



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

**SÍNTESIS Y APLICACIÓN DE AGREGADOS CARBOXILATO-TIOUREA EN  
ORGANOCATALIZADORES TIPO IMINIO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO**

**PRESENTA**

**ALEJANDRO RODRÍGUEZ GUZMÁN**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**           **Profesor: Ana Adela Sánchez Mendoza**

**VOCAL:**               **Profesor: Blas Flores Pérez**

**SECRETARIO:**       **Profesor: Marcos Hernández Rodríguez**

**1er. SUPLENTE:**      **Profesor: Noé Zúñiga Villareal**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: Jacinto Eduardo Mendoza Pérez**

**EL PRESENTE TRABAJO FUE DESARROLLADO EN EL LABORATORIO 1-2 DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM, CON EL FINANCIAMIENTO DE DGAPA-UNAM (PAPIIT IN209915).**

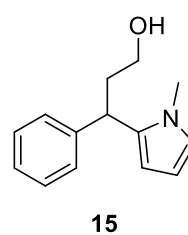
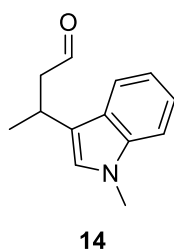
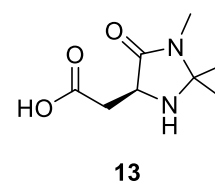
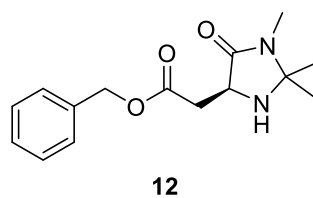
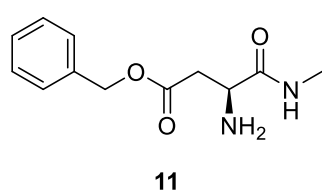
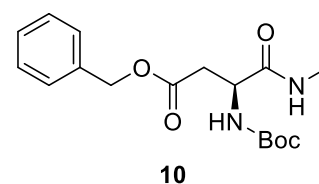
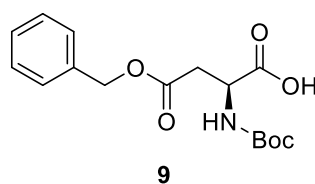
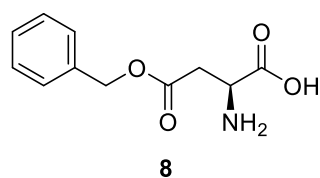
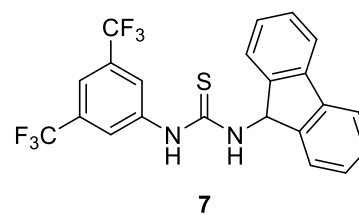
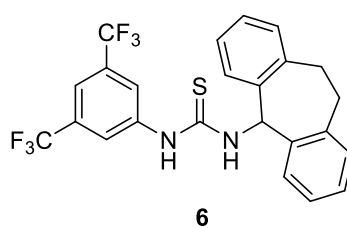
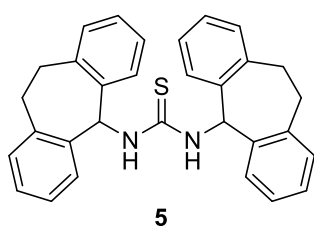
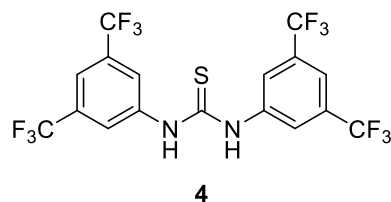
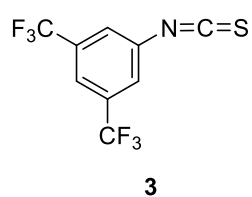
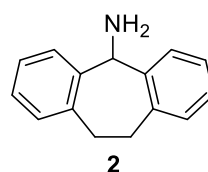
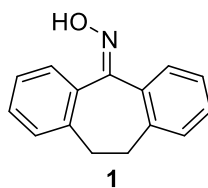
## **ASESOR DEL TEMA:**

**Dr. Marcos Hernández Rodríguez**

## **SUSTENTANTE:**

**Alejandro Rodríguez Guzmán**

## Índice de compuestos



## Nombre de compuestos

- 1 Oxima de la 10,11-dihidro-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-ona
- 2 10,11-Dihidro-5H-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-amina
- 3 3,5-bis(trifluorometil)fenilisocianato
- 4 1,3-Bis(3,5-bistrifluorometilfenil)tiourea
- 5 1,3-Bis-(10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-il)tiourea
- 6 1-(3,5-Bistrifluorometilfenil)-3-(10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]anulen-5il)tiourea
- 7 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(9-fluoren-9-il)tiourea
- 8 β-Aspartato de bencilo ó Ácido (S)-2-amino-4-benciloxi-4-oxo butanoico
- 9 *N*-terbutoxicarbonil β-aspartato de bencilo ó  
Ácido (S)-2-terbutoxicarbonilamino-4-benciloxi-4-oxo butanoico
- 10 (S)-3-(terbutoxicarbonilamino)-4-(metilamino)-4-oxobutanoato de bencilo
- 11 (S)-3-Amino-4-(metilamino)-4-oxobutanoato de bencilo
- 12 (S)-2-(1,2,2-trimetil-5-oxoimidazolidin-4-il)acetato de bencilo
- 13 Ácido (S)-2-(1,2,2-trimetil-5-oxoimidazolidin-4-il)acético
- 14 3-(1-Metilindol-3-il)butanal
- 15 3-Fenil-3-(1-metilpirrol-2-il)propanol

## Índice de abreviaturas

(Boc) <sub>2</sub> O	Di-terbutildicarbonato
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Boc	Terbutoxicarbonil
Cat.	Catalizador
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
e.e.	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masas
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
equiv.	Equivalentes
Exp.	Experimento
h.	Horas
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Mayor Energía (Highest-Occupied Molecular Orbital)
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LUMO	Orbital Molecular Desocupado de Menor Energía (Lowest-Unoccupied Molecular Orbital)
ND	No determinado
NR	No hay reacción
p.eb.	Punto de ebullición
p.fus.	Punto de fusión
Pd/C	Paladio sobre carbono
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
r.d.	Relación diastereomérica

r.e.	Relación enantiomérica
Rend.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
SOMO	Orbital Molecular Ocupado por un Electrón (Singly Occupied Molecular Orbital)
T. A.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
$\delta$	Desplazamiento químico

## Contenido

Jurado asignado.....	i
Índice de compuestos.....	ii
Nombre de compuestos.....	iii
Índice de abreviaturas.....	iv
Resumen.....	3
1 Introducción y antecedentes.....	5
1.1 Estereoquímica.....	5
1.2 Quiralidad y enantiomerismo.....	6
1.2.1 Descriptores estereoquímicos.....	8
1.2.2 Importancia de la obtención de compuestos enantiopuros y propiedades de los enantiómeros.....	9
1.3 Métodos para la obtención de compuestos enantiopuros.....	10
1.4 Síntesis asimétrica.....	13
1.4.1 Organocatálisis.....	13
1.4.2 Tipos de aminocatálisis.....	15
1.4.3 Organocatálisis vía iminio.....	18
1.4.4 Organocatalizadores autoensamblables.....	19
2 Hipótesis.....	23
3 Objetivos.....	23
3.1 Objetivo general.....	23
3.2 Objetivos particulares.....	23
4 Resultados y discusión.....	24
4.1 Síntesis de tioureas con diversidad estructural.....	24
4.2 Síntesis del aminocatalizador.....	25
4.3 Reacciones Friedel-Crafts asimétricas de aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados.....	32
4.3.1 1-Metil indol.....	32
4.3.2 N-metil pirrol.....	34
5 Conclusiones.....	39
6 Parte experimental.....	40



6.1 Aspectos generales.....	40
6.2 Síntesis de la amina <b>2</b> .....	40
6.3 Síntesis de tioureas.....	42
6.4 Síntesis del aminocatalizador.....	45
6.5 Reacciones de Friedel-Crafts .....	49
7 Bibliografía.....	52

## Resumen

Los enantiómeros son pares de moléculas que son imágenes en el espejo no superponibles. Estas moléculas tienen exactamente las mismas propiedades químicas y físicas (excepto la rotación óptica), por lo que es difícil la obtención de sólo una de ellas. Dentro de los métodos catalíticos para obtener enantiómeros puros se encuentra la organocatálisis por aminas, mejor conocida como aminocatálisis.

Los aminocatalizadores han sido desarrollados en los últimos 14 años y han generado una gran cantidad de nuevas reacciones asimétricas. Dentro de los aminocatalizadores, los catalizadores tipo MacMillan han resultado muy útiles. Estos poseen diversas estructuras, lo cual involucra una síntesis independiente con métodos de aislamiento y purificación.

En esta tesis se aborda otra estrategia para hacer catalizadores tipo MacMillan. Empieza con la síntesis de un precatalizador que es una imidazolidinona. Esta le confiere la reactividad como los catalizadores tipo MacMillan, pero tiene la novedad de que puede unirse de manera no covalente con otros precatalizadores (tioureas). Cada combinación da por resultado un catalizador diferente. La unión no covalente se lleva a cabo por puentes de hidrógeno entre una tiourea y un carboxilato.

La imidazolidinona se obtuvo en 6 pasos (debido a los procesos de protección y desprotección del grupo amino y el carboxilo de la cadena lateral) a partir del ácido L-aspártico, con rendimiento global del 23%. Las tioureas 1,3-disustituidas se obtienen en un solo paso.

Se encontró que los catalizadores efectivamente muestran diferentes propiedades, y que se requiere trifluoroacetato de tetrabutilamonio para obtener buenos rendimientos en la reacción de Friedel-Crafts asimétrica.

La moderada enantioselectividad se explica porque se tiene en disolución los dos isómeros, *E* y *Z*, de los iminios y cada uno genera un enantiómero distinto, así que la enantioselectividad está limitada a la relación de isómeros *E* y *Z* de iminios.

# 1 Introducción y antecedentes

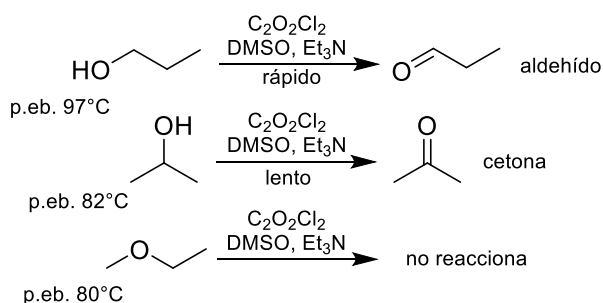
## 1.1 Estereoquímica

Se denomina estereoquímica (del griego *stereos*, «sólido») a la parte de la química que se ocupa del estudio de la distribución espacial de los átomos que componen las moléculas. Es el estudio profundo de la estructura de un compuesto en tres dimensiones.

En química, la estructura molecular puede ser descrita de acuerdo a cuatro conceptos:<sup>1</sup>

- **Constitución:** se refiere a la clase y el número de átomos que forman parte de una molécula.
- **Conectividad:** describe la forma en que los átomos están unidos entre sí.
- **Configuración:** es el arreglo en el espacio de los átomos de una molécula.
- **Conformación:** orientación en el espacio de una molécula debida a giros alrededor de enlaces sencillos.

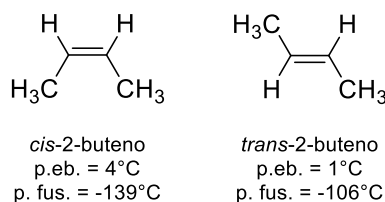
Los isómeros son compuestos que tienen el mismo número y clase de átomos (misma constitución), pero difieren en la manera en que estos se conectan entre sí (diferente conectividad).



**Esquema 1.** Punto de ebullición y reactividad de isómeros constitucionales C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O en la oxidación de Swern.

Por ejemplo el 1-propanol, 2-propanol y metoxietano poseen la misma constitución pero diferente conectividad, teniendo como consecuencia que sus propiedades físicas y químicas sean diferentes (Esquema 1). A este tipo de compuestos se les conoce como isómeros constitucionales.

Cuando se tiene la misma constitución y conectividad pero diferente configuración (orientación de sus átomos en el espacio), se tiene estereoisómeros. Por ejemplo el *cis*-2-buteno y el *trans*-2-buteno (Figura 1). A este par de estereoisómeros que tienen dos sustituyentes en el mismo lado u opuesto se les conoce como isómeros *cis-trans*.



**Figura 1.** El *cis*-2-buteno y el *trans*-2-buteno son estereoisómeros, sus propiedades físicas y químicas son diferentes.

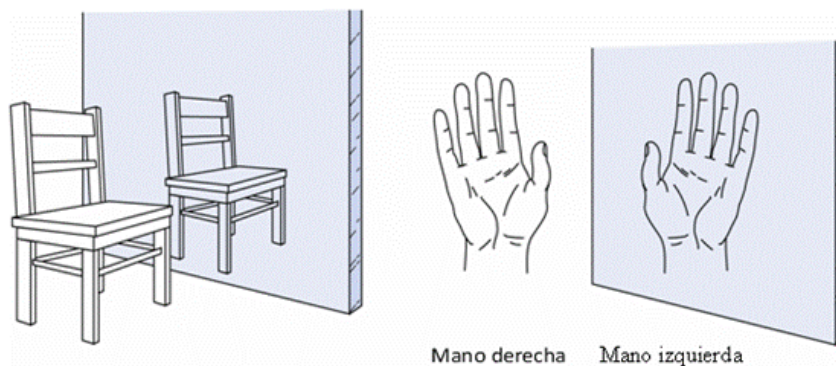
Otra clase de estereoisómeros son los enantiómeros, los cuales son imágenes especulares en el espejo no superponibles y se discuten en la siguiente sección.

## 1.2 Quiralidad y enantiomerismo

La palabra quiral se deriva de la palabra griega: χειρ (kheir) que significa mano, y se define como la propiedad que tienen ciertas figuras o cuerpos de no ser superponible con su imagen especular.

Un objeto quiral tiene una imagen especular no superponible; en otras palabras, la imagen en el espejo no es idéntica al objeto en sí. Por ejemplo, una mano es quiral porque si ponemos la mano derecha frente al espejo,

observaremos la mano izquierda; por otra parte una silla no es quiral debido a que se ve de igual manera en el espejo (Figura 2). Por lo tanto, aquellos objetos que no son quirales, se les conoce como aquirales.<sup>2</sup>



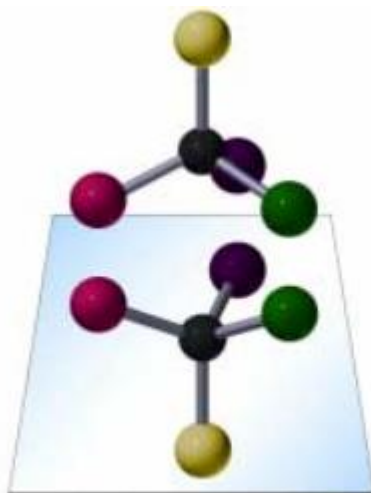
**Figura 2.** La silla y la mano como ejemplo de objetos aquiral y quiral.

Cuando se tienen moléculas que son imágenes especulares se les conoce como enantiómeros los cuales presentan las mismas propiedades físicas y químicas, excepto las ópticas.

Históricamente a finales del siglo XVIII el físico francés Jean-Baptiste Biot (1777-1862), trabajó con la luz polarizada en un plano.<sup>3</sup> Biot determinó, que cuando se hace pasar luz polarizada en un plano a través de una disolución de ciertas moléculas como el azúcar o el alcanfor, cambia el plano de polarización. Él llamó a estas especies como ópticamente activas.<sup>4</sup> En 1846, el químico francés Louis Pasteur (1822-1895), realizó estudios sobre la fermentación del vino, observó que había dos tipos de cristales de sales del ácido tartárico, y que al separarlos manualmente éstos desviaban el plano de luz polarizada en la misma magnitud pero con ángulos opuestos. Sin embargo, el resto de sus propiedades eran idénticas a lo cual él le atribuyó que era una disimetría a nivel molecular.

La forma más común de enantiómeros es cuando se tiene un carbono con hibridación  $sp^3$  que está unido a cuatro átomos o grupos de átomos diferentes (abcd). El primero en nombrar este átomo de carbono fue Jacobus Henricus van 't

Hoff y lo denominó como el átomo de “carbono asimétrico”, y una generalidad propuesta por la IUPAC es “centro de quiralidad”. Sin embargo, tal vez la mejor denominación para este tipo de átomos es la proporcionada por Mislow y Siegel<sup>5</sup> al nombrarlo como “estereocentro”, ya que la quiralidad es una propiedad de la geometría de la molécula en conjunto, y “carbono asimétrico” da a entender que un átomo de carbono es asimétrico, cuando en realidad es el ambiente creado por los ligantes a su alrededor lo que le confiere esta propiedad.



**Figura 3.** Carbono con hibridación  $sp^3$  y su imagen especular.

### 1.2.1 Descriptores estereoquímicos

El sistema para nombrar la configuración absoluta de un estereocentro son las reglas de Cahn, Ingold y Prelog, que asigna una letra (*R*) o (*S*) a cada estereocentro de una molécula quiral. Las reglas que hay que seguir para asignar una configuración (*R*) o (*S*) son las siguientes:

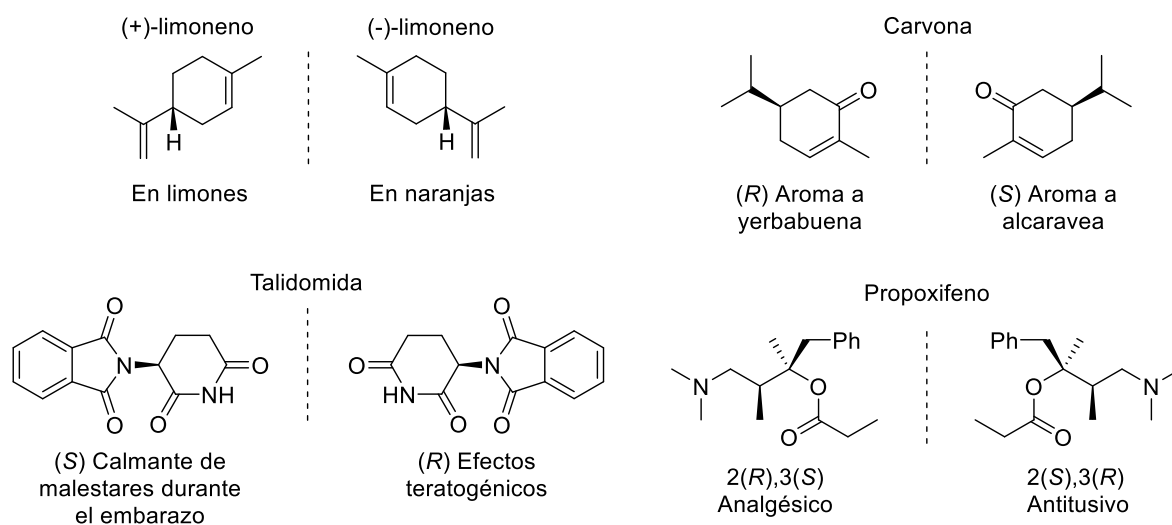
1. Cada átomo unido al estereocentro recibe un número 1, 2, 3 ó 4. El 1 se asigna al grupo de mayor prioridad y el 4 al de menor prioridad. La prioridad se asigna en base al número atómico.

- Una vez asignado el orden de prioridad se mira el estereocentro desde el lado opuesto al grupo de menor prioridad y se unen los grupos en prioridad decreciente. Si se genera una secuencia en el sentido de las agujas del reloj se asigna al estereocentro la configuración *R* (rectus, derecha). Si la secuencia gira en el sentido opuesto a las agujas del reloj la configuración del estereocentro es *S* (sinister, izquierda).

### 1.2.2 Importancia de la obtención de compuestos enantiopuros y propiedades de los enantiómeros

Como ya se mostró anteriormente, la quiralidad es una característica universal presente en varios niveles de la materia. A nivel molecular los enantiómeros tienen las mismas propiedades físicas y químicas, excepto las ópticas.

Sin embargo, frecuentemente las propiedades biológicas de ambas formas enantioméricas son muy diferentes, desde que el enantiómero sea inocuo hasta tener propiedades distintas.<sup>6</sup>

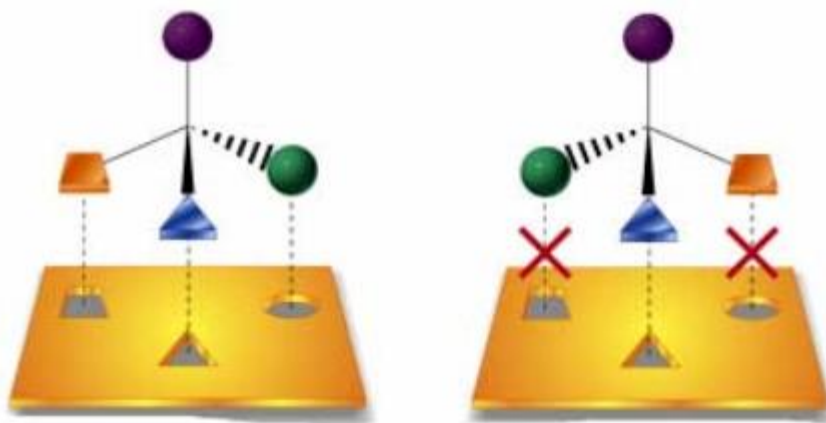


**Figura 4.** Ejemplos de pares enantioméricos con propiedades y actividad biológica contrastante.



Un ejemplo notable es la talidomida donde el enantiómero (*S*) sirve para calmar malestares durante el embarazo, mientras que el enantiómero (*R*) tiene efectos teratogénicos, es decir, que tiene la capacidad de provocar malformaciones en el embrión (Figura 4).

Para entender mejor la relación de los enantiómeros con su receptor biológico se puede emplear el modelo de tres puntos de contacto. En cada enantiómero el estereocentro está unido a cuatro grupos diferentes simbolizados por dos bolas de diferente color, un triángulo de color azul y un rectángulo de color naranja (Figura 5). Se puede observar en el dibujo que un enantiómero tiene interacciones complementarias en tres puntos mientras que el otro enantiómero sólo tiene una interacción complementaria.

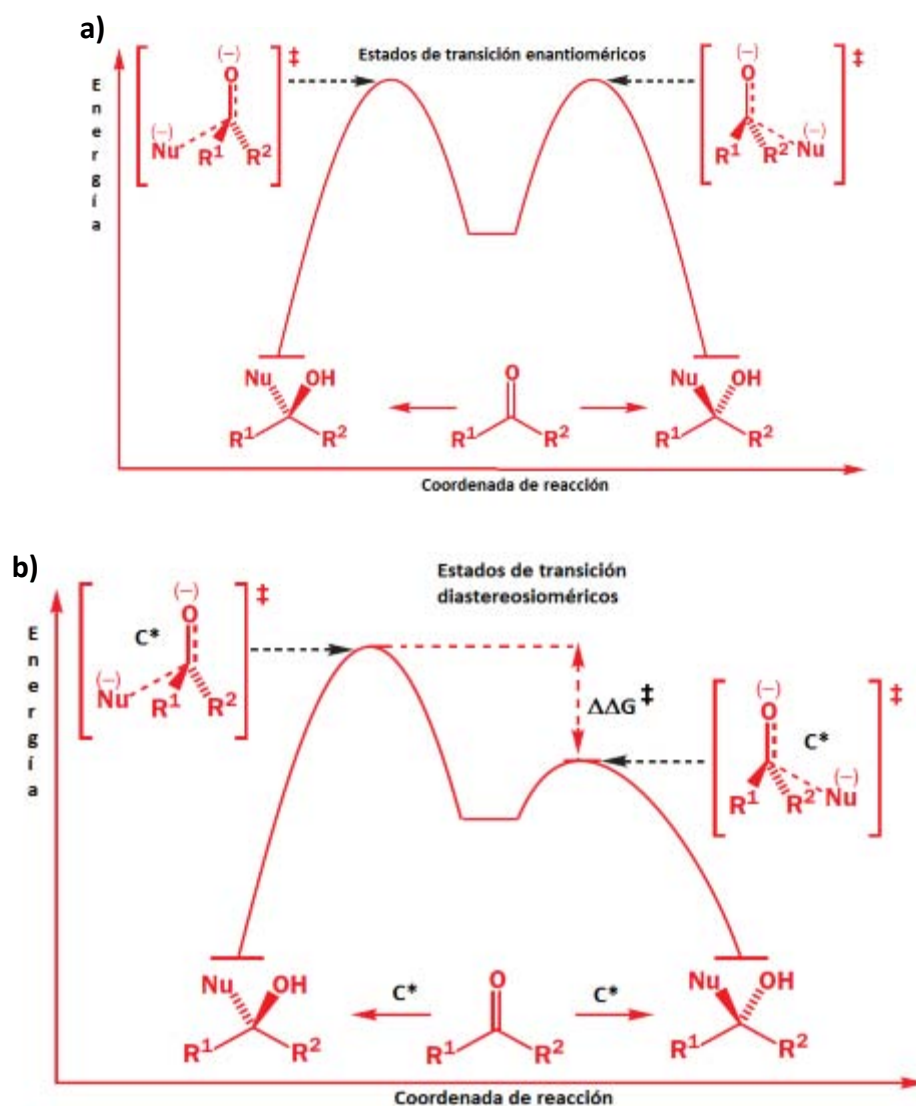


**Figura 5.** Modelo de tres puntos, imágenes especulares no superponibles.

### 1.3 Métodos para la obtención de compuestos enantiopuros

En la figura 4 se muestran diversos pares enantioméricos que poseen actividad biológica contrastante, por lo que es de vital importancia desarrollar metodologías eficientes para la obtención de compuestos enantioméricamente puros. Actualmente en el caso de los fármacos o pesticidas, ambos enantiómeros deben someterse a pruebas farmacológicas antes de comercializarse.

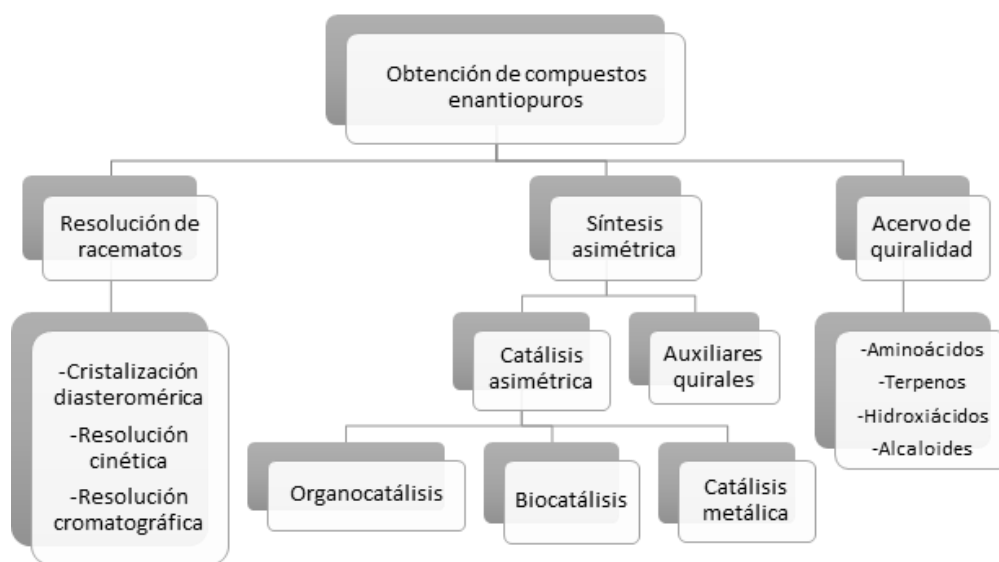
En una reacción sin ningún componente enantiopuro la reacción no es enantioselectiva, debido a que los estados de transición son enantioméricos, es decir, tendrán la misma energía, dando como resultado que los productos (*R*) y (*S*) se obtengan en la misma proporción (Figura 6a). Por otro lado, si se hace uso de un catalizador quiral presente en el estado de transición, éstos se vuelven diastereoméricos y por lo tanto de diferente energía, por lo que se favorece la formación de un enantiómero sobre el otro (figura 6b).



**Figura 6.** Estados de transición, a) enantiomérico y b) diastereomérico.

En la actualidad hay muchos compuestos quirales que se usan en la industria farmacéutica y de alimentos. Debido a las diferentes propiedades de los enantiómeros, uno de los retos más importantes para el químico orgánico consiste en desarrollar metodologías que permitan obtener los compuestos enantioméricamente puros.

Existen diferentes métodos de obtención de compuestos ópticamente puros, los cuales se pueden agrupar en tres estrategias básicas que consisten en: (1) uso de moléculas naturales ópticamente activas (acervo de quiralidad), (2) la resolución de racematos, y (3) la síntesis asimétrica (Figura 7).



**Figura 7.** Métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

Dentro de la resolución de racematos la cristalización diastereomérica es el método más atractivo a nivel industrial por su costo y simplicidad operativa. Este consiste en la reacción de un compuesto quiral con un racemato para dar dos diastereómeros separables que se tratan después de forma independiente liberando los dos enantiómeros con un rendimiento máximo de 50% de cada uno de ellos.<sup>7</sup>

El acervo de quiralidad es un método que hace uso de compuestos quirales obtenidos de fuentes naturales, sobre los que se llevan a cabo transformaciones hasta llegar al compuesto deseado. Dichas transformaciones deben tener lugar sin la pérdida de la integridad configuracional de ninguna de las unidades estereogénicas iniciales. En 1983 Hanessian introdujo el término “quiron” para denominar estas moléculas naturales utilizadas como molde quiral.

### 1.4 Síntesis asimétrica

En 1904 Marckwald definió la Síntesis Asimétrica como la reacción entre un sustrato aquiral y un agente quiral para formar un compuesto ópticamente activo. Esta definición fue revisada por Morrison y Mosher en 1971, para cubrir un mayor rango de transformaciones. Ellos describieron la síntesis asimétrica como:

*“Una reacción en la que un segmento aquiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en cantidades distintas”.*<sup>8</sup>

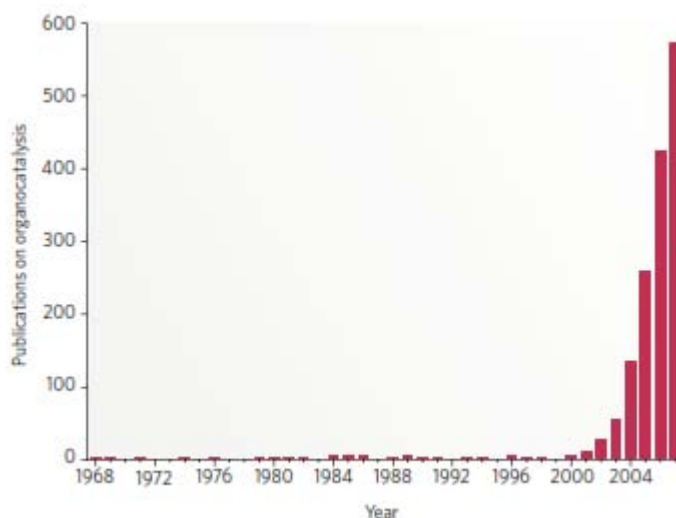
La inducción quiral abordada en la definición anterior, puede provenir de un fragmento quiral en el sustrato, auxiliares quirales o catalizadores quirales. Dentro de los catalizadores quirales se pueden tener enzimas, metales con ligantes quirales y moléculas orgánicas pequeñas.

#### 1.4.1 Organocatálisis

La organocatálisis es el uso de moléculas orgánicas pequeñas para catalizar transformaciones químicas orgánicas y es un campo relativamente nuevo. Entre 1968 y 1997, había sólo unos pocos informes sobre el uso de moléculas orgánicas pequeñas como catalizadores para reacciones asimétricas (siendo probablemente la más famosa la reacción de Hajos-Parrish); pero estos

estudios químicos fueron vistos más como reacciones químicas únicas y no como partes de un campo interconectado más grande.

No fue sino hasta el 2000 que el campo de la organocatálisis fue moldeado en forma por dos publicaciones que aparecieron casi al mismo tiempo: una de Carlos Barbas, Richard Lerner y Benjamin List, en la catálisis vía enamina, y el otro por el grupo de investigación de W. C. MacMillan, en la catálisis vía iminio. Esto se nota, ya que entre 1998 y 2008, se publicaron al menos 1500 artículos que describen la utilización de organocatalizadores en más de 130 tipos de reacciones (Figura 8), y ahora es una herramienta fundamental dentro de la catálisis asimétrica.



**Figura 8.** El número de publicaciones sobre el tema de organocatálisis.

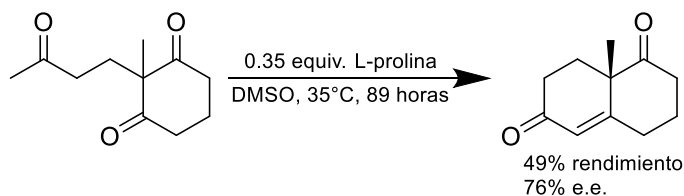
A diferencia de los otros tipos de catálisis que existen con metales de transición, los organocatalizadores tienen las siguientes ventajas:

- Menor sensibilidad a la humedad y al ambiente
- Son obtenidos de compuestos quirales baratos (lo cual reduce su costo)
- No son tóxicos y son fácilmente removibles de aguas residuales
- Condiciones de reacción suaves
- Operacionalmente sencillos de manejar

Tal vez lo más crucial para el éxito de la organocatálisis en la última década ha sido la invención y la identificación de los modos genéricos de la activación del catalizador, la inducción y la reactividad. Un modo de activación genérico describe una especie reactiva que pueden participar en muchos tipos de reacción con alta enantioselectividad (a diferencia de una o dos transformaciones únicas).

### 1.4.2 Tipos de aminocatálisis

La catálisis por aminas es conocida como aminocatálisis. Según la activación que llevan a cabo se denomina vía enamina, dienamina, iminio y SOMO.



**Esquema 2.** Síntesis de la cetona de Wieland-Miescher usando un organocatalizador.

**Organocatálisis vía enamina.** En 1971, hubo dos informes independientes (uno de Hajos y Parrish<sup>9</sup>, y otro de Weichert, Sauer y Eder<sup>10</sup>) de una reacción aldólica intramolecular enantioselectiva que es catalizada por L-prolina en la síntesis de la cetona de Wieland-Miescher (Esquema 2). Como ya se mencionó, en ese entonces quedó como una curiosidad química y fue hasta el año 2000 que Barbas, Lerner y List replantean hacer una condensación aldólica intermolecular con la prolina en la cual la enamina es la especie activa para reaccionar con aldehídos. Debido a esta característica intermolecular se dieron cuenta de la generalidad de la activación y plantearon subsecuentemente la aplicabilidad a otros electrófilos.

La **organocatálisis vía dienamina** posee una gran similitud con la catálisis vía enamina, únicamente que se genera una enamina conjugada y por lo tanto el compuesto puede ser funcionalizado en la posición gamma o emplearse como dieno.

La **organocatálisis vía iminio** fue el primer modo de activación organocatalítica en ser diseñado (y no descubierto) para hacer a un electrófilo más reactivo y se presentó como una estrategia general para la síntesis asimétrica orgánica. Se basa en la capacidad de aminas quirales para formar sales de iminio con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Esta especie es más electrofílica que el aldehído de partida y con ello se pueden hacer reacciones con diferentes nucleófilos.

Con los catalizadores tipo imidazolidinona, la organocatálisis vía iminio ahora se utiliza en más de 50 protocolos altamente enantioselectivos,<sup>11</sup> muchos de los cuales han sido desarrollados por el grupo de investigación de MacMillan y el de Karl Anker Jørgensen.

La **organocatálisis vía radicales libres (SOMO)** se introdujo por el grupo de MacMillan en el año 2006, se basa en la idea de la oxidación de una enamina, generando un catión radical reactivo con tres electrones  $\pi$  que puede ser atrapado por aceptores de radicales.

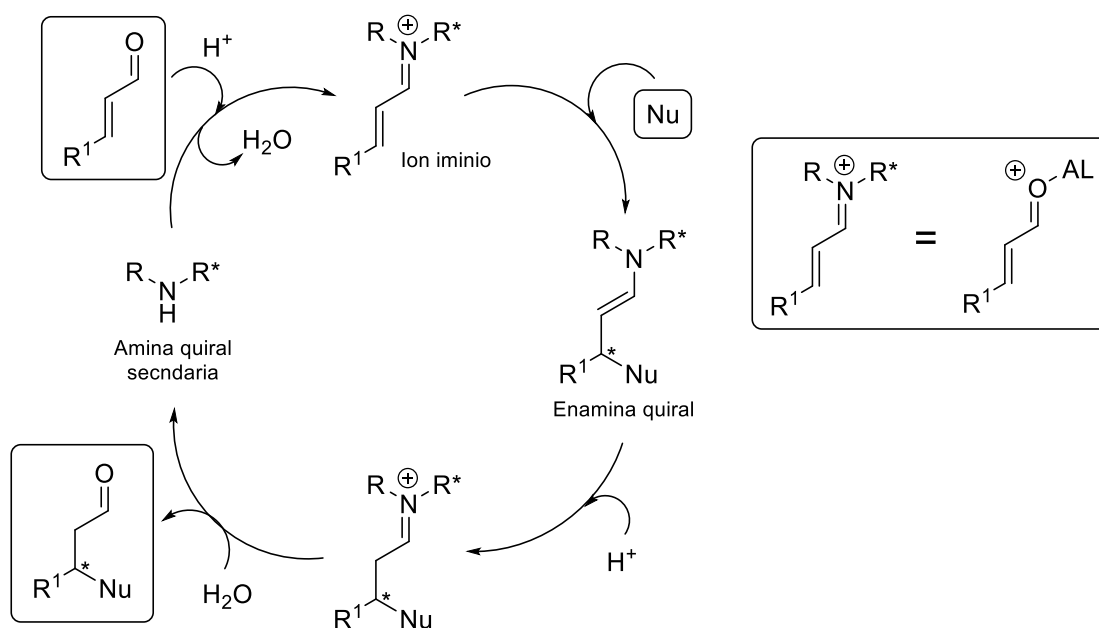
**Tabla 1.** Métodos generales de activación relevantes en organocatálisis.

Activación	Especie activa	Reacción	Ejemplos de reacciones
Enamina (Activación HOMO)			E <sup>+</sup> = R <sup>1</sup> CHO Aldólica E <sup>+</sup> = PhNO Hidroxilación E <sup>+</sup> = NCS Cloración
Dienamina (Activación HOMO)			E <sup>+</sup> igual que enamina γ-Aminación γ-Hidroxilación Aldólica vinílica Diels-Alder
Iminio (Activación LUMO)			Nu= Ar Friedel-Crafts H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Epoxidación Dieno Diels-Alder 1,3-dicarbonilo Michael
SOMO			Alquilación Heteroalilación Vinilación



### 1.4.3 Organocatálisis vía iminio

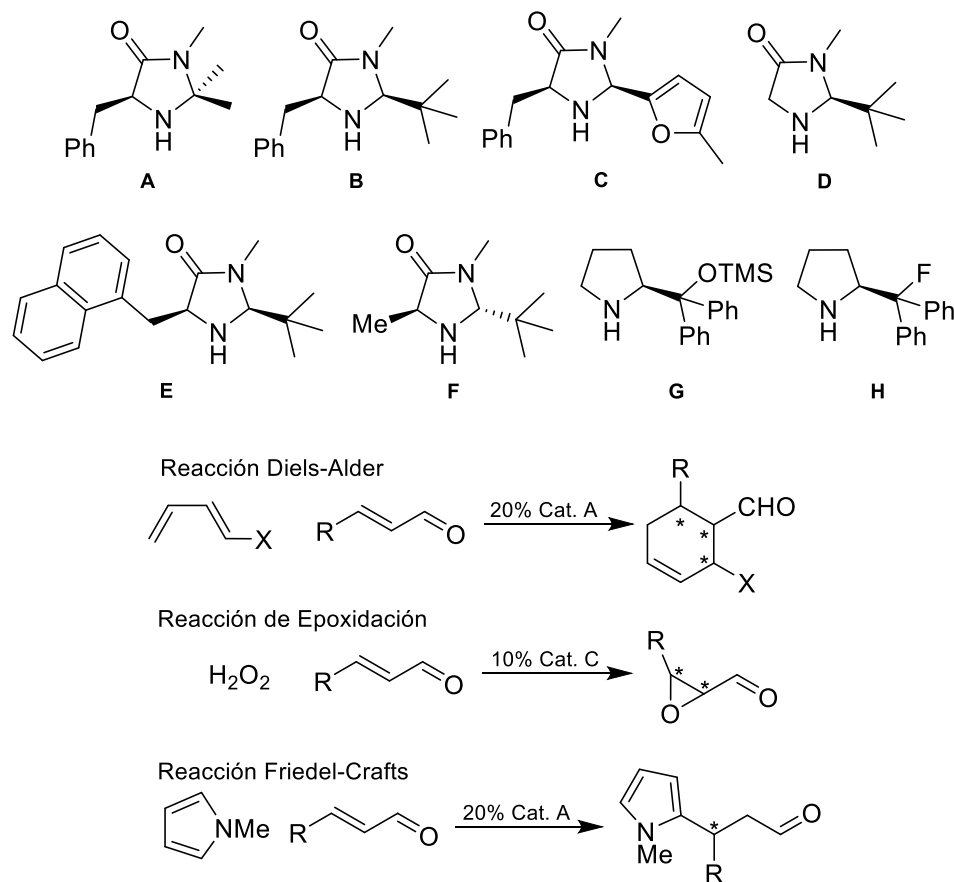
La catálisis vía iminio sobre carbonilos de (aldehídos o cetonas)  $\alpha,\beta$ -insaturados ocurre cuando el catalizador forma por deshidratación con el carbonilo un ion iminio, el cual es un electrófilo muy reactivo y sufre la adición 1,4 de un nucleófilo. La enamina se protona para generar otra sal de iminio y la hidrólisis de esta sal libera al producto y regenera el catalizador (Esquema 3).



**Esquema 3.** Ciclo catalítico vía iminio.

D. W. C. MacMillan y su equipo han empleado diversas imidazolidinonas (**A-F**, Esquema 4) como catalizadores tipo iminio. La estructura de las imidazolidinonas es muy semejante exceptuando los sustituyentes en el carbono cetálico 2 y en el estereocentro 5 y cada catalizador es específico para la reacción en que se aplica. Por otro lado también derivados de prolina como el catalizador de Hayashi-Jørgensen (**G**, Esquema 4) se ha empleado en este tipo de activación. Reacciones de epoxidación<sup>12</sup>, Diels-Alder<sup>13</sup> y Friedel-Crafts<sup>14</sup> asimétrica sobre

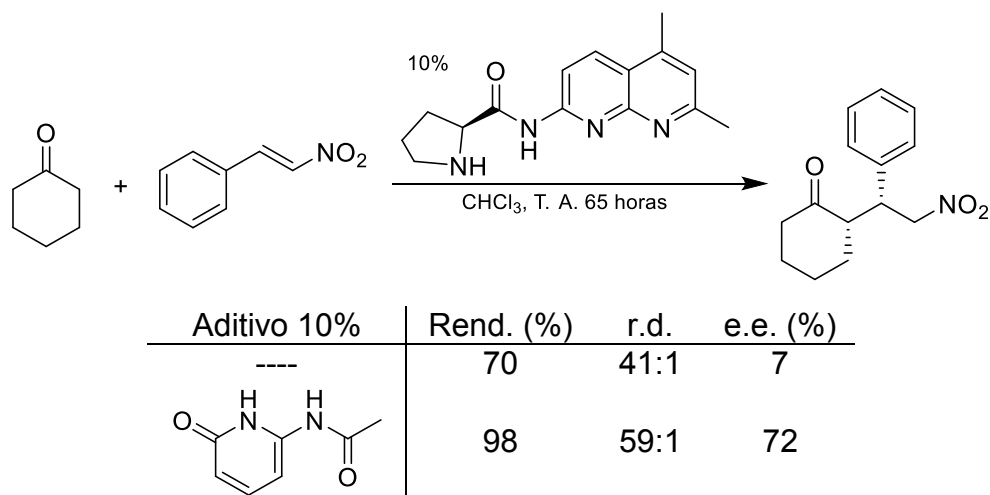
aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema 4) son sólo unos pocos ejemplos de la versatilidad que tienen este tipo de catalizadores.



**Esquema 4.** Reacciones catalizadas por diversas moléculas.

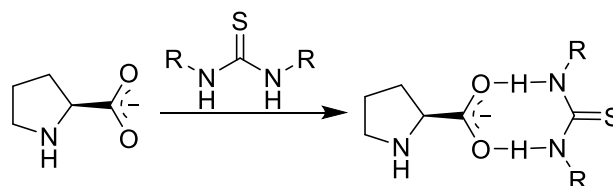
#### 1.4.4 Organocatalizadores autoensamblables

Un aspecto que apenas se empieza a explorar es crear catalizadores que sean fácilmente modificables mediante interacciones no covalentes. Esto genera diferentes catalizadores con facilidad y es más rápido que la síntesis convencional de muchos catalizadores. Clarke mostró que la formación de agregados supramoleculares que se autoensamblan en disolución puede convertir un mal catalizador en un buen catalizador<sup>15</sup> (Esquema 5).



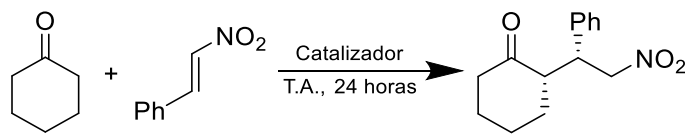
**Esquema 5.** Reacción de adición de Michael efectuada por un catalizador en presencia de un aditivo buen formador de puentes de hidrógeno.

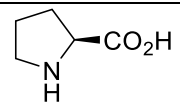
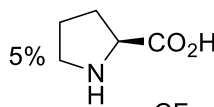
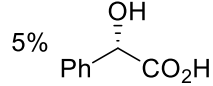
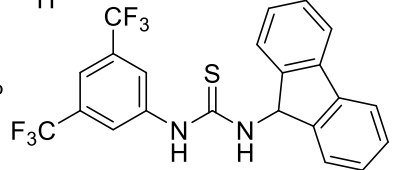
En el grupo de trabajo del Dr. Marcos Hernández Rodríguez se están desarrollando catalizadores autoensamblables formados por aductos prolinato-tiourea, los cuales se unen por dos puentes de hidrógeno lineales<sup>16</sup> (Esquema 6).



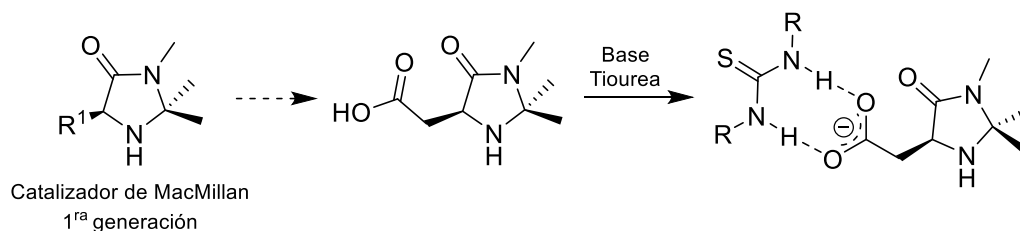
**Esquema 6.** Formación de un aducto prolinato-tiourea mediante puentes de hidrógeno.

Los aductos formados se probaron en la reacción de Michael. Mientras que la prolina genera un producto poco selectivo; con la combinación de 3 precatálizadores: prolinato-ácido (*S*)-mandélico y una tiourea 1,3-disustituida, se puede generar el producto con muy buena selectividad (Tabla 2).<sup>17</sup>

**Tabla 2.** Catálisis mediada por aductos supramoleculares.


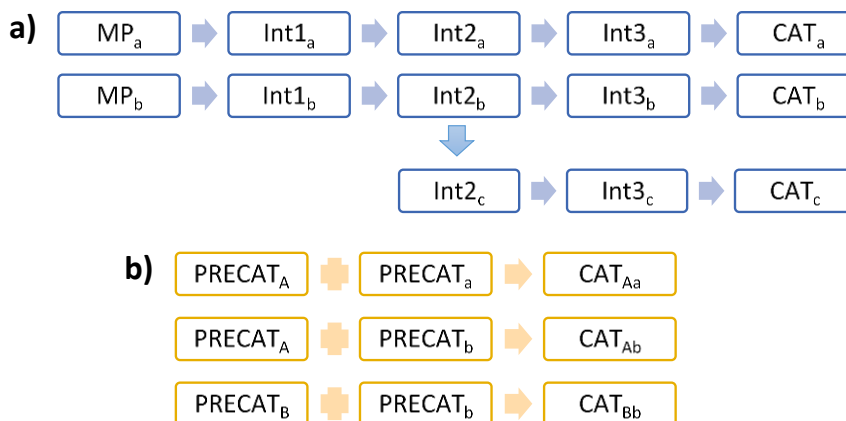
Catalizador	Rend.	r.d. <i>syn:anti</i>	r.e. <i>syn</i>
20% 	94%	95:5	62:38
5%  + 5%  5% 	83%	92:8	98:2

Teniendo en cuenta la diversidad en las imidazolidinonas de MacMillan y la experiencia del grupo para hacer catalizadores autoensamblables, se decidió construir un catalizador tipo MacMillan el cual puede ser modificado por fragmentos que se autoensamblan en disolución creando catalizadores diferentes de forma rápida. Mediante el autoensamble carboxilato-tiourea, si se tiene una variedad de tioureas, se generan una diversidad de catalizadores de manera muy fácil (Esquema 7).

**Esquema 7.** Catalizador autoensamblable.

Una ventaja de esta aproximación es la diversidad y cantidad de catalizadores que se pueden obtener en un tiempo y costo menor. En síntesis convencional por cada catalizador quiral se requiere una secuencia de reacciones

desde su materia prima quiral (MP). Si la modificación no es en el estereocentro se puede emplear un intermediario avanzado (Figura 9a). Con precatalizadores que se autoensamblan, por ejemplo, 2 precatalizadores de dos tipos, podemos llegar al menos a 3 catalizadores distintos (Figura 9b) y con ello la cantidad de catalizadores ya no es una limitante.



**Figura 9.** Aproximaciones para la formación de un catalizador. a) Síntesis convencional, b) precatalizadores que se autoensamblan para formar el catalizador.

## **2 Hipótesis**

En lugar de sintetizar varios organocatalizadores de tipo MacMillan para tener diversidad, se pueden generar nuevos catalizadores a partir de uno y modificarlo por diversos fragmentos que se autoensamblan en disolución.

## **3 Objetivos**

### **3.1 Objetivo general**

Obtener un catalizador tipo MacMillan autoensamblable para realizar catálisis tipo iminio, fácilmente modificable por módulos complementarios, que se unan por interacciones no covalentes.

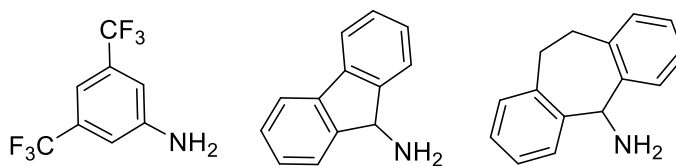
### **3.2 Objetivos particulares**

- Desarrollar la síntesis de un precatalizador que tenga la estructura de la imidazolidinona y un carboxilato para su modificación no covalente.
- Sintetizar tioureas con diversidad estructural.
- Evaluar el catalizador auto ensamblable en la reacción Friedel-Crafts asimétrica.

## 4 Resultados y discusión

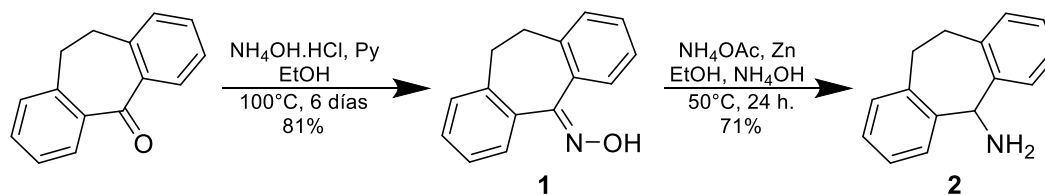
### 4.1 Síntesis de tioureas con diversidad estructural

La primera parte del proyecto consistió en la síntesis de tioureas con diversidad estructural, se deseaba que estas tioureas tuvieran capacidad de formar buenos puentes de hidrógeno y que tuvieran diferente efecto estérico.



**Figura 10.** Aminas utilizadas en la síntesis de tioureas.

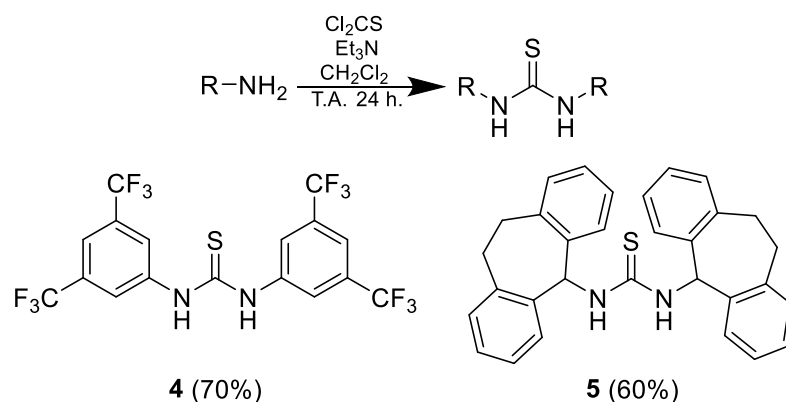
La primera y segunda amina de la figura 10 son comercialmente disponibles, sin embargo, la tercera amina no lo es, por lo que hubo que prepararla en dos pasos, partiendo de dibenzosuberona<sup>18</sup> (Esquema 8).



**Esquema 8.** Reacciones de formación de la amina **2**.

El paso de dibenzosuberona a la oxima es un proceso lento en tiempo y la cantidad de compuesto que se puede obtener es limitada por la capacidad del tubo sellado donde se llevó a cabo. Se exploró el uso de microondas, modificando la temperatura en un intervalo de 100-120°C, y se logró reducir notablemente el tiempo de reacción. Sin embargo, los experimentos con microondas no fueron satisfactorios, ya que, en el mejor de ellos obtuvimos, la oxima con un 13% de rendimiento. Sin lograr mejorar el resultado con esta técnica, se tomó la decisión de seguir haciendo la oxima por el método convencional reportado.

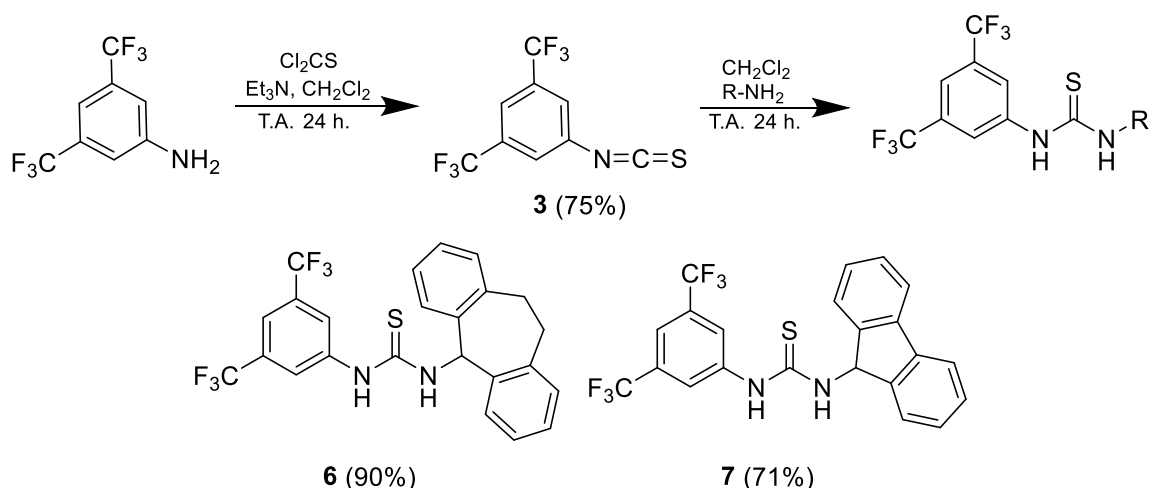
Las tioureas de simetría  $C_2$  se obtuvieron a partir de la amina y tiofosgeno en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Se formaron dos tioureas con simetría  $C_2$  (Esquema 9). La tiourea **4**, presenta la mayor capacidad para formar puentes de hidrógeno, ya que los sustituyentes trifluorometilo del anillo aromático provocan, por efecto inductivo, que los hidrógenos del nitrógeno se vuelvan muy ácidos.<sup>19</sup> Por otra parte, la tiourea **5** presenta efecto estérico grande.



**Esquema 9.** Reacción general para la formación de la tioureas simétricas **4** y **5**.

Por otro lado, se pueden sintetizar gran cantidad de tioureas con simetría  $C_1$  mezclando características de dos aminas diferentes y generar estructuras diversas. Para estas tioureas con simetría  $C_1$ , se decidió emplear la amina que contiene el grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenil, para mantener un hidrógeno ácido y por lo tanto buena capacidad para formar puentes de hidrógeno, y en el otro nitrógeno de la tiourea crear una diversidad estructural y estérica. Como primer paso se obtuvo el isotiocianato **3** a partir de anilina y tiofosgeno en diferente estequiometría respecto al esquema 9. Éste se hizo reaccionar a temperatura ambiente con dos aminas diferentes para obtener las tioureas **6** y **7** (Esquema 10).





**Esquema 10.** Reacción general para la formación de las tioureas asimétricas **6** y **7**.

Los espectros de RMN-<sup>13</sup>C de las moléculas con 3,5-bis(trifluorometil)fenil requirieron un mayor tiempo de acumulación, ya que nos dimos a la tarea de analizar rigurosamente la multiplicidad que presentan los carbonos debido al acoplamiento con el <sup>19</sup>F presentes en las moléculas.

Los grupos trifluorometilo se presentan como una señal cuádruple con desplazamiento químico de 123.1 ppm y un acoplamiento a un enlace  $^1J_{F-C} = 273$  Hz, los carbonos *meta* del 3,5-bis(trifluorometil)fenil también muestran una señal cuádruple en 131.1 con acoplamiento a dos enlaces  $^2J_{F-C} = 33$  Hz. Finalmente los carbonos en *orto* y *para* se presentan en esta molécula como picos anchos en 121.9 y 116.6 ppm respectivamente, porque tienen un acoplamiento a 3 enlaces pero no se alcanzó a resolver para esta molécula.

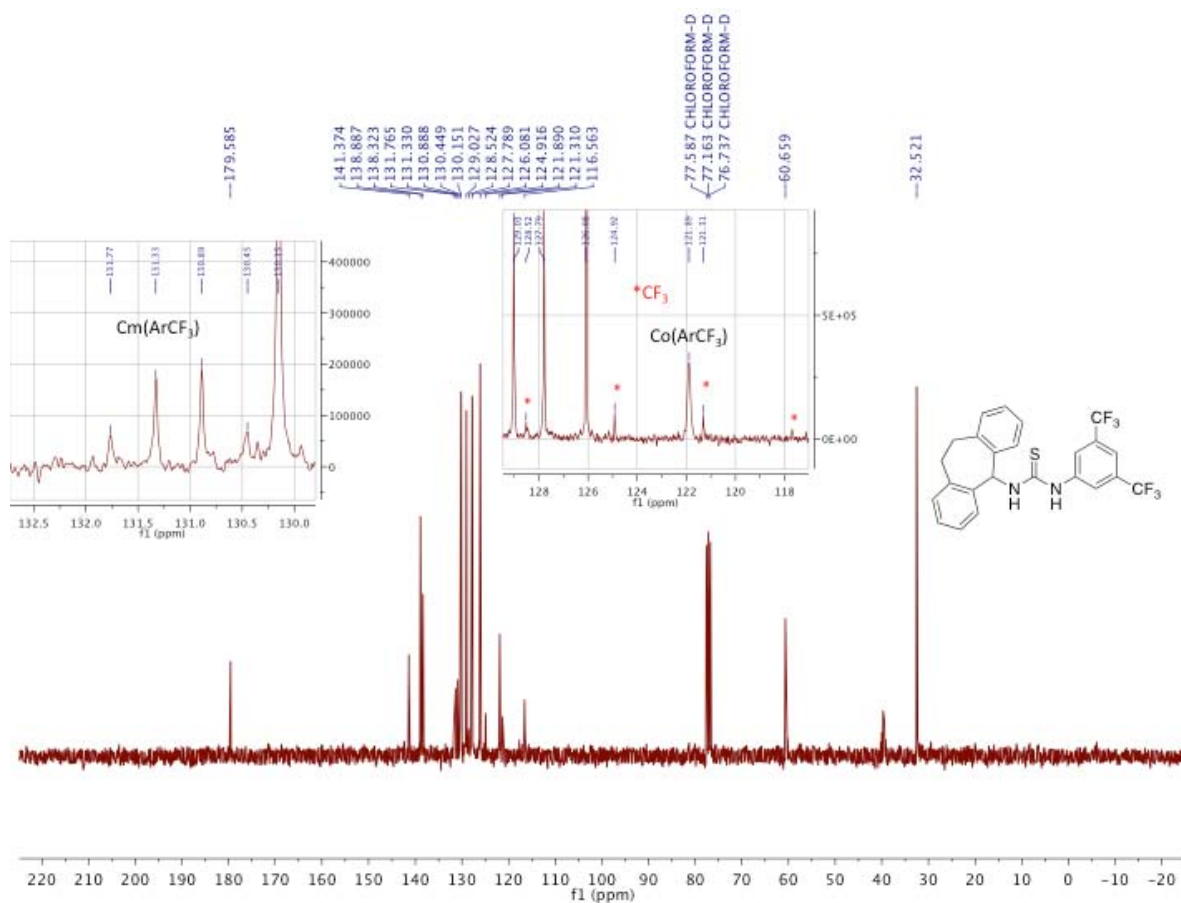


Figura 11. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de la tiourea asimétrica **6**.

#### 4.2 Síntesis del aminocatalizador

La segunda parte del proyecto se enfocó en sintetizar un aminocatalizador tipo MacMillan (1<sup>ra</sup> generación) que dentro de su estructura tuviera un ácido carboxílico (Figura 12). Este grupo funcional transformado en carboxilato permite que las tioureas sintetizadas se autoensamblen en disolución y por cada tiourea sintetizada se puede tener acceso a un catalizador diferente.

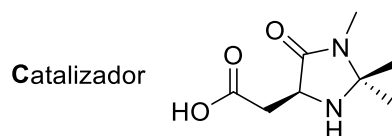
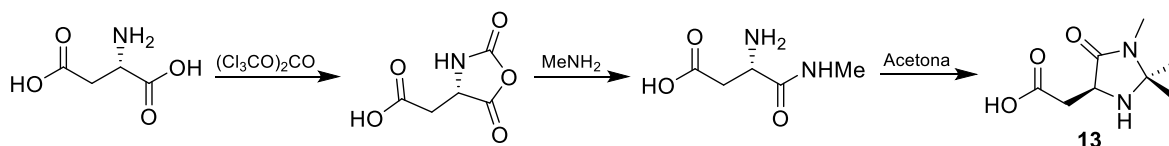


Figura 12. Catalizador capaz de ser modificado por interacciones no covalentes

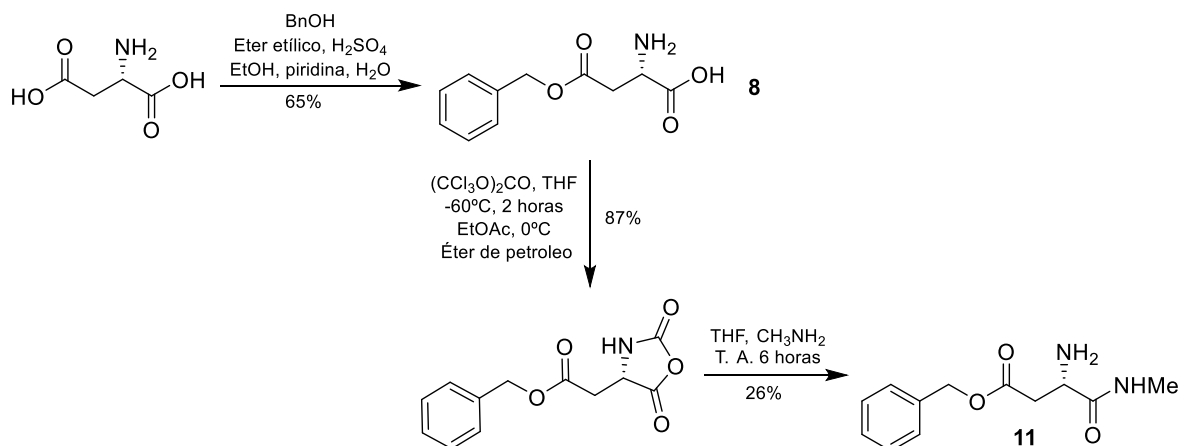
La ruta de síntesis que se muestra en el esquema 11 fue la primera propuesta de síntesis. Esta ruta tiene como característica ser rápida, sencilla y sin emplear grupos protectores. En tres pasos lograríamos llegar a la estructura deseada del organocatalizador. Haciendo reaccionar ácido L-aspártico con trifosgeno se obtendría un *N*-carboxianhídrido,<sup>20</sup> el cual formaría preferentemente el anillo de 5 que el de 6 y por lo tanto nos evitaría el problema de diferenciar los ácidos carboxílicos. El tratamiento del *N*-carboxianhídrido con metilamina conduciría a la amida. Finalmente la amida se haría reaccionar con acetona y se generaría el organocatalizador **13**.



**Esquema 11.** Primera ruta de síntesis propuesta para el organocatalizador.

Sin embargo, no se logró obtener de forma pura el anhídrido, incluso en una reacción “one pot” con la metilamina no se obtuvieron cantidades apreciables de la amida.

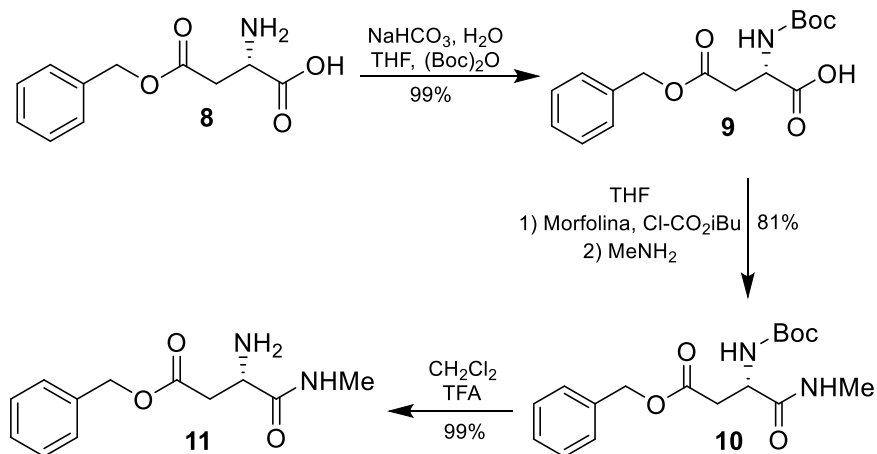
Se pensó, que la formación de un éster en la cadena lateral mejoraría la solubilidad en disolventes orgánicos y otorgaría una protección adicional. Así que la segunda propuesta de síntesis (Esquema 12) fue partir de ácido L-aspártico y alcohol bencílico para formar el éster **8**.<sup>21</sup> La regioselectividad de esta esterificación se atribuye en su mayoría a efectos estéricos. El éster se hizo reaccionar con trifosgeno para obtener en un 87% de rendimiento del anhídrido crudo.<sup>22</sup> Este anhídrido es inestable, purificarlo es difícil y se pierde en gran cantidad. Así que el anhídrido se hizo reaccionar con metilamina acuosa al 40%, obteniéndose la amida **11** con un 26% de rendimiento.



**Esquema 12.** Segunda ruta de síntesis propuesta para el organocatalizador.

Transformar el anhídrido en amida es un proceso en el que probablemente, debido a que la metilamina se encuentra en disolución acuosa, sea el factor responsable del bajo rendimiento de la reacción. Por ello se decidió formar la amida por la ruta convencional donde también el nitrógeno se encuentra protegido.

En la tercera propuesta de síntesis (Esquema 13) ocupamos *tert*-butildicarbonato para proteger el grupo amino del éster **8**, dando como resultado el producto **9**, el cual se transformó a la amida protegida **10**. La remoción del grupo protector Boc fue posible mezclando la amida protegida **10** con diclorometano y ácido trifluoroacético. El producto de la reacción fue la sal de la amida con trifluoroacetato. Para obtener la amida **11**, sólo tuvimos que lavar dicha sal con disolución saturada de bicarbonato de sodio y extraer con diclorometano conduciendo al compuesto **11** en 99% de rendimiento. Este resultado superó ampliamente el obtenido en la ruta sin grupos protectores. Cabe mencionar que la amida es inestable, y si lo que se desea es almacenarla es preferible dejarla en forma de sal.

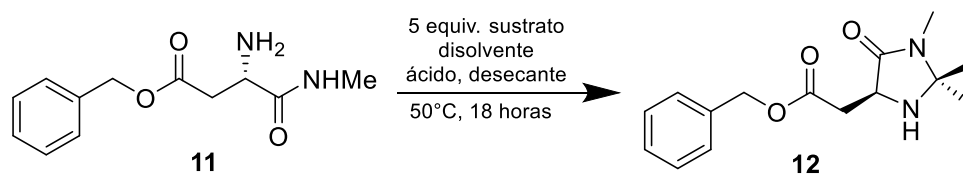


**Esquema 13.** Tercera ruta de síntesis propuesta para el organocatalizador.

La conversión de la amida **11** a la imidazolidinona **12** no fue trivial. A pesar de que el proceso ya está reportado con bencilo en la cadena lateral,<sup>13</sup> no se obtuvieron buenos resultados, así que, decidimos explorar con nuestro sustrato **11** otras opciones convencidos de que podíamos mejorar el rendimiento.

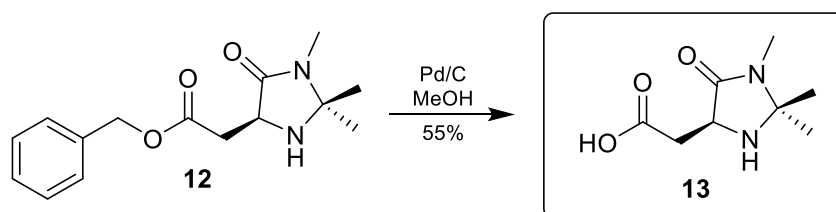
Cuando se empleó la acetona para formar el *N,N* acetal **12** con catálisis ácida, se logró un 34 % de rendimiento (Tabla 3, Exp. 1). Al agregar un desecante como malla molecular mejoró el resultado, en especial con sulfato de magnesio anhidro (Tabla 3, Exp. 2-4). Con un ácido de Lewis no se formó producto (Tabla 3, Exp. 5). Cambiando la acetona por 2,2-dimetoxipropano con un ácido de Brønsted no funcionó, pero en este caso con un ácido de Lewis en cantidades catalíticas se logra el mejor resultado (Tabla 3, Exp. 7-9).

Después de los experimentos a pequeña escala, se decidió que para el proceso de ciclación ocuparíamos 2,2-dimetoxipropano como reactivo y  $(\text{CH}_3)_2\text{SbF}_3$  como ácido de Lewis, para obtener la imidazolidinona **12**. Logramos elevar el rendimiento de la reacción de ciclación hasta un 80% (Tabla 3, Exp. 8). Para este tipo de sustratos la utilización de un mejor electrófilo como el 2,2-dimetoxipropano y un ácido de Lewis en medio orgánico son mejores que acetona y ácido de Brønsted.

**Tabla 3.** Optimización de la ciclación para formar el acetal **12**.

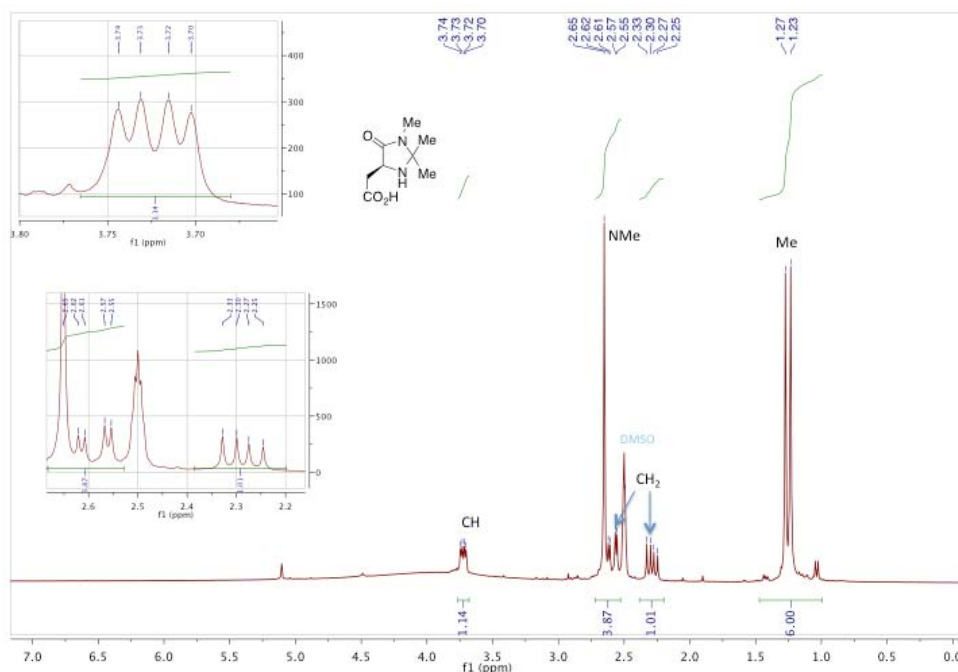
Exp.	Sustrato	Disolvente	Ácido	Desecante	Rendimiento (%)
1	Acetona	MeOH	10% APTS	-----	34
2	Acetona	MeOH	10% APTS	50mg MS	31
3	Acetona	MeOH	10% APTS	150mg MS	44
4	Acetona	MeOH	10% APTS	100mg MgSO <sub>4</sub>	53
5	Acetona	CHCl <sub>3</sub>	10% (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SBF <sub>3</sub>	----	Trazas
6	2,2-Dimetoxipropano	CHCl <sub>3</sub>	10% APTS	----	Trazas
7	2,2-Dimetoxipropano	CHCl <sub>3</sub>	20% (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SBF <sub>3</sub>	----	62
8	2,2-Dimetoxipropano	CHCl <sub>3</sub>	10% (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SBF <sub>3</sub>	----	80
9	2,2-Dimetoxipropano	CHCl <sub>3</sub>	40% (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SBF <sub>3</sub>	----	56
10	2,2-Dimetoxipropano	CHCl <sub>3</sub>	20% Ti(OEt) <sub>4</sub>	----	Trazas

El precatizador **13** del esquema 14 es fácil de obtener. El método es sencillo y el rendimiento esperado es bueno. El último paso es una hidrogenólisis catalizada con Pd/C, el aminocatalizador **13** se obtiene con 55% de rendimiento, este producto cumple con las condiciones establecidas al principio del proyecto.

**Esquema 14.** Hidrogenación catalítica.

El aminocatalizador **13** se caracterizó mediante experimentos de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y espectrometría de MASAS de baja y alta resolución. La figura 13 muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto, en él se observa el CH del estereocentro formando una señal doble de dobles en 3.72, los hidrógenos del metileno son diastereotópicos y muestran diferente desplazamiento químico en 2.29 y 2.59 ppm ambos como doble de dobles. Algo notable es que los metilos

unidos al carbono 2 de la imidazolidinona por el mismo criterio son diastereotópicos y muestran diferente desplazamiento químico.



**Figura 13.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del aminocatalizador **13**.

### 4.3 Reacciones Friedel-Crafts asimétricas de aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados

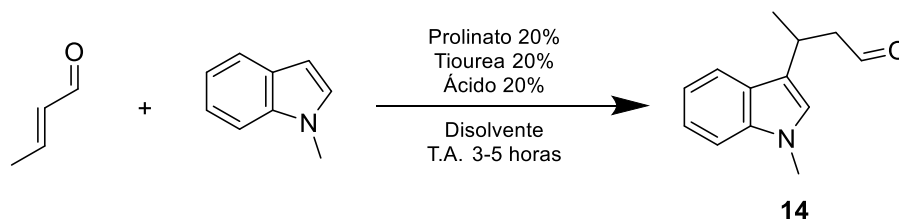
#### 4.3.1 1-Metil indol<sup>23</sup>

Se conoce que la prolina aislada no es un buen aminocatalizador tipo iminio,<sup>24</sup> sin embargo, se decidió usarla para explorar la reacción y viabilidad del catalizador autoensamblable.

Se estudió el efecto catalítico empleando el prolinato de tetrabutilamonio (formado a partir de prolina e hidróxido de tetrabutilamonio), porque esta sal tiene la ventaja de ser soluble en disolventes orgánicos, el catión no se asocia fuertemente al carboxilato ni es capaz de actuar como ácido de Lewis. Para explorar las reacciones se empleó la tiourea de Schreiner **4**, debido a que es la

tiourea con hidrógenos más ácidos y por lo tanto formará los aductos más fuertes con carboxilatos. Como primera reacción modelo se llevó a cabo la reacción de Friedel-Crafts entre el 1-metilindol y el crotonaldehído.

**Tabla 4.** Resultados obtenidos de la reacción Friedel-Crafts con 1-metilindol sobre crotonaldehído.



Exp.	Ácido	Tiourea	Disolvente	Rendimiento (%)
1	----	----	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Trazas
2	TFA	----	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Trazas
3	----	<b>4</b>	CHCl <sub>3</sub>	Trazas
4	TFA	<b>4</b>	CHCl <sub>3</sub>	Trazas
5	AcOH	<b>4</b>	CHCl <sub>3</sub>	Trazas
6	BzOH	<b>4</b>	CHCl <sub>3</sub>	Trazas
7	HCl	<b>4</b>	CHCl <sub>3</sub>	Trazas
8	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	<b>4</b>	CHCl <sub>3</sub>	34
9	APTS	<b>4</b>	CHCl <sub>3</sub>	13
10	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	<b>4</b>	CHCl <sub>3</sub>	23
11	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	<b>4</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6
12	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	<b>4</b>	Tolueno	16
13	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	<b>4</b>	----	16
14	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	<b>4</b>	H <sub>2</sub> O	16

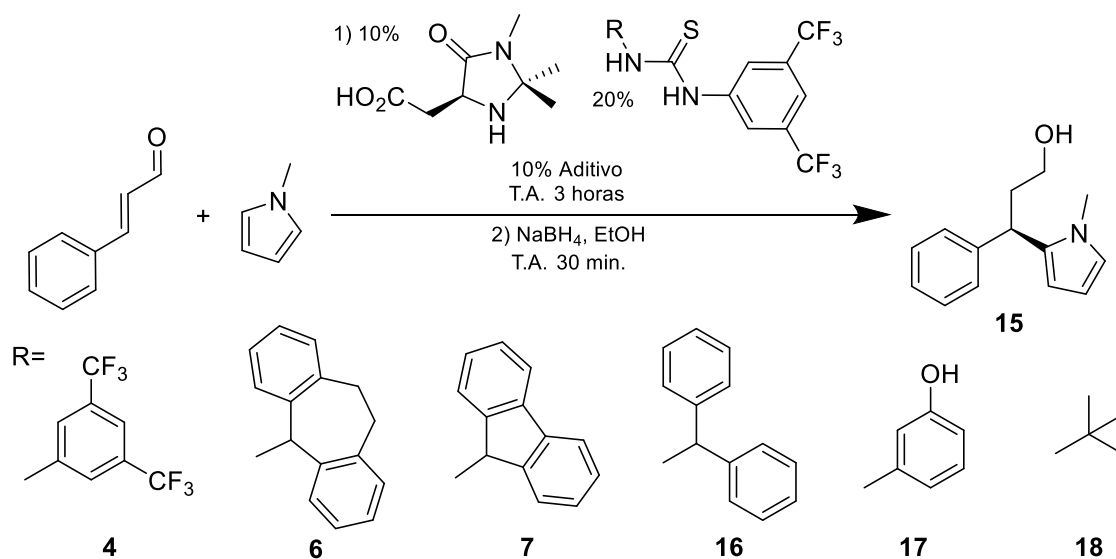
En esta reacción se encontró que los precatalizadores solos o incluso en ausencia de uno de los componentes no catalizan la reacción. Con los antecedentes del grupo se exploraron ácidos para acelerar la reacción y se encontró que se requieren ácidos sulfónicos como aditivos para obtener el producto. En especial con ácido metansulfónico se logró un 34% de rendimiento del producto. Explorando otros disolventes en la reacción no se mejoró el rendimiento (Tabla 4). Se encontró que era posible hacer la reacción de Friedel-Crafts, pero en bajo rendimiento, entonces se decidió emplear un nucleófilo más reactivo (*N*-metil pirrol) que nos diera más cantidad de producto antes de usar el catalizador sintetizado **13**.



4.3.2 *N*-Metil pirrol<sup>14</sup>

Para la reacción de Friedel-Crafts decidimos usar como sustrato *N*-metil pirrol, que es mejor nucleófilo en comparación con el 1-metilindol, y cinamaldehído ya que su grupo fenilo podría presentar interacciones  $\pi$ - $\pi$  de largo alcance con los anillos aromáticos de las tioureas.

**Tabla 5.** Resultados obtenidos de la reacción de Friedel-Crafts con *N*-metil pirrol y cinamaldehído.



Exp.	Cat.	Tiourea	Aditivo	Disolv.	Rend. (%)	e.e. (%)
1	Prolinato (20%)	<b>4</b>	CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	CHCl <sub>3</sub>	NR	----
2	<b>12</b> (20%)	----	TFA	THF/H <sub>2</sub> O	70	-22
3	<b>13</b>	----	----	THF/H <sub>2</sub> O	2	ND
4	<b>13</b>	----	TFA·NBu <sub>4</sub>	THF/H <sub>2</sub> O	20	0
5	<b>13</b>	<b>4</b>	TFA·NBu <sub>4</sub>	THF/H <sub>2</sub> O	54	4
6	<b>13</b>	<b>4</b>	TFA·NBu <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	51	28
7	<b>13</b> ·NBu <sub>4</sub>	<b>4</b>	TFA	CHCl <sub>3</sub>	56	28
8	<b>13</b>	<b>6</b>	TFA·NBu <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	26	28
9	<b>13</b>	<b>7</b>	TFA·NBu <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	88	38
10	<b>13</b>	<b>16</b>	TFA·NBu <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	47	26
11	<b>13</b>	<b>17</b>	TFA·NBu <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	56	20
12	<b>13</b>	<b>18</b>	TFA·NBu <sub>4</sub>	CHCl <sub>3</sub>	63	26

La primera prueba se realizó tomando las condiciones de reacción del mejor resultado obtenido de los experimentos con 1-metil indol y crotonaldehído (Tabla 4, Exp. 8), sin embargo, después de 3 horas de reacción no se observó formación de producto, por lo que decidimos cambiar al precatalizador sintetizado. Primero, empleando 20% mol del éster **12** como sal de trifluoroacetato, se obtiene un rendimiento del 70% y un exceso enantiomérico del 22% (Tabla 5, Exp. 2) para el enantiómero (S). Este resultado demuestra que las imidazolidinonas son buenos catalizadores tipo iminio. Para explorar con el precatalizador autoensamblable **13** decidimos emplear una menor cantidad (10 %) para que el compuesto sintetizado nos fuera útil en muchas reacciones. El otro precatalizador que es el ácido genera un anión que puede unirse a la tiourea por puentes de hidrógeno y por ello se empleó 20% de la tiourea para cubrir el carboxilato del precatalizador y el carboxilato del aditivo.

La reacción con el catalizador **13** en ausencia de aditivos, en THF/H<sub>2</sub>O como medio de reacción (Tabla 5, Exp. 3), produjo un 2% de rendimiento. Al adicionar trifluoroacetato de tetrabutilamonio, que sirvió para tener en el medio de reacción pequeñas cantidades de ácido trifluoroacético que participe en el mecanismo de reacción, se logró un 20% de rendimiento, pero el producto fue racémico. Al adicionar la tiourea de Schreiner **4** se aumentó el rendimiento a 54% y un ligero exceso enantiomérico del 4% (Tabla 5, Exp. 4-5). Este cambio de rendimiento nos indica un efecto positivo de la tiourea, pero el obtener producto racémico nos motivó a cambiar a un medio de reacción que no sea aceptor de puentes de hidrógeno y que compita con la tiourea. Fue así que al cambiar a cloroformo como disolvente, el producto se obtuvo en 28 % de exceso enantiomérico. Este resultado es lógico, ya que el agua tiene la capacidad de formar puentes de hidrógeno, por lo que puede disociar el aducto carboxilato-tiourea. Por esa razón decidimos hacer el resto de los experimentos en cloroformo. Para formar el catalizador con su aditivo ácido encontramos que es indistinto si se le agrega la sal de tetrabutilamonio del trifluoroacetato al catalizador

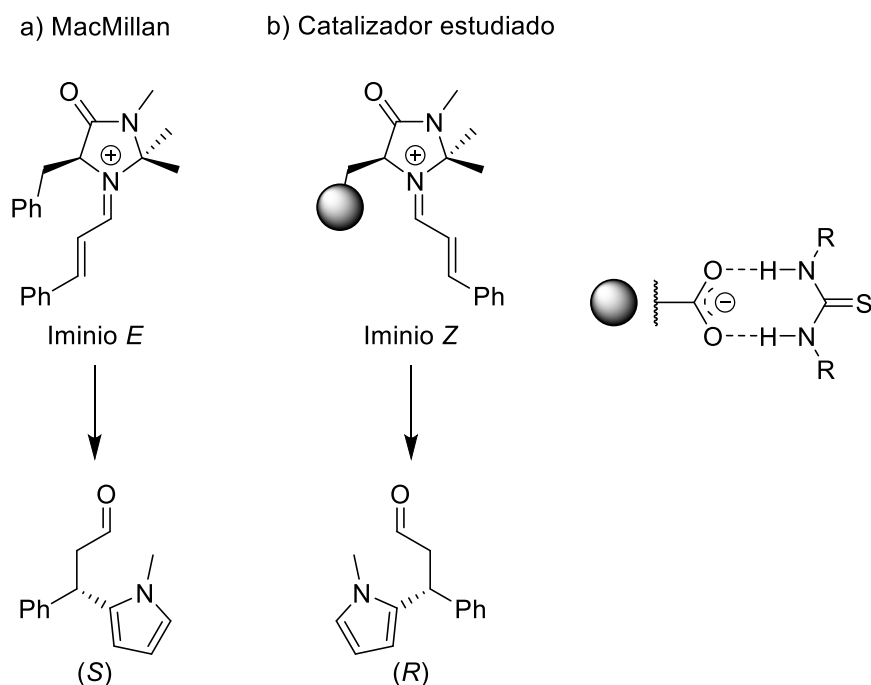
**13** o formar la sal de tetrabutylamonio de **13** y adicionar ácido trifluoroacético (Tabla 5, Exp. 6 y 7).

El siguiente paso fue optimizar la estructura de los precatalizadores para esta reacción. Al buscar mejorar los resultados empleando la sal de tetrabutylamonio de diversos ácidos, se encontró que con ácidos más débiles ( $pK_a$  4.2-4.8) los rendimientos fueron muy bajos (AcOH 1%, BzOH 4%, Ácidos (*R*) y (*S*) mandélico trazas). Con ácidos más fuertes ( $pK_a = -2$ ) también fueron muy bajos los rendimientos (HCl 4%, APTS 5%). Únicamente con el ácido trifluoroacético ( $pK_a = 0.2$ ) se puede lograr buen rendimiento, probablemente se alcance un pH adecuado para la reacción. Lo siguiente fue optimizar el otro precatalizador que es la tiourea.

Empleando las tioureas **6**, **7**, **16**, **17** y **18** se encontró que se tienen diferentes rendimientos y diferentes selectividades, por ello podemos decir que la hipótesis de que se generan diferentes catalizadores es cierta (Tabla 5, Exp. 6, 8-12). En este caso el mejor resultado fue con la tiourea **7** logrando un buen rendimiento del 88% y un 38% e.e.

Cabe mencionar que el tiempo óptimo de reacción lo determinamos mediante el seguimiento de la reacción en cromatografía de capa fina y vainillina como revelador. El experimento 5 de la tabla 5 se siguió a los 15, 30 minutos, una hora, 2, 3, 5, 7 y 22 horas. La mancha más intensa de producto se presentó a las 22 horas, pero también se detectaron la formación de más especies. Cuando por el contrario, se siguió la reacción en cloroformo (Tabla 5, Exp. 6), la mancha más intensa se observó a las 3 horas y pasado este tiempo también se observó la formación de subproductos no deseados. Por cuestiones técnicas se analizó el alcohol, producto de la reducción del carbonilo, porque el aldehído se descomponía en la columna del HPLC y no se separaban en su totalidad los enantiómeros, lo cual nos imposibilitaba el conocer la enantioselectividad en las reacciones.

Comparando el valor de la rotación óptica con los descritos en la literatura, encontramos que el enantiómero mayoritario es (*R*). Este resultado es inesperado porque en los catalizadores de MacMillan, que parten de L aminoácidos, al igual que nuestro catalizador, el enantiómero mayoritario es (*S*).<sup>14</sup> Esto lo podemos explicar porque, como se muestra en la figura 14a, con el catalizador de MacMillan se genera únicamente la sal de iminio de configuración *E*, por lo tanto el bencilo bloquea la parte frontal del doble enlace (cara *Si*) y queda disponible la cara posterior (*Re*). En nuestro catalizador seguramente coexisten los dos isómeros *E* y *Z* siendo mayoritario el *Z*. En este isómero se bloquea la parte frontal (cara *Re*) y queda disponible la cara posterior (*Si*) y por lo tanto se obtiene el enantiómero (*R*) (Figura 14b).

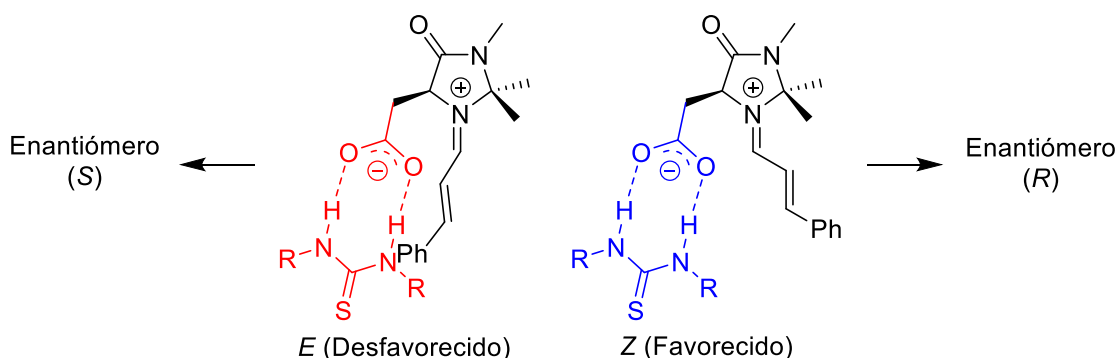


**Figura 14.** Isómeros iminio *E* y *Z* y sus productos mayoritarios.

a) Catalizador de MacMillan y b) Catalizador estudiado.

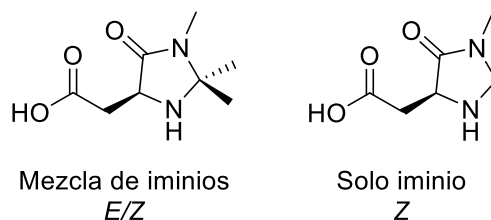
Esta interesante divergencia en la formación del ión iminio se debe a que estéricamente el carboxilato con la tiourea genera un volumen más grande que el gem dimetilo, y por lo tanto en la deshidratación se genera el iminio *Z* (Figura 15).

Otra posible explicación complementaria es que en el catalizador de MacMillan es más rápido alcanzar el equilibrio al iminio *E* que la adición del nucleófilo. Sin embargo en nuestro caso, la formación cinética del iminio *Z* y lenta isomerización al iminio *E* hace que el nucleófilo se adicione más rápido y nos genere el otro enantiómero.<sup>25, 26</sup>



**Figura 15.** Isómeros *E* y *Z* del ion iminio.

Una alternativa para hacer más enantioselectivo el catalizador es quitar los metilos en el carbono 2 de la imidazolidinona (Figura 16) y así favorecer al 100 % la formación del isómero *Z*, de tal manera que la enantioselectividad provenga únicamente del efecto estérico del agregado supramolecular y no de la posible mezcla de isómeros *cis-trans*.



**Figura 16.** Propuesta para mejorar la enantioselectividad.

Por último, cabe mencionar que este es el primer caso descrito donde a partir de un aminoácido L se sintetiza un catalizador de MacMillan que genera el enantiómero opuesto, lo cual convierte a este tipo de catalizadores como alternativas atractivas para generar los productos enantioméricos en lugar de

hacer la reacción con catalizadores de MacMillan que provienen de costosos D aminoácidos.

## 5 Conclusiones

- La viabilidad de sintetizar tioureas 1,3-disustituidas es alta, ya sea con simetría  $C_2$  o  $C_1$ , en uno y dos pasos respectivamente, a partir de compuestos comercialmente disponibles, lo que permite tener gran variedad de ellas y a un bajo costo.
- Se completó una síntesis para el precatalizador tipo MacMillan en 6 pasos a partir del ácido L-aspártico con un rendimiento global del 23%. Algo importante de la síntesis es que sólo 2 pasos requieren purificación por cromatografía, por lo tanto el escalamiento es accesible.
- El organocatalizador sintetizado puede ser fácilmente modificado, mediante puentes de hidrógeno, por tioureas 1,3-disustituidas y generar diferentes catalizadores de manera rápida.
- Se sintetizó el primer organocatalizador tipo MacMillan modificable por módulos autoensamblables carboxilato-tiourea. Las diferentes selectividades obtenidas muestran que cada catalizador es diferente, con esto se espera poder generar a mediano plazo un impacto en cómo se hacen los catalizadores, en lugar de tener que depender de materias quirales caras para sintetizar organocatalizadores o ligantes quirales. No obstante, se puede tener un precatalizador que se autoensambla a otros módulos y así poder disponer de una cantidad variada de nuevos catalizadores.
- La enantioselectividad al enantiómero (*R*) nos indica participación mayoritaria del iminio *Z*, el cual coexiste con el iminio *E*. Este inesperado resultado también abre las puertas a nuevas aproximaciones.

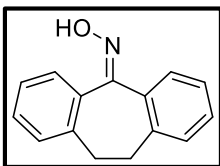
## 6 Parte experimental

### 6.1 Aspectos generales

Los reactivos y disolventes utilizados en las reacciones fueron grado analítico Sigma-Aldrich® u otro distribuidor comercial. Las purificaciones se llevaron a cabo por cristalización o cromatografía en columna tipo *flash* con sílice Merck No. 60 (malla 0.40-0.63 mm, 230-400) como fase estacionaria y disolventes grado técnico. Las cromatografías en capa fina se realizaron en cromatofolios con soporte de aluminio Merck® TLC 60 GF254 y se revelaron con luz UV y vainillina.

Los análisis de espectrometría de masas se realizaron en un espectrómetro Jeol JMS-SX 102A y en un Jeol-AX 505 HA por impacto electrónico a 70eV. Los análisis de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C se realizaron en un equipo espectrómetro Varian Inova (300 MHz) y en un Jeol Eclipse (300 MHz). Los disolventes utilizados para estos análisis fueron CDCl<sub>3</sub> y DMSO-*d*<sub>6</sub> y como referencia interna tetrametilsilano (TMS). En los espectros de RMN los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm y las multiplicidades se indican como: (s) simple, (d) doblete, (dd) doble de doble, (t) triplete, (c) cuadruplete, (m) multiplete y (a) ancho. Los análisis de eficiencia (HPLC) se realizaron con un equipo WATERS 1525, con una columna Chiralpak IA 250 x 4.6 mm 5μm.

### 6.2 Síntesis de la amina 2



#### **Oxima de la 10,11-dihidro-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ona, 1.**

En un tubo para reacciones a presión se adicionaron 2.0 g (9.6 mmol, 1 equiv.) de dibenzosuberona junto con 2.0 g de clorhidrato de hidroxilamina (28.8 mmol, 3 equiv.), 2.0 mL de piridina y 10.0 mL de EtOH, el tubo con la mezcla de reacción se sumergió en un baño de aceite a 100°C durante 6 días. Con el paso de los días la mezcla cambio a un color café oscuro. Después de dicho tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida y al

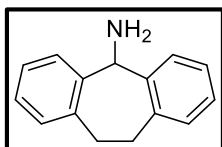


residuo se le añadió agua (15 mL) y AcOEt (15 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (10 mL) tres veces, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El crudo se purificó por recristalización con 200 mL de hexano y 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose 1.7 g de un sólido amarillo pálido con 81% de rendimiento; punto de fusión 168-170 °C (Lit. 169-170°C).<sup>27</sup>

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.34 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.05 (m, 6H), 3.23 - 3.04 (m, 4H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.81, 138.94, 133.81, 129.47, 128.44, 126.29, 125.78, 33.73.

EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 223 (100, M<sup>+</sup>), 206 (75), 178 (72), 165 (25), 107 (24), 89 (25).



**10,11-Dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-amina, 2.** En un matraz redondo de 100 mL se agregaron 1.5 g (6.7 mmol, 1 equiv.) de oxima **1** y se disolvió en una mezcla de 10.0 mL de EtOH y 40.0 mL de disolución concentrada de hidróxido de amonio. Se adicionó 0.27 g (3.4 mmol, 0.5 equiv.) de NH<sub>4</sub>OAc. Posteriormente se adicionó en pequeñas porciones 2.4 g (37.0 mmol, 5.5 equiv.) de Zn. La mezcla se calentó a 50°C y se dejó en agitación a reflujo durante 24 h, la mezcla se diluyó en 40 mL de AcOEt y se agitó durante 30 min, posteriormente la mezcla se filtró al vacío sobre celita. Se separaron fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt, se combinaron las fases orgánicas y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El crudo se purificó con cromatografía en columna, con una mezcla de eluyentes 80/20 hexano/AcOEt, obteniéndose 1.0 g de un sólido amarillo claro en un 71% de rendimiento, punto de fusión 85-87 °C (Lit. 89-91°C).<sup>28</sup>

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.34 (m, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 6H), 5.43 (s, 1H), 3.47 – 3.27 (m, 2H), 3.27 – 3.07 (m, 2H), 1.86 (s, 2H).

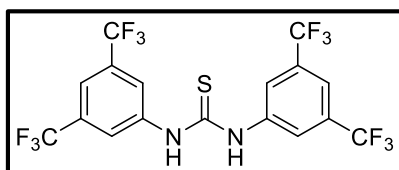
RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *CDC*<sub>3</sub>) δ 142.36, 139.00, 130.28, 127.29, 126.62, 126.29, 58.69, 32.76.

EM (IE, 70 eV) m/z (%): 208 (18, M+), 192 (100), 191 (40), 178 (12), 165 (14).

### 6.3 Síntesis de tioureas

#### Metodología general para obtener tioureas con simetría C<sub>2</sub>.

En un matraz redondo de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética, se disolvió la amina correspondiente (29 mmol, 1 equiv.) en 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adicionaron 4.4 mL (60.9 mmol, 2.1 equiv.) de trietilamina, la mezcla se colocó en baño de hielo agua y se adicionó gota a gota 1.1 mL (14.5 mmol, 0.5 equiv.) de tiosfosgeno (adición en la campana). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción se adicionaron 50 mL de HCl 1M, se separaron las fases, y posteriormente se lavó la fase orgánica con 20 mL de disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se volvió a extraer con 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases orgánicas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. Los productos se purificaron por cromatografía en columna y subsecuente recristalización en algunos casos.

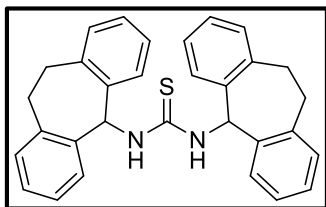


**1,3-Bis(3,5-bis(trifluoromethyl)fenil)tiourea, 4.** El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 95:5 hexano/AcOEt y una posterior recristalización 1:10 éter:EtOH, obteniéndose un sólido blanco con 70% de rendimiento y punto de fusión 185-187°C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>) δ = 10.67 (s, 2H), 8.22 (s, 4H), 7.82 (s, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>) δ = 180.6, 141.3, 130.4 (q, <sup>2</sup>J<sub>F-C</sub> = 33 Hz), 124.1 (br), 123.2 (q, <sup>1</sup>J<sub>F-C</sub> = 272.7 Hz), 117.6 (h, <sup>3</sup>J<sub>F-C</sub> = 3.6 Hz).

EM (IE, 70 eV) m/z (%): 500 (26, M<sup>+</sup>), 481 (11), 466 (32), 271 (34), 229 (100), 213 (21), 196 (27), 181 (67).



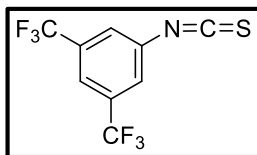
**1,3-Bis-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-**

**il)tiourea, 5.** La tiourea se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 80:20 hexano/AcOEt, obteniéndose un sólido blanco en un 60% de rendimiento y punto de fusión 230-233°C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ = 8.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.32-7.41 (m, 4H), 7.14-7.21 (m, 12H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.19 (m, 8 H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ 181.3, 139.8, 138.1, 130.1, 127.4, 126.5, 126.1, 58.7, 31.7.

MS (IE, 70 eV): m/z (%): 383 (17), 350(2), 245 (13), 198 (15), 181 (20), 134 (26), 105 (100), 91 (54).



**3,5-bis(trifluorometil)fenilisocianato, 3.**

En un matraz redondo de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética, se disolvió la amina correspondiente (29 mmol, 1 equiv.) en 100 mL de *CH*<sub>2</sub>*Cl*<sub>2</sub>, se adicionaron 4.4 mL (60.9 mmol, 2.1 equiv.) de trietilamina, la mezcla se colocó en baño de hielo agua y se adicionó gota a gota 2.2 mL (29 mmol, 1 equiv.) de tiosfogeno (adición en la campana). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 24 horas. Al finalizar la reacción se adicionaron 50 mL de HCl 1M, se separaron las fases, y posteriormente se lavó la fase orgánica con 20 mL de disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se volvió a extraer con 20 mL de *CH*<sub>2</sub>*Cl*<sub>2</sub> y las fases orgánicas se

secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. Los productos se purificaron por cromatografía en columna y subsecuente recristalización en la mayoría de los casos. El crudo obteniéndose se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 95:5 hexano/AcOEt, obteniendo un aceite incoloro en un 75% de rendimiento.

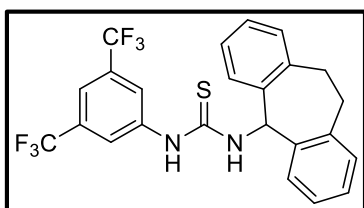
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.9, 133.9, 133.4 (c, <sup>2</sup>J<sub>F-C</sub> = 33.5 Hz), 125.7 (c, <sup>3</sup>J<sub>F-C</sub> = 4 Hz), 122.4 (c, <sup>1</sup>J<sub>F-C</sub> = 273 Hz), 120.4.

EM (IE, 70 eV) m/z (%): 271 (100, M+), 252 (19), 213 (25).

### Metodología general para obtener tioureas con simetría C<sub>1</sub>.

En un matraz redondo de 25 mL con 0.7 mL (3.7 mmol, 1 equiv.) del isotiocianato **3** y se disuelto en 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adicionó la amina correspondiente (1.1 equiv.), la mezcla resultante se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Terminada la reacción, el disolvente es removido a presión reducida. Los productos se purificaron por cromatografía en columna.



#### 1-(3,5-Bistrifluorometilfenil)-3-(10,11-dihidro-5H-

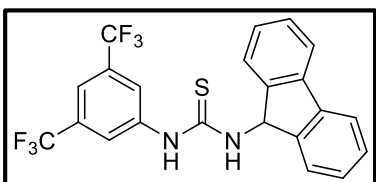
**dibenzo[a,d][7]anulen-5il)tiourea, 6.** El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 80:20

hexano/AcOEt, obteniéndose un sólido blanco en un 90% de rendimiento, punto de fusión 182-184°C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (a, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 7.19-7.02 (m, 7H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.34 - 3.19 (m, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ 179.6, 141.4, 139.0, 138.3, 131.1 (c, <sup>2</sup>*J*<sub>F-C</sub> = 33.4 Hz), 130.1, 129.0, 127.8, 126.1, 123.1 (c, <sup>1</sup>*J*<sub>F-C</sub> = 273 Hz), 121.9, 116.6 (a), 60.7.

EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 480 (4, M<sup>+</sup>), 271 (7), 193 (100), 178 (25), 115 (18).



**1-(3,5-bistrifluorometilfenil)-3-(9-fluoren-9-il)tiourea,**

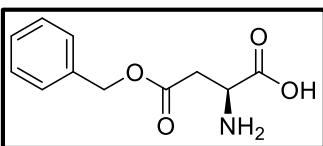
**7.** El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 90/10 hexano/AcOEt, obteniéndose un sólido blanco en un 71% de rendimiento, punto de fusión 182-184°C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ = 9.43 (a, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.80 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.22 - 7.41 (m, 4H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>) δ = 182.3, 144.1, 141.3, 140.4, 131.4 (c, <sup>2</sup>*J*<sub>F-C</sub> = 33.1 Hz), 128.8, 127.6, 125.4, 123.2 (c, <sup>1</sup>*J*<sub>F-C</sub> = 272.8 Hz), 122.5, 119.9, 117.1, 58.7.

EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 452 (57, M<sup>+</sup>), 180 (14), 165 (100).

#### 6.4 Síntesis del aminocatalizador



**Ácido (S)-2-amino-4-benciloxi-4-oxo butanoico ó β-**

**Aspartato de bencilo, 8.** En un matraz redondo de 250

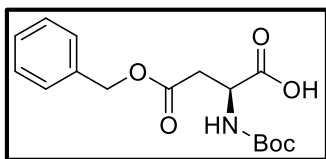
mL equipado con una barra de agitación magnética se adiciono 50 mL de éter etílico anhidro y se enfrío en un baño de hielo. Se añadieron 5 mL de ácido sulfúrico 95-98%, seguidos de 50 mL (0.48 mol, 9 equiv.) de alcohol bencilico. El éter etílico se elimina a presión reducida y se agregan 7.1 g (0.05 mol, 1 equiv.) de ácido L-aspartico en porciones pequeñas. Después de 24 horas de reacción a temperatura ambiente se agregan 100 mL de etanol con una agitación vigorosa y se añadió gota a gota 25 mL de piridina hasta que la mezcla

de reacción se puso opaca. La mezcla se enfrió a  $-20^{\circ}\text{C}$  por 12 horas y el precipitado se filtró. Se obtuvo un sólido blanco en un rendimiento de 65%; punto de fusión  $213\text{--}215^{\circ}\text{C}$  (Lit.  $218\text{--}220^{\circ}\text{C}$ ).<sup>21</sup>

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3050 (v OH), 2750 (v CH), 1735 (v CO), 1691 (v CO), 1653–1514 (v CH=CHAr), 736 – 696 ( $\delta$  CHAr).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 7.43 – 7.28 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.63 (dd,  $J = 7.5, 5.2$  Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J = 16.9, 5.2$  Hz, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 1H).

RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 169.7, 169.4, 135.7, 128.5, 128.2, 128.1, 66.3, 48.6, 34.3.



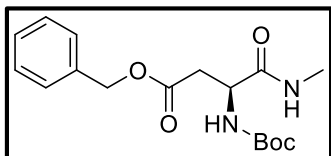
***N*-terbutoxicarbonil  $\beta$ -aspartato de bencilo ó ácido (*S*)-2-terbutoxicarbonilamino-4-benciloxi-4-oxo butanoico, 9.**

A una disolución del éster **8** (1.0 g, 4.5 mmol, 1 equiv.) y bicarbonato de sodio (0.75 g) en 13.5 mL de agua se agregó  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (1.3 g, 6.1 mmol, 1.3 equiv.) en 13.5 mL de THF, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción se eliminó el THF por destilación a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (30 mL), después de acidificar la mezcla con ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se lavó con salmuera y agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto crudo. Este material crudo se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 80:20 hexano/AcOEt, obteniéndose un sólido blanco en un 99% de rendimiento, punto de fusión  $85\text{--}88^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D = -19.1$  ( $c = 2.0$ , DMF).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.16 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.37 (dd,  $J = 14.0, 8.0$  Hz, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 2.78 – 2.62 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>) δ 172.6, 170.1, 155.2, 136.0, 128.3, 127.8, 78.2, 65.7, 50.0, 36.0, 28.1.

EM (IE, 70 eV) m/z (%): 323 (2, M+), 222 (9), 178 (28), 91 (100), 57 (29).



**(S)-3-(terbutoxicarbonilamino)-4-(metilamino)-4-**

**oxobutanoato de bencilo, 10<sup>29</sup>.** El compuesto **9** (5.0 g,

15.5 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 116.5 mL de THF. La

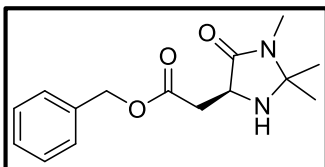
disolución se enfrió a -20 °C. Se agregó *N*-metilmorfolina (1.86 mL, 15.5 mmol, 1 equiv.) y cloroformiato de isobutilo (1.98 mL, 15.5 mmol). Después de tres minutos de agitación se agregó metilamina acuosa al 40% (5.2 mL, 61.8 mmol, 4 equiv.) en 70.5 mL de THF. La mezcla de reacción se agito toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 116 mL de cloroformo, entonces se lavó con las siguientes disoluciones acuosas: ácido cítrico al 10%, agua, disolución saturada de bicarbonato de sodio y agua. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Este crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 50:50 hexano/AcOEt, obteniendo un sólido blanco en un 81% de rendimiento, punto de fusión 93-95°C,  $[\alpha]_D = +14.2$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>) δ 7.76 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.23 (m, 5H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.39 – 4.27 (m, 1H), 2.77 (dd, *J* = 16.0, 5.5 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 16.0, 8.5 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, *DMSO-d*<sub>6</sub>) δ 170.83, 170.20, 155.06, 136.05, 128.31, 127.87, 127.72, 78.25, 65.52, 50.94, 36.56, 28.10, 25.73.

EM (IE, 70 eV) m/z (%): 336 (16, M+), 280 (42), 221 (15), 91 (100), 57 (39).

EMAR C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H) calculado 337.1763, observado 337.1762.

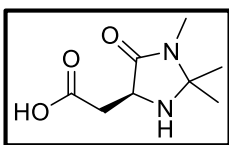


**(S)-2-(1,2,2-trimetil-5-oxoimidazolidin-4-il)acetato de bencilo, 12.**

Paso 1: En un matraz equipado con barra de agitación magnética de disolvieron 2.58 g (7.67 mmol, 1 equiv.) del compuesto **10** en 7.7 mL de diclorometano. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 7.7 mL de TFA. La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente por dos horas.<sup>30</sup> El diclorometano se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con 15 mL de disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo tres veces con 15 mL de diclorometano, se secaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida. Paso 2: El residuo, compuesto **11**, se disolvió en 10.9 mL de cloroformo, se agregaron 4.7 mL (38.4 mmol, 5 equiv.) de 2,2-dimetoxipropano y 8.5  $\mu$ L (0.77 mmol, 0.1 equiv.) de  $(\text{CH}_3)_2\text{SBF}_3$ . La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. Se dejó enfriar y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se disolvió el residuo con 20 mL AcOEt y se lavó con agua (20 mL, 3 veces). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando como eluyente AcOEt con 1% de  $\text{Et}_3\text{N}$ . El producto es un aceite amarillo, con un rendimiento de 80%. Si el producto se desea almacenar por periodos de tiempo prolongados se sugiere que se agregue 1 equiv. de TFA. Se reporta entonces el trifluoroacetato del compuesto.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.68 (s, 1H), 7.44 – 7.13 (m, 5H), 5.11 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 4.39 (t,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 3.23 – 2.98 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.68 (d,  $J = 16.0$  Hz, 6H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.98, 165.91, 161 (c,  $J = 37$  Hz), 134.87, 128.67, 128.60, 128.36, 116.15 (c,  $J = 290$  Hz), 77.89, 67.48, 53.26, 32.69, 25.30, 24.56, 23.27.



**Ácido (S)-2-(1,2,2-trimetil-5-oxoimidazolidin-4-il)acético, 13.**

En un matraz de 100 mL equipado con una barra de agitación magnética se agregaron 1.6 g (5.81 mmol) del compuesto **12**,



179 mg de Pd/C y 50 mL de metanol. El matraz se saturó con una atmósfera de H<sub>2</sub> y se adaptó un globo con hidrógeno para mantener la atmósfera. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre una cama de celita y se lavó con abundante metanol. La mezcla de reacción se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes 8:1:1 isopropanol/metanol/NH<sub>4</sub>OH, y se recristalizó con isopropanol. Se obtuvieron 0.67 g de un sólido amarillo pálido, con 55% de rendimiento y punto de fusión 143-145°C,  $[\alpha]_D = +6.8$  (c = 1.0, CH<sub>3</sub>OH).

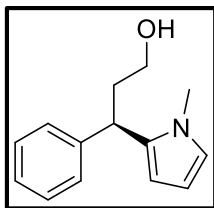
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 3.70 (dd, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.57 (dd, *J* = 16.1, 4.0 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 16.1, 8.7 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 182.17, 181.71, 84.66, 64.24, 46.75, 36.81, 34.18, 34.10.

EM (IE, 70 EV) m/z (%): 186 (4, M<sup>+</sup>), 171 (100), 128 (27), 111 (63), 84 (32), 18 (12).

EMAR C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H) calculado 187.1083, observado 187.1080.

### 6.5 Reacciones de Friedel-Crafts



**3-Fenil-3-(1-metilpirrol-2-il)propanol, 15.** En un vial de 4 mL equipado con barra de agitación magnética se adicionó 4 μL (0.053 mmol, 0.11 equiv.) de TFA seguido de 0.5 mL (0.05 mmol, 0.1 equiv.) de NBu<sub>4</sub>OH 0.1M en metanol, se agitó la mezcla aproximadamente 30 minutos. Pasado el tiempo se removió el metanol a presión reducida y en al alto vacío por 10 minutos. Se disolvió el residuo en 1.15 mL de CHCl<sub>3</sub>, y se adicionó 9.3 mg (0.05 mmol, 0.1 equiv.) del organocatalizador **13** y 0.1 mmol (0.2 equiv.) de la tiourea deseada. Se agitó la mezcla del catalizador durante

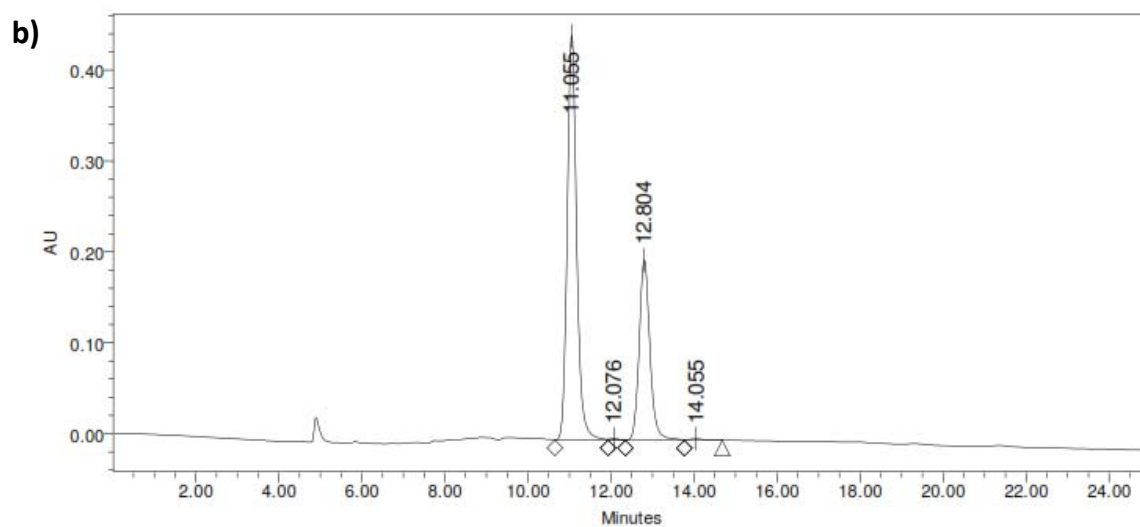
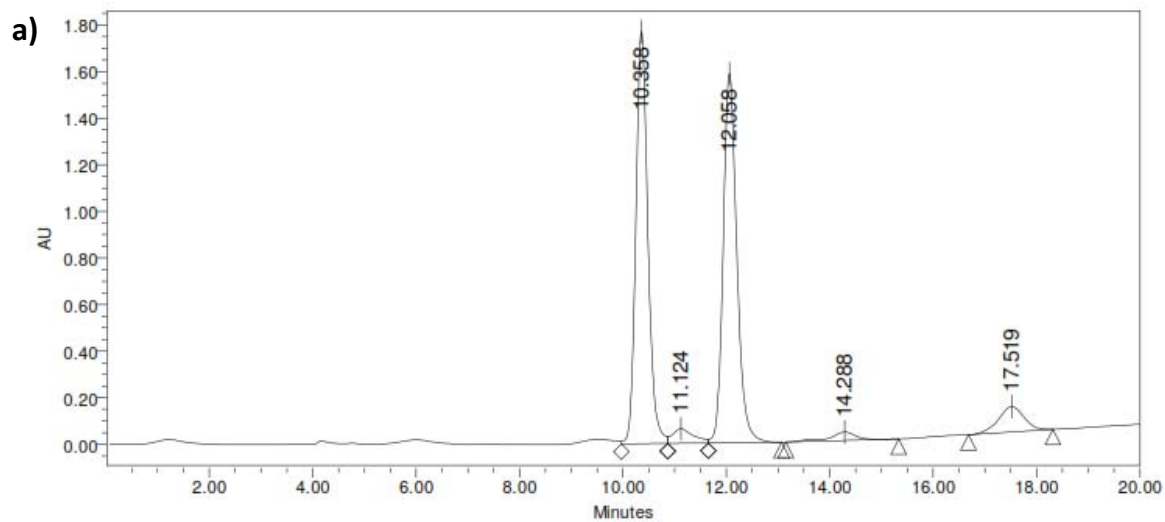
30 minutos. Se añadió 0.06 mL (0.5 mmol, 1 equiv.) de cinamaldehído y se agitó por 5 min. Por último se añadieron 0.22 mL (2.5 mmol, 5 equiv.) de 1-metilpirrol y la mezcla se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. Se añadió 1.5 mL de etanol y 100 mg de NaBH<sub>4</sub> poco a poco, después de 20 minutos en agitación se diluyó la mezcla con 12 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó la fase orgánica con 12 mL de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, dos veces, y 12 mL de agua. La fase orgánica se secó y concentró a presión reducida. El producto se purificó mediante columna cromatográfica, eluyendo con mezcla 9/1 hexano/AcOEt y revelando con luz UV y vainillina (coloración roja). El producto es un aceite color ámbar. Empleando la tiourea **7** se obtuvo un 88% de rendimiento y 38% de e.e. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -26.6 (c = 0.5, CH<sub>3</sub>OH)

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40 – 7.10 (m, 6H), 6.55 (m (ancho), 1H), 6.20 - 6.12 (m, 2H), 4.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.74 - 3.52 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 2.00 (m, 2H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.52, 134.97, 128.63, 127.97, 126.37, 121.87, 106.35, 105.76, 60.60, 39.52, 38.97, 33.77.

EM (IE, 70 eV) *m/z* (%): 215 (61, M<sup>+</sup>), 184 (5), 170 (100), 77 (7).

El equipo y las condiciones cromatográficas son las siguientes: Cromatógrafo de Líquidos Marca WATERS 1525, detector UV-Visible de arreglo de diodos marca Waters modelo 2487, columna Chiralpak IA 250 x 4.6 mm 5 $\mu$ m. Eluyente hexano/etanol 94/6, flujo 0.8 mL/min, longitud de onda del detector 220 nm. Isómero (*R*) *t<sub>r</sub>* = 11.1 min., isómero (*S*) *t<sub>r</sub>* = 12.8 min.



**Figura 17.** a) Cromatograma del racemato de **15**.  
 b) Cromatograma del experimento 10 de la tabla 5.

## 7 Bibliografía

<sup>1</sup> Juaristi, E. *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*. Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. México. **1998**.

<sup>2</sup> Bruice, P. Y. *Química Orgánica*. Pearson-Prentice Hall. México. **2008**.

<sup>3</sup> Biot, J. –B. *Memoire sur la polarisation et sur ses application a la chemie organique*. Ed. Paris. France. **1835**.

<sup>4</sup> MacMurry, J. *Organic Chemistry*. Thomsom Learning Broocks. Boston, U. S. A. **2000**.

<sup>5</sup> K. Mislow, J. Siegel. *Stereoisomerism and Local Chirality*. J. Am. Chem. Soc. **1984**, 106, 3319.

<sup>6</sup> Brynner R.; Stephens T. *The Impact of Thalidomide and It's Revival as a Vital Medicine*. Perseus, Cambridge. MA. **2001**.

<sup>7</sup> Anderson, N. G. *Developing Processes for Crystallization-Induced Asymmetric Tranformation*. Org. Process Res. Dev. **2005**, 9, 800-803.

<sup>8</sup> Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reaction*. Prentice Hall. U. S. A. **1976**.

<sup>9</sup> Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *Asymetric Synthesis of Optically Active Policyclic Organic Compounds*. German patent DE2102623, **1971**.

<sup>10</sup> Eder, U.; Sauer, G. R.; Weichert, R. *Optically Active 1,5-Indanone and 1,6-Naphtalenedione Derivates*. German patent DE2014757, **1971**.

- <sup>11</sup> Lelais, G. & MacMillan, D. W. C. *Modern strategies in organic catalysis: the advent and development of iminium activation*. *Aldrichim Acta*. **2006**, 39, 79–87.
- <sup>12</sup> M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, and K. A. Jørgensen. *Asymmetric Organocatalytic Epoxidation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes with Hydrogen Peroxide*. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964-6965.
- <sup>13</sup> K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan. *New Strategies for Organic Synthesis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction*. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.
- <sup>14</sup> N. A. Paras, D. W. C. MacMillan. *New Strategies in Organocatalysis: The First Enantioselective Organocatalytic Friedel-Crafts Alkylation*. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370-4371.
- <sup>15</sup> Clarke, M. L.; Fuentes, J. A. *Self-Assembly of Organocatalysts: Fine-Tuning Organocatalytic Reactions*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 930.
- <sup>16</sup> L. Frabrizzi, M. Licchelli, and E. Monzani. *Nature of Urea-Fluoride Interaction: Incipient and Definitive Proton Transfer*. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16507.
- <sup>17</sup> Tesis de Maestría. Margarita Cantú Reyes. Posgrado en Ciencias Químicas, **2013**.
- <sup>18</sup> Yu Zhang, Zhenjie Lu, Aman Desai and William D. Wulff. *Mapping the Active Site in a Chemzyme: Diversity in the N-Substituent in the Catalytic Asymmetric Aziridination of Imines*. *Org. Lett.* **2008**, 10 (23), 5429–5432.

- <sup>19</sup> Zhiguo Zhang, Zongbi Bao and Huabin Xing. *N,N'-Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]thiourea: A Privileged Motif for Catalyst Development*. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3151.
- <sup>20</sup> J. P. Ferris, R. C. Briner, C. B. Boyce. *Lythraceae alkaloids. VII. Structure and stereochemistry of the biphenyl alkaloids of Decodon and Hemia*. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2947.
- <sup>21</sup> Marcia Silva, Nara L. Ricelli, Omar El Seoud. *Potential Tuberculostatic Agent: Micelle-forming Pyrazinamide Prodrug*. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, 339, 283–290.
- <sup>22</sup> Cha EJ, Kim JE, Ahn CH. *Stabilized polymeric micelles by electrostatic interactions for drug delivery system*. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2009**, 38, 341.
- <sup>23</sup> J. F. Austin, D. W. C. MacMillan. *Enantioselective Indole Alkylations. Design of a New and Highly Effective Chiral Amine for Iminium Catalysis*. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172-1173.
- <sup>24</sup> a) Roland Appel, Saloua Chelli and Herbert Mayr. *Electrophilicities of Benzaldehyde-Derived Iminium Ions: Quantification of the Electrophilic Activation of Aldehydes by Iminium Formation*. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (17), 6579–6587. b) Sami Lakhdar, Takahiro Tokuyasu and Herbert Mayr. *Electrophilic Reactivities of a  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Iminium Ions*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8723.
- <sup>25</sup> Sami Lakhdar, Herbert Mayr, and Ryan Gilmour. *Noncovalent Interactions in Organocatalysis: Modulating Conformational Diversity and Reactivity in the MacMillan Catalyst*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49 (37), 6520.

- <sup>26</sup> Christof Sparr and Ryan Gilmour. *Fluoro-Organocatalysts: Conformer Equivalents as a Tool for Mechanistic Studies*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (31), 7967.
- <sup>27</sup> van der Stelt, C.; Heus, W. J.; Hauta, W. Th. *Arzneimittel-Forschung*. **1964**, 5, 116.
- <sup>28</sup> Melloni, P. *Azetidine Derivatives of Tricyclic Antidepressant Agents*. *J. Med. Chem.* **1979**, 22 (2), 183-191.
- <sup>29</sup> J. C. Howard, A. Ali, H. A. Scheraga, F. A. Momany. *Investigation of the Conformations of Four Tetrapeptides by Nuclear Magnetic Resonance and Circular Dichroism Spectroscopy, and Conformational Energy Calculations*. *Macromolecules*. **1975**, 8 (5), 607–622.
- <sup>30</sup> Jiarong Xia, Hiro Tsuruta, and Evan R. Kantrowitz. *N-Phosphonacetyl-L-isoasparagine a Potent and Specific Inhibitor of Escherichia coli Aspartate Transcarbamoylase*. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5932-5938.