



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE TIOUREAS QUIRALES CON EL FRAGMENTO (S)-1-
ARIL-2,2,2-TRIFLUOROETIL Y SU APLICACIÓN EN EL
RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE CARBOXILATOS**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA**

PRESENTA

KARLA ELISA TREJO HUIZAR



MÉXICO, D.F.

2013

JURADO ASIGNADO:



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.

PRESIDENTE: **Profesor: Consuelo García Manrique**
VOCAL: **Profesor: Ana Adela Sánchez Mendoza**
SECRETARIO: **Profesor: Marcos Hernández Rodríguez**
1° SUPLENTE: **Profesor: Irene Sara Audelo Méndez**
2° SUPLENTE: **Profesor: Simón Hernández Ortega**

EL PRESENTE TRABAJO FUE DESARROLLADO EN EL LABORATORIO 1-2 DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Marcos Hernández Rodríguez

SUSTENTANTE:

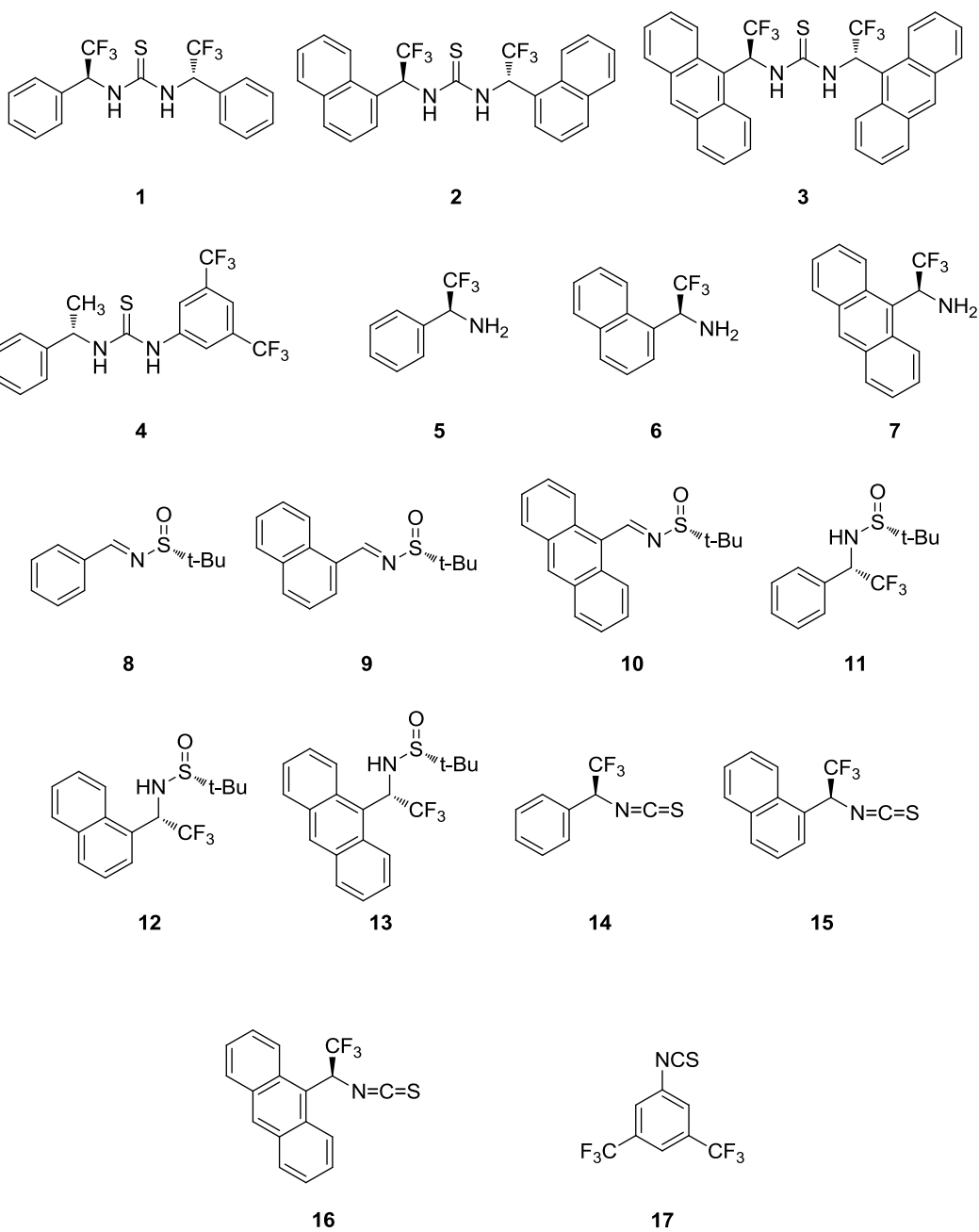
Karla Elisa Trejo Huizar

Índice de abreviaturas

AcO ⁻	Acetato
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Aromático
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
δ	Desplazamiento químico
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EMAR	Espectroscopía de masas de alta resolución
EM-EI	Espectroscopía de masas por impacto electrónico
Equiv.	Equivalentes
Et ₃ N	Trietilamina
Exp.	Experimento
H _n	Numero de hidrógeno
H _m	Hidrógeno meta
H _o	Hidrógeno orto
H _p	Hidrógeno para
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K _a	Constante de asociación
K _R	Constante de asociación con el isómero (<i>R</i>) del mandelato
K _S	Constante de asociación con el isómero (<i>S</i>) del mandelato
NaSO ₄ anh.	Sulfato de sodio anhidro
NBu ₄ ⁺	Tetrabutil amonio
N.R.	No hay reacción

Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
r.d.	Relación diastereomérica
RMN	Resonancia magnética nuclear
S	Selectividad
TA	Temperatura ambiente
TBAT	Difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
Temp.	Temperatura
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMSCF ₃	Trifluorometil trimetilsilano
UV-VIS	Ultravioleta-visible
X _{AcO} -+NBu ₄	Fracción mol de acetato de tetrabutilamonio

Índice de compuestos



Nombre de compuestos

- (1) 1,3-bis((S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)tiourea
- (2) 1-3,bis((S)-2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etil)tiourea
- (3) 1,3-bis((S)-1-(9antraceni)-2,2,2-trifluoroetil)tiourea
- (4) (S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea
- (5) (S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletilamina
- (6) (S)-2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etilamina
- (7) (S)-1-(9-antraceni)-2,2,2-trifluoroetanamina
- (8) (R, E)-N-benciliden-2-metilpropano-2-sulfinamida
- (9) (R, E)-N-(1-naftil-metiliden)-2-metil-propano-2-sulfinamida
- (10) (R-E)-N-(9-antraceni-metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida
- (11) (R)-2-metil-N-((S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)propano-2-sulfinamida
- (12) (R)-2-metil-N-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(1 naftil-etil))propano-2-sulfinamida
- (13) (R)-N-((S)-1-(9-antraceni)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida
- (14) (2,2,2-trifluoro-1-isotiocianatoetil)benceno
- (15) 1-(2,2,2-trifluoro-1-isotiocianatoetil)naftaleno
- (16) 9-(2,2,2-trifluoro-1-isotiocianatoetil)antraceno
- (17) 1-isotiocianato-3,5-bis(trifluorometil)benceno

Contenido

Índice de abreviaturas	3
Índice de compuestos	5
Nombre de compuestos	6
1. Introducción y antecedentes	9
2. Objetivos	16
2.1 Objetivo general	16
2.2 Objetivos particulares.....	16
3. Resultados y discusión	17
3.1 Síntesis de tioureas quirales con el fragmento trifluorometilo	17
3.2 Reconocimiento molecular de carboxilatos	22
4. Conclusiones.....	39
5. Procedimiento experimental.....	40
5.1 Aspectos generales.....	40
5.2 Métodos de síntesis	42
5.2.1 Procedimiento general para la síntesis de sulfinamidas 8 a 10.	42
5.2.2 Procedimiento general para la adición diastereoselectiva del reactivo de Ruppert-Prakash. Sulfinilamidas 11 a 13	44
5.2.3 Procedimiento general para la obtención de las 2,2,2-trifluoro-1-arilaminas 5 a 7	46
5.2.4 Procedimiento general para la obtención de los isotiocianatos 14 a 17	48

5.2.5 Procedimiento general para la obtención de las tioureas 1 a 4	50
Glosario	54
Anexo I. Desarrollo para el cálculo de la constante de asociación K_a	55
Anexo II. Síntesis asimétrica de (9-antracencil)etilamina y su análogo trifluotometil vía adición nucleofílica de <i>ter</i> -butilsulfinil imina.	58
Anexo III. Manuscrito enviado y aceptado.....	59

1. Introducción y antecedentes

Los trabajos de Cram, Pedersen y Lehn iniciaron un nuevo campo de la química que les condujo a ser ganadores del premio nobel de Química de 1987, Jean-Marie Lehn llamó a este campo "química supramolecular". Esta área se ocupa de las entidades formadas por la asociación de dos o más especies químicas que se mantienen unidas por fuerzas no covalentes de unión, tales como puentes de hidrógeno, la interacción dipolo-dipolo, fuerzas de van der Waals, e interacciones π - π . La diferencia radica en que la química molecular clásica estudia las características y reactividad de las moléculas construidas a partir de átomos unidos por enlaces covalentes mientras que la química supramolecular estudia moléculas que se unen no covalentemente para formar supramoléculas. Como ejemplo de moléculas se pueden presentar algunas estructuras tan sencillas como el metano, el mentol o tan grandes y complicadas como el colesterol y la brevetoxina B (poliéter con 11 anillos fusionados y 22 estereocentros). Como ejemplo de supramoléculas se pueden tener estructuras tan simples como el dímero del ácido acético, una porfirina (huésped) unida a una porfirina macrocíclica con zinc (anfitrión),¹ o el cucurbit[5]uril unido al ion cloruro, el cual fue descrito como un giroscopio molecular² (Fig. 1). Su investigación se ha ampliado desde reconocimiento molecular hasta la catálisis supramolecular y los procesos de transporte a través de membranas. J. M. Lehn también definió a la química supramolecular como "la química más allá de la molécula, la ciencia dedicada a las interacciones no covalentes entre moléculas".

En el año de 2011, en el marco del año internacional de la Química la revista *Chemical Communications* dedicó un importante número sobre Química Supramolecular³ en el cual los editores postularon la definición siguiente:

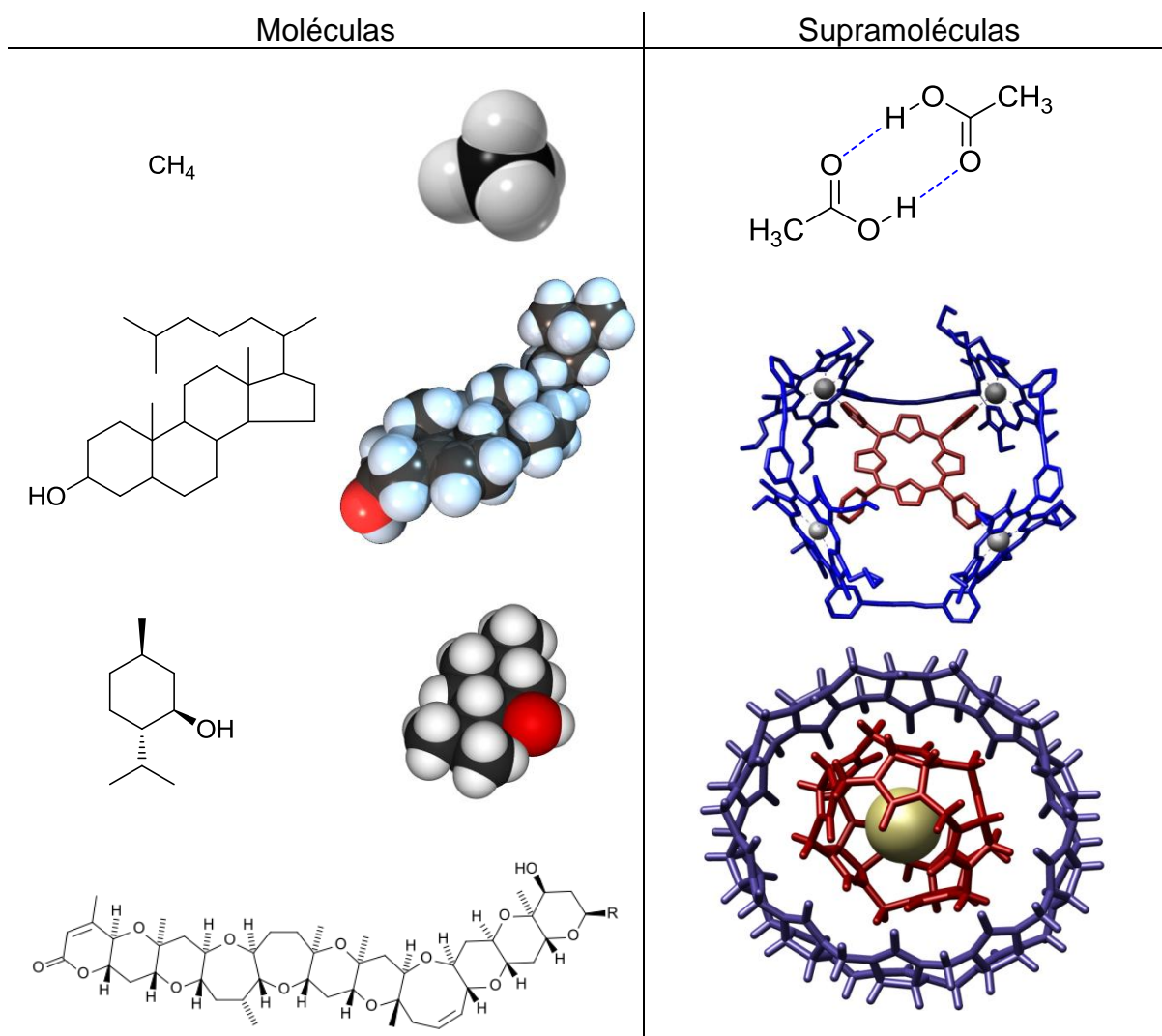
¹ Anderson, S., Anderson, H. L., Bashall, A., McPartlin, M., Sanders, J. M. *Angew Chem Int Edit* **1995**, *34*, 1096

² Day, A. I., Blanch, R. J., Arnold, A. P., Lorenzo, S., Lewis G. R., Dance, I., *Angew Chem Int Edit* **2002**, *41*, 275.

³ Gale, P. A., Sessler, J. L., Steed, J. W., *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 5931.

“La Química Supramolecular es todo acerca de las interacciones entre moléculas: cómo se reconocen entre ellas”



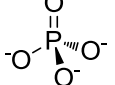



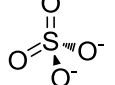
Figura 1. Moléculas y supramoléculas



Dentro de las subdisciplinas de la química supramolecular se encuentra el reconocimiento molecular. El reconocimiento molecular es una interacción específica entre dos moléculas, las cuales son complementarias en sus características geométricas (como dos piezas de rompecabezas).

La interacción para el reconocimiento molecular se basa en un receptor (anfitrión) y un huésped. Estas especies pueden ser neutras o cargadas. En el caso de huéspedes con carga positiva (metales), se han llevado a cabo muchos estudios para reconocerlos de manera selectiva. Por el contrario el reconocimiento de aniones es un campo mucho más nuevo y presenta algunos problemas en su estudio como (1) variedad en sus geometrías (figura 2), (2) radios iónicos mayores, (3) sensibilidad al pH y (4) son especies fuertemente solvatadas.⁴

Figura 2. Variedad de geometrías para distintos aniones

Esférico	Lineal	Trigonal	Tetraédrica
			
	${}^{-}\text{N}=\text{C}=\text{O}$		
	${}^{-}\text{N}=\text{N}^{+}:\text{N}^{-}$		

Los aniones son de gran importancia en la vida cotidiana pues juegan un rol vital en muchos procesos tanto biológicos, químicos y ambientales.⁵ Dentro de los aniones los iones carboxilato tienen primordial importancia en sistemas biológicos debido a su presencia en aminoácidos y fármacos. Algunos de los receptores de carboxilatos son (tio)ureas, guanidinas, amidas de ácidos isoftálicos y amidas de bencenos trisustituidos (figura 3).

Los iones carboxilato (presentes a pH fisiológico) pueden provenir de ácidos quirales. Los enantiómeros de éstos pueden presentar propiedades diferentes e incluso indeseables. Por mencionar algunos ejemplos; la D-asparagina tiene un sabor dulce mientras que la L-asparagina tiene un sabor amargo (esta fue una de

⁴ Sessler, Jonathan, L., et al. *Anion Receptor Chemistry*. UK, McMillan, 2006, 2.

⁵ Wenzel, M.; Hiscock, J. R.; Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 480.

las primeras observaciones de que los enantiómeros pueden mostrar diferencias en la acción biológica), el (*S*)-naproxeno es anti inflamatorio pero el (*R*)-naproxeno es hepatotóxico (figura 4).

Figura 3. Algunos ejemplos de receptores para carboxilatos

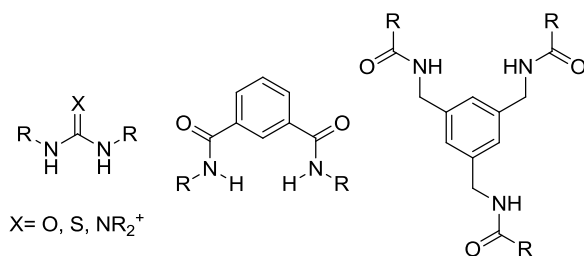
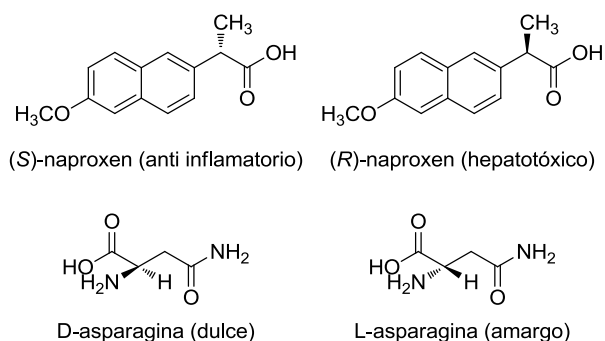


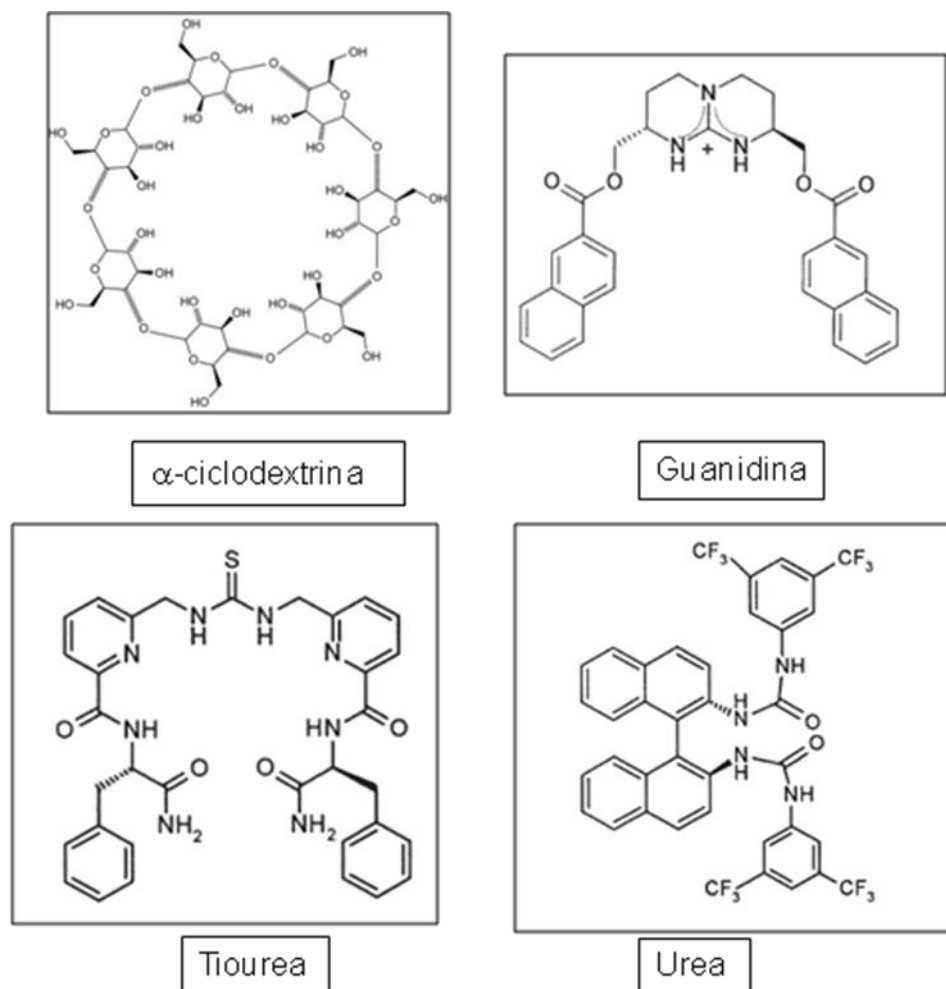
Figura 4. Estructuras enantioméricas de naproxen y asparagina.



La actividad biológica de cualquier sustancia quiral depende del acomodo tridimensional de sus sustituyentes. Conocer los factores necesarios para reconocer de manera selectiva estos enantiómeros es un área vital para la investigación de modelos de fármacos y procesos biológicos así como en otras áreas que serían beneficiadas como la creación de nuevos catalizadores enantioselectivos o el transporte selectivo a través de membranas.

La base de cualquier reconocimiento quiral es la formación de complejos diastereoméricos con diferentes estabilidades, estos complejos se forman por el receptor quiral (anfitrión) y un sustrato quiral (huésped) (figura 5).

Figura 5. Estructuras para reconocer enantiómeros de carboxilatos.

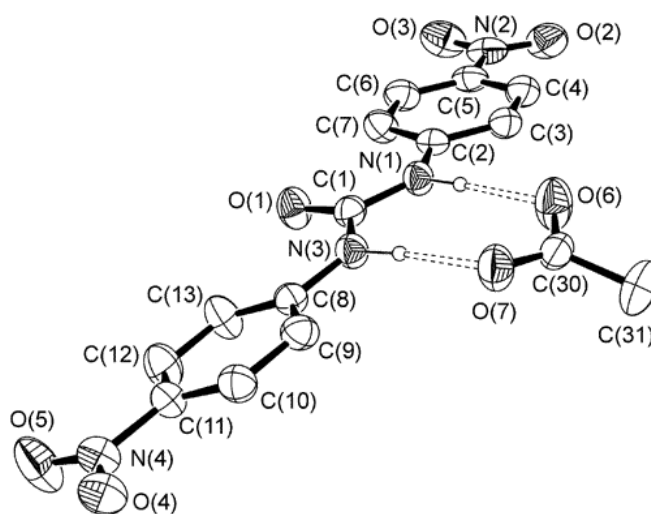


Algunos ejemplos de receptores de carboxilatos quirales son las ciclodextrinas, que son macrociclos compuestos de unidades quirales de glucopiranososa, las cuales muestran alta selectividad entre los enantiómeros, se ha comprobado que el reconocimiento molecular ocurre fuera de la cavidad de la molécula. Otras moléculas sintéticas capaces de reconocer enantiómeros de carboxilatos son las guanidinas, y (tio)ureas con simetría C_2 como las mostradas en la figura 5.⁶

⁶ Stibor, I; Zlatusková, P., *Top. Curr. Chem.*, Stibor, I. Ed., **2005**, 255, 31.

En el caso de (tio)ureas simples (es decir sin otros puentes de hidrógeno extra para donar) se conoce que la estequiometría con carboxilatos es 1:1. También se ha logrado identificar esta estequiometría empleando rayos X con la *N,N'*-bis-(4-nitrofenil)urea con el acetato de tetrabutil amonio (figura 6).⁷

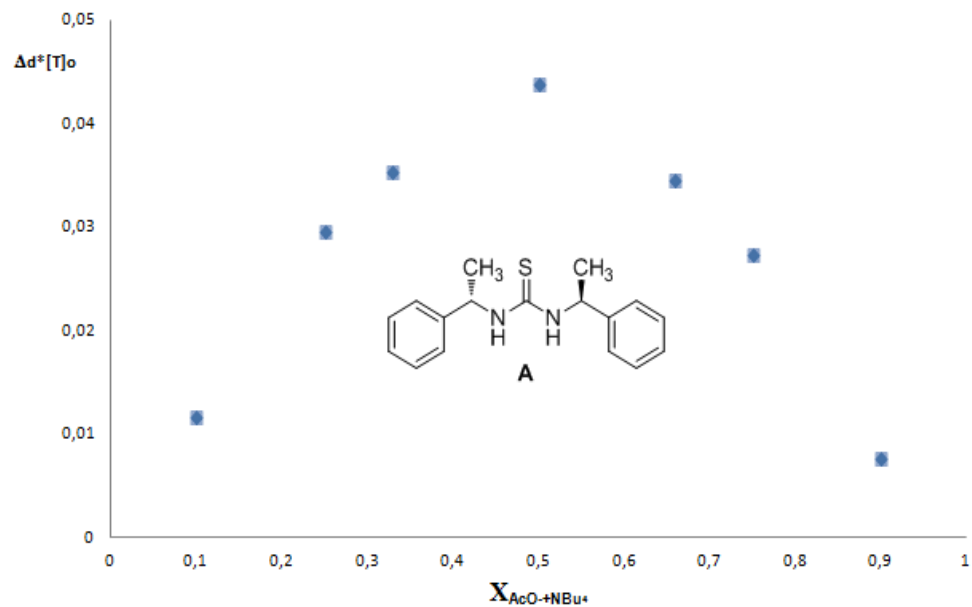
Figura 6. Estructura de rayos X del complejo acetato- *N,N'*-bis-(4-nitrofenil)urea



En nuestro grupo de investigación se está llevando a cabo el estudio de carboxilatos quirales y tioureas con el fragmento 1-aril-etilo. La curva de Job con la tiourea **A** con el acetato de tetrabutil amonio muestra una estequiometría 1:1 confirmando lo reportado en la literatura (figura 7).

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

Figura 7. Curva de Job para la tiourea A con $\text{AcOEt}^-\text{NBu}_4^+$



En esta presente tesis se sintetizaron tioureas con el fragmento trifluorometilo debido a que por medio del efecto inductivo aumentan la acidez de los hidrógenos de los grupos NH y por consecuencia su capacidad para donar puentes de hidrógeno.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

- Sintetizar tioureas quirales con el fragmento trifluorometilo, capaces de discriminar enantiómeros de carboxilatos.

2.2 Objetivos particulares

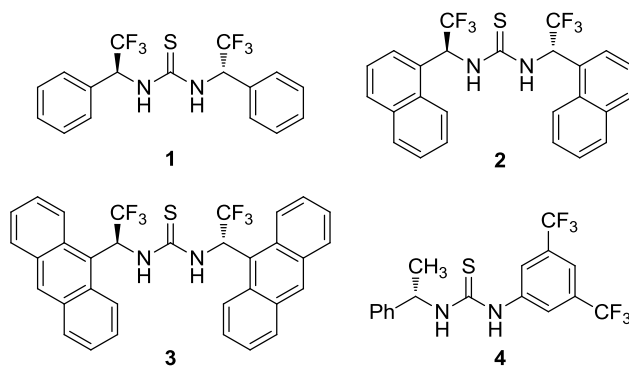
- Sintetizar nuevas aminas quirales enantiopuras, precursoras de tioureas no disponibles comercialmente.
- Evaluar el efecto de grupos α -trifluorometilo en la asociación con los carboxilatos
- Evaluar la enantiodiscriminación del mandelato por tioureas con C_2 y sin C_2 .
- Estudiar el efecto del tamaño del grupo arilo en las tioureas.

3. Resultados y discusión

3.1 Síntesis de tioureas quirales con el fragmento trifluorometilo

Las tioureas 1,3 disustituidas que se estudiaron contienen un eje de simetría C_2 con sustituyentes 1-aryl-2,2,2-trifluoroetil (**1-3**), para estudiar el efecto que tiene el tamaño del grupo arilo se empleó fenilo, 2-naftilo y 9-antraceno. A efecto de comparación también se preparó la tiourea **4** sin simetría C_2 (esquema 1).

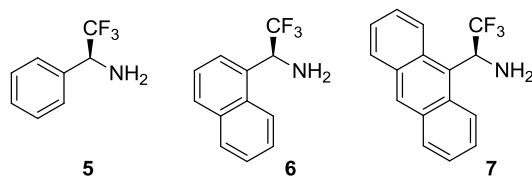
Esquema 1. Tioureas quirales sintetizadas 1-4.



Las tioureas se sintetizaron a partir de las aminas quirales **5** a **7** (esquema 2), las cuales no son comercialmente disponibles por lo que se tuvieron que obtener en el laboratorio de manera enantiopura.⁸

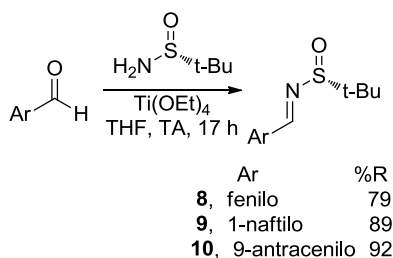
⁸ Hernández-Rodríguez, M.; Castillo-Hernández, T.; Trejo-Huizar, E.; *Synthesis* **2011**, 2817

Esquema 2. Aminas precursoras de tioureas quirales



Una metodología exitosa para la síntesis de aminas quirales es el uso de la *tert*-butilsulfonamida de Ellman,⁹ que es un buen auxiliar quiral para inducir selectividad y fácil de remover. La síntesis comienza con la condensación del aldehído correspondiente y la (*R*)-sulfonamida en presencia de tetraetóxido de titanio, obteniendo las sulfiniliminas en buenos rendimientos. (Esquema 3)

Esquema 3. Síntesis de sulfinilimina

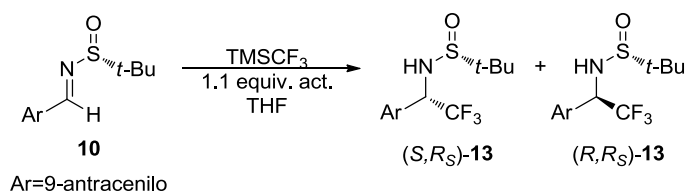


Después haber obtenido las sulfiniliminas se procedió a la adición diastereoselectiva del grupo trifluorometilo. Para probar condiciones de reacción se utilizó la imina con 9-antracenoil y el reactivo de Ruppert-Prakash como fuente nucleofílica del trifluorometilo, en la literatura se encontró reportada la activación

⁹ Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A., *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.

del reactivo mediante cantidades estequiométricas de difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio (TBAT)¹⁰ y fluoruro de tetrametil amonio.¹¹

Tabla 1. Adición de TMSCF₃ a la sulfinilimina 10



Experimento	Activante	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	r.d. (S,R _S):(R,R _S)
1	TBAT	-50	3	90	99:1
2	TBAT ^a	-50 ^b	3	97	99:1
3	TBAF	-50	3	NR	---
4	CsF ^c	20	2	87	93:7
5	CsF ^c	-20	24	33	92:8
6	K ₂ CO ₃ ^d	20	24	10	N.D.
7 ^e	K ₂ CO ₃	20	60	64	95:5
8 ^e	K ₂ CO ₃ ^f	20	24	67	95:5
9	AcONBu ₄ ^a	-50 ^b	3	61	96:4

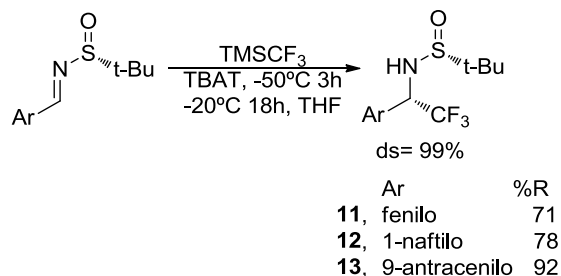
^a El experimento se hizo con 0.2 equiv. de activante. ^b Se calentó a -20 °C y se dejó en agitación durante 20 h. ^c Mezcla de disolventes DMF/THF 1:1. ^d El experimento se hizo con 0.1 equiv. ^e DMF como disolvente. ^f Se añadió un equiv. de bromuro de tetrabutilamonio

¹⁰ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 589.

¹¹ Estivill, C.; Mendizabal, J.; Virgili, A.; Monteagudo, E.; Flor, T.; Sánchez-Ferrando, F.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 171.

En las condiciones descritas en la literatura con TBAT obtenemos muy buenos resultados en tiempos cortos de reacción (tabla 1, exp. 1) , explorando condiciones para disminuir la cantidad de activante se logró disminuir al 20% con un aumento en la temperatura y tiempo de reacción con excelentes resultados (tabla 1, exp. 2), con fluoruro de tetrabutil amonio (TBAF) no se observó reacción (tabla 1, exp. 3) probablemente porque el reactivo estaba hidratado lo que descompone el reactivo de Ruppert-Prakash, con fluoruro de cesio se obtuvo una selectividad inferior incluso a -20°C (tabla 1 exp. 4 y 5), se probó con carbonato de potasio ya que se ha reportado a la adición de trimetil trifluorometil silano (TMSCF₃) para cetonas¹² pero con nuestro sustrato hubo poca activación (tabla 1, exp. 6 a 8), se mejoró la velocidad de reacción si además del carbonato de potasio se adiciona bromuro de tetrabutilamonio al cual por intercambio iónico se obtiene el carbonato de tetrabutil amonio que es más soluble (tabla 1 exp. 8) aunque la relación diastereómerica no cambió. Con el acetato tetrabutilamonio a pesar de que se logró activar mejor el reactivo alquilante, la relación diastereomerica no es tan buena como lo es para el TBAT. Por lo que se decidió utilizar TBAT debido a que proporcionó la mejor diastereoselectividad y rendimiento, empleando las condiciones del experimento 2 para las otras sulfinilimas (esquema 4).

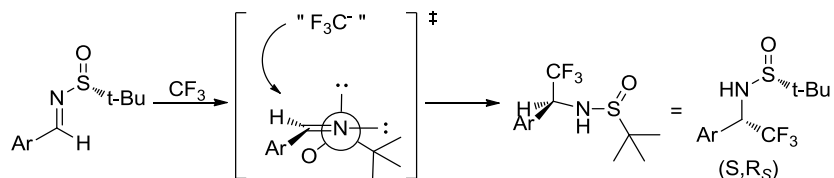
Esquema 4. Adición del grupo trifluorometilo



¹² Prakash, G. K. S.; Panja, C.; Vaghoo, H.; Surampudi, V.; Kultyshev, R.; Mandal, M.; Rasul, G.; Mathew, T.; Olah, G. A. J. Org. Chem. **2006**, 71, 6806

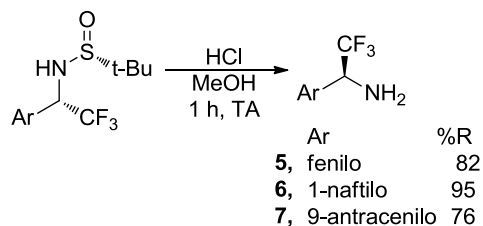
La conformación de mínima energía de la sulfinilimina es donde los dipolos del sulfonilo y la imina se anulan, dejando que el terbutilo bloqueando la cara *Si* (parte inferior del estado de transición del esquema 5) y disponible la cara *Re* (parte superior del estado de transición del esquema 5) dando como producto el estereocentro con configuración *S*.

Esquema 5. Adición de grupo trifluorometilo



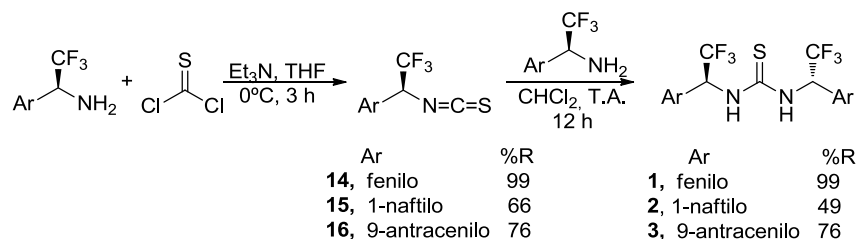
Una vez hecha la adición del fragmento trifluorometilo se desprotegió la amina quiral bajo condiciones ácidas, obteniendo las aminas **5** a **7** (esquema 6).

Esquema 6. Eliminación ácida del auxiliar quiral



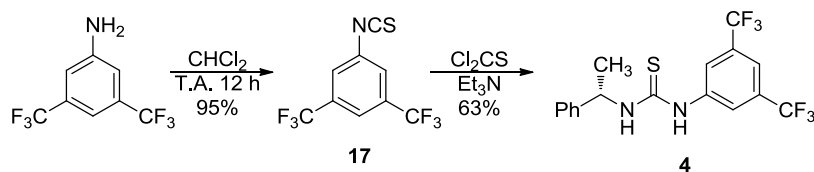
La tiourea quiral se puede obtener en un solo paso a partir de la amina pero debido a problemas de reproducibilidad donde en algunas ocasiones el isotiocianato era el producto principal, se decidió preparar el isotiocianato primero y posteriormente hacerlo reaccionar con la amina quiral. De esta manera se obtuvieron las tioureas quirales con un buen rendimiento (esquema 7).

Esquema 7. Condiciones óptimas para la síntesis del isotiocianato y posterior obtención de la tiourea quiral.



Se quería tener una comparación con una tiourea sin simetría C_2 , para ello se decidió emplear de un lado el fragmento 3,5-bis(trifluorometil)-fenil el cual se sabe que aumenta la acidez del N-H y por lo tanto su capacidad de donar puentes de hidrógeno. Del otro lado se empleó una amina quiral, análoga estructuralmente a las que se manejaron pero sin el fragmento trifluorometilo. La síntesis del compuesto **4** comienza con la anilina comercialmente disponible, la cual se convierte al isotiocianato **17** y posteriormente con la amina conduce a la tiourea **4** (esquema 8).

Esquema 8. Obtención de la tiourea sin simetría C_2

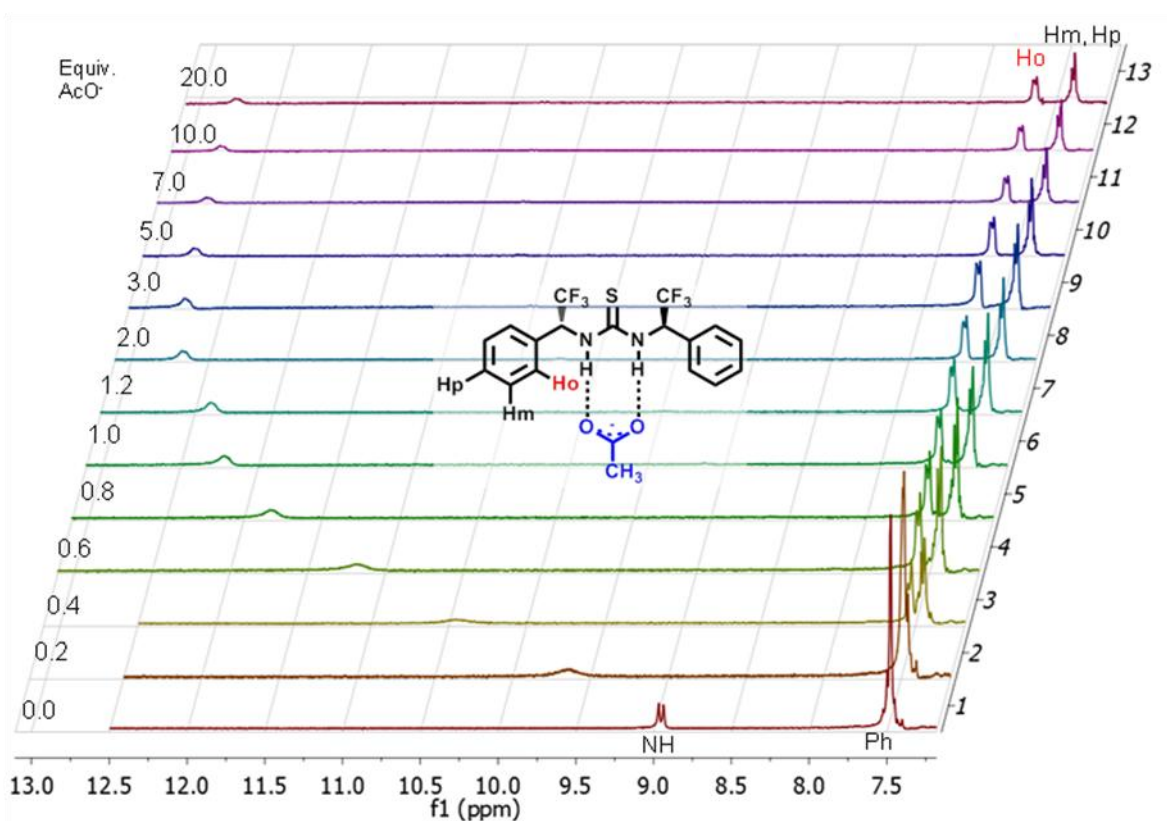


3.2 Reconocimiento molecular de carboxilatos

Para el reconocimiento molecular se llevó a cabo la medición de la estabilidad de los aductos tiourea-carboxilato mediante la medición de su constante de asociación. Para ello se realizaron titulaciones en RMN 1H con la tiourea correspondiente ($C=10$ mM, $DMSO-d_6$) y adiciones sucesivas del carboxilato de tetrabutilamonio. Se estudió el anión acetato como modelo de complejación y los mandelatos en sus dos configuraciones.

Para la tiourea **1** con \leftrightarrow el anión acetato se observa que aumenta el desplazamiento químico del NH de 9.57 ppm hasta llegar a un valor constante de 12.84 ppm, que representa el desplazamiento químico del aducto tiourea-acetato. Desde el comienzo no se observa esta señal en 12.8 ppm debido al intercambio rápido tiourea libre tiourea-carboxilato y por lo tanto se observa el promedio de las señales (en un intercambio lento se verían las dos señales desde el comienzo de la titulación) (figura 8).

Figura 8. Titulación en RMN ^1H de la tiourea **1 con AcO^+NBu_4**



La resonancia magnética nuclear también sirvió para elucidar elementos estructurales de los aductos:

La tiourea es una molécula conformacionalmente flexible y por ello las señales anchas, por el contrario el aducto supramolecular muestra multipletes definidos lo cual indica que es conformacionalmente rígido.

Los hidrógenos orto del fenilo se encuentran a mayor desplazamiento químico por una interacción tipo puente de hidrógeno C-H---O.

Cuando se evaluaron las tioureas **2** y **3** con AcO^- , se observa que muestran un corrimiento en el desplazamiento químico del NH (figura 9 y 10). Al igual que en la tiourea **1** parece existir interacciones secundarias, los hidrógenos que se encuentran en proximidad con el carboxilato tienen mayor desplazamiento químico. Los hidrógenos en la posición 2 del naftilo en la tiourea **2** (figura 11), y los hidrógenos 8 del antraceno en la tiourea **3** (figura 9) y en la tiourea **3** los hidrógenos en posiciones 1 y 8 no fueron equivalentes, siendo uno de ellos el afectado por el carboxilato (figura 12).

Figura 9. Titulación en RMN ^1H para la tiourea 2 con AcO^-NBu_4

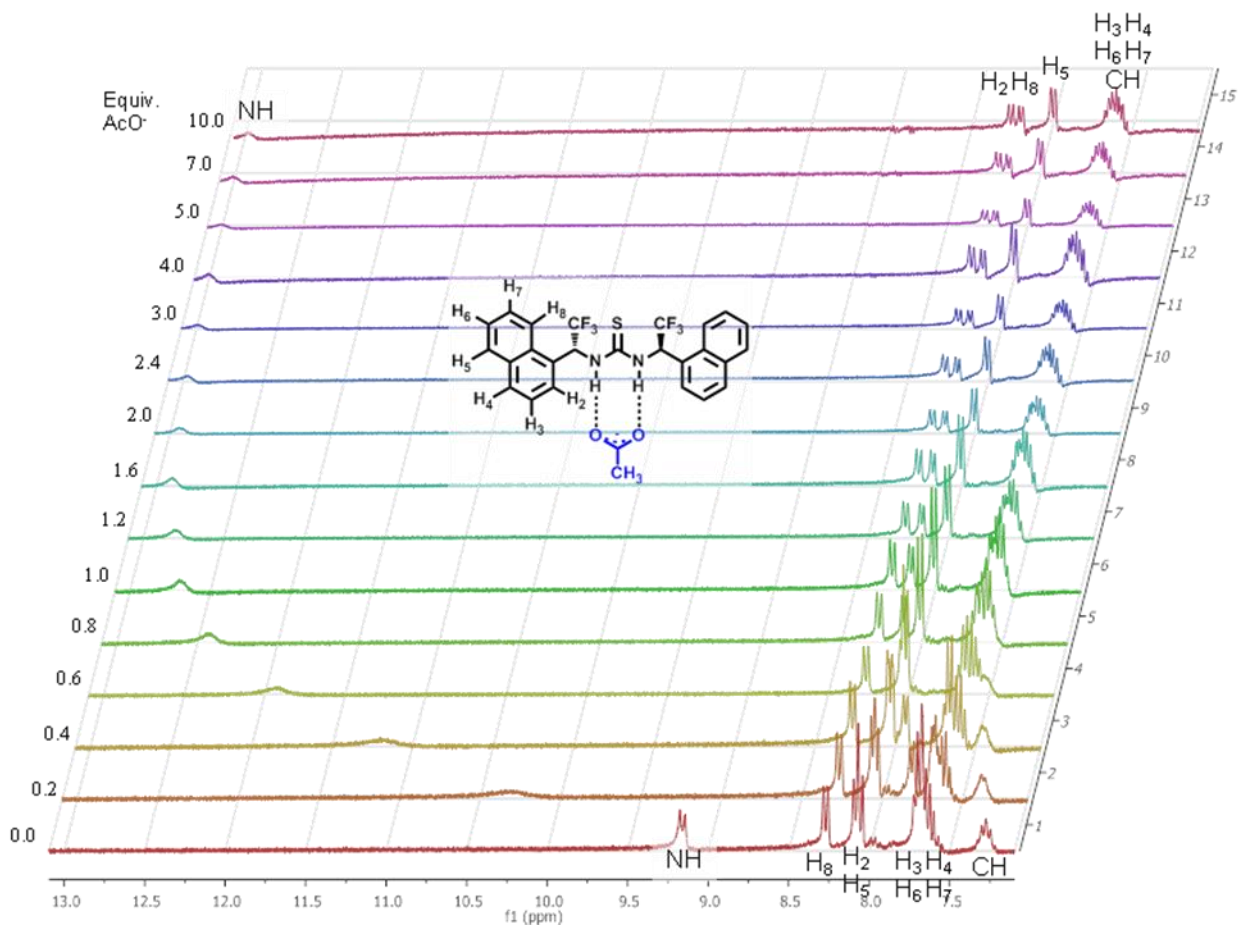
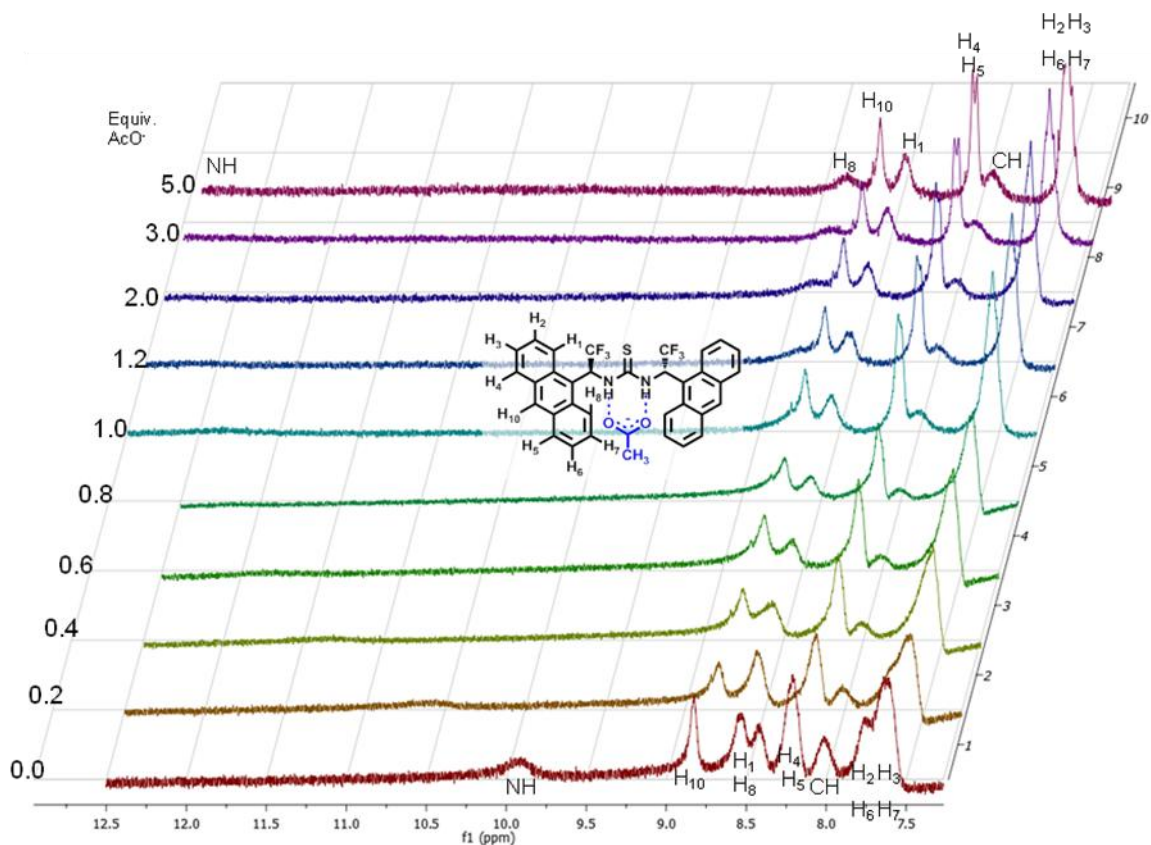


Figura 10. Titulación en RMN ^1H para la tiourea 3 con AcO^+NBu_4



Se asignaron los hidrógenos con base en la integración y el desplazamiento químico (figuras 11 y 12).

Figura 11. Comparación de la tiourea 2 con su aducto supramolecular con AcO^- .

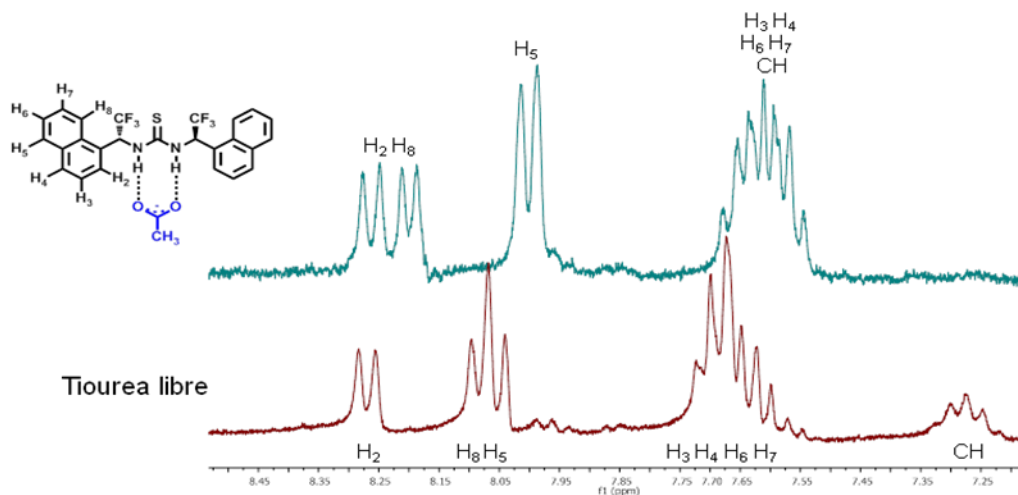
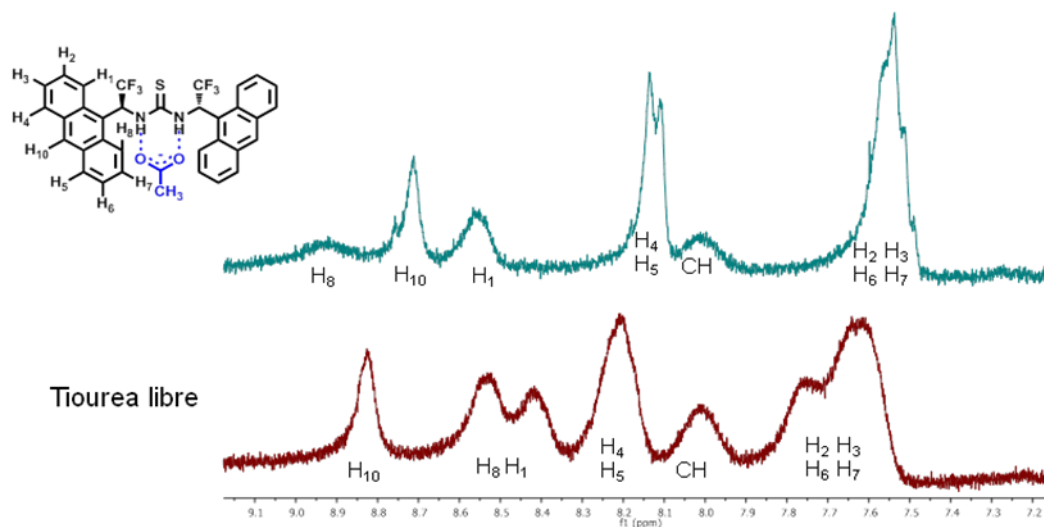


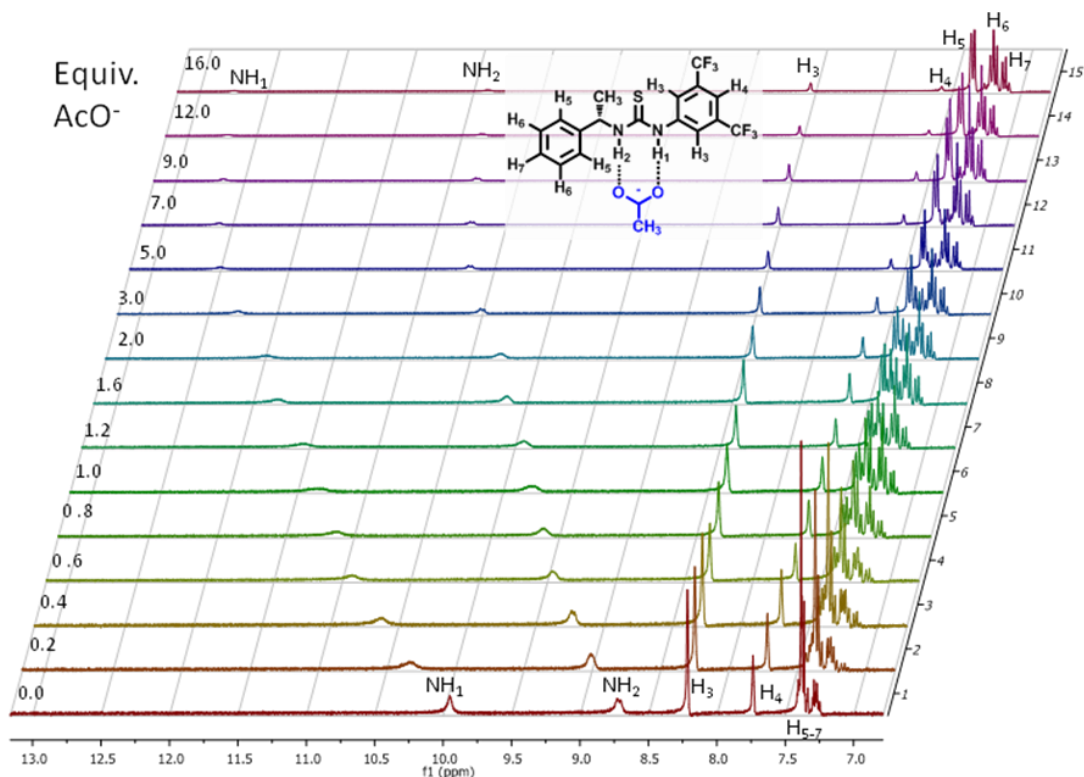
Figura 12. Comparación de la tiourea 3 con su aducto supramolecular con AcO^-



También la tiourea no simétrica **4**, los hidrógenos orto en los dos fenilos se desplazan a mayor frecuencia. La misma tendencia de multipletes definidos y en este caso la separación de hidrógenos orto, meta y para del fenilo indica una rotación restringida debido al puente de hidrógeno adicional entre los CH y el oxígeno. Schreiner et. al¹³ encontraron interacciones entre los hidrógenos orto del grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenil y los oxígenos de la molécula neutra, en este caso también observamos a la señal desplazándose 0.35 ppm. Con ésta tiourea, al inicio de la titulación se observan dos señales distintas para NH , la señal que se encuentra en 10 ppm es la del NH cercano al grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenil, por lo tanto la señal a 8.75 ppm corresponde al otro NH (figura 13).

¹³ K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919

Figura 13. Titulación en RMN ^1H de la tiourea 4 con AcO^+NBu_4



En la figura 14 se muestra el cambio en el desplazamiento químico del NH con el acetato. Al emplear los mandelatos quirales de tetrabutilamonio el fenilo del mandelato cubre las señales en la región de los aromáticos de la tiourea pero en la figura 15 se puede observar el cambio de desplazamiento de los NH y cómo las curvas son ligeramente diferentes para cada enantiómero.

Figura 14. Titulación para la formación de los aductos tiourea-acetato

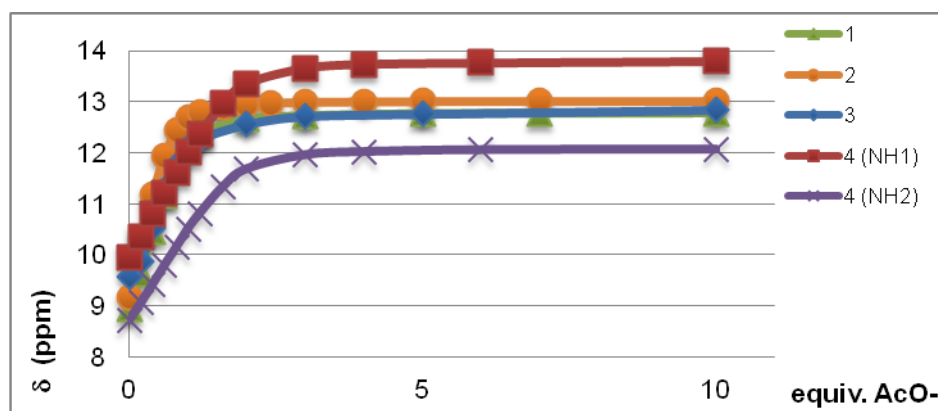
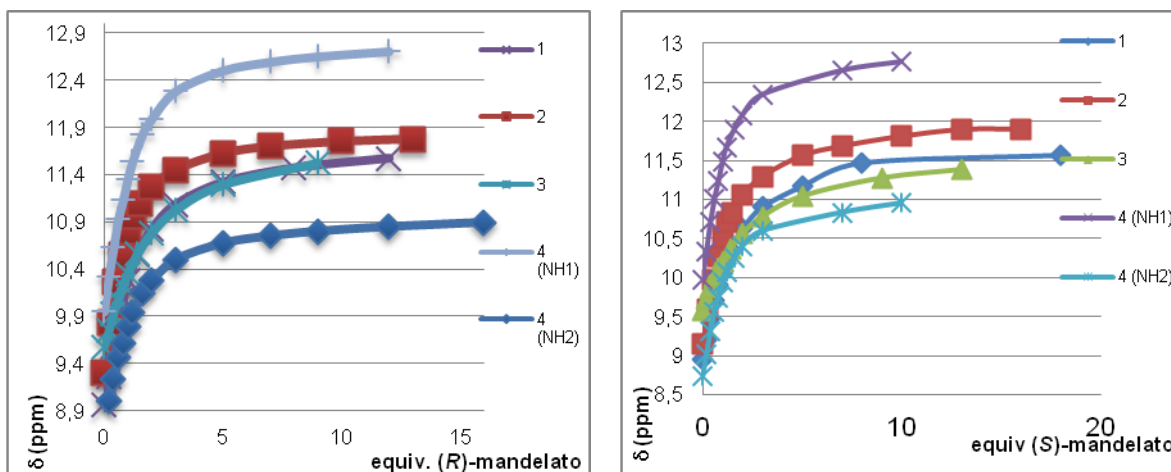


Figura 15. Titulación para las tioureas 1 a 4 con mandelato



Con los valores del desplazamiento químico del NH_2 , durante la titulación y concentración total de las especies se obtuvo la constante de asociación en cada caso mediante el programa WinEQNMR2 (ver anexo I para las expresiones matemáticas mediante las cuales se obtiene K_a). Éste programa también nos proporciona la gráfica del desplazamiento químico del NH_2 en función del $\text{AcO}^- \text{N}^+ \text{Bu}_4$ adicionado, los puntos son los datos experimentales y la línea son los desplazamientos químicos que predice la constante de asociación calculada (figura 16), en la parte superior se observa el error residual del cálculo. Así como un diagrama de especies durante la titulación (figura 17).

Figura 16. Gráfica de δ vs concentración de $\text{AcO}^- \text{N}^+ \text{Bu}_4$ para la tiourea 1

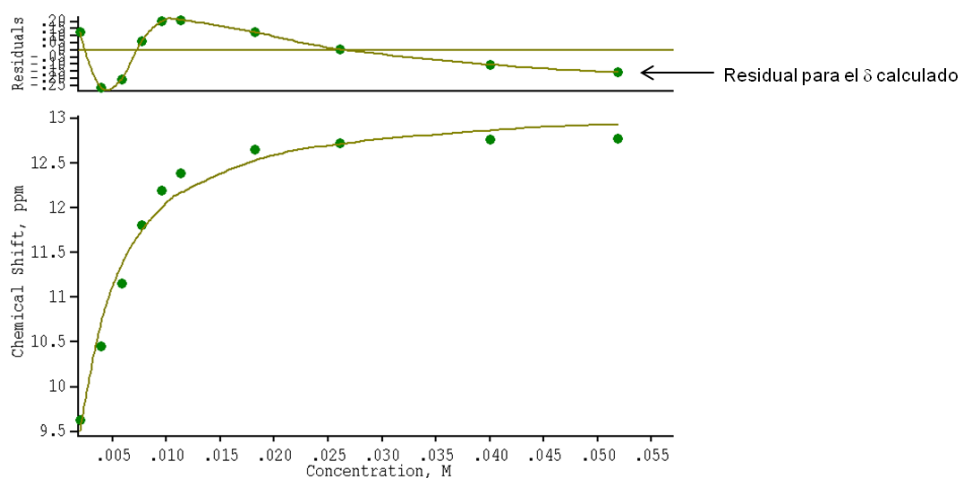


Figura 17. Diagrama de variación de concentraciones de las especies durante la titulación para la tiourea 1 con $\text{AcO}^- + \text{NBu}_4^+$

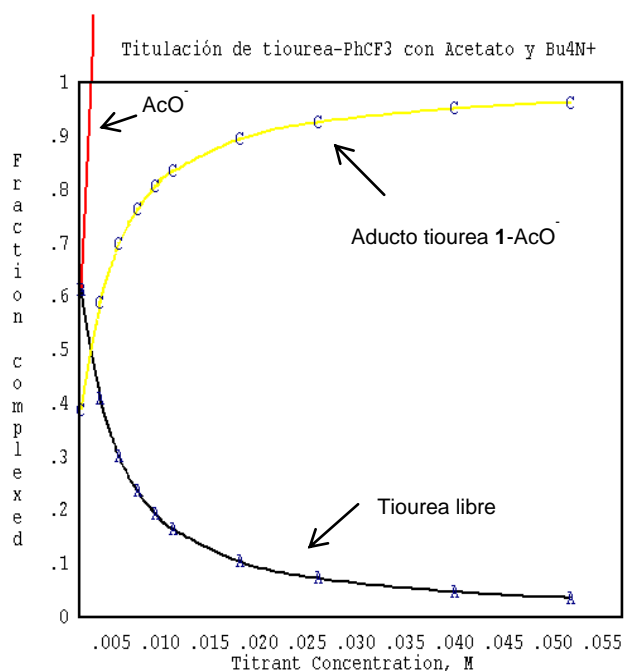


Tabla 2. Valores de las constantes de asociación para las tioureas sintetizadas.

Carboxilato Tiourea				S K_R/K_S
1	3440	171	104	1.7
2	8705	447	205	2.2
3	2288	76	55	1.4
4	260	166	198	0.8

De manera conjunta en nuestro grupo de investigación se estudian las tioureas sin trifluorometilo,¹⁴ comparando estos resultados con los obtenidos para las tioureas con el fragmento trifluorometilo las constantes de asociación son en promedio diez veces menor (ejemplo: análogo de la tiourea **1** con metilo en lugar

¹⁴ Ortíz, R. R.: tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM (en proceso).

de trifluorometilo tiene una constante de asociación con AcO^- $K_a = 227$, con (*R*)-mandelato $K_a = 10$, con (*S*)-mandelato $K_a = 12$, obteniendo una $S = 1.20$). También esta asociación mayor tiene por consecuencia una selectividad (*S*) mucho mayor, con estos resultados se comprueba que el fragmento trifluorometilo aumenta la acidez de los hidrógenos del NH y por consecuencia la capacidad para donar puentes de hidrógeno y por lo tanto forma complejos supramoleculares mas fuertes que conducen a una mayor enantiodiscriminación.

De los resultados de la tabla 2 se puede deducir que:

El anión acetato al ser de menor tamaño y no tener interacciones estéricas con la tiourea tiene constante de asociación mayor.

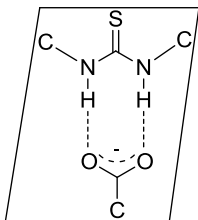
Las tioureas **1-3** con simetría C_2 tienen una mayor asociación porque los dos hidrógenos de los grupos NH son ácidos por el efecto inductivo que ejerce el grupo trifluorometilo en alfa. Por el contrario en la tiourea **4** solo un NH tiene ese efecto.

Se encontró que el 1-naftilo de la tiourea **2** tiene el tamaño adecuado para que exista una mayor asociación y enantiodiscriminación y la simetría C_2 es necesaria para discernir entre enantiómeros.

Para explicar el proceso por el cual se lleva a cabo la enantiodiscriminación de los mandelatos hay que entender la naturaleza de los aductos supramoleculares.

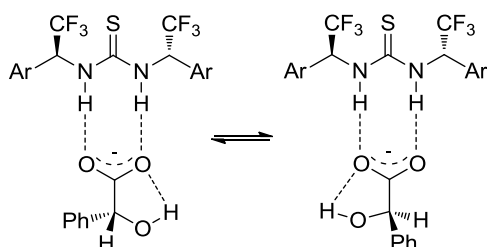
1. La tiourea es una molécula plana que genera 2 puentes de hidrógeno lineales con el carboxilato y por lo tanto, la tiourea y el carboxilato están en el mismo plano así como los carbonos que se unen a estos grupos funcionales (figura 18).

Figura 18. Plano en el que se encuentran tiourea y carboxilato.



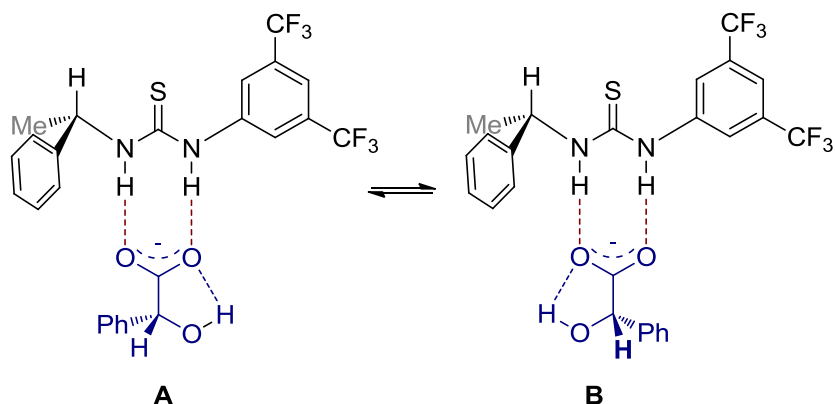
2. El puente de hidrógeno intramolecular del mandelato entre el OH y el carboxilato restringe a que existan sólo 2 conformeros para maximizar ese puente de hidrógeno. En ambos conformeros por la simetría C_2 de la tiourea sería el mismo aducto (figura 19).

Figura 19. Puentes de hidrógeno molecular para el mandelato y sus dos posibles conformeros.



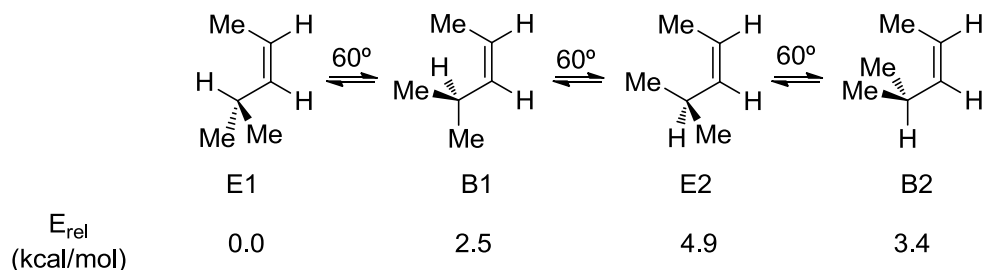
La tiourea **4** sin simetría C_2 no presenta reconocimiento de enantiómeros porque la rotación del enlace sencillo del mandelato genera dos conformeros distintos. En el isómero **A** la parte quiral de la tiourea esta interaccionando con la parte quiral del carboxilato lo cual es bueno para el reconocimiento, sin embargo en el isómero **B** la parte quiral del carboxilato interactúa ahora con la parte no quiral de la tiourea por lo que no presenta enantiodiscriminación, este isómero por efectos estéricos parece ser el isómero más estable (figura 20).

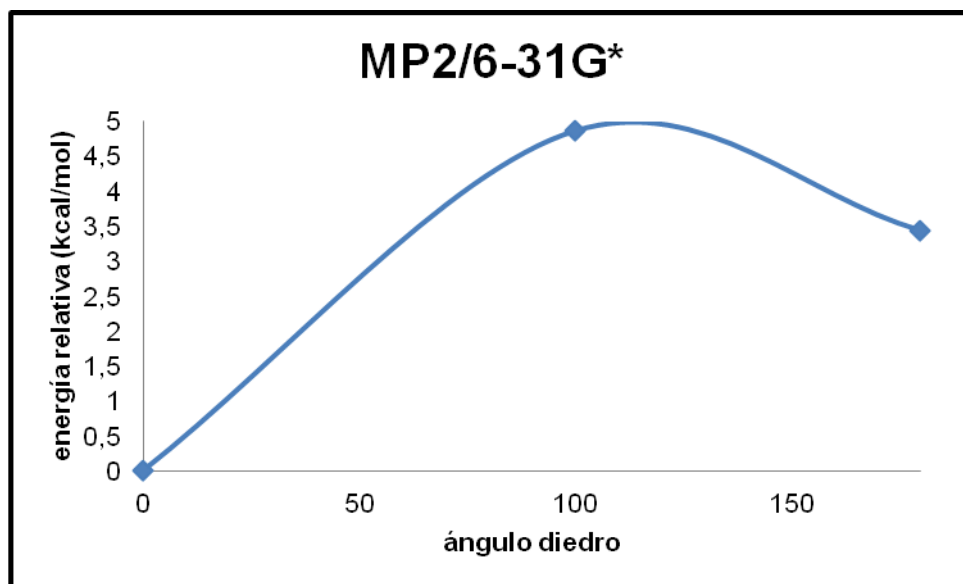
Figura 20. Interacción de la tiourea 4 con el isómero del (*R*)-mandelato y con el isómero del (*S*)-mandelato



3. Para explicar la conformación de los grupos aril etilo hay que explicar el efecto de tensión alílica, el cual se presenta en dobles enlaces o parcialmente dobles enlaces. Para ello se dará una breve explicación de este efecto, como modelo molecular se presenta al (*Z*)-4-metil-2-penteno (figura 21). La rotación del enlace sencillo C₃-C₄ podría parecer que es un rotor libre sin un mínimo de energía. Sin embargo, el análisis topográfico indica que existen 2 mínimos separados por aproximadamente 4 kcal/mol, lo cual a temperatura ambiente es una proporción 99:1. Por lo tanto es una molécula que puede rotar el enlace pero el 99% del tiempo se encuentra en la conformación E₁. En el sustituyente alílico a un doble enlace se prefiere la conformación E₁ porque se evita la repulsión estérica entre los metilos. A esta preferencia se le conoce como tensión alílica 1,3.

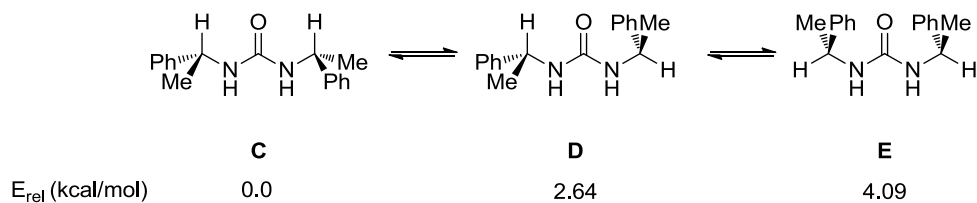
Figura 21. Efecto de tensión alílica en (*Z*)-4-metil-2-penteno





Este efecto también se presenta en dobles enlaces parciales como (tio)amidas, por ejemplo la urea *N,N'*-Bis[(*R*)-1-feniletil]urea¹⁵ la orientación del grupo 1-feniletilo cumple el efecto de tensión alílica posicionando los enlaces C-H *syn*-periplanar al segmento N-C=O. Esta conformación **C** es más estable que la conformación **D** por 2.64 kcal/mol y aun más estable que **E** por 4.09 kcal/mol por cálculos teóricos realizados mediante B3LYP/6-31G* (figura 22).

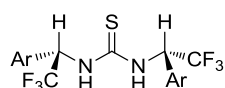
Figura 22. Preferencia conformacional para *N,N*-Bis[(*R*)-1-feniletil]propilenurea, (*R,R*)



¹⁵ Marcos Hernández-Rodríguez, Roberto Melgar-Fernández, Eusebio Juaristi, J. Phys. Org. Chem. **2005**; *18*: 792

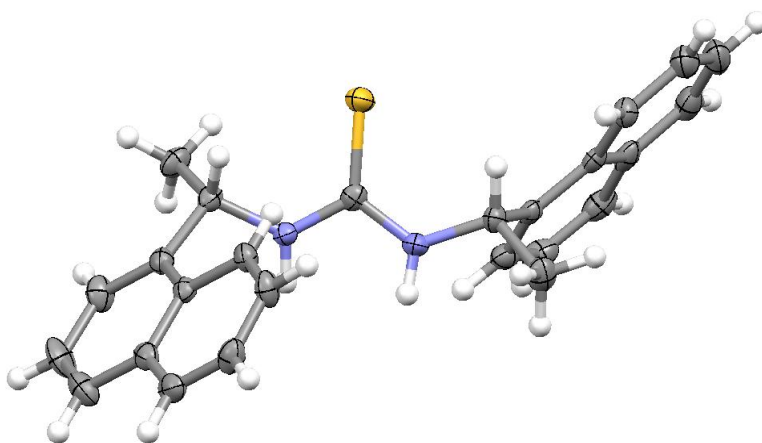
En nuestro caso la tiourea se comporta de manera semejante, el enlace C-H esta synperiplanar al fragmento N-C=S pues se minimiza la tensión alílica 1,3. Por el mismo efecto el grupo arilo se encuentra synperiplanar al enlace C-H (figura 23).

Figura 23. Preferencia conformacional para las tioureas sintetizadas.



Esta conformación se observa en el estado sólido de la tiourea sin trifluorometilo análoga a **2**¹⁶ (figura 24) y en la urea análoga de **1** sin trifluorometilo¹⁷ (Fig 25).

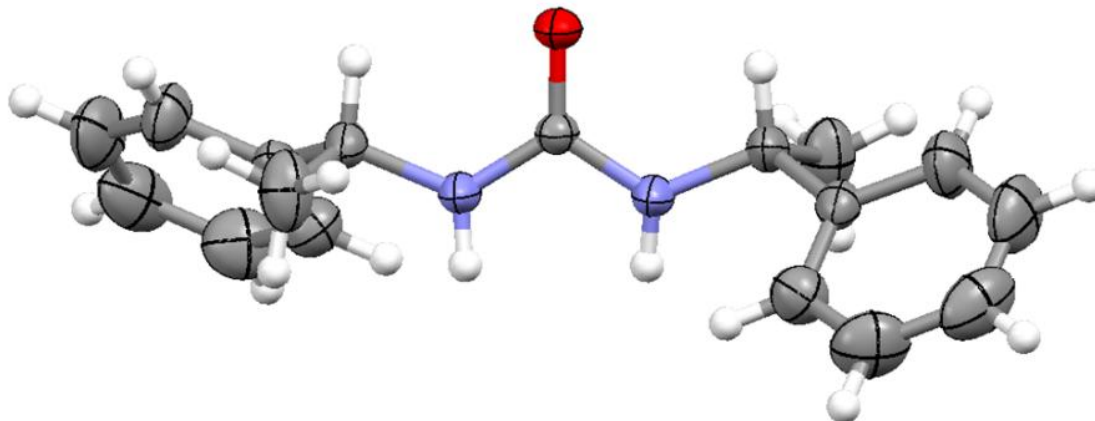
Figura 24. Tiourea análoga de 2 con sustituyentes metilo



¹⁶ El análisis de la estructura de rayos X de la urea análoga de la tiourea **3** está reportado en: M. Hernández-Rodríguez, R. Melgar-Fernández, E. Juaristi *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 792. Con número de deposición CCDC 263119.

¹⁷ Con número de deposición CCDC 605751 in: H. D. P. Ali, S. J. Quinn, T. McCabe, P. E. Kruger, T. Gunnlaugsson, *New. J. Chem.*, **2009**, *33*, 793-

Figura 25. Urea análoga de 1 con sustituyentes metilo



Los resultados muestran que las tioureas con C_2 la constante de asociación para el enantiómero (*R*) del mandelato es mayor respecto al enantiómero (*S*). Se propone que en el diastereómero (*S,S-R*) de las tioureas **1**, **2** y **3** los grupos arilos y el grupo fenilo del mandelato están localizados en el mismo lado del aducto en el que una interacción favorable $\pi-\pi$ en forma de “T”¹⁸ se lleva a cabo (figura 26). Por el contrario en el diastereómero (*S,S-S*) no ocurre esa interacción y por lo tanto la asociación es menor.

Esta explicación también se ve reflejada cuando se modelaron los aductos de la tiourea **3** con los mandelatos en B3LYP/6-31G(d,p) (figura 27) el cual muestra una mayor estabilidad al diastereoisómero (*S,S-R*) por 0.69 kcal/mol. Si se contrasta con la experimental de 0.45 kcal/mol no difieren significativamente.

¹⁸ C. R. Martinez, B. L. Iverson, *Chem. Sci.*, 2012

Figura 26. Reconocimiento molecular de carboxilato quiral con tiourea 3.

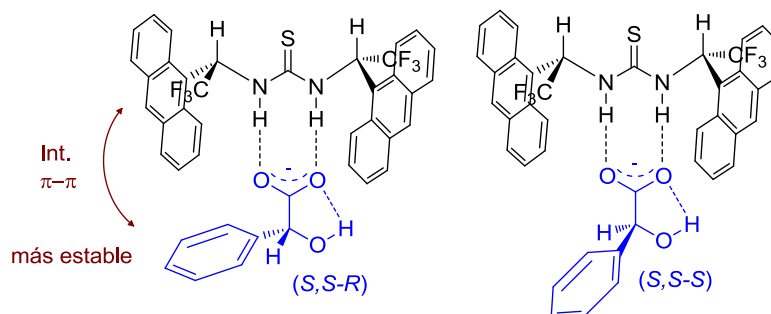
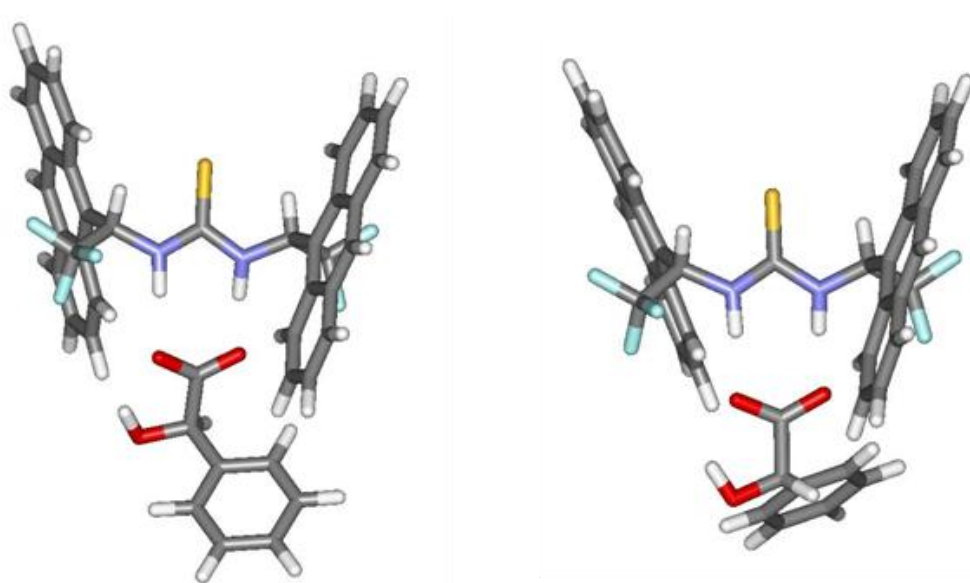


Figura 27. Modelo teórico para la tiourea 3 con mandelato.



Tradicionalmente para reconocer enantiómeros se ha empleado el modelo de tres puntos de contacto de Easson-Stedmann.¹⁹ Indica que se requieren tres sitios complementarios en el receptor (figura 28), en los estudios de esta tesis podemos concluir que no es el único mecanismo por el cual se reconocen enantiómeros si se tiene simetría C_2 en el receptor y un sustrato conformacionalmente restringido se reduce a 2 puntos de contacto (figura 29).

¹⁹ Esson L.H.; Stedman, E.; *Biochem. J.*, **1933**, 27, 1257.

Figura 28. Modelo de los tres puntos de contacto de Easson-Stedmann

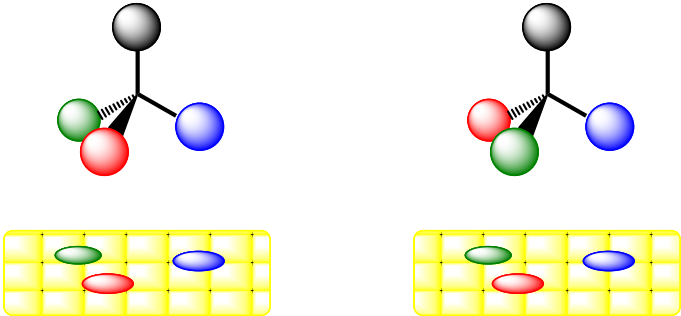
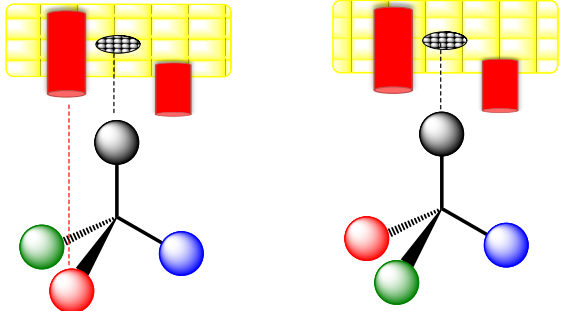


Figura 29. Modelo de los 2 puntos de contacto



4. Conclusiones

Se sintetizaron nuevas tioureas quirales con el fragmento trifluorometilo capaces de discriminar enantiómeros de carboxilatos. La adición de TMSCF_3 a la sulfonilimina **10** puede ser promovida exitosamente por varios activantes con buena selectividad pero sólo con TBAT se logró obtener la selectividad más alta.

La asociación con carboxilatos para las tioureas **1** y **3** es menor que para la tiourea **2**. La tiourea **2** tiene el tamaño ideal para el reconocimiento de carboxilatos. Las tioureas reconocen mejor el enantiómero (*R*) del mandelato que el (*S*)-mandelato debido a una interacción $\pi-\pi$. En la tiourea **4** que no tiene simetría C_2 no hay enantiodiscriminación.

Una conclusión importante es que se pueden reconocer enantiómeros con 2 puntos de contacto al contrario del tradicional modelo de 3 puntos de contacto.

5. Procedimiento experimental

5.1 Aspectos generales

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

Los disolventes empleados en todas las reacciones son grado reactivo. El THF fue primero destilado de hidróxido de potasio para posteriormente secarlo con sodio y benzofenona como indicador en condiciones anhidras bajo atmósfera de nitrógeno. Los disolventes empleados en todas las reacciones son grado reactivo. El THF fue primero destilado de hidróxido de potasio para posteriormente secarlo con sodio y benzofenona como indicador en condiciones anhidras con flujo de nitrógeno.

La purificación de todos los compuestos se llevó a cabo mediante cristalización o por cromatografía *flash* con sílica gel 60 (0.40-0.63 mm, 230-400 mesh), utilizando disolventes grado técnico, y el monitoreo de las reacciones se hizo por cromatografía en capa fina (TLC) sobre cromatofolios de sílica gel F₂₅₄ utilizando como agentes reveladores luz UV y en ocasiones vainillina o yodo.

El punto de fusión de los compuestos se determinó en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 343. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm), a la temperatura del

y compartimiento (25 °C). Las rotaciones específicas se reportan junto con la concentración de la muestra en g/100 mL, así como el disolvente empleado.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fueron obtenidos a 300 y 75 MHz, respectivamente, en un espectrómetro Varian Inova (300 MHz), Bruker Avance ó en un Jeol Eclipse (300 MHz). La determinación se hizo con cloroformo deuterado (CDCl_3) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm. La multiplicidad de las señales en espectros de RMN ^1H se indica con las abreviaturas (s) simple, (d) doblete, (t) triplete, (c) cuadruplete, (q) quintuplete, (m) multiplete y (a) ancha.

Las titulaciones se realizaron en RMN ^1H en el equipo Jeol Eclipse (300 MHz). En un tubo de resonancia se preparó una disolución de la tiourea correspondiente con una concentración de 0.2 M con $\text{DMSO-}d_6$ como disolvente, se calentó brevemente en caso de ser necesario, por otro lado, en un vial de 15 mL se pesó cuidadosamente el ácido carboxílico correspondiente y se le adicionó 1 mL de hidróxido de tetrabutil amonio, con la ayuda de un sonicador se formó el carboxilato deseado dejándolo durante 1 minuto aproximadamente hasta obtener una disolución homogénea, posteriormente se concentró en un rotavapor y se dejó en una bomba de vacío durante 20 minutos, después de los cuales se adicionó 0.5 mL de $\text{DMSO-}d_6$, se volvió a llevar la disolución al sonicador y se dejó por un minuto después del cual la disolución está lista para ser usada, se llevan ambas disoluciones al equipo. Para todas las titulaciones el primer espectro se hizo únicamente con la disolución de la tiourea y de manera consecutiva se fue agregando cierta cantidad de carboxilato (5 μL corresponden a 0.2 equivalentes de carboxilato), así hasta observar que el desplazamiento de la señal de NH no cambió.

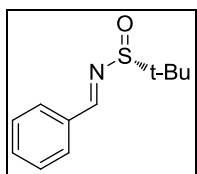
El análisis por espectrometría de masas se llevó a cabo en un equipo Jeol JMS-SX 102A o en un Jeol-AX 505 HA por impacto electrónico a 70 eV.

5.2 Métodos de síntesis

5.2.1 Procedimiento general para la síntesis de sulfinamidas **8** a **10**.

En un matraz redondo y bajo atmosfera de nitrógeno se colocó el aldehído correspondiente (38.5 mmol, 1.1 equiv.) y se disolvió en 77 mL de THF anhidro, se adicionaron 16 mL de tetraetóxido de titanio (77 mmol 2.2 equiv.) y posteriormente la sulfinamida de Ellman 7.9 g (35 mmol, 1 equiv.), se dejó en agitación durante 17 horas. Concluido este tiempo se vertió la mezcla de reacción a 100 mL de salmuera con agitación vigorosa y se lavó el matraz con acetato de etilo. Se filtró sobre celita con vacío. El sólido filtrado se lavo con acetato de etilo cuatro veces (60 mL). Se separaron fases y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en rotavapor. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna en una mezcla de eluyentes Hexano:AcOEt 85:15

(*R, E*)-*N*-benciliden-2-metilpropano-2-sulfinamida (**8**)



A partir de 2 g de benzaldehído (1 equiv., 16.5 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de sulfinamidas, obteniendo 2.72 g del compuesto **8**, un líquido amarillo con un rendimiento del 79%.

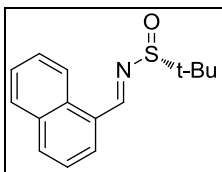
$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -13.6$ (C=1, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.3 (s, 9H), 7.4-7.5 (m, 3H) 7.8-7.8 (m, 2H), 8.59 (s, 1H)

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 58.4, 129.1, 129.50, 132.5, 134.2, 162.9

MS-EI (m/z): 210 (M+H, 9), 154 (16), 153 (100), 105 (21), 104 (18), 57 (28)

(*R, E*)-*N*-(1-naftil-metiliden)-2-metil-propano-2-sulfinamida (9)



A partir de 1.5 g de 1-naftaldehído (1 equiv., 9.6 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de sulfinamidas, obteniendo 2.02 g del compuesto **9**, un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 89%.

Punto de fusión: 42-44 °C

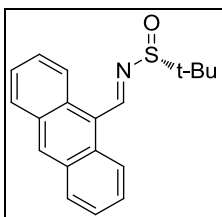
$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -0.97$ (C=1, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.3 (s, 9H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 1H), 8.0-8.1(m, 1H), 9.0 (s, 7.8 Hz, 1H), 9.2 (s, 1H)

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 22.8, 57.8, 124.5, 125.4, 126.6, 128.2, 129.0, 129.6, 131.3, 132.1, 133.4, 134.1, 162.6

MS-EI (m/z): 259 (M+, 16), 204 (27), 203 (100), 155 (65), 154 (82), 153 (72), 128 (21), 127 (35), 126 (22), 57 (28)

(*R,E*)-*N*-(9-antracencil-metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (10)



A partir de 7.94 g de 9-antraldehído (1.1 equiv., 38.5 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de sulfinamidas obteniendo 10.96 g del compuesto **10**, un sólido amarillo con un rendimiento del 92%.

Punto de fusión: 135-137 °C

$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -8.7$ (C=1, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.4 (s, 9 H), 7.5–7.7 (m, 4 H), 8.0 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 8.5 (s, 1 H), 8.9 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 9.9 (s, 1 H).

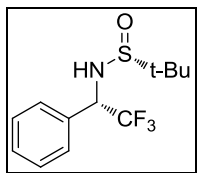
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.9, 56.8, 123.4, 123.7, 124.7, 127.1, 128.3, 130.3, 130.4, 131.7, 161.0.

MS-EI (m/z): 309 (M+,3), 253 (50), 205 (52), 204 (48), 203 (100), 178 (19), 177 (18), 176 (21), 57 (21)

5.2.2 Procedimiento general para la adición diastereoselectiva del reactivo de Ruppert-Prakash. Sulfinilamidas 11 a 13

En un matraz de fondo redondo se colocó la sulfinilimina (3 mmol, 1 equiv.) y el TBAT (0.6 mmol, 0.2 equiv.), bajo atmósfera de nitrógeno con 6 mL THF anhidro como disolvente en agitación constante, se enfrió con baño de hielo seco/acetona hasta llegar a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionó el TMSCF_3 (1.2 equiv., 11.62 mmol), después de 4 horas se calentó hasta llegar a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se dejó durante 20 horas, al término de este período se le añadió una disolución de 7 mL de NH_4Cl , se lavó el material con acetato de etilo y se separaron fases. La fase acuosa se lavó con AcOEt 7 mL (3 veces). Colectando las fases orgánicas y secándolas añadiendo sulfato de sodio hasta obtener una disolución sin turbidez. Al final se juntaron las fases y se concentraron en rotavapor. Se purificó el producto mediante comatografía en columna en una mezcla de eluyentes Hexano:AcOEt 7:3

(R)-2-metil-N-((S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl)propano-2-sulfinamida (11)



A partir de 200 mg de la sulfinilimina **8** (1 equiv., 0.95 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de sulfinamidas con el fragmento trifluorometilo obteniendo 265 mg del compuesto **11**, un sólido blanco con un rendimiento del 71%.

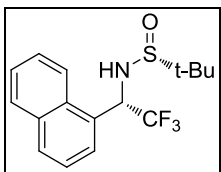
$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -7.5$ (C=1, CHCl_3)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.3 (s, 9H), 3.6 (d, $J=6$ Hz, 2H), 4.8 (c, $J_1=7.5$, $J_2=6$, 1H), 7.4-7.5 (m, 5H)

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 22.5, 57.1, 61.6 (c, $J=30$ Hz), 126.6, 128.1, 129.3, 129.7, 133.8.

MS-EI (m/z): 280 (M+H, 6), 223 (17), 160 (23), 159 (48), 140 (25), 109 (31), 57 (100), 42 (15)

(R)-2-metil-N-((S)-2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil-etil))propano-2-sulfonamida (12)



A partir de 2 g de la sulfonilimina **9** (1 equiv., 7.71 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de sulfonamidas con el fragmento trifluorometilo, obteniendo 1.98 g del compuesto **12**, un sólido blanco con un rendimiento del 78%.

Punto de fusión: 125-128 °C

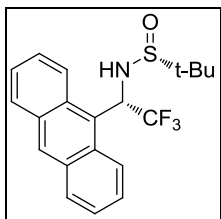
$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -23.7$ (C=1, CHCl_3)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.6 (s, 9H), 3.8 (d, $J=6$ Hz, 1H), 5.7 (c, $J_1=7.3$, $J_2=5.3$ Hz, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 7.9-7.9 (m, 2H), 8.1-8.2 (m, 1H)

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 22.5, 56.2 (c, $J=123$ Hz), 57.2, 122.7, 123.3, 125.3, 125.6, 126.5, 127.1, 127.5, 129.3, 130.5 (c, $J=327$ Hz), 130.6, 134.1.

MS-EI (m/z): 330 (M+H, 10), 256 (17), 210 (16), 209 (100), 128 (17), 57 (39)

**(R)-N-((S)-1-(9-antracencil)-2,2,2-trifluoroetil)-2-metilpropano-2-sulfinamida
(13)**



A partir de 3 g de la sulfinilimina **10** (1 equiv., 9.69 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de sulfinamidas con el fragmento trifluorometilo obteniendo 3.92 g del compuesto **13**, un sólido amarillo con un rendimiento del 92%.

Punto de fusión: 145-146 °C

$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -20.27$ (C=1, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.3 (s, 9H), 4.2 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.5 (q, 1H), 7.5 (m, 4H), 8.1 (m, 2H), 8.3 (m, 1H), 8.5 (m, 1H), 8.6 (s, 1H).

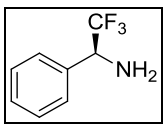
¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 22.7, 56.6 (c, *J*=32.5 Hz), 57.3, 123.0, 124.0, 124.4, 125.0, 125.4, 125.9 (c, *J*=280 Hz), 127.1, 127.8, 128.0, 129.7, 130.4, 131.2, 131.3, 131.5, 132.

MS-EI (m/z): 379 (M⁺, 4), 323 (10), 259 (100), 178 (50), 57 (39), 28 (19).

5.2.3 Procedimiento general para la obtención de las 2,2,2-trifluoro-1-arilaminas 5 a 7

En un matraz de fondo redondo a temperatura ambiente se suspende la materia prima (1.92 mmol, 1 equiv.) en 1 mL de MeOH y 0.5 mL de THF, se enfrió a 0 °C y se adicionaron 0.96 mL de HCl (4 M en dioxano) (3.85 mmol, 2 equiv.), se dejó en agitación durante una hora y posteriormente se agregó NaOH al 10 % hasta obtener pH=12, se hizo una extracción con acetato de etilo 30 mL (3 veces) , se seco con Na₂SO₄ anh. hasta obtener una disolución sin turbidez, se concentró en un rotavapor y se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes Hexano:AcOEt 8:2

(S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletilamina (5)

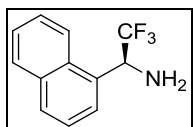


A partir de 731.5 mg de la sulfonamida **11** (1 equiv., 2.62 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de aminas, obteniendo 377.2 mg del compuesto **5**, un líquido blanco con un rendimiento del 82%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3CO) δ 4.8 (s, 2H), 5.4 (c, $J=6$ Hz, CH), 7.5-7.6 (m, 3H)

^{13}C (75 MHz, CD_3CO) δ 56.8 (c, $J=32.3$ Hz), 123.0, 126.7, 129.7, 130.6, 132.1

(S)-2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etilamina (6)



A partir de 200 mg de la sulfonamida **12** (1 equiv., 0.61 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de aminas, obteniendo 130 g del compuesto **6**, un sólido blanco con un rendimiento del 95%.

Punto de fusión: 48-49 °C

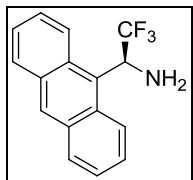
$[\alpha]_{\text{D}}^{20^\circ\text{C}} = -6.5$ (C=1, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.9 (s, 2H), 5.3 (c, $J=9$ Hz, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.7-7.8 (d, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.0-8.1 (m, 1H)

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 51.8 (c, $J=117$), 121.8, 123.4, 124.2, 124.4, 125, 125.9, 127.1, 128.2, 128.6, 130.6, 130.9, 132.9

MS-EI (m/z): 225 (M^+ , 28), 2099 (49), 189 (18), 159 (23), 157 (22), 156 (100), 154 (21), 129 (56), 128 (29), 127 (17), 111 (816), 97 (18), 85 (17), 83 (21), 81 (18), 78 (21), 77 (18), 73 (35), 71 (18), 69 (33), 57 (26), 55 (18)

(S)-1-(9-antracenil)-2,2,2-trifluoroetanamina (7)



A partir de 700 mg de la sulfonamida **13** (1 equiv., 1.92 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de aminas obteniendo 0.402 g del compuesto **7**, un sólido amarillo con un rendimiento del 76%.

Punto de fusión: 96-98 °C

$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -4.06$ (C=1, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.1 (a, 2 H), 6.1 (c, *J* = 9 Hz, 1 H), 7.5–7.6 (m, 4 H), 8.0 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 8.2 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 8.5 (s, 1 H), 9.0 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H).

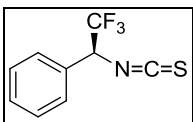
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 53.7 (c, *J* = 30 Hz), 123.1, 124.9, 125.1, 126.0, 126.4, 127.2, 128.8, 129.5, 129.7, 130.3, 130.6, 131.4, 132.2.

MS-EI (m/z): 275 (M⁺, 56), 207 (22), 206 (100), 179 (20), 178 (23)

5.2.4 Procedimiento general para la obtención de los isotiocianatos 14 a 17

En un matraz de fondo redondo se colocó la aril amina (1.5 mmol, 1 equiv), con 15 mL de THF como disolvente, se agregó trietilamina (Et₃N) (4.5 mmol, 3 equiv.) se enfrió hasta alcanzar 0 °C para posteriormente adicionar cuidadosa y lentamente tiofosgeno (3 mmol, 2 equiv.) se dejó en agitación y durante 12 horas, después de las cuales se hizo una extracción con HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se seco con Na₂SO₄ hasta obtener una disolución sin turbidez concentró en un rotavapor y el producto se purificó mediante cromatografía en columna con con una mezcla de eluyentes Hexano:AcOEt 9:1

(2,2,2-trifluoro-1-isotiocianatoetil)benceno (14)



A partir de 100 mg de la amina **5** (1 equiv., 0.47 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de isotiocianatos, obteniendo 102.6 mg del compuesto **14**, un líquido amarillo con un rendimiento del 99%.

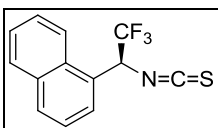
$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} +15.4$ (C=0.5, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.18 (c, $J=6$ 1H), 7.36-7.38 (m, 5H)

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 62.1 (q, $J=33$), 120.76, 124.50, 127.83, 129.01, 130.16, 141.02

MS-EI (m/z): 271 (M+, 7), 174 (32), 159 (97), 149 (30), 133 (20), 122 (18), 112 (20), 111 (18), 109 (66), 106(54), 104 (42), 79 (17), 77 (31), 71 (46), 69 (28), 57 (47), 43 (17), 31 (29), 28 (100)

1-(2,2,2-trifluoro-1-isotiocianatoetil)naftaleno (15)



A partir de 620 mg de la amina **6** (1 equiv., 2.75 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de isotiocianatos, obteniendo 485 mg del compuesto **15**, un sólido anaranjado con un rendimiento del 66%.

Punto de fusión: 44-46 °C

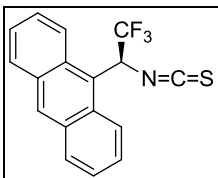
$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +0.26$ (C=1, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.1 ($J=6$ Hz, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.8-7.8 (m, 1H), 7.9-8.0 (m, 3H)

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 58.4 (c, $J=33$), 122.0, 125.3, 126.3, 126.91, 127.4, 129.3, 131.0

MS-EI (m/z): 267 (M+, 57), 209(100), 198(36), 189(34), 159(31), 149(17)

9-(2,2,2-trifluoro-1-isotiocianatoetil)antraceno (16)



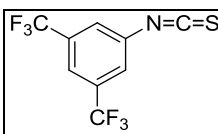
A partir de 413 mg de la amina **7** (1 equiv., 1.5 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de isotiocianatos obteniendo 362.4 mg del compuesto **16**, un sólido amarillo con un rendimiento del 81%.

Punto de fusión: 95-97 °C

$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +14.85$ (C=1, CHCl₃)

MS-EI(M/Z): 317 (M+, 51), 260 (18), 259 (100), 248 (26), 239 (17), 123 (16)

1-isotiocianato-3,5-bis(trifluorometil)benceno (17)



A partir de 0.74 mL de 3,5-bis(trifluorometil)anilina (1 equiv., 4.77 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de isotiocianatos obteniendo 809 mg del compuesto **17**, un líquido amarillo con un rendimiento del 62%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.66 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H)

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 120.67, 124.46, 125.88, 133.36, 133.80, 134.21

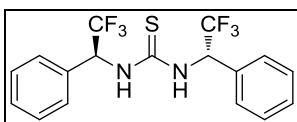
MS-EI (m/z): 271 (M+, 100), 252 (19), 213 (25)

5.2.5 Procedimiento general para la obtención de las tioureas **1 a 4**

En un matraz de fondo redondo, a temperatura ambiente y en agitación constante se colocó la amina (0.21 mmol, 1 equiv.) con el isotiocianato (0.23

mmol, 1.1 equiv.) con CH₂Cl₂ como disolvente, al término de 12 horas se detuvo la agitación y el producto se concentró en un rotavapor y se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes Hexano:AcOEt 7:3

1,3-bis((S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil)tiourea (1)



A partir de 90 mg del isotiocianato **14** (1 equiv., 0.41 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de tioureas obteniendo 78.7 mg del compuesto **1**, un sólido blanco con un rendimiento del 48.5%.

Punto de fusión: 199-200 °C

$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +4.8$ (C=1, CHCl₃)

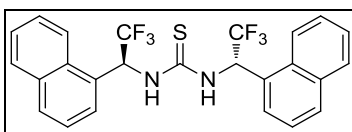
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.14-6.24 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 6.5Hz, 2H), 7.27-7.44 (m, 10H).

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 59.8 (c, *J* = 31Hz), 124.2 (c, *J* = 280.5 Hz), 127.9, 129.2, 129.6, 132.1, 183.4.

MS-EI (m/z): 392(M⁺,92), 59(19), 256(35), 254(39), 228(37), 227(36), 226(30), 225(25), 218(18), 197(18), 185(17), 183(16), 174(75), 170(21), 169(18), 160(15), 129(20), 110(15), 109(45), 77(20)

HRMS-FAB: m/z (M⁺) C₁₇H₁₄N₂F₆S calc.: 392.0776; obs.: 392.0782

1-3,bis((S)-2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etil)tiourea (2)



A partir de 61.3 mg del isotiocianato **15** (1.1 equiv., 0.23 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de tioureas, obteniendo 102.9 mg del compuesto **2**, un sólido blanco con un rendimiento del 99%.

Punto de fusión: 198-200 °C

$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -8.2$ (C=1, CHCl₃)

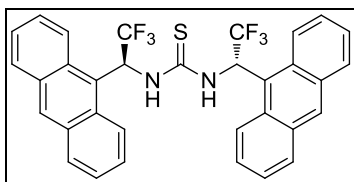
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.38 (m, 2H), 7.52-7.75 (m, 8H), 8.02-8.13 (m, 4H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 9.15 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H).

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 54.1 (c, *J* = 30.2 Hz), 122.9, 125.0 (c, *J* = 280.5 Hz), 125.0, 125.5, 126.3, 127.3, 128.9, 129.3, 129.9, 130.9, 133.4, 184.1.

MS-EI(m/z): 492(M⁺,95), 224(56), 210(21), 209(26), 189(28), 186(18), 160(100), 159(18), 156(21), 129(29), 127(18)

HRMS-FAB: m/z (M⁺) C₂₅H₁₈N₂F₆S calc.: 492.1102; obs.: 492.1096.

1,3-bis((S)-1-(9antraceniil)-2,2,2-trifluoroetil)tiourea (3)



A partir de 158 mg del isotiocianato **16** (1 equiv., 0.57 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de tioureas obteniendo 276.1 mg del compuesto **3**, un sólido amarillo con un rendimiento del 81%.

Punto de fusión: 213-215 °C

$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -5.0$ (C=1, CHCl₃)

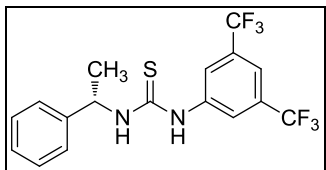
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.50-7.86 (m, 8H), 7.91-8.10 (m, 2H), 8.10-8.30 (m, 4H), 8.30-8.69 (m, 4H), 8.82 (s, 2H), 9.64 (d, *J*=8.3 Hz, 2H)

¹³C (75 MHz, DMSO-*d*6) δ 55.2 (c, *J*=31.8 Hz), 123.5, 124.4, 125.1, 126.7-127.9 (m), 129.4, 129.8, 130.7, 131.3, 185.1.

MS-EI(M/Z): 592(M⁺,36), 317(20), 274(22), 260(18), 259(100), 236(18), 210(17), 209(48), 207(17), 178(24), 161(23)

EMAR(FAB⁺) : m/z (M+) C₃₃H₂₂N₂F₆S Calc:592.1408, obs. 592.1412

(S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea (4)



A partir de 200 mg del isotiocianato **17** (1 equiv., 0.74 mmol) se siguió el procedimiento general para la obtención de tioureas obteniendo 267 mg del compuesto **4**, un sólido amarillo con un rendimiento del 95%

Punto de fusión: 133-135 °C

$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +7.4$ (C=1, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ____ (J=6.8, 3H), 5.37 (br, 1H), 6.59 (br, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.66 (s, 3H), 7.89 (br, 1H)

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 22.2 (br), 54.9 (s), 119.5 (h, J=3.7 Hz), 122.9 (c, 272 Hz), 124.0-124.2 (m), 126.2 (s), 128.5(s), 129.5 (s C_{Ar}), 132.9 (c, J=32.3 Hz), 139.18 (s, C_{Ar}), 141.4 (s, C_{Ar}) , 180.1 (s, C=S)

MS-EI (m/z): 392(M+,42), 229(21), 120(26), 110(20), 105(100), 104(23), 77(21)

EMAR(FAB⁺) : m/z (M+H) C₁₇H₁₅N₂F₆S Calc:393.0860, obs. 393.0854

Glosario

K_a = cte. de asociación

$[T]$ = Concentración tiourea

$[C]$ = Concentración carboxilato

$[T]_0$ = Concentración total tiourea

$[C]_0$ = Concentración total carboxilato

$[TC]$ = Concentración del aducto tiourea-carboxilato

X_T = fracción mol de tiourea

X_c = fracción mol de carboxilato

X_{TC} = fracción mol de aducto tiourea-carboxilato

$\Delta\delta$ = cambio de desplazamiento químico de NH

δ_{NH} = desplazamiento químico de NH

δ_T = desplazamiento químico de tiourea

δ_{TC} = desplazamiento químico de aducto tiourea-carboxilato

Anexo I. Desarrollo para el cálculo de la constante de asociación K_a

Se define la constante de asociación K_a

$$k_a = \frac{[TC]}{[T][C]} \dots\dots\dots(1)$$

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

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

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

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

En 4.1 se sustituye (2)

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

Sustituyendo $[TC]$ de 1

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

Factorizando

$$X_{TC} = \frac{k_a [C]}{1 + k_a [C]} \dots\dots(6)$$

Igualando (6) y (4.1)

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

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

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

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

$$K_a = \frac{[TC]}{([T]_0 - [TC])([C]_0 - [TC])} \quad \dots (6)$$

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

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

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

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

Dividiendo entre K_a

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

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

$$[TC] = \frac{1}{2} \left([T]_0 + [C]_0 + \frac{1}{K_a} - \sqrt{\left([T]_0 + [C]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 + 4[T]_0[C]_0} \right) \dots(7)$$

De ecuación (5) desarrollada

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

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

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

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

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

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

Renombrando:

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

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

$$\Delta\delta = \frac{[TC]}{[T]_0} \delta_{\Delta TC} \dots\dots(8)$$

Anexo II. Síntesis asimétrica de (9-antraceni)etilamina y su análogo trifluotometil vía adición nucleofílica de *ter*-butilsulfinil imina.

Anexo III. Manuscrito enviado y aceptado

Asymmetric Synthesis of 1-(9-Anthracenyl)ethylamine and Its Trifluoromethyl Analogue via Nucleophilic Addition to an *N*-(*tert*-Butylsulfinyl)imine

Marcos Hernández-Rodríguez,* Tania Castillo-Hernández, Karla Elisa Trejo-Huizar

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

Fax +52(55)56224402; E-mail: marcosh@unam.mx

Received 21 April 2011; revised 7 June 2011

Abstract: Asymmetric synthesis of the 9-anthracenyl analogues of 1-phenylethylamine and 2,2,2-trifluoro-1-phenylethylamine was achieved via nucleophilic addition to the corresponding *N*-(*tert*-butylsulfinyl)imine.

Key words: amines, asymmetric synthesis, chiral auxiliaries, *tert*-butanesulfinamide, trifluoromethyl compounds

The synthesis of chiral amines is an important endeavor due to the many uses of chiral amines in medicinal chemistry. In asymmetric synthesis such amines are also a primary target because of their uses as ligands and organocatalysts. In this regard, we sought to obtain chiral amines **1** and **2** (Figure 1) in order to incorporate them into (thio)ureas for two purposes: as organocatalysts¹ and for the chiral recognition of carboxylates.² Amine **1** has been used previously as a chiral solvating agent³ and in asymmetric synthesis⁴ as a higher analogue of 1-phenylethylamine.⁵

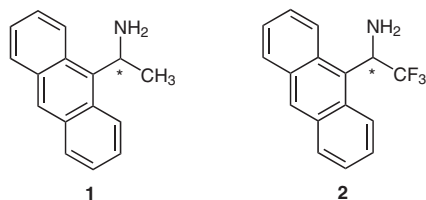
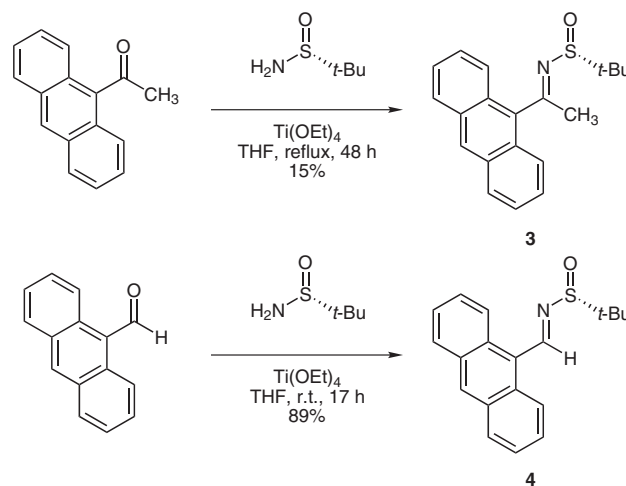


Figure 1 Chiral 1-(9-anthracenyl)ethylamine and its trifluoromethyl analogue

One of the successful methodologies for the synthesis of chiral amines is the use of Ellman's *tert*-butanesulfinamide.⁶ Useful from the synthetic viewpoint of high diastereomeric ratios of the products and easy removal of the auxiliary, we deemed to obtain chiral amines **1** and **2** employing this methodology. The reported one-pot condensation and reduction⁷ was not successful with 9-acetylanthracene as the substrate. When we tried to isolate ketimine **3**, only 15% yield was obtained (Scheme 1). This difficulty due to the anthracene moiety was circumvented through the use of the more reactive 9-anthracene-carbaldehyde, resulting in aldimine **4**.

Then, we focused on the addition of an organometallic reagent to obtain amine **1**. The addition of methylmagne-



Scheme 1 Synthesis of *N*-sulfinyl ketimine **3** and aldimine **4**

Table 1 Addition of the Grignard or Organolithium Reagent to *N*-Sulfinylimine **4**

Entry ^a	Reagent	Solvent	Temp ^b (°C)	Yield (%)	dr [(<i>S,R_S</i>)/(<i>R,R_S</i>)]
1	CH ₃ MgI	THF	-45	92	70:30
2	CH ₃ MgI	toluene	-45	50	68:32
3 ^c	CH ₃ MgI	toluene	-45	93	58:42
4	CH ₃ Li	toluene	-78	98	22:78
5 ^c	CH ₃ Li	toluene	-78	25	62:38
6	CH ₃ Li	THF	-78	65	13:87
7 ^d	CH ₃ Li	THF	-78	79	9:91

^a *N*-Sulfinylimine **4** (0.5 mmol) was used at a concentration of 0.2 M.

^b In the case of the Grignard reagent, the reaction was conducted at -45 °C for 4 h and at -20 °C overnight. With methyl lithium the reaction was performed at -78 °C for 4 h.

^c Me₃Al (1 equiv) was added.

^d HMPA (6 equiv) was added.

SYNTHESIS 2011, No. 17, pp 2817–2821

Advanced online publication: 08.08.2011

DOI: 10.1055/s-0030-1260153; Art ID: M40911SS

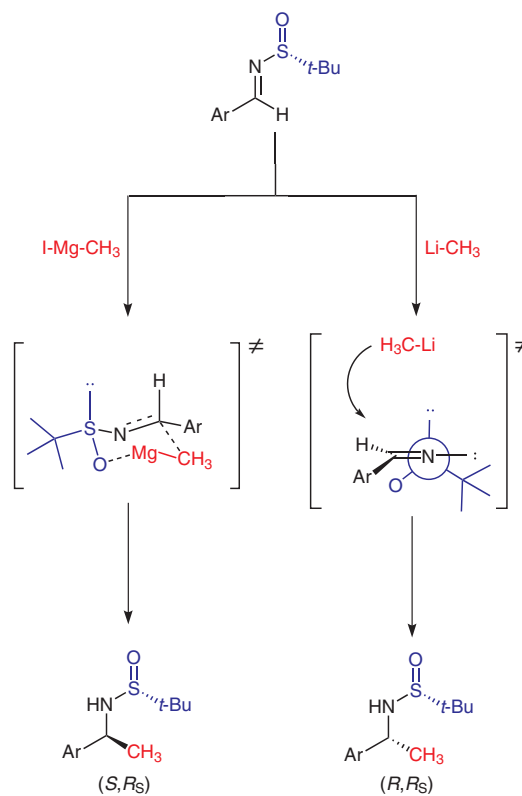
© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

sium iodide to *N*-sulfinylimine **4** showed good yields but low selectivity regardless of the solvent used⁸ (Table 1, entries 1 and 2). It has been reported that the addition of trimethylaluminum enhances the selectivity⁹ but with our substrate the result was unfavorable (Table 1, entry 3).

The use of methyllithium as nucleophile also gave good yields with the opposite selectivity (Table 1, entries 4–7). Experiments with additives such as trimethylaluminum favored the *S,R_S*-product in low selectivity (Table 1, entry 5), while the use of hexamethylphosphoramide showed improved selectivity (Table 1, entry 7).

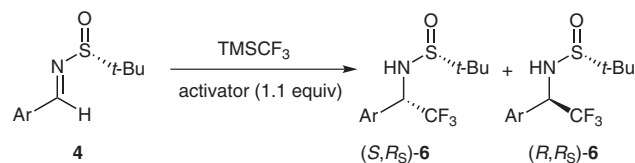
The difference in selectivity between these two reagents can be explained by two different transition states. For the Grignard reagent, with a more coordinating magnesium ion, the methyl group is incorporated through a cyclic transition state to the *Si* face of the imine. Meanwhile, with methyllithium, an acyclic transition state is favored and the methyl group is added to the *Re* face of the imine (Scheme 2). It becomes clear that trimethylaluminum, which enhances the cyclic transition state by its coordination to the nitrogen, does not improve the selectivity because of the steric clash with C₁–H of the anthracenyl group. On the other hand, hexamethylphosphoramide solvates the lithium ion¹⁰ and favors an acyclic transition state.

For the synthesis of the trifluoromethyl analogue **2** we employed *N*-sulfinylimine **4** and the Ruppert–Prakash reagent [trimethyl(trifluoromethyl)silane]. This type of re-



Scheme 2 Stereochemistry of the nucleophilic addition

Table 2 Addition of Trimethyl(trifluoromethyl)silane to *N*-Sulfinylimine **4**



Entry ^a	Activator	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)	dr [(<i>S,R_S</i>)/(<i>R,R_S</i>)]
1	TBAT	THF	–50	3	90	99:1
2	TBAT ^b	THF	–50 ^c	3	97	99:1
3	TBAF	THF	–50	3	n.r. ^d	–
4	CsF	THF–DMF (1:1)	20	2	87	93:7
5	CsF	THF–DMF (1:1)	–20	24	33	92:8
6	K ₂ CO ₃ ^e	THF	20	24	>10	n.d. ^f
7	K ₂ CO ₃	DMF	20	60	64	95:5
8	K ₂ CO ₃ ^g	DMF	20	24	67	95:5
9	Bu ₄ NOAc ^b	THF	–50 ^c	3	61	96:4

^a *N*-Sulfinylimine **4** (0.5 mmol) was used at a concentration of 0.3 M.

^b 0.2 equiv used.

^c The reaction mixture was warmed to –20 °C and stirred for 20 h.

^d n.r. = no reaction.

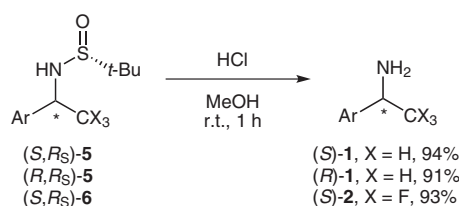
^e 0.1 equiv used.

^f n.d. = not determined.

^g TBAB (1 equiv) was added.

action has been reported with different fluoride sources as activators, such as stoichiometric quantities of tetrabutylammonium difluorotriphenylsilicate (TBAT)¹¹ or tetramethylammonium fluoride.¹² We followed the described procedure with TBAT which afforded excellent diastereoselectivity. Nevertheless, because of the high cost of TBAT on a preparative scale, we screened conditions and found that 20% TBAT with prolonged time and higher temperature are the optimal conditions (Table 2, entry 2). Then, we explored different sources of fluoride or Lewis base; with tetrabutylammonium fluoride (Table 2, entry 3) no reaction was observed, while cesium fluoride afforded lower selectivity even at low temperature (Table 2, entries 4 and 5). The use of potassium carbonate in the addition of trimethyl(trifluoromethyl)silane to ketones has been reported¹³ but with our substrate poor activation was observed, even with *N,N*-dimethylformamide as solvent (Table 2, entries 6–8). With tetrabutylammonium bromide the reaction was accelerated (Table 2, entry 8). Finally, tetrabutylammonium acetate was found to be the best activator of the explored alternatives (Table 2, entry 9).¹⁴

The liberation of the chiral amines was performed under acidic conditions, affording both enantiomers of amine **1** and the *S*-enantiomer of amine **2** (Scheme 3). Configurations were assigned from the optical rotations.^{12,15}



Scheme 3 Acidic removal of the chiral auxiliary to obtain enantiopure amines **1** and **2**

In conclusion, the condensation of Ellman's sulfinamide was more efficient with 9-anthracenecarbaldehyde than with 9-acetylanthracene. Depending on the organometallic reagent used in the addition to *N*-sulfinylimine **4**, both diastereomers of the product could be obtained selectively. Several activators promoted the addition of the Ruppert–Prakash reagent to *N*-sulfinylimine **4** with good selectivity, with TBAT being the optimal activator. The synthesis of amines **1** and **2** via the chiral *N*-sulfinylimine can be regarded as an example of a sterically hindered substrate in which the acyclic transition state is by far more selective than the cyclic counterpart.

Starting materials were purchased from Aldrich; solvents were reagent grade. Anhyd THF and toluene were freshly distilled from sodium ketyl. HMPA and DMF were dried over CaH₂ and distilled under reduced pressure. Methylolithium was titrated with diphenylacetic acid. Flash column chromatography was carried out with silica gel 60 (0.40–0.63 mm, 230–400 mesh). TLC was performed with silica gel F₂₅₄ plates. Melting points (uncorrected) were determined with a Fisher–Johns melting point apparatus. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at 300 MHz and 75 MHz, respectively,

on a Varian Inova (300 MHz) or a Bruker Avance (300 MHz) spectrometer. Chemical shifts (δ) are in ppm downfield from TMS and coupling constants are in hertz. Optical rotations were measured at r.t. on a Perkin–Elmer 343 polarimeter. Mass spectra were obtained with a Jeol JMS-SX 102A or a Jeol JMS-AX 505 HA mass spectrometer.

(*R,E*)-*N*-[(9-Anthracenyl)methylene]-*tert*-butanesulfinamide (**4**)

In a 250-mL round-bottomed flask was placed 9-anthracenecarbaldehyde (7.94 g, 38.5 mmol) dissolved in anhyd THF (70 mL) under N₂ atmosphere. Ti(OEt)₄ (16 mL, 77 mmol) and (*R*)-*tert*-butanesulfinamide (4.24 g, 35 mmol) were added to the mixture which was then stirred at r.t. for 17 h. Then, the mixture was poured into brine (100 mL) with stirring and the flask was washed with EtOAc (2 × 20 mL). The suspension was filtered over Celite® and the solid was washed with EtOAc (2 × 60 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 × 40 mL). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄) and concentrated. The product was purified by flash chromatography (hexane–EtOAc, 100:0 to 75:25) to afford a yellow solid; yield: 9.68 g (89%).

Mp 137–138 °C; [α]_D²⁵ –80.8 (*c* 1, CHCl₃).

*R*_f = 0.33 (hexanes–EtOAc, 8:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.92 (s, 1 H), 8.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 8.54 (s, 1 H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 7.48–7.65 (m, 4 H), 1.38 (s, 9 H).

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

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 309 (8) [M⁺], 253 (95), 205 (100), 178 (45), 151 (10), 57 (23).

N-[1-(9-Anthracenyl)ethyl]-*tert*-butanesulfinamide (**5**)

In a round-bottomed flask was placed *N*-sulfinylimine **4** (1.85 g, 6 mmol) dissolved in anhyd THF (36 mL) under argon atmosphere. The mixture was cooled to –45 °C and 2.75 M CH₃MgI in Et₂O (2.62 mL, 7.2 mmol) was added; the solution was stirred at –45 °C for 4 h and at –20 °C for 20 h. The reaction was quenched by the addition of sat. aq NH₄Cl soln (20 mL) and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 30 mL), and the combined organic extracts were dried (Na₂SO₄) and concentrated. The product was purified by flash chromatography (hexane–EtOAc, 9:1 to 3:7).

(*S*,*R*_S)-**5** (Major Diastereomer)

The major diastereomer, (*S*,*R*_S)-**5**, was obtained as a yellow foam that solidified under reduced pressure; yield: 1.26 g (64%).

Mp 80–82 °C; [α]_D²⁵ –60.2 (*c* 1, CHCl₃).

*R*_f = 0.24 (hexanes–EtOAc, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.62 (br, 2 H), 8.41 (s, 1 H), 7.97–8.02 (m, 2 H), 7.39–7.53 (m, 4 H), 6.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.84 (br, 1 H), 1.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.09 (s, 9 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 134.2, 133.6, 132.3, 131.9, 129.5, 128.6, 127.3, 124.9, 55.2, 49.0, 22.6.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 325 (14) [M⁺], 269 (15), 205 (100), 178 (45), 57 (18).

HRMS–FAB: *m/z* [M⁺] calcd for C₂₀H₂₃NOS: 325.1500; found: 325.1499.

(*R*,*R*_S)-**5** (Minor Diastereomer)

The minor diastereomer, (*R*,*R*_S)-**5**, was obtained as a yellow foam that solidified under reduced pressure; yield: 538 mg (28%).

Mp 50–53 °C; [α]_D²⁵ –53.9 (*c* 1, CHCl₃).

$R_f = 0.47$ (hexanes–EtOAc, 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.57$ (br, 2 H), 8.42 (br, 1 H), 7.98–8.03 (m, 2 H), 7.43–7.53 (m, 4 H), 6.17 (qd, $J = 5.0$, 1.0 Hz, 1 H), 3.73 (br, 1 H), 1.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 3 H), 1.28 (s, 9 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 134.2$, 134.0, 131.9, 129.6, 129.4, 128.6, 127.3, 126.5, 125.0, 55.8, 44.4, 22.9.

HRMS–FAB: m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NOS}$: 325.1500; found: 325.1503.

(*S,R_S*)-*N*-[1-(9-Anthracenyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-*tert*-butane-sulfinamide [(*S,R_S*)-6]

The optimized conditions (Table 2, entry 2) were scaled up for this preparative procedure: In a round-bottomed flask under N_2 atmosphere were suspended *N*-sulfinylimine **4** (2.47 g, 8 mmol) and TBAT (863 mg, 1.6 mmol) in anhyd THF (25 mL) (some TBAT remains suspended). The mixture was cooled to -50 °C, then trimethyl(trifluoromethyl)silane (1.42 mL, 9.6 mmol) was added and the mixture was stirred for 4 h. The reaction mixture was warmed to -20 °C and stirred for 20 h. The reaction was quenched by the addition of sat. aq NH_4Cl soln (30 mL) and extracted with EtOAc (3×30 mL). The combined organic extracts were dried (Na_2SO_4) and concentrated. The product was purified by flash chromatography (hexane–EtOAc, 100:0 to 65:35) to afford a yellow solid; yield: 2.48 g (82%).

Mp 140–142 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -66.6$ (c 2, MeOH) [Lit.¹² $[\alpha]_{\text{D}} -59.3$ (c 3, MeOH)].

$R_f = 0.29$ (hexanes–EtOAc, 8:2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.56$ (s, 1 H), 8.47 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 8.05 (t, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.45–7.68 (m, 4 H), 6.47 (qd, $J = 8.5$, 3.6 Hz, 1 H), 4.24 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 1.30 (s, 9 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.0$, 131.5, 131.3, 131.2, 130.4, 129.7, 128.0, 127.8, 127.1, 125.4, 125.0, 124.4, 124.0, 123.0, 57.2, 56.5 (q, $J = 33$ Hz), 22.6.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -68.39$ (d, $J = 8.25$ Hz).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 379 (4) [M^+], 323 (11), 259 (100), 204 (11), 178 (60), 57 (36).

HRMS–FAB: m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NOS}$: 379.1218; found: 379.1210.

(*R,R_S*)-6 (Minor Diastereomer)

The minor diastereomer, (*R,R_S*)-**6**, was obtained with CsF catalysis (see Table 2, entry 5).

$R_f = 0.19$ (hexanes–EtOAc, 8:2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.72$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.32 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 8.01–8.08 (m, 2 H), 7.59–7.67 (m, 1 H), 7.44–7.55 (m, 3 H), 6.53 (qd, $J = 8.7$, 3.6 Hz, 1 H), 4.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 1.15 (s, 9 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.7$, 131.9, 131.5, 131.1, 129.8, 129.6, 128.1, 127.7, 127.0, 126.9, 126.1, 125.2, 125.1, 124.0, 122.7, 120.8, 56.2, 55.9 (q, $J = 33.3$ Hz), 22.5.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -67.76$ (d, $J = 8.7$ Hz).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 379 (5) [M^+], 323 (10), 259 (100), 204 (12), 178 (64), 57 (45).

HRMS–FAB: m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NOS}$: 379.1218; found: 379.1228.

(*S*)-1-(9-Anthracenyl)ethylamine [(*S*)-1]

Sulfinamide (*S,R_S*)-**5** (500 mg, 1.54 mmol) was dissolved in a mixture of MeOH (5 mL) and 4 M HCl in dioxane (3 mL). The mixture

was stirred at r.t. for 1 h, then CH_2Cl_2 (30 mL) was added and the mixture was washed with 10% aq NaOH soln (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×20 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated. The product was purified by flash chromatography (hexane–EtOAc, 1:1 + 1% Et_3N) to afford a yellowish solid; yield: 320 mg (94%).

Mp 113–115 °C (Lit.¹⁵ 110–113 °C for the *R*-enantiomer); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -16.7$ (c 1, CHCl_3) [Lit.¹⁵ $[\alpha]_{\text{D}} +18$ (c 1, CHCl_3) for the *R*-enantiomer].

$R_f = 0.1$ (hexanes–EtOAc– Et_3N , 1:1:0.01).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.72$ (br d, $J = 7$ Hz, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 7.97–8.02 (m, 2 H), 7.40–7.51 (m, 4 H), 5.79 (q, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.29 (br, 2 H), 1.85 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.4$, 131.9, 129.4, 129.1, 127.4, 125.2, 125.0, 124.7, 46.5, 23.9.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 221 (41) [M^+], 206 (100), 178 (35).

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

(*R*)-1-(9-Anthracenyl)ethylamine [(*R*)-1]

The enantiomer (*R*)-**1** was prepared from sulfinamide (*R,R_S*)-**5** (500 mg, 1.54 mmol) using the same procedure as for (*S*)-**1**; yield: 310 mg (91%). This compound had the same physical and spectroscopic properties as (*S*)-**1**, differing only in the optical rotation.

Mp 113–115 °C (Lit.¹⁵ 110–113 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +16.1$ (c 1, CHCl_3) [Lit.¹⁵ $[\alpha]_{\text{D}} +18$ (c 1, CHCl_3)].

(*S*)-1-(9-Anthracenyl)-2,2,2-trifluoroethylamine (2)

To a suspension of sulfinamide (*S,R_S*)-**6** (2.87 g, 7.56 mmol) in MeOH (10 mL) was added 4 M HCl in dioxane (3.78 mL). After 2 min the starting material was completely soluble and the solution became orange. The solution was stirred at r.t. for 1 h, then concentrated to dryness. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (30 mL) and washed with 10% aq NaOH soln (30 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×20 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4) and concentrated. The product was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2 –hexane, 1:1 to 3:1) to obtain a yellow solid; yield: 1.93 g (93%).

Mp 140–142 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +26.1$ (c 3, MeOH) [Lit.¹² $[\alpha]_{\text{D}} +24.0$ (c 3, MeOH)].

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.04$ (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.23 (d, $J = 9$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.45–7.63 (m, 4 H), 6.11 (q, $J = 9$ Hz, 1 H), 2.08 (br, 2 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 132.2$, 131.4, 130.6, 130.3, 130.3, 129.7, 129.5, 128.8, 127.2, 126.4, 126.0, 125.1, 124.9, 123.1, 53.7 (q, $J = 30$ Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -70.52$ (d, $J = 9.3$ Hz).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 275 (56) [M^+], 206 (100), 178 (23), 103 (11).

HRMS–FAB: m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}$: 275.0922; found: 275.0913.

Acknowledgment

We thank I. Chávez, R. Gaviño, E. Huerta, M. A. Peña, J. Pérez, B. Quiroz, H. Ríos and L. Velasco for their technical assistance, and Instituto de Química, UNAM and DGAPA-UNAM (IACOD-IA200811) for financial support.

References

- (1) (a) Yu, X.; Wang, W. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516.
(b) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187.
- (2) Hernández-Rodríguez, M.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7673.
- (3) (a) Kuhn, M.; Buddrus, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 207. (b) Buddrus, J.; Herzog, H.; Risch, K. *Anal. Chem.* **1994**, *66*, 44.
- (4) (a) Suzuki, Y.; Yamauchi, K.; Muramatsu, K.; Sato, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2770. (b) Suzuki, Y.; Muramatsu, K.; Yamauchi, K.; Morie, Y.; Sato, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 302. (c) Denmark, S. E.; Ares, J. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9647. (d) Levinger, S.; Nair, R.; Hassner, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, No. 32; DOI: 10.3762/bjoc.4.32.
- (5) Bandala, Y.; Juaristi, E. *Aldrichimica Acta* **2010**, *43*, 65.
- (6) (a) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600. (b) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. *P. Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984.
- (7) Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 626.
- (8) Even with low selectivity the difference in R_f of the diastereomers is large enough for separation by regular flash chromatography [$\Delta R_f = 0.23$ (hexanes–EtOAc, 1:1)].
- (9) Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883.
- (10) (a) Normant, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 1046. (b) Clayden, J. *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*; Elsevier Science Ltd.: Oxford, **2002**.
- (11) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 589.
- (12) Estivill, C.; Mendizabal, J.; Virgili, A.; Monteagudo, E.; Flor, T.; Sánchez-Ferrando, F.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 171.
- (13) Prakash, G. K. S.; Panja, C.; Vaghoo, H.; Surampudi, V.; Kultyshev, R.; Mandal, M.; Rasul, G.; Mathew, T.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6806.
- (14) The reaction was also attempted with HMPA, without a good result, and also with lithium tetrafluoroborate as a slow fluoride source; see: Lipshutz, B. H.; Pegram, J. J.; Morey, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4603.
- (15) Roje, M.; Hameršak, Z.; Šunjić, V. S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3413.