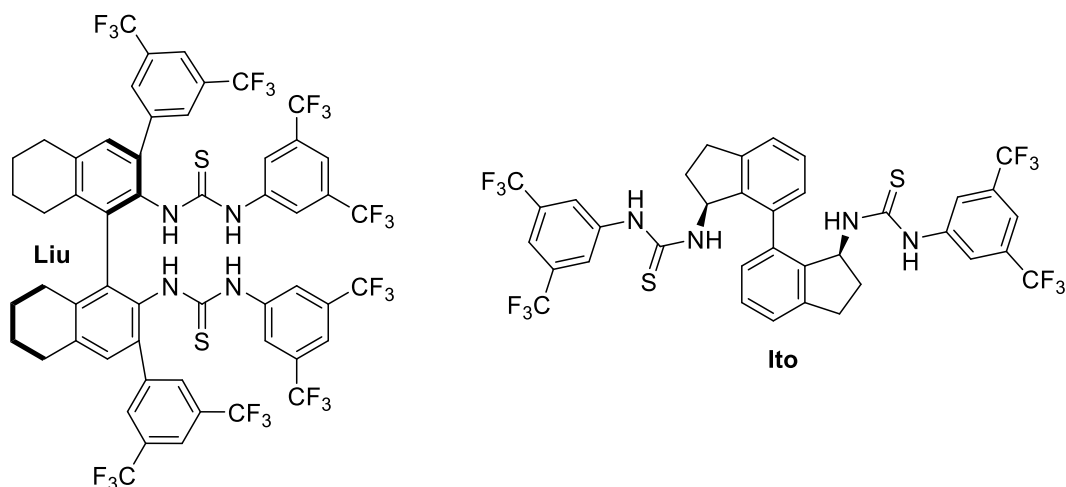
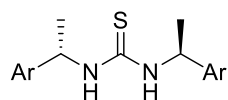


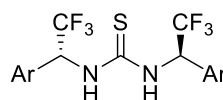
Figura 6: catalizadores de Liu e Ito.

2.8. Efecto de los grupos α -CH₃ y α -CF₃ en organocatalizadores de tiourea.

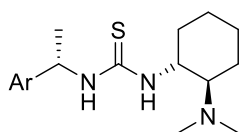
Con en el objetivo de incrementar la enantioselectividad de los organocatalizadores que actúan por formación de EH, el grupo de investigación de Hernández⁴⁰⁻⁴² ha estudiado la incorporación de grupos quirales con trifluorometilo, comparandolos con sus análogos no fluorados. Los resultados muestran que las tioureas 1,3-disustituidas como **T3** se asocia 10 veces más fuerte que su análogo **T1** a carboxilatos y en catalizadores bifuncionales **T8** es más selectivo que su contraparte **T6**. Estos resultados se deben al efecto inductivo negativo que genera el grupo trifluorometilo sobre el NH y por ello una formación de EH más fuerte (Figura 7).



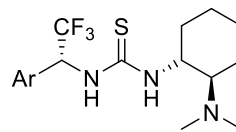
T1 Ar: Fenilo
T2: 1-naftilo



T3 Ar: Fenilo
T4 Ar: 1-naftilo



T5 Ar: Fenilo
T6 Ar: 1-naftilo



T7 Ar: Fenilo
T8 Ar: 1-naftilo

Figura 7: Algunas tioureas estudiadas por el grupo de Hernández.

3. Planteamiento del problema

Debido a la importancia que representan los compuestos enantioméricamente puros, en áreas como la producción de fármacos y la síntesis de compuestos naturales, la organocatálisis puede ser utilizada para lograr este objetivo, causando que actualmente la investigación en esta área tenga un alto impacto en el desarrollo de moléculas capaces de llevar a cabo, no solo reacciones más eficientes, sino también de obtener compuestos cada vez más complejos.

En este aspecto la organocatálisis es una herramienta útil para atacar este problema, pero requiere de la incorporación de nuevas estructuras y nuevos catalizadores que puedan hacer las reacciones más selectivas. Particularmente en la reacción de MBH catalizada por tioureas no se han logrado obtener resultados de un estereocontrol total sobre la reacción.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Sintetizar tioureas, bistioureas y escuaramidas con capacidad organocatalítica por formación de enlace de hidrógeno.

4.2. Objetivos particulares.

- Incorporar fragmentos quirales con sustituyente trifluorometilo a bistioureas así como los sistemas no fluorados.
- Evaluar el desempeño catalítico de los organocatalizadores preparados en la reacción de Morita-Baylis-Hillman, en cuanto a rendimiento y enantioselectividad.

5. Hipótesis

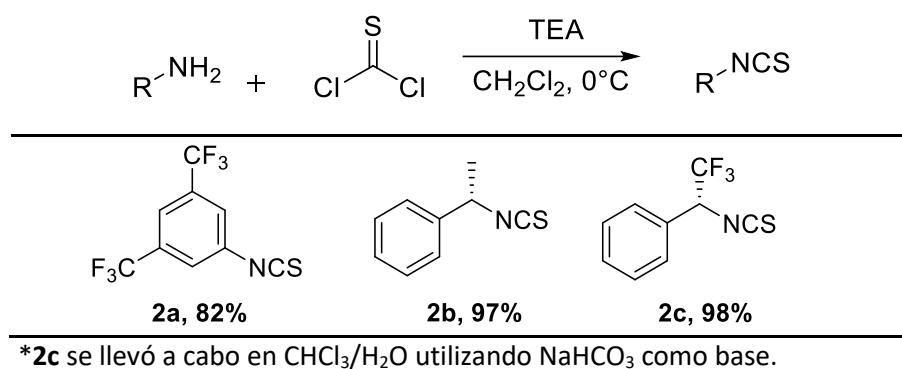
La incorporación de fragmentos quirales que contienen grupos trifluorometilo a bistioureas, generará organocatalizadores con una mayor actividad catalítica al aumentar la acidez del hidrógeno unido al nitrógeno de las bistioureas modificadas, por el incremento de la capacidad donadora de enlace de hidrógeno.

6. Resultados y discusión

6.1. Síntesis de precursores de catalizadores:

6.1.1. Isotiocianatos

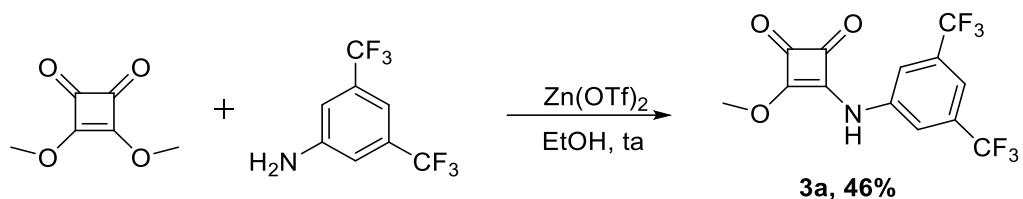
Los isotiocianatos son los precursores de las tioureas y se obtuvieron a partir de tiofosgeno y la amina correspondiente en condiciones básicas. En los 3 casos se logró buen rendimiento de los compuestos **2a-c** (esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de Isotiocianatos.

6.1.2. Monoescuarato

Los monoescuaratos son compuestos importantes en la síntesis de escuaramidas no simétricas, por lo que fue necesario sintetizar el monoescuarato **3a**, que se obtuvo de la reacción entre la 3,5-bis(trifluorometil)anilina y la 3,4-dimetoxiciclobut-3-en-1,2-diona, utilizando triflato de zinc para activar al escuarato, debido a que los grupos trifluorometilo en la anilina disminuyen su reactividad (esquema 9).

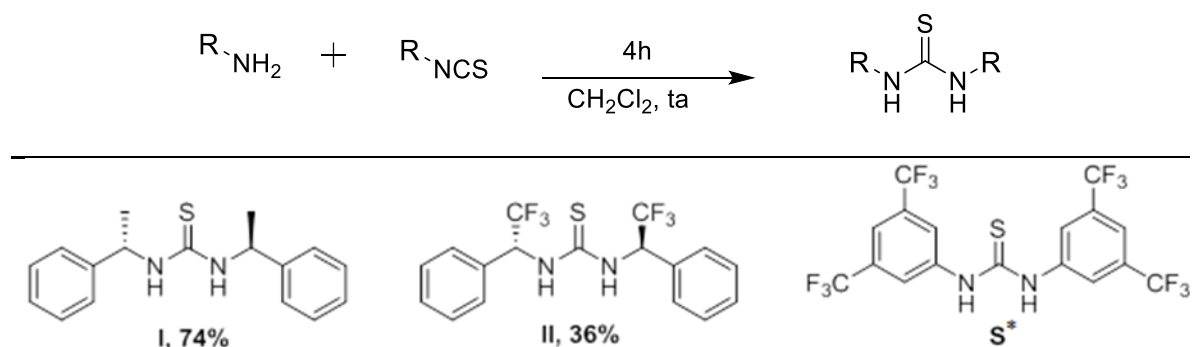


Esquema 9. Síntesis de monoescuarato

6.2. Síntesis de organocatalizadores

6.2.1. Tioureas

Las tioureas evaluadas en este trabajo se sintetizaron mediante la adición de aminas sobre su correspondiente isotiocianato en DCM y a temperatura ambiente, donde se observó un rendimiento menor en la formación de la tiourea **II**, debido a la disminución de la reactividad de la amina generada por el efecto electroatractor del trifluorometilo α al nitrógeno (esquema 10).

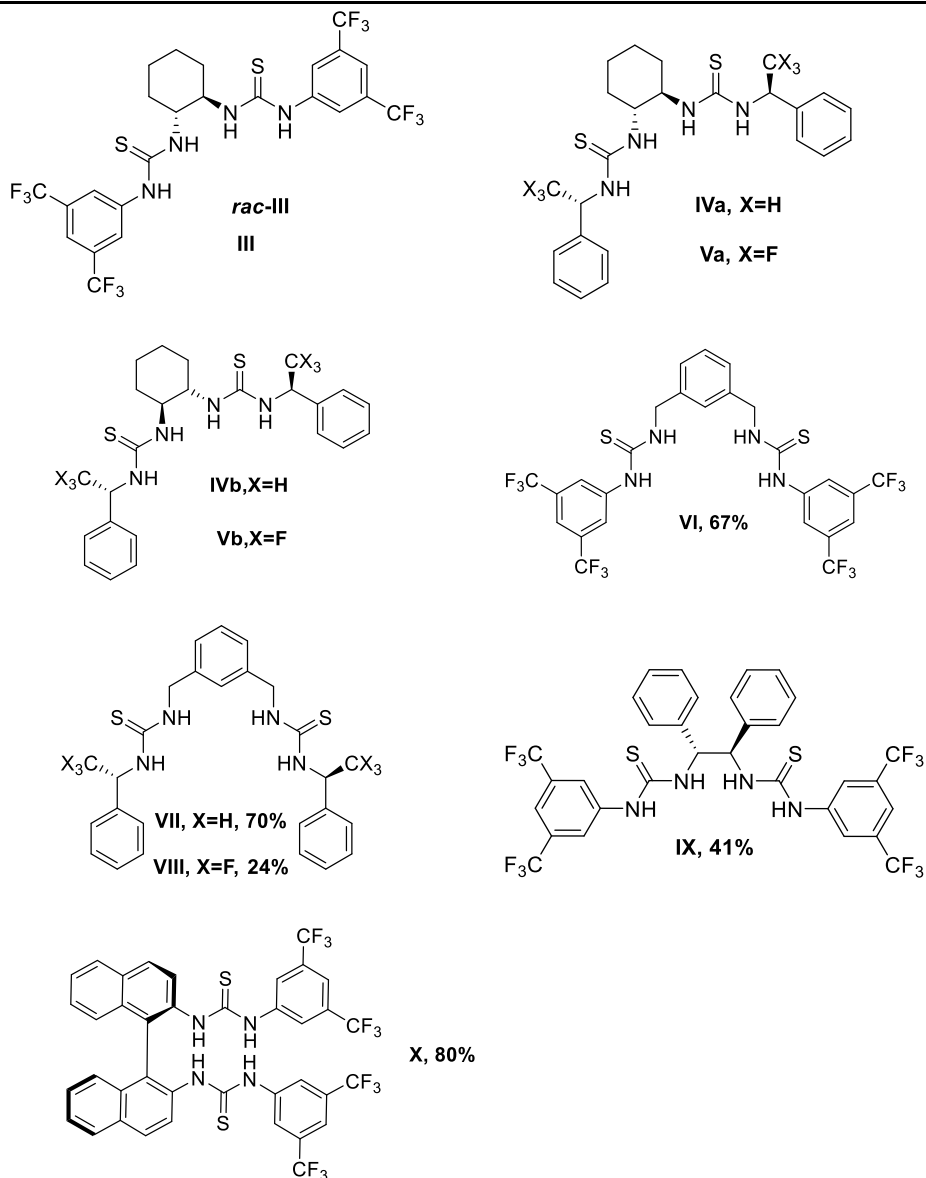
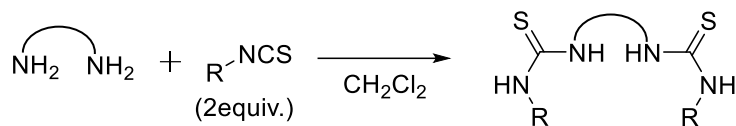


*La tiourea de Schreiner (**S**) se sintetizó previamente por el grupo de investigación.

Esquema 10. Síntesis de tioureas.

6.2.2. Bistioureas

La síntesis de bistioureas se realizó mediante la condensación de diaminas con dos equivalentes del isotiocianato correspondiente en DCM a temperatura ambiente (las moléculas **III**, **IVa**, **IVb**, **Va** y **Vb** fueron sintetizadas de forma similar anteriormente por el grupo de investigación). En el caso de la diamina del ciclohexano se sintetizaron los dos catalizadores diastereoméricos (esquema 11).

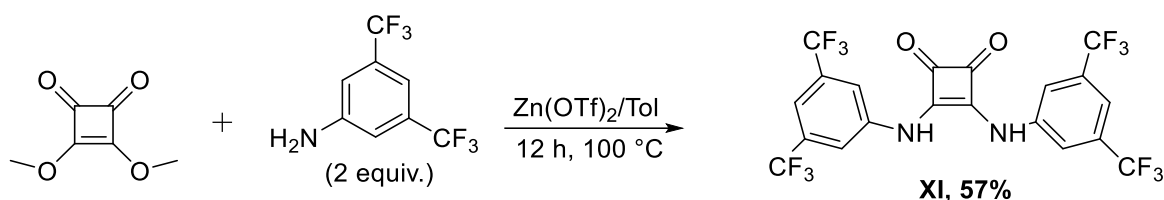


*Las bistioureas III-V fueron sintetizadas previamente por el grupo de investigación.

Esquema 11. Síntesis de bistioureas.

6.2.3. Escuaramida

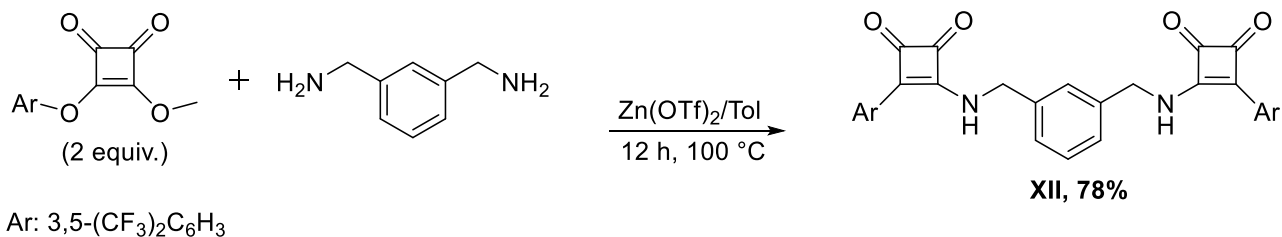
El compuesto **XI** se obtuvo a partir de la reacción catalizada con triflato de zinc, entre la 3,4-dimetoxiciclobut-3-ene-1,2-diona y dos equivalentes de 3,5-bis(trifluorometil)anilina a reflujo de tolueno (esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de escuaramida.

6.2.4. Bisescuaramida

El organocatalizador **XII** se obtuvo de la reacción entre la m-xilildiamina y dos equivalentes del monoescuarato **3a**, bajo condiciones de reacción similares a las utilizadas en la síntesis de la escuaramida **XI** (esquema 13).

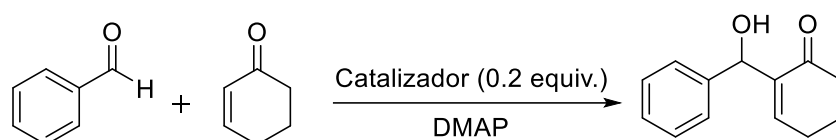


Esquema 13. Síntesis de bisescuaramida.

6.3. Evaluación de los organocatalizadores

6.3.1. Pruebas catalíticas en la reacción de MBH entre benzaldehído y 2-ciclohexenona

La evaluación de los organocatalizadores sintetizados se llevó a cabo tomando como modelo la reacción de MBH (esquema 14) entre benzaldehído y 1.2 equiv. de 2-ciclohexenona, en presencia de 0.4 equiv. de DMAP y 0.2 equiv. de orgaocatalizador de enlace de hidrógeno. Las reacciones se realizaron en ausencia de disolvente, durante 72 horas y a temperaturas de -5°C y 20°C.



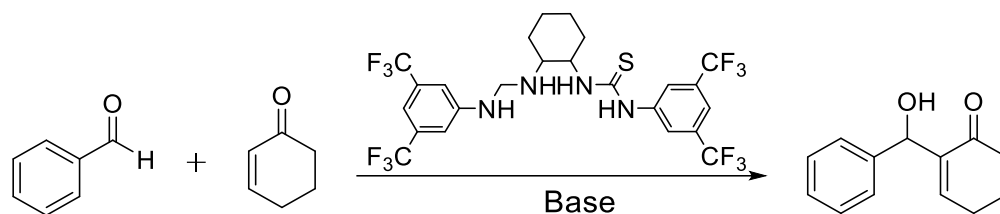
Esquema 14. Reacción de MBH modelo.

6.3.1.1. Bistioureas

6.3.1.1.1. Optimización de la reacción modelo de MBH

Lo primero fue analizar el efecto de los catalizadores en la reacción. En la tabla 1 se observa que en los experimentos testigo (exp. 1-3), en ausencia de base de Lewis no hay reacción, sin la tiourea se obtiene un rendimiento muy bajo (7%) y cuando bistiourea y DMAP se encuentran presentes se logra un 50% de rendimiento, por lo que es necesario este efecto sinérgico para lograr que avance la reacción. Al adicionar a la reacción la bistiourea **rac-III** aumenta a un 50% el rendimiento (Exp. 3). En los experimentos subsecuentes con la bistiourea **rac-III** se evaluaron diferentes aminas como BL. Se observó que existe una correlación entre la basicidad de Brønsted y su capacidad para promover la reacción, siendo DMAP > DABCO > Imidazol (Exp. 3,4 y 6). Cuando se usó trifenilfosfina no se superaron los resultados previamente obtenidos.

Tabla 1: Reacción de MBH promovida por la bistiurea **rac-III** y diferentes bases.



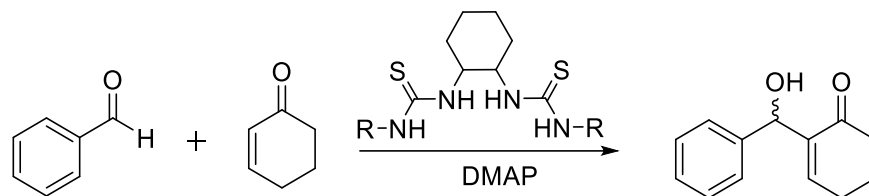
Exp.	Base	Rendimiento
1	—	N.R.
2	*DMAP	7%
3	DMAP	50%
4	DABCO	27%
5	Ph ₃ P	21%
6	Imidazol	18%

Condiciones: (0.28 mmol, 1 equiv.) aldehído, (0.34 mmol, 1.2 equiv.) 2-ciclohexenona, (0.06 mmol, 0.2 equiv.) bistiurea **rac-III**, (0.12 mmol, 0.4 equiv.) base. Temperatura: -5°C, 72h.
*Sin catalizador.

6.3.1.1.2. Evaluación de las bistiureas derivadas de la ciclohexildiamina.

Se continuó con la evaluación catalítica de las bistiureas **III-V**, utilizando DMAP como base. Las reacciones se llevaron a cabo a -5°C con la finalidad de obtener una mayor enantioselectividad en la reacción.

Tabla 2: Evaluación de bistioureas de la ciclohexildiamina.



Bistiourea	Configuración de ciclohexildiamina	-R	Rendimiento	Relación enantiomérica
III	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>		46%	66:34
IVa	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>		45%	41:59
IVb	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>		63%	49:51
Va	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>		69%	47:53
Vb	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>		63%	52:48

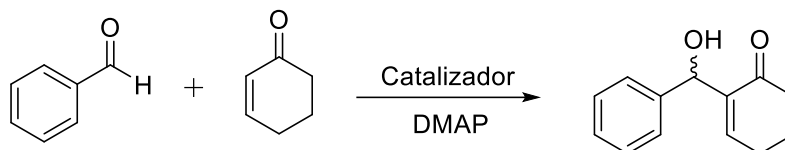
Condiciones: (0.28 mmol, 1 equiv.) benzaldehído, (0.34 mmol, 1.2 equiv.) 2-ciclohexenona, (0.06 mmol, 0.2 equiv.) catalizador, (0.12 mmol, 0.4 equiv.) DMAP. Temperatura: -5°C. Los cromatogramas se encuentran en el anexo II.

Como se muestra en la tabla 2, los mejores rendimientos se observan cuando se utilizan los catalizadores que incorporan en su estructura el grupo trifluorometilo α al carbonilo de la tiourea (**IVb** y **Vb**) y la tiourea **Va**. Siendo superiores en rendimiento al catalizador reportado **III**. Por otro lado, la quiralidad en la ciclohexildiamina no ayuda en la enantioselectividad de la reacción, ya que con excepción del catalizador **III**, los productos de estas reacciones son prácticamente racémicos.

6.3.1.1.3. Evaluación de las bistioureas sintetizadas

Debido a la baja inducción obtenida por las bistioureas proporcionadas por el grupo de investigación se decidió sintetizar y evaluar un grupo de bistioureas provenientes de diaminas con diferentes distancias entre sus átomos de nitrógeno, utilizando las mismas condiciones de reacción.

Tabla 3: Evaluación de bistioureas VI-X.



Bistiourea	Diamina	-R	Rendimiento	Relación enantiomérica
VI			43%	50:50
VII			47%	49:51
VIII			66%	48:52
IX			48%	51:49
X			60%	50:50

Condiciones: (0.28 mmol, 1 equiv.) benzaldehído, (0.34 mmol, 1.2 equiv.) 2-ciclohexenona, (0.06 mmol, 0.2 equiv.) catalizador, (0.12 mmol, 0.4 equiv.) DMAP. Temperatura: -5°C. Los cromatogramas se encuentran en el anexo II.

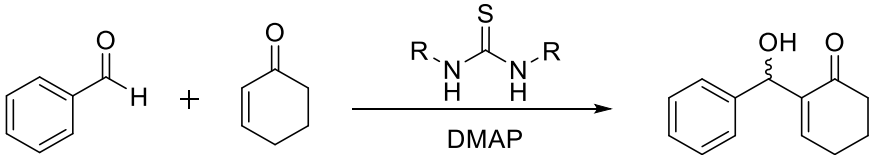
Los resultados en la Tabla 3, al igual que con las otras bistioureas muestran nula enantioselectividad en la reacción. Nuevamente se observa que entre los catalizadores con xilildiamina (**VI-VIII**) el catalizador con el grupo α -CF₃ (**VIII**) es el que promueve con mayor eficiencia la reacción. Por otro lado al comparar **VI**, **IX**, **X** y **III**, se puede evaluar el fragmento de la diamina en las bistioureas y se observa que tanto la ciclohexildiamina, la xilildiamina y la 1,2-difeniletildiamina presentan resultados similares, sin embargo se observó mayor actividad catalítica con el catalizador que incorpora el binaftilo (**X**), probablemente debido a la unión directa del nitrógeno al sistema aromático el cual aumenta la acidez del NH, favoreciendo la formación de EH.

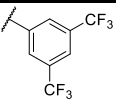
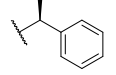
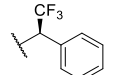
6.3.1.2. Tioureas

6.3.1.2.1. Evaluación de tioureas α -CH₃ y α -CF₃ sustituidas

Al no obtenerse resultados favorables en cuanto a enantioselectividad en la reacción, pero si actividad catalítica se decidió estudiar únicamente el efecto del grupo quiral con trifluorometilo en la reacción de MBH. Por ello con tioureas simples 1,3-disustituidas (**II**), la no fluorada (**I**) y la de Schreiner (**S**) se puede realizar una comparación de la activación por el enlace de hidrógeno.

Tabla 4: Evaluación de tioureas.



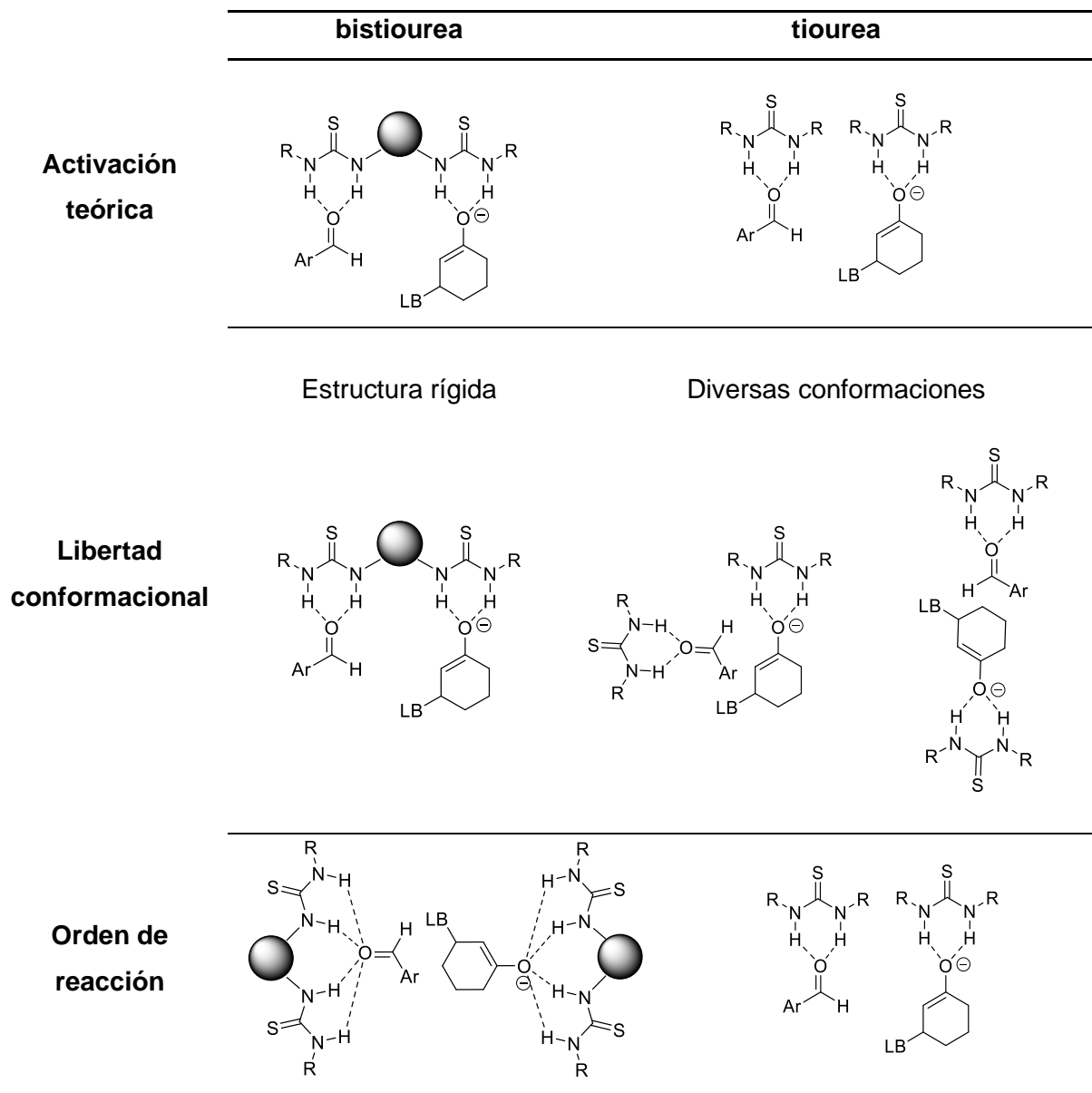
Tiourea	-R	Rendimiento	Relación enantiomérica
S		83%	50:50
I		62%	50:50
II		78%	52:48

Condiciones: (0.28 mmol, 1 equiv.) benzaldehído, (0.34 mmol, 1.2 equiv.) 2-ciclohexenona, (0.06 mmol, 0.2 equiv.) catalizador, (0.12 mmol, 0.4 equiv.) DMAP, 72 h. Temperatura: -5°C
Los cromatogramas se encuentran en el anexo II.

Al igual que sucede con las bistioureas no se genera inducción por parte de los catalizadores. Sin embargo, es evidente el aumento en el rendimiento de las reacciones respecto a las bistioureas. Este resultado se puede explicar porque en la catálisis con tioureas existe un mayor número (o una mayor magnitud en la fuerza) de interacciones entre el catalizador y los sustratos. Puesto que los organocatalizadores individuales no están restringidos por el esqueleto quiral de la diamina presente en las bistioureas (esquema 15, libertad conformacional).

Otra hipótesis que se puede elaborar con estos resultados es que en realidad las bistioureas no actúan como un catalizador que activa de manera simultánea los dos sustratos, sino que son dos bistioureas diferentes las que activan cada uno de ellos, con lo que también se explica la ausencia de inducción (esquema 15, orden de reacción).

Esquema 15. Hipótesis sobre la mejor actividad catalítica de tioureas.



6.3.1.2.2. Optimización de la reacción catalizada por tioureas simples.

Debido a que no se logró obtener mejoras en la inducción se propuso modificar las condiciones de reacción para obtener mejores rendimientos, para lo cual se realizaron las reacciones mostradas en la tabla 5, con la finalidad de determinar la cantidad óptima de 2-ciclohexenona y de catalizador en la reacción. Y ya que la inducción en la enantioselectividad generada por los catalizadores perdió relevancia, las reacciones subsecuentes se realizaron a 20 °C por 72 h.

Tabla 4: Optimización de la reacción MBH modelo para tioureas.

Condiciones de reacción		Rendimiento		
2-Ciclohexenona (Equiv.)	Tiourea (Equiv.)	S	I -CH ₃	II -CF ₃
1.2	0.2	87%	62%	78%
3.0	0.2	74%	27%	63%
1.2	0.1	50%	41%	46%

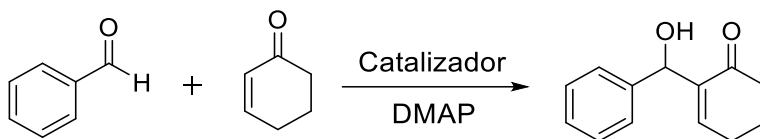
Condiciones: (0.28 mmol, 1 equiv.) benzaldehído, (0.12 mmol, 0.4 equiv.) DMAP. Temperatura: 20°C.

En este ensayo se observó que una mayor cantidad de 2-ciclohexenona diluye la mezcla de reacción y por lo tanto disminuye el rendimiento. Por otro lado, al disminuir la cantidad de tiourea se abate el rendimiento. Así que se mantuvo la cantidad de catalizador en 20 %mol y 1.2 equiv. de 2-ciclohexenona. Sin embargo, los datos de esta prueba reflejan una tendencia en la actividad catalítica de las tioureas, donde el aumento en el rendimiento puede relacionarse con la capacidad electroattractora de los sustituyentes, siendo así la tiourea **S** más eficaz que **II** y esta a su vez más que **I**.

6.3.1.3. Evaluación catalítica de escuaramidas

Otra especie donadora de enlace de hidrógeno es la escuaramida. En muchos casos se ha reportado que tienen un efecto superior que las tioureas debido a una mayor capacidad para donar enlaces de hidrógeno.⁴³ Debido a lo anterior se decidió sintetizar y evaluar bajo las mismas condiciones de la reacción modelo, tanto la bisescuaramida **XII** como la escuaramida **XI** análogas a la bistiourea **VI** y a la tiourea **S** respectivamente.

Tabla 5: Evaluación de bisescuaramida **XII** en la reacción modelo.



Catalizador	Rendimiento
<p>XII</p>	75%
<p>XI</p>	57%

Condiciones: (0.28 mmol, 1 equiv.) benzaldehído, (0.34 mmol, 1.2 equiv.) 2-ciclohexenona, (0.06 mmol, 0.2 equiv.) catalizador, (0.12 mmol, 0.4 equiv.) DMAP. Temperatura: 20°C.

Con esta prueba se observó un mayor rendimiento al usar la bisescuaramida **XII** en comparación a su análoga bistiourea (**VI**), debido probablemente a la mayor capacidad donadora de enlace de hidrógeno que presentan las escuaramidas, pero no ocurre así al comparar **XI** con **S**; además de no superar el rendimiento obtenido por la tiourea **II**, esto pudo ser ocasionado por su insolubilidad en el medio de reacción.

La diferencia en tendencias se puede atribuir a que las escuaramidas no fueron completamente solubles en el medio de reacción (en especial **XI** fue muy poco soluble). Debido a la baja solubilidad se tiene diferente porcentaje de catalizador en el medio y por lo tanto no es posible hacer una comparación en el desempeño entre tioureas y escuaramidas. Adicionalmente, debido a la mayor solubilidad de la bisescuaramida **XII** se observó un mejor desempeño que su análogo más sencillo **XI**, ya que se requiere de dos moléculas de escuaramida disuelta, mientras que la reacción donde se utiliza **XII** solo requiere de una molécula del organocatalizador.

Por lo tanto, aunque las escuaramidas sean mejores donadores de enlace de hidrógeno, su baja solubilidad hace que no puedan ser catalizadores efectivos para esta reacción, por lo que se decidió continuar con el estudio de las tioureas.

6.3.2. Evaluación del alcance de la reacción de MBH entre 2-ciclohexenona y distintos aldehídos.

6.3.2.1. Bistioureas

En la Tabla 7 se muestra el estudio de diferentes aldehídos en la reacción MBH catalizada por las bistioureas **IVb** y **Va** a dos diferentes temperaturas.

Tabla 7: Evaluación de bistioureas con diferentes aldehídos

-R	IVb		Va	
	-5°C	20°C	-5°C	20°C
	63%	68%	69%	79%
	58%	62%	69%	78%
	N.R.	29%	N.R.	35%
	N.R.	N.R.	N.R.	N.R.

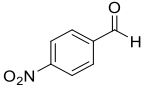
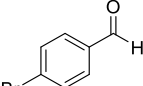
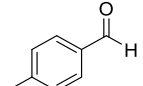
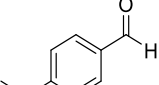

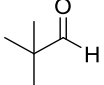
Condiciones: (0.28 mmol, 1 equiv.) aldehído, (0.34 mmol, 1.2 equiv.) 2-ciclohexenona, (0.06 mmol, 0.2 equiv.) catalizador, (0.12 mmol, 0.4 equiv.) DMAP, 72 h.

Se observa una tendencia común en la reactividad, se encontró un mejor rendimiento con aldehídos con grupos electroattractores (*p*-nitrobenzaldehído) y una disminución de este al utilizar aldehídos con sustituyentes electrodonadores (*p*-anisaldehído), así como la ausencia de reacción al usar aldehídos alifáticos. Adicionalmente, se encontró que una mayor temperatura tiene un efecto directo sobre el rendimiento de la reacción, en especial con el *p*-anisaldehído donde a baja temperatura no hay reacción.

6.3.2.2. Tioureas

Así mismo, se hizo una evaluación del alcance de reacción con las tioureas sintetizadas utilizando diferentes aldehídos como sustrato y manteniendo la temperatura de reacción en 20 °C obteniendo los mejores rendimientos.

Tabla 8: Evaluación de tioureas con diferentes aldehídos

Aldehído	I	II	S
	59%	73%	67%
	54%	65%	65%
	30%	33%	37%
	5%	25%	28%
	N.R.	N.R.	N.R.
	N.R.	N.R.	N.R.

Condiciones: (0.28 mmol, 1 equiv.) aldehído, (0.34 mmol, 1.2 equiv.) 2-ciclohexenona, (0.06 mmol, 0.2 equiv.) catalizador, (0.12 mmol, 0.4 equiv.) DMAP. Temperatura: 20°C.

La tabla 8 muestra, una tendencia similar a la observada con las bistioureas, en los aldehídos aromáticos con un sustituyente electroattractor como el nitro se tiene el mejor rendimiento y con grupos electrodonadores disminuye. Nuevamente los aldehídos alifáticos no reaccionaron bajo estas condiciones de reacción.

En cuanto a la comparación entre las tioureas, se observó que la tiourea de Schreiner (**S**) y la que posee el grupo α -CF₃ (**II**) mostraron desempeños semejantes, mientras que el catalizador **I** fue el que menos promovió la reacción.

6.3.3. Cinéticas de la reacción MBH entre 2-ciclohexanona y benzaldehído

Para tener un valor cuantitativo de la catálisis de las tioureas (**S**, **I** y **II**) se decidió llevar a cabo un estudio cinético de esta reacción en el cual se monitoreó la desaparición del benzaldehído en RMN-¹H en condiciones de pseudo-primer orden (10 equiv. ciclohexenona) en CDCl₃.

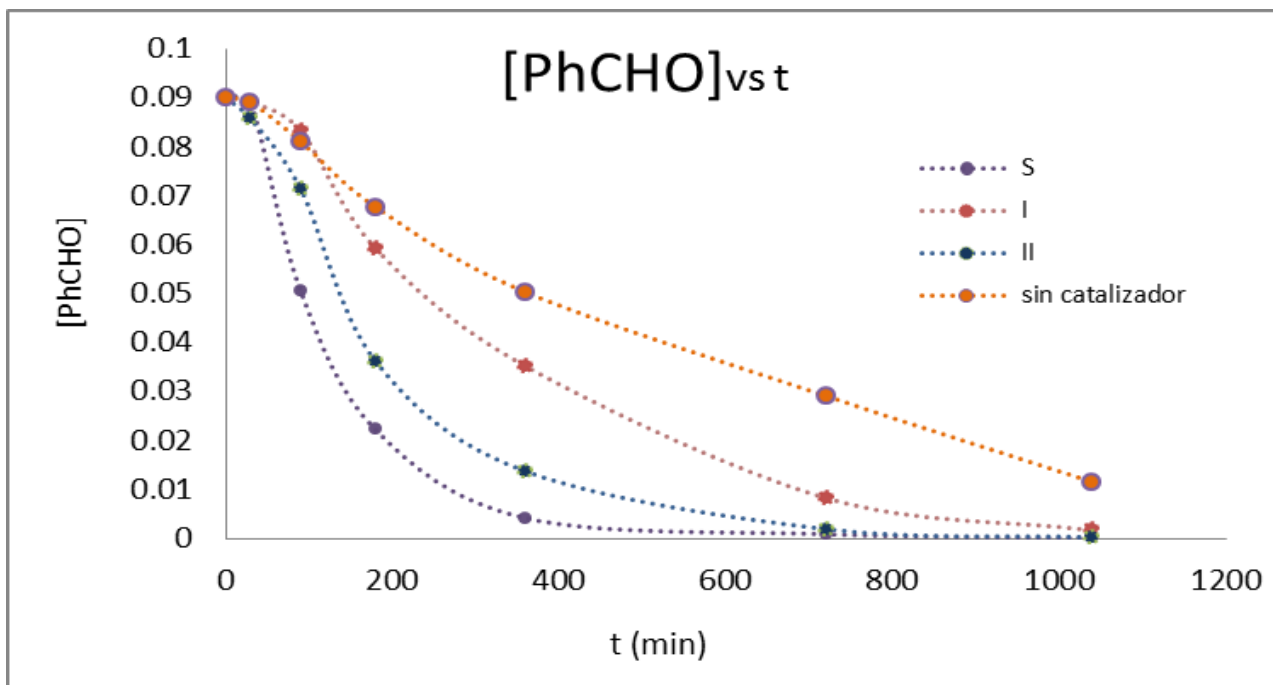


Gráfico 2: Concentración de benzaldehído (mmol/mL) en función del tiempo (min.) para los organocatalizadores **S**, **I**, **II** y sin catalizador

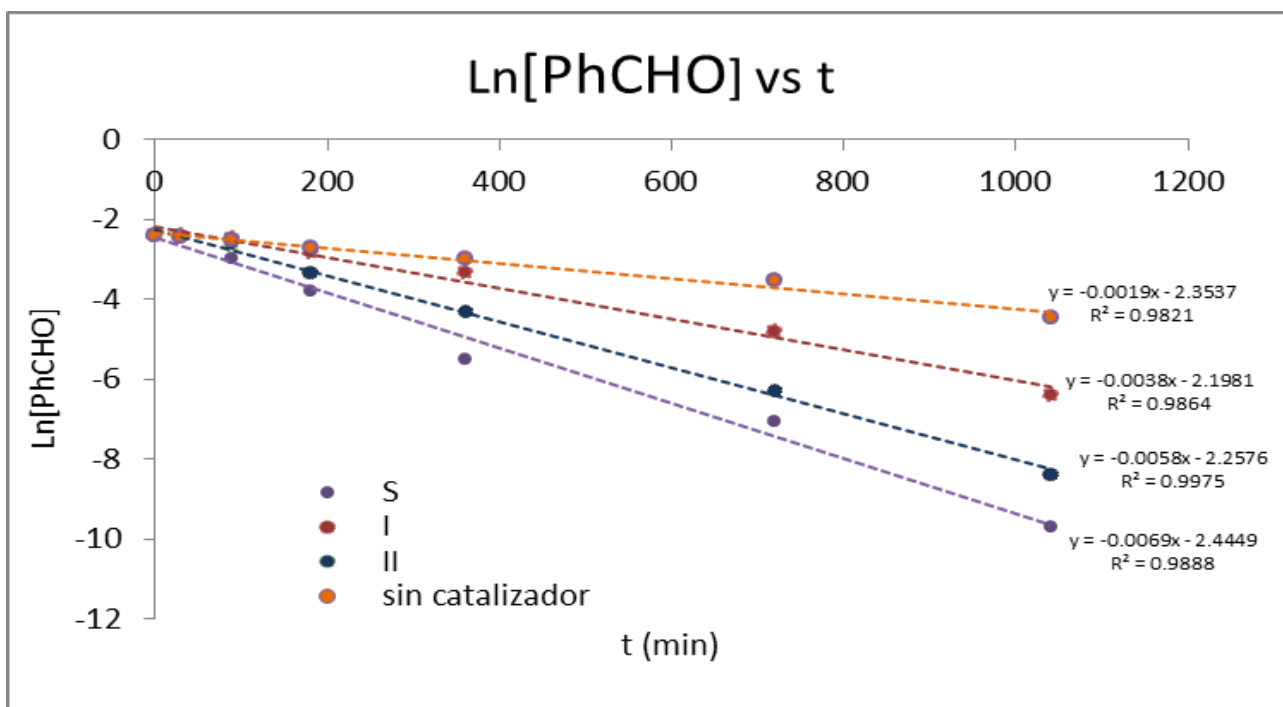


Gráfico 3: Regresión lineal del logaritmo natural de la concentración del aldehído (mmol/mL) en función del tiempo (min.) para los organocatalizadores S, I, II y sin catalizador

Los gráficos 2 y 3 muestran la tendencia observada en las pruebas catalíticas donde se evaluaron las tioureas, comprobando así, que el organocatalizador **S** es el más eficiente, seguido por **II** y finalmente por la tiourea **I**, haciendo evidente la mejor actividad catalítica de los organocatalizadores que incluyen en su estructura el fragmento CF_3 α al carbonilo de la tiourea.

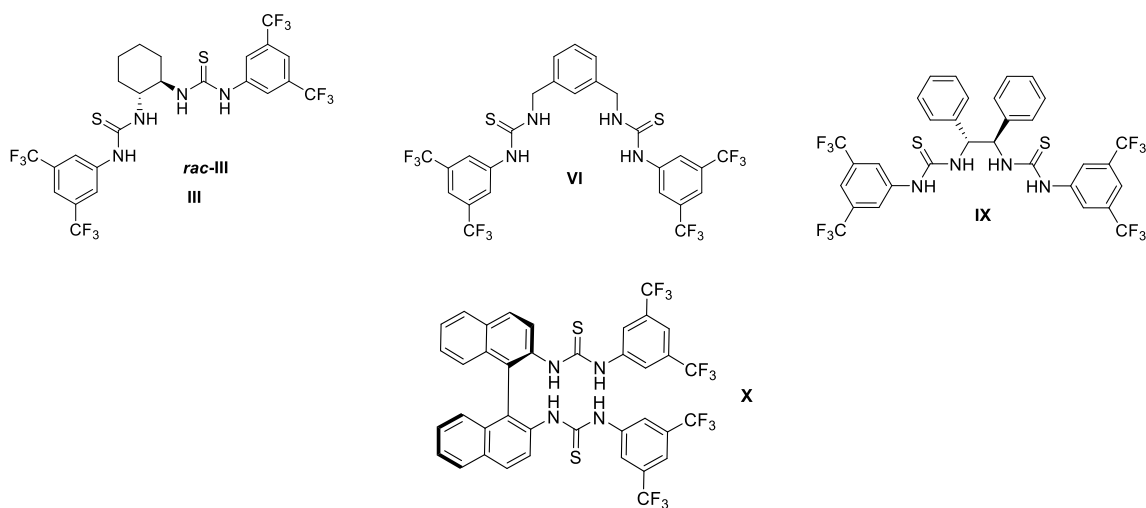
Tabla 9: Relación entre las constantes de velocidad de las tioureas **S**, **I** y **II** en la reacción MBH modelo.

Tiourea	$k_{obs.}$	$k_{rel.}$
S	0.0069	3.6
I	0.0038	2.0
II	0.0058	3
Sin catalizador	0.0019	1.0

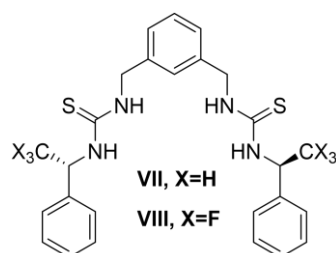
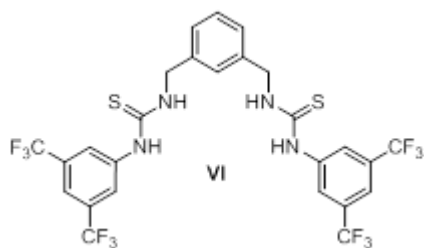
La tabla 9 muestra los valores de constante de velocidad observada, así como la relativa respecto a la reacción sin tiourea. Se observa que la tiourea **I** solo acelera la reacción al doble respecto a la reacción sin tiourea y que **S** y **II** tienen un valor semejante acelerando 3 veces la reacción.

7. Conclusiones

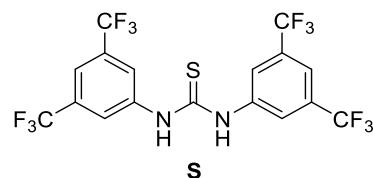
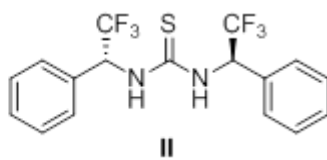
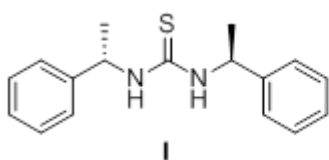
- Las tioureas y escuaramidas sintetizadas que contienen fragmentos de 3,5-bistrifluorometilfenil, 1-feniletil ó 2,2,2-trifluoro-1-feniletil pueden ser aplicadas en la organocatálisis por enlace de hidrógeno.
- En la evaluación catalítica de las bistioureas **III**, **VI**, **IX** y **X** que se encuentran sustituidas en un nitrógeno con el fragmento 3,5-(CF₃)₂C₆H₃, solo se presentó enantioselectividad en la que posee la estructura del diaminociclohexano (**III**), debido tal vez a la mayor rigidez de la estructura y a la cercanía de los grupos bistiourea. Por otro lado al comparar los rendimientos obtenidos se destaca el mayor rendimiento obtenido en la bistiourea del binaftilo (**X**), lo cual puede atribuirse a que el NH está unido a un grupo arilo y por lo tanto su hidrógeno es más ácido que las demás bistioureas.



- Comparando los sustituyentes 3,5-(CF₃)₂C₆H₃, CHCH₃Ph y CHCF₃Ph en los sistemas de bistioureas **VI**, **VII** y **VIII**, no se observó diferencia entre los grupos arilo y fenilo, pues debido a la diferente estructura de estos no es posible hacer una comparación directa. Sin embargo, se obtuvieron los mejores resultados con el sustituyente de trifluorometilo quiral (**VIII**), esto debido directamente a la acidez de los hidrógenos en los sistemas de biustioureas.

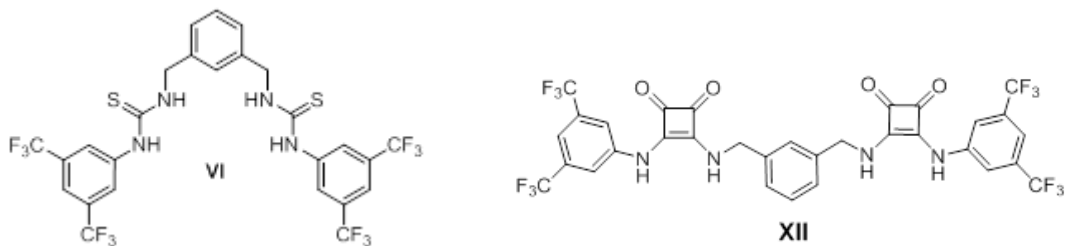


- Los organocatalizadores estudiados no ejercieron estereoinducción en la reacción, tal vez porque no actúan de manera cooperativa en los fragmentos donadores de enlace de hidrógeno en las bistioureas, sino de manera independiente; el mejor desempeño mostrado por las monotioureas apoya esta propuesta.
- La comparación de la actividad observada en monotioureas, así como la cinética de la reacción de MBH indican que la tiourea quiral con α -CF₃ (**II**) tiene un desempeño cercano a la tiourea de Schreiner (**S**), siendo 3 y 3.6 veces, respectivamente, más rápido que la reacción sin catalizador, mientras que la tiourea con feniletilo es el doble de rápida en las mismas condiciones; esto debido directamente a la acidez de los hidrógenos de las tioureas.

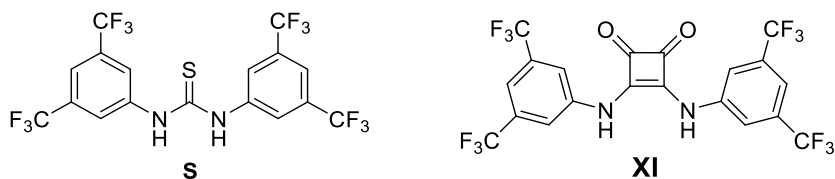


- La reacción de MBH depende mucho de la electrofilicidad del aldehído ya que con aldehídos aromáticos que poseen grupos electroattractores se presentan mayores rendimientos, con electrodonadores el rendimiento disminuye considerablemente y con aldehídos alifáticos no se lleva a cabo la reacción.

- La evaluación catalítica de la bisescuaramida con m-xilildiamina (**XII**) en la reacción modelo mostró un incremento en el rendimiento al compararla con su análoga bistiourea (**VI**), confirmando así el mayor poder catalítico de estas moléculas debido a una mayor capacidad de formar enlaces de hidrógeno.



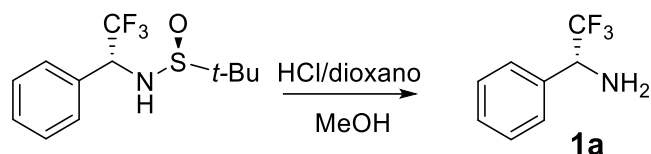
- En contraparte la monotiourea **S** y la monoescuaramida **XI** presentan una tendencia inversa en comparación a lo mostrado por los catalizadores bis-sustituídos, debido a la baja solubilidad de **XI** que disminuye su interacción con los sustratos en la reacción.



8. Parte Experimental

8.1. Síntesis de precursores.

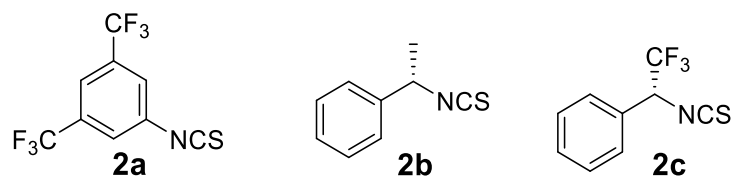
8.1.1. Amina



(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletan-1-amina (**1a**)

Se suspendieron 200mg (0.72 mmol, 1 equiv.) de (*S*)-*N*-[(*R*)-fenil-2,2,2-trifluoroetil]-*tert*-butansulfonamida en 0.5 mL de metanol, a esta suspensión se adicionó 0.36 mL (1.44 mmol, 2 equiv.) de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y se agitó por 30 min a temperatura ambiente, seguido de la evaporación del disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en 3 mL de diclorometano y se lavó con hidróxido de sodio al 10%, la fase orgánica fue separada y la acuosa extraída con diclorometano (2 x 2 mL) las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y concentraron, obteniendo 124 mg (0.71 mmol, 99%) de un compuesto líquido incoloro. Los datos corresponden con los reportados⁴². $[\alpha]_D^{25} -12.2$ (c 1.0, CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51–7.22 (m, 5H), 4.37 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.80 (br, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 135.6, 129.0, 128.7, 127.9, 125.8 (q, J = 281.2 Hz), 58.0 (q, J = 29.6 Hz).

8.1.2. Isotiocianatos



*La síntesis de Isotiocianatos y los resultados obtenidos corresponden a lo reportado⁴²

1-isotiocianato-3,5-bis(trifluorometil)benzeno (**2a**)

En un matraz se disolvieron 4.4 g (19.2 mmol, 1 equiv.) de 3,5-bis(trifluorometil)anilina en 77 mL de diclorometano enfriando la solución a 0 °C. Se le añadieron 3.2 mL (23 mmol, 1.2 equiv.) de trietilamina seguidos por el goteo de 1.6 mL (21 mmol, 1.1 equiv.) de tiofosgeno. Se agitó durante 30 min a 0 °C y 1.5 h a temperatura ambiente. Al término de la reacción se lavó con 50 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (Hex:AcOEt, 95:5), obteniendo 4.2 g (15.5 mmol, 82%) de un aceite amarillo.

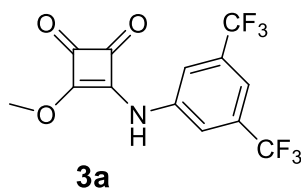
(S)-(1-isotiocianatoetil)benzeno (**2b**)

En un matraz se disolvieron 500 mg (4.13 mmol, 1 equiv.) de (S)-1-feniletan-1-amina en 16 mL de diclorometano, enfriando la solución a 0 °C, se añadieron 0.7 mL (5 mmol, 1.2 equiv.) de trietilamina seguidos por el goteo de 0.35 mL (4.5 mmol, 1.1 equiv.) de tiofosgeno. Se agitó durante 30 min a 0 °C y 1.5 h a temperatura ambiente. Al término de la reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (Hex:AcOEt, 95:5), obteniendo 650 mg (3.98 mmol, 97%) de un aceite amarillo.

(R)-(2,2,2-trifluoro-1-isotiocianatoetil)benzeno (**2c**)

En una mezcla cloroformo/agua (0.15 mL/ 5 mL) se disolvieron 106 mg (0.61 mmol, 1 equiv.) de la amina **1a** y 1.34 mmol (2.2 equiv.) de bicarbonato de sodio. Se adicionó por goteo 77 mg (0.67 mmol, 1.1 equiv.) de tiofosgeno y se dejó reaccionar por 2 h, posteriormente la fase orgánica fue separada y la acuosa extraída con diclorometano, las fases orgánicas se combinaron y secaron con sulfato de sodio anhidro, y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo 130 mg (0.59 mmol, 98%) de un aceite amarillo pálido.

8.1.3. Monoescuarato

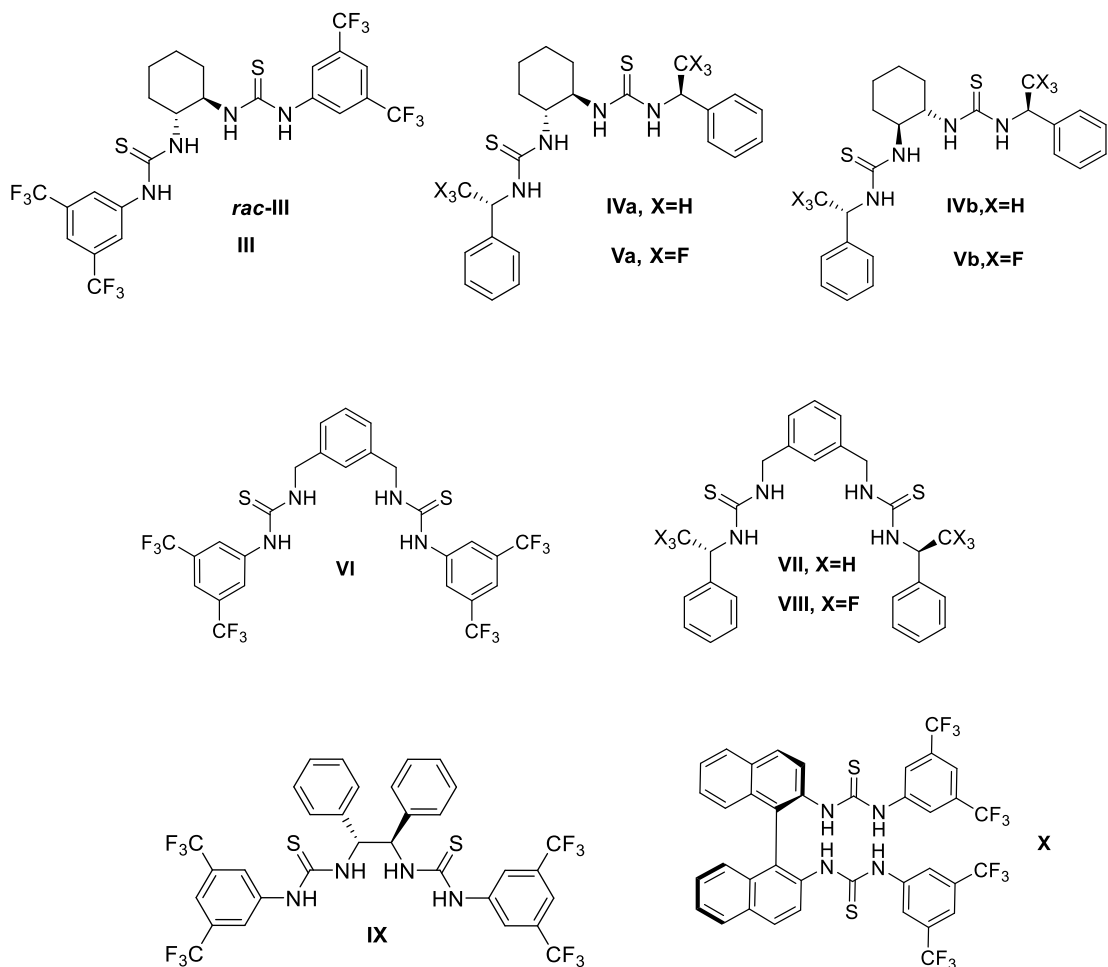


3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-4-metoxiciclobut-3-en-1,2-diona (**3a**)

A una disolución de 71 mg (0.5 mmol, 1.2 equiv.) de 3,4-dimetoxiciclobut-3-en-1,2-diona y 14.5 mg (0.04 mmol, 0.1 equiv.) de triflato de zinc en 13 mL de etanol a temperatura ambiente, se adicionó 91.6 mg (0.4 mmol, 1 equiv.) de 3,5-bis(trifluorometil)anilina, se dejó en agitación a temperatura ambiente por una hora hasta la formación de un precipitado blanco, que fue filtrado, lavado con etanol y secado a vacío obteniéndose 62 mg (0.184 mmol, 46%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 4.56 (s, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 8.54 (br, 1H).

8.2. Síntesis de organocatalizadores

8.2.2. Bistioureas



Procedimiento general.

Para la síntesis de bis-tioureas se utilizó la siguiente metodología, a no ser que se indique un procedimiento diferente:

A una disolución de 0.3 mmol (1 equiv.) de la diamina correspondiente en 1.2 mL de diclorometano fue adicionado 0.6 mmol (2 equiv.) del isotiocianato adecuado. La mezcla se dejó reaccionar por 18 h a 25°C, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (Hex:AcOEt).

Los compuestos **rac-III**, **III**, **IVa**, **IVb**, **Va**, y **Vb** fueron sintetizados previamente por el grupo de investigación.

1,1'-(ciclohexano-1,2-diil)bis(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea) (**rac-III**)

p.f. = 132-133 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.40 (br, 4H), 1.81 (br, 2H), 2.26 (br, 4H), 4.48 (br, 2H), 7.54 (s, 2H), 8.06 (s, 4H), 9.46 (br, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 24.7, 58.0, 117.4, 121.9, 122.9, 124.6, 131.5 (q, *J* = 33.3 Hz), 141.1, 180.9. EM (DART+): *m/z* (%) = 657 ([M+H]⁺, 53), 386 (100), 352 (31).

1,1'-((1*R*,2*R*)-(ciclohexano-1,2-diil)bis(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea) (**III**)

p.f. = 131-134 °C. [α]_D²⁵ = -4.7° (*c* 1.0, DMSO). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.36 (br, 4H), 1.81 (br, 4H), 2.21 (br, 2H), 4.40 (br, 2H), 7.7 (s, 2H), 7.81 (s, 4H), 8.02 (br, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 24.5, 59.6, 119.9, 121.5, 124.3, 126.6, 133.0 (q, *J* = 33.7 Hz), 138.7, 180.8. EM (IE): *m/z* (%) = 656 (M⁺, 1), 339 (12), 271 (56), 213 (45), 163 (11), 97 (100), 69 (65), 56 (61), 30 (25).

1,1'-((1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diil)bis(3-((*S*)-1-feniletil)tiourea) (**IVa**)

p.f. = 99-100 °C. [α]_D²⁵ = +52.9° (*c* 1.0, DMSO). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.74 (br, 2H), 1.12 (br, 2H), 1.37-1.59 (m, 8H), 1.71 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.88 (br, 2H), 6.31 (m, 2H), 7.25-7.41 (m, 10H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 23.4-25.1 (m), 31.6, 53.4, 59.2, 125.7, 127.8, 141.1, 180.0. EM (DART+): *m/z* (%) = 441 ([M+H]⁺, 100). EMAR (DART+): calcd. para C₂₄H₃₃N₄S₂ [M+H]⁺ 441.21293, obs. 441.21466.

1,1'-((1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diil)bis(3-((*S*)-1-feniletil)tiourea) (**IVb**)

p.f. = 185-186 °C. [α]_D²⁵ = +11.9° (*c* 1.0, DMSO). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.77 (br, 2H), 1.13 (br, 2H), 1.31-1.62 (m, 8H), 1.74 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.89 (br, 2H), 6.40 (br, 2H), 7.17-7.43 (m, 10H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 23.5-24.7 (m), 31.8, 53.5, 59.1, 125.9, 127.9, 142.5, 180.2. EM (IE): *m/z* (%) = 440 (M⁺, 19), 260 (17), 231 (25), 201 (14), 101 (11), 155 (60), 77 (25), 69 (18). EMAR (DART+): calcd. para C₂₄H₃₃N₄S₂ [M+H]⁺ 441.21466, obs. 441.21259.

1,1'-((1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diil)bis(3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)tiourea) (**Va**)

p.f. = 242-243 °C. [α]_D²⁵ = +75.3° (*c* 1.0, DMSO). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.34 (s, 4H), 1.79 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.79 (br, 2H), 7.39 (s,

10H) 7.62 (br, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 24.7, 32.1, 58.4-60.7 (m), 122.5, 126.3, 128.2, 129.1, 129.5, 132.5, 182.4. EM (DART+): m/z (%) = 549 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 517 (57).

1,1'-((1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diil)bis(3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)tiourea) (**Vb**)

p.f. = 230-231 °C. $[\alpha]_D^{25} = +28.1^\circ$ (c 1.0, DMSO). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.35 (br, 4H), 1.80 (br, 2H), 2.27 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.17 (s, 2H), 6.79 (br, 2H), 7.40 (s, 10H) 7.67 (br, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 24.6, 31.9, 58.1-60.7 (m), 122.4, 126.15, 128.1, 129.0, 129.4, 132.4, 182.2. EM (DART+): m/z (%) = 549 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

1,1'-(1,3-fenilenbis(metilen))bis(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea) (**VI**)

Purificación (Hex:AcOEt, 8:2). Se obtuvieron 136 mg (0.20 mmol, 67%) de producto como un sólido blanco. p.f. = 202-203 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 4.84 (d, J = 5.1Hz, 4H), 7.28-7.37 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 7.81 (br, 2H), 8.14 (s, 4H), 9.49 (br, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 48.0, 117.3, 122.5, 124.5, 126.7, 127.1, 129.05, 131.5 (q, J = 33.3 Hz), 138.4, 141.1, 181.5. EM (IE): m/z (%) = 678 (M^+ , 2), 390 (10), 271 (100), 252 (25), 213 (27), 119 (35).

1,1'-(1,3-fenilenbis(metilen))bis(3-((*S*)-1-feniletil)tiourea) (**VII**)

Purificación (Hex:AcOEt, 8:2). Se obtuvieron 97 mg (0.21 mmol, 70%) de producto como un sólido blanco. p.f. = 92-94 °C. $[\alpha]_D^{25} = +24.4^\circ$ (c 1.0, DMSO). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.41-1.53 (m, 6H), 4.5 (dd, J = 26.2, 15.0Hz, 4H), 4.90 (br, 2H), 5.87 (br, 2H), 6.45 (br, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.0Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 10H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 23.7, 48.8, 54.11, 126.0, 126.7, 128.2, 129.2, 129.4, 137.8, 142.1, 143.3, 181.3. EM (DART+): m/z (%) = 463 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 5), 342 (80), 300 (90), 105 (100). EMAR (DART+): calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.19901, obs. 463.20052.

1,1'-(1,3-fenilenbis(metilen))bis(3-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)tiourea) (**VIII**)

Purificación (Hex:AcOEt, 7:3). Se obtuvieron 41 mg (0.07 mmol, 24%) de producto como un sólido blanco. p.f. = 182-183 °C. $[\alpha]_D^{25} = +28.4^\circ$ (c 1.0, DMSO). RMN ^1H

(CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.66 (ddd, J = 72.0, 14.3, 4.3 Hz, 4H) 6.45 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.30-7.44 (m, 10H), 7.59 (br, 2H), 8.01 (br, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 48.8, 59.0 (q, J = 30.8 Hz), 126.4, 129.9, 127.4, 128.3, 128.9, 129.1, 129.2, 133.7, 138.5, 183.8. EM (DART+): m/z (%) = 570 ([M+H]⁺, 40), 354 (100). EMAR (DART+): calcd. para C₂₆H₂₅F₆N₄S₂ [M+H]⁺ 571.14248, obs. 571.14047.

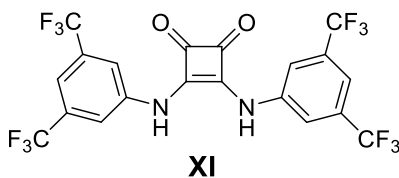
1,1'-(1,2-difeniletan-1,2-diil)bis(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea) (IX)

Se disolvieron 65 mg (0.175 mmol, 0.5 equiv.) del tartrato de la 1,2-difeniletan-1,2-diamina en 5 mL de una solución de hidróxido de potasio/isopropanol (0.1 M), esta disolución se mantuvo en agitación por 30 minutos a 25 °C y se le fue adicionada una disolución del isotiocianato **2a** (95 mg, 0.35 mmol, 1 equiv.) en 3 mL de isopropanol, la mezcla se dejó reaccionar durante 45 minutos, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (Hex:AcOEt: 8:2) obteniéndose 108 mg (0.14 mmol, 41%) de un sólido blanco. p.f. = 192-194 °C. $[\alpha]_D^{25} = -32.7^\circ$ (c 1.0, DMSO). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.02 (s, 2H), 7.11-7.29 (m, 10H), 7.55 (br, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.77 (s, 4H), 8.16 (br, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 65.0, 119.9, 121.5, 124.1, 127.8, 128.8, 129.2, 132.6-133.6 (m), 137.1, 138.7, 180.8. EM (IE): m/z (%) = 754 (M⁺, 2), 449 (57), 271 (97), 213 (40), 163 (18), 106 (99), 119 (35).

1,1'-([1,1'-binaftalen]-2,2'-diil)bis(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tiourea) (X)

Se obtuvieron 198 mg (0.24 mmol, 80%) de un sólido blanco. p.f. = 120-122 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.72 (s, 4H), 7.86-7.98 (m, 6H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.34 (br, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ = 119.2, 121.2, 124.4, 124.8, 125.4 (d, J = 11.1 Hz), 125.8, 126.8, 127.7 (d, J = 11.9 Hz), 128.6, 129.5, 129.9, 132.0 (q, J = 33.8 Hz), 132.4, 133.0, 134.6, 180.6.

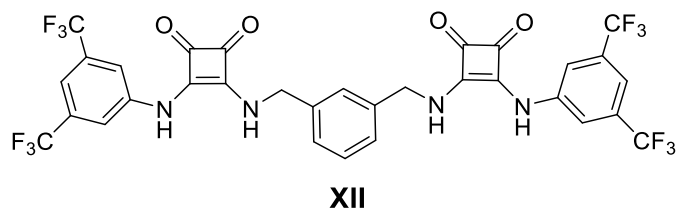
8.2.3. Escuaramida



3,4-bis((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)ciclobut-3-ene-1,2-diona (**XI**)

A una disolución con 35 mg (0.25 mmol, 1 equiv.) de 3,4-dimetoxiciclobut-3-en-1,2-diona y 18 mg (0.05 mmol, 0.2 equiv.) de triflato zinc en 1.2 mL de tolueno se adicionó 120 mg (0.53 mmol, 2.1 equiv) de 3,5-bis(trifluorometil)anilina. La mezcla se calentó a 100 °C con agitación constante y se dejó reaccionar por 12 horas, después se llevó a temperatura ambiente obteniendo un precipitado amarillo que se filtró, se lavó con tolueno y se obtuvo 760 mg (0.14 mmol, 57%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 7.69 (s, 2H), 7.91 (s, 4H), 10.71, (br, 2H). EM (IE): m/z (%) = 536 (M⁺, 20), 517 (18), 480 (99), 240 (38), 213 (30), 69 (30).

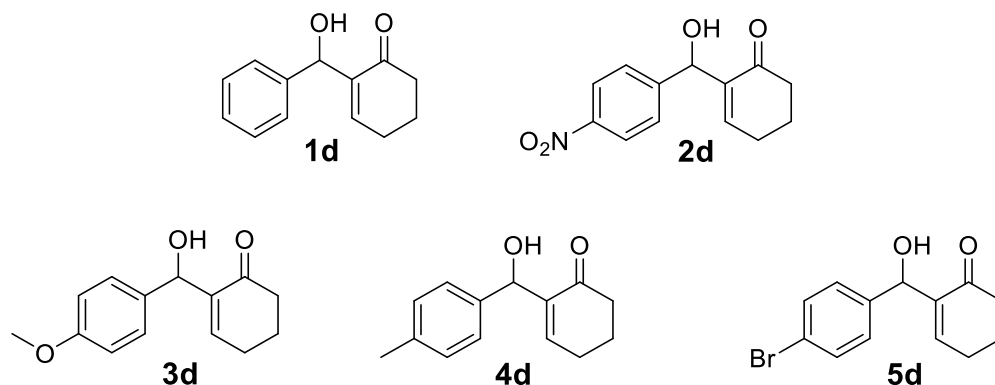
8.2.4. Bisescuaramida



4,4'-((1,3-fenilenbis(metilen))bis(azanediil))bis(3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona (**XII**)

A una disolución con 64 mg (0.19 mmol, 2 equiv.) del monoescuarato **3a** y 6.9 mg (0.019 mmol, 0.2 equiv.) de triflato de zinc en 0.6 mL de tolueno se adicionaron 13.6 mg (0.1 mmol, 1 equiv.) de xililendiamina. La mezcla se calentó a 100 °C con agitación constante y se dejó reaccionar por 12 horas, después se llevó a temperatura ambiente obteniéndose por decantación un precipitado amarillo, que posteriormente fue lavado con metanol obteniéndose un rendimiento del 75%, RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 4.96 (d, *J* = 5.4 Hz, 4H), 7.39-7.50 (m, 4H), 7.54 (s, 2H), 8.06 (br, 2H), 8.12 (s, 4), 10.03 (br, 2H). EM (IE): *m/z* (%) = 750 (M⁺, 2), 211 (70), 142 (28), 117 (34), 69 (99), 57 (62).

8.3. Productos de la reacción Morita-Baylis-Hillman



Procedimiento general

A una mezcla de 0.34 mmol (1.2 equiv.) de 2-ciclohexenona, 0.06 mmol (0.2 equiv.) de catalizador y 0.12 mmol (0.4 equiv.) de DMAP se adicionó 0.28 mmol (1 equiv.) del aldehído correspondiente. La mezcla resultante se agitó por 72 h. a 20 °C. El crudo obtenido se impregnó en sílice y se purificó por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 85:15) para obtener el producto de la reacción de MBH.

2-(hidroxi(fenil)metil)ciclohex-2-en-1-ona (**1d**)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.99$ (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.32-2.47 (m, 4H), 3.49 (br, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.74 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.22-7.37 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 22.6, 25.9, 39.7, 72.7, 126.6, 127.6, 128.4, 141.2, 141.8, 147.5, 200.6$.

2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohex-2-en-1-ona (**2d**)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 2.01$ (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.36-2.50 (m, 4H), 3.47 (br, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.84 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 22.5, 25.9, 38.5, 72.0, 123.6, 127.3, 140.4, 147.4, 148.2, 149.5, 200.1$.

2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)ciclohex-2-en-1-ona (**3d**)

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.99$ (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.33-2.51 (m, 4H), 3.36 (br, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.52 (s, 1H), 6.74 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 22.7, 25.9, 38.7, 55.4, 72.3, 113.8, 127.9, 133.9, 141.32, 147.2, 159.1, 200.7$.

2-(hidroxi(*p*-tolil)metil)ciclohex-2-en-1-ona (**4d**)

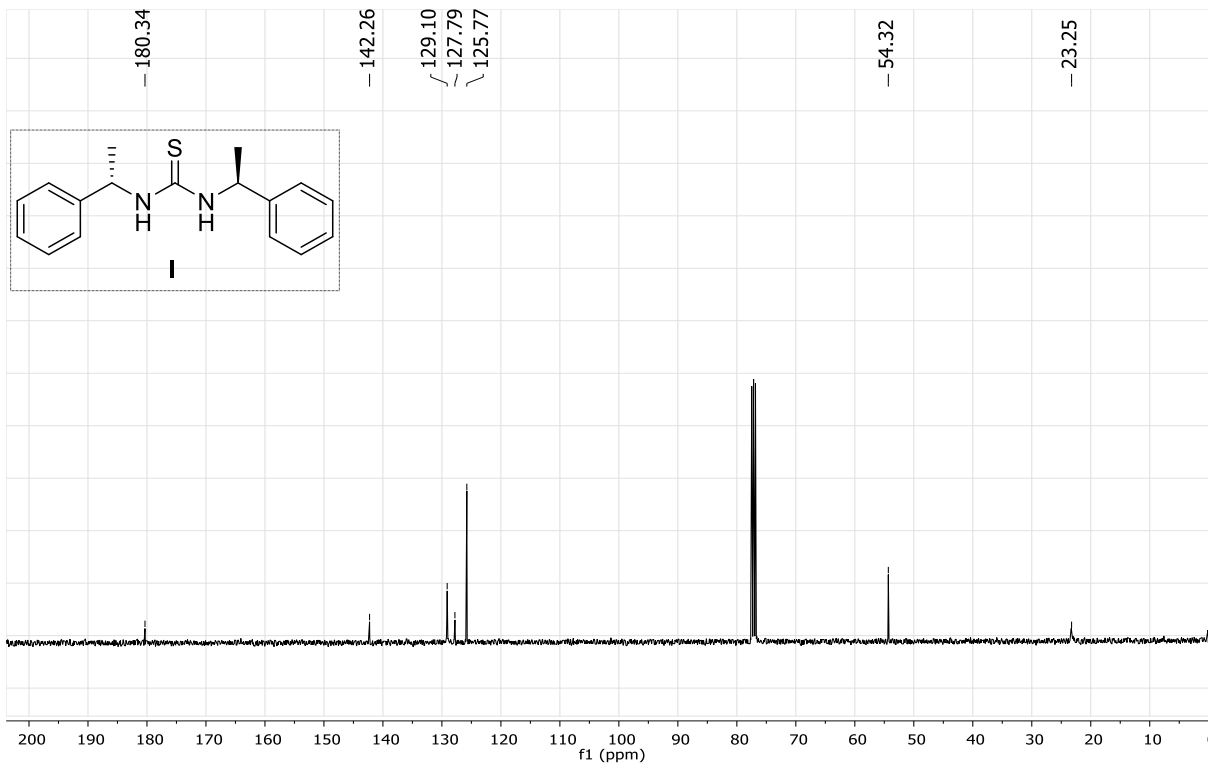
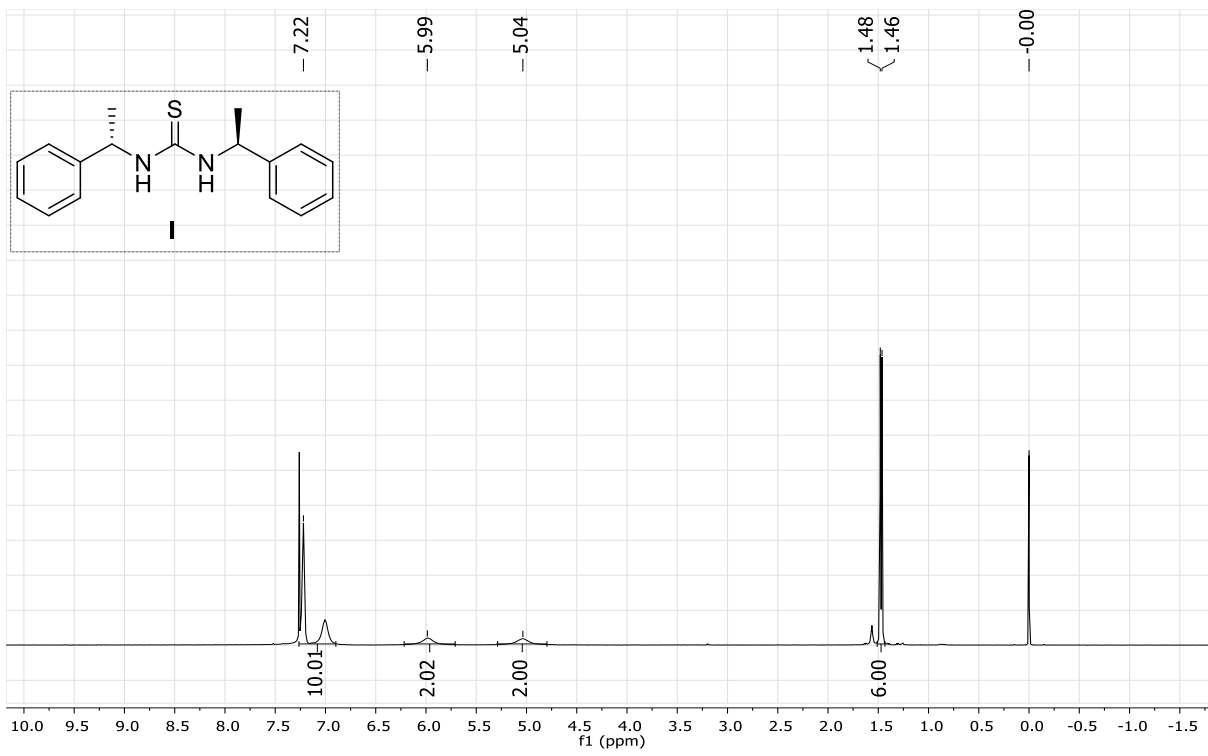
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.93$ -2.05 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.36-2.49 (m, 4H), 5.52 (s, 1H), 6.74 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 22.7, 25.9, 29.9, 38.7, 72.7, 126.5, 129.2, 137.3, 138.8, 141.2, 147.4, 200.7$.

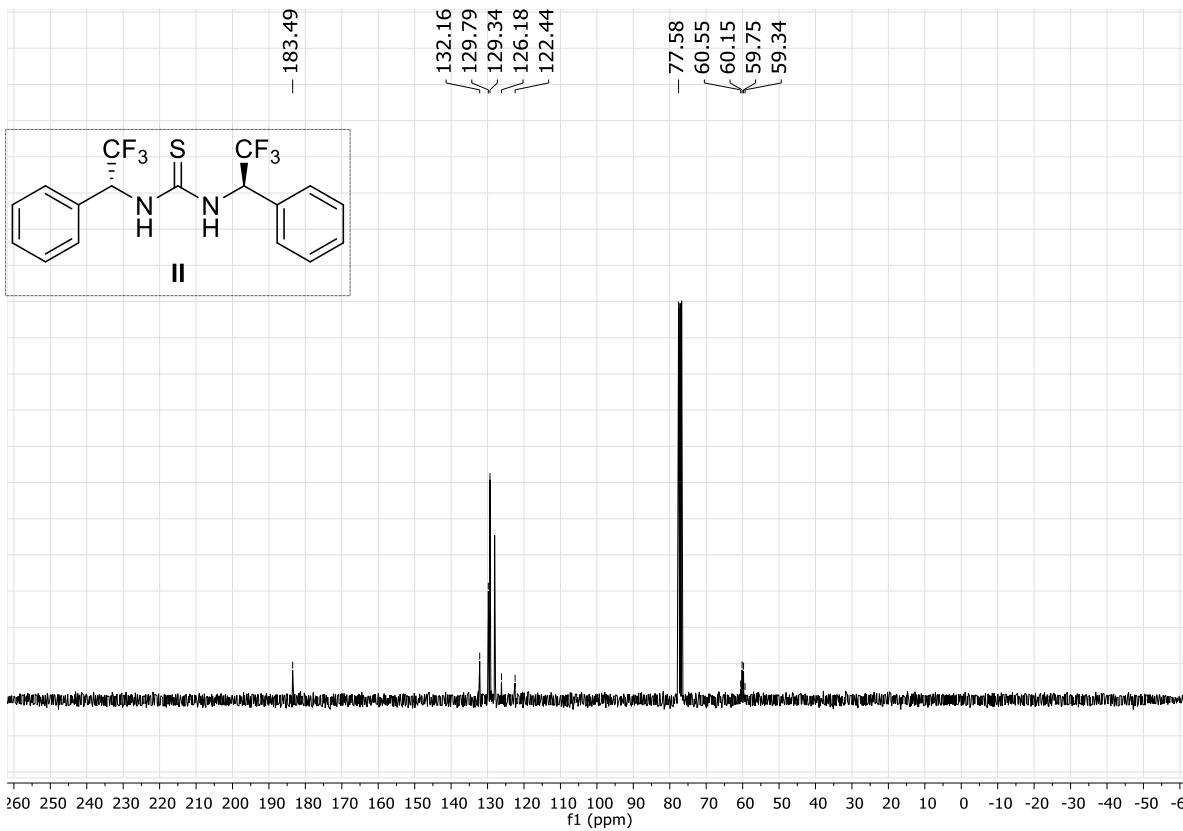
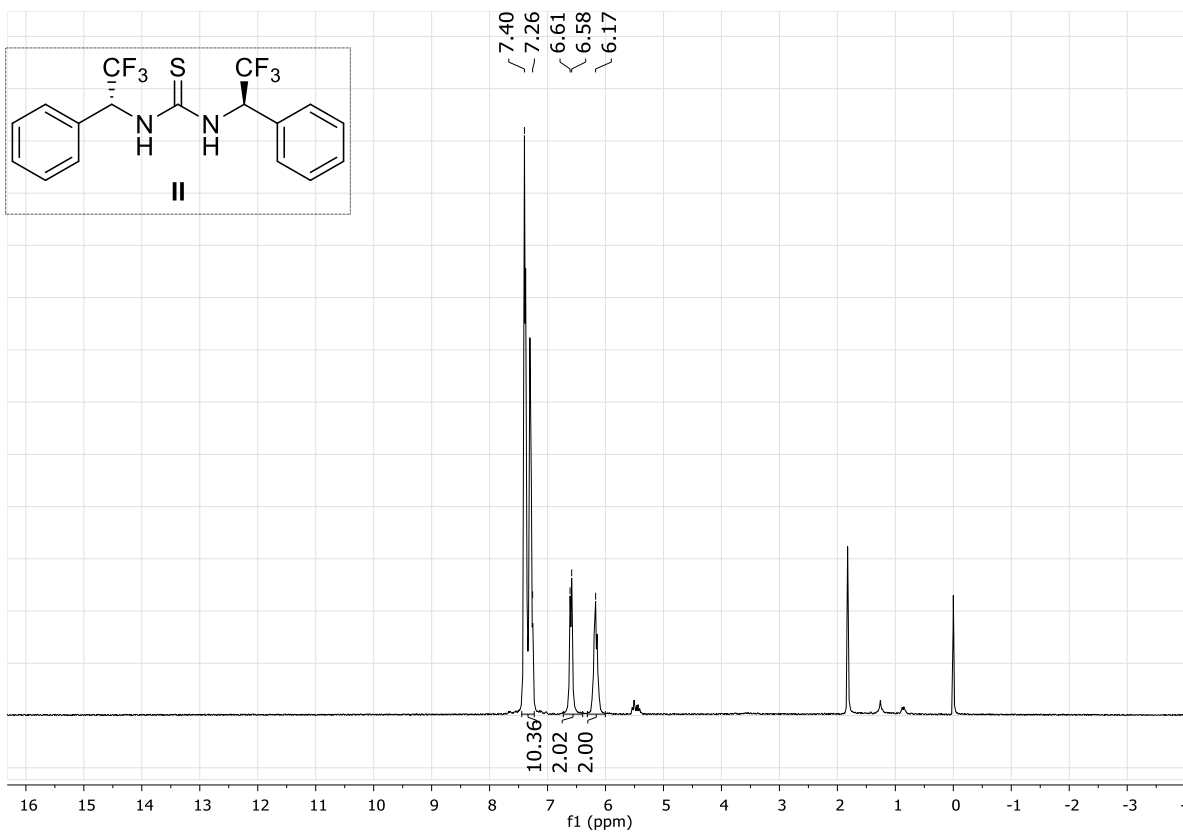
2-((4-bromofenil)(hidroxi)metil)ciclohex-2-en-1-ona (**5d**)

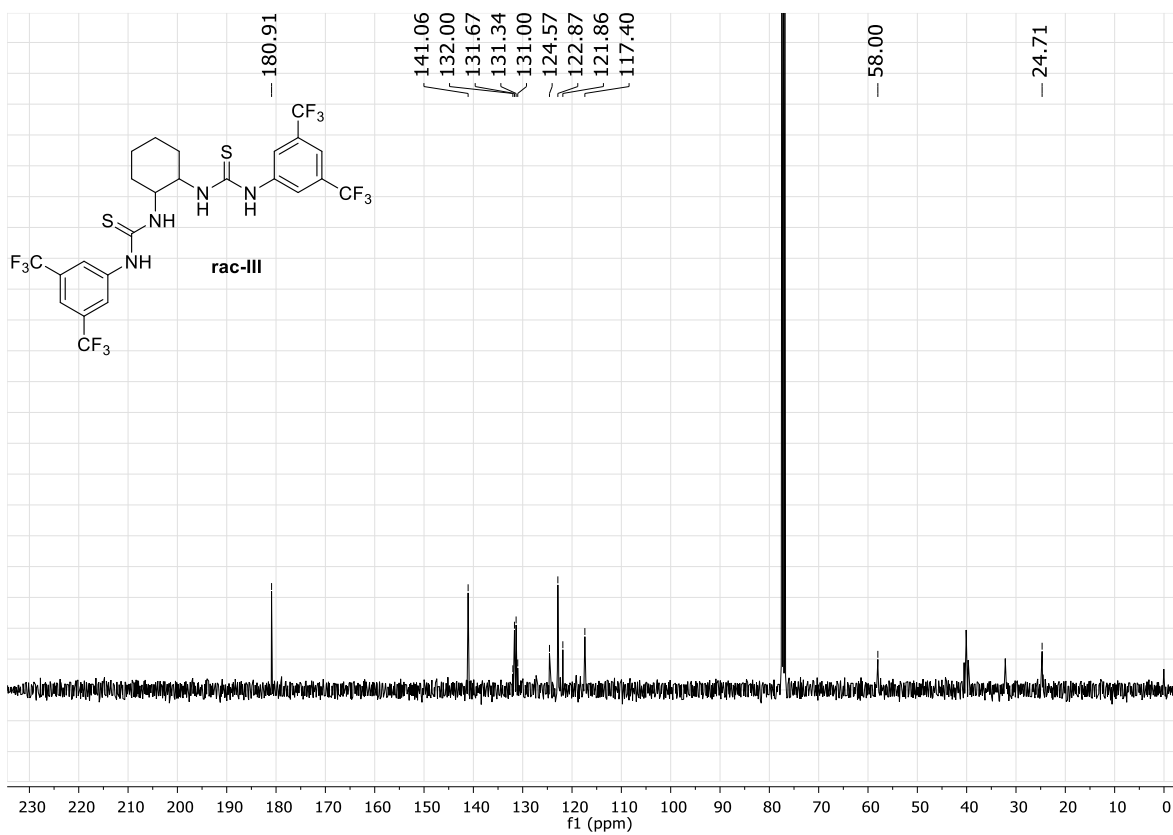
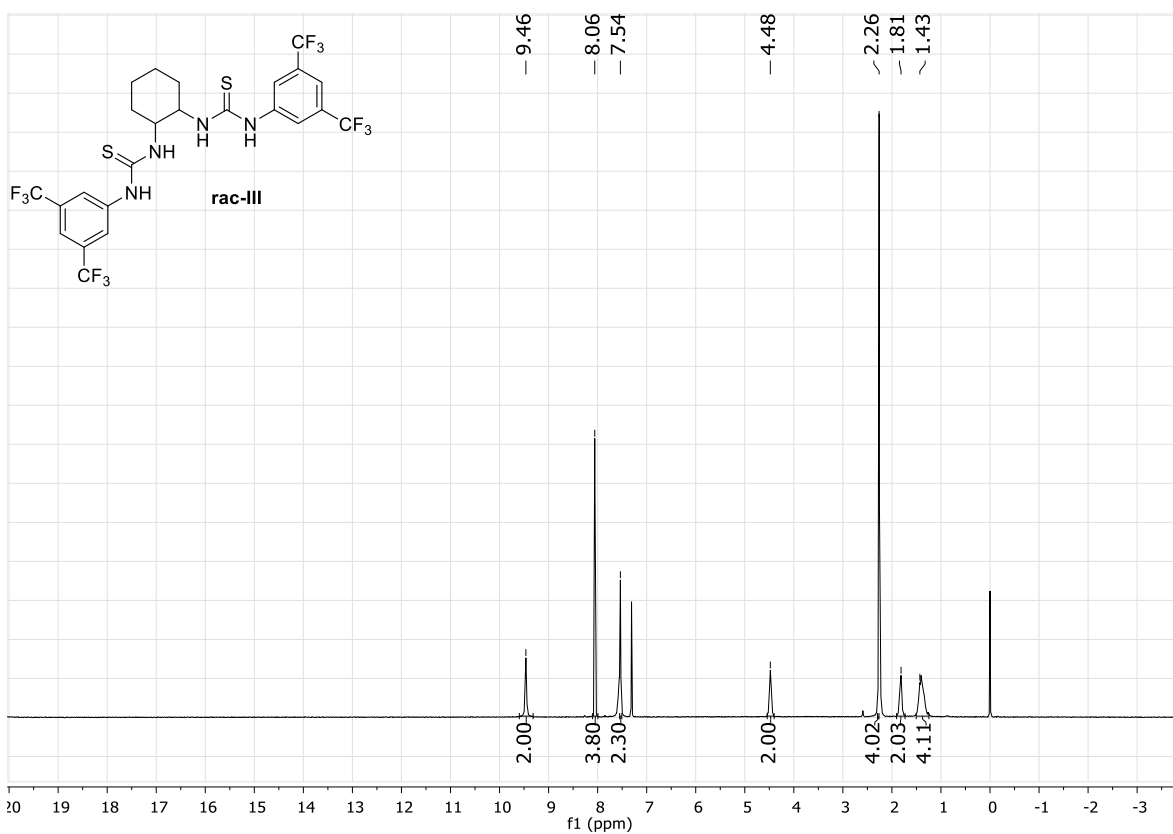
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.99$ (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.34-2.50 (m, 4H), 3.51 (br, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.75 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 22.6, 25.9, 29.9, 38.6, 72.2, 121.5, 128.3, 131.5, 140.9, 147.7, 200.5$.

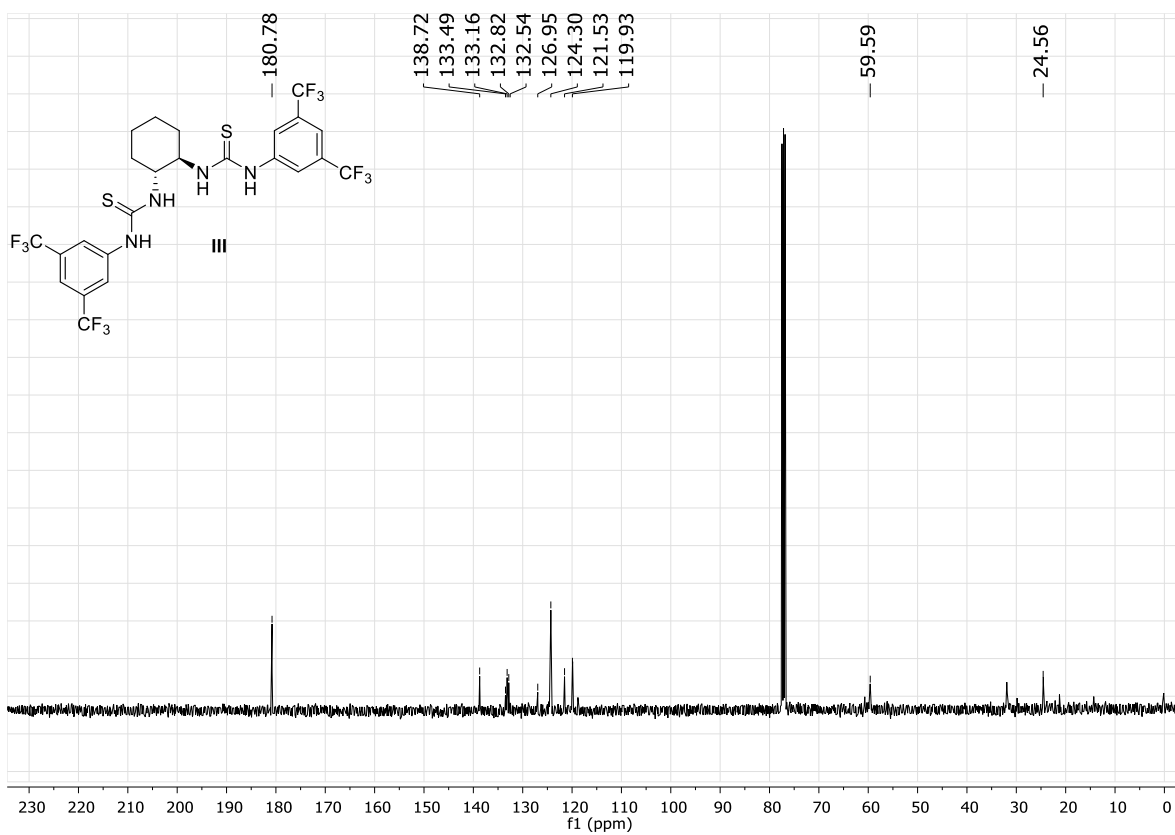
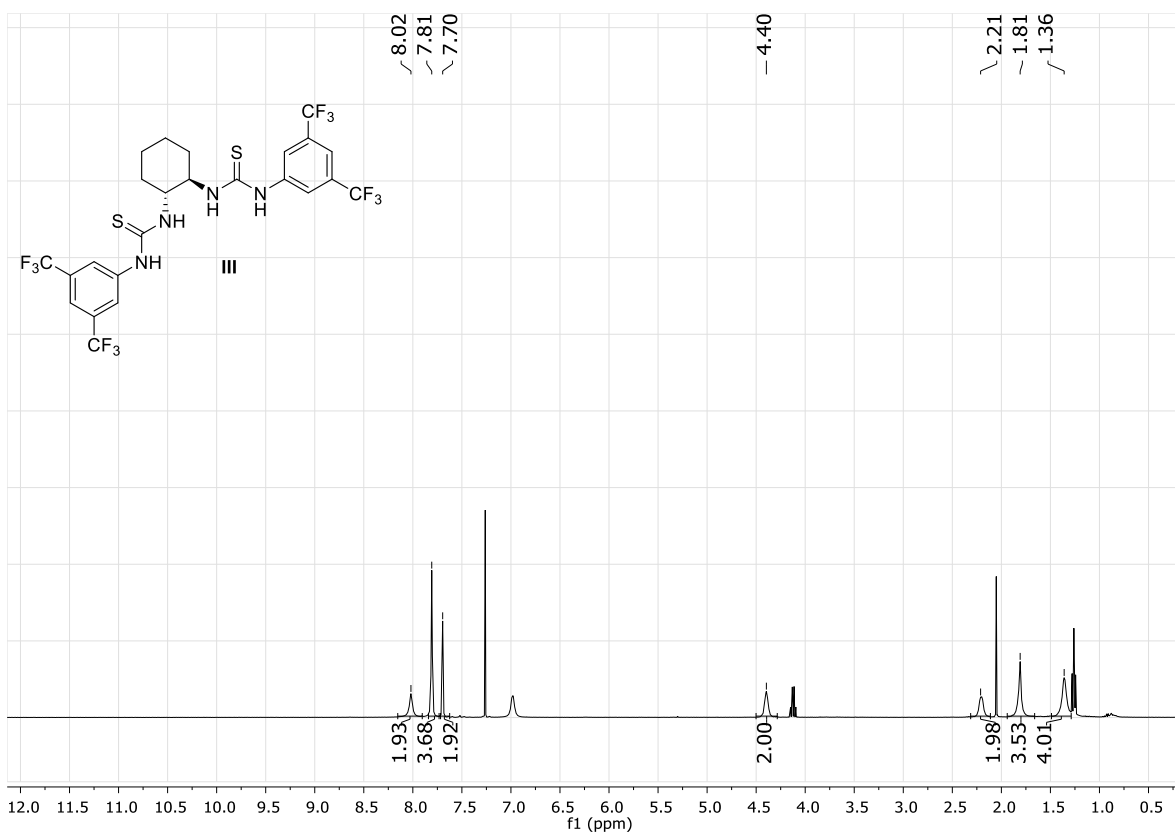
Anexo I. Espectros de RMN

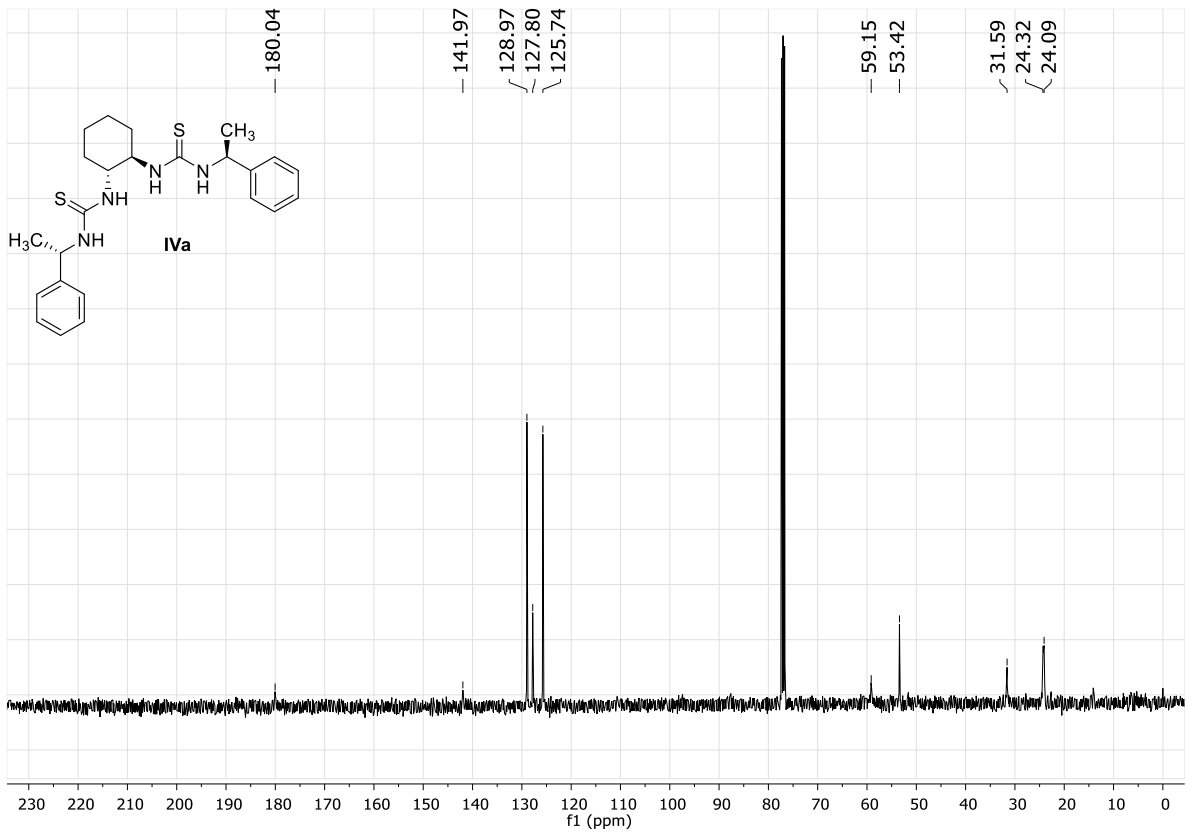
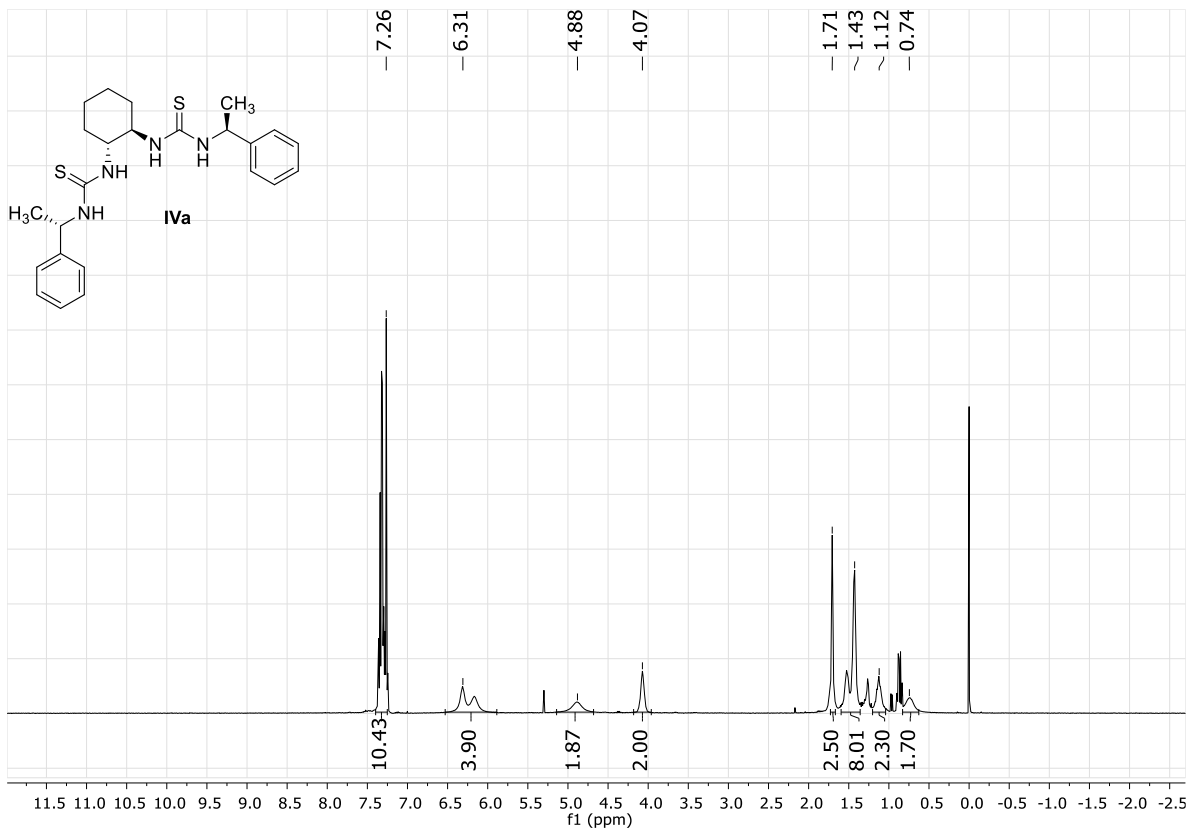
1.1 Organocatalizadores (RMN ^1H y RMN ^{13}C)

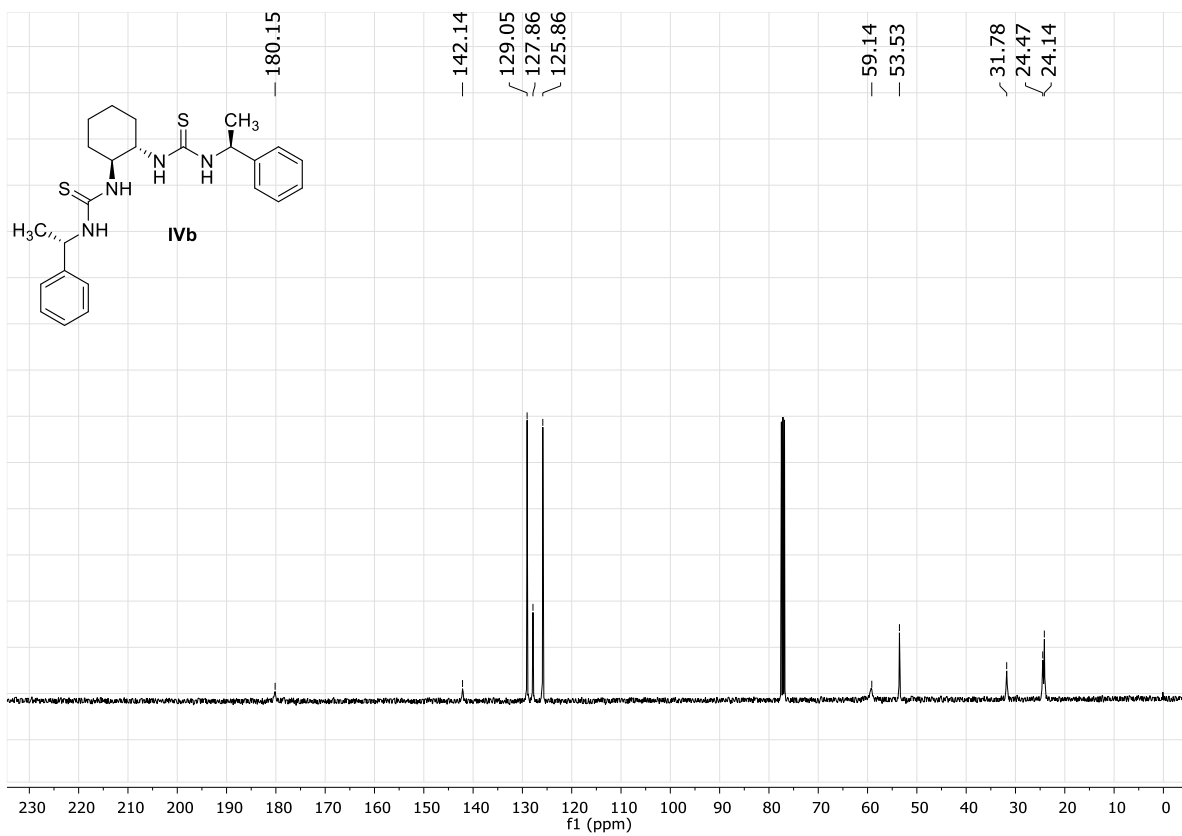
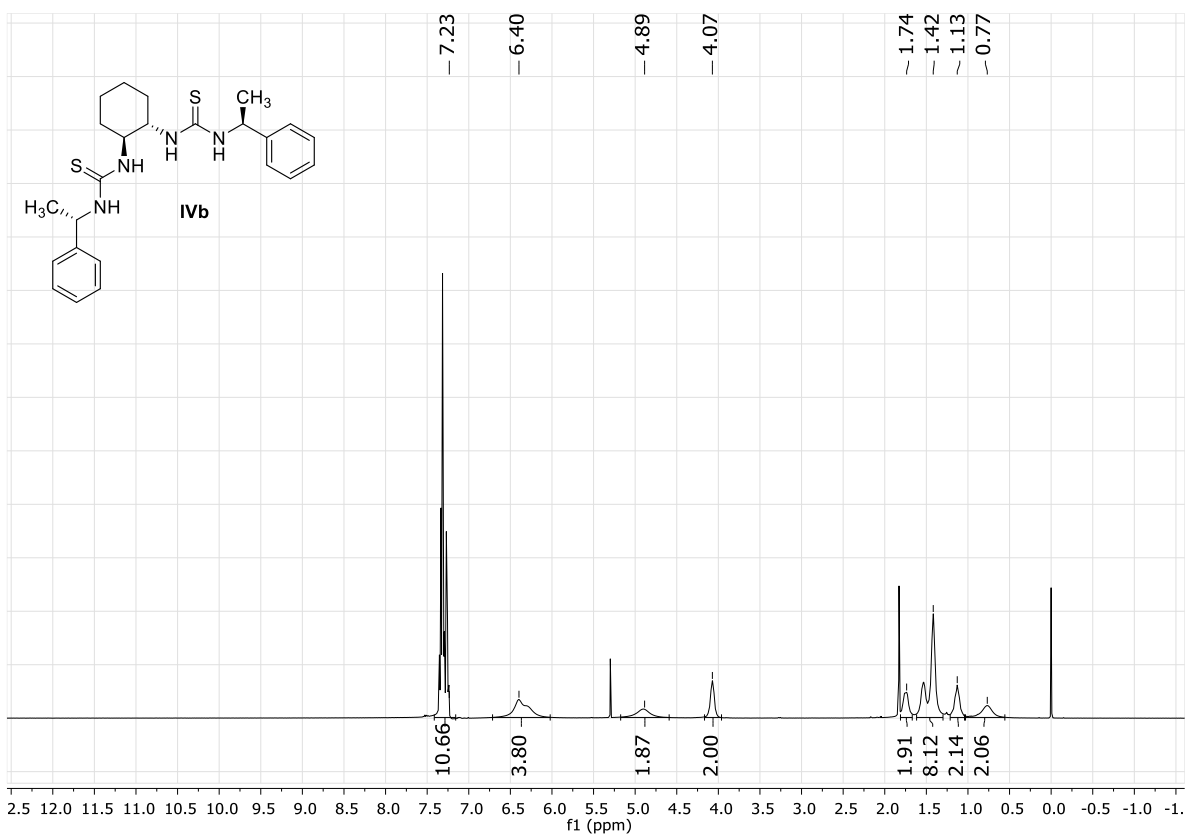


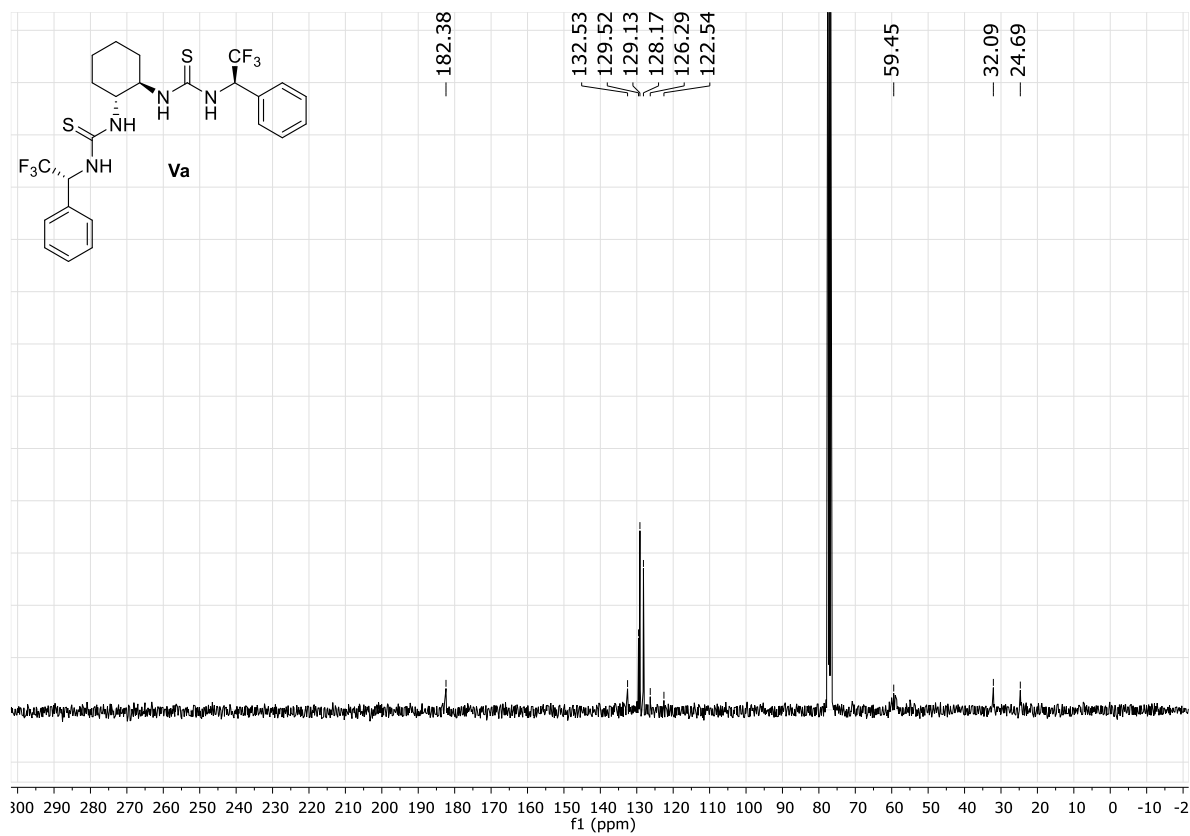
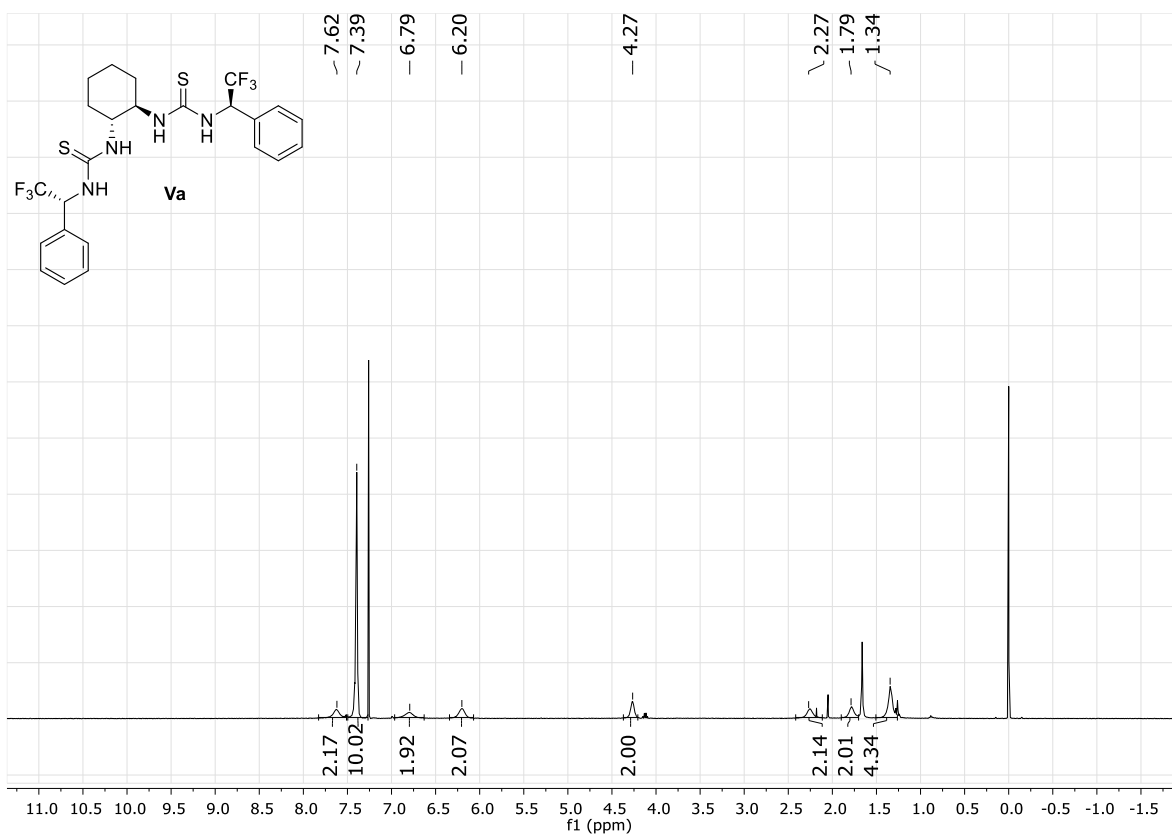


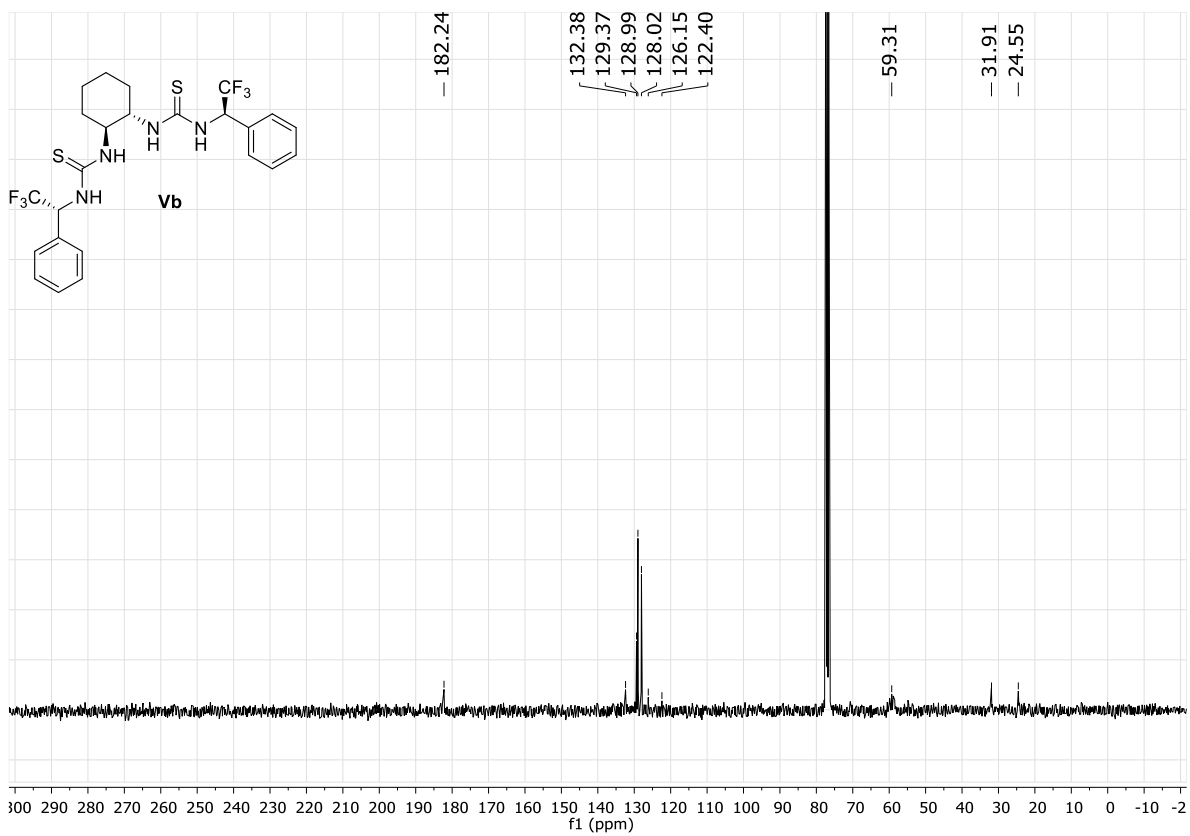
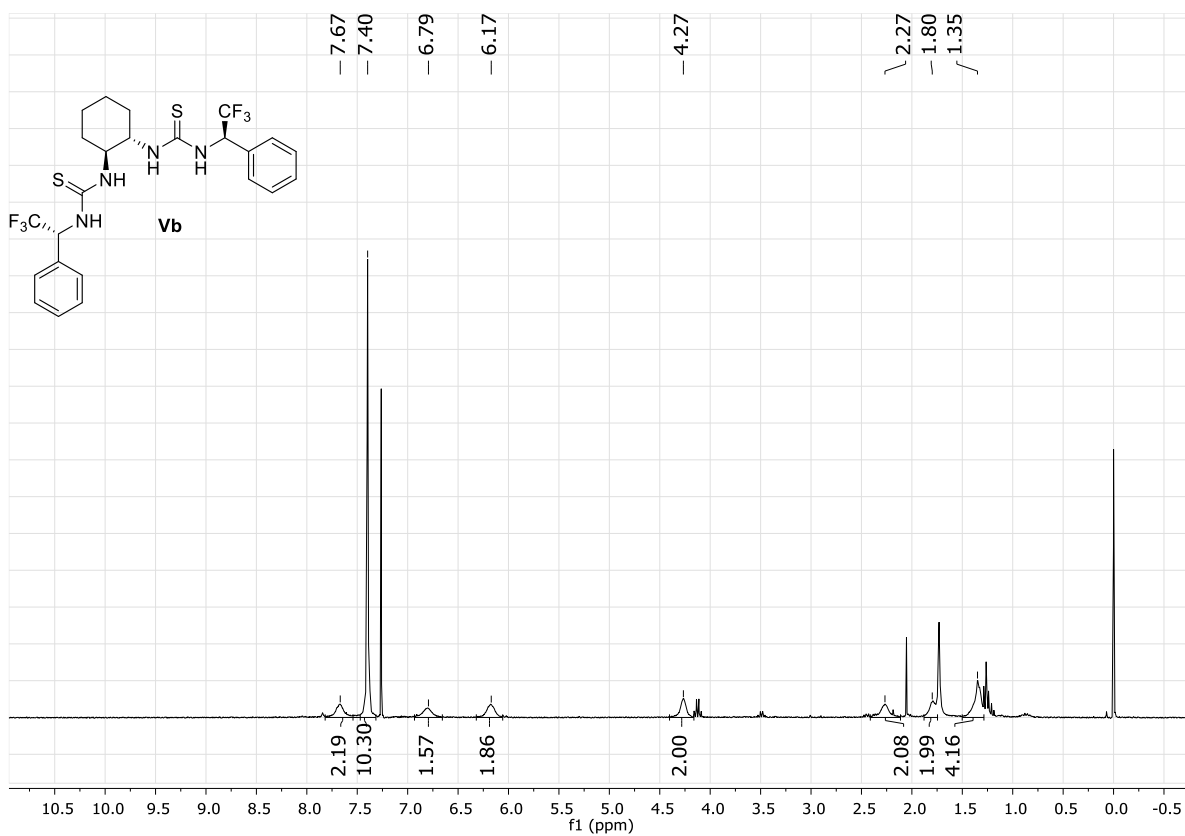


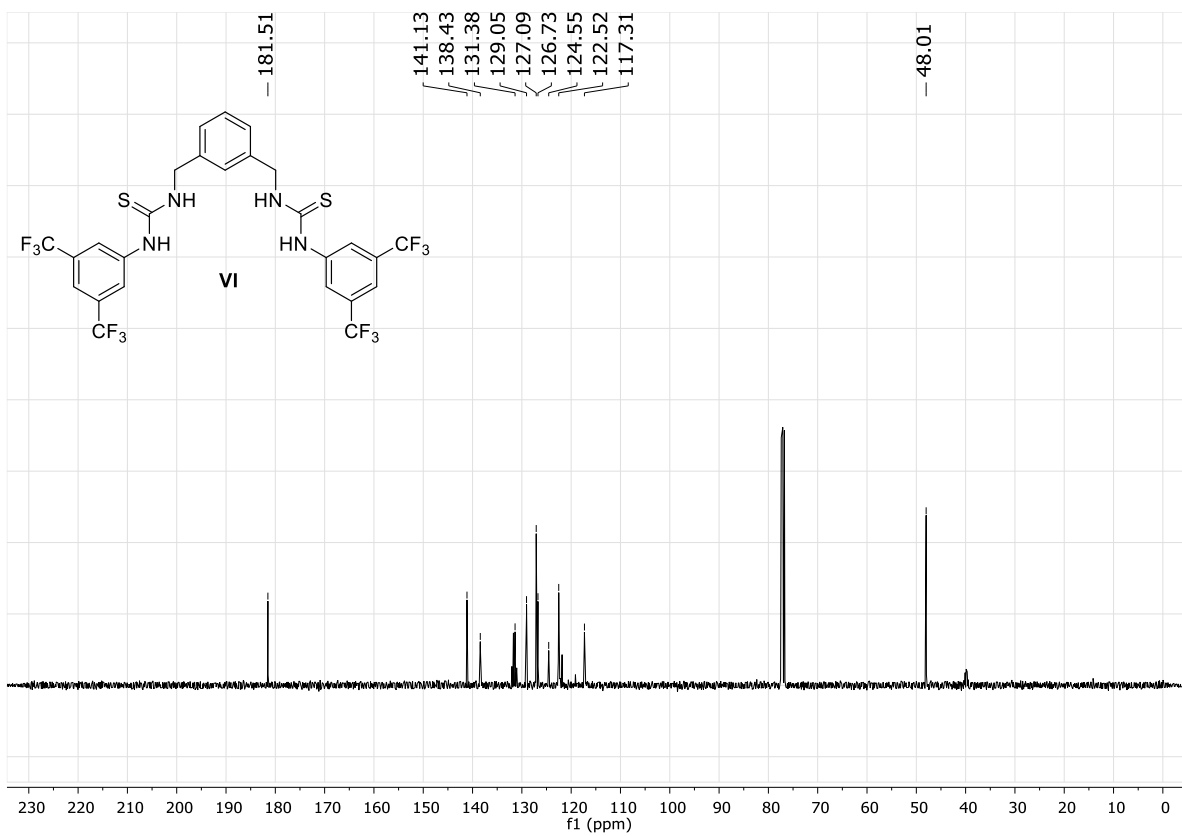
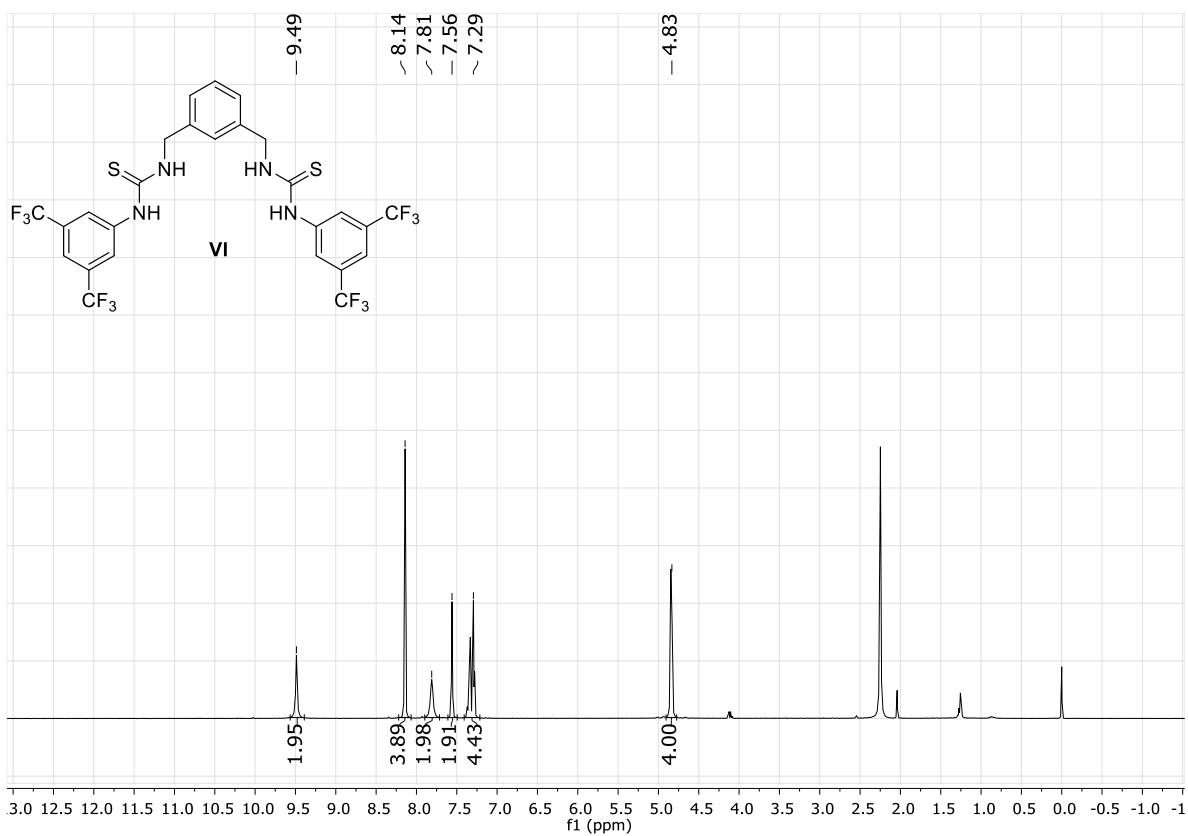


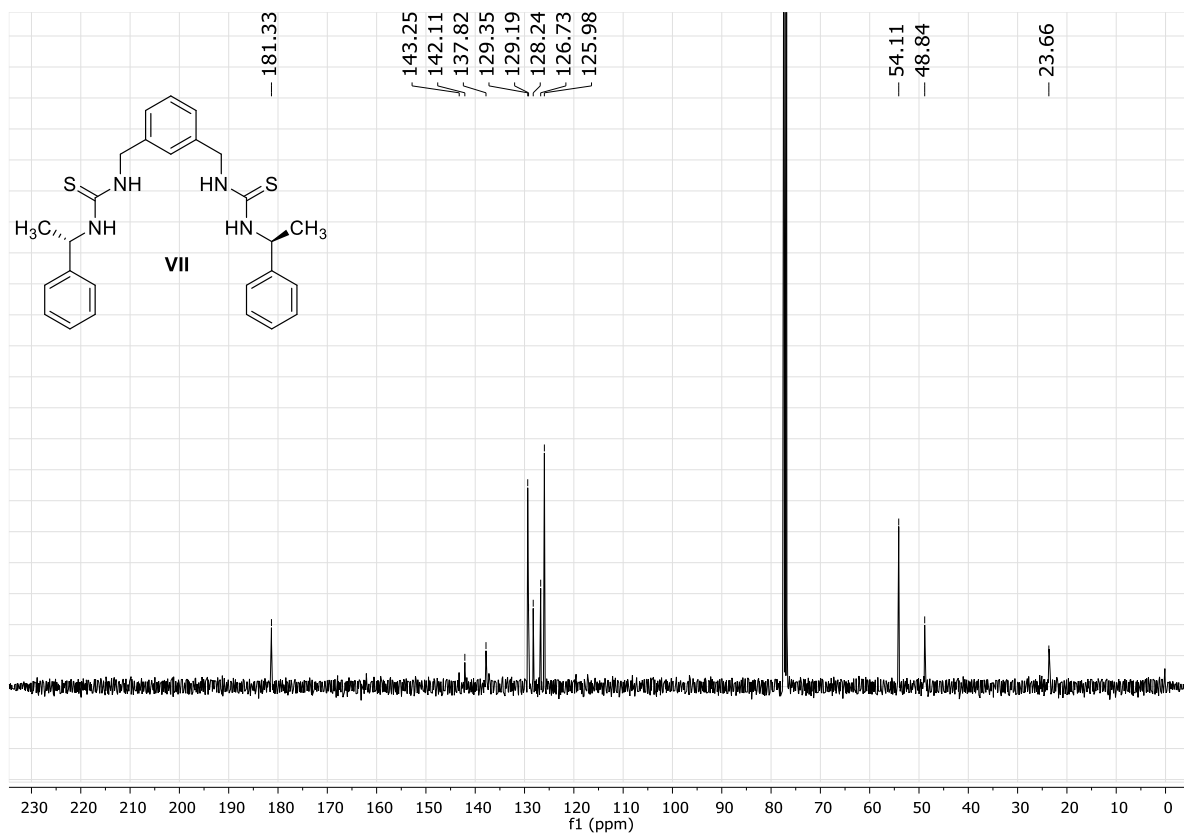
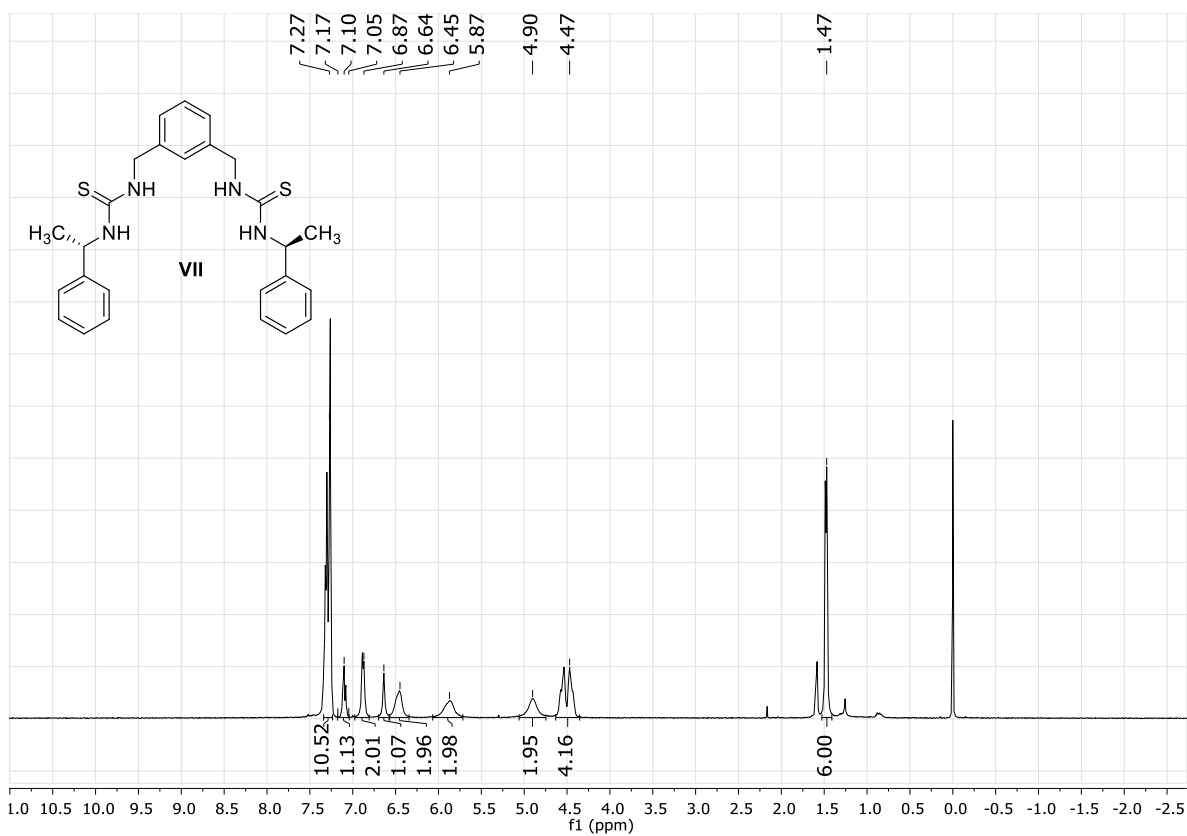


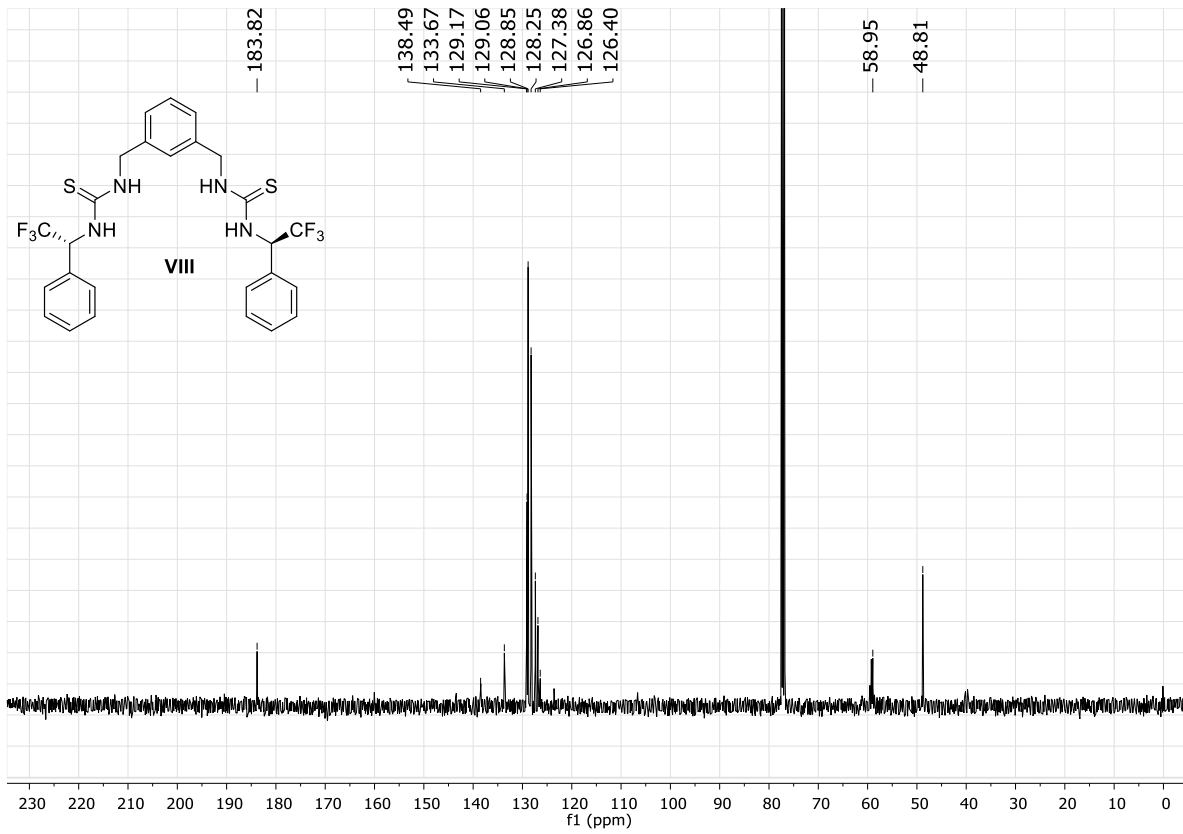
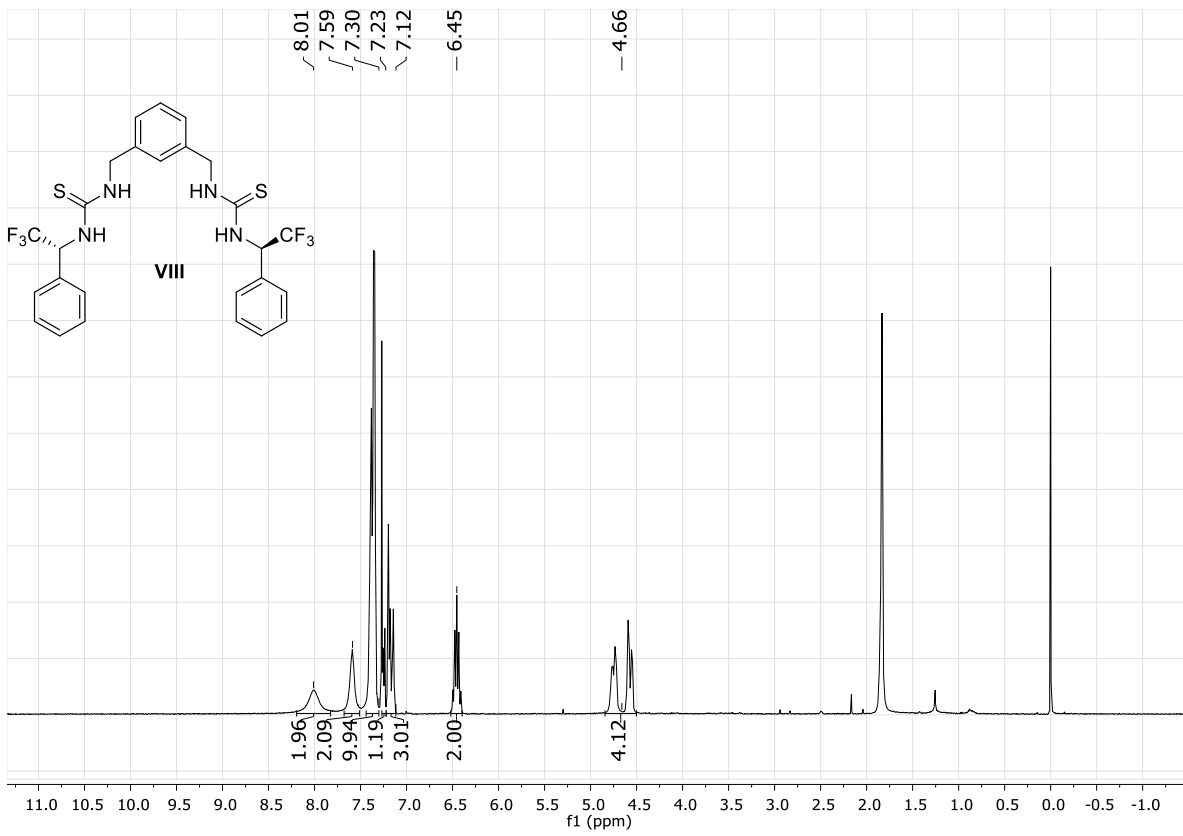


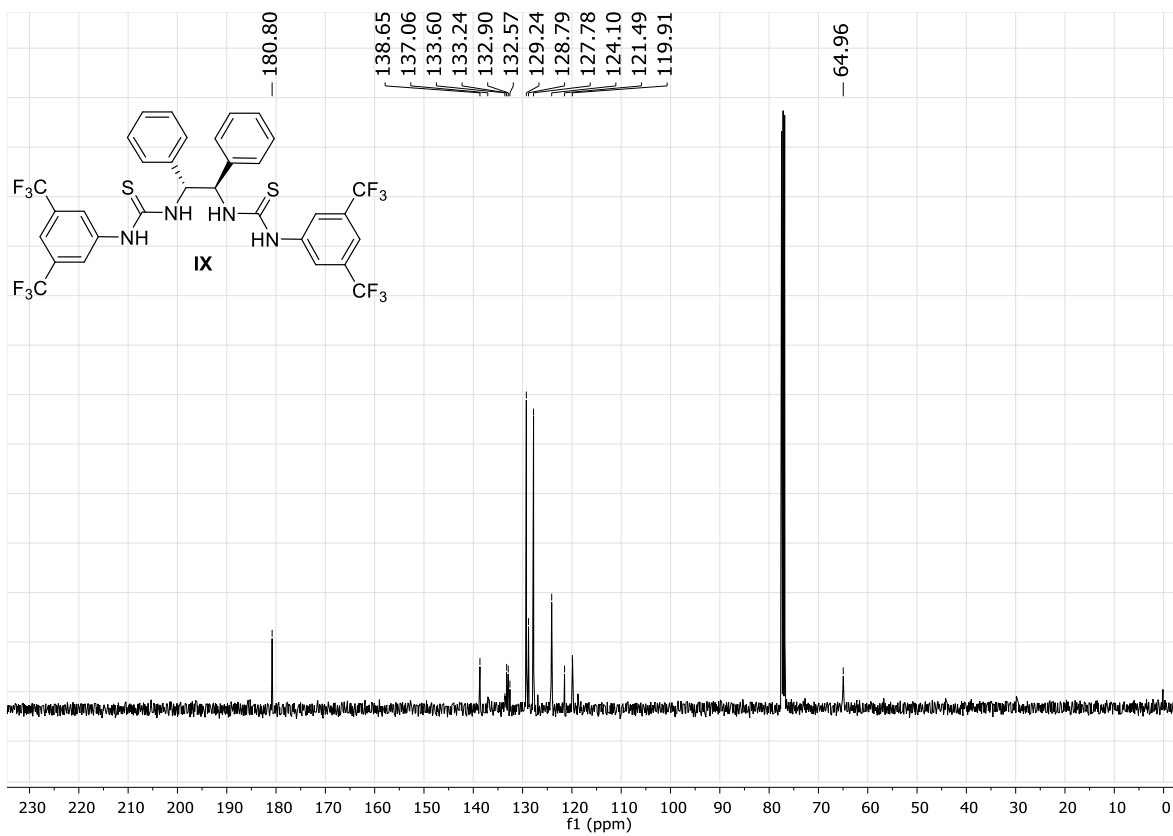
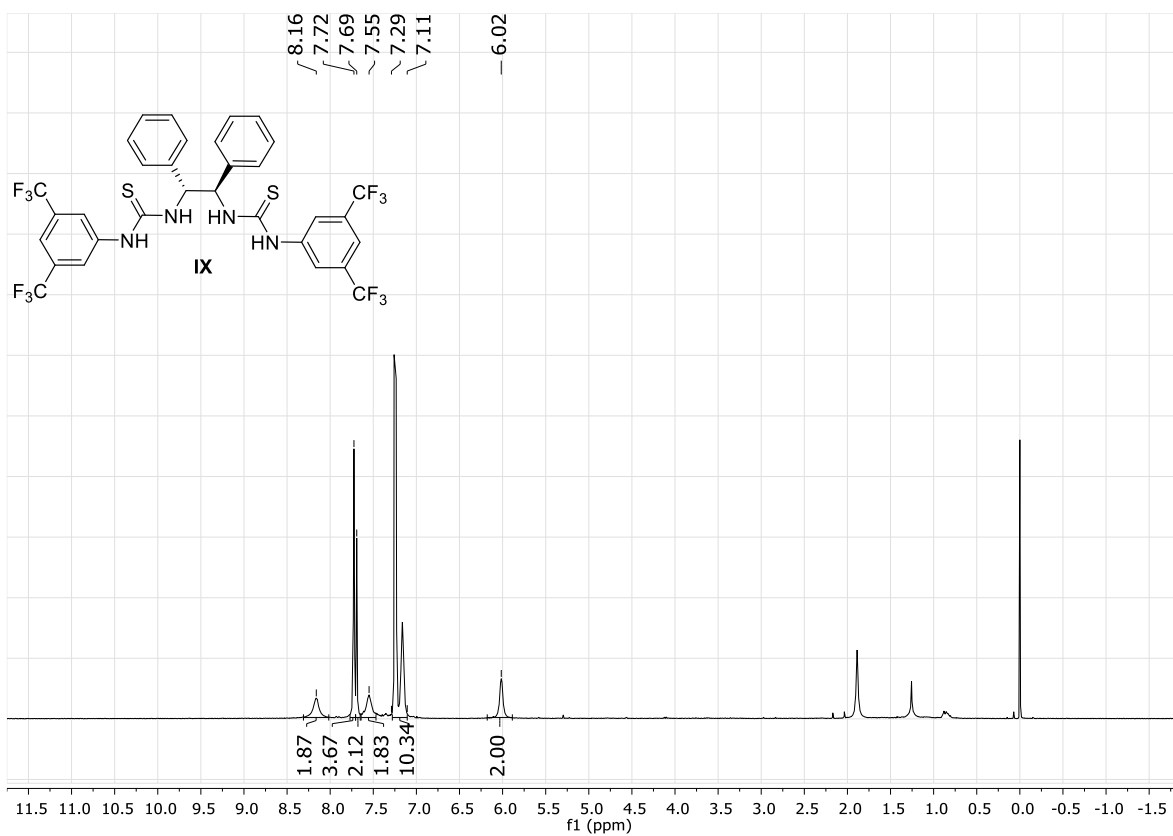


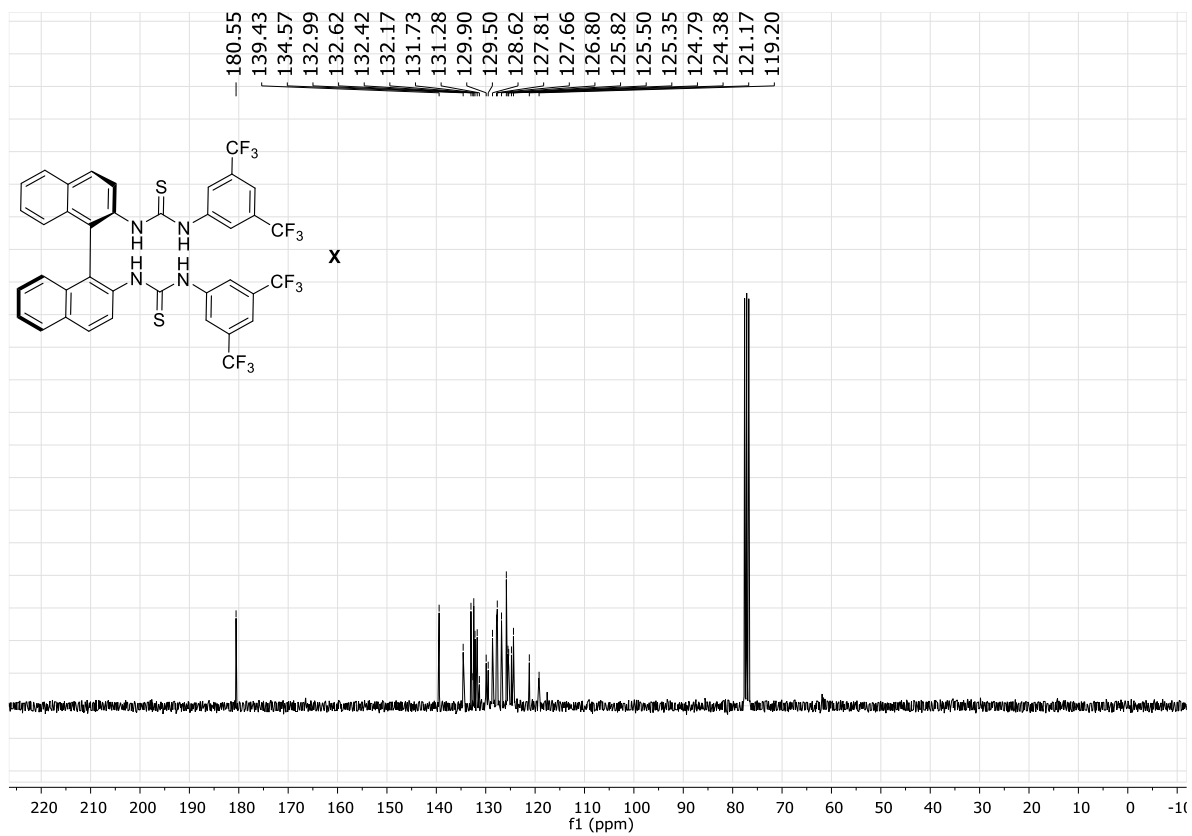
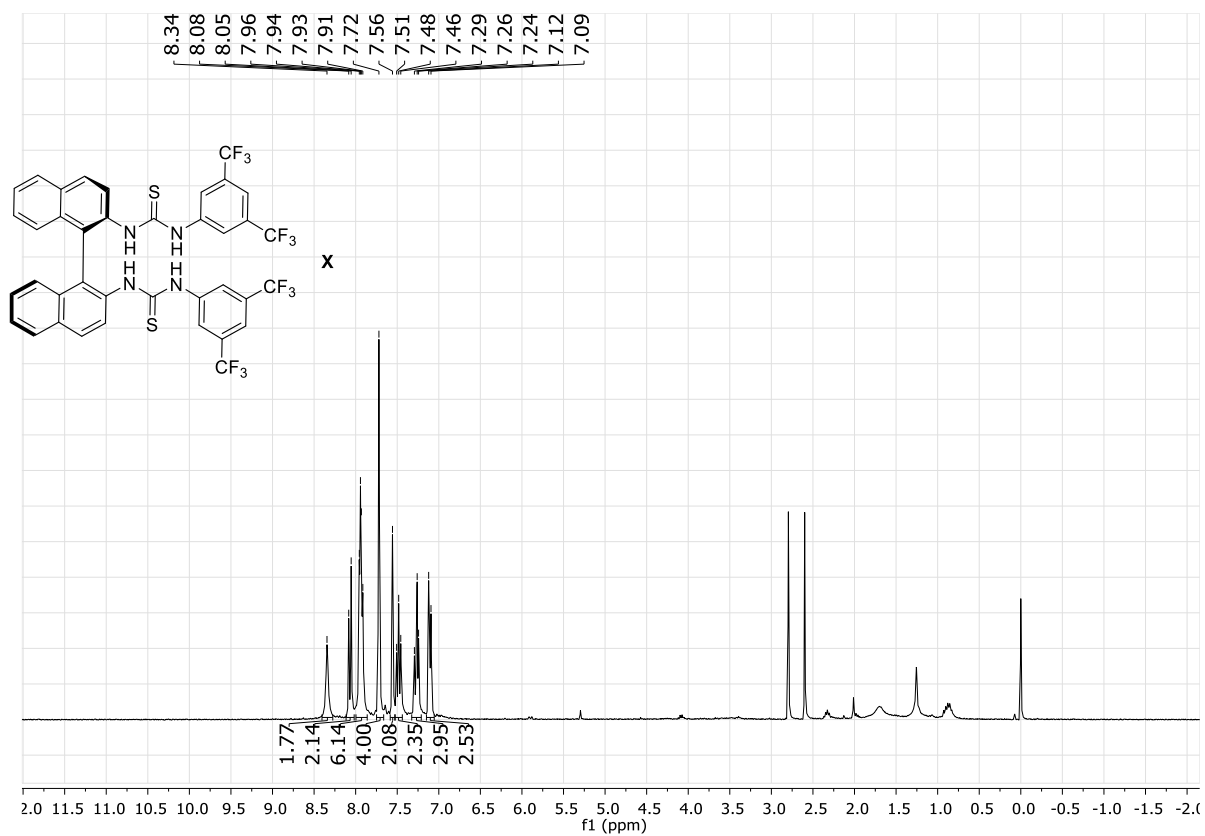


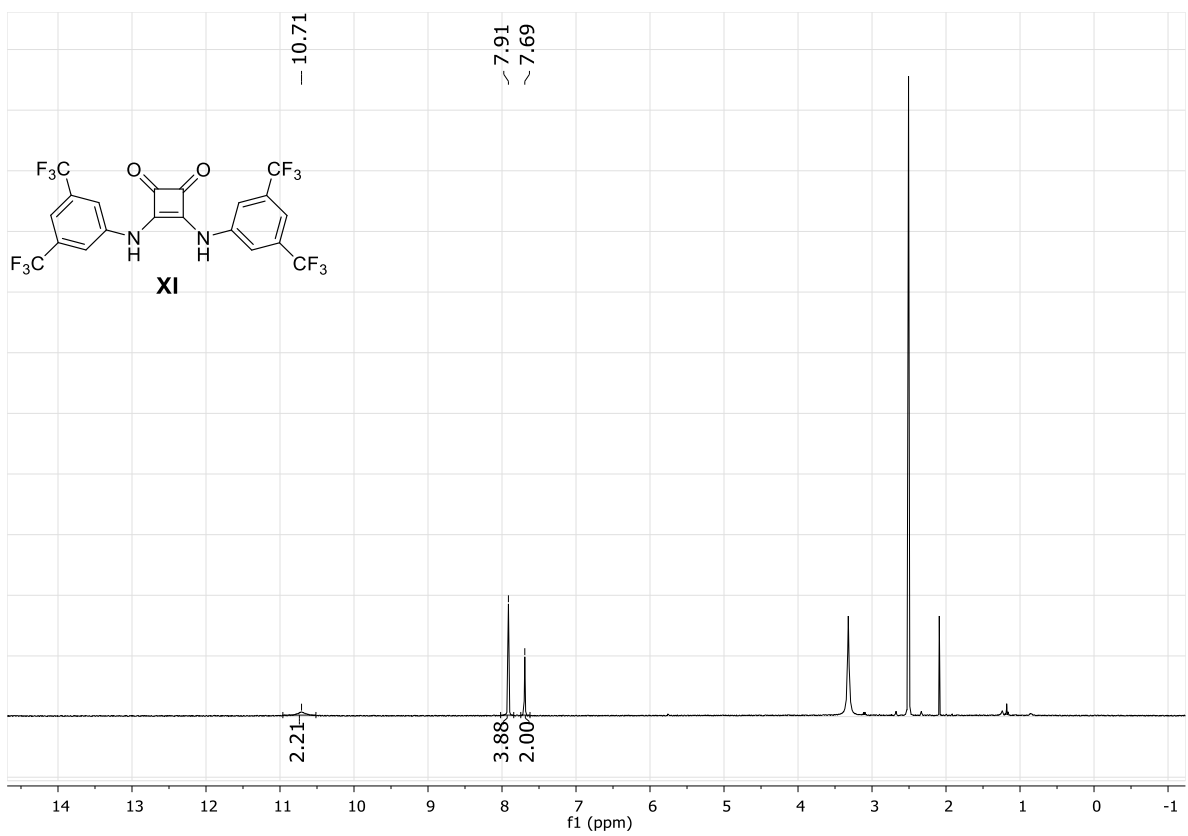
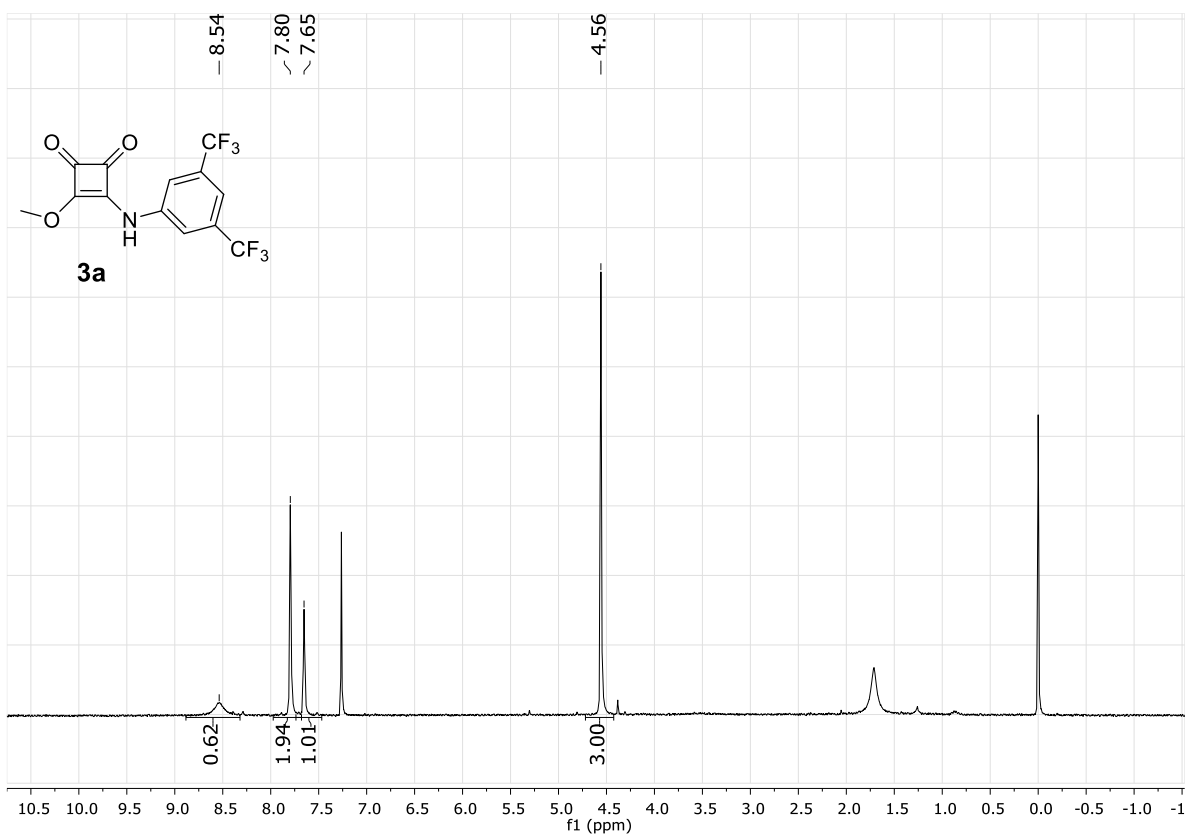


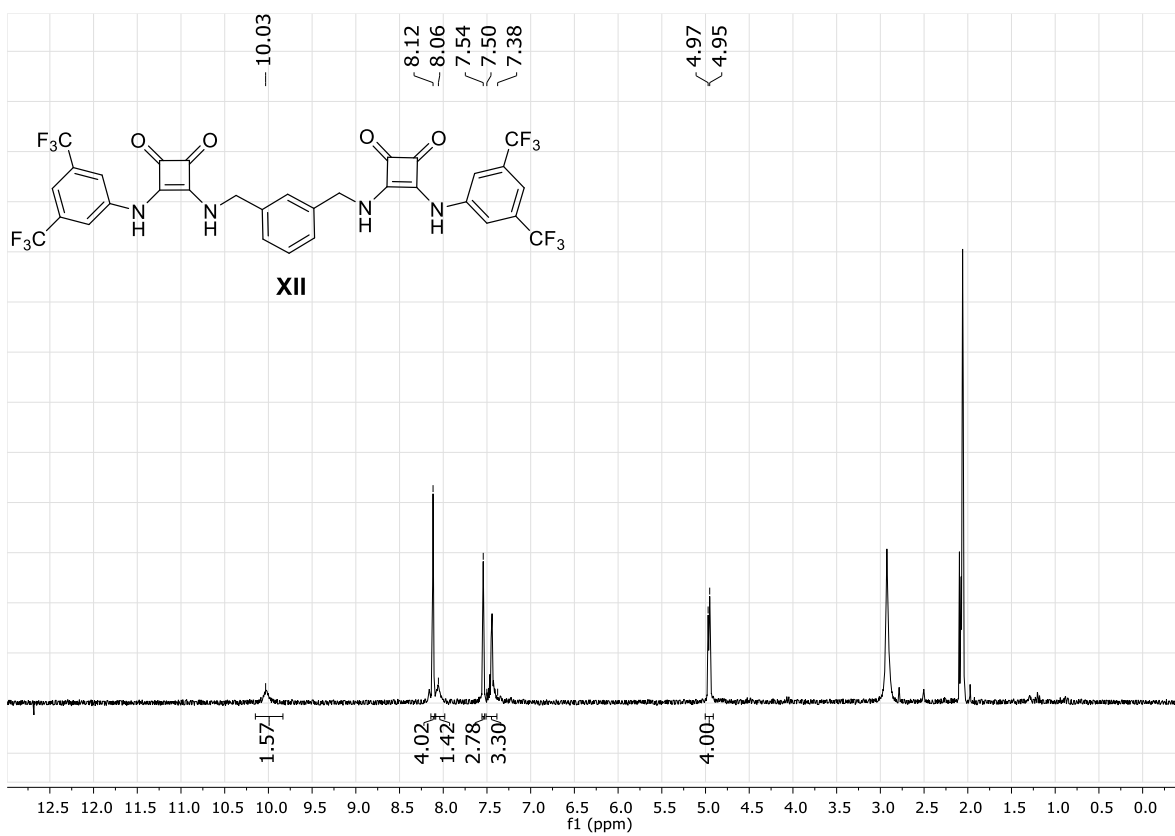




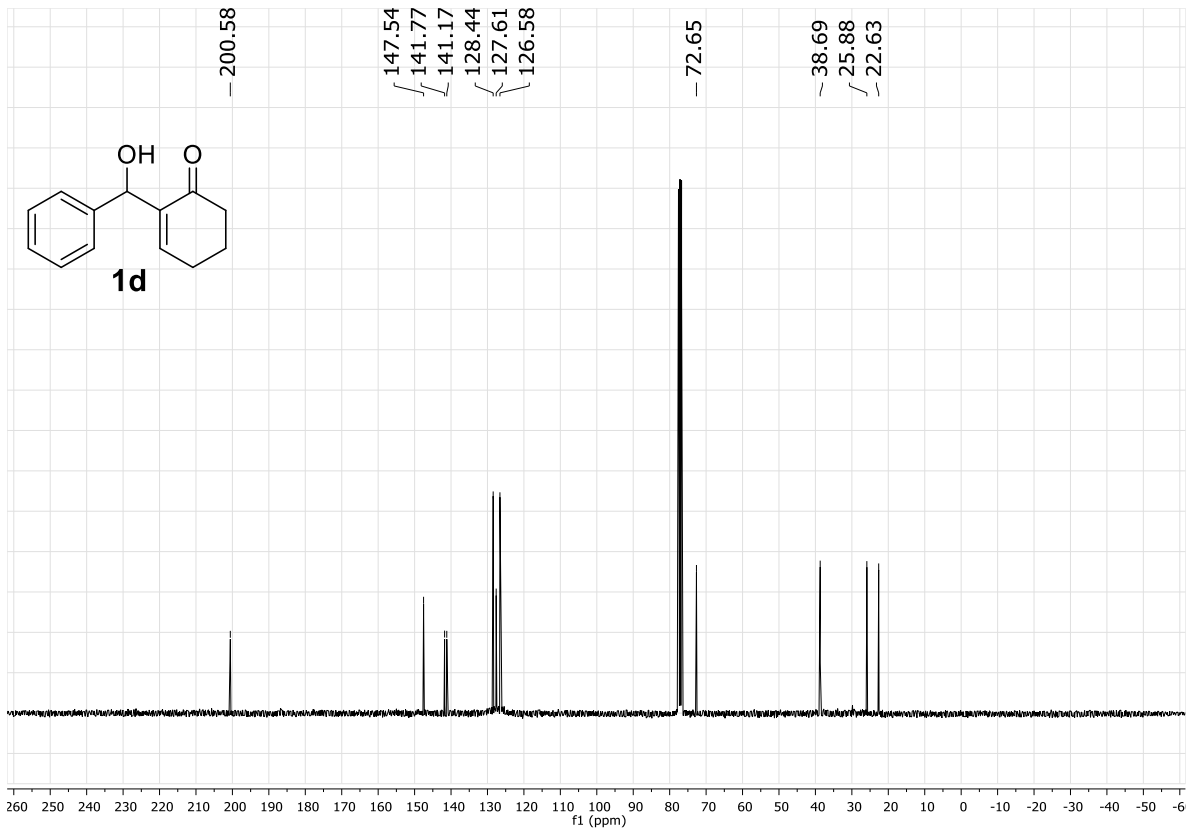
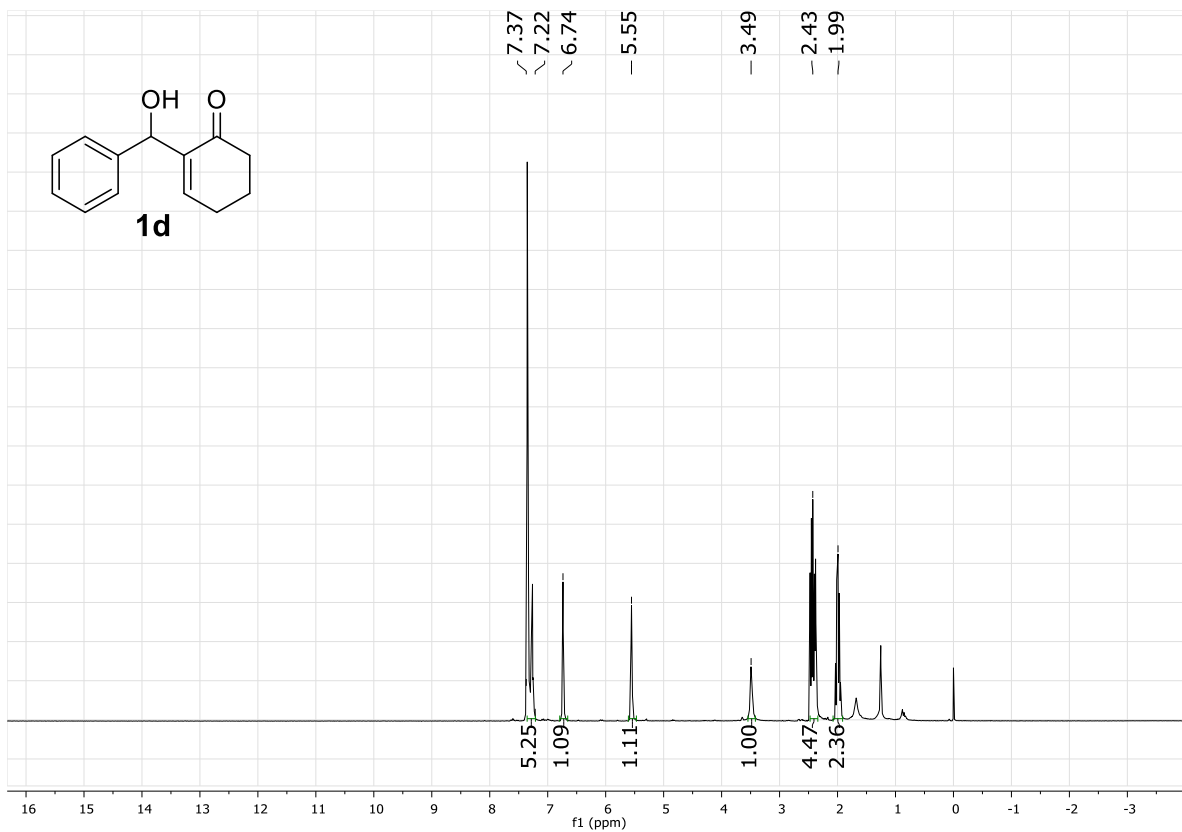


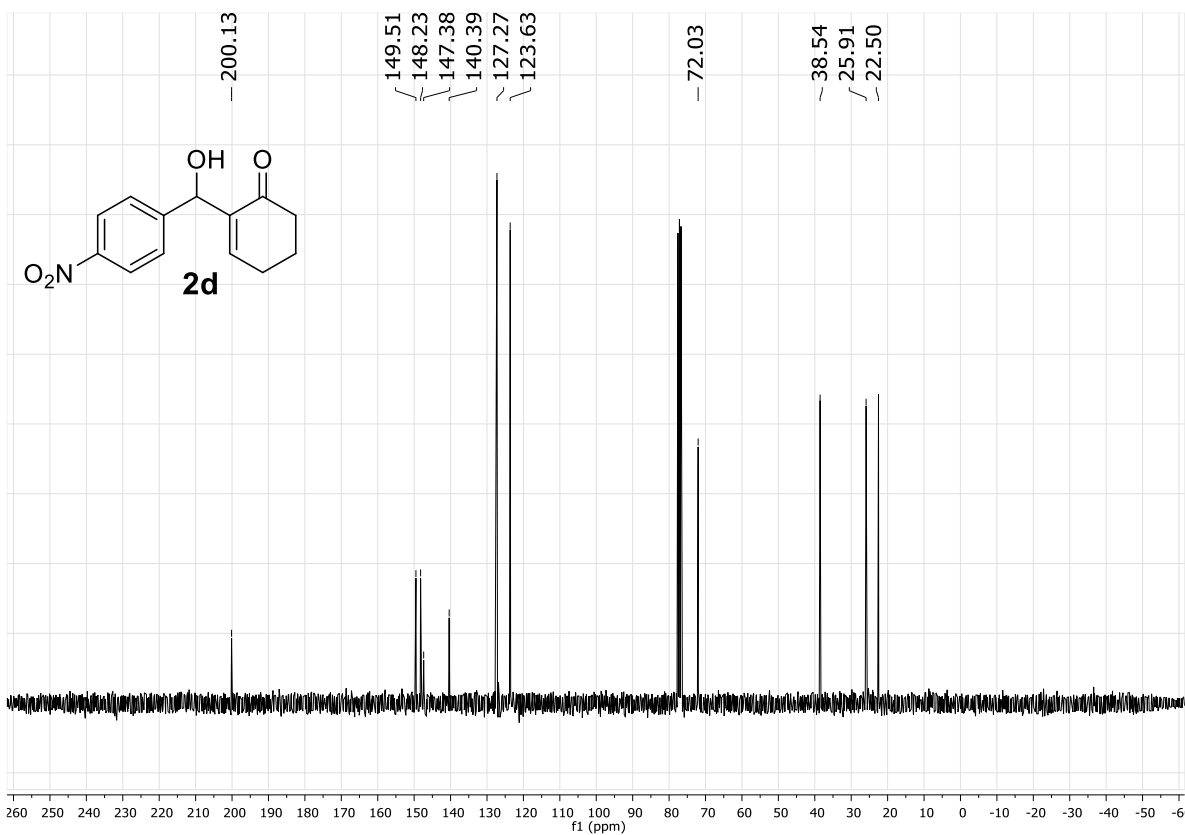
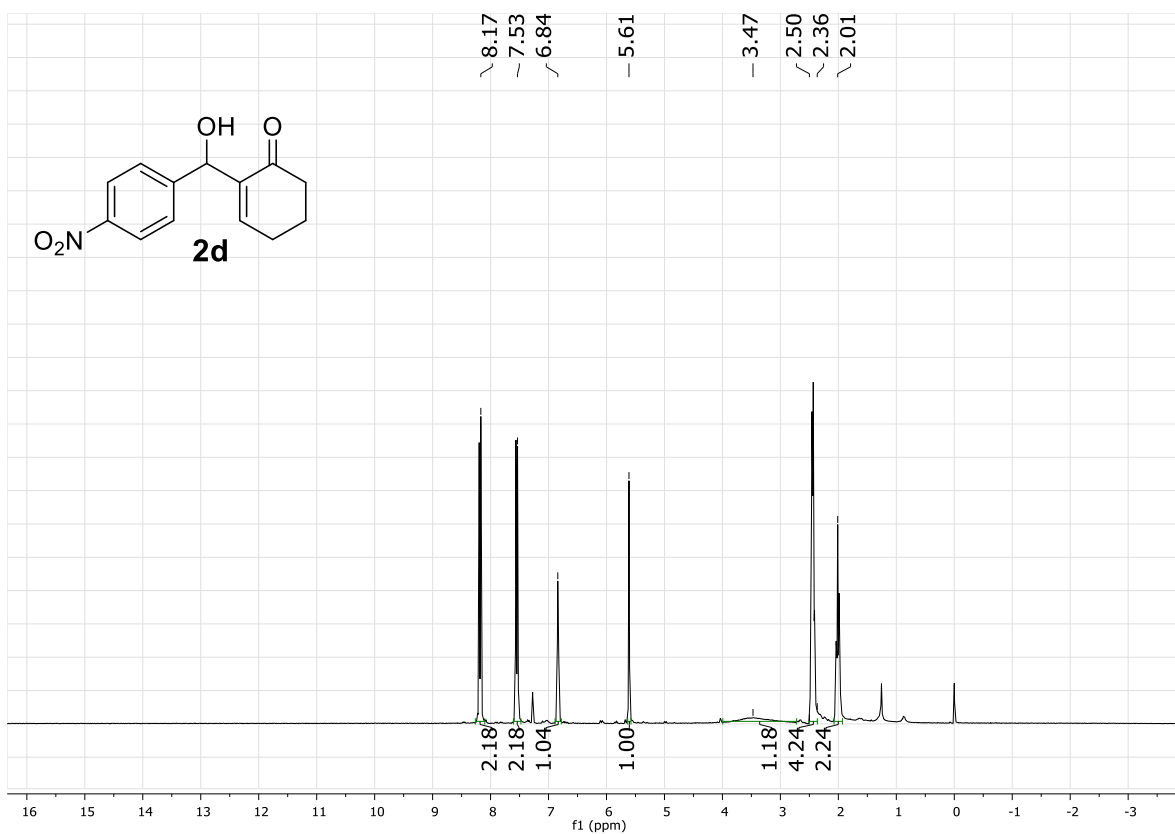


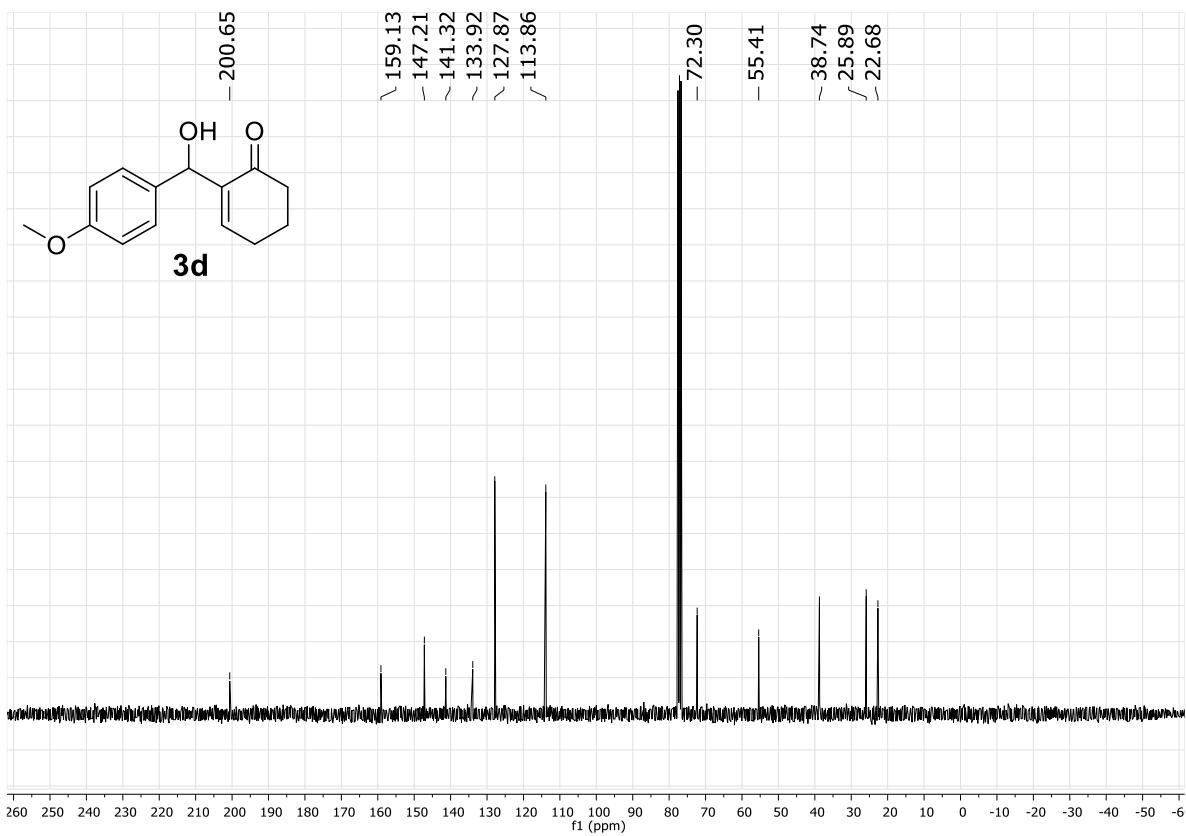
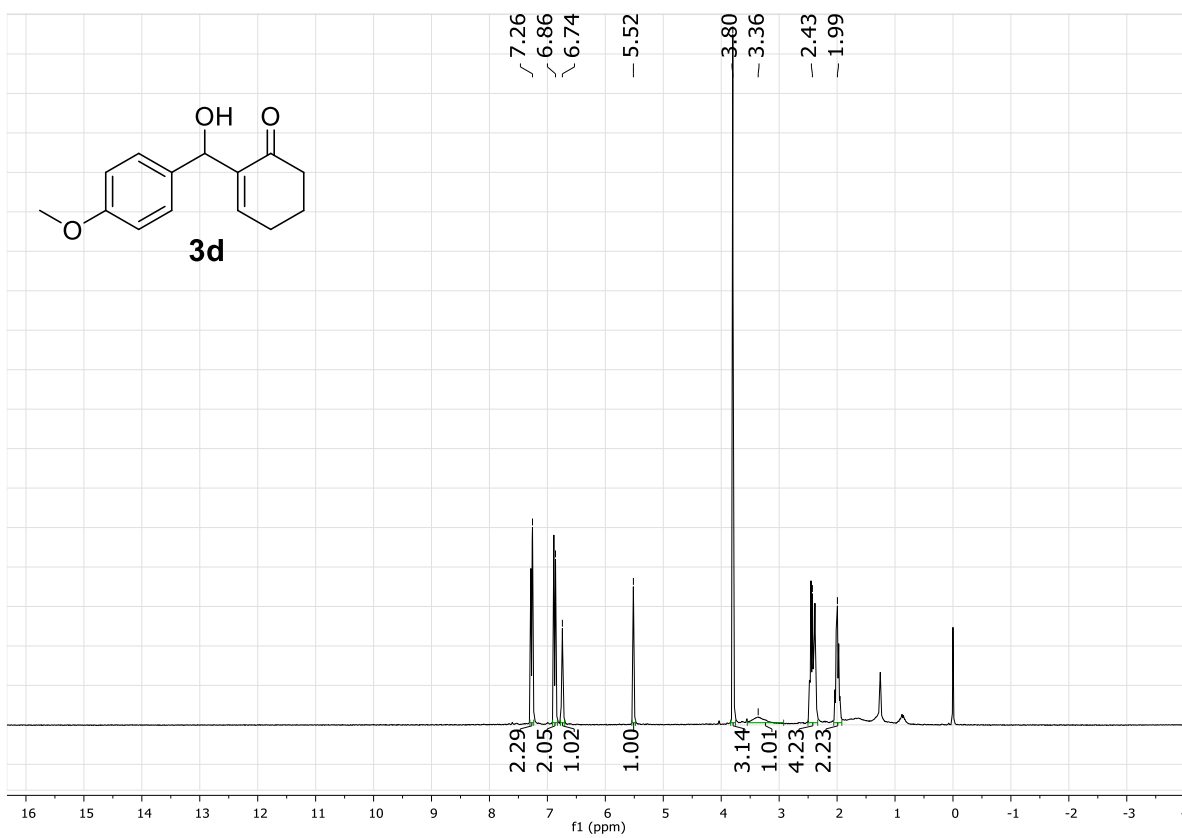


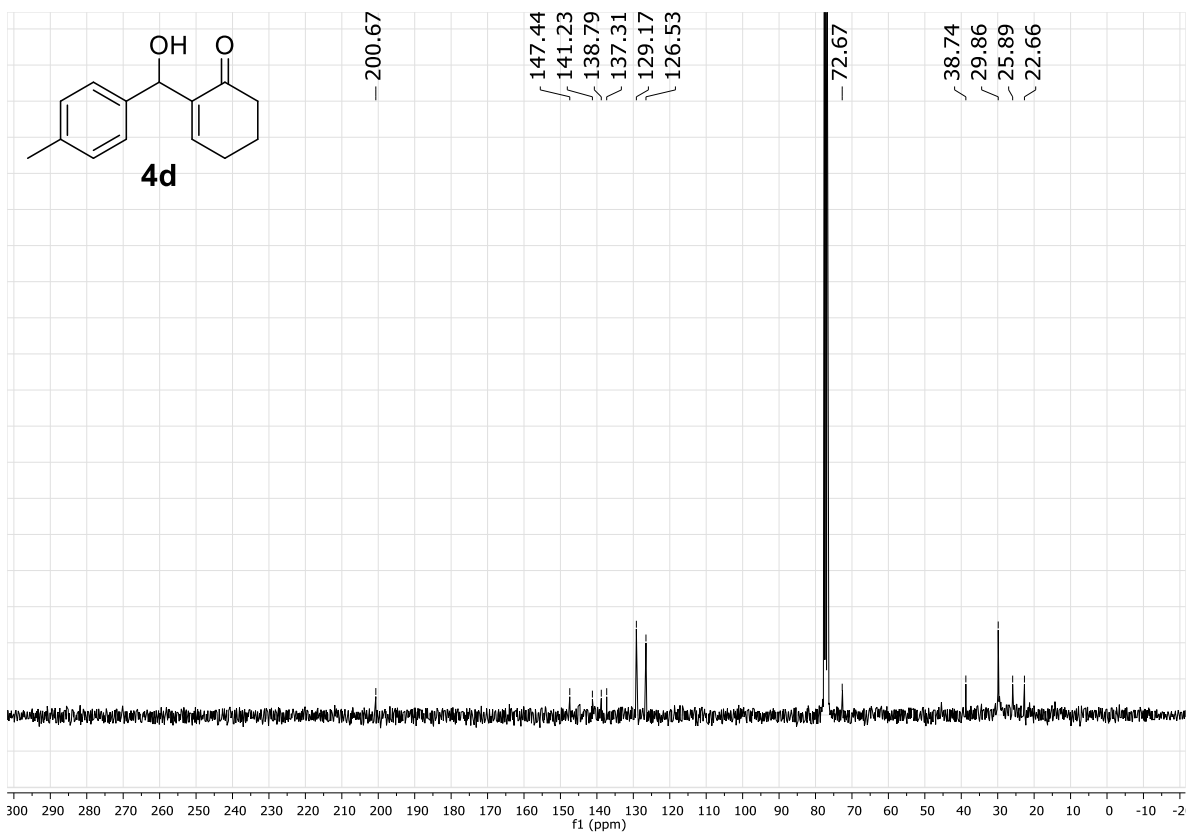
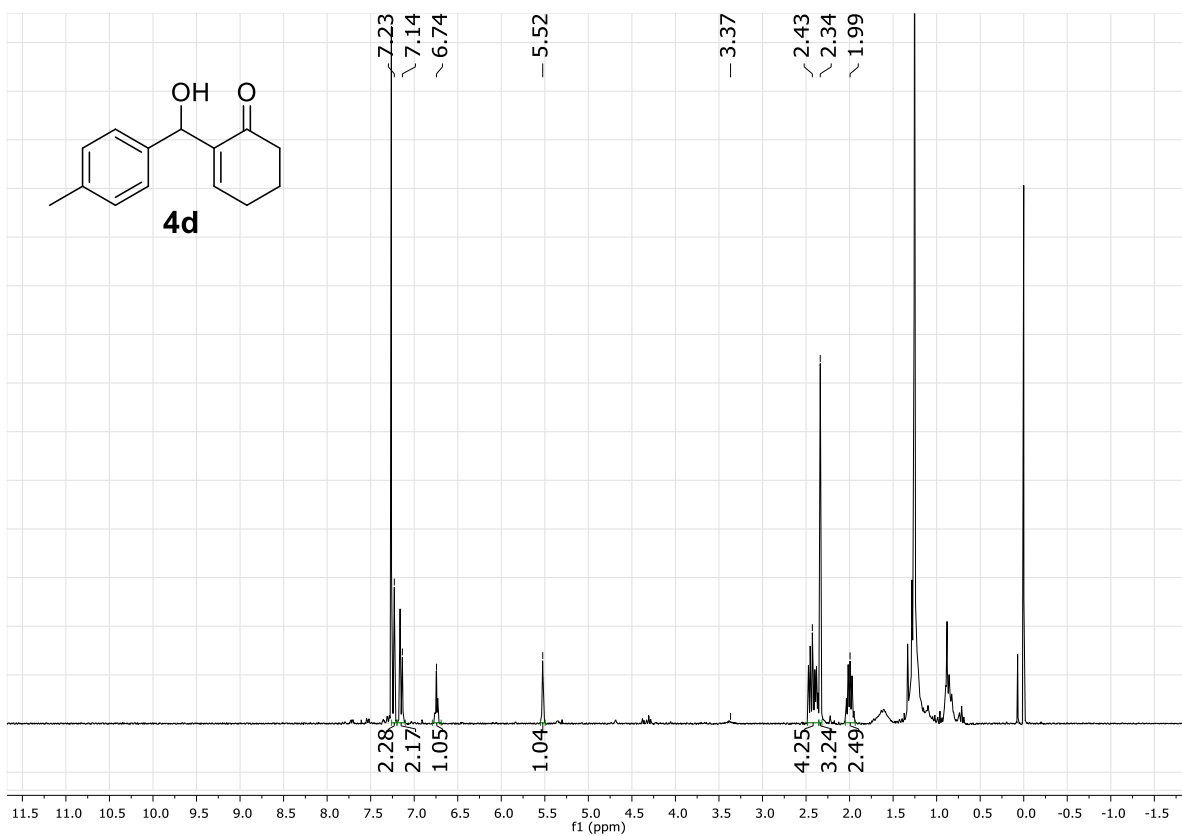


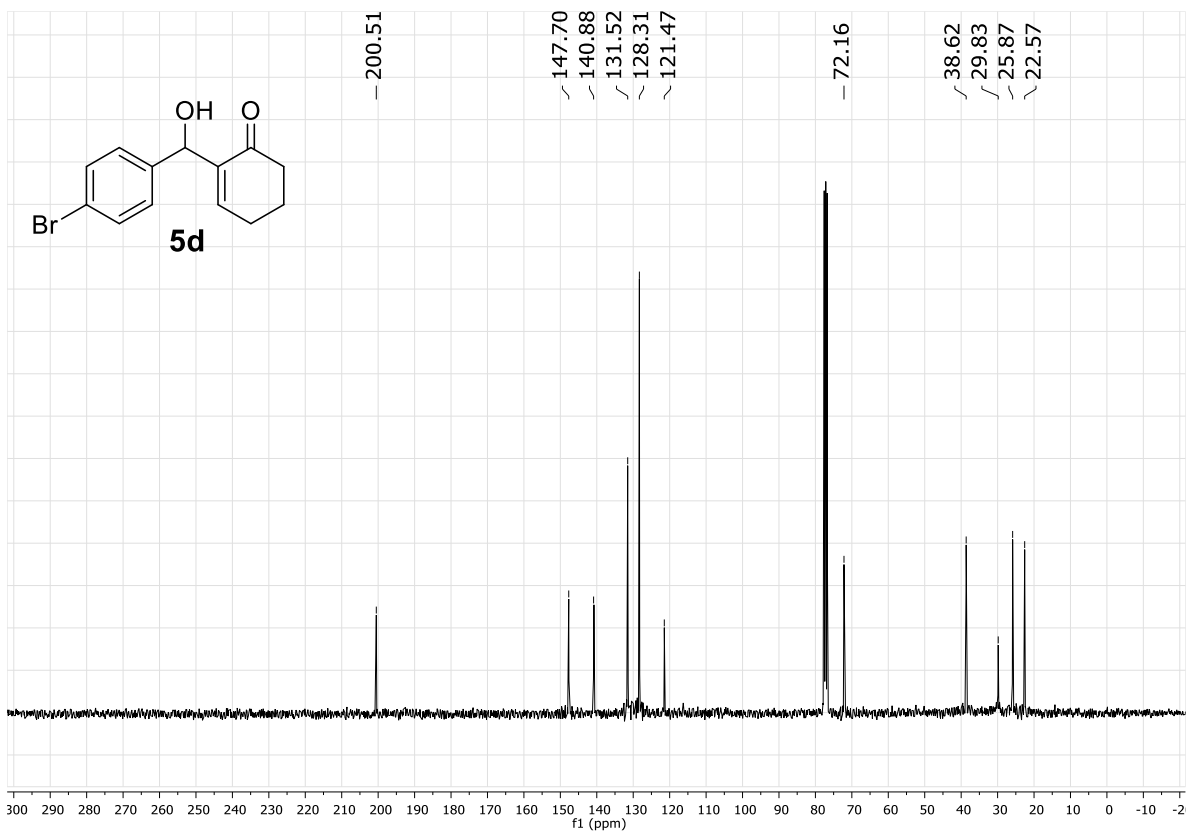
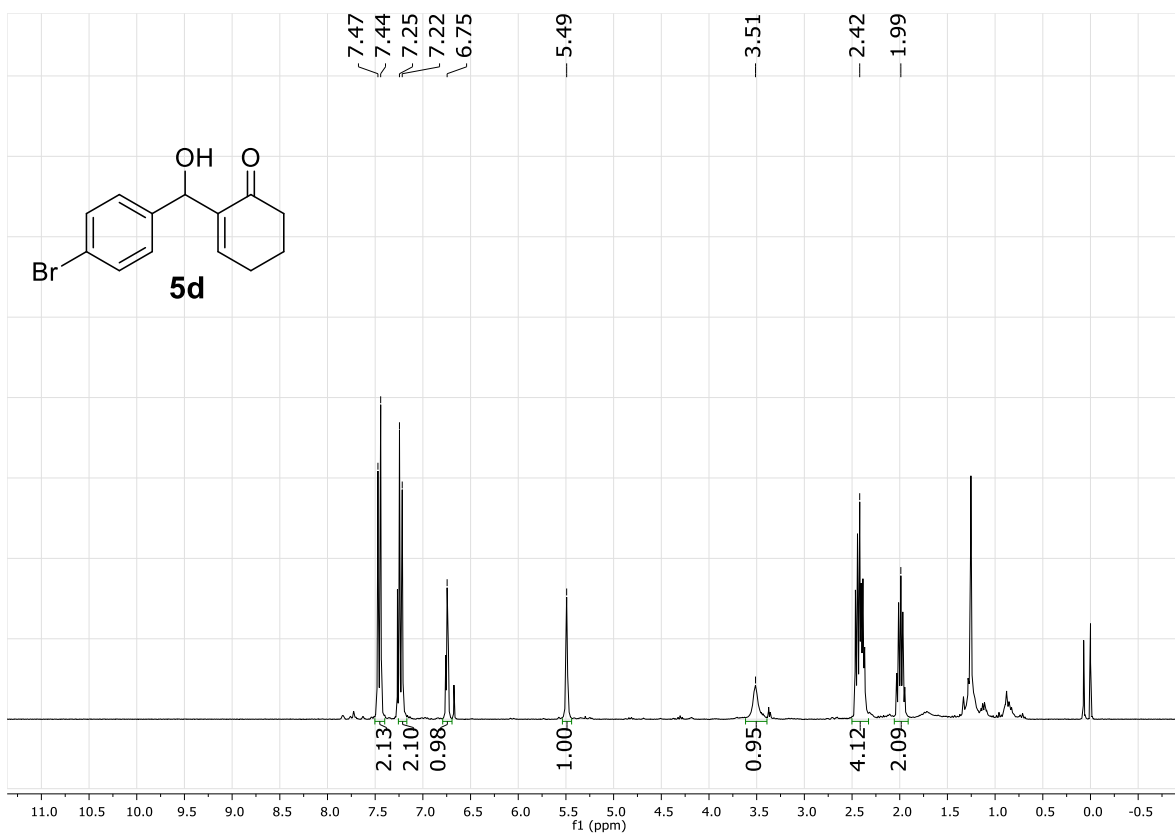
1.2 Productos de la reacción de Morita-Baylis-Hillman (RMN¹H y RMN¹³C)



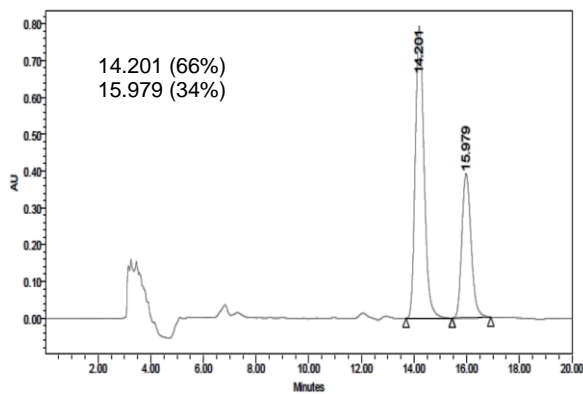




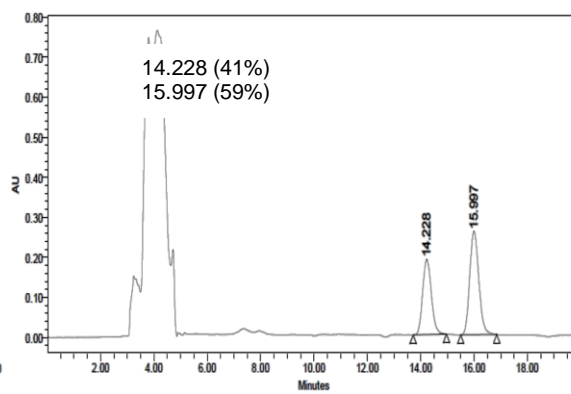




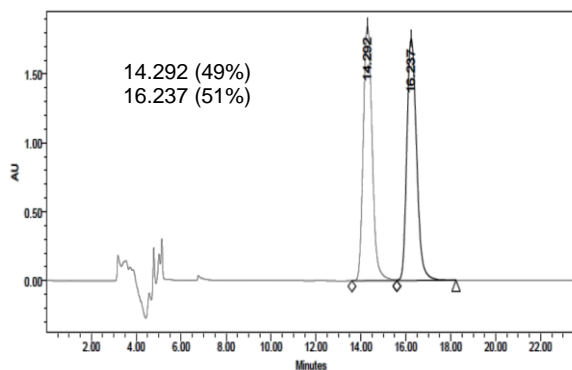
Anexo II Cromatogramas de HPLC



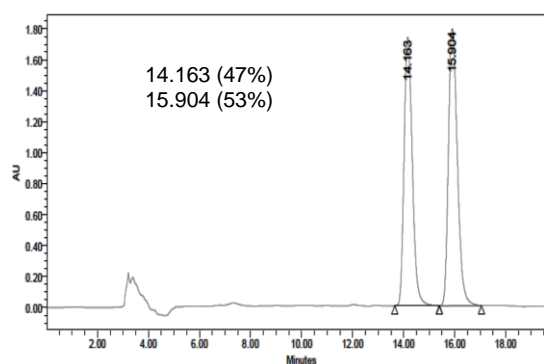
Experimento en Tabla 2, Catalizador IIIb



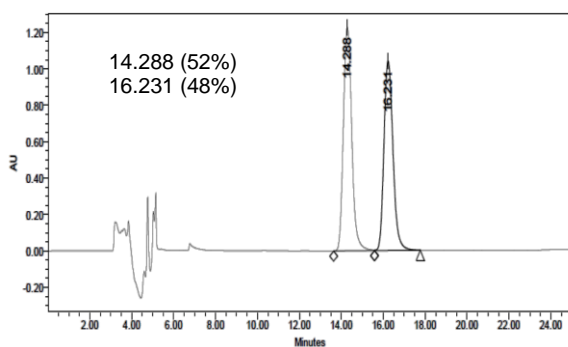
Experimento en Tabla 2, Catalizador IVa



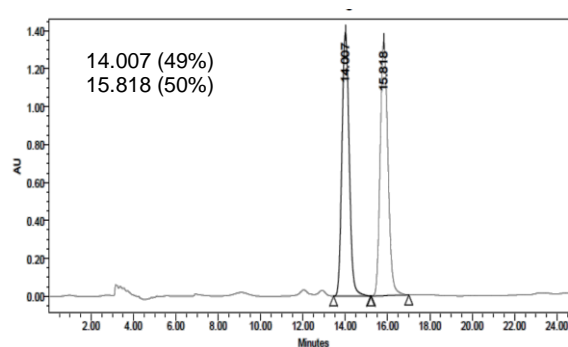
Experimento en Tabla 2, Catalizador IVb



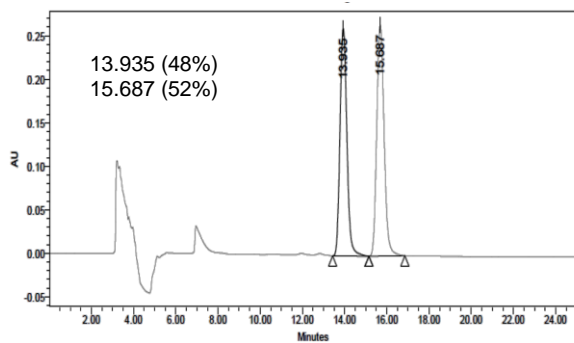
Experimento en Tabla 2, Catalizador Va



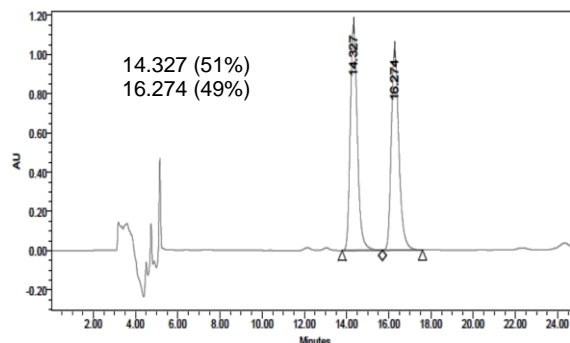
Experimento en Tabla 2, Catalizador Vb



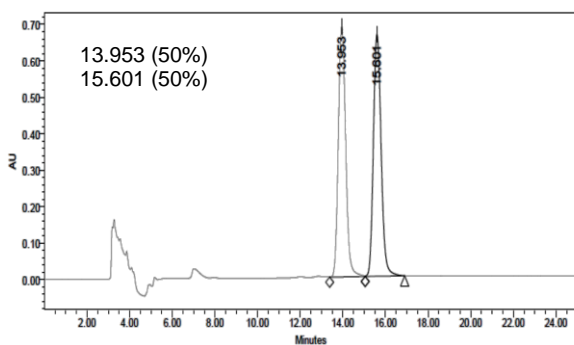
Experimento en Tabla 3, Catalizador VII



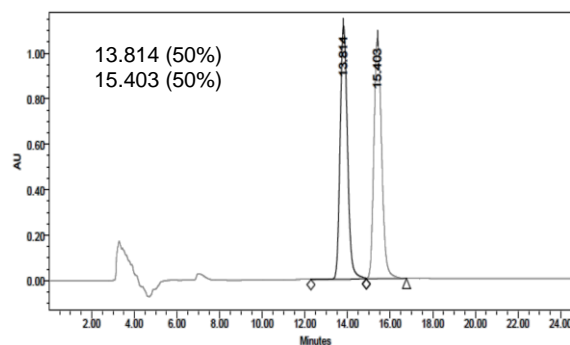
Experimento en Tabla 3, Catalizador VIII



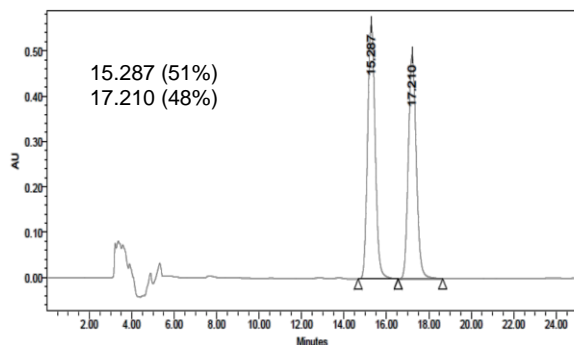
Experimento en Tabla 3, Catalizador IX



Experimento en Tabla 3, Catalizador X



Experimento en Tabla 4, Catalizador I



Experimento en Tabla 4, Catalizador II

Anexo III Publicacion

The effect of chiral N-substituents with methyl or trifluoromethyl groups on the catalytic performance of mono- and bifunctional thioureas



Org. Biomol. Chem., 2019, 17, 10045–10046

The effect of chiral *N*-substituents with methyl or trifluoromethyl groups on the catalytic performance of mono- and bifunctional thioureas†

Josué Vazquez-Chavez,¹ Socorro Luna-Morales,¹ Diego A. Cruz-Aguilar,¹ Howard Díaz-Salazar, Wilmer E. Vallejo Narváez,² Rodrigo S. Silva-Gutiérrez, Simón Hernández-Ortega,² Tomás Rocha-Rinza² and Marcos Hernández-Rodríguez^{1*}

We evaluated thiourea organocatalysts that incorporate a chiral group which includes a trifluoromethyl moiety and compared their performance with non-fluorinated analogs. The comparison between such systems allows the direct study of the NH acidity of a thiourea bonded to an aliphatic substituent. In principle, $-CF_3$ systems feature an enhanced hydrogen bond (HB) donor capacity that is undoubtedly beneficial for HB-catalysis applied to the Baylis–Hillman reaction. We found that the thiourea substituted on both nitrogens with this group accelerates this reaction like Schreiner's thiourea. On the other hand, we observed a different behavior in reactions promoted by bifunctional catalysts (thiourea–primary amine). In the Michael addition of isobutyraldehyde to methyl benzylidenepyruvate, the $-CF_3$ containing catalysts were better than the $-CH_3$ systems, whereas the conjugate addition to *N*-phenylmaleimide showed the opposite behavior. Theoretical calculations of the transition states indicated that the phenylethyl group in fluorinated and non-fluorinated compounds have different kinds of interactions with the electrophile. These interactions are responsible for a different arrangement of the electrophile and thereby the selectivity of the catalyst. Therefore, it cannot be generalized that in all cases NH acidity correlates with the performance of the catalyst, particularly, with aliphatic substituents that unlike the aromatic ones possess groups that are outside the plane of the thiourea.

Received 29th August 2019

Accepted 8th November 2019

DOI: 10.1039/c9ob03193j

oc/bbcb

Introduction

Organocatalysis has emerged as a very useful method for the synthesis of important and relevant chiral molecules. The widespread applicability, operational simplicity, environmental compatibility, reusability, high efficiency, and selectivity are among the features that make it attractive to chemists.¹ Therefore, the design and synthesis of new effective catalysts is a rapidly growing and competitive research area in synthetic organic chemistry.² Among the substituents

used to enhance the acidity of thioureas, we mention the use of 2,2,2-trifluoroethyl³ or perfluorinated substituents whose utilization also changes the solubility of the catalyst.⁴ We recently examined bifunctional catalysts (thiourea–tertiary amine group) that incorporate chiral substituents with a trifluoromethyl group. This moiety increases the hydrogen bonding properties of the thiourea and is also able to modulate the steric environment of the catalyst and thus the stereoselectivity of the process. These systems were more selective than Takemoto's catalyst and their non-fluorinated analogs in Michael additions of 1,3-dicarbonyl compounds to nitrostyrene.⁵ Herein we report the study of these scaffolds in bifunctional organocatalysis with primary amine/thiourea catalysts, these systems have the ability to activate carbonyl groups via an enamine intermediate⁶ and simultaneously by hydrogen bonds (HB) activate electrophiles. Furthermore, we also examined mono and bis-thioureas to evaluate the capacity of HB to activate electrophiles and to stabilize anionic intermediates⁷ (Fig. 1).

¹ Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, C. P. 04510 Q. D. F., México.

Email: marcos@iqm.unam.mx; Tel: +52(55)56234602

† Electronic supplementary information (ESI) available: Detailed procedures for the preparation of starting materials and copies of NMR spectra for all new compounds. CCDC 1859487. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c9ob03193j

† These authors contributed equally to this work.



Fig. 1 Bifunctional catalysts and bis-thioureas examined.

Results and discussion

Because of the possibility of a match–mismatch relationship of the two asymmetric elements in the catalyst (stereocenter with $-\text{CF}_3$ and the diamine fragment), we synthesized diastereomers for both the fluorinated (A_F – B_F , C_F – D_F and E_F – F_F) and non-fluorinated (A – B , C – D and E – F) systems⁸ (Fig. 2). Additionally, we contrasted these results with the non-chiral scaffolds (G and G_F) and the reported catalyst H . We chose to study enamine activation with these bifunctional catalysts in Michael additions as this reaction is a powerful synthetic strategy for the formation of C–C bonds.⁹ We first examined the addition of isobutyraldehyde to a β,γ -unsaturated α -ketoester¹⁰ to obtain hemiacetal **2aa** because achieving ee activity with these types of catalysts remains a challenge.^{10b} The product was then oxidized to lactone **3aa** and we measured the ee of this compound. The reaction was performed with DMAP (Table 1) or benzoic acid (Table 2) as the additive. The acid additive aids in the dehydration process to form the imine, whereas the basic one helps in the tautomerisation to the enamine. Furthermore, it has been proposed that both additives avoid resting states of the catalyst.¹¹

Table 1 (entries 1–15) shows that many of the match catalysts with an additional stereocenter are similar in performance to catalyst H (only A_F is better). The comparison of the match combinations of the pairs of catalysts A/B and C/D indicates that $-\text{CF}_3$ containing catalysts presented higher selectivity

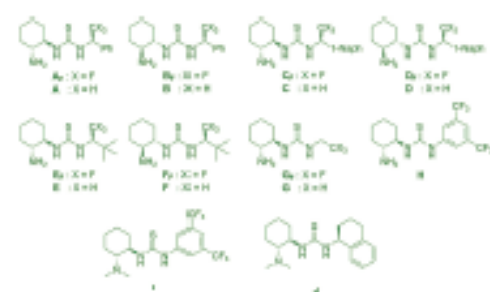


Fig. 2 Bifunctional systems containing chiral groups with $-\text{CF}_3$ and $-\text{CH}_3$.

Table 1 Michael addition of isobutyraldehyde to methyl benzylidene-pyruvate catalyzed by bifunctional catalysts A–J and DMAP as the additive

Entries	Catalyst	Yield ^a (%)	ee ^b
1	A_F	7.3	72
2	A	6.5	48
3	B_F	7.0	–64
4	B	6.5	–62
5	C_F	6.8	62
6	C	6.3	42
7	D_F	6.0	–34
8	D	5.6	–62
9	E_F	6.2	40
10	E	4.6	37
11	F_F	5.8	–46
12	F	4.3	–55
13	G_F	6.2	61
14	G	6.7	61
15	H	7.5	65
16	I	9	74
17	J	6	49

^a Isolated yield. ^b ee of lactone **3aa**.

Table 2 Michael addition of isobutyraldehyde to methyl benzylidene-pyruvate catalyzed by bifunctional catalysts A, B and H with benzoic acid as the additive

Entries	Catalyst	Yield ^a (%)	ee ^b
1	A_F	6.8	73
2	A	6.5	56
3	B_F	6.1	–60
4	B	5.6	–60
5	H	6.1	67

^a Isolated yield. ^b ee of lactone **3aa**.

and a stronger dependence on the diamine configuration than the non-fluorinated analogs. Interestingly, the match combination for the catalysts with fluorine is the opposite match combination for the non-fluorinated compounds (eg. A_F catalyst is the best for trifluoromethyl whereas B is the best for methyl). The systems without an aryl group F_F and F have lower enantioselectivities, and the absence of the additional chiral element in G and G_F afforded comparable selectivity to that obtained with catalyst B. We also analyzed bifunctional systems with a tertiary amine I and J¹² and found little reaction progress. In order to test the enol mechanism as an alternative pathway to obtain the Michael adduct, we monitored the reaction with catalyst B by mass spectrometry (DART). We found that the catalyst rapidly condenses with the aldehyde, and thus



Fig. 1 Bifunctional catalysts and bis-thioureas examined.

Results and discussion

Because of the possibility of a match–mismatch relationship of the two asymmetric elements in the catalyst (stereocenter with $-\text{CF}_3$ and the diamine fragment), we synthesized diastereomers for both the fluorinated (A_F – B_F , C_F – D_F and E_F – F_F) and non-fluorinated (A – B , C – D and E – F) systems⁸ (Fig. 2). Additionally, we contrasted these results with the non-chiral scaffolds (G and G_F) and the reported catalyst H . We chose to study enamine activation with these bifunctional catalysts in Michael additions as this reaction is a powerful synthetic strategy for the formation of C–C bonds.⁹ We first examined the addition of isobutyraldehyde to a β,γ -unsaturated α -ketoester¹⁰ to obtain hemiacetal **2aa** because achieving ee activity with these types of catalysts remains a challenge.^{10b} The product was then oxidized to lactone **3aa** and we measured the ee of this compound. The reaction was performed with DMAP (Table 1) or benzoic acid (Table 2) as the additive. The acid additive aids in the dehydration process to form the imine, whereas the basic one helps in the tautomerisation to the enamine. Furthermore, it has been proposed that both additives avoid resting states of the catalyst.¹¹

Table 1 (entries 1–15) shows that many of the match catalysts with an additional stereocenter are similar in performance to catalyst H (only A_F is better). The comparison of the match combinations of the pairs of catalysts A/B and C/D indicates that $-\text{CF}_3$ containing catalysts presented higher selectivity

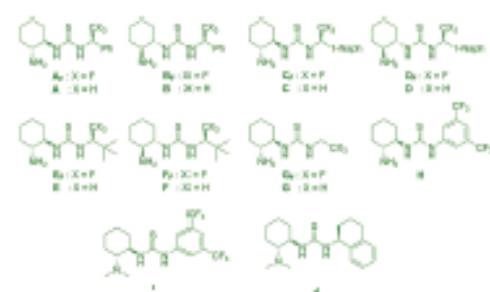


Fig. 2 Bifunctional systems containing chiral groups with $-\text{CF}_3$ and $-\text{CH}_3$.

Table 1 Michael addition of isobutyraldehyde to methyl benzylideneacrylate catalyzed by bifunctional catalysts A–J and DMAP as the additive

Entries	Catalyst	Yield ^a (%)	ee ^b
1	A_F	7.3	72
2	A	6.5	48
3	B_F	7.0	–64
4	B	6.5	–62
5	C_F	6.8	62
6	C	6.3	42
7	D_F	6.0	–34
8	D	5.6	–62
9	E_F	6.2	40
10	E	4.6	37
11	F_F	5.8	–46
12	F	4.3	–55
13	G_F	6.2	61
14	G	6.7	61
15	H	7.5	65
16	I	9	74
17	J	6	49

^a Isolated yield. ^b ee of lactone **3aa**.

Table 2 Michael addition of isobutyraldehyde to methyl benzylideneacrylate catalyzed by bifunctional catalysts A, B and H with benzoic acid as the additive

Entries	Catalyst	Yield ^a (%)	ee ^b
1	A_F	6.8	73
2	A	6.5	56
3	B_F	6.1	–60
4	B	5.6	–60
5	H	6.1	67

^a Isolated yield. ^b ee of lactone **3aa**.

and a stronger dependence on the diamine configuration than the non-fluorinated analogs. Interestingly, the match combination for the catalysts with fluorine is the opposite match combination for the non-fluorinated compounds (eg. A_F catalyst is the best for trifluoromethyl whereas B is the best for methyl). The systems without an aryl group F_F and F have lower enantioselectivities, and the absence of the additional chiral element in G and G_F afforded comparable selectivity to that obtained with catalyst B. We also analyzed bifunctional systems with a tertiary amine I and J¹² and found little reaction progress. In order to test the enol mechanism as an alternative pathway to obtain the Michael adduct, we monitored the reaction with catalyst B by mass spectrometry (DART). We found that the catalyst rapidly condenses with the aldehyde, and thus

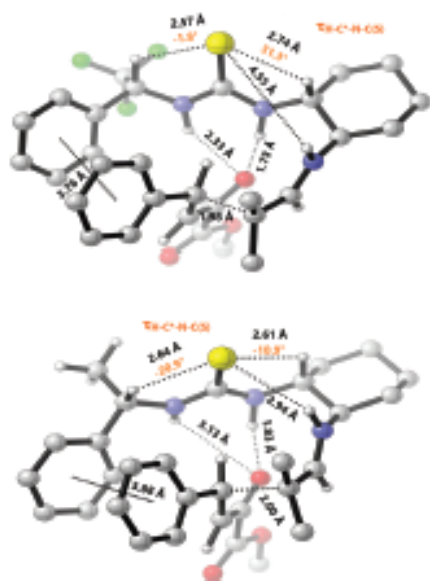


Fig. 4 Proposed transition states with catalysts A_7 (top) and A_8 (bottom) modelled with PCM- $[\text{CHCl}_2]-\text{B3LYP}/\text{TZVP}$.

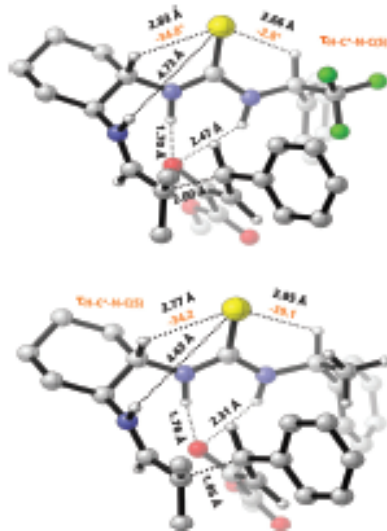


Fig. 5 Proposed transition states with catalysts B_7 (top) and B_8 (bottom) modelled with PCM- $[\text{CHCl}_2]-\text{B3LYP}/\text{TZVP}$.

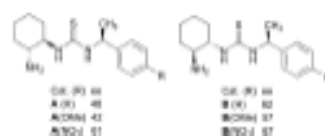


Fig. 6 Effect on the enantioselectivity by the substitution of the phenyl ring in catalysts A and B to obtain S_{ee} .

ketoester than A , on top of shorter hydrogen bonds formed by the NH of the thioam. (4) The transition states of the B and B_7 systems have a CN_2 fragment on the same side of the approaching ketoester. In this arrangement, the partially negative fluorine atoms in B_7 repel the electrophile due to the electron density of the phenyl group, hence, B_7 presents weaker $\text{NH}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds compared to B . The less tight complex of B_7 is probably the cause for the better performance of B with respect to B_7 .

To further determine the effect of the $s\text{-}\pi$ interaction on the performance of the catalyst we studied the A and B systems with $-\text{OMe}$ and $-\text{NO}_2$ in the phenyl ring (Fig. 6). We observed that the A systems are more sensitive to the electronic nature of the aryl ring, as they show a reduction in the selectivity with the electron-donating group and an appreciable enhancement with the electron-withdrawing substituent. On the other hand, the B systems presented comparable selectivity.

The higher selectivity of A_7 is due to multiple effects (electronic and conformational) as previously mentioned. Furthermore, the enamine and the phenyl ring of the catalyst generate a chiral pocket for the effective docking of the electrophile (Fig. 7).

Another reaction that is promoted by these systems is the addition of carbonyl compounds to maleimide.¹⁴ The results in Table 5 show that this reaction is completed within 40 minutes. However, non-fluorinated compounds promote the reaction with excellent selectivity and only F_7 yielded comparable results with respect to B . Moreover, the same configuration of the diamine (S,S) was the best combination for both CH_2 and CF_2 systems. The experiments with catalysts G and H showed that an additional stereocenter may not be needed for this reaction.

The different catalytic performance, compared to the previous reaction, could be attributable to the *cis* configuration of the electrophile, which compels a different disposition of the reacting partners. Thus, we modelled the transition states of

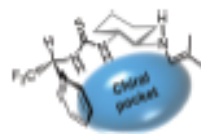
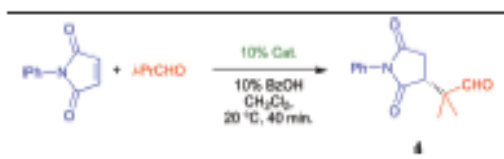


Fig. 7 The pocket generated in catalyst A_7 for the docking of the electrophile.

Table 5 Catalytic evaluation in the Michael addition of isobutyraldehyde to *N*-phenylmaleimide with the organocatalysts A–H



Entry	Catalyst	Yield ^a (%)	ee
1	A ₀	99	78
2	A	88	97
3	B ₀	96	–82
4	B	99	–99
5	C ₀	99	77
6	C	98	98
7	D ₀	99	–84
8	D	88	–99
9	E ₀	99	95
10	E	99	95
11	F ₀	99	–98
12	F	99	–99
13	G ₀	99	94
14	G	98	95
15	H	98	99

^a Isolated yield.

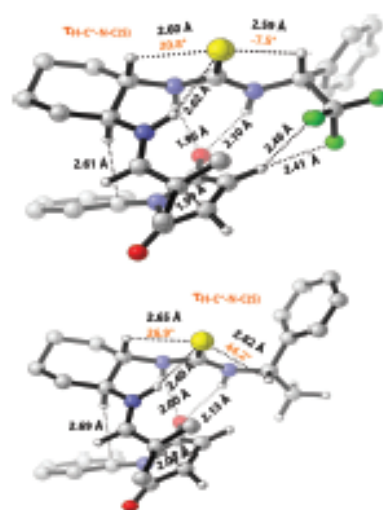


Fig. 8 Transition states of the Michael addition to maleimide promoted by B₀ (top) and B (bottom) modelled with M06-2X/TZVP.

B₀ and B (Fig. 8) and found that: (1) the electrophile indeed in a different disposition is almost perpendicular to the plane of the thiourea. (2) The conformational preference of the stereocenter of the arylethyl group is more *syn*-periplanar to the thiourea plane in B₀ than it is in B. (3) The NH...S interaction

is stronger with catalyst B. (4) The maleimide has the phenyl ring close to the axial hydrogens of the catalyst. (5) Two fluorine atoms interact with the vinylic CH of the maleimide whereas the non-fluorinated system does not present interactions between the electrophile and the arylethyl group.

The results from the previous reactions show that a stronger HB donor does not always lead to better selectivity using bifunctional catalysts. Therefore, to assess only the capacity of HB of these groups, we studied catalysts that present only this type of interaction. Thus, a direct observation of the –CHPhCF₂ effect on the capacity of NH for catalysis could be obtained (considering that chiral thioureas with alpha –CF₂ bind carboxylates to times more strongly than the –CH₂ analog).¹⁷ We studied the Baylis–Hillman reaction between 2-cyclohexanone and benzaldehyde promoted by thioureas K–P and DMAP. The role of the thiourea moiety is to stabilize the enolate of the cyclohexanone and to activate the aldehyde for the formation of the C–C bond and the resulting alkoxide ion. Fig. 9 shows that the fluorine-containing catalysts achieve better yields than the non-fluorinated counterparts in bis-thioureas²⁸ derived from diaminocyclohexane K–L and from *N*-methylated imine¹⁹ M. Herein, catalyst N promotes the reaction even less effectively. Moreover, the yield obtained with Schreiner's thiourea²⁹ P and O₀ is comparable and both catalysts are better than the non-fluorinated counterpart O. Unfortunately, product 5a was nearly racemic in all experiments.

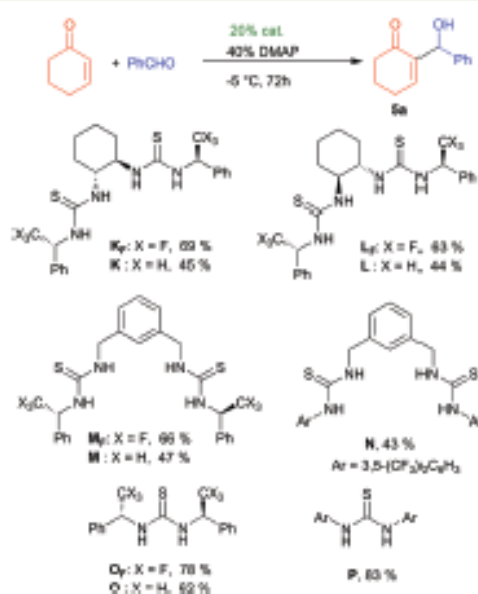
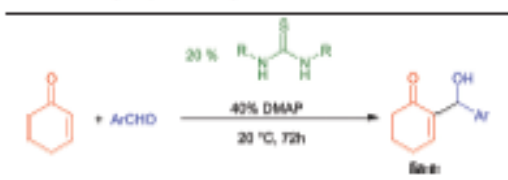


Fig. 9 Yields of the Baylis–Hillman reaction promoted by bis-thioureas K–N and thioureas O–P.

Table 6 Yields of the Baylis–Hillman reaction between 2-cyclohexanone and aldehydes promoted by thioureas O₉, O and P



Ar	Thiourea R		
	O ₉ , ClCH ₂ Ph	O CH ₂ MePh	P (CF ₃) ₂ C ₆ H ₄
4NO ₂ C ₆ H ₄	73	59	67
4BrC ₆ H ₄	65	54	65
Ph	78	68	87
4MeC ₆ H ₄	33	30	37
4OMeC ₆ H ₄	25	5	23

We further compared the performance of monothioureas. The kinetic measurement of the rate of the reaction with an excess of 2-cyclohexanone showed a relative rate of 1.8 for Schreiner's thiourea P, 1.5 for O₉ and 1 for non-fluorinated O. These results suggest that O₉ performs its catalytic activation via hydrogen bonds like Schreiner's thiourea (Fig. S6 in the ESI†). Furthermore, the addition of different aldehydes to cyclohexanone shows the same trend as that observed in the kinetic measurements (Table 6).

Conclusions

We found that the incorporation of chiral groups with a trifluoromethyl moiety enhances the hydrogen bonding properties of thioureas. The evaluation of monothioureas with this group in the Baylis–Hillman reaction shows that the HB activating capacity is close to Schreiner's thiourea. Nevertheless, the dual activation of bifunctional catalysts presented a different behavior. In the Michael addition to methyl benzylidene pyruvate, the –CF₃ containing A₉ showed a better performance than B due to its less electron rich phenyl group, shorter HBs and conformational stiffness. Concerning the addition to maleimides, the –CH₃ catalysts presented better performance and the modelled TS did not show interactions between the phenylethyl and maleimide groups. Hence, it cannot be generalized that the enhanced acidity of the NH by the *o*-trifluoromethyl group will lead to better results in all the reactions promoted by bifunctional thioureas.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

We thank DGAPA-UNAM (grant IN207318) and CONACYT (grant 254034) for financial support. J. V.-C. gratefully acknowledges CONACYT/México for a Ph.D. scholarship (No. 279317). We are also thankful to DGTC/UNAM for computer time (250 and 252). We also thank L. C. Márquez, E. García and L. M. Ríos for HPLC analysis, F. J. Pérez, I. Velasco, and M. C. García for mass analysis and, M. I. Chávez, R. Quiroz, M. A. Peña, E. Huerta, H. Ríos, and R. Gavito for recording NMR spectra, and R. Patiño and M. P. Orta for IR and optical rotation measurements.

References

- (a) J. Flores-Ferrández, B. Haer, E. Gómez-Bengoa and R. Chinchilla, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 1218–1225; (b) B.-L. Zhao, D. Zhang, L. Liu and D.-M. Du, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14, 6337–6345.
- (a) Z.-W. Ma, X.-F. Liu, B. Sun, X.-H. Huang and J.-C. Tao, *Synthesis*, 2017, 49, 1307–1314; (b) Y. Qui, L. Zhu and S. Luo, *Chem. Rev.*, 2017, 117, 9433–9520.
- (a) X. Li, H. Deng, B. Zhang, J. Li, L. Zhang, S. Luo and J.-P. Cheng, *Chem. – Eur. J.*, 2010, 16, 450–455; (b) X. Li, B. Zhang, Z.-G. Xi, S. Luo and J.-P. Cheng, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, 352, 416–424; (c) M.-X. Zhao, W.-H. Tang, M.-X. Chen, D.-K. Wei, T.-L. Dai and M. Shi, *Bur. J. Org. Chem.*, 2011, 6078–6084; (d) C. Yang, E.-G. Zhang, X. Li and J.-P. Cheng, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, 55, 6506–6510; (e) M. Vlaković, J. Vokarić, B. S. L. Collins, L. Bernadil and B. I. Feringa, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15, 8285–8294.
- (a) T. Miura, S. Nishida, A. Masuda, N. Tada and A. Itoh, *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52, 4158–4160; (b) T. Jichu, T. Inokuma, K. Aihara, T. Kohiki, K. Nishida, A. Shigenaga, K.-i. Yamada and A. Otsuka, *ChemCatChem*, 2018, 10, 3402–3405.
- E. I. Jiménez, W. E. Vallejo Naváez, C. A. Román-Chavarría, J. Vázquez-Chavez, T. Rocha-Rama and M. Hernández-Rodríguez, *J. Org. Chem.*, 2016, 81, 7419–7431.
- (a) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel and S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 7051–7071; (b) M. Tsales and C. G. Kokotos, *Tetrahedron*, 2013, 69, 10199–10222; (c) L. Albrecht, H. Jiang and K. A. Jørgensen, *Chem. – Eur. J.*, 2014, 20, 358–368; (d) G. Koutoulougenis, N. Kaplaneis and C. G. Kokotos, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2016, 12, 462–495; (e) E. E. Held and S. B. Tsogoeva, *Catal. Sci. Technol.*, 2016, 6, 645–667.
- (a) A. G. Doyle and E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.*, 2007, 107, 5713–5743; (b) K. Hof, M. Lippert and P. R. Schreiner, in *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*, ed. B. List and K. Maruoka, 2012, vol. 2, pp. 297–412; (c) P. M. Pinko, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2009; (d) M. D. Vico, J. Attard, Y. Guan and A. E. Mattson, *Tetrahedron Lett.*, 2017, 58, 2621–2628.

- 8 D. A. Yáñez, S. B. Tsogoeva and S. Schmatz, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 826–832.
- 9 (a) F. Chen, P. Gong, Y. Gao, H. Zhang and A. Zhou, *Mol. Rev. Org. Chem.*, 2013, **10**, 207–216; (b) X. Bugaut, D. Bonne, Y. Coquerel, J. Rodríguez and T. Constantieux, *Chem. Org. Chem.*, 2013, **17**, 1920–1928; (c) M. M. Heravi and P. Hajjabbasi, *Mol. Diversity*, 2014, **18**, 411–439; (d) A. Y. Sukhorukov, A. A. Sukhanova and S. G. Zlotin, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 6191–6201.
- 10 (a) K. Juhl and K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 1498–1501; (b) J.-H. Luo, X.-j. Zhang, J.-j. Wang, X.-m. Li, M. Yan and H.-b. Luo, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 2818–2822; (c) L. Albrecht, G. Dickmeiss, C. F. Weiss, C. Rodríguez-Escáich and K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 13109–13113; (d) D. Sinha, S. Perera and J. C.-G. Zhao, *Chem. – Eur. J.*, 2013, **19**, 6978–6979; (e) N. K. Katakam, Y. Kim and A. D. Headley, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, **28**, 1591–1598.
- 11 (a) M. P. Lalonde, Y. Chen and E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 6166–6170; (b) J. R. Martínez-Guillén, J. Flores-Fernández, C. Gómez, E. Gómez-Bengoa and R. Chinchilla, *Molecules*, 2018, **21**, 141.
- 12 E. I. Jiménez, W. E. Vallejo Naváez, T. Rocha-Rinza and M. Hernández-Rodríguez, *Catal. Sci. Technol.*, 2017, **7**, 4470–4477.
- 13 CCDC 1839517.† We used the Flack parameter to determine the absolute configuration. (a) H. D. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, 1983, **39**, 878–881; (b) S. Parsons, H. D. Flack and T. Wagner, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, 1983, **69**, 249–259.
- 14 The geometries of all intermediates and transition states were completely optimized with PCM(CHCl₃)-B97D/TZVP for the methyl benzylideneopyruvate reaction and with M06-2X/TZVP for the N-phenylmaleimide transformation (see more details in the ESI†).
- 15 M. Hernández-Rodríguez, R. Melgar-Fernández and E. Juaristi, *J. Phys. Org. Chem.*, 2005, **18**, 792–799.
- 16 (a) J.-F. Bai, L. Peng, L.-l. Wang, L.-X. Wang and X.-Y. Xu, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 8928–8932; (b) F. Yu, Z. Jin, H. Huang, T. Ye, X. Liang and J. Ye, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 4767–4774; (c) A. Avila, R. Chinchilla, E. Gómez-Bengoa and C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, **24**, 1531–1535; (d) J. Flores-Fernández and R. Chinchilla, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2014, **25**, 1091–1094; (e) F. Vicalvo-Milla, J. M. Sansano, C. Nájera, B. Fiser and E. Gómez-Bengoa, *Synthesis*, 2015, **47**, 2199–2206; (f) K. Nakashima, M. Kawada, S.-i. Hirashima, A. Kosugui, M. Kato, A. Yoshida, Y. Kosaki and T. Miura, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2016, **27**, 888–895; (g) O. Collin, H. Boufroua, C. Thomassigny, S. Perato, A. Gaucher, J. Marrot and D. Prim, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 746–752; (h) J. Flores-Fernández and R. Chinchilla, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, **28**, 302–306; (i) C. G. Avila-Ortiz, L. Diaz-Corona, E. Jiménez-González and E. Juaristi, *Molecules*, 2017, **22**, 1328; (j) Z.-w. Ma, X.-f. Liu, J.-t. Liu, Z.-j. Liu and J.-c. Tao, *Tetrahedron Lett.*, 2017, **58**, 4487–4490.
- 17 K. E. Trejo-Huizat, R. Ortiz-Rico, M. A. Peña-González and M. Hernández-Rodríguez, *New J. Chem.*, 2013, **37**, 2610–2613.
- 18 Y. Sohtome, N. Ikemura, R. Takagi, Y. Hashimoto and K. Nagasawa, *Tetrahedron*, 2005, **64**, 9423–9429.
- 19 C. E. S. Jones, S. M. Turega, M. L. Clarke and D. Philip, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 4666–4669.
- 20 Z. Zhang, Z. Bao and H. Xing, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 3151–3162.

Referencias

1. Wade L.G. Química Orgánica. Vol. 2, 7ª ed. Ed. Pearson; 2012: pág.172, 1082
2. Moss G. Basic terminology of stereochemistry. *Pure appl. Chem.* **1996**; 68: 2193-2222.
3. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).
4. Bauer E. Chiral-at-metal complexes and their catalytic applications in organic synthesis. *Chemical Society Reviews.* **2012**; 41 (8): 3153–3167.
5. Hughes G., Lewis J. Introduction: Biocatalysis in Industry. *Chem. Rev.*, **2018**; 118 (1): 1–3.
6. List B. Introduction: Organocatalysis. *Chem. Rev.* **2007**; 107 (12): 5413–5883.
7. Dalko P. I. Moisan L. In the Golden Age of Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**; 43: 5138–5175.
8. Rajjak I. Organocatalysis: Key Trends in Green Synthetic Chemistry, Challenges, Scope towards Heterogenization, and Importance from Research and Industrial Point of View. *Journal of Catalysts.* **2014**; 1-35.
9. Ahluwalia V. Green Chemistry a Textbook. Ed. Alpha Science International Ltd; 2013: pág. 1.4-1.5.
10. Kenny R. Liu F. Trifunctional Organocatalysts: Catalytic Proficiency by Cooperative Activation. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**; 5304–5319.
11. MacMillan D. W. The advent and development of organocatalysis. *Nature* **2008**; 455: 304–308.
12. List B. Lerner R. Barbas F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**; 122: 2395-2396.
13. Mukaiyama T. Yanagisawa M. Iida D. Hachiya I. A Novel Carbocationic Species Paired with Tetrakis(pentafluorophenyl)borate Anion in Catalytic Aldol Reaction. *Chem. Lett.* **2000**; 29: 606-607.
14. Wheeler S. Seguin T. Guan Y. Doney A. Noncovalent Interactions in Organocatalysis and the Prospect of Computational Catalyst Design. *Acc. Chem. Res.* **2016**; 49(5): 1061–1069.

15. Taylor M., Jacobsen E. Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2006**; 45 (10): 1520-1543.
16. Hine J., Linden S., Kanagasabapathy V. 1,8-biphenylenediol is a double-hydrogen-bonding catalyst for reaction of an epoxide with a nucleophile. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**; 107 (4): 1082-1083.
17. Etter A., Panunto T. 1,3-Bis(m-nitrophenyl)urea: an exceptionally good complexing agent for proton acceptors. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**; 110 (17): 5896–5897.
18. Curran D., Kuo L. Altering the Stereochemistry of Allylation Reactions of Cyclic α -Sulfinyl Radicals with Diarylureas. *J. Org. Chem.*, **1994**; 59 (12): 3259–3261.
19. Curran D., Kuo L. Acceleration of a dipolar Claisen rearrangement by Hydrogen bonding to a soluble diarylurea. *Tetrahedron Letters* **1995**; 36(37): 6647–6650.
20. Nagorny P. Sun Z. New approaches to organocatalysis based on C–H and C–X bonding for electrophilic substrate activation. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**; 12: 2834–2848.
21. Bordwell F. Zhen G. Effects of structural changes on acidities and homolytic bond dissociation energies of the hydrogen-nitrogen bonds in amidines, carboxamides, and thiocarboxamides. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**; 113 (22): 8398–8401.
22. Schreiner P. Metal-free organocatalysis through explicit hydrogen bonding interactions. *Chem. Soc. Rev.* **2003**; 32: 289–296.
23. Matthew S. Jacobsen E. Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**; 120 (19): 4901–4902.
24. Tomotaka O. Hoashi Y. Takemoto Y. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**; 125 (42): 12672–12673.
25. Herrera R. Sgarzani V. Bernardi L. Ricci A. Catalytic Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes by Using a Simple Thiourea Organocatalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**; 44 (40): 6576–6579.

26. Lippert K., Hof K., Gerbig D., Ley D., Hausmann H., Guenther S., Schreiner P. Hydrogen-Bonding Thiourea Organocatalysts: The Privileged 3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl Group. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**; 30: 5919–5927.
27. Malerich J., Hagihara K., Rawal V. Chiral Squaramide Derivatives are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**; 130 (44): 14416–14417.
28. Basavaiah D. Rao K. Reddy R. The Baylis–Hillman reaction: a novel source of attraction, opportunities, and challenges in synthetic chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2007**; 36: 1581–1588.
29. Masson G., Housseman C., Zhu J. The Enantioselective Morita–Baylis–Hillman Reaction and Its Aza Counterpart. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**; 46: 4614 – 4628.
30. Basavaiah D. Rao A. Satyanarayana T. Recent Advances in the Baylis–Hillman Reaction and Applications. *Chem. Rev.* **2003**; 103 (3): 811-892.
31. Masuyama Y. Nimura Y. Kurusu Y. Palladium-catalyzed carbonyl allylation by 2-(hydroxymethyl)acrylate derivatives: synthesis of α -methylene- γ -butyrolactones *Tetrahedron Lett.* **1991**; 32: 225-228.
32. Amri H. Gaied M. Ayed T. Villieras J. Synthèse de γ -lactames et de perhydro-1,2-pyridazin-3-ones polyfonctionnels. *Tetrahedron Lett.* **1992**; 33: 7345-7346.
33. Foucaud, A. Brine N. Synthesis of 3-Arylidene-3,4-Dihydrocoumarins. *Synth. Commun.* **1994**; 24(20): 2851-2861.
34. Kundu M. Sundar N. Kumar S. Bhat S. Biswas S. Valecha N. Antimalarial activity of 3-hydroxyalkyl-2-methylene-propionic acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**; 9: 731-736.
35. Hamilton D. Ding Z. Ganem B. Creighton D. Glutathionyl Transferase Catalyzed Addition of Glutathione to COMC: A New Hypothesis for Antitumor Activity. *Org. Lett.* **2002**; 4(7): 1209-1212.
36. Maher D., Connon S. Acceleration of the DABCO-promoted Baylis-Hillman reaction using a recoverable H-bonding organocatalyst. *Tetrahedron Lett.* **2004**; 45: 1301-1305.
37. Yoshihiro S. Tanatani A. Hashimoto Y. Nagasawa K. *Development of bis-thiourea-type organocatalyst for asymmetric Baylis–Hillman reaction.* *Tetrahedron Lett.* **2004**; 45 (29): 5589–5592.

38. Shi M. Liu X. Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reaction of Arylaldehydes with 2-Cyclohexen-1-one Catalyzed by Chiral Bis(Thio)urea and DABCO. *Org. Lett.* **2008**; *10*(6): 1043-1046.
39. Nakayama Y. Gotanda T. Ito K. Asymmetric Morita-Baylis-Hillman reactions of 2-cyclohexen-1-one catalyzed by chiral biaryl-based bis(thiourea) organocatalysts. *Tetrahedron Lett.* **2011**; *52*: 6234–6237.
40. Trejo K. Ortiz R. Peña M. Hernández M. Recognition of chiral carboxylates by 1,3-disubstituted thioureas with 1-arylethyl scaffolds *New J. Chem.* **2013**; *37*: 2610.
41. Jimenez E. Síntesis y aplicación de organocatalizadores bifuncionales que contienen enaminas quirales con el grupo trifluorometilo [Tesis doctoral]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2016. 324 p.
42. Jiménez E. Vallejo W. Román C. Vázquez J. Rocha T. Hernández M. Bifunctional Thioureas with α -Trifluoromethyl or Methyl Groups: Comparison of Catalytic Performance in Michael Additions. *J. Org. Chem.* **2016**; *81* (17): 7419–7431.
43. Walvoord R., Huynh P., Kozlowski M. Quantification of Electrophilic Activation by Hydrogen-Bonding Organocatalysts *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**; *136* (45): 16055–16065.
44. Vazquez J., Luna S., Cruz D., Díaz H., Vallejo W., Silva R., Hernández S., Rocha T., Hernández M. The effect of chiral *N*-substituents with methyl or trifluoromethyl groups on the catalytic performance of mono- and bifunctional thioureas. *Org. Biomol. Chem.* **2019**; *47* (17): 10045-10051.