

CAPÍTULO 5

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Obtención y pruebas de catálisis con las aminotioureas 5a-d

En base a los reportes encontrados en la literatura con respecto a organocatalizadores bifuncionales para la reacción de Michael, se decidió sintetizar 4 nuevas aminotioureas primarias sobre el esqueleto carbonado quirral (*R,R*)-11,12-diamino-9,10,dihidro-9,10-etanoantraceno, (*11R,12R*)-**4**. La ventaja de estas nuevas aminotioureas radica en la rigidez del esqueleto carbonado quirral; ya que al aumentar la rigidez del esqueleto carbonado se espera que haya un impedimento estérico proporcionado por el mismo esqueleto al igual que una disminución en la flexibilidad de las cadenas carbonadas de los grupos funcionales. Por ende, se espera que el estado de transición favorezca el ataque por sólo una de las dos caras proquirales del sustrato al ser posicionada en una forma espacial delimitada por el organocatalizador. Así mismo, la rigidez del esqueleto carbonado puede dar paso a una mejoría en los tiempos de reacción y rendimientos, debido al menor costo entrópico en el estado de transición. A continuación se presentan los resultados obtenidos en las síntesis de las aminotioureas primarias, así como los rendimientos y enantioselectividades obtenidas de la catálisis de la adición de Michael con cada uno de los organocatalizadores.

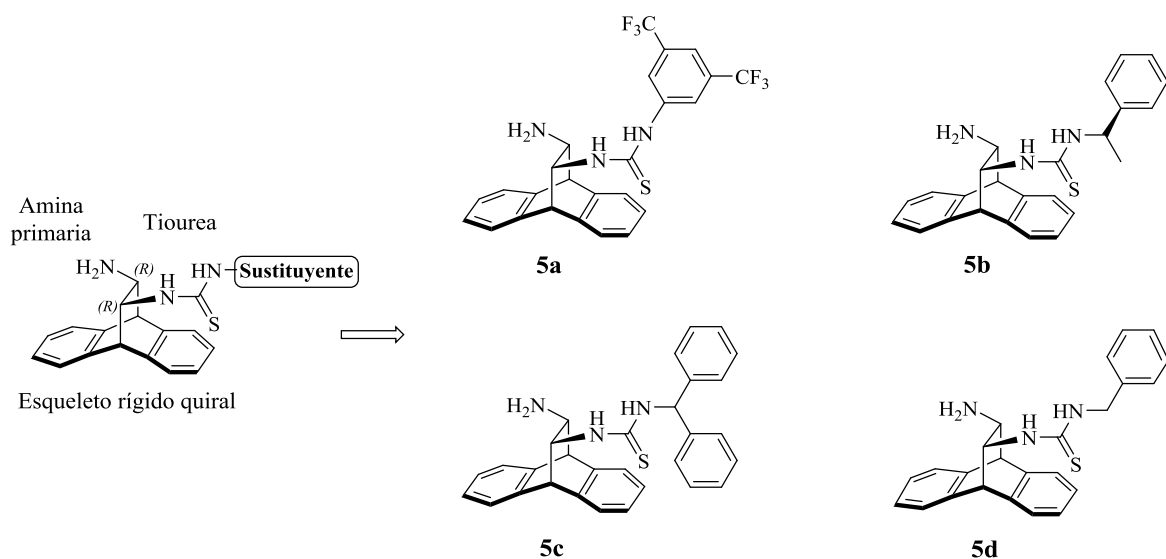


Figura 15. Aminotioureas primarias **5a-d**

El rendimiento global de la reacción para la síntesis de los catalizadores **5a-d** fue del 20-23% dependiendo de cada organocatalizador. En el caso del organocatalizador **5a** el rendimiento global se tomó sobre 8 pasos, ya que el 3,5-Bis(trifluorometil)-fenilisotiocianato se encontraba comercialmente disponible. Por lo tanto, el rendimiento global de los organocatalizadores **5b-d** se tomó sobre 9 pasos debido a la síntesis correspondiente a cada uno de los isotiocianatos utilizados.

El organocatalizador **5a**, con fórmula molecular $C_{25}H_{19}F_6N_3S$, se obtuvo en un rendimiento global del 23% y un rendimiento del 90% a partir de la adición del isotiocianato al esqueleto (*R,R*)-11,12-diamino-9,10,dihidro-9,10-etanoantraceno, (*11R,12R*)-**4**. El espectro de RMN de 1H muestra 11 señales distintas integrando para un total de 19 hidrógenos, dando indicio de que se obtuvo la molécula correspondiente. Específicamente, las señales que aparecen en 11.062 ppm, correspondiente al hidrógeno de la tiourea adyacente al sustituyente y la señal en 8.127 ppm, correspondiente a la señal aromática del hidrógeno entre ambos grupos CF_3 , sirven de confirmación de que nuestro

esqueleto carbonado está unido al sustituyente 3,5-Bis(trifluorometil)-fenil al mostrar estas señales significativamente desplazadas a campo bajo por efecto de los grupos electroattractores. En el espectro de carbono se observan 20 señales para los 25 carbonos presentes en la molécula, las 5 restantes para los carbonos del esqueleto que se encuentran están superpuestas a otras señales debido a la simetría existente en la molécula (**Espectro 9 y Espectro 10**).

El organocatalizador **5b**, con fórmula molecular $C_{25}H_{25}N_3S$, se obtuvo en un rendimiento global del 20% y un rendimiento del 88% a partir de la adición del isotiocianato al esqueleto (*R,R*)-11,12-diamino-9,10, dihidro-9,10-etanoantraceno, (11*R*,12*R*)-**4**. Específicamente, la señal alifática que aparece en 1.44 ppm como un doblete a bajas temperaturas, confirma la presencia del grupo metilo; mientras que la señal en 3.88 ppm que aparece a bajas temperaturas como un cuarteto, confirma la presencia del hidrógeno del metino unido al metilo. Estas señales sirven entonces de verificación que nuestro esqueleto carbonado está unido al sustituyente 1-feniletíl. En el espectro de carbono se observan un total de 19 señales para los 25 carbonos presentes en la molécula, las 6 señales que no se observan corresponden a los carbonos del esqueleto que se encuentran simétricamente posicionados y a los 2 carbonos simétricos del sustituyente aromático; por ende estas señales se encuentran superpuestas (**Espectro 13 y Espectro 14**).

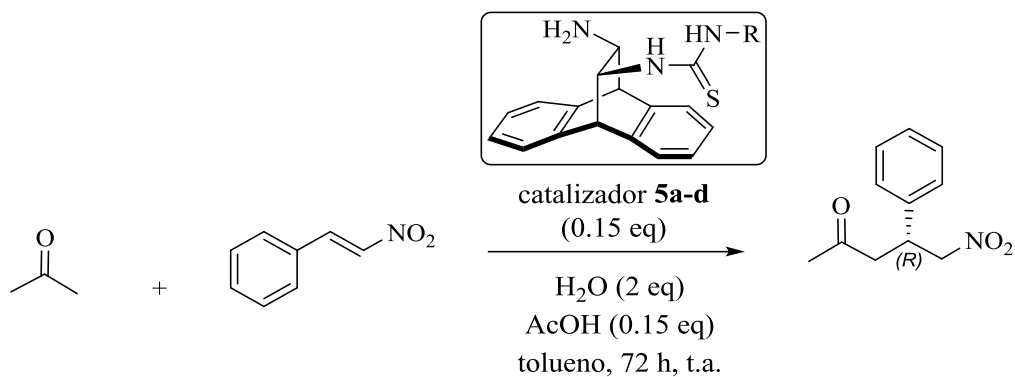
El organocatalizador **5c**, con fórmula molecular $C_{30}H_{27}N_3S$, se obtuvo en un rendimiento global del 22% y en un rendimiento del 91% a partir de la adición del isotiocianato al esqueleto (*R,R*)-11,12-diamino-9,10, dihidro-9,10-etanoantraceno, (11*R*,12*R*)-**4**. Para esta molécula se observa un aumento significativo de las señales aromáticas; además, la señal que aparece en 6.80 ppm, correspondiente al metino, se

se encuentra desplazada considerablemente a campos bajos debido al efecto inductor de los anillos, confirman la presencia del sustituyente dibencilmetileno en el organocatalizador. En el espectro de carbono se observan un total de 22 señales para los 30 carbonos presentes en la molécula, las 8 señales que no se observan corresponden a los carbonos del esqueleto que se encuentran simétricamente posicionados y al hecho de que los dos fenilos únicamente dan un total de 4 señales diferentes para 12 carbonos; haciendo que las señales se superpongan (**Espectro 17 y Espectro 18**).

El organocatalizador **5d**, con fórmula molecular $C_{24}H_{23}N_3S$, se obtuvo en un rendimiento global del 21% y un rendimiento del 90% a partir de la adición del isotiocianato al esqueleto (*R,R*)-11,12-diamino-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, (*11R,12R*)-**4**. En base al espectro de RMN de 1H se pueden observar 7 señales distintas; con respecto al esqueleto carbonado por sí solo, únicamente se observan 3 señales adicionales, las dos primeras señales en 3.91 ppm y 6.66 ppm aparecen debido a la presencia de los hidrógenos de la tiourea; mientras que la tercera señal la cual aparece 4.66 ppm se debe al grupo $-CH_2$ que une la tiourea al fenilo. En el espectro de ^{13}C se observan 20 señales para 24 carbonos, explicado por el hecho de que tanto el sustituyente como el esqueleto carbonado presentan carbonos simétricos (**Espectro 20 y Espectro 21**).

Posteriormente, se probaron las aminotioureas primarias en la reacción de Michael de acuerdo con las condiciones establecidas por el grupo de Schmatz⁸. Los resultados obtenidos de la catálisis con las aminotioureas primarias **5a-d** se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Catálisis de la reacción de Michael utilizando las aminotioureas primarias **5a-d**^a



| Catalizador | Sustituyente R | Rendimiento (%) ^b | <i>ee</i> (%) ^c |
|-------------|----------------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| 5a | 3,5-(CF ₃) ₂ Ph | 80 | 17 (<i>R</i>) |
| 5b | CHCH ₃ Ph | 36 | 3 (<i>R</i>) |
| 5c | CHPh ₂ | 21 | 18 (<i>R</i>) |
| 5d | CH ₂ Ph | 35 | 12 (<i>R</i>) |

^a A menos de indicarse lo contrario, la reacción se llevó a cabo utilizando *trans*-nitroestireno (1 eq) y acetona (10 eq), utilizando tolueno como disolvente (0.5 mL), el catalizador indicado (0.15 eq) y una mezcla de agua/ácido acético como aditivo (2eq /0.15 eq); dejando en agitación la reacción por 72h a temperatura ambiente.

^b Rendimiento determinado después de purificar el producto por cromatografía en columna

^c Determinado por HPLC utilizando una columna quirál AD-H en un sistema 35:65 hexano-isopropanol

Como se discutió en el capítulo 3, el grupo de Schmatz⁸ obtiene bajo estas mismas condiciones de reacción un 85.5% de rendimiento y una enantioselectividad del 86% *ee*. Mientras que, bajo las mismas condiciones, al utilizar los catalizadores bifuncionales **5a-d** se obtienen rendimientos entre el 21-80% y enantioselectividades entre el 3-18% *ee*.

5.2 Obtención y pruebas de catálisis con las prolinamidotioureas 6 y 7

Con la finalidad de mejorar tanto los rendimientos de reacción como las enantioselectividades obtenidas con los organocatalizadores **5a-d**, se decidió sustituir la amina primaria por una amina secundaria quiral. Esto se llevó a cabo con la finalidad de aumentar la nucleofilicidad de la enamina y esperando que al agregar un centro estereogénico adicional se incrementara también la enantioselectividad del catalizador. Con la finalidad de obtener resultados de reacción optimizados únicamente se formó la prolinamidotiourea con la aminotiourea primaria que dio los mejores resultados de catálisis. A pesar de que el catalizador **5a** R= 3,5-(CF₃)₂Ph y el catalizador **5c** R= CHPh₂ dieron enantioselectividades casi idénticas, se prosiguió a formar la prolinamidotiourea con la aminotiourea **5a** debido a un mejor rendimiento de reacción y en base a los estudios encontrados en la literatura con el grupo funcional 3,5-bis(trifluorometil)-fenil. En estos estudios se reporta que este sustituyente puede mejorar las propiedades del organocatalizador al aumentar la acidez de los protones de la tiourea debido al efecto electroatractor de los trifluorometilos y en base a la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares. Estas interacciones intramoleculares se deben al aumento en acidez de los hidrógenos del anillo aromático disustituido con los trifluorometilos y dan paso al aumento de la acidez de los protones de la tiourea, así como a una conformación más rígida y más abierta de la tiourea, facilitando la formación de puentes de hidrógeno con el sustrato.

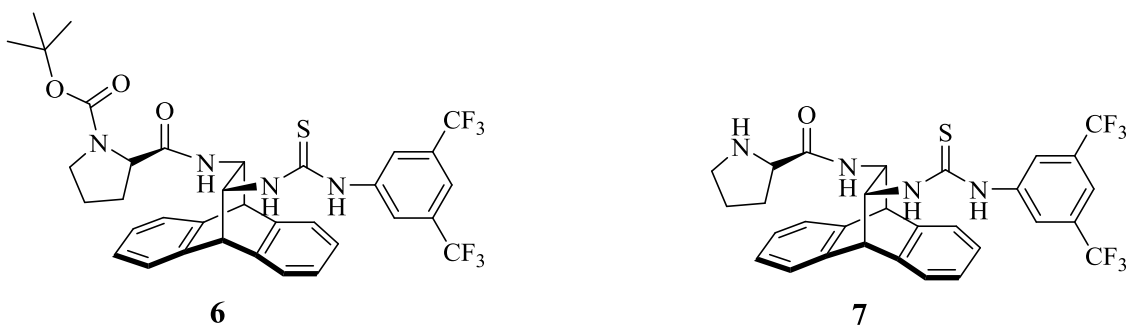


Figura 16. Prolinamidotiourea protegida **6** y desprotegida **7**

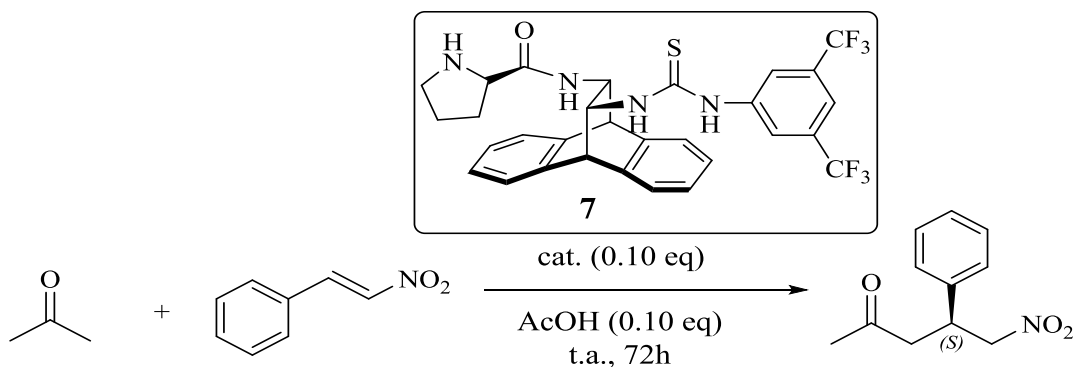
El organocatalizador **6**, con fórmula molecular $C_{35}H_{34}F_6N_4O_3S$, se obtuvo en un rendimiento global del 14% sobre 10 pasos y un rendimiento del 66% a partir de la adición del grupo L-prolina protegido al esqueleto (*R,R*)-11-3,5-Bis(trifluorometil)fenil-12-amino-9,10-dihidro-9,10-etanoantracentioureia **5a**. En base al espectro de RMN de 1H se puede observar la formación del producto ya que además de las señales que se observaban para la monotiourea correspondiente, se observan claramente las señales correspondientes a los hidrógenos alifáticos del grupo protector. Adicionalmente se observan las señales de los hidrógenos anillo de la pirrolidina. En total se observan 7 señales que integran para 34 hidrógenos. En el espectro de ^{13}C se observan 32 señales distintas y se considera que las 2 señales faltantes pueden ser causadas por similitudes entre los carbonos. Adicionalmente, se observa la presencia de los carbonos carbonilo del carbamato y de la amida, comprobando la formación del producto (**Espectro 26** y **Espectro 27**).

El organocatalizador **7**, con fórmula molecular $C_{30}H_{26}F_6N_4OS$, se obtuvo en un rendimiento global del 12% sobre 11 pasos y un rendimiento del 90% a partir de la desprotección del grupo prolina del organocatalizador **6**. En base al espectro de RMN de 1H se puede observar las mismas señales que para la prolinamidotiourea protegida **6** a

excepción de las señales alifáticas correspondientes al grupo protector; así mismo, las señales de carbonos alifáticos desaparecen en el espectro de ^{13}C por lo que se determina que se obtuvo el producto correspondiente (**Espectro 30 y Espectro 31**).

La catálisis se probó inicialmente utilizando las condiciones de reacción establecidas por el grupo de Schmatz⁸ y la optimización se realizó en base a los resultados obtenidos por el grupo de Xu²¹. La finalidad del primer estudio de optimización realizado consistió en encontrar el disolvente que mejor promoviera la formación del aducto en buenos rendimientos y enantioselectividades. Por lo tanto, se probó una serie de disolventes con diferentes polaridades y observó el efecto de cada uno de ellos en la catálisis de la reacción. Los resultados obtenidos con 6 diferentes disolventes se muestran a continuación en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Catálisis de la reacción de Michael utilizando la prolinamidotiourea **7** bajo diferentes condiciones de reacción^a



| Entrada | Catalizador | Disolvente | Constante Dieléctrica | Rendimiento (%) ^b | <i>ee</i> (%) ^c |
|---------|-------------|---------------------------------|-----------------------|------------------------------|----------------------------|
| 1 | 7 | Xyleno | 2.2 | 42 | 59 (<i>S</i>) |
| 2 | 7 | <i>tert</i> -butilmetil éter | 2.6 | 50 | 68 (<i>S</i>) |
| 3 | 7 | Et ₂ O | 4.3 | 97 | 70 (<i>S</i>) |
| 4 | 7 | THF | 7.5 | 90 | 64 (<i>S</i>) |
| 5 | 7 | CH ₂ Cl ₂ | 9.1 | 43 | 43 (<i>S</i>) |
| 6 | 7 | DMSO | 47 | 43 | 7 (<i>R</i>) |

^a A menos de indicarse lo contrario, la reacción se llevó a cabo utilizando *trans*-nitroestireno (1 eq) y acetona (10 eq), utilizando el disolvente indicado (0.5 mL), el catalizador **7** (0.10 eq) y ácido acético como aditivo (0.10 eq); dejando en agitación la reacción por 72 h a temperatura ambiente.

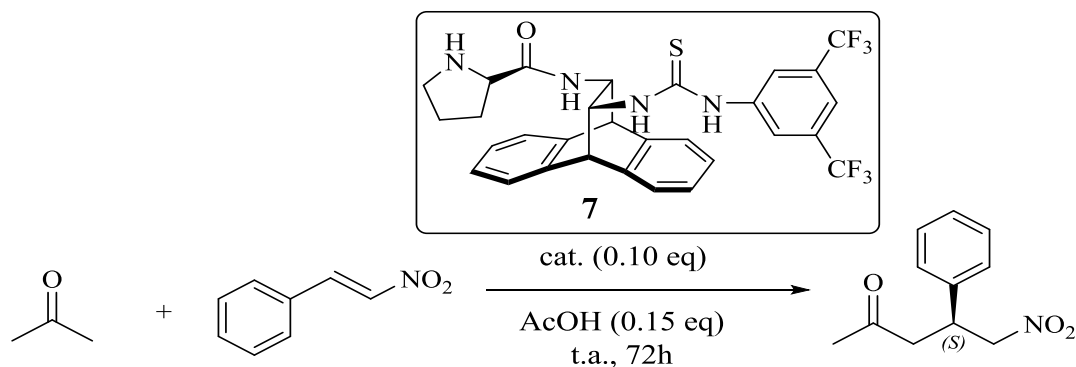
^b Rendimiento determinado después de purificar el producto por cromatografía en columna

^c Determinado por HPLC utilizando una columna quiral AD-H en un sistema 35:65 hexano-isopropanol

Como se muestra en la **Tabla 2** el mejor rendimiento y enantioselectividad se obtuvo con éter etílico, entrada 3 (97% de rendimiento, 70% *ee* (*S*)). Mientras que el rendimiento y la enantioselectividad más bajas se obtuvieron con DMSO/H₂O, entrada 6 (43% de rendimiento, 7% *ee* (*R*)). Como se sabe, la constante dieléctrica sirve para caracterizar la polaridad de un disolvente, por lo que en este caso se ha utilizado como referencia para entender qué disolvente favorece la reacción, ya que la tendencia de los resultados obtenidos está directamente relacionada con este valor. Conforme aumentamos la polaridad del disolvente de 2.2 a 2.6 obtenemos una mejora de casi el 10% tanto en rendimientos como en enantioselectividades. Al volver a aumentar la polaridad, esta vez de 2.6 a 4.3, el rendimiento se acerca al 100% mientras que la enantioselectividad mejora tan sólo en un 2%. Posteriormente, se utiliza un disolvente más polar esperando ver una mejoría en la enantioselectividad de la reacción, sin embargo, tanto el rendimiento como la enantioselectividad de la reacción vuelven a bajar. Para confirmar que la tendencia no volvería a subir se utilizó diclorometano y se observó nuevamente una disminución de ambos rendimientos de reacción. Finalmente se decidió probar DMSO como disolvente para ver el efecto en la reacción al utilizar un disolvente muy polar. Los rendimientos y enantioselectividades de la reacción volvieron a bajar; sin embargo, interesantemente la utilización de DMSO como disolvente dio paso a la formación del enantiómero (*R*).

Con base a los resultados se decidió continuar optimizando las condiciones de reacción utilizando éter etílico como disolvente. Por lo tanto, se prosiguió a estudiar el efecto de diferentes aditivos en la reacción; probándose 2 combinaciones de AcOH/H₂O y 2 aditivos básicos. Los resultados se muestran a continuación en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Catálisis de la reacción de Michael utilizando las prolinamidotioureas **6** y **7** bajo diferentes condiciones de reacción^a



| Entrada | Catalizador | Disolvente | Aditivo | Rendimiento (%) | <i>ee</i> (%) |
|---------|-------------|-------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|
| 7 | 7 | Et ₂ O | AcOH/H ₂ O (2 eq) | 70 | 65 (<i>S</i>) |
| 8 | 7 | Et ₂ O | AcOH/H ₂ O (1 eq) | 58 | 66 (<i>S</i>) |
| 9 | 7 | Et ₂ O | DMAP | NO PROCEDE | |
| 10 | 7 | Et ₂ O | Et ₃ N | NO PROCEDE | |

^a A menos de indicarse lo contrario, la reacción se llevó a cabo utilizando *trans*-nitroestireno (1 eq) y acetona (10 eq), utilizando éter etílico como disolvente (0.5 mL), el catalizador indicado (0.10 eq) y el aditivo indicado (0.15 eq); dejando en agitación la reacción por 72 h a temperatura ambiente.

^b Rendimiento determinado después de purificar el producto por cromatografía en columna

^c Determinado por HPLC utilizando una columna quiral AD-H en un sistema 35:65 hexano-isopropanol

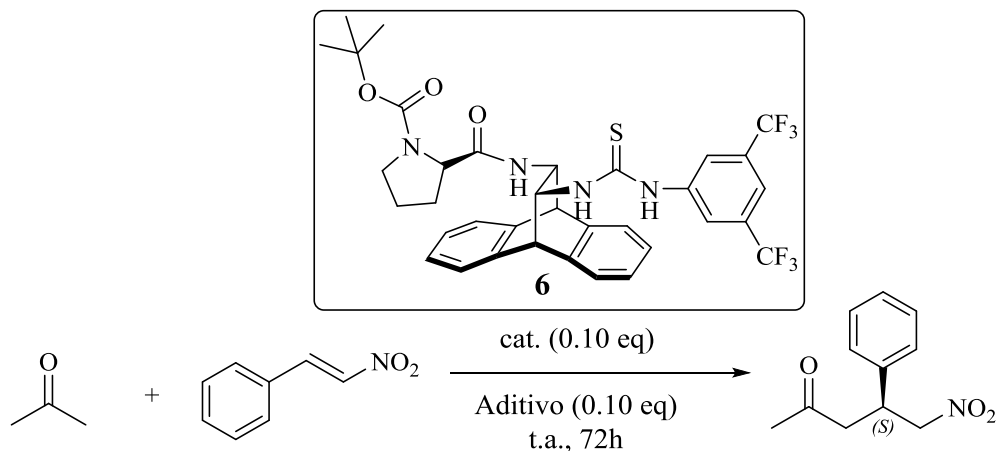
Los resultados obtenidos con respecto a la adición de agua al ácido acético fueron desfavorables, ya que al agregar tanto 1 como 2 equivalentes de agua (**Tabla 3** entradas 7 y 8) resultó en menores rendimientos y enantioselectividades de la reacción. A pesar de que

el grupo de Schmatz¹ reporta sus condiciones óptimas con 2 equivalentes de agua, se especula que el agua puede estar actuando como inhibidor de nuestro organocatalizador debido a la formación de puentes de hidrógeno entre la tiourea y el agua. Además, también es posible que el agua esté favoreciendo la hidrólisis de la enamina, por ende, se observen también una disminución en los rendimientos de reacción.

Por otra parte, la catálisis básica no procede, como se observa en las entradas 9 y 10 de la **Tabla 3**. Como se explicó en el capítulo 3, la formación de enaminas se puede favorecer ya sea con aditivos ácidos o básicos dependiendo de la naturaleza del organocatalizador. Mientras que los catalizadores ácidos promueven la reacción debido a la protonación de la acetona, por ende, promueven la deshidratación de la molécula; un aditivo básico promueve la desprotonación de la estructura de carbono para dar paso a la formación de la enamina. Es por lo tanto evidente que el organocatalizador **7** no es por sí mismo suficientemente básico para promover la formación de la enamina, haciendo crucial el uso de un aditivo ácido.

A pesar de que los rendimientos y enantioselectividades de reacción mejoraron considerablemente a comparación de los resultados obtenidos con las aminotioureas primarias, los resultados siguen estando por debajo de los rendimientos y enantioselectividades reportadas en la literatura con organocatalizadores similares. Para poder explicar la razón por la cual los resultados no son óptimos, primero se llevó a cabo la reacción utilizando el catalizador **6** con la finalidad de confirmar si la reacción realmente procede mediante un mecanismo por formación de enaminas **Tabla 4**.

Tabla 4. Pruebas de catálisis utilizando la prolinamidotiourea protegida **6**^a



| Entrada | Catalizador | Disolvente | Rendimiento (%) ^b | <i>ee</i> (%) ^c |
|---------|-------------|-------------------|------------------------------|----------------------------|
| 11 | 6 | Et ₂ O | NO PROCEDE | |

^a A menos de indicarse lo contrario, la reacción se llevó a cabo utilizando *trans*-nitroestireno (1 eq) y acetona (10 eq), utilizando el disolvente indicado (0.5 mL), el catalizador **6** (0.10 eq) y ácido acético como aditivo (0.10 eq); dejando en agitación la reacción por 72 h a temperatura ambiente.

^b Rendimiento determinado después de purificar el producto por cromatografía en columna

^c Determinado por HPLC utilizando una columna quiral AD-H en un sistema 35:65 hexano-isopropanol

Como se observa en la entrada 11, al utilizar la prolinamidotiourea protegida **6** como organocatalizador únicamente se obtiene materia prima después de dejar la reacción por 72 h en las condiciones optimizadas de reacción. Por lo que se confirma que el mecanismo por el cual funciona el organocatalizador **7** involucra la formación de una enamina la cual, posteriormente, hace el ataque al β-nitroestireno dando paso a la formación del aducto correspondiente; perfectamente en acuerdo con los reportes

encontrados en la literatura con respecto al funcionamiento de este tipo de organocatalizadores bifuncionales.

Una vez confirmado el mecanismo por el cual procede la reacción, se razonó en base a los estudios teóricos hechos por el grupo de Schmatz¹ basados en la formación de enaminas, que las distancias entre el carbón de la enamina y el carbón- β al grupo nitro posiblemente son demasiado grandes debido al amplio ángulo diedro originado por la cabeza de puente del esqueleto carbonado. Al tener a ambos sustratos tan separados se especula entonces que el *trans*-nitroestireno puede tener una coordinación con los puentes de hidrógeno no impedida, haciendo posible la rotación de la molécula y dando como resultado una enantioselectividad moderada (<70% *ee*), ya que tanto la cara *Re* como la cara *Si* del *trans*-nitroestireno pueden ser atacadas en un momento dado por la enamina. Para confirmar si esto es cierto se propone llevar a cabo los cálculos teóricos para el catalizador **7** junto con el sustrato; sin embargo, este estudio está fuera del alcance de este trabajo. Así mismo se propone utilizar el esqueleto quirral en donde ambos grupos funcionales apunten hacia el mismo lado, con la finalidad de disminuir considerablemente la distancia entre los sustratos.