



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES TIOUREA-AMINA PRIMARIA:  
DESARROLLO Y EVALUACIÓN EN REACCIONES CONJUGADAS**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. JOSUÉ VAZQUEZ CHAVEZ

DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO, 2020



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES TIUREA-AMINA  
PRIMARIA: DESARROLLO Y EVALUACIÓN EN REACCIONES  
CONJUGADAS**

**T E S I S**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**M. en C. JOSUÉ VAZQUEZ CHAVEZ**

**DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA**



Ciudad de México, Enero, 2020

# ÍNDICE

JURADO ASIGNADO .....	III
AGRADECIMIENTOS .....	V
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS .....	VI
RESUMEN.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1 INTRODUCCIÓN.....	1
2 ANTECEDENTES.....	3
2.1 Organocatálisis: Desarrollo histórico .....	3
2.2 Modos generales de activación.....	7
2.2.1 Aminocatálisis asimétrica.....	9
2.2.2 Catálisis por enlace de hidrógeno .....	11
2.3 Organocatálisis bifuncional.....	13
2.3.1 Organocatalizador bifuncional: tiourea-amina terciaria .....	14
2.3.2 Organocatalizador bifuncional: tiourea-amina primaria/secundaria.....	17
2.3.3 Incorporación del grupo trifluorometilo en tioureas bifuncionales .....	23
3 HIPÓTESIS .....	26
4 OBJETIVO GENERAL.....	26
4.1 Objetivos específicos.....	26
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28
5.1 Síntesis de los organocatalizadores bifuncionales.....	28
5.1.1 Resolución de ( $\pm$ ) <i>trans</i> -1,2-diaminociclohexano (DACH).....	28
5.1.2 Síntesis de aminas quirales con el grupo trifluorometilo.....	28
5.1.3 Formación de los isotiocianatos .....	30
5.1.4 Preparación de los organocatalizadores.....	31
5.2 Estudio de la actividad catalítica .....	33
5.2.1 Síntesis de materias primas para las reacciones estereoselectivas .....	33
5.2.2 Adición de isobutiraldehído a $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados .....	36
5.2.3 Adición de compuestos carbonílicos a <i>N</i> -fenilmaleimida.....	46
5.2.4 Estudio con otras maleimidias sustituidas.....	56

5.2.5	Quiralidad axial.....	60
5.2.6	Derivados de 2-oxindol a compuestos carbonilos $\alpha,\beta$ -insaturados .....	64
6	CONCLUSIONES .....	67
7	PARTE EXPERIMENTAL.....	69
7.1	Información General .....	69
7.2	Resolución racémica del ( $\pm$ )- <i>trans</i> -1,2-diaminociclohexano (DACH) .....	70
7.2.1	Formación de los clorhidratos .....	70
7.3	Formación de las sulfinamidas .....	71
7.3.1	Obtención de la 1-naftil-trifluorometil cetona, <b>58b</b> .....	71
7.3.2	Procedimiento general para la aminación reductiva estereoselectiva, <b>60a-b</b> (Método A, Esquema 19) .....	72
7.3.3	Procedimiento general para la trifluorometilación estereoselectiva, <b>63a-b</b> (Método B, Esquema 19) .....	73
7.4	Procedimiento general para la metanólisis de las sulfinamidas, <b>64a-b</b> .....	75
7.5	Preparación de los isotiocianatos .....	76
7.6	Preparación de los organocatalizadores .....	79
7.7	Materias primas sintetizadas .....	87
7.7.1	$\alpha$ -Cetoésteres $\beta,\gamma$ -insaturados.....	88
7.7.2	Procedimiento general para la obtención de <i>N</i> -arilmaleimidias a partir del anhídrido. 95	
7.7.3	Procedimientos para los derivados de oxindol .....	97
7.7.4	Maleimidias con quiralidad axial, productos y precursores.....	99
7.8	Procedimientos generales en la evaluación catalítica .....	102
7.8.1	Adición de isobutiraldehído <b>30</b> a $\alpha$ -cetoésteres $\beta,\gamma$ -insaturados. ....	102
7.8.2	Adición de compuestos carbonílicos a <i>N</i> -fenilmaleimida (Esquema 27 y 28).....	106
7.8.3	Procedimiento general para la adición de isobutiraldehído a las maleimidias <b>81</b> , <b>86</b> y <b>82</b> . .....	112
7.8.4	Adición de 3-metil-2-oxindol a ciclohexenona.....	113
7.9	Procedimiento para la cicloadición 1,3-dipolar.....	114
8	ANEXO: RMN $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .....	116
9	ANEXO: HPLC .....	187
10	ANEXO: PUBLICACIÓN .....	215

## JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Francisco Yuste López	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Juventino José García Alejandre	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Fernando Sartillo Piscil	Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Secretario	Dr. Luis D. Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM

El presente trabajo se realizó en el Lab. 1-2 del Departamento de Química Orgánica, en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría del Dr. Marcos Hernández Rodríguez, con el apoyo financiero de los proyectos CONACyT Ciencia Básica (254014) y DGAPA-UNAM (IN207318). El sustentante agradece por la beca doctoral otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con número de becario: 279317.

Asesor:

---

Dr. Marcos Hernández Rodríguez

Sustentante:

---

M. en C. Josué Vazquez Chavez

Los resultados obtenidos durante la elaboración de este proyecto han sido documentados en el siguiente manuscrito:

- **Vazquez-Chavez, J.;** Luna-Morales, S.; Cruz-Aguilar, D. A.; Díaz-Salazar, H.; Vallejo Narváez, W. E.; Silva-Gutiérrez, R. S.; Hernández-Ortega, S.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 10045-10051. “*Effect of chiral N-substituents with methyl or trifluoromethyl groups on the catalytic performance of mono- and bifunctional thioureas.*”

Congresos:

- **Josue Vazquez-Chavez,** Marcos Hernández-Rodríguez “*Incorporación del grupo trifluorometilo en catalizadores tiourea-amina primaria y su uso en la preparación de succinimidias quirales*”, XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, Mérida, Yuc., México, 22 y 23 de marzo **2018**.
- **Josue Vazquez-Chavez,** Marcos Hernández-Rodríguez “*Tioureas Bifuncionales: Comparación del grupo trifluorometilo y metilo*”, Encuentro académico QuimiUNAM 20018, Ciudad de México, 7 de agosto **2018**.
- **Josue Vazquez-Chavez,** Marcos Hernández-Rodríguez “*Stereoselective addition to maleimides by bifunctional organocatalysts*”, La Química del Siglo XXI, con motivo del 75 aniversario del Instituto de Química, Ciudad de México, del 5 al 8 de abril **2016**.
- **Josue Vazquez-Chavez,** Marcos Hernández-Rodríguez “*Síntesis de aminocatalizadores bifuncionales*” Simposio Interno del Instituto de Química, Ciudad de México, del 8 al 10 de junio **2015**.

# AGRADECIMIENTOS

A la máxima casa de estudios **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)** por acobijarme durante mis estudios de doctorado.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por el apoyo administrativo y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para mis estudios de doctorado (CVU/Becario:491062/279317)

Al Instituto de Química por todas las facilidades y atenciones durante mi estancia, así como a los servicios analítico, servicios de cómputo, comunicación, biblioteca, secretaría de vinculación, seguridad y tratamiento de residuos.

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

Finalmente, a mi asesor el Dr. Marcos Hernández Rodríguez por las enseñanzas otorgadas y por permitirme ser parte de su grupo de investigación.