



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**SÍNTESIS Y APLICACIÓN DE ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES QUE  
CONTIENEN AMINAS QUIRALES CON EL GRUPO TRIFLUOROMETILO**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. EDDY IVANHOE JIMÉNEZ GUTIÉRREZ

TUTOR: DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA

México, Cd. Mx., Diciembre 2016



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**SÍNTESIS Y APLICACIÓN DE ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES QUE  
CONTIENEN AMINAS QUIRALES CON EL GRUPO TRIFLUOROMETILO**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**M. en C. EDDY IVANHOE JIMÉNEZ GUTIÉRREZ**

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



México, Cd. Mx., 2016

*"I Can Change Almost Anything, But I Can't Change Human Nature"*  
*Dr. Manhattan, Watchmen*

# CONTENIDO

<i>Jurado</i> .....	<i>i</i>
<i>Agradecimientos</i> .....	<i>ii</i>
<i>Artículos y Presentaciones</i> .....	<i>iv</i>
<i>Abreviaturas</i> .....	<i>v</i>
<i>Resumen</i> .....	<i>viii</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>xii</i>
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
2.1. Organocatálisis .....	2
2.2. Clasificación de la organocatálisis .....	3
2.2.1. Clasificación por la naturaleza del organocatalizador.....	4
2.2.1.1. Organocatálisis con ácidos de Lewis .....	4
2.2.1.2. Organocatálisis con bases de Lewis .....	5
2.2.1.3. Organocatálisis con ácidos de Brønsted.....	6
2.2.1.4. Organocatálisis con bases de Brønsted.....	6
2.2.2. Clasificación por la interacción sustrato-catalizador .....	7
2.2.2.1. Organocatálisis covalente .....	7
2.2.2.2. Organocatálisis no covalente .....	10
2.3. Organocatálisis bifuncional .....	11
2.4. Organocatálisis por enlace de hidrógeno .....	12
2.4.1. "My name is Bond... Hydrogen Bond" .....	12
2.4.2. Organocatálisis por enlace de hidrógeno vs. organocatálisis con ácidos de Brønsted .....	13
2.4.3. Ureas y tioureas.....	15
2.4.4. Guanidinas, escuaramidas y silanodiolos.....	19
2.5. Observaciones hacia la formulación de la hipótesis.....	23
3. Hipótesis y Objetivos .....	25
3.1. Hipótesis.....	25
3.2. Objetivos .....	26



3.2.1. Objetivo General.....	26
3.2.2. Objetivos Particulares.....	26
4. Resultados y Discusión.....	27
4.1. Síntesis de organocatalizadores .....	27
4.1.1. Resolución del <i>trans</i> -1,2-diaminociclohexano (DACH) .....	27
4.1.2. Monoprotección del DACH .....	28
4.1.3. Síntesis de aminas quirales .....	30
4.1.4. Síntesis de isotiocianatos y tioureas .....	31
4.2. Síntesis de los sustratos para las reacciones estereoselectivas.....	33
4.2.1. Síntesis de nitroalquenos.....	33
4.2.2. Síntesis de azlactonas .....	33
4.3. Evaluación de los organocatalizadores con grupos quirales con $\alpha$ -metilo o $\alpha$ -trifluorometilo en la adición de Michael.....	35
4.3.1. Pruebas catalíticas .....	35
4.3.2. Estudios cinéticos .....	42
4.3.3. Estudios computacionales .....	45
4.4. Diseño del organocatalizador bifuncional guiado por QTAIM/NCI y su evaluación en la adición de Michael.....	53
4.4.1. Preconcepto del organocatalizador .....	53
4.4.2. Estudios computacionales .....	54
4.4.3. Pruebas catalíticas .....	56
4.5. Evaluación de los organocatalizadores en la apertura de azlactonas por resolución cinética dinámica.....	59
4.5.1. Resolución cinética y resolución cinética dinámica .....	59
4.5.2. Pruebas catalíticas .....	60
5. Conclusiones .....	65
6. Parte Experimental .....	66
6.1. Observaciones Generales.....	66
6.2. Síntesis de compuestos 1-10.....	66
6.3. Síntesis de compuestos 11-26.....	72
6.4. Síntesis de compuestos C-X.....	80
6.5. Síntesis de compuestos 27-31.....	89
6.6. Síntesis de compuestos 32-37.....	91
6.7. Síntesis de compuestos 38-59 (Adición de Michael) .....	101

6.8. Síntesis de compuestos 60-78 (RCD de azlactonas) .....	104
7. Anexo. RMN .....	109
7.1. Compuestos 1-10 .....	110
7.2. Compuestos 11-26 .....	124
7.3. Compuestos C-X .....	154
7.4. Compuestos 27-31 .....	189
7.5. Compuestos 32-37 .....	199
7.6. Compuestos 38-59 (Productos Michael) .....	245
7.7. Compuestos 60-78 (Productos azlactonas) .....	260
8. Anexo. HPLC.....	277
8.1. Adición de Michael.....	278
8.2. Apertura de azlactonas .....	285
9. Anexo. Publicación.....	287

# JURADO

<b>Presidente</b>	Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón	Instituto de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	FES-Cuautitlán, UNAM
<b>Vocal</b>	Dr. Alejandro Cordero Vargas	Instituto de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dr. José Guadalupe López Cortés	Instituto de Química, UNAM
<b>Secretario</b>	Dr. Fernando León Cedeño	Facultad de Química, UNAM



---

Dr. Marcos Hernández Rodríguez  
**Tutor**



---

M. en C. Eddy Ivanhoe Jiménez Gutiérrez  
**Alumno**

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 1-2 del edificio A del Instituto de Química de la UNAM. Con financiamientos de DGAPA-UNAM (proyecto IN209915) y CONACyT (proyecto 254014). Se emplearon recursos de supercómputo a través de DGCTIC, UNAM (SC16-1-IR-109). También se agradece a CONACyT, México por la beca doctoral (Becario No. 240069).

# AGRADECIMIENTOS

- A la máxima casa de estudios: **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)** por brindarme el conocimiento y las herramientas necesarias en mi formación profesional.
- Al **Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT)** por la financiación a través del proyecto IN209915.
- Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)** por el subsidio 254014 y la beca otorgada durante mis estudios de doctorado (Becario No. 240069).
- A la **Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DGCTIC)** por los recursos de computación (SC16-1-IR-109).
- A mi asesor, el Dr. Marcos Hernández Rodríguez que no sólo me indicó la importancia de la organocatálisis en la química sino también me *espoilió* varias series, incluida la muerte de un Stark en Game of Thrones, no lo olvidaré.
- Al Dr. Tomás Rocha Rinza por su característico asesoramiento y colaboración en la parte computacional y a Wilmer Esteban Vallejo por el desarrollo de los cálculos computacionales; además, un gran amigo (*a.k.a. vato loco*) a pesar de no dejar de quejarse de que toda la comida en México “pica” aunque no tenga chile.
- Al alumno Carlos Román por su apoyo y perseverancia en el desarrollo de la síntesis de las azlactonas.
- Al personal técnico del Instituto de Química. A la Q. María de los Ángeles Peña, la M. en C. Elizabeth Huerta, la Dra. María Isabel Chávez y al M. en C. Héctor Ríos por la resonancia magnética nuclear. La M. en C. Lucero Mayra Rios, la Q. Eréndira García y la M. en C. Lucía del Carmen Márquez por los análisis de HPLC. La Dra. María del Carmen García, el Dr. Francisco Javier Pérez y al I.Q. Luis Velasco por los análisis de espectrometría de masas. A la Q.F.B. María del Rocío Patiño por los análisis de infrarrojo y rotación óptica.

- A mi mamá Rosa Natalia que, aunque nunca ha sabido exactamente lo que hago siempre me ha apoyado y me enseñó con el ejemplo lo que significa no rendirse y seguir adelante no importando cuan difíciles puedan ser las circunstancias. Además, no tiene de otra porque es mi mamá.
- A mi papá Luis Miguel por el apoyo incondicional y la oportunidad que me brindó para estudiar la carrera a pesar de las limitaciones y que tampoco tiene idea de lo que hago y tampoco tiene de otra.
- A mis hermanos Christian y Paolo por confiar en mí y que año con año me ofrecían motivación con frases como: “¿ya cuánto te falta?”
- A todos mis compañeros del laboratorio 1-2: Monse, Ricardo, Elisa, Howard, Karen, Hugo y Josué con quienes formé un gran equipo de trabajo durante mi estancia doctoral y en especial a mi amiga Margarita Cantú con la que compartí momentos muy divertidos y porque continuamente me transmitía su buen ánimo. Además, debo señalar la increíble paciencia que posee al aventarse la descomunal tarea de enseñarme a bailar. Finalmente, a Alejandra Chávez que ahora forma parte de este laboratorio y que desde la maestría me extendió su amistad, conocimiento y buenas charlas.
- A mis amigas Ma. Rosa y Elvis por todas esas risas que me dan risa y que continuamente me acompañaron a lo largo de este atormentado proceso.
- A mi amiga Alex Marines que tengo la suerte de conocerla desde la preparatoria y hasta la fecha no se ha aburrido de mi amistad.
- Finalmente, a usted que por alguna razón está leyendo esta sección, que seguramente será la única parte que lea completa. A menos que sea uno de mis sinodales y está obligado profesionalmente a leer todo el documento.

# ARTÍCULOS Y PRESENTACIONES

- **Jiménez, E. I.**; Vallejo Narváez, W. E.; Román-Chavarría, C. A.; Vazquez-Chavez, J.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7419–7431. *“Bifunctional Thioureas with  $\alpha$ -Trifluoromethyl or Methyl Groups: Comparison of Catalytic Performance in Michael Additions”*
- **Jiménez, E. I.**; Vallejo Narváez, W. E.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. (enviado). *“Bifunctional Organocatalyst Development via Strengthening of  $\pi$ - $\pi$  Interactions Guided by QTAIM Analyses”*
- Exposición del 75° Aniversario del instituto de Química, UNAM. *“Combined experimental and theoretical study of bifunctional organocatalyst with  $CF_3$  or  $CH_3$ . The acidity is not all”*. Cd. Mx., México (**2016**).
- 50° Congreso Mexicano de Química y 34° Congreso Nacional de educación Química (SQM). *“Síntesis de organocatalizadores bifuncionales con grupo  $\alpha$ -trifluorometilo y su aplicación en adiciones de Michael”*. Querétaro, México (**2015**).
- Exposición del QuimiUNAM. *“Síntesis y aplicación de organocatalizadores bifuncionales que contienen aminas quirales con el grupo trifluorometilo”* Cd. Mx., México (**2015**).
- 248th ACS National Meeting & Exposition – American Chemical Society. *“Application of bifunctional organocatalysts containing chiral amines with  $\alpha$ -trifluoromethyl group”*. San Francisco, USA (**2014**).
- 10a Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica A. C. *“Síntesis de organocatalizadores bifuncionales con el grupo trifluorometilo y su aplicación en la apertura de azlactonas”*. San Luis Potosí, México (**2014**).

# ABREVIATURAS

[M] <sup>+</sup>	Ion molecular
Ac	Acetilo
AL	Ácido de Lewis
Ar	Aromático
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butiloxicarbonilo
br	Señal ancha
Bz	Benzoilo
<i>calc.</i>	Calculado
Cat.	Catalizador
Cbz	Carbobenciloxi
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
cm	Centímetros
CSP	Fase estacionaria quiral
d	Señal doble
DACH	<i>trans</i> -1,2-Diaminociclohexano
DART	Análisis directo en tiempo real
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de doble
DEA	Dietilamina
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
<i>dr</i>	Relación diastereomérica
Ea	Energía de activación
EH	Enlace de hidrógeno
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
EM	Espectrometría de masas
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
<i>enant-</i>	Enantiómero
eq	Equivalente
Et	Etilo
eV	Electronvoltio
EWG	Grupo electroattractor
FAB	Bombardeo rápido de átomos
g	Gramo
h	Hora

HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
Hz	Hertz
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
IE	Impacto electrónico
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
IR	Infrarojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
<i>k</i>	Constante de rapidez observada
kcal	Kilocalorías
lit.	Literatura
LUMO	Orbital molecular desocupado más bajo en energía
M	Molar
m	Señal múltiple
Me	Metilo
mg	Miligramo
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
mmol	Milimol
MTBE	Metil <i>tert</i> -butil éter
NCI	Teoría de índice de interacciones no covalentes
ND	No determinado
NHC	Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos
nm	Nanómetros
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
NR	No reaccionó
NuH	Nucleófilo
<i>obs.</i>	Observado
p. eb.	Punto de ebullición
p.f.	Punto de fusión
PEA	Feniletilo
Ph	Fenilo
PMA	Ácido fosfomolíbico
<i>ppm</i>	Partes por millón
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
q	Señal cuádruple
QTAIM	Teoría cuántica de átomos en moléculas
RCD	Resolución cinética dinámica
Rf	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Señal simple
SOMO	Orbital molecular individualmente ocupado
T	Temperatura
t	Señal triple

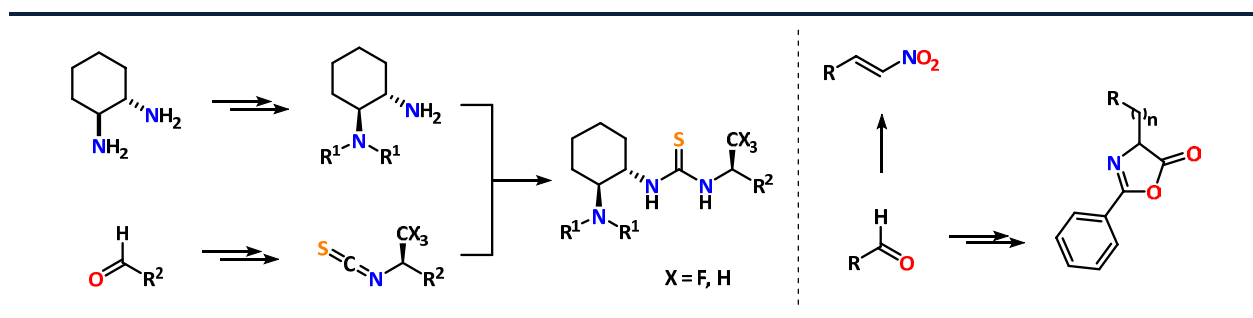


TBAT	Difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butilo
td	Señal triple dobleteada
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THN	Tetrahidronaftilo
THP	Tetrahidropirano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	Tetrametilsilano
TMSCF <sub>3</sub>	Trimetil(trifluorometil)silano
TOF	Tiempo de vuelo
TS	Estado de transición
$\tilde{\nu}$	Número de onda
$\alpha$	Rotación óptica
$\delta$	Desplazamiento químico
$\lambda$	Longitud de onda

# RESUMEN

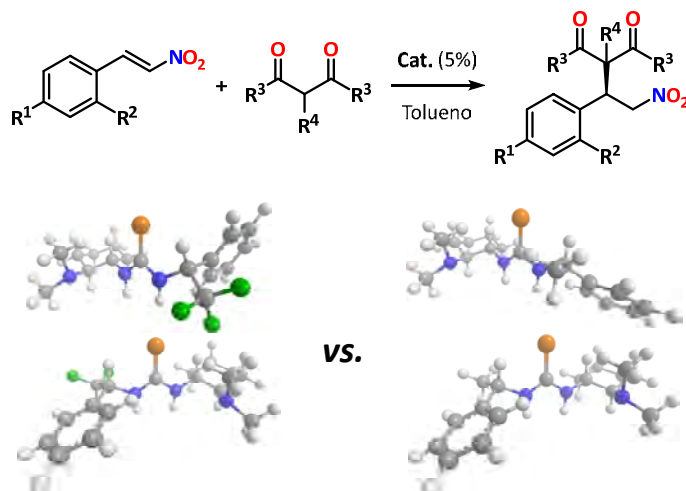
Las tioureas se han convertido en las estructuras más populares para la activación por enlace de hidrógeno en organocatálisis. Esta popularidad se debe a una mayor acidez y mejor solubilidad en disolventes orgánicos en comparación con las ureas. El presente proyecto emplea tioureas bifuncionales que incorporan un estereocentro con el grupo trifluorometilo, con el objetivo de incrementar la acidez de la tiourea, así como modular el ambiente estérico, lo cual mejora el rendimiento y enantioselectividad del producto. Estos sistemas se estudiaron junto con sus análogos no fluorados en la adición de Michael de sistemas 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos. Ambos sistemas fueron más selectivos que el catalizador de Takemoto y se cumplió la hipótesis de que el sistema con  $-\text{CF}_3$  es más selectivo que su análogo no fluorado. Por estudios computacionales se encontró que el catalizador con  $-\text{CF}_3$  tiene enlaces de hidrógeno más fuertes, además de interacciones  $\text{CH}\cdots\text{F}$ . Por otro lado, el sistema no fluorado presenta interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$  que ayudan a la enantioselectividad. Esto último nos llevó a rediseñar el sistema no fluorado para maximizar estas interacciones en un sistema más rígido (tetrahidronaftilo). El catalizador con este andamio fue más selectivo, sin mostrar dependencia del sustrato. La segunda reacción donde se evaluaron los catalizadores, fue la alcoholisis de azlactonas, donde todos los catalizadores examinados son más selectivos que el de Takemoto, pero entre ellos no hay diferencias significativas en su desempeño.

- **Síntesis de organocatalizadores y sustratos necesarios para las reacciones enantioselectivas.**



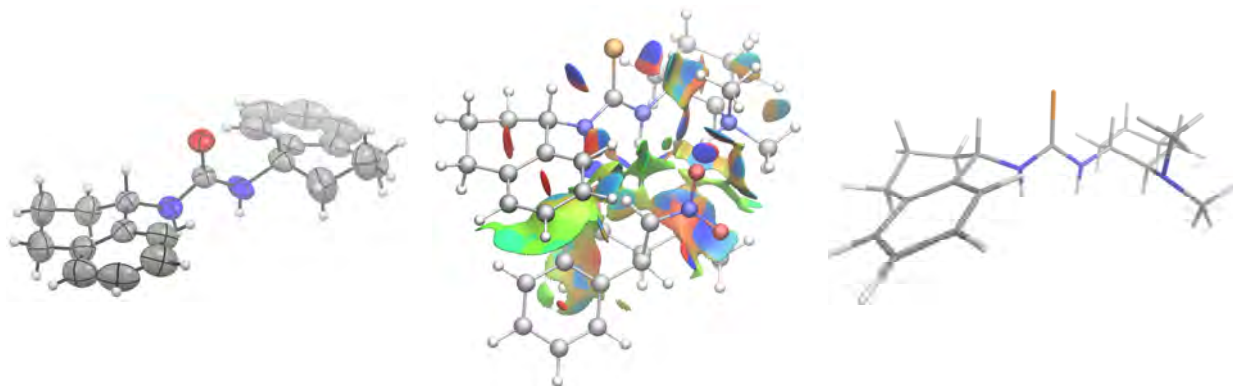
La primera parte de esta tesis describe la síntesis de las tioureas quirales que se utilizaron como organocatalizadores. Los catalizadores se obtuvieron por una síntesis convergente entre el isotiocianato conveniente y el *N,N*-dialquil-*trans*-1,2-diaminociclohexano. Por un lado, el isotiocianato proviene de la amina quiral con trifluorometilo ( $X = \text{F}$ ) la cual se obtuvo por síntesis asimétrica empleando la sulfinamida de Ellman y un aldehído para llevar a cabo la adición diastereoselectiva del grupo trifluorometilo. En el caso del isotiocianato con grupo metilo ( $X = \text{H}$ ) las aminas son comercialmente disponibles. Por otro lado, la diamina dialquilada proviene del *trans*-1,2-diaminociclohexano racémico el cual se resolvió, se protegió en uno de los nitrógenos, se dialquiló el segundo nitrógeno y luego se liberó el grupo protector. En esta sección también se describe la síntesis de los electrófilos empleados en las reacciones enantioselectivas (nitroalquenos y azlactonas) a partir del aldehído adecuado.

- **Evaluación de los organocatalizadores con grupos quirales con  $\alpha$ -metilo o  $\alpha$ -trifluorometilo en la adición de Michael.**



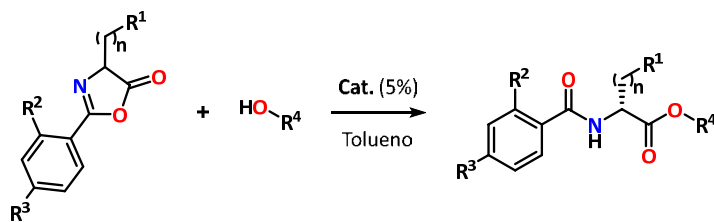
El desempeño de los nuevos organocatalizadores con grupo trifluorometilo se comparó con el de sus análogos no fluorados y el catalizador de Takemoto en la reacción tipo Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos a  $\beta$ -nitroestirenos. Los resultados mostraron que el estereocentro adicional aumenta la selectividad respecto al catalizador de Takemoto y los catalizadores fluorados presentan mejor selectividad y rendimiento respecto a su contraparte sin flúor. Los catalizadores  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{CH}_3$  parecen similares por lo que resultó sorprendente que la combinación *match* con la configuración de la diamina sea la opuesta. El diferente comportamiento de estos catalizadores no se le atribuyó a la diferencia de tamaño del grupo  $-\text{CH}_3$  respecto al  $-\text{CF}_3$  sino a otros factores que fueron elucidados por química computacional. En los estados de transición modelados se encontró que los catalizadores con el grupo trifluorometilo tienen, como se esperaba, un enlace de hidrógeno  $\text{NH}\cdots\text{O}$  más fuerte, además de formar interacciones  $\text{CH}\cdots\text{F}$  con el electrófilo. En el caso de los catalizadores con metilo, el sustituyente aromático unido al estereocentro opta por interacciones de apilamiento  $\pi$ - $\pi$  en forma de "T" con el sustrato. Esta mínima diferencia de cambiar tres átomos de hidrógeno por flúor en una misma estructura del organocatalizador trasciende significativamente en el estado de transición y por ende en los resultados de selectividad. Se concluyó que los sistemas con trifluorometilo con su ambiente estereoelectrónico diferente tienen un comportamiento distinto a sus contrapartes no fluoradas.

- ***Diseño del organocatalizador bifuncional guiado por QTAIM/NCI y su evaluación en la adición de Michael.***



Los estudios computacionales de la sección anterior mostraron la importancia de conocer las interacciones secundarias en los estados de transición. En esta sección se tomó como base el estado de transición del catalizador no fluorado para obtener un mejor catalizador. El diseño se basó en el aumento de estas interacciones secundarias. En el estado de transición del catalizador con feniletilo el grupo fenilo tiene una disposición característica con el propósito de establecer interacciones  $\pi$ - $\pi$  con el sustrato. Se razonó que un sustituyente que presentara el fenilo fijado en esa disposición y fuera comercialmente disponible tendría un mejor desempeño. El 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo se escogió como el sustituyente adecuado ya que el fenilo se encuentra en la posición sinclinal necesaria, además, es menos costoso que otras aminas quirales. Primero se modeló el estado de transición y posteriormente por análisis de la topología de la densidad electrónica (QTAIM, NCI) se comparó con el previamente estudiado tiourea con feniletilo. Se encontraron diferentes interacciones secundarias y en especial las interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$  deseadas. El catalizador diseñado se sintetizó y se probó con los mismos sustratos de la adición de Michael. Los resultados revelaron una alta selectividad y rendimiento incluso superior a la de los catalizadores fluorados, al mismo tiempo mostraron poca sensibilidad a cambios de electrófilos y nucleófilos generalmente obteniendo 97% del enantiómero mayoritario. Esta forma de diseño auxiliado por computadora resulta como una alternativa al método tradicional de síntesis y evaluación experimental de numerosos organocatalizadores, además muestra que múltiples interacciones débiles pueden remplazar a una interacción fuerte y obtener sistemas más selectivos.

- ***Evaluación de los organocatalizadores en la apertura de azlactonas por resolución cinética dinámica.***

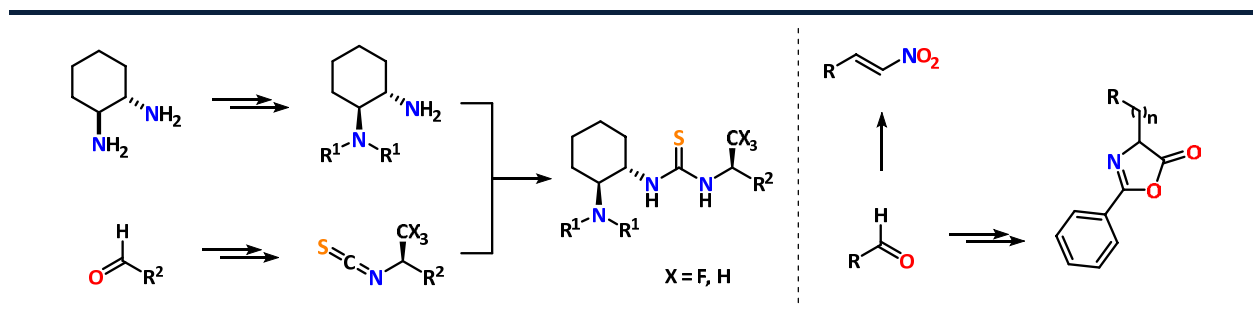


Otra reacción que se estudió fue la apertura estereoselectiva de azlactonas a través de una resolución cinética dinámica. Todos los catalizadores estudiados superaron a la tiourea de Takemoto, pero no hay una diferencia significativa entre los catalizadores fluorados y no fluorados o entre los catalizadores diastereoméricos. Debido a la baja acidez del nucleófilo es muy posible que la reacción proceda por un mecanismo diferente al de la reacción de Michael (activando primero al electrófilo y posteriormente al nucleófilo) y por lo tanto tiene diferentes requerimientos electrónicos.

# ABSTRACT

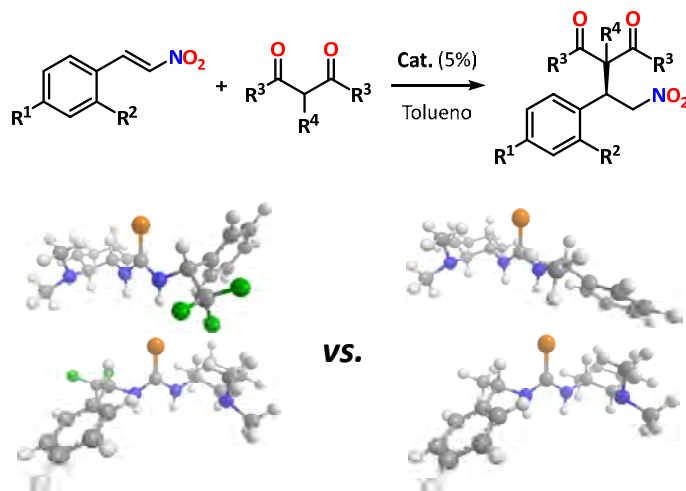
Thioureas have become the most popular structures in organocatalysis for activation by hydrogen bonding. This popularity is due to a higher acidity and better solubility in organic solvents compared to ureas. The present project employs bifunctional thioureas incorporating a stereocenter with a trifluoromethyl group, in order to increase the acidity of the thiourea as well as modulate the steric environment, which improves the yield and enantioselectivity of the product. These systems were studied along with their non-fluorinated analogs in the Michael addition of 1,3-dicarbonyl systems to nitroalkenes. Both systems were more selective than the Takemoto catalyst and it was found that the systems with  $-CF_3$  are more selective than its non-fluorinated analogues. By computational studies it was noticed that the catalyst with  $-CF_3$  has stronger hydrogen bonds, in addition to  $CH\cdots F$  interactions. Whereas, in the non-fluorinated system,  $CH\cdots\pi$  interactions aid the enantioselectivity. The latter finding led us to redesign the non-fluorinated system to maximize these interactions in a more rigid system (tetrahydronaphthyl). The catalyst with this scaffold was more selective, with no substrate dependence. The second reaction where the catalysts were evaluated, was the azlactone alcoholysis, where all catalysts examined were more selective than Takemoto's, but among them there were no significant differences in their performance.

- **Synthesis of organocatalysts and substrates needed for the enantioselective reactions.**



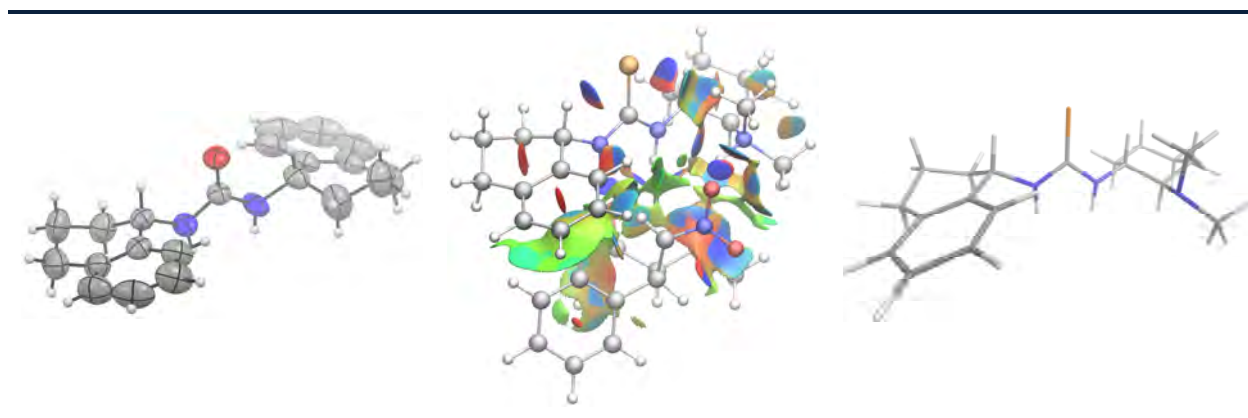
The first part of this thesis describes the synthesis of chiral thioureas used as organocatalysts. The catalysts were obtained by a convergent synthesis from a suitable isothiocyanate and a dialkylated *trans*-1,2-diaminocyclohexane. The isothiocyanates used for the synthesis were synthesized from the chiral amine with trifluoromethyl ( $X = F$ ) which was obtained by asymmetric synthesis using the Ellman sulfinamide and an aldehyde to perform the diastereoselective addition of the trifluoromethyl group. For the isothiocyanate with methyl group ( $X = H$ ) the amines are commercially available. The dialkylated diamine fragment was made from the racemic *trans*-1,2-diaminocyclohexane and its enantiomers were resolved. Next, monoprotection of one of the nitrogens allows the dialkylation on the second nitrogen and then the protecting group was removed. This section also describes the synthesis of the electrophiles employed in the enantioselective reactions (nitroalkenes and azlactones) from the appropriate aldehyde.

- **Evaluation of organocatalysts with chiral groups containing  $\alpha$ -methyl or  $\alpha$ -trifluoromethyl in the Michael addition.**



The performance of the new organocatalysts with trifluoromethyl group was compared with their non-fluorinated analogs and with Takemoto's catalyst in the Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to  $\beta$ -nitrostyrenes. The results showed that the additional stereocenter increases the selectivity compared to Takemoto's catalyst and fluorinated catalysts exhibit improved selectivities and yields compared to their counterparts without fluorine. The  $-\text{CF}_3$  and  $-\text{CH}_3$  systems look alike, therefore, it was surprising that the *match* combination with the configuration of the chiral diamine was the opposite. This different behavior cannot be attributed to the size difference between the group  $-\text{CH}_3$  and  $-\text{CF}_3$  but to others factors that were elucidated by computational chemistry. It was found in the transition states that catalyst with trifluoromethyl group has a stronger hydrogen bond  $\text{NH}\cdots\text{O}$  as expected, and as well as forming  $\text{CH}\cdots\text{F}$  interactions with the electrophile. In the case of catalysts with a methyl group; the aromatic substituent attached to the chiral center opts for  $\pi$ - $\pi$  stacking in a T-shaped interaction with the substrate. This minimal difference of changing three hydrogen atoms by fluorine in the same structure of the organocatalyst transcends significantly in the transition state and thus the results of selectivity. These catalysts by their different electronic environment behave differently than their counterparts without fluoride.

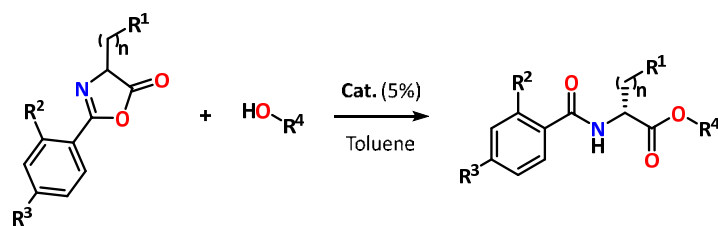
- ***Bifunctional organocatalyst design guided by QTAIM/NCI and their evaluation in the Michael addition.***



Computational studies of the previous section showed the importance of knowing the secondary interactions in the transition states. This section shows the optimization of a catalyst based on the transition state of the non-fluorinated catalyst. The design was based on the increase of such secondary interactions. Particularly, the phenylethyl catalyst presents  $\pi$ - $\pi$  interactions with the electrophile. It was reasoned that a substituent with the phenyl group locked in the disposition required in the TS would have better performance. The substituent 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl was chosen because the phenyl was in the required synclinal disposition and also the required amine was commercially available and less costly than others chiral amines. First, the transition state was modeled and then by analysis of the topology of the electron density (QTAIM, NCI) it was compared with the previously studied phenylethyl thiourea. Different secondary interactions were found and especially the desired  $\text{CH}\cdots\pi$  interactions. The designed catalyst was synthesized and tested under the same conditions and substrates in the Michael addition. The results revealed a high selectivity and yield even higher than that of fluorinated catalysts, while showed little sensitivity to changes of electrophiles and nucleophiles commonly obtaining 97% of the major enantiomer. This form of computer-aided design it is an alternative to the traditional method of synthesis and experimental evaluation of numerous organocatalysts, also shows that multiple weak interactions can replace a strong interaction and lead to more selective systems.



- ***Evaluation of organocatalysts in the opening of azlactones by dynamic kinetic resolution.***



Another reaction studied was the stereoselective opening of azlactones through a dynamic kinetic resolution. All catalysts studied outperformed Takemoto's thiourea, but there is no significant difference between the fluorinated and non-fluorinated or configuration in diastereomeric catalysts. Because of the low acidity of the nucleophile, it is possible that the reaction proceeds through a different mechanism than the Michael addition thus having different stereoelectronic requirements.



# 1. INTRODUCCIÓN

El ser humano tiende a considerar los objetos simétricos como formas armoniosas o estéticamente agradables. Sin embargo, desde las moléculas que constituyen los bloques de construcción para la vida hasta los arreglos de galaxias, son asimétricos. Se conoce como *quiralidad* a la propiedad geométrica de cualquier objeto de no ser superponible con su imagen especular. De tal manera que guantes, tornillos, la hélice del ADN o las galaxias en espiral son quirales, mientras que sillas, libreros, grafeno o el sol no son quirales. La forma más sencilla en la cual se presenta quiralidad en las moléculas orgánicas es cuando se tiene un carbono con cuatro sustituyentes diferentes. A las dos estructuras quirales en las moléculas se les conoce como *enantiómeros*. Los seres vivos utilizan únicamente una forma enantiomérica en las unidades que constituyen sus macromoléculas. Los aminoácidos pueden existir tanto en su configuración *D* como en *L*, pero en las proteínas son exclusivamente *L*, mientras que los azúcares presentes en el ADN tienen sólo la configuración *D*.

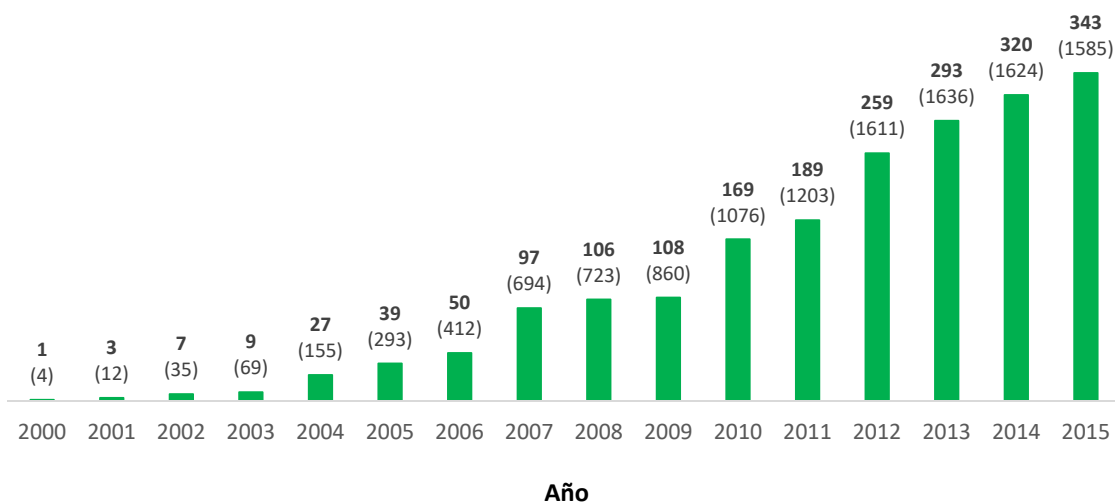
Una *síntesis estereoselectiva* es una reacción química (o secuencia de reacciones) en la que se forman uno o más nuevos elementos de quiralidad en una molécula sustrato y produce estereoisómeros (enantiómeros o diastereómeros) en cantidades desiguales. Esta definición propuesta por la IUPAC tradicionalmente se le conocía como *síntesis asimétrica*.<sup>1</sup> Las sustancias enantioméricamente puras tienen importancia en productos farmacéuticos, agroquímicos y productos químicos finos, así como en intermediarios clave en la síntesis orgánica. Para obtener compuestos quirales por síntesis estereoselectiva, pueden emplearse sustratos, reactivos o auxiliares quirales, o bien mediante catálisis asimétrica, la cual tiene la ventaja de usar cantidades subestequiométricas de material quiral para la transformación. En esta catálisis se pueden emplear enzimas, complejos metálicos y organocatalizadores. Cada una tiene sus ventajas y retos: las enzimas son los mejores catalizadores para transformaciones semejantes a las llevadas a cabo *in vivo* (muy poca cantidad de catalizador y 100% *ee*). Por otro lado, esa misma ventaja hace que desgraciadamente puedan no tener una amplia compatibilidad de sustratos y requieran de condiciones de reacción específicas, por lo que existen pocas transformaciones comparándolas con el número de reacciones que se pueden hacer con las otras catálisis. La catálisis con metales de transición ofrece una variedad de reacciones, pero muchas de ellas son sensibles al agua y dan lugar al fenómeno de lixiviación del metal, que es perjudicial para fines farmacéuticos, ya que conduce a la contaminación del producto. La tercera clase de catálisis, nacida recientemente y que genera un mayor número de publicaciones año tras año, hace uso de los llamados *organocatalizadores*. Estas son moléculas orgánicas pequeñas que no contienen un elemento metálico en su estructura y que son capaces de promover la aceleración de reacciones químicas. Además, los organocatalizadores son compuestos robustos, de bajo costo, no tóxicos, con alta resistencia al aire y la humedad. Todas estas ventajas han tenido una importancia fundamental en el nacimiento y crecimiento de una nueva rama de suma trascendencia en la química: la *organocatálisis*.

<sup>1</sup> Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2222.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Organocatálisis

El término “organocatálisis” describe la aceleración de reacciones químicas a través de la adición de una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico.<sup>2</sup> Aunque las transformaciones químicas con “catalizadores orgánicos”, se han documentado de forma esporádica durante el siglo pasado, no fue sino hasta el comienzo del siglo XXI que el campo de la organocatálisis inició formalmente, al comprender que la catálisis por moléculas orgánicas no eran casos particulares, sino métodos generales de activación. En los últimos años, la organocatálisis se ha convertido en una alternativa eficiente a los procedimientos clásicos, además de crear nuevos procesos estereoselectivos.



**Gráfica 1.** Número de publicaciones que contienen la palabra “organocatálisis” (negrita) y número de artículos que contienen el “concepto de organocatálisis” (paréntesis). Fuente: Sci-Finder®

Pero, ¿qué es lo que define una catálisis “ideal”? Alta enantio y/o diastereoselectividad, buenos rendimientos, baja carga catalítica, condiciones de reacción “verdes”, preferentemente en agua o disolventes reciclables y fácil recuperación del catalizador. Estos son los criterios esenciales en los que la mayoría de los químicos puede estar de acuerdo. Entre los diferentes tipos de catalizadores, las enzimas generalmente reúnen la mayoría, si no es que todos los criterios antes mencionados; sin embargo, dado que son moléculas orgánicas presentes en la mayoría de los seres vivos, necesitan de las condiciones favorables que ofrece un organismo como lo son temperatura, presión y pH específicos. Cualquier cambio brusco de estos parámetros afecta directamente la estructura y la funcionalidad de la enzima. Adicionalmente, presentan incompatibilidad con algunos sustratos y poca variedad de reacciones.

<sup>2</sup> Dalako, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.

Por otro lado, los complejos metálicos presentan las ventajas de un amplio rango de patrones de reactividad que pueden ser fácilmente modulados por los ligantes, cambiar el metal puede aumentar o disminuir su reactividad, así como la geometría y frecuentemente se pueden usar cargas catalíticas inferiores al 1%. Sin embargo, los catalizadores metálicos también presentan inconvenientes como precio elevado, disponibilidad, toxicidad, contaminación, tratamiento especial de los residuos generados en las reacciones, posible inhibición del catalizador y/o contaminación del producto final.

Por otra parte, en el caso de las reacciones promovidas por moléculas orgánicas, en general, podemos encontrar ventajas prácticas notables, tales como:

- No se requiere de condiciones inertes ni de disolventes anhidros para su empleo (algunas reacciones pueden llevarse a cabo en ausencia de disolvente).<sup>3</sup>
- Condiciones de reacción suaves, en general a temperatura ambiente.
- Las moléculas orgánicas que se emplean como organocatalizadores son generalmente menos costosas que las enzimas o los análogos metálicos.
- Son más estables que las enzimas y otros catalizadores bioorgánicos.
- Es más fácil la inmovilización en soportes sólidos para su reutilización; en los complejos metálicos el ligante puede descoordinarse y en las enzimas es posible la alteración de la estructura.
- Accesibilidad, ya sea mediante fuentes naturales (aminoácidos o carbohidratos), o porque su preparación en el laboratorio es sencilla.

Estas características hacen que en conjunto sean procedimientos operacionalmente sencillos, con costos menores y con facilidad de reciclado; lo que ha impulsado su aplicación en síntesis totales y aplicaciones industriales.

Una de las desventajas de la organocatálisis es el uso de cantidades elevadas de carga catalítica, generalmente 5–20% mol, en comparación con la catálisis de metales de transición, en donde se llegan a emplear cantidades alrededor de 1% o incluso inferiores. No obstante, la organocatálisis, ahora reconocida como el tercer pilar de la síntesis asimétrica, ha evolucionado a tal ritmo que se han documentado organocatalizadores tan eficientes que las cargas catalíticas llegan a ser de menos de 3% e inclusive se pueden utilizar a nivel de *ppm*.<sup>4,5</sup>

## 2.2. Clasificación de la organocatálisis

La organocatálisis asimétrica presenta una gran variedad de modos de activación. La simplicidad estructural de la mayoría de los organocatalizadores, hace que la generación de modelos donde es posible predecir la estereoquímica resultante de las reacciones organocatalizadas, sea relativamente fácil. Desde una perspectiva mecanística, los modos de activación en la organocatálisis se pueden clasificar de acuerdo con (a) la naturaleza química del organocatalizador y (b) el carácter covalente o no covalente de la interacción sustrato-catalizador. Sin embargo, es importante mencionar que muchos organocatalizadores

<sup>3</sup> *Ball Milling Towards Green Synthesis*; Stolle, A., Ranu, B., Kraus, G., Eds.; Royal Society of Chemistry, **2014**, 81–95.

<sup>4</sup> Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *41*, 2406–2447.

<sup>5</sup> Park, S. Y.; Lee, J.-W.; Song, C. E. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7512–7518.

actúan a través de interacciones tanto covalentes como no covalentes y/o poseen un carácter ácido-base dual (catalizadores bifuncionales), lo que hace difícil encasillarlos dentro de una clasificación.

## 2.2.1. Clasificación por la naturaleza del organocatalizador

En 2005 List<sup>6</sup> propuso una clasificación basada en la siguiente observación: la única función del organocatalizador en el estado de transición es remover o adicionar ya sea electrones o protones. Por lo tanto, es posible organizar los organocatalizadores como ácidos o bases de Lewis si mueven electrones en el ciclo catalítico, o bien, como ácidos o bases de Brønsted si mueven protones (**Figura 1**).

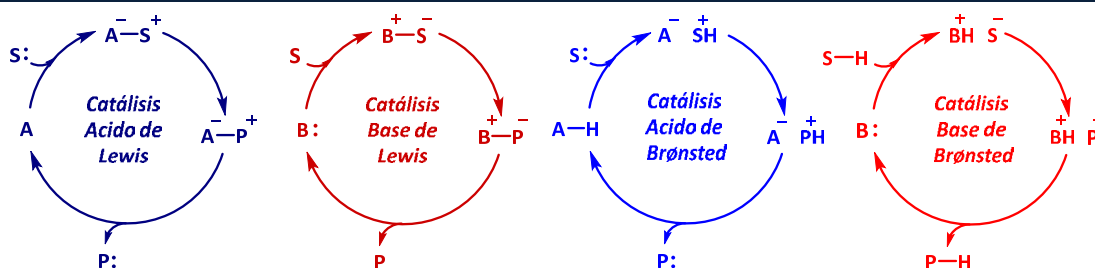
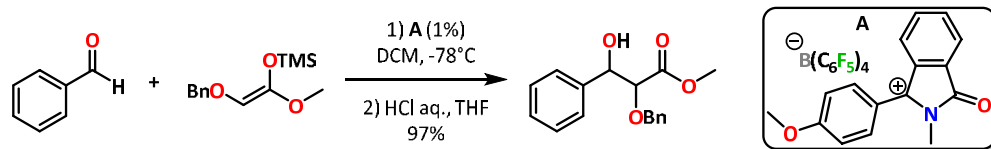


Figura 1. Ciclos organocatalíticos.

### 2.2.1.1. Organocatálisis con ácidos de Lewis

Un metal funciona como un ácido de Lewis (AL) al coordinarse a un aldehído; de igual manera, una molécula orgánica capaz de unirse a un aldehído de manera reversible funciona como AL. Ejemplos de tales AL son compuestos que contienen carbocationes, cationes de fosfonio o silicio. Otros ejemplos son los compuestos hipervalentes de fósforo y silicio, los cuales tienen una acidez de Lewis inherente. Incluso en algunos casos se ha encontrado que líquidos iónicos (sales orgánicas con bajo punto de fusión) se comportan como AL debido al catión orgánico que poseen. Se puede considerar a Mukaiyama<sup>7</sup> como uno de los pioneros en este tipo de organocatálisis. Encontró que el carbocatión derivado del 1-oxoindol **A** incrementa la actividad del centro electrofílico de un aldehído en una condensación aldólica (**Esquema 1**).<sup>8</sup>



Esquema 1. Uso de carbocatión como organocatalizador.

Otro de los primeros ejemplos de esta área fue reportado por Dolling,<sup>9</sup> cuyo grupo de investigación en Merck desarrolló el primer organocatalizador de transferencia de fase a partir de la sal del *N*-

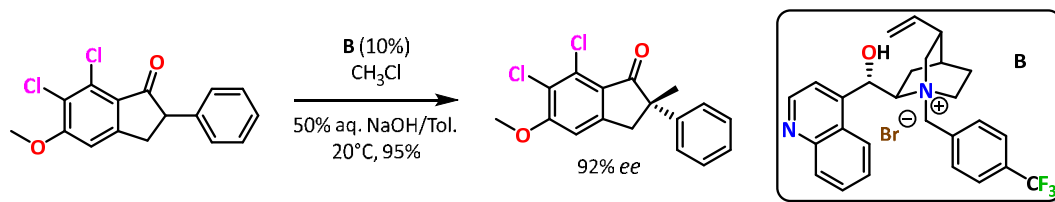
<sup>6</sup> Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724.

<sup>7</sup> Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Shoda, S.-I. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 907–910.

<sup>8</sup> Mukaiyama, T.; Yanagisawa, M.; Iida, D.; Hachiya, I. *Chem. Lett.* **2000**, *31*, 606–607.

<sup>9</sup> Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446–447.

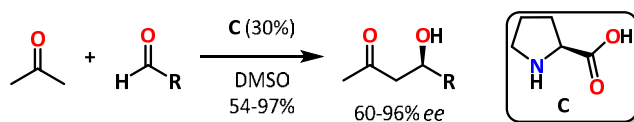
bencilcinchoninio **B**, que funciona eficientemente en la  $\alpha$ -metilación del derivado de la indanona, el cual se asocia al enolato de la indanona logrando rendimientos y selectividades elevadas (**Esquema 2**).



**Esquema 2.** Organocatálisis como ácido de Lewis con *N*-bencilcinchoninio en una reacción de transferencia de fase.

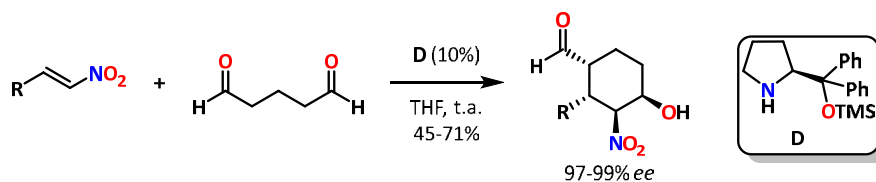
### 2.2.1.2. Organocatálisis con bases de Lewis

La función de las bases de Lewis es la de activar un sustrato, ya sea electrófilo o nucleófilo. En esta división encontramos los típicos modos de activación con aminas a compuestos carbonílicos como iones de iminio, enaminas, iones de acil amonio, enolatos de amonio, etc. El ejemplo más representativo de catalizadores de este tipo es la prolina. Este compuesto fue usado por primera vez en una reacción intermolecular por List,<sup>10</sup> quien se percató que era una forma general de activar compuestos carbonílicos (**Esquema 3**). La versatilidad de la prolina se extiende desde reacciones de Mannich,<sup>11</sup> adiciones de Michael<sup>12</sup>, cloraciones<sup>13</sup> hasta reacciones dominó.<sup>14</sup>



**Esquema 3.** Uso de la *L*-prolina como organocatalizador.

Un ejemplo fenomenal de este tipo de organocatálisis es la reacción tándem Michael-Henry reportada por Hayashi,<sup>15</sup> entre el  $\beta$ -nitroestireno y el glutaraldehído. El producto es un ciclohexano tetrasustituido con una alta diastereo- y enantioselectividad. La eficiencia de esta reacción se mantuvo para una amplia gama de nitroalquenos con diferentes sustituyentes R (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** Derivado de *L*-prolina como catalizador en reacción tándem.

<sup>10</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

<sup>11</sup> List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337.

<sup>12</sup> Enders, D.; Seki, A. *Synlett.* **2002**, 26–28.

<sup>13</sup> Halland, N.; Branton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790–4791.

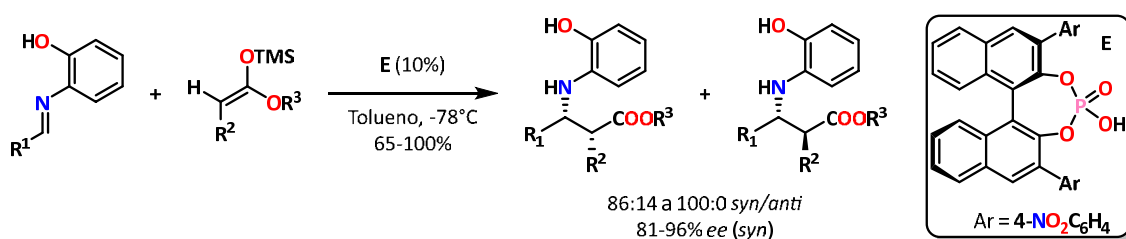
<sup>14</sup> Indumathi, S.; Menendez, J. C.; Perumal, S. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2038–2064.

<sup>15</sup> Hayashi, Y.; Okano, T.; Aratake, S.; Hazelard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4922–4925.

## 2.2.1.3. Organocatálisis con ácidos de Brønsted

Compuestos orgánicos quirales con hidrógenos ácidos que interactúan con sustratos que contienen funciones básicas, son catalizadores tipo ácido de Brønsted. Dependiendo del grado de transferencia del protón en el estado de transición, se puede distinguir entre la organocatálisis por enlace de hidrógeno (cuando el hidrógeno todavía está unido covalentemente al organocatalizador) (página 13) y la organocatálisis como ácido de Brønsted (transferencia completa de protón desde el catalizador al sustrato), pero obviamente son posibles varias situaciones intermedias.

Un ejemplo de esta catálisis con ácidos de Brønsted son los ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL. Trabajos iniciales corresponden a los publicados por Akiyama<sup>16</sup> y Terada<sup>17</sup> en reacciones de Mannich (Esquema 5).

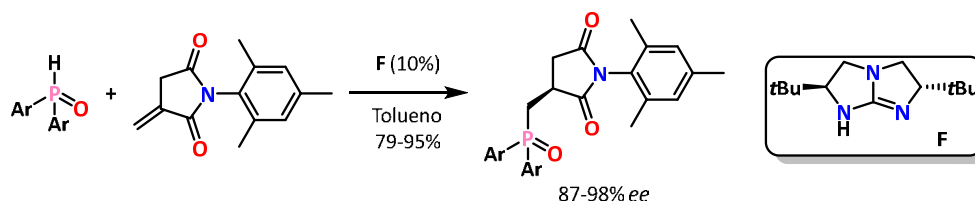


Esquema 5. Reacción diastereoselectiva tipo Mannich.

## 2.2.1.4. Organocatálisis con bases de Brønsted

Mover un protón dentro de un ciclo catalítico de una manera enantioselectiva es una tarea que ha atraído la atención de muchos químicos sintéticos. La protonación enantioselectiva es un método de alta economía atómica para generar centros quirales y aunque se han estudiado varios tipos de reacciones con catalizadores con metales de transición, la contraparte con organocatalizadores ha sido relativamente menos explorada.

Un ejemplo es el uso de la guanidina **F** en la reacción entre la *N*-(2,4,6-trimetilfenil)itaconimida y el óxido de fosfina secundaria (Esquema 6).<sup>18</sup>



Esquema 6. Adición conjugada catalizada por guanidina.

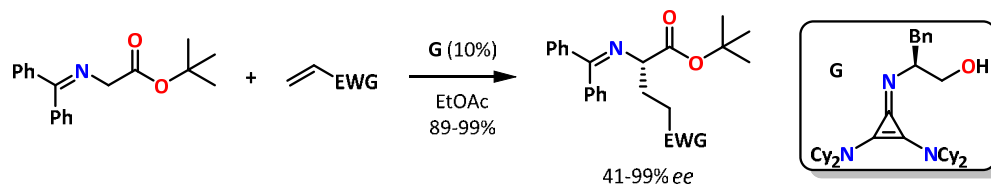
<sup>16</sup> Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568.

<sup>17</sup> Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.

<sup>18</sup> Wang, C.; Goh, C. M. T.; Xiao, S.; Ye, W.; Tan, C.-H. *J. Synth. Org. Chem Jpn.* **2013**, *71*, 1145–1151.



En 2012 Lambert *et al.*<sup>19</sup> utilizaron ciclopropenimidas con la idea de aumentar la basicidad del catalizador, obteniendo altos rendimientos y selectividades de regulares a excelentes (**Esquema 7**).



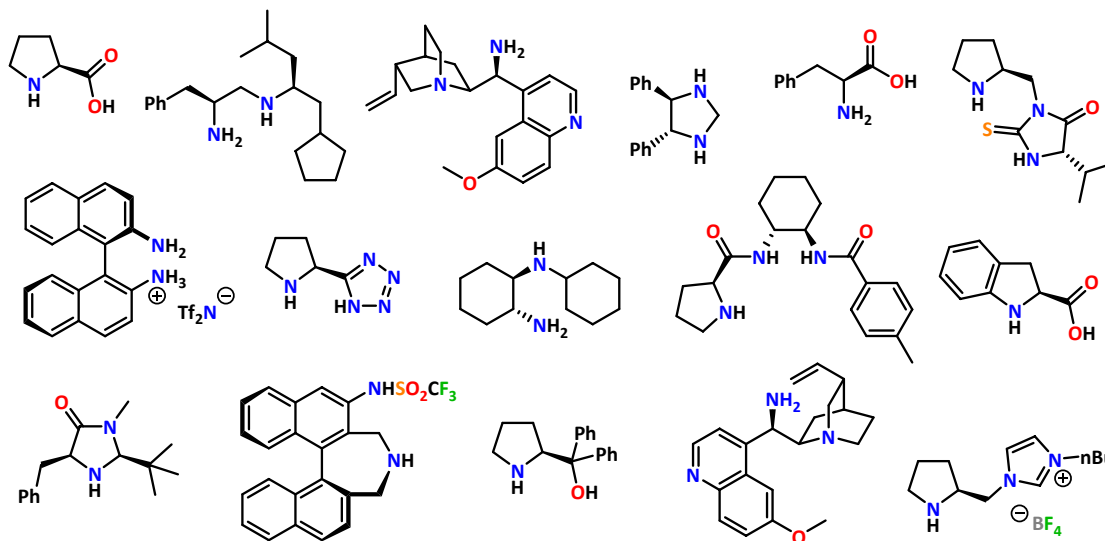
**Esquema 7.** Adición conjugada catalizada por ciclopropenimida.

## 2.2.2. Clasificación por la interacción sustrato-catalizador

Otra forma de clasificación se basa en el enlace involucrado entre el organocatalizador y el sustrato en el estado de transición, el cual puede ser covalente o no covalente.

### 2.2.2.1. Organocatálisis covalente

Aquí encontramos el tipo de organocatálisis denominada aminocatálisis, así como la organocatálisis con carbenos quirales *N*-heterocíclicos (NHC).



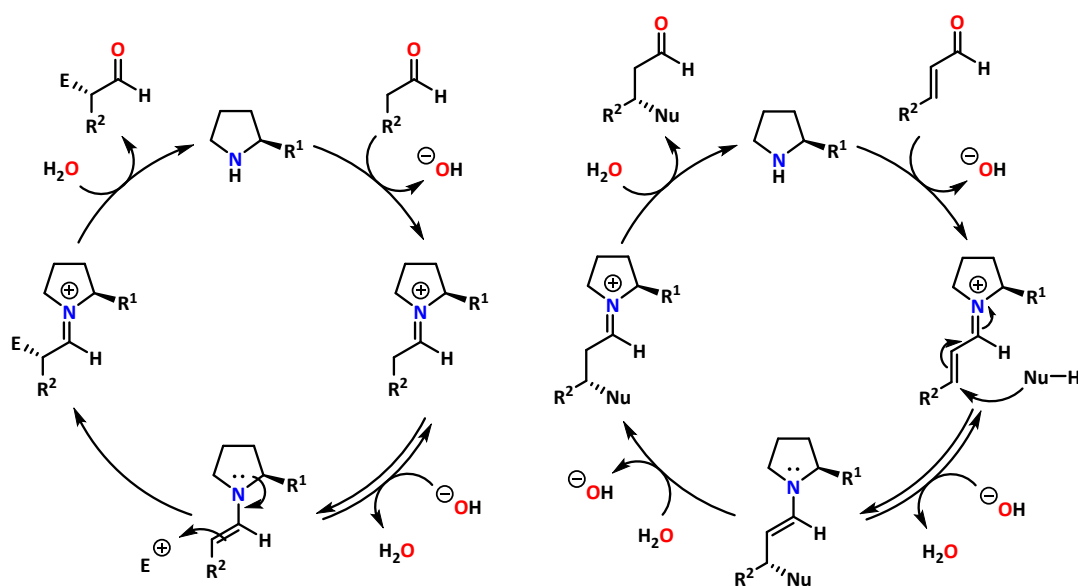
**Figura 2.** Aminocatalizadores representativos.

En el caso de la aminocatálisis existen dos mecanismos generales para activar compuestos carbonílicos. La primera es la activación vía enamina<sup>20</sup> para la funcionalización en alfa al grupo carbonilo de un aldehído o cetona. La activación ocurre cuando el organocatalizador y el compuesto carbonílico forman un ion iminio

<sup>19</sup> Bandar, J. S.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5552–5555.

<sup>20</sup> Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011.

que está en equilibrio tautomérico con la especie reactiva que es la enamina, la cual se adiciona selectivamente a la especie electrofílica. Finalmente, se produce la hidrólisis del ion iminio intermediario y la recuperación del organocatalizador. La segunda activación es a través de un ión iminio para la funcionalización en beta de un aldehído o cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada.<sup>21</sup> En este caso, el aminocatalizador se condensa con el compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado formándose así el ion iminio. Este es atacado por un nucleófilo por la cara menos impedida, formándose una enamina que está en equilibrio con su correspondiente ion iminio y tras su hidrólisis se obtiene el producto final enantioméricamente enriquecido (**Esquema 8**). En muchas ocasiones, en este tipo de organocatálisis se añaden aditivos en cantidad subestequiométrica, como ácidos débiles para promover la condensación entre el compuesto carbonílico y la amina, favoreciendo así el ciclo catalítico.<sup>22</sup> Anteriormente se mencionaron algunas aplicaciones de esta catálisis (página 5).



**Esquema 8.** Mecanismos para la activación via enamina (izquierda) e iminio (derecha).

Es importante señalar que, aunque éstos son los dos mecanismos básicos de activación en la aminocatálisis, a lo largo de los años se ha explotado cada intermediario presente en el mecanismo. Por ejemplo, en el mecanismo vía enamina, este intermediario puede ser oxidado selectivamente para formar un radical reactivo con tres electrones  $\pi$ . La electrofiliidad del orbital molecular individualmente ocupado (SOMO) permite el ataque de nucleófilos débiles “SOMOfilos” en la posición alfa, resultando en productos de alquilación (**Esquema 9**).<sup>23</sup> Otro ejemplo en el caso de la enamina, estaría en aprovechar este intermediario para hacerlo reaccionar con una especie radicalaria proveniente de una catálisis fotoredox.<sup>24</sup> En este enfoque, Nicewicz y MacMillan<sup>25</sup> propusieron compuestos como el Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> que fragmentan reductivamente haluros de alquilo activados, creando así la especie reactiva que se adicionará selectivamente a la enamina. El fotocatalizador oxidado entonces oxida a la enamina para formar el ion

<sup>21</sup> Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis*. **2007**, 2065–2092.

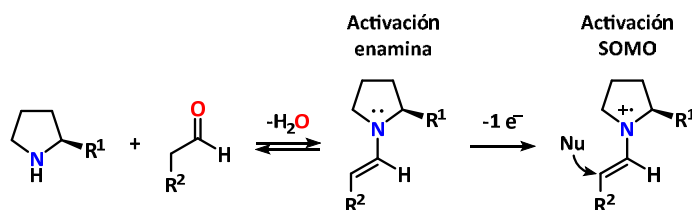
<sup>22</sup> Alemán, J.; Cabrera, S. *An. Quím.* **2009**, 105, 189–197.

<sup>23</sup> Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science*. **2007**, 316, 582–585.

<sup>24</sup> Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1360–1363.

<sup>25</sup> Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science*. **2008**, 322, 77–80.

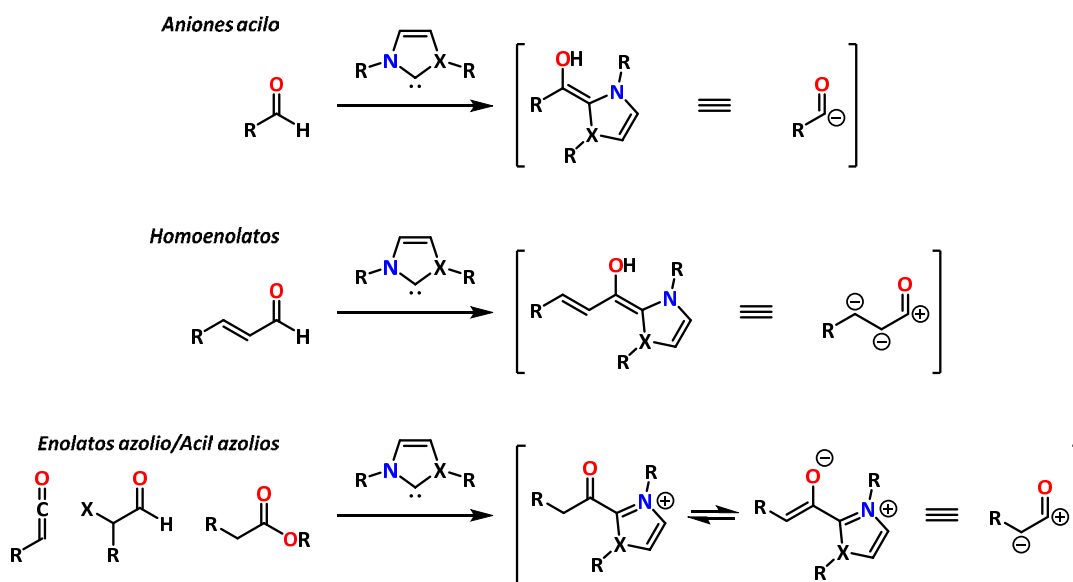
iminio y tras la consecuente exclusión del organocatalizador se obtiene el compuesto enantioméricamente enriquecido.



Esquema 9. Activación SOMO vía oxidación de enamina.

El desarrollo de la aminocatálisis, se muestra en la combinación de actividades secuenciales vía imina/enamina, que también ha dado lugar al desarrollo de reacciones tándem,<sup>26</sup> en cascada<sup>27</sup> y/o multicomponente.<sup>28</sup> Con esta aproximación se consigue sintetizar de manera enantio- y diastereoselectiva moléculas de elevada complejidad estructural en una única etapa.

En el caso de los carbenos, dependiendo del sustrato con el que reaccionen, pueden formar equivalentes de aniones acilo, homoenolatos y enolatos azolio o acil azolios (**Esquema 10**).



Esquema 10. Modos de reactividad de los carbenos quirales *N*-heterocíclicos (NHC). *X* = *N*, *S*.

Los carbenos quirales *N*-heterocíclicos (NHC) son una clase particular de organocatalizadores básicos de Lewis cuyo descubrimiento data desde 1958 cuando Breslow<sup>29</sup> planteó su ahora famosa propuesta mecanística de la condensación benzoínica catalizada por la vitamina B1 o tiamina, cuyo núcleo es una sal

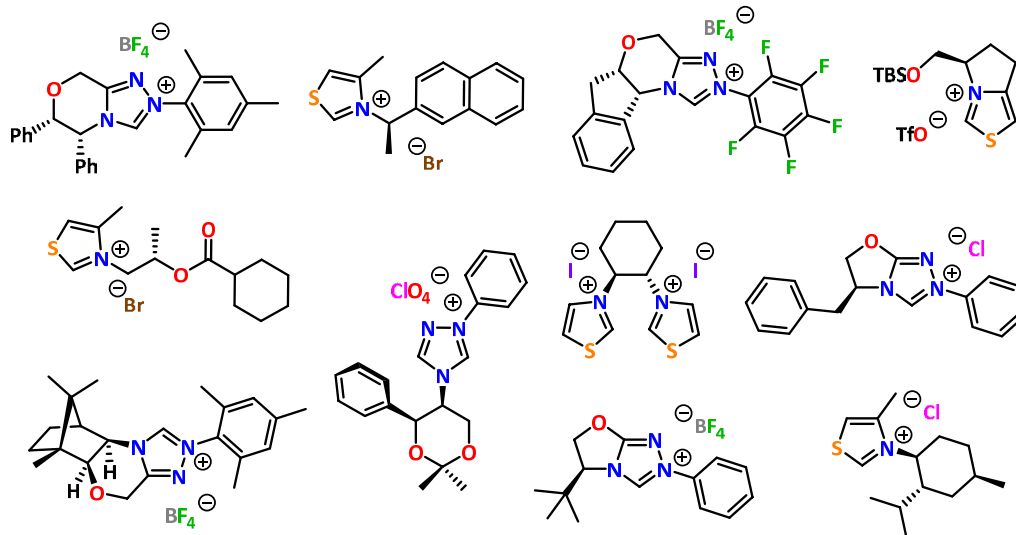
<sup>26</sup> Yu, X.; Wang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037–2046.

<sup>27</sup> Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581.

<sup>28</sup> Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Asymmetry.* **2007**, *18*, 693–700.

<sup>29</sup> Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719–3726.

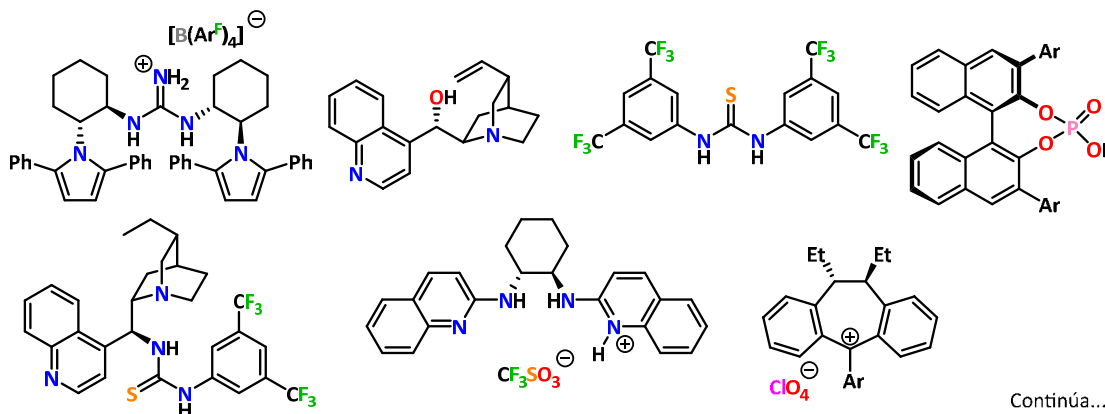
de tiazolio. Enseguida se muestran algunos precursores comúnmente utilizados para la formación de NHC's usados en síntesis asimétrica (**Figura 3**).



**Figura 3.** Sales quirales precursoras de carbenos N-heterocíclicos.

## 2.2.2.2. Organocatálisis no covalente

En este tipo de catálisis el organocatalizador no se une al sustrato de manera covalente. Las principales interacciones son las electrostáticas (catálisis de contracción), transferencia de  $H^+$  (ácidos/bases de Brønsted), interacciones  $\pi$ - $\pi$  y catálisis por enlace de hidrógeno. La catálisis de contracción utiliza moléculas quirales cargadas como carbocationes o aminas cuaternarias (página 4), los ácidos/bases de Brønsted recurren a derivados de ácidos fosfóricos o guanidinas (página 6); mientras que por enlace de hidrógeno es común el uso de ureas, tioureas o escuaramidas (páginas 12–22). La **Figura 4** muestra algunos de los organocatalizadores más representativos.



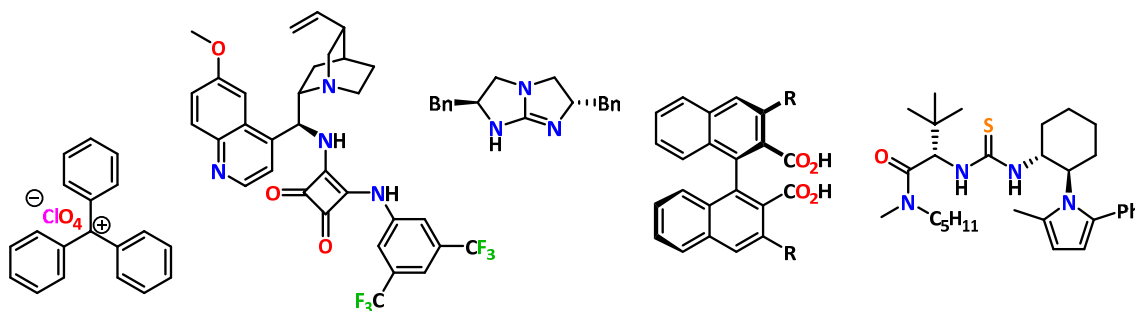


Figura 4. Organocatalizadores representativos de la organocatálisis no covalente.

## 2.3. Organocatálisis bifuncional

La organocatálisis bifuncional empezó con Takemoto en 2003, pero actualmente se reconoce como una forma general de activar un nucleófilo y un electrófilo al mismo tiempo, mediante dos grupos funcionales de diferente naturaleza electrónica. La definición más reciente la provee Dixon.<sup>30</sup> *La organocatálisis bifuncional es el uso de moléculas de bajo peso molecular, estructuralmente definidas que poseen dos grupos funcionales distintos para generar una nueva reactividad y/o selectividad en una reacción. Estas reacciones son típicamente reacciones de adición polares de pronucleófilos a electrófilos donde idealmente son materias primas de bajo costo y se convierten en un producto de alto valor agregado con estereoquímica definida.* En comparación con los catalizadores “monofuncionales”, el efecto cooperativo de los dos grupos complementarios puede conducir a un nuevo estereocontrol y lograr promover reacciones que antes eran desafiantes. En estos catalizadores fácilmente se pueden cambiar los grupos que activan al nucleófilo ( $F_1$ ), al electrófilo ( $F_2$ ) y el esqueleto quiral que los une para crear nuevas reacciones, así como para optimizar la reactividad y selectividad en reacciones sintéticamente relevantes (Esquema 11).



Esquema 11. Reacción general con catalizador bifuncional.

En la **Figura 5** se ilustran algunos ejemplos de cómo el catalizador bifuncional (**verde**) puede activar paralelamente el nucleófilo (**rojo**) y el electrófilo (**azul**) en una reacción determinada mediante cualquier tipo de interacción covalente y/o no covalente (interacción iónica,<sup>31</sup> ácido o base de Lewis/Brønsted,<sup>32</sup> enlaces de hidrógeno<sup>33,34</sup>).

<sup>30</sup> Dixon, D. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1079–1080.

<sup>31</sup> Kawara, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8805–8808.

<sup>32</sup> Zhang, G.-W.; Wang, L.; Nie, J.; Ma, J.-A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1457–1463.

<sup>33</sup> Grayson, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1170–1173.

<sup>34</sup> Fernandes, T. de A.; Vizcaino-Milla, P.; Ravasco, J. M. J. M.; Ortega-Martínez, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Costa, P. R. R.; Fiser, B.; Gómez-Bengoia, E. *Tetrahedron Asymmetry.* **2016**, *27*, 118–122.

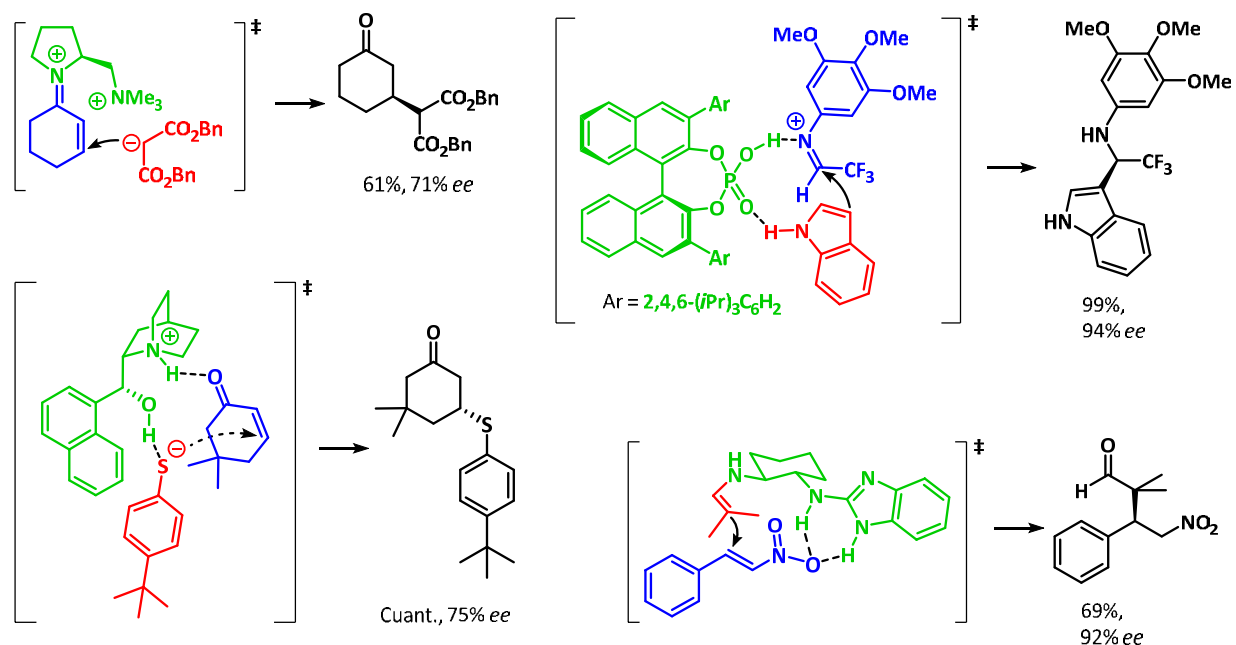


Figura 5. Estados de transición y productos de catalizadores bifuncionales.

## 2.4. Organocatálisis por enlace de hidrógeno

### 2.4.1. "My name is Bond... Hydrogen Bond"

La IUPAC define al enlace de hidrógeno (EH) como una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o un fragmento molecular  $X-H$  en el que  $X$  es más electronegativo que  $H$ , y un átomo  $Y$  o un grupo de átomos (*p. ej.* Ph) en la misma molécula o una diferente, en el que hay evidencia de formación de enlace.<sup>35</sup>

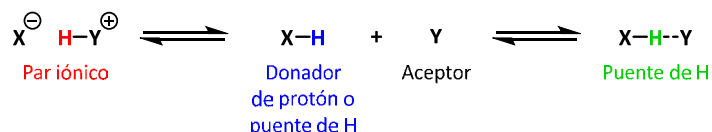
Esta interacción es relativamente débil (1–8 kcal/mol); sin embargo, colectivamente puede tener una gran fuerza. El EH es responsable de la estructura de gran parte del mundo que nos rodea. Las propiedades inusuales y complejas del agua, la capacidad de las proteínas de plegarse en estructuras tridimensionales estables y la fidelidad de apareamiento de bases de ADN, están entre las manifestaciones de esta interacción no covalente. La ubicuidad del EH como componente estructural hace que se pueda pasar por alto otra función que puede llevar a cabo, esto es, la catálisis.<sup>36</sup>

<sup>35</sup> Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637–1641.

<sup>36</sup> Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543.

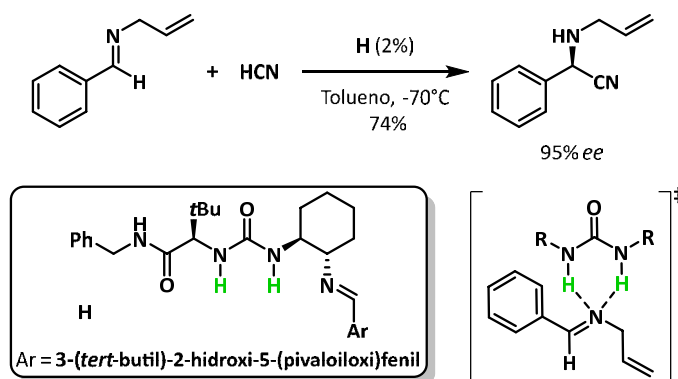
## 2.4.2. Organocatálisis por enlace de hidrógeno vs. organocatálisis con ácidos de Brønsted

Aunque difícilmente es posible hacer una distinción clara entre catálisis por enlace de hidrógeno y catálisis por ácido de Brønsted, se abordarán algunas de sus diferencias. En la primera, el donador de enlace de hidrógeno  $X-H$  tiene un enlace polarizado y forma el aducto  $X-H\cdots Y$  con el átomo electronegativo o grupo aceptor  $Y$ .<sup>37</sup> Los catalizadores que forman esta interacción son llamados organocatalizadores por enlace o puente de hidrógeno. Los EH son flexibles con respecto al ángulo y a la longitud de enlace. La distancia  $H\cdots Y$  típica es de 1.5–2.2 Å, aunque la fortaleza del enlace varía. En el segundo caso,  $X-H$  es un ácido fuerte, así que ocurre una reacción ácido-base, una transferencia de protón del donador  $X-H$  al aceptor  $Y$  para dar un par iónico  $X^- H-Y^+$ . A estos catalizadores se les conoce como catalizadores tipo ácido de Brønsted (**Esquema 12**).



**Esquema 12.** Formación del enlace de hidrógeno (derecha) y formación del par iónico (izquierda).

Los catalizadores por EH y los catalizadores de ácidos de Brønsted presentan una activación diferente, sin embargo, hay casos donde ambos pueden llevar a cabo la misma reacción como adiciones nucleofílicas a iminas. La diferencia de estos sistemas se encuentra en distinguir la transferencia del protón del catalizador. En la catálisis por EH, no ocurre una transferencia directa del catalizador al producto (o sustrato). En otras palabras, el catalizador no donará el protón (*verde*) al sustrato a lo largo de la reacción (**Esquema 13**).<sup>38,39</sup> La catálisis por EH afecta la rapidez de la reacción al disminuir la energía del orbital molecular más bajo en energía (LUMO) de la imina y estabiliza el estado de transición.



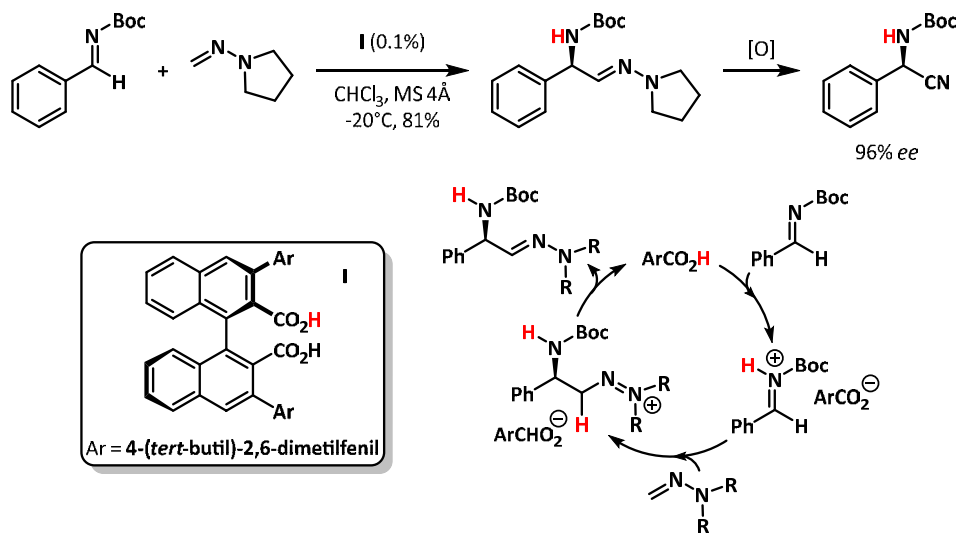
**Esquema 13.** Catálisis por enlace de hidrógeno.

<sup>37</sup> Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 49–76.

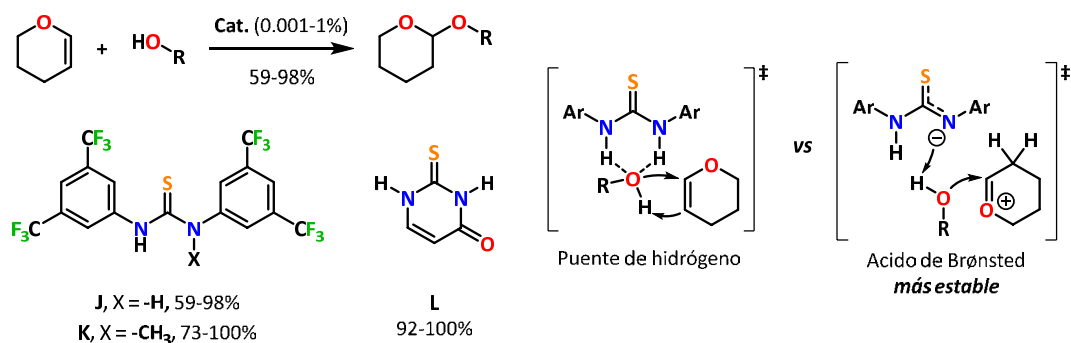
<sup>38</sup> Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279–1281.

<sup>39</sup> Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014.

En contraste, un catalizador de ácido de Brønsted transfiere directamente su protón (**rojo**) al producto (**Esquema 14**).<sup>40</sup>



Un ejemplo de que no siempre es trivial distinguir entre un mecanismo y otro, es la protección con tetrahidropirano (THP) de alcoholes catalizada por la tiourea **J**. Inicialmente Schreiner<sup>41</sup> pensó en un mecanismo de activación por EH, pero recientemente, Pápai y Varga<sup>42</sup> publicaron un trabajo donde demuestran que una activación típicamente considerada de EH por la tiourea de Schreiner, en realidad se comporta como un ácido de Brønsted. Mediante métodos computacionales, demostró que el estado de transición para la tetrahidropiranolación del grupo hidroxilo como ácido de Brønsted es 6.5 kcal/mol más estable que su contraparte por EH. Adicionalmente, reporta que la tiourea de Schreiner con un metilo en el nitrógeno **K** o el tiouracilo **L** tienen un desempeño semejante, descartando de esta manera una doble activación por EH.



<sup>40</sup> Hashimoto, T.; Kimura, H.; Maruoka, K. *Tetrahedron Asymmetry*. **2010**, *21*, 1187–1188.

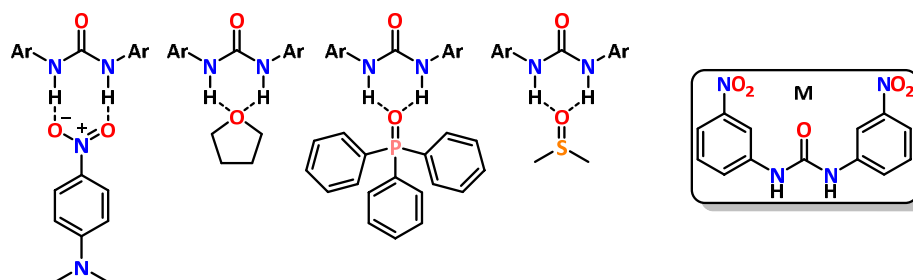
<sup>41</sup> Kotke, M.; Schreiner, P. *Synthesis*. **2007**, 779–790.

<sup>42</sup> Madarász, Á.; Dósa, Z.; Varga, S.; Soós, T.; Csámpai, A.; Pápai, I. *ACS Catal*. **2016**, *6*, 4379–4387.



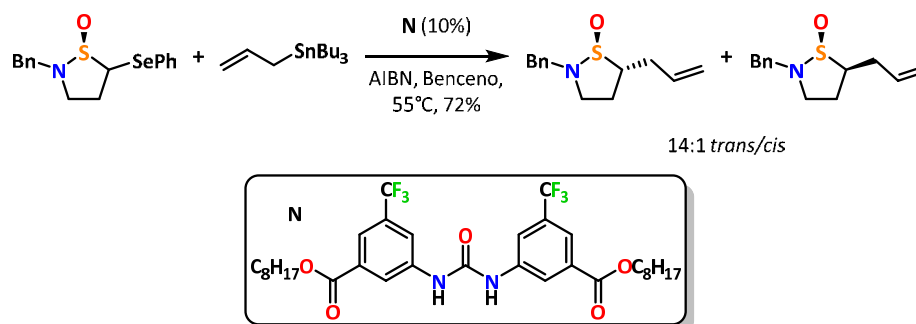
### 2.4.3. Ureas y tioureas

En 1988, Etter *et al.*<sup>43,44</sup> descubrieron que las diarilureas con sustituyentes electroattractores co-cristalizaban fácilmente con una gran variedad de estructuras que poseían grupos aceptores de protones, como el grupo nitro, éteres, carbonilos, óxidos de fosfinas y sulfóxidos (**Figura 6**).<sup>45</sup>



**Figura 6.** Reconocimiento molecular en estado sólido.

Esta observación llevó a Curran y Kuo<sup>46</sup> en 1994, al uso de este tipo de compuestos como catalizadores en la reacción de alilación de sulfóxidos (**Esquema 16**).



**Esquema 16.** Primer reporte de uso de una urea como catalizador.

Tras este primer reporte, las ureas y tioureas se han convertido en las estructuras más populares para la activación de electrófilos mediante la formación de EH. Sin embargo, se han desarrollado más catalizadores de tioureas que de ureas por tres razones principales:

1. Poseen una capacidad donadora de hidrógeno superior a la de las ureas, como consecuencia de su mayor acidez ( $pK_a$  tiourea = 21.0,  $pK_a$  urea = 26.9).<sup>47</sup>
2. Tiene una menor autoasociación entre las mismas moléculas del organocatalizador, por ejemplo comparando la *N,N'*-dietilurea con su tiourea análoga, la urea tiene una constante de dimerización

<sup>43</sup> Etter, M. C.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896–5897.

<sup>44</sup> Etter, M. C.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Zia-Ebrahimi, M.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415–8426.

<sup>45</sup> Marqués-López, E.; Herrera, y. R. P. *An. Quím.* **2009**, *105*, 5–12.

<sup>46</sup> Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259–3261.

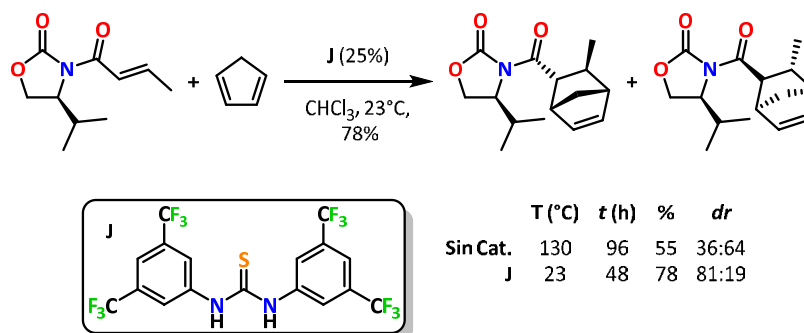
<sup>47</sup> Bordwell, F. G.; Ji, G. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8398–8401.

## ANTECEDENTES

( $K_D$ ) de 3.9 y sigue formando agregados superiores con una  $K_2 = 7.7$ ; por el contrario, la tiourea tiene  $K_D = 0.8$  y  $K_2 = 1.2$ .<sup>48,49</sup>

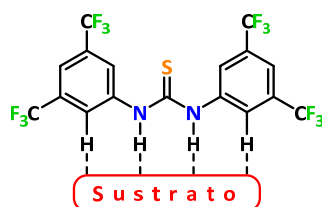
3. La poca capacidad de formar arquitecturas supramoleculares autoensambladas de las tioureas trae como consecuencia una mejor solubilidad en disolventes orgánicos.

En el 2002, Schreiner<sup>50</sup> demostró el efecto del fragmento 3,5-bis(trifluorometil)fenilo en una tiourea. Dicha tiourea tenía una actividad hasta 8.2 veces superior a cualquier tiourea examinada en la serie. Un ejemplo representativo es la reacción de Diels-Alder en donde se acelera la reacción de manera notable (**Esquema 17**).<sup>51</sup>



**Esquema 17.** Aplicación de la tiourea de Schreiner en la reacción de Diels-Alder.

El sustituyente 3,5-bis(trifluorometil)fenilo se ha convertido en el grupo más utilizado para aumentar la capacidad donadora de EH. La razón por la que este fragmento al que Schreiner designó como “privilegiado”, es porque no sólo incrementa la acidez de los protones NH de la tiourea, sino que también crea una interacción secundaria del protón *orto*- del anillo con los sustratos, incrementando con esto la asociación sustrato-tiourea (**Figura 7**).<sup>52</sup>



**Figura 7.** Enlaces de hidrógeno cooperativos en la tiourea de Schreiner J.

En 2003, Takemoto,<sup>53</sup> en el desarrollo de su catalizador bifuncional, encontró una correlación entre la acidez de la tiourea y el rendimiento y selectividad obtenida en la reacción de Michael entre el malonato

<sup>48</sup> Obrzud, M.; Rospenk, M.; Koll, A. *J. Phys. Chem. B.* **2010**, *114*, 15905–15912.

<sup>49</sup> Obrzud, M.; Rospenk, M.; Koll, A. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1018*, 54–63.

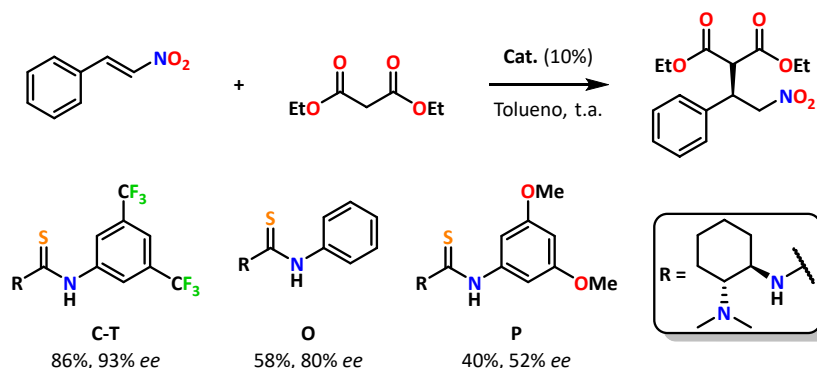
<sup>50</sup> Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217–220.

<sup>51</sup> Wittkopp, A.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407–414.

<sup>52</sup> Lippert, K. M.; Hof, K.; Gerbig, D.; Ley, D.; Hausmann, H.; Guenther, S.; Schreiner, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919–5927.

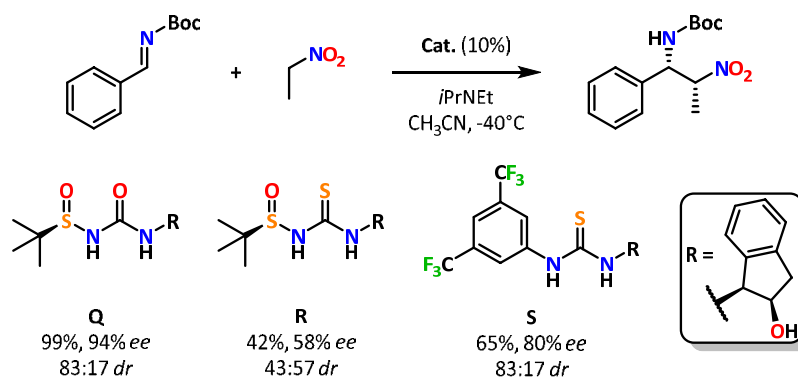
<sup>53</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.

de etilo al  $\beta$ -nitroestireno. De los fragmentos estudiados, el descubierto por Schreiner mostró los mejores resultados, habiendo una correlación con la acidez de los NH de la tiourea (**Esquema 18**). Posteriormente, Schreiner<sup>54</sup> realizó estudios sobre la acidez en la tiourea y encontró que el fragmento 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> incrementa la acidez casi cinco veces en comparación con sus análogas no sustituidas.



**Esquema 18.** Efecto del sustituyente 3,5-bis(trifluorometil)fenilo en la reacción de Michael.

Con los ejemplos anteriores queda claro que la acidez del donador de EH correlaciona con su actividad catalítica. Siguiendo este razonamiento, Ellman *et al.*<sup>55</sup> han estudiado una nueva clase de *N*-sulfinilureas. La naturaleza electroattractora de este grupo en particular, provee la acidez necesaria y coloca un centro estereogénico adyacente al sitio activo del catalizador. La versatilidad de este tipo de catalizadores fue demostrada en la reacción aza-Henry. El catalizador de Ellman **Q** se desempeñó mejor tanto en selectividad como en rendimiento, en comparación con su análogo de tiourea. Notablemente, la urea **R** superó a la tiourea **S**, sugiriendo que la habilidad de modular el *pKa* del catalizador es un aspecto importante a considerar en el diseño de catalizadores por EH (**Esquema 19**).



**Esquema 19.** Reacción aza-Henry asimétrica.

La importancia de la acidez en la catálisis por enlace de hidrógeno ha impulsado a los investigadores a desarrollar nuevos grupos activadores más efectivos. Una manera original de usar el grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo fue descrito por Pihko *et al.*<sup>56</sup> En lugar de conferir acidez al sitio activo, forman una

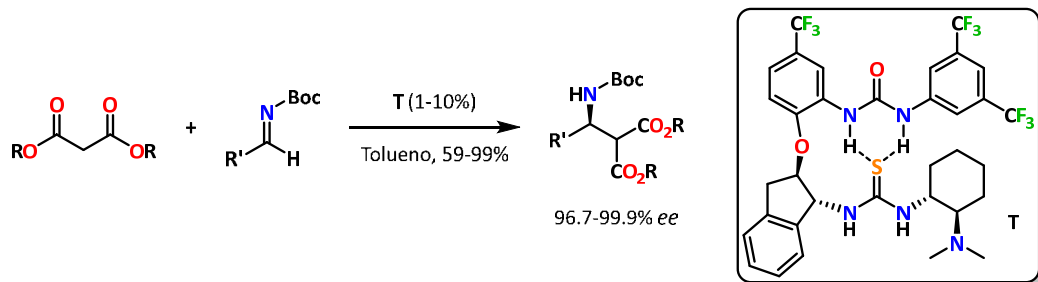
<sup>54</sup> Lippert, K. M.; Hof, K.; Gerbig, D.; Ley, D.; Hausmann, H.; Guenther, S.; Schreiner, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919–5927.

<sup>55</sup> Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110–15111.

<sup>56</sup> Probst, N.; Madarász, Á.; Valkonen, A.; Pápai, I.; Rissanen, K.; Neuvonen, A.; Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8495–8499.

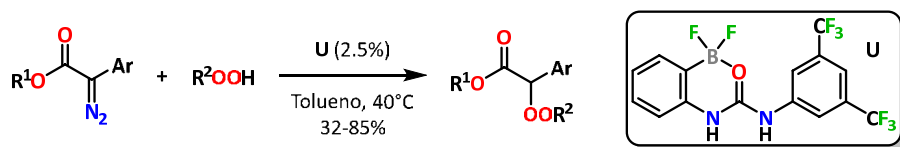
## ANTECEDENTES

interacción de enlace de hidrógeno a una tiourea con grupos alquilo. El resultado es una tiourea más ácida, la cual se empleó en la reacción de Mannich, obteniendo enantioselectividades de hasta 99.9% (**Esquema 20**).



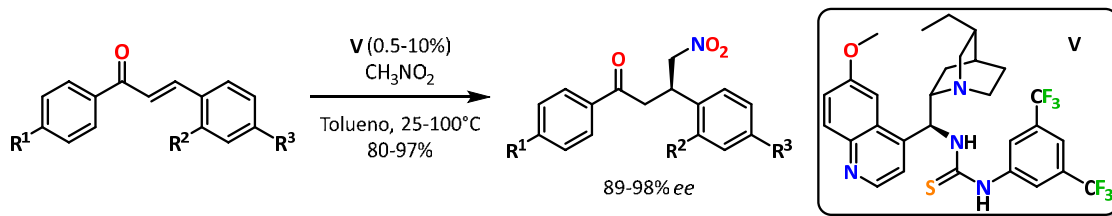
**Esquema 20.** Tiourea activada por ácido de Brønsted interno en reacción de Mannich.

Un fragmento diferente al de Schreiner fue reportado por Smith,<sup>57</sup> quien empleó boronatos de urea para el reconocimiento de aniones. Mattson<sup>58</sup> posteriormente aprovechó esta estructura para catálisis por enlace de hidrógeno. Además de la acidez incrementada, debido a la presencia del ácido de Lewis interno, tienen como características la rigidez conformacional, la variabilidad de los ácidos de Lewis y la facilidad del intercambio de ligantes. La síntesis de  $\alpha$ -arilperoxiésteres es un ejemplo del alcance de estas especies (**Esquema 21**).



**Esquema 21.** Urea asistida por ácido de Lewis.

Hay otros aspectos no triviales acerca del mecanismo que juegan un papel importante en el resultado estereoquímico de las reacciones catalizadas. Como se mencionó anteriormente, las tioureas tienen poca capacidad en el azufre del tiocarbonilo para formar un enlace de hidrógeno, por lo que no se forman agregados supramoleculares. Sin embargo, dependiendo de la propia arquitectura del catalizador, una tiourea puede promover la autoasociación. En el trabajo reportado por Soós,<sup>59</sup> el catalizador tiene una quinolina que propicia la asociación por enlace de hidrógeno con el NH de la tiourea (**Esquema 22**).



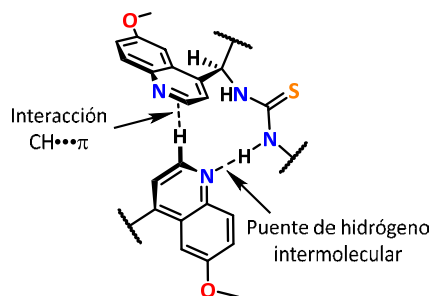
**Esquema 22.** Adición de nitrometano a sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados.

<sup>57</sup> Hughes, M. P.; Shang, M.; Smith, B. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4510–4511.

<sup>58</sup> Fisher, T. J.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5316–5319.

<sup>59</sup> Tárkányi, G.; Király, P.; Varga, S.; Vakulya, B.; Soós, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6078–6086.

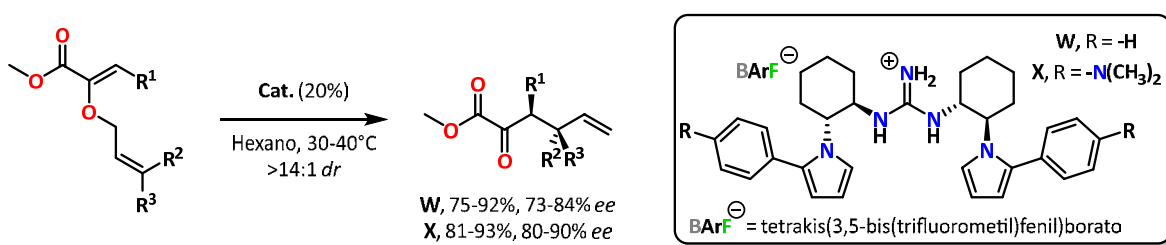
Los datos de NOESY a baja temperatura en disolventes apolares, claramente muestran que este catalizador sufre una autodimerización no covalente produciendo un complejo asimétrico geoméricamente bien definido (**Figura 8**). Específicamente, se forma una interacción  $\text{CH}\cdots\pi$  en forma de "T" entre los dos anillos 6-metoxiquinolina y un enlace de hidrógeno entre el NH de la tiourea y el nitrógeno de la quinolina. El autor señala que, dado que se obtuvieron las mejores selectividades en disolventes no polares, es muy probable que el dímero no covalente podría ser el responsable de los buenos resultados.<sup>60</sup>



**Figura 8.** Interacciones secundarias presentes en el catalizador.

## 2.4.4. Guanidinas, escuaramidas y silanodiolos

Las guanidinas son conocidas principalmente por su carácter básico fuerte (superbases).<sup>61</sup> Las sales de guanidinio, por otro lado, son bidentadas y presentan una acidez débil de Brønsted. El diseño de nuevas guanidinas en el área de la organocatálisis es generalmente una tarea difícil, debido a que la alta basicidad y polaridad de las guanidinas hacen que la síntesis, y especialmente la purificación, sean en general más complicadas que otros andamios para donar EH. Muy pocos ejemplos de cationes de guanidinio sirviendo como el único grupo funcional activante son conocidos a la fecha. En 2008 Jacobsen<sup>62</sup> reportó el uso de una sal de guanidinio en la transposición selectiva de Claisen.



**Esquema 23.** Catión de guanidinio como organocatalizador donador de enlaces de hidrógeno.

Años más tarde, el mismo Jacobsen<sup>63</sup> demostró experimental y computacionalmente que el catalizador estabilizaba al sustrato en el estado de transición por varias interacciones no covalentes, además del

<sup>60</sup> Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.

<sup>61</sup> *Superbases for Organic Synthesis*; Ishikawa, T., Ed.; Wiley, **2009**, 93–94.

<sup>62</sup> Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9228–9229.

<sup>63</sup> Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5062–5075.

enlace de hidrógeno bidentado esperado. Específicamente, una interacción  $\text{CH}\cdots\pi$  entre el anillo aromático del catalizador y el CH vinílico.

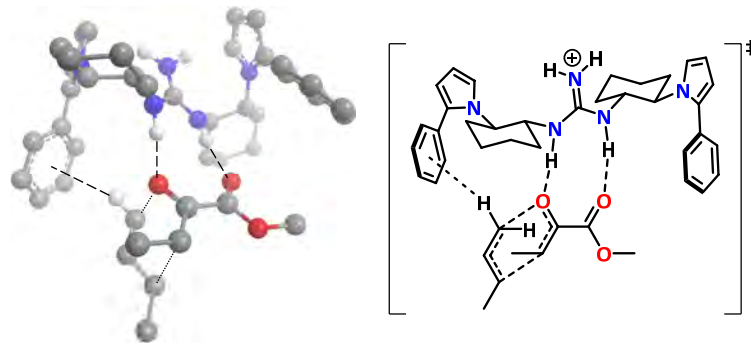
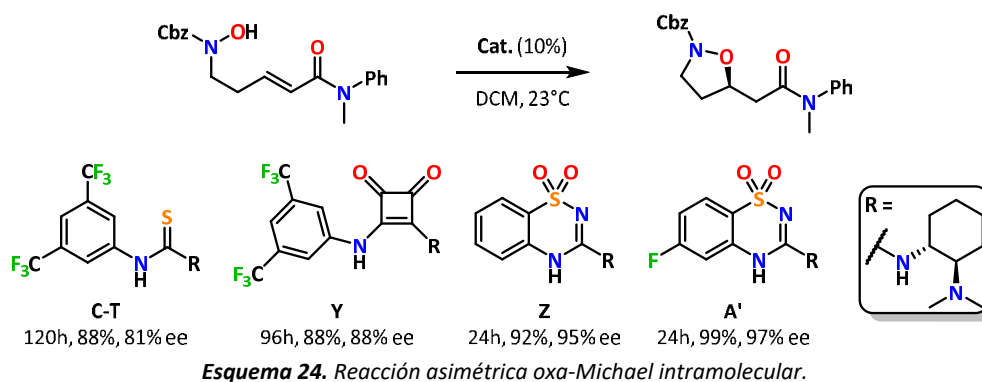


Figura 9. Estado de transición. B3LYP/6-31G(d).

Una manera más efectiva de utilizar la guanidina como estructura donadora de EH, es unir dos nitrógenos de la guanidina a través de un anillo aromático y un grupo electroatractor. De esta manera, se obtienen tres características deseadas: (1) mayor acidez, (2) preorganización y (3) en comparación con las tioureas, no se tiene un átomo nucleofílico que genere subproductos. Takemoto *et al.*<sup>64</sup> demostraron el poder de este tipo de catalizadores en una reacción oxa-Michael intramolecular (**Esquema 24**).



Entre los organocatalizadores capaces de formar EH múltiples, los basados en tioureas dominan el campo. En esta estructura la distancia entre los dos átomos de hidrógeno es de 2.13 Å. Sin embargo, en algunas reacciones requieren una distancia mayor entre estos hidrógenos. Una estructura que cumple ese requerimiento son las escuaramidas (una traducción al español más literal sería amidas cuadradas) (**Figura 10**). Estas estructuras presentan las siguientes ventajas sobre las tioureas: rigidez estructural debido a los limitados cambios conformacionales, su naturaleza pseudo-aromática y el nitrógeno polarizado por la amida vinílica genera una acidez del NH elevada en comparación a las ureas y tioureas. Como resultado, las escuaramidas pueden coordinarse fuertemente a aniones, incluso en disolventes que son aceptores de EH. No obstante, una desventaja de tener un buen donador y aceptor de hidrógeno en la misma molécula

<sup>64</sup> Kobayashi, Y.; Taniguchi, Y.; Hayama, N.; Inokuma, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11114–11118.

trae consigo la autoasociación, por lo que estas especies son menos solubles que sus contrapartes de ureas y tioureas.

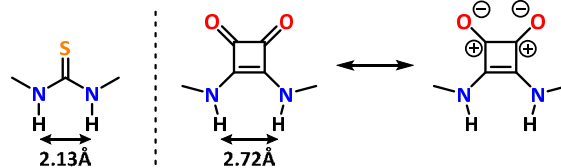
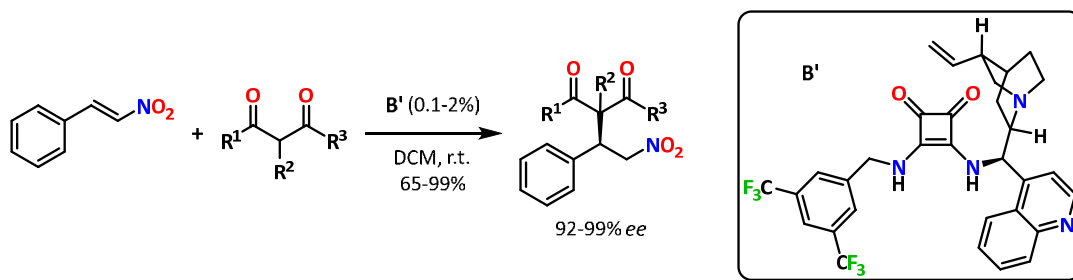


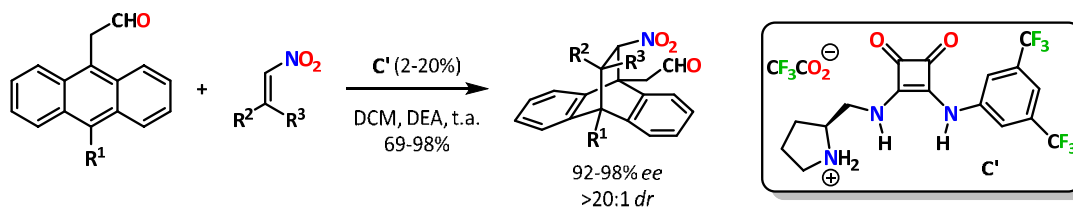
Figura 10. Diferencias estructurales tiourea vs escuaramida.

El primero en usar escuaramidas en organocatálisis fue Rawal *et al.*<sup>65</sup> en 2008, evaluando estas estructuras en la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos. La baja carga catalítica de éstas estructuras demostró la alta actividad catalítica (**Esquema 25**).



Esquema 25. Uso de escuaramida como organocatalizador.

En 2012, Jørgensen<sup>66</sup> reportó el uso de una escuaramida bifuncional como organocatalizador en la reacción estereoselectiva de Diels-Alder (**Esquema 26**). El catalizador promovió eficientemente la reacción con bajas cargas catalíticas, incluso con sustituyentes en posición  $\beta$  del antraceno. Esta reacción procede mediante la activación del dieno a través de una activación vía enamina, mientras que el dienófilo es activado por los EH de la escuaramida.



Esquema 26. Escuaramida como organocatalizador en la reacción de Diels-Alder.

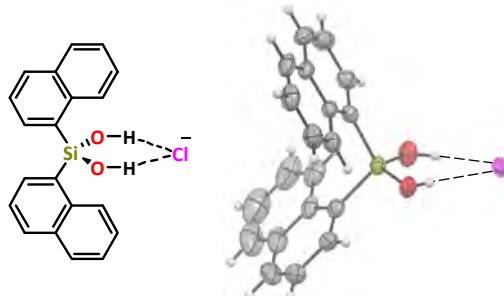
En 2006, Kondo y Unno<sup>67</sup> demostraron por medio de estudios espectroscópicos y difracción de rayos X la capacidad del silanodiol de reconocer iones cloruro y aniones de acetato mediante EH (**Figura 11**). El

<sup>65</sup> Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417.

<sup>66</sup> Jiang, H.; Rodríguez-Esrich, C.; Johansen, T. K.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10271–10274.

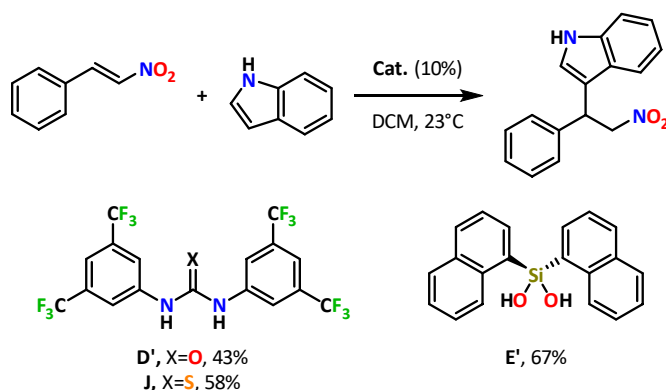
<sup>67</sup> Kondo, S.-I.; Harada, T.; Tanaka, R.; Unno, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4621–4624.

desarrollo de estructuras con silanodiolos aún está en su infancia, pero representan un nuevo andamio para generar organocatalizadores novedosos.<sup>68</sup>



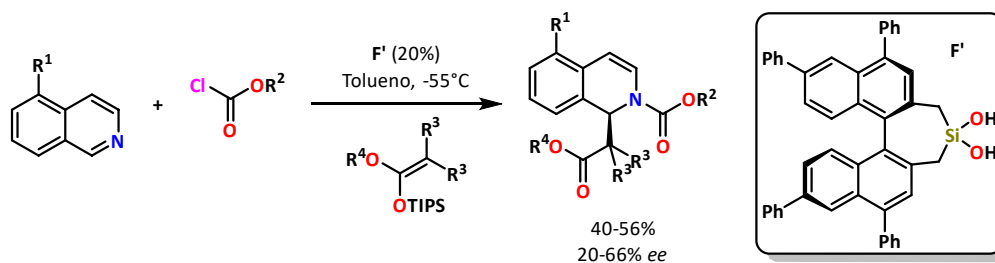
**Figura 11.** Formación del enlace de hidrógeno entre el silanodiol y el ion cloruro.

El estudio de estos compuestos en catálisis lo ha realizado principalmente Mattson,<sup>69</sup> quien en 2011 reportó el uso de silanodiolos en la adición conjugada a nitroalquenos. En condiciones similares, el silanodiol **E'** superó a la urea y tiourea demostrando así su capacidad de activación (**Esquema 27**).



**Esquema 27.** Comparación de catalizadores en la adición de Michael a nitroalquenos.

Más recientemente, el mismo grupo de investigación reportó la aplicación del silanodiol quiral **F'** en la reacción de *N*-acil-Mannich asimétrica con rendimientos y selectividades moderados (**Esquema 28**).<sup>70</sup>



**Esquema 28.** Reacción *N*-acil-Mannich asimétrica.

<sup>68</sup> Ritter, S. K. *Chem. Eng. News* **2012**, *90*, 40–41.

<sup>69</sup> Schafer, A. G.; Wieting, J. M.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5228–5231.

<sup>70</sup> Wieting, J. M.; Fisher, T. J.; Schafer, A. G.; Visco, M. D.; Gallucci, J. C.; Mattson, A. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 525–533.



## 2.5. Observaciones hacia la formulación de la hipótesis

Con todo lo anterior, se ha demostrado la importancia de la organocatálisis como el tercer pilar en la síntesis asimétrica. Adicionalmente, se ha señalado el alcance de la organocatálisis por enlace de hidrógeno y el papel que juega la acidez en este tipo de catálisis, lo que nos lleva a las siguientes observaciones:

1. El organocatalizador bifuncional de Takemoto contiene el fragmento cíclico *trans*-1,2-diaminociclohexano. Debido a que este fragmento preferentemente posee un solo conformero, generalmente presenta selectividades superiores en comparación con fragmentos acíclicos u otros ciclos con mayor flexibilidad. La tiourea también incorpora el sustituyente aromático 3,5-bis(trifluorometil)fenilo en el otro nitrógeno de la tiourea para aumentar la capacidad donadora de EH (Figura 12).

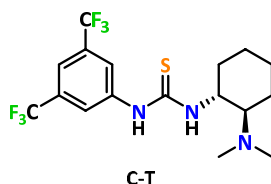
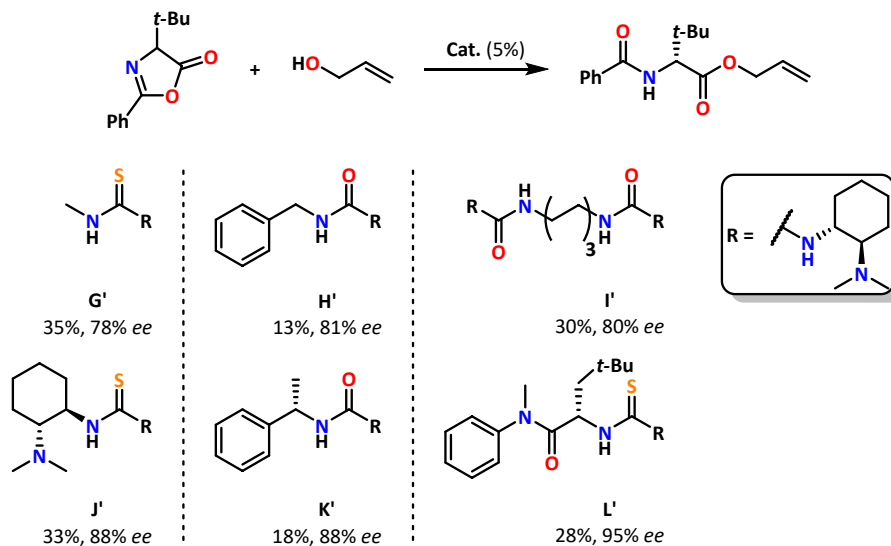


Figura 12. Organocatalizador bifuncional de Takemoto.

2. Por otro lado, Berkessel ha demostrado que sustituyentes alquilo quirales en la (tio)urea  $J'$ – $L'$  aumentan la selectividad en la reacción de apertura de azlactonas, aunque el rendimiento es menor debido a una menor capacidad para donar EH (Esquema 29).<sup>71</sup>

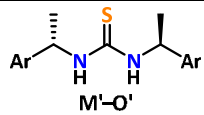
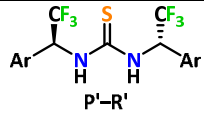


Esquema 29. Efecto de adición de centros quirales en la apertura enantioselectiva de azlactonas.

<sup>71</sup> Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Müller, T. N.; Cleemann, F.; Roland, K.; Brandenburg, M.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4319–4330.

3. Las tioureas 1,3-disustituidas con ariletilo se han estudiado como agentes solvatantes quirales de carboxilatos.<sup>72</sup> En un estudio posterior se estudió la complejación de estas tioureas y sus análogos con trifluorometilo con carboxilatos. La incorporación de los tres átomos de flúor generó asociaciones 15 veces más fuertes, además de una mayor enantiodiscriminación (**Tabla 1**).<sup>73</sup>

**Tabla 1.** Constantes de asociación acetato-tiourea con  $-CH_3$  y  $-CF_3$ .

Tiourea	Ar	AcO <sup>-</sup> ( $K_a$ , M <sup>-1</sup> )
	Fenilo	227
	1-Naftilo	197
	9-Antraceniolo	140
	Fenilo	3440
	1-Naftilo	8705
	9-Antraceniolo	2288

<sup>72</sup> Hernández-Rodríguez, M.; Juaristi, E. *Tetrahedron*. **2007**, 63, 7673–7678.

<sup>73</sup> Trejo-Huizar, K. E.; Ortiz-Rico, R.; Peña-González, M. de A.; Hernández-Rodríguez, M. *New J. Chem.* **2013**, 37, 2610–2613.

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### 3.1. Hipótesis

Con estos antecedentes se planteó que si en los catalizadores bifuncionales se adicionan fragmentos quirales con un grupo  $\alpha$ -trifluorometilo, se tendría por resultado mayor acidez del NH de la tiourea y por consecuencia una mayor capacidad donadora de EH, pero con la característica única de que al ser un grupo quiral se puede modular el ambiente estérico del catalizador y lograr mayores estereoselectividades (Figura 13).

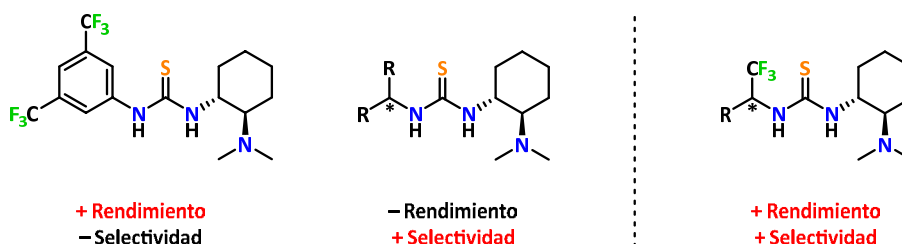
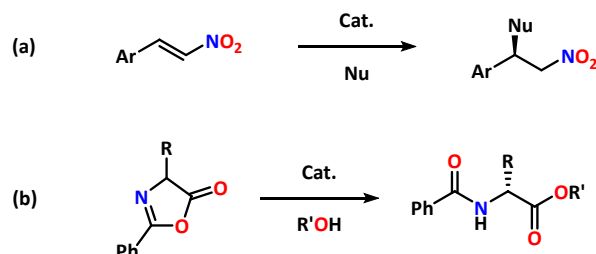


Figura 13. Hipótesis general de este proyecto.

Para evaluar estos catalizadores se escogieron 2 reacciones: (a) la adición de Michael a nitroalquenos debido a que es la reacción arquetípica de este tipo de catalizadores y (b) la resolución cinética dinámica de azlactonas, la cual actúa por un mecanismo diferente debido a la menor acidez del nucleófilo (Esquema 30).



Esquema 30. Reacciones modelo para el ensayo de los organocatalizadores.

## 3.2. Objetivos

### 3.2.1. Objetivo General

Sintetizar y estudiar el desempeño de nuevos catalizadores bifuncionales que incorporan estereocentros con un grupo trifluorometilo.

### 3.2.2. Objetivos Particulares

- Sintetizar aminas quirales con grupos trifluorometilo de manera estereoselectiva, necesarias para la obtención de nuevos organocatalizadores con estos grupos.
- Evaluar el efecto del estereocentro en los catalizadores al comparar su desempeño con el catalizador de Takemoto.
- Comparar la acidez de los catalizadores al contrastar rendimiento y estereoselectividad con sus análogos no fluorados.
- Comprender las interacciones responsables de la estereoinducción entre el catalizador y el sustrato.<sup>74</sup>
- Rediseñar un catalizador de segunda generación en base a las interacciones observadas.
- Estudiar los catalizadores en la adición de Michael a nitroalquenos y en la resolución cinética dinámica de azlactonas, para tener dos reacciones con diferente acidez de pronucleófilos.

---

<sup>74</sup> Todos los estudios computacionales mostrados en este trabajo fueron desarrollados en colaboración con el Dr. Tomás Rocha Rinza y el M. en C. Wilmer Esteban Vallejo Narváez.

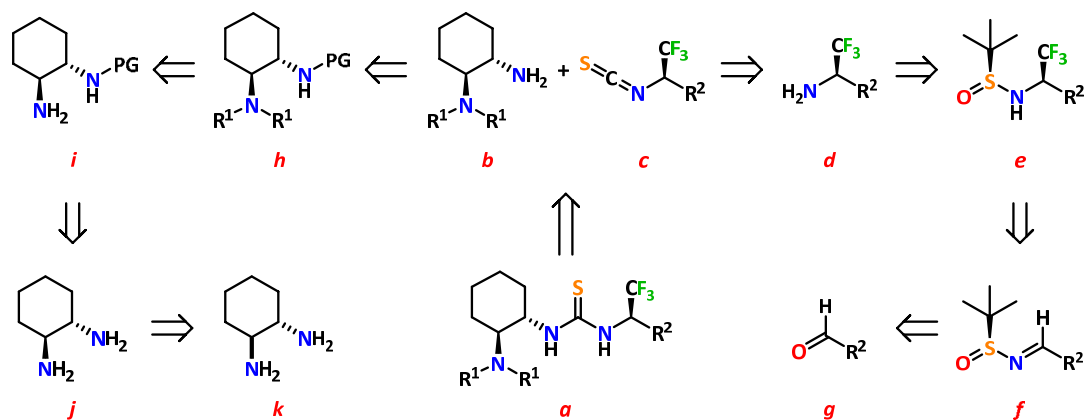
## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

*"I Have Gotten a Lot of Results! I Know Several Thousand Things That Won't Work"*

Thomas A. Edison

### 4.1. Síntesis de organocatalizadores

Las tioureas con el grupo trifluorometilo **a** se sintetizaron a través de una síntesis convergente. Se puede dividir la molécula por la conexión de la tiourea para así generar por separado una diamina dialquilada **b** y un isotiocianato **c**, el cual proviene de la amina quiral con el grupo trifluorometilo en el estereocentro **d**. El fragmento del ciclohexano con dos grupos amino **j** tiene el reto de llevar a cabo una monoprotección selectiva del 1,2-diaminociclohexano (DACH) para alquilar el otro grupo amino libre **i**. El otro fragmento requiere generar el estereocentro con trifluorometilo, para lo cual se empleará la sulfínamida de Ellman como auxiliar quiral, ya que se encuentra reportado su uso en la obtención de algunas aminas con esta estructura **f** (Esquema 31).



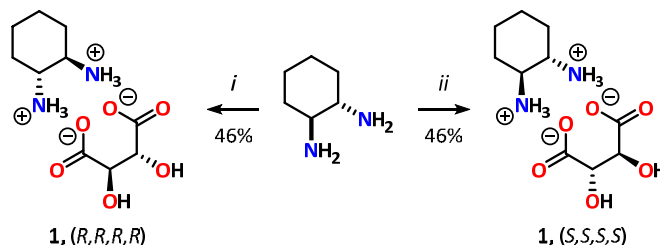
Esquema 31. Plan retrosintético para las tioureas con grupo  $-CF_3$ .

#### 4.1.1. Resolución del *trans*-1,2-diaminociclohexano (DACH)

La separación de enantiómeros se llevó a cabo mediante una resolución cinética empleando el ácido *L*-tartárico para obtener las sales diastereoméricas y aislar el DACH *R,R*. Por otra parte, con el ácido *D*-tartárico se obtiene el estereoisómero opuesto. La reacción procedió con un rendimiento del 46% (de un máximo de 50%).<sup>75,76</sup>

<sup>75</sup> Stead, D.; O'Brien, P.; Sanderson, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1409–1412.

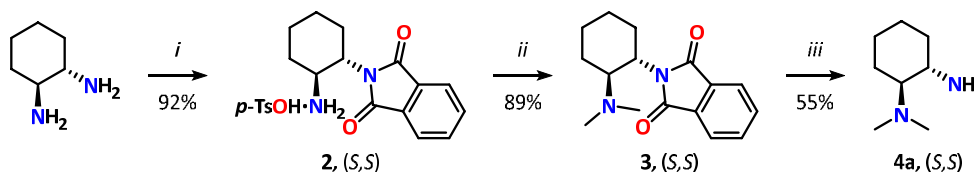
<sup>76</sup> Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 1–5.



**Esquema 32.** Resolución del *trans*-1,2-diaminociclohexano. Condiciones: i) Ácido L-tartárico, AcOH, H<sub>2</sub>O, 90 °C, 3 h; ii) Ácido D-tartárico, AcOH, H<sub>2</sub>O, 90 °C, 3 h.

## 4.1.2. Monoprotección del DACH

Analizando la literatura, se observa que grupos protectores comunes como Boc, Cbz, Ac y Bz tienen problemas para llevar a cabo una monoprotección selectiva. De los pocos grupos protectores exitosos en esta tarea es la ftalimida. Para anexar este grupo se siguió la técnica reportada por Gawroński<sup>77</sup> empleando el (+)-DACH como materia prima y anhídrido ftálico en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, lo que condujo a la ftalimida **2**. En un segundo paso se efectuó una reacción de Eschweiler-Clarke para dimetilarse el grupo amino libre y finalmente la liberación del grupo protector nos llevó a la diamina monoprottegida **4a** (Esquema 33).



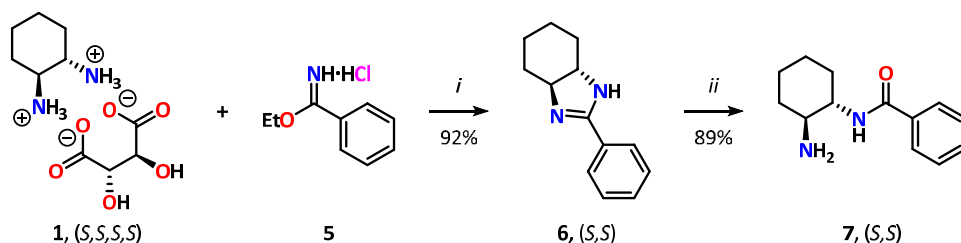
**Esquema 33.** Primera metodología para la dimetilación del DACH. Condiciones: i) Anhídrido ftálico, *p*-TsOH, xilenos, reflujo, 2 h; ii) CH<sub>2</sub>O, HCO<sub>2</sub>H, H<sub>2</sub>O, reflujo, 17 h; iii) N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, EtOH, reflujo, 2 h.

Aunque se tuvieron excelentes rendimientos de los intermediarios **2** y **3**, el aislamiento y purificación del último compuesto no fue sencillo, ya que nunca se logró la pureza deseada por ninguna combinación de técnicas comunes usadas (cromatografía, destilación, precipitación como clorhidrato, etc.). En reacciones de prueba, cuando se hizo reaccionar este compuesto con el isotiocianato se obtuvieron rendimientos muy bajos de la tiourea (< 30%), probablemente por presencia de hidracina remanente. Ante estas dificultades se decidió cambiar la metodología para obtener **4a**. Siguiendo la metodología reportada por Gandelman,<sup>78</sup> se logró la monoprotección del DACH directamente de la sal **1**, empleando bencimidato de etilo (sintetizado a partir de benzonitrilo)<sup>79</sup> se protegen ambos nitrógenos mediante la formación de una amidina, la cual se hidroliza al compuesto monobenzoilado **7** (Esquema 34).

<sup>77</sup> Kaik, M.; Gawroński, J. *Tetrahedron Asymmetry*. **2003**, *14*, 1559–1563.

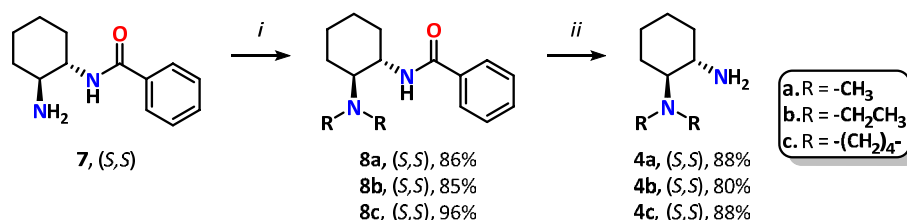
<sup>78</sup> Suez, G.; Bloch, V.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2118–2122.

<sup>79</sup> Hsu, F.-L.; Hamada, A.; Booher, M. E.; Fuder, H.; Patil, P. N.; Miller, D. D. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1232–1235.



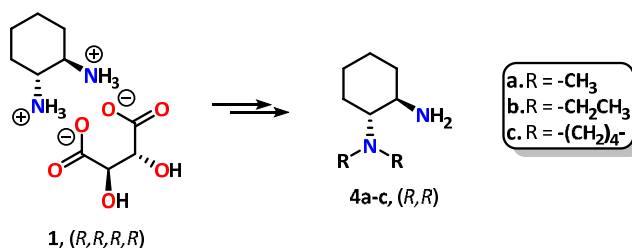
**Esquema 34.** Monoprotección del DACH con el grupo benzoilo. Condiciones: i)  $K_2CO_3$ , EtOH, reflujo, 6 h; ii) NaOH 10%, EtOH/ $H_2O$ , reflujo, 17 h.

Posteriormente, se alquiló el grupo amino libre por medio de una reacción de Eschweiler-Clarke para obtener el compuesto metilado **8a**, el derivado con etilo **8b** se obtuvo por una aminación reductiva y la pirrolidina **8c** se sintetizó a partir del compuesto dihalogenado de cuatro carbonos. Enseguida se removió el segmento benzoilo mediante una hidrólisis ácida para conseguir así los compuestos **4a-c**.



**Esquema 35.** Síntesis del (S,S)-DACH dialquilado. Condiciones: i) a.  $CH_2O$ ,  $HCO_2H$ ,  $H_2O$ , reflujo, 6 h; b.  $CH_3CHO$ ,  $NaBH_3CN$ , AcOH,  $CH_3CN/H_2O$ , t.a., 2 h; c.  $K_2CO_3$ ,  $(CH_2)_4Br_2$ , EtOH, reflujo, 24 h; ii) HCl/ $H_2O$  luego NaOH 1M, reflujo, 17 h.

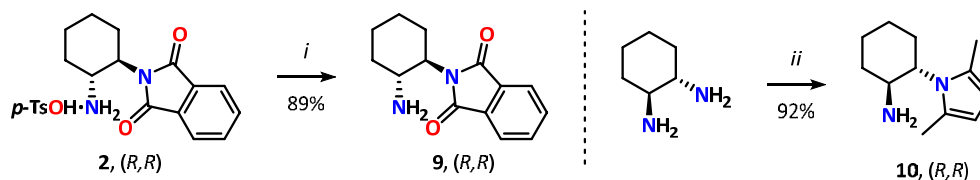
Puesto que no se presentaron mayores dificultades en la alquilación y la eliminación del fragmento benzoilo, éste fue el método de elección para la formación de este tipo de aminas. Para la síntesis de las moléculas enantioméricas se siguió el mismo procedimiento pero con la diamina R,R (**Esquema 36**).



**Esquema 36.** Síntesis del (R,R)-DACH dialquilado.

Otros derivados del DACH sintetizados para evaluar ciertos conceptos (página 58) fueron los compuestos **9** y **10**. En el caso de **9**, éste se obtuvo a partir de una simple extracción del compuesto **2** y para el compuesto **10** a partir de la diamina quiral y una síntesis de Paal-Knorr<sup>80</sup> (**Esquema 37**).

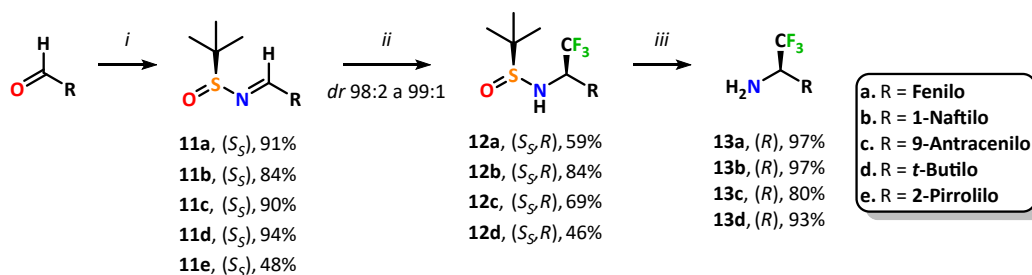
<sup>80</sup> Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014.



**Esquema 37.** Derivados del DACH. Condiciones: i) NaOH 10%; ii) 2,5-Hexanodiona, AcOH, MeOH, luego NaOH 1M, 50 °C, 1 h.

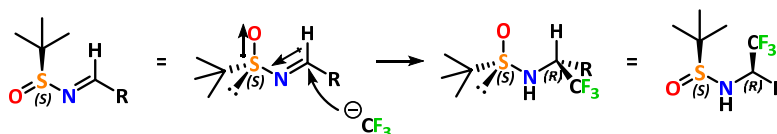
## 4.1.3. Síntesis de aminas quirales

El otro fragmento necesario en la síntesis convergente es el isotiocianato, el cual proviene de una amina quiral. Para estos compuestos, el primer paso para obtener las aminas consistió en condensar el aldehído correspondiente con la sulfonamida de Ellman<sup>81</sup> para formar las sulfiniliminas **11a-e**. En el caso del 2-formilpirrol el Ti(OEt)<sub>4</sub> no funcionó, pero con sulfato de cobre (II) anhidro se logró la formación del compuesto **11e**. La segunda etapa consistió en la adición diastereoselectiva del grupo trifluorometilo con el reactivo de Ruppert–Prakash (TMSCF<sub>3</sub>).<sup>82</sup> Este reactivo fue activado por cantidades subestequiométricas (0.2 equiv.) de difluorotrifencilsilicato de tetrabutilamonio (TBAT), el cual es una muy buena fuente de fluoruro soluble en disolventes orgánicos y anhidro. En todos los casos se obtuvo una excelente diastereoselectividad, pero en el caso particular del compuesto con *tert*-butilo **11d** fue necesario adicionar un equivalente de TBAT pues el efecto estérico hace lenta la adición del grupo –CF<sub>3</sub>. Por su parte, sólo el compuesto **11e** no reaccionó y se cesaron más intentos de su síntesis. Finalmente, se removió el inductor quiral por medio de una metanólisis catalizada por ácido para así obtener las aminas quirales **13a-d**.



**Esquema 38.** Síntesis de aminas quirales con el grupo –CF<sub>3</sub>. Condiciones: i) (*S*)-*tert*-Butilsulfonamida, Ti(OEt)<sub>4</sub>, THF, t.a., 17 h. Para **11e** se usó CuSO<sub>4</sub> como agente deshidratante; ii) TMSCF<sub>3</sub>, TBAT, THF, -50 °C, 4 h luego -20 °C 20 h; iii) HCl/dioxano, MeOH, t.a., 1 h luego NaOH 10%. Compuesto **13d** se obtuvo en forma de clorhidrato.

La adición diastereoselectiva se explica por la preferencia conformacional de la molécula. Los enlaces S–O y N–C se acomodan de tal manera que su momento dipolar se anule lo más posible, quedando de esta manera el *tert*-butilo en la parte posterior y dejando la cara *Si* de la imina descubierta para la adición del grupo –CF<sub>3</sub> (**Esquema 39**).



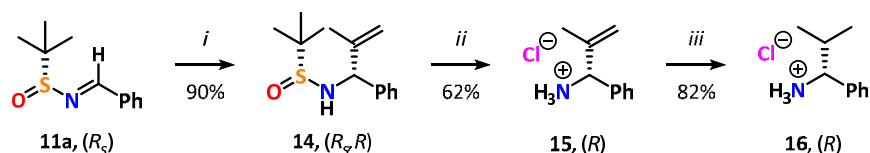
**Esquema 39.** Adición diastereoselectiva del grupo trifluorometilo.

<sup>81</sup> Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995.

<sup>82</sup> Hernández-Rodríguez, M.; Castillo-Hernández, T.; Trejo-Huizar, K. E. *Synthesis.* **2011**, 2817–2821.



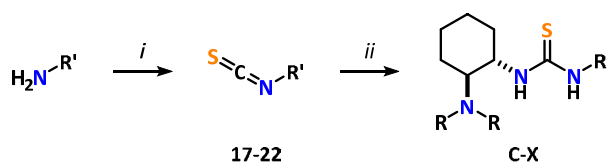
En la sección de las pruebas con los catalizadores (*Página 42*) se explicará por qué se requirió la síntesis del compuesto **16**. La primera estrategia para obtenerlo fue a partir de la adición nucleofílica del cloruro de isopropilmagnesio a la sulfinilimina **11a**, pero la reacción no fue diastereoselectiva. La segunda estrategia que se abordó con base a lo reportado en la literatura, fue la adición del bromuro de 2-propenilmagnesio a la sulfinilimina pero con dietilzinc en el medio de reacción como ácido de Lewis.<sup>83</sup> De esta manera se logró la adición con una relación distereomérica de > 99:1. Las reacciones subsiguientes consistieron en la liberación de la amina y reducción del doble enlace las cuales no presentaron problemas y procedieron sin contratiempos (**Esquema 40**).



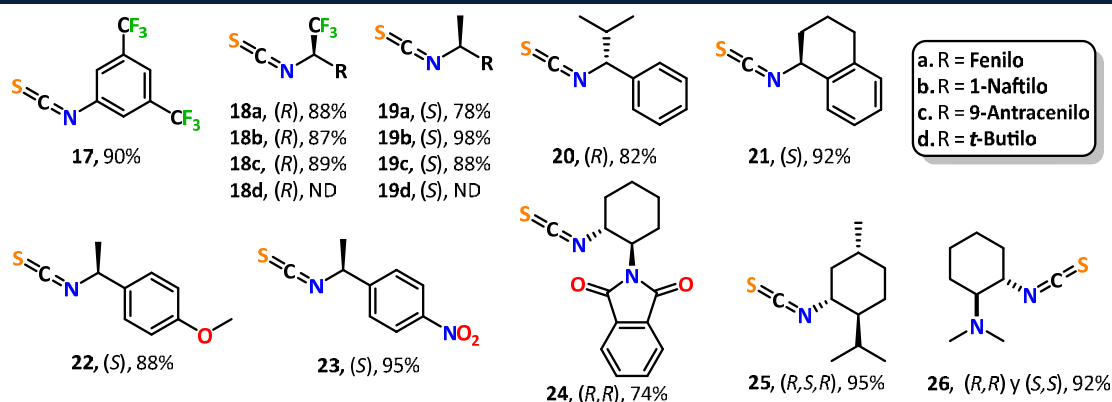
**Esquema 40.** Síntesis de amina quiral con grupo *i*-Pr. Condiciones: i) Bromuro de 2-propenilmagnesio, Et<sub>2</sub>Zn, THF, -78 °C, 3 h; ii) HCl/dioxano, MeOH, t.a., 1 h; iii) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, t.a., 24 h.

## 4.1.4. Síntesis de isotiocianatos y tioureas

Las tioureas asimétricas se sintetizaron a partir del isotiocianato proveniente de las aminas quirales y una posterior adición del DACH dialquilado en un segundo paso (**Esquema 41**).



**Esquema 41.** Síntesis de isotiocianatos y tioureas. Condiciones: i) CSCl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, DCM, t.a., 17 h; ii) **4a-c**, DCM, t.a., 17 h.



**Figura 14.** Isotiocianatos sintetizados.

<sup>83</sup> Petrone, D. A.; Yoon, H.; Weinstabl, H.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7908–7912.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los isotiocyanatos se llevó a cabo a partir de la amina deseada con tiofosgeno, en presencia de trietilamina y diclorometano como disolvente con buenos rendimientos. En el caso particular de los compuestos **18d** y **19d**, debido a su volatilidad, no se purificaron y se pusieron a reaccionar directamente con el DACH *N,N*-dialquilado (**Figura 14**). Para la síntesis de las tioureas simplemente se disolvió el isotiocianato deseado en diclorometano con el DACH dialquilado, repitiendo la operación con su enantiómero para obtener los dos catalizadores diastereoméricos en cada caso.

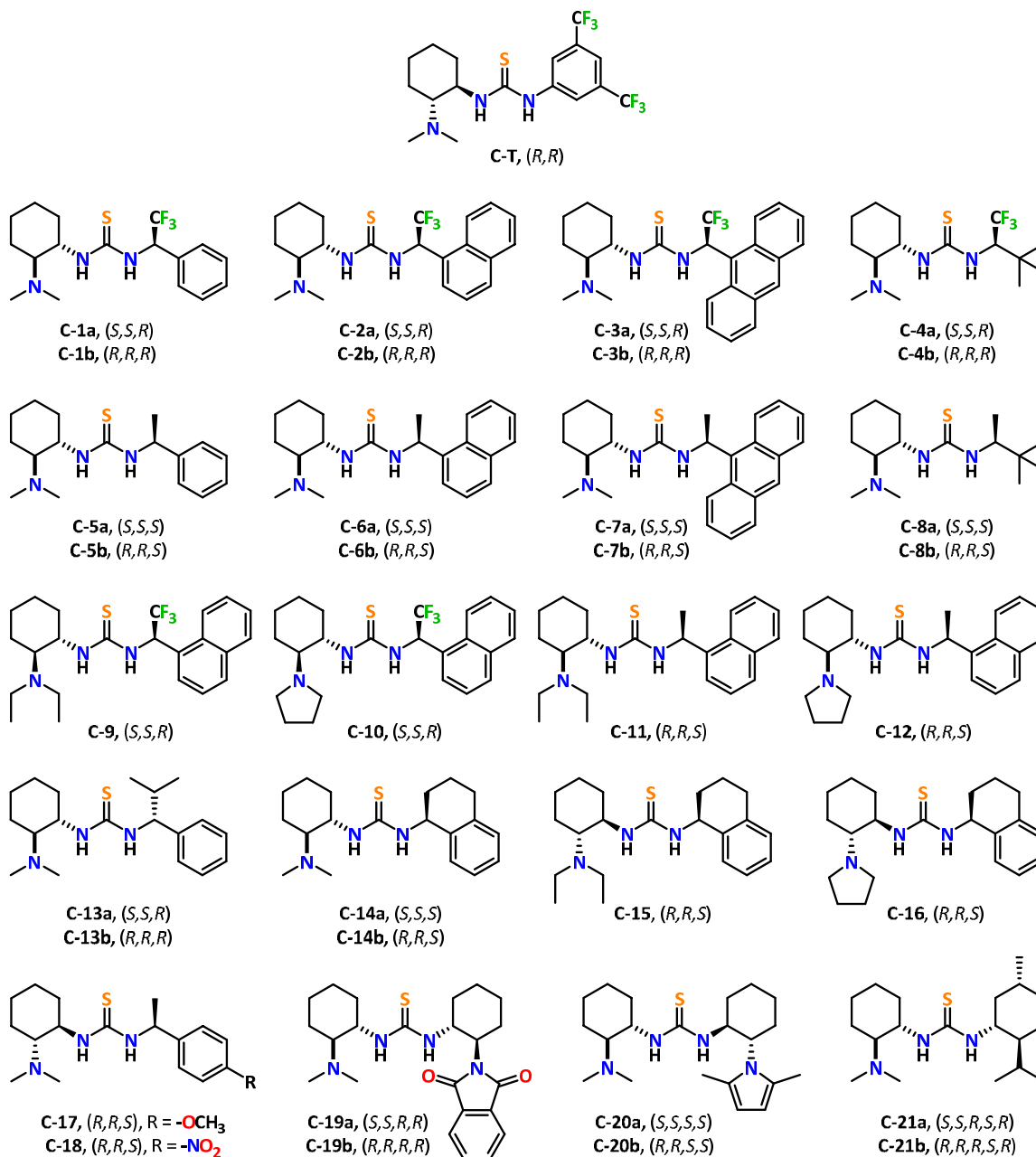
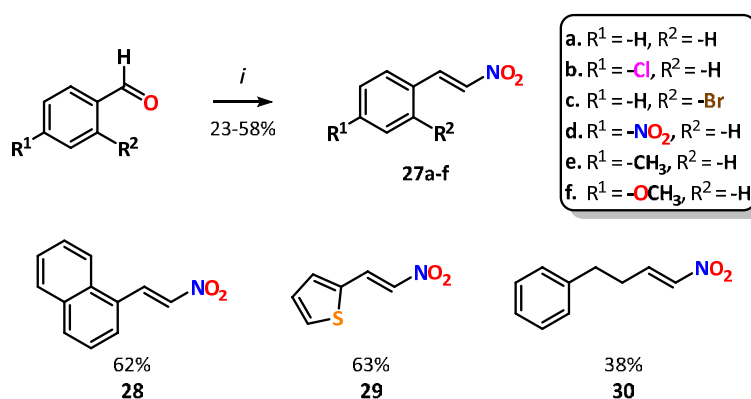


Figura 15. Tioureas sintetizadas en este trabajo.

## 4.2. Síntesis de los sustratos para las reacciones estereoselectivas

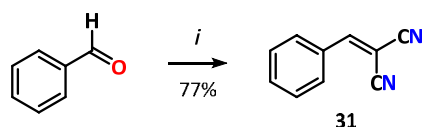
### 4.2.1. Síntesis de nitroalquenos

La síntesis de nitroalquenos se realizó a partir de una reacción de Henry seguida de una deshidratación. Las materias primas fueron nitrometano y el aldehído adecuado los cuales se hicieron reaccionar en medio básico. En la mayoría de los casos se purificó por cristalización obteniendo rendimientos moderados.<sup>84,85</sup>



**Esquema 42.** Síntesis de nitroalquenos. Condiciones: i)  $CH_3NO_2$ , NaOH, MeOH/ $H_2O$ , luego HCl 50%.

Adicionalmente se realizó la síntesis del compuesto **31**, sin disolvente, mediante una reacción de Knoevenagel. El producto se recrystalizó de éter-hexano.<sup>86</sup>



**Esquema 43.** Síntesis de Knoevenagel. Condiciones: i)  $CH_2(CN)_2$ .

### 4.2.2. Síntesis de azlactonas

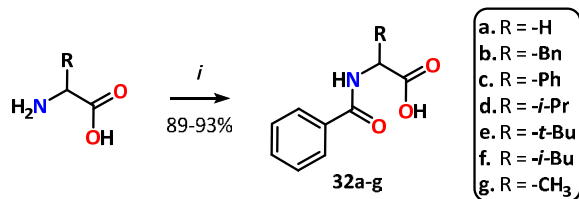
Los precursores *N*-benzoilaminoácidos que eran necesarios para la formación de las azlactonas se realizaron por dos rutas. La primera involucra al aminoácido racémico y su reacción con el cloruro de benzoilo en medio básico para llegar a los intermediarios ácidos **32a-g**.<sup>87</sup>

<sup>84</sup> Worrall, D. E. *Org. Synth.* **1929**, *9*, 66–68.

<sup>85</sup> Kiyokawa, K.; Nagata, T.; Hayakawa, J.; Minakata, S. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1280–1285.

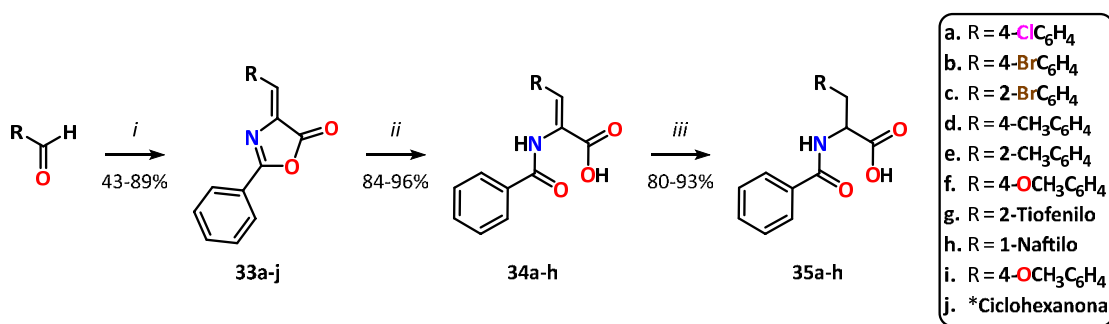
<sup>86</sup> Kaupp, G.; Reza Naimi-Jamal, M.; Schmeyers, J. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 3753–3760.

<sup>87</sup> Mesaik, M. A.; Rahat, S.; Khan, K. M.; Zia-Ullah; Choudhary, M. I.; Murad, S.; Ismail, Z.; Atta-ur-Rahman; Ahmad, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2049–2057.



**Esquema 44.** Síntesis de *N*-benzoilaminoácidos. Condiciones: i) BzCl, NaOH 10% luego HCl.

La segunda ruta permite obtener aminoácidos no naturales mediante la reacción de Erlenmeyer-Plöchl.<sup>88</sup> Este procedimiento involucra un aldehído y el ácido hipúrico **32a**, en medio básico, para producir las azlactonas con un doble enlace exocíclico **33**. La hidrogenación directa del doble enlace en la azlactona no es viable y es previamente señalado en la literatura,<sup>89</sup> de tal manera que se procedió a abrir la azlactona para su posterior reducción (los compuestos **33i** y **33j** no reaccionaron en las condiciones de hidrólisis ensayadas). En un primer intento para realizar la hidrogenación de **34** se utilizó Pd/C, pero se obtuvieron resultados muy variables. Sin embargo, la reducción de todos los compuestos a los *N*-benzoilaminoácidos **35** se logró con éxito con la amalgama de Zn/Hg.<sup>90</sup>



**Esquema 45.** Síntesis de *N*-benzoilaminoácidos a partir de aldehídos. Condiciones: i) **32a**, Ac<sub>2</sub>O, AcONa, EtOH/H<sub>2</sub>O; ii) NaOH 1.5M, THF luego HCl; iii) Zn/Hg, HCl, THF.\*La única cetona usada fue la ciclohexanona.

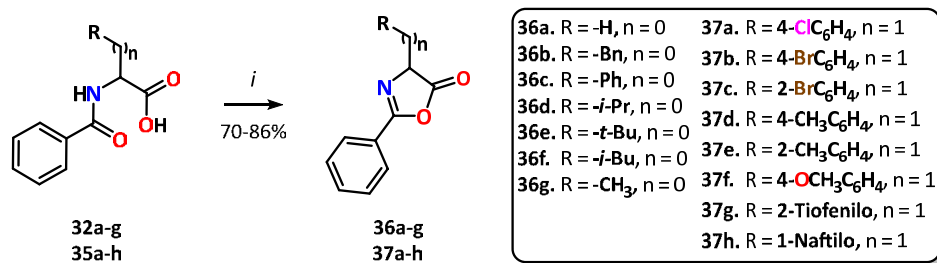
Finalmente, el cierre de las azlactonas se llevó a cabo con anhídrido trifluoroacético (TFAA) en diclorometano (en algunos casos se utilizó *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC)). Cabe señalar que este último paso representa la etapa más complicada de la síntesis, por la naturaleza inestable de los productos **36** y **37**. Inicialmente para obtener **36b** se usó DCC como agente deshidratante y debido a los bajos rendimientos se usaban cantidades superiores al gramo. El subproducto formado (diciclohexilurea) se podía remover re-suspendiendo el crudo en acetonitrilo frío y filtrando sobre celita. Sin embargo, para muchos de los *N*-benzoilaminoácidos no se tenía esa cantidad y en una escala menor este procedimiento no era exitoso. La purificación de estos compuestos no se pudo llevar a cabo por ninguna técnica cromatográfica y calentar la muestra, para intentar destilarla, tenía efectos adversos, de tal manera que se necesitaba una reacción limpia y que una extracción fuera suficiente para dejar el compuesto puro. La solución que se encontró fue el anhídrido trifluoroacético, ya que en la reacción se consumía la materia prima y el ácido trifluoroacético formado se removía por una extracción con bicarbonato de sodio. El remanente de anhídrido trifluoroacético se eliminó por evaporación (cuando se usó anhídrido acético,

<sup>88</sup> *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J., Ed.; Wiley, **2004**, 229–230.

<sup>89</sup> Gottwald, K.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 723–738.

<sup>90</sup> Caesar, P. D. *Org. Synth.* **1963**, *4*, 693–694.

éste no se removía con facilidad, p. eb. = 139 °C vs. 39 °C para TFAA). Con esta metodología se logró la síntesis de la librería de azlactonas **36a-g** y **37a-h**. El compuesto **36g** no se aisló, ya que se perdió en la evaporación debido a su muy bajo punto de ebullición.

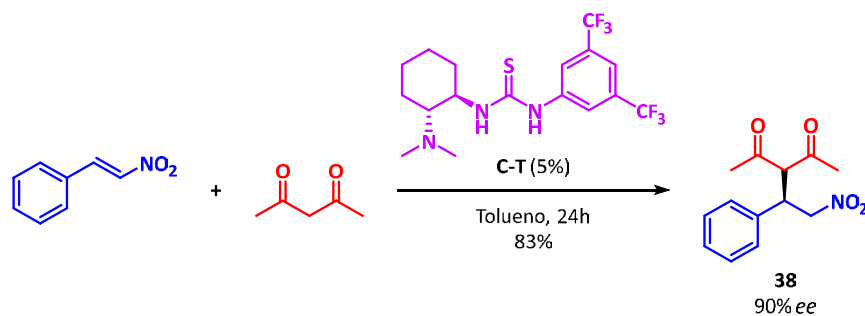


**Esquema 46.** Síntesis de azlactonas. Condiciones: i) TFAA, DCM, 17 h o DCC, CH<sub>3</sub>CN, 18h.

## 4.3. Evaluación de los organocatalizadores con grupos quirales con $\alpha$ -metilo o $\alpha$ -trifluorometilo en la adición de Michael

### 4.3.1. Pruebas catalíticas

La reacción de Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos a  $\beta$ -nitroestirenos es la reacción arquetípica para evaluar los catalizadores.<sup>91</sup> En nuestro caso usamos la 2,4-pentanediona como nucleófilo para generar el aducto **38**. El catalizador de Takemoto **C-T** sirvió como parámetro de comparación de los catalizadores sintetizados (**Esquema 47**).



**Esquema 47.** Reacción modelo catalizada por la tiourea de Takemoto **C-T**.

La serie de catalizadores que se usaron para probar la hipótesis sobre la incorporación de fragmentos quirales con el grupo trifluorometilo y sus análogos con el grupo metilo se muestran en la **Figura 16**.

<sup>91</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.

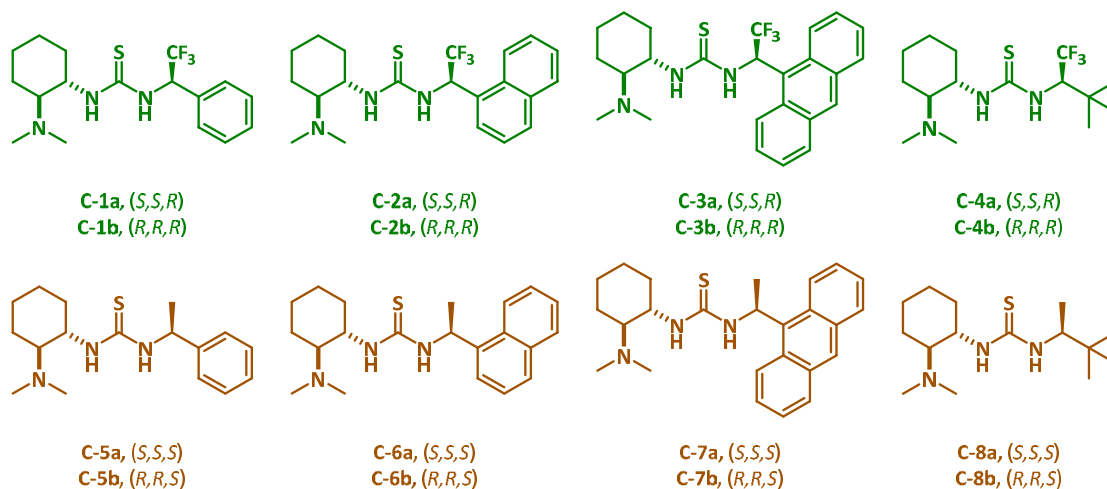
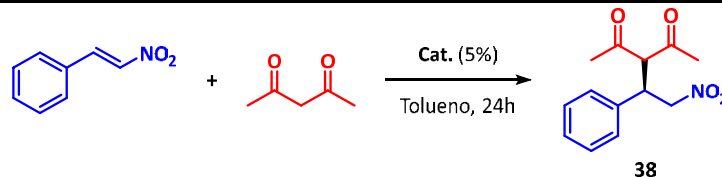


Figura 16. Organocatalizadores con y sin el grupo trifluorometilo.

Tabla 2. Evaluación de organocatalizadores en la adición de 2,4-pentanodiona a  $\beta$ -nitroestireno.



#	Estructura	Cat.	Rend. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	#	Estructura	Cat.	Rend. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1		C-1a	96	-89	9		C-5a	79	-81
2		C-1b	86	68	10		C-5b	87	86
3		C-2a	94	-92	11		C-6a	84	-76
4		C-2b	88	67	12		C-6b	94	87
5		C-3a	87	-84	13		C-7a	75	-60
6		C-3b	76	46	14		C-7b	86	74
7		C-4a	90	-94	15		C-8a	94	-62
8		C-4b	88	69	16		C-8b	87	86

Condiciones:  $\beta$ -Nitroestireno (0.2 mmol), 1,3-pentadienona (0.3 mmol, 1.5 eq), organocatalizador (0.01 mmol, 0.05 eq), tolueno (0.3 M), temperatura 20 °C y tiempo de reacción de 24 h. <sup>(a)</sup>Rendimiento después de la columna cromatográfica. <sup>(b)</sup>El ee se determinó por HPLC con fase estacionaria quiral (Chiralpak IA) y la configuración se asignó por comparación de la rotación óptica.<sup>92,93</sup> <sup>(c)</sup>El ee muestra un valor positivo para el producto con configuración R y negativo para la configuración S.

<sup>92</sup> Jiang, X.; Zhang, Y.; Liu, X.; Zhang, G.; Lai, L.; Wu, L.; Zhang, J.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5562–5567.

<sup>93</sup> Andrés, J. M.; Manzano, R.; Pedrosa, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116–5119.

En la **Tabla 2** se muestran los resultados de la adición de Michael con los catalizadores **C-1a,b–C-8a,b**, de la cual se pueden extraer las siguientes observaciones:

- Los catalizadores **C-2a** y **C-4a** (*experimentos 3 y 7*) tienen un desempeño superior al catalizador de Takemoto (**Esquema 47**), así que la hipótesis inicial de que el estereocentro adicional es el que ayuda a la selectividad se cumplió.
- Se logró una mayor enantioselectividad con los catalizadores fluorados con respecto a los no fluorados, por lo que no es únicamente el estereocentro adicional el que realiza un efecto sinérgico sino también la acidez del grupo.
- Los catalizadores diastereoméricos con flúor tienen un desempeño muy diferente en selectividad (*experimentos 1–2*), mientras que las contrapartes no fluoradas muestran un comportamiento comparable (*experimentos 9–10*).
- Los catalizadores con el grupo trifluorometilo presentan la mejor combinación con la configuración *S,S* en la diamina (*match*). Inesperadamente, esto no ocurre para los organocatalizadores con metilo donde la combinación *match* es con la configuración *R,R* en el diaminociclohexano (Las estructuras de los catalizadores **C-1a** y **C-5a** en la **Figura 16** son espacialmente semejantes, excepto por el cambio de tres hidrógenos por flúor).
- La configuración del producto está inducida por la configuración del diaminociclohexano, y el estereocentro adicional aumenta la selectividad en una de las combinaciones diastereoméricas.

**Tabla 3.** Efecto del disolvente en la adición de Michael de la 2,4-pentanodiona al  $\beta$ -nitroestireno.

Reaction scheme:  $\beta$ -Nitrostyrene + 1,3-pentanedione  $\xrightarrow[24\text{h}]{\text{Cat. (5\%)}}$  Product **38**

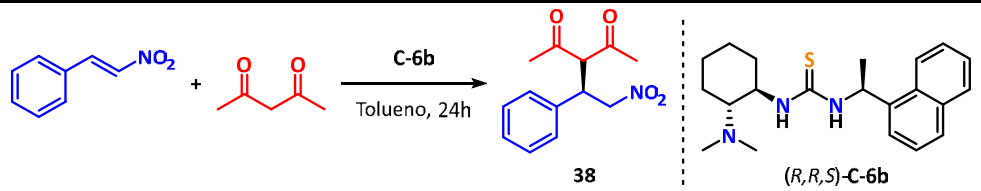
#	Cat.	Disolvente	Rend. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1		Tolueno	94	-92
2		CCl <sub>4</sub>	87	-89
3		DCM	87	-76
4		MTBE	55	-83
5		THF	36	-82
6		Tolueno	94	87
7		CCl <sub>4</sub>	93	62
8		DCM	93	53
9		MTBE	82	57
10		THF	87	5

Condiciones:  $\beta$ -Nitroestireno (0.2 mmol), 1,3-pentadienona (0.3 mmol, 1.5 eq), disolvente (0.3 M), temperatura 20 °C y tiempo de reacción de 24 h. <sup>(a)</sup>Rendimiento después de la columna cromatográfica. <sup>(b)</sup>El ee se determinó por HPLC con fase estacionaria quiral (Chiralpak IA).

A continuación, se estudiaron con más detalle los organocatalizadores con naftilo **C-2a** con  $-\text{CF}_3$  y **C-6b** con  $-\text{CH}_3$ . Las razones para escoger este par de catalizadores fueron: comparar catalizadores semejantes, la amina quiral de **C-2a** se obtiene más fácilmente que **C-4a** y, **C-6b** fue el catalizador más selectivo de los sistemas no fluorados. El primer estudio consistió en llevar a cabo la reacción en diferentes disolventes (**Tabla 3**). Para el catalizador fluorado **C-2a** observamos una disminución en el rendimiento con los éteres como disolvente, pero en todos los casos la reacción fue estereoselectiva (alrededor del 90% del enantiómero mayoritario). Por el contrario, el catalizador *match* metilado **C-6b** demostró una tendencia opuesta: la variabilidad del rendimiento fue mínima, mientras que la selectividad se abate al aumentar la polaridad del disolvente.

Con el organocatalizador **C-6b** se exploró la carga catalítica, siendo 5% mol (*experimento 3*) la cantidad recomendable. Explorando el efecto de la presencia de agua en la reacción, observamos que, aunque no suprime la actividad catalítica, sí disminuye la cantidad del enantiómero mayoritario, semejante a lo observado al aumentar la polaridad (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Efecto de la carga catalítica y presencia de agua en la adición de la 2,4-pentandiona al  $\beta$ -nitroestireno.



#	Carga Cat. (eq)	Agua (eq) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	0.01	0	67	80
2	0.025	0	95	82
3	0.05	0	94	87
4	0.1	0	76	86
5	0.05	1	81	81
6	0.05	5	79	76
7	0.05	10	82	77

Condiciones:  $\beta$ -Nitroestireno (0.2 mmol), 1,3-pentadienona (0.3 mmol, 1.5 eq), disolvente (0.3 M), temperatura 20 °C y tiempo de reacción de 24 h. <sup>(a)</sup>El agua se añade después de la adición de la 2,4-pentadienona. <sup>(b)</sup>Rendimiento después de la columna cromatográfica. <sup>(c)</sup>El ee se determinó por HPLC con fase estacionaria quiral (Chiralpak IA).

Con el objetivo de explorar el efecto de los sustituyentes en la amina terciaria se evaluaron los catalizadores **C-9** a **C-12**, los cuales tienen etilo o pirrolidina. Se encontró que estos grupos de mayor tamaño tuvieron un efecto negativo en la selectividad, en especial en los fluorados, ya que se pasó de obtener el producto con un 92% ee a un 78% ee (**Tabla 5**).



**Tabla 5.** Efecto de los sustituyentes en la amina de los catalizadores en la adición de Michael de la 2,4-pentanodiona al  $\beta$ -nitroestireno.

#	Cat.	X	R	Rend. (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	C-9	F	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	79	77
2	C-10	F	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	85	78
3	C-11	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	84	73
4	C-12	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	88	82

Condiciones:  $\beta$ -Nitroestireno (0.2 mmol), 1,3-pentadienona (0.3 mmol, 1.5 eq), organocatalizador (0.01 mmol, 0.05 eq), tolueno (0.3 M), temperatura 20 °C y tiempo de reacción de 24 h. <sup>(a)</sup>La configuración del producto para C-9 y C-10 es S y para C-11 y C-12 es R.

Bajo las condiciones ya optimizadas, se estudiaron los catalizadores diastereoméricos **C-2a** y **C-2b**, así como sus contrapartes sin flúor **C-6a** y **C-6b** para observar si la tendencia entre estos diastereómeros se mantenía con diferentes sustratos (Tabla 6). Se encontraron tendencias similares; esto es, los catalizadores *match* (**C-2a** y **C-6b**) fueron los que presentaron mejor rendimiento y exceso enantiomérico y la relación *match/mismatch* es más pronunciada para los catalizadores fluorados que para los metilados. Se observa que el catalizador **C-2a** produce rendimientos comparables a los del catalizador de Takemoto, pero su desempeño es menos susceptible a diferencias estructurales en el aceptor de Michael. Por otro lado, cuando se utiliza el bencilidenmalononitrilo **31** como electrófilo, la selectividad se abate. Esto se puede explicar al analizar la geometría de los pares libres de electrones de los nitrógenos en los grupos ciano, el que difiere a los pares libres de electrones de los oxígenos en el compuesto nitro lo que hace que el reconocimiento con la amina terciaria sea ineficaz.

**Tabla 6.** Rendimiento y valores de ee<sup>a</sup> de la adición de Michael de la 2,4-pentanodiona a diferentes nitroalquenos utilizando los catalizadores C-T, C-2a,b y C-6a,b.

#	Ar	Prod.	C-T	C-2a	C-2b	C-6a	C-6b
1	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	39	90 (74)	87 (-87)	74 (56)	90 (-69)	93 (76)
2	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40	92 (75)	90 (-89)	86 (51)	62 (-62)	85 (79)
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	41	90 (69)	94 (-84)	75 (56)	80 (-68)	94 (76)
4	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	42	86 (80)	86 (-81)	58 (64)	81 (-70)	83 (83)
5	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	43	86 (86)	92 (-84)	88 (49)	92 (-68)	93 (76)
6	1-Naftilo	44	82 (83)	82 (-87)	81 (50)	72 (-72)	79 (81)
7	2-Tiofeno	45 <sup>b</sup>	80 (64)	69 (-89)	87 (71)	72 (-60)	80 (78)
8	PhCH=C(CN) <sub>2</sub>	46 <sup>c</sup>	72 (16)	65 (-20)	—	90 (-4)	—

Condiciones:  $\beta$ -Nitroestireno (0.2 mmol), 1,3-pentadienona (0.3 mmol, 1.5 eq), organocatalizador (0.01 mmol, 0.05 eq), tolueno (0.3 M), temperatura 20 °C y tiempo de reacción de 24 h. <sup>(a)</sup>Los valores de ee están entre paréntesis. Los catalizadores C-T, C-2b y C-6b generan los compuestos con configuración R, mientras que los catalizadores C-2a y C-6a producen el enantiómero opuesto. <sup>(b)</sup>El compuesto 45 exhibe la configuración opuesta por reglas de CIP. <sup>(c)</sup>Se utilizó el bencilidenmalononitrilo 31 como electrófilo.

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

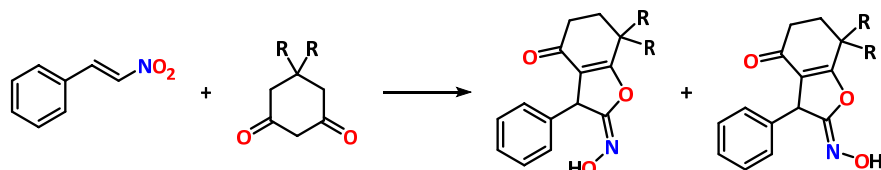
Para finalizar el estudio comparativo de los catalizadores, se estudiaron diferentes pronucleófilos para obtener los compuestos **47–50** (Tabla 7). Nuevamente se encontraron tendencias similares de rendimiento, selectividades y relaciones *match/mismatch*. Otras observaciones son que la enantioselectividad de los catalizadores *match* **C-2a** y **C-6b** es semejante con los nucleófilos de malonato (*experimentos 1–2*) y que, en el caso de la naftoquinona, que actúa como un nucleófilo 1,3-dicarbonílico enmascarado, se logran muy buenas enantioselectividades.

**Tabla 7.** Rendimiento y valores de *ee*<sup>a</sup> del producto de adición de Michael usando diferentes nucleófilos empleando los catalizadores **C-T**, **C-2a,b** y **C-6a,b**.

#	NuH	Prod.	C-T	C-2a	C-2b	C-6a	C-6b
1		<b>47</b>	83 (88)	69 (–87)	66 (68)	34 (–76)	78 (88)
2		<b>48<sup>b</sup></b>	88 (92)	57 (–91)	61 (72)	18 (–83)	64 (90)
3		<b>49<sup>c</sup></b>	73 (64)	96 (–76)	77 (25)	59 (–80)	79 (50)
4		<b>50</b>	96 (88)	84 (–96)	98 (87)	86 (–85)	94 (90)
5		<b>51</b>	84 (ND)	—	—	—	90 (ND)
6		<b>52</b>	52 (ND)	—	—	—	59 (ND)
7		<b>53</b>	87 (ND)	94 (ND)	—	—	91 (ND)
8		<b>54</b>	69 (ND)	49 (ND)	—	—	43 (ND)
9		<b>55</b>	87 (2)	77 (2)	—	—	83 (1)
10		<b>56</b>	48 (6) <sup>d</sup>	81 (–4) <sup>d</sup>	—	—	77 (14) <sup>d</sup>
			58 (8) <sup>e</sup>	81 (–3) <sup>e</sup>			58 (2) <sup>e</sup>
11		<b>57<sup>f</sup></b>	8 (ND)	5 (ND)	—	—	6 (ND)
12		<b>58</b>	NR	NR	—	—	NR

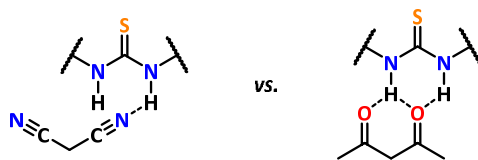
Condiciones:  $\beta$ -Nitroestireno (0.2 mmol), nucleófilo (0.3 mmol, 1.5 eq), organocatalizador (0.01 mmol, 0.05 eq), tolueno (0.3 M), temperatura 20 °C y tiempo de reacción de 24 h. <sup>(a)</sup>Los valores de *ee* están entre paréntesis. Cada catalizador diastereomérico genera un enantiómero diferente. <sup>(b)</sup>Tiempo de reacción de 72 h. <sup>(c)</sup>*dr* = 7:1 para todos los experimentos. <sup>(d)</sup>Experimentos con 2% de catalizador, –18 °C y tiempo de reacción 1 h. <sup>(e)</sup>Experimentos con 2% de catalizador, –78 °C y tiempo de reacción 3 h. <sup>(f)</sup>Experimentos con 2% de catalizador, –18 °C y tiempo de reacción 2 h.

El resto de los pronucleófilos utilizados presentaron diferentes inconvenientes y por ello sólo se estudiaron los mejores catalizadores y el de Takemoto: las ciclohexanodionas (*experimentos 5–6*) no formaron el producto esperado de Michael y en su lugar se obtuvo una mezcla de oximas (**Esquema 48**).<sup>94,95</sup>



**Esquema 48.** Subproductos formados con las ciclohexanodionas como nucleófilos.

Con el ácido de Meldrum y la hidroxycumarina (*experimentos 7–8*) para obtener los productos **53** y **54** nunca se encontraron las condiciones adecuadas para su estudio por HPLC. Los productos obtenidos con malononitrilo y ácido tioacético **55** y **56** (*experimentos 9–10*) fueron racémicos probablemente porque los catalizadores bifuncionales requieren un nucleófilo con ciertas características de aceptor de EH en cierta geometría (**Figura 17**) y en el caso de **56** es un nucleófilo tan fuerte que ocurre la reacción sin la presencia del catalizador. Con tiofenol como nucleófilo (*experimento 11*) sólo se apreciaron trazas de su formación, mientras que con el fosfonato de dibencilo (*experimento 12*), que nos hubiese permitido obtener  $\beta$ -fosfoaminoácidos quirales en dos pasos; desafortunadamente, el hidrógeno no fue lo suficientemente ácido y por lo tanto el compuesto **58** nunca se formó.



**Figura 17.** Asociación entre malononitrilo y 2,4-pentanodiona.

Uno de los argumentos para explicar el diferente comportamiento mostrado por los organocatalizadores con flúor, con respecto a sus análogos no fluorados, es la diferencia de tamaño entre el metilo y el grupo trifluorometilo. Los radios de van der Waals del  $-\text{CH}_3$  y  $-\text{CF}_3$  son de 2.0 y 2.7Å, respectivamente.<sup>96</sup> Otro dato acerca de la diferencia de tamaño entre estos grupos es la energía de interconversión en el ciclohexano (valor *A*) en el metilo es de 1.7 kcal/mol mientras que el  $-\text{CF}_3$  de 2.1 kcal/mol, el cual es igual a la interconversión del grupo isopropilo.<sup>97</sup> En otras investigaciones donde se evaluaron los efectos estéricos en la rotación de biarilos,<sup>98</sup> se encontró un menor efecto estérico que con el grupo isopropilo.<sup>99</sup> Por ello, se ha propuesto que el  $-\text{CF}_3$  es semejante a un grupo isopropilo o ligeramente menor. Con el objetivo de determinar si el efecto estérico es el responsable por los resultados obtenidos, se examinaron los catalizadores diastereoméricos **C-13a** y **C-13b** con el sustituyente isopropilo (**Esquema 49**). Se encontró

<sup>94</sup> Wu, M.-Y.; Li, K.; He, T.; Feng, X.-W.; Wang, N.; Wang, X.-Y.; Yu, X.-Q. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 2681–2688.

<sup>95</sup> Barange, D. K.; Raju, B. R.; Kavala, V.; Kuo, C.-W.; Tu, Y.-C.; Yao, C.-F. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 3754–3760.

<sup>96</sup> Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1320–1367.

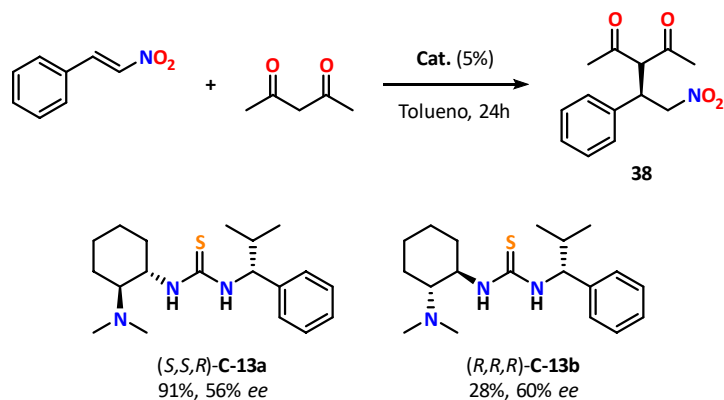
<sup>97</sup> Carcenac, Y.; Diter, P.; Wakselman, C.; Tordeux, M. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 442–446.

<sup>98</sup> *Organofluorine Chemistry*; Banks, R. E., Smart, B. E., Tatlow, J. C., Eds.; Springer, **2013**, 80–81.

<sup>99</sup> Ruzziconi, R.; Spizzichino, S.; Mazzanti, A.; Lunazzi, L.; Schlosser, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4463–4471.

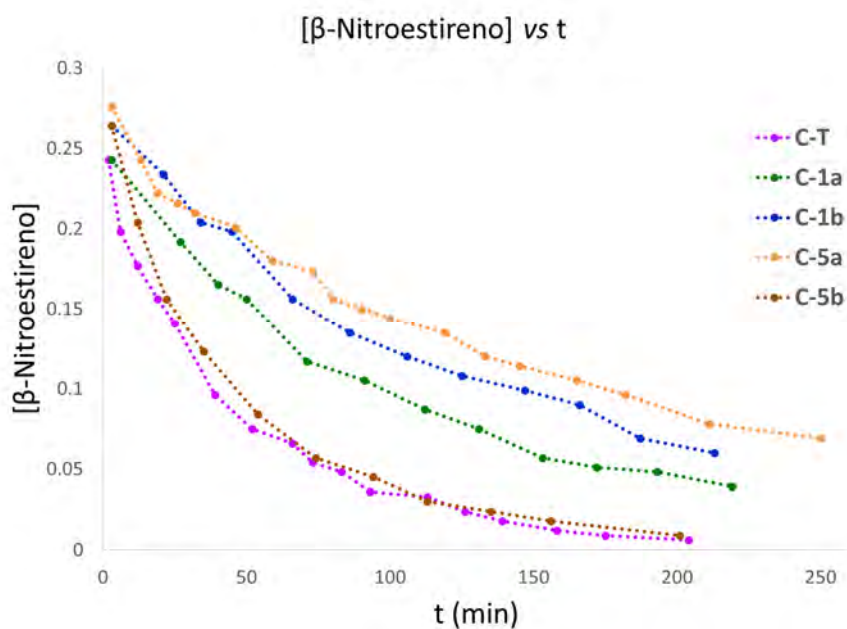
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

que dichos catalizadores producen selectividades similares (60 y 56%, respectivamente) y considerablemente menores a los obtenidos por los catalizadores **C-1a** y **C-1b** (89 y 87%, respectivamente). Por consiguiente, debe existir otra explicación a la enantioselectividad observada, misma que se dará en la sección de estudios computacionales (*Página 51*).



**Esquema 49.** Rendimiento y exceso enantiomérico de la adición de Michael con los catalizadores **C-13a** y **C-13b**.

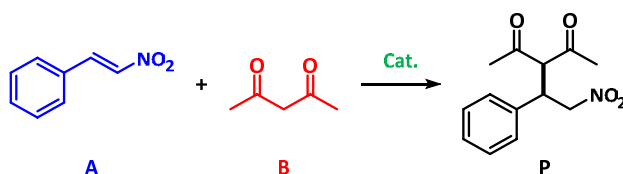
### 4.3.2. Estudios cinéticos



**Gráfica 2.** Concentración del  $\beta$ -nitroestireno en función del tiempo. Condiciones:  $\beta$ -nitroestireno (1 eq), 2,4-pentanonona (10 eq), catalizador (0.05 eq), cloroformo (0.3 M).

La reacción de adición de Michael ya ha sido estudiada por estudios cinéticos y se ha determinado que es una reacción de tercer orden, debido a que depende de la concentración del nucleófilo, del electrófilo y del catalizador. En este caso para un estudio comparativo de los catalizadores podríamos convertirla en

una reacción de pseudo-primer orden al emplear 10 equivalentes de la 2,4-pentanodiona (se mantendría casi constante), la cantidad de catalizador es constante y la rapidez sólo dependería de la concentración del  $\beta$ -nitroestireno. Los estudios cinéticos se hicieron mediante RMN  $^1\text{H}$  siguiendo la desaparición de la señal del hidrógeno vinílico del  $\beta$ -nitroestireno con respecto al tiempo empleando MTBE como patrón interno. Se analizaron los catalizadores fluorados **C-1a,b**, no fluorados **C-5a,b** y la tiourea de Takemoto **C-T** (Gráfica 2).



**Esquema 50.** Reacción de tercer orden.

El valor de la constante de rapidez observada depende del nucleófilo, electrófilo y del catalizador por lo que la ecuación es:

$$v = k[\text{A}]^\alpha [\text{B}]^\beta [\text{C}]^\gamma \quad \text{ec. (1)}$$

donde  $k$  = constante de rapidez, **A** = concentración del  $\beta$ -nitroestireno, **B** = concentración de la 2,4-pentanodiona, **C** = concentración del catalizador,  $\alpha$  = orden con respecto a **A**,  $\beta$  = orden con respecto a **B** y  $\gamma$  = orden con respecto a **C**. El orden de la reacción total es  $n = \alpha + \beta + \gamma$ . Sin embargo, el catalizador no se considera en la ecuación por permanecer constante todo el tiempo.

Con el objetivo de facilitar los experimentos, al tener el nucleófilo **B** en exceso, ésta especie, al igual que el catalizador, se consideran que tienen una concentración constante a lo largo del tiempo, es decir, pasamos a una reacción de pseudo-primer orden.<sup>100</sup> La ecuación queda entonces:

$$v = k[\text{A}] \quad \text{ec. (2)}$$

$$v = \frac{\Delta[\text{A}]}{\Delta t} = -\frac{d[\text{A}]}{dt} \quad \text{ec. (3)}$$

Igualando la ecuación (2) y (3) queda

$$-\frac{d[\text{A}]}{dt} = k[\text{A}] \quad \text{ec. (4)}$$

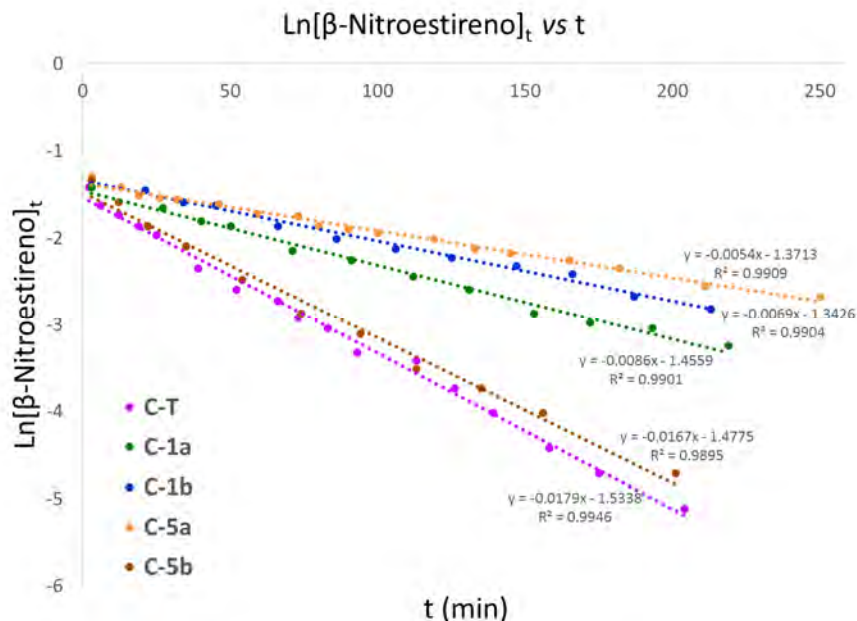
La ecuación diferencial (4) se integra y reordena a la forma  $y = mx + b$  para obtener (5)

$$\ln[\text{A}]_t = -kt + \ln[\text{A}]_0 \quad \text{ec. (5)}$$

<sup>100</sup> Corbett, J. F. *J. Chem. Educ.* **1972**, *49*, 663.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

por lo tanto, en una gráfica  $\ln[\beta\text{-nitroestireno}]_t$  en función del tiempo ( $t$ ) la constante de rapidez observada  $k$  es igual al valor positivo de la pendiente (**Gráfica 3**).



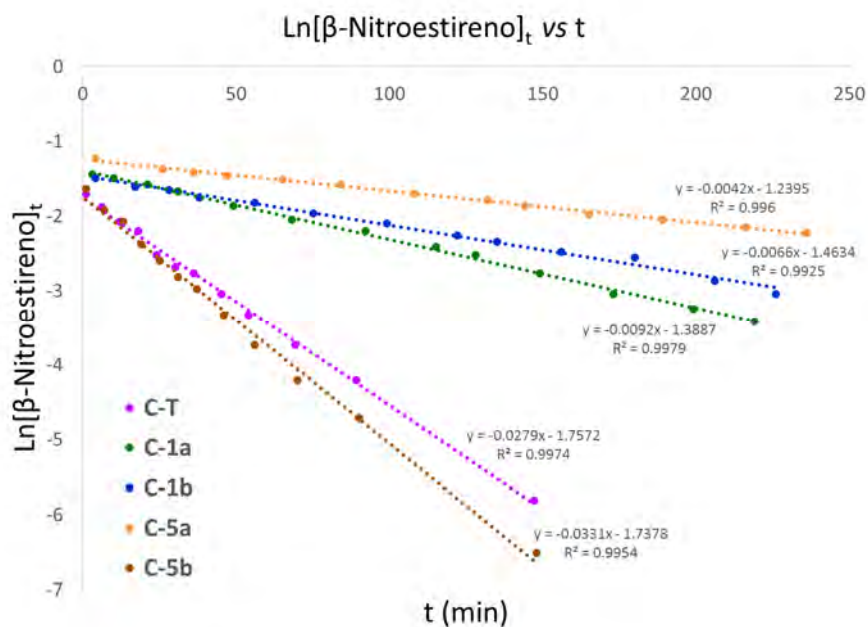
**Gráfica 3.** Cinética de la reacción en cloroformo bajo condiciones de pseudo-primer orden.

Los resultados en cloroformo mostraron los resultados esperados: el catalizador más ácido **C-T** es el más rápido, le siguen los catalizadores fluorados, siendo el catalizador **C-1a** con diamina *S,S* el mejor, como se observa en los resultados previos y el catalizador con metilo **C-5a** es el más lento. Sorpresivamente, **C-5b** fue más rápido de lo esperado, comparable a la tiourea de Takemoto (**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Constantes de rapidez de la reacción de Michael en  $\text{CHCl}_3$ .

Catalizador	$k_{obs}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$k_{rel}$
<b>C-T</b>	0.0179	3.31
<b>C-1a</b>	0.0086	1.59
<b>C-1b</b>	0.0069	1.28
<b>C-5a</b>	0.0054	1.00
<b>C-5b</b>	0.0167	3.09

Con la idea de aproximarse más a las condiciones de reacción, se realizó una nueva medición de las constantes de rapidez, esta vez usando benceno deuterado como disolvente. En un primer análisis el orden de rapidez queda inalterado sólo con excepción del catalizador **C-5b** esta vez más rápido que **C-T** (**Gráfica 4**).



Gráfica 4. Cinética de la reacción en benceno bajo condiciones de pseudo-primer orden.

En este disolvente, el catalizador **C-5b** es casi 8 veces más rápido que su diastereómero con diamina *S,S* y enseguida se encuentra el catalizador de Takemoto. Cuando se compararon las constantes de rapidez con las mediciones hechas en cloroformo se observó que los catalizadores con combinación *mismatch* redujeron su rapidez ligeramente; mientras que los catalizadores *match* la incrementaron. El catalizador **C-5b** es incluso 2 veces más rápido en benceno que en cloroformo (Tabla 9). Estos resultados son interesantes pues demuestran que, aunque los catalizadores fluorados son los más selectivos, ninguno reacciona con la misma rapidez que la tiourea de Takemoto más que el catalizador **C-5b** con diamina *R,R*.

Tabla 9. Constantes de reacción de la reacción de Michael en  $C_6H_6$  y comparación con  $CHCl_3$ .

Catalizador	$k_{obs}$ ( $min^{-1}$ )	$k_{rel}$	$k_{obs}(C_6H_6)/k_{obs}(CHCl_3)$
C-T	0.0279	6.64	1.56
C-1a	0.0092	2.19	1.07
C-1b	0.0066	1.57	0.97
C-5a	0.0042	1.00	0.78
C-5b	0.0331	7.88	1.98

### 4.3.3. Estudios computacionales

En los primeros estudios en la literatura sobre el mecanismo de esta reacción, se analizó la estructura del catalizador de Takemoto obtenida por difracción de rayos X. En esta estructura se encuentra que la tiourea y el grupo amino se encuentran orientados en la misma dirección, por lo que se presume que tanto el electrófilo como el nucleófilo interactúan por la cavidad generada por estos grupos (Figura 18).<sup>101</sup>

<sup>101</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–125.

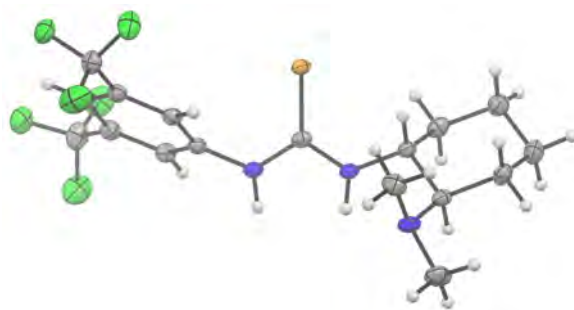
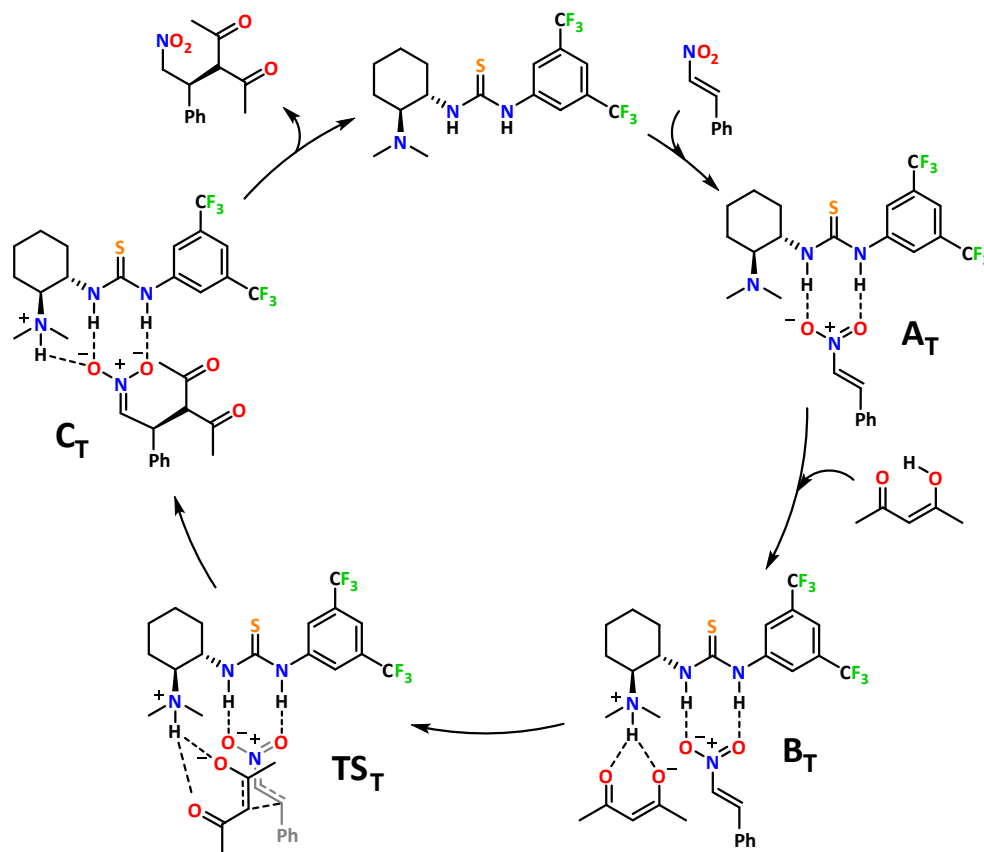


Figura 18. Estructura cristalina del catalizador de Takemoto.

Takemoto propuso un mecanismo de acuerdo a lo que se conocía en cuanto a la activación por EH. De acuerdo a éste, el primer paso es la unión de la tiourea con el nitrocompuesto por EH generando el aducto  $A_T$ , el compuesto dicarbonílico en su forma enólica se desprotona por la amina del catalizador generando el compuesto termolecular  $B_T$ . En este complejo ocurre la formación del enlace carbono-carbono mediante el estado de transición  $TS_T$  para formar el complejo producto-catalizador  $C_T$ . La protonación del nitronato por el grupo amonio del catalizador libera el producto y el catalizador entra en un nuevo ciclo (**Esquema 51**).<sup>102</sup>

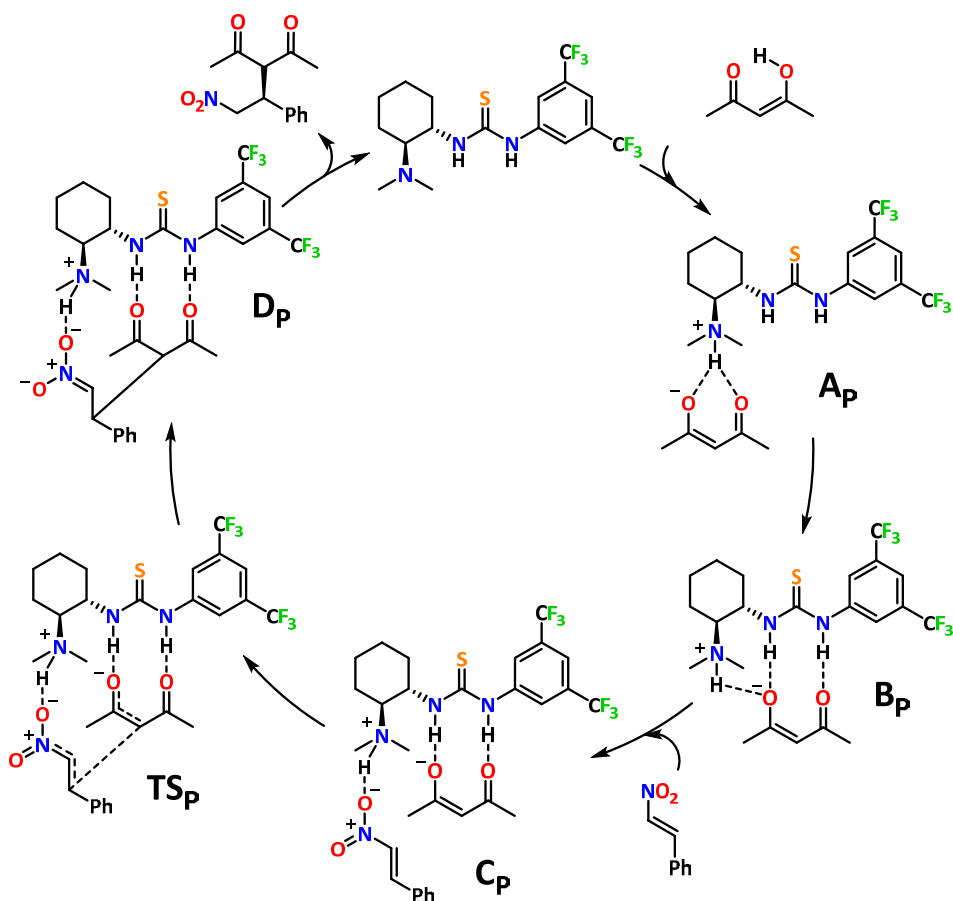


Esquema 51. Mecanismo propuesto por Takemoto.

<sup>102</sup> Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306.



Un año más tarde, Pápai<sup>103</sup> mediante cálculos teóricos sugirió un mecanismo diferente en el que la tiourea se enlaza primero al compuesto dicarbonílico y no al  $\beta$ -nitroestireno. El primer paso en el mecanismo de Pápai es la rápida reacción ácido-base entre el compuesto dicarbonílico y el catalizador, formando el aducto **A<sub>p</sub>**. Este anión posteriormente migra a la cavidad de la tiourea generando **B<sub>p</sub>**. A continuación el NH del amonio permite la aproximación del nitroestireno para generar el agregado **C<sub>p</sub>**. En el estado de transición **TS<sub>p</sub>** se forma el enlace C–C y genera el complejo producto-catalizador **D<sub>p</sub>**. Nuevamente la transferencia de protón libera al producto y la tiourea entra en un nuevo ciclo catalítico (**Esquema 52**).



*Esquema 52. Mecanismo propuesto por Pápai.*

La ruta de Pápai tiene intermediarios más estables y un estado de transición **TS<sub>p</sub>** menor en energía (2.7 kcal/mol y 1.9 kcal/mol con disolvente continuo) (**Figura 19**). Experimentos recientes del propio Takemoto confirman que es éste el mecanismo que ocurre.<sup>104</sup>

<sup>103</sup> Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160.

<sup>104</sup> Azuma, T.; Kobayashi, Y.; Sakata, K.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1805–1817.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

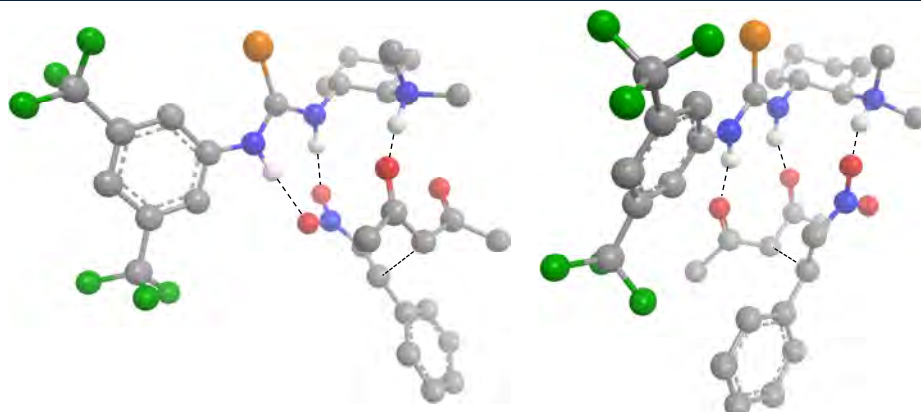
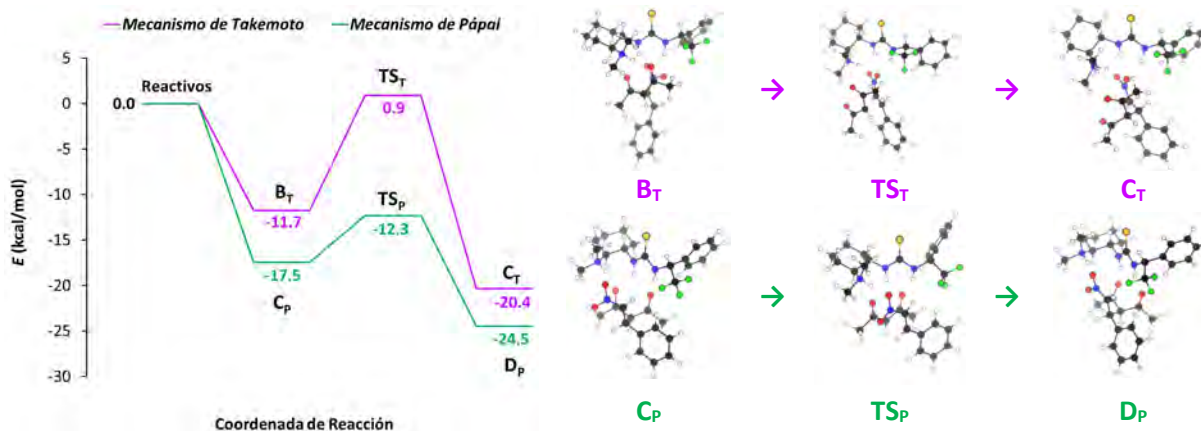


Figura 19. Estados de transición propuestos por Takemoto (izquierda) y Pápai (derecha). B3LYP/6-31G(d).

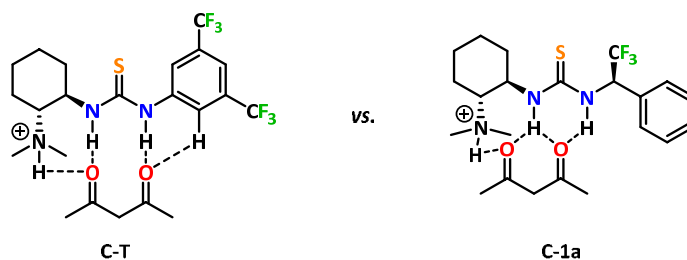
En nuestro caso particular, el análisis de estos dos mecanismos se realizó con el catalizador **C-1a** con sustituyente fenilo en vez del 1-naftilo con el objeto de reducir el número de átomos en el sistema y, por lo tanto, el tiempo de cómputo. Esto es razonable en la medida que los resultados con estos dos sustituyentes son comparables. El modelado de los estados de transición se corroboró por su cálculo de frecuencias (una frecuencia imaginaria, formación del enlace C-C) y se verificó la conectividad de este máximo con el reactivo y producto asociados a la formación del enlace C-C, mediante un cálculo de coordenada intrínseca de reacción. Se obtuvo con un nivel de teoría mayor confirmando que el mecanismo de Pápai es el más probable que el reportado por Takemoto, ya que el primero sólo tiene una *Ea* teórica de 5.2 kcal/mol mientras que el segundo es de 12.6 kcal/mol (Gráfica 5).



Gráfica 5. Diagrama de energía relativa del paso limitante en la adición de Michael de la 2,4-pentanodiona y  $\beta$ -nitroestireno catalizado por la tiourea **C-1a**. COSMO-(tolueno)-RIJCOSX-MP2/aug-cc-pVDZ//M06-2x/6-31+G(d).

Al analizar la estructura del **TS<sub>P</sub>** obtenida con **C-1a**, nos percatamos que difiere del reportado por Pápai con el catalizador de Takemoto **C-T** en algunos aspectos estructurales: el catalizador **C-1a** presenta tres enlaces de hidrógeno NH...O de la tiourea con el nucleófilo mientras que el catalizador de Takemoto sólo tiene dos, además que en el de Takemoto son casi lineales y en este caso uno de ellos es bifurcado a los

dos oxígenos (**Figura 20**). Este fenómeno podría explicarse no sólo por el diferente nivel de teoría utilizado si no al grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, el cual se ha demostrado que forma un enlace de hidrógeno adicional entre el hidrógeno del carbono *orto*- y el sustrato.<sup>105</sup> En nuestro caso, la ausencia de este donador de EH hace que el sustrato se desplace más cerca del amonio. Esta observación coincide con el trabajo reportado de Tsogoeva *et al.*<sup>106</sup> en el que, mediante cálculos de DFT, prueba que las tioureas bifuncionales con aminas primarias preferían un estado de transición de seis miembros considerando cinco átomos de la tiourea y un oxígeno que se une a ella.



**Figura 20.** Opciones de coordinación.

Enseguida se modelaron los perfiles de energía con los catalizadores **C-1a,b** y sus análogos con el grupo metilo **C-5a,b**. En la **Gráfica 6** se muestra la energía relativa de las estructuras modeladas y la coordenada de reacción para el paso lento de la reacción, que es la formación del enlace C-C. Del lado izquierdo se comparan los catalizadores **C-1a** y **C-5a**, los cuales tienen configuración *S,S* en la diamina del ciclohexano. La línea sólida indica el producto mayoritario con configuración *S* y la línea punteada el producto minoritario con configuración *R*. Del lado derecho se realiza el mismo análisis con los catalizadores **C-1b** y **C-5b**, los cuales forman el producto mayoritario *R* debido a que la diamina es *R,R*. Para analizar la rapidez de la reacción con el catalizador, se examinó la energía de activación teórica, la cual representa la diferencia de energía entre **TS<sub>p</sub>** y **C<sub>p</sub>** para el producto mayoritario. Los resultados mostraron que la altura de esta barrera en el sistema trifluorometilado *match* **C-1a** es de 4.6 kcal/mol, en comparación con el *mismatch* **C-1b**, que tiene una energía de activación teórica mayor de 6.7 kcal/mol. Esto concuerda con los valores experimentales de rapidez de reacción (**Tabla 9**) ( $k_{obs} = 0.0092$  y  $0.0066$ , respectivamente). Por otro lado, el sistema *match* metilado **C-5b** (configuración *R,R* en la diamina), presenta una barrera de activación de 4.7 kcal/mol y 5.2 kcal/mol para el catalizador **C-5a**. Coincidiendo igualmente con los parámetros cinéticos ( $k_{obs} = 0.0331$  y  $0.0042$ , respectivamente). Aunque los cálculos teóricos predicen correctamente la tendencia experimental observada entre los pares diastereoméricos **C-1a** vs. **C-1b** y **C-5a** vs. **C-5b**, no fue posible contrastar los cuatro sistemas juntos. Esta incompatibilidad podría ser atribuida a factores como inhibición del producto y reversibilidad de la reacción previamente reportados,<sup>107,108</sup> los cuales no son tomados en cuenta en el análisis computacional.

En cuanto a la enantioselectividad teórica, se analizaron las diferencias en energías de activación ( $\Delta E_a$ ) entre la  $E_a$  del enantiómero mayoritario menos la  $E_a$  del enantiómero minoritario (**Gráfica 6**). Los perfiles

<sup>105</sup> Lippert, K. M.; Hof, K.; Gerbig, D.; Ley, D.; Hausmann, H.; Guenther, S.; Schreiner, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919–5927.

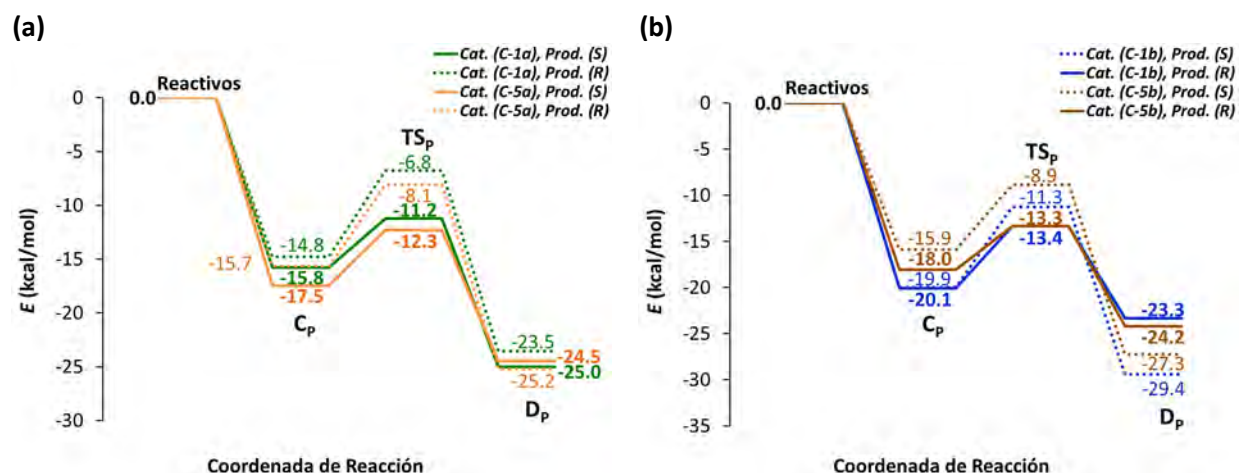
<sup>106</sup> Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 826–832.

<sup>107</sup> Varga, E.; Mika, L. T.; Csámpai, A.; Holczbauer, T.; Kardos, G.; Soós, T. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 95079–95086.

<sup>108</sup> Tárkányi, G.; Király, P.; Soós, T.; Varga, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1918–1922.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

muestran que los  $\Delta E_a$  en las estructuras con  $-\text{CF}_3$  para los sistemas *match/mismatch* es 3.4 y 1.9 kcal/mol y en los organocatalizadores con  $-\text{CH}_3$  *match/mismatch* son de 2.4 y 2.3 kcal/mol. Considerando estos datos los catalizadores fluorados presentaron una mayor diferencia en las energías de activación de cada enantiómero, lo que explica la fuerte relación *match/mismatch*; no así para los catalizadores con metilo que con apenas una diferencia de 0.1 kcal/mol mostraron selectividades semejantes con los dos diastereómeros.



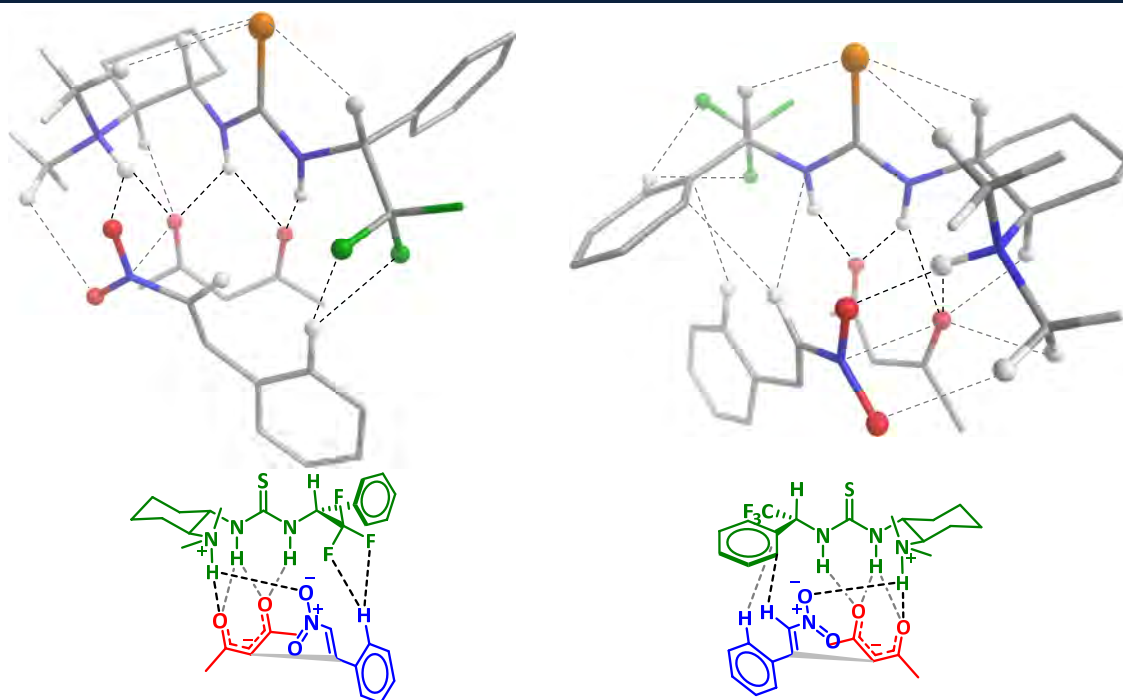
**Gráfica 6.** Diagrama de energía relativa del paso limitante en la adición de Michael de la 2,4-pentanodiona y  $\beta$ -nitroestireno catalizado por las tioureas **C-1a** y **C-1b** con  $-\text{CF}_3$  y **C-5a** y **C-5b** con  $-\text{CH}_3$ . (a) Catalizadores con configuración S,S en la diamina, (b) catalizadores con configuración R,R en la diamina. La configuración del producto **38** se señala en paréntesis. COSMO-(tolueno)-RIUCOSX-MP2/aug-cc-pVDZ//M06-2x/6-31+G(d).

Los estados de transición también se analizaron por QTAIM (*Quantum Theory of Atoms in Molecules*), modelo por el cual es posible identificar las interacciones presentes en el complejo activado. Aunque esta técnica se ha utilizado anteriormente en catálisis mediada por metales de transición,<sup>109</sup> ha sido muy poco empleada en reacciones estereoselectivas, en las cuales sus procesos de inducción recaen fuertemente en interacciones no covalentes. Uno de los pocos ejemplos es el reportado por Hoveyda en el que el análisis topológico provee evidencia de la interacción  $\text{NH}\cdots\text{F}$  en la adición enantioselectiva de reactivos organoborados a trifluorocetonas.<sup>110</sup>

El estudio QTAIM para los catalizadores con  $-\text{CF}_3$  muestra las interacciones principales esperadas  $\text{NH}\cdots\text{O}$  de la tiourea con el compuesto dicarbonílico, además de interacciones  $\text{CH}\cdots\text{O}$  de los metilos del amonio. Para el caso del compuesto **C-1a** se observaron interacciones secundarias  $\text{CH}\cdots\text{F}$  con el electrófilo. El catalizador isomérico **C-1b**, en cambio, exhibe interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$  con el hidrógeno *orto*- y vinílico del  $\beta$ -nitroestireno (**Figura 21**).

<sup>109</sup> de Courcy, B.; Derat, E.; Piquemal, J.-P. *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*, 1167–1175.

<sup>110</sup> Lee, K.; Silverio, D. L.; Torker, S.; Robbins, D. W.; Haefner, F.; van der Mei, F. W.; Hoveyda, A. H. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 768–777.



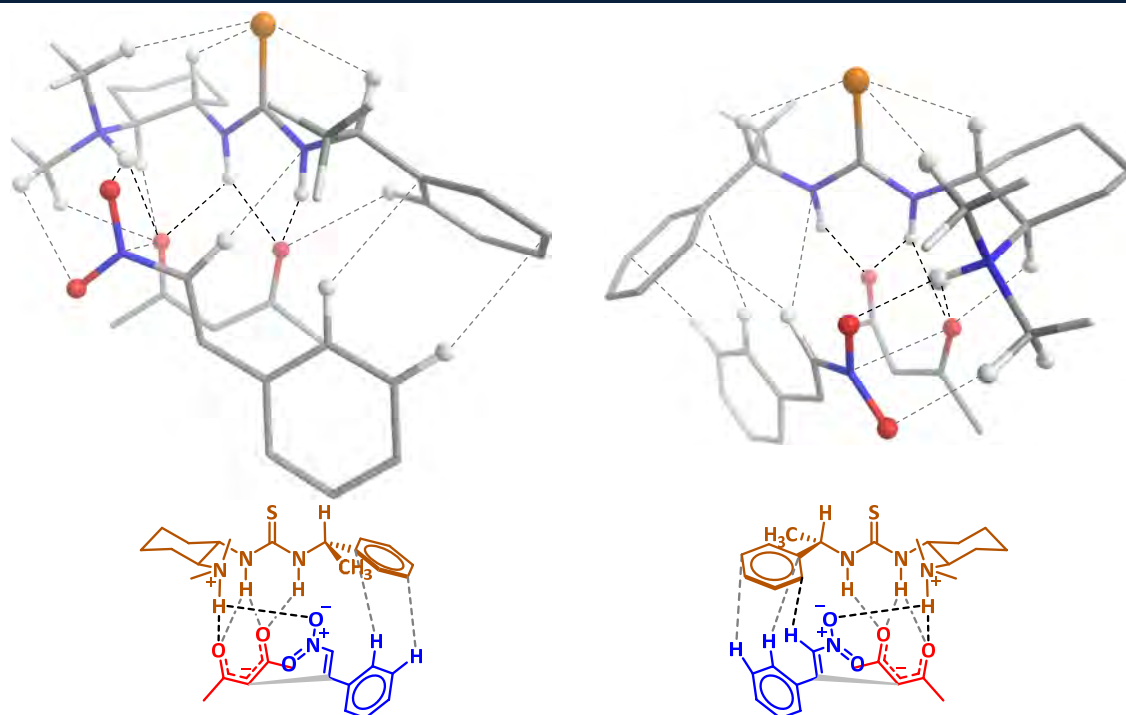
**Figura 21.** Interacciones no covalentes en el estado de transición con los catalizadores **C-1a** (izquierda) y **C-1b** (derecha).

Al analizar los catalizadores no fluorados (**Figura 22**), ambos muestran interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$ , generando un apilamiento  $\pi$ - $\pi$  en forma de "T" con el  $\beta$ -nitroestireno. Esta interacción es facilitada en el catalizador **C-5b** con la diamina *R,R*, pues el anillo se encuentra del mismo lado por el que se aproxima el nitroestireno; debido a esta proximidad se encontró una interacción  $\text{CH}\cdots\pi$  adicional. La interacción  $\pi$ - $\pi$  en forma de "T" tiene una distancia óptima entre los centroides del anillo de 5.0 Å.<sup>111,112</sup> En nuestros sistemas no es exactamente perpendicular, por lo que no es de extrañar que la distancia entre centroides sea menor (4.72 y 4.62 Å para **C-1b** y **C-5b**, respectivamente).

Si la interacción mencionada  $\pi$ - $\pi$  en **C-5b** ayuda a la enantioselectividad, se podría esperar que **C-1b** fuera igual o superior debido a que presenta esa interacción y un enlace de hidrógeno  $\text{NH}\cdots\text{O}$  más fuerte. Sin embargo, se encontró que el efecto inductivo del grupo trifluorometilo hace que el anillo aromático tenga menor densidad electrónica, como lo reflejó el análisis de las cargas atómicas del fenilo.

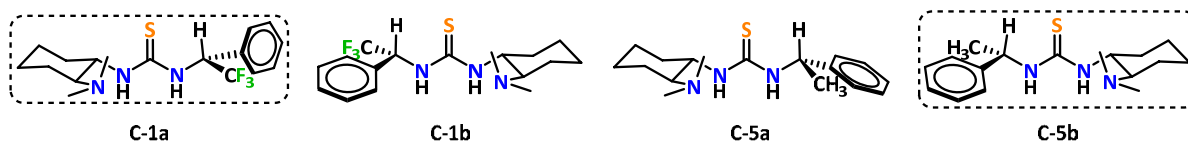
<sup>111</sup> Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchamaru, T.; Mikami, M. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 144323.

<sup>112</sup> Nishio, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 13873–13900.



**Figura 22.** Interacciones no covalentes en el estado de transición con los catalizadores **C-5a** (izquierda) y **C-5b** (derecha).

Al examinar las interacciones en los sistemas con el grupo  $-\text{CF}_3$  se encontraron asociaciones más fuertes con los reactivos. Esta fortaleza analizada por QTAIM, también se ve reflejada en la distancia del EH tiourea-nucleófilo, que es menor para los sistemas fluorados, como era esperado. El hecho de que los catalizadores fluorados tengan estados de transición con mayor cohesión que los no fluorados, explica perfectamente por qué son más selectivos y que esta selectividad se mantenga a pesar de utilizar disolventes polares (en los análogos con metilo se abate la selectividad al cambiar el disolvente, **Tabla 4**). Adicionalmente, el haber modelado los estados de transición y entender la disposición de los grupos en el catalizador, explica la ineficiencia de las tioureas con isopropilo (**Esquema 49**). El grupo isopropilo no produce fuerzas atractivas significantes y sólo provee de efecto estérico, el cual es contraproducente en el catalizador **C-13a**, porque el *i*-Pr se encuentra del mismo lado en el que entraría el  $\beta$ -nitroestireno interfiriendo así con el acoplamiento. Finalmente, el desempeño de los catalizadores con metilo **C-5a,b**, aunque inferiores a los sistemas con  $-\text{CF}_3$ , su desempeño no es tan malo debido a múltiples interacciones débiles.



**Figura 23.** Catalizadores **C-1** y **C-5**. Los mejores catalizadores en línea discontinua.

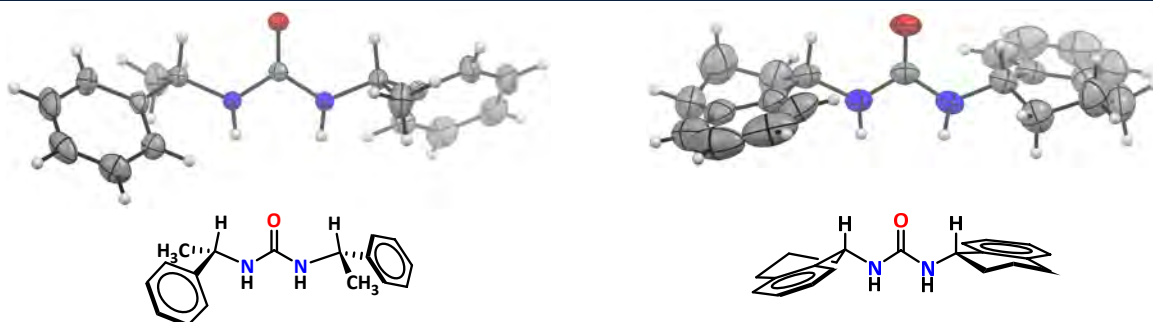


En resumen, queda demostrada la relevancia del grupo que se encuentra del mismo lado por el que se aproxima el nitroestireno. Con la diamina *S,S* el grupo trifluorometilo en **C-1a** queda del mismo lado del electrófilo formando las interacciones  $F\cdots HC$ . Sin embargo, en el caso del grupo metilo, como presenta diferente densidad electrónica, necesita girar el fragmento del feniletilo para lograr formar interacciones  $CH\cdots\pi$ . Con la diamina *R,R* el fenilo se encuentra del mismo lado del nitroestireno, pero el grupo  $-CF_3$  quita densidad electrónica y por lo tanto el metilado tiene mejor desempeño (**Figura 23**). Se puede concluir que los catalizadores fluorados son únicos, debido a que su ambiente electrónico es diferente y no pueden verse como un análogo fluorado que sólo acidificó el NH.

## 4.4. Diseño del organocatalizador bifuncional guiado por QTAIM/NCI y su evaluación en la adición de Michael

### 4.4.1. Preconcepto del organocatalizador

Los resultados obtenidos con los catalizadores no fluorados objetivamente no son malos y dan un indicio de que el paradigma tradicional de recurrir a un catalizador con acidez elevada podría cambiarse, si en su lugar se tiene un catalizador con las características adecuadas para facilitar, o incluso aumentar, múltiples interacciones débiles en el estado de transición. Se observó en el estado de transición que en el catalizador *match* **C-5b** (**Figura 22**) la disposición del fenilo de la tiourea es sinclinal al enlace  $C^*-H$  (diedro  $C_6-C_1-C^*-H = -58.6^\circ$ ), para maximizar las interacciones  $\pi-\pi$  con el electrófilo. Se planteó la hipótesis de que, si se encuentra un grupo que ya tuviera el fenilo en esa orientación y fuera rígido, sería más selectivo. Para que fuera más atractivo y sea usado por la comunidad científica, se restringió la búsqueda a estructuras comercialmente disponibles. Al analizar la estructura obtenida por difracción de rayos X de la urea con feniletilo (PEA)<sup>113,114</sup> y tetrahidronaftalenilo (THN),<sup>115</sup> se observaron diferencias de la orientación del fenilo (**Figura 24**).



**Figura 24.** Rayos X de 1,3-bis[(*S*)-1-feniletil]urea (izquierda) y 1,3-bis[(*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]urea (derecha).

<sup>113</sup> Kulikov, O. V.; Siriwardane, D. A.; McCandless, G. T.; Barnes, C.; Sevryugina, Y. V.; DeSousa, J.; Wu, J.; Sommer, R.; Novak, B. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7511–7518.

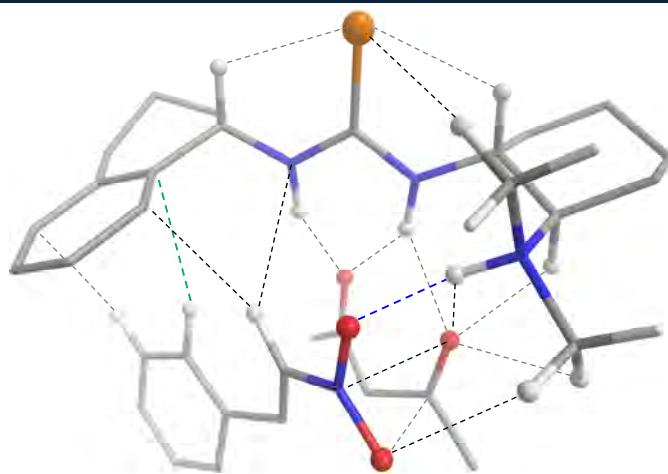
<sup>114</sup> Bandala, Y.; Juaristi, E. *Aldrichim. Acta.* **2010**, 43, 65–78.

<sup>115</sup> Trejo-Huizar, K. E.; Ortiz-Rico, R.; Peña-González, M. de A.; Hernández-Rodríguez, M. *New J. Chem.* **2013**, 37, 2610–2613.

En ambas estructuras el efecto de tensión alílica<sup>116</sup> hace que el enlace C\*–H sea sinperiplanar al enlace de la amida, el ángulo diedro H–C\*–N–C(O) sea de 0.7° para la urea PEA y 4.3° para la urea con THN. Asimismo, la disposición de los anillos aromáticos difiere; mientras en la urea de la PEA el ángulo diedro C<sub>6</sub>–C<sub>1</sub>–C\*–H es de –84.4° en la urea de THN es de –121.9°. La disposición del anillo aromático en el THN es sinclinal como lo requiere el estado de transición modelado para el catalizador con PEA y la restricción del biciclo evita que pueda girar libremente por lo que el THN sería un candidato interesante para incluirlo a organocatalizadores bifuncionales. Otro punto atractivo de esta propuesta es que la amina quiral es disponible comercialmente en ambas formas enantioméricas y es más barata que otras aminas quirales como 1-naftiletilamina o 1-indanamina.

## 4.4.2. Estudios computacionales

Antes de sintetizar los compuestos se decidió estudiar de manera computacional el estado de transición del catalizador con THN y contrastarlo con el previamente estudiado con PEA. Se analizó nuevamente mediante análisis de la topología de la densidad electrónica (QTAIM), con el fin de tener información cuantitativa de las interacciones moleculares en el estado de transición (**Figura 25**). Para nuestro gusto, el análisis topológico del organocatalizador **C-14b** con THN mostraba interacciones parecidas a las del catalizador **C-5b** con PEA, tanto NH⋯O como CH⋯π. Asimismo, se observó que el enlace amonio-nitroestireno (N<sub>3</sub>H⋯O) es más fuerte en este sistema. También, la interacción entre el hidrógeno *orto*- del β-nitroestireno con el carbono del arilo del catalizador (CH⋯C) es más fuerte. Este efecto es atribuido no sólo a la predisposición del anillo aromático, sino también a la densidad electrónica elevada debido a la doble sustitución con grupos alquilo (la carga atómica de dicho carbono cuaternario en el THN es de -0.047 mientras que el mismo carbono de la tiourea con PEA es de -0.027).

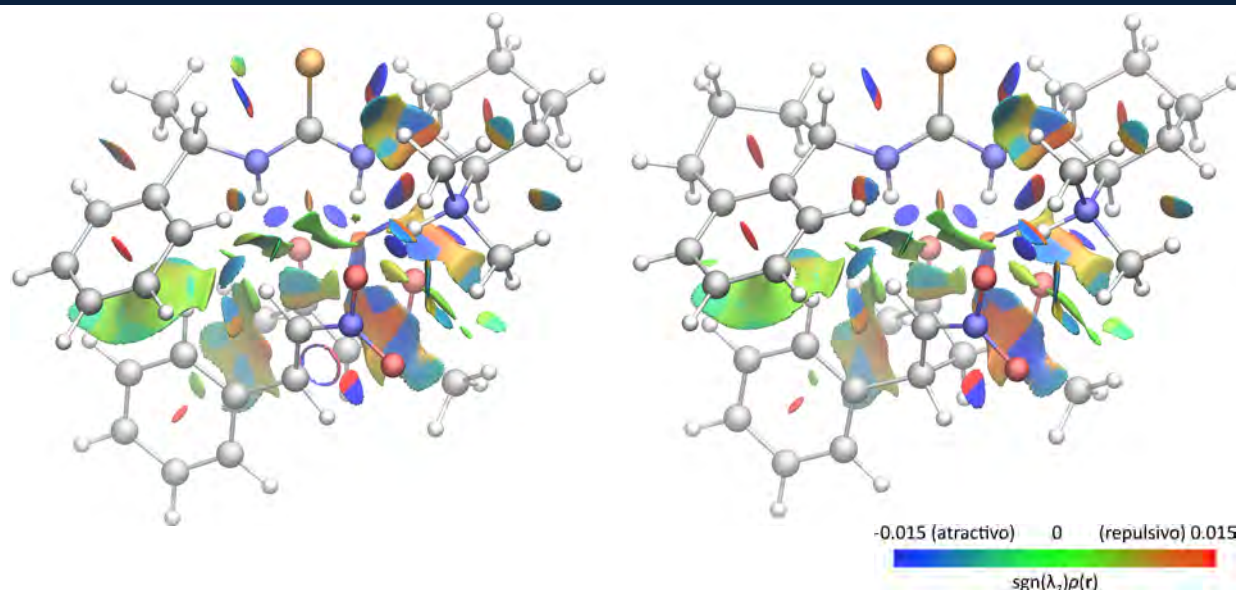


**Figura 25.** Interacciones no covalentes en el estado de transición con el catalizador **C-14b**.

<sup>116</sup> Hernández-Rodríguez, M.; Melgar-Fernández, R.; Juaristi, E. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 792–799.

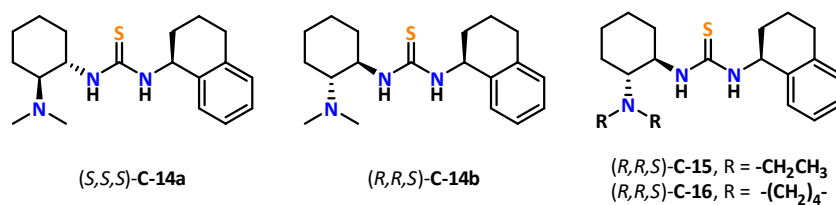


Complementariamente al estudio de QTAIM, se hizo un análisis de NCI (Non-Covalent Interactions). Con esta metodología se pudo confirmar la naturaleza (atractiva o repulsiva) de las interacciones presentes (**Figura 26**). En ambos sistemas, el EH entre el amonio y el  $\beta$ -nitroestireno se presenta como la interacción no covalente más fuerte seguido de los enlaces  $\text{NH}\cdots\text{O}$  y  $\text{S}\cdots\text{HC}$ . Como interacciones secundarias se presentan las  $\text{CH}\cdots\pi$  y  $\text{CH}\cdots\text{O}$ . Mientras tanto, las principales interacciones repulsivas son entre heteroátomos ( $\text{N}\cdots\text{N}$ ,  $\text{O}\cdots\text{O}$ ,  $\text{N}\cdots\text{O}$ ). En la figura se puede observar en color azul las interacciones atractivas más fuertes siendo las verdes las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y ligeramente más azules donde existe una interacción  $\text{CH}\cdots\pi$ .



**Figura 26.** Isosuperficies NCI de los estados de transición de los catalizadores con PEA (izquierda) y THN (derecha).

Estos dos análisis de topología de la densidad sugieren interacciones secundarias importantes en el estado de transición (principalmente las buscadas  $\text{CH}\cdots\pi$ ) con el sustituyente THN y que la probabilidad de éxito de este catalizador sea elevada. Así que se sintetizó **C-14b** de acuerdo a lo modelado y, para fines de estudio, su diastereómero **C-14a** con la diamina *S,S* del ciclohexano. Para evaluar si existe efecto de los sustituyentes en el nitrógeno con la diamina *R,R* del DACH se obtuvieron los compuestos **C-15** y **C-16** (**Figura 27**).

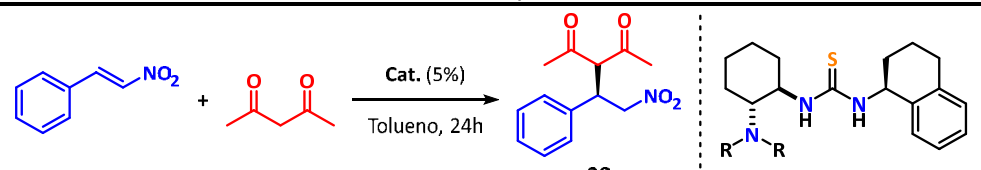


**Figura 27.** Organocatalizadores con THN.

## 4.4.3. Pruebas catalíticas

Las pruebas con los catalizadores con THN se llevaron a cabo con las condiciones optimizadas entre el  $\beta$ -nitrostireno y la 2,4-pentandiona utilizando el par de catalizadores diastereoméricos **C-14a** y **C-14b** (Tabla 10) y como se anticipaba, el catalizador con diamina *R,R* ofreció mejor desempeño (*experimentos 1–2*). Al estudiar diferentes sustituyentes en la diamina se encontró que sólo con sustituyentes etilo se lograron resultados semejantes al sustituyente metilo (*experimentos 3–4*).

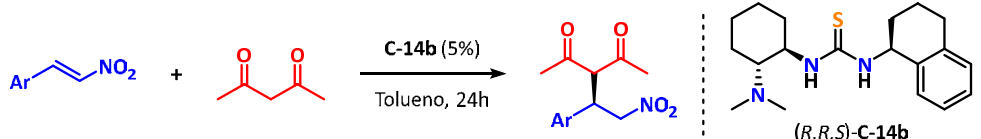
**Tabla 10.** Evaluación de organocatalizadores con THN en la adición de Michael de la 2,4-pentandiona a  $\beta$ -nitrostireno.



#	Cat.	R	Rend. (%)	ee (%)
1	<b>C-14a</b>	-CH <sub>3</sub>	84	-77
2	<b>C-14b</b>	-CH <sub>3</sub>	89	94
3	<b>C-15</b>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	85	94
4	<b>C-16</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	81	87

Condiciones:  $\beta$ -Nitrostireno (0.2 mmol), 1,3-pentadienona (0.3 mmol, 1.5 eq), organocatalizador (0.01 mmol, 0.05 eq), tolueno (0.3 M) y temperatura 20 °C. <sup>(a)</sup>La estereoquímica del DACH es *S,S* en el catalizador **C-14a**, mientras que en el resto es *R,R*.

**Tabla 11.** Evaluación de la adición de Michael con la tiourea **C-14b** con diferentes electrófilos.



#	Ar	Prod. <sup>a</sup>	Rend. (%)	ee (%)
1	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>39</b>	85	95
2	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>40</b>	72	93
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>41</b>	95	93
4	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>42</b>	75	93
5	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>43</b>	90	92
6	1-Naftilo	<b>44</b>	82	94
7	2-Tiofeno	<b>45</b>	90	93
8	PhCH=C(CN) <sub>2</sub>	<b>46<sup>b</sup></b>	90	0
9	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=CHNO <sub>2</sub>	<b>59<sup>c</sup></b>	84	ND

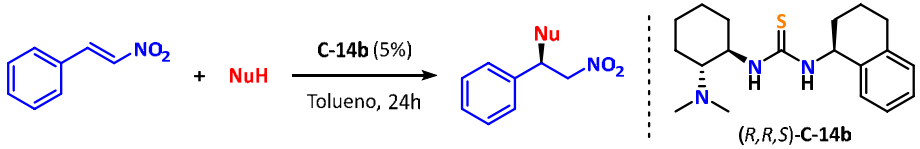
Condiciones:  $\beta$ -Nitrostireno (0.2 mmol), 1,3-pentadienona (0.3 mmol, 1.5 eq), organocatalizador (0.01 mmol, 0.05 eq), tolueno (0.3 M) y temperatura 20 °C. <sup>(a)</sup>Los compuestos **45** y **59** exhiben la configuración opuesta por reglas de CIP. <sup>(b)</sup>Se utilizó el bencilidenmalononitrilo **31** como electrófilo. <sup>(c)</sup>Se utilizó el nitroalqueno **30** como electrófilo y un tiempo de reacción de 72 h.

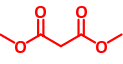
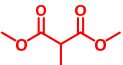
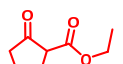
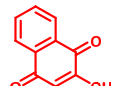
La evaluación del catalizador **C-14b** se realizó con diferentes electrófilos (Tabla 11) y se consiguieron selectividades muy buenas con 97% del enantiómero mayoritario, sin importar qué tipo de sustituyente

tuviera el nitroalqueno. Nuevamente, con el bencilidenmalononitrilo se obtuvo el producto racémico y cuando se estudió con nitroalquenos alifáticos, los enantiómeros no se pudieron separar por CSP-HPLC (*experimento 9*).

Lo siguiente fue probar los diferentes nucleófilos con el catalizador **C-14b**. De nuevo, se encontró una mejor selectividad con **C-14b** y la alta selectividad obtenida con este catalizador supera a las obtenidas con los catalizadores con trifluorometilo (**Tabla 12**).

**Tabla 12.** Rendimiento y valores de *ee*<sup>a</sup> en la adición de Michael con diferentes nucleófilos.

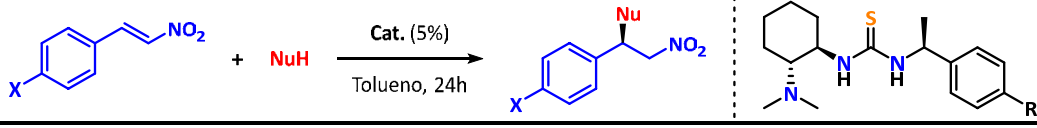




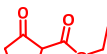
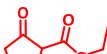
#	NuH	Prod.	C-14a	C-14b
1		47	53 (-70)	89 (88)
2		48 <sup>b</sup>	29 (-76)	90 (93)
3		49	61 (-71)	88 (80) <sup>c</sup> 94 (86) <sup>d</sup>
4		50	83 (-87)	99 (96)

Condiciones:  $\beta$ -Nitrostireno (0.2 mmol), nucleófilo (0.3 mmol, 1.5 eq), organocatalizador (0.01 mmol, 0.05 eq), tolueno (0.3 M), temperatura 20 °C y tiempo de reacción de 24 h. <sup>(a)</sup>Los valores de *ee* están entre paréntesis. Cada catalizador diastereomérico genera un enantiómero diferente. <sup>(b)</sup>Tiempo de reacción de 72 h. <sup>(c)</sup>*dr* = 7:1. <sup>(d)</sup>Experimento a 3 °C y tiempo de reacción 48 h. *dr* = 8.2:1.

Con el objetivo de modificar la densidad electrónica del anillo aromático de la tiourea y comprender el impacto en la interacción  $\pi$ - $\pi$  sustrato-catalizador, se estudió el organocatalizador con feniletilo **C-5b** y los catalizadores **C-17** y **C-18** que poseen un sustituyente electrodonador y electroatractor, respectivamente (**Tabla 13**). Los resultados no mostraron diferencias significativas entre la tiourea con el grupo -OCH<sub>3</sub> y la tiourea no sustituida. Sólo en el caso de la tiourea con el grupo -NO<sub>2</sub> **C-18**, el efecto se observa de manera apreciable, ya que el anillo donador disminuye su densidad electrónica y por lo tanto las interacciones CH $\cdots$  $\pi$  se debilitan (*experimentos 6 y 9*).

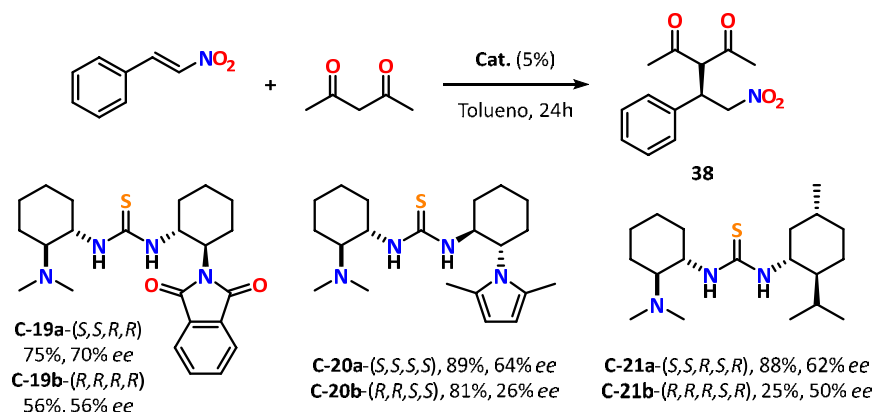
**Tabla 13.** Valoración de la densidad electrónica en el anillo aromático del organocatalizador.



#	Cat.	R	X	NuH	Prod.	Rend. (%)	ee (%)
1	C-5b	-H	-H			87	86
2	C-17	-OCH <sub>3</sub>	-H		38	88	87
3	C-18	-NO <sub>2</sub>	-H			88	86
4	C-5b	-H	-NO <sub>2</sub>			88	90
5	C-17	-OCH <sub>3</sub>	-NO <sub>2</sub>		42	85	90
6	C-18	-NO <sub>2</sub>	-NO <sub>2</sub>			91	75
7	C-5b	-H	-H			91	80
8	C-17	-OCH <sub>3</sub>	-H		49 <sup>a</sup>	88	74
9	C-18	-NO <sub>2</sub>	-H			78	60

Condiciones:  $\beta$ -Nitroestireno (0.2 mmol), nucleófilo (0.3 mmol, 1.5 eq), organocatalizador (0.01 mmol, 0.05 eq), tolueno (0.3 M), temperatura 20 °C y tiempo de reacción de 24 h. <sup>(a)</sup>El compuesto 49 presenta la configuración opuesta por reglas de CIP.

Se podría especular que la actividad del catalizador **C-14b** es resultado principalmente de una restricción conformacional, sin importar la predisposición del sistema conjugado. Por ello, se evaluaron otros dos pares de catalizadores distereoméricos más, **C-19** y **C-20**, que involucran un anillo de ciclohexano con un anillo aromático, además de otro par diastereomérico **C-21**, que contiene el fragmento mentilo, para evaluar únicamente la rigidez conformacional. Ninguno de estos compuestos igualó en desempeño a la tiourea con THN **14b**, lo cual indica que ninguno tiene el anillo aromático en la disposición adecuada para hacer más enantioselectiva la reacción aunque sean sistemas cíclicos (**Esquema 53**). Con esto desarrollamos una metodología *in silico* para mejorar los catalizadores estereoselectivos. En un primer paso el estudio de las interacciones débiles en el estado de transición de un catalizador conocido. El segundo paso es buscar un compuesto comercialmente disponible que pueda cubrir los requerimientos estructurales del estado de transición. El tercer paso es la corroboración teórica de su viabilidad y la última etapa es sintetizar y evaluar el catalizador. Este método evita la síntesis de muchos compuestos y aumenta las probabilidades de éxito.

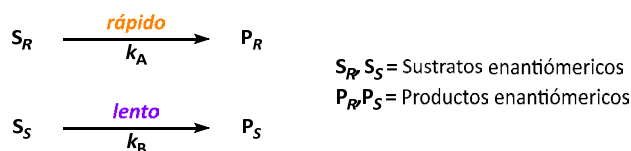


**Esquema 53.** Evaluación de la adición de Michael con catalizadores **C-19**, **C-20** y **C-21**.

## 4.5. Evaluación de los organocatalizadores en la apertura de azlactonas por resolución cinética dinámica

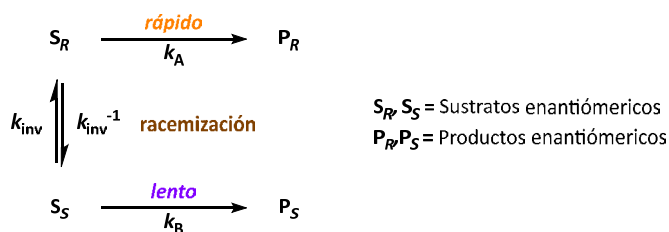
### 4.5.1. Resolución cinética y resolución cinética dinámica

La separación de los enantiómeros presentes en una mezcla racémica se denomina resolución. La resolución cinética se define como el proceso en el cual dos enantiómeros de un racemato se transforman en productos a diferente rapidez. Si la resolución cinética es muy eficiente, uno de los enantiómeros de la mezcla racémica se transforma en el producto deseado, mientras que el otro se recupera sin cambio, de tal manera que este proceso está limitado a un rendimiento teórico máximo de 50% (**Esquema 54**).<sup>117</sup>



**Esquema 54.** Resolución cinética.

Por otro lado, la resolución cinética dinámica (RCD) es un proceso en el que se puede obtener en principio un enantiómero con rendimiento cuantitativo. Es una combinación de la resolución cinética clásica, en la que un racemato se resuelve por la transformación química de un solo enantiómero a producto, con racemización *in situ* del otro enantiómero de la materia prima.<sup>118</sup> Es evidente que ciertos requisitos deben cumplirse con el fin de obtener el conjunto de ventajas de la RCD, tales como la irreversibilidad de la etapa de resolución o que el producto no se racemice en las condiciones de reacción. Con el objetivo de obtener productos con alta pureza óptica, la selectividad ( $k_A/k_B$ ) del paso de la resolución debe ser de al menos 20. Además, la constante de rapidez del proceso de racemización ( $k_{inv}$ ) debe ser más rápida que la constante de rapidez del paso de resolución ( $k_A$ ) (**Esquema 55**).



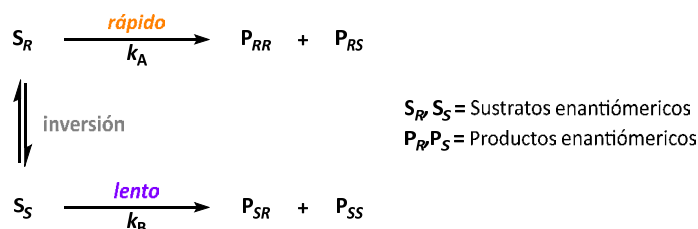
**Esquema 55.** Resolución cinética dinámica.

De esta manera, todo el sustrato se puede convertir en un solo producto isomérico con un rendimiento teórico del 100%. La racemización del sustrato puede ser realizada por un catalizador, un biocatalizador o puede ocurrir espontáneamente. La utilidad de la RCD no se limita a una síntesis selectiva de un

<sup>117</sup> Pellissier, H. *Tetrahedron*. **2011**, 67, 3769–3802.

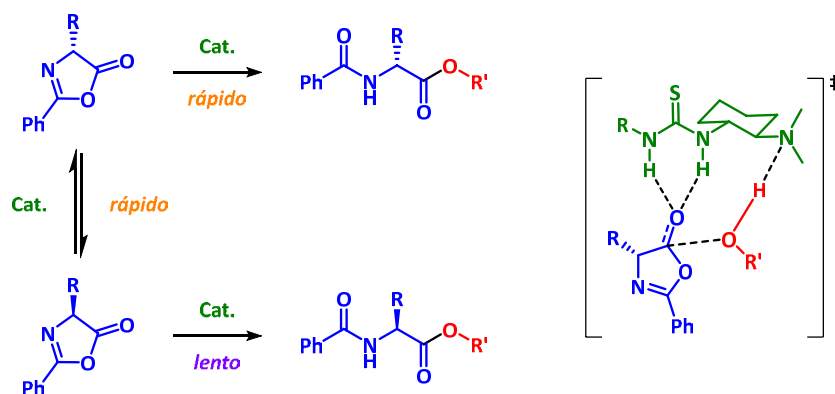
<sup>118</sup> Rachwalski, M.; Vermue, N.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 9268–9282.

enantiómero; cuando se produce la reacción junto con la creación de un nuevo centro estereogénico, la síntesis estereoselectiva de un diastereoisómero también es posible (**Esquema 56**).



**Esquema 56.** Síntesis enantioselectiva de diastereómeros vía RCD.

En 1998, el grupo de Fu,<sup>119</sup> reportó por primera vez la apertura de azlactonas por medios organocatalíticos. En su trabajo describe como un análogo quiral de la DMAP cataliza la RCD de azlactonas por alcoholisis, con lo cual puede obtener aminoácidos naturales y no naturales. Años después Berkessel<sup>120</sup> encontró que esta reacción se puede llevar a cabo por organocatalizadores bifuncionales (**Esquema 57**).



**Esquema 57.** Reacción de apertura de azlactonas (izquierda) y estado de transición propuesto (derecha).

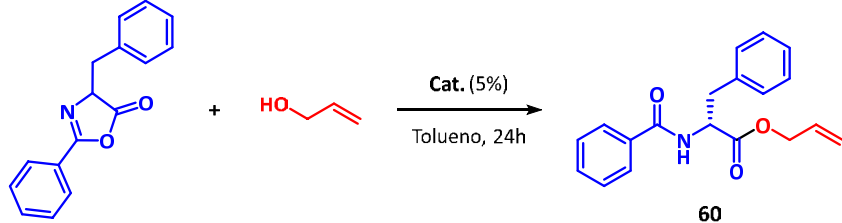
## 4.5.2. Pruebas catalíticas

Las pruebas catalíticas se iniciaron con algunos de los organocatalizadores disponibles y aunque todos superaron a la tiourea de Takemoto (73% de rendimiento y 40% *ee*), la mayoría de los catalizadores muestran una selectividad más o menos semejante. No hay diferencia significativa en selectividad o rendimiento entre catalizadores con  $-\text{CF}_3$  o  $-\text{CH}_3$ , tampoco existe un contraste entre catalizadores diastereoméricos y curiosamente el catalizador que presenta el más bajo rendimiento es la tiourea con THN **C-14**. Estos resultados nos indican claramente cómo los requerimientos esteroelectrónicos del catalizador, para lograr una buena selectividad, son diferentes de una reacción a otra (**Tabla 14**).

<sup>119</sup> Liang, J.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3154–3155.

<sup>120</sup> Berkessel, A.; Cleemann, F.; Mukherjee, S.; Müller, T. N.; Lex, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807–811.

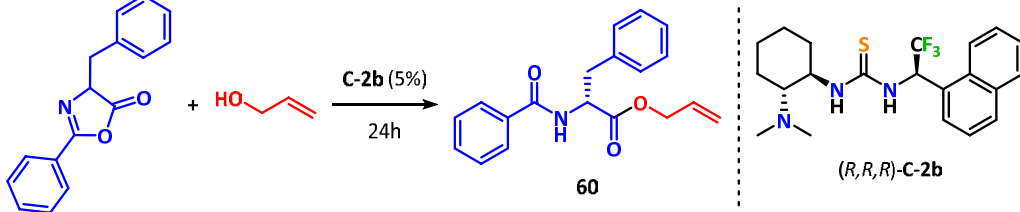
**Tabla 14.** Evaluación de organocatalizadores en la resolución cinética dinámica.



#	Estructura	Cat.	Rend. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	#	Estructura	Cat.	Rend. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1		C-1a	83	-72	7		C-5a	74	-71
2		C-1b	85	70	8		C-5b	80	71
3		C-2a	56	-72	9		C-6a	66	-66
4		C-2b	81	72	10		C-6b	77	71
5		C-3a	80	-61	11		C-14a	65	-57
6		C-3b	80	72	12		C-14b	83	62

Condiciones: Azlactona (0.2 mmol), alcohol alílico (0.3 mmol, 1.5 eq), organocatalizador (0.01 mmol, 0.05 eq), tolueno (0.3 M), temperatura 20 °C y tiempo de reacción de 24 h. <sup>(a)</sup>Rendimiento después de la columna cromatográfica. <sup>(b)</sup>El ee se determinó por HPLC con fase estacionaria quiral (Chiralpak IA) y la configuración se asignó por comparación con datos de la literatura.<sup>121</sup>

**Tabla 15.** Efecto del disolvente en la apertura enantioselectiva de azlactonas.



#	Disolvente	Rend. (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	Tolueno	81	72
2	Benceno	82	70
3	DCE	78	71
4	CHCl <sub>3</sub>	74	71
5	DMF	50	68
6	AcOEt	18	71
7	THF	Trazas	ND

Condiciones: Azlactona (0.2 mmol), alcohol (0.3 mmol, 1.5 eq) y disolvente (0.3 M). <sup>(a)</sup>Rendimiento después de la columna cromatográfica.

Se intentó optimizar el proceso de la resolución cinética dinámica. Primero tratando con diferentes disolventes (**Tabla 15**). Con excepción del DMF y THF, todos los disolventes generan un producto con un ee superior al 70%. En cuanto al rendimiento de la reacción, en general éste disminuye al aumentar la

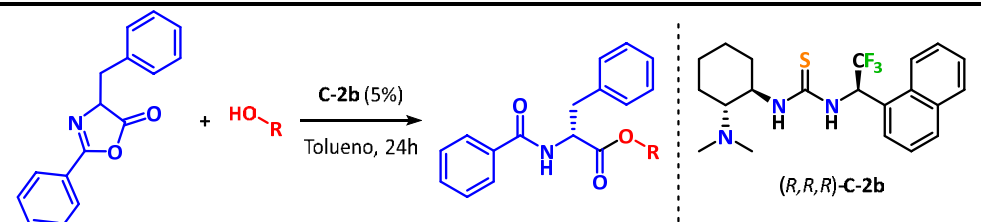
<sup>121</sup> Peschiulli, A.; Quigley, C.; Tallon, S.; Gun'ko, Y. K.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6409–6412.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

polaridad del disolvente, pero sorprendentemente con DMF (que es el disolvente más polar) la reacción sí procede con un rendimiento moderado.

Por otro lado, los diferentes alcoholes analizados mostraron que a mayor efecto estérico, menor rendimiento y selectividad, entretanto que los alcoholes con insaturaciones mostraron selectividades notables (*experimentos 1–6*). La reacción muestra invariabilidad a los cambios de temperatura (*experimentos 7–9*) y apenas se muestra una baja en la selectividad con 1% de carga catalítica (*experimentos 10–12*) (**Tabla 16**).

**Tabla 16.** Optimización de las condiciones de reacción en la apertura enantioselectiva de azlactonas.



#	R	Temp. (°C)	Carga Cat. (eq)	Prod.	Rend. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Me	20	0.05	61	71	62
2	Et	20	0.05	62	50	3
3	<i>i</i> -Pr	20	0.05	63	6	ND
4	<i>t</i> -Bu	20	0.05	64	Trazas	ND
5	Bn	20	0.05	65	90	71
6	Ph	20	0.05	66	49	16
7	Alilo	-17	0.05	60	85	71
8	Alilo	3	0.05	60	87	72
9	Alilo	40	0.05	60	95	72
10	Alilo	20	0.01	60	14	69
11	Alilo	20	0.025	60	41	70
12	Alilo	20	0.1	60	99	71

Condiciones: Azlactona (0.2 mmol), alcohol (0.3 mmol, 1.5 eq) y tolueno (0.3 M). <sup>(a)</sup>Rendimiento después de la columna cromatográfica. <sup>(b)</sup>El ee se determinó por HPLC con fase estacionaria quiral (Chiralpak OJ o IA) y la configuración se asignó por comparación con datos de literatura.<sup>122,123,124</sup>

La exploración de los catalizadores se extendió evaluando azlactonas con diferentes sustituyentes (**Tabla 17**). Es importante mencionar que la inestabilidad de las azlactonas constituyó un problema importante en la evaluación de la reacción, pues las azlactonas tienden a polimerizar aun a temperatura ambiente o a hidrolizarse. Dado que los resultados en selectividad y rendimiento al abrir la azlactona con alcohol bencílico era casi el mismo que con alcohol alílico, se decidió seguir con el primero con el objetivo de obtener mayor masa del producto. En su mayoría, los catalizadores estudiados superan a C-T. Sin embargo, todas las selectividades se encuentran alrededor del 50% ee y los resultados más bajos se obtuvieron con

<sup>122</sup> Peschiulli, A.; Quigley, C.; Tallon, S.; Gun'ko, Y. K.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6409–6412.

<sup>123</sup> Tomita, K.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Biopolymers.* **2008**, *90*, 503–511.

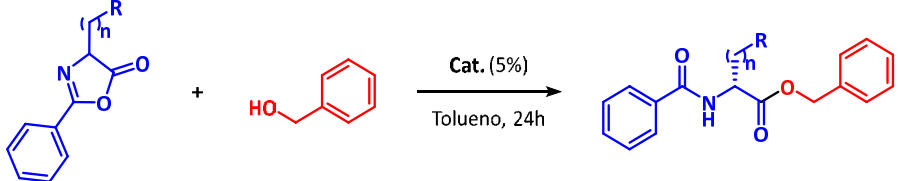
<sup>124</sup> Amere, M.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2621–2624.



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

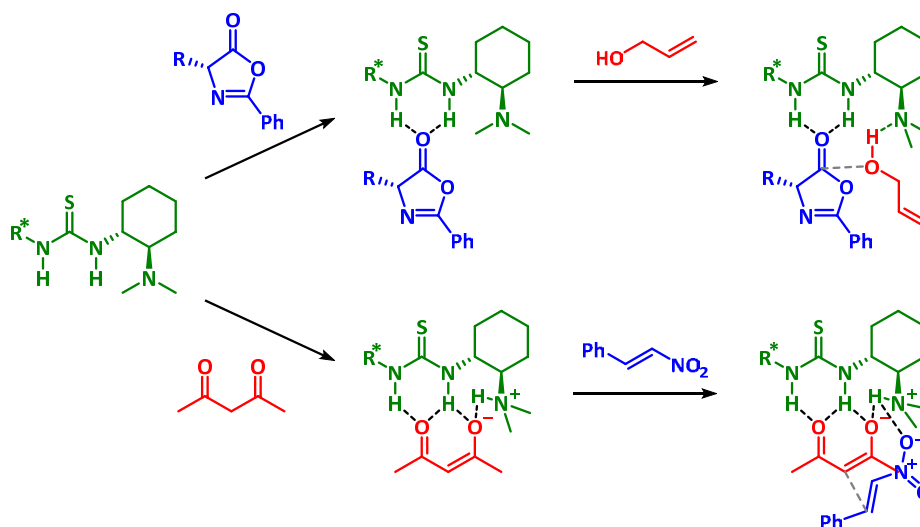
sustituyentes alquilo y el grupo fenilo. En este último se puede argumentar que el hidrógeno en posición alfa al carbonilo es el más ácido en comparación con el resto de las azlactonas estudiadas, es decir, es la azlactona más reactiva y es muy probable que la azlactona se haya descompuesto antes de terminar la reacción con el catalizador. En el caso de las azlactonas con sustituyentes alifáticos, se presentó una baja reactividad la cual se ve reflejada en los pobres rendimientos.

**Tabla 17.** Rendimiento y *ee*<sup>a</sup> en la apertura de azlactonas con diferentes sustituyentes.



#	R	n	Prod.	C-T	C-2a	C-6a	C-14b
1	Ph	0	67	34 (3)	50 (-2)	31 (2)	18 (4)
2	<i>i</i> -Pr	0	68	66 (1)	74 (-2)	67 (1)	71 (0)
3	<i>t</i> -Bu	0	69	14 (42)	12 (-44)	32 (8)	22 (3)
4	<i>i</i> -Bu	0	70	20 (58)	20 (-34)	19 (38)	20 (94)
5	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	71	77 (56)	74 (-62)	79 (51)	77 (76)
6	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	72	71 (56)	80 (-59)	69 (50)	70 (75)
7	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	73	81 (23)	83 (-44)	79 (36)	74 (41)
8	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	74	75 (23)	99 (-53)	83 (44)	80 (58)
9	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	75	56 (32)	83 (-55)	23 (40)	27 (49)
10	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	76	63 (27)	90 (-52)	77 (49)	61 (54)
11	1-Naftilo	1	77	83 (23)	82 (-49)	74 (43)	77 (29)
12	2-Tiofenilo	1	78	45 (45)	76 (-76)	77 (69)	31 (35)

Condiciones: Azlactona (0.2 mmol), alcohol bencílico (0.3 mmol, 1.5 eq), organocatalizador (0.01 mmol, 0.05 eq), tolueno (0.3 M), temperatura 20 °C y tiempo de reacción de 24 h. <sup>a</sup>Los valores de *ee* están entre paréntesis. El catalizador **C-2a** generan los compuestos con configuración *S*, mientras que el resto de los catalizadores producen el enantiómero *R*.



**Esquema 58.** Diferencias mecánicas entre la apertura de azlactonas (arriba) y la adición de Michael (abajo).

Los resultados de la **Tabla 14** y **17** confirman que los requerimientos estéricos para cada reacción son diferentes. En este caso, debido a la acidez del nucleófilo ocurre un mecanismo tipo Takemoto<sup>125</sup> en el cual primero se activa la azlactona y posteriormente se aproxima el nucleófilo (**Esquema 58**). Siendo que los catalizadores desarrollados se optimizaron para adiciones conjugadas de compuestos 1,3-dicarbonílicos, los cuales proceden por un mecanismo de Pápai, no es de extrañar que no se logren selectividades comparables.

---

<sup>125</sup> Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Müller, T. N.; Cleemann, F.; Roland, K.; Brandenburg, M.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4319–4330.

## 5. CONCLUSIONES

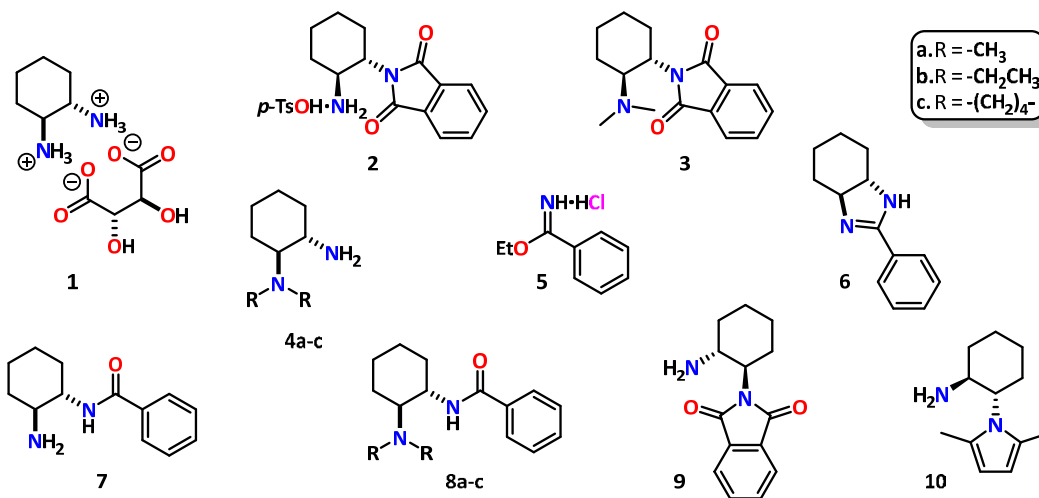
- Se demostró que la incorporación de un centro quiral con el grupo trifluorometilo a tioureas bifuncionales aumenta el rendimiento y selectividad en la adición de Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos a  $\beta$ -nitroestirenos. Este grupo modula mejor el ambiente estérico y por lo tanto es superior al sustituyente 3,5-bis(trifluorometil)fenilo y a sus catalizadores análogos no fluorados debido a la formación de EH más fuertes.
- La diferencia en desempeño de los catalizadores con  $-\text{CF}_3$  comparado con los  $-\text{CH}_3$  no se debe al diferente tamaño, sino a diferentes interacciones que tiene el catalizador con el nitroestireno. El catalizador fluorado presenta interacciones  $\text{CF}\cdots\text{H}$  y el no fluorado presenta interacciones  $\pi\text{-}\pi$ . Estas diferencias conducen al hecho que ambos catalizadores no son comparables, es decir, no es posible considerar el organocatalizador con el grupo trifluorometilo sólo como la especie halogenada.
- Se creó una metodología para diseñar catalizadores *in silico* basándose en el estudio teórico de interacciones débiles por QTAIM y NCI. Esta alternativa puede ser atractiva, ya que evita sintetizar y evaluar muchos catalizadores.
- Se logró obtener por esta metodología un catalizador con altas selectividades con poca afectación por cambio de electrófilos y nucleófilos.
- El catalizador desarrollado con THN tiene múltiples interacciones débiles en lugar de EH fuertes como en otros catalizadores. Por lo que concluimos que múltiples interacciones débiles son competitivas a tener pocas interacciones fuertes para inducir estereoselectividad.
- Las interacciones secundarias ( $\text{F}\cdots\text{HC}$  o  $\pi\cdots\text{HC}$ ) tienen un impacto significativo en la efectividad del catalizador. Se podría considerar este tipo de interacciones para el diseño de catalizadores en lugar de sólo buscar incrementar la acidez del catalizador.
- La RCD de azlactonas no fue sensible al cambio de estructuras en los catalizadores, configuración del estereocentro adicional o la presencia del grupo trifluorometilo. Se ha inferido que dicha reacción sigue un mecanismo diferente a la adición de Michael, ya que el nucleófilo no es lo suficientemente ácido para que la desprotonación sea el primer paso del ciclo catalítico.

## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. Observaciones Generales

Todos los reactivos se usaron como se obtuvieron comercialmente. Los disolventes (tetrahidrofurano y tolueno) se destilaron con sodio/benzofenona. Las cromatografías en columna flash se realizaron con sílice 60 (0.4/0.63 mm, malla 230–400). Las cromatografías en capa fina se efectuaron con placas de sílice F254. Las cromatografías líquidas de alta eficiencia se realizaron con la columna quiral descrita para cada compuesto. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron a 300 y 75 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) son reportados en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. Se referenció con base a la señal de TMS o el pico del disolvente residual no deuterado. Los espectros de masas se adquirieron por técnicas de ionización DART o IE y los de alta resolución por ionización FAB y DART con analizadores de cuadrupolo y TOF, respectivamente. Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro en película o pastillas de KBr. Las rotaciones ópticas se midieron a temperatura ambiente en un polarímetro. Se empleó un equipo de Fisher-Johns para la determinación de puntos de fusión.

### 6.2. Síntesis de compuestos 1-10



#### Compuestos 1:<sup>126,127</sup>

Se añadió lentamente *trans*-1,2-diaminociclohexano (150 mmol, 1 eq) a un matraz de 250 mL con una solución de ácido *L*-tartárico (75 mmol, 0.5 eq) en agua (50 mL, 3 M), de tal manera que la temperatura

<sup>126</sup> Stead, D.; O'Brien, P.; Sanderson, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1409–1412.

<sup>127</sup> Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 1–5.

no excediera los 70 °C (de formarse un precipitado al terminar la adición, calentar ligeramente hasta lograr la disolución total). Enseguida, se adicionó ácido acético (5 mL) de tal manera que la temperatura no excediera los 90 °C, agitando durante 3 h. La solución resultante se refrigeró (5 °C) durante la noche. Tras este periodo se formó un precipitado blanco que se filtró y lavó con metanol frío. El producto (*R,R,R,R*)-**1** se secó en baño de aceite de 40–45 °C a presión reducida obteniéndose con un 44% de rendimiento. A las aguas madres se les evaporó el metanol y se adicionó NaOH hasta un pH  $\geq$  12. En seguida se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3  $\times$  25 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó el disolvente y el residuo se trató de manera análoga, pero empleando esta vez el ácido *D*-tartárico (67.5 mmol, 0.45 eq) para obtener el enantiómero (*S,S,S,S*)-**1**.

**(2*S*,3*S*)-2,3-Dihidroxisuccinato de (1*S*,2*S*)-ciclohexan-1,2-diamonio, (*S,S,S,S*)-1**

Sólido blanco, 46% de rendimiento. **p. f.:** 254–256 °C (*descomp*) [lit.<sup>128</sup>: 252.5–256 °C].  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, H<sub>2</sub>O**): -11.6°, *enant*-(*R,R,R,R*) +12.3° [lit.<sup>129</sup>: *enant*-(*R,R,R,R*) +12.0° (**c 1, H<sub>2</sub>O**)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, H<sub>2</sub>O):**  $\delta$  = 4.29 (s, 2H), 3.41 – 3.23 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.57 – 1.40 (m, 2H), 1.40 – 1.24 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, H<sub>2</sub>O):**  $\delta$  = 179.2, 74.5, 52.8, 30.0, 23.4. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 2922, 2858, 2748, 2676, 2556, 2135, 1645, 1563, 1529, 1453, 1397, 1378, 1309, 1267, 1226, 1157, 1132, 1053, 995, 921, 842, 805, 706, 601, 568, 517, 444.

**Compuesto 2:**<sup>130</sup>

Por destilación azeotrópica con trampa Dean-Stark, se removió el agua de una solución de *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (30 mmol, 1 eq) en dimetilbenceno (150 mL, 0.2 M). Tras entibiar la solución se añadió el DACH (30 mmol, 1 eq), seguido de anhídrido ftálico (30 mmol, 1 eq). La mezcla se calentó a reflujo con agitación hasta que se obtuvo una solución homogénea y enseguida el producto comenzó a cristalizar ~2 hr. El producto se colectó por filtración lavándose con una mezcla dimetilbenceno-hexano y se secó al alto vacío.

**4-Metilbencenesulfonato de 2-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil]isoindolin-1,3-diona, (*S,S*)-2**

Sólido blanco, 92% de rendimiento. **p. f.:** 252–254 °C [lit.<sup>130</sup>: 249–252 °C].  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, CH<sub>3</sub>OH**): +18.5° [lit.<sup>130</sup>: *enant*-(*R,R*) -15.8° (**c 1, CHCl<sub>3</sub>**)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  = 7.85 (m, 4H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.19 (td, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 4.00 (td, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 1.50 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  = 169.7, 143.5, 141.7, 135.5, 133.3, 129.8, 126.9, 124.2, 53.9, 51.8, 31.7, 29.9, 25.8, 24.9, 21.3. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3031, 2926, 2865, 1781, 1709, 1620, 1599, 1532, 1499, 1383, 1213, 1168, 1105, 1032, 1007, 814, 717, 680, 640, 563.

**Compuesto 3:**<sup>130</sup>

En un matraz de 50 mL se colocó el compuesto **2** (30 mmol, 1 eq), agua (20 mL), formaldehído 37% (90 mmol, 3 eq) y ácido fórmico (150 mmol, 5 eq). Se calentó a reflujo por 17 h; después de ese tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó NaOH 1M hasta asegurar un pH  $\geq$  12. Enseguida se aisló por extracción con diclorometano (3  $\times$  10 mL). La fase orgánica se lavó nuevamente con salmuera (3  $\times$  10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El producto se purificó por cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1).

<sup>128</sup> Stones, G.; Tripoli, R.; McDavid, C. L.; Roux-Duplâtre, K.; Kennedy, A. R.; Sherrington, D. C.; Gibson, C. L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 374–384.

<sup>129</sup> Mucha, P.; Mlostoń, G.; Jasiński, M.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Tetrahedron Asymmetry.* **2008**, *19*, 1600–1607.

<sup>130</sup> Kaik, M.; Gawroński, J. *Tetrahedron Asymmetry.* **2003**, *14*, 1559–1563.

**2-[(1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]isoindolin-1,3-diona, (S,S)-3**

Sólido blanco, 89% de rendimiento. **p. f.:** 116–117 °C [lit.<sup>131</sup>: 117–120 °C].  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1**, CHCl<sub>3</sub>): +31.0° [lit.<sup>131</sup>: +35.5° (**c 1**, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.79 (dd, *J* = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 4.10 (td, *J* = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 3.31 (td, *J* = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.99 – 1.72 (m, 4H), 1.42 – 1.12 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 168.8, 133.67, 132.4, 123.1, 62.3, 52.4, 40.4, 30.4, 25.9, 25.2, 22.9. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3450, 2928, 2860, 2828, 2781, 1760, 1699, 1451, 1385, 1190, 1137, 1078, 1039, 1012, 870, 714, 637, 528, 472. **EM (IE, 70eV):** *m/z* (%) = 272 (70) [M]<sup>+</sup>, 125 (12), 84 (100), 71 (15), 58 (10).

**Compuestos 4:**

**Metodología 1:**<sup>131</sup> El compuesto **3** (10 mmol, 1 eq) se calentó a reflujo en un matraz de 50 mL con hidrato de hidracina (1.2 mL) en etanol (2 mL, 5 M) por 2 h. Después de enfriar la solución se diluyó en éter para precipitar la ftaloilhidracina. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó, el producto no se purificó. *Nota: Este procedimiento sólo se empleó para la obtención de la diamina 4a y no se eligió este método para la desprotección, pues la hidracina remanente afecta la reacción posterior.*

**Metodología 2:**<sup>132</sup> En un matraz de 100 mL se colocó a reflujo el compuesto **8** (20 mmol) y HCl/H<sub>2</sub>O 1:1 (100 mL) por 17 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se colocó en baño de hielo y se adicionó NaOH 1 M hasta asegurar un pH ≥ 12. Se realizaron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó, obteniendo así los pares enantioméricos **4a-c**. Enseguida se purificó mediante cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1).

**(1S,2S)-N,N-Dimetilciclohexano-1,2-diamina, (S,S)-4a**

Aceite amarillo, 88% de rendimiento. **Rf:** 0–0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1. TLC Strain: PMA).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.08 y c 1**, CHCl<sub>3</sub>): +36.1°, *enant*-(*R,R*) –38.1° [lit.<sup>133</sup>: *enant*-(*R,R*) –36.0° (**c 5.1**, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.47 (td, *J* = 10.2, 4.1 Hz, 1H), 2.13 (s, 6H), 1.99 – 1.81 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.19 – 0.88 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 69.3, 51.1, 39.9, 34.5, 25.3, 24.9, 20.5. **IR (película):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3353, 3291, 2929, 2858, 2824, 2778, 1576, 1451, 1359, 1332, 1268, 1175, 1154, 1116, 1093, 1057, 1036, 943, 909, 871, 752, 659. **EM (IE, 70eV):** *m/z* (%) = 142 (41) [M]<sup>+</sup>, 125 (10), 97 (14), 84 (100), 71 (41), 58 (39), 56 (12), 42 (8).

**(1S,2S)-N,N-Dietilciclohexano-1,2-diamina, (S,S)-4b**

Aceite verde, 80% de rendimiento. **Rf:** 0–0.63 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1. TLC Strain: PMA).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.1 y c 1.38**, CHCl<sub>3</sub>): +98.1°, *enant*-(*R,R*) –95.2° [lit.<sup>134</sup>: *enant*-(*R,R*) –110.9° (**c 1**, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.66 – 2.51 (m, 3H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 2.13 (td, *J* = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.81 – 1.60 (m, 3H), 1.24 – 1.08 (m, 4H), 1.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 66.2, 51.3, 43.4, 34.9, 26.0, 25.1, 23.2, 15.0. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3350, 2965, 2925, 2855, 2811, 1579, 1448, 1379, 1334, 1295, 1252, 1202, 1170, 1063, 1002, 956, 901, 855, 812, 755, 594, 553, 460, 425. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 171 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 117 (8).

<sup>131</sup> Kaik, M.; Gawroński, J. *Tetrahedron Asymmetry*. **2003**, *14*, 1559–1563.

<sup>132</sup> Suez, G.; Bloch, V.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2118–2122.

<sup>133</sup> Christoffers, J.; Schulze, Y.; Pickardt, J. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 1765–1769.

<sup>134</sup> Maleev, V. I.; Gugkaeva, Z. T.; Tsaloev, A. T.; Moskalenko, M. A.; Khurstalev, V. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, *61*, 51–58.

**(1*S*,2*S*)-2-(1-Pirrolidinil)ciclohexano-1-amina, (S,S)-4c**

Aceite café claro, 88% de rendimiento. **Rf:** 0–0.48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1. TLC Strain: PMA).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.28 y c 2.37, CHCl<sub>3</sub>**): +48.2°, *enant*-(*R,R*) –42.9° [lit.<sup>135</sup>: *enant*-(*R,R*) –58.0° (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 2.64 (s, 2H), 2.63 – 2.37 (m, 6H), 2.23 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 1H), 1.71 – 1.59 (m, 6H), 1.30 – 0.89 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 64.9, 52.7, 47.1, 34.7, 25.5, 25.0, 23.8, 21.6. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3356, 2923, 2854, 2800, 1651, 1577, 1447, 1356, 1292, 1242, 1203, 1120, 1087, 1026, 940, 901, 873, 848, 774, 712, 553, 479, 452, 430, 412. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 169 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 5:**<sup>136</sup>

A una mezcla en agitación de benzonitrilo (200 mmol, 1 eq) y etanol absoluto (240 mmol, 1.2 eq) se le hizo burbujear lentamente HCl gaseoso a temperatura ambiente (240 mmol, 1.2 eq) por 6 h. Terminada la adición, la mezcla se mantuvo en refrigeración (5 °C) por 4 días. Tras este periodo de tiempo, el líquido viscoso resultante se vertió en un volumen igual de dimetiléter, precipitando un sólido, el que se lavó con dimetiléter y se secó al alto vacío.

**Clorhidrato del bencimidato de etilo, 5**

Sólido blanco, 97% de rendimiento. **p. f.:** 118–119 °C [lit.<sup>136</sup>: 105–106 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 12.62 (br, 1H), 11.91 (br, 1H), 8.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.93 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.60 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 171, 135.7, 129.8, 129.3, 125.4, 71.4, 13.9. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3365, 3030, 2981, 2828, 1716, 1626, 1504, 1447, 1385, 1361, 1302, 1278, 1145, 1118, 1060, 1001. 934. 865, 793, 691, 641, 499, 416.

**Compuestos 6:**<sup>137,138</sup>

En un matraz de 250 mL se colocó la sal (*S,S,S,S*)- o (*R,R,R,R*)-**1** (30 mmol, 1 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 mmol, 4 eq). Se adicionó etanol (120 mL, 0.25 M) y bajo agitación se calentó a reflujo por 30 min. Enseguida se adicionó el bencimidato **5** (33 mmol, 1.1 eq) y se dejó reaccionar por 6 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con metanol (50 mL). Se le adicionó NaOH 10% (50 mL) a las aguas madres y se realizaron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron obteniéndose el producto **6** y con suficiente pureza para continuar con la siguiente reacción. De ser necesario purificar, usar cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1).

**(3*aS*,7*aS*)-2-Fenil-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-benzimidazol, (S,S)-6**

Sólido blanco, 92% de rendimiento. **Rf:** 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 147–149 °C [lit.<sup>139</sup>: 159–162 °C].  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, CH<sub>3</sub>OH**): –150.5°, *enant*-(*R,R*) +149.4° [lit.<sup>139</sup>: *enant*-(*R,R*) +148.0° (*c* 0.5, CH<sub>3</sub>OH)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.83 – 7.69 (m, 2H), 7.40 – 7.24 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 3.18 – 2.93 (m, 2H), 2.29 – 2.11 (m, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 2H), 1.56 – 1.38 (m, 2H), 1.31 – 1.15 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 165.7, 130.8, 130.3, 128.4, 126.8, 69.3, 30.7, 24.9. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3137, 2933, 2858, 2812, 1555, 1498,

<sup>135</sup> Huang, J.; Chen, G.; Fu, X.; Li, C.; Wu, C.; Miao, Q. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 547–553.

<sup>136</sup> Hsu, F.-L.; Hamada, A.; Booher, M. E.; Fuder, H.; Patil, P. N.; Miller, D. D. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1232–1235.

<sup>137</sup> Suez, G.; Bloch, V.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2118–2122.

<sup>138</sup> de Parrodi, C. A.; Juaristi, E. *Synlett.* **2006**, 2699–2715.

<sup>139</sup> Tydlitát, J.; Bureš, F.; Kulhánek, J.; Růžička, A. *Synthesis.* **2010**, 3934–3940.

1458, 1383, 1342, 1289, 1256, 1224, 1139, 1107, 1075, 1037, 925, 779, 693, 634, 554, 520, 468. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 201 (100)  $[M+H]^+$ .

### Compuestos 7:<sup>140</sup>

En un matraz de 250 mL el compuesto **6** (30 mmol, 1 eq) se disolvió en NaOH 10% (45 mL) y EtOH/H<sub>2</sub>O 2:1 (90 mL). Se calentó a reflujo durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el etanol se eliminó a vacío y se realizaron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron, obteniéndose la amida **7** con suficiente pureza para continuar con la siguiente reacción. De ser necesario purificar, usar cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1).

### *N*-[(1*S*,2*S*)-2-Aminociclohexil]benzamida, (*S,S*)-**7**

Sólido blanco, 89% de rendimiento. **Rf:** 0.16 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 175–176 °C [lit.<sup>141</sup>: 176.5–179.8 °C].  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1, CH<sub>3</sub>OH): +46.7°, *enant*-(*R,R*) –49.5° [lit.: *enant*-(*R,R*) –49.0° (**c** 1, CH<sub>3</sub>OH)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.56 – 7.35 (m, 3H), 6.26 – 6.11 (m, 1H), 3.79 – 3.59 (m, 1H), 2.55 – 2.40 (m, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.61 (m, 2H), 1.40 – 1.21 (m, 5H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167.9, 135.0, 131.6, 128.7, 127.0, 56.8, 55.8, 35.9, 32.7, 25.3, 25.2. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3340, 3222, 3047, 2924, 2857, 1644, 1582, 1532, 1489, 1444, 1387, 1324, 1278, 1252, 1188, 1142, 1080, 967, 928, 901, 852, 828, 804, 706, 665, 615, 586, 547, 484, 463. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 219 (100)  $[M+H]^+$ .

### Compuestos 8:<sup>140</sup>

- Se siguió la metodología del compuesto **3**.
- En un matraz de 50 mL en baño de hielo se colocó el compuesto **7** (20 mmol, 1 eq), acetonitrilo/agua 2:1 (17 mL), acetaldehído (100 mmol, 5 eq). Se dejó agitar 15 min a temperatura ambiente. Se colocó de nuevo en baño de hielo y se adicionó NaBH<sub>3</sub>CN (42 mmol, 2.1 eq) y ácido acético (6 mL). Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente se evaporó el disolvente volátil y al residuo resultante se le añadió NaOH 1M (15 mL). Enseguida se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). La fase orgánica se lavó nuevamente con salmuera (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El producto se purificó por cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 95:5:1).
- En un matraz de 50 mL se colocó el compuesto **7** (20 mmol, 1 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 mmol, 2 eq), 1,4-dibromobutano (40 mmol, 2 eq) y se disolvieron en etanol (40 mL). Se calentó a reflujo por 24 h. Después de este tiempo se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y lavó con etanol. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía flash (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1).

### *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]benzamida, (*S,S*)-**8a**

Sólido blanco, 86% de rendimiento. **Rf:** 0.31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 119–122 °C [lit.<sup>142</sup>: 119.0–119.5 °C].  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1.12 y 1, CHCl<sub>3</sub>): +93.4°, *enant*-(*R,R*) –94.0° [lit.<sup>140</sup>: *enant*-(*R,R*) –97.5° (**c** 0.008, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40 – 7.24 (m, 3H), 7.03 (br, 1H), 3.63 – 3.45 (m, 1H), 2.64 – 2.47 (m, 1H), 2.40 – 2.23 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.86 – 1.67 (m, 2H), 1.66 – 1.49 (m, 1H), 1.33 – 1.00 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167.8, 135.4, 131.1, 128.4, 127.1, 66.4, 51.8, 39.9, 32.6,

<sup>140</sup> Suez, G.; Bloch, V.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2118–2122.

<sup>141</sup> Lao, J.-H.; Zhang, X.-J.; Wang, J.-J.; Li, X.-M.; Yan, M.; Luo, H.-B. *Tetrahedron Asymmetry.* **2009**, *20*, 2818–2822.

<sup>142</sup> Winternitz, F.; Mousseron, M.; Dennilauler, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1956**, 382–391.



25.4, 24.8, 21.4. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3319, 3080, 2930, 2857, 2817, 2786, 2762, 1626, 1574, 1536, 1485, 1447, 1365, 1327, 1304, 1261, 1215, 1191, 1154, 1082, 1031, 952, 928, 876, 845, 801, 722, 694, 671, 592, 493, 437, 413$ . **DART (positivo):**  $m/z (\%) = 247 (100) [M+H]^+, 117 (9)$ .

#### **N-[(1S,2S)-2-(Dietilamino)ciclohexil]benzamida, (S,S)-8b**

Sólido rosa claro, 85% de rendimiento. **Rf:** 0.48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 90–93 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1 y **c** 1.02, CHCl<sub>3</sub>): +103.2°, *enant*-(*R,R*) –109.5°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.79$  (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.57 – 7.33 (m, 3H), 3.67 – 3.44 (m, 1H), 2.81 – 2.44 (m, 4H), 2.43 – 2.27 (m, 2H), 1.95 – 1.66 (m, 3H), 1.42 – 1.10 (m, 4H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 167.8, 135.3, 131.2, 128.5, 126.9, 63.1, 51.7, 43.1, 32.6, 25.9, 24.7, 23.6, 15.1$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3291, 3080, 2966, 2928, 2857, 2813, 1630, 1554, 1464, 1445, 1327, 1299, 1284, 1208, 1176, 1108, 1074, 1042, 1027, 1000, 954, 924, 863, 834, 798, 693, 616, 594, 584, 508, 493, 443$ . **DART (positivo):**  $m/z (\%) = 275 (100) [M+H]^+$ .

#### **N-[(1S,2S)-2-(1-Pirrolidinil)ciclohexil]benzamida, (S,S)-8c**

Sólido café claro, 96% de rendimiento. **Rf:** 0.44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 98–101 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1 y **c** 1.1, CHCl<sub>3</sub>): +86.4°, *enant*-(*R,R*) –85.7°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.80$  (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.51 – 7.35 (m, 3H), 3.80 – 3.63 (m, 1H), 2.83 – 2.40 (m, 6H), 2.02 – 1.62 (m, 7H), 1.50 – 1.04 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 167.8, 135.3, 131.2, 128.5, 127.1, 62.0, 52.7, 47.3, 32.2, 25.0, 24.5, 23.8, 22.6$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3308, 3065, 2923, 2853, 2793, 1629, 1577, 1529, 1486, 1446, 1328, 1277, 1206, 1150, 1121, 1075, 1030, 922, 874, 839, 799, 691, 673, 13, 583, 505$ . **DART (positivo):**  $m/z (\%) = 273 (100) [M+H]^+$ .

#### **Compuesto 9:**<sup>143</sup>

Una solución del compuesto **2** (1 mmol, 1 eq) en diclorometano (25 mL) se agitó con una solución de NaOH 10% (5 mL). La solución orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó. El producto se utilizó sin purificar en la reacción siguiente.

#### **2-[(1R,2R)-2-Aminociclohexil]isoindolina-1,3-diona, (R,R)-9**

Sólido blanco, 71% de rendimiento. **p. f.:** 123–124 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1.06, CHCl<sub>3</sub>): –74.1° [lit.<sup>143</sup>: –79.3° (**c** 1, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.88 - 7.76$  (m, 2H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 3.79 (td, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.39 (td, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 2.29 – 2.10 (m, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.91 – 1.66 (m, 3H), 1.52 – 1.30 (m, 2H), 1.28 – 1.08 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 168.3, 133.5, 131.6, 122.7, 58.2, 50.5, 36.4, 29.0, 25.4, 24.9$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3547, 2926, 2855, 1694, 1542, 1453, 1388, 1368, 1329, 1065, 956, 922, 720, 638, 565, 528$ . **DART (positivo):**  $m/z (\%) = 245 (100) [M+H]^+$ .

#### **Compuesto 10:**<sup>144</sup>

El compuesto **1** (15 mmol) se disolvió en 50 mL de NaOH 1 M y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 15 mL) en un embudo de separación. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó obteniéndose la amina libre en un 98% de rendimiento. Enseguida, se colocó en un matraz de 100 mL de fondo redondo (15 mmol, 1 eq) y se disolvió en metanol (50 mL, 0.3 M). Se adicionó ácido acético glacial (15 mmol, 1 eq) y 2,5-hexanodiona (15 mmol, 1 eq). La mezcla se calentó a reflujo de 50 °C y se agitó por 1 h. Tras ese tiempo se enfrió y se evaporó el disolvente. El residuo se redisolvió en diclorometano (40 mL) y se realizaron extracciones con NaOH 1 M (3 × 20 mL). Las fases orgánicas

<sup>143</sup> Kaik, M.; Gawroński, J. *Tetrahedron Asymmetry*. **2003**, *14*, 1559–1563.

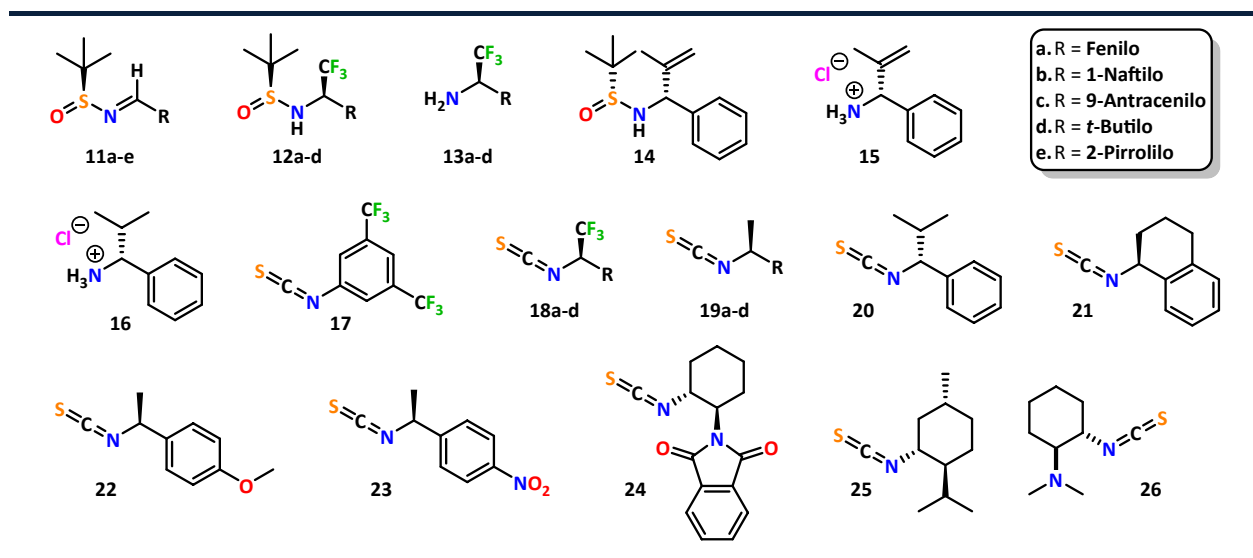
<sup>144</sup> Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012–10014.

combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó. El producto se purificó por destilación de Kugelrohr.

## (1*S*,2*S*)-2-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)ciclohexano-1-amina, (*S,S*)-10

Aceite naranja, 79% de rendimiento. Rf: 0.75 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH, 95:5. TLC Strain: Vainillina). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c 1.13, CHCl<sub>3</sub>): +39.1° [lit.<sup>145</sup>: *enant*-(*R,R*) -24.6° (c 1, CHCl<sub>3</sub>)]. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.86 – 5.51 (m, 2H), 3.70 – 3.49 (m, 1H), 3.32 – 3.13 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.75 (m, 4H), 1.64 (br, 2H), 1.44 – 1.28 (m, 2H), 1.27 – 1.12 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 129.7, 126.7, 107.8, 105.2, 63.4, 52.8, 35.3, 31.2, 26.1, 25.0, 15.1, 13.6. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 2928, 2855, 1922, 1517, 1446, 1394, 1290, 1021, 977, 867, 745, 658, 423 DART (positivo): *m/z* (%) = 193 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 117 (7).

## 6.3. Síntesis de compuestos 11-26



### Compuestos 11:<sup>146</sup>

En un matraz bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó el aldehído correspondiente (15 mmol, 1 eq) disuelto en THF anhidro (42 mL, 0.35 M). Ti(OEt)<sub>4</sub> (30 mmol, 2 eq) y (*S*)-*tert*-butilsulfonamida (15 mmol, 1 eq) se añadieron a la mezcla la cual se agitó a temperatura ambiente por 17 h. La mezcla se vertió en salmuera (40 mL) con agitación y el matraz se lavó con acetato de etilo (2 × 15 mL). La suspensión se filtró sobre celita y el sólido se lavó con acetato de etilo (3 × 20 mL). De las aguas madres, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 10:0 a 8:2). *Nota:* Se utilizó CuSO<sub>4</sub> en lugar de Ti(OEt)<sub>4</sub> para la preparación del compuesto **11e**.

<sup>145</sup> Jones, C. R.; Pantoş, G. D.; Morrison, A. J.; Smith, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7391–7394.

<sup>146</sup> Hernández-Rodríguez, M.; Castillo-Hernández, T.; Trejo-Huizar, K. E. *Synthesis* **2011**, 2817–2821.

**(S)-N-Benciliden-*t*-butanosulfinaida, (S<sub>S</sub>)-11a**

Líquido incoloro, 91% de rendimiento. **Rf:** 0.23 (hexano/acetato de etilo, 9:1).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.15, CHCl<sub>3</sub>**): +97.5°, *enant*-(R<sub>S</sub>) –97.0° [lit.<sup>147</sup>: *enant*-(S<sub>S</sub>) +99.7° (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.44 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.42 – 7.19 (m, 3H), 1.10 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 162.4, 133.8, 132.1, 129.0, 128.6, 57.3, 22.3. **IR (película):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3355, 3065, 2961, 2926, 2870, 1606, 1573, 1479, 1451, 1363, 1314, 1216, 1173, 1118, 1085, 877, 855, 758, 735, 693. **EM (IE, 70eV):** *m/z* (%) = 209 (2) [M]<sup>+</sup>, 153 (100), 136 (34), 126 (11), 105 (92), 77 (66), 71 (19), 57 (100), 51 (35), 4 (68), 29 (36), 18 (6).

**(S)-N-[(1-Naftil)metiliden]-*t*-butanosulfinaida, (S<sub>S</sub>)-11b**

Sólido blanco, 84% de rendimiento. **Rf:** 0.51 (hexano/acetato de etilo, 7:3). **p. f.:** 48–50 °C [lit.<sup>148</sup>: 52–54 °C].  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.13, CHCl<sub>3</sub>**): +4.4° [lit.<sup>149</sup>: *enant*-(R<sub>S</sub>) –4.5° (c 1, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 9.16 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.08 – 7.96 (m, 2H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 162.6, 134.0, 133.4, 132.0, 131.4, 129.6, 129.0, 128.1, 126.6, 125.3, 124.5, 57.8, 22.8. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3061, 2995, 2966, 2917, 2862, 1596, 1562, 1510, 1473, 1458, 1440, 1386, 1359, 1333, 1234, 1208, 1174, 1158, 1076, 1033, 1012, 977, 798, 772, 698, 581, 549, 519, 465, 440, 409. **EM (IE, 70eV):** *m/z* (%) = 260 (5) [M+H]<sup>+</sup>, 203 (100), 186 (12), 155 (50), 127 (23), 101 (3), 77 (4), 57 (13), 41 (2).

**(S)-N-[(9-Antraceni)metiliden]-*t*-butanosulfinaida, (S<sub>S</sub>)-11c**

Sólido amarillo, 90% de rendimiento. **Rf:** 0.33 (hexano/acetato de etilo, 8:2). **p. f.:** 134–136 °C [lit.<sup>150</sup>: 137–138 °C].  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, CHCl<sub>3</sub>**): +76.0° [lit.<sup>150</sup>: *enant*-(R<sub>S</sub>) –80.8° (c 1, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 9.92 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 – 7.67 (m, 4H), 1.38 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 162.0, 139.1, 132.7, 131.4, 131.3, 129.3, 128.1, 125.7, 124.6, 57.7, 22.8. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3048, 2960, 2922, 2862, 1621, 1579, 1553, 1517, 1443, 1360, 1250, 1173, 1076, 1022, 982, 958, 914, 788, 732, 690, 603, 575, 539, 505, 450, 405. **EM (IE, 70eV):** *m/z* (%) = 309 (2) [M]<sup>+</sup>, 253 (33), 203 (100), 178 (16), 176 (15), 151 (5).

**(S)-N-[(2,2-Dimetilpropiliden)-*t*-butanosulfinaida, (S<sub>S</sub>)-11d**

Aceite amarillo, 94% de rendimiento. **Rf:** 0.12–0.42 (hexano/acetato de etilo, 9:1).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.16, CHCl<sub>3</sub>**): +117.8° [lit.<sup>151</sup>: +104.3° (c 1, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.74 (s, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 175.4, 56.2, 37.7, 26.5, 22.1. **IR (película):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3349, 3069, 2964, 2930, 2904, 2870, 1738, 1620, 1474, 1459, 1429, 1364, 1262, 1186, 1162, 1118, 1086, 879, 845, 741, 709. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 190 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 122 (16).

**(S)-N-[(1*H*-Pirrol-2-il)metiliden]-*t*-butanosulfinaida, (S<sub>S</sub>)-11e**

Sólido ligeramente café, 48% de rendimiento. **Rf:** 0.45 (hexano/acetato de etilo, 1:1).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, CHCl<sub>3</sub>**): +11.5°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 9.79 (br, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.08 – 6.95 (m, 1H), 6.79 – 6.72 (m, 1H), 6.34 – 6.24 (m, 1H), 1.20 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 152.0, 129.4, 124.8, 118.4, 111.2, 57.5, 22.5. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3256, 2924, 2862, 1584, 1416, 1361, 1309, 1256, 1167, 1125, 1062, 1025, 880, 838, 798, 752, 713, 573, 536, 447. **EM (IE, 70eV):** *m/z* (%) = 198 (2) [M]<sup>+</sup>, 142 (100), 94 (18), 57(33).

<sup>147</sup> Vyas, D. J.; Fröhlich, R.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2094–2097.

<sup>148</sup> Plobeck, N.; Powell, D. *Tetrahedron Asymmetry.* **2002**, *13*, 303–310.

<sup>149</sup> Collados, J. F.; Toledano, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744–5750.

<sup>150</sup> Hernández-Rodríguez, M.; Castillo-Hernández, T.; Trejo-Huizar, K. E. *Synthesis.* **2011**, 2817–2821.

<sup>151</sup> Kells, K. W.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4215–4218.

**Compuestos 12:**<sup>152</sup>

En un matraz bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se suspendió la correspondiente *N*-sulfinamida **11** (20 mmol, 1 eq) y TBAT (4 mmol, 0.2 eq) en THF anhidro (57 mL, 0.35 M). La mezcla se enfrió a -50 °C, luego se añadió TMSCF<sub>3</sub> (24 mmol, 1.2 eq) y se agitó por 4 h. La mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se agitó por 20 h. La reacción se detuvo con la adición de una solución de saturada de NH<sub>4</sub>Cl (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el disolvente. *Nota: Se utilizó 1 eq de TBAT para la preparación del compuesto 12d.*

**(S)-N-[(R)-1-Fenil-2,2,2-trifluoroetil]-*t*-butanosulfinamida, (S<sub>S</sub>,R)-12a**

El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 7:3). Sólido blanco, 59% de rendimiento. **Rf:** 0.52 (hexano/acetato de etilo, 1:1). **p. f.:** 95–97 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, CHCl<sub>3</sub>**): +75.2°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.42 (s, 5H), 5.00–4.70 (m, 1H), 3.68 (br, 1H), 1.25 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 133.8, 129.7, 129.3, 128.1, 124.7 (q, *J* = 281.6 Hz), 61.5 (q, *J* = 30.6 Hz), 57.1, 22.5. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3117, 2994, 2964, 2928, 2904, 2867, 1712, 1667, 1498, 1455, 1425, 1365, 1259, 1149, 1118, 1097, 1051, 1011, 930, 909, 849, 760, 699, 590, 555, 512, 452. **EM (IE, 70eV):** *m/z* (%) = 279 (1) [M]<sup>+</sup>, 223 (69), 216 (5), 176 (12), 159 (91), 145 (22), 140 (46), 126 (5), 109 (55), 104 (28), 91 (9), 77 (24), 57 (100), 51 (12), 41 (68), 29 (34).

**(S)-N-[(R)-1-(1-Naftil)-2,2,2-trifluoroetil]-*t*-butanosulfinamida, (S<sub>S</sub>,R)-12b**

El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 6:4). Sólido blanco, 84% de rendimiento. **Rf:** 0.48 (hexano/acetato de etilo, 6:4). **p. f.:** 127–131 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, CHCl<sub>3</sub>**): +203.0°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98–7.85 (m, 2H), 7.71–7.58 (m, 2H), 7.58–7.45 (m, 2H), 5.83–5.61 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 134.1, 131.0, 130.6, 129.9, 129.3, 127.5, 126.5, 125.6, 125.3, 125.2 (q, *J* = 282.0 Hz), 122.7, 57.2, 56.2 (q, *J* = 31.1 Hz), 22.5. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3216, 3051, 2965, 2904, 1596, 1510, 1458, 1395, 1366, 1328, 1301, 1244, 1176, 1112, 1053, 888, 858, 797, 775, 737, 698, 623, 562, 525, 442. **EM (IE, 70eV):** *m/z* (%) = 330 (23) [M+H]<sup>+</sup>, 273 (11), 256 (41), 225 (4), 209 (100), 189 (18), 176 (15), 159 (29), 154 (26), 128 (27), 87 (11), 77 (3), 57 (39), 41 (4).

**(S)-N-[(R)-1-(9-Antraceni)-2,2,2-trifluoroetil]-*t*-butanosulfinamida, (S<sub>S</sub>,R)-12c**

El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 9:1 a 7:3). Sólido amarillo, 69% de rendimiento. **Rf:** 0.32 (hexano/acetato de etilo, 7:3). **p. f.:** 153–156 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, CHCl<sub>3</sub>**): +182.7°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.54 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68–7.44 (m, 4H), 6.47 (qd, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 132.0, 131.5, 131.4, 131.2, 130.4, 129.8, 129.7, 128.1, 127.8, 127.1, 125.9 (q, *J* = 283.8 Hz), 125.4, 125.0, 124.4, 123.0, 57.2, 56.5 (q, *J* = 32.4 Hz). **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3374, 2961, 2930, 2870, 1624, 1466, 1331, 1253, 1157, 1109, 1072, 930, 888, 864, 786, 729, 701, 597, 534, 458. **EM (IE, 70eV):** *m/z* (%) = 379 (5) [M]<sup>+</sup>, 323 (15), 259 (100), 238 (5), 204 (14), 189 (4), 178 (43), 151 (3), 88 (2), 57 (13), 42 (2).

**(S)-N-[(R)-1,1,1-Trifluoro-3,3-dimetilbut-2-il]-*t*-butanosulfinamida, (S<sub>S</sub>,R)-12d**

El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 7:3). Sólido blanco, 46% de rendimiento. **Rf:** 0.34 (hexano/acetato de etilo, 7:3. TLC Stain: PMA). **p. f.:** 97–100 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.08, CHCl<sub>3</sub>**): +79.0°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 3.44 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.12 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 125.9 (q, *J* = 283.7 Hz), 66.3 (q, *J* = 26.9 Hz), 57.1, 33.6, 27.5, 22.6. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3223, 2989, 2965, 2915, 2876, 1733, 1477, 1370, 1346, 1263, 1222, 1202, 1150, 1104, 1050, 941, 921, 878, 839, 704, 606,

<sup>152</sup> Hernández-Rodríguez, M.; Castillo-Hernández, T.; Trejo-Huizar, K. E. *Synthesis*. **2011**, 2817–2821.

576, 510, 465, 431. **EM (IE, 70eV):**  $m/z$  (%) = 259 (3) [M]<sup>+</sup>, 203 (65), 196 (4), 188 (6), 170 (4), 156 (4), 119 (3), 105 (5), 98 (3), 87 (7), 77 (3), 61 (10), 57 (100), 41 (94), 29 (51), 18 (5).

### Compuestos 13:<sup>153</sup>

En un matraz de 25 mL, una suspensión de la correspondiente sulfonamida **12** (15 mmol) en metanol (10 mL, 1.5 M) se adicionó HCl 4 M en dioxano (30 mmol, 2 eq). Después de 2 min el material inicial se solubilizó y la solución se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1 h, luego se evaporó el disolvente. El residuo se redisolvió en diclorometano (60 mL) y se lavó con una solución de NaOH 10% (60 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 × 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. *Nota: Después de 1 h de agitación, el compuesto 13d se obtuvo en forma de clorhidrato al vaciar la mezcla de reacción en dietiléter.*

#### (R)-1-Fenil-2,2,2-trifluoroetilamina, (R)-13a

El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 6:4). Líquido incoloro, 97% de rendimiento. **Rf:** 0.56 (hexano/acetato de etilo, 6:4).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, CHCl<sub>3</sub>**): -12.2° [lit.<sup>154</sup>: -17.4° (*c* 3.4, EtOH)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.51 – 7.22 (m, 5H), 4.37 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.80 (br, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 135.6, 129.0, 128.7, 127.9, 125.8 (q, *J* = 281.2 Hz), 58.0 (q, *J* = 29.6 Hz). **IR (película):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3394, 3324, 3066, 3036, 2982, 2940, 2871, 1734, 1622, 1495, 1476, 1456, 1391, 1365, 1259, 1155, 1118, 987, 890, 758, 702, 625, 585. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 176 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 137 (39). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 176.0687; *obs.* 176.0690.

#### (R)-1-(1-Naftil)-2,2,2-trifluoroetilamina, (R)-13b

El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 7:3). Sólido blanco, 97% de rendimiento. **Rf:** 0.41 (hexano/acetato de etilo, 7:3). **p. f.:** 50–51 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, CHCl<sub>3</sub>**): -4.8°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.42 (m, 3H), 5.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.85 (br, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 134.0, 131.9, 131.7, 129.7, 129.2, 126.9, 126.3 (q, *J* = 282.3), 126.0, 125.4, 125.2, 122.9, 52.9 (q, *J* = 30.0 Hz). **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3374, 3281, 3191, 3057, 2910, 1599, 1513, 1399, 1369, 1339, 1258, 1184, 1152, 1115, 1030, 1003, 953, 913, 863, 799, 775, 759, 736, 689, 533, 456. **EM (IE, 70eV):**  $m/z$  (%) = 225 (22) [M]<sup>+</sup>, 209 (6), 189 (4), 186 (3), 156 (100), 129 (45), 101 (4), 78 (12), 63 (4), 51 (3). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 226.0844; *obs.* 226.0852.

#### (R)-1-(9-Antracenil)-2,2,2-trifluoroetilamina, (R)-13c

El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 9:1 a 7:3). Sólido amarillo claro, 80% de rendimiento. **Rf:** 0.32 (hexano/acetato de etilo, 7:3). **p. f.:** 110–113 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, CHCl<sub>3</sub>**): -45.1°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.68 – 7.32 (m, 4H), 6.09 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.05 (br, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 132.6, 132.2, 131.3, 130.6, 130.3, 129.8, 129.5, 128.9, 127.3, 126.5, 126.0, 125.1, 124.9, 123.1, 121.3, 53.7 (q, *J* = 31.4 Hz). **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3392, 3302, 3051, 1624, 1523, 1362, 1255, 1146, 1119, 1099, 1008, 930, 911, 888, 860, 838, 810, 727, 625, 530, 452, 375. **EM (IE, 70eV):**  $m/z$  (%) = 275 (30) [M]<sup>+</sup>, 259 (4), 139 (4), 206 (100), 178 (24), 103 (20). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 276.1000; *obs.* 276.1012.

<sup>153</sup> Hernández-Rodríguez, M.; Castillo-Hernández, T.; Trejo-Huizar, K. E. *Synthesis*. **2011**, 2817–2821.

<sup>154</sup> Fernández, I.; Valdivia, V.; Alcudia, A.; Chelouan, A.; Khair, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1502–1509.

**Cloruro de (R)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-amonio, (R)-13d**

Sólido blanco, 93% de rendimiento.  $[\alpha]_D^{25}$  (c 0.94, CH<sub>3</sub>OH):  $-1.4^\circ$ . RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.17 (s, 3H), 4.00 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 124.7 (q, *J* = 284.0 Hz), 58.4 (q, *J* = 27.7 Hz), 32.4, 26.4. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 2938, 2853, 2029, 1593, 1527, 1275, 1220, 1187, 1122, 1077, 1046, 900, 694, 583, 553, 519, 470. DART (positivo): *m/z* (%) = 156 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuesto 14:**<sup>155</sup>

En un matraz de fondo redondo se colocó magnesio en viruta (4.2 mmol, 2.1 eq) y un cristal de yodo. El matraz se purgó y se saturó de N<sub>2</sub>. Enseguida se adicionó THF (1 mL) y el bromuro de 2-isopropenilmagnesio (4 mmol, 2 eq) gota a gota. Si la reacción no inicia se recomienda calentar un poco o adicionar una gota de otro reactivo de Grignard ya preparado (en este caso se adicionó yoduro de metilmagnesio). Una vez iniciada la reacción, adicionar el resto del THF (3.2 mL) para completar una concentración de 1 M. Enseguida se adicionó gota a gota dietilzinc 1 M (4 mmol, 2 eq) por un periodo de 10 min a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 30 min antes de enfriar a  $-78^\circ\text{C}$ . En un segundo matraz bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se colocó la sulfonamida (*R*<sub>s</sub>)-11a (2 mmol, 1 eq) disuelta en THF (20 mL, 0.1 M) y se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$ . La solución del segundo matraz se transfirió vía cánula al primer matraz mediante presión positiva de nitrógeno. La solución resultante se dejó reaccionar a esta temperatura por 3 h antes de calentar lentamente a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla bifásica se diluyó con agua, y si se presenta el caso, se filtran las sales insolubles. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 × 20 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera. Se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío. El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 8:2 a 6:4).

**(R)-N-[(R)-2-Metil-1-fenilalil]-*t*-butanosulfonamida, (R<sub>s</sub>,R)-14**

Líquido amarillo, 90% de rendimiento. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.41 – 7.23 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 5.01 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 143.5, 140.3, 128.2, 127.4, 126.7, 114.1, 63.4, 55.1, 22.3, 17.9. DART (positivo): *m/z* (%) = 252 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 240 (69), 178 (12). EMAR (DART/TOF): C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NOS = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. 252.1422; obs. 252.1421.

**Compuesto 15:**

Se siguió el procedimiento del compuesto 13d. El producto se purificó por recristalización.

**Cloruro de (R)-1-fenil-2-metil-2-propenilamonio, (R)-15**

Sólido blanco, 74% de rendimiento (51% después de recristalización). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.87 (s, 2H), 7.54 – 7.33 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 1.60 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 141.3, 136.3, 128.7, 127.8, 113.4, 58.2, 19.8. DART (positivo): *m/z* (%) = 148 (23) [M+H]<sup>+</sup>, 136 (23), 131 (100), 119 (30). EMAR (DART/TOF): C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calc. 148.1126; obs. 148.1124.

**Compuesto 16:**

En un matraz de 10 mL se disolvió el compuesto 15 (2 mmol, 1 eq) en metanol (6.66 mL, 0.3 M) y se adicionó Pd/C (10%). La mezcla heterogénea se agitó con presión positiva de hidrógeno durante 24 h. La

<sup>155</sup> Petrone, D. A.; Yoon, H.; Weinstabl, H.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7908–7912.



mezcla se filtró sobre celita y lavó con metanol. El disolvente se evaporó y el producto se utilizó sin purificación en la reacción subsecuente.

#### Clorhidrato de (*R*)-2-metil-1-fenilpropan-1-amina, (*R*)-16

Sólido blanco, 77% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 7.75 – 7.20 (m, 5H), 3.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.39 – 1.72 (m, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>+DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 136.2, 128.8, 128.7, 128.0, 62.4, 32.6, 20.0, 18.9. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 150 (76) [M+H]<sup>+</sup>, 136 (24), 133 (100), 119 (38), 91 (25). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 150.1283; *obs.* 150.1285.

#### Compuestos 17-26:

**Metodología 1:** En un matraz de 50 mL de fondo redondo en baño de hielo se colocó la amina correspondiente (5 mmol, 1 eq) disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL, 0.25 M). Enseguida se adicionó tiofosgeno (5.5 mmol, 1.1 eq) y finalmente trietilamina (6 mmol, 1.2 eq). Terminada la adición se retiró el hielo y se dejó reaccionar por 17 h a temperatura ambiente. Tras este tiempo se adicionó una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se realizaron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 10:0 a 95:5). *Nota: Para la síntesis de los productos 18a y 22 se recomienda cambiar el orden de adición a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, tiofosgeno, amina y trietilamina. Para el isotiocianato 18d y 19d por presentar puntos de ebullición bajos, sólo se realizó la extracción y se continuó con la reacción subsecuente. Se adiciona un equivalente más de trietilamina (11 mmol, 2.2 eq) para las aminas en forma de clorhidrato.*

**Metodología 2:**<sup>156</sup> En un matraz de 50 mL de fondo redondo se colocó la amina correspondiente (2 mmol, 1 eq) disuelta en de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL, 0.1 M). Enseguida se adicionó una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y mediante una cánula se añadió tiofosgeno (2.2 mmol, 1.1 eq) a la fase orgánica. La mezcla bifásica se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Tras la separación de las dos fases, la fracción acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto se purificó por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, 10:0 a 95:5). *Nota: Esta metodología es en general mejor que la anterior; sin embargo, se tuvo conocimiento de la misma hacia el final del trabajo y sólo se empleó en los isotiocianatos 24-26.*

#### Isotiocianato de 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 17

Aceite incoloro, 90% de rendimiento. **Rf:** 0.81 (hexano/acetato de etilo, 9:1). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 141.05 (br), 134.19, 133.56 (q, *J* = 34.2 Hz), 125.93 (br), 122.65 (q, *J* = 273.2 Hz), 120.63 (hept, *J* = 3.9 Hz). **IR (película):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 2234, 2038, 1992, 1619, 1463, 1379, 1279, 1234, 1181, 1139, 1107, 892, 849, 785, 711, 698, 682. **EM (IE, 70eV):** *m/z* (%) = 271 (100) [M]<sup>+</sup>, 252 (33), 221 (8), 213 (20), 202 (11), 194 (6), 163 (6), 144 (7), 99 (5).

#### Isotiocianato de (*R*)-1-fenil-2,2,2-trifluoroetilo, (*R*)-18a

Líquido amarillo, 88% de rendimiento. **Rf:** 0.60 (hexano/acetato de etilo, 9:1). **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c 2.11, CHCl<sub>3</sub>):** -7.2°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.46 (s, 5H), 5.19 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 141.2, 130.5, 130.3, 129.2, 127.9, 122.7 (q, *J* = 282.5 Hz), 62.4 (q, *J* = 33.4 Hz). **IR (película):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3070, 3039, 2925, 2044, 1496, 1456, 1339, 1259, 1188, 1136, 871, 832, 757, 698, 632. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 218

<sup>156</sup> Welschoff, N.; Waldvogel, S. R. *Synthesis*. 2010, 3596–3601.

(5)  $[M+H]^+$ , 150 (100). **EMAR (DART/TOF)**:  $C_9H_7F_3NS = m/z [M+H]^+ \text{ calc. } 218.0251; \text{ obs. } 218.0246$ .

**Isotiocianato de (R)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetilo, (R)-18b**

Sólido ligeramente amarillo, 87% de rendimiento. **Rf**: 0.56 (hexano/acetato de etilo, 9:1). **p. f.**: 50–52 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.43, CHCl<sub>3</sub>**): +15.4°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 7.96 - 7.85$  (m, 3H), 7.78 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.69 – 7.44 (m, 3H), 6.07 (q,  $J = 6.1$  Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 141.1, 133.9, 131.0, 130.6, 129.3, 127.5, 127.0, 126.4, 126.3, 125.3, 123.2$  (q,  $J = 283.4$  Hz), 122.1, 58.5 (q,  $J = 33.8$  Hz). **IR (película)**:  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3055, 2932, 2253, 2041, 1864, 1719, 1599, 1514, 1379, 1338, 1301, 1256, 1188, 1133, 1032, 951, 916, 895, 863, 837, 797, 775, 753, 732, 694, 633$ . **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 268 (41)  $[M+H]^+$ , 209 (100), 136 (15), 117 (30). **EMAR (DART/TOF)**:  $C_{13}H_9F_3NS = m/z [M^++1] \text{ calc. } 268.0408; \text{ obs. } 268.0409$ .

**Isotiocianato de (R)-1-(9-antracenil)-2,2,2-trifluoroetilo, (R)-18c**

Sólido amarillo, 89% de rendimiento. **Rf**: 0.48 (hexano/acetato de etilo, 9:1). **p. f.**: 113–115 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1, CHCl<sub>3</sub>**): –151.6°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 8.66$  (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.72 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 6.97 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 141.5, 131.9, 131.2, 130.9, 130.3, 130.0, 129.6, 128.2, 127.4, 125.8, 125.5, 125.2, 122.1, 120.0, 57.7$  (q,  $J = 35.2$  Hz). **IR (película)**:  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3057, 2963, 2923, 2238, 2111, 2024, 1721, 1675, 1623, 1523, 1449, 1344, 1268, 1176, 1154, 1115, 1039, 1018, 961, 896, 878, 847, 827, 788, 726, 689, 599, 531, 492, 404$ . **EM (IE, 70eV)**:  $m/z$  (%) = 317 (67)  $[M]^+$ , 259 (100), 239 (30), 209 (15), 204 (13), 189 (25), 176 (8), 163 (5), 150 (4), 124 (10), 119 (5), 105 (5), 88 (11), 69 (4), 62 (3). **EMAR (DART/TOF)**:  $C_{17}H_{11}F_3NS = m/z [M+H]^+ \text{ calc. } 318.0564; \text{ obs. } 318.0556$ .

**Isotiocianato de (S)-1-feniletilo, (S)-19a**

Líquido naranja, 78% de rendimiento. **Rf**: 0.47 (hexano/acetato de etilo, 9:1).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.08, CHCl<sub>3</sub>**): +15.6° [lit.<sup>157</sup>: +16.4° (c 9.9, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 7.57 - 7.12$  (m, 5H), 4.85 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.61 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 140.1, 132.3, 128.9, 128.2, 125.4, 57.0, 24.9$ . **IR (película)**:  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3064, 3031, 2984, 2931, 2090, 1603, 1493, 1452, 1375, 1344, 1308, 1279, 1203, 1067, 1021, 949, 759, 698$ . **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 164 (1)  $[M+H]^+$ , 117 (13), 105 (100).

**Isotiocianato de (S)-1-(1-naftil)etilo, (S)-19b**

Aceite ligeramente amarillo, 98% de rendimiento. **Rf**: 0.43 (hexano/acetato de etilo, 9:1).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.32, CHCl<sub>3</sub>**): +108.6° [lit.<sup>158</sup>: *enant*-(R) –116.0°]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 8.06 - 7.90$  (m, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.73 – 7.40 (m, 4H), 5.66 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 1.83 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 135.3, 133.7, 132.4, 129.4, 129.1, 128.9, 126.7, 125.9, 125.4, 122.9, 122.1, 54.0, 23.8$ . **IR (película)**:  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3050, 2984, 2933, 2870, 2094, 1598, 1511, 1446, 1396, 1377, 1360, 1324, 1299, 1258, 1238, 111, 1118, 1076, 1023, 1000, 948, 860, 846, 799, 776, 735, 711, 688, 605$ . **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 214 (2)  $[M+H]^+$ , 155 (100), 117 (41).

**Isotiocianato de (S)-1-(9-antracenil)etilo, (S)-19c**

Sólido amarillo, 88% de rendimiento. **Rf**: 0.52 (hexano/acetato de etilo, 8:2).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 0.25, CHCl<sub>3</sub>**): –1.2°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 8.33$  (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.58 – 7.30 (m, 4H), 6.47 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta = 131.5, 129.7, 129.5, 129.1, 128.2, 126.7, 125.0, 123.2, 51.9, 22.9$ . **IR (KBr)**:  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3051, 2978, 2930, 2091, 2046, 1673, 1447$ .

<sup>157</sup> Kotynski, A.; Lesiak, K.; Stec, W. J. *Pol. J. Chem.* **1979**, 53, 2403–2407.

<sup>158</sup> Bassas, O.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1340–1351.



1362, 1310, 1154, 1119, 997, 893, 840, 786, 727, 691, 610, 583, 453, 428. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 205 (100) [M-NCS]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** C<sub>16</sub>H<sub>13</sub><sup>+</sup> =  $m/z$  [M-NCS]<sup>+</sup> *calc.* 205.1017; *obs.* 205.1026.

#### Isotiocianato de (R)-1-fenil-2-metilpropilo, (R)-20

Líquido amarillo, 82% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.78 – 7.02 (m, 5H), 4.59 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 2.34 – 1.96 (m, 1H), 0.98 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 174.0, 138.0, 128.7, 128.1, 126.5, 68.0, 36.4, 19.8, 17.7.

#### Isotiocianato de (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, (S)-21

Líquido amarillo, 92% de rendimiento. 0.52 (hexano/acetato de etilo, 9:1).  $[\alpha]_D^{25}$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>): +57.7°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.40 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.04 (m, 1H), 4.92 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 2.93 – 2.67 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 136.5, 133.4, 129.6, 128.7, 128.5, 126.6, 55.9, 31.0, 28.7, 19.5. **IR (película):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3062, 3021, 2945, 2933, 2865, 2837, 2108, 2078, 1491, 1452, 1342, 1307, 1201, 1157, 1078, 987, 927, 881, 738, 683, 604. **EM (IE, 70eV):**  $m/z$  (%) = 189 (1) [M]<sup>+</sup>, 131 (100), 116 (17), 91 (25), 77 (5).

#### Isotiocianato de (S)-1-(4-metoxifenil)etilo, (S)-22

Líquido transparente, 88% de rendimiento. **Rf:** 0.40 (hexano/acetato de etilo, 9:1).  $[\alpha]_D^{25}$  (c 2.11, CHCl<sub>3</sub>): +5.1°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.22 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 4.83 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.61 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 159.4, 132.2, 126.7, 114.2, 56.5, 55.3, 24.8. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 135 (100) [M-NCS]<sup>+</sup>.

#### Isotiocianato de (S)-1-(4-nitrofenil)etilo, (S)-23

Líquido amarillo, 95% de rendimiento. **Rf:** 0.38 (hexano/acetato de etilo, 8:2).  $[\alpha]_D^{25}$  (c 1.4, CHCl<sub>3</sub>): +5.9°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.24 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.11 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 1.74 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 147.6, 147.2, 134.7, 126.5, 124.2, 56.4, 24.9. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 209 (50) [M+H]<sup>+</sup>, 150 (100). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 209.0385; *obs.* 209.0377.

#### Isotiocianato de (R)-1-[(R)-2-isoindolin-1,3-diona]ciclohexilo, (R,R)-24

Sólido amarillo, 78% de rendimiento. **Rf:** 0.54 (hexano/acetato de etilo, 9:1). **p. f.:** 97–99 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>): –8.0°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.94 – 7.81 (m, 2H), 7.80 – 7.67 (m, 2H), 4.65 – 4.42 (m, 1H), 4.31 – 4.03 (m, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 1H), 1.94 – 1.75 (m, 3H), 1.70 – 1.55 (m, 1H), 1.50 – 1.31 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167.9, 134.1, 133.8, 131.5, 123.3, 56.8, 54.7, 33.5, 28.8, 24.8, 23.9. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 287 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 228 (72). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 287.0854; *obs.* 287.0863.

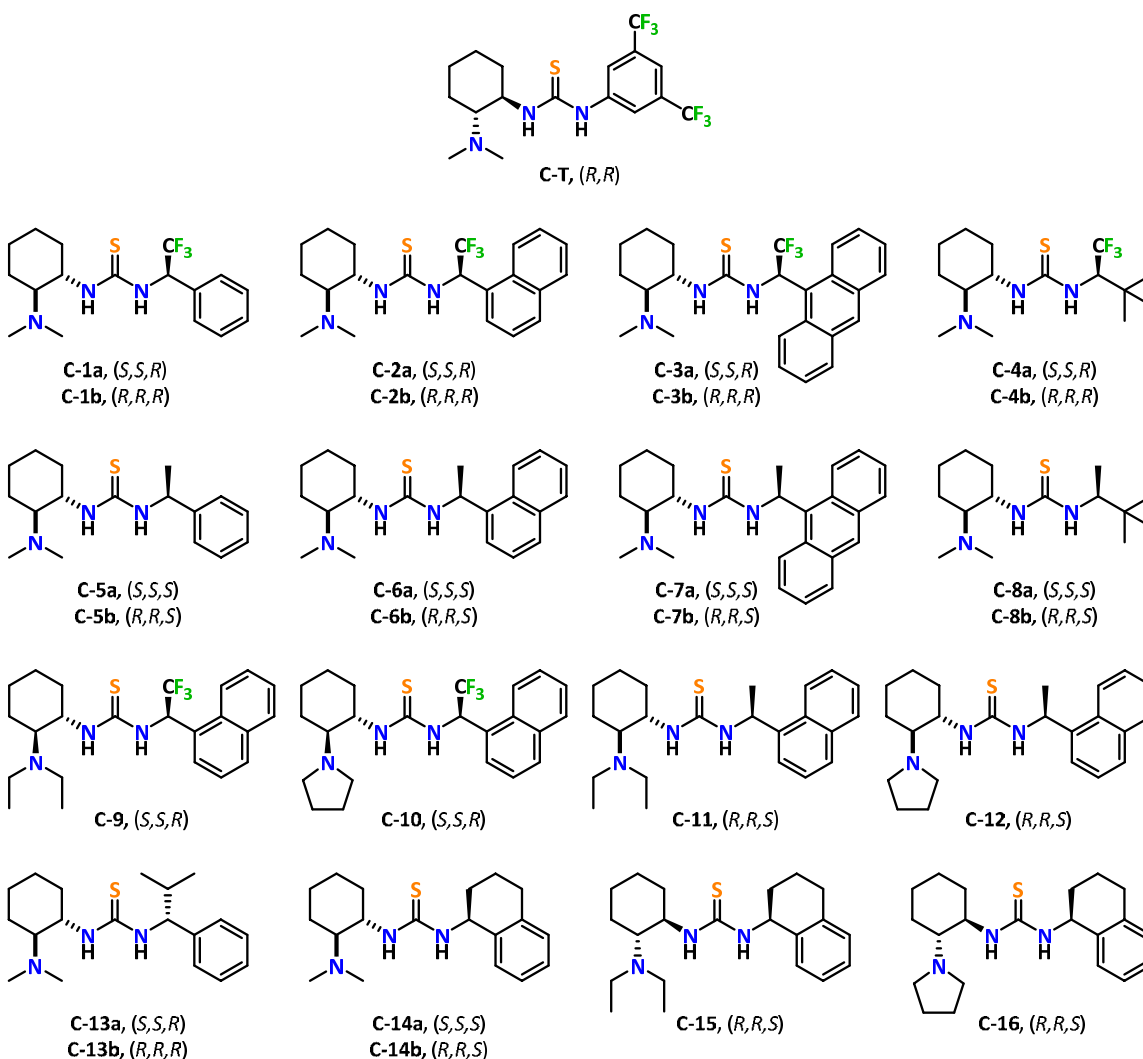
#### Isotiocianato de (R)-1-[(2S,5R)-2-isopropilo-5-metilo]ciclohexilo, (R,S,R)-25

Líquido amarillo, 95% de rendimiento. **Rf:** 0.75 (hexano/acetato de etilo, 9:1).  $[\alpha]_D^{25}$  (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>): –51.0°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 3.44 (td,  $J$  = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 2.23 – 2.02 (m, 2H), 1.79 – 1.61 (m, 2H), 1.48 – 1.33 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 1H), 1.02 – 0.87 (m, 8H), 0.82 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 162.8, 58.9, 48.6, 43.0, 34.0, 31.7, 27.6, 23.3, 21.8, 20.8, 15.8. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 198 (34) [M+H]<sup>+</sup>, 155 (64), 139 (100), 83 (51). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NS =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 198.1316; *obs.* 198.1312.

**Isotiocinato de (S)-1-[(S)-2-N,N-dimetilamino]ciclohexilo, (S,S)-26**

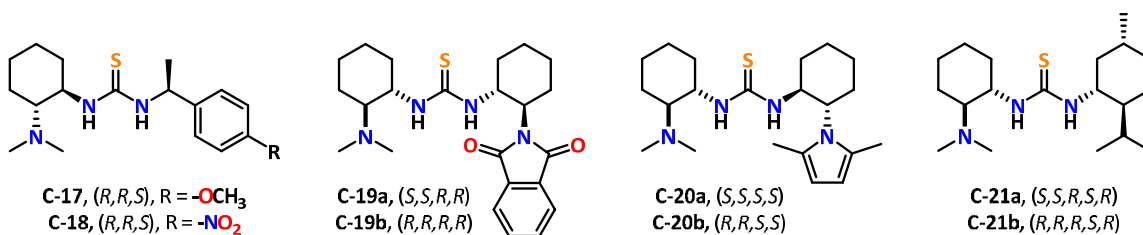
Líquido amarillo, 92% de rendimiento. **Rf**: 0.66 (hexano/acetato de etilo, 4:6. TLC Strain: KMnO<sub>4</sub>). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (**c** **0.34 y c 0.37, CHCl<sub>3</sub>**): +103.7°, *enant*-(*R,R*) -105.0° [lit.<sup>159</sup>: *enant*-(*R,R*) -99.0°]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 3.56 (td, *J* = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 3H), 1.62 – 1.48 (m, 1H), 1.29 – 1.13 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 132.7, 67.4, 58.4, 40.5, 33.7, 24.6, 24.5, 23.8. **DART (positivo)**: *m/z* (%) = 185 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 171 (21). **EMAR (DART/TOF)**: C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>S = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 185.1112; *obs.* 185.1100.

## 6.4. Síntesis de compuestos C-X



Continúa...

<sup>159</sup> Zhang, Z.-H.; Dong, X.-Q.; Tao, H.-Y.; Wang; Chun-Jiang. *ARKIVOC*. **2010**, 137–150.



### Compuestos C-X:

En un matraz de 25 mL se colocó el isotiocianato correspondiente **17-26** (2 mmol, 1 eq) y se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.7 mL, 0.3 M). Enseguida se adicionó la amina deseada **4** o **10** (2.2 mmol, 1.1 eq) y se dejó en agitación por 17 h. Pasado este tiempo se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía flash (acetato de etilo luego  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1). *Nota: Para los catalizadores C-4a, C-4b y C-8a, C-8b el isotiocianato necesario tienen un bajo punto de ebullición, después de la reacción con tiofosgeno, la mezcla de reacción se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro antes de la adición de la amina 4a.*

#### 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea, (*R,R*)-C-T

Sólido blanco, 82% de rendimiento. **Rf**: 0.38 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1). **p. f.**: 57–60 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1**,  $\text{CHCl}_3$ ):  $-34.6^\circ$  [lit.<sup>160</sup>:  $-32.7^\circ$  (*c* 0.99,  $\text{CHCl}_3$ )]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  = 8.02 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 4.04 (br, 1H), 2.59 – 2.36 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.96 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 1H), 1.37 – 1.00 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  = 180.4 (br), 141.3, 131.6 (q,  $J$  = 33.3 Hz), 123.2 (q,  $J$  = 272.5 Hz), 122.3 (br), 116.8 (hept,  $J$  = 4.1 Hz), 66.8, 55.3, 40.0 (br), 32.5, 24.8, 24.5, 21.8. **IR (KBr)**:  $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$  = 3239, 3043, 2936, 2862, 2792, 1620, 1540, 1466, 1379, 1273, 1170, 1125, 1062, 1037, 969, 939, 881, 849, 756, 701, 678, 652, 594, 561, 481. **EM (IE, 70eV)**:  $m/z$  (%) = 414 (3)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 394 (4), 368 (8), 340 (3), 335 (5), 296 (3), 271 (100), 252 (28), 221 (6), 213 (35), 202 (14), 194 (6), 163 (14), 142 (11), 125 (32), 84 (38), 71 (16), 58 (14), 46 (3). **EMAR (FAB)**:  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_3\text{S}$  =  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  *calc.* 414.1439; *obs.* 414.1444.

#### 1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]tiourea, (*S,S,R*)-C-1a

Sólido blanco, 97% de rendimiento. **Rf**: 0.35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1). **p. f.**: 136–137 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 0.55**,  $\text{CHCl}_3$ ):  $-52.5^\circ$ . **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  = 7.62 – 7.17 (m, 6H), 6.60 – 6.31 (m, 1H), 6.13 (br, 0.3H), 3.69 (br, 1H), 2.44 (br, 1H), 2.21 (s, 7H), 1.90 – 1.64 (m, 3H), 1.29 – 1.14 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  = 184.7, 133.7, 128.9, 128.8, 128.1, 124.9 (q,  $J$  = 281.8 Hz), 67.9 (br), 59.9 (q,  $J$  = 32.5 Hz), 56.8 (br), 40.6, 33.2, 29.7, 24.6, 24.5, 23.0 (br). **IR (KBr)**:  $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$  = 3274, 3068, 2936, 2860, 2827, 2787, 1537, 1452, 1380, 1318, 1234, 1211, 1170, 1114, 1068, 1034, 946, 876, 847, 754, 705, 670, 619, 558, 508, 422. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 360 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **EMAR (DART/TOF)**:  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$  =  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  *calc.* 360.1721; *obs.* 360.1717.

#### 1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletíl]tiourea, (*R,R,R*)-C-1b

Sólido blanco, 90% de rendimiento. **Rf**: 0.33 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1). **p. f.**: 55–57 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1**,  $\text{CHCl}_3$ ):  $+45.6^\circ$ . **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  = 7.74 – 7.09 (m, 6H), 6.56 – 6.29 (m, 1H), 4.57 (br, 0.5H), 3.64 (br, 1H), 2.37 (s, 7H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.96 – 1.63 (m, 3H), 1.31 – 1.11 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta$  = 184.5, 133.9, 128.9, 128.7, 128.4, 125.0 (q,  $J$  = 281.8 Hz), 67.7 (br), 60.3 (q,  $J$  = 32.1 Hz), 56.9 (br), 40.6,

<sup>160</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.

33.2, 24.6, 24.5, 23.3 (br). **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3259, 3036, 2932, 2861, 2788, 1739, 1542, 1452, 1372, 1322, 1254, 1233, 1169, 1116, 1030, 951, 873, 758, 703, 639, 558, 515, 424. **EM (IE, 70eV):**  $m/z$  (%) = 359 (2)  $[M]^+$ , 314 (18), 217 (21), 211 (18), 159 (100), 148 (24), 125 (76), 109 (49), 97 (15), 84 (68), 71 (28), 58 (22). **EMAR (DART/TOF):**  $C_{17}H_{25}F_3N_3S = m/z [M+H]^+$  *calc.* 360.1721; *obs.* 360.1715.

**1-[(1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(R)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, (S,S,R)-C-2a**

Sólido blanco, 90% de rendimiento. **Rf:** 0.36 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1). **p. f.:** 103–104 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.03,  $CHCl_3$** ):  $-8.3^\circ$ . **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 8.71 – 8.29 (m, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.73 – 7.44 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.90 – 5.53 (br, 1H), 3.75 (br, 2H), 2.32 – 1.62 (m, 10H), 1.31 – 1.11 (m, 5H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 184.5, 133.8, 131.8, 130.0, 129.7, 128.7, 127.1, 126.1, 125.5 (q,  $J$  = 282.8 Hz), 125.1, 124.9, 123.9, 67.7 (br), 56.6, 55.5 (m), 40.1, 33.1, 24.5, 24.4, 22.8. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3274, 3068, 2936, 2860, 2827, 2786, 1536, 1452, 1380, 1318, 1303, 1233, 1170, 1114, 1068, 1034, 946, 875, 847, 754, 705, 670, 619, 558, 508, 422. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 410 (100)  $[M+H]^+$ , 372(6). **EMAR (FAB):**  $C_{21}H_{27}F_3N_3S = m/z [M+H]^+$  *calc.* 410.1878; *obs.* 410.1879.

**1-[(1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(R)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, (R,R,R)-C-2b**

Sólido blanco, 87% de rendimiento. **Rf:** 0.38 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1). **p. f.:** 85–89 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.03,  $CHCl_3$** ):  $+210.8$ . **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 8.43 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.91 – 7.71 (m, 2H), 7.66 – 7.28 (m, 5H), 7.14 (br, 2H), 3.34 (br, 1H), 2.49 – 2.34 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.90 – 1.42 (m, 4H), 1.26 – 0.91 (m, 4H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 184.3, 133.9, 131.8, 130.6, 129.6, 128.8, 127.2, 126.2, 125.4 (q,  $J$  = 282.7 Hz), 125.4, 125.0, 123.8, 67.7 (br), 57.1, 55.2 (m), 40.8, 33.1, 24.6, 24.3, 23.1 (br). **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3247, 3044, 2933, 2860, 2791, 1538, 1446, 1374, 1347, 1253, 1232, 1166, 1117, 1030, 949, 874, 849, 796, 775, 750, 700, 633, 593, 534, 481, 432. **EM (IE, 70eV):**  $m/z$  (%) = 409 (3)  $[M]^+$ , 364 (22), 267 (46), 209 (75), 189 (21), 159 (27), 125 (100), 97 (18), 84(53), 58 (24). **EMAR (FAB):**  $C_{21}H_{26}F_3N_3S = m/z [M+H]^+$  *calc.* 410.1878; *obs.* 410.1873.

**1-[(1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(R)-1-(9-antraceni)-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, (S,S,R)-C-3a**

Sólido amarillo, 80% de rendimiento. **Rf:** 0.40 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1). **p. f.:** 118–121 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.02,  $CHCl_3$** ):  $+72.9^\circ$ . **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 8.85 – 8.33 (m, 3H), 8.04 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.00 – 7.83 (m, 1H), 7.76 – 7.36 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 3.64 (m, 1.26H), 2.55 – 2.30 (m, 2H), 2.32 – 2.09 (m, 7H), 1.36 – 0.92 (m, 6H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 184.4, 131.8 (br), 130.7, 129.8 (br), 127.6 (br), 127.5 (br), 125.1, 123.9 (br), 67.0, 57.2 (br), 56.0 (q,  $J$  = 32.3 Hz), 40.3, 32.7, 25.0, 24.6, 22.8 (br). **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3250, 3050, 2932, 2859, 2788, 1624, 1528, 1448, 1319, 1232, 1160, 1110, 1029, 951, 874, 785, 728, 699, 631, 588, 534, 474, 425. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 460 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (FAB):**  $C_{25}H_{29}F_3N_3S = m/z [M+H]^+$  *calc.* 460.2034; *obs.* 460.2028.

**1-[(1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(R)-1-(9-antraceni)-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, (R,R,R)-C-3b**

Sólido amarillo, 71% de rendimiento. **Rf:** 0.32 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1). **p. f.:** 119–122 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1,  $CHCl_3$** ):  $+191.1^\circ$ . **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 12.06 – 9.64 (br, 0.6H), 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (q,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 7.74 – 7.21 (m, 4H), 6.56 (br, 1H), 3.39 (br, 1H), 2.42 (s, 7H), 1.99 – 1.46 (m, 4H), 1.31 – 0.95 (m, 4H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 185.1, 132.2 (br), 131.8 (br), 130.5, 130.0 (br), 129.4 (br), 127.8, 127.5 (br), 126.0 (br), 125.1 (br), 124.8, 124.3 (br), 124.0 (br), 68.4 (br), 58.9 (br), 56.8 (q,  $J$  = 30.6 Hz), 42.1 (br), 33.0, 24.9, 24.5. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3200, 3034, 2937, 2861, 2835, 2791, 1624, 1582, 1537, 1449, 1397, 1376, 1354, 1298, 1252, 1234, 1164, 1117, 1092, 1043, 1018, 951, 877, 847, 787, 732, 702, 634, 618, 602. **EM (IE, 70eV):**  $m/z$  (%) = 459 (6)  $[M]^+$ , 317 (56), 259 (100), 248 (27),

239 (18), 209 (15), 189 (11), 142 (20), 125 (38), 84 (50), 71 (14), 58 (16), 49 (11). **EMAR (FAB):**  $C_{25}H_{29}N_3S = m/z [M^+ + 1]$  *calc.* 460.2034; *obs.* 460.2029.

**1-[(1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(R)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbut-2-il]tiourea, (S,S,R)-C-4a**

Sólido amarillo, 36% de rendimiento. **Rf:** 0.48 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1). **p. f.:** 121–125 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 0.54,  $CHCl_3$ ):  $-16.7^\circ$ . **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 6.29$  (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.32 – 2.17 (m, 1H), 2.04 – 1.66 (m, 3H), 1.37 – 1.22 (m, 4H), 1.11 (s, 9H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 185.5$ , 126.2 (q,  $J = 284.9$  Hz), 67.3, 62.8 (q,  $J = 24.9$  Hz), 55.8, 40.3, 34.5, 33.2, 27.3, 24.6, 24.5, 22.7. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} cm^{-1} = 3259$ , 2930, 2860, 1546, 1367, 1319, 1258, 1239, 1204, 1156, 1029, 949, 919, 854, 731, 707, 570, 433. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 340 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):**  $C_{15}H_{29}F_3N_3S = m/z [M+H]^+$  *calc.* 340.2034; *obs.* 340.2035.

**1-[(1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(R)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbut-2-il]tiourea, (R,R,R)-C-4b**

Sólido amarillo, 45% de rendimiento. **Rf:** 0.55 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1). **p. f.:** 160–162 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 0.57,  $CHCl_3$ ):  $+61.2^\circ$ . **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 6.59$  (br, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.29 – 2.18 (m, 1H), 1.98 – 1.69 (m, 3H), 1.34 – 1.20 (m, 4H), 1.09 (s, 9H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 185.8$ , 126.2 (q,  $J = 283.3$  Hz), 68.2, 63.5 (q,  $J = 27.4$  Hz), 57.7, 41.1, 34.6, 33.4, 27.4, 24.8, 24.6, 23.8. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} cm^{-1} = 3257$ , 3219, 3061, 2935, 2859, 2775, 1544, 1372, 1317, 1261, 1203, 1161, 1107, 1035, 947, 874, 751, 705, 565, 435. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 340 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):**  $C_{15}H_{29}F_3N_3S = m/z [M+H]^+$  *calc.* 340.2034; *obs.* 340.2028.

**1-[(1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(S)-1-feniletil]tiourea, (S,S,S)-C-5a**

Sólido blanco higroscópico, 83% de rendimiento. **Rf:** 0.25 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1.15,  $CHCl_3$ ):  $+7.6^\circ$  [lit.<sup>161</sup>: *enant*-(*R,R,R*)  $-6.0^\circ$  (*c* 0.2,  $CHCl_3$ )]. **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 8.02$  – 7.01 (m, 6H), 6.57 (br, 1H), 4.93 (br, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.68 (br, 1H), 2.29 (br, 1H), 2.07 – 1.58 (m, 9H), 1.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29 – 0.98 (m, 4H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 181.4$ , 142.9, 128.6, 127.3, 125.8, 66.6, 55.8, 53.5, 39.3, 32.6, 24.9, 24.3, 23.4 (br), 21.5 (br). **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} cm^{-1} = 3349$ , 3282, 3064, 3035, 2971, 2932, 2849, 2825, 2782, 1532, 1491, 1441, 1399, 1356, 1335, 1285, 1250, 1228, 1201, 1146, 1087, 1041, 1008, 952, 905, 879, 836, 759, 697, 609, 557, 445, 418. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 306 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (FAB):**  $C_{17}H_{28}N_3S = m/z [M+H]^+$  *calc.* 306.2004; *obs.* 306.1998.

**1-[(1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(S)-1-feniletil]tiourea, (R,R,S)-C-5b**

Sólido blanco higroscópico, 85% de rendimiento. **Rf:** 0.32 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1).  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1,  $CHCl_3$ ):  $+14.7^\circ$  [lit.<sup>161</sup>:  $+16.0^\circ$  (*c* 1.18,  $CHCl_3$ )]. **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 8.24$  – 7.36 (br, 0.5H), 7.39 – 7.06 (m, 5H), 6.24 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.83 – 1.48 (m, 3H), 1.43 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29 – 0.69 (m, 4H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 181.4$ , 143.0, 128.7, 127.4, 126.1, 67.3, 56.2, 53.7, 40.2, 32.9, 24.9, 24.5, 22.7, 22.2. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} cm^{-1} = 3259$ , 3058, 3030, 2967, 2932, 2859, 2828, 2786, 1649, 1538, 1495, 1450, 1400, 1356, 1267, 1237, 1209, 1187, 1152, 1088, 1062, 1039, 953, 873, 758, 734, 699. **EM (IE, 70eV):**  $m/z$  (%) = 306 (11)  $[M+H]^+$ , 306 (9), 260 (7), 155 (7), 125 (100), 105 (40), 84 (25), 71 (9), 58 (9). **EMAR (FAB):**  $C_{17}H_{28}N_3S = m/z [M+H]^+$  *calc.* 306.2004; *obs.* 306.2000.

**1-[(1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(S)-1-(1-naftil)etil]tiourea, (S,S,S)-C-6a**

Sólido blanco, 56% de rendimiento. **Rf:** 0.25 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1). **p. f.:** 70–73 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1,  $CHCl_3$ ):  $+36.1^\circ$ . **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta = 8.29$  – 8.04 (m, 1H), 8.04 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.29 (m, 4H),

<sup>161</sup> Zhang, Z.-H.; Dong, X.-Q.; Chen, D.; Wang, C.-J. *Chem. Eur. J* **2008**, *14*, 8780–8783.

6.36 (s, 1H), 5.74 (br, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 0.3H), 3.40 (s, 1H), 2.68 (br, 0.4H), 2.04 (m, 1H), 1.79 – 1.54 (m, 5H), 1.53 – 1.13 (m, 7H), 1.12 – 0.82 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 181.8, 138.3, 134.0, 130.8$  (br), 128.9 (br), 128.3, 126.6, 125.8, 125.7 (br), 122.7, 67.0 (br), 55.9, 50.0, 38.9, 32.8 (br), 25.0 (br), 24.4, 23.2 (br), 22.3 (br), 21.8 (br). **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3349, 3276, 3037, 2970, 2929, 2857, 2826, 2781, 1526, 1449, 1354, 1334, 1232, 1203, 1041, 951, 873, 798, 776, 724, 697, 558, 490, 447$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 356 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 155 (8), 143 (11). **EMAR (DART/TOF):**  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{S} = m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  *calc.* 356.2146; *obs.* 356.2150.

**1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-1-(1-naftil)etil]tiourea, (*R,R,S*)-C-6b**

Sólido blanco, 64% de rendimiento. **Rf:** 0.40 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1). **p. f.:** 49–52 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (**c 1,  $\text{CHCl}_3$** ): +71.7°. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.16$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 7.39 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.98 – 4.43 (br, 0.2H), 3.45 (s, 1H), 2.41 – 2.09 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.68 (d,  $J = 6.6$  Hz, 5H), 1.59 – 1.48 (m, 1H), 1.18 – 0.89 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 181.3, 138.4$  (br), 133.8, 130.9 (br), 128.7, 128.1, 126.4, 125.7, 125.3, 123.4 (br), 122.6, 67.2, 56.0, 50.0, 39.8, 32.9, 24.6, 24.3, 22.0 (br), 21.0 (br). **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3249, 3044, 2928, 2856, 2827, 2781, 1529, 1448, 1397, 1352, 1324, 1261, 1234, 1261, 1234, 1206, 1186, 1095, 1036, 951, 870, 799, 777, 725, 647, 593, 555, 479, 430$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 356 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **EMAR (DART/TOF):**  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{S} = m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  *calc.* 356.21604; *obs.* 356.2160.

**1-[(*S*)-1-(Antracen-9-il)etil]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea, (*S,S,S*)-C-7a**

Sólido amarillo, 78% de rendimiento. **Rf:** 0.47 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1). **p. f.:** 120–124 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (**c 0.24,  $\text{CHCl}_3$** ): +124.0°. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.57$  (br, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.77 – 7.33 (m, 5H), 6.25 (br, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.72 (br, 1H), 1.91 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.68 – 1.47 (m, 3H), 1.45 – 1.09 (m, 3H), 1.00 (s, 8H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 181.8, 131.9, 129.7, 129.1, 128.8, 126.6, 125.0, 123.7, 66.0, 56.5, 50.0, 38.6, 32.5, 25.1, 24.4, 22.0, 21.1$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3209, 2927, 2856, 2779, 1662, 1526, 1448, 1319, 1233, 1203, 1157, 1041, 883, 837, 788, 730, 633, 491$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 406 (32)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 247 (54), 205 (48), 201 (100), 157 (17), 143 (44). **EMAR (DART/TOF):**  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{S} = m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  *calc.* 406.2317; *obs.* 406.2297.

**1-[(*S*)-1-(Antracen-9-il)etil]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea, (*R,R,S*)-C-7b**

Sólido amarillo, 87% de rendimiento. **Rf:** 0.48 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1). **p. f.:** 135–136 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (**c 1.02,  $\text{CHCl}_3$** ): +52.6°. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.53$  (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 9.7$  Hz, 2H), 7.88 – 7.58 (br, 0.47H), 7.59 – 7.36 (m, 4H), 6.56 (s, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.13 (s, 7H), 1.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.65 (br, 2H), 1.49 – 1.35 (m, 1H), 1.26 – 1.17 (m, 2H), 1.15 – 0.96 (m, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 181.0, 131.7, 129.6, 129.0, 128.2, 126.2, 124.9, 124.2, 66.9, 55.5, 49.9, 40.0, 32.4, 24.7, 24.2, 22.3, 21.8$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 406 (62)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 372 (14), 205 (100), 143 (51). **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3243, 3047, 2929, 2858, 1753, 1533, 1448, 1316, 1251, 1160, 1041, 885, 788, 731, 553, 424$ . **EMAR (DART/TOF):**  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{S} = m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  *calc.* 406.2317; *obs.* 406.2314.

**1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-3,3-dimetilbut-2-il]tiourea, (*S,S,S*)-C-8a**

Sólido blanco, 55% de rendimiento. **Rf:** 0.29 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:10:1). **p. f.:** 106–109 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (**c 1.09,  $\text{CHCl}_3$** ): +37.6°. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.28$  (s, 1H), 6.97 (br, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.75 – 2.54 (m, 1H), 2.34 (s, 7H), 1.93 – 1.53 (m, 3H), 1.33 – 1.06 (m, 4H), 1.00 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.83 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 181.8, 66.9, 58.1, 55.2, 39.8, 34.6, 33.0, 26.3, 24.7, 24.3, 22.3, 15.8$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3277, 3066, 2932, 2860, 2777, 1536, 1473, 1446, 1344, 1270, 1242, 1201, 1119, 1090, 993, 953, 873, 852$ .



729, 672, 569, 429. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 286 (100)  $[M+H]^+$ . **EMAR (DART/TOF):**  $C_{15}H_{32}N_3S = m/z$   $[M^++1]$  *calc.* 286.2317; *obs.* 286.2329.

**1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-3,3-dimetilbut-2-il]tiourea, (*R,R,S*)-C-8b**

Sólido blanco, 57% de rendimiento. **Rf:** 0.32 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1). **p. f.:** 149–152 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1,  $CHCl_3$ ): +20.2°. **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 7.73 – 7.33 (br, 0.5H), 6.91 (s, 1H), 5.70 – 5.22 (br, 0.5H), 4.15 (br, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.82 – 2.61 (m, 1H), 2.42 (s, 7H), 2.00 – 1.65 (m, 3H), 1.43 – 1.16 (m, 4H), 1.11 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 182.1, 67.3, 58.3, 56.0, 40.3, 34.8, 33.2, 26.5, 24.9, 24.5, 23.0, 15.6. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} cm^{-1}$  = 3233, 3064, 2934, 2857, 2824, 2776, 1740, 1539, 1471, 1450, 1359, 1330, 1273, 1246, 1205, 1118, 1088, 1064, 1041, 956, 874, 725, 670, 602, 569, 517, 473, 433. **EM (IE, 70eV):**  $m/z$  (%) = 286 (4)  $[M+H]^+$ , 240 (8), 194 (2), 185 (9), 166 (2), 143 (3), 125 (100), 97 (14), 84 (33), 71 (10), 58 (10), 44 (5). **EMAR (DART/TOF):**  $C_{15}H_{32}N_3S = m/z$   $[M+H]^+$  *calc.* 286.2317; *obs.* 286.2312.

**1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dietilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etil]tiourea, (*S,S,R*)-C-9**

Sólido blanco, 87% de rendimiento. **Rf:** 0.36 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1). **p. f.:** 76–79 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1,  $CHCl_3$ ): +70.0°. **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 8.43 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (br, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.10 (m, 1H), 4.20 – 3.56 (m, 2H), 3.00 – 2.56 (m, 3H), 2.51 – 2.17 (m, 3H), 1.98 – 1.59 (m, 3H), 1.52 – 1.09 (m, 5H), 0.97 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 5H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 184.0, 134.0, 131.9, 130.0, 129.6, 128.9, 127.3, 126.3, 125.6, 125.4 (q,  $J$  = 283 Hz) 125.2, 123.9, 63.8, 56.3, 55.1 (q,  $J$  = 30.6 Hz), 44.6, 33.1. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} cm^{-1}$  = 3247, 3055, 2930, 2857, 1542, 1449, 1369, 1319, 1233, 1211, 1166, 1117, 877, 849, 796, 776, 750, 701, 633, 588, 536, 495, 433. **EM (IE, 70eV):**  $m/z$  (%) = 438 (3)  $[M+H]^+$ , 364 (13), 302 (8), 267 (47), 230 (63), 209 (100), 189 (30), 159 (43), 153 (39), 125 (28), 112 (59), 97 (48), 71 (52), 57 (55), 43 (26), 18 (21). **EMAR (DART/TOF):**  $C_{23}H_{31}F_3N_3S = m/z$   $[M+H]^+$  *calc.* 438.2191; *obs.* 438.2173.

**1-[(1*S*,2*S*)-2-(Pirrolidin-1-il)ciclohexil]-3-[(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etil]tiourea, (*S,S,R*)-C-10**

Sólido blanco, 91% de rendimiento. **Rf:** 0.37 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1). **p. f.:** 89–92 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1,  $CHCl_3$ ): +25.8°. **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 8.49 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.40 (m, 2H), 7.29 – 7.14 (m, 1H), 7.10 – 6.55 (br, 1H), 4.89 – 3.99 (br, 1H), 3.99 – 3.58 (br, 1H), 2.58 (s, 5H), 2.31 – 2.09 (m, 1H), 1.95 – 1.59 (m, 4H), 1.41 – 1.01 (m, 7H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 184.8, 134.0, 132.0, 130.0, 129.6, 128.9, 127.3, 126.3, 125.3 (q,  $J$  = 283.5 Hz), 125.5, 125.1, 124.0, 65.4, 59.0, 55.8 (d,  $J$  = 30.4 Hz), 49.4, 32.9, 25.1, 24.7, 24.5, 23.3. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} cm^{-1}$  = 3243, 3051, 2931, 2858, 1540, 1448, 1352, 1319, 1233, 1165, 1117, 1030, 952, 879, 848, 796, 776, 749, 702, 631, 591, 536, 495, 433. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 436 (100)  $[M+H]^+$ , 209 (14), 169 (53), 117 (65). **EMAR (DART/TOF):**  $C_{23}H_{29}F_3N_3S = m/z$   $[M+H]^+$  *calc.* 436.2034; *obs.* 436.2024.

**1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dietilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-1-(1-naftil)etil]tiourea, (*R,R,S*)-C-11**

Sólido blanco, 78% de rendimiento. **Rf:** 0.39 ( $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ , 90:10:1). **p. f.:** 58–59 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c** 1.07,  $CHCl_3$ ): +32.3°. **RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 8.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.38 (m, 4H), 6.79 (br, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.70 (br, 1H), 3.57 (t,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 2.79 – 2.59 (m, 1H), 2.57 – 2.37 (m, 2H), 2.32 – 2.07 (m, 3H), 1.69 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 5H), 1.62 – 1.47 (m, 1H), 1.34 – 0.93 (m, 4H), 0.76 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H). **RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  = 180.6, 137.1, 134.0, 130.6, 129.0, 128.4, 126.5, 125.8, 125.5, 122.8, 122.7, 62.9, 56.0, 50.0, 43.0, 32.8, 25.5, 24.4, 23.6, 22.1, 14.2. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} cm^{-1}$  = 3242, 3047, 2964, 2926, 2854, 1525, 1512, 1335, 1234, 1205, 1067, 797, 775, 724, 648, 592, 431. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 384 (100)  $[M+H]^+$ , 171 (15), 155 (13). **EMAR (DART/TOF):**  $C_{23}H_{34}N_3S = m/z$   $[M+H]^+$  *calc.* 384.2473; *obs.* 384.2463.

**1-[(S)-1-(1-Naftil)etil]-3-[(1S,2S)-2-(pirrolidin-1-il)ciclohexil]tiourea, (R,R,S)-C-12**

Sólido blanco, 77% de rendimiento. **Rf:** 0.37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 90–92 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (**c** 1.07, CHCl<sub>3</sub>): +52.1°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 3H), 6.72 (br, 1H), 6.18 (br, 1H), 6.03 (br, 1H), 3.77 (br, 1H), 2.59 (s, 4H), 2.21 (br, 1H), 1.78 – 1.58 (m, 9H), 1.55 – 1.31 (m, 2H), 1.31 – 0.85 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 181.3, 137.9, 133.9, 130.7, 128.9, 128.3, 126.5, 125.8, 125.4, 123.0, 122.8, 63.5, 57.7, 50.2, 48.2, 32.2, 24.4, 24.0, 23.7 (x2), 21.2. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3249, 3051, 2927, 2856, 1722, 1533, 1335, 1263, 1124, 1073, 798, 777, 727, 577, 732. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 382 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 169 (66), 155 (32). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>S = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 382.2317; *obs.* 382.2322.

**1-[(1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(R)-2-metil-1-fenilpropil]tiourea, (S,S,R)-C-13a**

Sólido amarillo, 90% de rendimiento. **Rf:** 0.51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 92–96 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (**c** 0.94, CHCl<sub>3</sub>): –12.8°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.44 – 7.17 (m, 5H), 6.81 (br, 1H), 5.40 (br, 1H), 4.92 (br, 1H), 4.01 (br, 1H), 2.75 – 2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.33 – 2.18 (m, 1H), 2.08 – 1.78 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.38 – 1.15 (m, 4H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 181.5 (br), 141.0 (br), 128.3, 127.4, 127.2, 67.1, 64.2, 55.3, 40.0, 34.0, 32.7, 24.6, 24.3, 22.4, 19.4, 19.0. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3272, 3056, 2926, 2854, 1533, 1449, 1364, 1308, 1269, 1210, 1095, 1029, 952, 873, 744, 698, 665, 569, 532, 486. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 334 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>S = *m/z* [M<sup>+</sup>+1] *calc.* 334.2317; *obs.* 334.2324.

**1-[(1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(R)-2-metil-1-fenilpropil]tiourea, (R,R,R)-C-13b**

Sólido amarillo, 79% de rendimiento. **Rf:** 0.56 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 186–189 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (**c** 2.04, CHCl<sub>3</sub>): –7.2°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.61 (m, 2H), 7.26 (m, 5H), 5.30 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.37 – 2.21 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.43 – 1.22 (m, 4H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 182.1, 141.3, 128.3, 127.4, 127.1, 67.2, 63.9, 54.5 (br), 39.4, 34.1, 32.8, 24.6, 24.2, 22.9 (br), 19.6, 18.9. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3255, 3058, 2922, 2854, 1552, 1449, 1366, 1314, 1214, 1169, 1031, 990, 874, 755, 702, 617, 568, 526. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 334 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>S = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 334.2317; *obs.* 334.2306.

**1-[(1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]tiourea, (S,S,S)-C-14a**

Sólido blanco, 79% de rendimiento. **Rf:** 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 68–69 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (**c** 1, CHCl<sub>3</sub>): –114.8°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.07 (br, 1H), 7.65 – 6.84 (m, 4H), 6.42 (br, 1H), 5.51 (br, 1H), 3.64 (br, 1H), 2.78 (br, 2H), 2.56 – 2.19 (m, 3H), 2.17 – 1.65 (m, 13H), 1.20 (br, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 182.1, 137.3, 136.6, 129.2, 128.9, 127.1, 126.0, 67.6, 56.0, 52.5, 40.0, 33.3, 29.7, 29.2, 24.6, 24.5, 22.6, 19.8. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3252, 3019, 2927, 2856, 2785, 1530, 1448, 1357, 1318, 1265, 1237, 1208, 1077, 1035, 948, 872, 851, 773, 742, 705, 653, 559, 479, 438. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 332 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (FAB<sup>+</sup>):** C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>S = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 332.2160; *obs.* 332.2156.

**1-[(1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]tiourea, (R,R,S)-C-14b**

Sólido blanco, 76% de rendimiento. **Rf:** 0.37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 55–58 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (**c** 1, CHCl<sub>3</sub>): +16.4°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.94 (br, 1H), 7.54 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 6.96 (m, 3H), 6.29 (br, 1H), 5.33 (br, 1H), 3.50 (br, 1H), 2.79 (br, 2H), 2.49 – 2.19 (m, 2H), 2.06 (s, 8H), 1.87 – 1.55 (m, 5H), 1.36 – 1.04 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 182.4, 137.4, 136.8, 129.1, 127.2, 126.2, 67.6, 56.2, 52.8, 40.1, 33.4, 29.5, 29.3, 24.8, 24.6, 22.2, 20.2. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3244, 3020, 2927, 2856, 2781, 1526, 1448,



1357, 1319, 1265, 1235, 1206, 1150, 1078, 1038, 948, 872, 850, 775, 742, 705, 651, 597, 558, 480, 439. **EM (IE, 70eV):**  $m/z$  (%) = 331 (6) [M]<sup>+</sup>, 155 (8), 146 (8), 125 (100), 98 (8), 84 (27), 71 (9), 58 (9). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>S =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 332.2160; *obs.* 332.2152.

**1-[(1R,2R)-2-(Diethylamino)ciclohexil]-3-[(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]tiourea, (R,R,S)-C-15**

Sólido amarillo, 83% de rendimiento. **Rf:** 0.51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>):** –11.7°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.40 – 7.29 (m, 1H), 7.24 – 7.02 (m, 3H), 6.96 – 6.65 (br, 1H), 6.57 – 6.27 (br, 1H), 5.68 – 4.93 (br, 1H), 3.80 – 3.48 (br, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.70 – 2.47 (m, 3H), 2.45 – 2.27 (m, 2H), 2.26 – 2.10 (m, 1H), 1.98 – 1.78 (m, 5H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.38 – 1.09 (m, 6H), 0.97 (t, *J* = 6.9 Hz, 5H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 181.9, 137.4, 136.7, 129.2, 128.6, 127.4, 126.3, 63.8, 55.9, 52.5, 43.2, 33.4, 30.0, 29.2, 25.6, 24.6, 24.0, 20.3, 14.1. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3259, 3055, 2925, 2855, 1529, 1447, 1360, 1321, 1206, 1174, 1068, 1003, 865, 742, 556, 439. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 360 (100) [M]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>S =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 360.2473; *obs.* 360.2483.

**1-[(1R,2R)-2-(Pirrolidin-1-il)ciclohexil]-3-[(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]tiourea, (R,R,S)-C-16**

Sólido amarillo, 85% de rendimiento. **Rf:** 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 65–67 °C. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c 1.02, CHCl<sub>3</sub>):** +30.5°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 9.34 – 7.80 (br, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 1H), 7.20 – 7.00 (m, 3H), 6.58 – 6.17 (br, 1H), 5.68 – 5.18 (br, 1H), 3.81 – 3.54 (br, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 2H), 2.72 – 2.52 (m, 4H), 2.48 – 2.19 (br, 2H), 2.06 – 1.38 (m, 11H), 1.33 – 1.14 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 182.6, 137.4, 136.8, 129.1, 128.2, 127.2, 126.2, 64.3, 57.9, 53.5, 53.2, 48.3, 33.1, 29.8, 29.4, 24.7, 24.5, 23.4, 20.7. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3250, 3056, 2925, 2855, 1529, 1448, 1321, 1232, 1153, 1077, 875, 742, 703, 545, 440. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 358 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>S =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 358.2317; *obs.* 358.2317.

**1-[(1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(S)-1-(4-metoxifenil)etil]tiourea, (R,R,S)-C-17**

Sólido blanco higroscópico, 90% de rendimiento. **Rf:** 0.49 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c 0.91, CHCl<sub>3</sub>):** +3.8°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27 – 1.06 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 182.0, 159.0, 152.2, 127.3, 114.2, 67.4, 56.3, 55.4, 53.3, 40.2, 32.9, 24.9, 24.5, 22.1, 15.7. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 336 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 143 (18), 135 (11). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>OS =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 336.2110; *obs.* 336.2111.

**1-[(1R,2R)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(S)-1-(4-nitrofenil)etil]tiourea, (R,R,S)-C-18**

Sólido amarillo, 98% de rendimiento. **Rf:** 0.49 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 59–60 °C. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c 1, CHCl<sub>3</sub>):** +90.4°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 9.07 (br, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.28 (s, 8H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.22 – 1.13 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 183.1, 151.6, 147.0, 127.1, 124.0, 67.9, 56.5, 53.5, 40.5, 33.3, 24.7, 24.5, 22.6, 22.4. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 351 (17) [M+H]<sup>+</sup>, 143 (100). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 351.1855; *obs.* 351.1850.

**1-[(1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(1R,2R)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)ciclohexil]tiourea, (S,S,R,R)-C-19a**

Sólido amarillo, 77% de rendimiento. **Rf:** 0.44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 158–160 °C. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c 1, CHCl<sub>3</sub>):** –80.0°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 6.27 (br, 1H), 4.75

(br, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 1H), 3.51 (br, 2H), 2.64 – 2.40 (m, 2H), 2.28 (s, 7H), 2.13 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.69 (m, 5H), 1.66 – 1.45 (m, 2H), 1.41 – 1.02 (m, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 182.5, 168.9, 134.0, 132.1, 123.0, 67.5, 56.0, 55.2, 53.6, 40.3, 33.3, 33.0, 28.9, 25.5, 24.9, 24.7, 24.5, 22.9. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  *cm*<sup>-1</sup> = 3345, 3289, 2927, 2855, 2774, 1765, 1694, 1525, 1449, 1367, 1271, 1146, 1086, 1063, 868, 719, 640, 585, 529. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 429 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 287 (19), 143 (69). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 429.2324; *obs.* 429.2335.

**1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)ciclohexil]tiourea,  
(*R,R,R,R*)-C-19b**

Sólido amarillo, 97% de rendimiento. **Rf:** 0.37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 152–154 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (**c 1, CHCl<sub>3</sub>**): –60.6°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.87 – 7.74 (m, 2H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 6.79 – 6.59 (br, 1H), 5.09 – 4.90 (m, 1H), 4.29 – 4.14 (m, 1H), 4.08 – 3.91 (m, 1H), 3.20 – 3.06 (m, 1H), 2.63 (s, 6H), 2.30 – 2.16 (m, 1H), 2.05 – 1.75 (m, 5H), 1.72 – 1.12 (m, 10H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 181.8, 168.9, 133.7, 132.2, 123.2, 66.6, 55.2, 54.8, 54.1, 39.5, 32.8, 32.5, 28.7, 25.6, 24.7, 24.6, 24.2, 22.5. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  *cm*<sup>-1</sup> = 3243, 2929, 2857, 1767, 1704, 1537, 1327, 1146, 1084, 995, 869, 716, 638, 528. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 429 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 143 (23). **EMAR (DART/TOF):** C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 429.2324; *obs.* 429.2334.

**1-[(1*S*,2*S*)-2-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)ciclohexil]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea,  
(*S,S,S,S*)-C-20a**

Sólido café claro, 89% de rendimiento. **Rf:** 0.29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 83–85 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (**c 0.55, CHCl<sub>3</sub>**): +8.7°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.64 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.98 – 3.73 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.70 – 2.48 (m, 1H), 2.42 – 2.13 (m, 12H), 1.98 – 1.59 (m, 8H), 1.52 – 1.31 (m, 3H), 1.24 – 1.10 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 182.0, 128.3 (x2), 107.8, 105.9, 66.5, 59.4, 56.3, 54.9, 39.6 (x2), 33.7, 32.9, 32.4, 26.0, 24.8, 24.6, 24.3, 22.0, 15.0, 13.6. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 377 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>S = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 377.2739; *obs.* 377.2743.

**1-[(1*R*,2*R*)-2-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)ciclohexil]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea,  
(*R,R,S,S*)-C-20b**

Sólido café claro, 91% de rendimiento. **Rf:** 0.31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 72–74 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (**c 0.51, CHCl<sub>3</sub>**): –8.4°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.63 (br, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.40 – 3.94 (br, 1H), 3.93 – 3.73 (m, 1H), 3.72 – 3.36 (br, 1H), 2.61 – 2.14 (m, 12H), 2.07 – 1.57 (m, 8H), 1.52 – 0.92 (m, 8H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 181.5, 128.9, 128.0, 107.9, 105.6, 67.2, 59.8, 56.1, 55.8, 40.4, 34.0, 32.4, 32.2, 26.0, 24.9, 24.8, 24.5, 23.0, 15.2, 13.7. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 377 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>S = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 377.2739; *obs.* 377.2731.

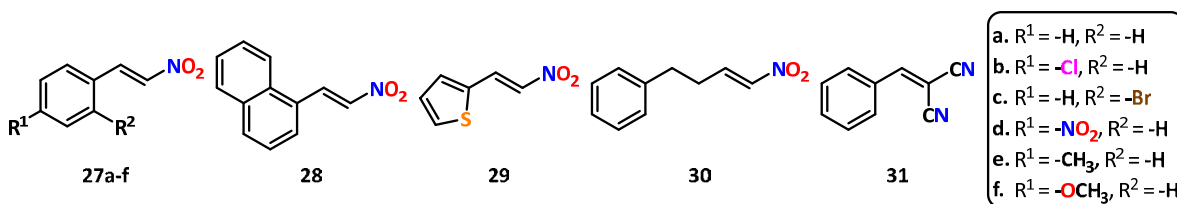
**1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil]tiourea,  
(*S,S,R,S,R*)-C-21a**

Sólido blanco, 86% de rendimiento. **Rf:** 0.39 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.:** 62–65 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (**c 0.52, CHCl<sub>3</sub>**): –73.5°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 6.36 (s, 1H), 3.99 (br, 1H), 3.71 (br, 1H), 2.85 – 2.52 (m, 3H), 2.38 (s, 7H), 2.18 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.76 – 1.67 (m, 3H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.31 – 1.12 (m, 7H), 0.93 – 0.90 (m, 6H), 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 181.8, 67.7, 56.0, 55.2, 48.3, 42.3, 40.1, 34.6, 33.3, 31.8, 26.8, 24.8, 24.5, 23.8, 22.2, 21.2, 16.5. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 340 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF):** C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>S = *m/z* [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 340.2786; *obs.* 340.2784.

**1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil]tiourea, (R,R,R,S,R)-C-21b**

Sólido blanco, 83% de rendimiento. **Rf**: 0.31 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>4</sub>OH, 90:10:1). **p. f.**: 91–93 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (c 0.49, CHCl<sub>3</sub>): –40.2°. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 7.52 – 7.39 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.69 – 4.51 (m, 1H), 4.26 – 4.11 (m, 1H), 3.37 – 3.20 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.39 – 2.23 (m, 1H), 2.08 – 1.60 (m, 7H), 1.46 – 1.04 (m, 9H), 0.88 – 0.78 (m, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 181.6, 67.4, 55.3, 55.0, 48.1, 42.5, 39.8, 34.5, 33.4, 31.8, 26.9, 24.7, 24.4, 23.9, 22.6, 22.2, 21.3, 16.7. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 340 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **EMAR (DART/TOF)**: C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>S =  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> *calc.* 340.2786; *obs.* 340.2789.

## 6.5. Síntesis de compuestos 27-31



### Compuesto 27-29:<sup>162</sup>

En un matraz de bola de dos bocas con termómetro, embudo de separación y en baño de hielo se colocó nitrometano (180 mmol, 1 eq), el benzaldehído correspondiente (180 mmol, 1 eq) y metanol (36 mL, 5 M). Una solución de NaOH se preparó disolviendo (189 mmol, 1.05 eq) en 18 mL de agua y se enfrió. Luego se diluyó con 18 mL de hielo. La solución se adicionó lentamente a través del embudo, de tal manera que se mantuvo la temperatura entre 10–15 °C. Un sólido blanco comienza a precipitar, lo que dificulta la agitación, por lo que se recomienda adicionar 5 mL más de metanol. Tras 15 min de agitación se adicionó a la mezcla de 100–125 mL de agua con hielo. Una solución de HCl 1:1.5 con hielo se coloca en un vaso de precipitados de 500 mL y la mezcla de reacción se vierte gota a gota sobre esta solución (hacerlo de la manera inversa conlleva a la formación de un aceite del nitroalcohol). Un sólido cristalino comienza a precipitar. El sólido se filtra y lava con agua hasta remover residuos del ácido. El producto crudo se llevó a columna cromatográfica y enseguida se recrystalizó de etanol.

### (*E*)-(2-Nitrovinil)benceno ( $\beta$ -Nitroestireno), 27a

Sólido amarillo, 58% de rendimiento. **p. f.**: 44–46 °C [lit.<sup>163</sup>: 50–51 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 7.99 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.40 (m, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 139.2, 137.2, 132.3, 130.2, 129.5, 129.3. **IR (KBr)**:  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3109, 3044, 2955, 2915, 2828, 1823, 1810, 1631, 1601, 1577, 1511, 1494, 1448, 1331, 1295, 1263, 1200, 1183, 1162, 1075, 1046, 1021, 968, 921, 900, 840, 766, 682, 593, 534, 488. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 150 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 107 (13).

### (*E*)-1-Cloro-4-(2-nitrovinil)benceno, 27b

Sólido amarillo, 41% de rendimiento. **p. f.**: 99–101 °C [lit.<sup>164</sup>: 112 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 7.96

<sup>162</sup> Worrall, D. E. *Org. Synth.* **1929**, 9, 66–68.

<sup>163</sup> Groszek, G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, 42, 373–378.

<sup>164</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119–125.

(d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 4H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 138.4, 137.8, 137.6, 130.4, 129.9, 128.7$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3107, 3044, 2960, 2915, 2819, 1632, 1586, 1564, 1487, 1402, 1330, 1258, 1181, 1116, 1085, 1008, 1008, 964, 853, 818, 741, 539, 495, 450$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 184 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 140 (10).

**(E)-1-Bromo-2-(2-nitrovinil)benceno, 27c**

Sólido amarillo, 38% de rendimiento. **p. f.:** 74–76 °C [lit.<sup>165</sup>: 82–87 °C]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.38$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.28 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 139.0, 137.7, 134.1, 133.0, 130.5, 128.6, 128.2, 126.4$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3116, 3056, 2833, 1630, 1582, 1559, 1498, 1462, 1431, 1335, 1285, 1202, 1111, 1021, 971, 949, 838, 755, 739, 658, 595, 550, 503, 442$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 229 (98)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 227 (100).

**(E)-1-Nitro-4-(2-nitrovinil)benceno, 27d**

Sólido amarillo, 37% de rendimiento. **p. f.:** 193–195 °C [lit.<sup>166</sup>: 203–204 °C (descomp)]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ ):**  $\delta = 8.32 - 8.24$  (m, 2H), 8.15 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 8.05 – 7.97 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ ):**  $\delta = 147.8, 139.4, 135.4, 135.0, 129.2, 122.7$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3109, 3051, 1638, 1600, 1524, 1409, 1382, 13338, 1260, 1198, 1110, 1010, 964, 867, 836, 739, 705, 669, 631, 546, 518, 484, 435$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 195 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(E)-1-Metil-4-(2-nitrovinil)benceno, 27e**

Sólido amarillo, 23% de rendimiento. **p. f.:** 90–92 °C [lit.<sup>166</sup>: 92–94 °C]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.98$  (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 143.2, 139.3, 136.5, 130.3, 129.3, 127.5, 21.8$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3106, 2924, 2290, 1629, 601, 1567, 1495, 1414, 1331, 1261, 1207, 1182, 1121, 1042, 962, 943, 804, 721, 551, 219, 492$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 164 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 121 (15).

**(E)-1-Metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno, 27f**

Sólido naranja, 34% de rendimiento. **p. f.:** 75–77 °C [lit.<sup>167</sup>: 81–82 °C]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.97$  (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 3H), 7.00 – 6.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 163.1, 139.1, 135.2, 131.3, 122.7, 115.1, 55.7$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3106, 2936, 2905, 2836, 1621, 1598, 1567, 1489, 1422, 1326, 1304, 1247, 1247, 1169, 1119, 1026, 966, 827, 806, 777, 633, 557, 541, 516, 450, 415$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 180 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 137 (8).

**(E)-1-(2-Nitrovinil)naftaleno, 28**

Sólido amarillo, 31% de rendimiento. **p. f.:** 72–74 °C [lit.<sup>167</sup>: 84 °C]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.82$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.69 – 7.57 (m, 3H), 7.56 – 7.45 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 138.6, 136.2, 133.9, 132.7, 131.7, 129.2, 127.9, 127.1, 126.9, 126.5, 125.5, 123.1$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 200 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**(E)-2-(2-Nitrovinil)tiofeno, 29**

Sólido café, 28% de rendimiento. **p. f.:** 70–73 °C [lit.<sup>168</sup>: 78–79 °C]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.16$  (d,  $J$

<sup>165</sup> Jakubec, P.; Cockfield, D. M.; Hynes, P. S.; Cleator, E.; Dixon, D. J. *Tetrahedron Asymmetry*. **2011**, *22*, 1147–1155.

<sup>166</sup> Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Takenaka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 3320–3336.

<sup>167</sup> Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Eshghi, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8295–8298.

<sup>168</sup> Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438–2439.

= 13.4 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 2H), 7.22 – 7.09 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 135.4, 134.8, 133.9, 132.2, 131.8, 129.0$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 156 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 113 (92).

#### Compuesto 30:<sup>169</sup>

En un matraz de 50 mL, una mezcla del 3-fenilpropenal (20 mmol, 1 eq) y nitrometano (24 mmol, 1.2 eq) en metanol (12 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de NaOH (44 mmol, 2.2 eq) en agua (1.5 mL). Se añadió más metanol (8 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h. Tras este tiempo, se añadió agua (20 mL) y la solución resultante se vertió en HCl 1:1 (40 mL). La mezcla se agitó por otros 15 min. Posteriormente, la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evaporó. El residuo se redisolvió en diclorometano (5 mL) y se añadió DMAP (1 mmol, 0.05 eq) y anhídrido acético (4 mL). La mezcla se dejó agitar por 3 h. Transcurrido el tiempo, la mezcla se extrajo con diclorometano (3  $\times$  15 mL) y las fases orgánicas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por columna cromatográfica (hexano/éter, 8:1).

#### (E)-(4-Nitrobut-3-en-1-il)benceno, 30

Líquido amarillo, 38% de rendimiento. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.34 - 7.14$  (m, 6H), 6.93 (dt,  $J = 13.4, 1.5$  Hz, 1H), 2.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.62 – 2.49 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 141.5, 140.0, 139.7, 128.7, 128.3, 126.6, 33.9, 30.1$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 178 (81)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 133 (100), 117 (56).

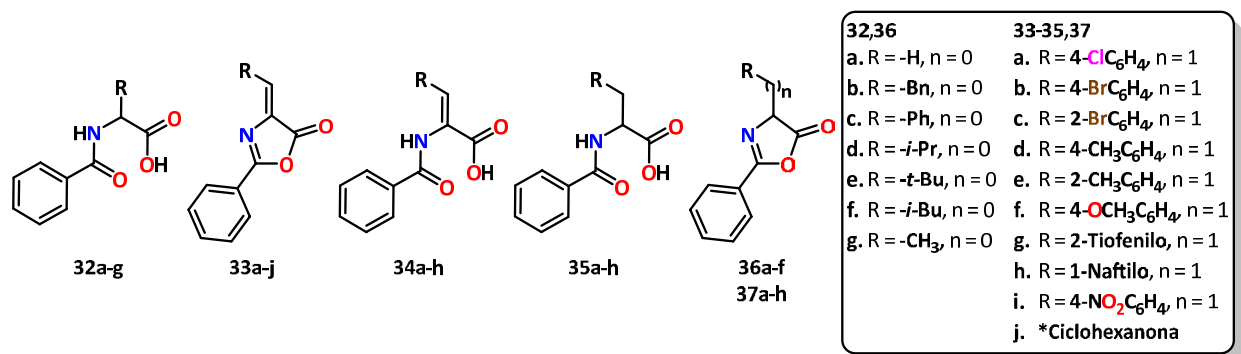
#### Compuesto 31:<sup>170</sup>

En un matraz de 25 mL de fondo redondo se mezcló benzaldehído (20 mmol, 1 eq) con malononitrilo (20 mmol, 1 eq), y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto se secó al vacío a 100 °C y se recristalizó de diclorometano/hexano.

#### 2-Bencilidenmalononitrilo, 31

Sólido café, 77% de rendimiento. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.91$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 160.4, 134.8, 131.0, 130.9, 129.8, 114.0, 112.8, 82.7$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 155 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 113 (25), 85 (21).

## 6.6. Síntesis de compuestos 32-37



<sup>169</sup> Kiyokawa, K.; Nagata, T.; Hayakawa, J.; Minakata, S. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1280–1285.

<sup>170</sup> Kaupp, G.; Reza Naimi-Jamal, M.; Schmeyers, J. *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 3753–3760.

**Compuestos 32:**<sup>171,172</sup>

En un matraz Erlenmeyer de 100 mL se disolvió el aminoácido correspondiente (70 mmol, 1 eq) en NaOH 10% (50 mL, 1.4 M). Enseguida se adicionó en porciones el cloruro de benzoilo (77 mmol, 1.1 eq) con agitación vigorosa y se dejó reaccionar por 6 h. Enseguida se añadió hielo (50 g) y se acidificó con HCl concentrado hasta  $\text{pH} \leq 2$ . El sólido formado se filtró a vacío y se recristalizó de agua. Sólo de ser necesario se purifica por columna con *i*-PrOH:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH como eluyente.<sup>173</sup>

**N-Benzoilglicina (Ácido hipúrico), 32a**

Sólido blanco, 93% de rendimiento. **p. f.:** 190–191 °C [lit.<sup>174</sup>: 186–187 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  = 7.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 4.10 (s, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  = 173.11, 170.48, 135.12, 132.86, 129.55, 128.36, 42.26. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  *cm*<sup>-1</sup> = 3337, 3068, 2936, 1740, 1685, 1601, 1552, 1488, 1415, 1394, 1298, 1177, 1076, 1026, 998, 940, 846, 804, 720, 691, 659, 628, 542, 433. **EM (IE, 70eV):** *m/z* (%) = 180 (2) [M+H]<sup>+</sup>, 134 (20), 105 (100), 77 (39).

**N-Benzoilfenilalanina, 32b**

Sólido blanco, 93% de rendimiento. **p. f.:** 135–138 °C [lit.<sup>175</sup>: 142–143 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 12.37 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.58–7.17 (m, 8H), 4.84–4.54 (m, 1H), 3.36–2.98 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 173.2, 166.4, 138.3, 134.0, 131.4, 129.1, 128.2, 128.2, 127.4, 126.4, 54.3, 36.3. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  *cm*<sup>-1</sup> = 3324, 2825, 2482, 1715, 1606, 1571, 1535, 1491, 1438, 1325, 1265, 1226, 1188, 1100, 1026, 968, 930, 755, 722, 698, 667, 599, 552, 495, 479, 425. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 270 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Ácido 2-benzamido-2-fenilacético, 32c**

Sólido blanco, 88% de rendimiento. **p. f.:** 177–178 °C [lit.<sup>176</sup>: 178.0–178.5 °C (descomp)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  = 7.91–7.79 (m, 2H), 7.56–7.29 (m, 8H), 5.69 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  = 173.74, 169.91, 138.08, 135.15, 132.87, 129.77, 129.51, 129.36, 128.96, 128.59, 58.63. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  *cm*<sup>-1</sup> = 3314, 3061, 2837, 2653, 1699, 1636, 1528, 1492, 1416, 1349, 1288, 1224, 1189, 935, 801, 719, 692, 668, 630, 536, 481, 404. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 256 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 210 (8).

**N-Benzoilvalina, 32d**

Sólido blanco, 89% de rendimiento. **p. f.:** 95–99 °C [lit.<sup>177</sup>: 113 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  = 7.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.60–7.52 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.51 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.37–2.20 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):**  $\delta$  = 174.95, 170.66, 132.76, 129.53, 128.50, 59.84, 31.77, 19.70, 18.86. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  *cm*<sup>-1</sup> = 3363, 3063, 2962, 933, 2876, 2665, 2559, 1723, 1683, 1623, 1576, 1535, 1491, 1414, 1354, 1289, 1268, 1206, 1182, 1156, 1125, 1040, 908, 802, 704, 685, 636, 612, 548, 512, 424. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 222 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 176 (69), 123 (44).

<sup>171</sup> Mesaik, M. A.; Rahat, S.; Khan, K. M.; Zia-Ullah; Choudhary, M. I.; Murad, S.; Ismail, Z.; Atta-ur-Rahman; Ahmad, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2049–2057.

<sup>172</sup> Weber, M.; Jautze, S.; Frey, W.; Peters, R. *Chem. Eur. J* **2012**, *18*, 14792–14804.

<sup>173</sup> Mota, A. J.; Castellanos, E.; Juaristi, E. *Org. Prep. Proced. Int.* **2003**, *35*, 414–417.

<sup>174</sup> Shakhidoyatov, K. M.; Genjemuratova, G. P.; Oripov, E. *Chem. Nat. Compo.* **2006**, *42*, 718–723.

<sup>175</sup> Schuller, W. H.; Niemann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1644–1646.

<sup>176</sup> Steiger, R. E. *J. Org. Chem.* **1944**, *9*, 396–400.

<sup>177</sup> Dean, B. M.; Mijović, M. P. V.; Walker, J. *J. Chem. Soc.* **1961**, 3394–3400.



**Ácido 2-benzamido-3,3-dimetilbutanoico, 32e**

Sólido blanco, 87% de rendimiento. **p. f.:** 164–165 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.61 – 7.40 (m, 3H), 4.56 (s, 1H), 1.11 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 174.26, 170.50, 135.62, 132.79, 129.57, 128.48, 62.37, 35.35, 27.30. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3361, 3066, 2966, 2904, 2870, 2693, 2579, 2359, 1719, 1620, 1537, 1491, 1420, 1368, 1333, 1301, 1215, 1173, 1085, 960, 921, 847, 797, 703, 686, 595, 477, 417. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 236 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 218 (11).

**N-Benzoil leucina, 32f**

Sólido blanco, 88% de rendimiento. **p. f.:** 115–117 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 12.90 (br, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 2H), 1.86 – 1.53 (m, 3H), 0.90 (dd, *J* = 12.4, 6.3 Hz, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 174.22, 167.32, 132.83, 130.78, 129.26, 128.54, 50.87, 24.56, 22.94, 21.16. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3068, 2949, 2871, 2824, 2662, 2604, 2550, 2362, 1676, 1579, 1451, 1419, 1322, 1287, 1181, 1126, 1070, 1024, 929, 805, 702, 664, 545, 430. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 236 (100) [M<sup>+</sup>+1], 123 (18).

**N-Benzoilalanina, 32g**

Sólido blanco, 89% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 1H NMR (300 MHz, Methanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 4.61 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ = 176.3, 170.1, 135.3, 132.8, 129.5, 128.5, 50.0, 17.5. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3366, 3067, 2879, 2818, 2672, 2548, 1680, 1622, 1543, 1450, 1418, 1287, 1210, 1179, 1121, 926, 891, 804, 703, 664, 627, 547, 438.

**Compuestos 33:<sup>178</sup>**

En un matraz de 100 mL de fondo redondo se colocó el benzaldehído adecuado (15 mmol, 1 eq), ácido hipúrico **32a** (18 mmol, 1.2 eq), anhídrido acético (52.5 mmol, 3.5 eq) y acetato de sodio (15 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó y calentó a la temperatura y tiempo especificado (**Tabla 18**). Enseguida, la disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió una mezcla etanol/agua 1:1 (20 mL) y se agitó por 1 h. A continuación, el sólido formado se filtró y se lavó con una mezcla etanol/agua (20 mL). Finalmente, se disolvió el sólido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó. *Nota: Para el experimento 33h se adicionó el anhídrido disuelto en 20 mL de THF y se eliminó antes de adicionar mezcla etanol/agua.*

**Tabla 18.** Condiciones de reacción para la síntesis de Erlenmeyer-Plöchl.

#	R	Oxazolona	Temp. (°C)	Tiempo de Reacción (h)	Rend. (%)
1	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>33a</b>	60	0.5	79
2	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>33b</b>	60	0.5	86
3	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>33c</b>	95	5	71
4	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>33d</b>	95	3	65
5	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>33e</b>	60	1	43
6	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>33f</b>	95	5	64
7	2-Tiofenil	<b>33g</b>	95	1	73
8	1-Naftil	<b>33h</b>	66	0.2	41
9	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>33i</b>	60	0.5	89
10	Ciclohexanona	<b>33j<sup>a</sup></b>	60	3	21

<sup>178</sup> Khan, K. M.; Mughal, U. R.; Khan, M. T. H.; Zia-Ullah; Perveen, S.; Iqbal Choudhary, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6027–6033.

**(Z)-4-(4-Clorobenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33a**

Sólido amarillo, 79% de rendimiento. **p. f.:** 191–193 °C [lit.<sup>179</sup>: 193–195 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.20 – 8.09 (m, 4H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167.5, 164.0, 137.4, 133.8, 133.7, 133.6, 132.1, 130.1, 129.4, 129.1, 128.6, 125.6. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3087, 3062, 3041, 1791, 1766, 1651, 1584, 1553, 1484, 1447, 1406, 1359, 1322, 1298, 1232, 1157, 1090, 1068, 979, 885, 862, 823, 776, 690, 620, 593, 554, 487, 459, 438. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 284 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**(Z)-4-(4-Bromobenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33b**

Sólido amarillo, 86% de rendimiento. **p. f.:** 202–204 °C [lit.<sup>179</sup>: 204–206 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  8.07 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 8.02 (s,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.67 – 7.38 (m, 5H), 7.07 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> + DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.6, 163.3, 133.2, 133.1, 131.8, 131.6, 129.4, 128.5, 127.8, 125.2, 124.7. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3085, 3039, 2044, 1790, 1766, 1649, 1581, 1555, 1483, 1448, 1402, 1360, 1324, 1299, 1232, 1157, 1102, 1068, 1000, 979, 892, 860, 820, 776, 691, 666, 580, 554, 484, 437. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 329 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**(Z)-4-(2-Bromobenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33c**

Sólido amarillo, 71% de rendimiento. **p. f.:** 153–154 °C [lit.<sup>180</sup>: 144 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.88 (dd,  $J$  = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.22 – 8.11 (m, 2H), 7.70 – 7.58 (m, 3H), 7.56 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167.2, 164.6, 134.7, 133.8, 133.6, 133.5, 133.1, 132.1, 129.2, 129.1, 128.6, 127.9, 127.5, 125.5. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3054, 1792, 1649, 1583, 1552, 1488, 1445, 1432, 1367, 1325, 1290, 1229, 1165, 1110, 1068, 1049, 1022, 983, 888, 862, 756, 691, 559, 439, 416. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 329 (96) [M+H]<sup>+</sup>, 327 (100), 280 (17).

**(Z)-4-(4-Metilbenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33d**

Sólido amarillo, 65% de rendimiento. **p. f.:** 139–140 °C [lit.<sup>181</sup>: 140–142 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.26 – 8.16 (m, 2H), 8.12 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.73 – 7.48 (m, 3H), 7.30 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 2.44 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167.9, 163.1, 142.2, 133.3, 132.6, 132.5, 132.1, 131.0, 129.8, 129.0, 128.4, 125.8, 21.9. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3039, 2914, 2852, 1789, 1767, 1649, 1602, 1555, 1488, 1446, 1416, 1361, 1321, 1295, 1236, 1157, 1102, 1066, 979, 887, 860, 815, 772, 689, 613, 555, 512, 486, 438, 417. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 264 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**(Z)-4-(2-Metilbenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33e**

Sólido amarillo, 43% de rendimiento. **p. f.:** 138–140 °C [lit.<sup>182</sup>: 140–142 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.94 – 8.70 (m, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 2H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 2.52 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167.9, 163.8, 140.1, 133.4, 133.3, 132.3, 132.2, 131.3, 130.8, 129.0, 128.6, 128.5, 126.7, 125.7, 20.2. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3059, 1789, 1771, 1644, 1595, 1551, 1485, 1446, 1324, 1293, 1233, 1196, 1164, 1095, 1067, 976, 889, 857, 766, 692, 579, 560, 508, 451, 421. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 264 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>179</sup> Patil, S. G.; Bagul, R. R.; Kamble, V. M.; Navale, V. A. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 285–290.

<sup>180</sup> Mesaik, M. A.; Rahat, S.; Khan, K. M.; Zia-Ullah; Choudhary, M. I.; Murad, S.; Ismail, Z.; Atta-ur-Rahman; Ahmad, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2049–2057.

<sup>181</sup> Salehi, P.; Dabiri, M.; Khosropour, A. R.; Roozbehniya, P. *J. Iran. Chem. Soc.* **2006**, *3*, 98–104.

<sup>182</sup> Conway, P. A.; Devine, K.; Paradisi, F. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 2935–2938.



**(Z)-4-(4-Metoxibenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33f**

Sólido amarillo, 64% de rendimiento. **p. f.:** 157–158 °C [lit.<sup>183</sup>: 157–158 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.24 – 8.11 (m, 4H), 7.63 – 7.46 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 168.1, 162.6, 162.3, 134.7, 133.1, 132.0, 131.2, 129.0, 128.3, 126.7, 126.0, 114.6, 55.6. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3015, 2936, 2842, 1785, 1766, 1650, 1595, 1553, 1509, 1446, 1428, 1308, 1262, 1158, 1100, 1027, 980, 887, 860, 829, 769, 691, 626, 546, 508, 448, 411. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 280 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**(Z)-2-Fenil-4-(tiofen-2-ilmetilen)-5(4H)-oxazolona, 33g**

Sólido amarillo, 73% de rendimiento. **p. f.:** 179–180 °C [lit.<sup>184</sup>: 176 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.22 – 8.13 (m, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 1H), 7.67 – 7.46 (m, 5H), 7.17 (dd,  $J$  = 5.1, 3.8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167.0, 162.5, 137.7, 135.4, 135.1, 133.3, 131.0, 129.0, 128.4, 128.0, 125.7, 124.9. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3068, 3035, 1789, 1769, 1640, 1598, 1554, 1490, 1450, 1414, 1327, 1294, 1248, 1234, 1165, 1152, 1097, 1049, 979, 914, 888, 855, 771, 756, 720, 694, 683, 580, 565, 480, 429. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 256 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**(Z)-4-(Naft-1-ilmetilen)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33h**

Sólido naranja, 41% de rendimiento. **p. f.:** 165–166 °C [lit.<sup>185</sup>: 163–165 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 9.02 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.99 – 7.86 (m, 2H), 7.69 – 7.49 (m, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 167.8, 164.2, 134.0, 133.8, 133.5, 132.6, 132.1, 132.0, 129.4, 129.2, 129.1, 128.6, 127.6, 127.1, 126.4, 125.9, 125.7, 122.9. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3059, 1784, 1638, 1568, 1546, 1510, 1486, 1446, 1321, 1294, 1244, 1216, 1164, 1111, 1091, 1066, 1019, 974, 870, 796, 769, 694, 678, 641, 577, 497, 428, 404. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 300 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**(Z)-4-(4-Nitrobenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33i**

Sólido amarillo, 89% de rendimiento. **p. f.:** 242–245 °C [lit.<sup>186</sup>: 245 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 8.23 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.97 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.67 – 7.42 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.2, 166.0, 147.0, 140.9, 133.3, 132.1, 130.8, 130.6, 129.3, 128.6, 127.9, 123.7. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3103, 3069, 3045, 2922, 2850, 1795, 1654, 1597, 1555, 1516, 1486, 1451, 1413, 1341, 1324, 1294, 1224, 1161, 1107, 1069, 980, 888, 864, 823, 771, 746, 682, 587, 551, 523, 477, 450, 428. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 295 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**4-Ciclohexiliden-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33j**

Sólido amarillo, 21% de rendimiento. **p. f.:** 139–140 °C [lit.<sup>187</sup>: 137–138 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.03 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.69 – 7.31 (m, 3H), 3.18 – 2.91 (m, 2H), 2.89 – 2.71 (m, 2H), 1.91 – 1.52 (m, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 165.9, 161.6, 159.3, 132.5, 129.2, 128.9, 127.7, 126.3, 32.2, 29.1, 28.4, 28.3, 26.1. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 2936, 2860, 1774, 1748, 1654, 1596, 1569, 1486, 1445, 1319, 1286, 1253, 1166, 1129, 1096, 1070, 1014, 976, 912, 881, 775, 700, 648, 544, 508, 469, 425. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 242 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>183</sup> Conway, P. A.; Devine, K.; Paradisi, F. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 2935–2938.

<sup>184</sup> Cleary, T.; Rawalpally, T.; Kennedy, N.; Chavez, F. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 1533–1536.

<sup>185</sup> Rostami, M.; Khosropour, A. R.; Mirkhani, V.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Moghadam, M.; Tangestaninejad, S. *Monatsh. Chem*. **2011**, *142*, 1175–1180.

<sup>186</sup> Rao, Y. S. *J. Org. Chem*. **1976**, *41*, 722–725.

<sup>187</sup> Boekelheide, V.; Schramm, L. M. *J. Org. Chem*. **1949**, *14*, 298–301.

**Compuestos 34:**

En un matraz de 250 mL se disolvió la oxazolona **33** (3.5 mmol, 1 eq) en THF (50 mL, 0.07M) y enseguida se añadió lentamente una solución de NaOH (25 mL, 0.14M). Tras 1 h de agitación se evaporó el THF y se añadió lentamente HCl 10% hasta obtener un pH  $\leq 3$ . Después de agitar por 1 h más u observar formación de precipitado, éste se filtró y lavó con agua destilada. En caso de observarse impurezas en la cromatoplaça, se lava con acetato de etilo frío. Finalmente, el sólido se disolvió nuevamente en THF, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó.

**Ácido (Z)-2-benzamido-3-(4-clorofenil)acrílico, 34a**

Sólido blanco, 91% de rendimiento. **p. f.:** 212–213 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 9.94 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.82 – 7.31 (m, 8H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.2, 166.0, 133.7, 133.5, 132.8, 131.8, 131.4, 128.6, 128.5, 128.1, 127.7. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3231, 2842, 2629, 1694, 1641, 1507, 1475, 1429, 1311, 1263, 1207, 1154, 1089, 1009, 911, 842, 816, 756, 735, 706, 688, 574, 529, 461. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 302 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Ácido (Z)-2-benzamido-3-(4-bromofenil)acrílico, 34b**

Sólido blanco, 91% de rendimiento. **p. f.:** 217–218 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 9.93 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.59 (s, 5H), 7.56 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.2, 166.0, 133.5, 133.1, 131.8, 131.6, 131.4, 128.5, 128.2, 127.7, 122.5. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3224, 2978, 2844, 2668, 2573, 1693, 1643, 1583, 1504, 1474, 1432, 1312, 1278, 1206, 1182, 1153, 101, 1005, 913, 810, 735, 693, 644, 588, 527, 460, 430, 398, 352. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 347 (97) [M+H]<sup>+</sup>, 345 (100).

**Ácido (Z)-2-benzamido-3-(2-bromofenil)acrílico, 34c**

Sólido blanco, 91% de rendimiento. **p. f.:** 215–217 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 9.93 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.76 – 7.42 (m, 6H), 7.39 – 7.22 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.3, 166.0, 133.9, 133.4, 132.8, 131.9, 130.8, 130.6, 129.9, 129.5, 128.5, 127.8, 124.3. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3307, 3067, 2838, 2625, 2520, 1689, 1654, 1601, 1580, 1505, 1472, 1432, 1296, 1270, 1211, 1140, 1047, 1026, 930, 879, 842, 800, 756, 737, 706, 684, 662, 636, 608, 572, 480, 435, 404, 378. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 347 (98) [M+H]<sup>+</sup>, 345 (100), 266 (69), 105 (12).

**Ácido (Z)-2-benzamido-3-(*p*-tolil)acrílico, 34d**

Sólido blanco, 95% de rendimiento. **p. f.:** 221–222 °C [lit.<sup>188</sup>: 226–227 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 12.69 (br, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.66 – 7.47 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.5, 165.9, 139.2, 133.7, 133.3, 131.8, 131.0, 129.8, 129.2, 128.5, 127.7, 126.5, 20.9. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3258, 2914, 2853, 2627, 2508, 1791, 1694, 1640, 1604, 1507, 1480, 1425, 1319, 1294, 1259, 1185, 1155, 1070, 981, 905, 862, 811, 728, 689, 580, 530, 464, 418. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 282 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Ácido (Z)-2-benzamido-3-(*o*-tolil)acrílico, 34e**

Sólido blanco, 90% de rendimiento. **p. f.:** 223–224 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 12.80 (br, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.65 – 7.40 (m, 5H), 7.30 – 7.07 (m, 3H), 2.33 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.3, 166.2, 137.1, 133.6, 133.0, 131.7, 131.2, 130.1, 128.8, 128.4, 128.3, 128.1, 127.6, 125.7, 19.6. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3306, 2794, 2627, 2526, 1686, 1653, 1601, 1507, 1474, 1433, 1299, 1275,

<sup>188</sup> Dakin, H. D. *J. Biol. Chem.* **1911**, 9, 151–160.

1228, 1141, 1096, 1028, 955, 932, 844, 788, 766, 748, 726, 706, 684, 637, 612, 583, 481, 441. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 282 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ácido (Z)-2-benzamido-3-(4-metoxifenil)acrílico, 34f

Sólido blanco, 84% de rendimiento. **p. f.:** 224–226 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 12.58 (br, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.00 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.74 – 7.49 (m, 5H), 7.45 (s, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.6, 165.9, 160.2, 133.7, 133.4, 131.7 (x2), 128.5, 127.7, 126.2, 125.0, 114.1, 55.2. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3238, 2973, 2911, 2840, 2628, 2572, 1691, 1646, 1605, 1575, 1504, 1575, 1504, 1481, 1431, 1319, 1275, 1253, 1176, 1117, 1027, 914, 822, 735, 717, 689, 590, 535, 484, 412. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 298 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ácido (Z)-2-benzamido-3-(tiofen-2-il)acrílico, 34g

Sólido blanco, 96% de rendimiento. **p. f.:** 239–240 °C [lit.<sup>189</sup>: 237–238 °C]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 12.72 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 4H), 7.14 (dd,  $J$  = 4.9, 3.8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.3, 166.0, 136.5, 133.8, 133.5, 131.8, 131.5, 129.6, 128.5, 127.8, 127.1, 124.0. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3191, 3104, 2947, 2662, 2595, 2520, 1690, 1655, 1631, 1509, 1481, 1432, 1413, 1339, 1289, 1267, 1236, 1210, 1141, 1050, 941, 855, 798, 708, 690, 610, 572, 522, 493, 450. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 274 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 151 (12).

#### Ácido (Z)-2-benzamido-3-(1-naftil)acrílico, 34h

Sólido blanco, 85% de rendimiento. **p. f.:** 214–216 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 12.95 (br, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.07 – 7.81 (m, 6H), 7.71 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 166.3, 166.2, 133.6, 133.2, 131.8, 131.0, 130.9, 129.9, 129.8, 129.1, 128.6, 128.4, 127.7, 126.7, 126.6, 126.2, 125.5, 124.1. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3224, 3059, 2997, 2820, 2635, 2531, 1686, 1643, 1577, 1512, 1480, 1438, 1339, 1280, 1210, 1152, 1112, 921, 861, 797, 771, 713, 692, 616, 581, 476, 437, 410. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 318 (98) [M+H]<sup>+</sup>.

#### Compuestos 35:<sup>190</sup>

Inicialmente se preparó una amalgama de Zn/Hg disolviendo HgCl<sub>2</sub> (7 mmol, 1 eq) en HCl concentrado (1 mL) y enseguida se adicionó agua (27 mL, 0.25 M). Después, se añadió Zn (10g), lavado previamente con 100 mL de HCl 1%. La mezcla se agitó durante 15 min y se filtró. El producto se lavó con etanol evitando que la amalgama se seque y se almacenó en hexano. Por otro lado, en un matraz de fondo redondo se colocó el ácido correspondiente **34** (1.5 mmol, 1 eq), THF (20 mL, 0.075 M) y HCl 3M (15 mL, 0.1 M). Se calentó a ebullición y entonces se adicionó lentamente la amalgama Zn/Hg (2g). Tras 2 h de calentamiento a reflujo se filtró la amalgama y lavó con THF. Las aguas madres se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron.

#### Ácido 2-benzamido-3-(4-clorofenil)propanoico, 35a

Sólido blanco, 80% de rendimiento. **p. f.:** 165–168 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 12.74 (br, 1H), 8.70 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.59 – 7.40 (m, 5H), 7.28 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.82 – 4.46 (m, 1H), 3.23 – 2.98 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  = 172.9, 166.4, 137.6, 133.9, 131.3, 131.0, 128.3, 127.3, 119.5, 53.9, 35.6. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3292, 3272, 3062, 3030, 2926, 1706, 1641, 1530, 1489, 1415,

<sup>189</sup> Cativiela, C.; De Villegas, M. D. D.; Mayoral, J. A.; Melendez, E. *Synthesis* **1983**, 899–902.

<sup>190</sup> Caesar, P. D. *Org. Synth.* **1963**, 4, 695–696.

1328, 1291, 1237, 1188, 1158, 1090, 1015, 925, 863, 816, 692, 551, 518, 493, 405. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 304 (100)  $[M+H]^+$ .

#### Ácido 2-benzamido-3-(4-bromofenil)propanoico, 35b

Sólido blanco, 93% de rendimiento. **p. f.:** 173–175 °C. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 12.76 (br, 1H), 8.70 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.89 – 7.69 (m, 2H), 7.58 – 7.40 (m, 3H), 7.33 (s, 4H), 4.79 – 4.51 (m, 1H), 3.27 – 2.94 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 172.95, 166.38, 137.21, 133.86, 131.37, 131.05, 130.94, 128.25, 128.10, 127.30, 53.93, 35.56. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$  = 3316, 2950, 2923, 2839, 2475, 1710, 1606, 1570, 1532, 1486, 1438, 1355, 1318, 1291, 1263, 1225, 1187, 1157, 1115, 1073, 1007, 978, 932, 879, 815, 713, 693, 669, 602, 506, 482. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 349 (99)  $[M+H]^+$ , 347 (100).

#### Ácido 2-benzamido-3-(2-bromofenil)propanoico, 35c

Sólido blanco, 89% de rendimiento. **p. f.:** 175–176 °C. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 12.82 (br, 1H), 8.76 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.65 – 7.37 (m, 5H), 7.27 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 5.00 – 4.57 (m, 1H), 3.32 – 3.09 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 172.9, 166.4, 137.2, 133.9, 132.6, 131.8, 131.4, 128.7, 128.3, 127.5, 127.3, 124.1, 51.9, 36.7. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$  = 3346, 2860, 2633, 1710, 1646, 1532, 1424, 1346, 1303, 1242, 1186, 1155, 1095, 1021, 938, 888, 860, 750, 712, 685, 660, 593, 560, 475, 452. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 349 (98)  $[M+H]^+$ , 347 (100), 268 (44).

#### Ácido 2-benzamido-3-(*p*-tolil)propanoico, 35d

Sólido blanco, 91% de rendimiento. **p. f.:** 176–177 °C [lit.<sup>191</sup>: 179.5–180.5 °C]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 12.74 (br, 1H), 8.67 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.99 – 7.72 (m, 2H), 7.62 – 7.39 (m, 3H), 7.13 (dd,  $J$  = 40.0, 7.8 Hz, 4H), 4.69 – 4.48 (m, 1H), 3.24 – 2.91 (m, 2H), 2.23 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 173.3, 166.4, 135.3, 135.1, 133.9, 131.4, 129.0, 128.8, 128.3, 127.4, 54.4, 35.9, 20.6. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$  = 3331, 2523, 2472, 1715, 1609, 1571, 1540, 1433, 1350, 1285, 1247, 1223, 1192, 963, 842, 714, 693, 604, 585, 566, 496, 479, 427. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 284 (100)  $[M+H]^+$ .

#### Ácido 2-benzamido-3-(*o*-tolil)propanoico, 35e

Sólido blanco, 91% de rendimiento. **p. f.:** 174–175 °C. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 12.66 (br, 1H), 8.72 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.57 – 7.37 (m, 3H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.00 (m, 4H), 4.73 – 4.57 (m, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 2.34 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 173.3, 166.4, 136.3, 136.0, 133.9, 131.3, 130.0, 129.6, 128.2, 127.3, 126.4, 125.5, 52.6, 33.9, 18.9. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$  = 3322, 3015, 2920, 2478, 1718, 1610, 1572, 1533, 1490, 1444, 1352, 1321, 1262, 1226, 1187, 944, 879, 754, 720, 698, 669, 593, 575, 535, 453, 428. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 284 (100)  $[M+H]^+$ .

#### Ácido 2-benzamido-3-(4-metoxifenil)propanoico, 35f

Sólido blanco, 91% de rendimiento. **p. f.:** 172–173 °C [lit.<sup>191</sup>: 178–179 °C]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 12.73 (br, 1H), 8.66 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.64 – 7.34 (m, 3H), 7.24 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 4.72 – 4.47 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.21 – 2.91 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  = 173.3, 166.4, 157.9, 134.0, 131.4, 130.1, 128.3, 127.4, 113.6, 54.9, 54.5, 35.5. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1}$  = 3406, 2953, 2907, 2832, 1720, 1621, 1574, 1523, 1509, 1485, 1444, 1413, 1252, 1202, 1178, 1111, 1030, 888, 868, 835, 809, 777, 710, 616, 550, 499, 436. **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 300 (100)  $[M+H]^+$ , 178 (18).

<sup>191</sup> Devasia, G. M.; Pillai, C. R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4051–4052.

**Ácido 2-benzamido-3-(tiofen-2-il)propanoico, 35g**

Sólido blanco, 92% de rendimiento. **p. f.:** 175–177 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 13.62 (br, 1H), 9.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 8.41 – 8.16 (m, 3H), 8.14 – 8.00 (m, 1H), 7.85 – 7.57 (m, 2H), 5.51 – 5.21 (m, 1H), 4.21 – 4.04 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 172.6, 166.5, 140.1, 134.0, 131.5, 128.3, 127.4, 126.7, 126.2, 124.7, 54.3, 30.7. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  *cm*<sup>-1</sup> = 3334, 2923, 2478, 1713, 1606, 1570, 1534, 1491, 1439, 1353, 1262, 1225, 1187, 968, 931, 878, 841, 808, 717, 694, 667, 583, 527, 469, 430. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 276 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Ácido 2-benzamido-3-(1-naftil)propanoico, 35h**

Sólido blanco, 88% de rendimiento. **p. f.:** 207–209 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 12.89 (br, 1H), 8.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 1H), 7.86 – 7.73 (m, 3H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 4.92 – 4.69 (m, 1H), 3.91 – 3.71 (m, 1H), 3.57 – 3.43 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ = 173.3, 166.4, 134.1, 133.9, 133.5, 131.4, 131.4, 128.8, 128.2, 127.3, 127.2, 126.3, 125.6, 125.4, 123.3, 53.4, 33.7. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  *cm*<sup>-1</sup> = 3265, 3050, 2841, 2571, 1719, 1635, 1535, 1428, 1348, 1314, 1267, 1236, 1186, 1094, 957, 938, 871, 800, 775, 711, 687, 647, 586, 472, 446, 426. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 320 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Compuestos 36-37:**

**Metodología 1:**<sup>192</sup> En un matraz de 25 mL, el *N*-benzoil aminoácido **32** o **35** (3 mmol, 1 eq) se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL, 0.3 M). Enseguida se adicionó anhídrido trifluoroacético (0.46 mL, 1.1 eq) y se dejó reaccionar 17 h a temperatura ambiente. Enseguida, se realizó una extracción con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 × 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó el disolvente y el producto se utilizó sin ninguna purificación.

**Metodología 2:**<sup>193</sup> En un matraz de 25 mL, el *N*-benzoil aminoácido **32** o **35** (3 mmol, 1 eq) se suspendió en CH<sub>3</sub>CN (10 mL, 0.3 M) y se enfrió 0 °C. Enseguida se adicionó el DCC (3.3 mmol, 1.1 eq) durante 15 min. Después de 30 min a esta temperatura se permitió calentar a temperatura ambiente y se dejó agitar por 18 h. Pasado este tiempo, la mezcla se enfrió en hielo y filtró sobre celita. Y se lavó con más CH<sub>3</sub>CN frío. El producto se concentró y se utilizó sin ninguna purificación.

**2-Fenil-5(4H)-oxazolona, 36a**

Sólido amarillo, 44% de rendimiento. **p. f.:** 87–88 °C [lit.<sup>194</sup>: 84–86 °C]. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  *cm*<sup>-1</sup> = 3093, 3049, 2813, 2726, 2671, 2550, 1677, 1590, 1491, 1422, 1320, 1297, 1280, 1175, 1127, 1090, 1013, 927, 850, 808, 759, 681, 628, 546, 521, 471.

**4-Bencil-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 36b**

Sólido blanco, 78% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.32 – 7.17 (m, 5H), 4.69 (dd, *J* = 6.7, 5.0 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 14.0, 6.7 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 177.7, 161.8, 135.4, 132.8, 129.7, 128.8, 128.5, 128.0, 127.3, 125.9, 66.6, 37.4. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  *cm*<sup>-1</sup> = 3062, 3029, 2953, 2927, 2852, 1808, 1646, 1601, 1578, 1491, 1448, 1322, 1295, 1238, 1149, 1075, 1045, 1021, 988, 921, 899, 877, 778, 754, 692, 641, 604, 543, 500, 473, 419.

<sup>192</sup> Wang, C.; Luo, H.-W.; Gong, L.-Z. *Synlett*. **2011**, 992–994.

<sup>193</sup> Weber, M.; Jautze, S.; Frey, W.; Peters, R. *Chem. Eur. J* **2012**, *18*, 14792–14804.

<sup>194</sup> Conway, P. A.; Devine, K.; Paradisi, F. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 2935–2938.

**2,4-Difenil-5(4H)-oxazolona, 36c**

Sólido ligeramente amarillo, 73% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.16 – 8.07 (m, 2H), 7.59 – 7.35 (m, 8H), 5.53 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 176.4, 162.7, 133.6, 133.2, 129.1, 129.0, 128.8, 128.2, 127.0, 125.8, 68.3. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 256 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**4-Isopropil-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 36d**

Sólido blanco, 37% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.01 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.71 – 7.39 (m, 3H), 4.28 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.57 – 2.18 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 177.8, 161.7, 132.7, 128.8, 128.0, 126.1, 70.8, 31.3, 18.9, 17.6.

**4-(tert-Butil)-2-Fenil-5(4H)-oxazolona, 36e**

Sólido blanco, 44% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.64 – 7.41 (m, 3H), 4.07 (s, 1H), 1.14 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 177.0, 161.3, 132.7, 128.8, 128.0, 126.1, 74.1, 36.0, 26.3.

**4-Isobutil-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 36f**

Sólido blanco, 65% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.71 – 7.34 (m, 3H), 4.41 (dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.59 (m, 1H), 1.02 (m, 6H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 179.1, 161.5, 132.7, 128.9, 128.0, 126.2, 64.1, 40.9, 25.3, 22.8, 22.2.

**4-(4-Clorobencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37a**

Aceite ligeramente amarillo, 21% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.57 – 7.40 (m, 3H), 7.26 – 7.16 (m, 4H), 4.66 (dd, *J* = 6.6, 4.9 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 177.4, 162.0, 133.8, 133.3, 133.0, 131.1, 128.9, 128.7, 128.0, 125.7, 66.4, 36.6.

**4-(4-Bromobencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37b**

Aceite ligeramente amarillo, 86% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.32 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.66 (dd, *J* = 6.3, 5.2 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 14.0, 4.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 14.0, 6.6 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 177.3, 162.1, 134.3, 133.0, 131.6, 131.4, 128.9, 128.0, 125.6, 121.4, 66.2, 36.6.

**4-(2-Bromobencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37c**

Aceite traslúcido, 77% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.13 – 7.91 (m, 2H), 7.60 – 7.43 (m, 4H), 7.39 – 7.24 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 4.75 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 14.1, 5.7 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 14.0, 8.8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 177.4, 162.0, 135.6, 133.2, 132.9, 131.8, 129.1, 128.9, 128.1, 127.7, 125.9, 124.9, 65.2, 38.2.

**4-(4-Metilbencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37d**

Aceite traslúcido, 74% de rendimiento. **p. f.:** 67–69 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.59 – 7.27 (m, 3H), 7.07 (dd, *J* = 32.2, 7.5 Hz, 4H), 4.74 – 4.50 (m, 1H), 3.49 – 3.21 (m, 1H), 3.21 – 3.01 (m, 1H), 2.22 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 177.6, 161.5, 136.6, 132.6, 132.2, 129.4, 129.1, 128.7, 127.8, 125.8, 66.6, 36.8, 21.0.



**4-(2-Metilbencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37e**

Aceite traslúcido, 83% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.01 – 7.87 (m, 2H), 7.56 – 7.39 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 3H), 4.64 (dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 14.2, 5.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 177.8, 161.7, 137.0, 134.3, 132.8, 130.5, 130.1, 128.8, 128.0, 127.4, 126.1, 125.9, 66.4, 34.6, 19.8.

**4-(4-Metoxibencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37f**

Aceite traslúcido, 80% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.00 – 7.84 (m, 2H), 7.60 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.07 (m, 2H), 6.88 – 6.69 (m, 2H), 4.74 – 4.58 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.42 – 3.22 (m, 1H), 3.22 – 3.05 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 177.7, 161.7, 158.7, 132.8, 130.8, 128.8, 127.9, 127.2, 125.8, 113.8, 66.8, 55.2, 36.5.

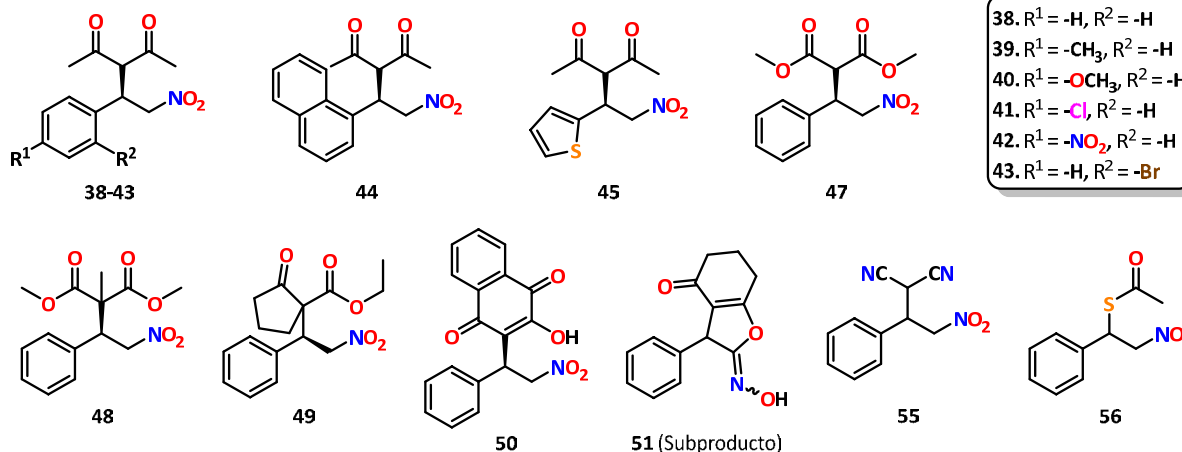
**2-Fenil-4-(tiofen-2-ilmetil)-5(4H)-oxazolona, 37g**

Aceite ligeramente amarillo, 83% de rendimiento. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.15 – 7.83 (m, 2H), 7.68 – 7.27 (m, 3H), 7.21 – 6.99 (m, 1H), 6.96 – 6.73 (m, 2H), 4.73 – 4.52 (m, 1H), 3.68 – 3.27 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 176.8, 162.1, 136.4, 132.6, 128.6, 127.8, 127.0, 126.7, 125.6, 125.0, 66.0, 31.1.

**4-(Naft-1-ilmetil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37h**

Sólido amarillo, 76% de rendimiento. **p. f.:** 82–84 °C. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 8.22 – 8.09 (m, 1H), 7.96 – 7.70 (m, 4H), 7.57 – 7.31 (m, 7H), 4.90 – 4.64 (m, 1H), 3.96 – 3.69 (m, 1H), 3.61 – 3.34 (m, 1H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 177.8, 161.7, 133.9, 132.7, 132.0, 131.9, 128.9, 128.7, 128.2, 128.1, 127.9, 126.2, 125.8, 125.7, 125.4, 123.8, 66.2, 34.7.

## 6.7. Síntesis de compuestos 38-59 (Adición de Michael)



*Nota: Los compuestos faltantes no se caracterizaron por diferentes razones. Se disponía de poca o nula cantidad de los compuestos 46, 57 y 58. El compuesto 52 formó un subproducto similar a 51. Los compuestos 53, 54 y 59 no se caracterizaron al no poderse analizar por HPLC.*

## Procedimiento General:

A menos que se indique lo contrario se prosiguió de la siguiente manera. En un vial de 4 mL se colocó el  $\beta$ -nitroestireno (0.2 mmol, 1 eq) y la tiourea (0.05 eq). Enseguida se adicionó el tolueno anhidro (0.66 mL, 0.3 M) y finalmente se agregó el compuesto dicarbonílico o nucleófilo correspondiente (1.5 eq). La reacción se agitó a 20 °C por 24 h. Transcurrido este tiempo el disolvente se evaporó y el producto crudo se adsorbió sobre celita para someterlo a columna cromatográfica (10 g de silica gel, hexano/acetato de etilo).

### (R)-3-(2-Nitro-1-feniletíl)pentano-2,4-diona, (R)-38

Sólido blanco. **p. f.:** 101–104 °C [lit.<sup>195</sup>: 110–111 °C].  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1**, CHCl<sub>3</sub>): –162.1° (87% ee) [lit.<sup>196</sup>: –175.4° (*c* 1.08, CHCl<sub>3</sub>, 89% ee)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.50 – 6.95 (m, 5H), 4.68 – 4.54 (m, 2H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 4.27 – 4.12 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 201.8, 201.1, 136.1, 129.3, 128.5, 128.0, 78.2, 70.6, 42.9, 30.5, 29.8. **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 85:15, 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm, tiempos de retención: 14.5 min (S), 22.9 min (R).

### (R)-3-[2-Nitro-1-(*p*-tolil)etil]pentano-2,4-diona, (R)-39

Sólido blanco. **p. f.:** 93–95 °C [lit.<sup>197</sup>: 101–103 °C].  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 0.96**, CHCl<sub>3</sub>): –196.8° (95% ee) [lit.<sup>198</sup>: –194.1° (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>, 97% ee)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.68 – 4.51 (m, 2H), 4.35 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.28 – 4.11 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 202.0, 201.2, 138.5, 133.0, 130.2, 127.9, 78.5, 71.0, 42.6, 30.5, 29.6, 21.2. **HPLC:** Chiralpak IC3, hexano/etanol = 85:15, 0.6 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm, tiempos de retención: 15.6 min (S), 20.1 min (R).

### (R)-3-[1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil]pentano-2,4-diona, (R)-40

Sólido blanco. **p. f.:** 100–103 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.08**, CHCl<sub>3</sub>): –153.4° (93% ee) [lit.<sup>197</sup>: –137.1° (*c* 1.10, CHCl<sub>3</sub>, 88% ee)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 201.8, 201.1, 159.6, 129.1, 127.7, 114.7, 78.4, 71.0, 55.2, 42.1, 30.3, 29.4. **HPLC:** Chiralpak IC3, hexano/etanol = 85:15, 0.6 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm, tiempos de retención: 12.0 min (S), 16.5 min (R).

### (R)-3-[1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil]pentano-2,4-diona, (R)-41

Sólido blanco. **p. f.:** 112–115 °C [lit.<sup>199</sup>: 119–121 °C].  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.03**, CHCl<sub>3</sub>): –156.8° (93% ee) [lit.<sup>197</sup>: –132.5° (*c* 1.04, CHCl<sub>3</sub>, 88% ee)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.74 – 4.57 (m, 2H), 4.36 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.17 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 201.52, 200.67, 134.77 (2C), 129.74, 129.49, 78.08, 70.75, 42.33, 30.55, 29.77. **HPLC:** Chiralpak IC3, hexano/etanol = 85:15, 0.6 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm, tiempos de retención: 7.0 min (S), 9.8 min (R).

### (R)-3-[2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etil]pentano-2,4-diona, (R)-42

Sólido beige. **p. f.:** 110–113 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.03**, CHCl<sub>3</sub>): –117.4° (93% ee). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 8.21

<sup>195</sup> McGarraugh, P. G.; Brenner, S. E. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 449–455.

<sup>196</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–125.

<sup>197</sup> Gao, P.; Wang, C.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4563–4566.

<sup>198</sup> Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417.

<sup>199</sup> Menguy, L.; Couty, F. *Tetrahedron Asymmetry*. **2010**, *21*, 2385–2389.



(d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.77 – 4.55 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta = 200.9, 143.8, 129.3, 124.6, 77.5, 70.3, 42.5, 30.7, 30.1$ . **HPLC**: Chiralpak IC3, hexano/etanol = 85:15, 0.6 mL/min,  $\lambda = 250$  nm, tiempos de retención: 11.6 min (S), 16.1 min (R).

**(R)-3-[1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil]pentano-2,4-diona, (R)-43**

Sólido blanco. **p. f.**: 77–79 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c 1.15,  $\text{CHCl}_3$ ):  $-199.9^\circ$  (92% ee) [lit.<sup>200</sup>:  $-218.5^\circ$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ , 98% ee)]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta = 7.63$  (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 4.93 – 4.80 (m, 1H), 4.80 – 4.52 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta = 202.1, 201.0, 135.3, 134.2, 130.1, 129.1, 128.4, 124.7, 76.4, 69.3, 41.3, 31.1, 28.5$ . **HPLC**: Chiralpak IA, hexano/etanol = 85:15, 0.8 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempos de retención: 11.1 min (S), 13.8 min (R).

**(R)-3-[1-(1-Naftil)-2-nitroetil]pentano-2,4-diona, (R)-44**

Líquido amarillo.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c 1.64,  $\text{CHCl}_3$ ):  $-163.5^\circ$  (83% ee) [lit.<sup>201</sup>:  $-182.0^\circ$  (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ , 95% ee)]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta = 8.18$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J = 24.8, 8.0$  Hz, 2H), 7.74 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.12 (m, 2H), 5.46 – 5.11 (m, 1H), 5.07 – 4.48 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta = 202.4, 200.9, 134.4, 132.1, 130.9, 129.6, 129.3, 127.5, 126.5, 125.4, 125.0$  (br), 122.0, 77.9, 70.6, 36.6, 31.1, 28.8. **HPLC**: Chiralpak IA, hexano/etanol = 85:15, 0.8 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempos de retención: 11.7 min (S), 14.5 min (R).

**(S)-3-[2-Nitro-1-(tiofen-2-il)etil]pentano-2,4-diona, (S)-45**

Sólido beige.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c 1.14,  $\text{CHCl}_3$ ):  $-136.4^\circ$  (78% ee) [lit.<sup>202</sup>:  $-11.3^\circ$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ , 90% ee)]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta = 7.31$  – 7.19 (m, 1H), 7.01 – 6.83 (m, 2H), 4.66 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.61 – 4.49 (m, 1H), 4.41 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta = 201.6, 200.8, 138.6, 127.5, 127.1, 125.9, 78.6, 71.2, 38.3, 30.7, 29.8$ . **HPLC**: Chiralcel OJ, hexano/etanol = 70:30, 1.0 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempos de retención: 33.4 min (S), 41.9 min (R).

**(R)-2-(2-Nitro-1-feniletíl)malonato de dimetilo, (R)-47**

Sólido blanco. **p. f.**: 50–51 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c 1.07,  $\text{CHCl}_3$ ):  $-15.4^\circ$  (94% ee) [lit.<sup>203</sup>:  $-11.1^\circ$  (c 1.3,  $\text{CHCl}_3$ , 94% ee)]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta = 7.45$  – 7.13 (m, 5H), 5.03 – 4.77 (m, 2H), 4.25 (td,  $J = 8.8, 5.6$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.76 (s,  $J = 2.0$  Hz, 3H), 3.56 (s,  $J = 2.0$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta = 168.0, 167.4, 136.2, 129.2, 128.6, 128.0, 54.9, 53.2, 53.0, 43.1$ . **HPLC**: Chiralpak IC3, hexano/etanol = 85:15, 0.6 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempos de retención: 9.1 min (R), 10.6 min (S).

**(S)-2-Metil-2-(2-nitro-1-feniletíl)malonato de dimetilo, (S)-48**

Sólido blanco. **p. f.**: 104–107 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ ):  $+28.5^\circ$  (88% ee) [lit.<sup>204</sup>:  $+29.7^\circ$  (c 0.15,  $\text{CHCl}_3$ , 98% ee)]. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta = 7.37$  – 7.27 (m, 3H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 5.11 – 4.99 (m, 2H), 4.21 – 4.14 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.35 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**:  $\delta = 171.5, 170.9, 135.1, 129.1, 129.0, 128.7, 56.9, 53.2, 53.0, 48.5, 20.5$ . **HPLC**: Chiralpak IC3, hexano/etanol = 85:15, 0.6 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempos de retención: 7.1 min (R), 9.2 min (S).

<sup>200</sup> Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417.

<sup>201</sup> Gao, P.; Wang, C.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4563–4566.

<sup>202</sup> Jiang, X.; Zhang, Y.; Liu, X.; Zhang, G.; Lai, L.; Wu, L.; Zhang, J.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5562–5567.

<sup>203</sup> Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483.

<sup>204</sup> Terada, M.; Ube, H.; Yaguchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1454–1455.

**1-ξ-[(S)-1-Fenil-2-nitro]etil-2-oxociclopentancarboxilato de etilo, (S)-49**

Líquido traslúcido.  $[\alpha]_D^{25}$  (c 1.01, CHCl<sub>3</sub>): -10.5° (76% ee). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46 – 7.12 (m, 5H), 5.18 (dd, J = 13.6, 3.9 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 13.5, 10.9 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.08 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 2.58 – 2.22 (m, 3H), 2.05 – 1.79 (m, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 212.5, 169.4, 135.4, 129.4, 128.9, 128.4, 76.6, 62.5, 62.3, 46.3, 38.0, 31.3, 19.5, 14.1. HPLC: Chiralpak IC3, hexano/etanol = 85:15, 0.6 mL/min, λ = 220 nm, tiempos de retención: 9.1 min (R), 11.3 min (S).

**(S)-2-Hidroxi-3-(2-nitro-1-feniletil)naftalen-1,4-diona, (S)-50**

Sólido amarillo. p. f.: 148–150 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (c 0.22, CHCl<sub>3</sub>): +15.6° (96% ee). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.20 – 7.99 (m, 2H), 7.89 – 7.62 (m, 3H), 7.55 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.19 (m, 3H), 5.56 – 5.41 (m, 1H), 5.38 – 5.25 (m, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 183.6, 181.1, 153.2, 137.5, 135.4, 133.2, 132.6, 129.0, 128.3, 127.8, 127.2, 126.3, 120.8, 76.4, 39.7. HPLC: Chiralcel OJ, hexano/etanol = 70:30, 0.8 mL/min, λ = 220 nm, tiempos de retención: 22.2 min (S), 41.4 min (R).

**2-(Hidroxiimino)-3-fenil-3,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-4(2H)-ona, 51 (Subproducto)**

Sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.04 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 – 7.09 (m, 10H), 5.11 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 2.88 – 2.55 (m, 4H), 2.45 – 2.29 (m, 4H), 2.21 – 2.06 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.0, 193.5, 173.4, 173.2, 166.8, 158.2, 137.4, 135.3, 128.9, 128.6, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 119.1, 118.3, 46.0, 45.4, 36.9, 36.8, 23.2, 21.4.

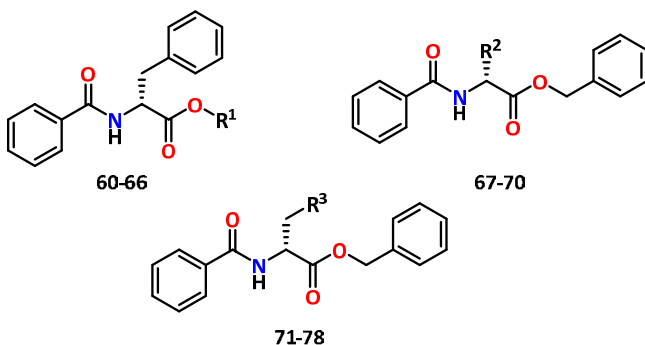
**2-(2-Nitro-1-feniletil)malononitrilo, 55**

Aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.58 – 7.41 (m, 3H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 5.15 – 4.68 (m, 2H), 4.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.18 – 3.92 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 132.0, 130.4, 130.0, 127.8, 110.8, 75.1, 43.6, 27.7. HPLC: Chiralcel AD, hexano/*i*-PrOH = 70:30, 0.8 mL/min, λ = 254 nm.

**Tioacetato de S-(1-fenil-2-nitro)etilo, (S)-56**

Sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.49 – 7.21 (m, 5H), 5.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 193.5, 135.7, 129.3, 128.9, 127.9, 78.1, 44.6, 30.5. HPLC: Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 0.8 mL/min, λ = 220 nm, tiempos de retención: 15.7 min, 18 min.

## 6.8. Síntesis de compuestos 60-78 (RCD de azlactonas)



60. R <sup>1</sup> = Alilo	67. R <sup>2</sup> = Ph	71. R <sup>3</sup> = 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
61. R <sup>1</sup> = Me	68. R <sup>2</sup> = <i>i</i> -Pr	72. R <sup>3</sup> = 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
62. R <sup>1</sup> = Et	69. R <sup>2</sup> = <i>t</i> -Bu	73. R <sup>3</sup> = 2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
65. R <sup>1</sup> = Bn	70. R <sup>2</sup> = <i>i</i> -Bu	74. R <sup>3</sup> = 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
66. R <sup>1</sup> = Ph		75. R <sup>3</sup> = 2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
		76. R <sup>3</sup> = 4-OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
		77. R <sup>3</sup> = 1-Naftilo
		78. R <sup>3</sup> = 2-Tiofenilo

Nota: Los compuestos 63 y 64 no se caracterizaron por muestra insuficiente.

**Procedimiento General:**

A menos que se indique lo contrario se prosiguió de la siguiente manera. En un vial de 4 mL se colocó la azlactona (0.2 mmol, 1 eq) y la tiourea (0.05 eq). Enseguida se adicionó el disolvente anhidro (0.66 mL, 0.3 M) dejándose agitar por 10 minutos y finalmente se adicionó el alcohol (1.5 eq). La reacción se agitó a 20 °C por 24 h. Transcurrido este tiempo el disolvente se evaporó y el producto crudo se adsorbió sobre celita para someterlo a columna cromatográfica (10 g de sílica gel, hexano/acetato de etilo).

**(R)-2-Benzamido-3-fenilpropanoato de alilo, (R)-60**

Sólido blanco. **p. f.:** 71–73 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.01, CHCl<sub>3</sub>**): –53.7° (70% *ee*) [lit.<sup>205</sup>: *enant*-(*S*) +52.2° (*c* 0.54, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.80–7.68 (m, 2H), 7.54–7.46 (m, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.34–7.23 (m, 3H), 7.20–7.11 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.97–5.81 (m, 1H), 5.39–5.23 (m, 2H), 5.11 (dt, *J* = 7.6, 5.7 Hz, 1H), 4.65 (dt, *J* = 5.9, 1.2 Hz, 2H), 3.40–3.16 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 171.4, 167.0, 135.9, 134.0, 131.9, 131.5, 129.5, 128.7, 127.3, 127.1, 119.3, 100.0, 66.3, 53.7, 38.0. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 310 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm, tiempo de retención: 16.3 min (*R*), 18.7 min (*S*).

**(R)-2-Benzamido-3-fenilpropanoato de metilo, (R)-61**

Sólido blanco. **p. f.:** 59–60 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.03, CHCl<sub>3</sub>**): –62.5° (62% *ee*) [lit.<sup>206</sup>: *enant*-(*S*) +70.5° (*c* 0.57, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55–7.34 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 13.3, 5.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.38–3.14 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 172.1, 166.9, 136.0, 134.0, 131.8, 129.4, 128.7, 128.7, 127.3, 127.1, 53.6, 52.5, 38.0. **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm, tiempo de retención: 22.9 min (*S*), 24.9 min (*R*).

**(R)-2-Benzamido-3-fenilpropanoato de etilo, (R)-62**

Sólido blanco. **p. f.:** 83–85 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.01, CHCl<sub>3</sub>**): –49.6° (3% *ee*) [lit.<sup>207</sup>: *enant*-(*S*) +108.6° (*c* 0.76, CHCl<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.55–7.37 (m, 3H), 7.37–7.20 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.1, 5.7 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.37–3.14 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 171.7, 166.9, 136.1, 134.1, 131.8, 129.5, 128.7, 128.7, 127.2, 127.1, 61.7, 53.7, 38.1, 14.3. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 298 (100) [M+H]<sup>+</sup>, 284 (13). **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm, tiempo de retención: 20.1 min (*S*), 21.6 min (*R*).

**(R)-2-Benzamido-3-fenilpropanoato de bencilo, (R)-65**

Sólido blanco. **p. f.:** 95–97 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 1.05, CHCl<sub>3</sub>**): –29.3° (71% *ee*). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.54–7.20 (m, 11H), 7.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.36–5.04 (m, 3H), 3.40–3.11 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 171.6, 166.9, 135.8, 135.1, 134.0, 131.8, 129.5, 128.7, 128.7, 128.6, 127.2, 127.1, 67.4, 53.6, 37.9. **DART (positivo):** *m/z* (%) = 360 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm, tiempo de retención: 31.9 min (*R*), 34.5 min (*S*).

**(R)-2-Benzamido-3-fenilpropanoato de fenilo, (R)-66**

Sólido blanco. **p. f.:** 141–142 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (**c 0.98, CHCl<sub>3</sub>**): +4.4° (16% *ee*). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 7.76

<sup>205</sup> Peschiulli, A.; Quigley, C.; Tallon, S.; Gun'ko, Y. K.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6409–6412.

<sup>206</sup> Tomita, K.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Biopolymers.* **2008**, *90*, 503–511.

<sup>207</sup> Amere, M.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2621–2624.

(d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.62 – 7.16 (m, 11H), 7.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.64 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.33 (dd,  $J = 13.1$ , 6.0 Hz, 1H), 3.42 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 170.5, 167.1, 150.4, 135.8, 133.9, 132.1, 129.7, 129.7, 128.9, 128.8, 127.6, 127.2, 126.4, 121.4, 53.8, 38.2$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 346 (69)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 241 (100), 225 (57). **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 0.8 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempo de retención: 16.3 min (R), 19.0 min (S).

**(R)-2-Benzamido-2-fenilacetato de bencilo, (R)-67**

Sólido amarillo. **p. f.:** 95–98 °C. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 8.11$  (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.58 – 7.11 (m, 13H), 5.85 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.37 – 5.00 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 171.0, 166.7, 136.6, 135.2, 133.7, 132.0, 130.3, 129.1, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.5, 127.3, 67.6, 57.0$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3364, 3038, 2921, 1741, 1640, 1515, 1321, 1292, 1178, 1071, 915, 735, 697, 597, 510$ . **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 95:5, 1.0 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempo de retención: 25.7 min, 28.7 min.

**(R)-2-Benzamido-3-metilbutanoato de bencilo, (R)-68**

Sólido blanco. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.79$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.60 – 7.17 (m, 8H), 6.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.18 (q,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 4.83 (dd,  $J = 8.6, 4.9$  Hz, 1H), 2.45 – 2.11 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 172.0, 167.3, 135.3, 134.1, 131.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.1, 67.1, 57.5, 31.6, 19.0, 17.9$ . **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempo de retención: 10.0 min, 10.7 min.

**(R)-2-Benzamido-3,3-dimetilbutanoato de bencilo, (R)-69**

Sólido blanco. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.79$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.65 – 7.22 (m, 8H), 6.68 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.19 (q,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 4.75 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 1.03 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 171.8, 167.2, 135.3, 134.4, 131.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 127.1, 67.2, 60.4, 35.5, 26.8$ . **HPLC:** Chiralcel OD, hexano/etanol = 95:5, 1.2 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempo de retención: 5.0 min (R), 5.7 min (S).

**(R)-2-Benzamido-4-metilpentanoato de bencilo, (R)-70**

Sólido blanco. **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.78$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.65 – 7.11 (m, 8H), 6.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.32 – 5.06 (m, 2H), 5.03 – 4.81 (m, 1H), 1.92 – 1.48 (m, 3H), 0.94 (m, 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 173.2, 167.2, 135.4, 134.0, 131.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.1, 67.2, 51.3, 41.7, 25.0, 22.9, 22.1$ . **HPLC:** Chiralcel OJ, hexano/etanol = 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda = 220$  nm.

**(R)-2-Benzamido-3-(4-clorofenil)propanoato de bencilo, (R)-71**

Sólido blanco. **p. f.:** 109–110 °C.  **$[\alpha]_D^{25}$  (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ):**  $-11.1^\circ$  (56% ee). **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.73$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.63 – 7.22 (m, 8H), 7.14 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.64 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.43 – 4.89 (m, 3H), 3.37 – 3.04 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 171.4, 166.9, 135.0, 134.3, 133.8, 133.1, 132.0, 130.9, 129.0, 128.9, 128.8, 128.8, 128.8, 127.1, 67.7, 53.6, 37.3$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3339, 3031, 2918, 1737, 1642, 1516, 1485, 1446, 1354, 1313, 1191, 1156, 1086, 1012, 834, 798, 691, 665, 516, 495, 403$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 394 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempo de retención: 15.2 min (R), 20.3 min (S).

**(R)-2-Benzamido-3-(4-bromofenil)propanoato de bencilo, (R)-72**

Sólido blanco. **p. f.:** 115–117 °C.  **$[\alpha]_D^{25}$  (c 0.94,  $\text{CHCl}_3$ ):**  $-5.8^\circ$  (56% ee). **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 7.81$  – 7.66 (m, 2H), 7.56 – 7.20 (m, 10H), 6.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.64 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.33 – 4.97 (m, 2H), 3.34 – 3.07 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 171.4, 166.9, 135.0, 134.8, 133.9, 132.0, 131.7, 131.2,$

128.9, 128.9, 128.8, 128.8, 127.1, 121.3, 67.7, 53.5, 37.4. **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3333, 3030, 2918, 1736, 1640, 1516, 1484, 1313, 1191, 1159, 1070, 1007, 796, 721, 690, 634, 495, 451$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 438 (100) [M]<sup>+</sup>. **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempo de retención: 16.5 min (R), 23.0 min (S).

**(R)-2-Benzamido-3-(2-bromofenil)propanoato de bencilo, (R)-73**

Sólido blanco. **p. f.:** 128–130 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c 1.09, CHCl<sub>3</sub>): –3.8° (23% ee). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.73$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.56 – 7.27 (m, 9H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.12 – 7.02 (m, 1H), 6.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.27 – 5.06 (m, 3H), 3.40 (ddd,  $J = 21.5, 13.9, 6.9$  Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 171.6, 167.2, 136.1, 135.2, 134.0, 133.2, 131.9, 131.5, 128.9, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 127.8, 127.2, 125.2, 67.6, 53.4, 38.1$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3322, 2921, 2851, 1745, 1639, 1535, 1439, 1346, 1264, 1186, 1083, 1023, 907, 749, 689, 593, 463$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 438 (79) [M]<sup>+</sup>, 391 (100), 378 (13), 279 (18), 117 (15). **HPLC:** Chiralcel OJ, hexano/etanol = 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempo de retención: 23.0 min (R), 26.8 min (S).

**(R)-2-Benzamido-3-(p-tolil)propanoato de bencilo, (R)-74**

Sólido blanco. **p. f.:** 86–88 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>): –11.0° (23% ee). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.72$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.60 – 7.24 (m, 8H), 7.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.36 – 5.01 (m, 3H), 3.35 – 3.11 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 171.7, 166.9, 136.8, 135.2, 134.1, 132.6, 131.9, 129.4, 129.4, 128.8, 128.8, 128.7, 128.7, 127.1, 67.5, 53.7, 37.5, 21.2$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3315, 3029, 2916, 1732, 1637, 1520, 1445, 1388, 1312, 1189, 1165, 1072, 981, 809, 720, 689, 638, 600, 533, 482$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 374 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 0.8 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempo de retención: 15.1 min (R), 17.2 min (S).

**(R)-2-Benzamido-3-(o-tolil)propanoato de bencilo, (R)-75**

Sólido blanco. **p. f.:** 96–98 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c 1.12, CHCl<sub>3</sub>): –9.8° (32% ee). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.71$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.55 – 7.19 (m, 8H), 7.19 – 6.95 (m, 4H), 6.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.27 – 4.99 (m, 3H), 3.37 – 3.11 (m, 2H), 2.32 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 172.2, 167.1, 137.0, 135.1, 134.3, 133.9, 131.9, 130.8, 130.0, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 127.4, 127.1, 126.2, 67.5, 53.0, 35.9, 19.5$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3317, 3028, 2941, 1744, 1642, 1530, 1456, 1345, 1263, 1187, 1081, 954, 909, 877, 753, 692, 579, 504, 464$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 374 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 0.8 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempo de retención: 13.9 min (R), 16.1 min (S).

**(R)-2-Benzamido-3-(4-metoxifenil)propanoato de bencilo, (R)-76**

Sólido blanco. **p. f.:** 94–96 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>): –20.9° (52% ee). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 7.76$  – 7.67 (m, 2H), 7.54 – 7.28 (m, 8H), 6.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.18 (q,  $J = 12.1$  Hz, 2H), 5.09 (dt,  $J = 7.6, 5.5$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.29 – 3.09 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 171.7, 166.9, 158.8, 135.2, 134.1, 131.9, 130.5, 128.8, 128.8, 128.7, 127.7, 127.1, 114.1, 67.5, 55.3, 53.8, 37.1$ . **IR (KBr):**  $\tilde{\nu} \text{ cm}^{-1} = 3304, 2932, 1726, 1638, 1537, 1512, 1245, 1222, 1175, 1024, 777, 730, 691, 658, 587, 540, 438$ . **DART (positivo):**  $m/z$  (%) = 390 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC:** Chiralpak IA, hexano/etanol = 90:10, 0.8 mL/min,  $\lambda = 220$  nm, tiempo de retención: 21.7 min (R), 23.7 min (S).

**(R)-2-Benzamido-3-(1-naftil)propanoato de bencilo, (R)-77**

Sólido blanco. **p. f.:** 135–138 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>): –3.9° (29% ee). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 8.30$  – 8.08 (m, 1H), 7.91 – 7.79 (m, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.54 – 7.05 (m, 12H), 6.65 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.27 (dd,  $J = 13.9, 6.5$  Hz, 1H), 5.16 – 4.94 (m, 2H), 3.70 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75**

**MHz, CDCl<sub>3</sub>**):  $\delta$  = 171.9, 167.2, 135.0, 134.0, 133.9, 132.4, 132.4, 131.9, 128.9, 128.7 (x2), 128.6, 128.5, 128.1, 127.8, 127.2, 126.5, 125.9, 125.4, 123.8, 67.5, 53.8, 35.3. **IR (KBr)**:  $\tilde{\nu}$   $cm^{-1}$  = 3309, 3033, 1740, 1640, 1538, 1342, 1255, 1189, 1089, 984, 870, 774, 690, 588, 430. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 410 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC**: Chiralpak IA, hexano/etanol = 95:5, 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm, tiempo de retención: 19.4 min (R), 21.8 min (S).

**(R)-2-Benzamido-3-(tiofen-2-il)propanoato de bencilo, (R)-78**

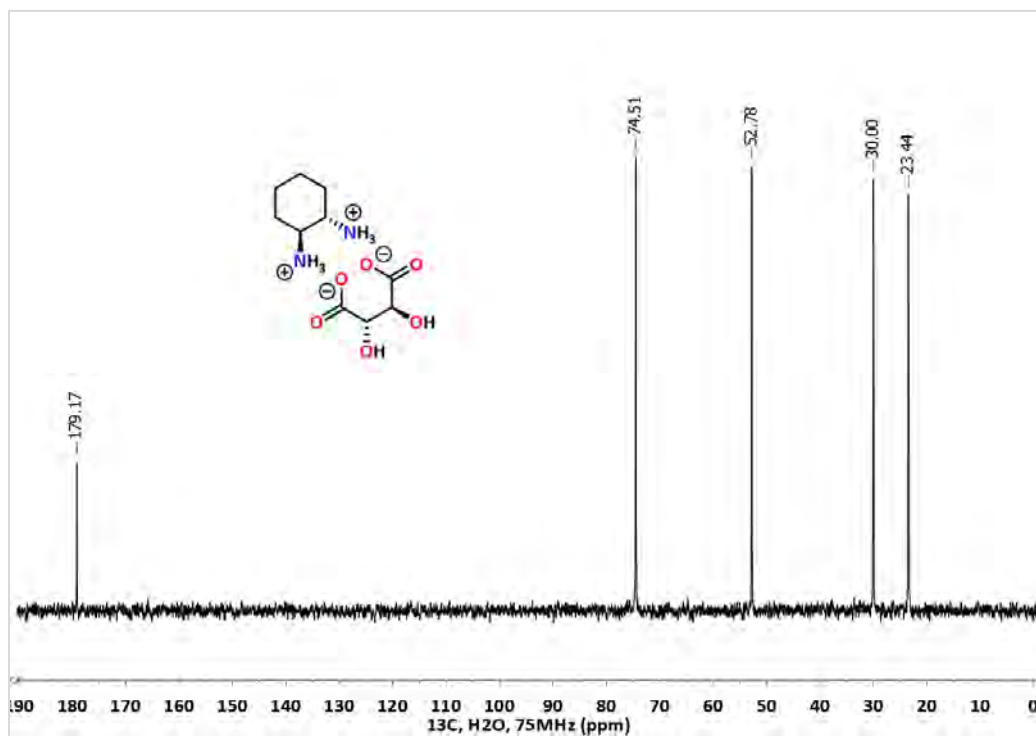
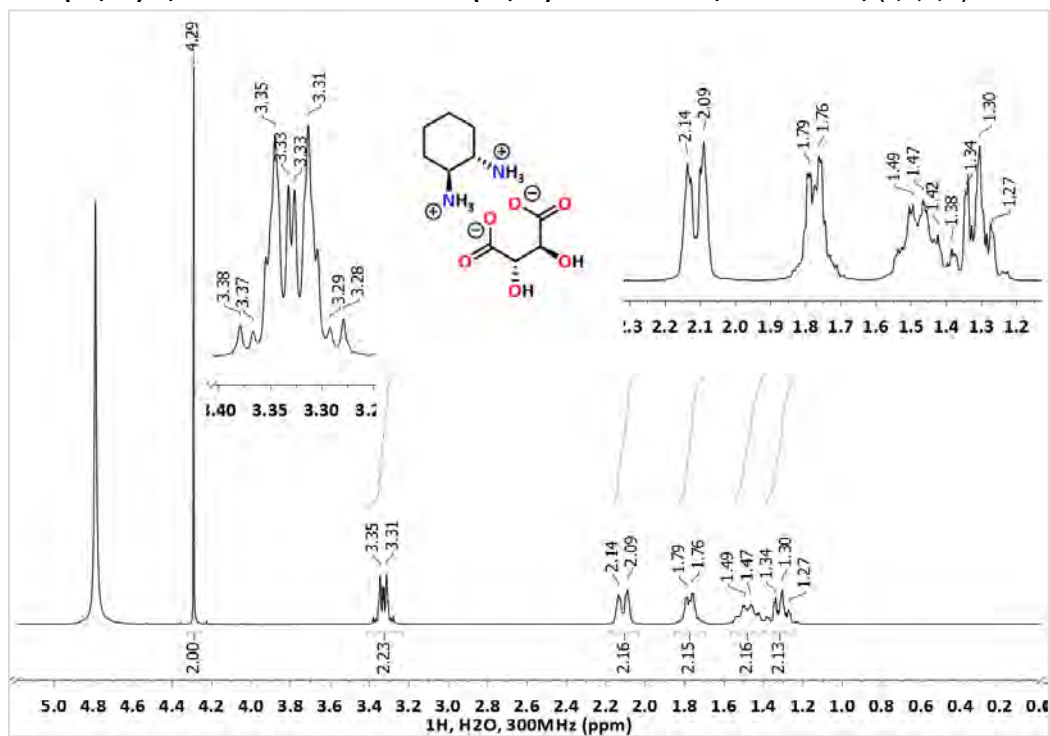
Sólido café. **p. f.**: 80–83 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  (c 0.67, CHCl<sub>3</sub>): -17.3° (45% ee). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.60 – 7.29 (m, 8H), 7.15 (dd,  $J$  = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.71 – 6.60 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.18 – 5.05 (m, 1H), 3.63 – 3.41 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  = 171.0, 167.0, 137.2, 135.1, 134.1, 132.0, 128.8, 128.8, 127.2, 127.1, 125.1, 67.8, 53.6, 32.2. **DART (positivo)**:  $m/z$  (%) = 366 (100) [M+H]<sup>+</sup>. **HPLC**: Chiralpak IA, hexano/etanol = 80:20, 0.6 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm, tiempo de retención: 16.3 min (R), 18.7 min (S).

## 7. ANEXO. RMN

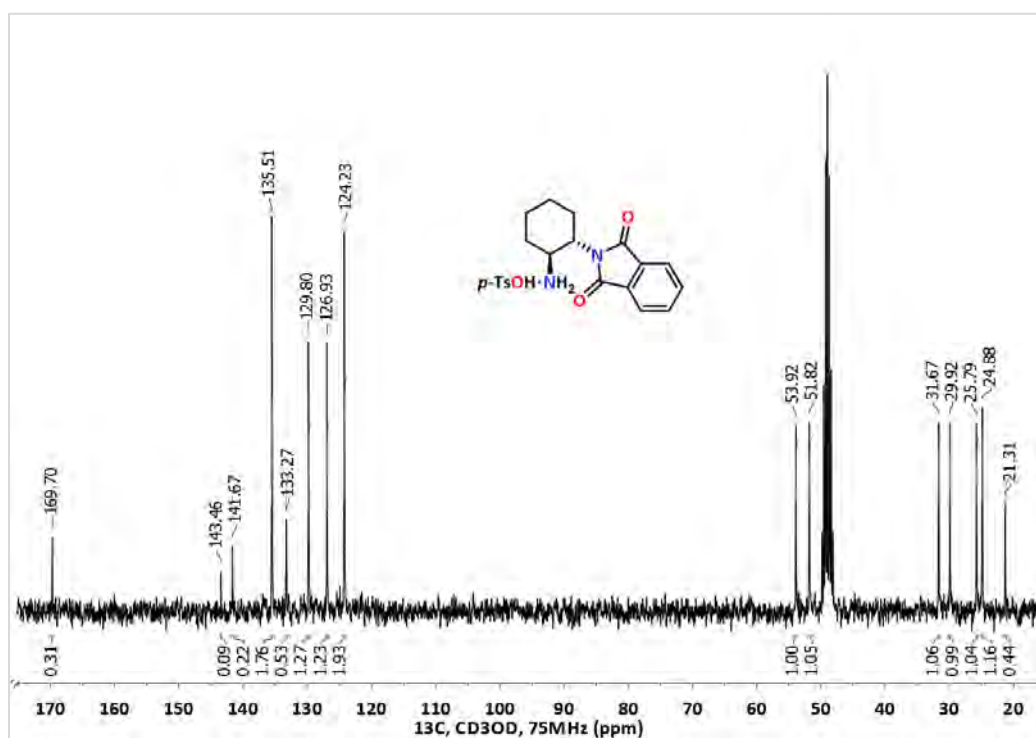
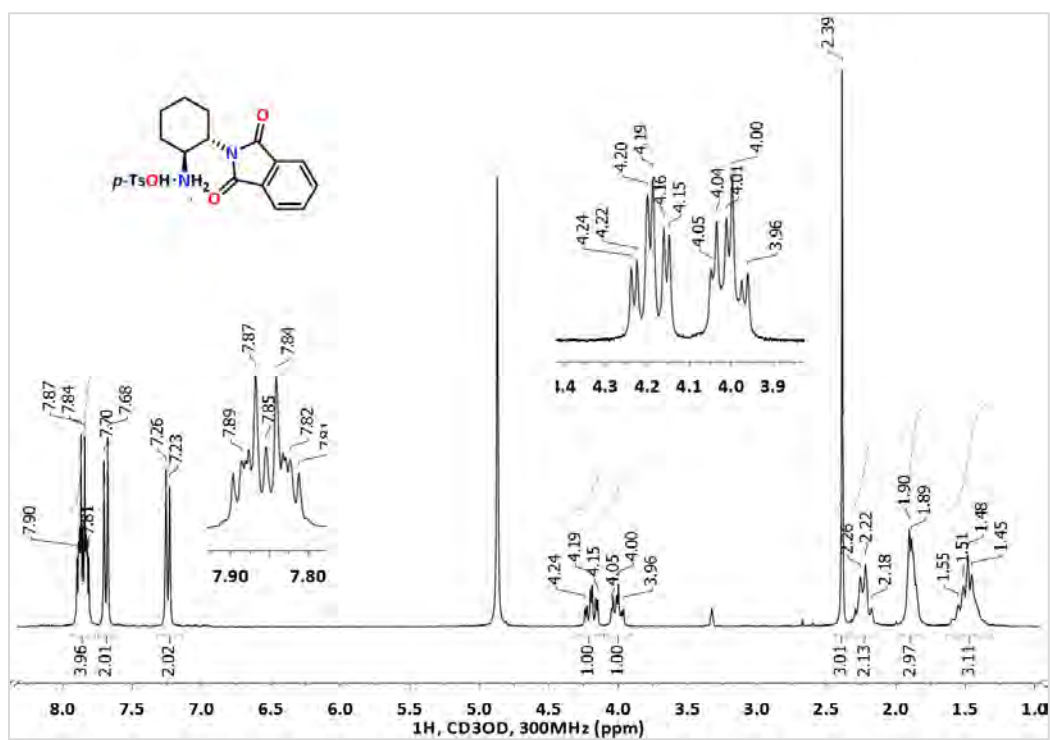


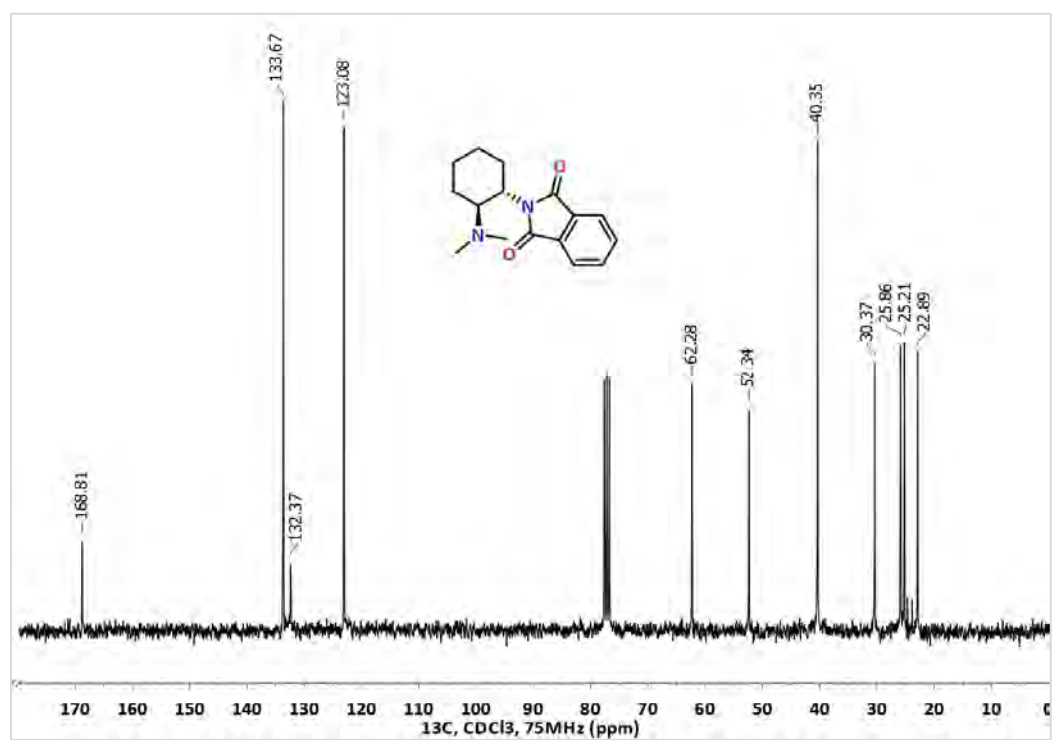
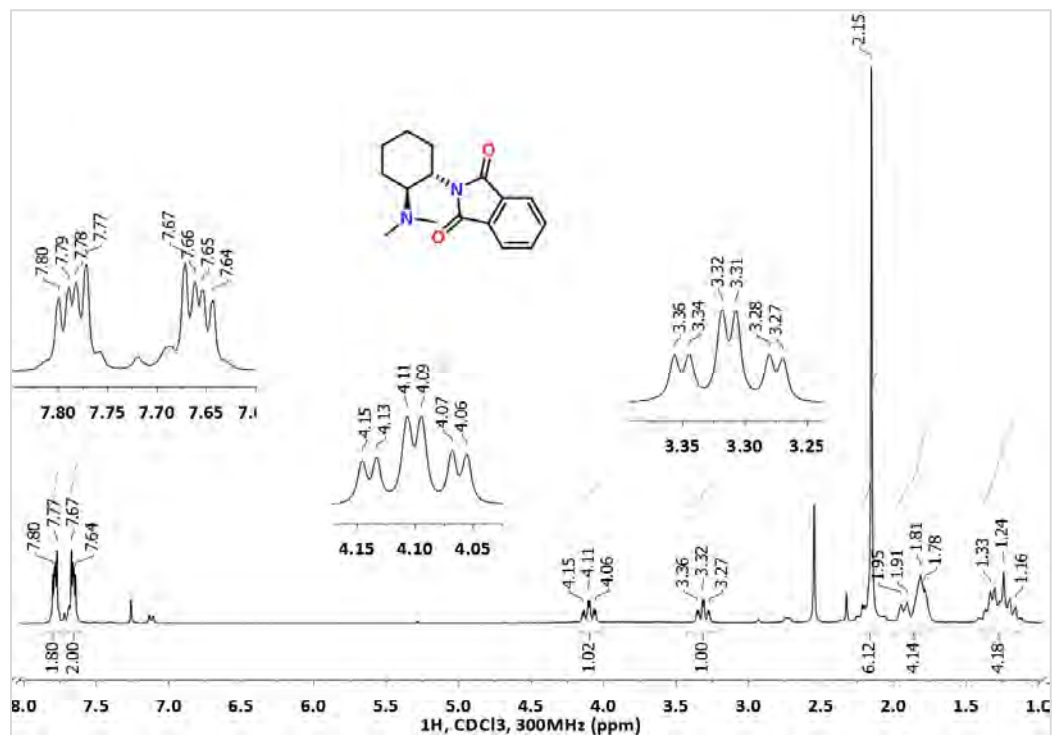
## 7.1. Compuestos 1-10

(2S,3S)-2,3-Dihidroxisuccinato de (1S,2S)-ciclohexan-1,2-diamonio, (S,S,S,S)-1

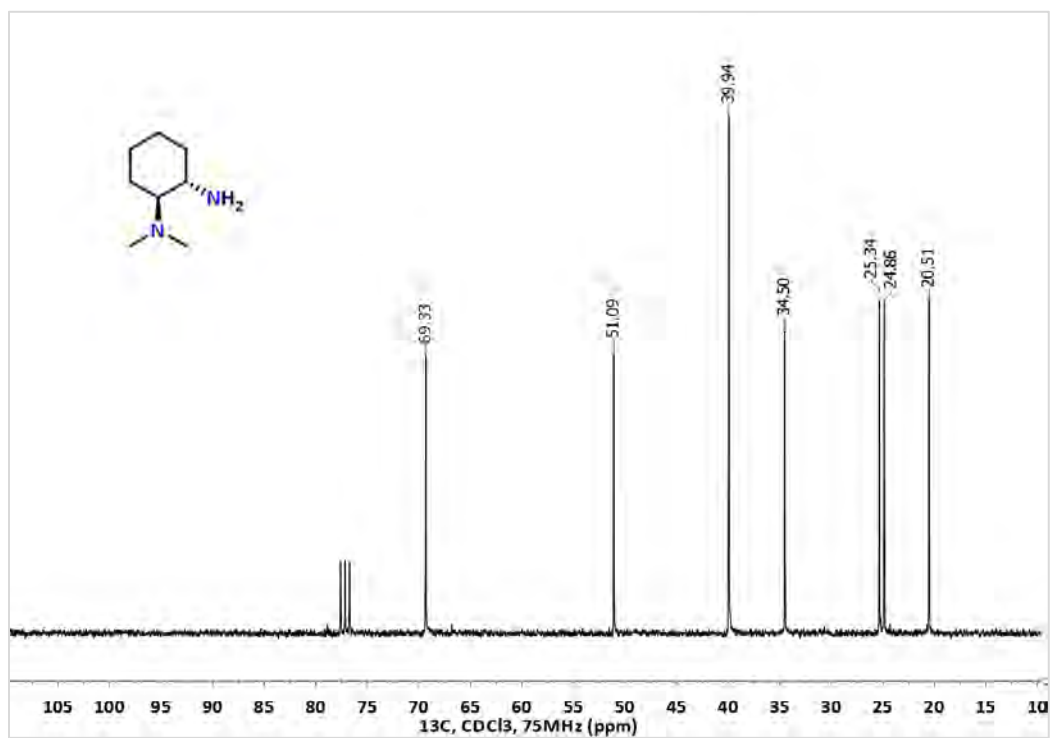
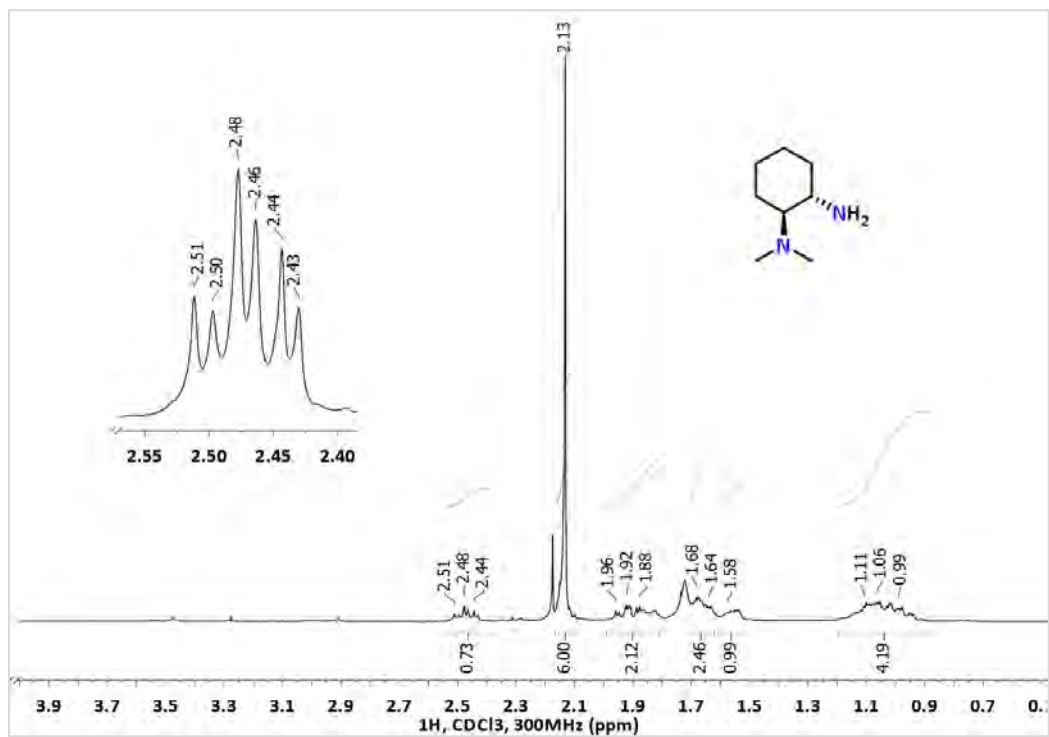


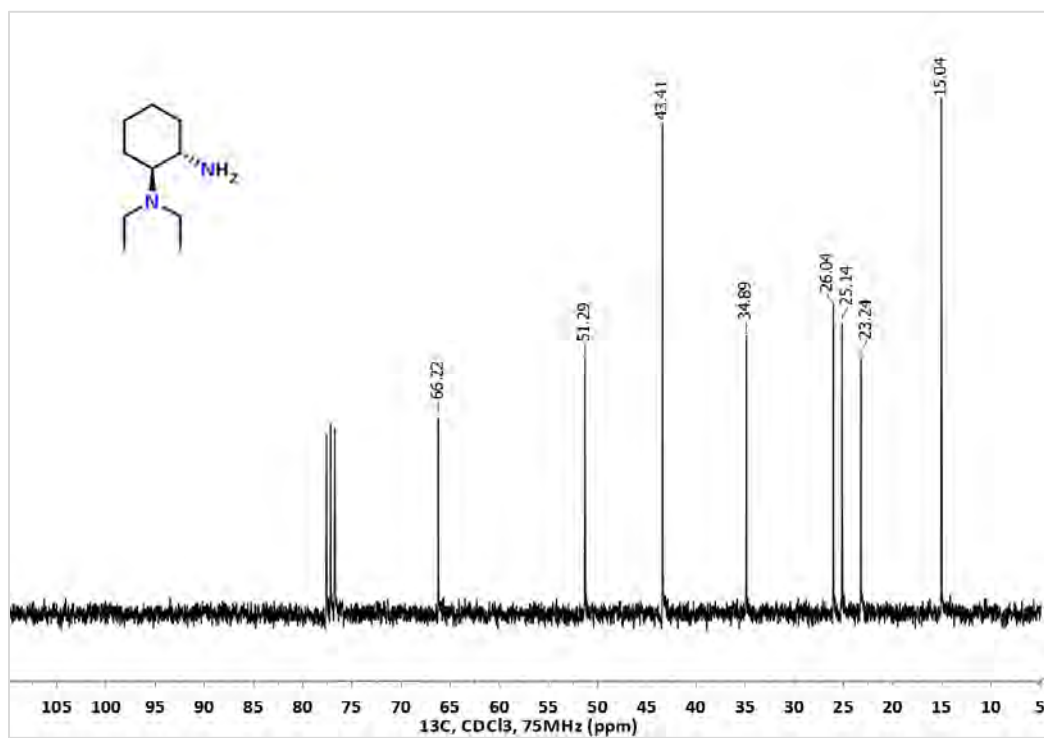
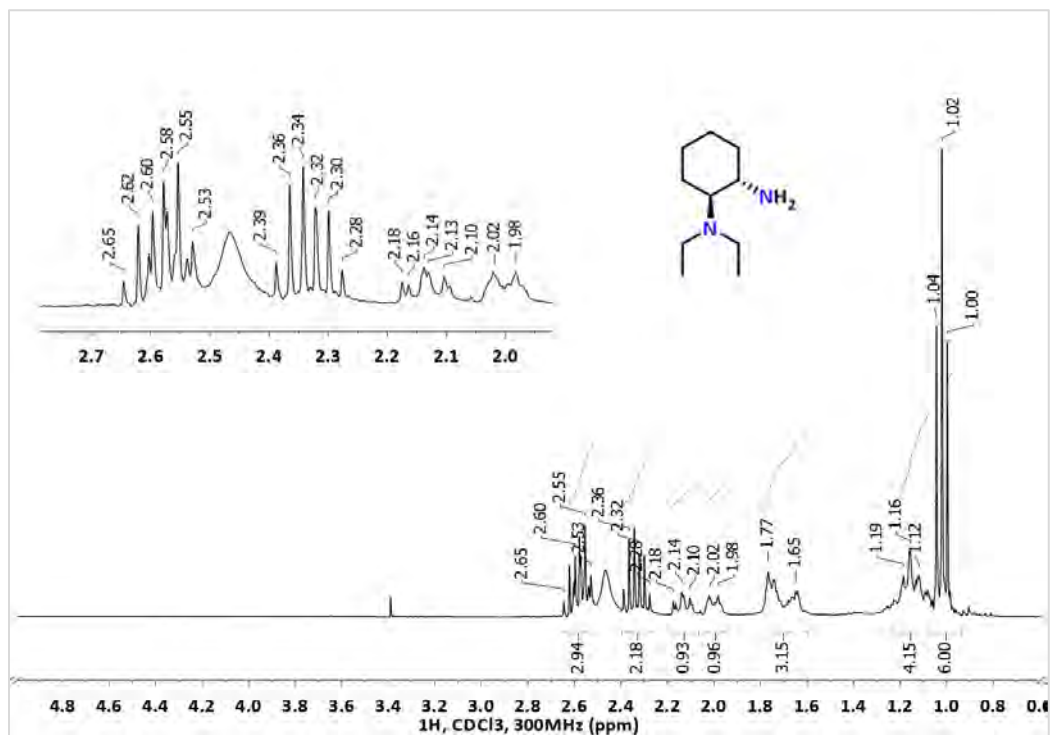


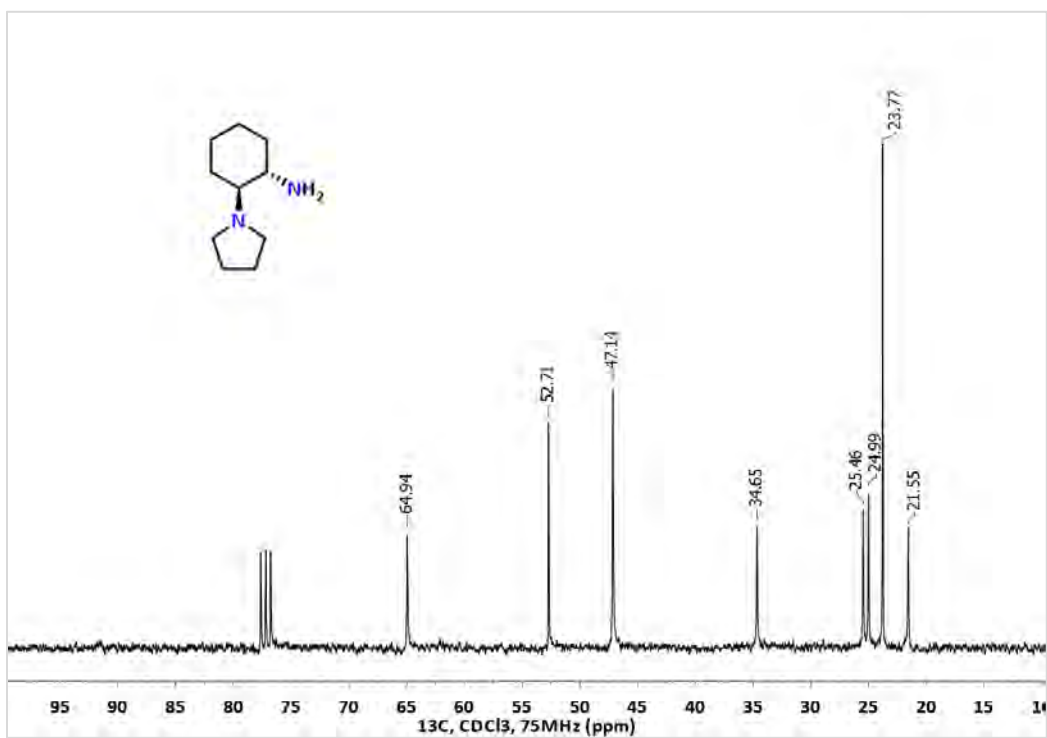
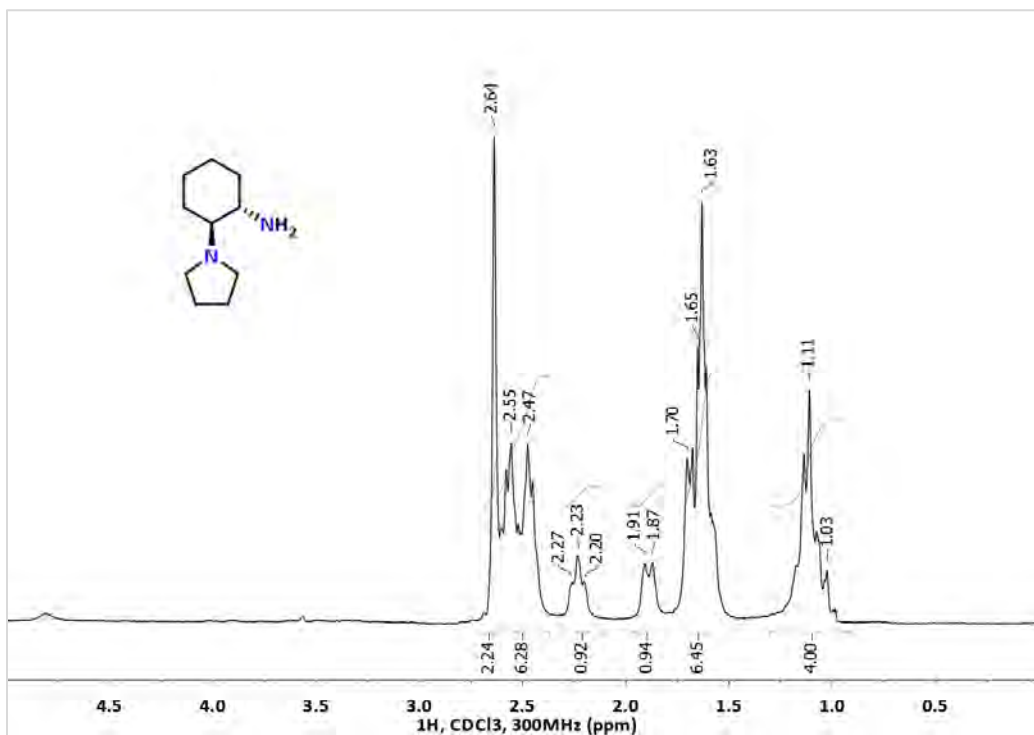
4-Metilbencenosulfonato de 2-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexil]isoindolin-1,3-diona, (*S,S*)-2

2-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]isoindolin-1,3-diona, (*S,S*)-3

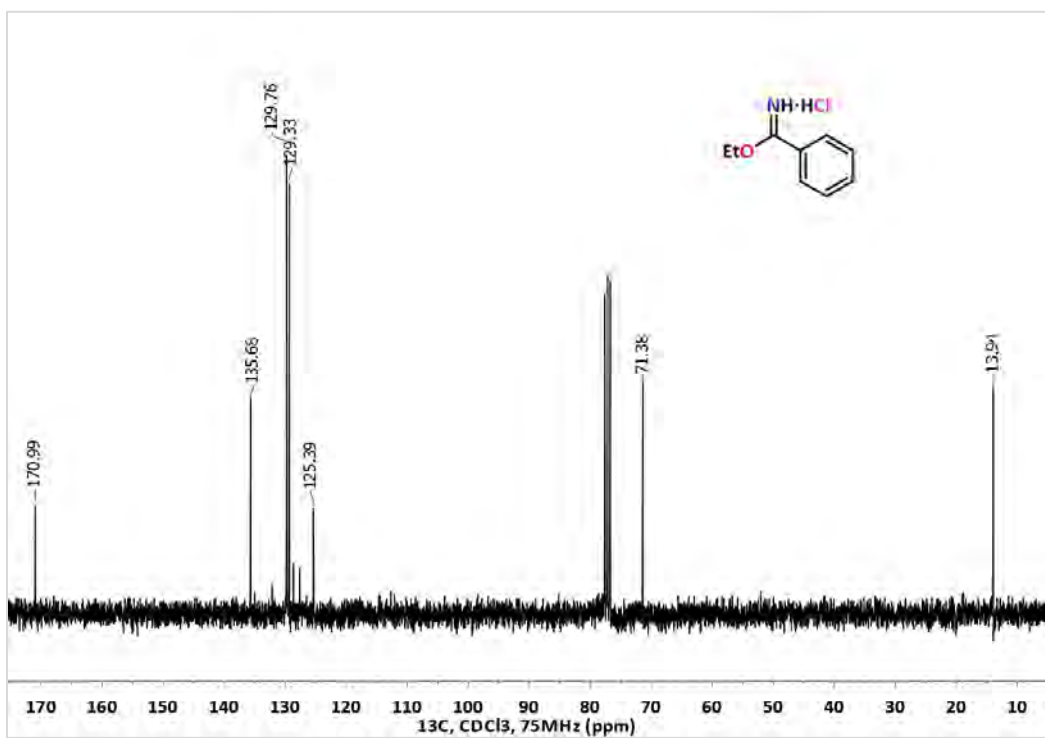
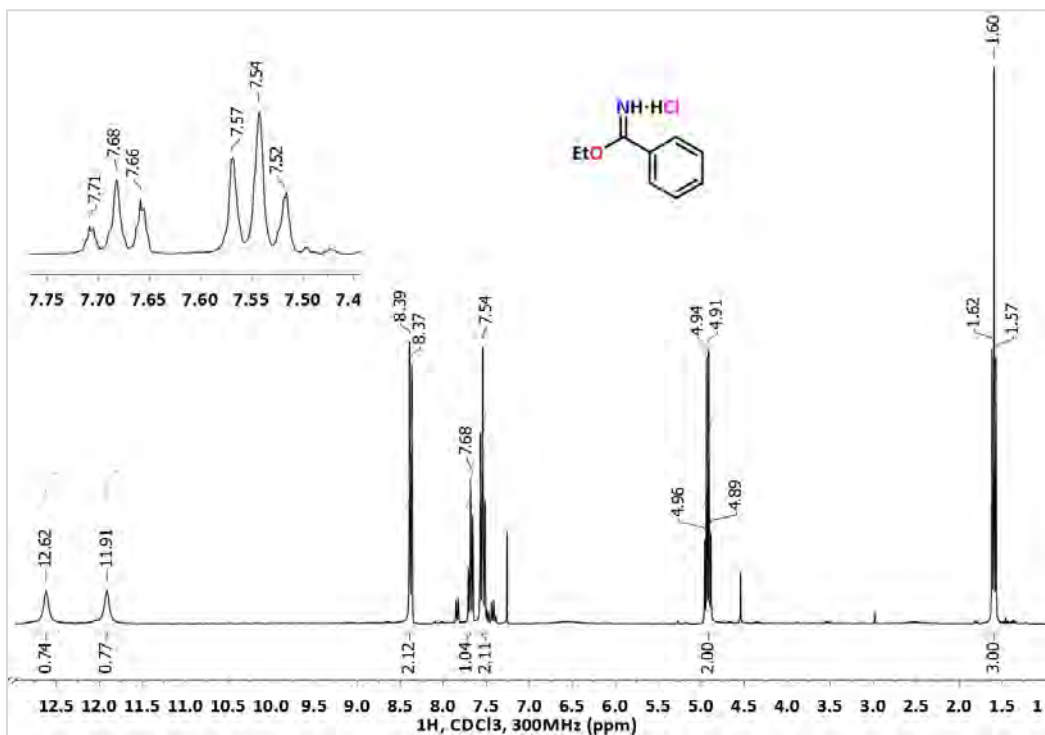
(1*S*,2*S*)-*N,N*-Dimetilciclohexano-1,2-diamina, (*S,S*)-4a

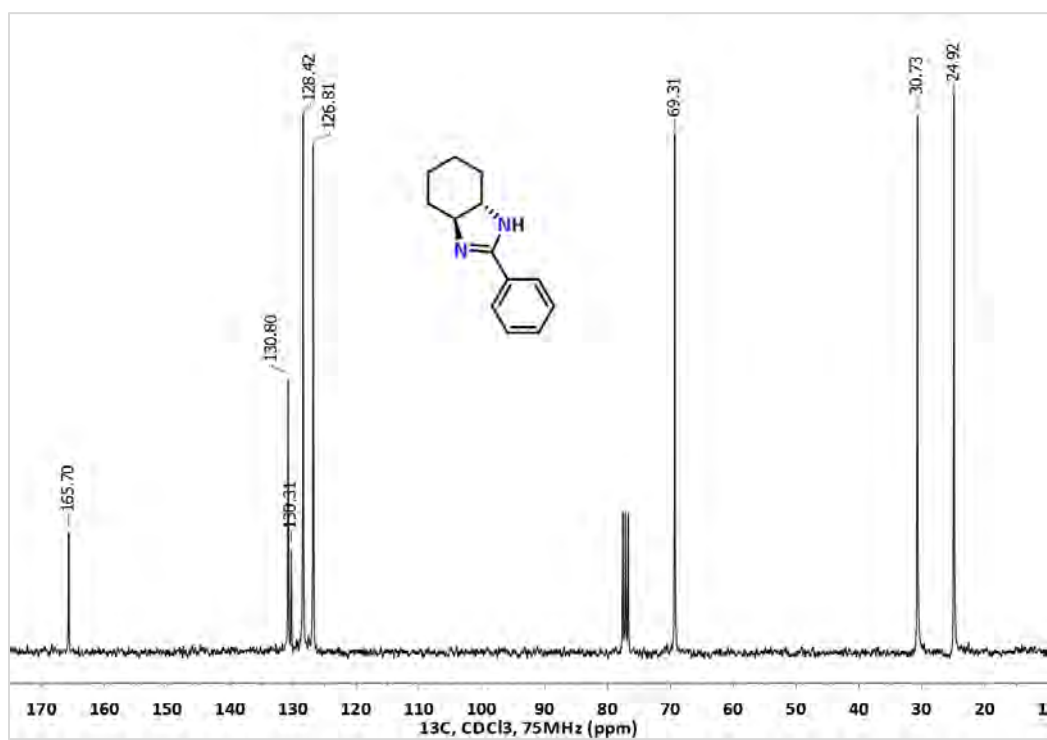
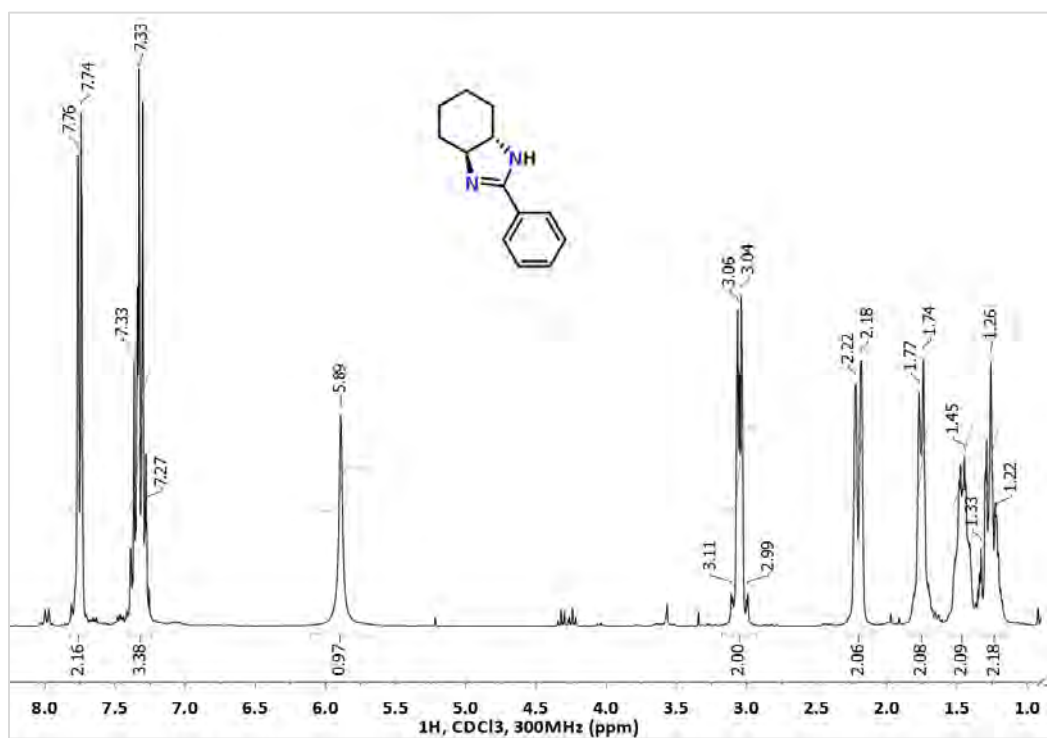


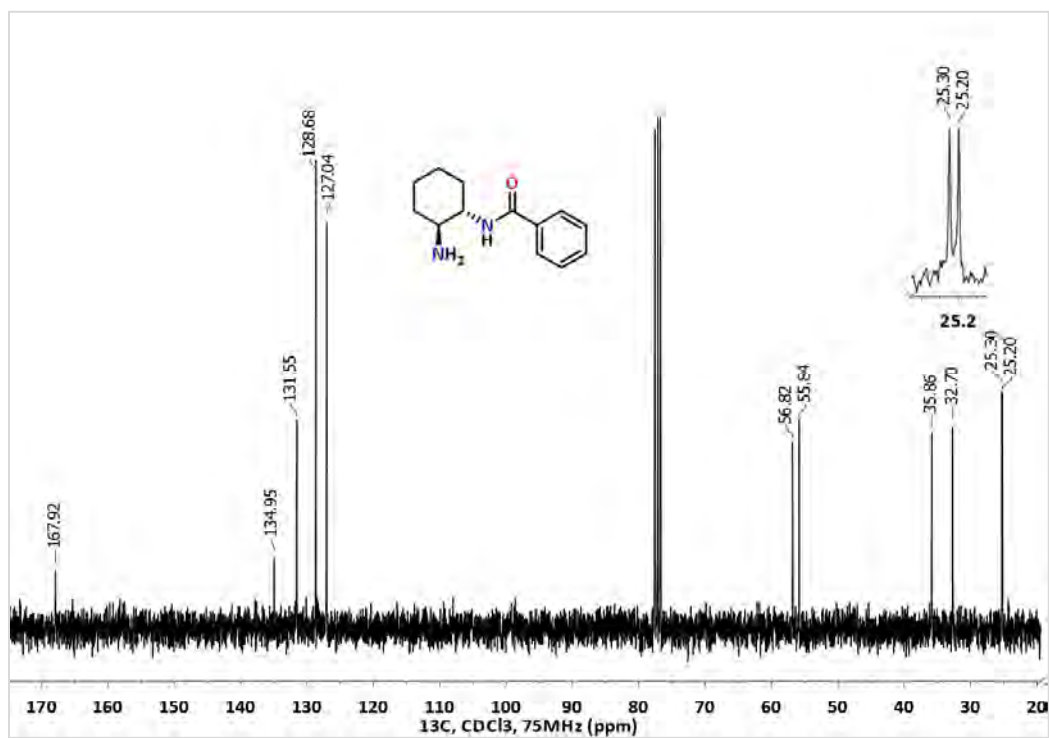
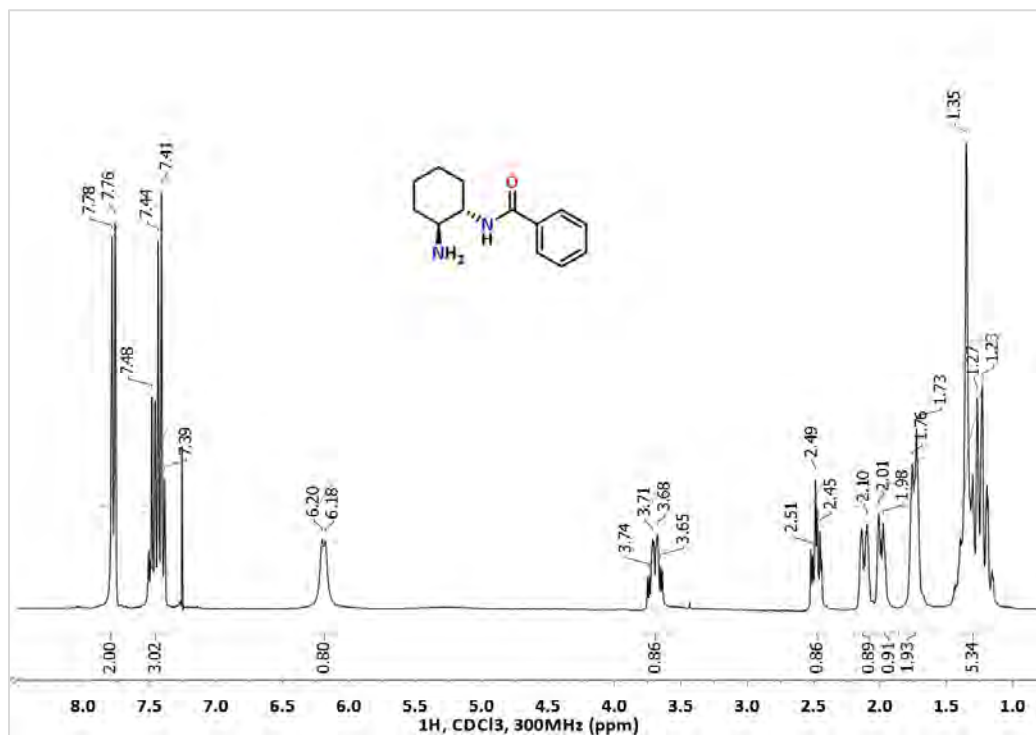
(1*S*,2*S*)-*N,N*-Dietilciclohexano-1,2-diamina, (*S,S*)-4b

**(1*S*,2*S*)-2-(1-Pirrolidinil)ciclohexano-1-amina, (*S,S*)-4c**

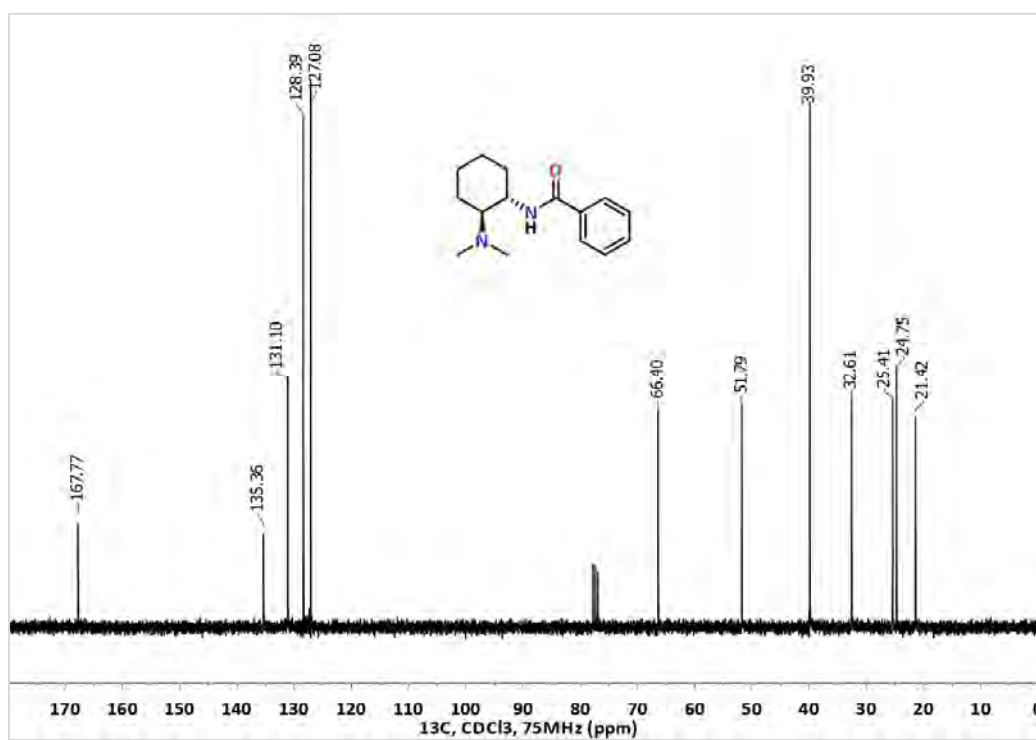
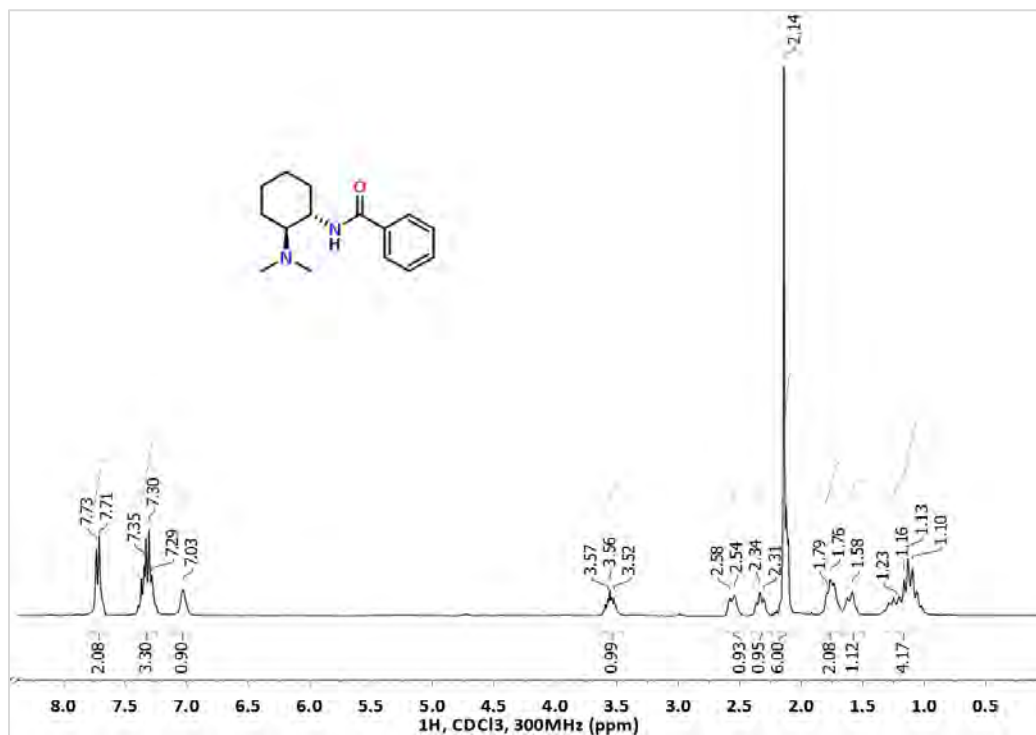
## Clorhidrato del bencimidato de etilo, 5

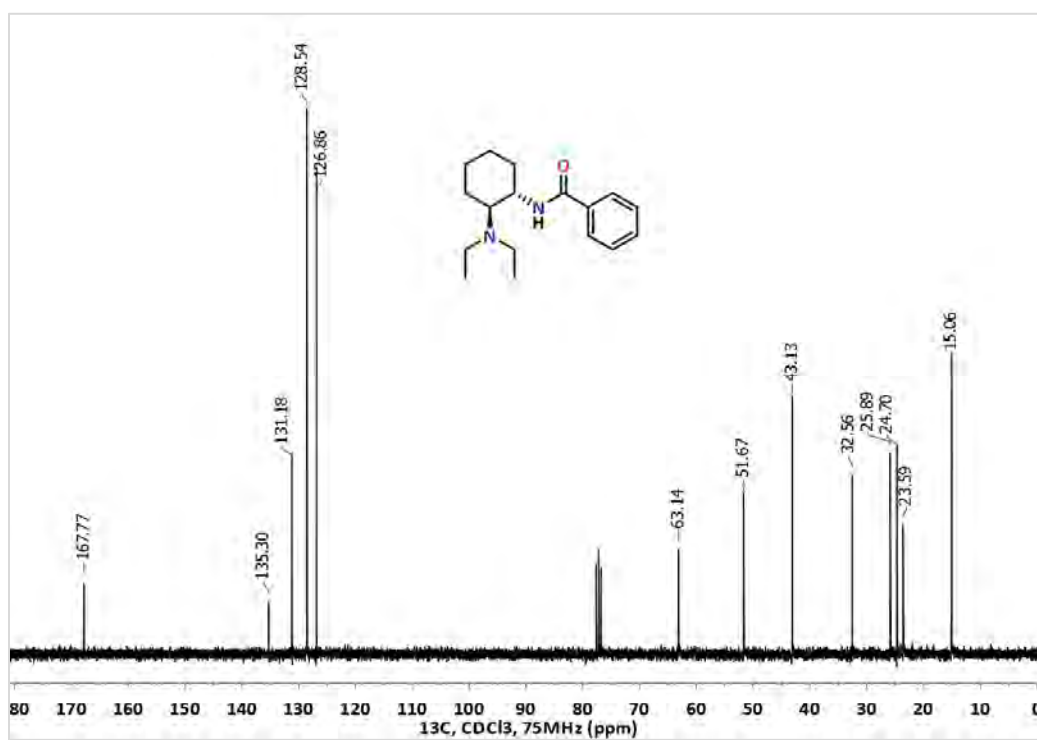
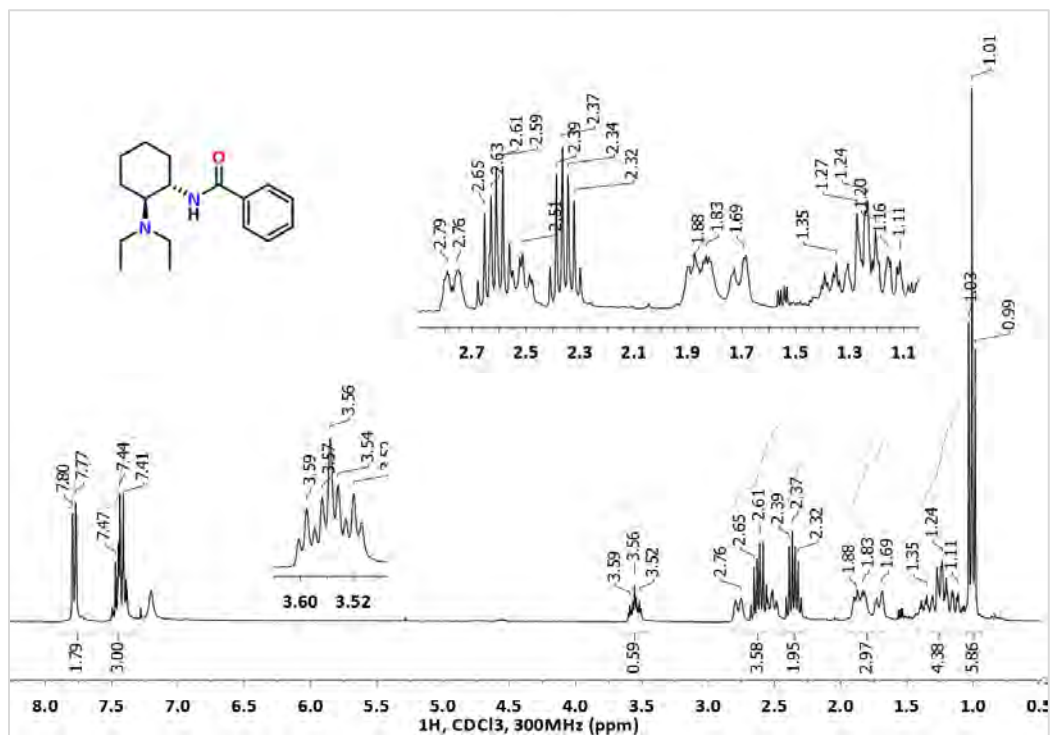


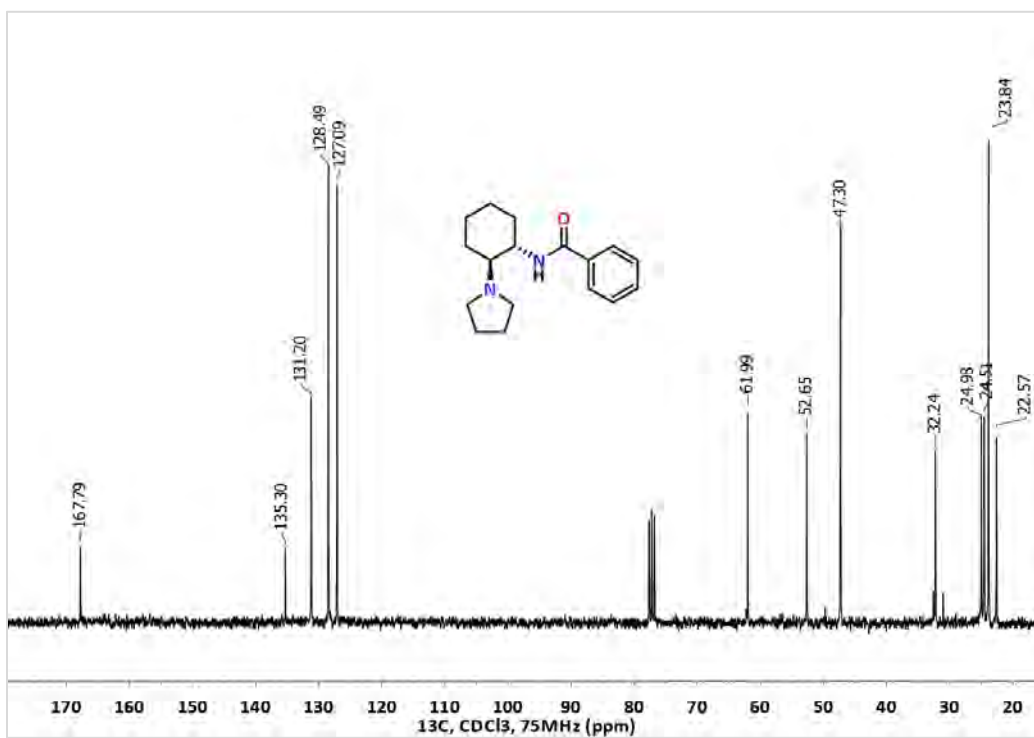
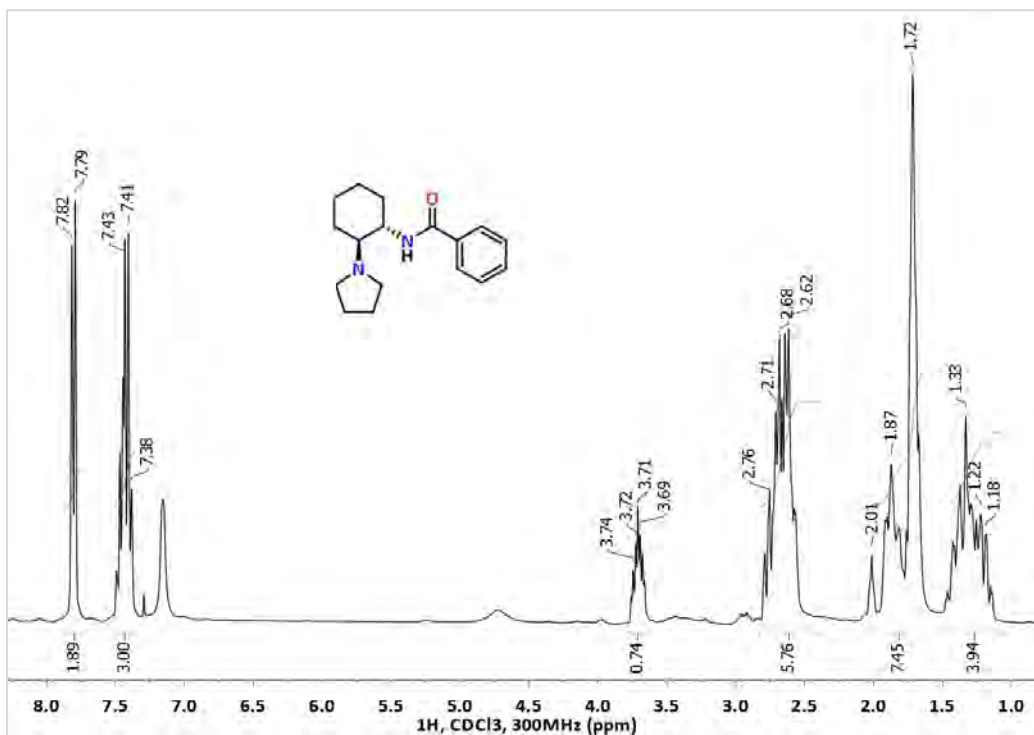
(3*a*S,7*a*S)-2-Fenil-3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-benzimidazol, (*S,S*)-6

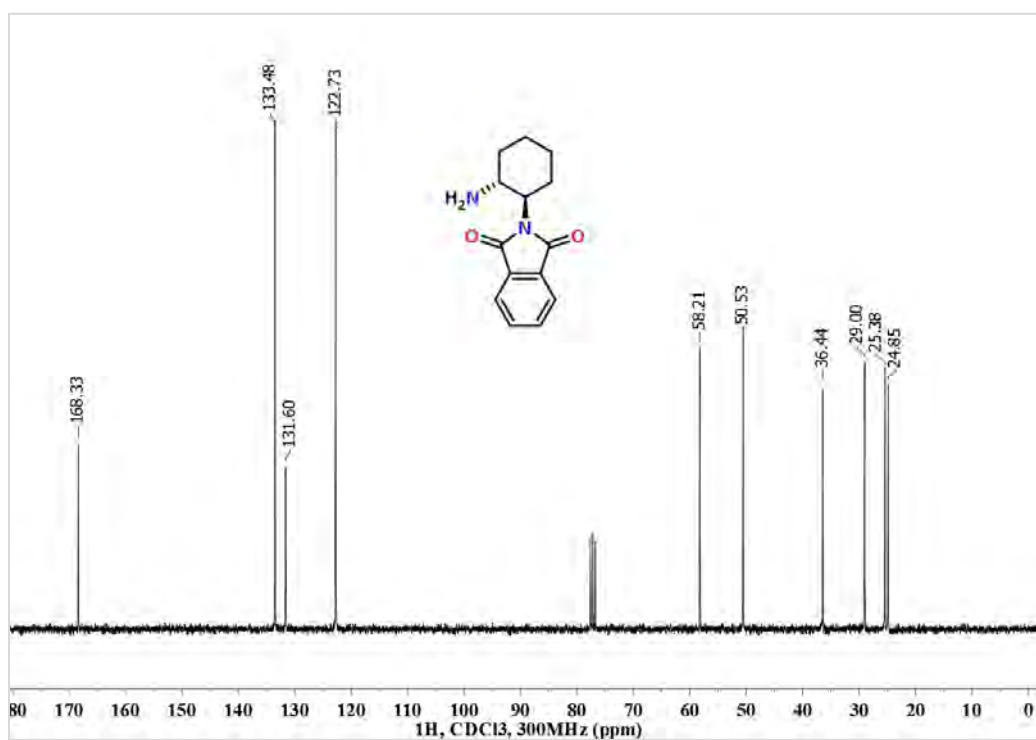
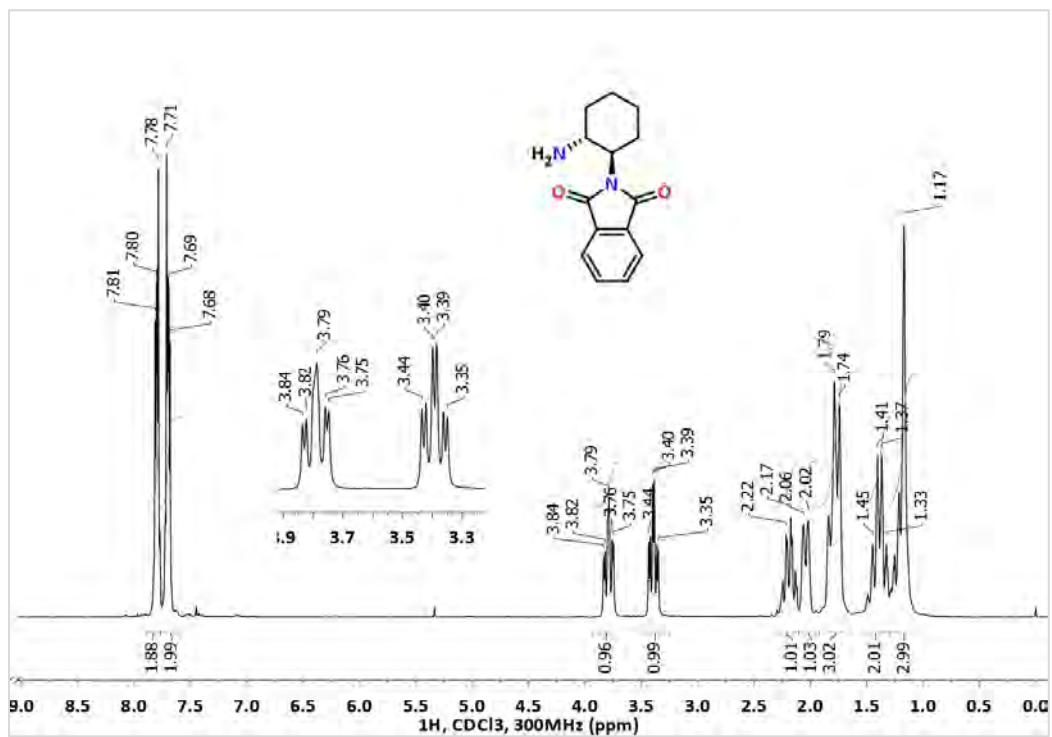
**N-[(1S,2S)-2-Aminociclohexil]benzamida, (S,S)-7**

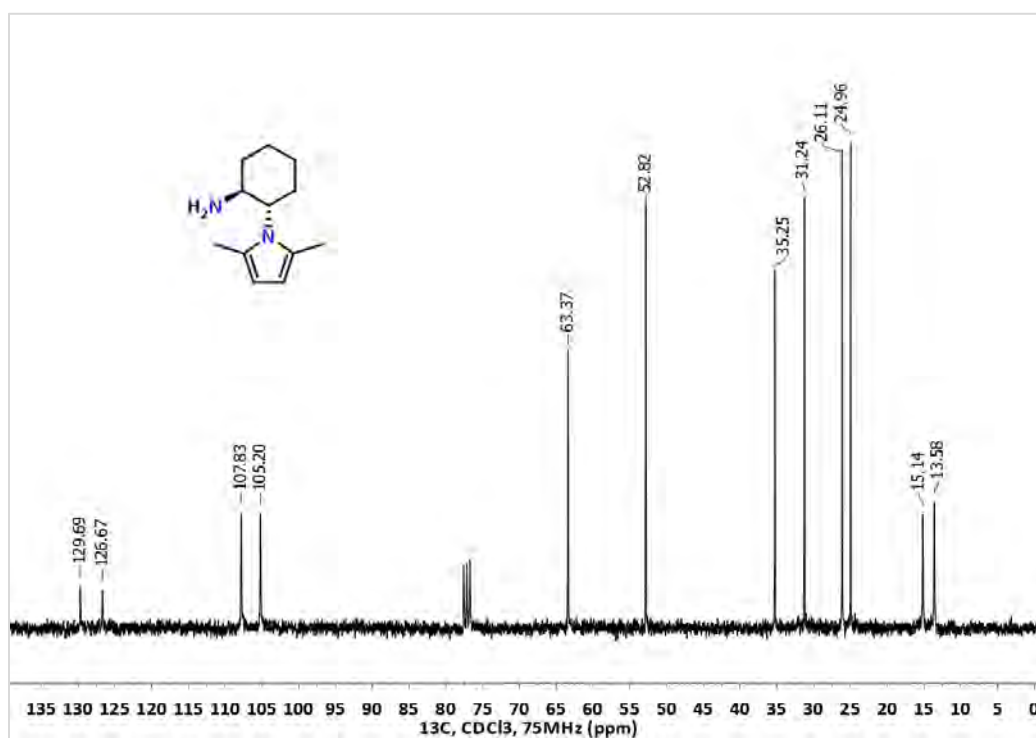
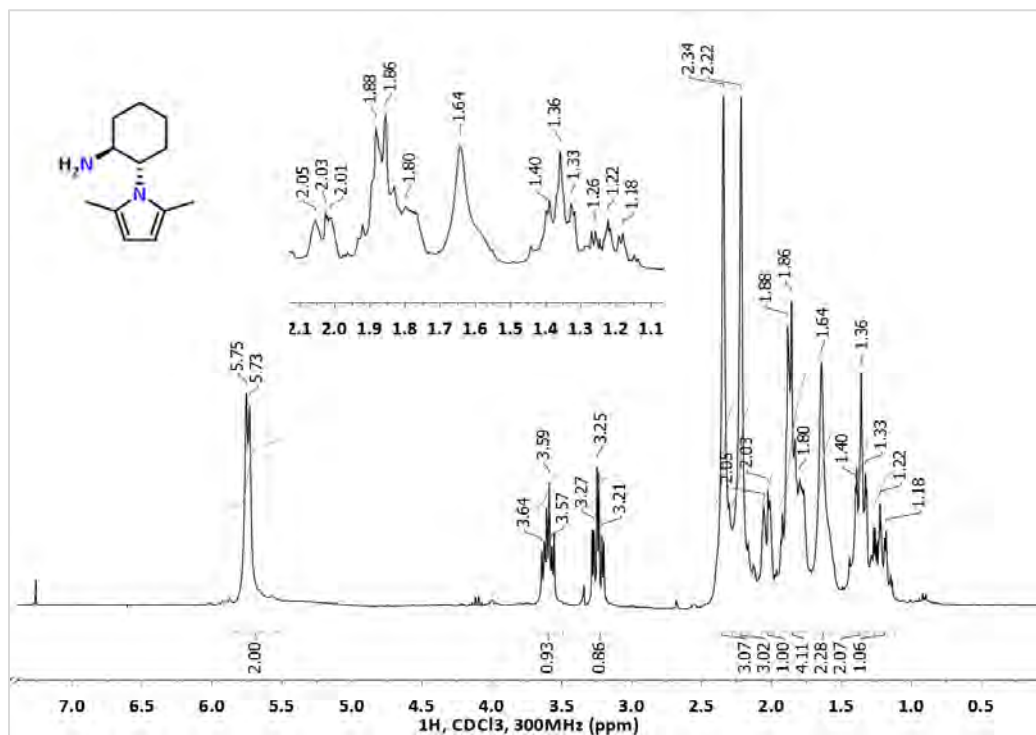


***N*-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]benzamida, (*S,S*)-8a**

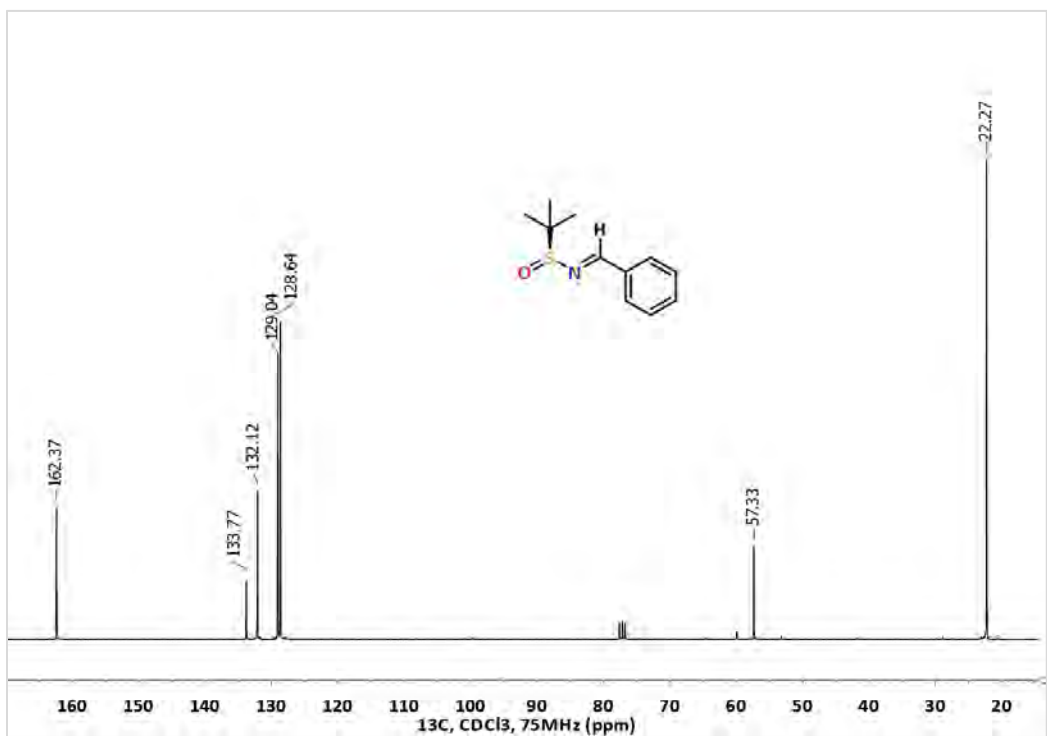
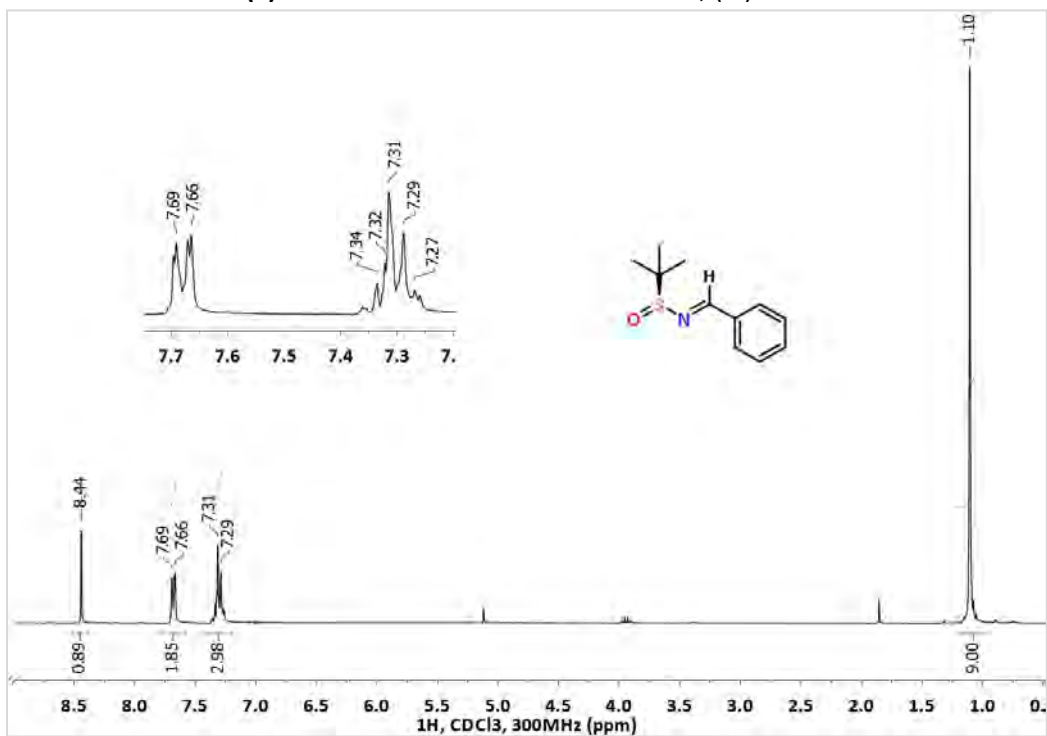
**N-[(1*S*,2*S*)-2-(Diethylamino)ciclohexil]benzamida, (*S,S*)-8b**

**N-[(1S,2S)-2-(1-Pirrolidinil)ciclohexil]benzamida, (S,S)-8c**

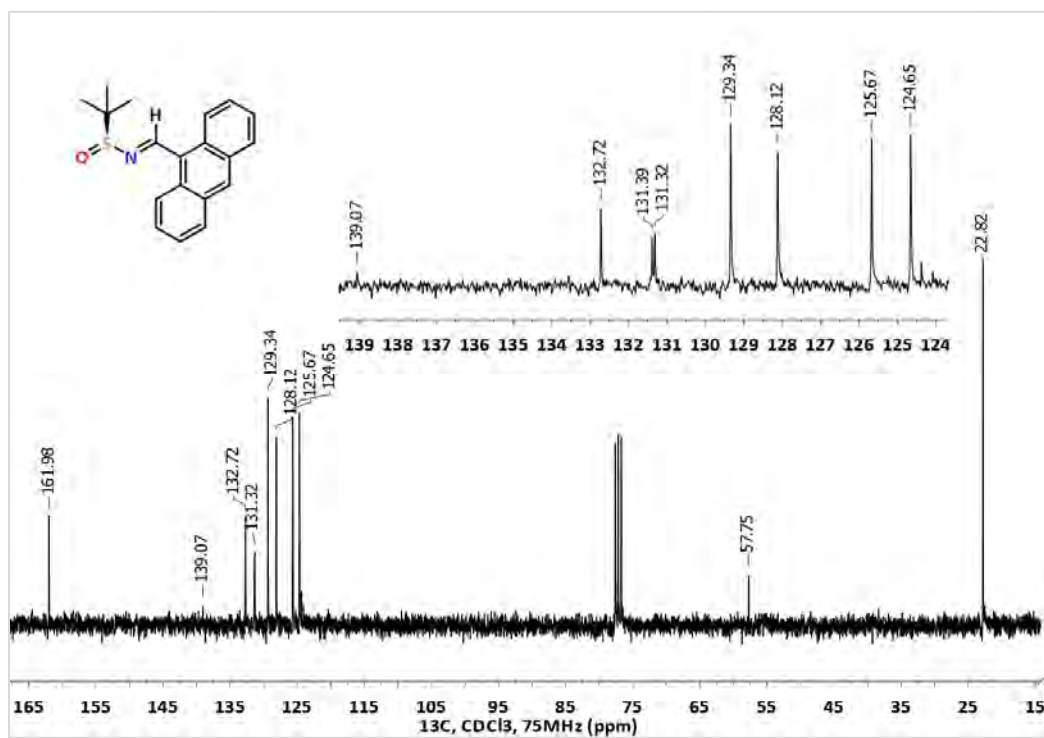
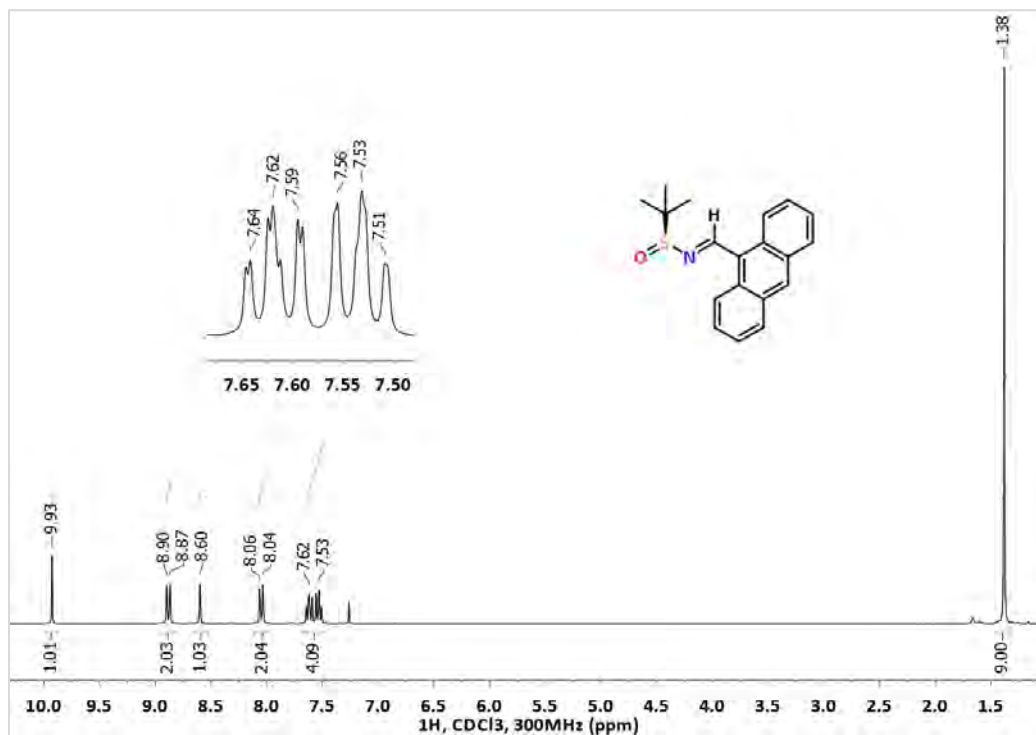
2-[(1*R*,2*R*)-2-Aminociclohexil]isoindolina-1,3-diona, (*R,R*)-9

(1*S*,2*S*)-2-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)ciclohexano-1-amina, (*S,S*)-10

## 7.2. Compuestos 11-26

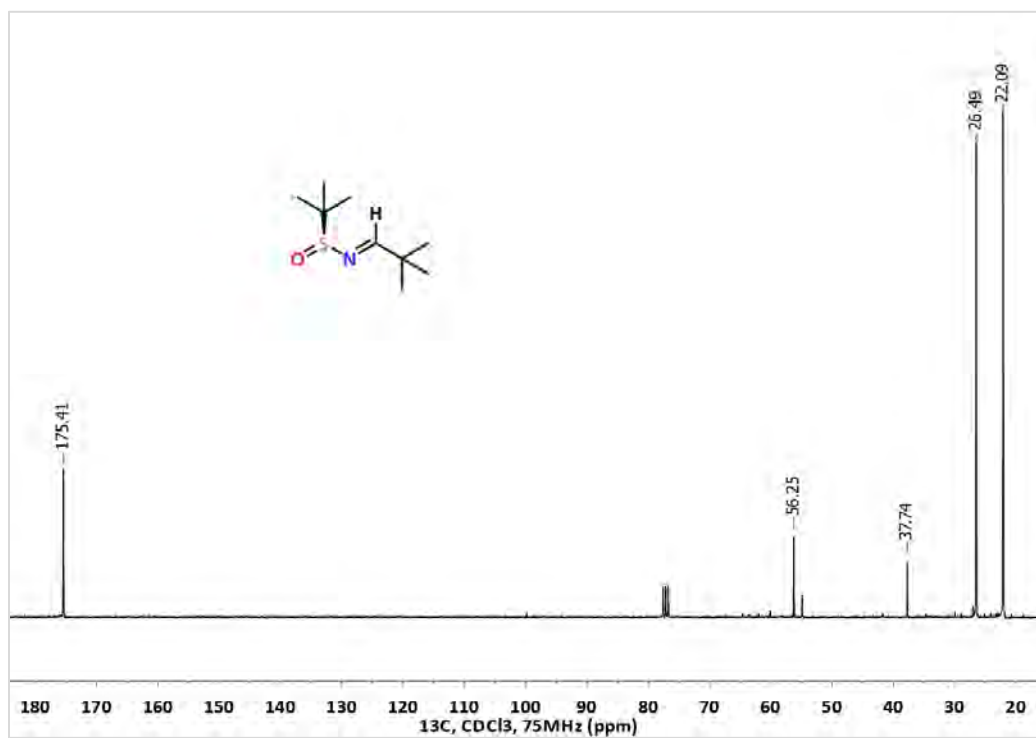
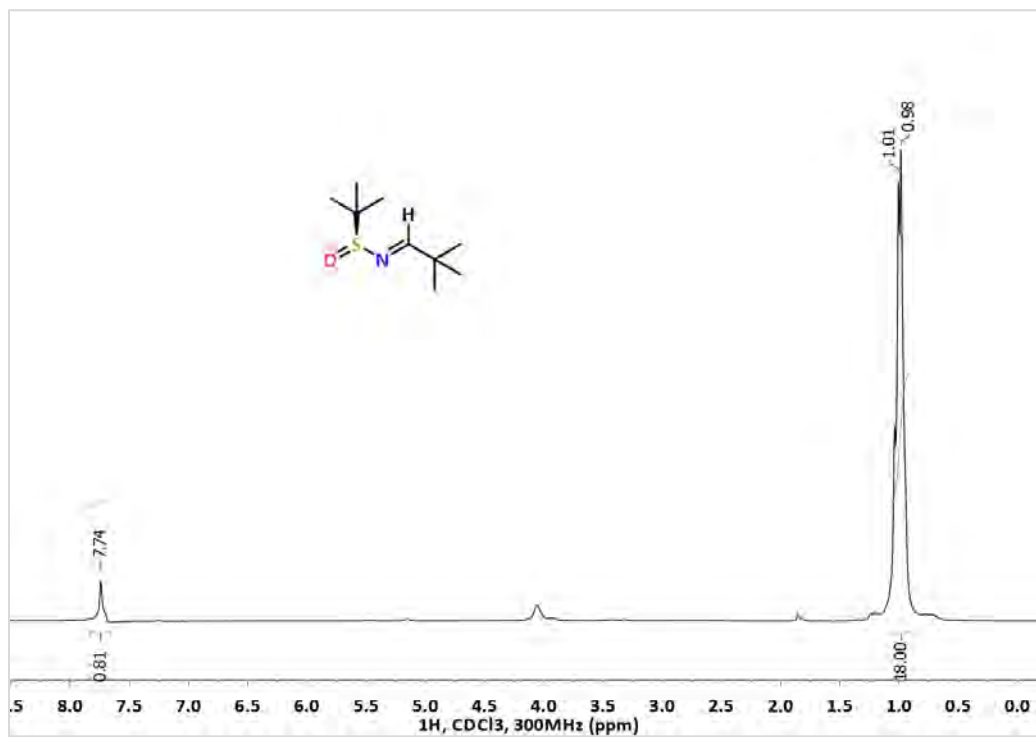
*(S)*-*N*-Benciliden-*t*-butanosulfonamida, (*S*)-11a

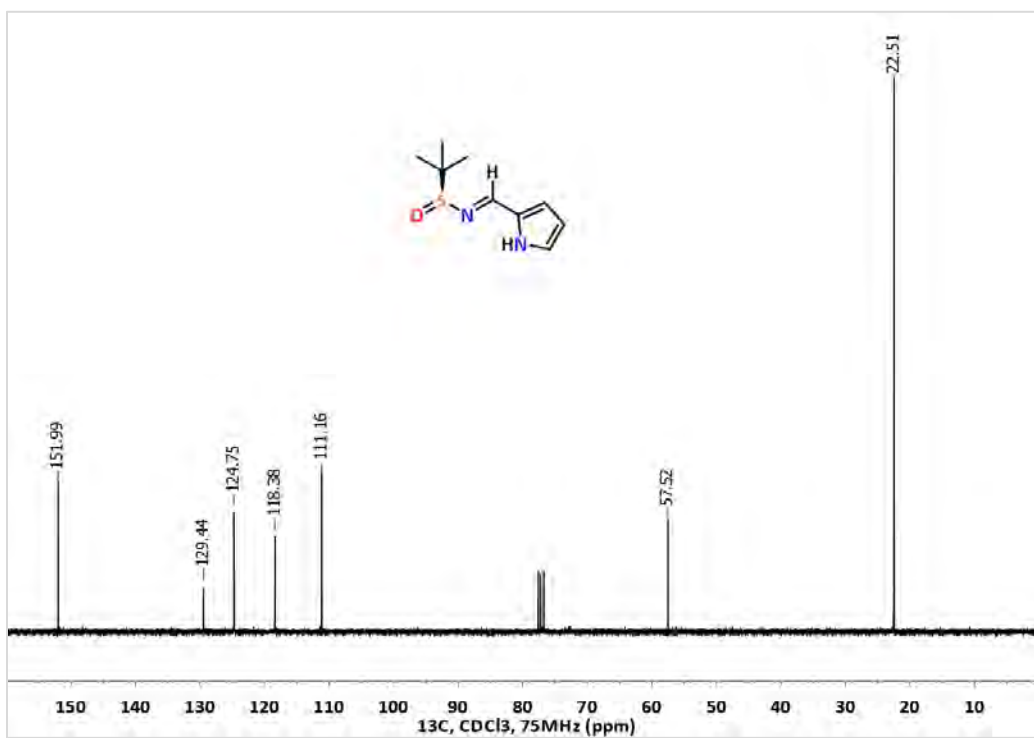
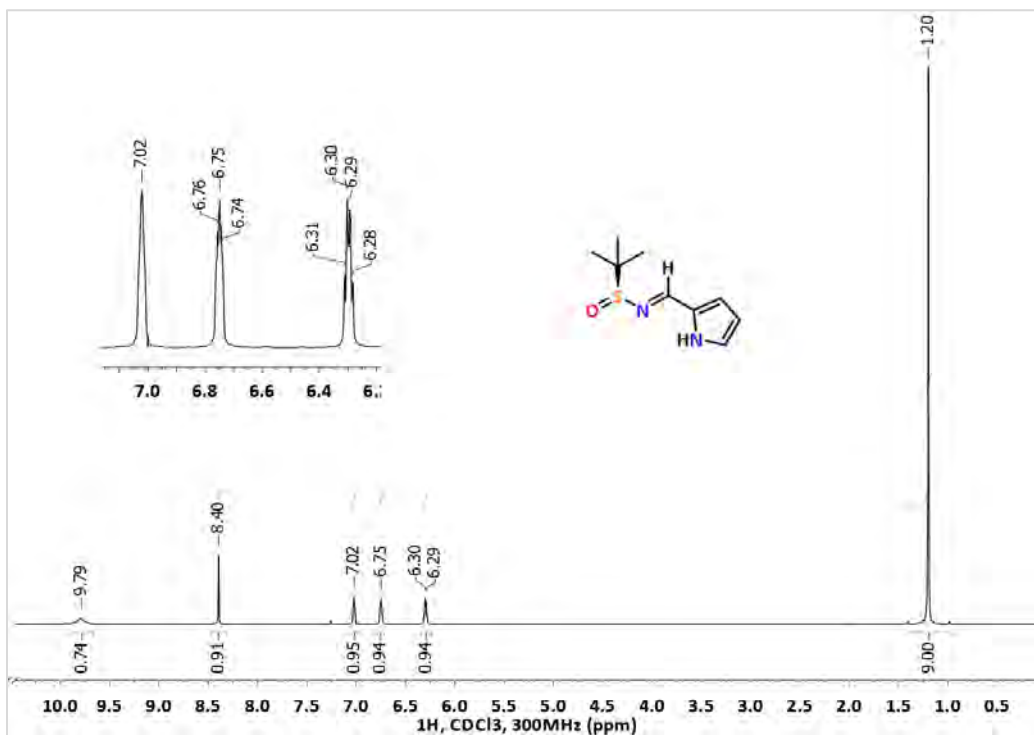


**(S)-N-[(9-Antraceni)metiliden]-*t*-butanosulfonamida, (S<sub>5</sub>)-11c**

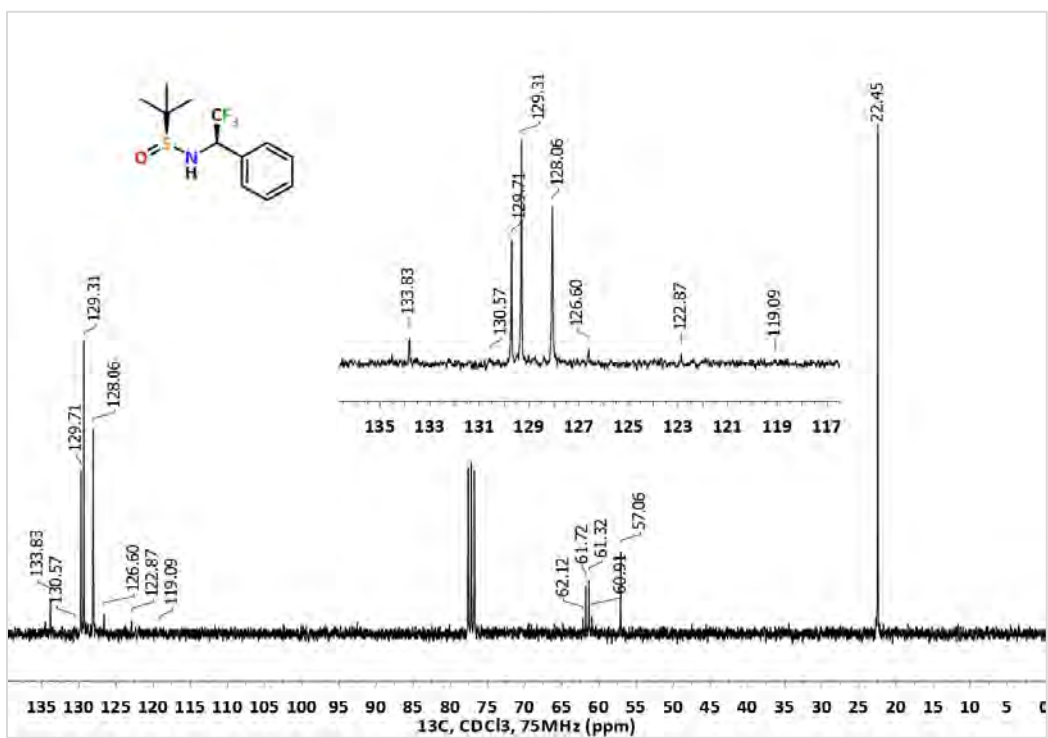
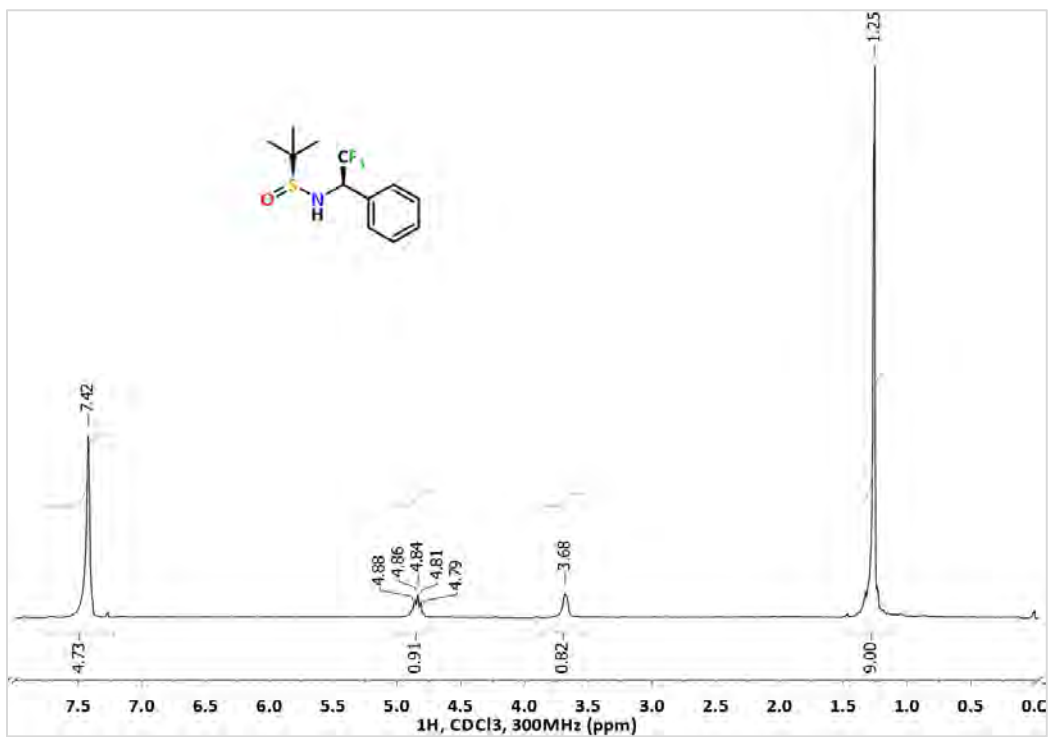


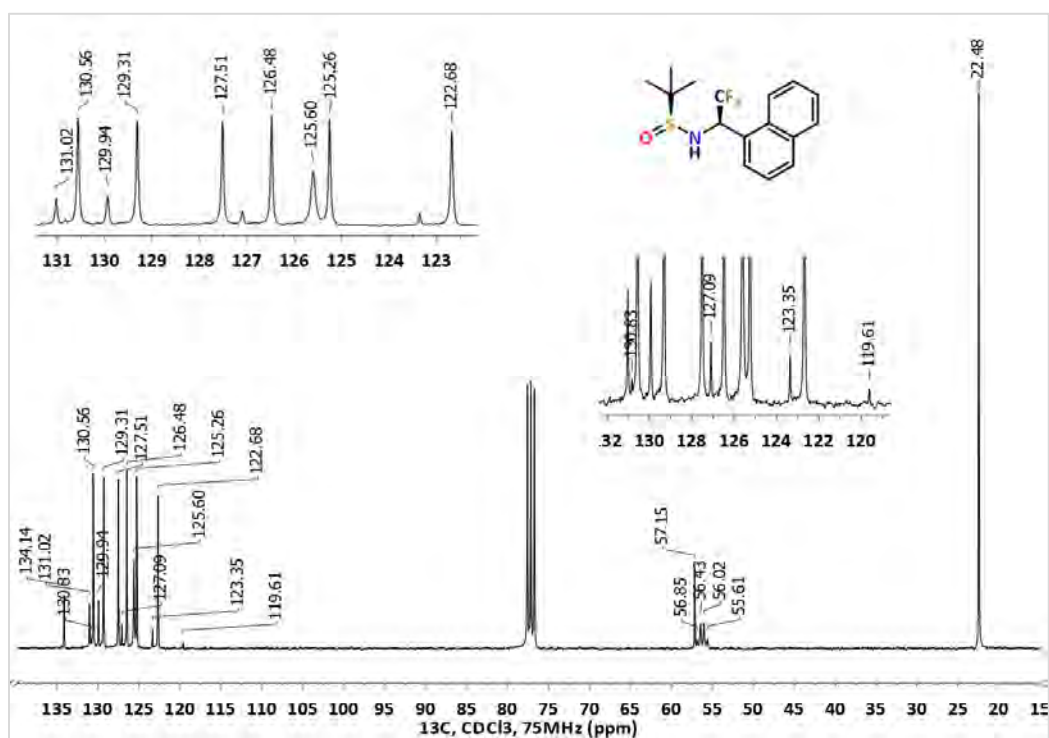
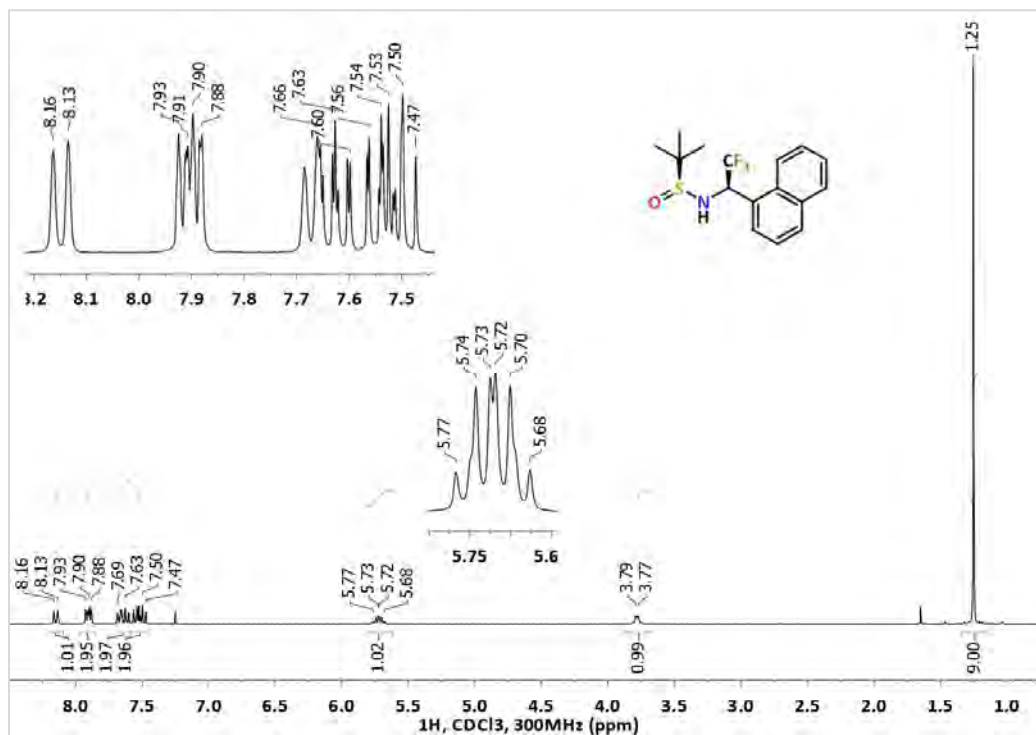
(S)-N-[(2,2-Dimetilpropiliden)]-t-butanosulfinamida, (S<sub>S</sub>)-11d

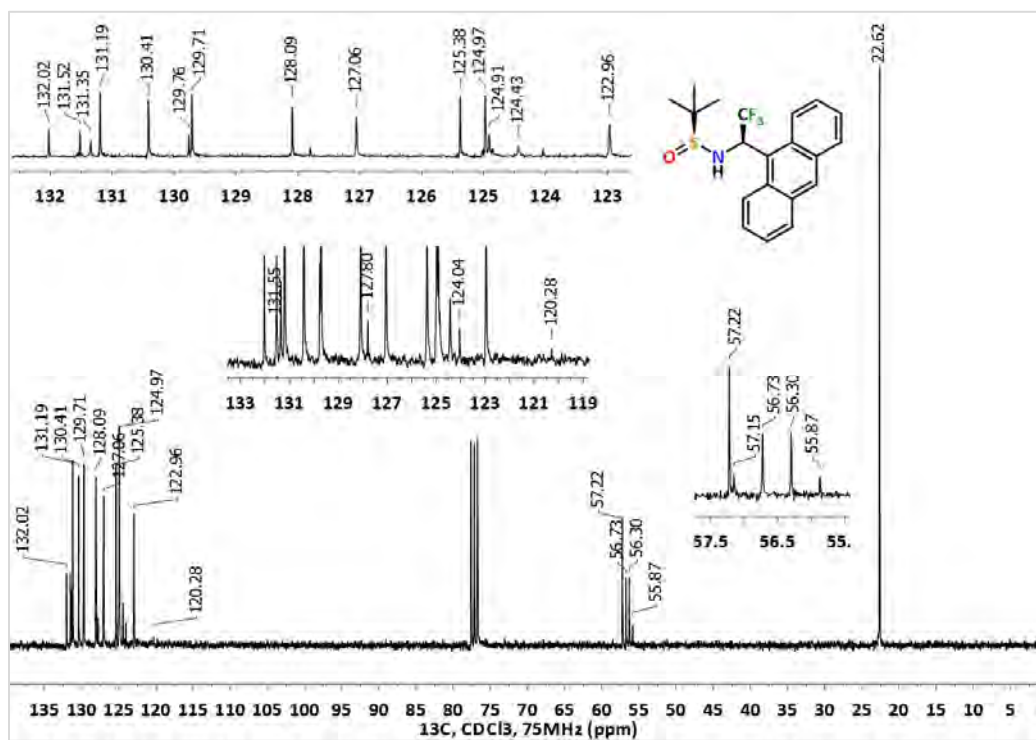
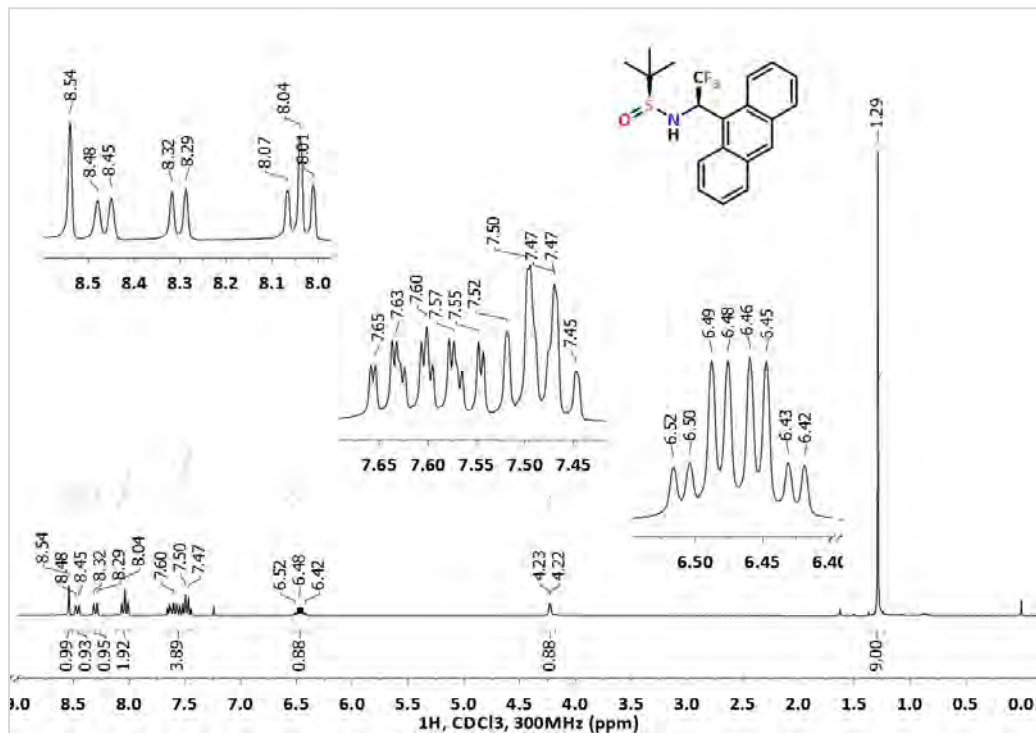


**(S)-N-[(1H-Pirrol-2-il)metiliden]-t-butanosulfonamida, (S<sub>S</sub>)-11e**

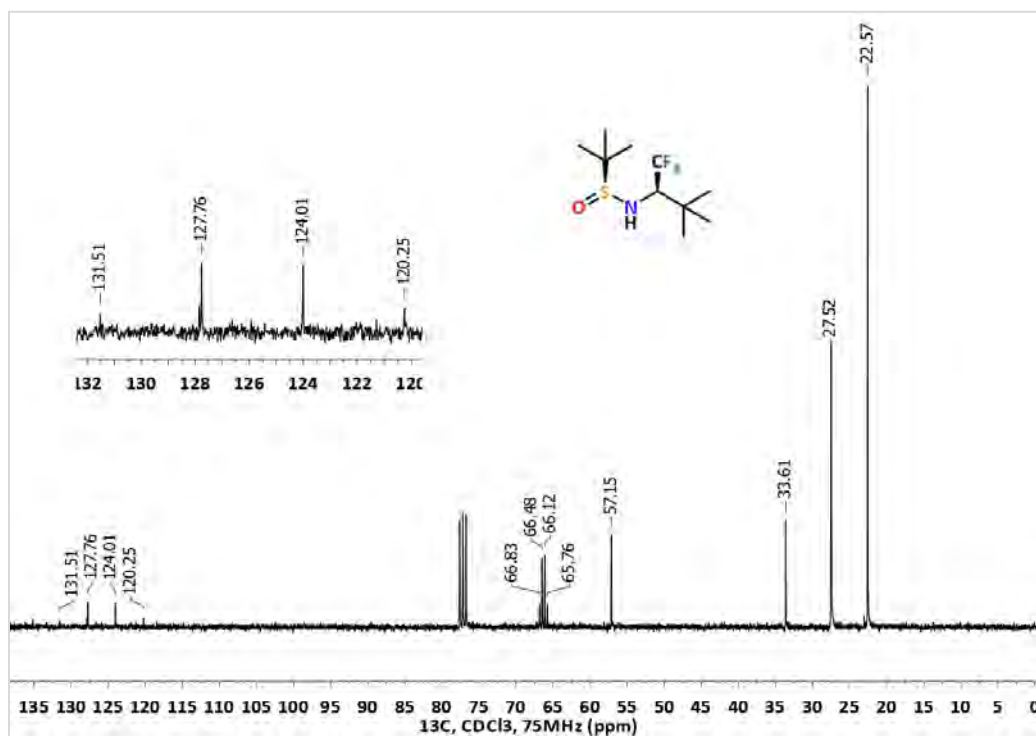
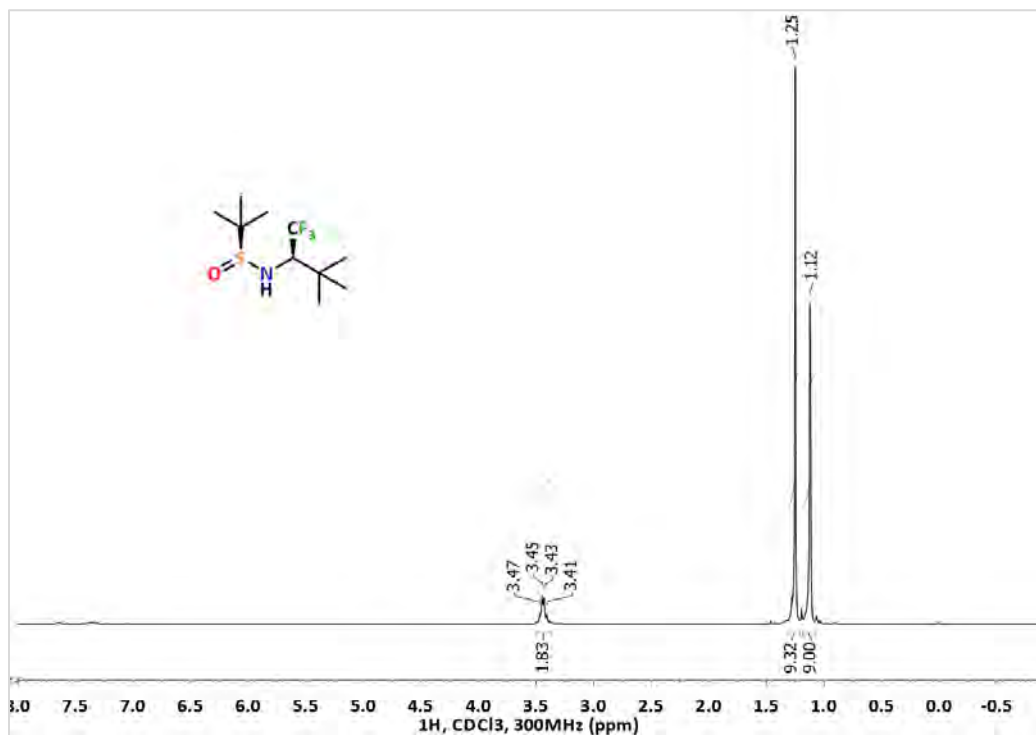
(S)-N-[(R)-1-Fenil-2,2,2-trifluoroetil]-t-butanosulfonamida, (*S<sub>s</sub>*,*R*)-12a

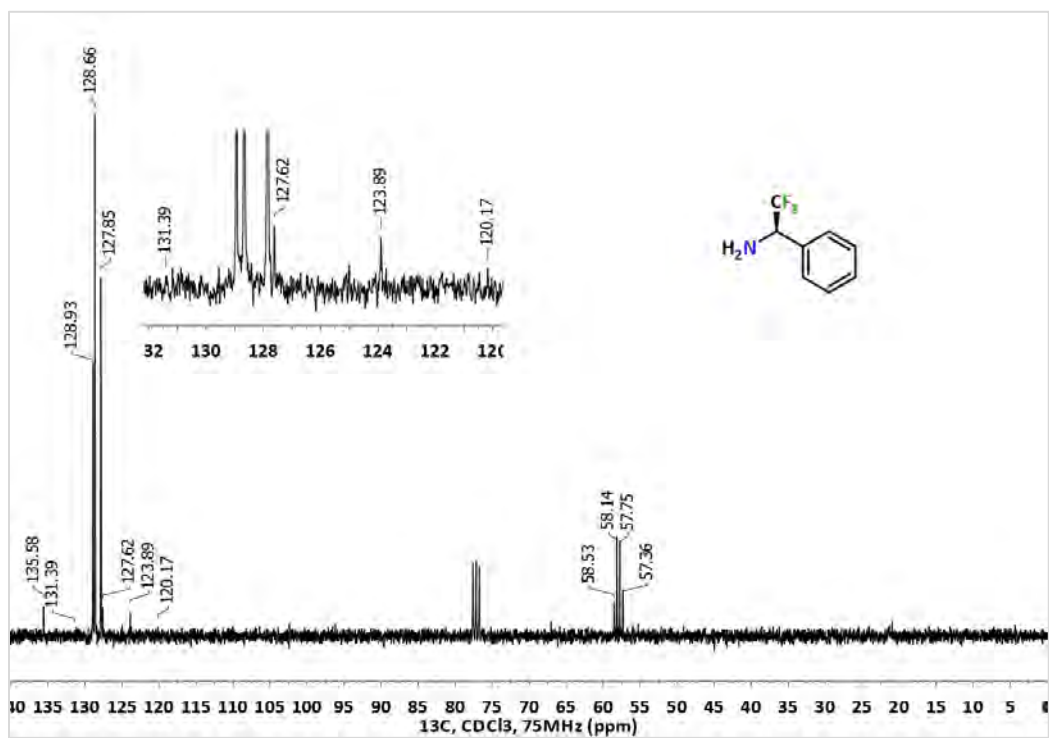
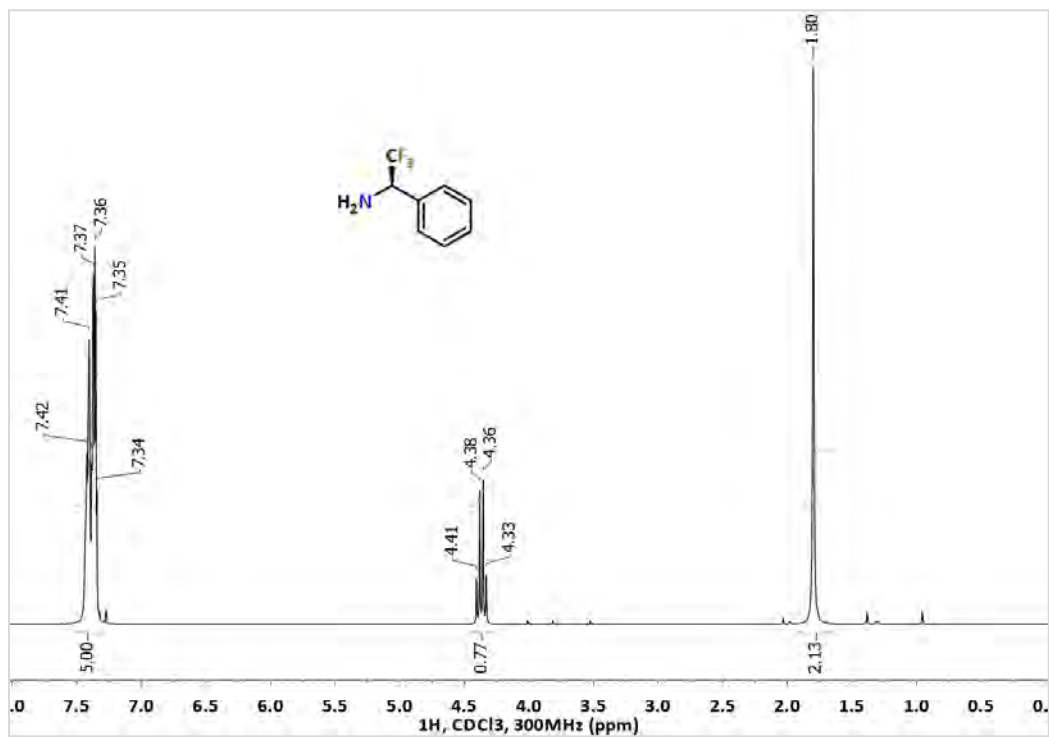


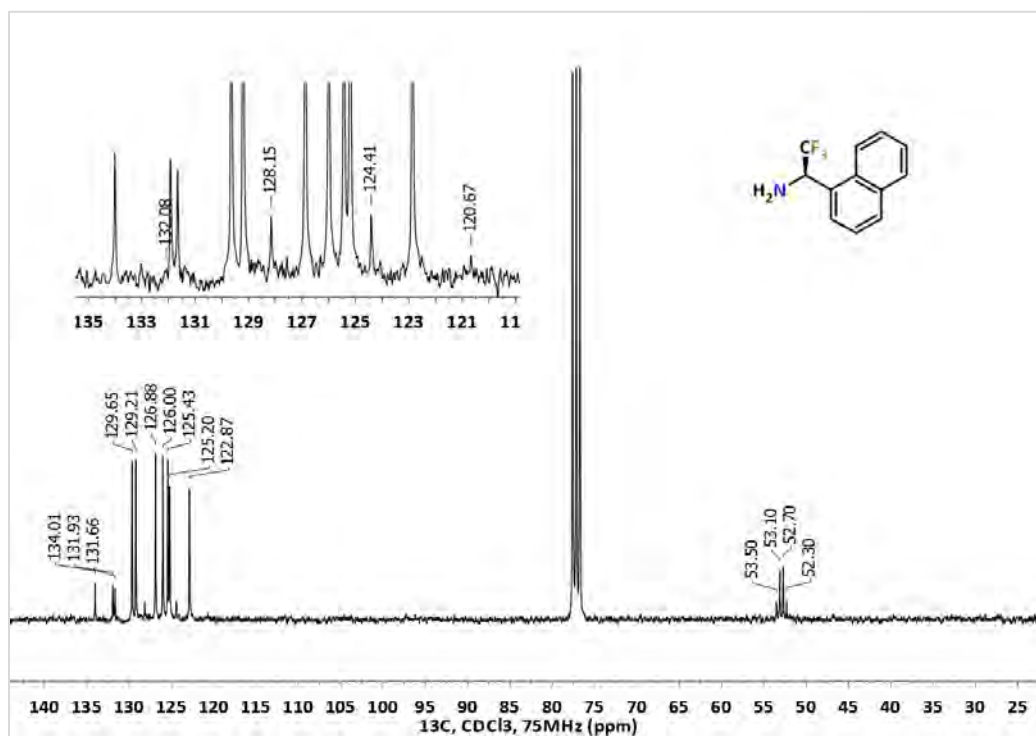
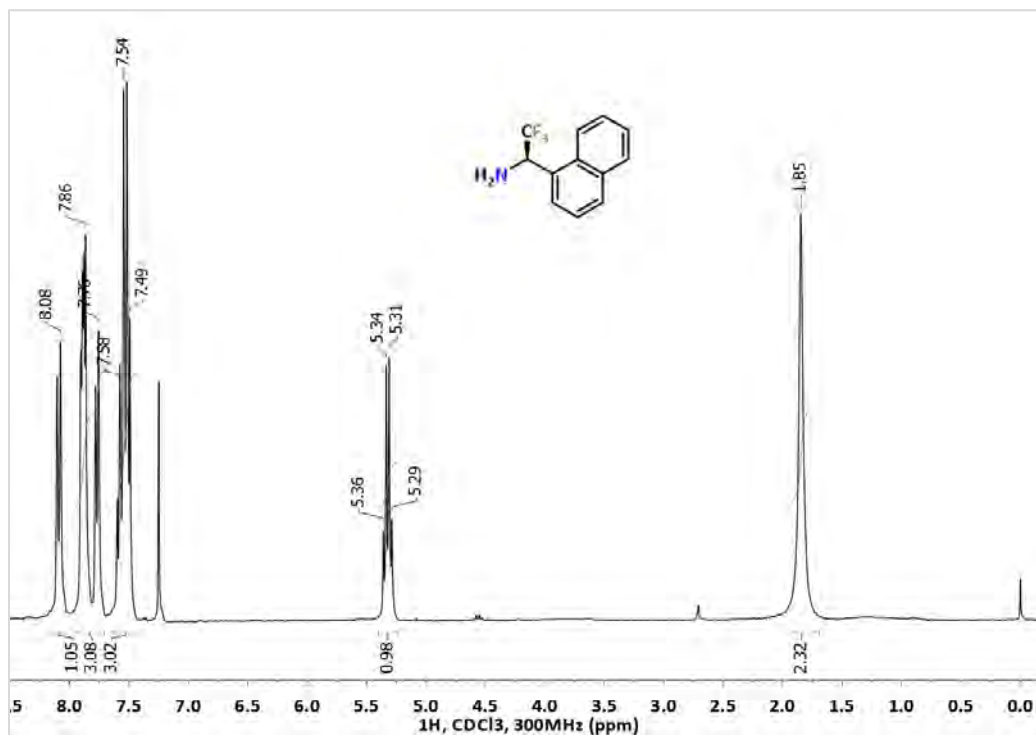
**(S)-N-[(R)-1-(1-Naftil)-2,2,2-trifluoro]-t-butanosulfonamida, (S<sub>s</sub>,R)-12b**

(S)-N-[(R)-1-(9-Antraceni)-2,2,2-trifluoroetil]-t-butanosulfonamida, (S<sub>S</sub>,R)-12c

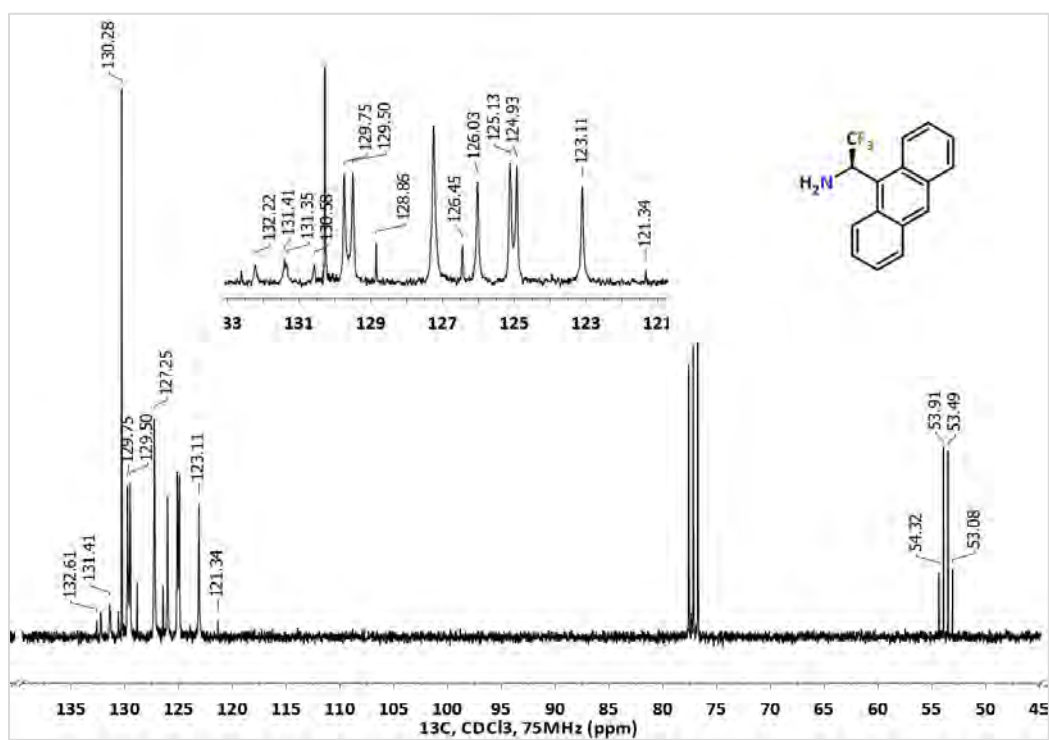
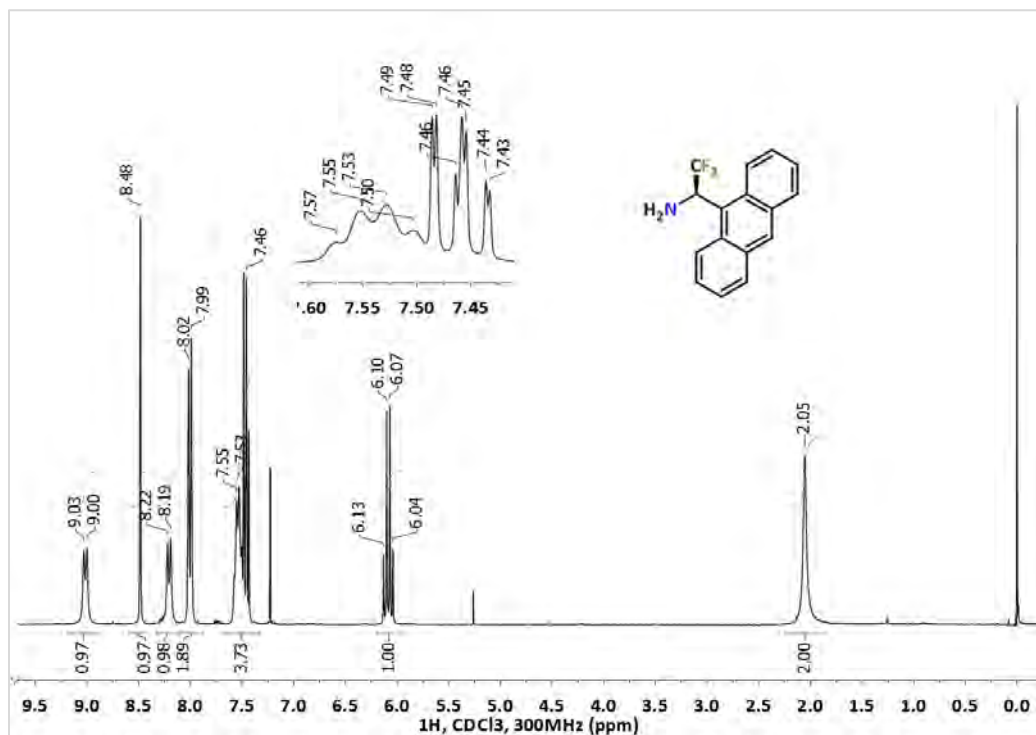
(S)-N-[(R)-1,1,1-Trifluoro-3,3-dimetilbut-2-il]-t-butanosulfonamida, (S<sub>s</sub>,R)-12d

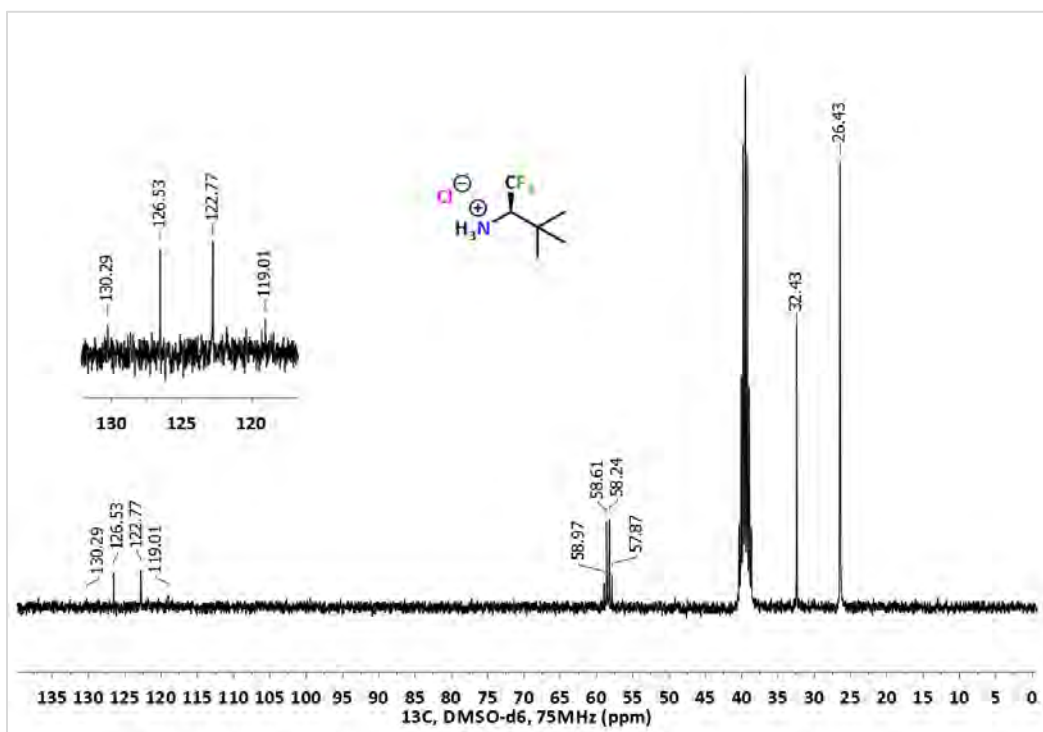
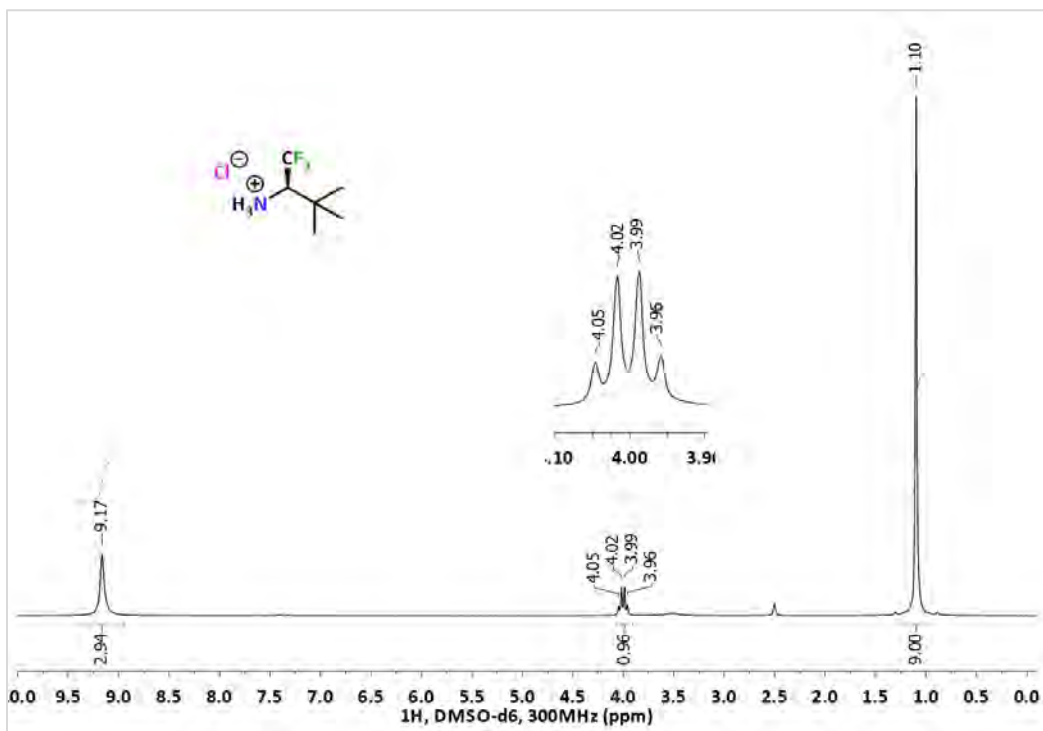


**(R)-1-Fenil-2,2,2-trifluoroetilamina, (R)-13a**

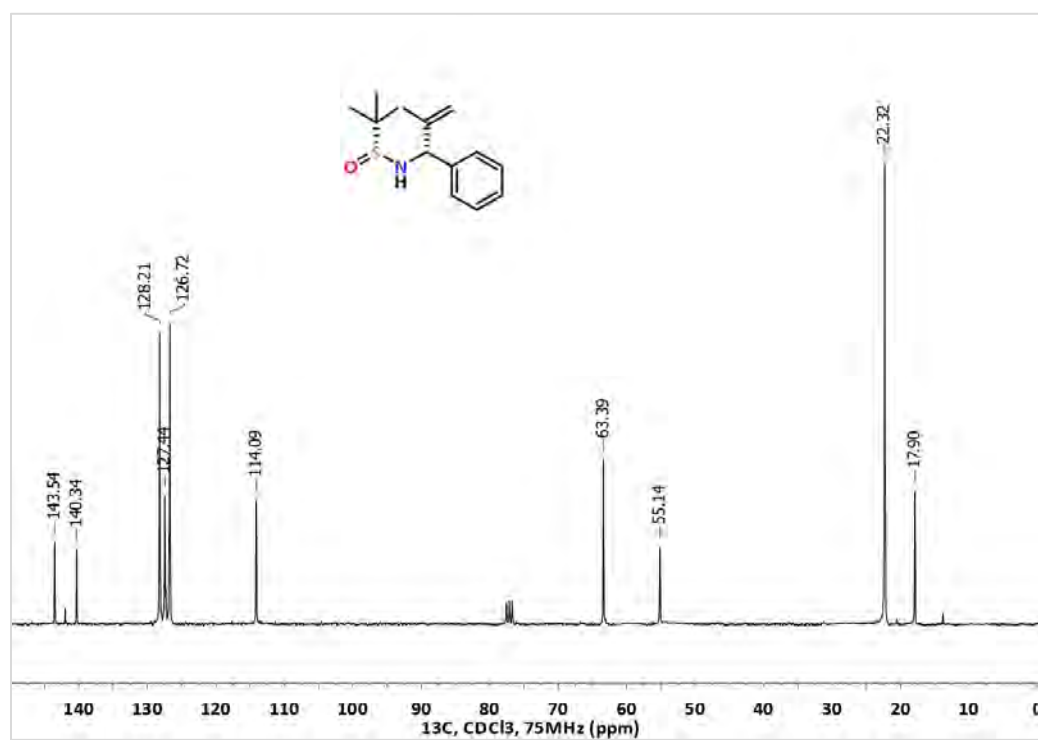
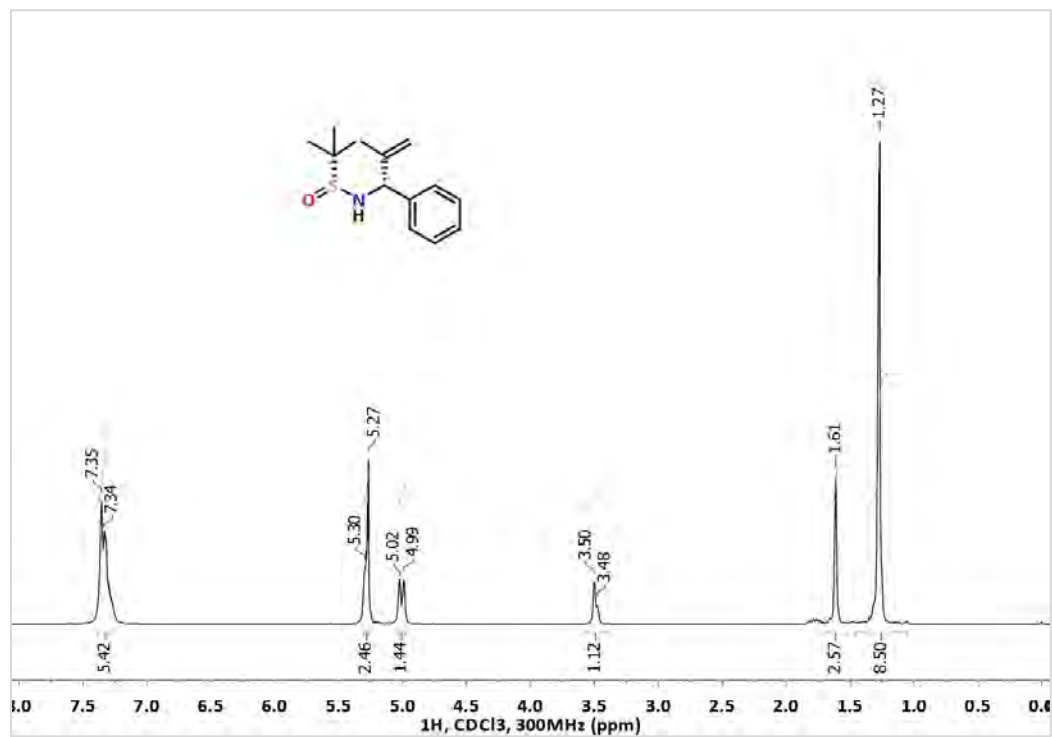
**(R)-1-(1-Naftil)-2,2,2-trifluoroetilamina, (R)-13b**

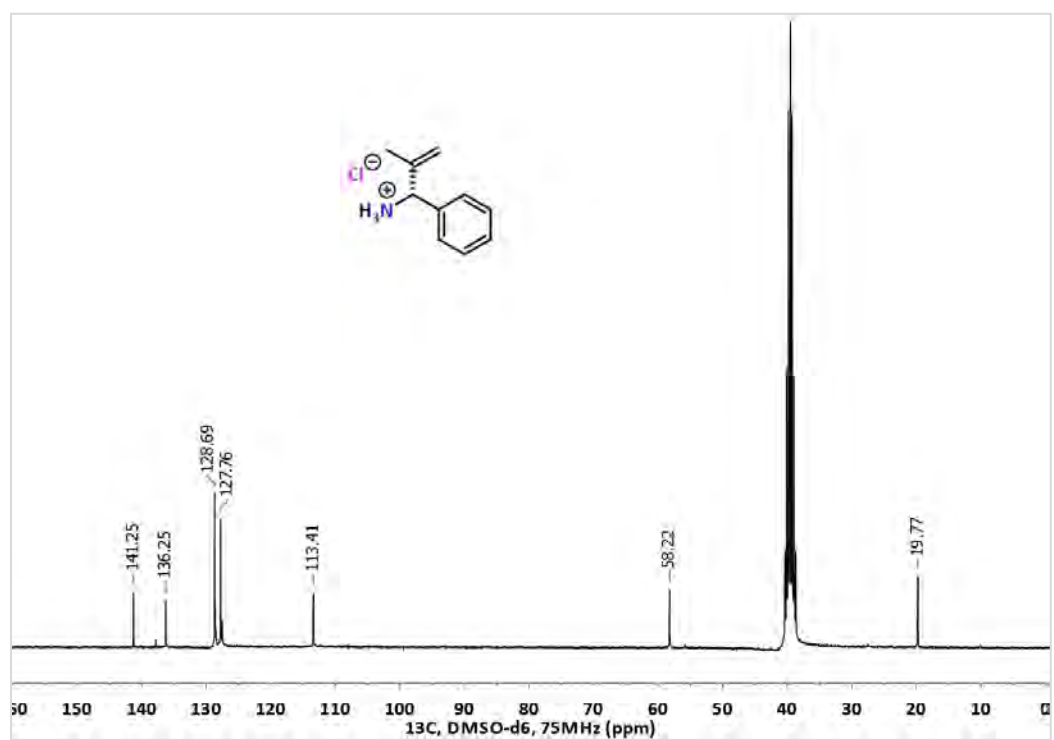
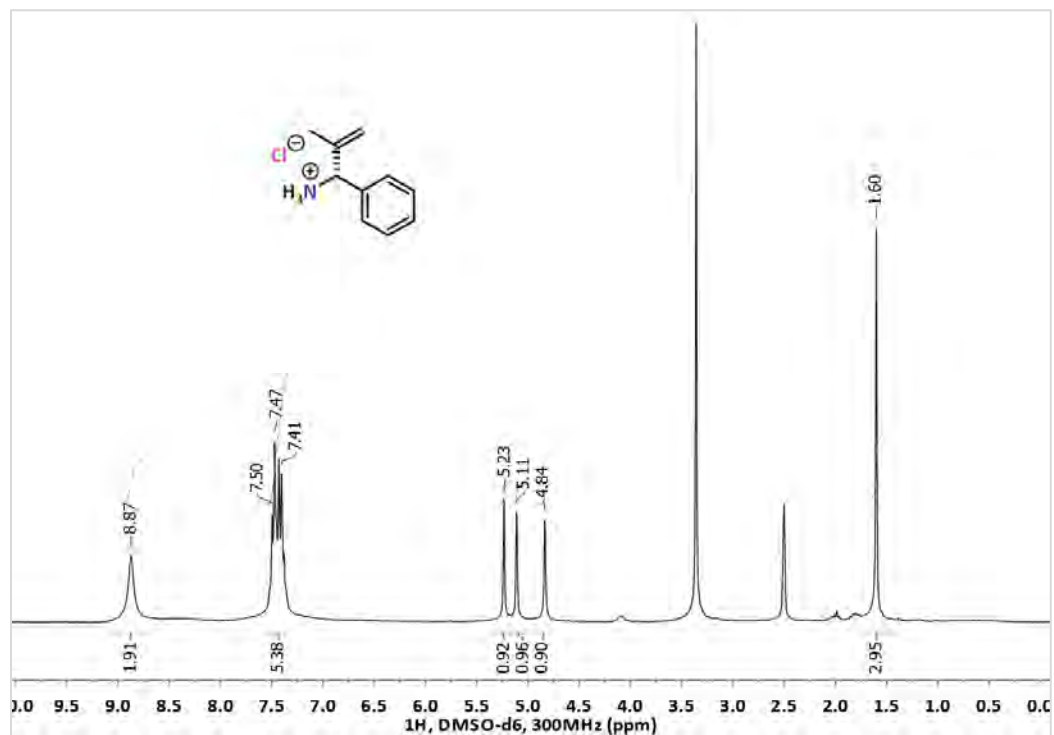


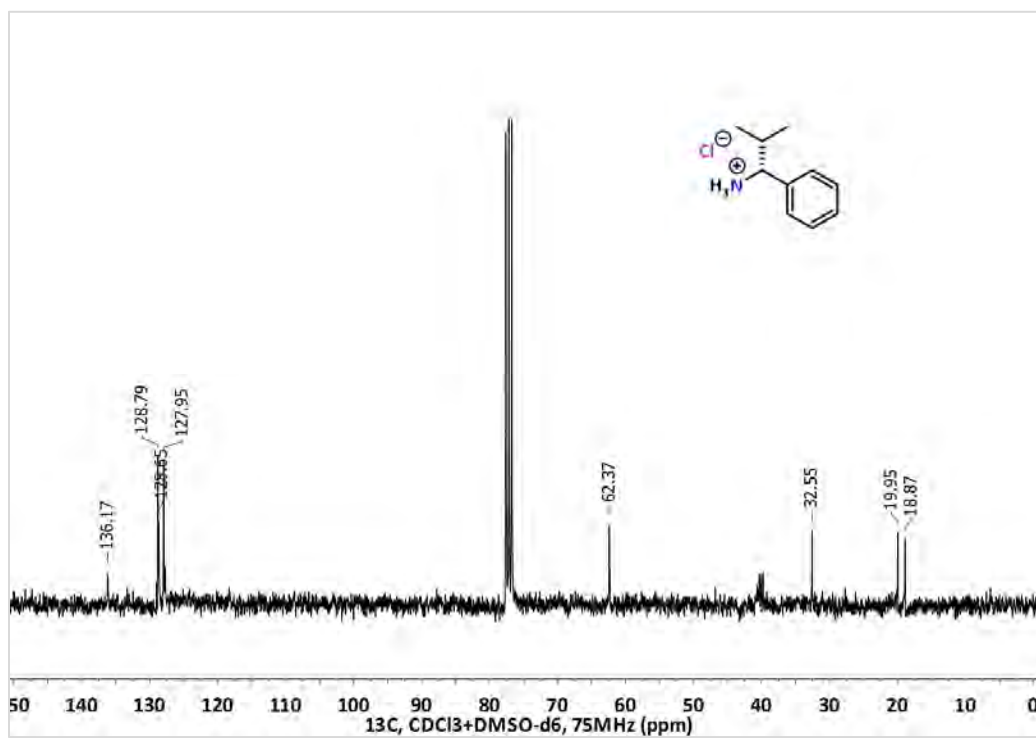
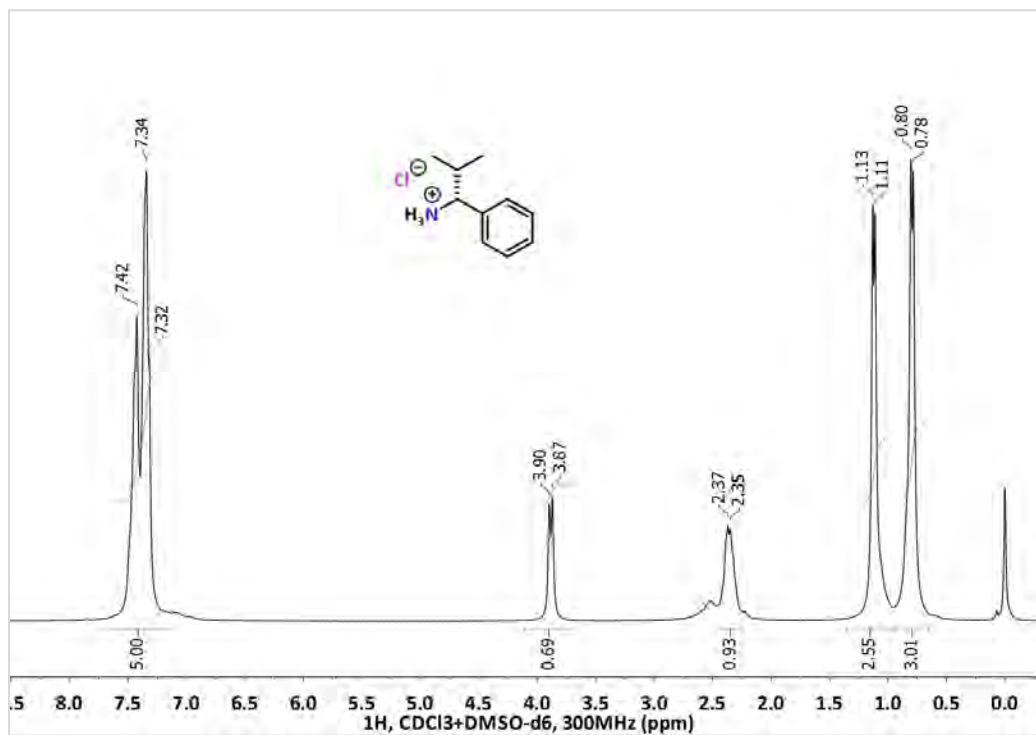
*(R)*-1-(9-Antraceniil)-2,2,2-trifluoroetilamina, (*R*)-13c

Cloruro de (*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbutan-2-amonio, (*R*)-13d

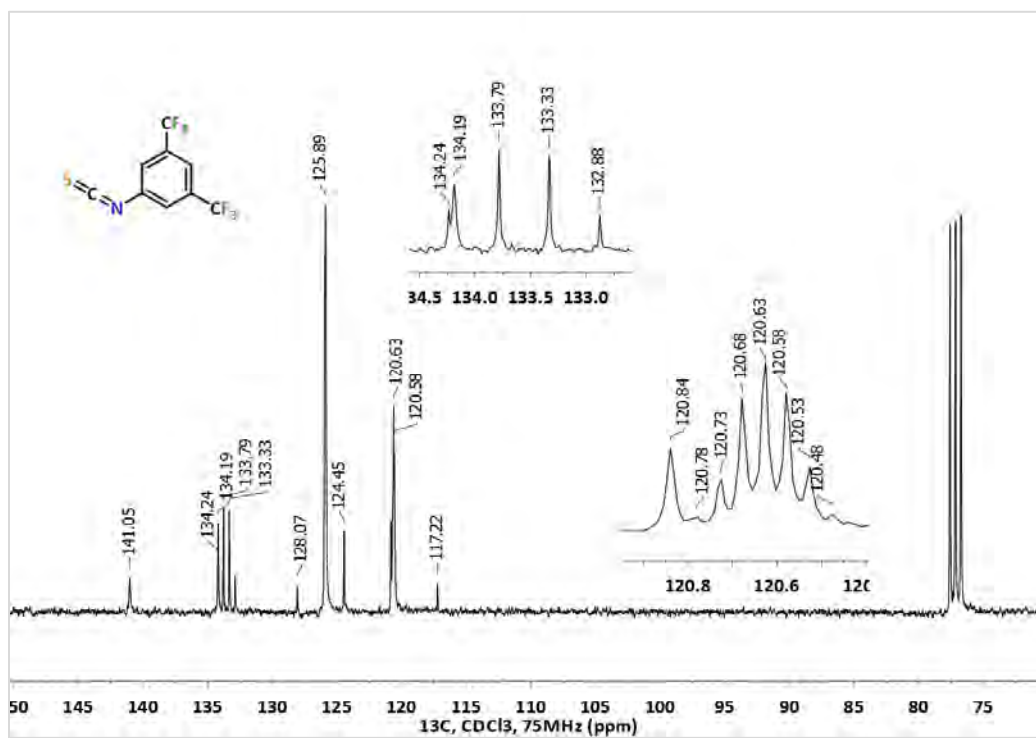
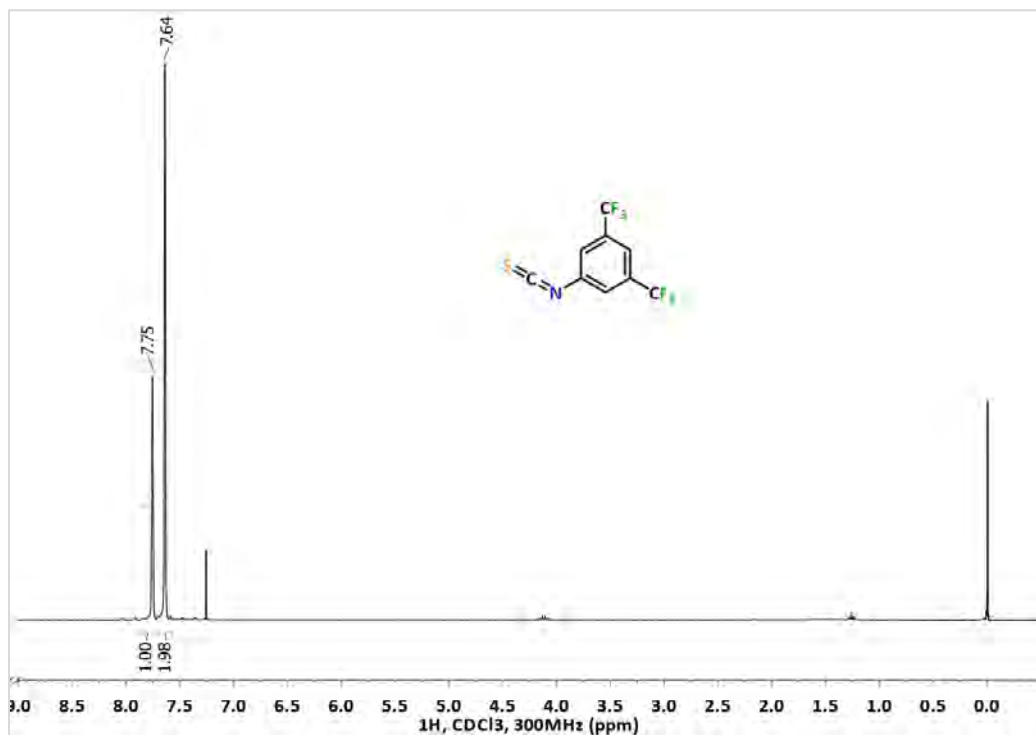
(*R*)-*N*-[(*R*)-2-Metil-1-fenililil]-*t*-butanosulfonamida, (*R*<sub>s</sub>,*R*)-14

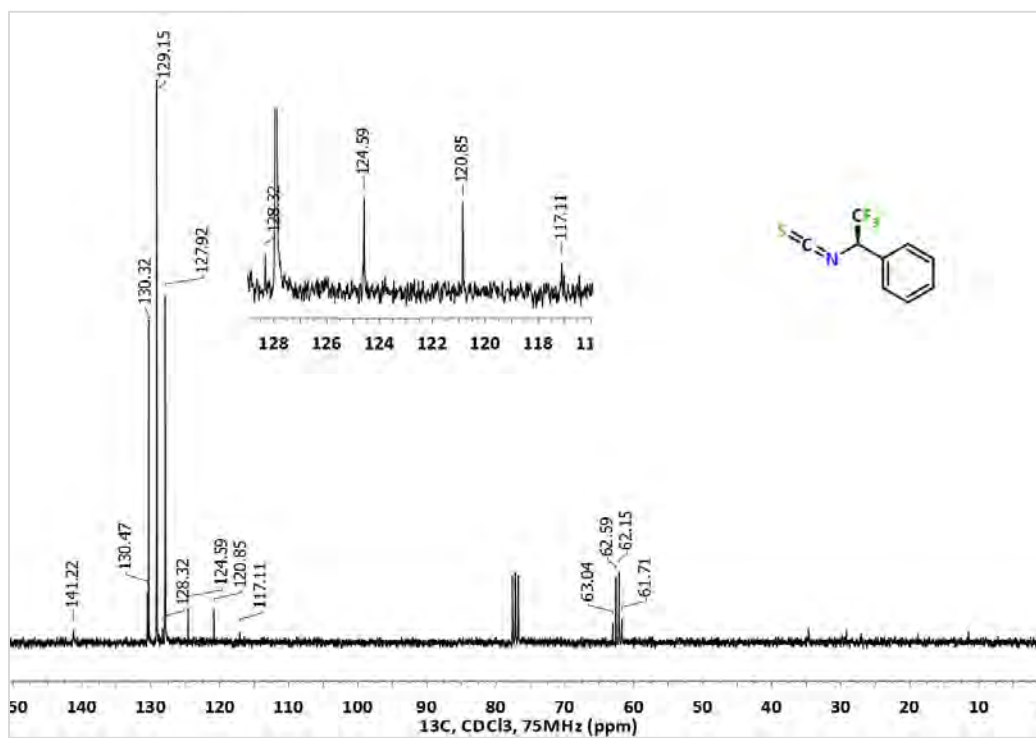
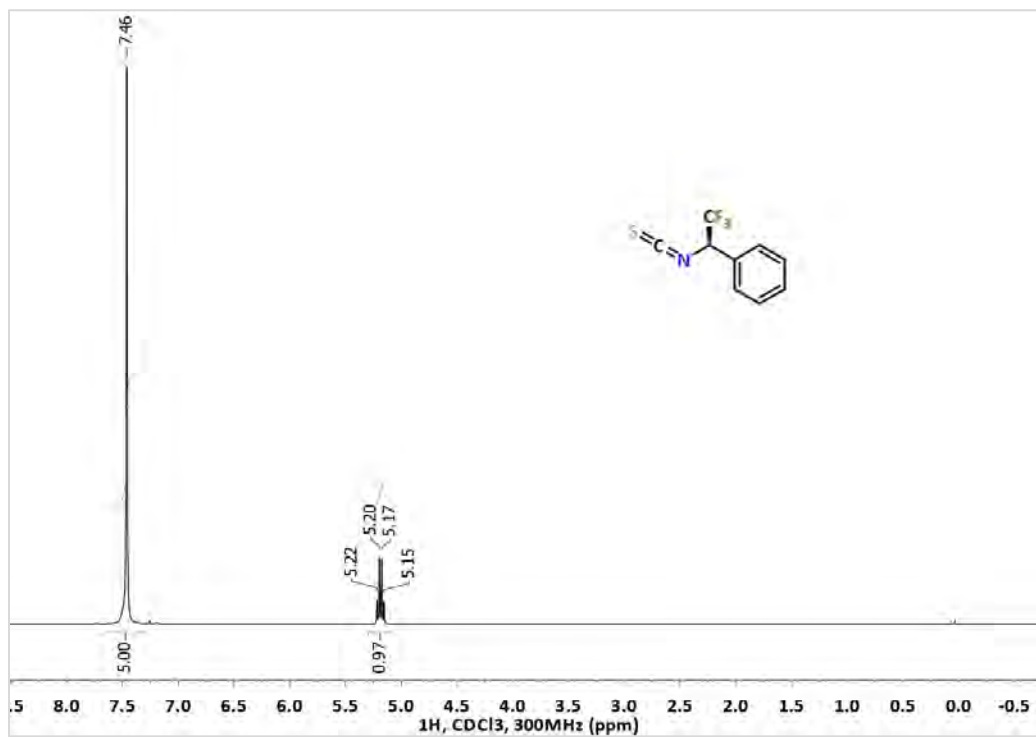


Cloruro de (*R*)-1-fenil-2-metil-2-propenilamonio, (*R*)-15

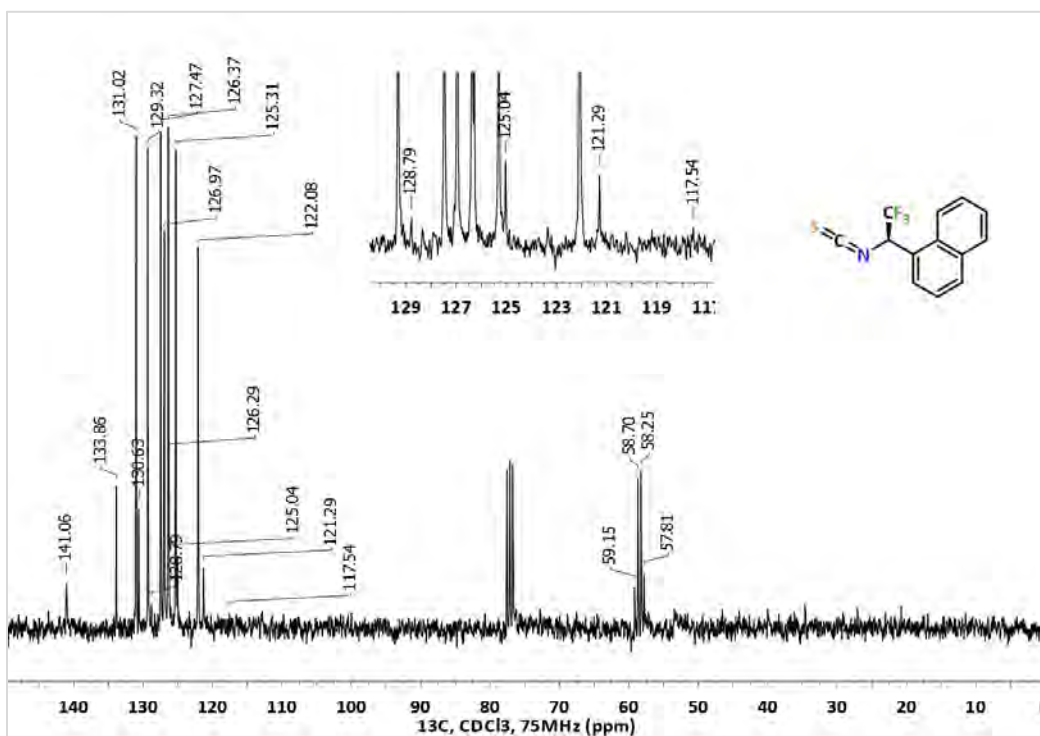
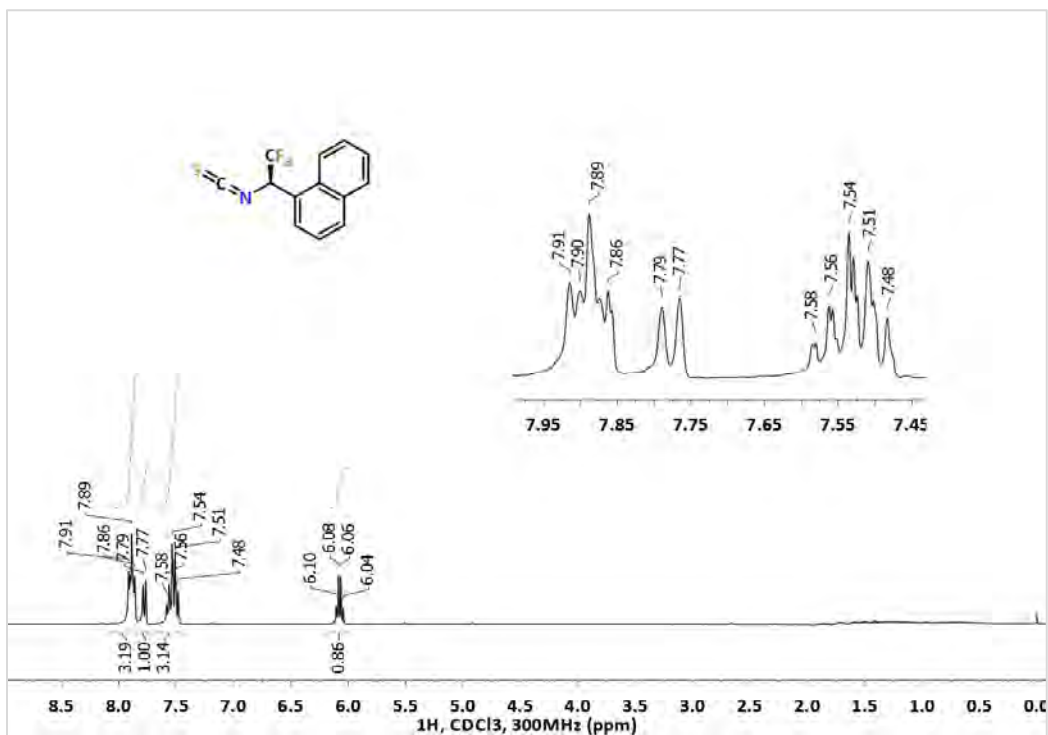
Clorhidrato de (*R*)-2-metil-1-fenilpropan-1-amina, (*R*)-16

Isotiocianato de 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 17



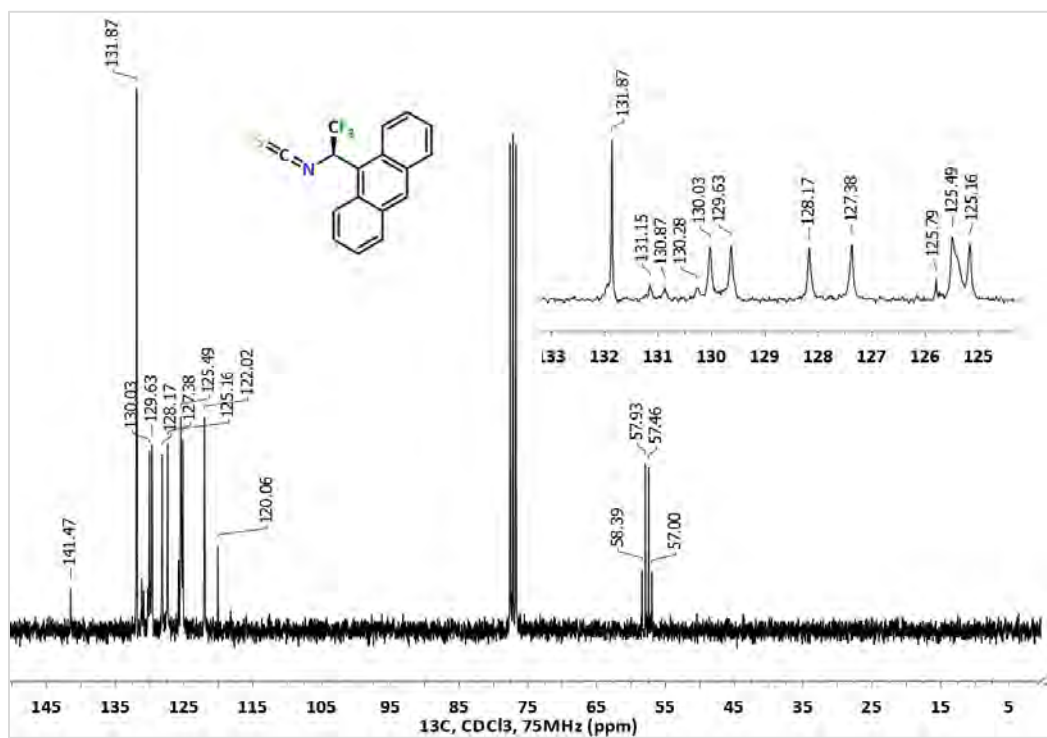
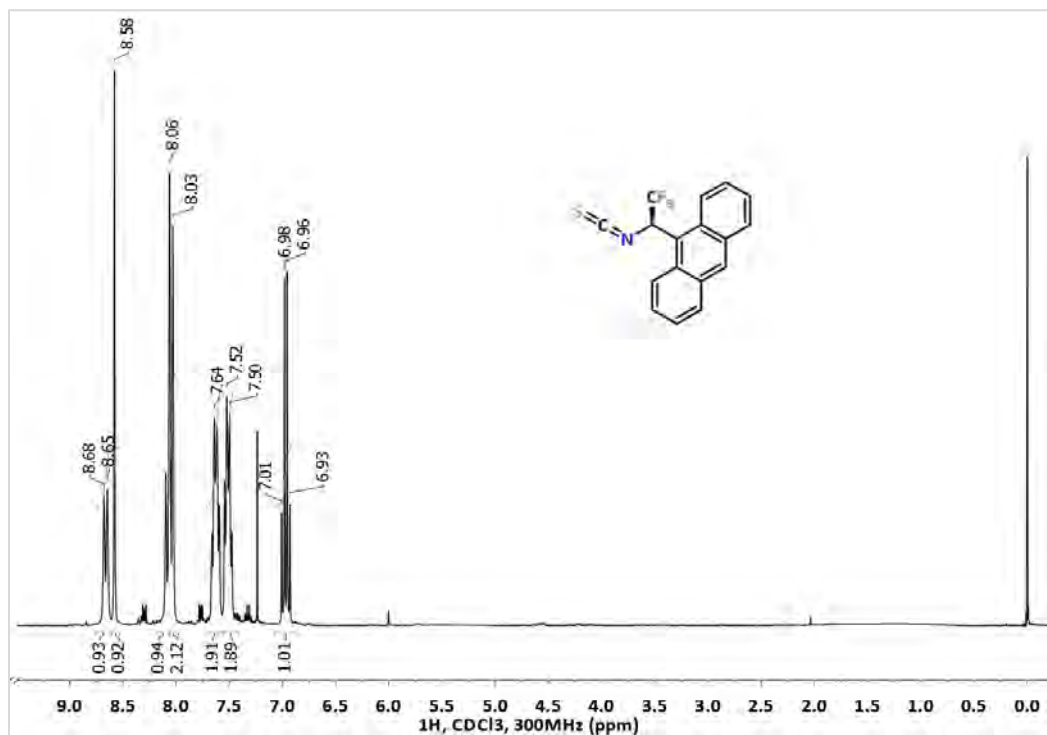
Isotiocianato de (*R*)-1-fenil-2,2,2-trifluoroetilo, (*R*)-18a

Isotiocianato de (R)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetilo, (R)-18b

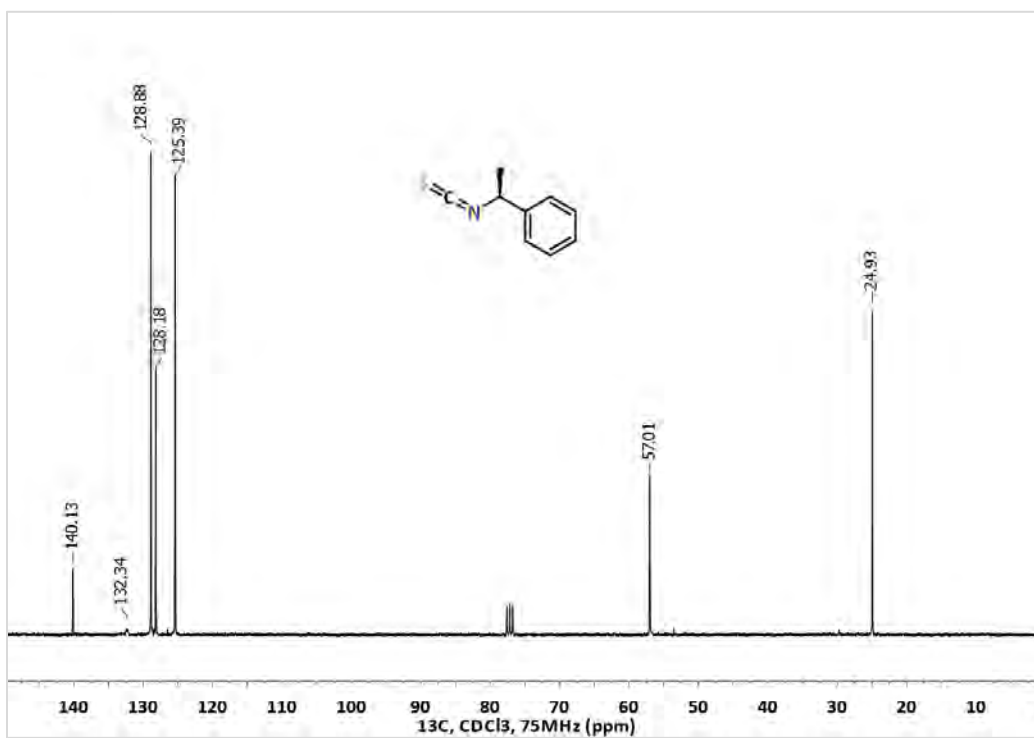
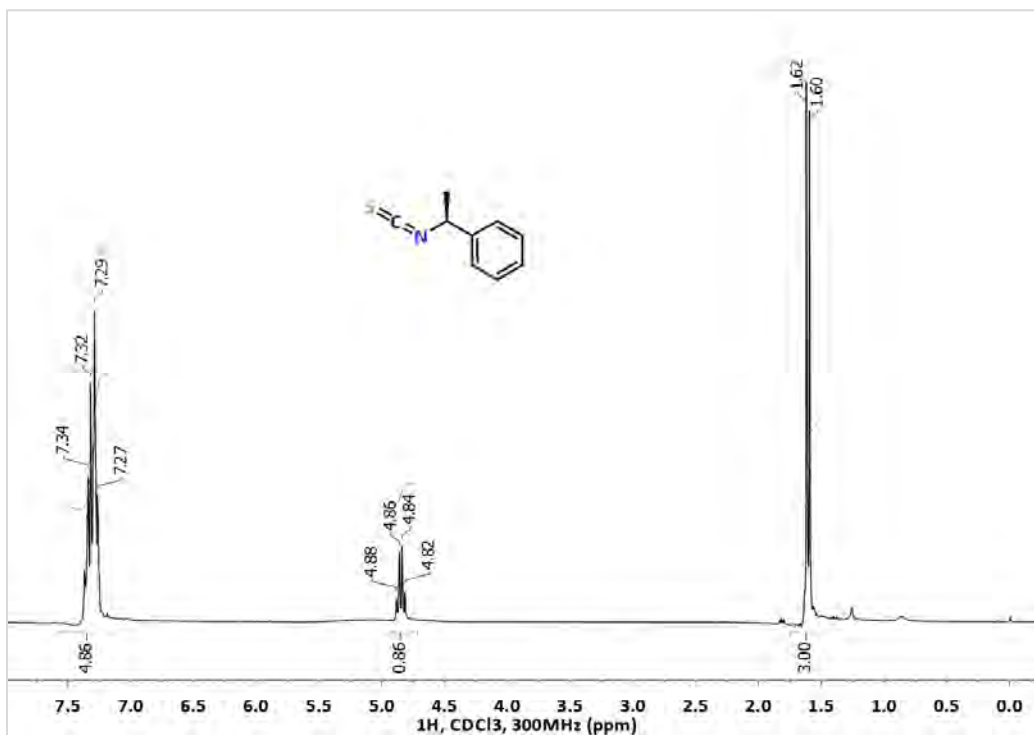




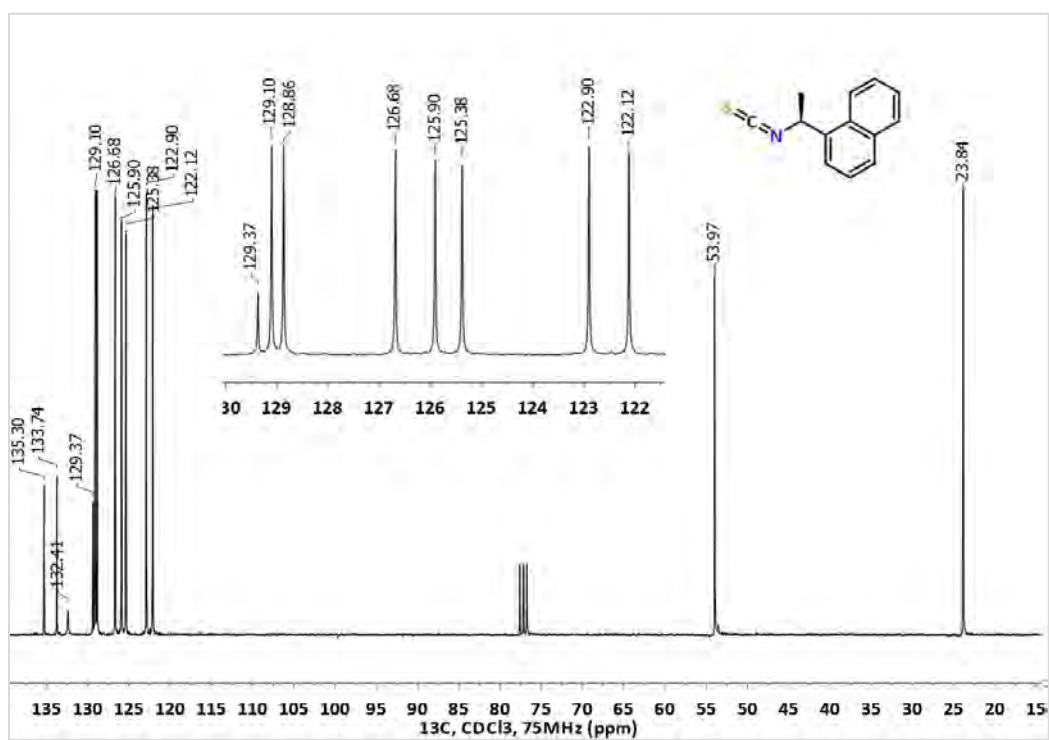
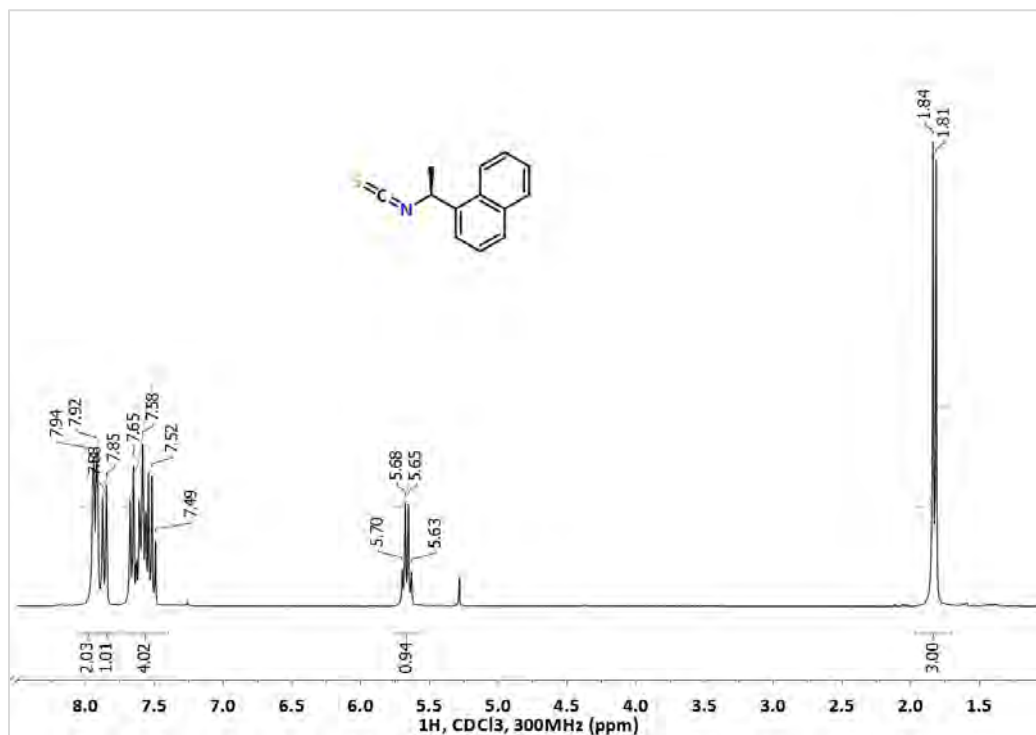
Isotiocianato de (R)-1-(9-antraceniil)-2,2,2-trifluoroetilo, (R)-18c



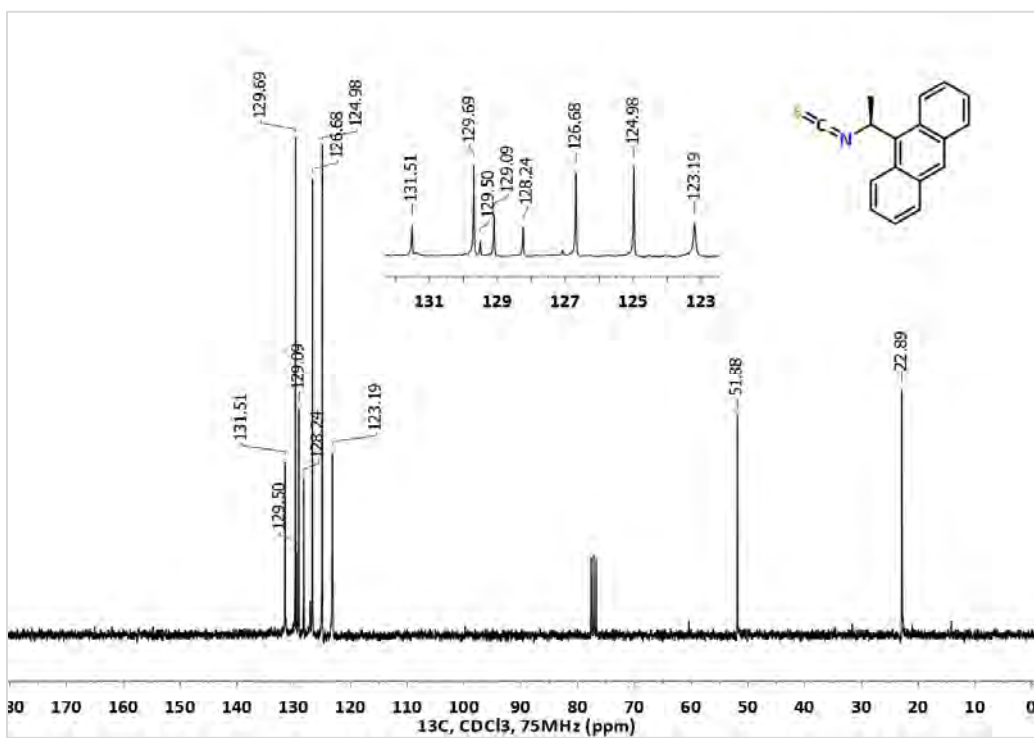
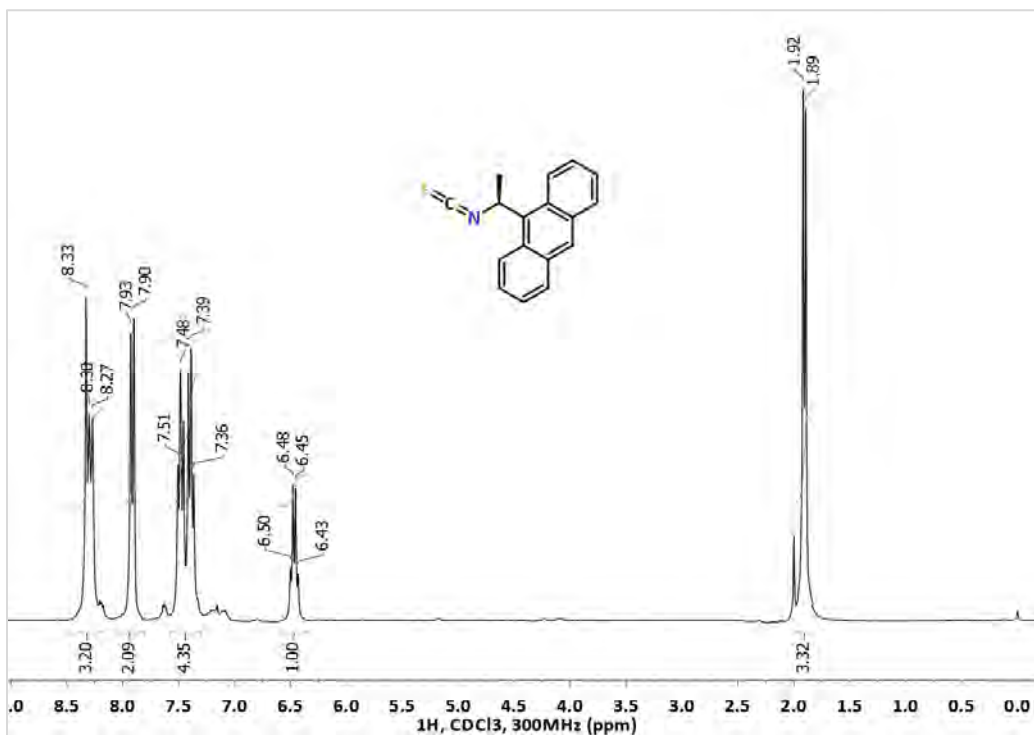
Isotiocianato de (S)-1-feniletilo, (S)-19a

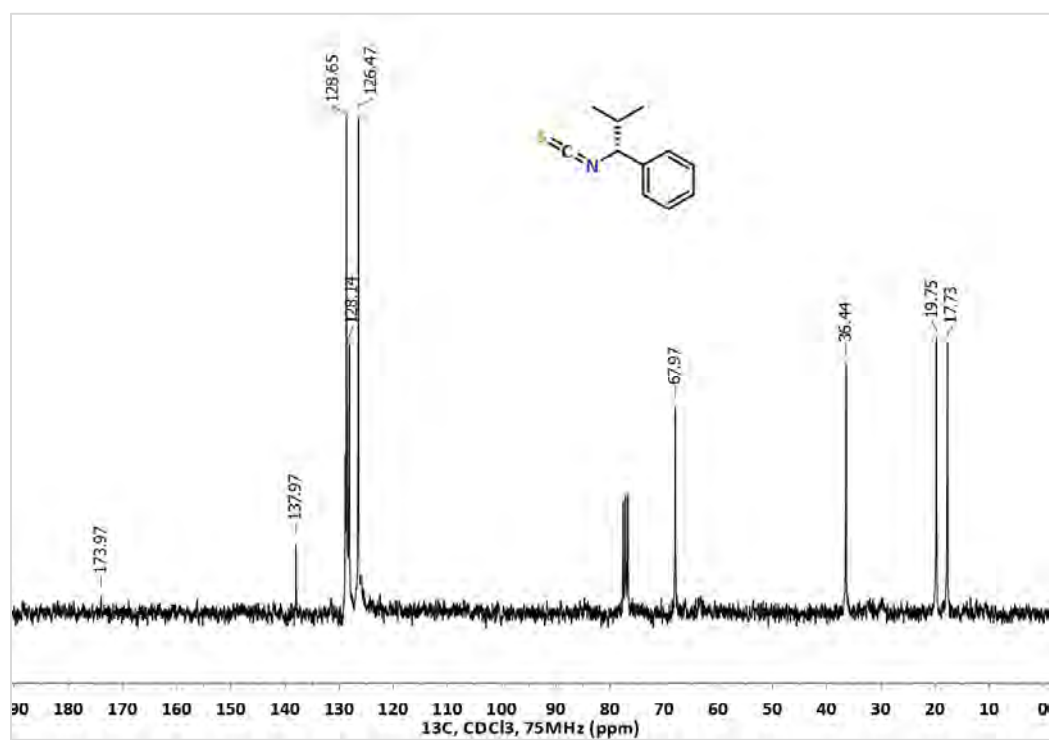
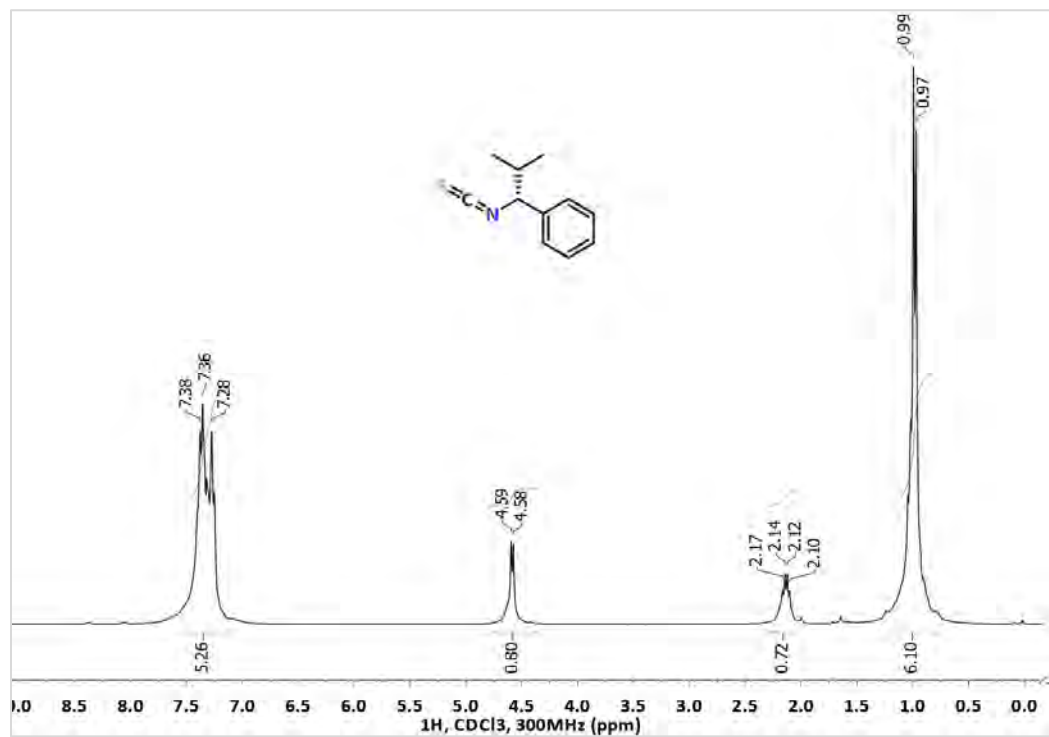


## Isotiocianato de (S)-1-(1-naftil)etilo, (S)-19b

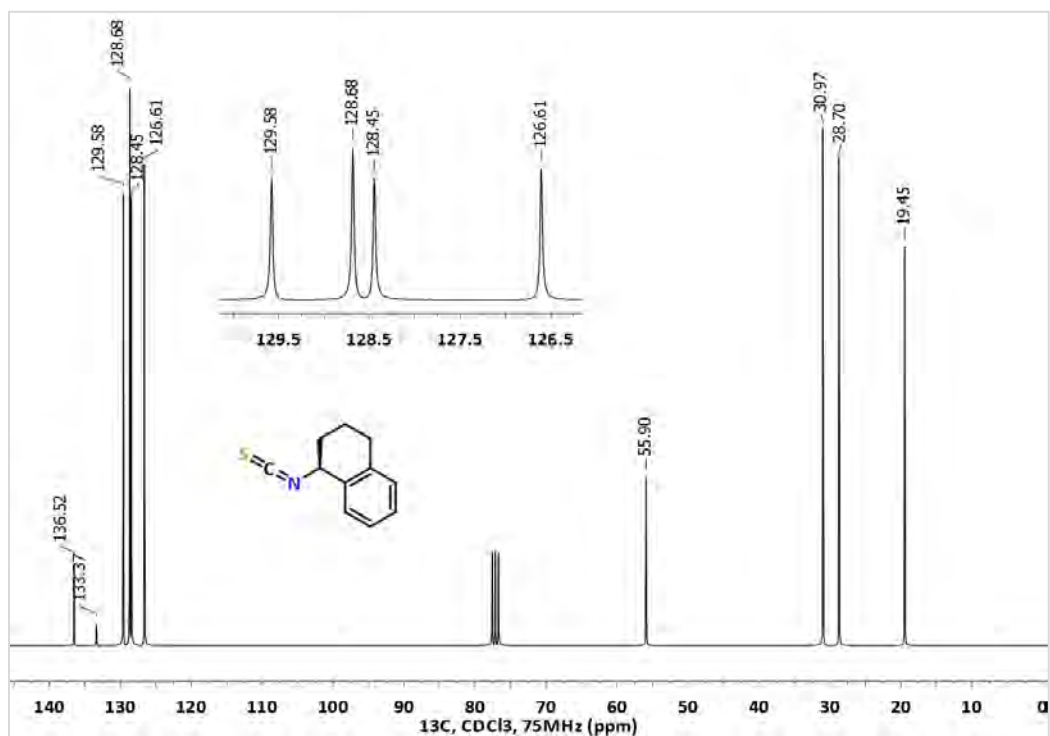
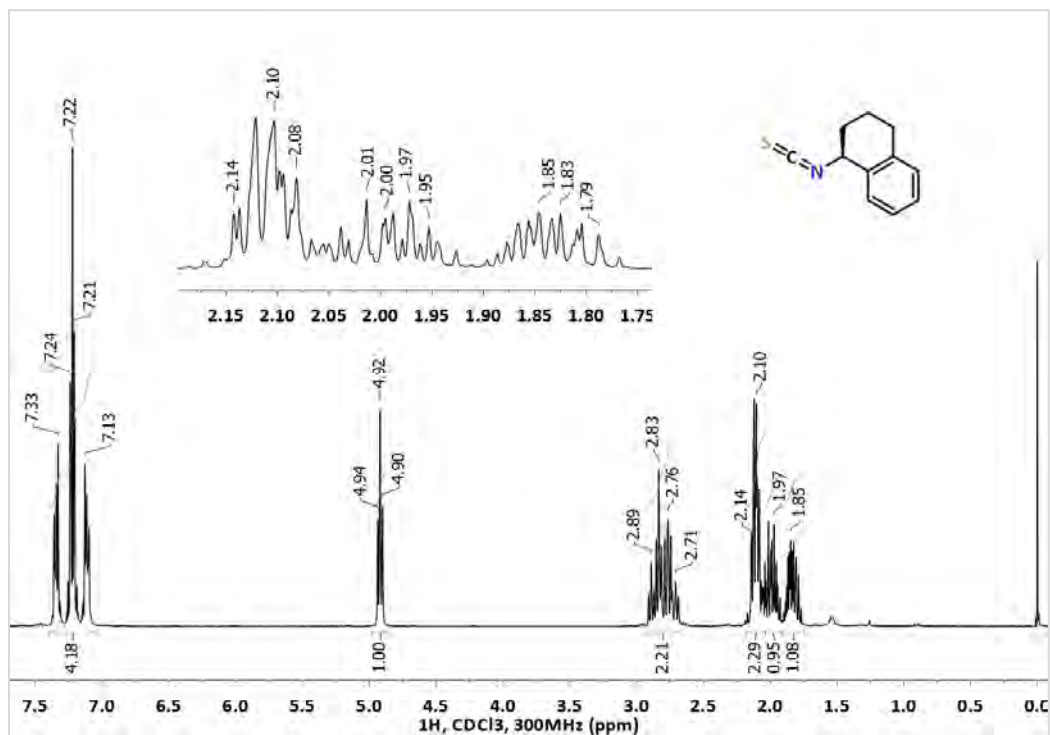


Isotiocianato de (S)-1-(9-antracencil)etilo, (S)-19c

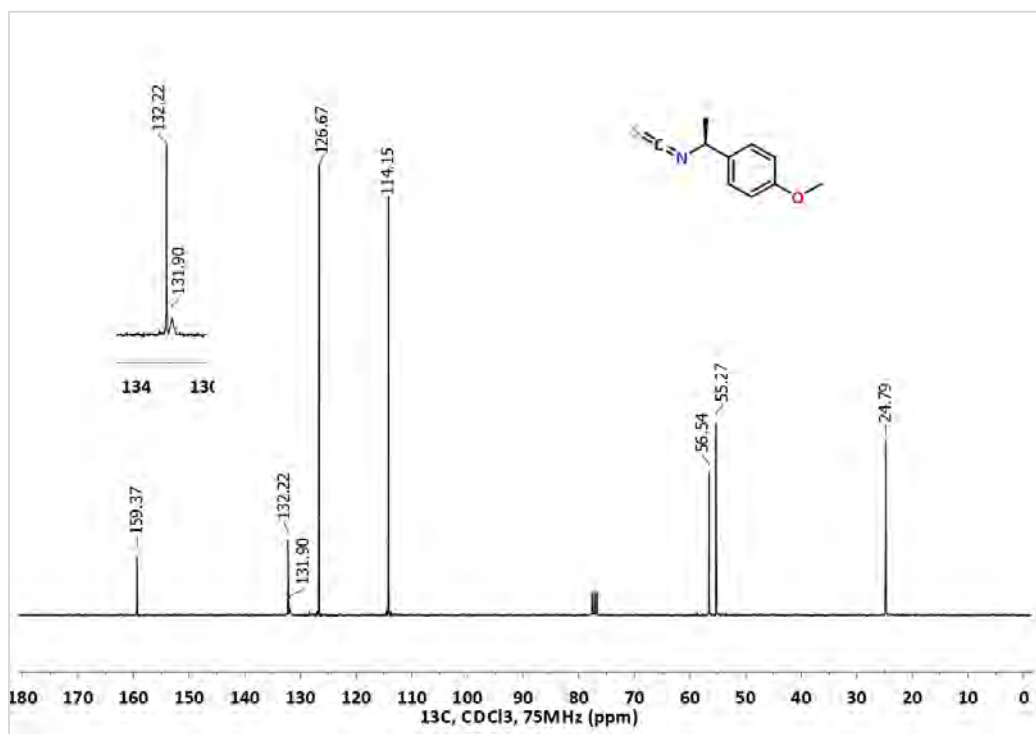
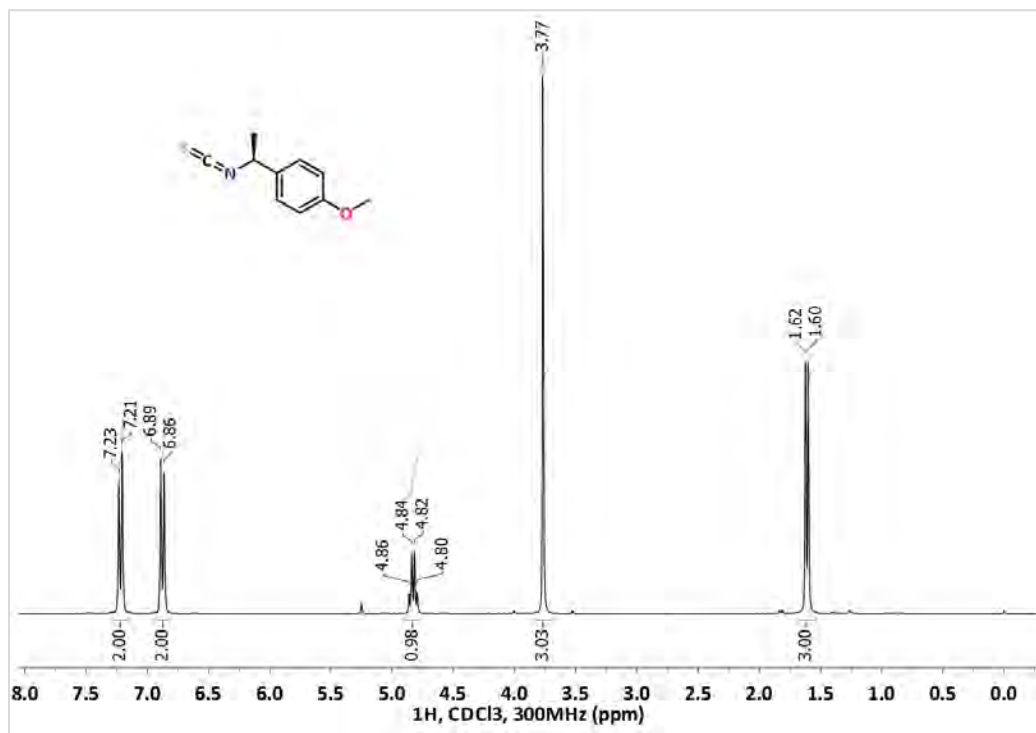


Isotiocianato de (*R*)-1-fenil-2-metilpropilo, (*R*)-20

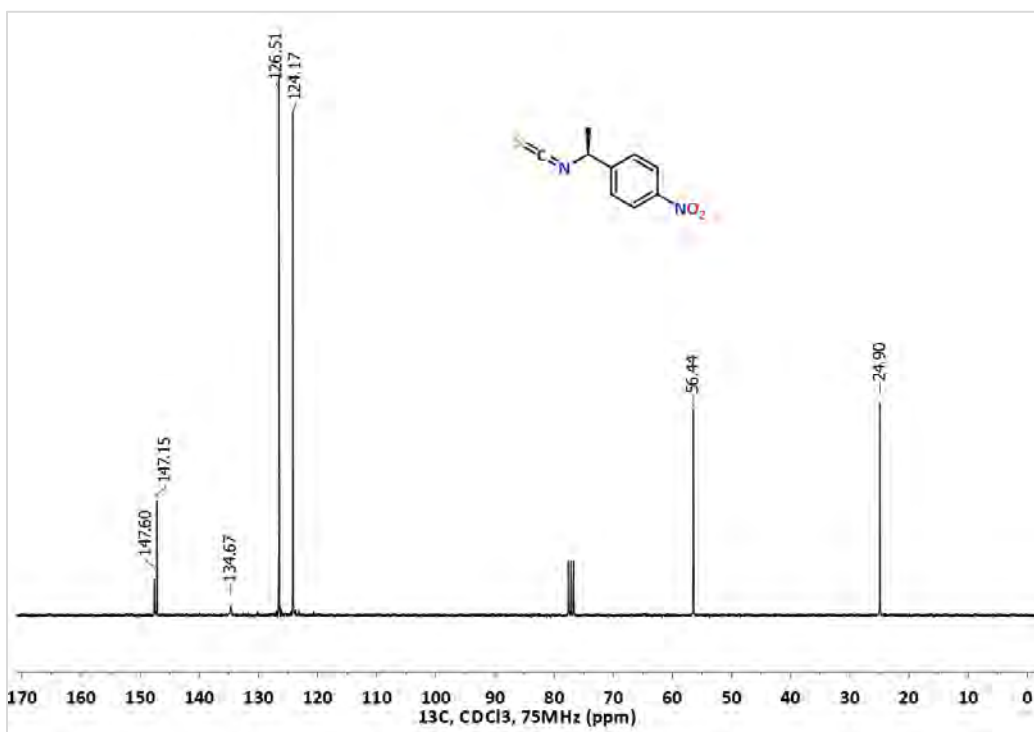
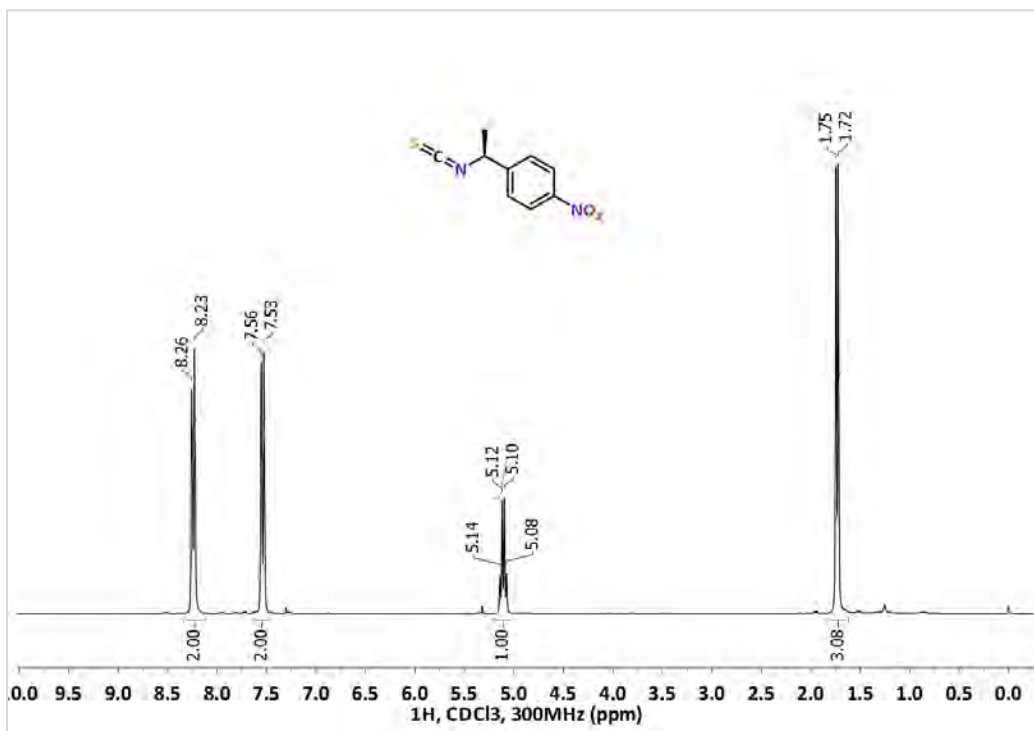
## Isotiocianato de (S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, (S)-21



## Isotiocianato de (S)-1-(4-metoxifenil)etilo, (S)-22

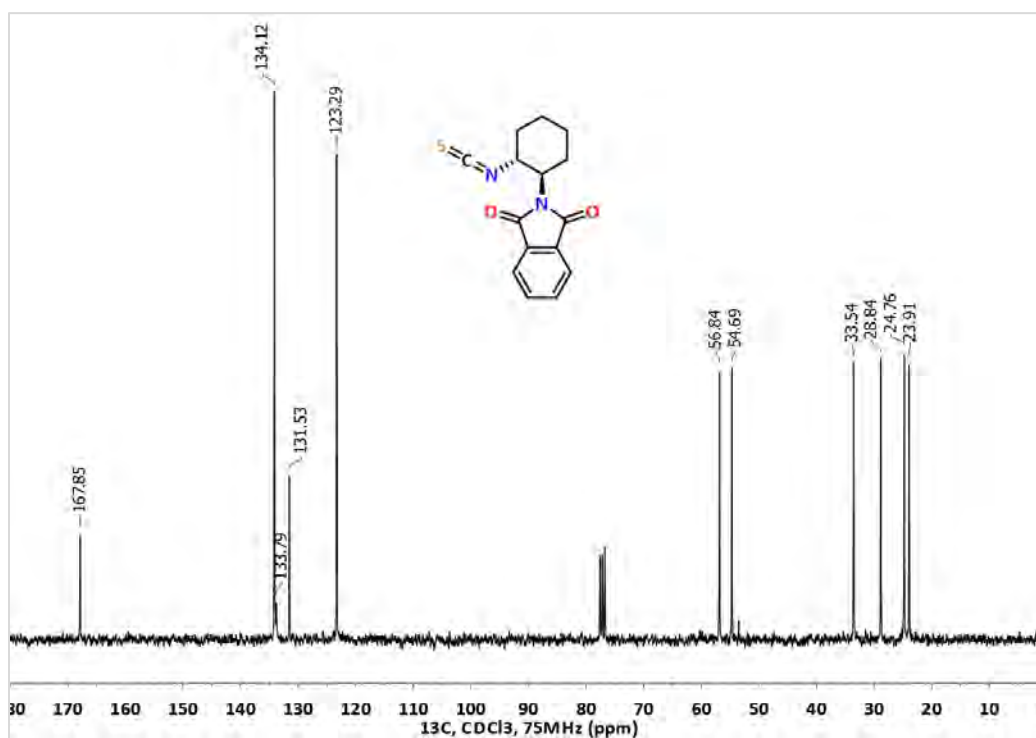
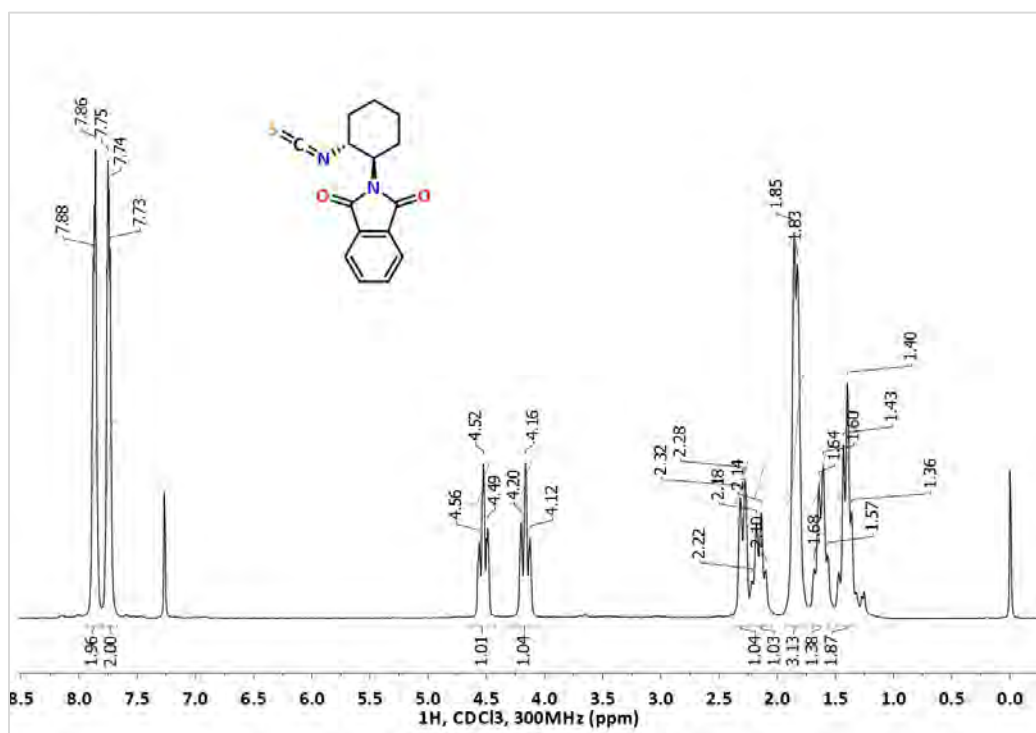


Isotiocianato de (S)-1-(4-nitrofenil)etilo, (S)-23

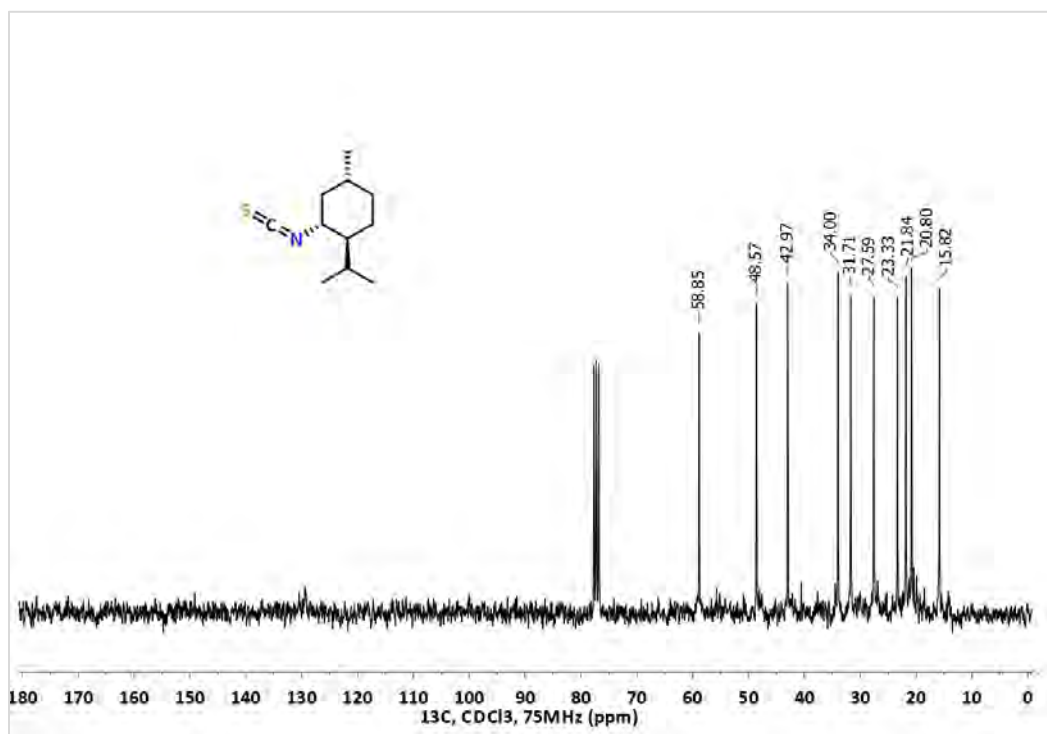
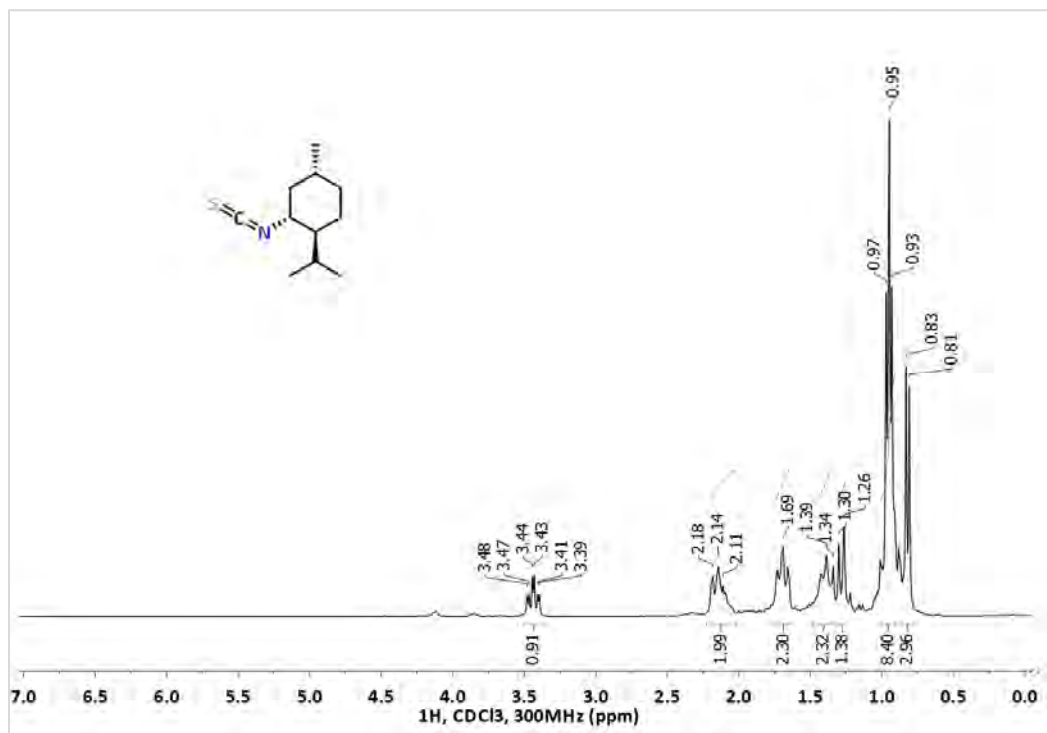




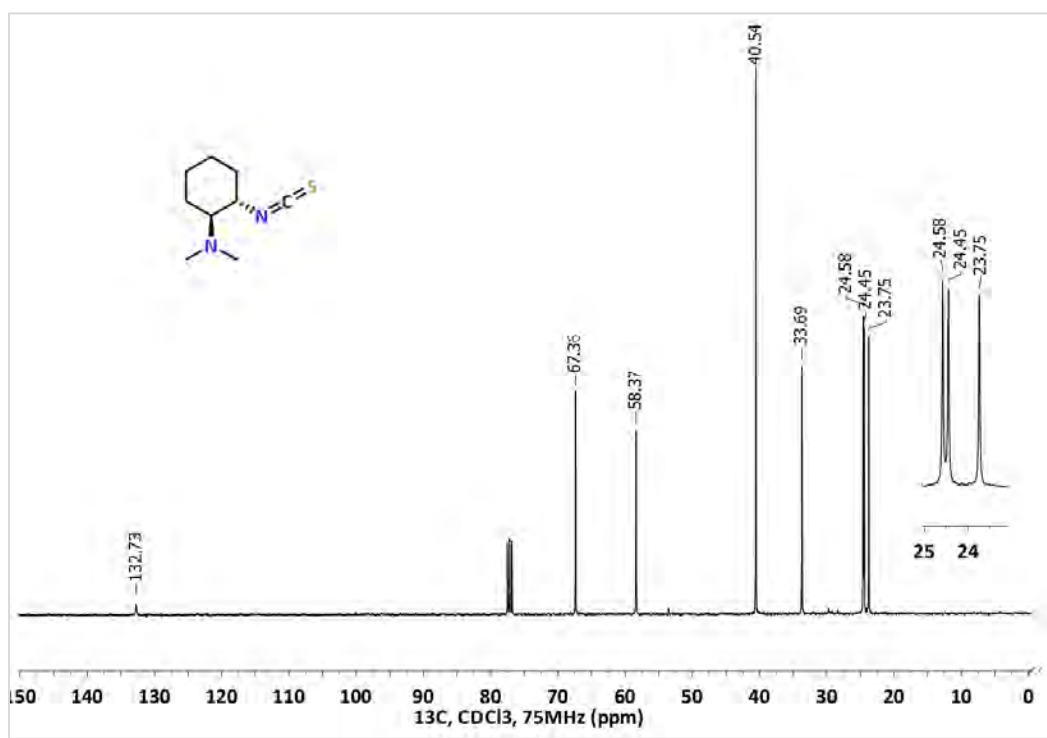
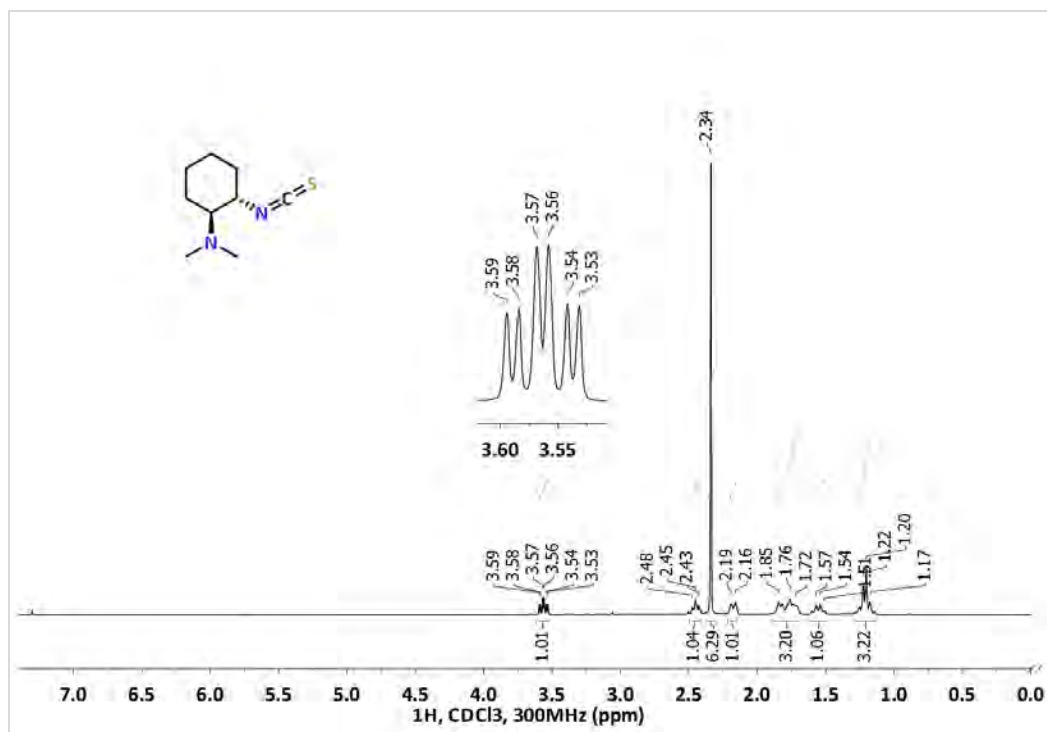
## Isotiocianato de (R)-1-[(R)-2-isoindolin-1,3-diona]ciclohexilo, (R,R)-24



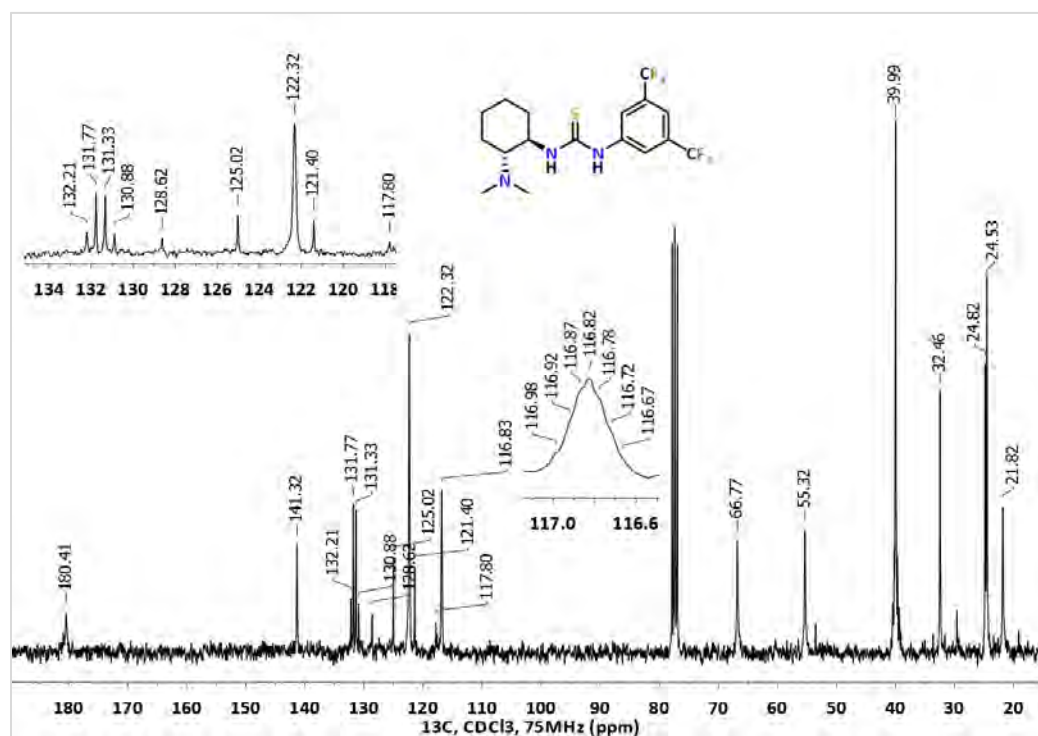
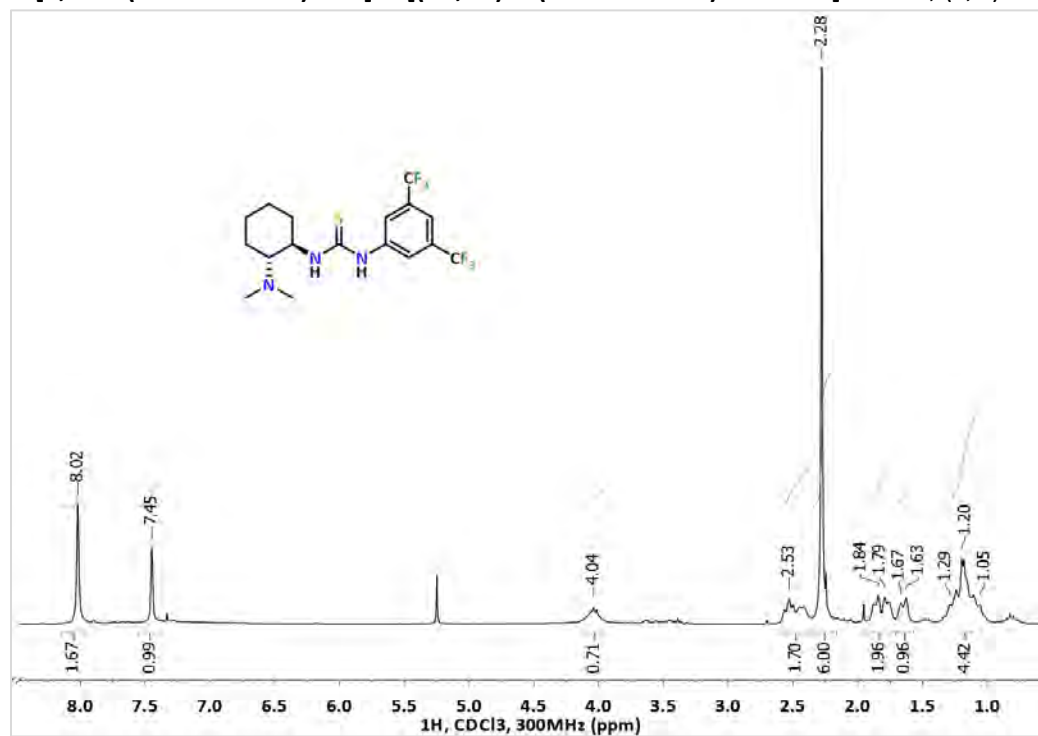
## Isotiocianato de (R)-1-[(2S,5R)-2-isopropilo-5-metilo]ciclohexilo, (R,S,R)-25

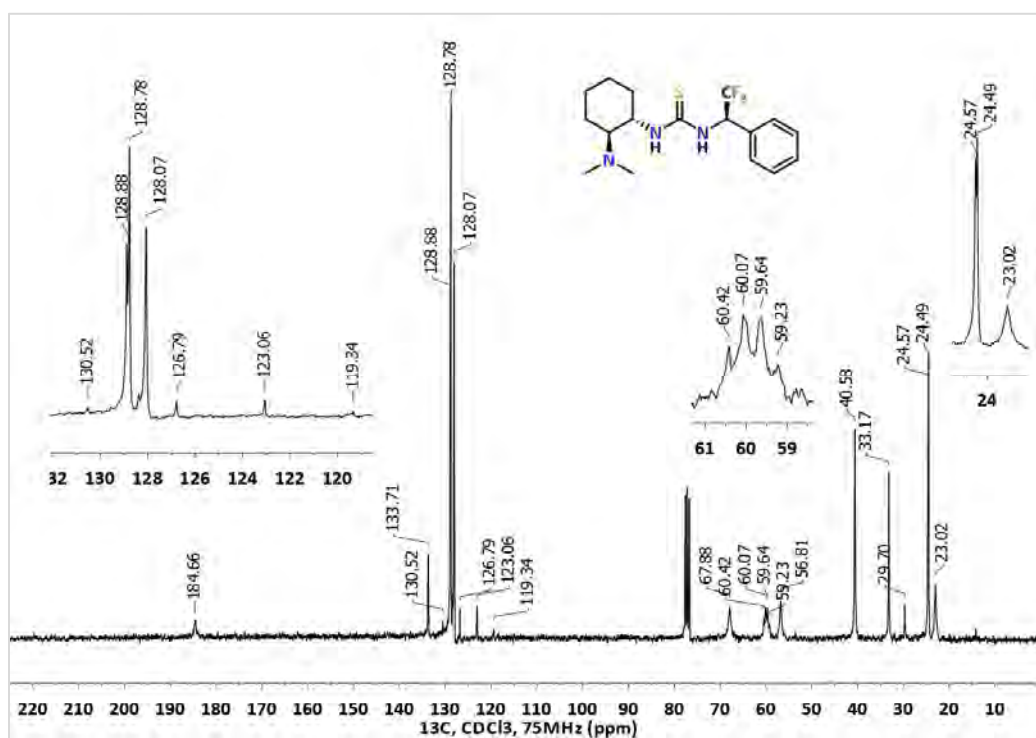
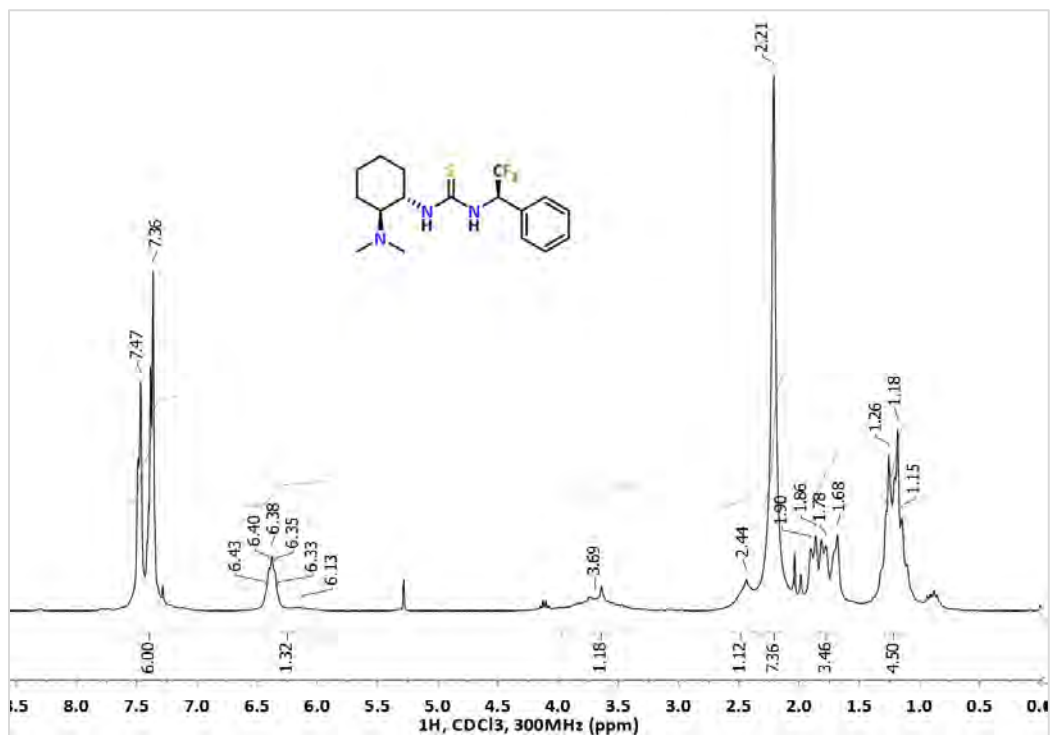


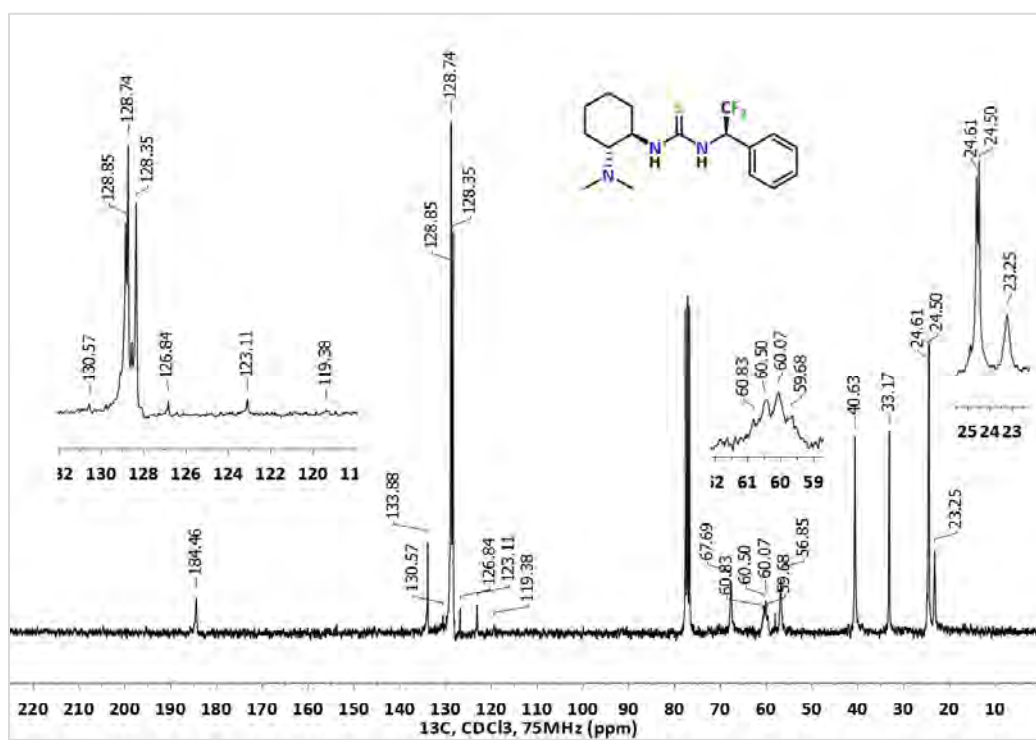
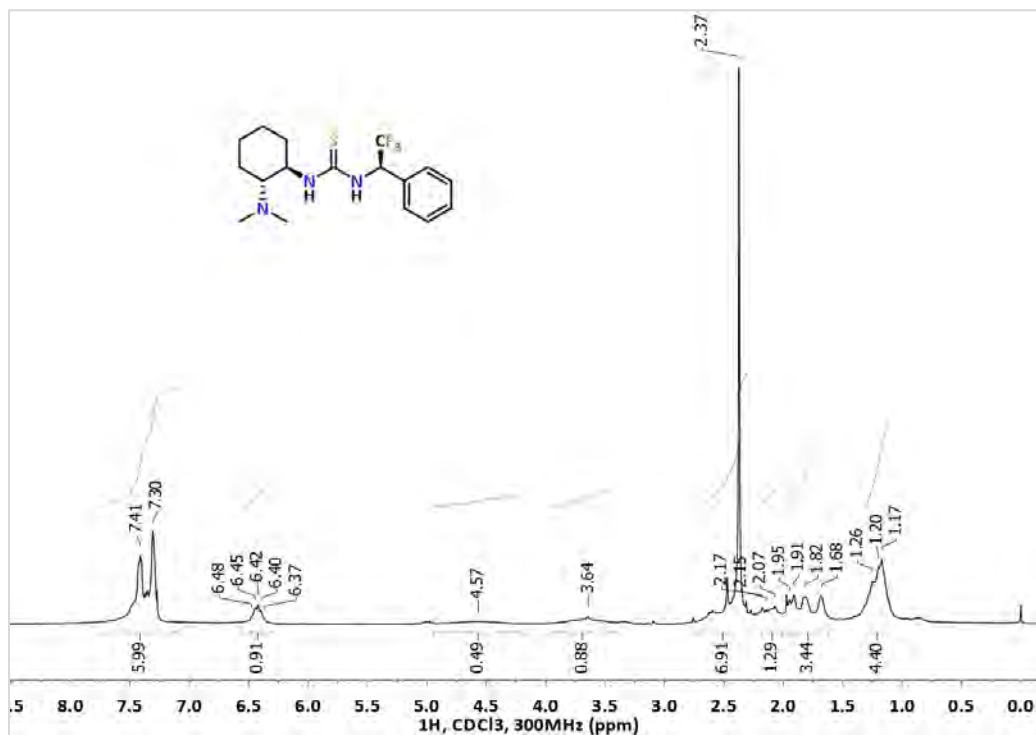
## Isotiocinato de (S)-1-[(S)-2-N,N-dimetilamino]ciclohexilo, (S,S)-26

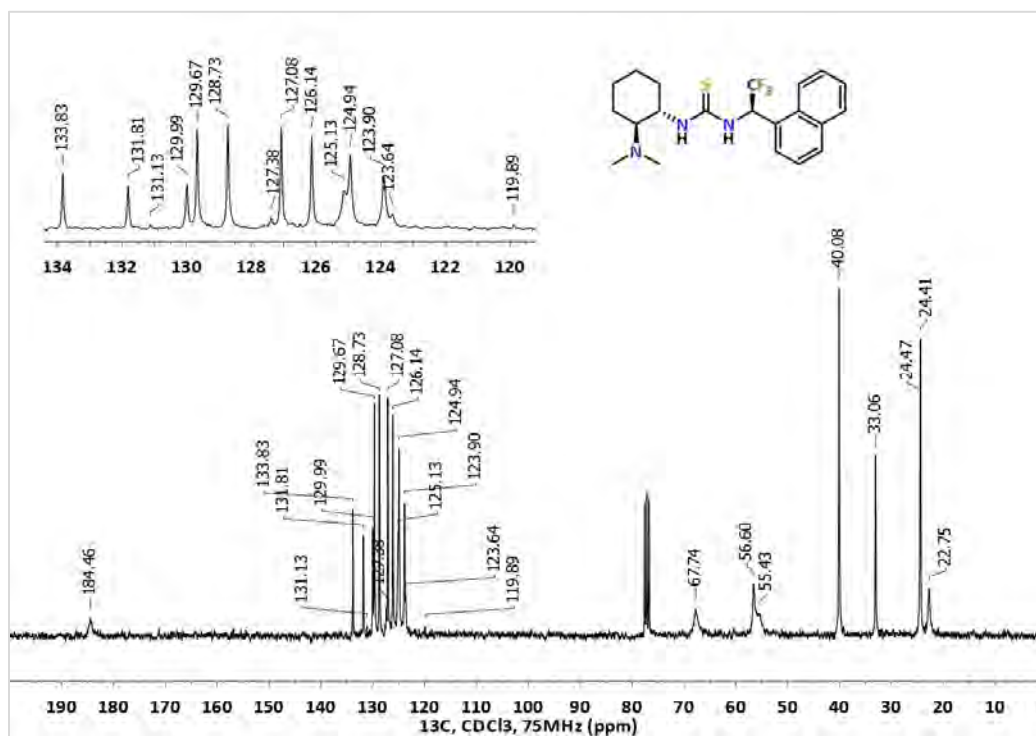
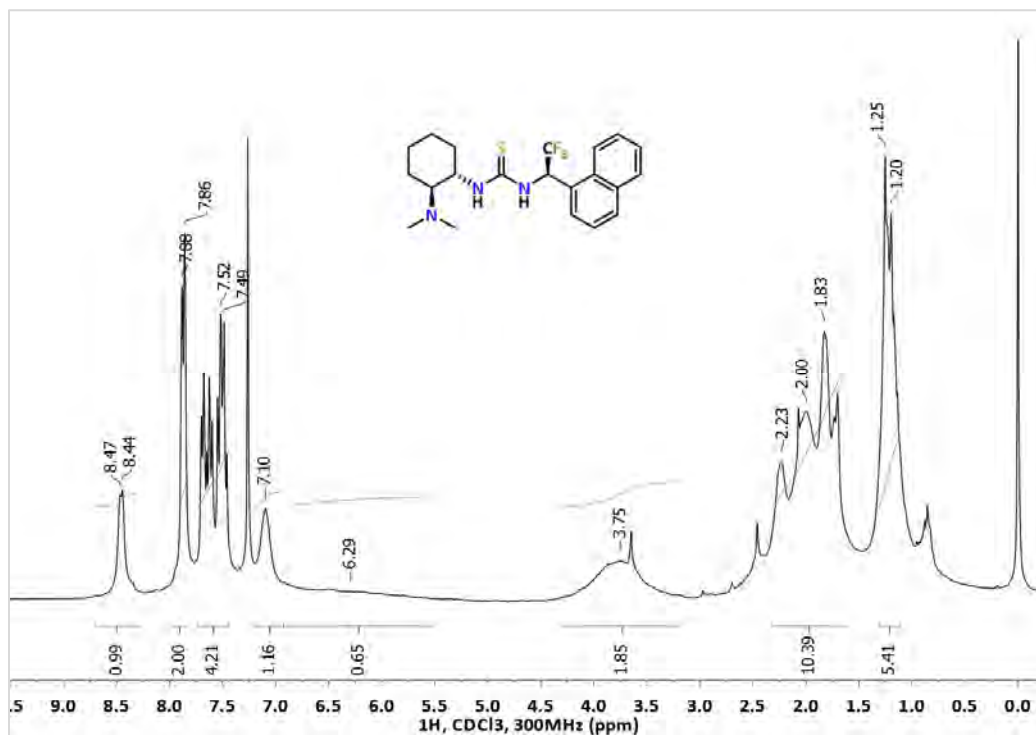


## 7.3. Compuestos C-X

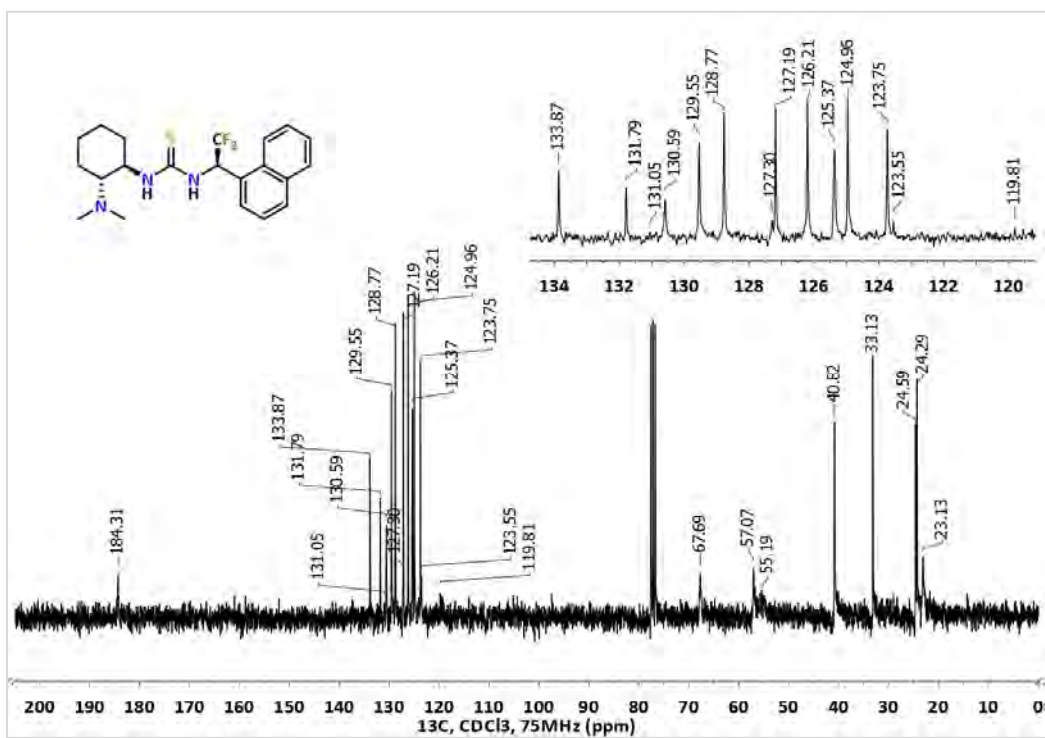
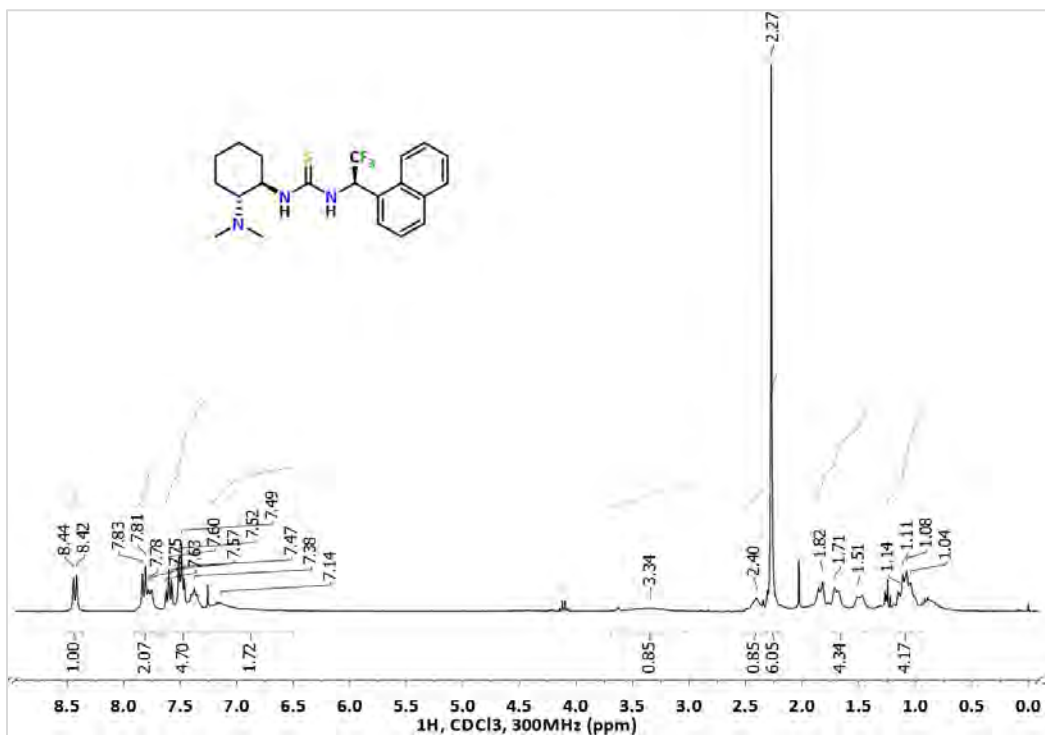
1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea, (*R,R*)-C-T

1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]tiourea, (*S,S,R*)-C-1a

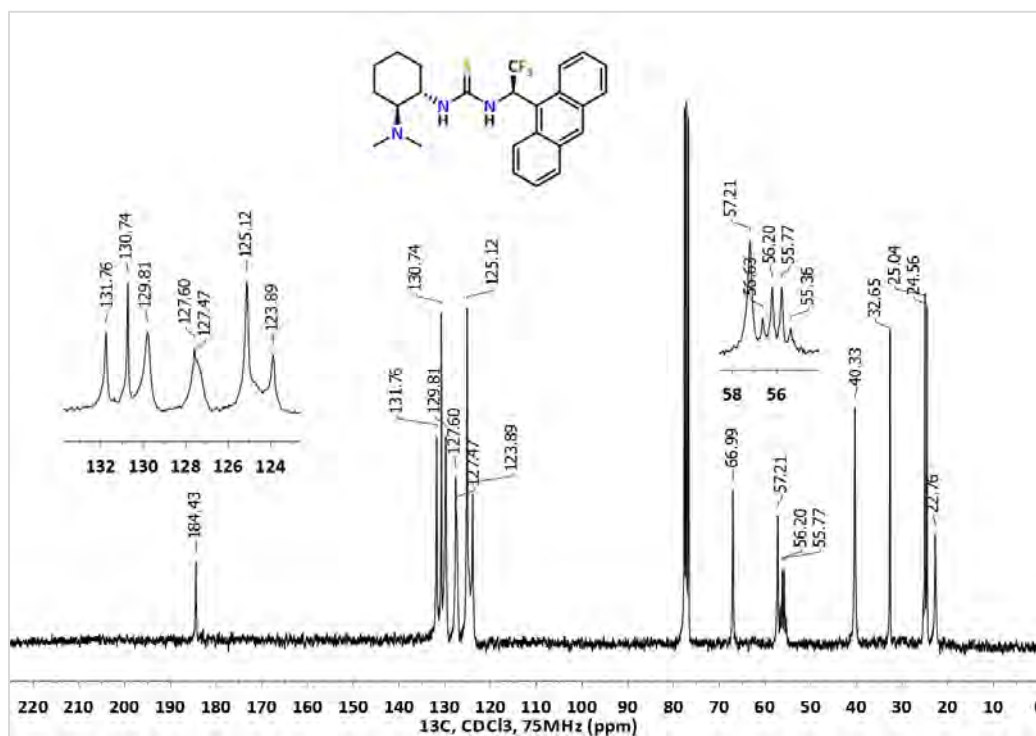
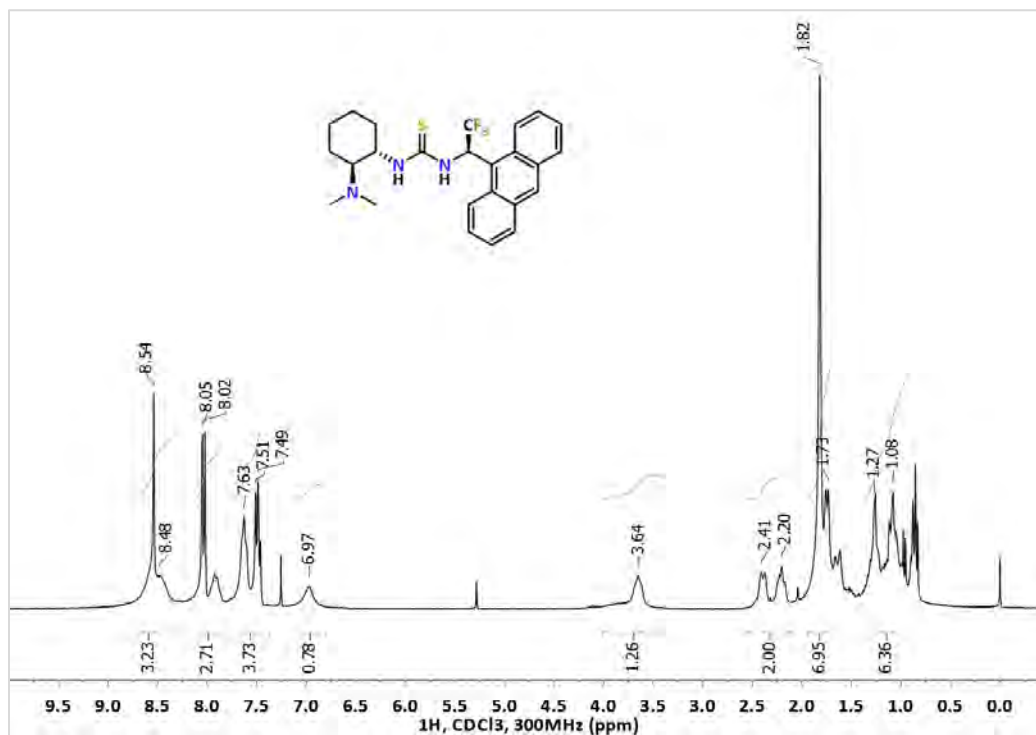
1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-feniletil]tiourea, (*R,R,R*)-C-1b

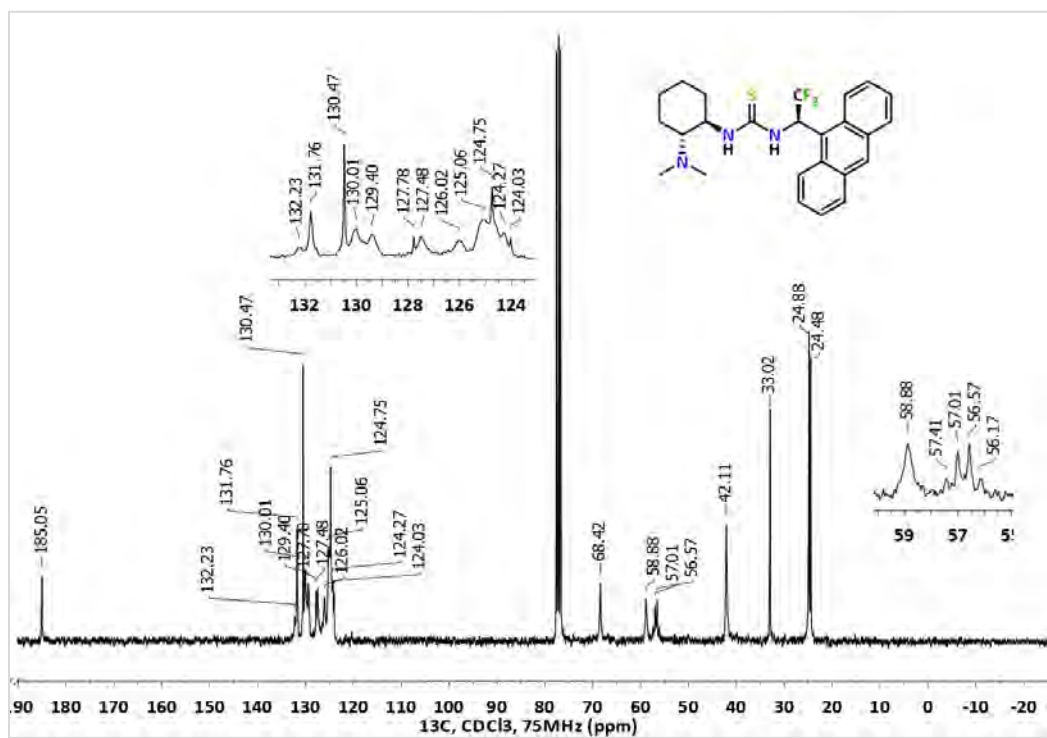
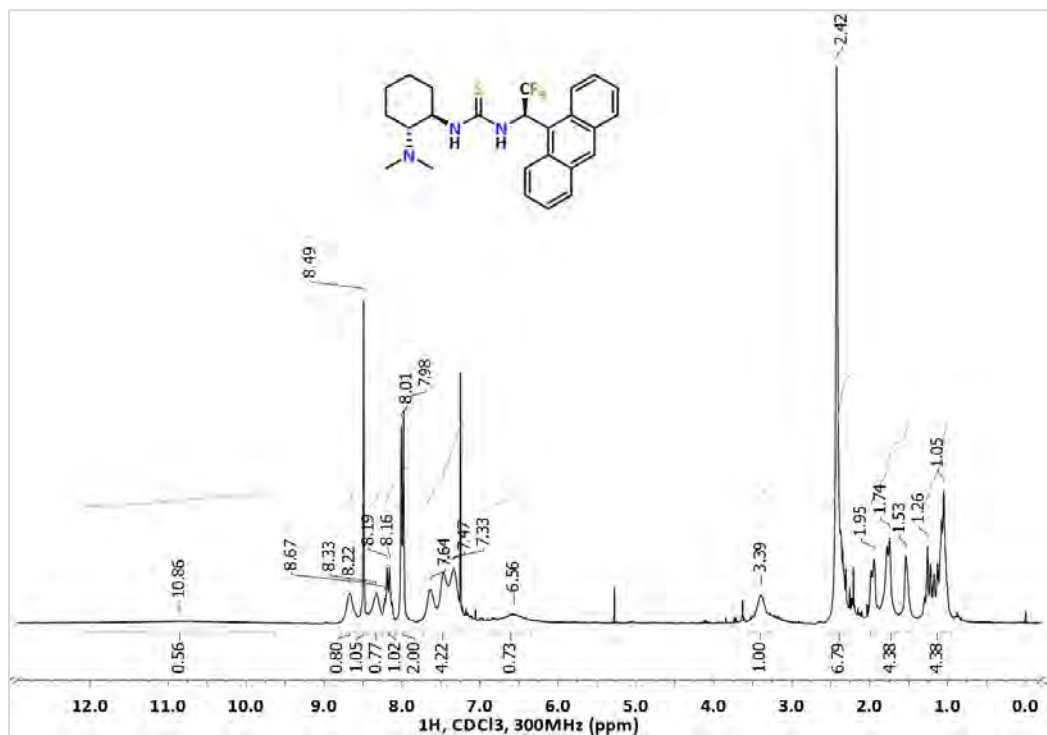
1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, (*S,S,R*)-C-2a

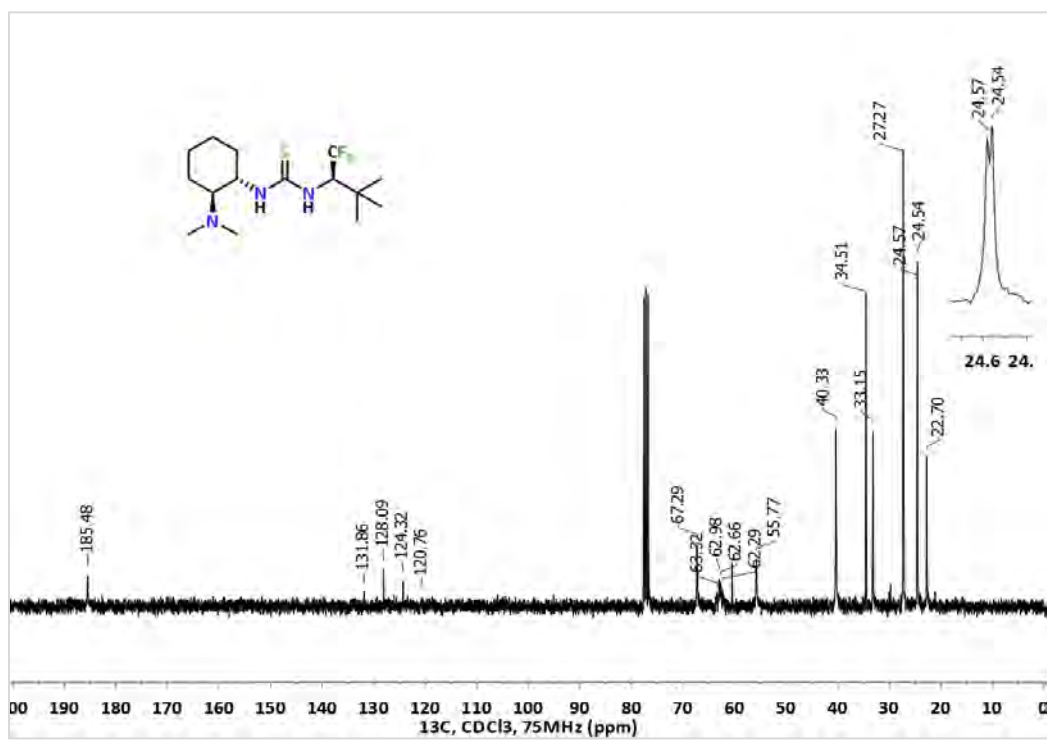
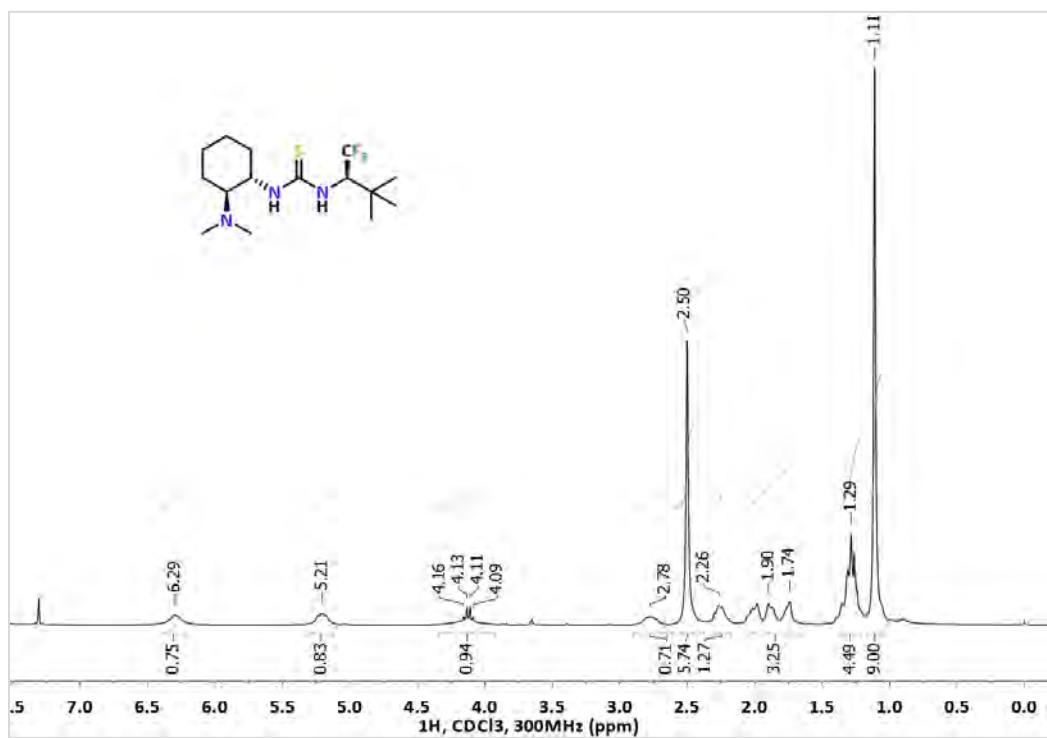


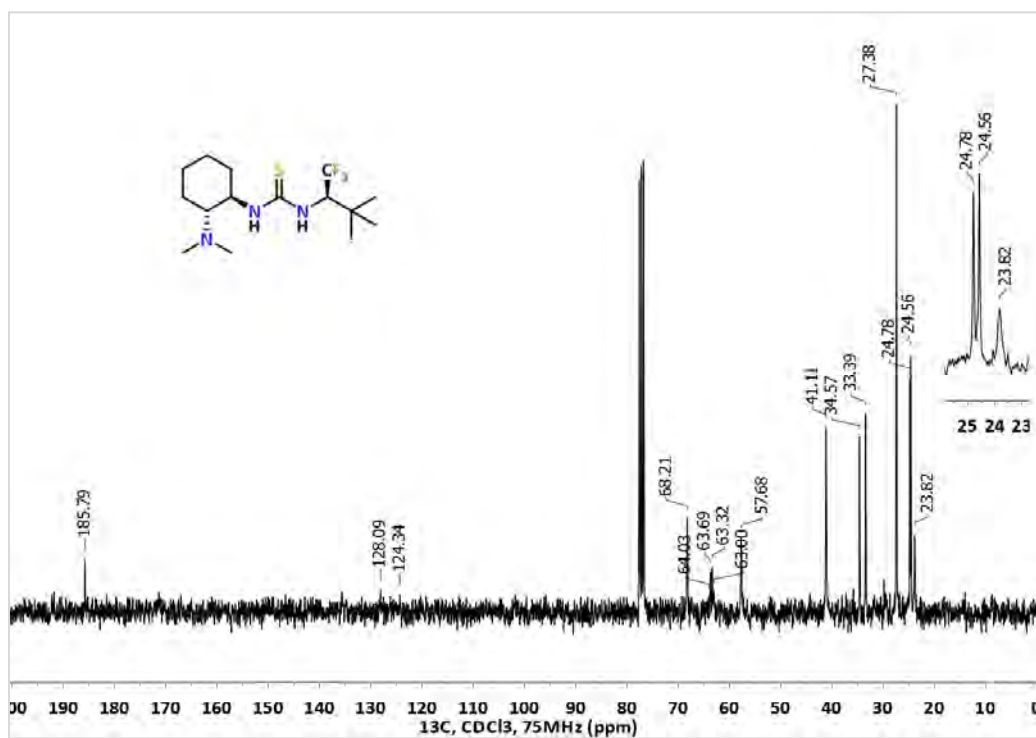
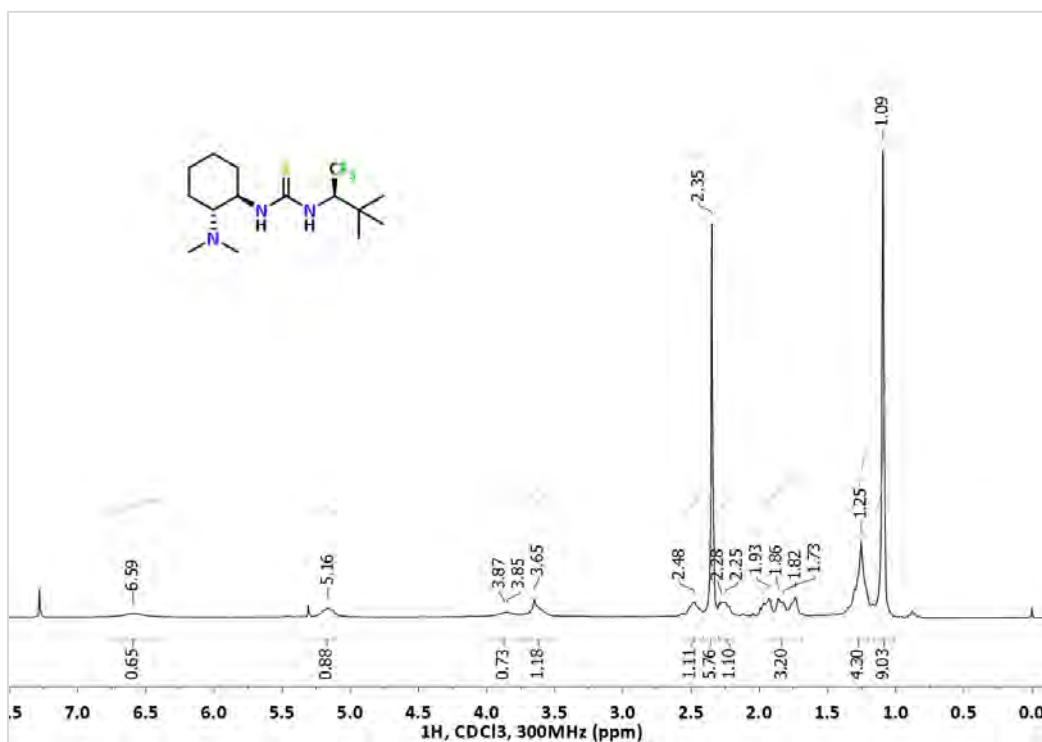
1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-1-(1-naftil)-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, (*R,R,R*)-C-2b



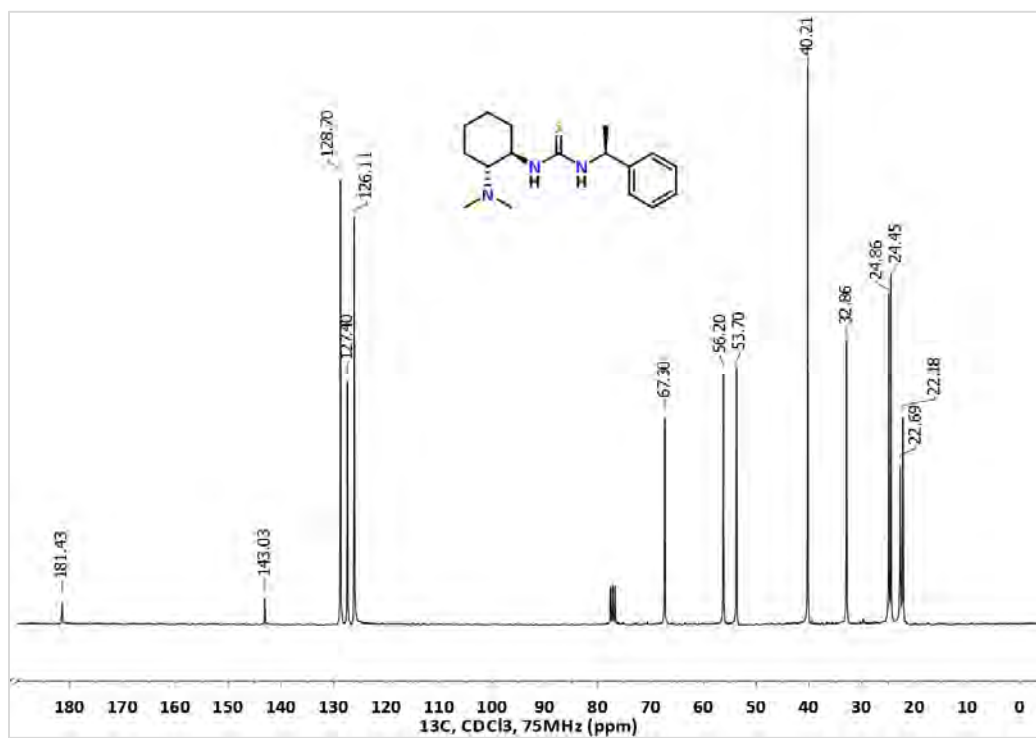
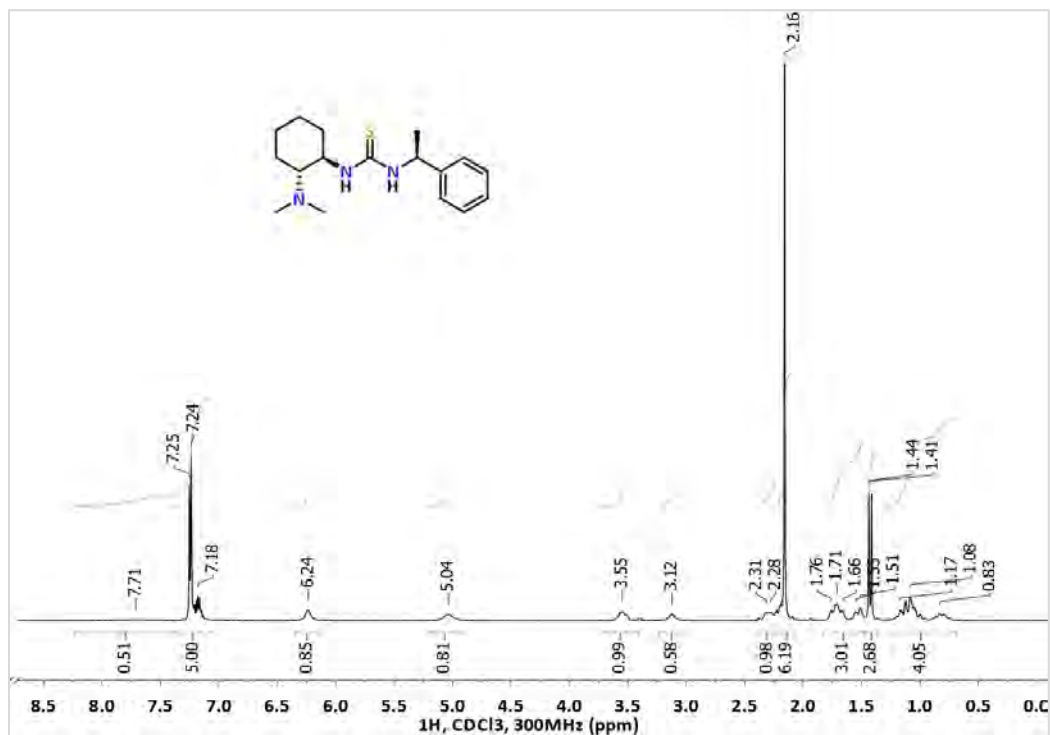
1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-1-(9-antracencil)-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, (*S,S,R*)-C-3a

1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-1-(9-antraceni)-2,2,2-trifluoroetil]tiourea, (*R,R,R*)-C-3b

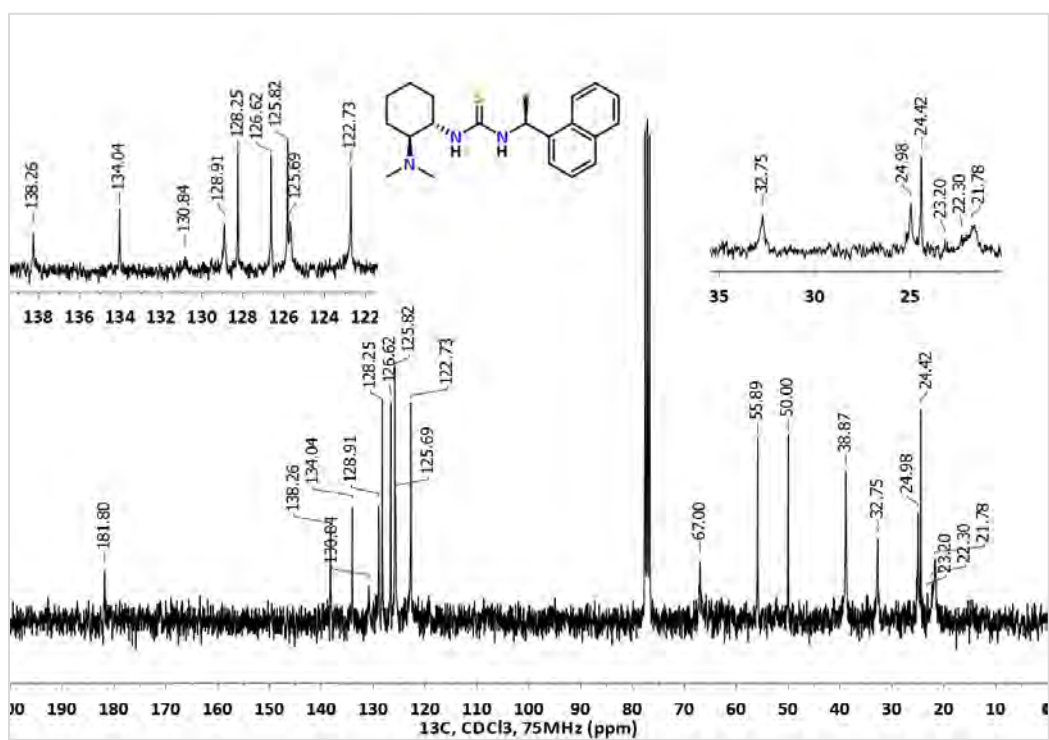
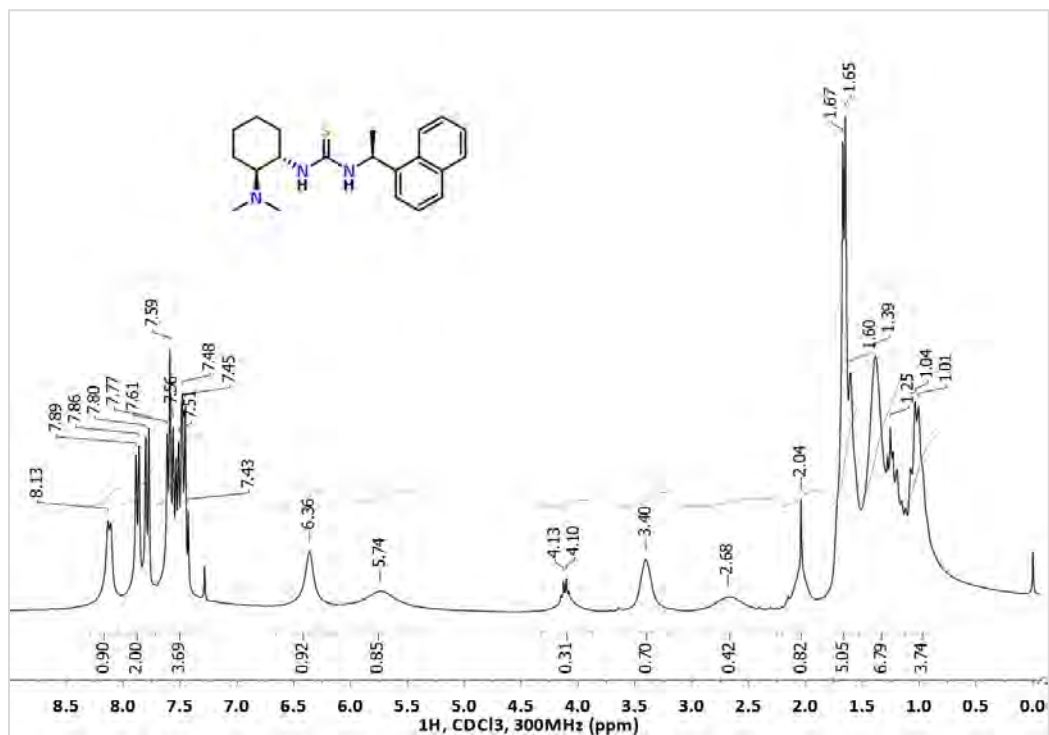
1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbut-2-il]tiourea, (*S,S,R*)-C-4a

1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-1,1,1-trifluoro-3,3-dimetilbut-2-il]tiourea, (*R,R,R*)-C-4b

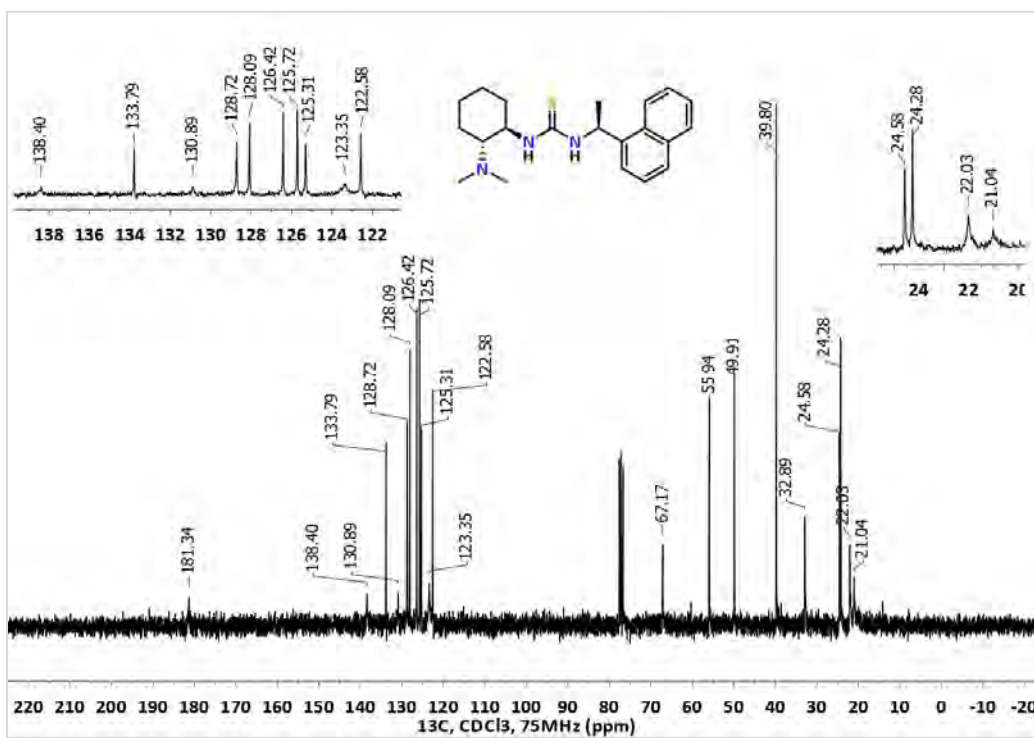
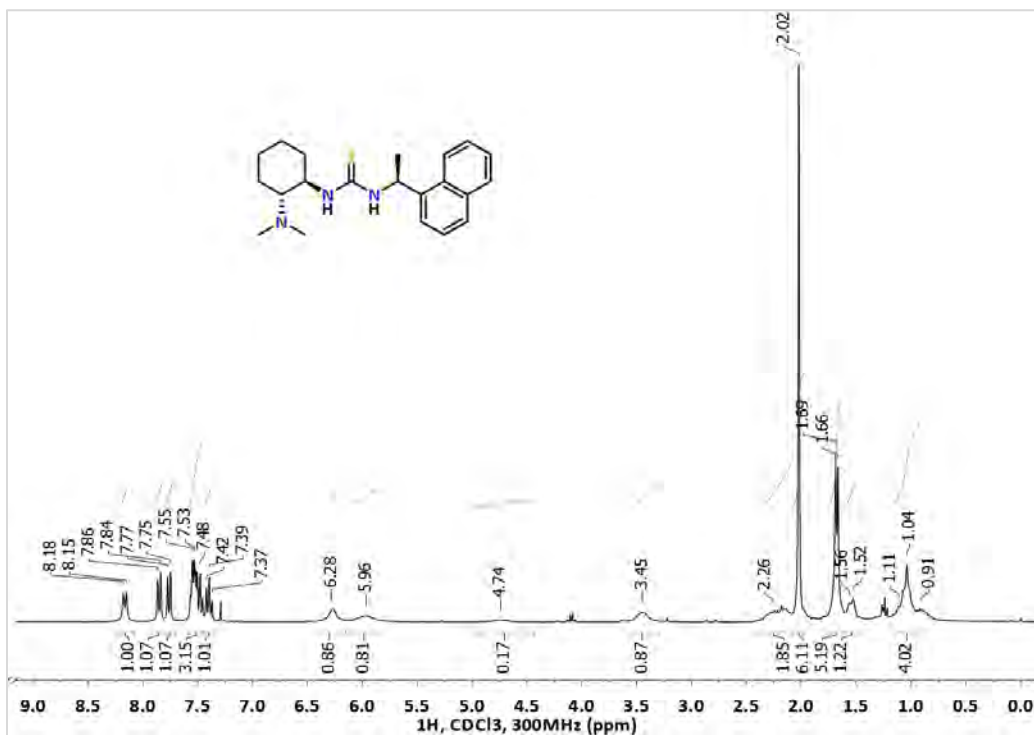


1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-1-feniletil]tiourea, (*R,R,S*)-C-5b

1-[(1S,2S)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(S)-1-(1-naftil)etil]tiourea, (S,S,S)-C-6a

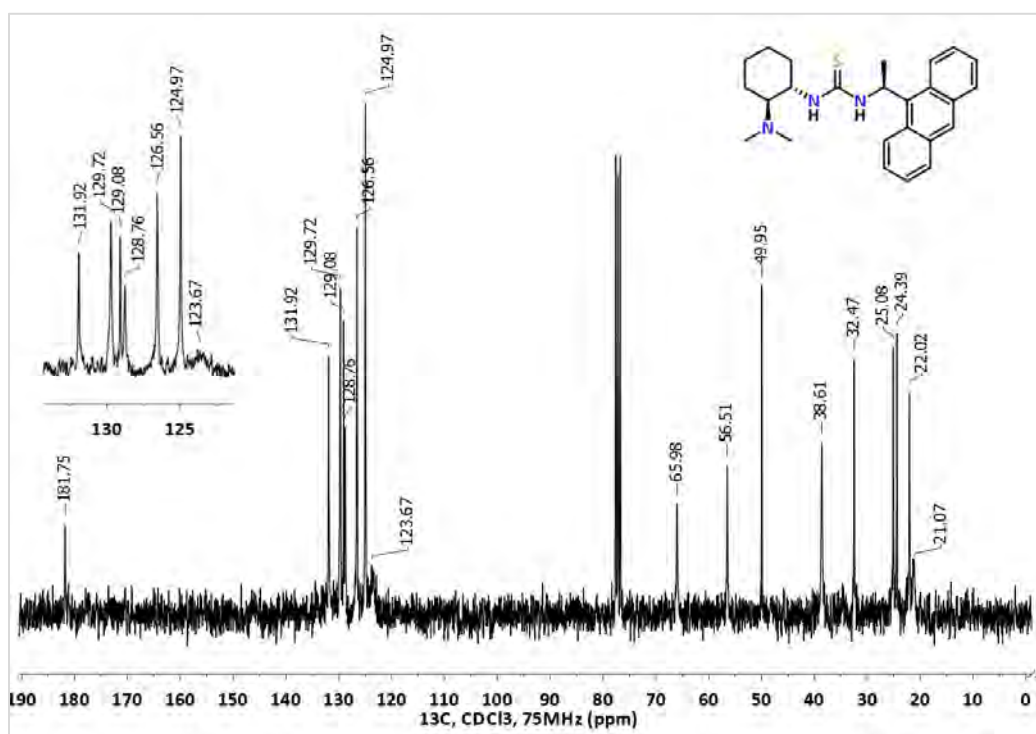
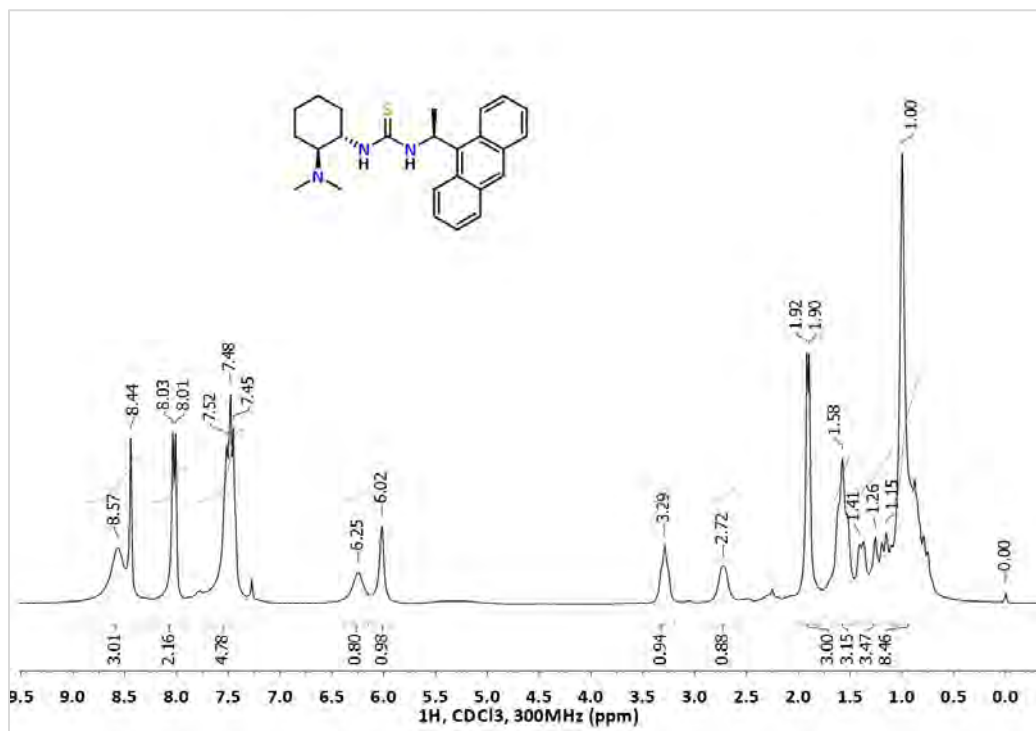




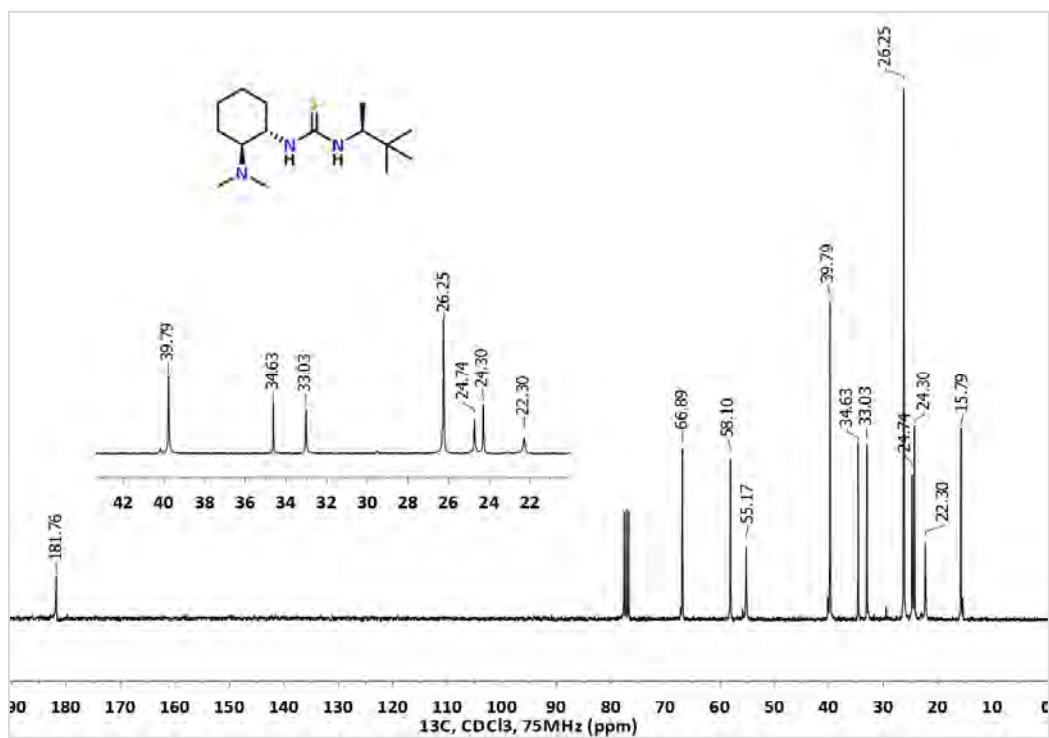
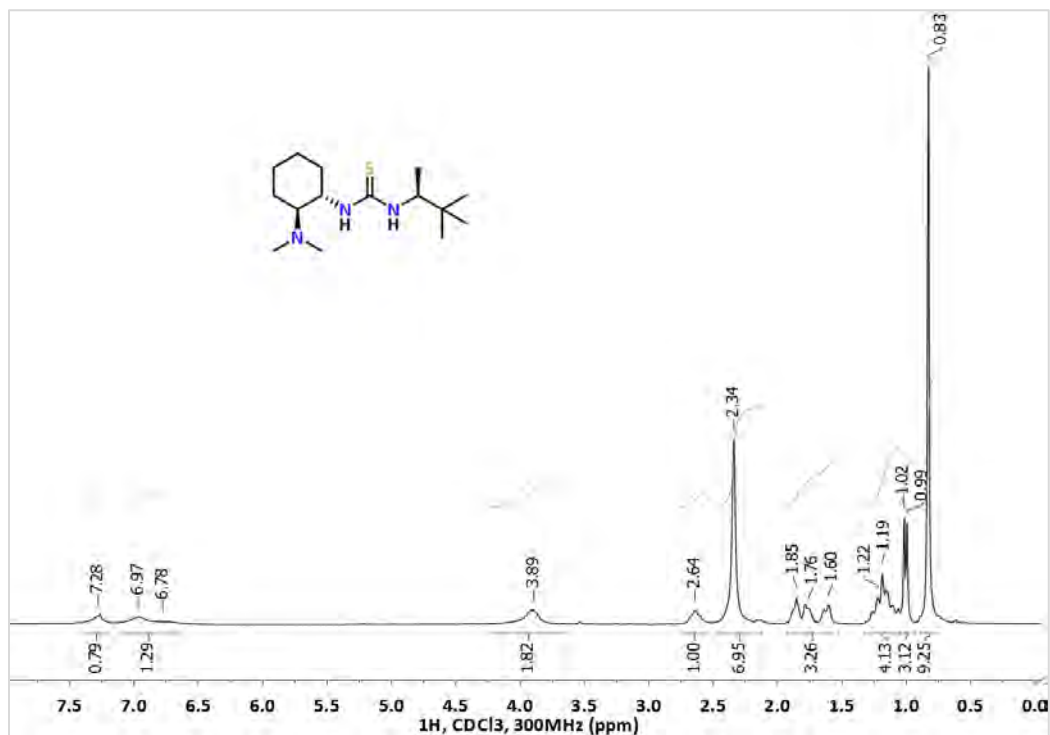
1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-1-(1-naftil)etil]tiourea, (*R,R,S*)-C-6b

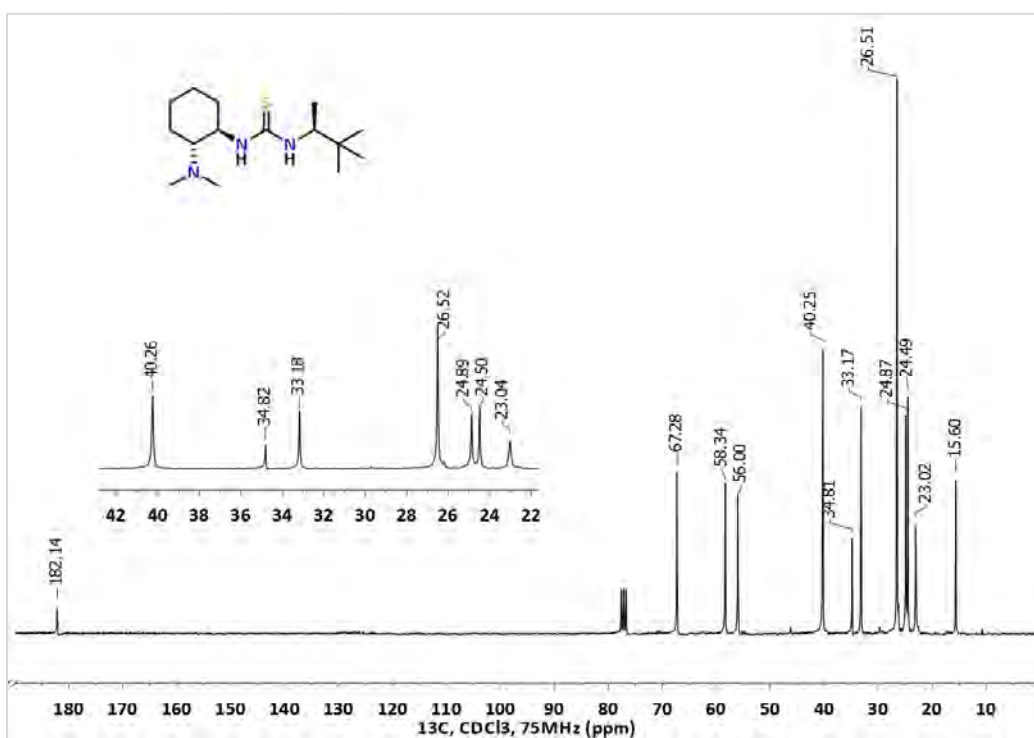
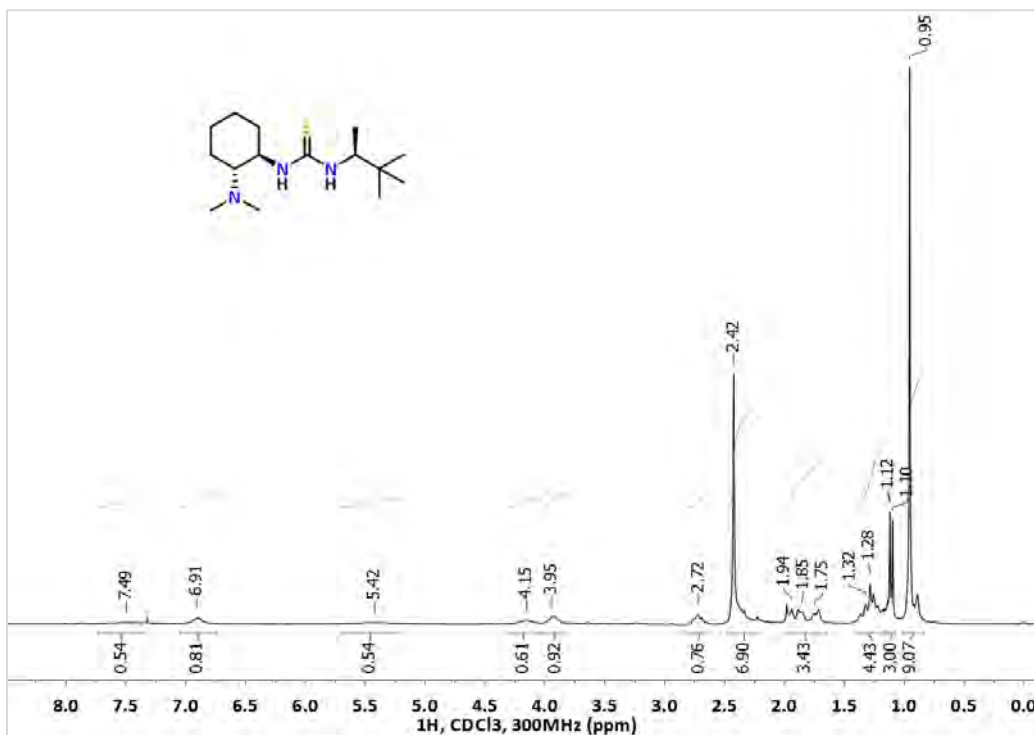


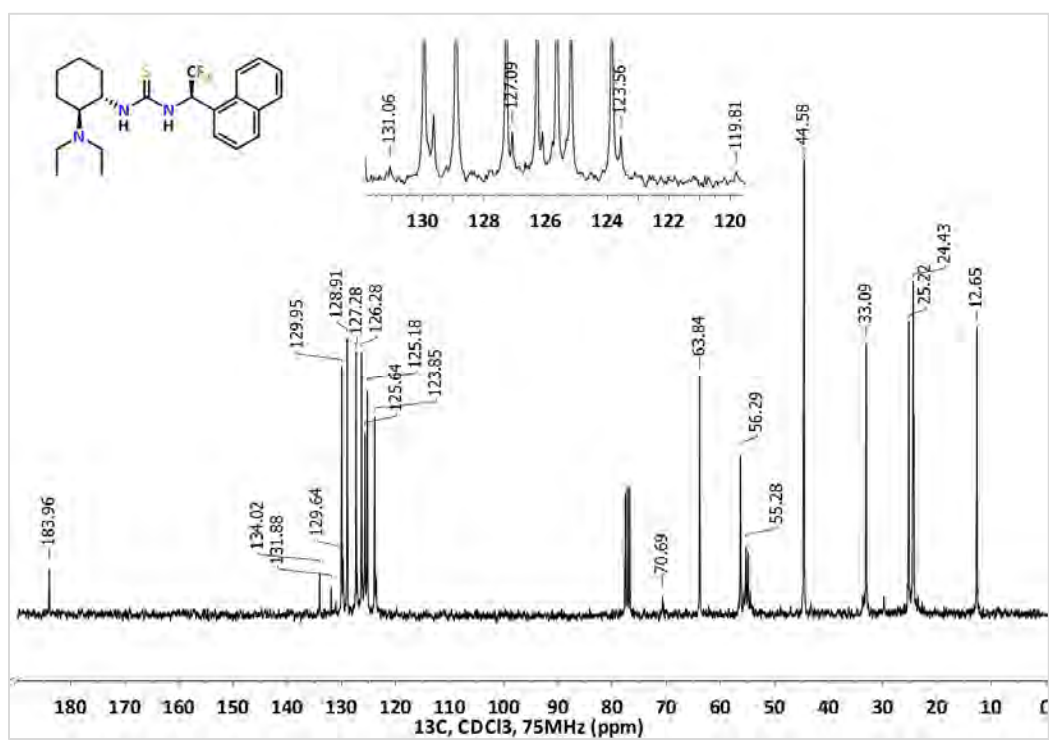
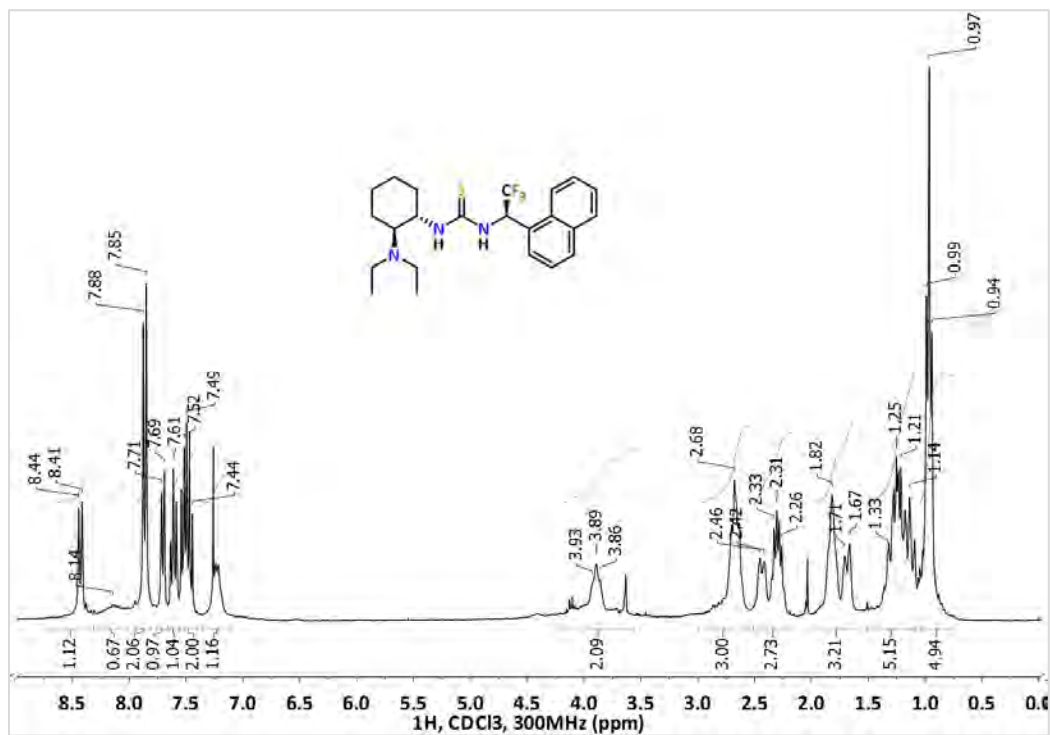
## 1-[(S)-1-(Antracen-9-il)etil]-3-[(1S,2S)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea, (S,S,S)-C-7a

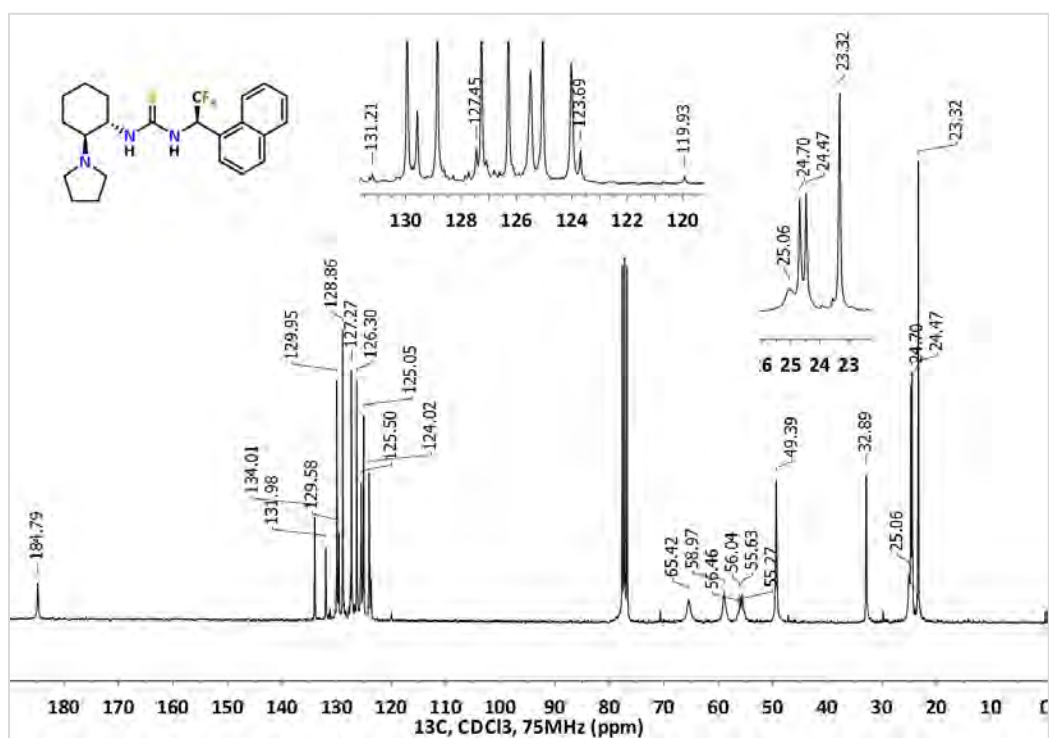
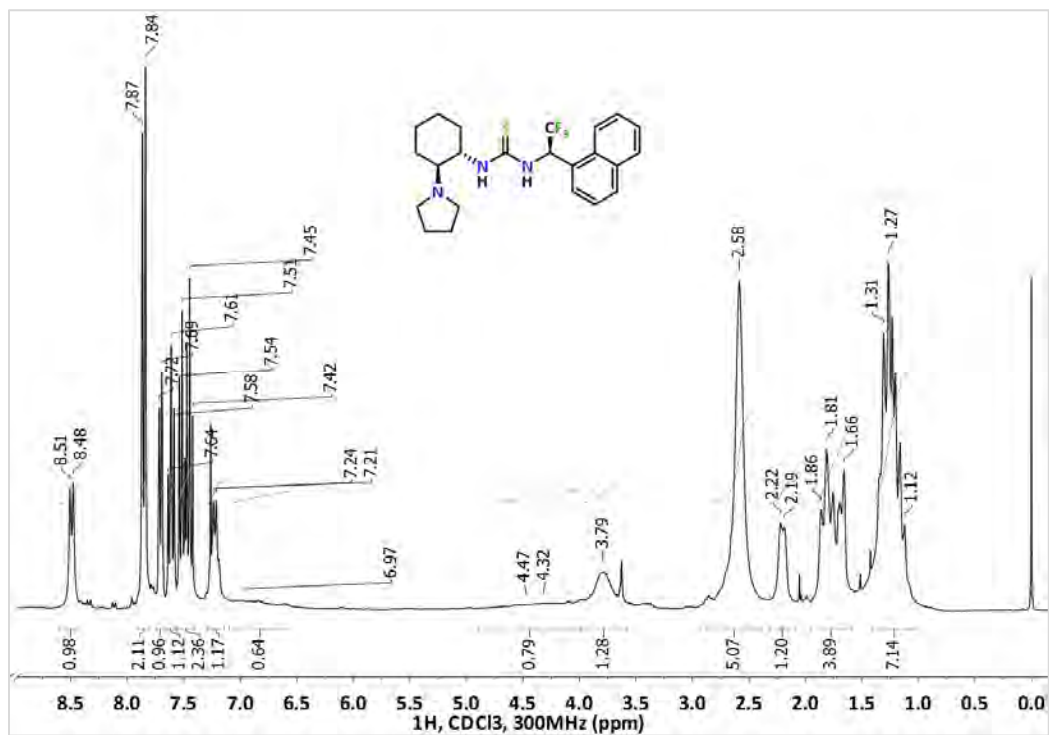




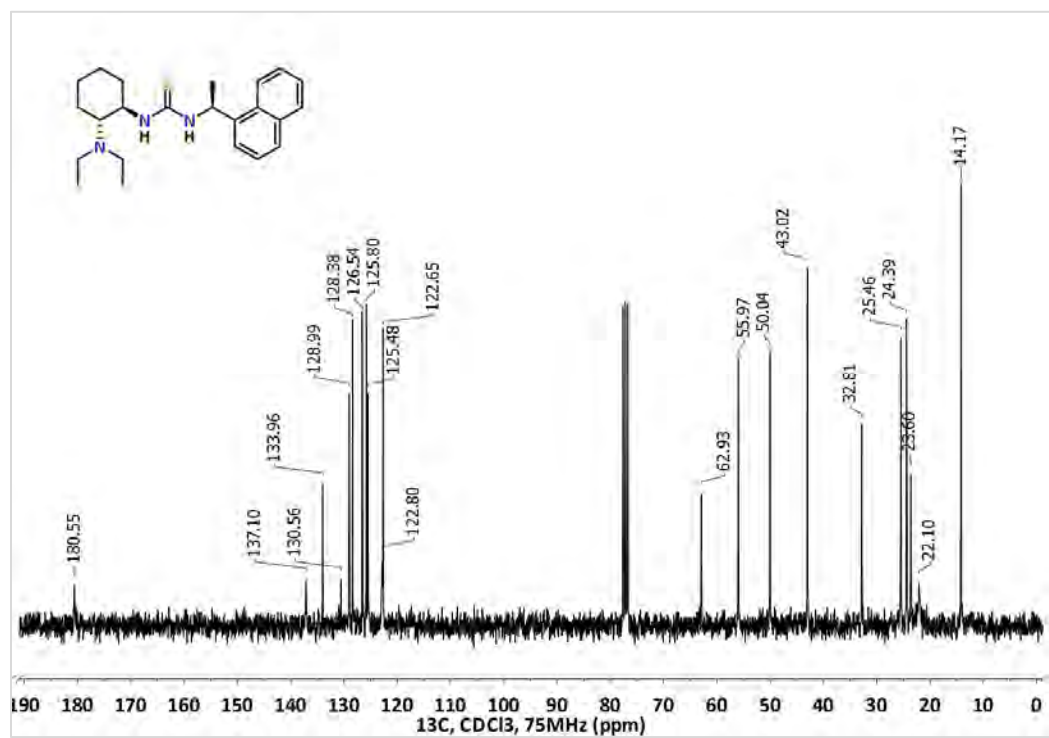
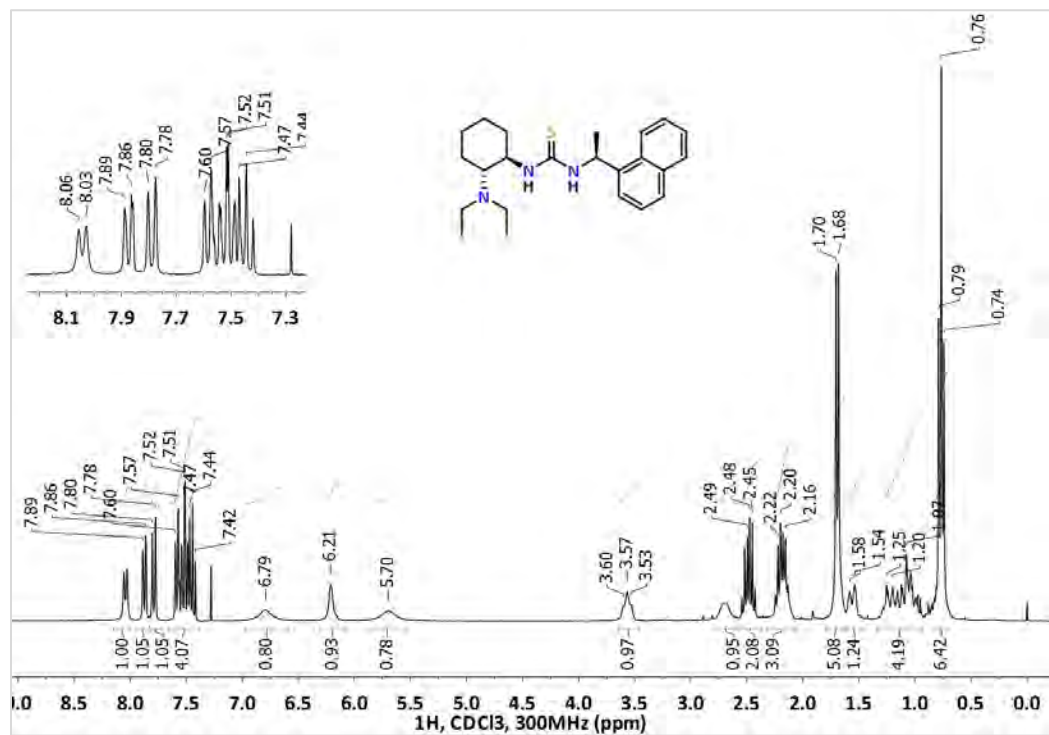
1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-3,3-dimetilbut-2-il]tiourea, (*S,S,S*)-C-8a

1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-3,3-dimetilbut-2-il]tiourea, (*R,R,S*)-C-8b

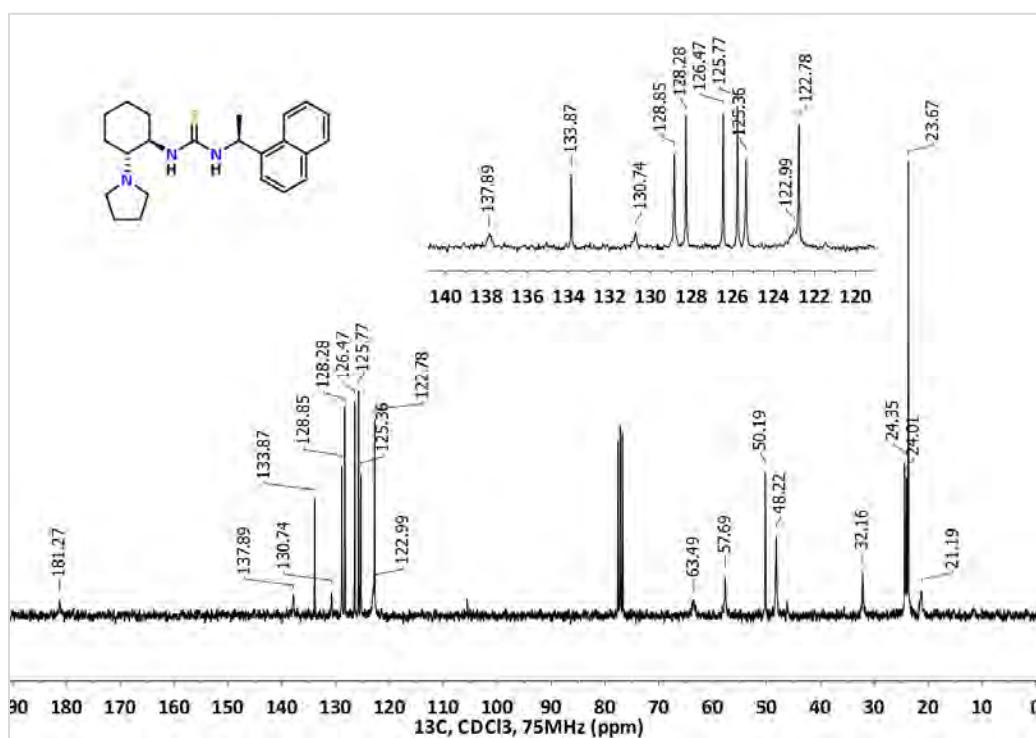
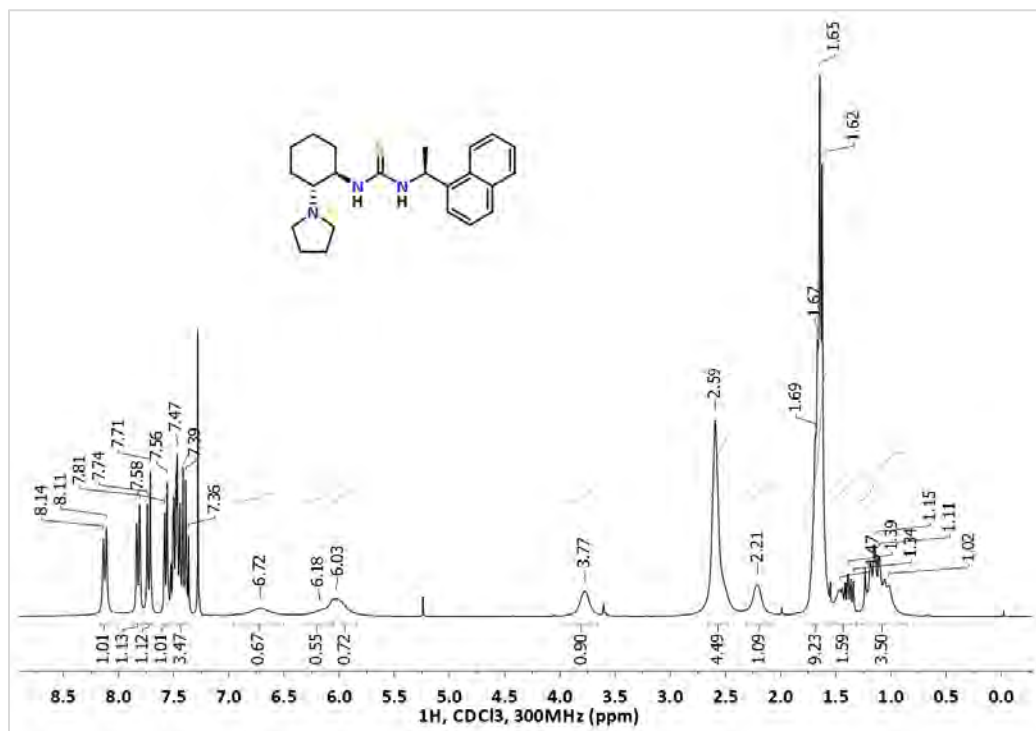
1-[(1*S*,2*S*)-2-(Diethylamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etil]tiourea, (*S,S,R*)-C-9

1-[(1*S*,2*S*)-2-(Pirrolidin-1-il)ciclohexil]-3-[(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etil]tiurea, (*S,S,R*)-C-10

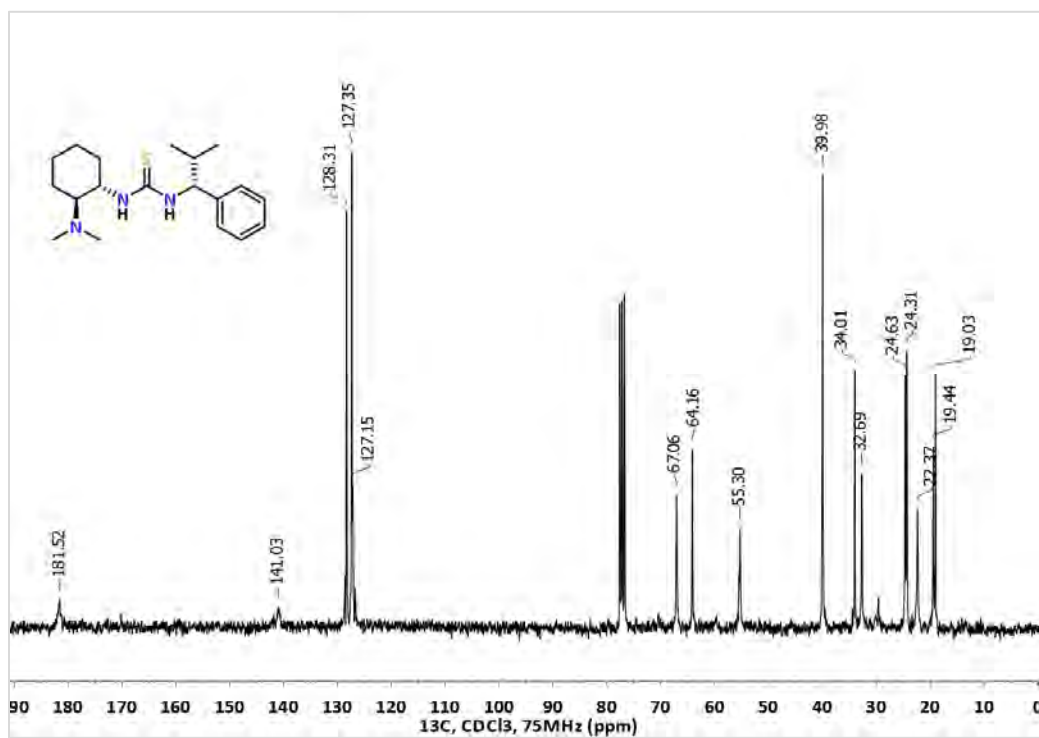
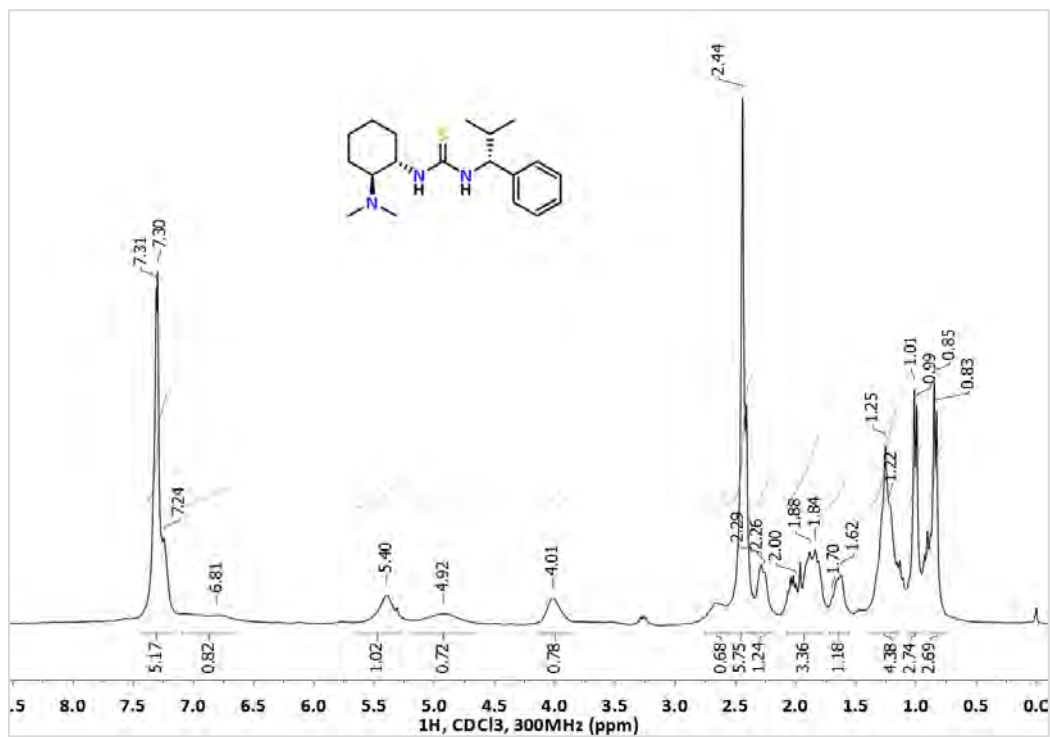


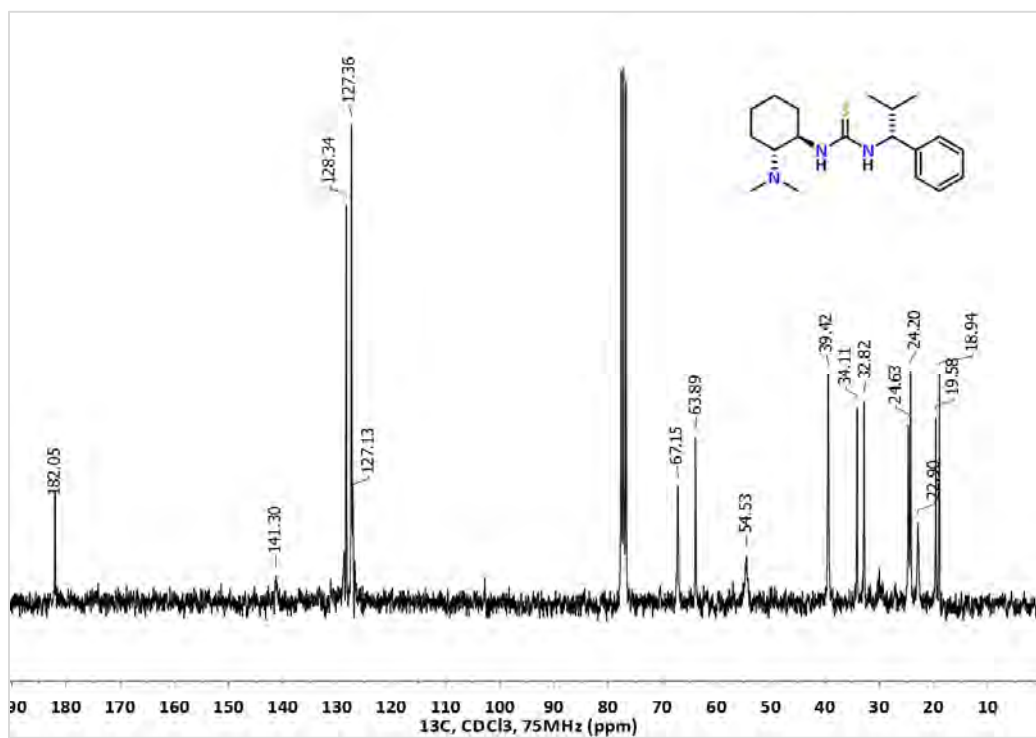
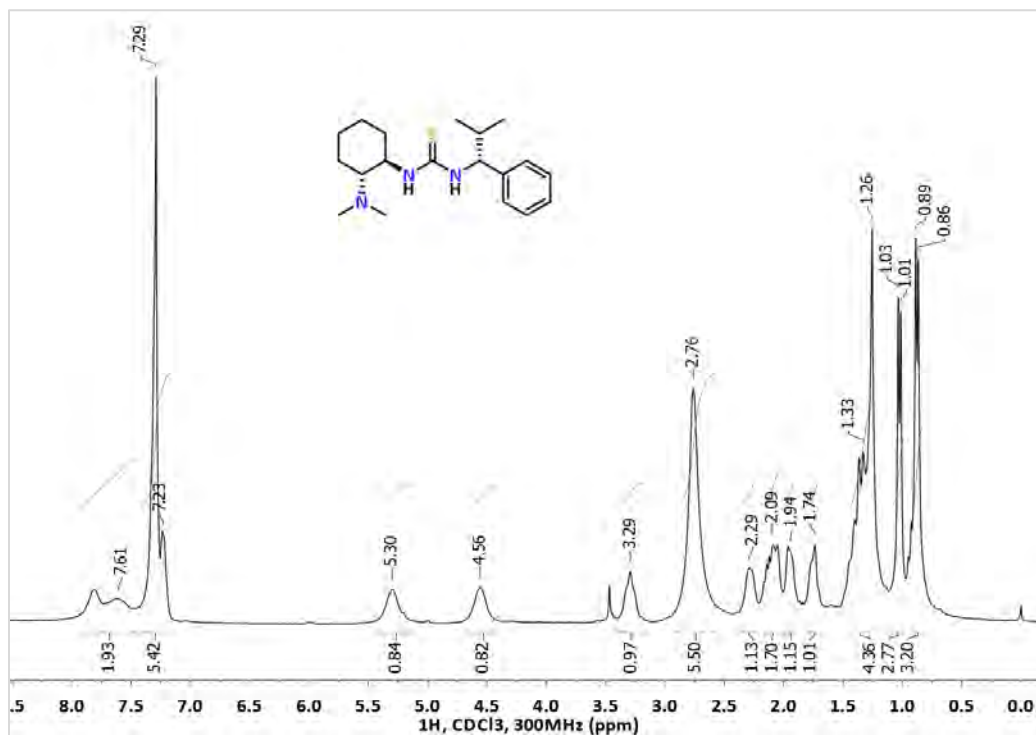
1-[[1*R*,2*R*]-2-(Diethylamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-1-(1-naftil)etil]tiourea, (*R,R,S*)-C-11

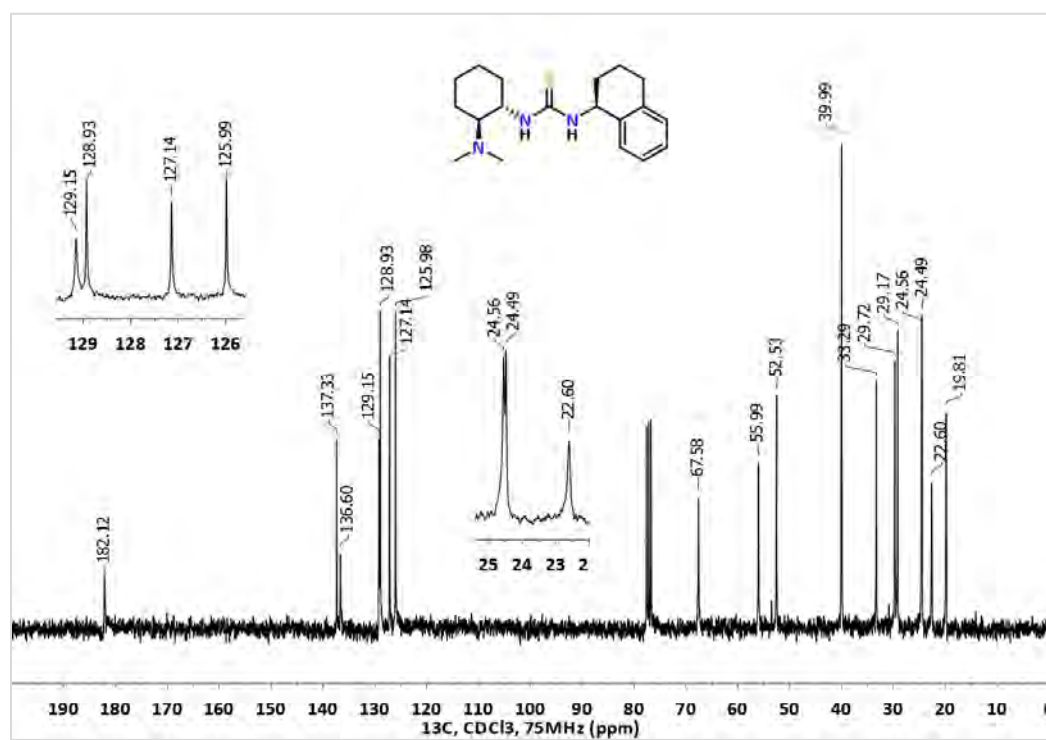
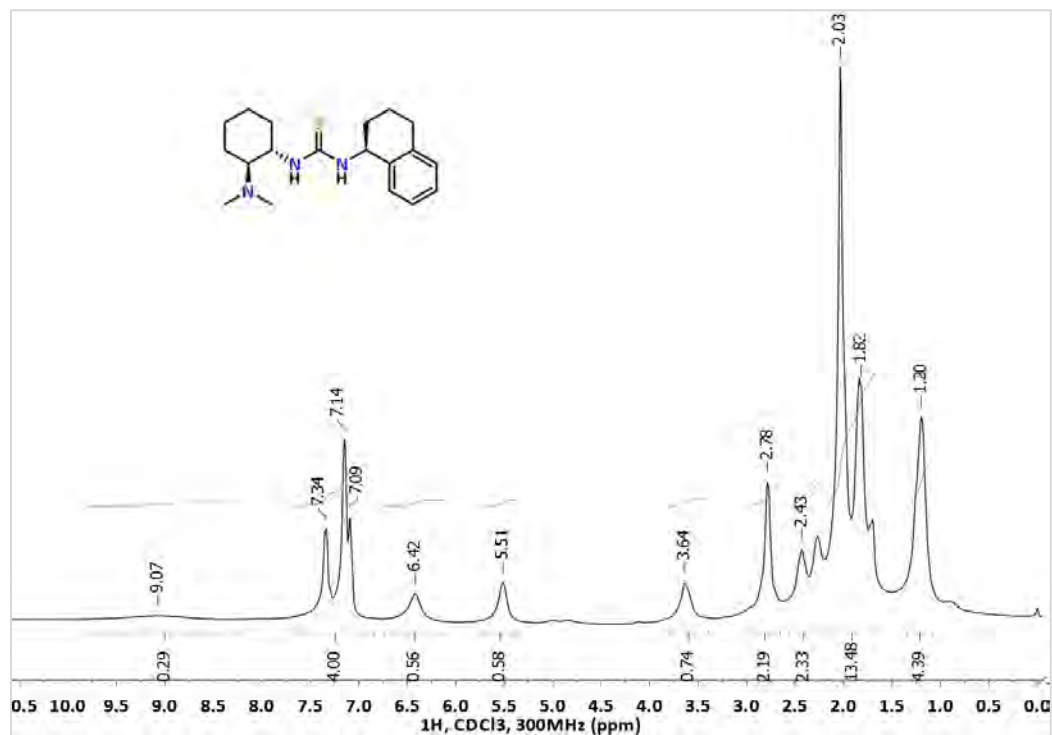
1-[(S)-1-(1-Naftil)etil]-3-[(1S,2S)-2-(pirrolidin-1-il)ciclohexil]tiourea, (R,R,S)-C-12

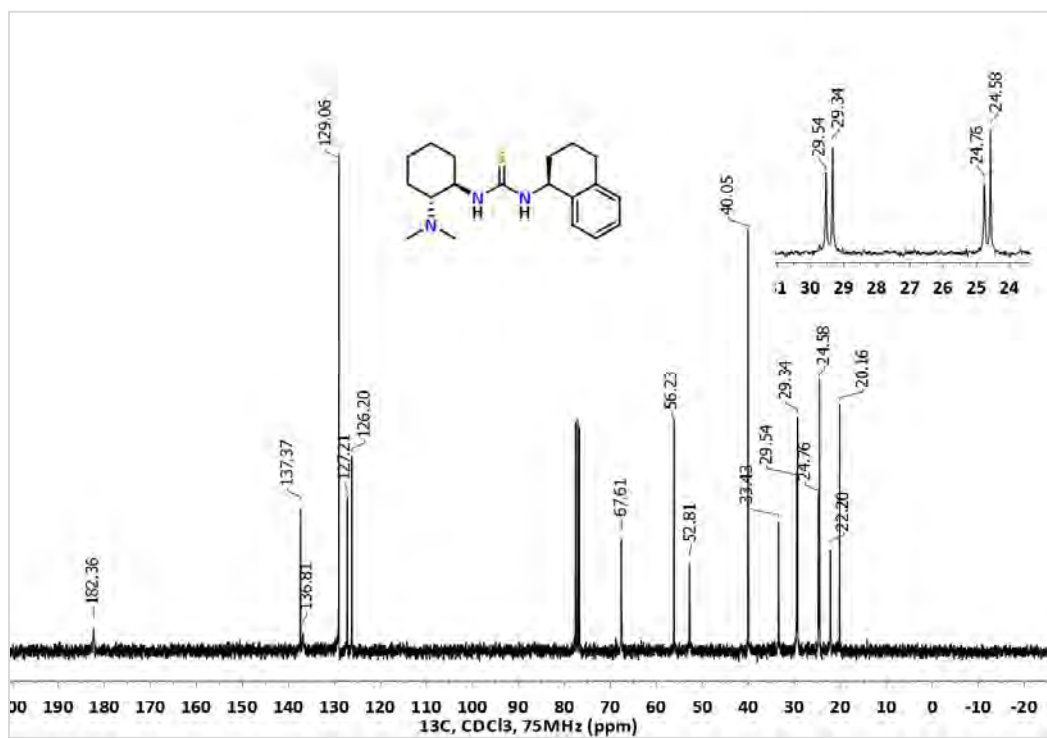
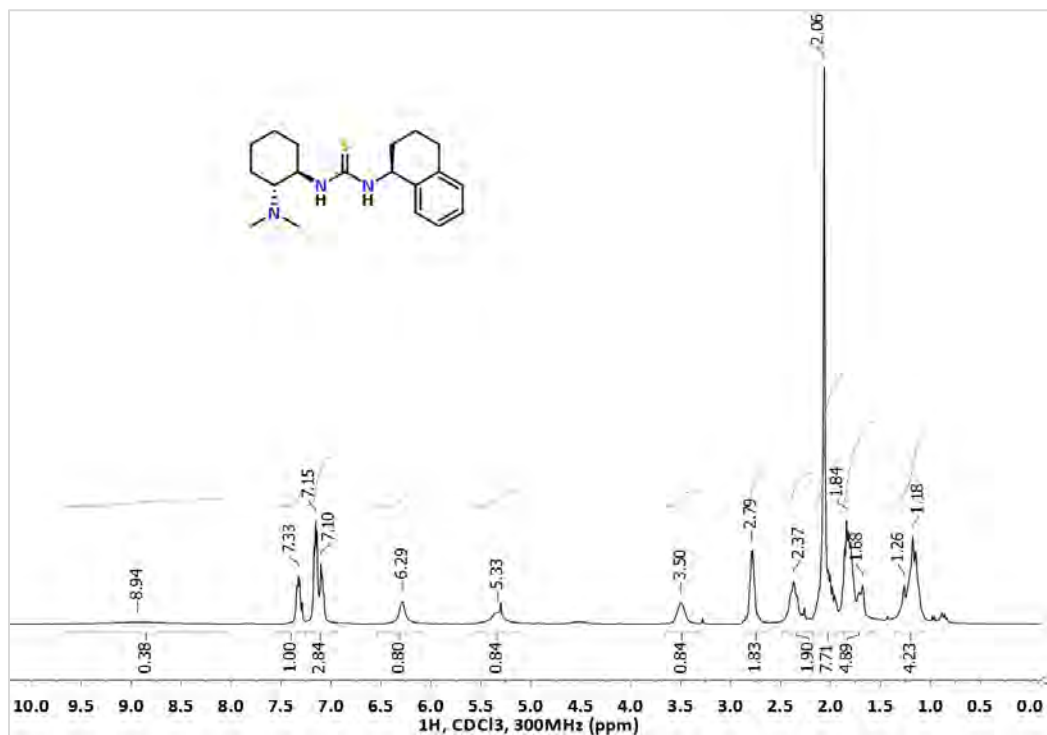


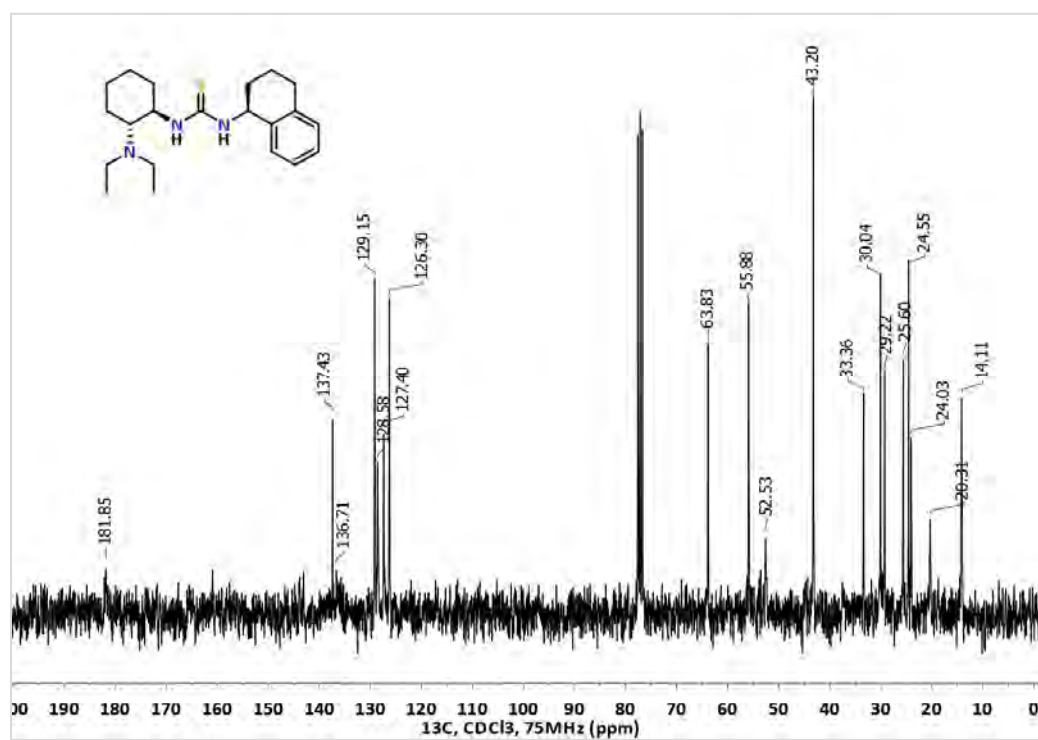
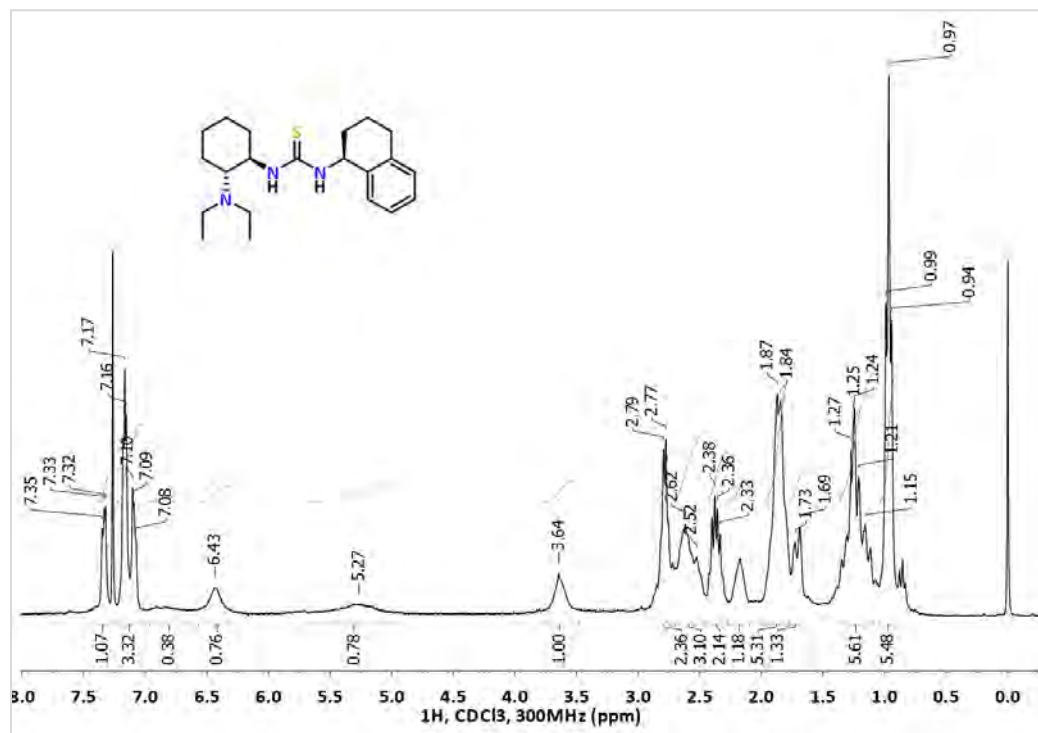


1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-2-metil-1-fenilpropil]tiourea, (*S,S,R*)-C-13a

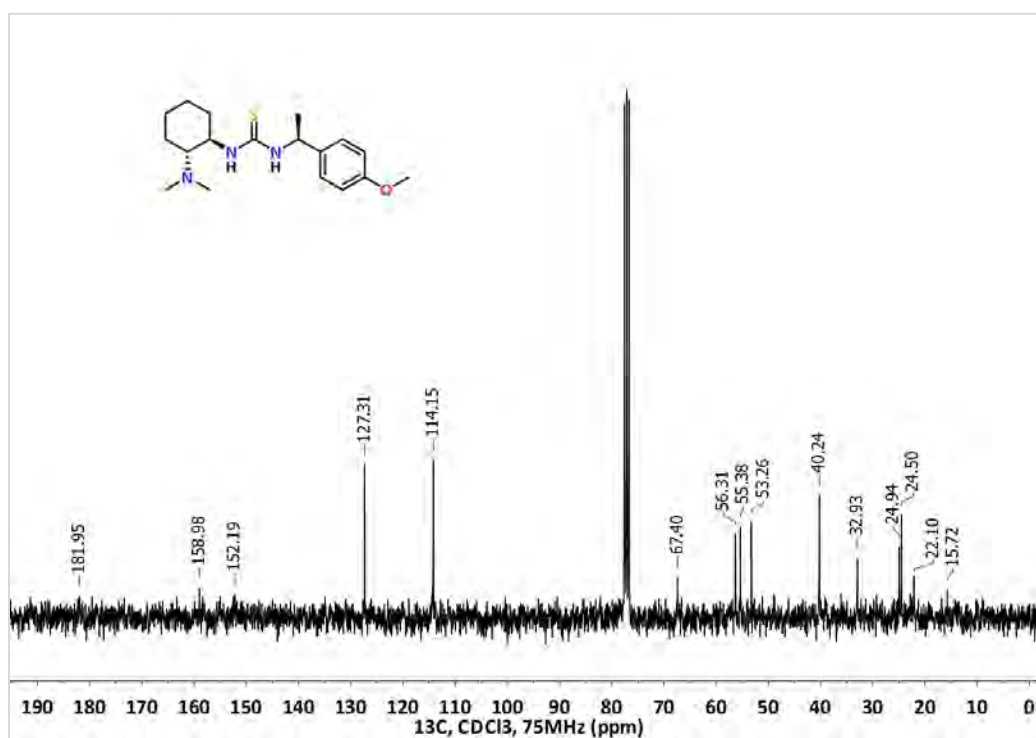
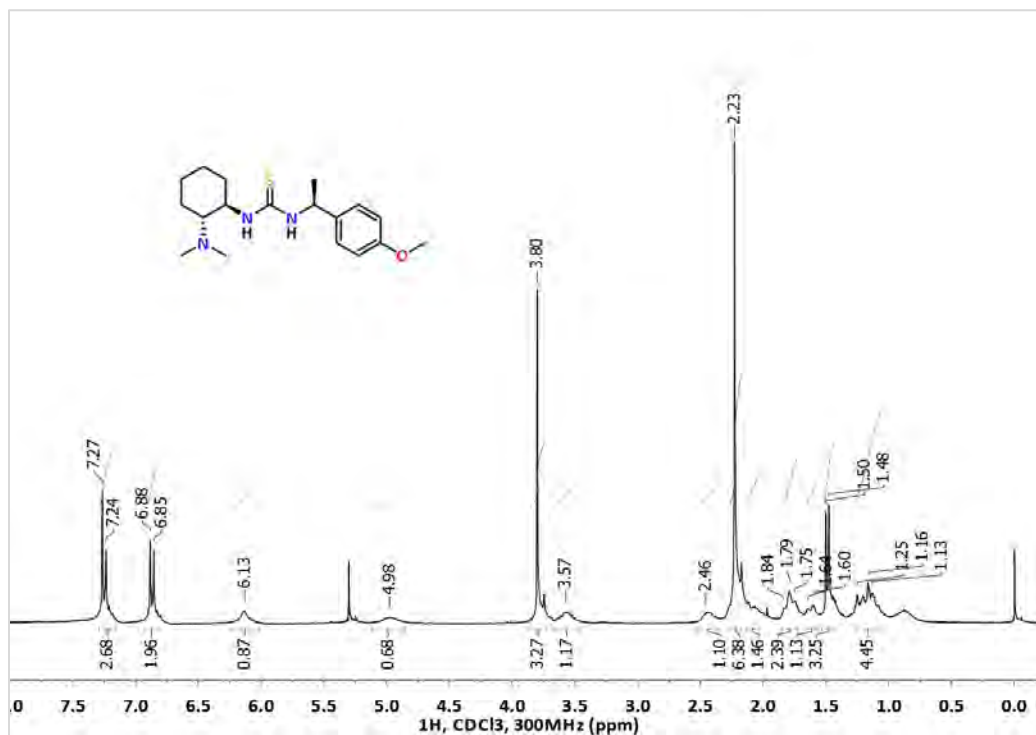
1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*R*)-2-metil-1-fenilpropil]tiourea, (*R,R,R*)-C-13b

1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]tiourea, (*S,S,S*)-C-14a

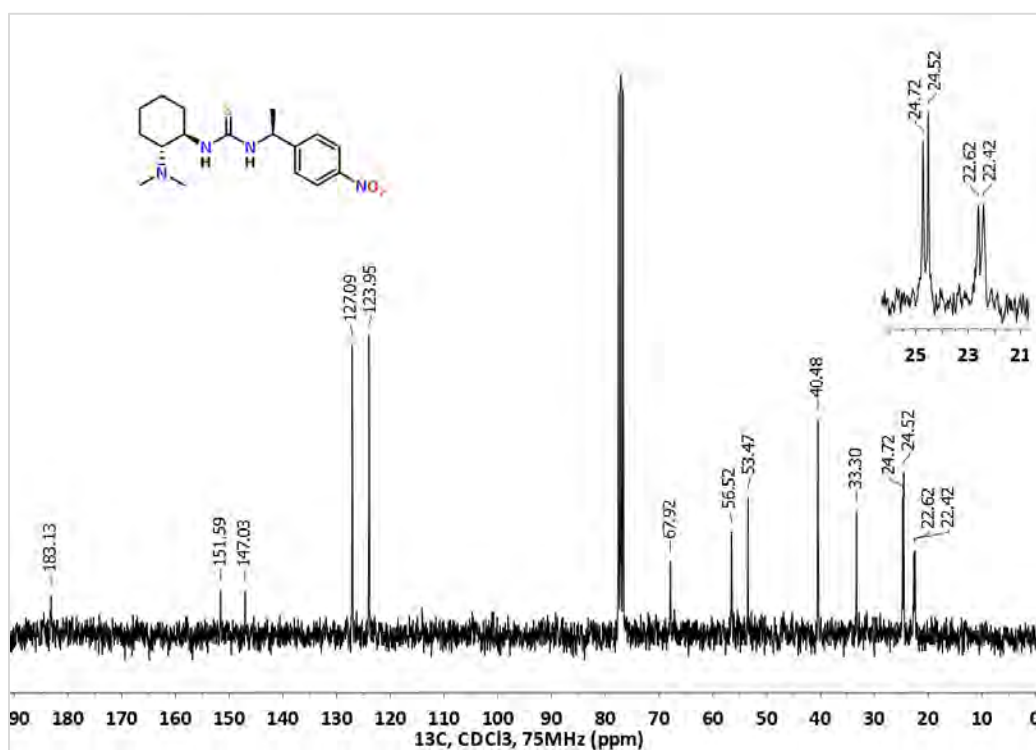
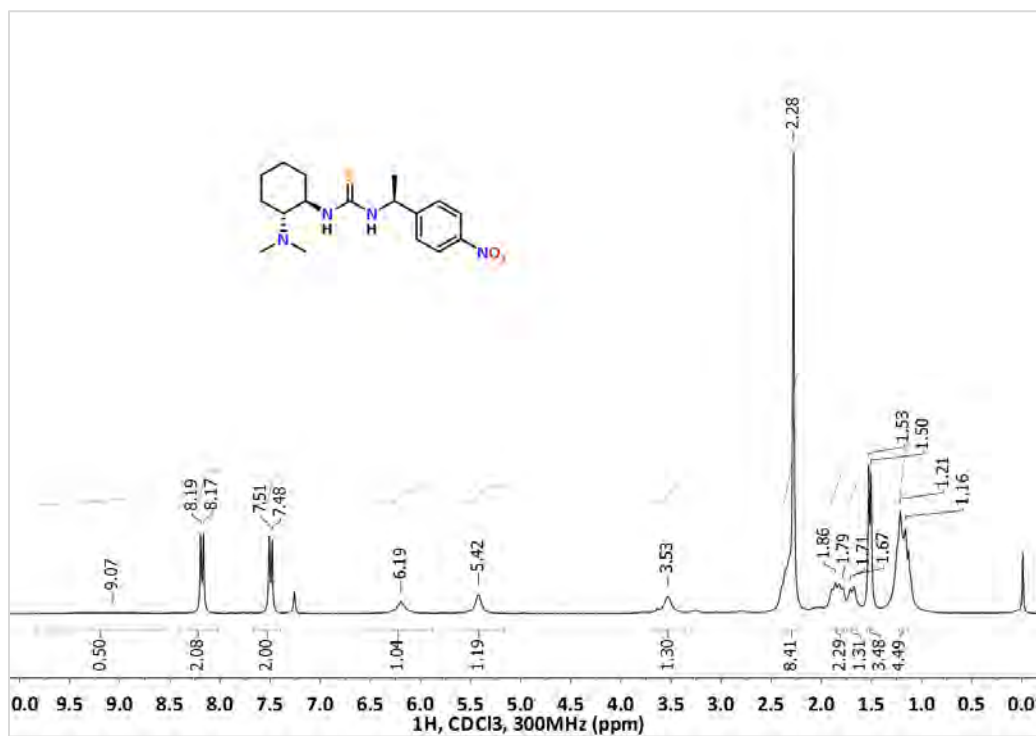
1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]tiourea, (*R,R,S*)-C-14b

1-[(1*R*,2*R*)-2-(Diethylamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]tiourea, (*R,R,S*)-C-15



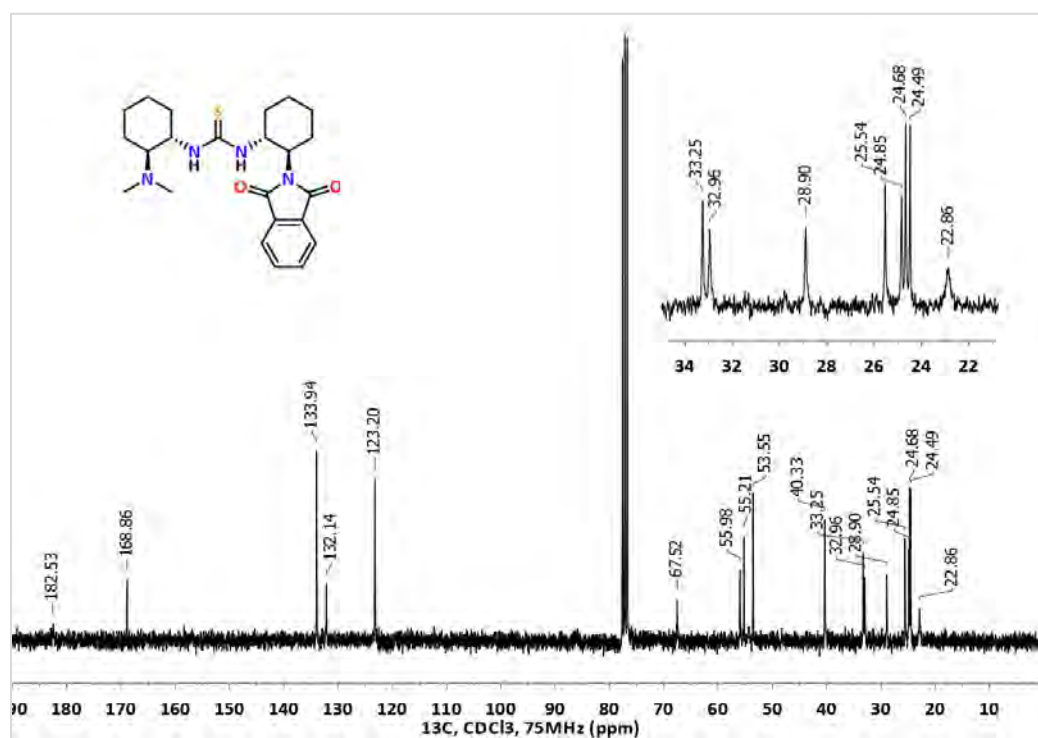
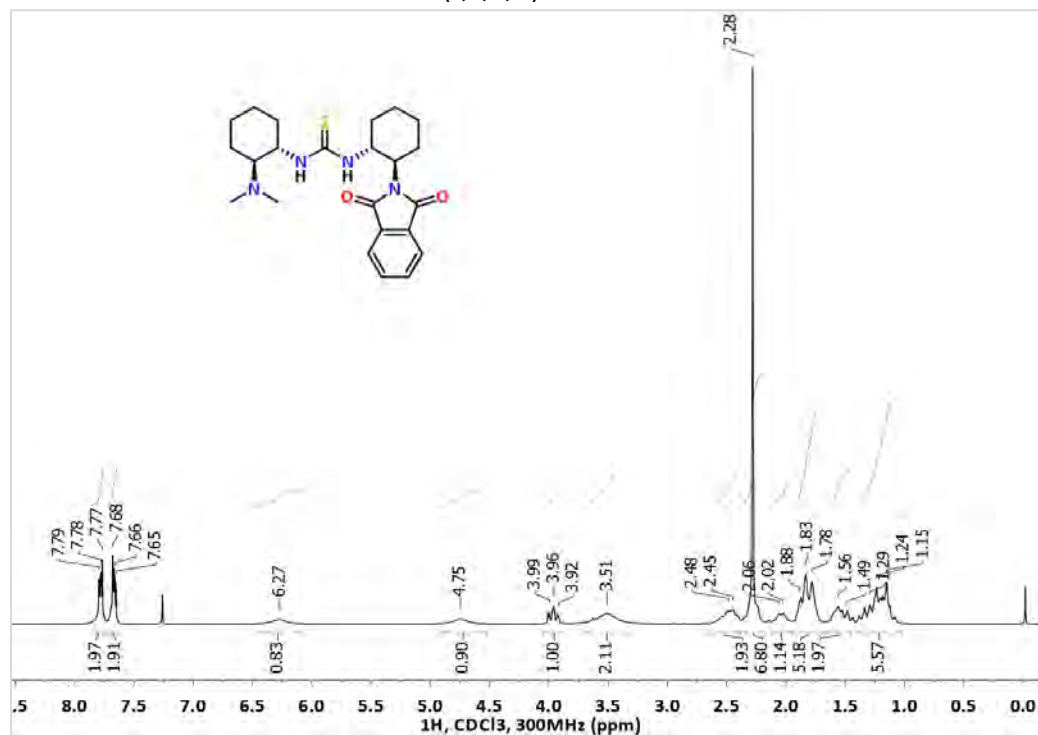
1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]tiourea, (*R,R,S*)-C-17



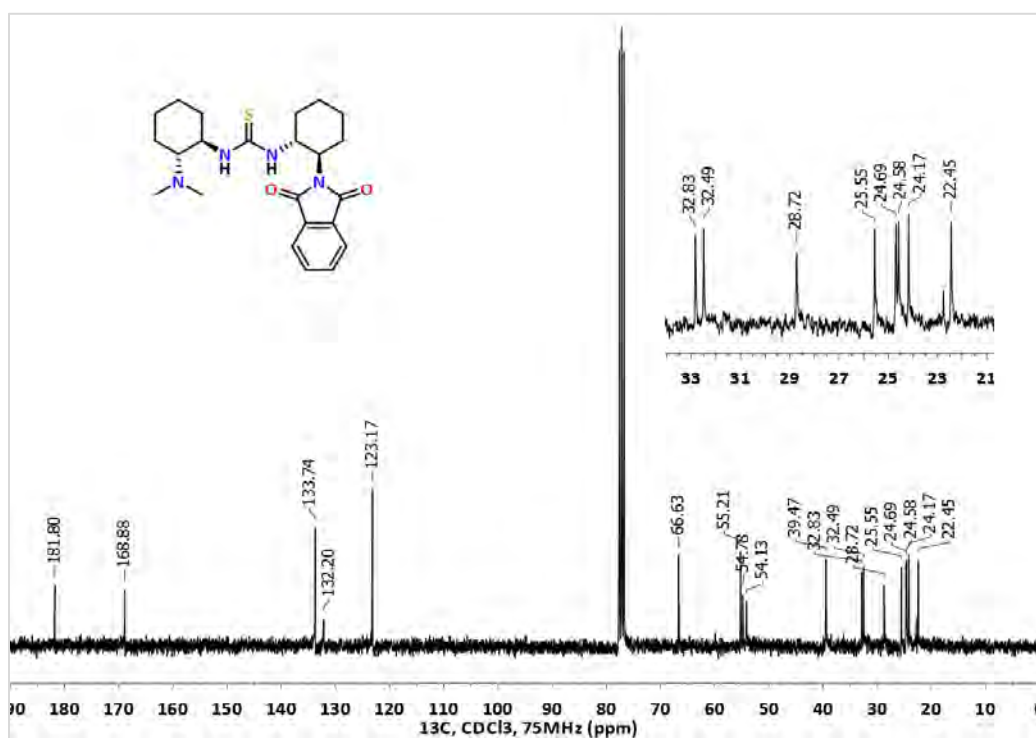
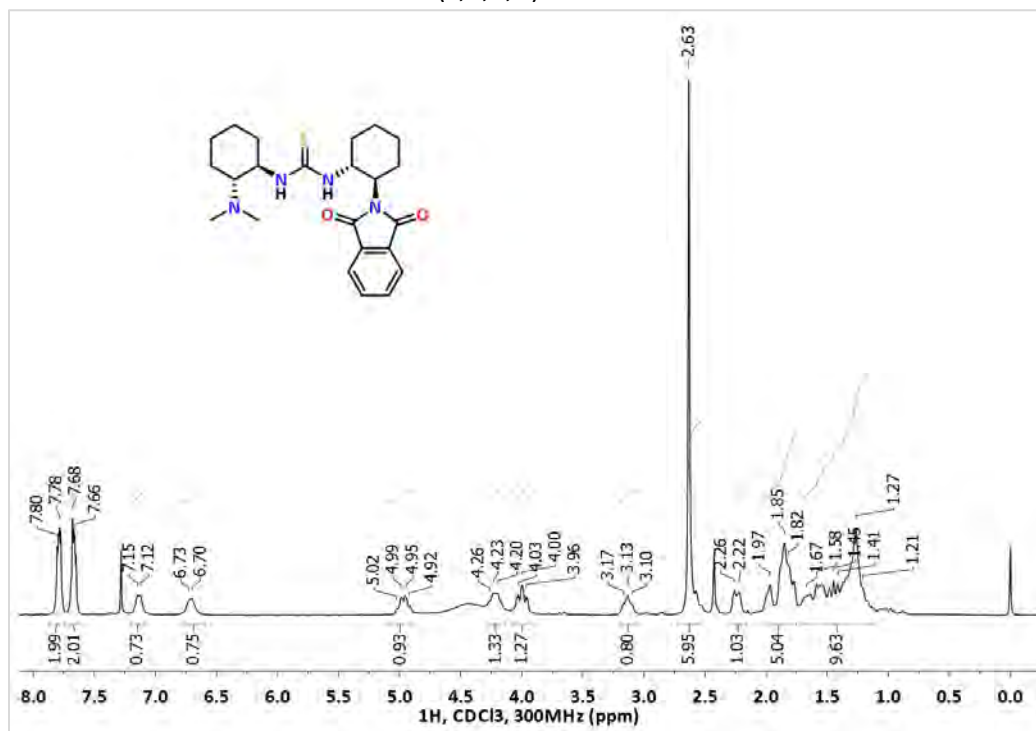
1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(*S*)-1-(4-nitrofenil)etil]tiourea, (*R,R,S*)-C-18



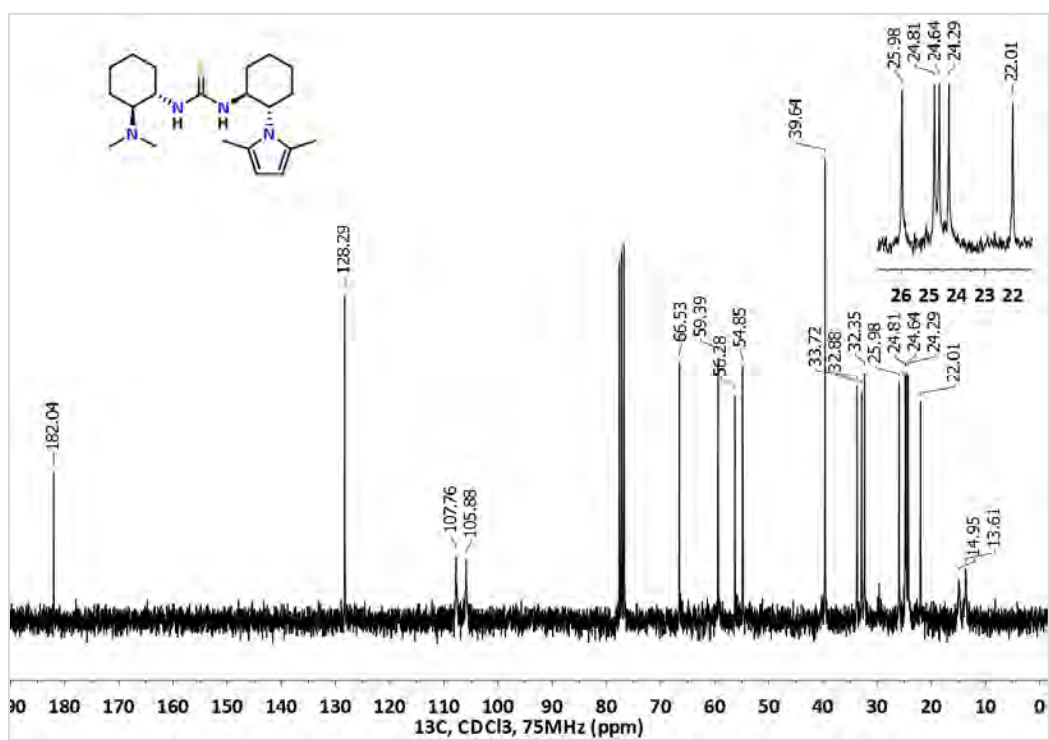
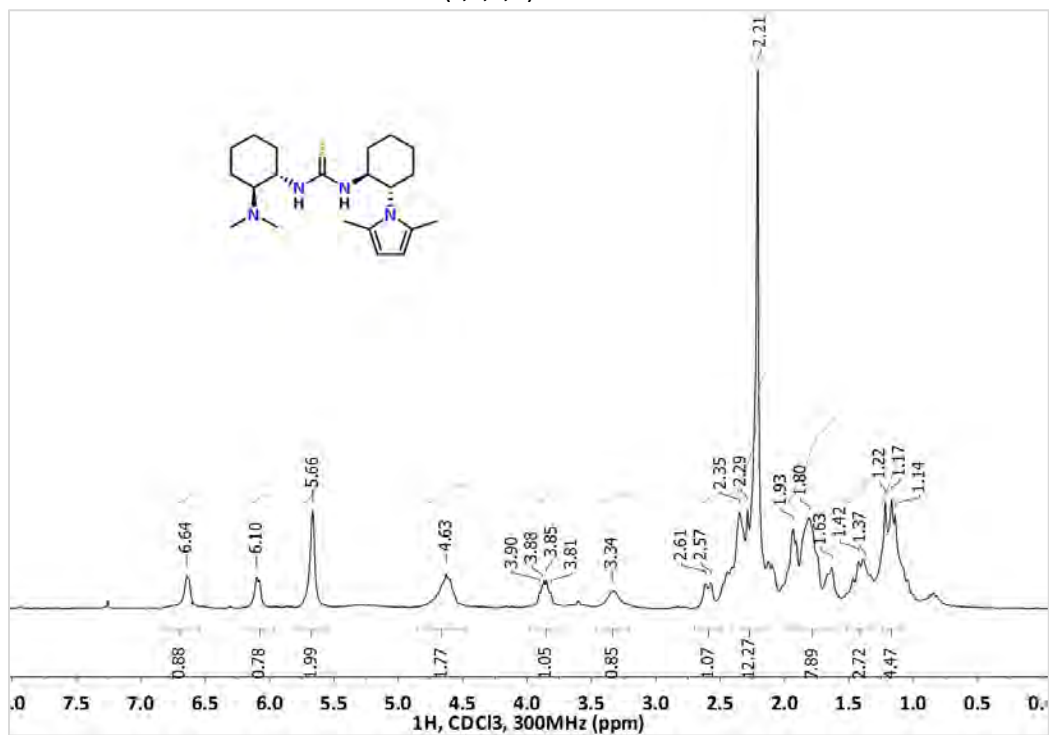
1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)ciclohexil]tiourea,  
(*S,S,R,R*)-C-19a



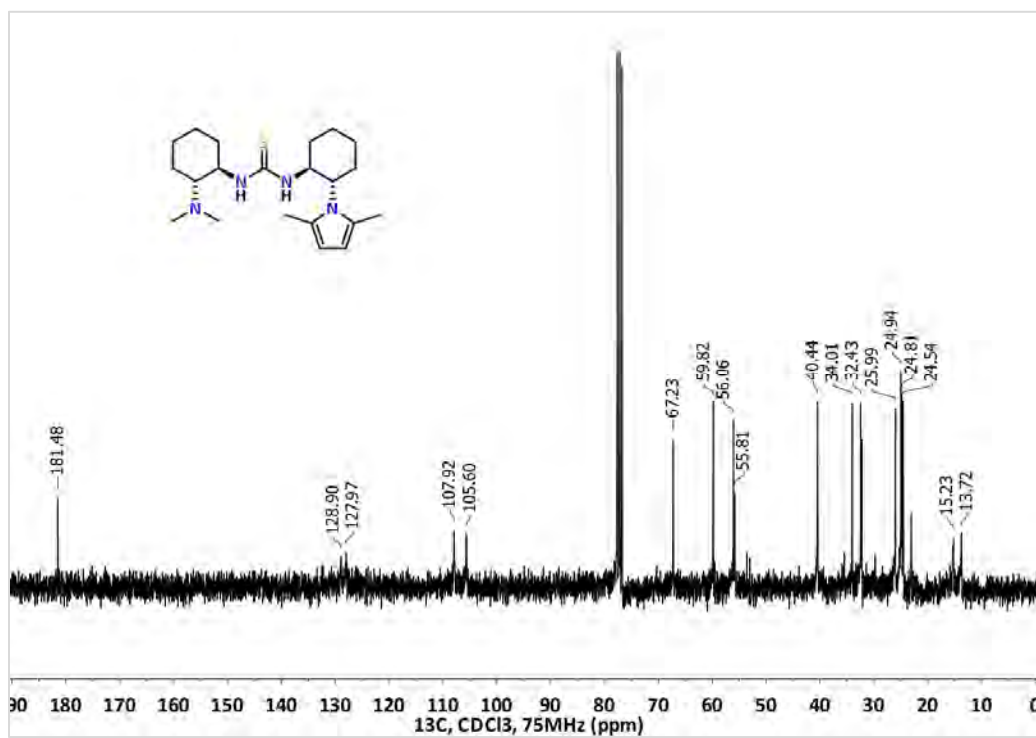
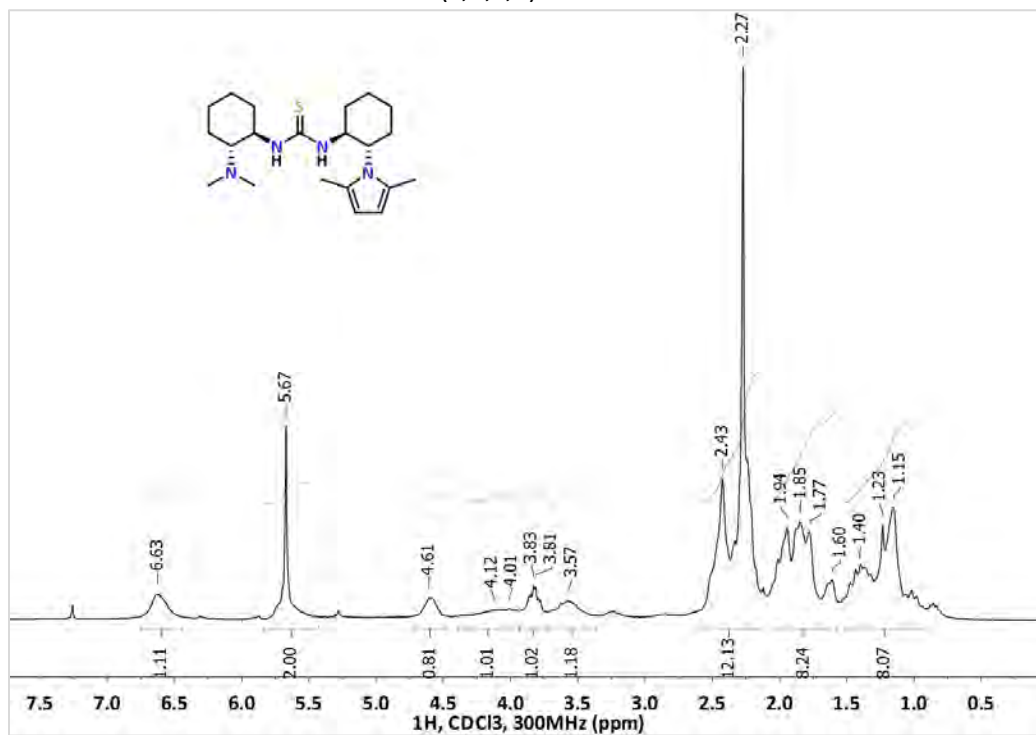
1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)ciclohexil]tiourea,  
(*R,R,R,R*)-C-19b



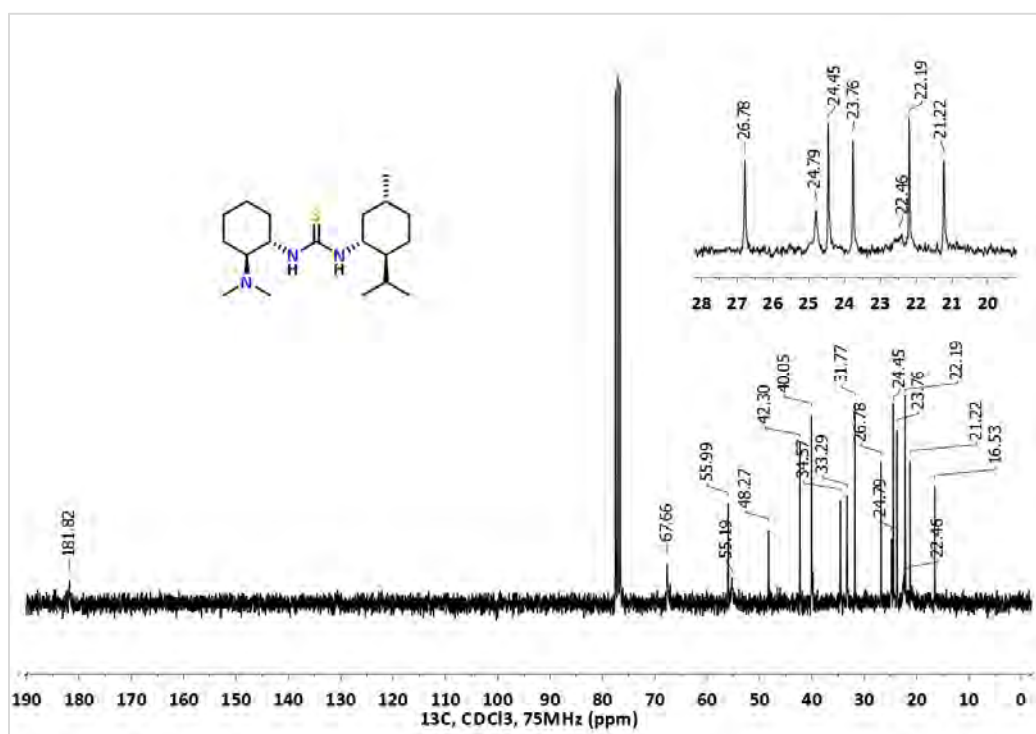
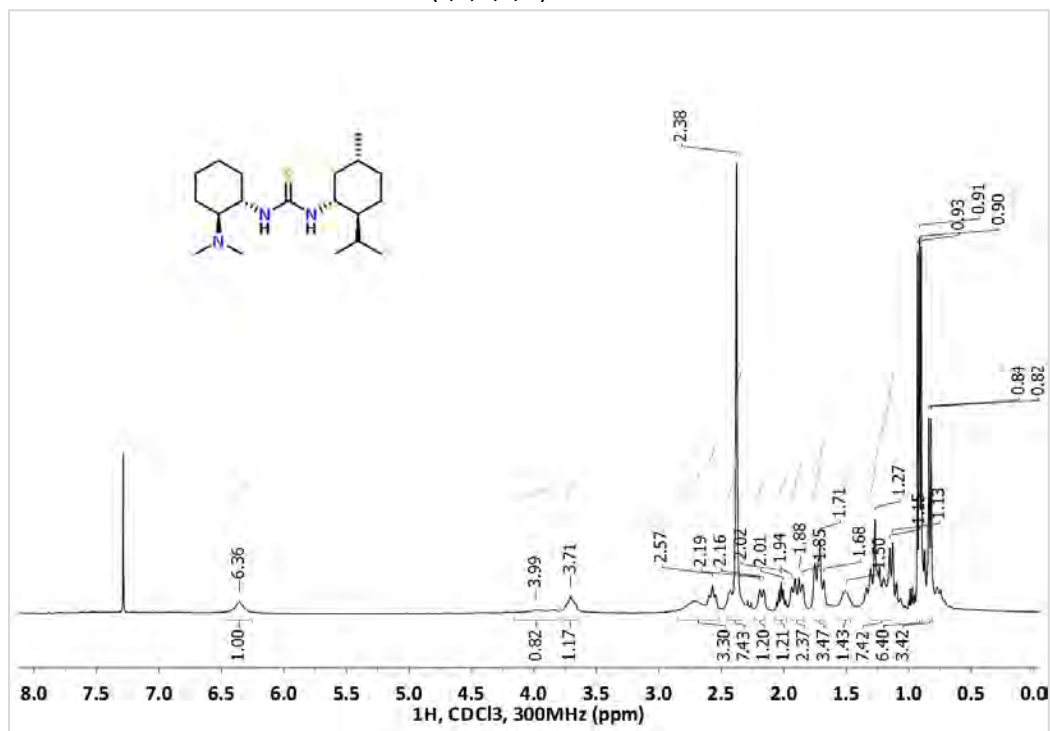
1-[(1*S*,2*S*)-2-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)ciclohexil]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea,  
(*S,S,S,S*)-C-20a



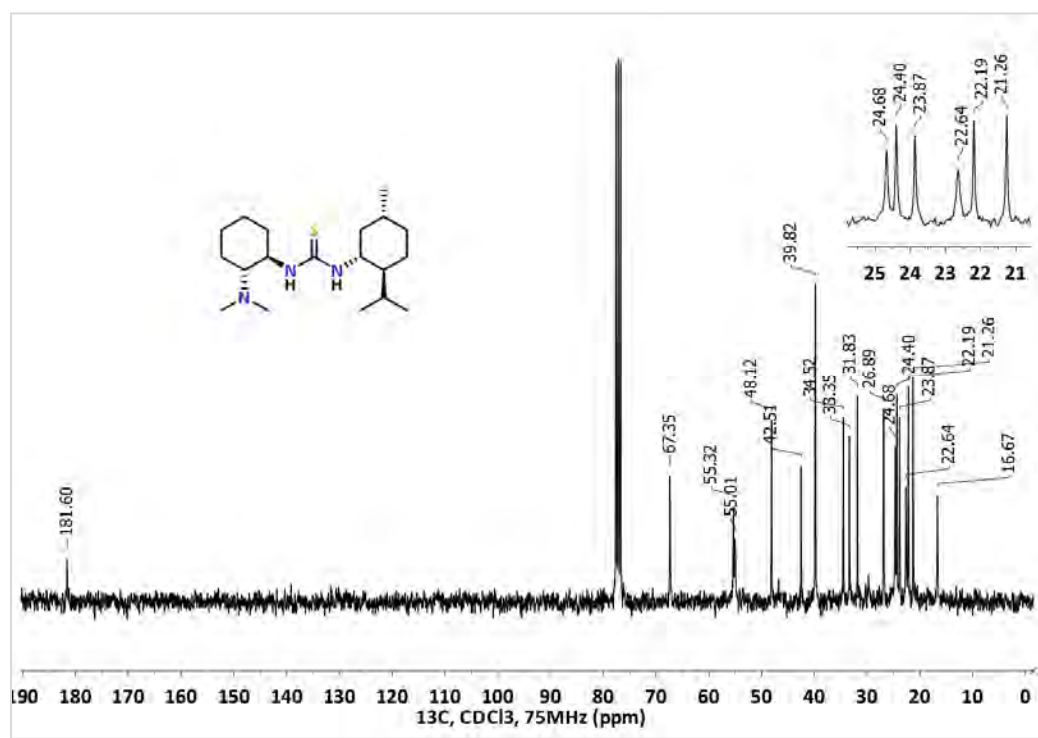
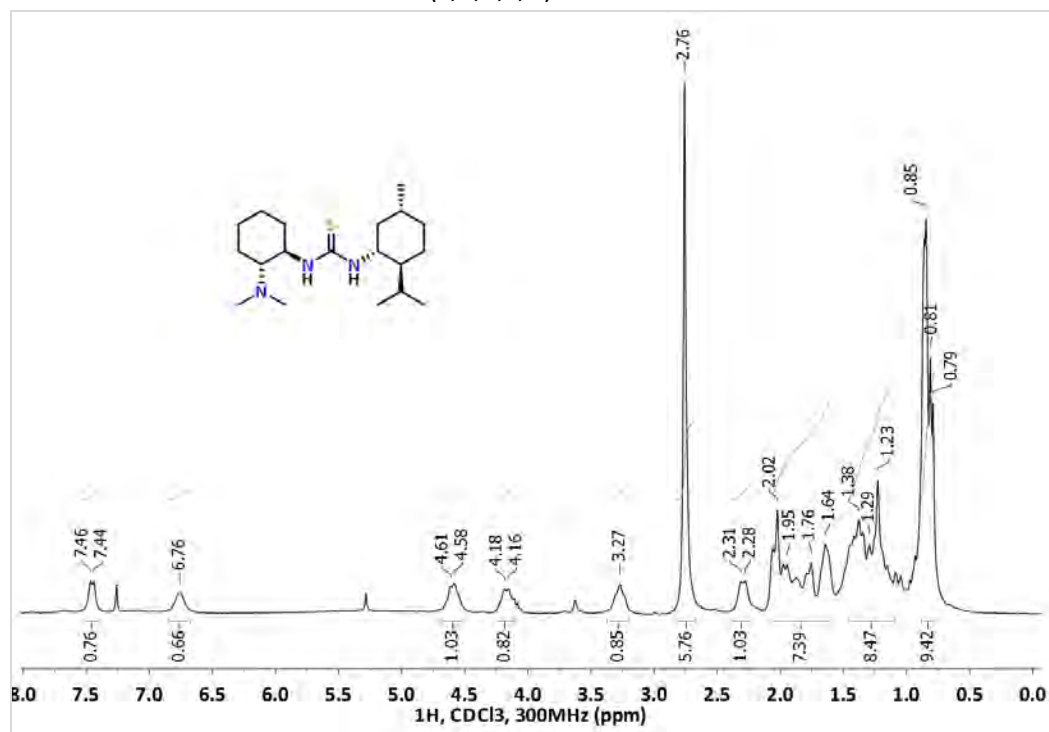
1-[(1*R*,2*R*)-2-(2,5-Dimetil-1*H*-pirrol-1-il)ciclohexil]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea,  
(*R,R,S,S*)-C-20b



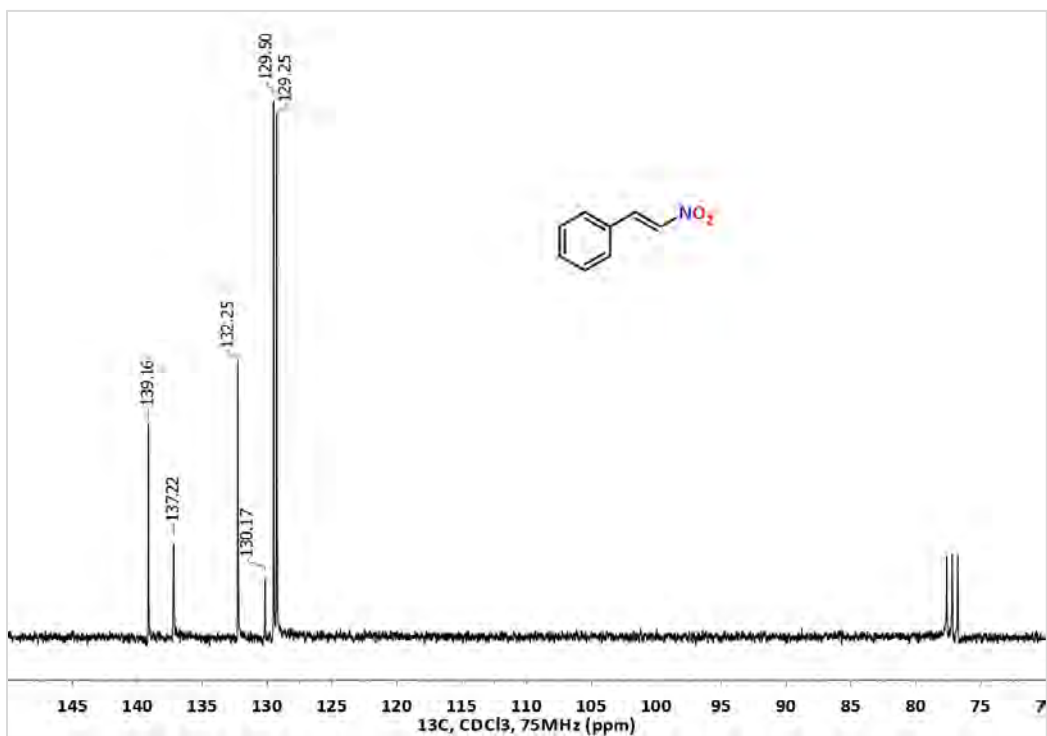
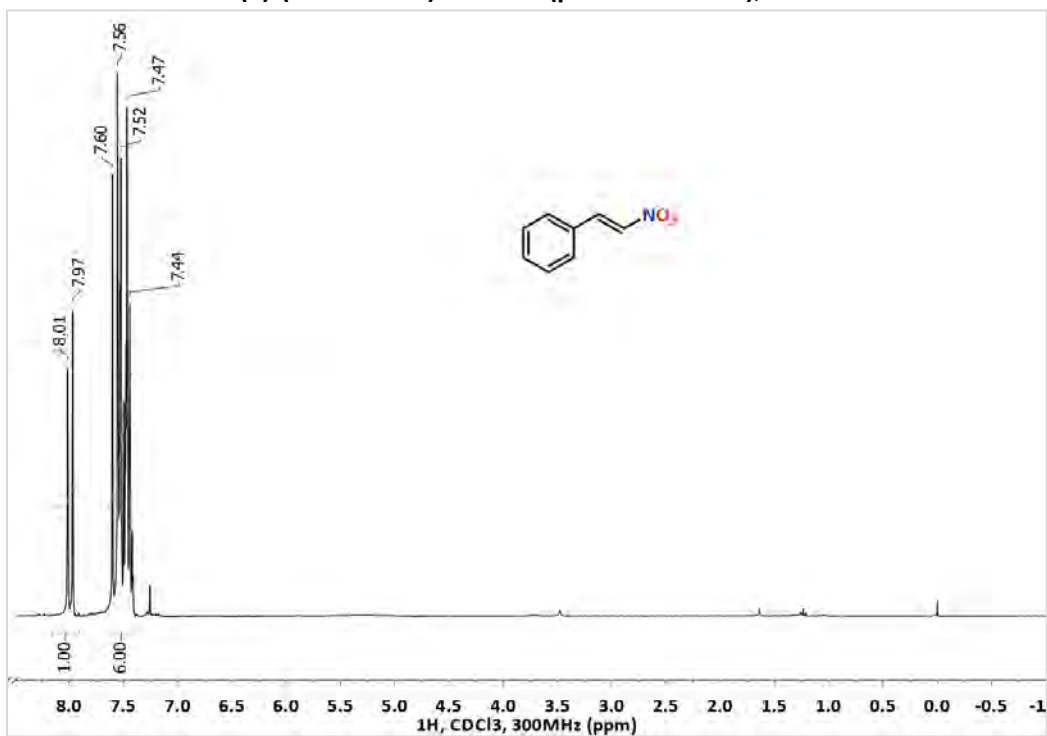
1-[(1*S*,2*S*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil]tiourea,  
(*S,S,R,S,R*)-C-21a



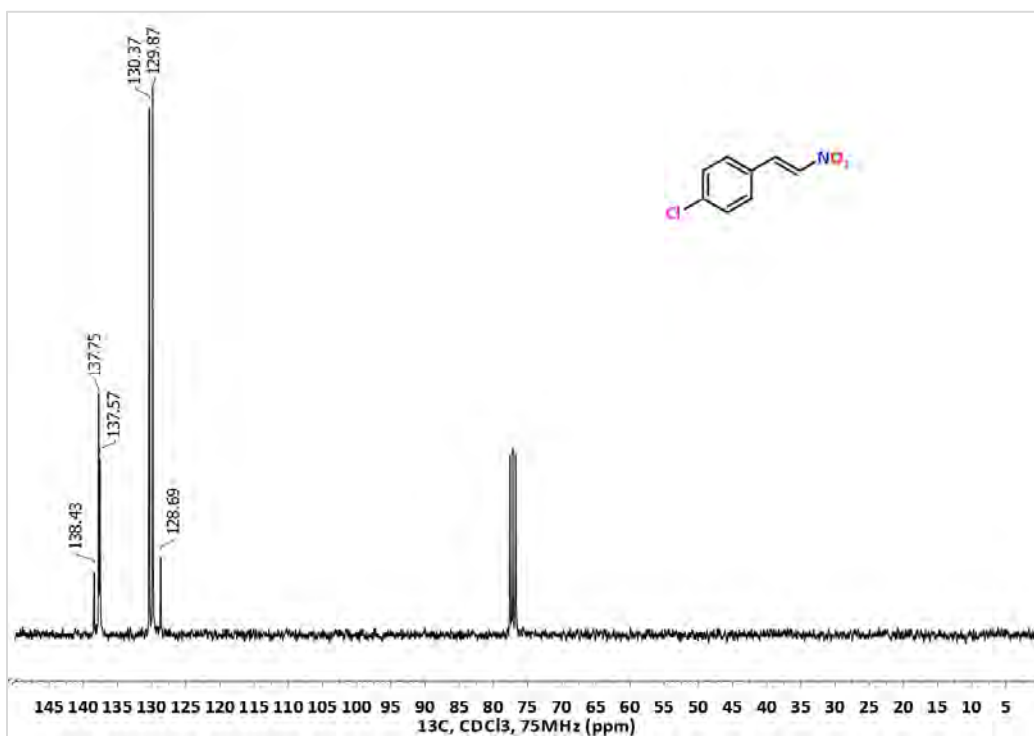
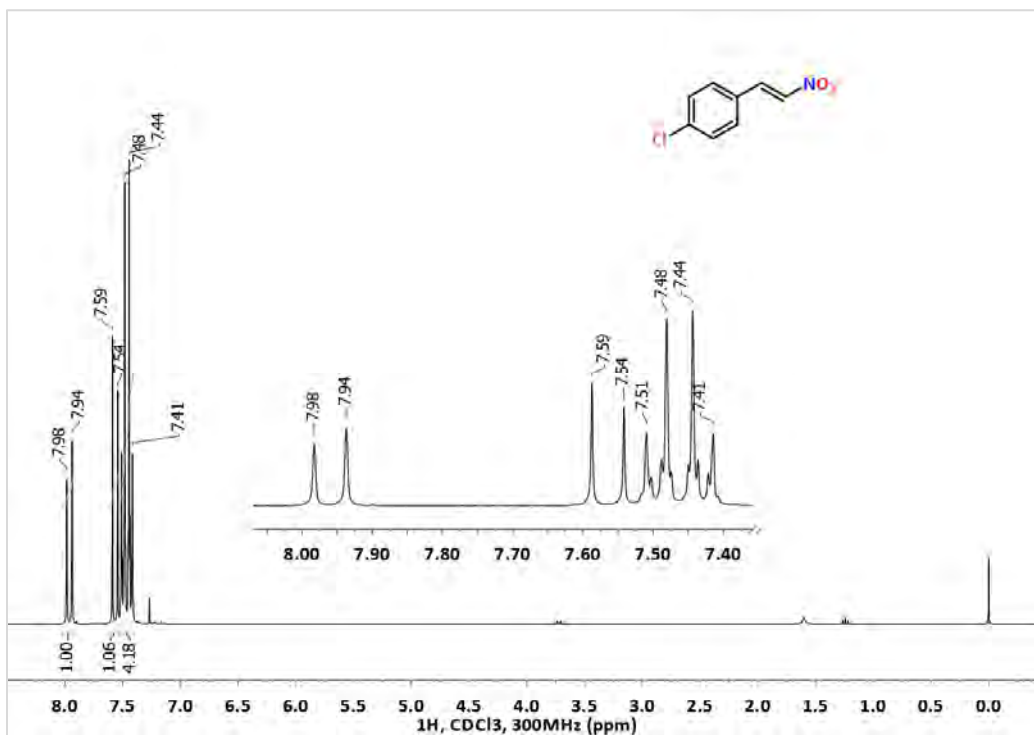
1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimetilamino)ciclohexil]-3-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil]tiourea,  
(*R,R,R,S,R*)-C-21b



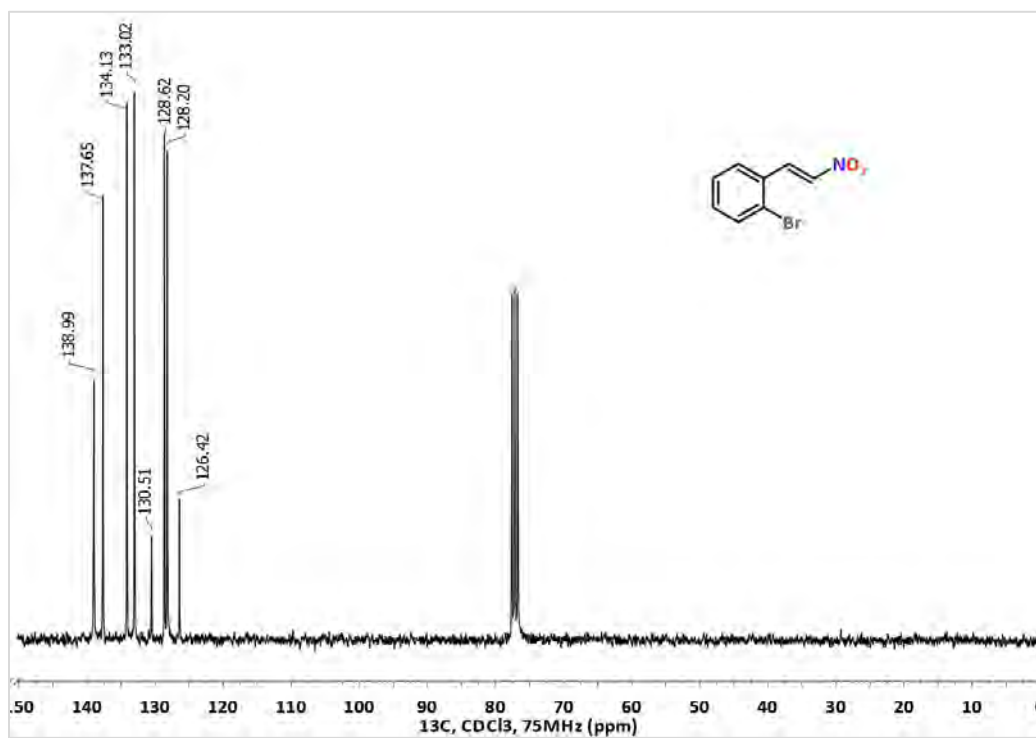
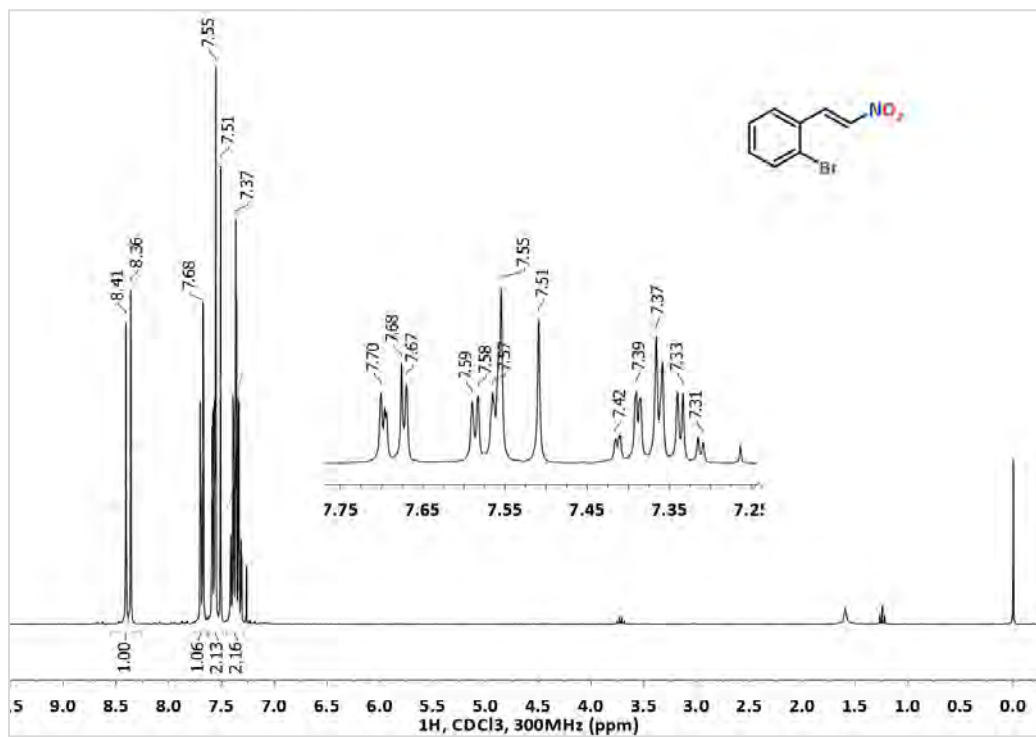
## 7.4. Compuestos 27-31

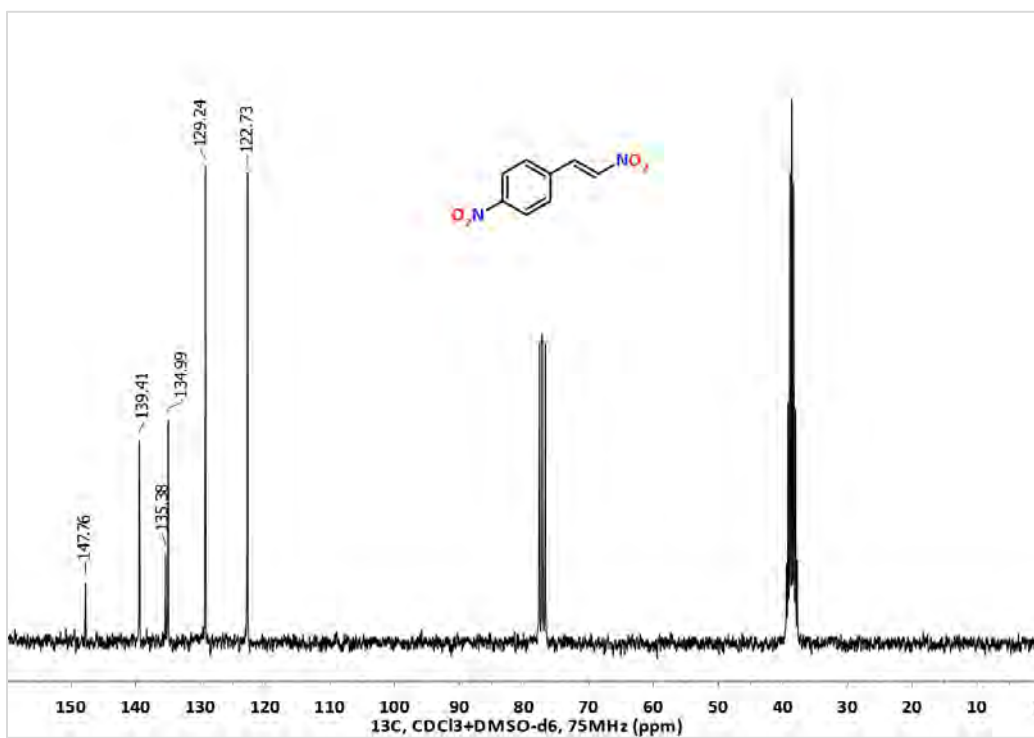
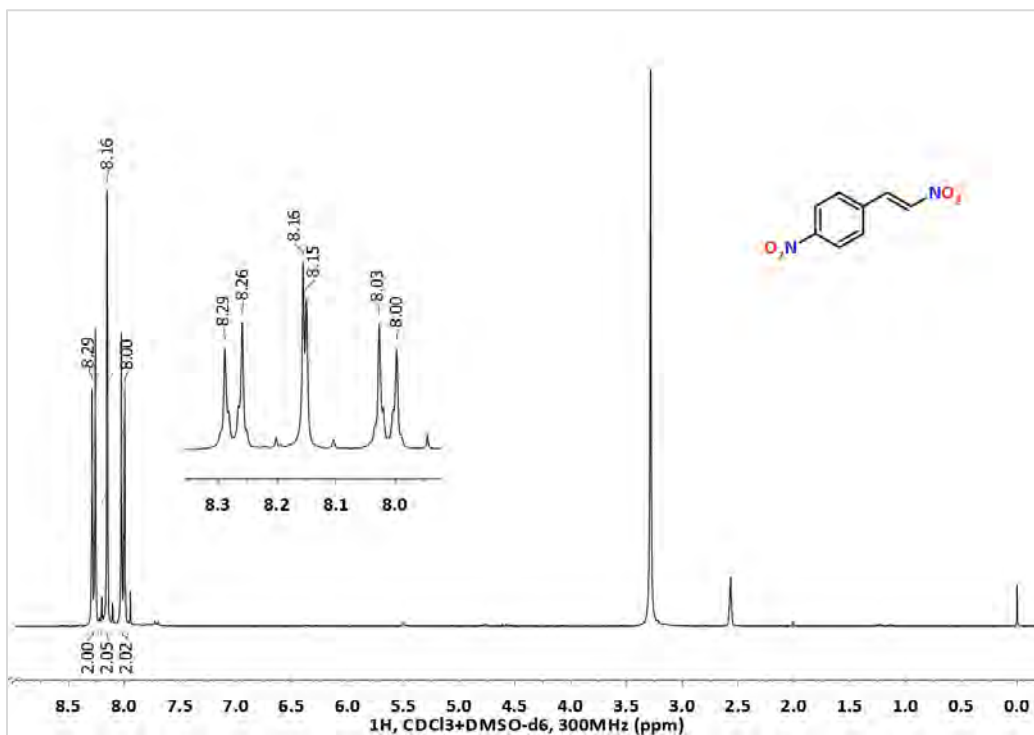
*(E)*-(2-Nitrovinil)benceno ( $\beta$ -Nitroestireno), 27a



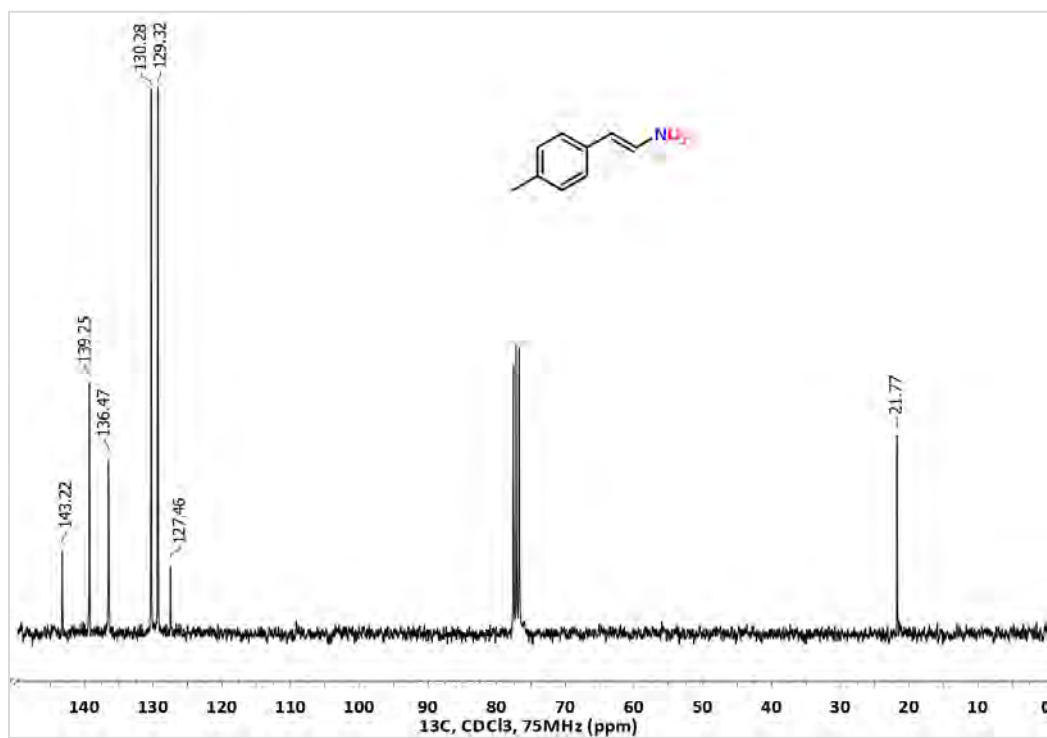
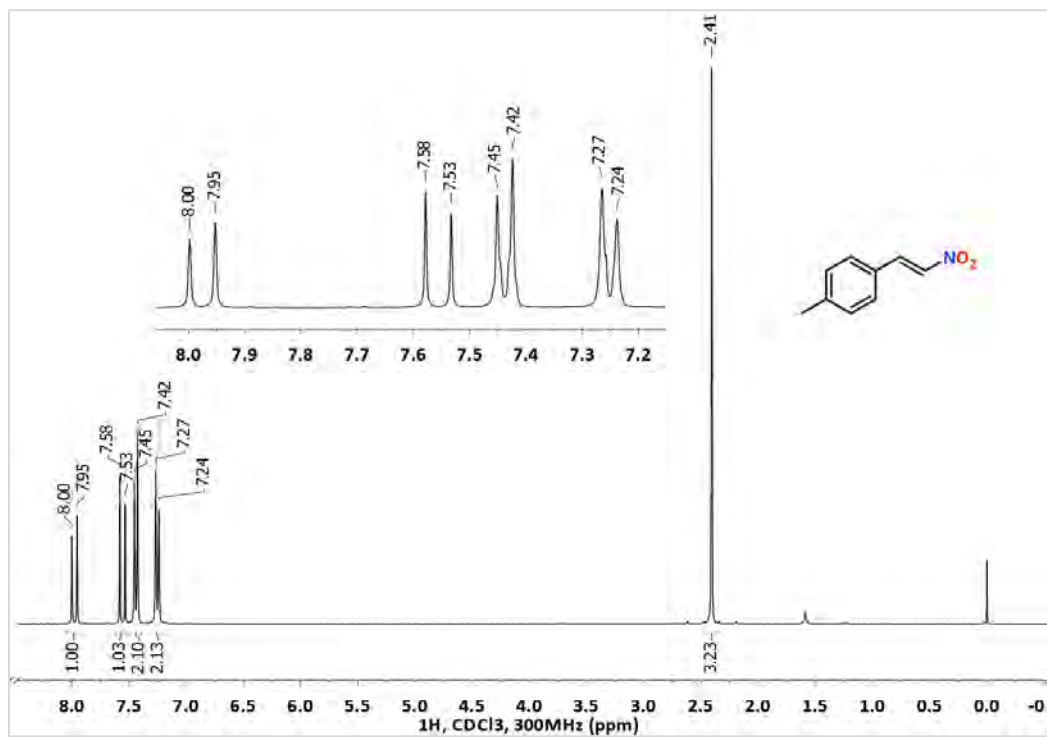
**(E)-1-Cloro-4-(2-nitrovinil)benzene, 27b**

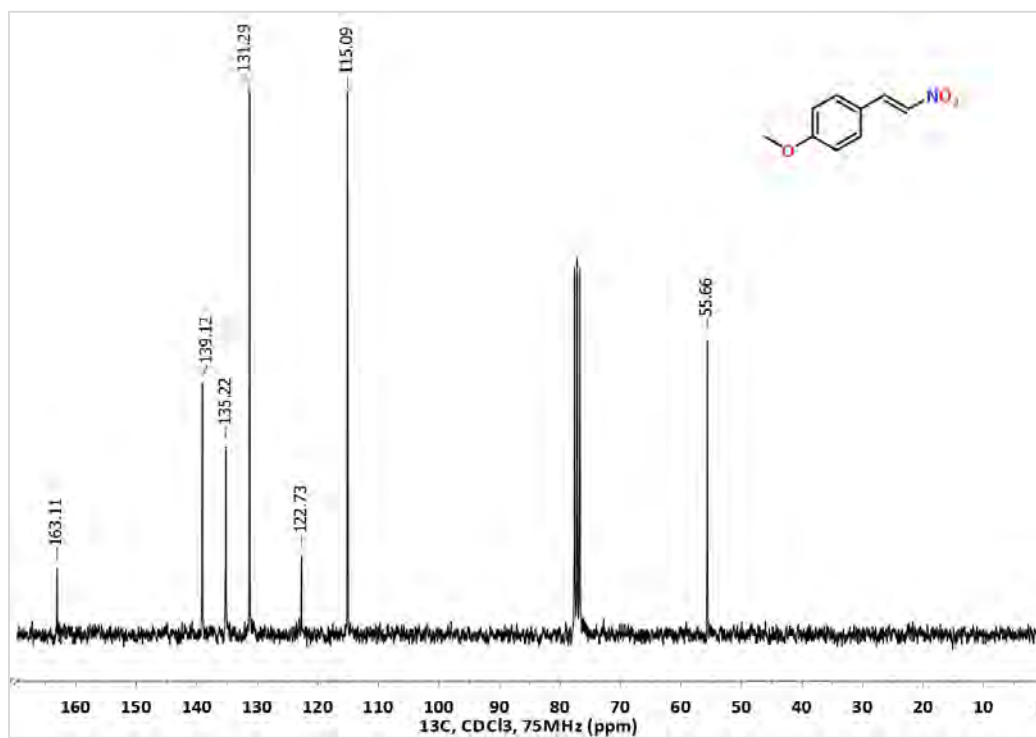
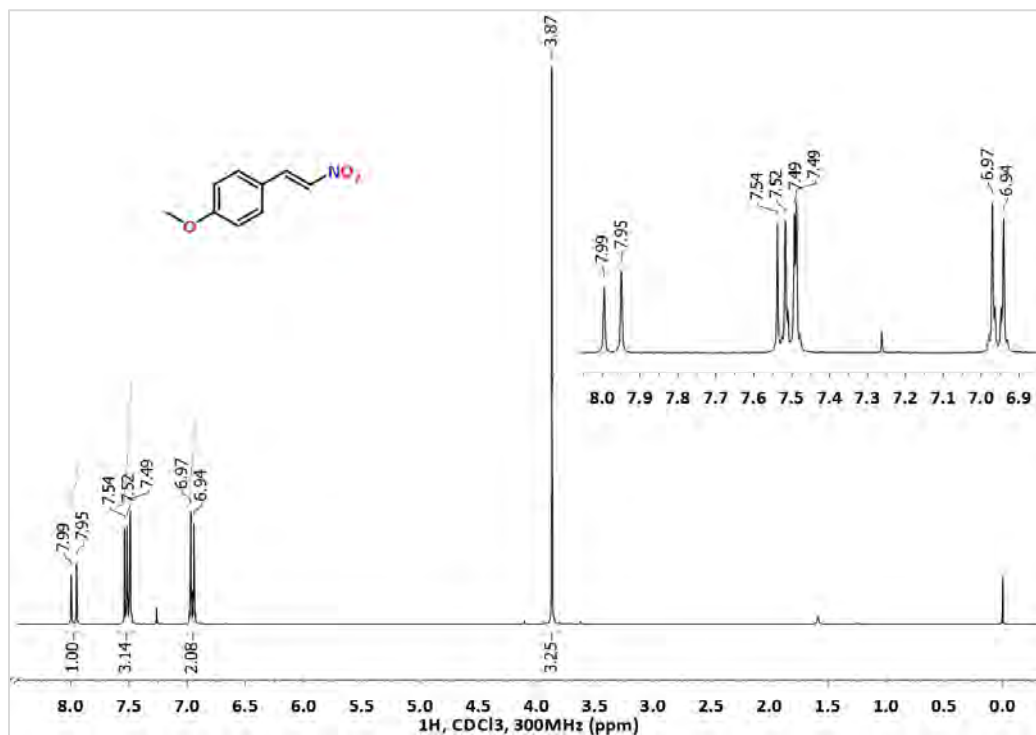


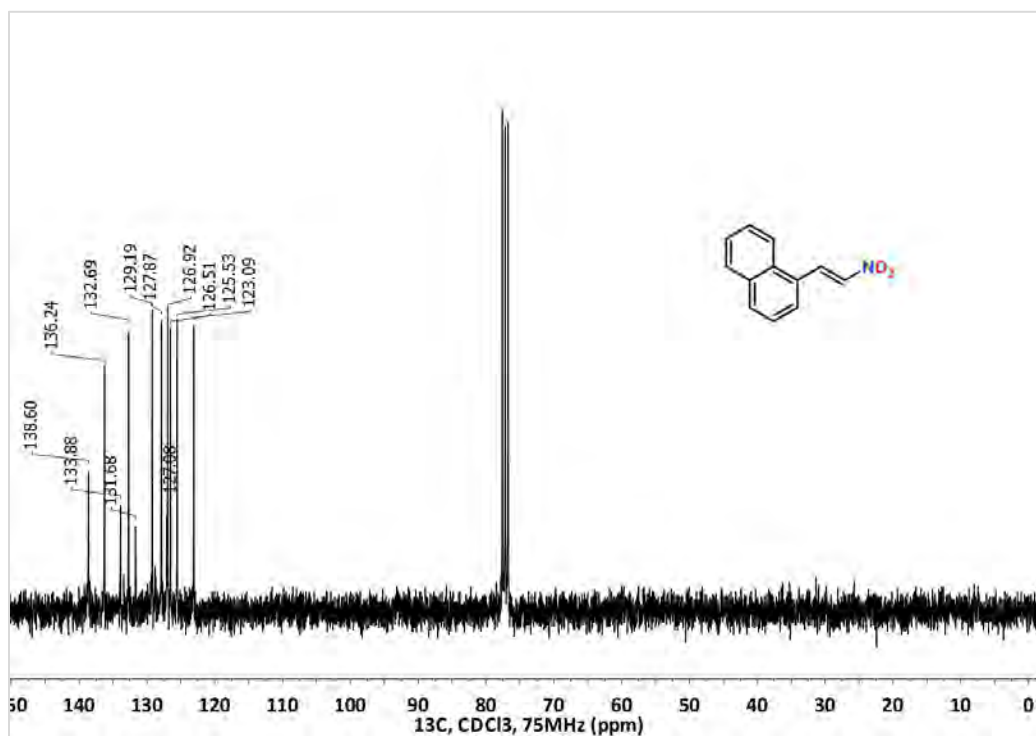
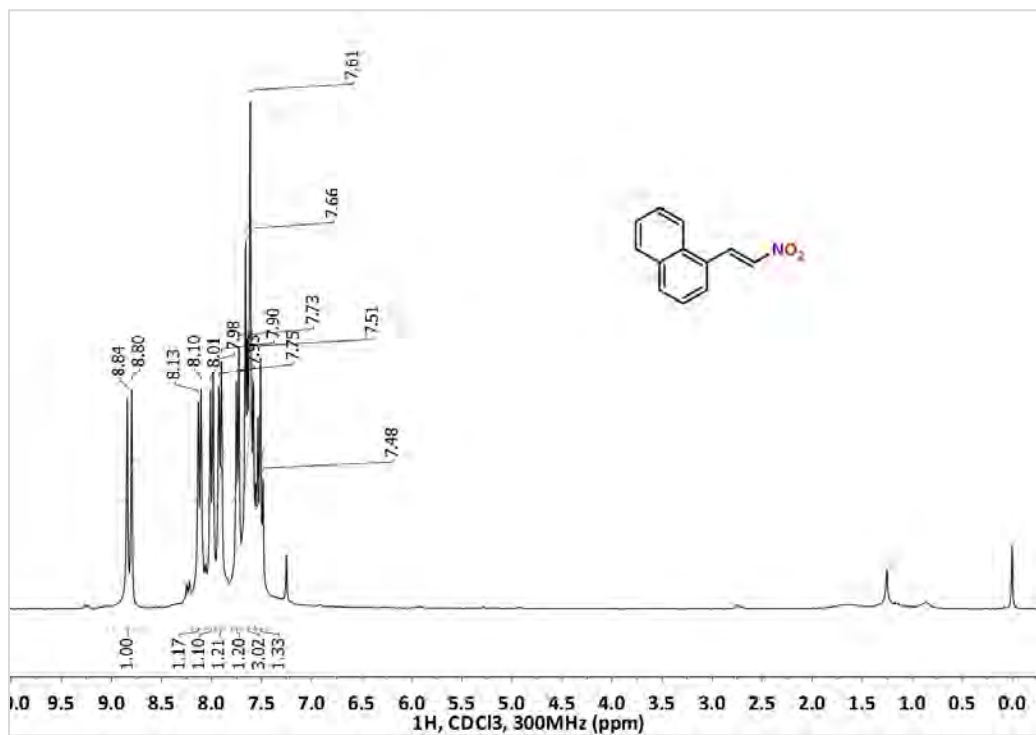
**(E)-1-Bromo-2-(2-nitrovinil)benzeno, 27c**

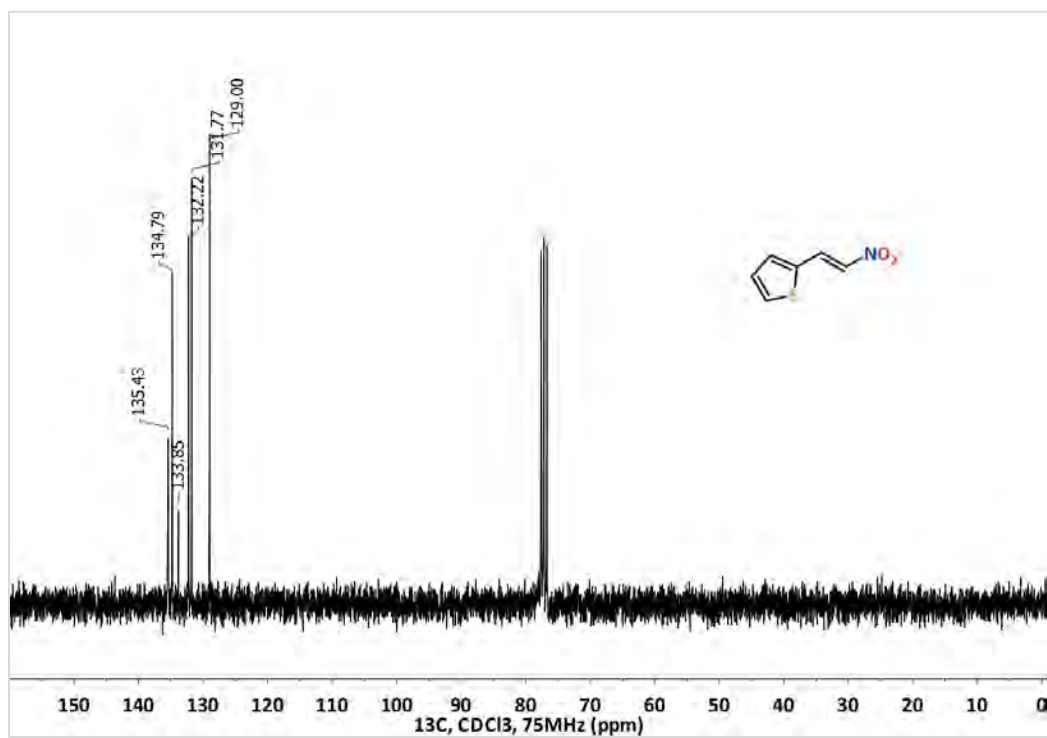
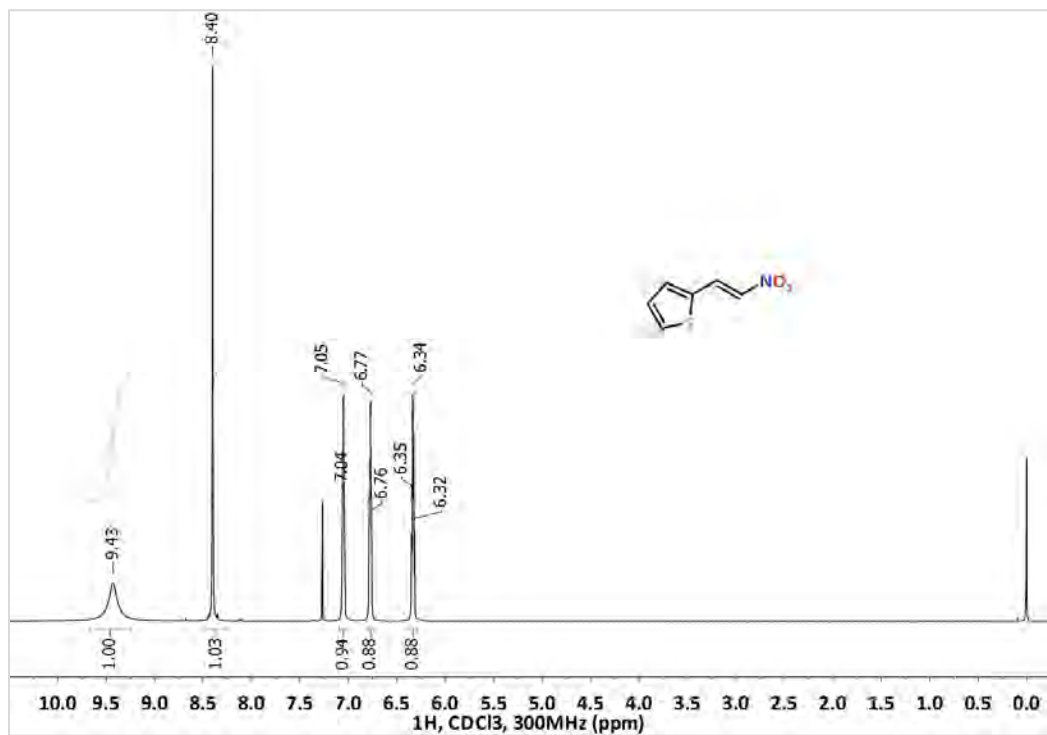
**(E)-1-Nitro-4-(2-nitrovinil)benzeno, 27d**

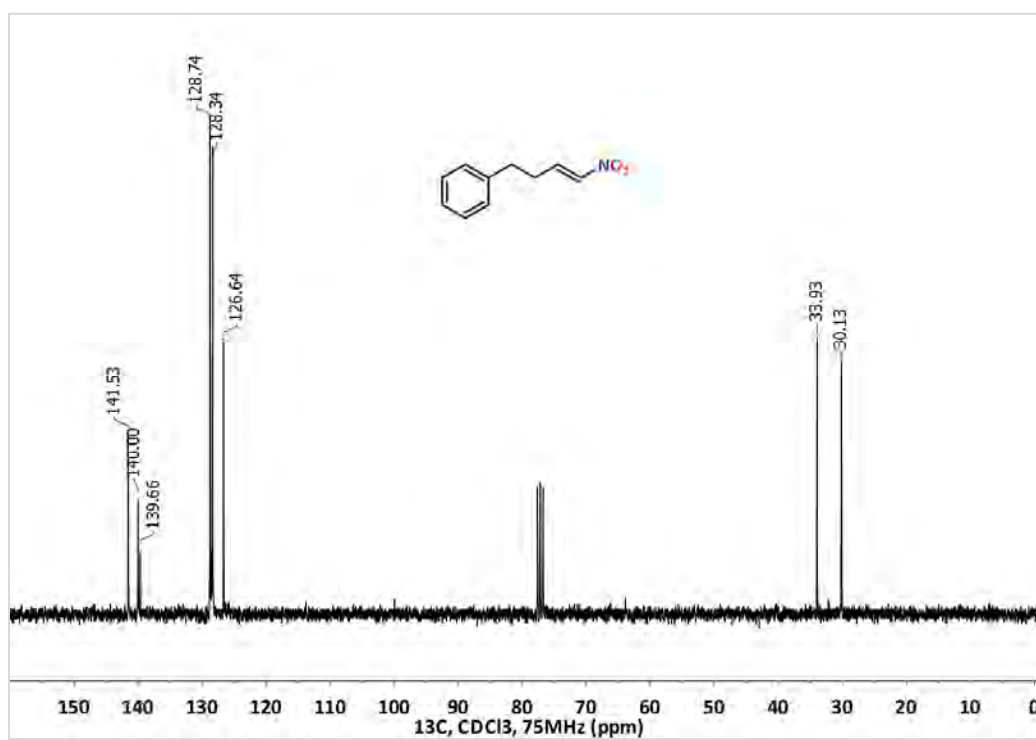
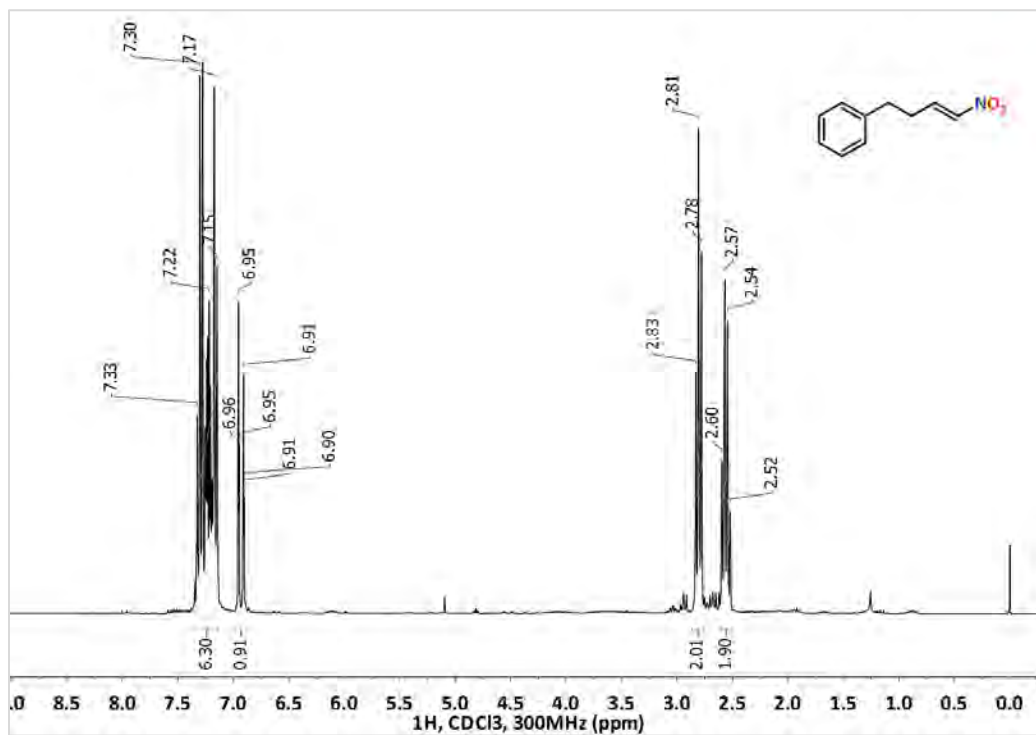
(E)-1-Metil-4-(2-nitrovinil)bencono, 27e



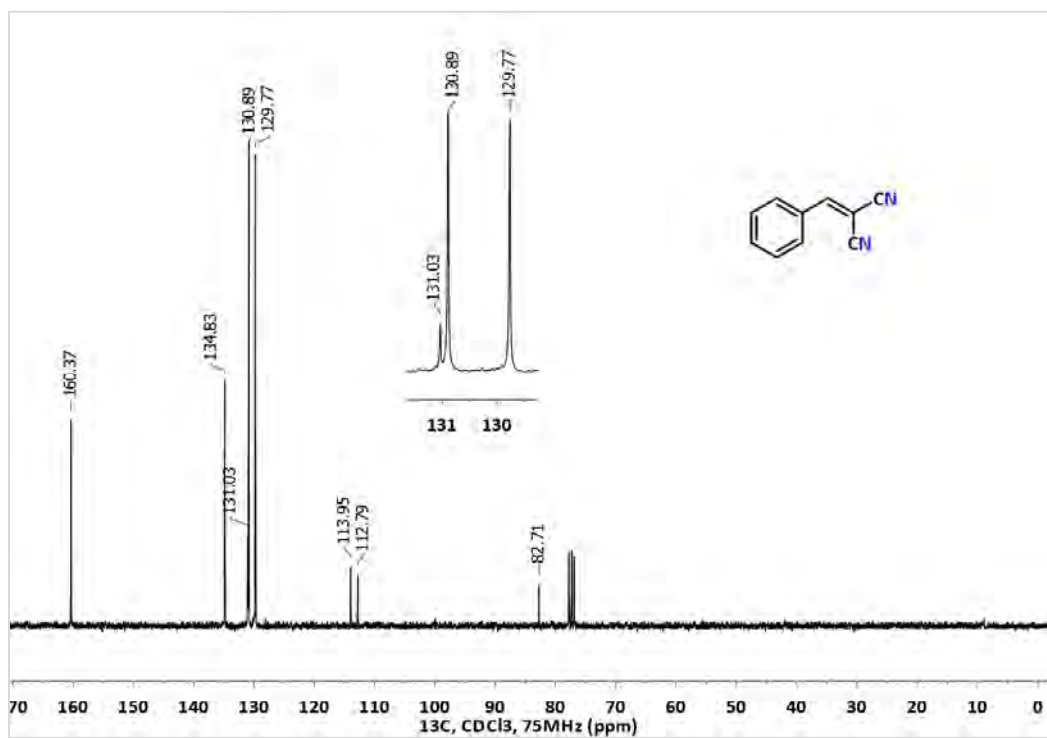
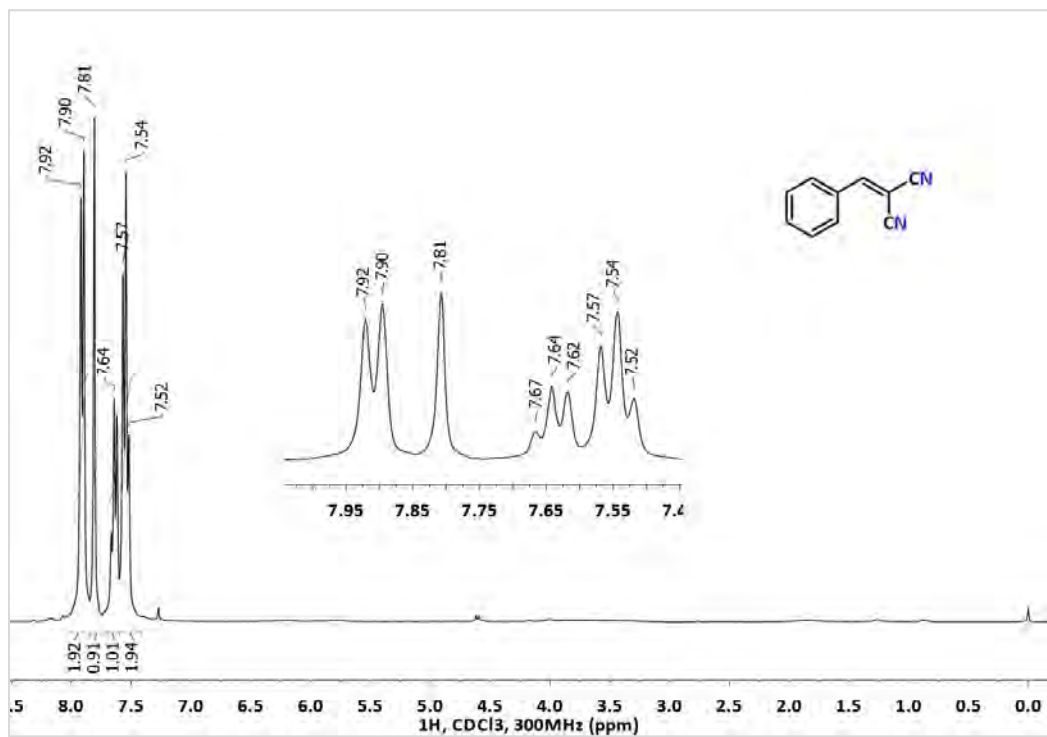
**(E)-1-Metoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno, 27f**

**(E)-1-(2-Nitrovinil)naftaleno, 28**

**(E)-2-(2-Nitrovinil)tiofeno, 29**

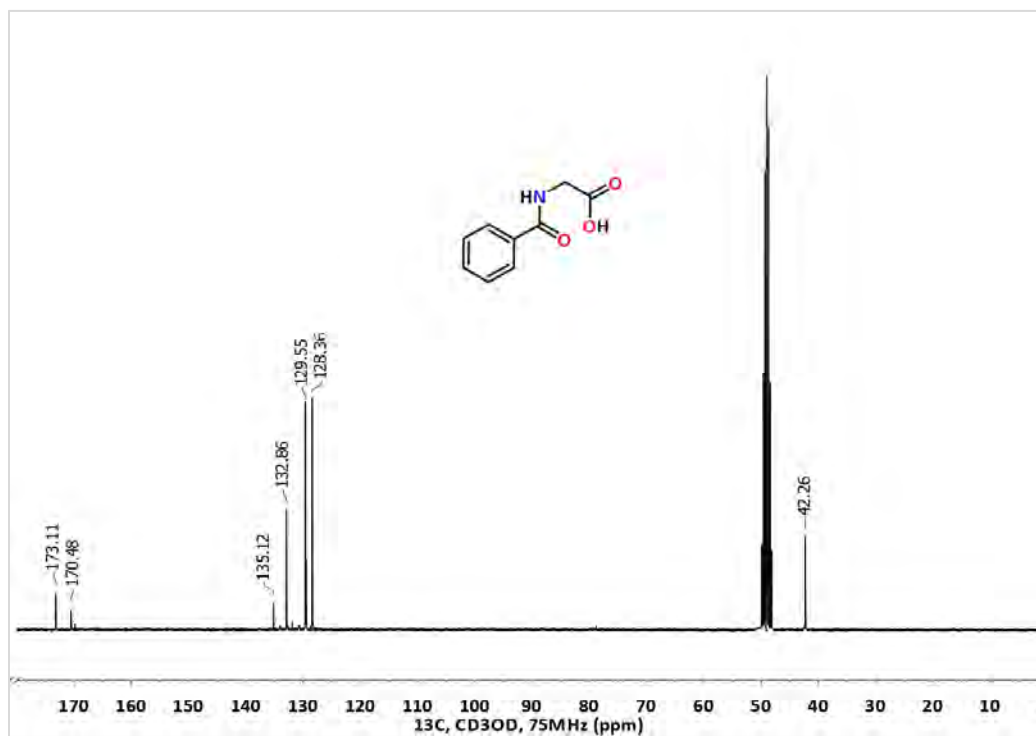
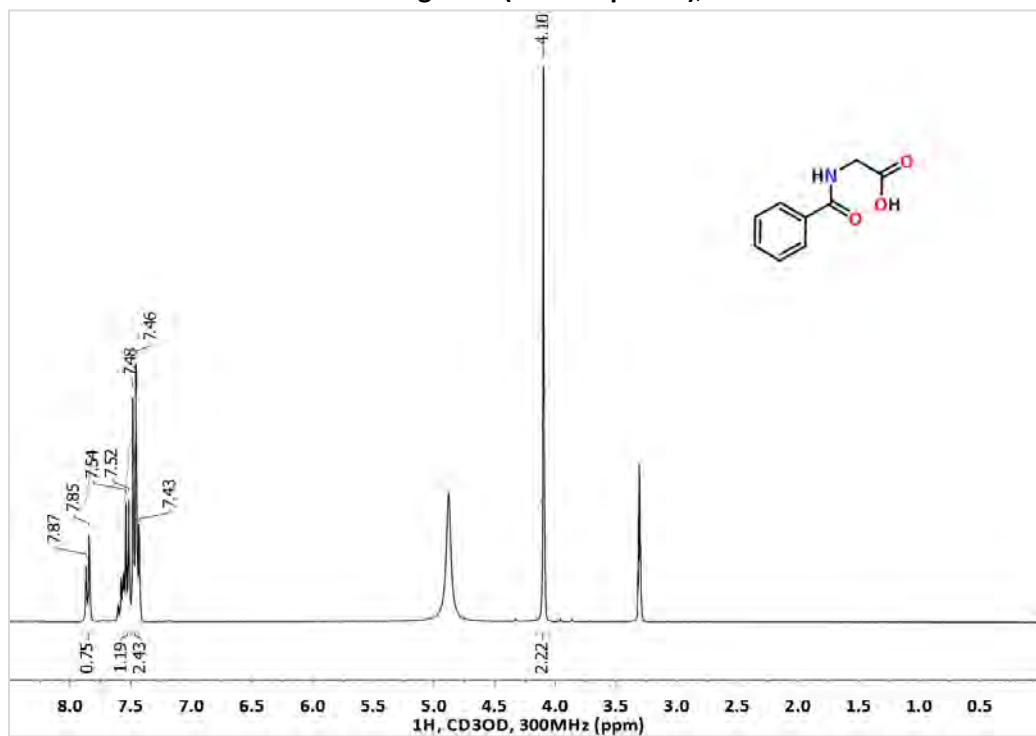
**(E)-(4-Nitrobut-3-en-1-il)benceno, 30**

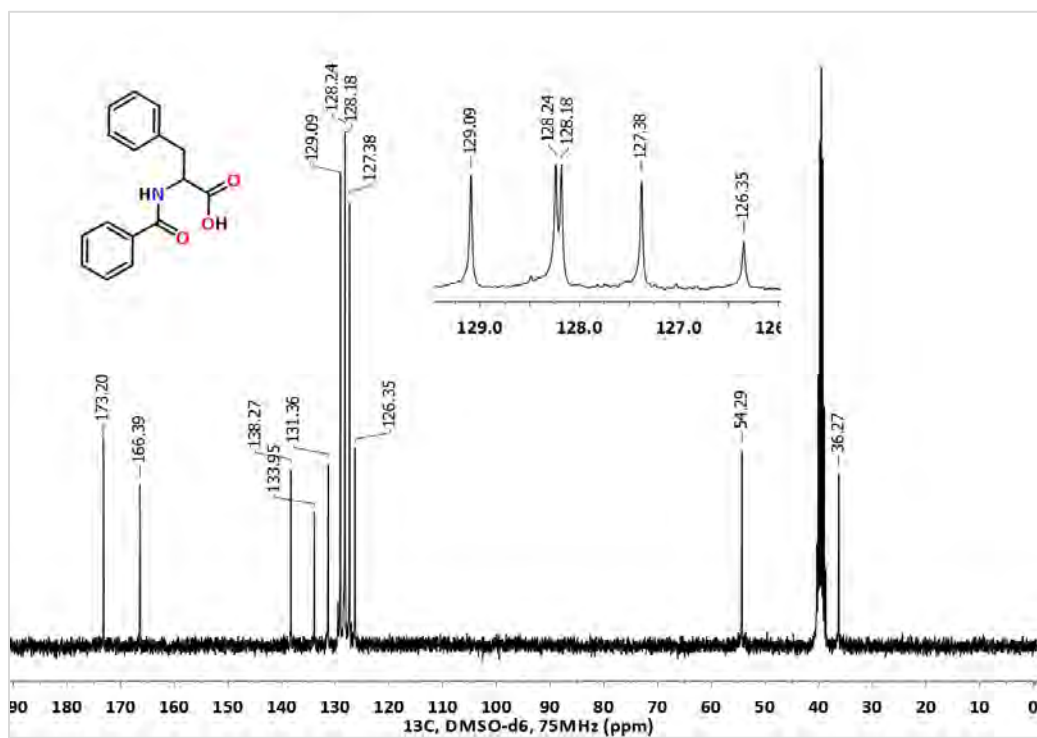
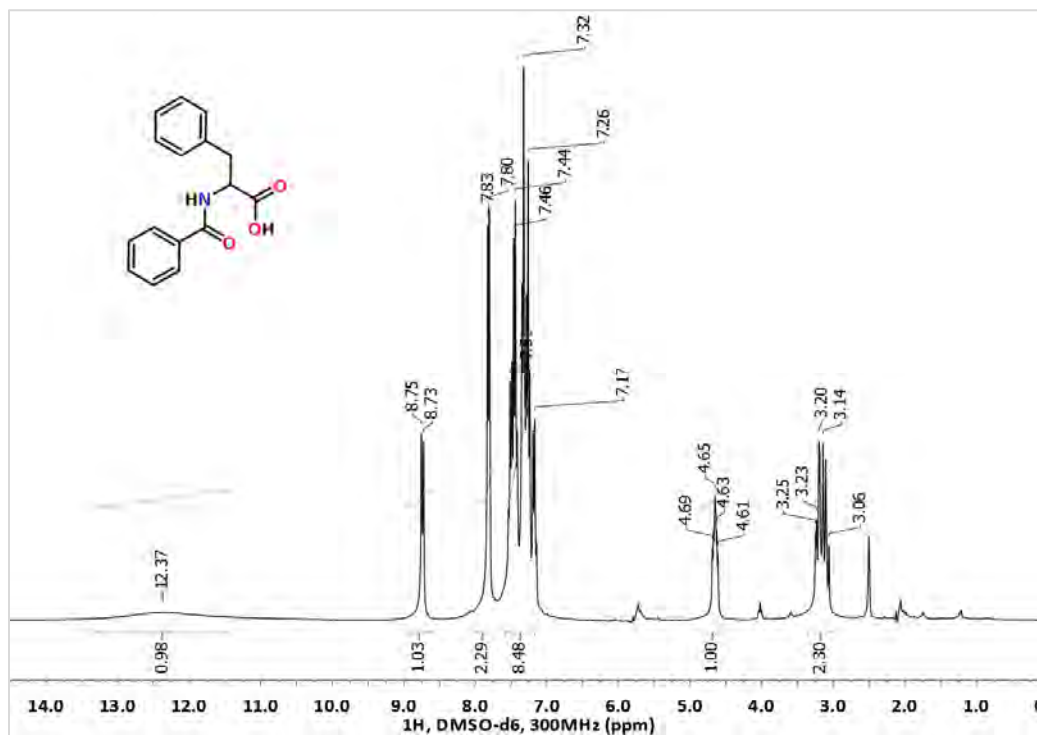
## 2-Bencilidenmalononitrilo, 31



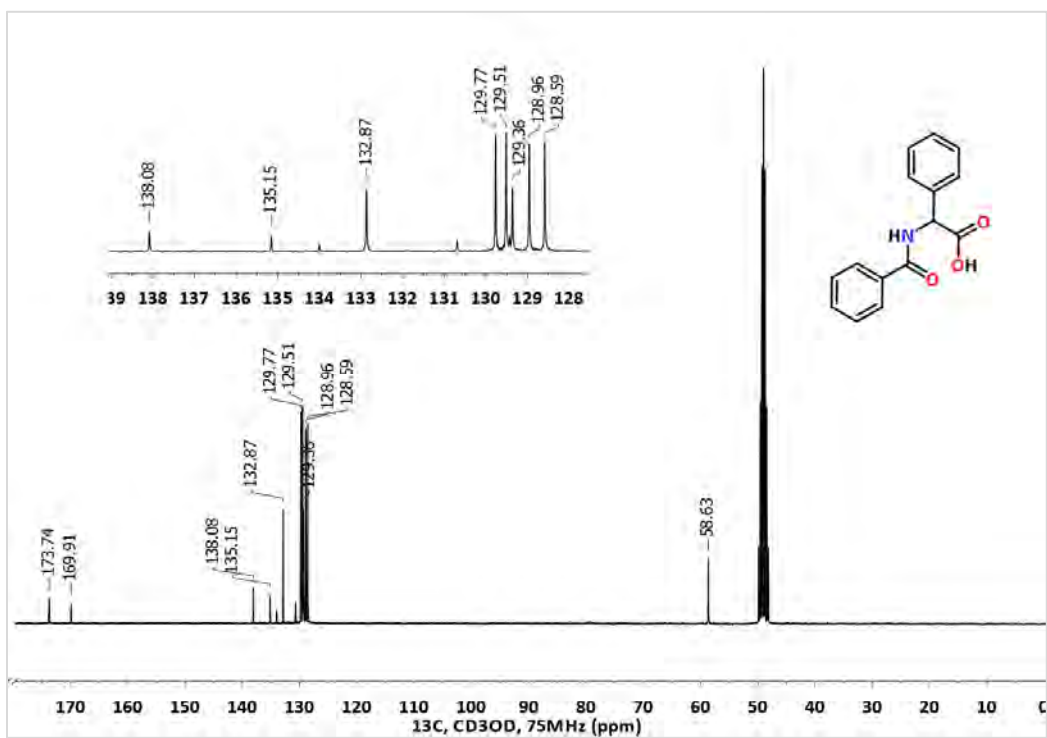
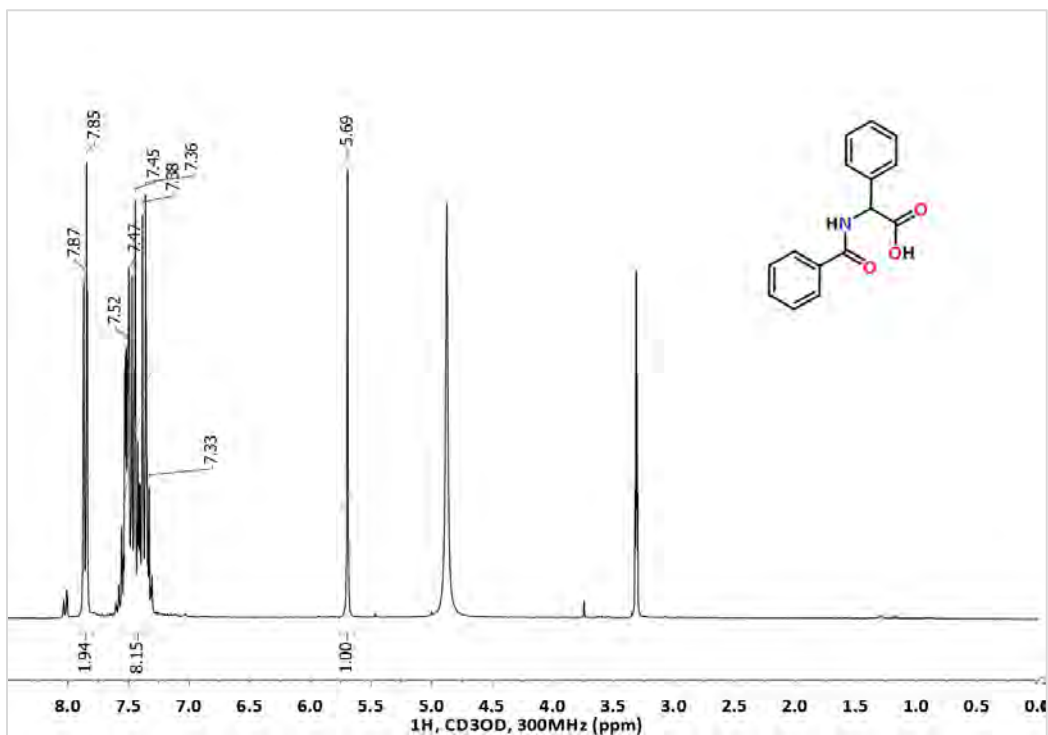


## 7.5. Compuestos 32-37

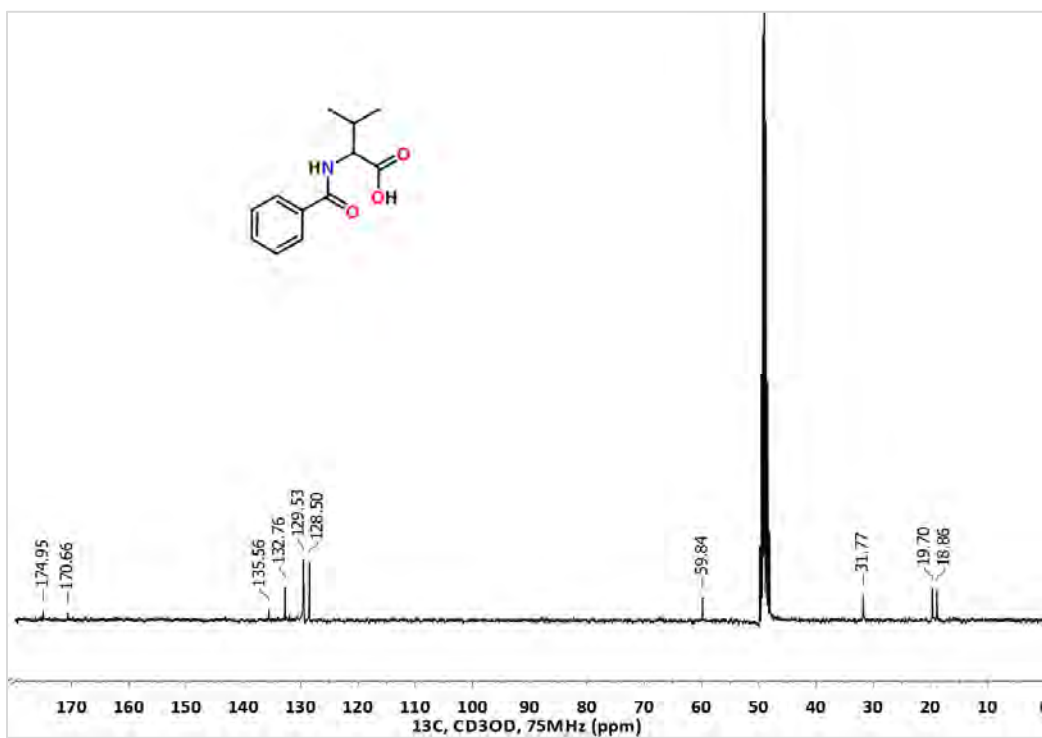
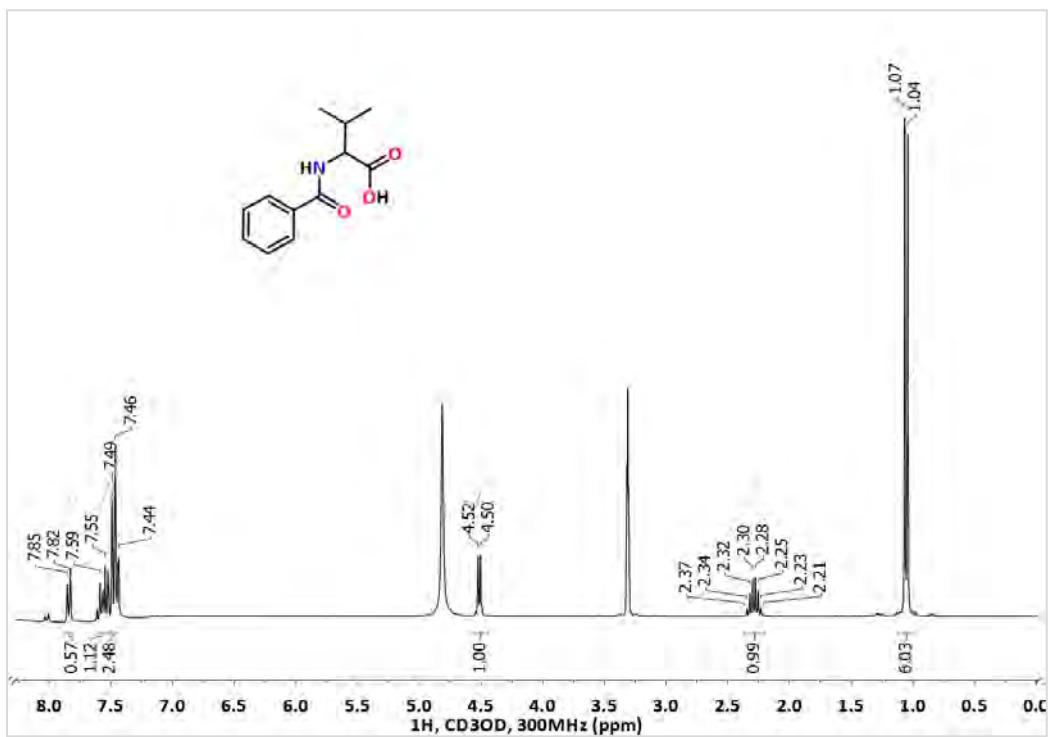
*N*-Benzoilglicina (Ácido hipúrico), 32a

**N-Benzoilfenilalanina, 32b**

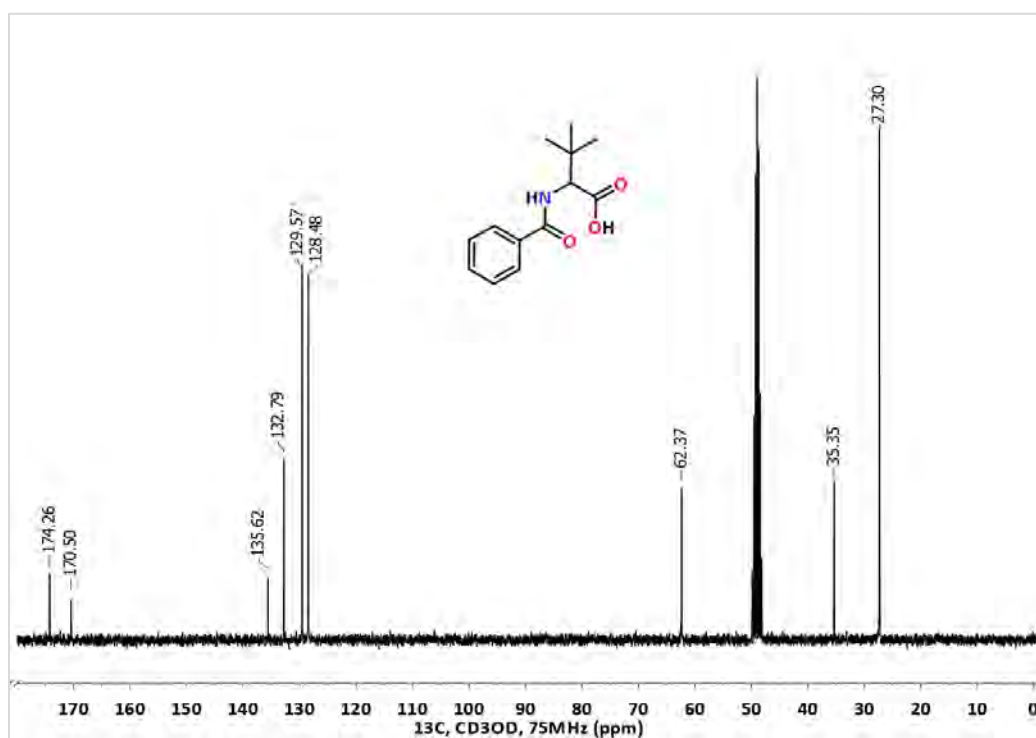
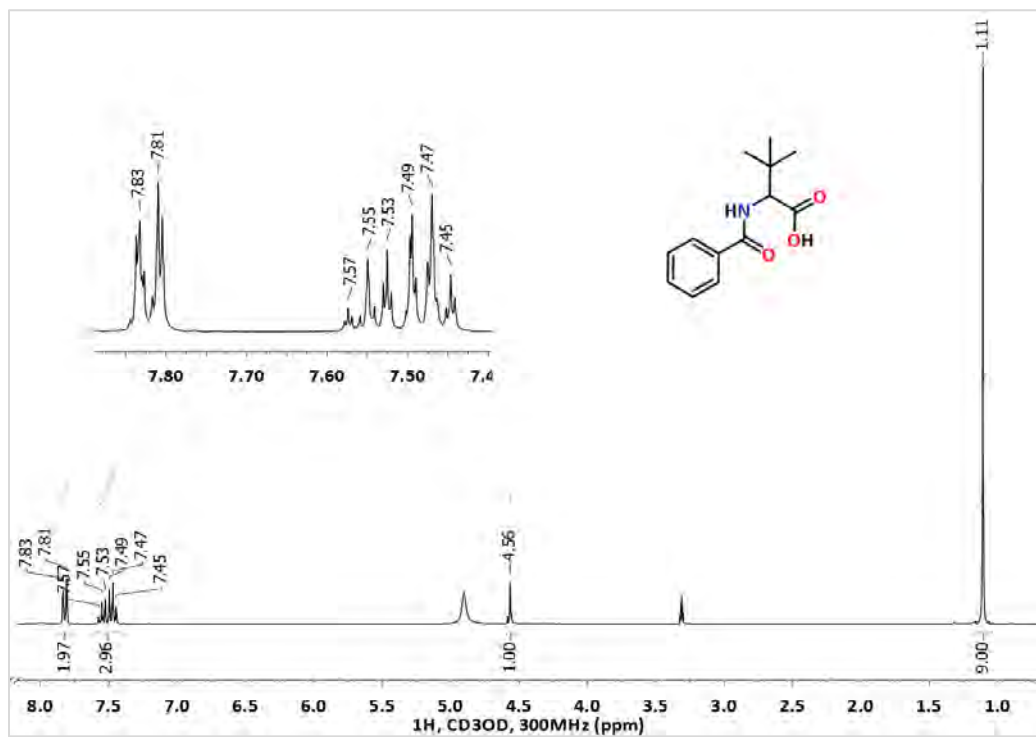
## Ácido 2-benzamido-2-fenilacético, 32c

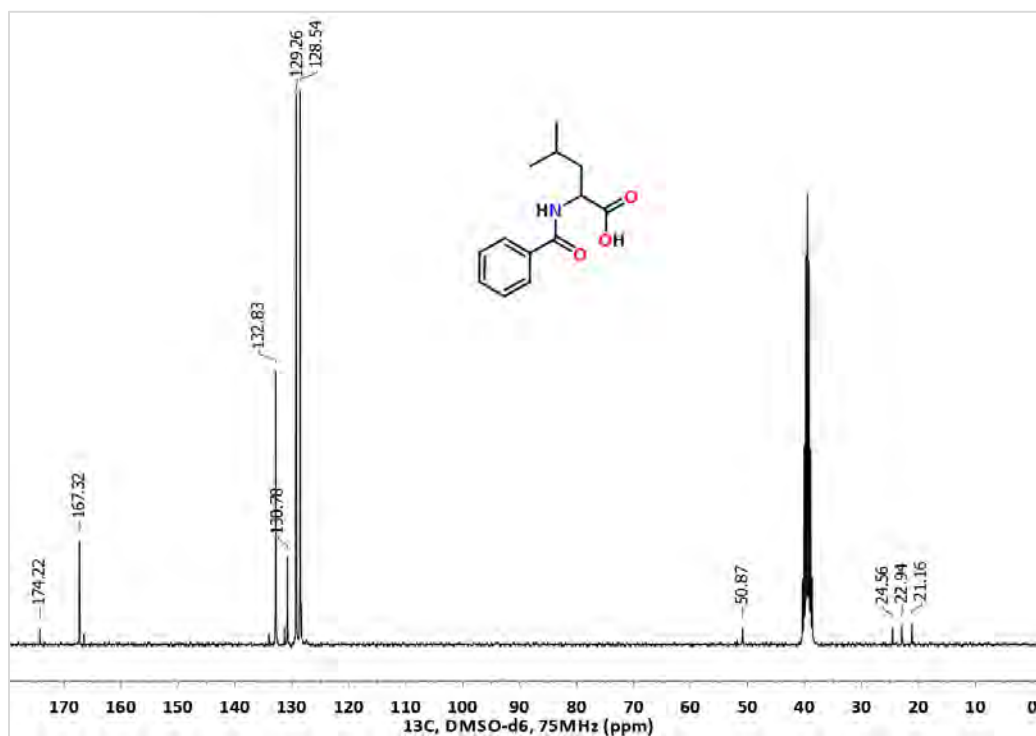
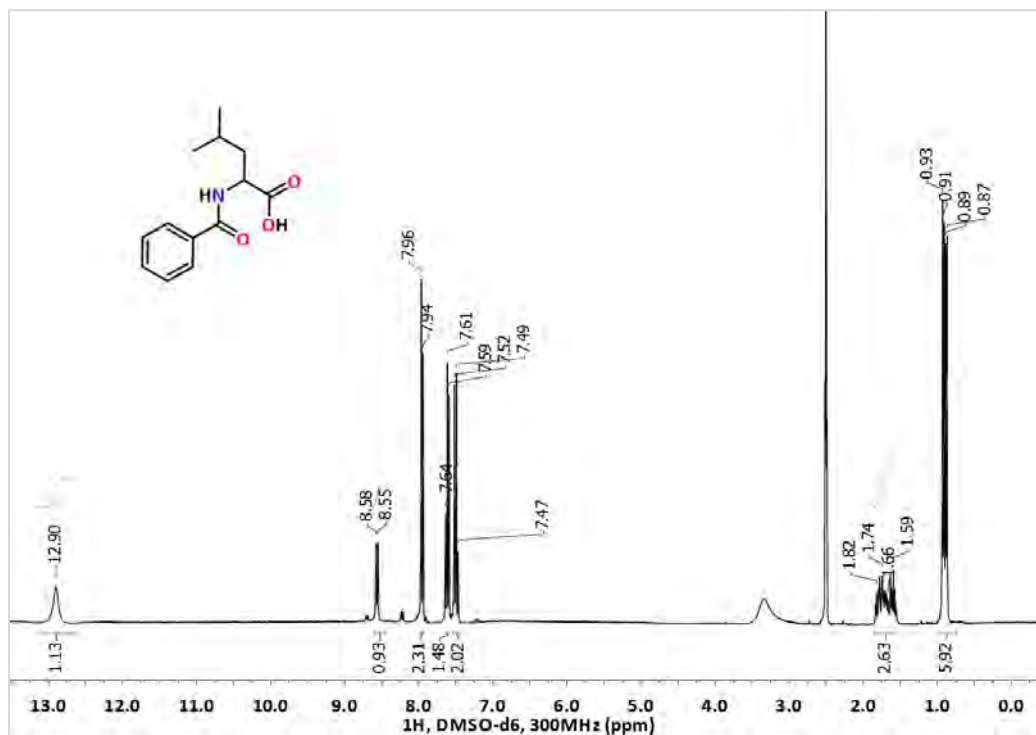


N-Benzoilvalina, 32d

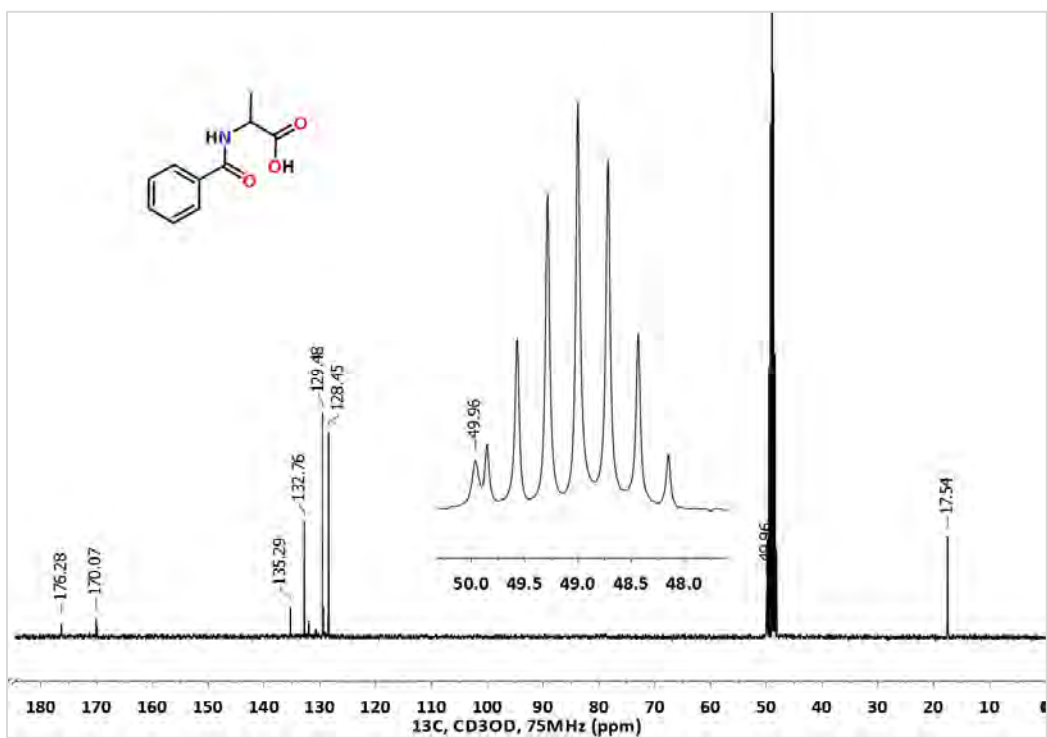
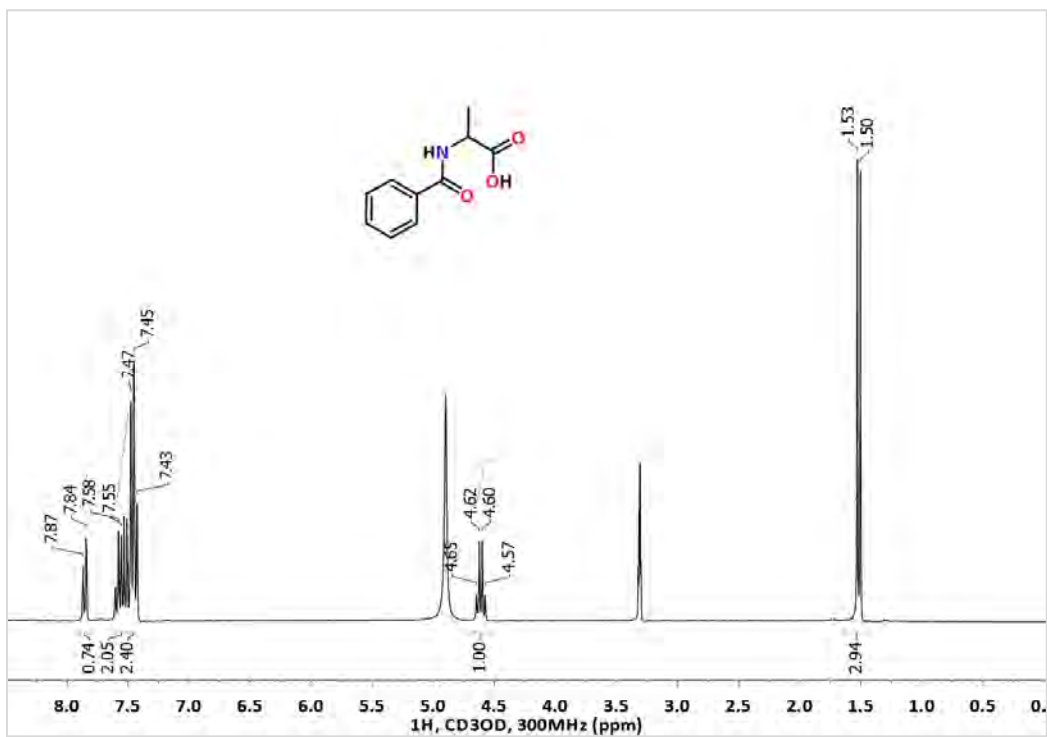


## Ácido 2-benzamido-3,3-dimetilbutanoico, 32e

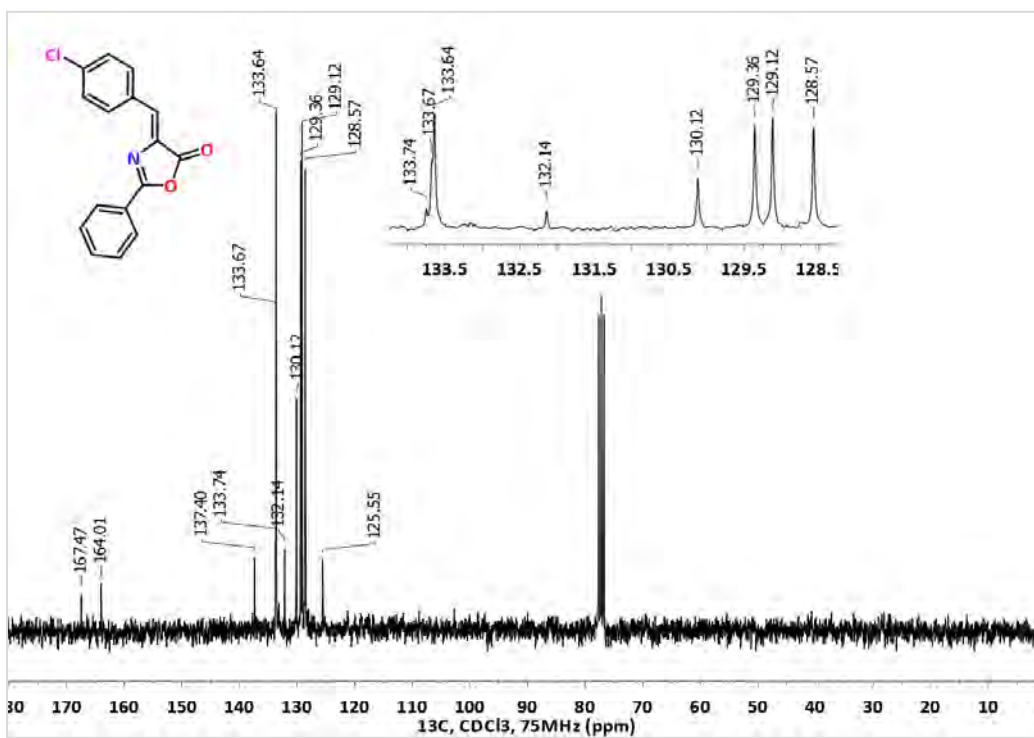
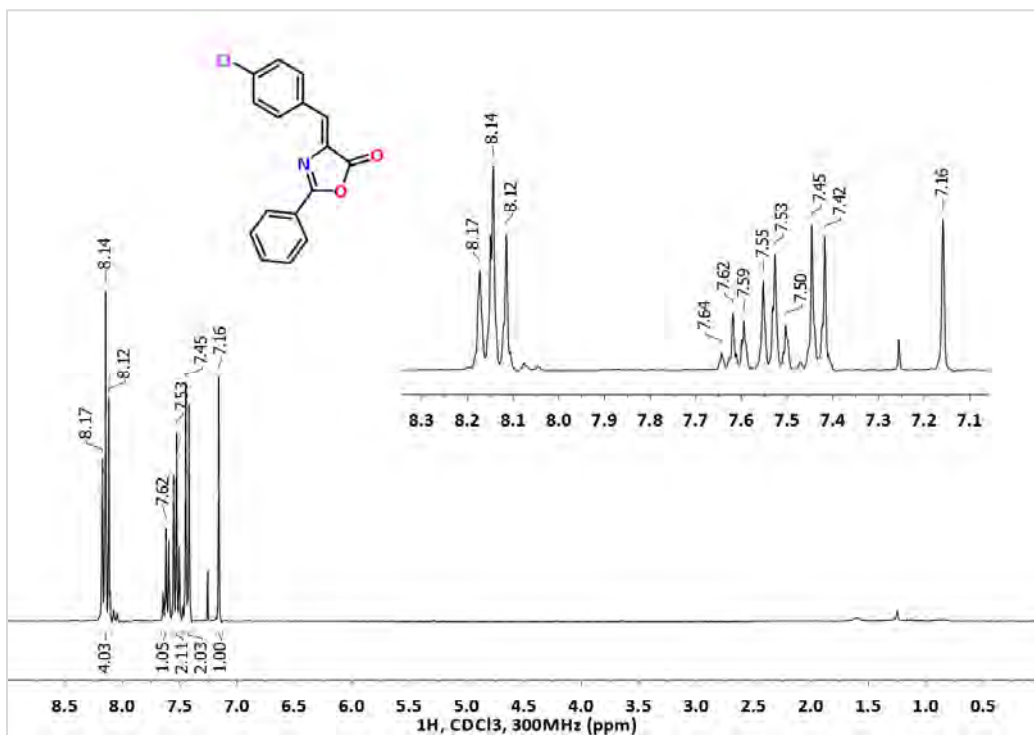


*N*-Benzoil leucina, 32f

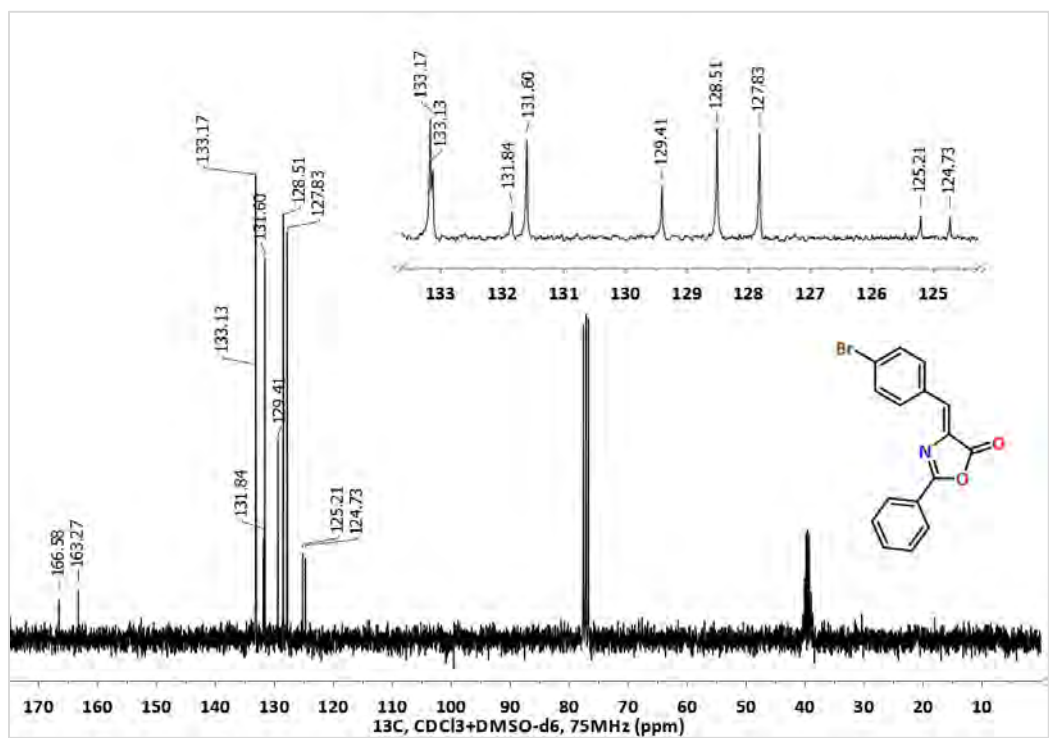
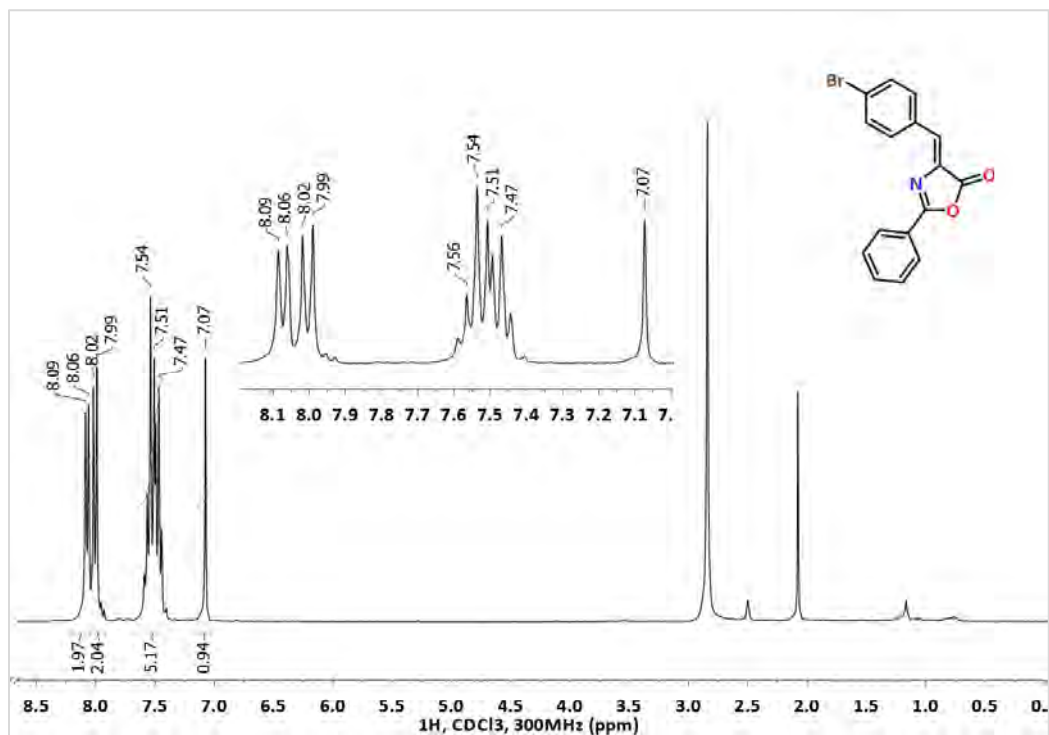
## N-Benzoilalanina, 32g



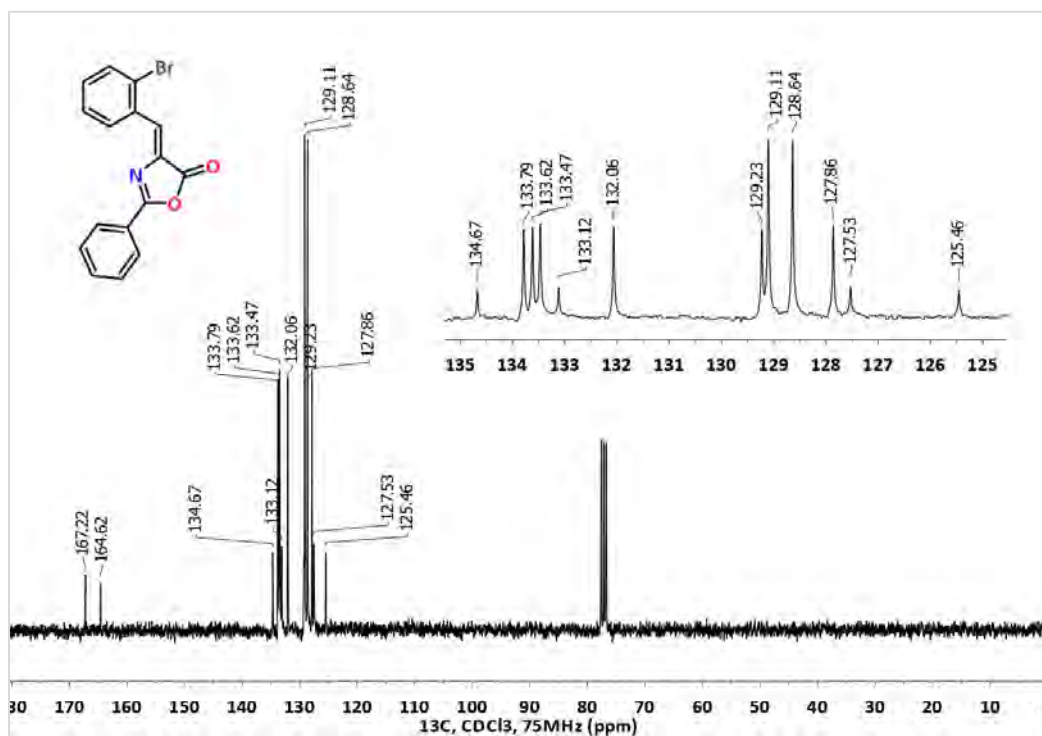
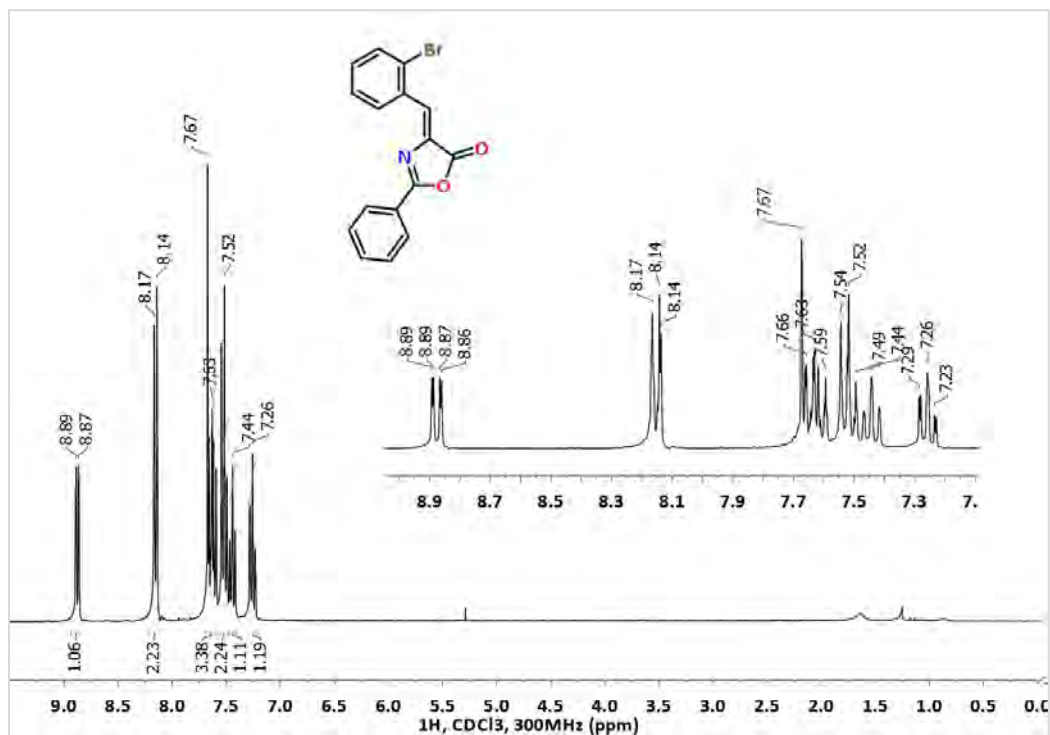
(Z)-4-(4-Clorobenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33a



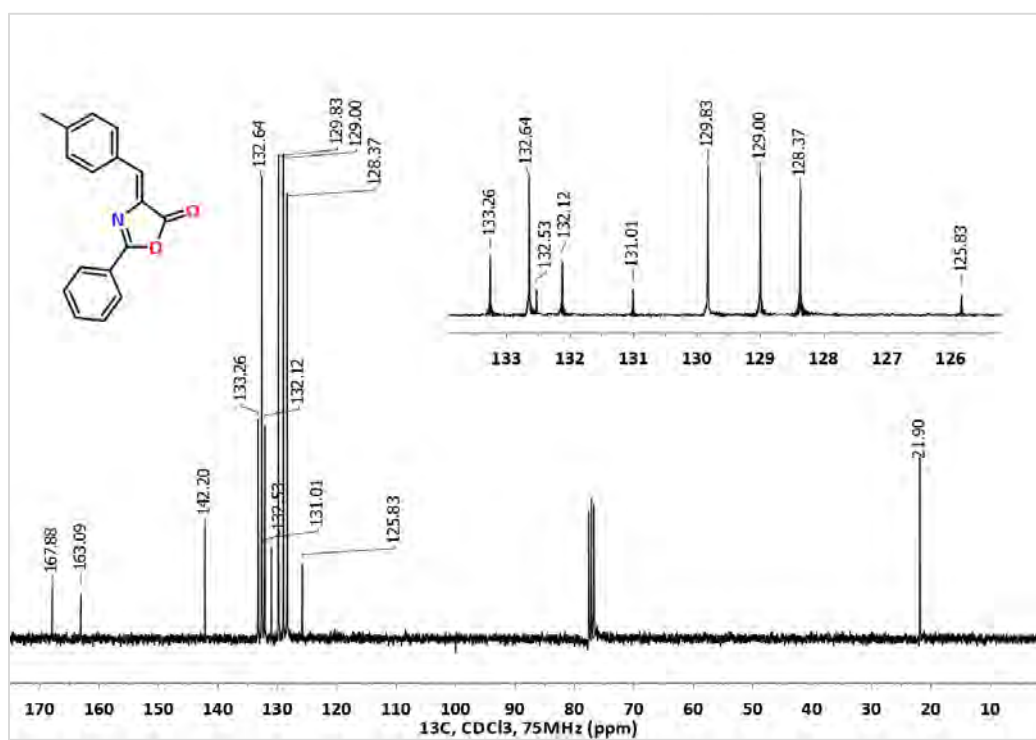
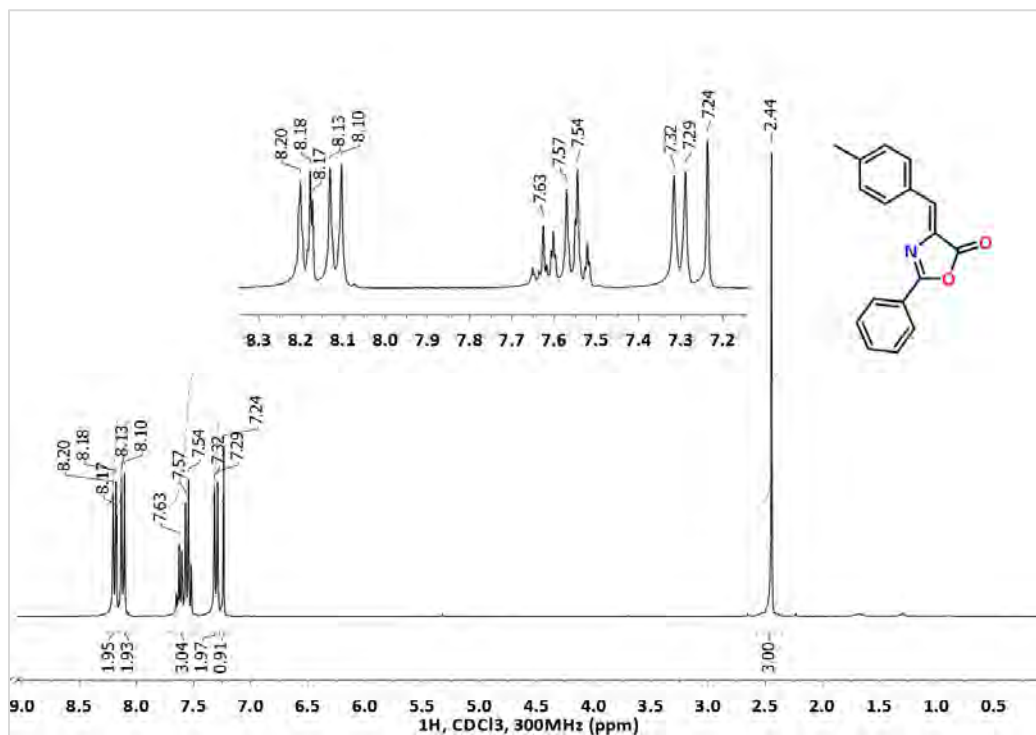


**(Z)-4-(4-Bromobenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33b**

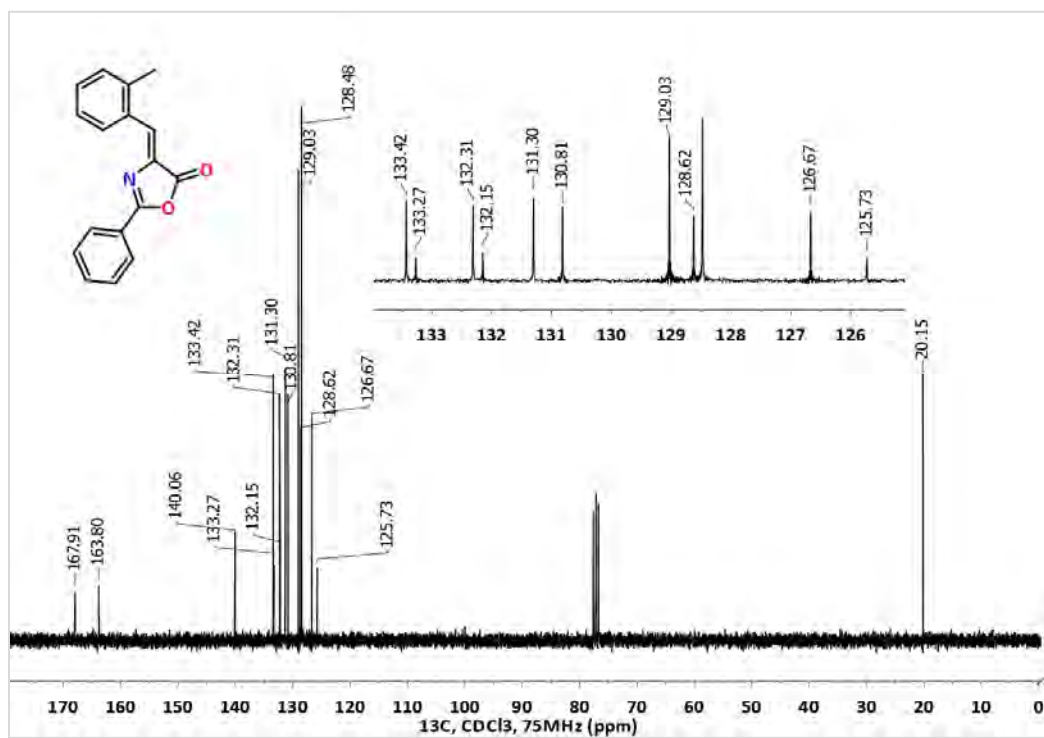
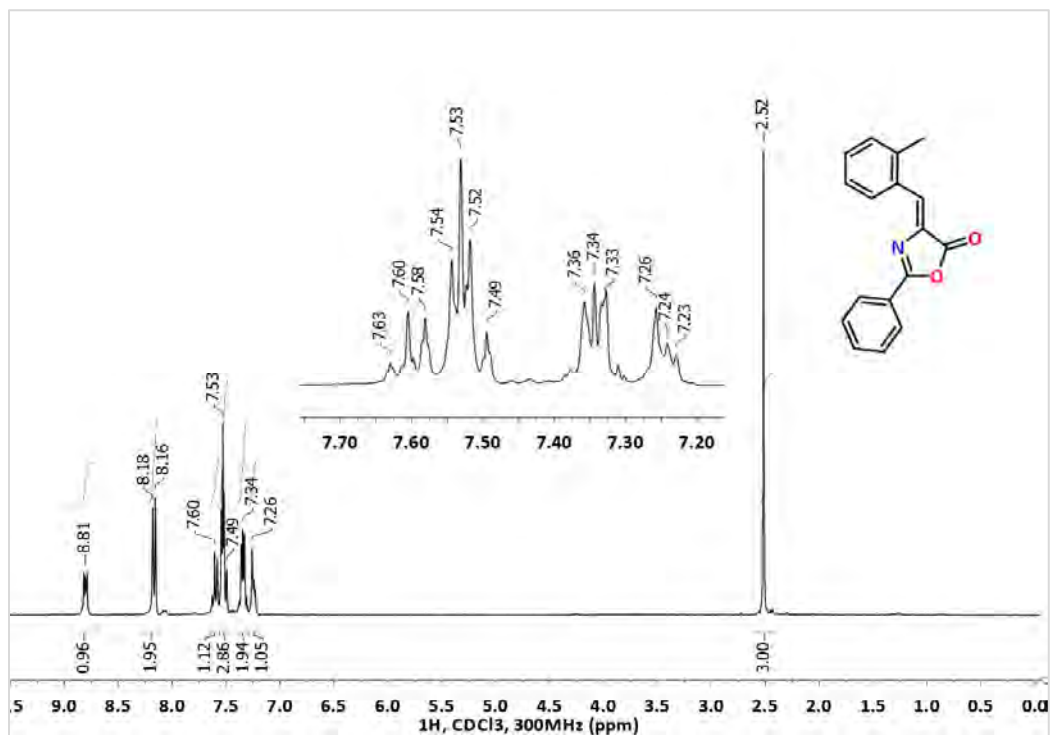
(Z)-4-(2-Bromobenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33c



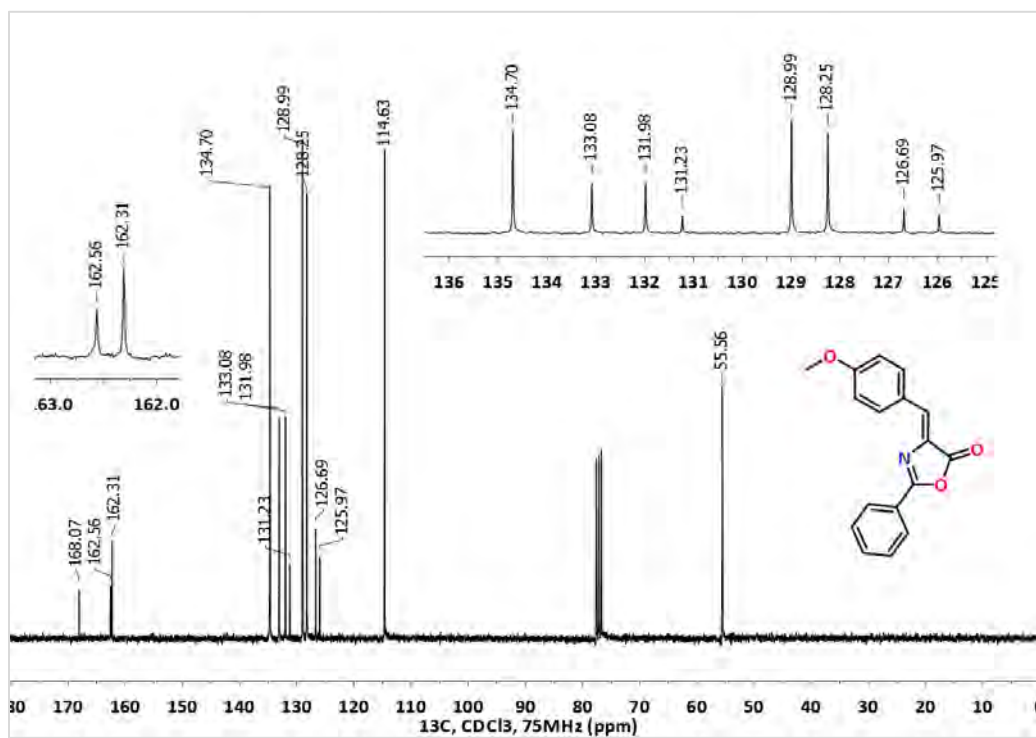
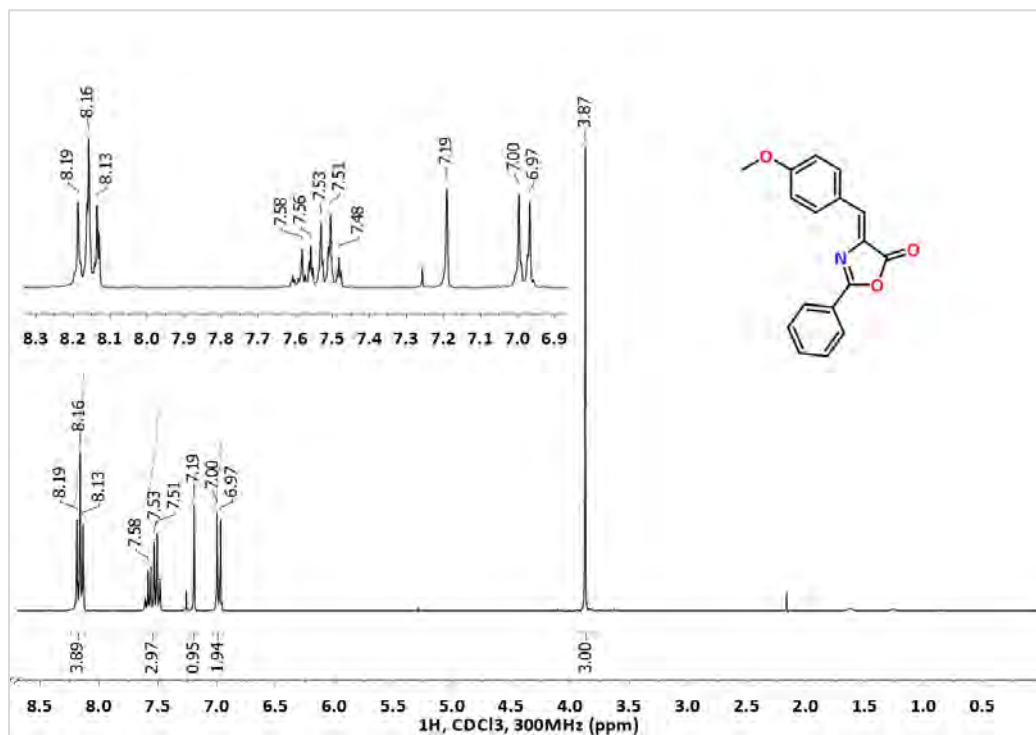
(Z)-4-(4-Metilenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33d



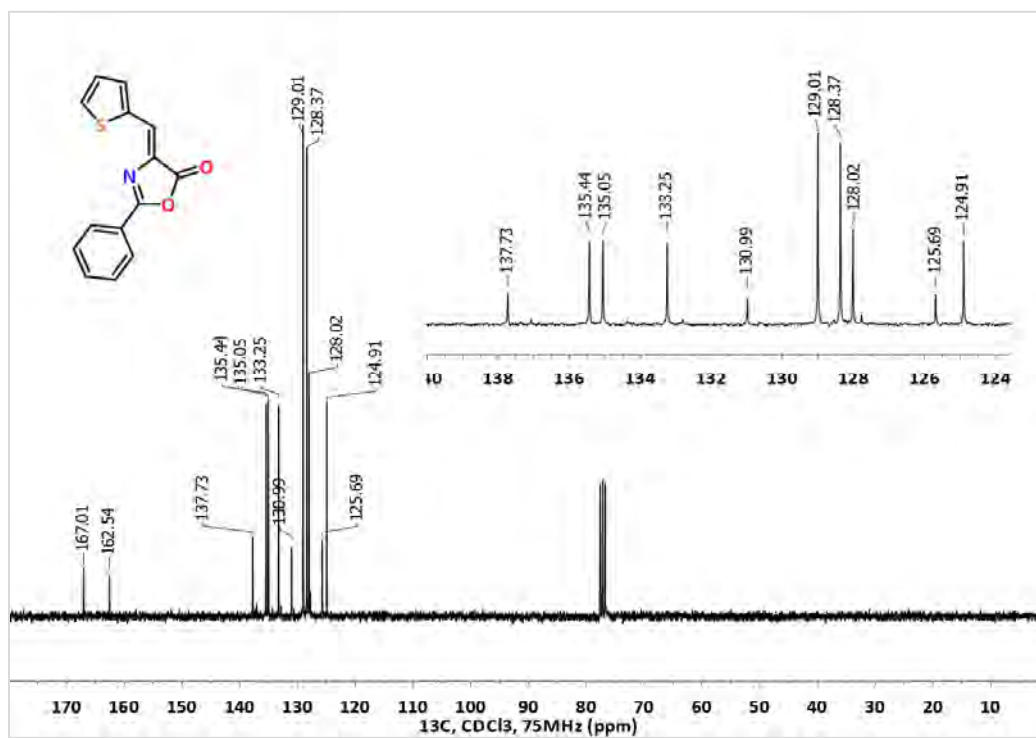
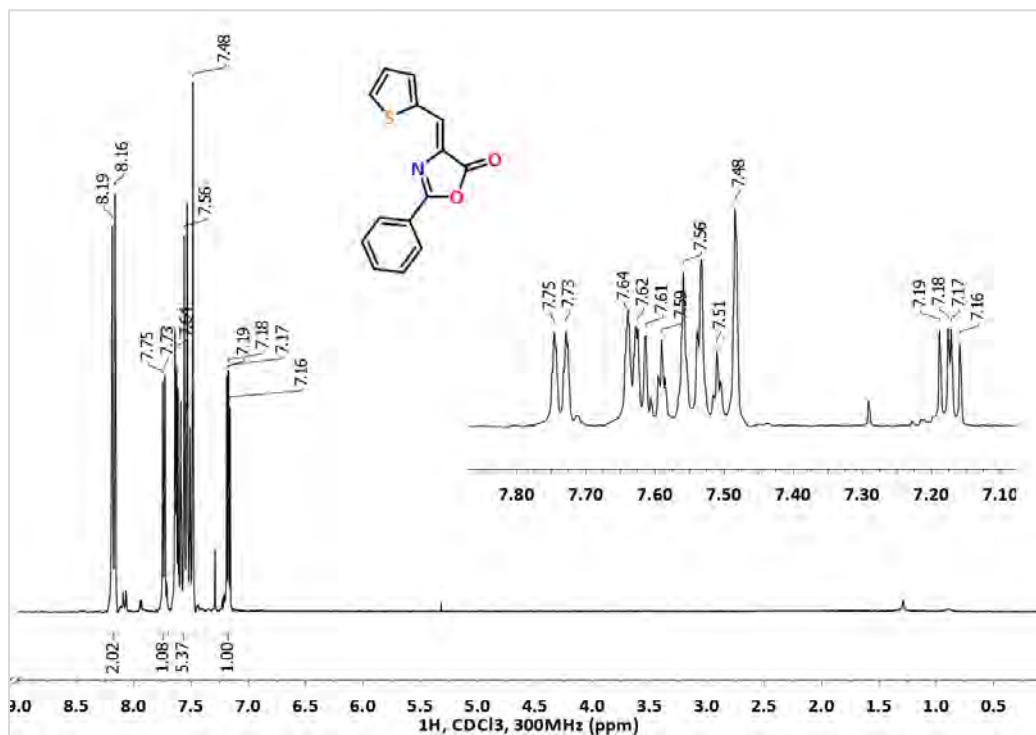
(Z)-4-(2-Metilenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33e



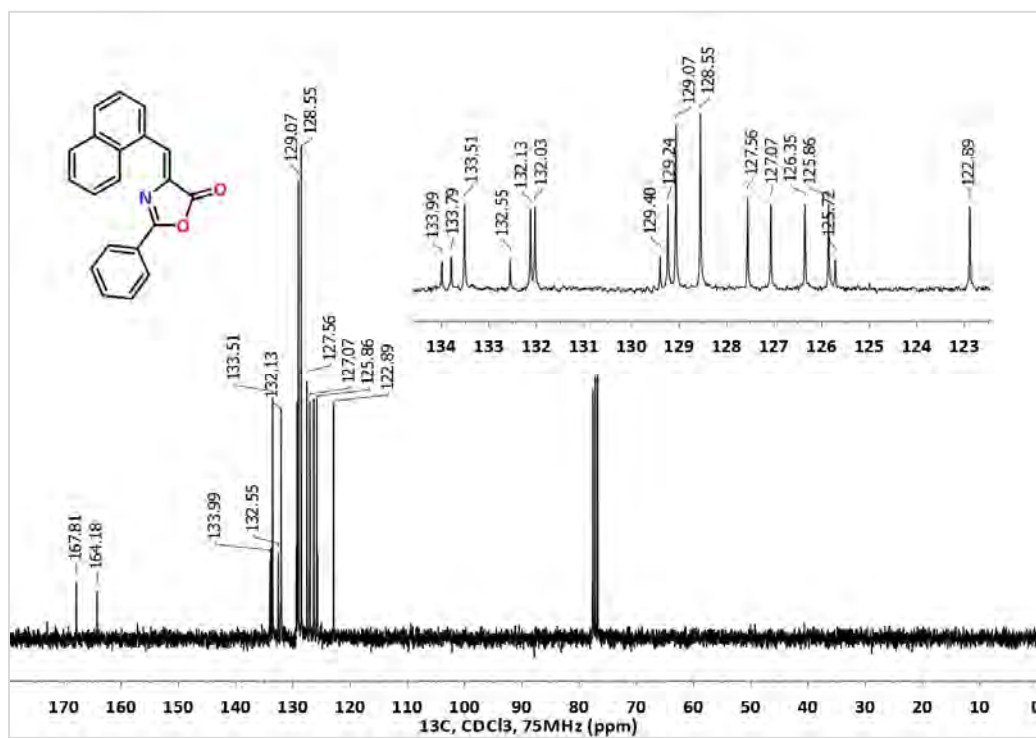
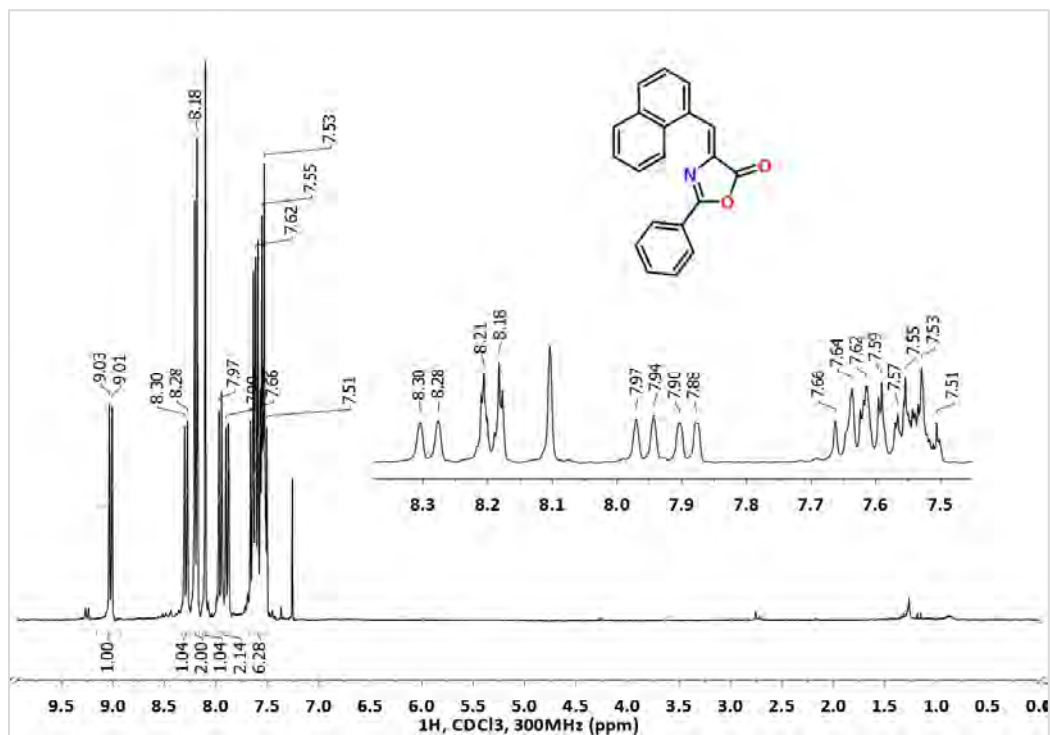
(Z)-4-(4-Metoxibenciliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33f

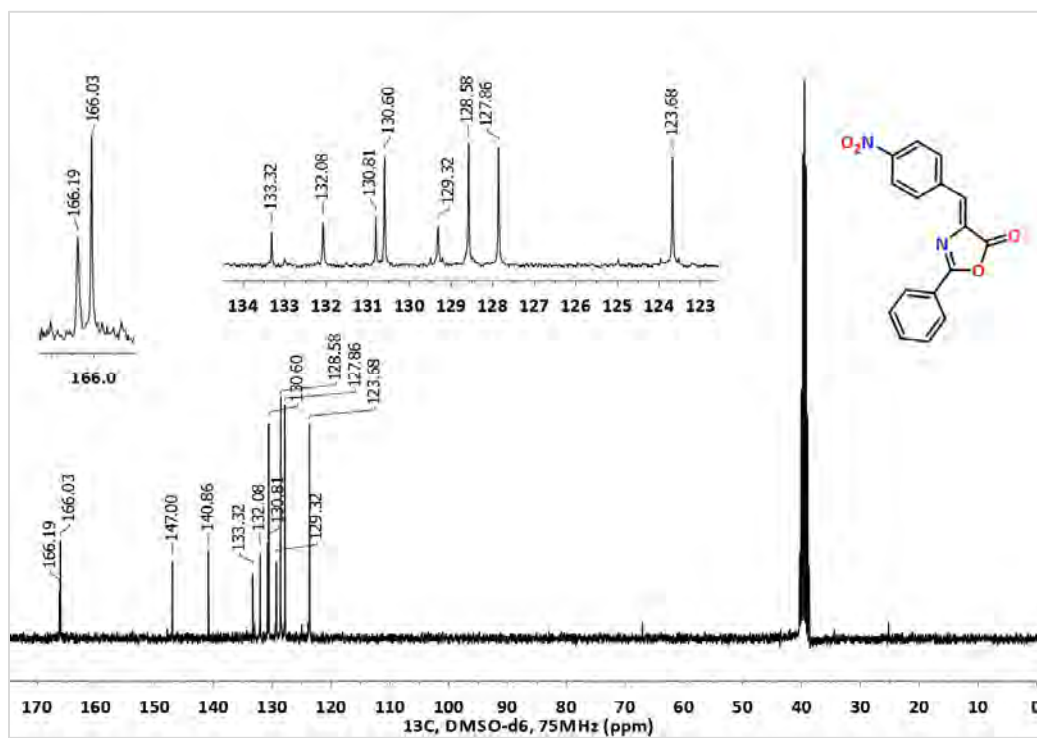
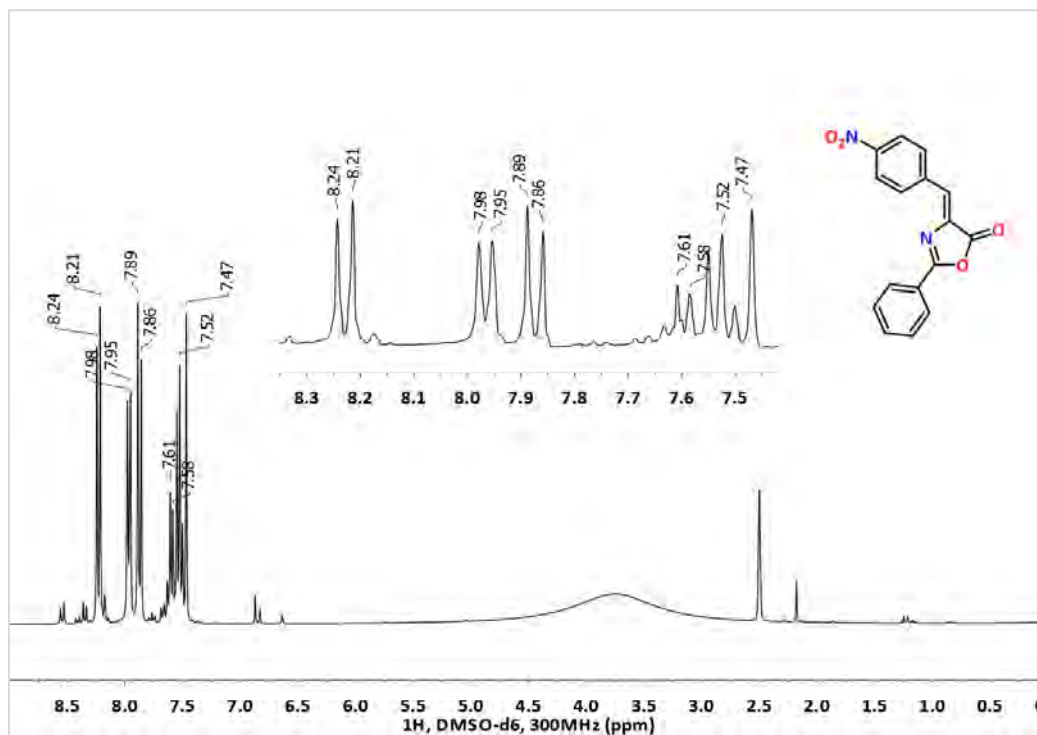


(Z)-2-Fenil-4-(tiofen-2-ilmetilen)-5(4H)-oxazolona, 33g



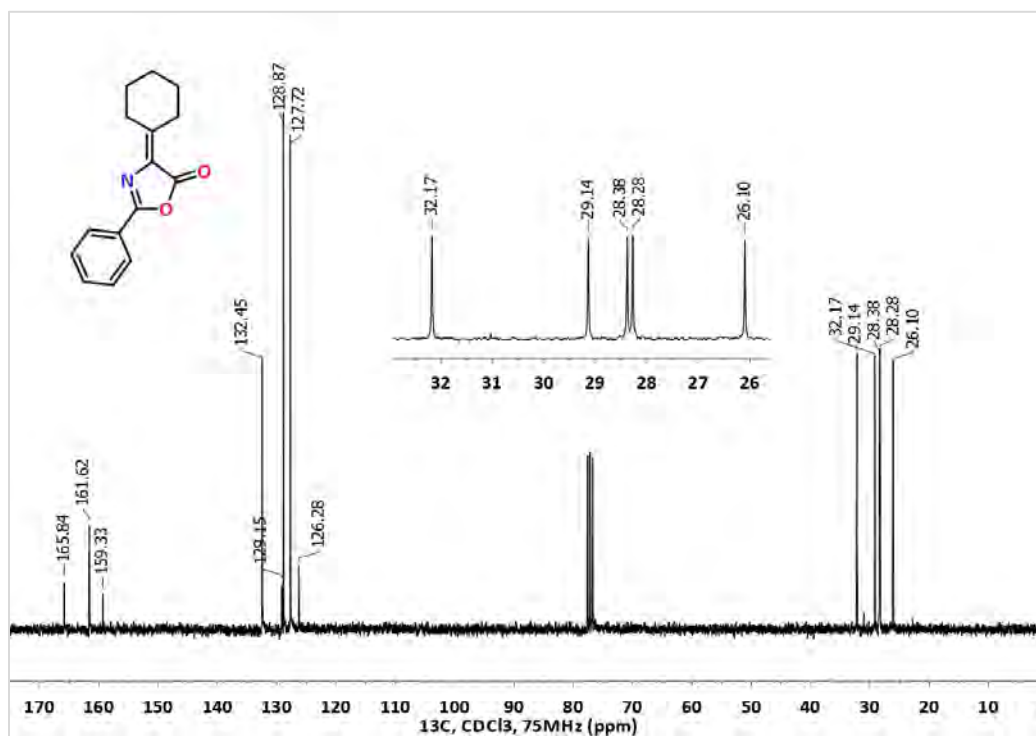
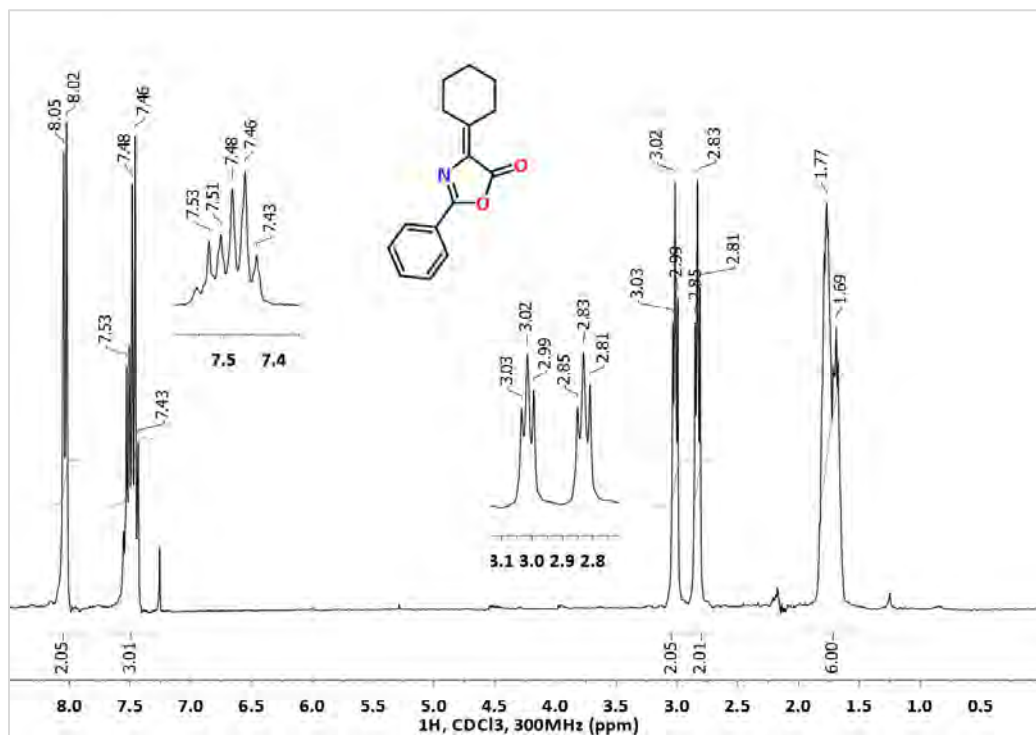


**(Z)-4-(Naft-1-ilmetilen)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33h**

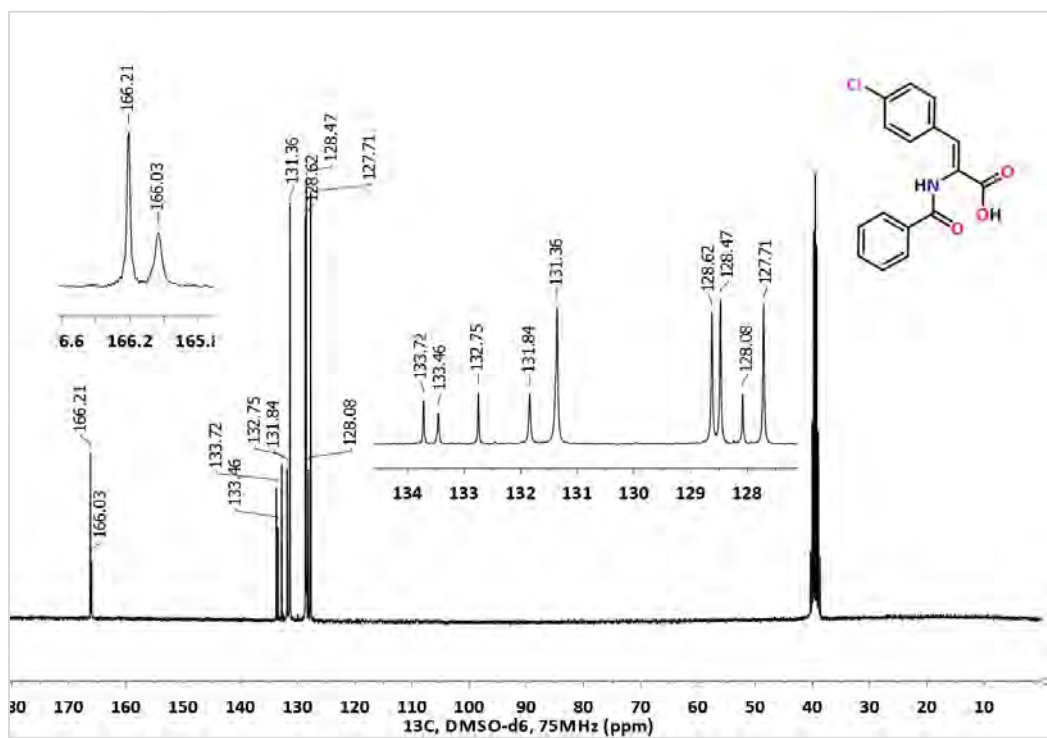
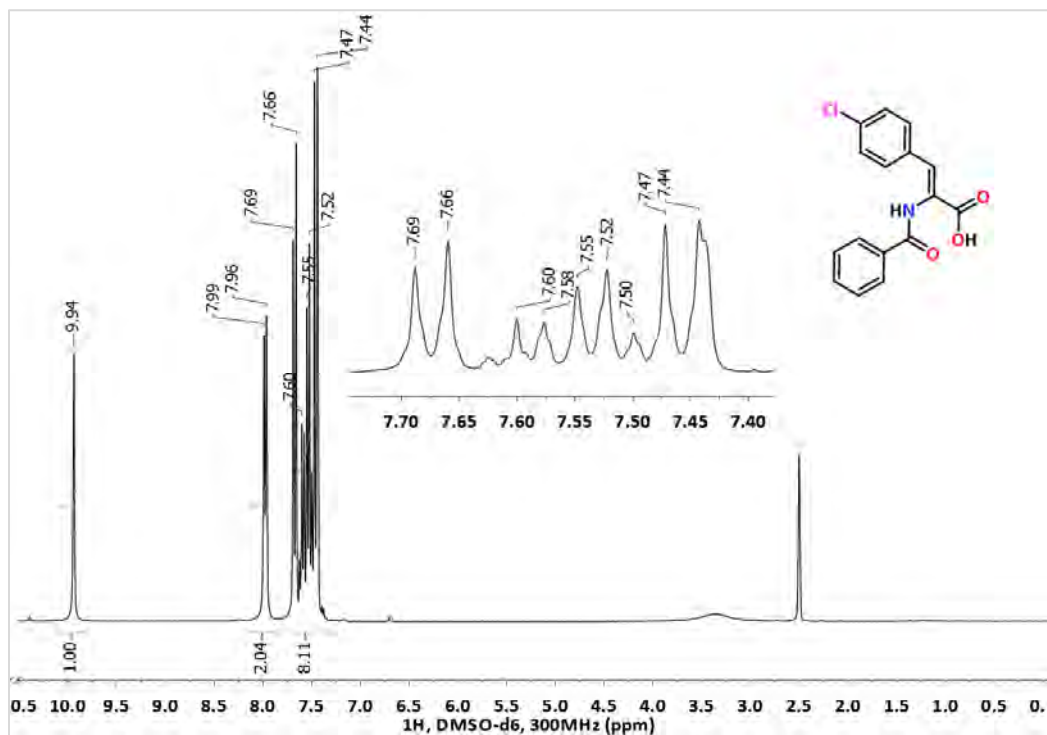
**(Z)-4-(4-Nitrobenzyliden)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33i**



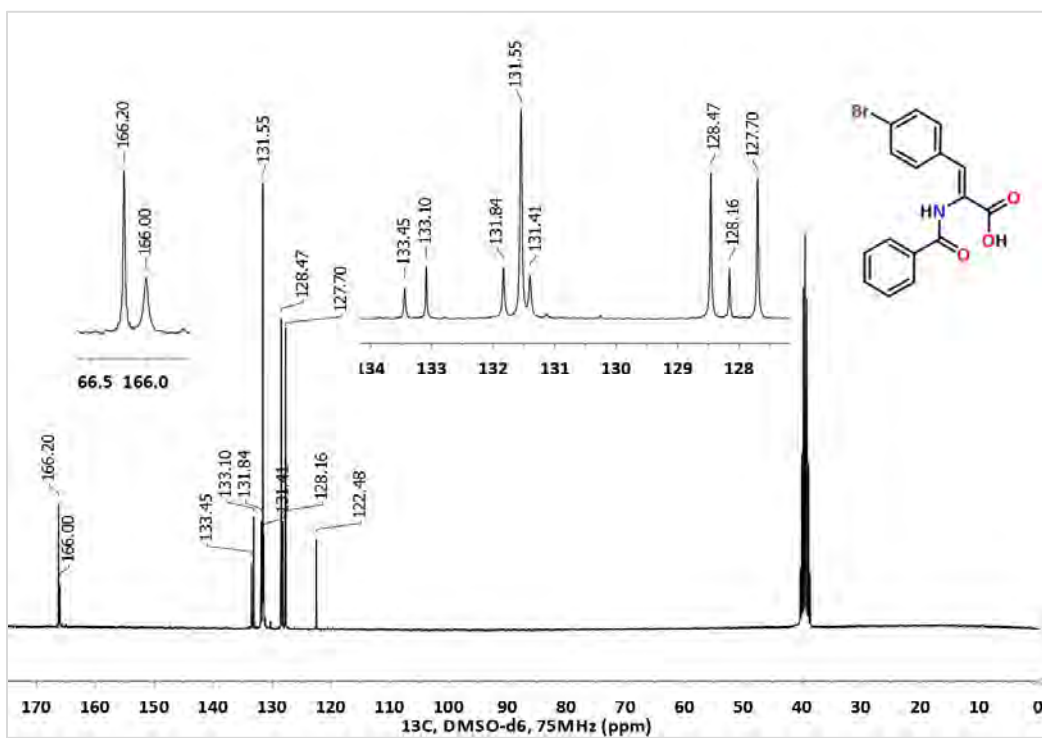
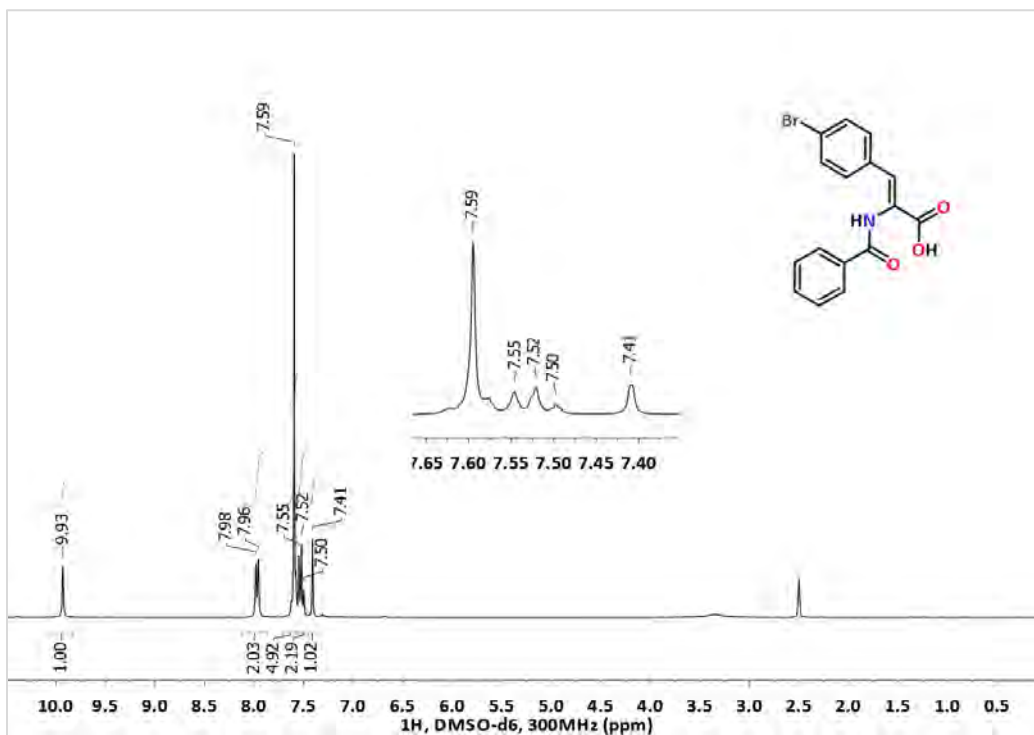
## 4-Ciclohexiliden-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 33j



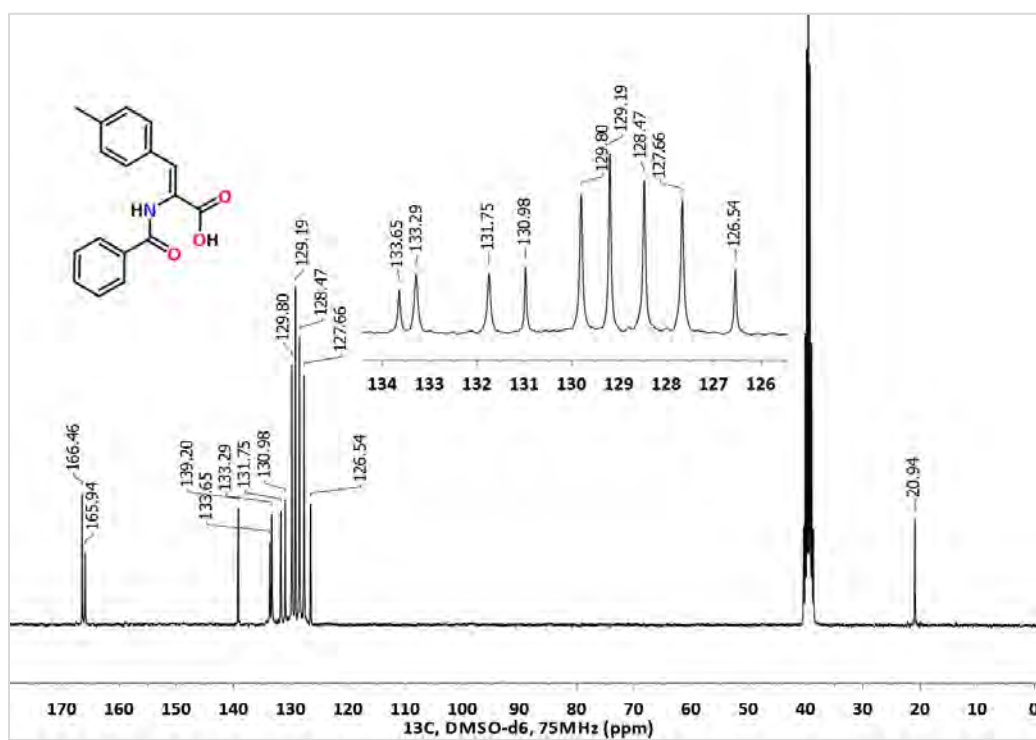
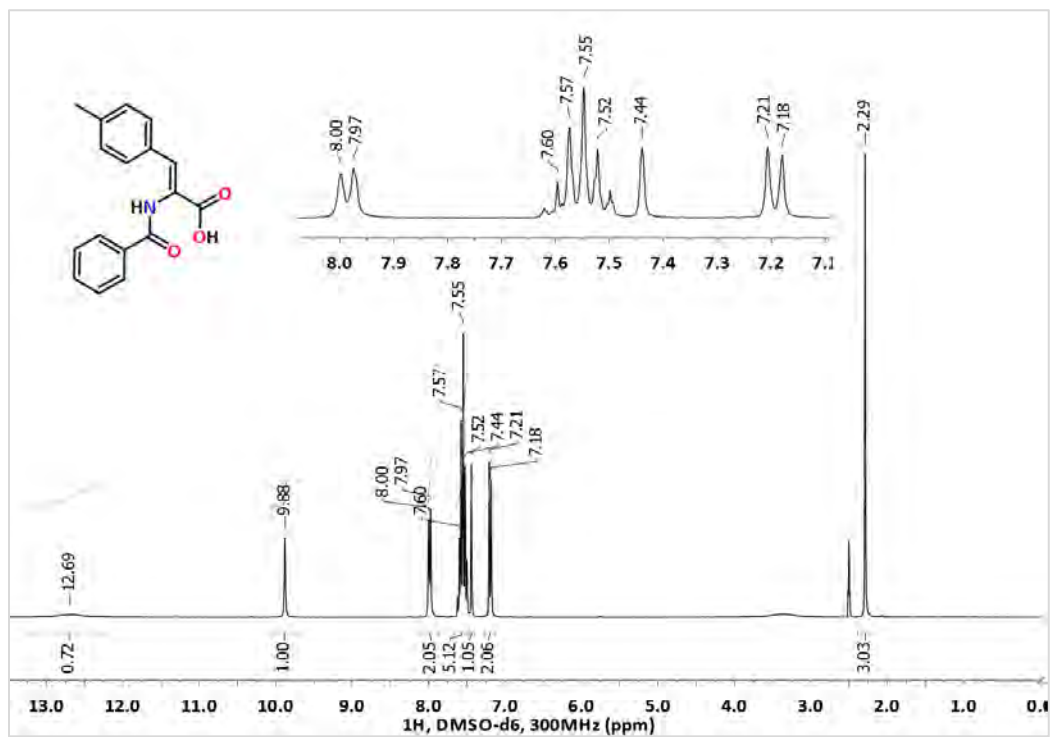
## Ácido (Z)-2-benzamido-3-(4-clorofenil)acrílico, 34a

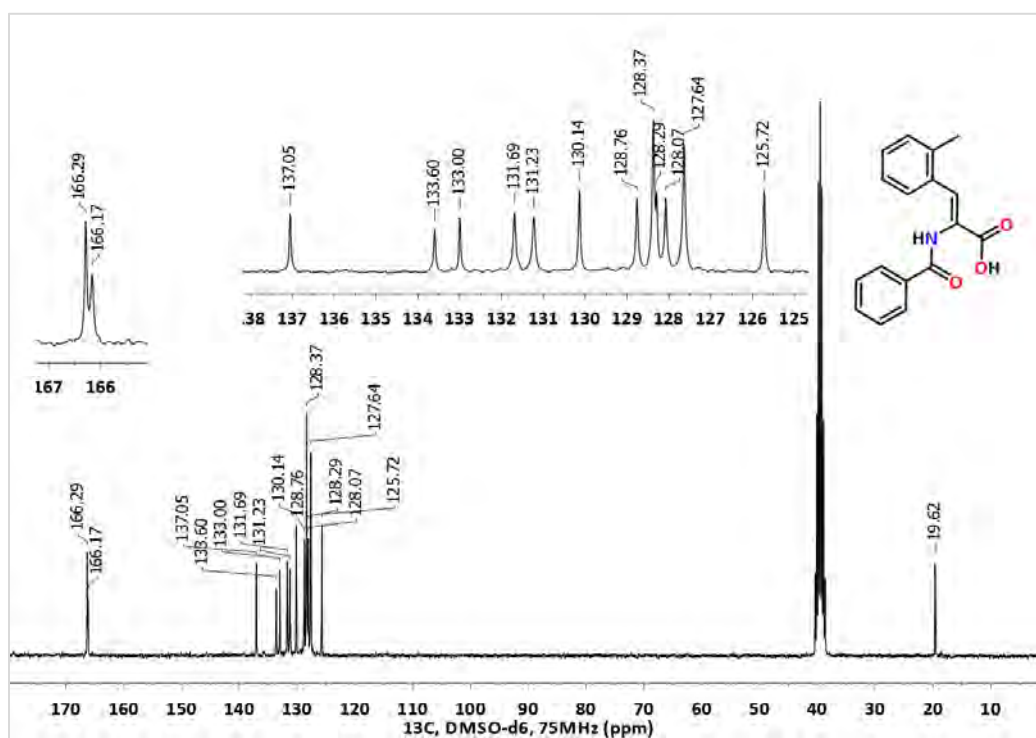
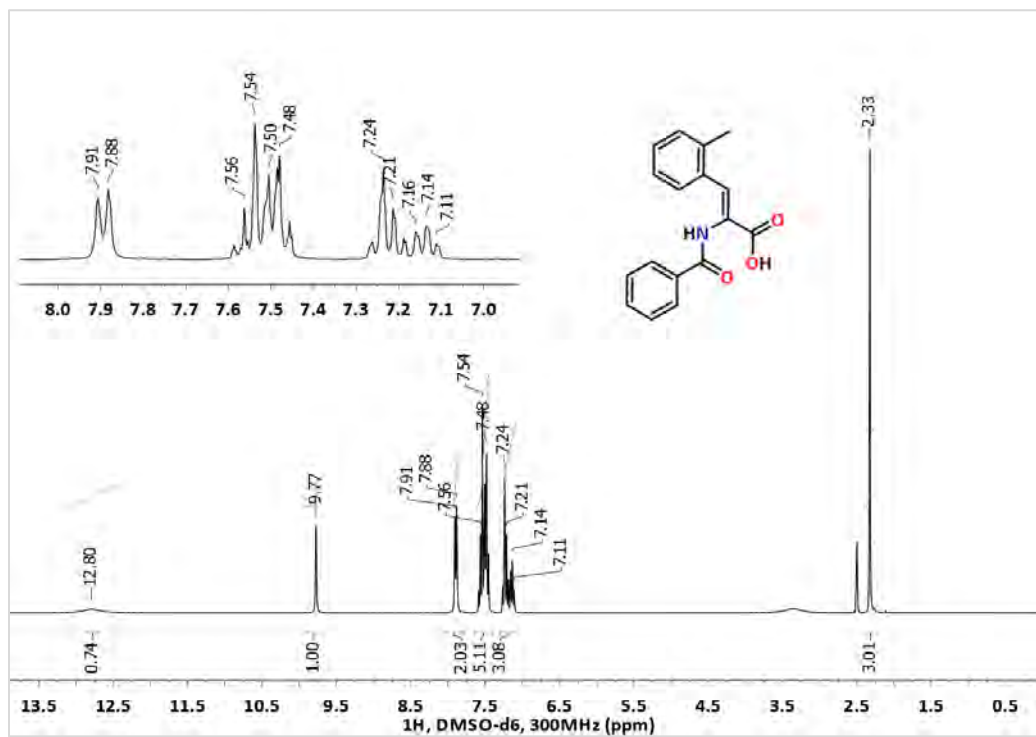


## Ácido (Z)-2-benzamido-3-(4-bromofenil)acrílico, 34b

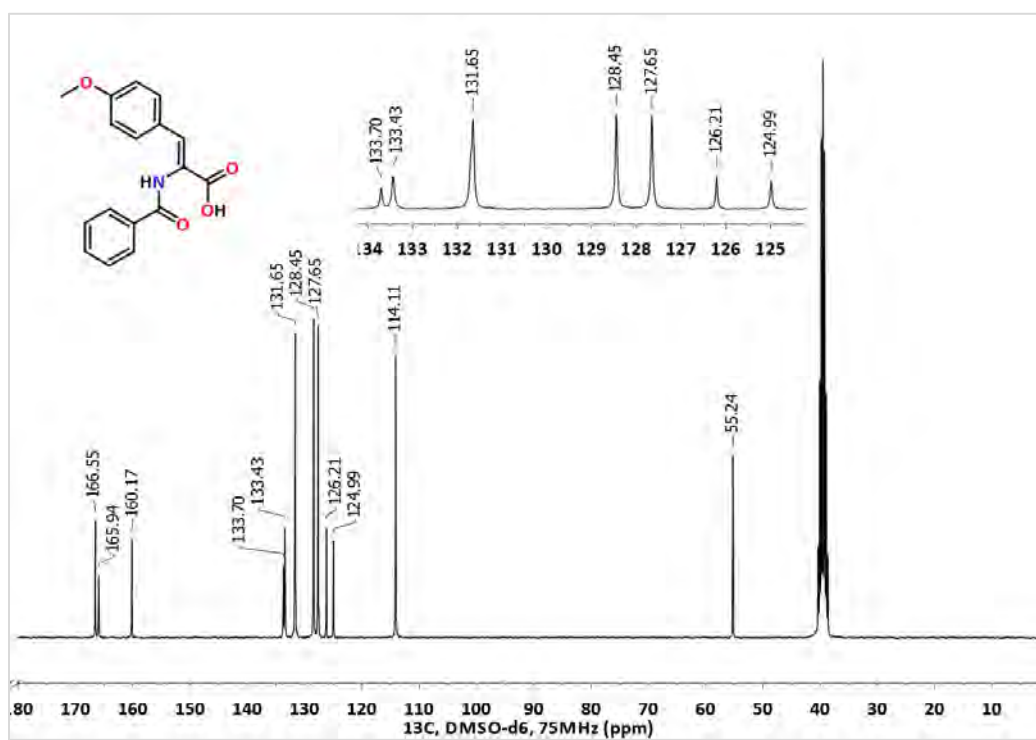
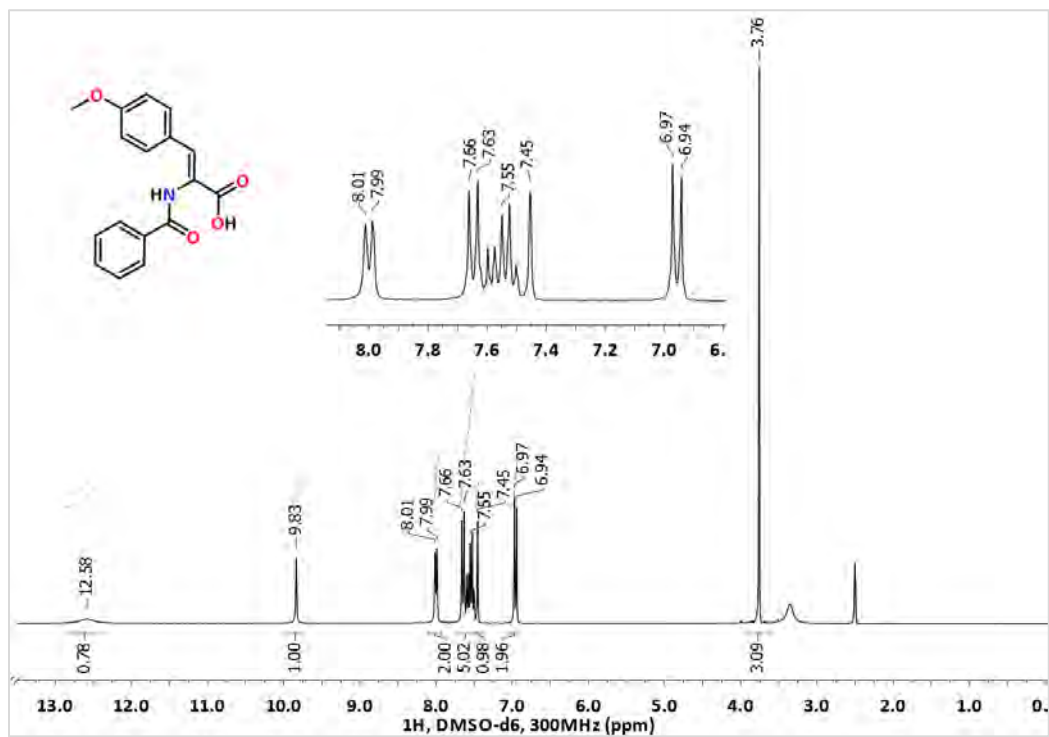




Ácido (Z)-2-benzamido-3-(*p*-tolil)acrílico, 34d

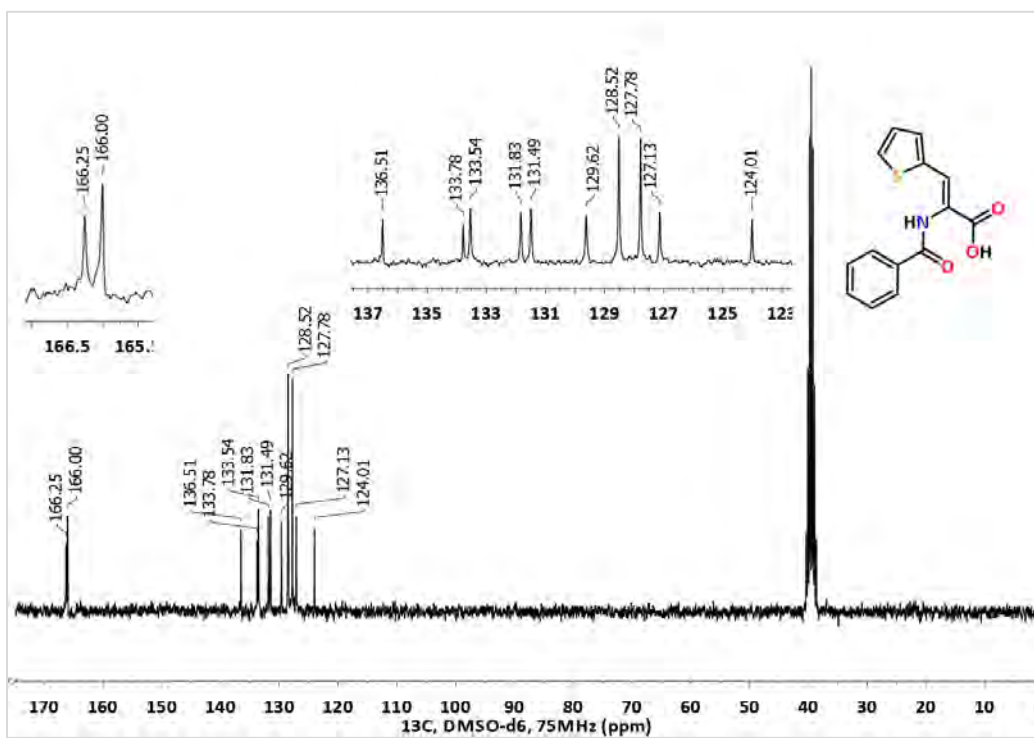
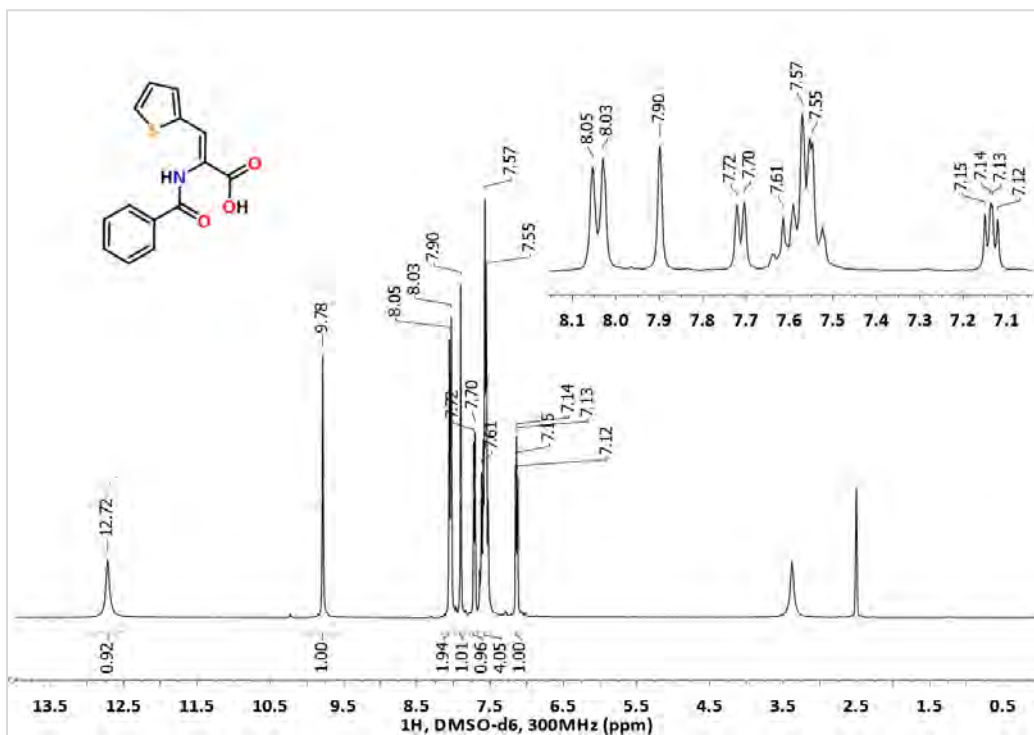
Ácido (Z)-2-benzamido-3-(*o*-tolil)acrílico, 34e

## Ácido (Z)-2-benzamido-3-(4-metoxifenil)acrílico, 34f



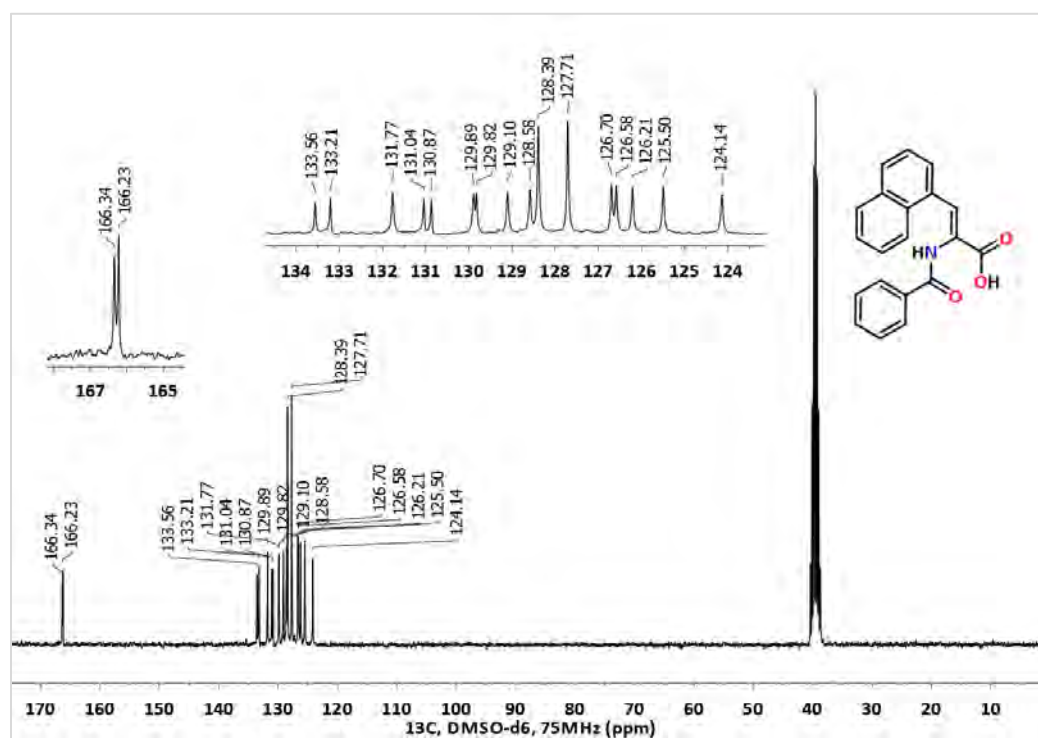
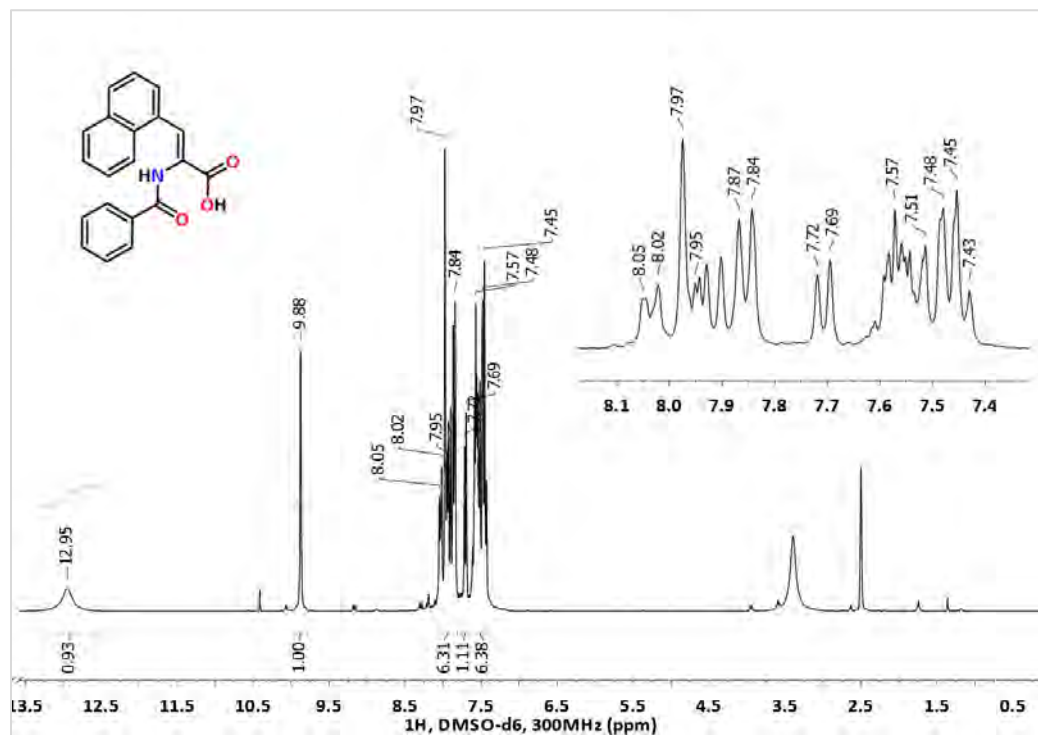


Ácido (Z)-2-benzamido-3-(tiofen-2-il)acrílico, 34g

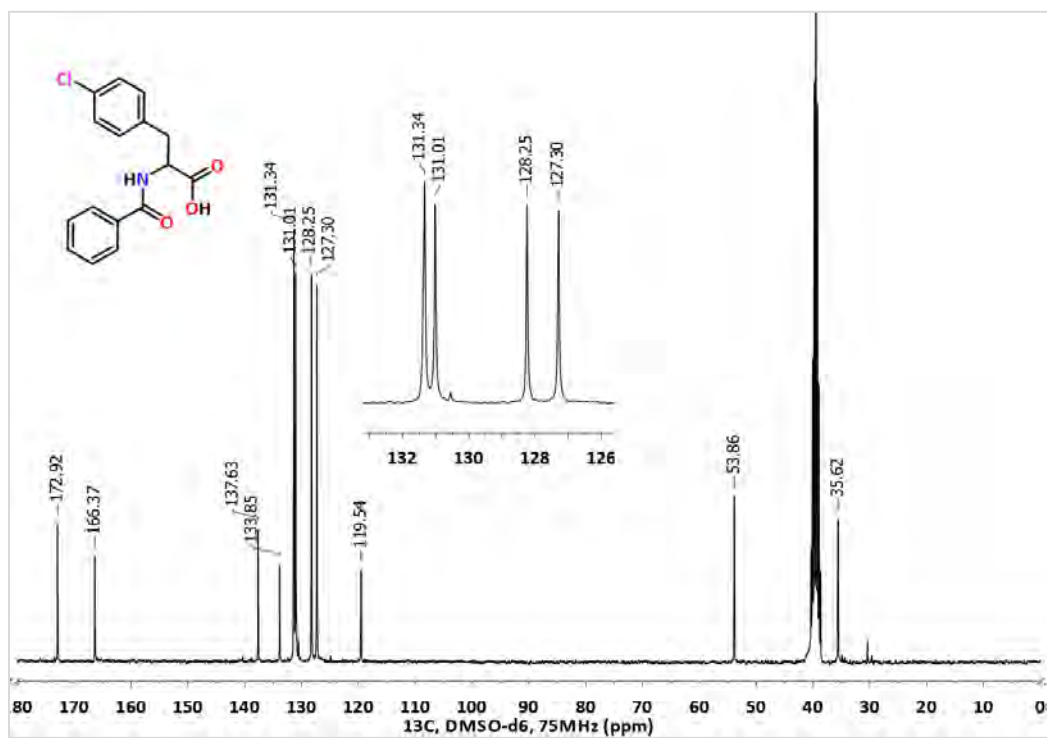
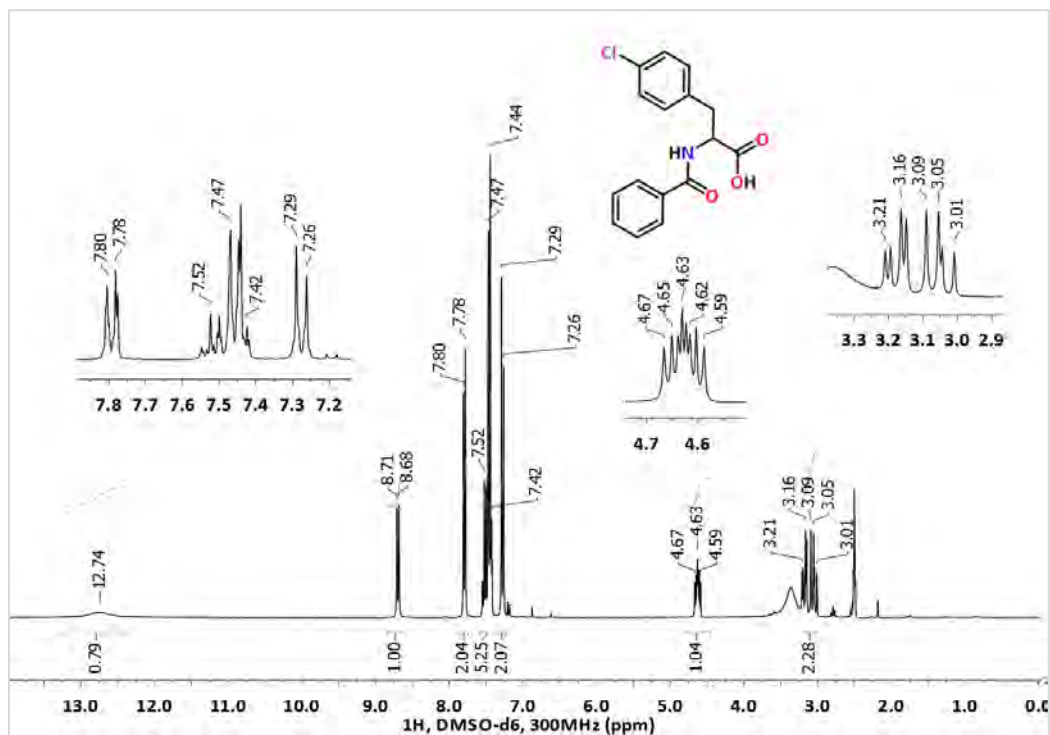




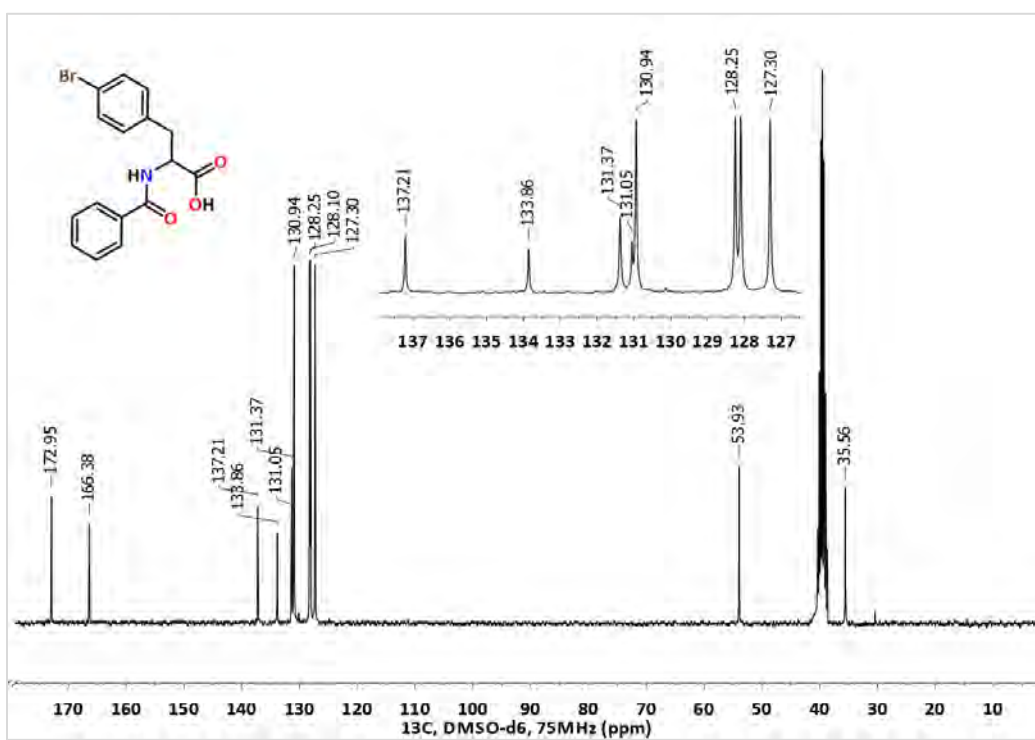
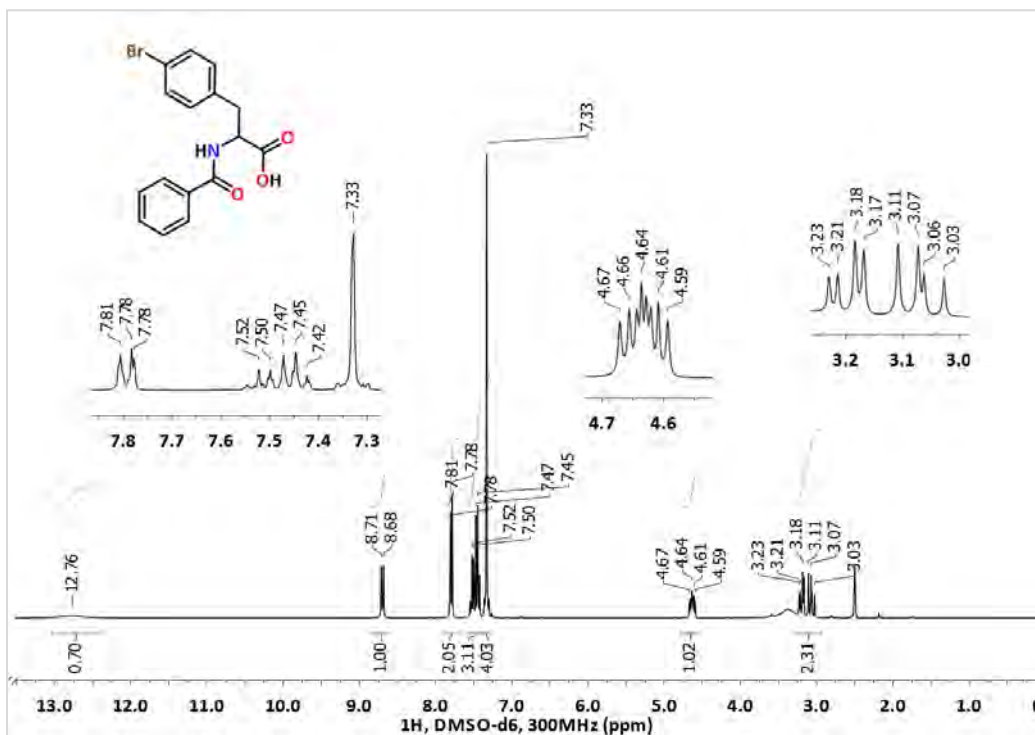
## Ácido (Z)-2-benzamido-3-(1-naftil)acrílico, 34h



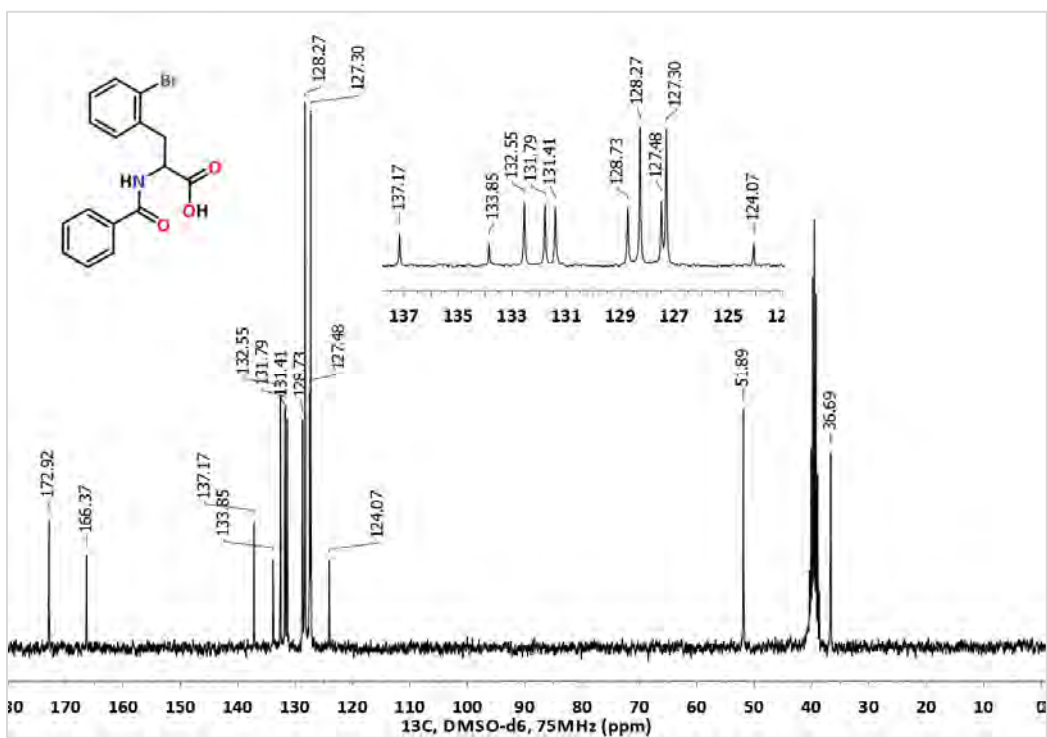
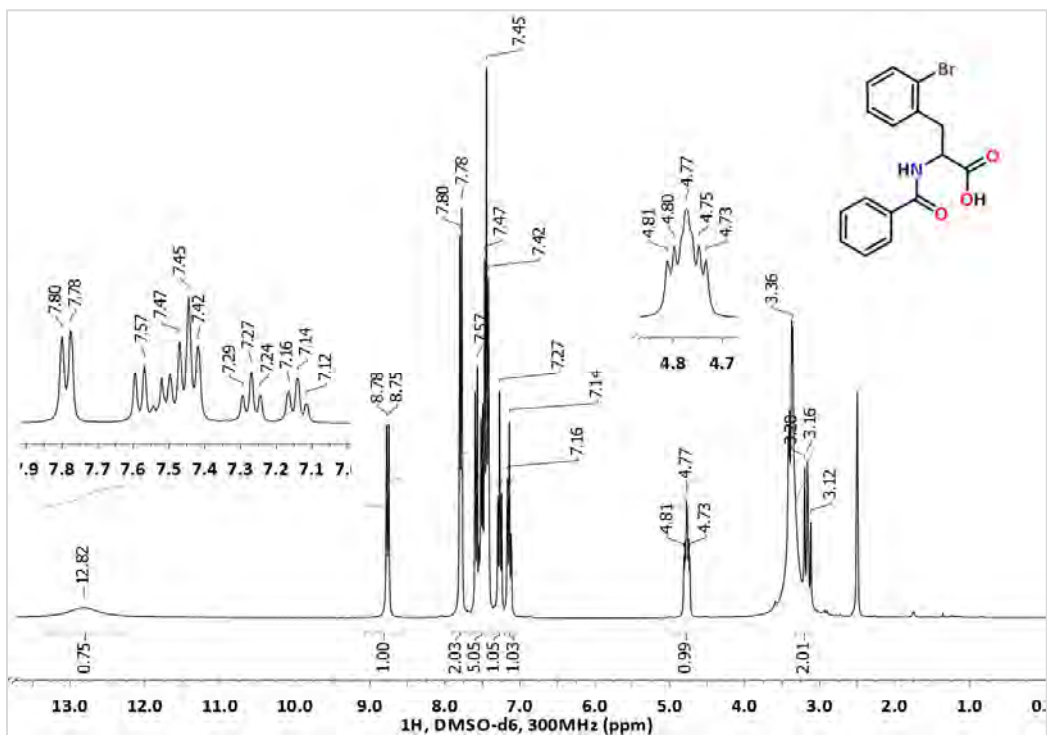
## Ácido 2-benzamido-3-(4-clorofenil)propanoico, 35a

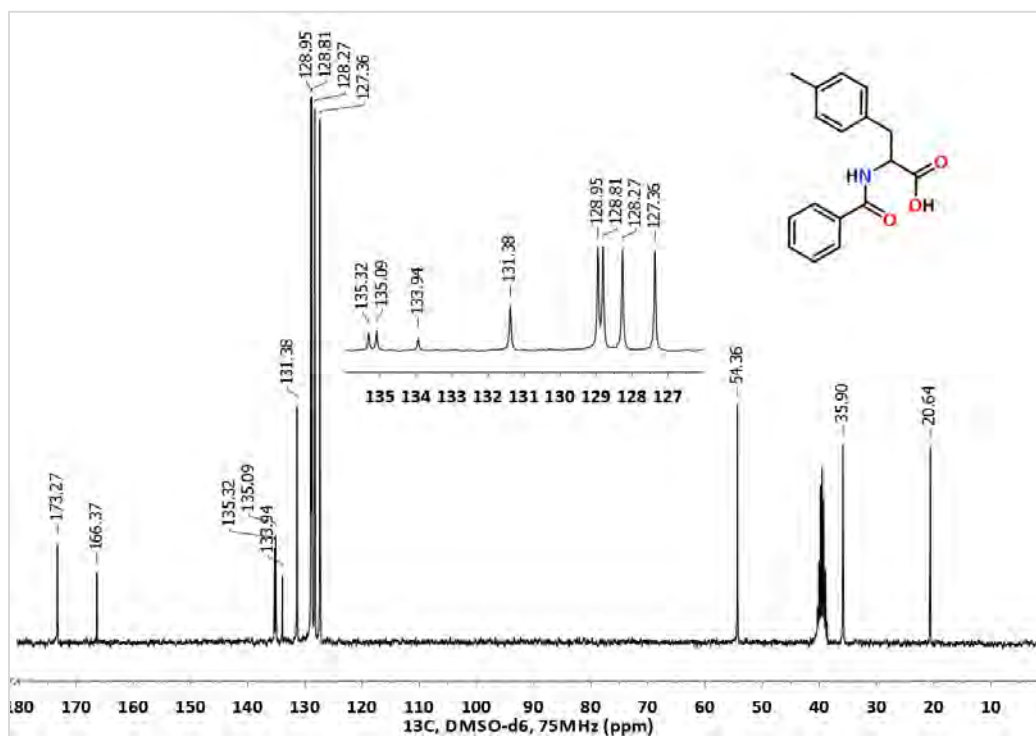
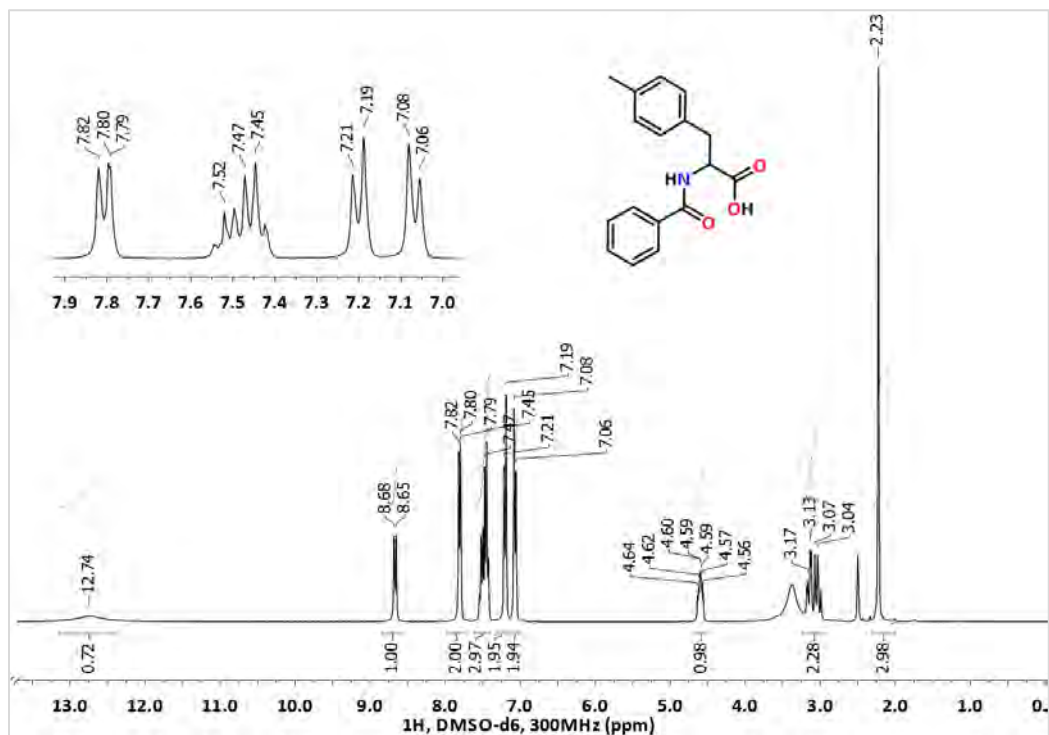


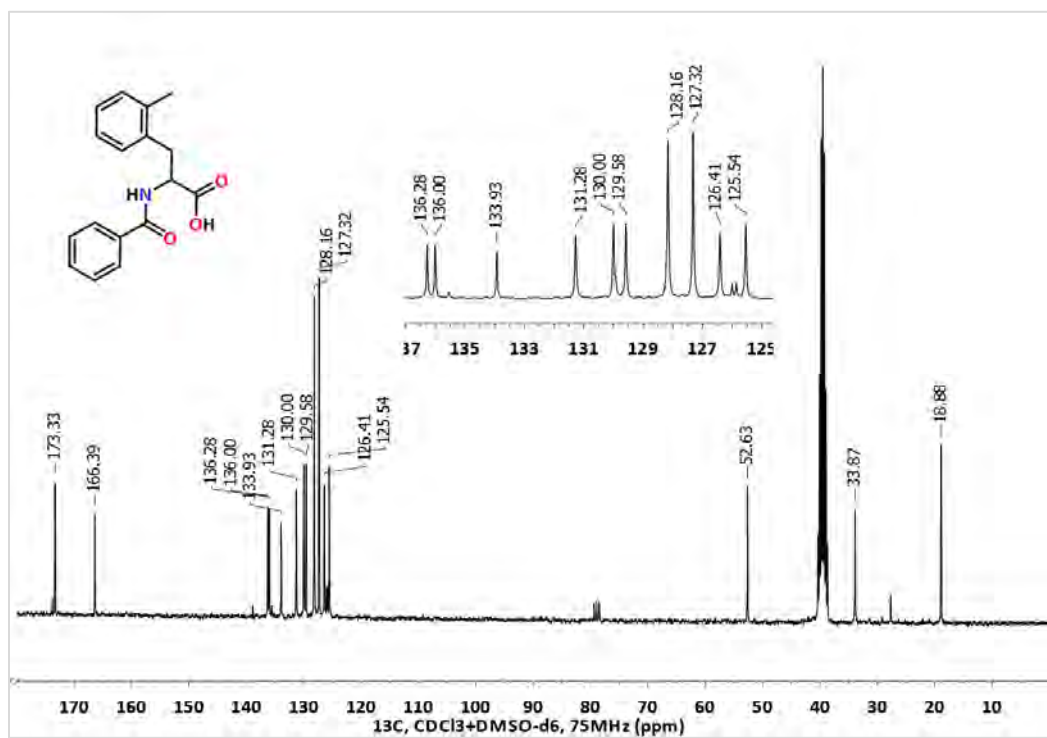
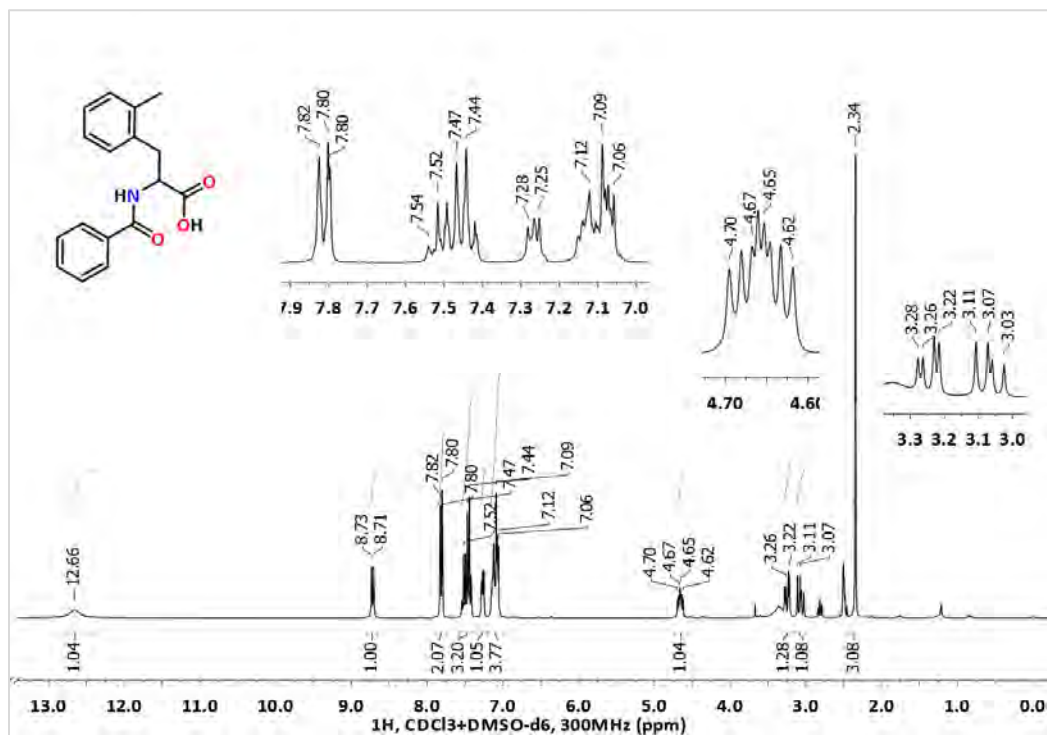
## Ácido 2-benzamido-3-(4-bromofenil)propanoico, 35b



## Ácido 2-benzamido-3-(2-bromofenil)propanoico, 35c

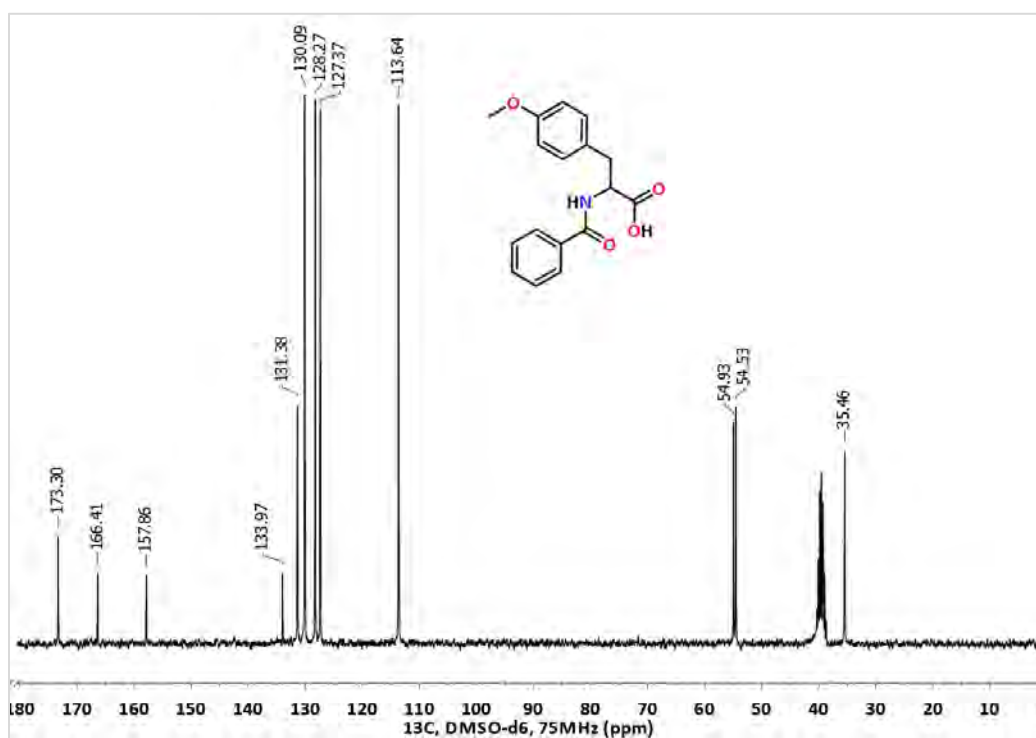
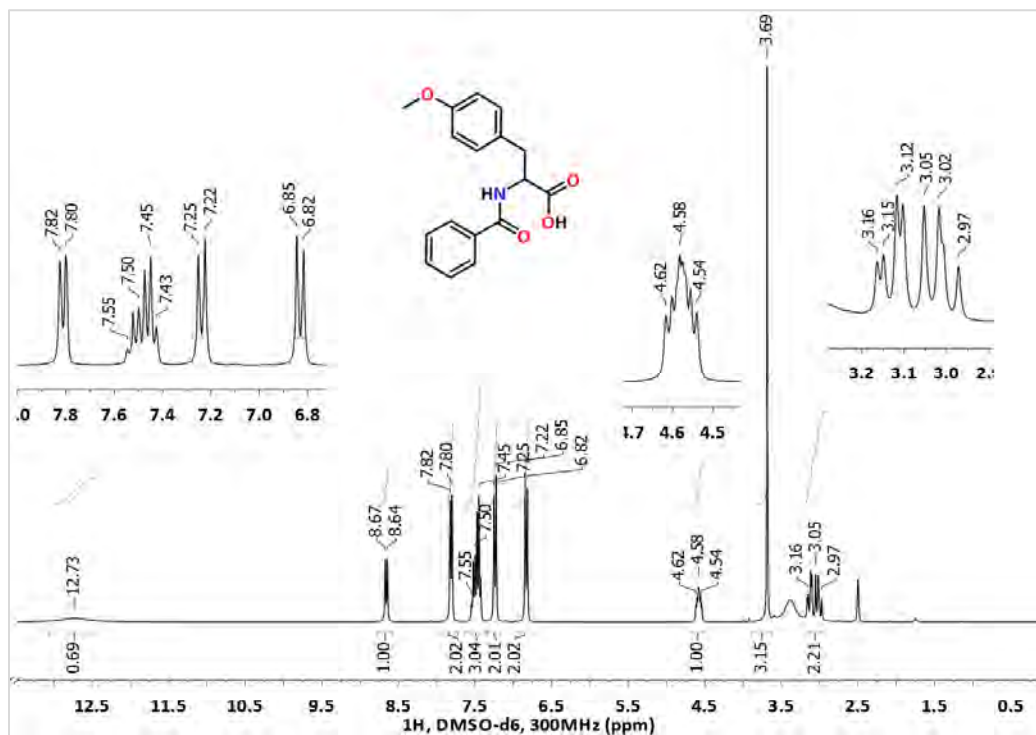


Ácido 2-benzamido-3-(*p*-tolil)propanoico, 35d

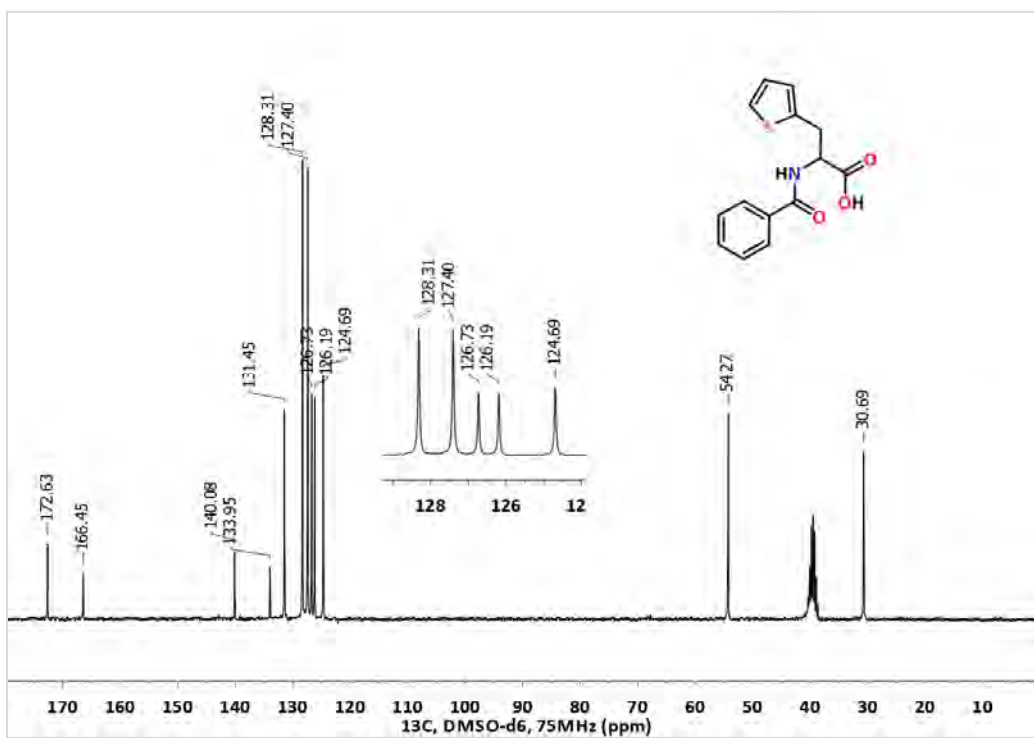
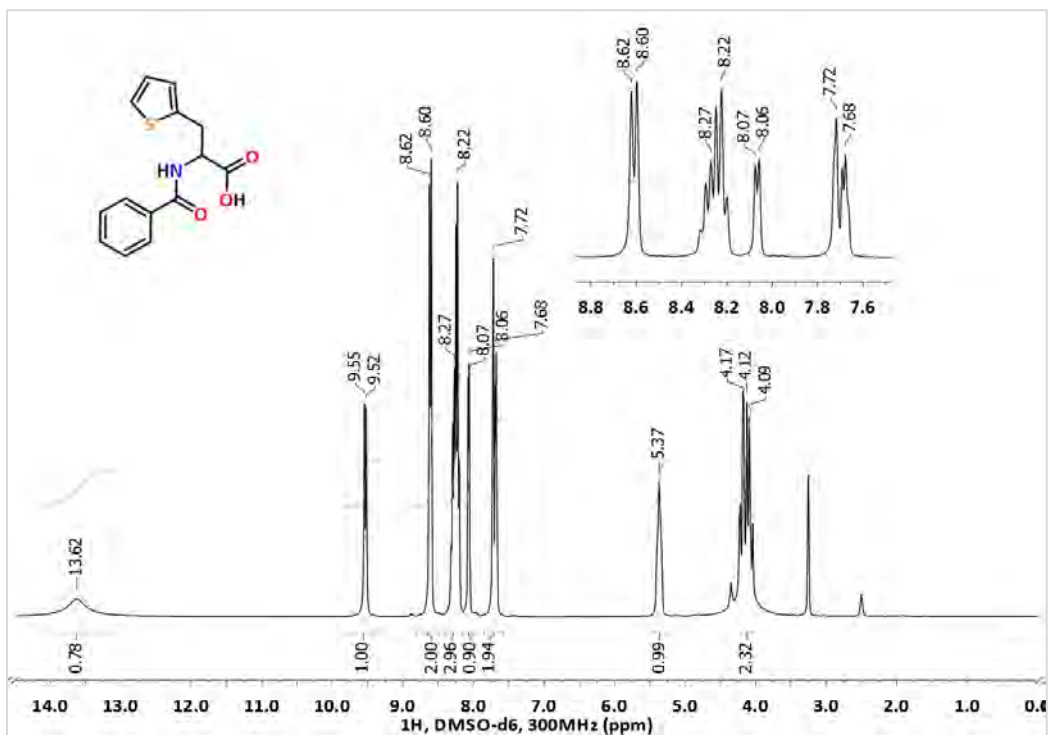
Ácido 2-benzamido-3-(*o*-tolil)propanoico, 35e



## Ácido 2-benzamido-3-(4-metoxifenil)propanoico, 35f

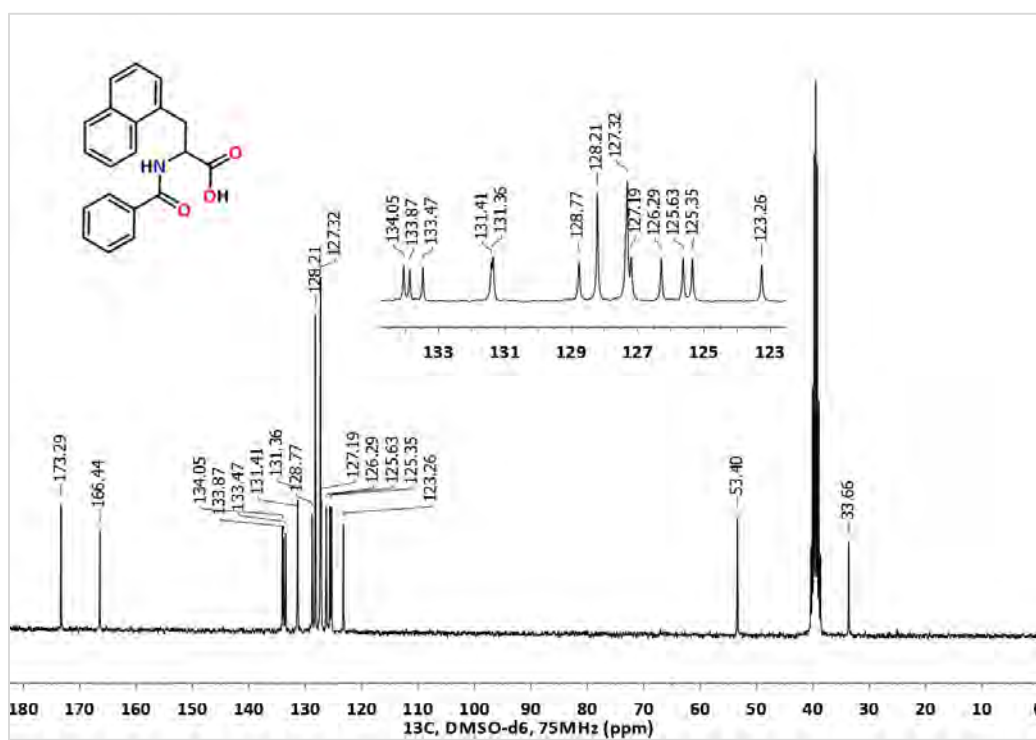
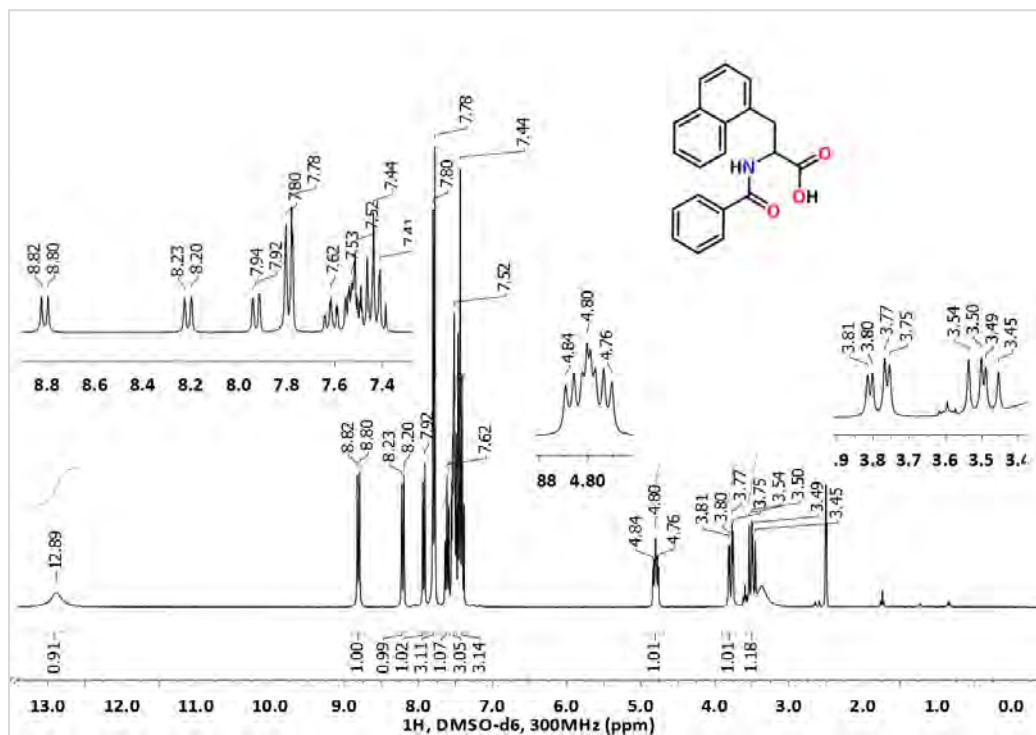


## Ácido 2-benzamido-3-(tiofen-2-il)propanoico, 35g

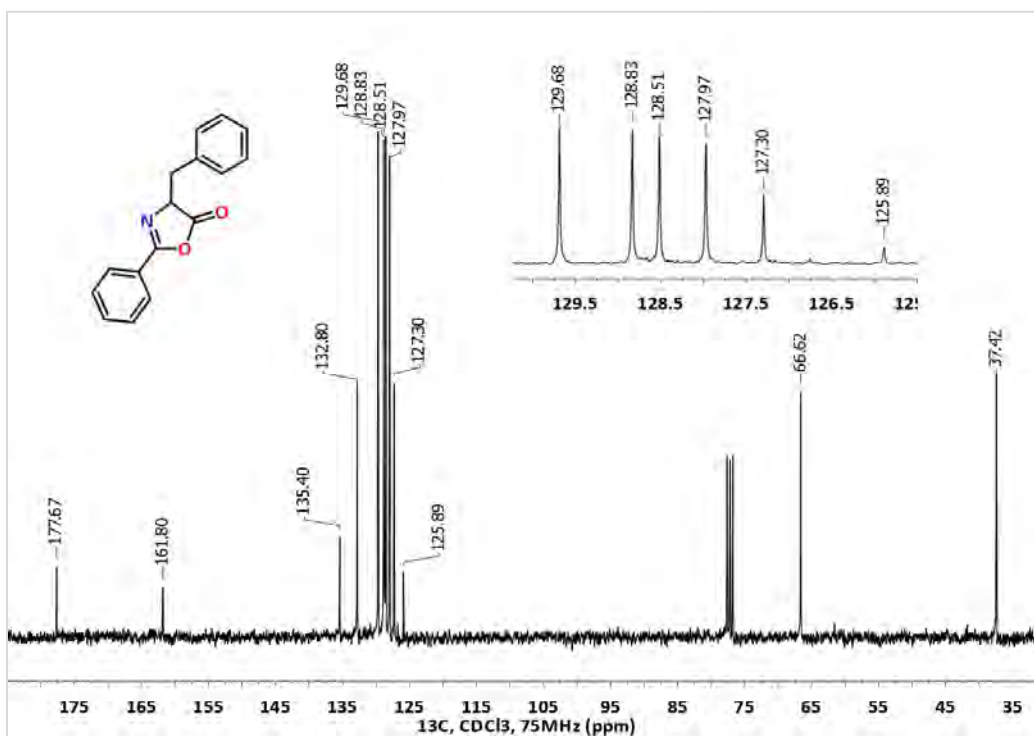
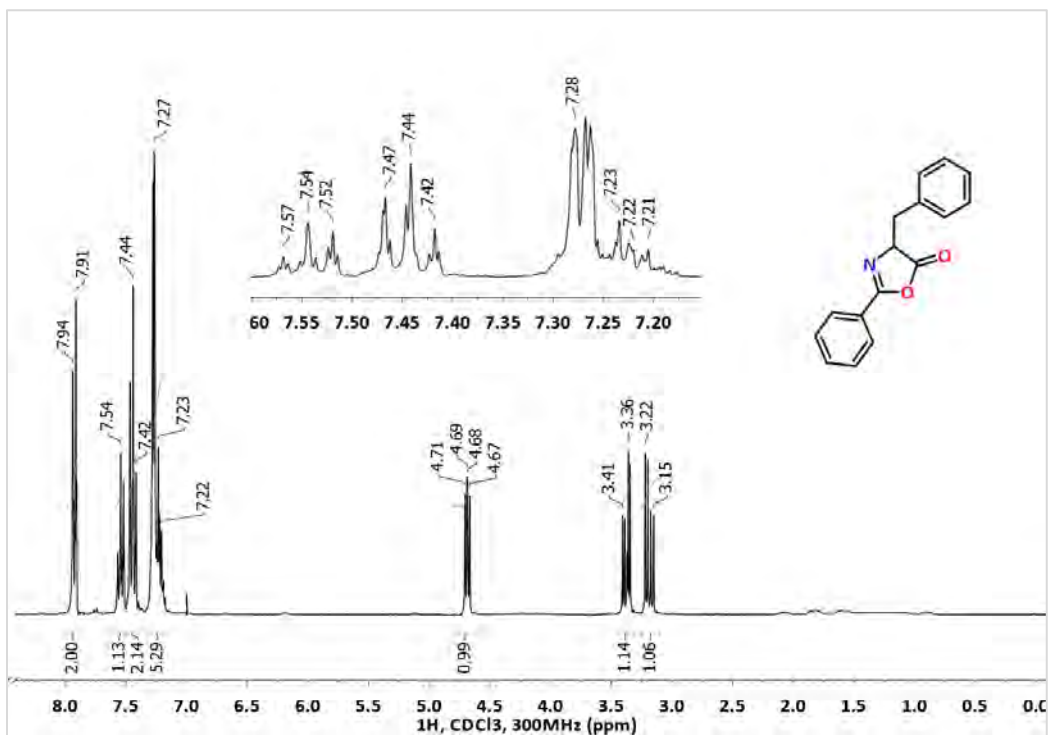




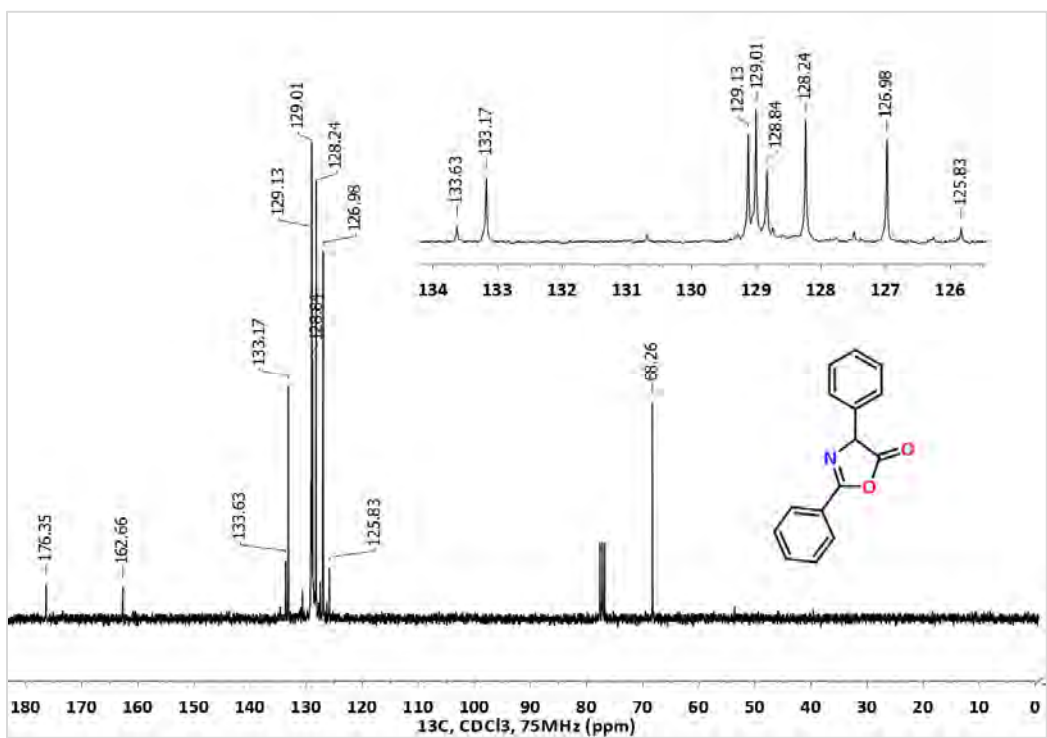
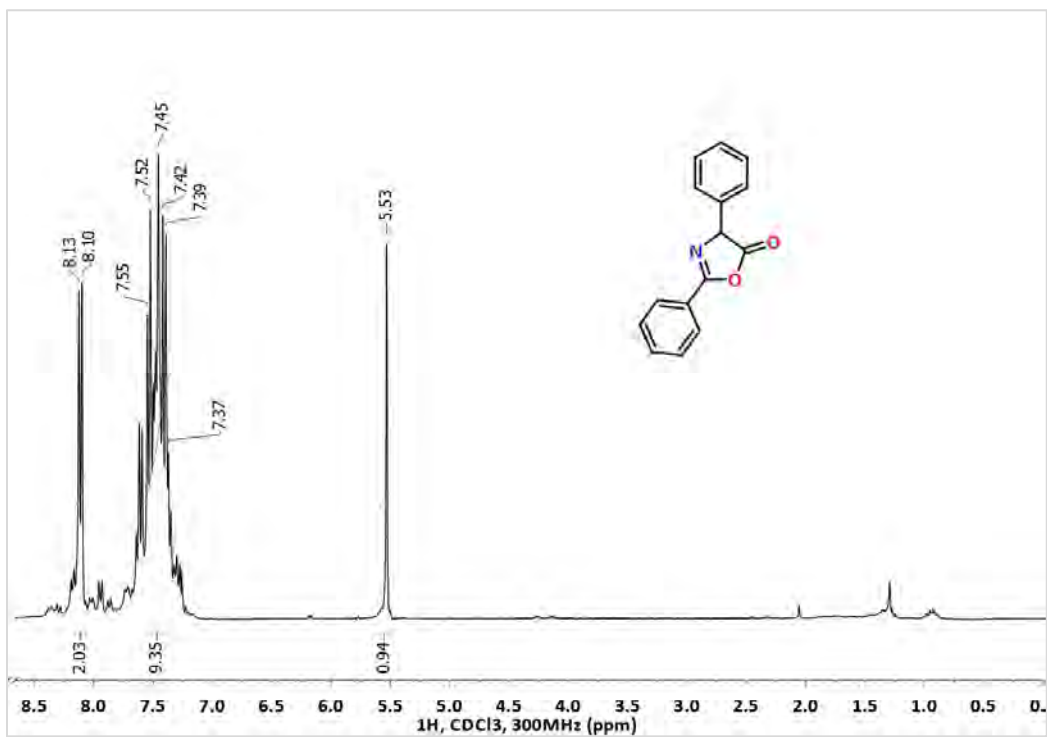
## Ácido 2-benzamido-3-(1-naftil)propanoico, 35h



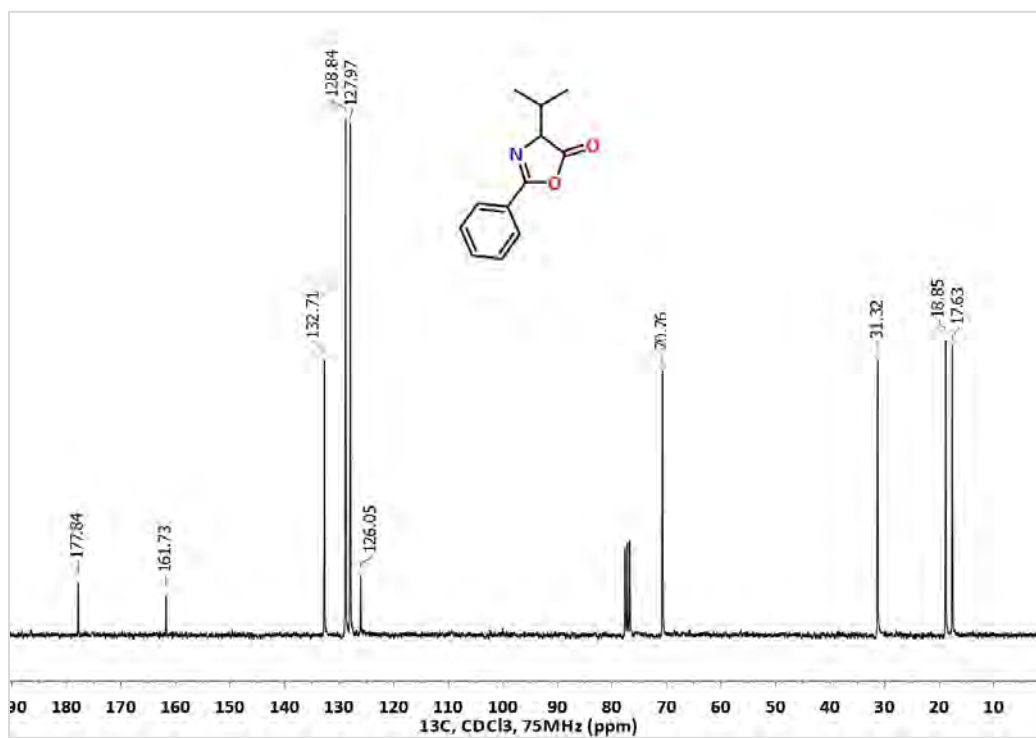
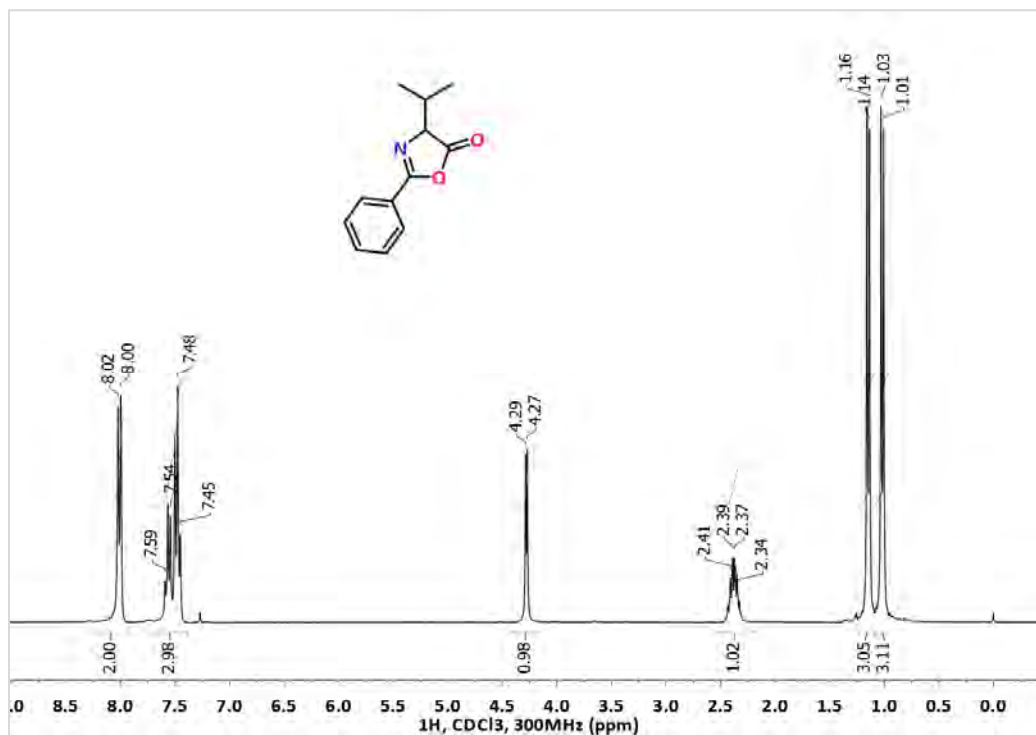
## 4-Bencil-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 36b

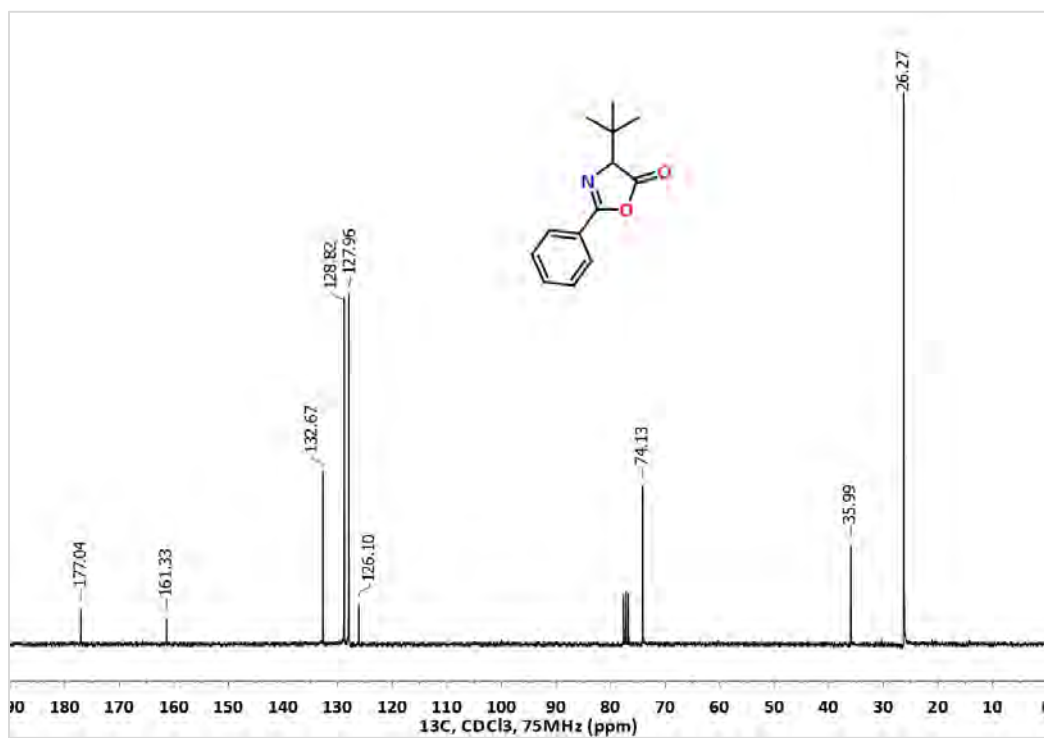
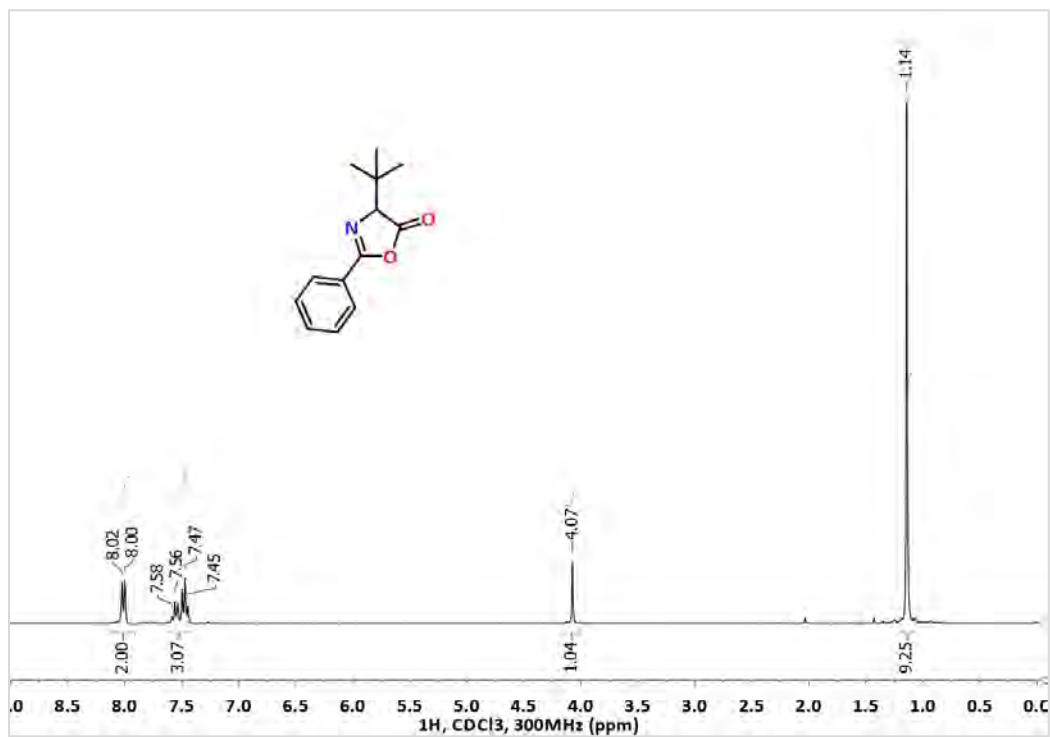


2,4-Difenil-5(4H)-oxazolona, 36c

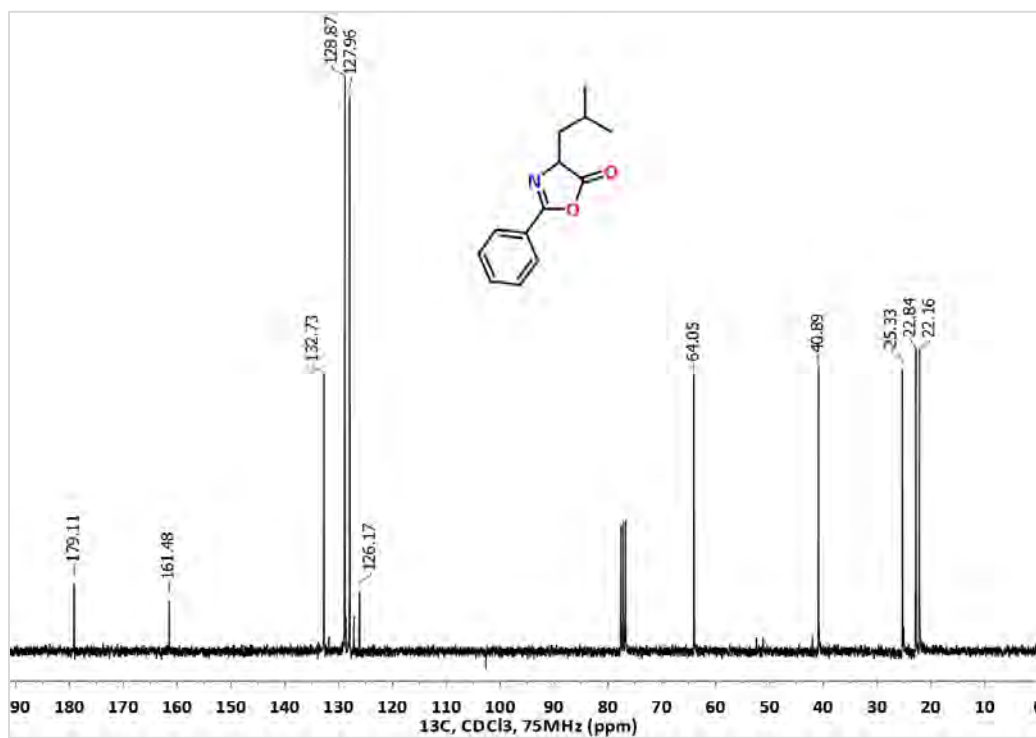
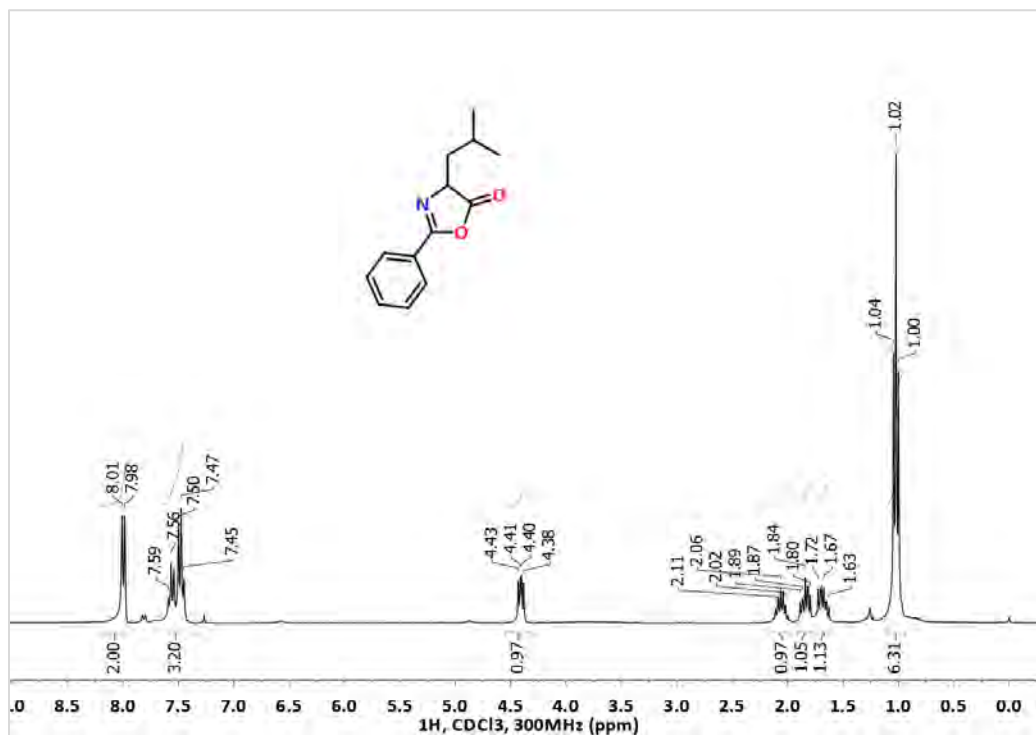


## 4-Isopropil-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 36d

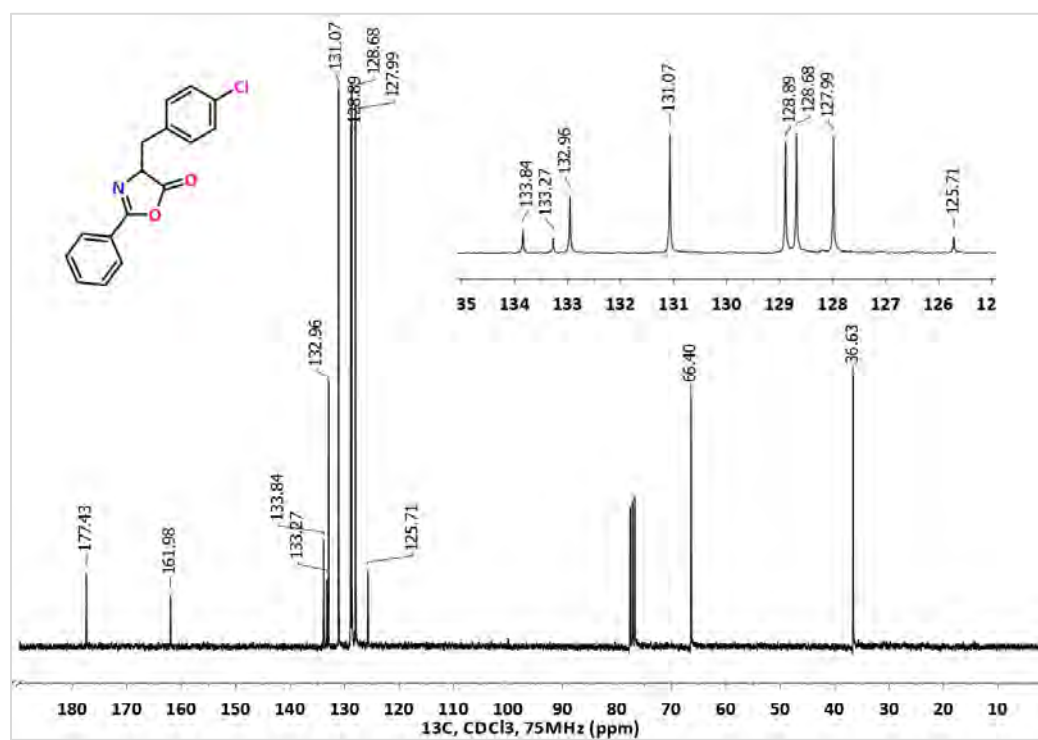
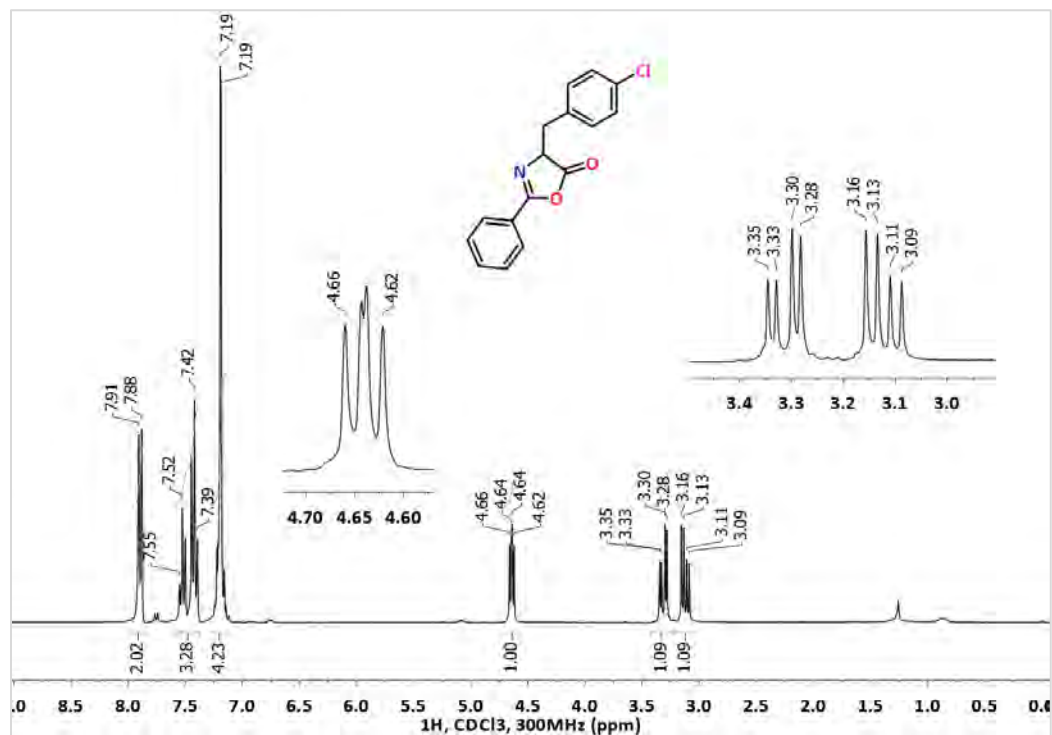


4-(*tert*-Butil)-2-Fenil-5(4*H*)-oxazolona, 36e

## 4-Isobutil-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 36f

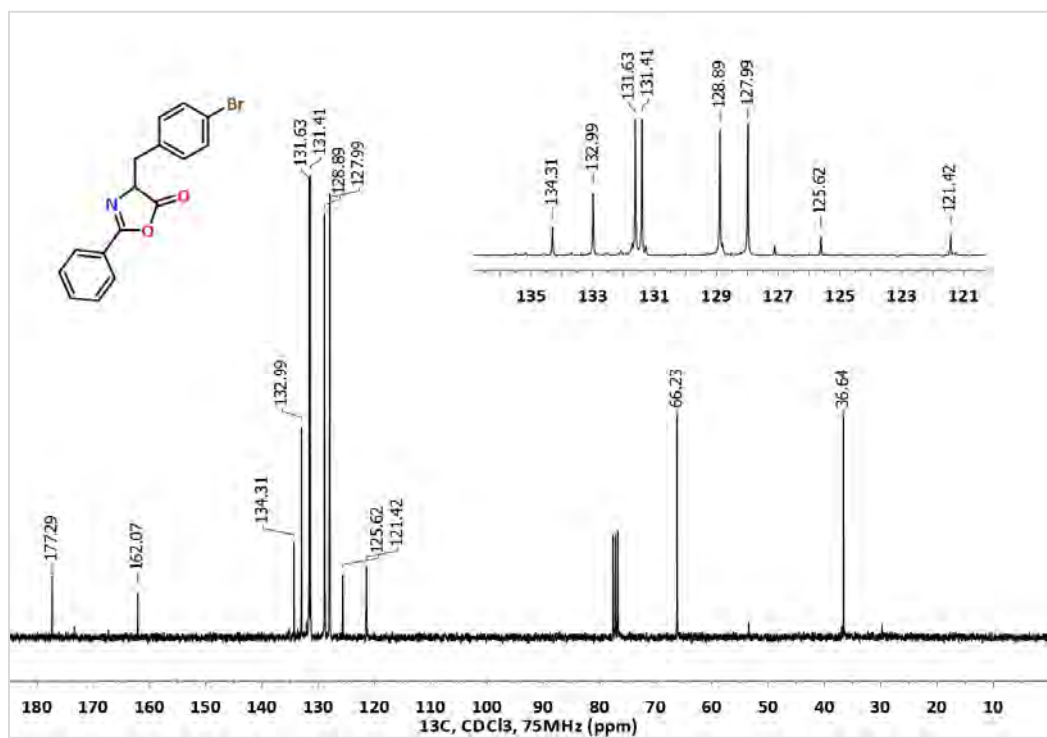
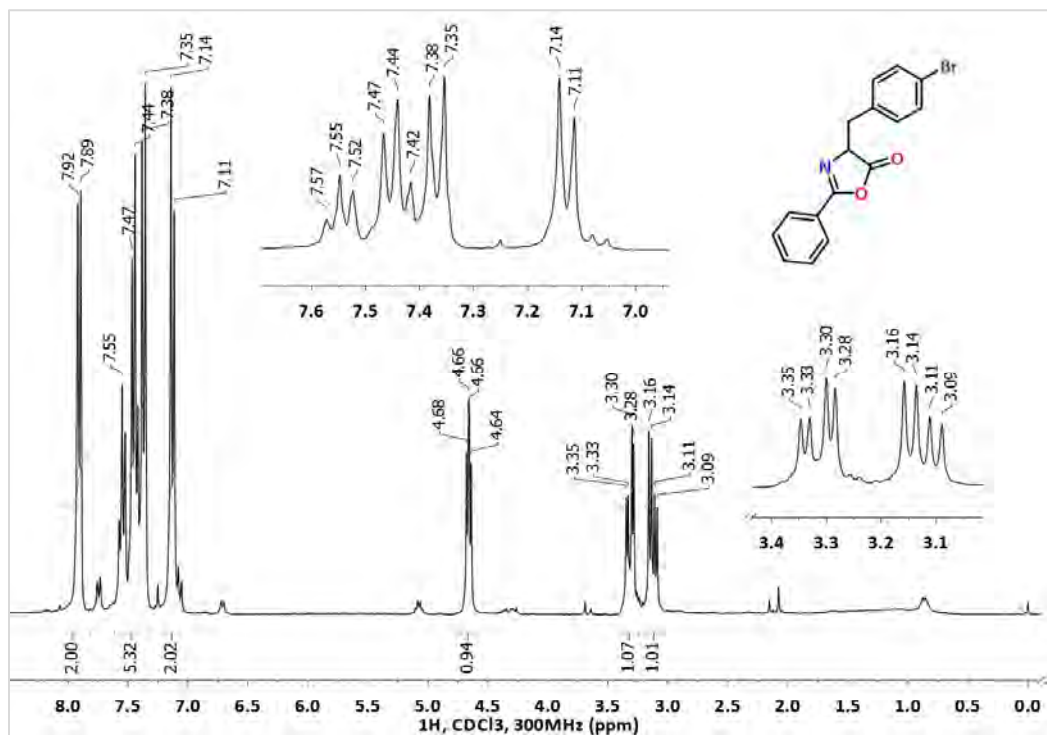


## 4-(4-Clorobencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37a



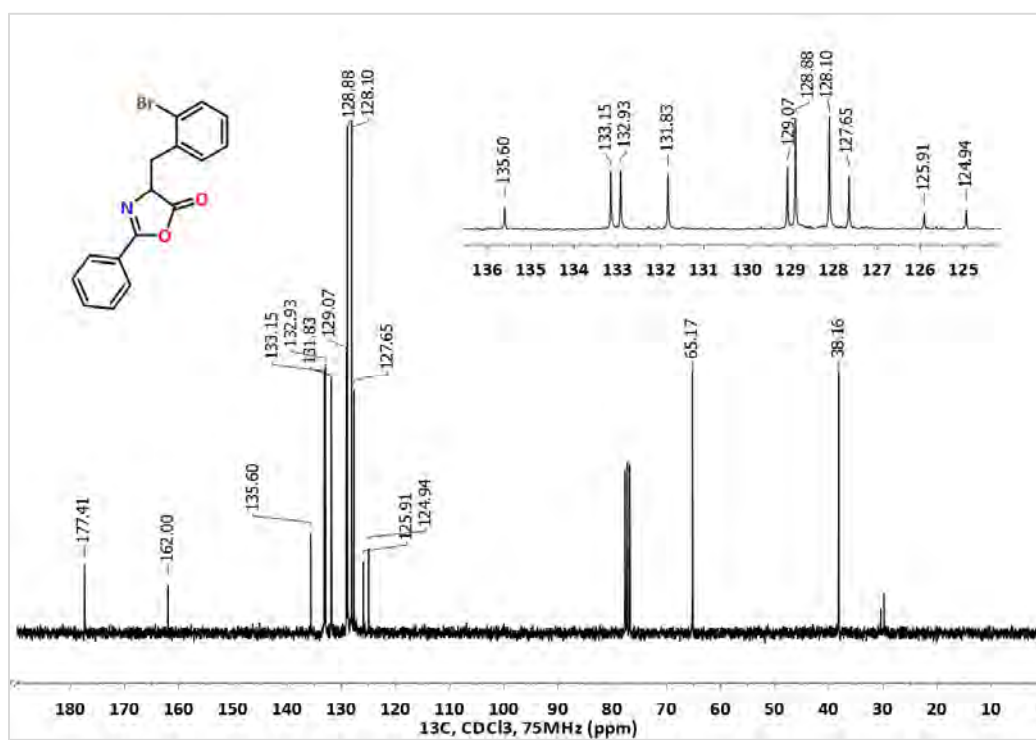
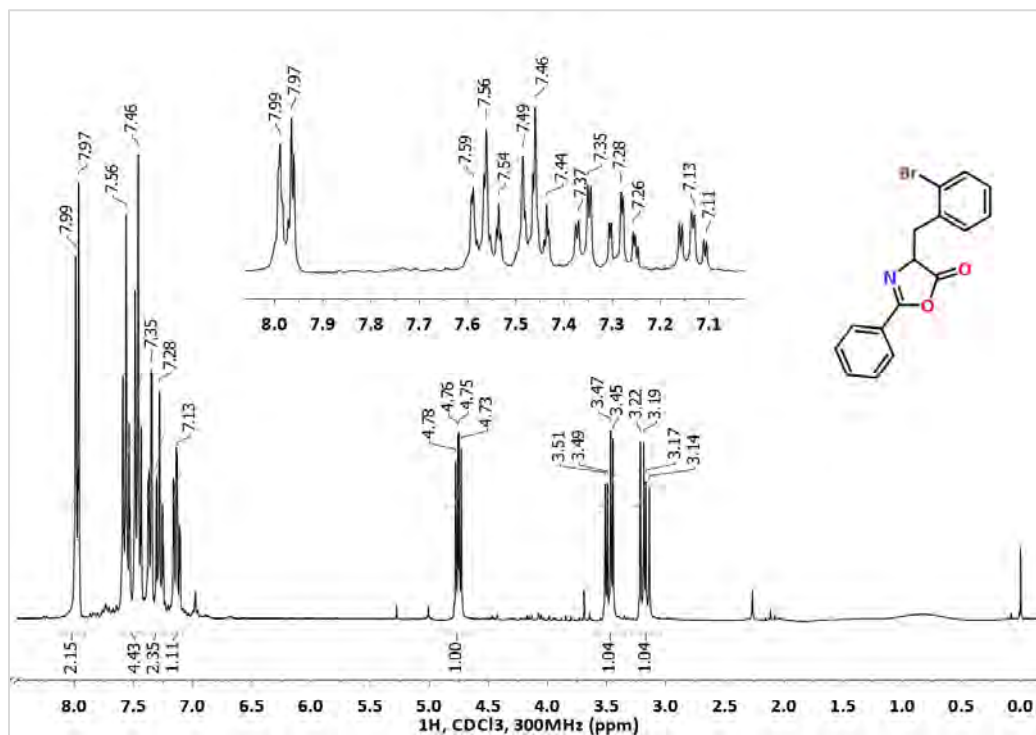


## 4-(4-Bromobencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37b

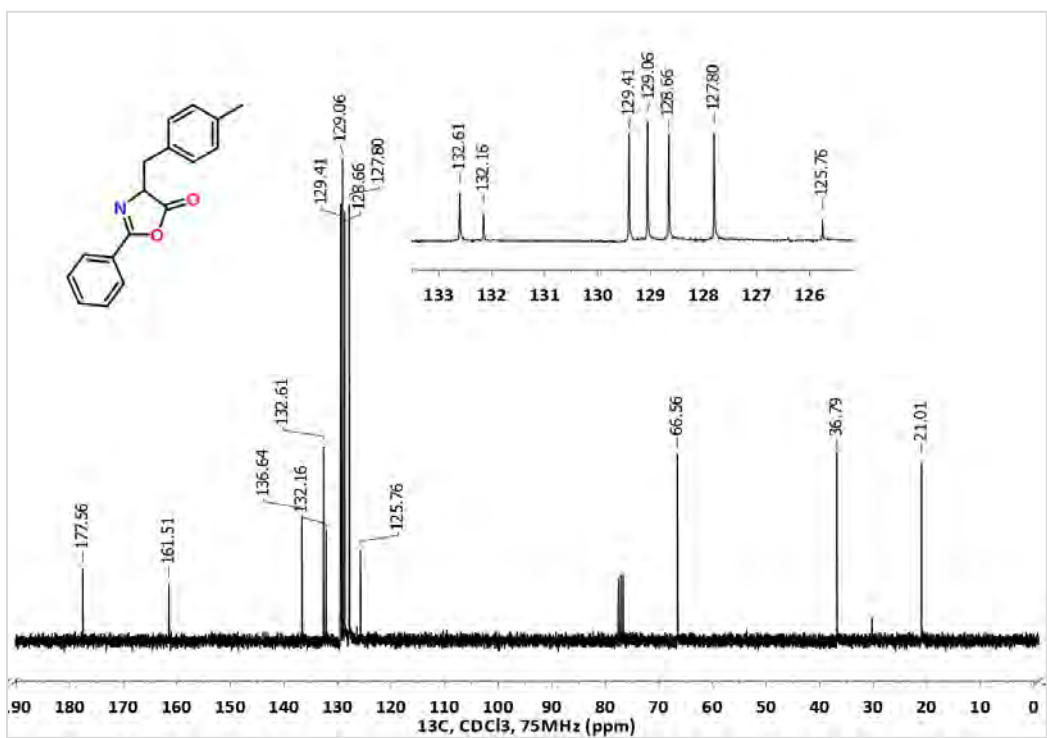
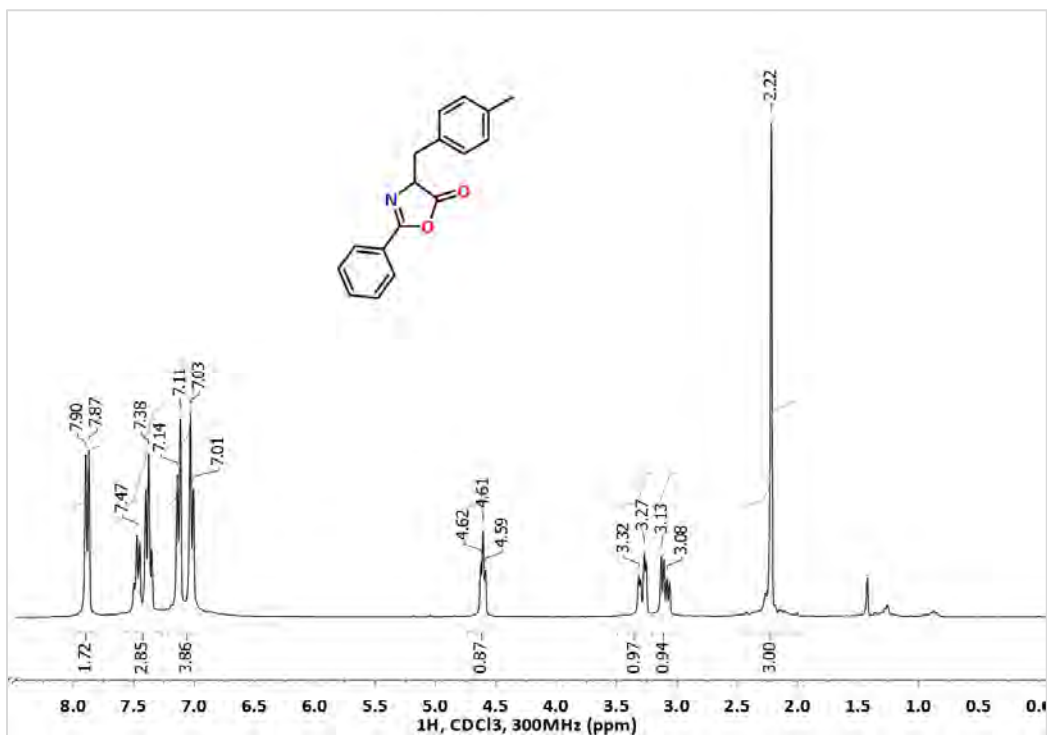




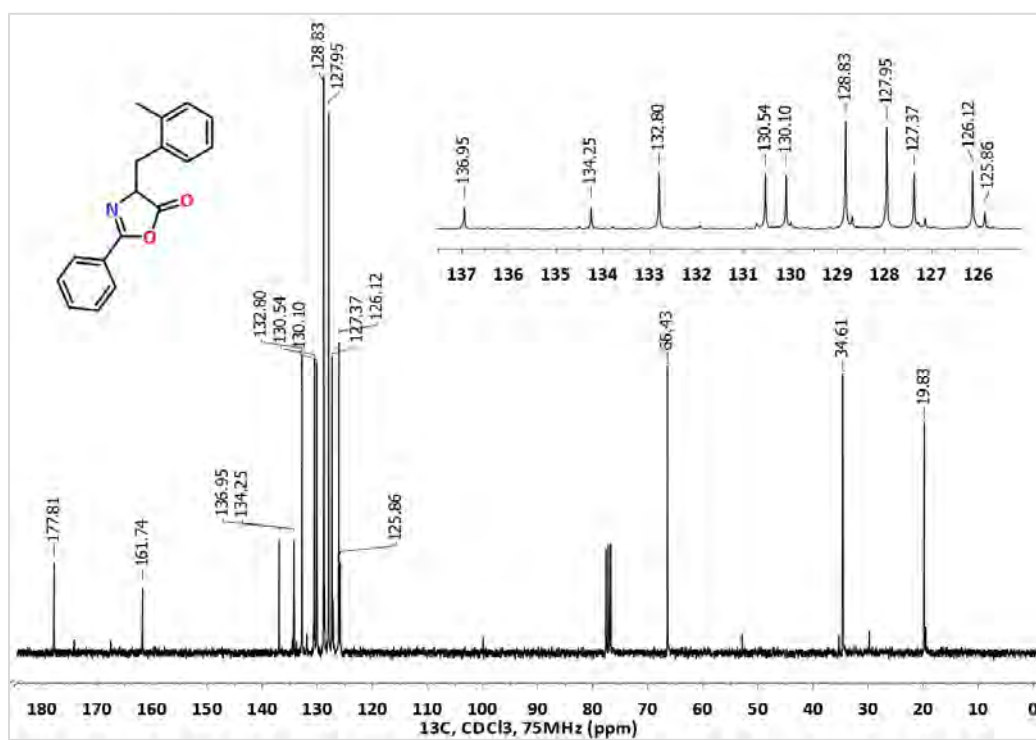
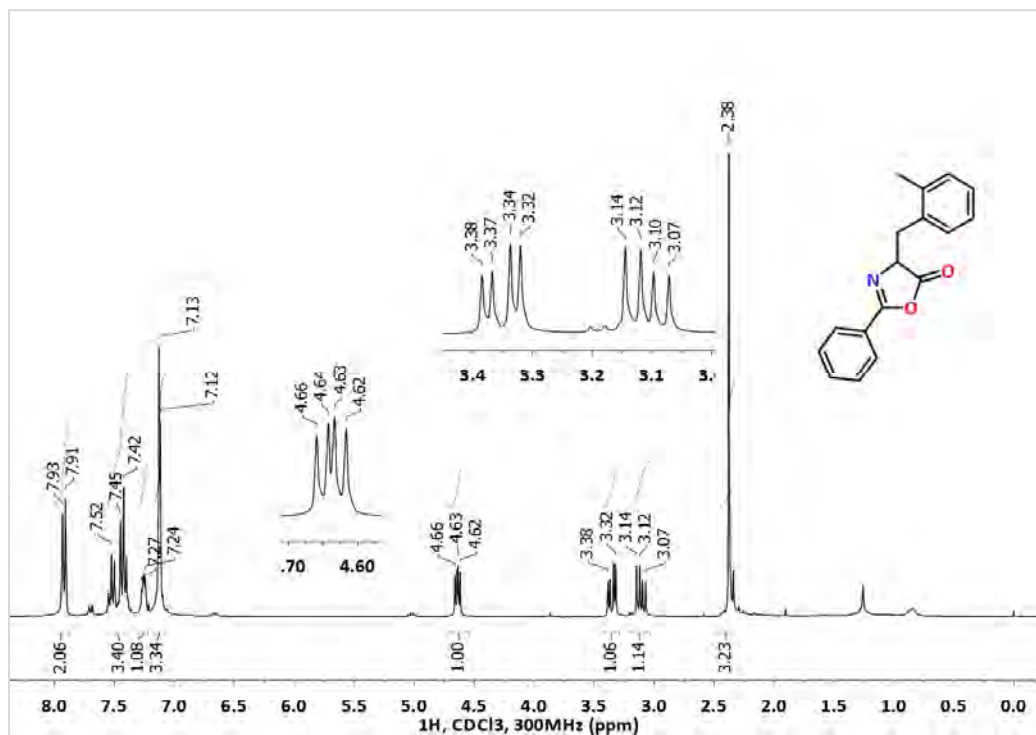
## 4-(2-Bromobencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37c



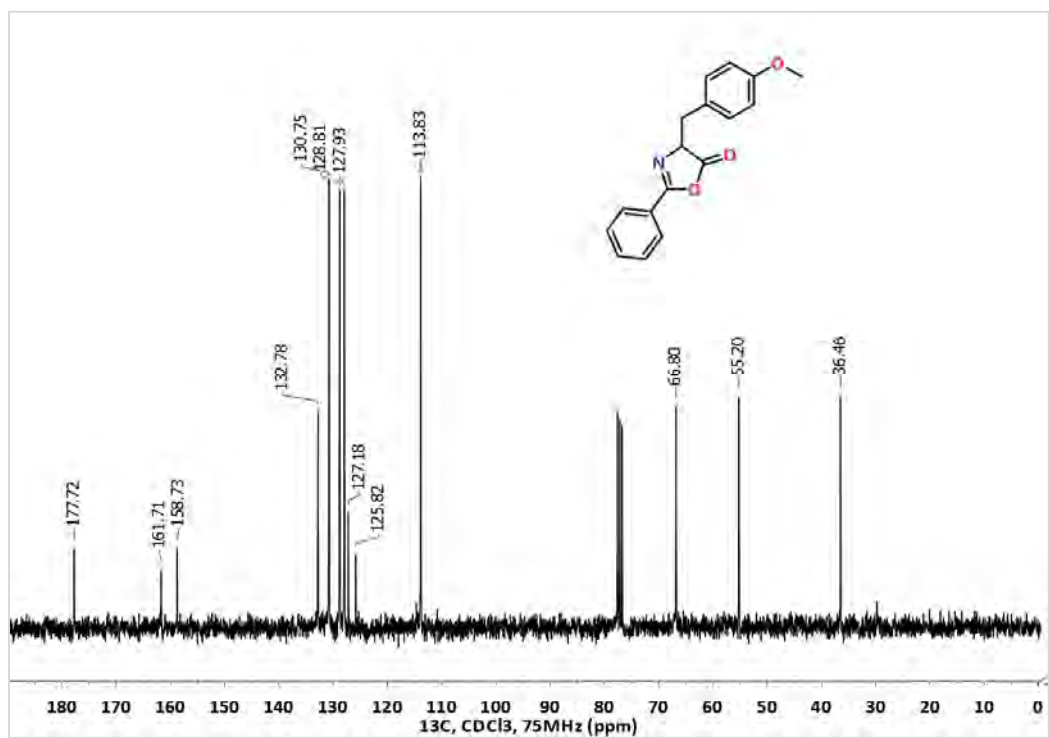
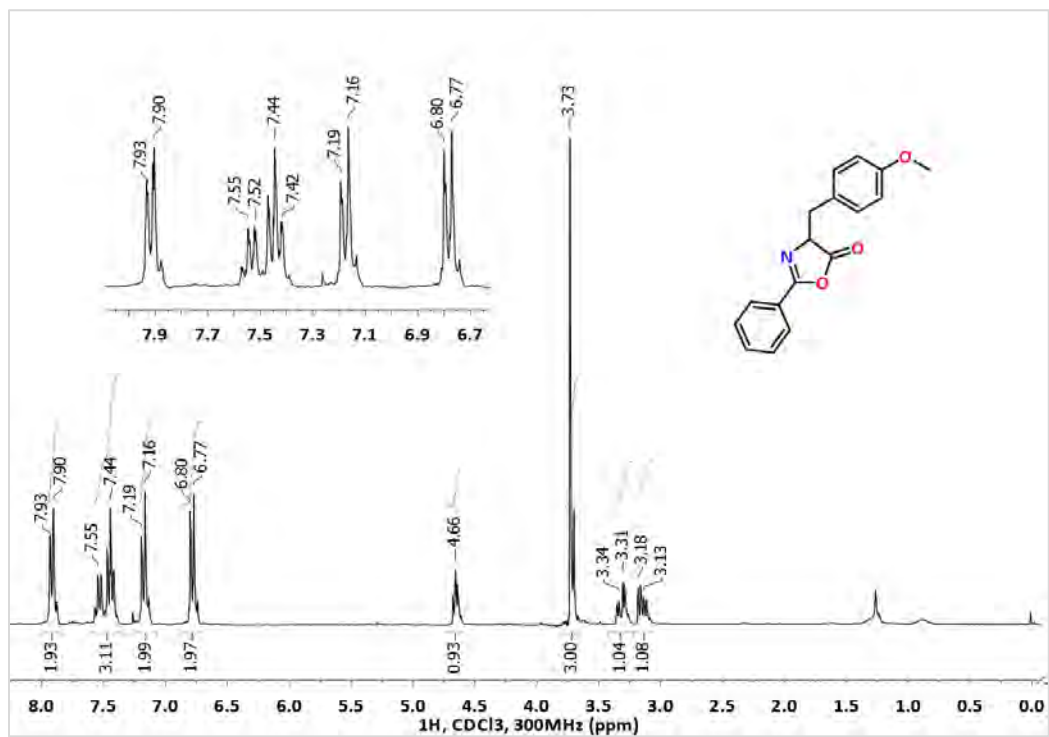
4-(4-Metilbencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37d



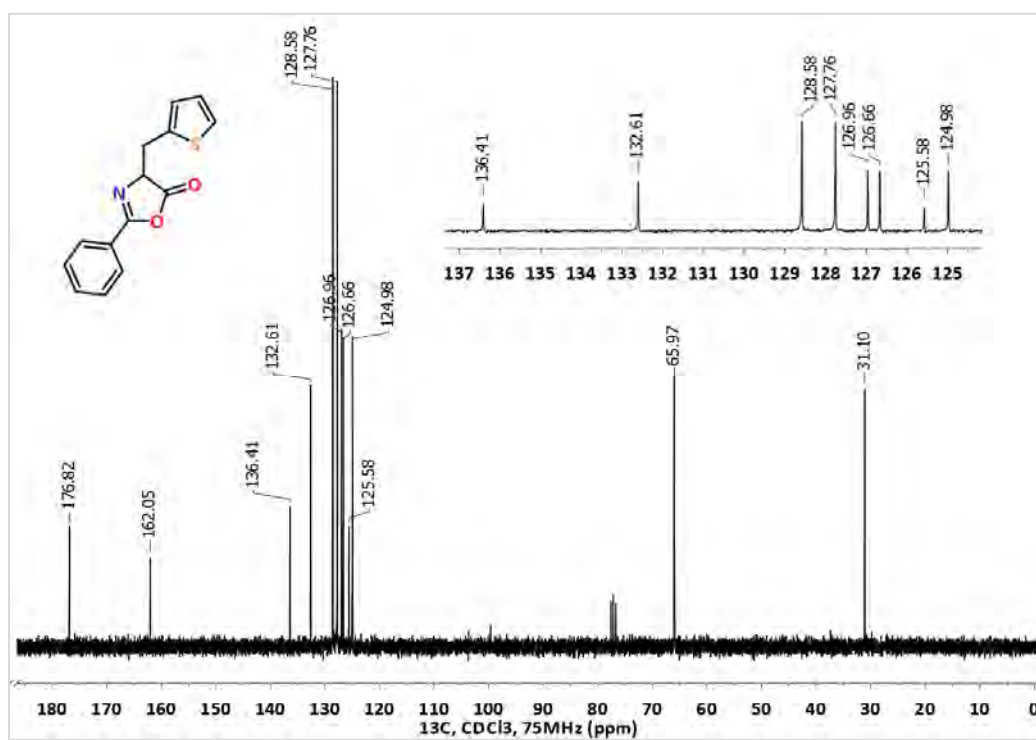
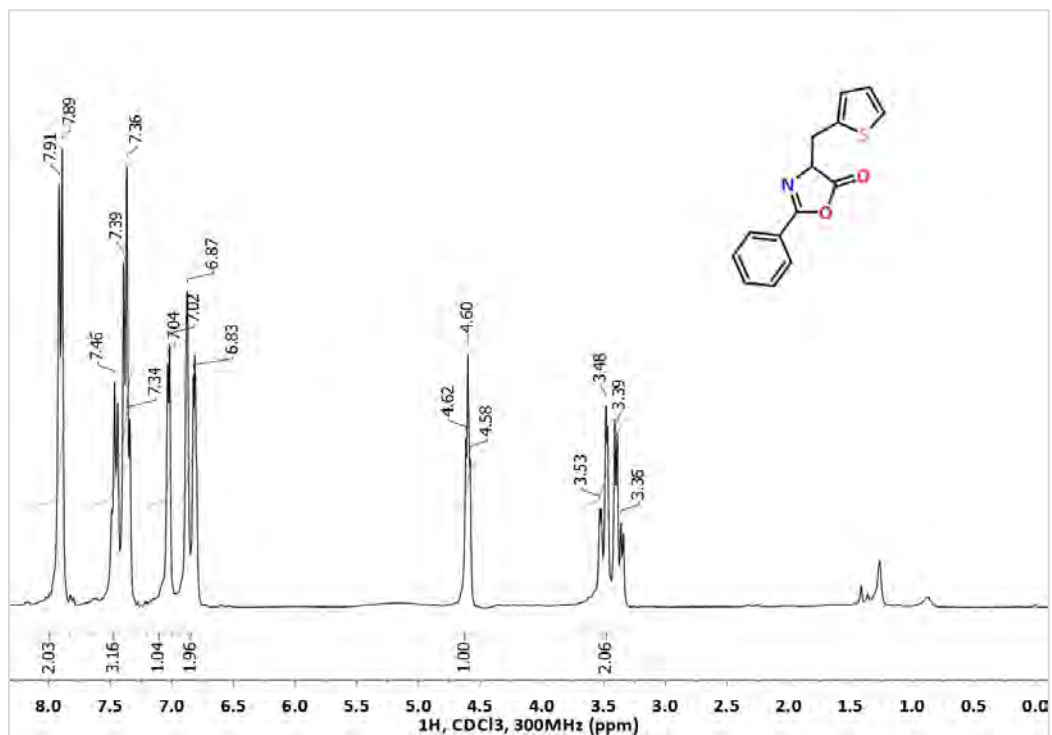
## 4-(2-Metilbencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37e



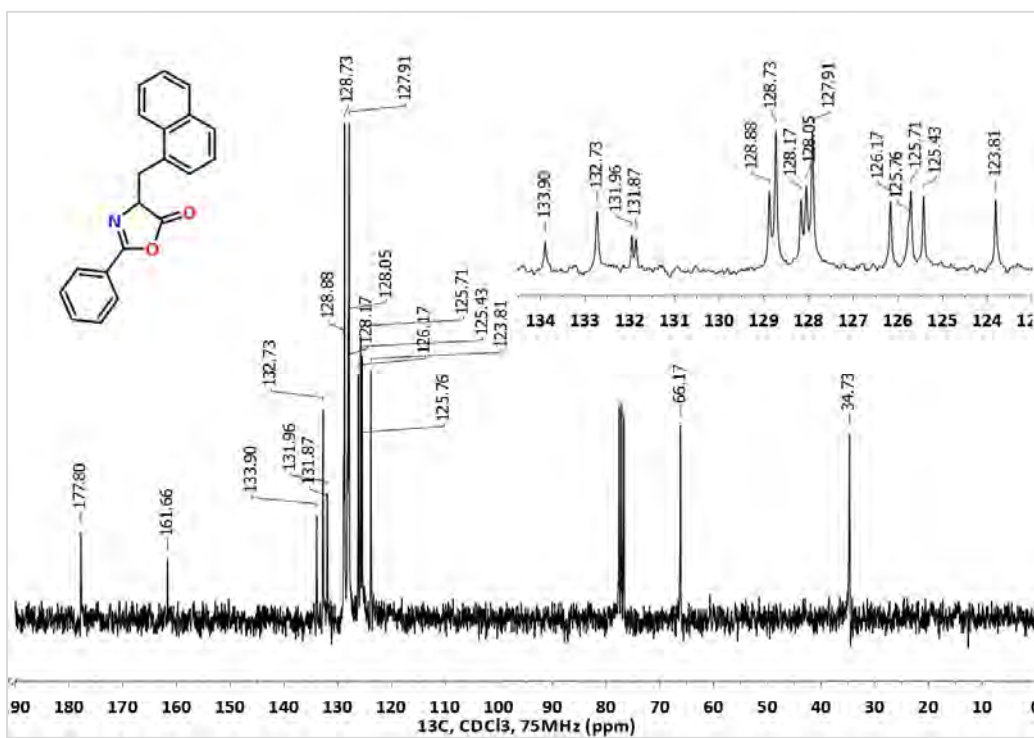
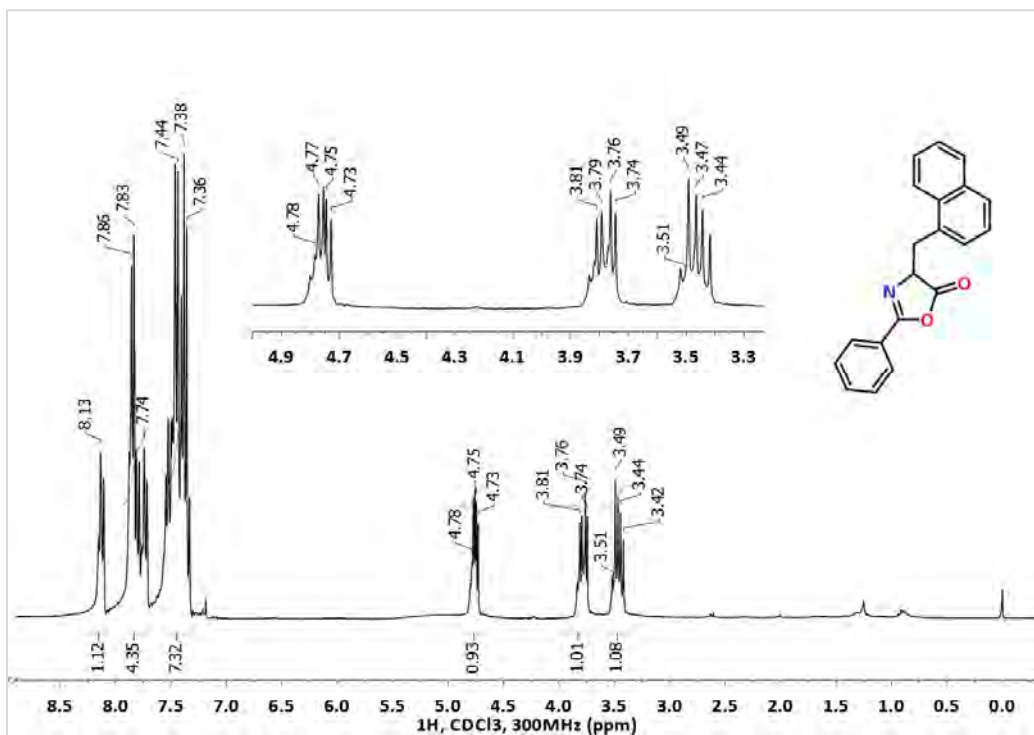
## 4-(4-Metoxibencil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37f



## 2-Fenil-4-(tiofen-2-ilmetil)-5(4H)-oxazolona, 37g

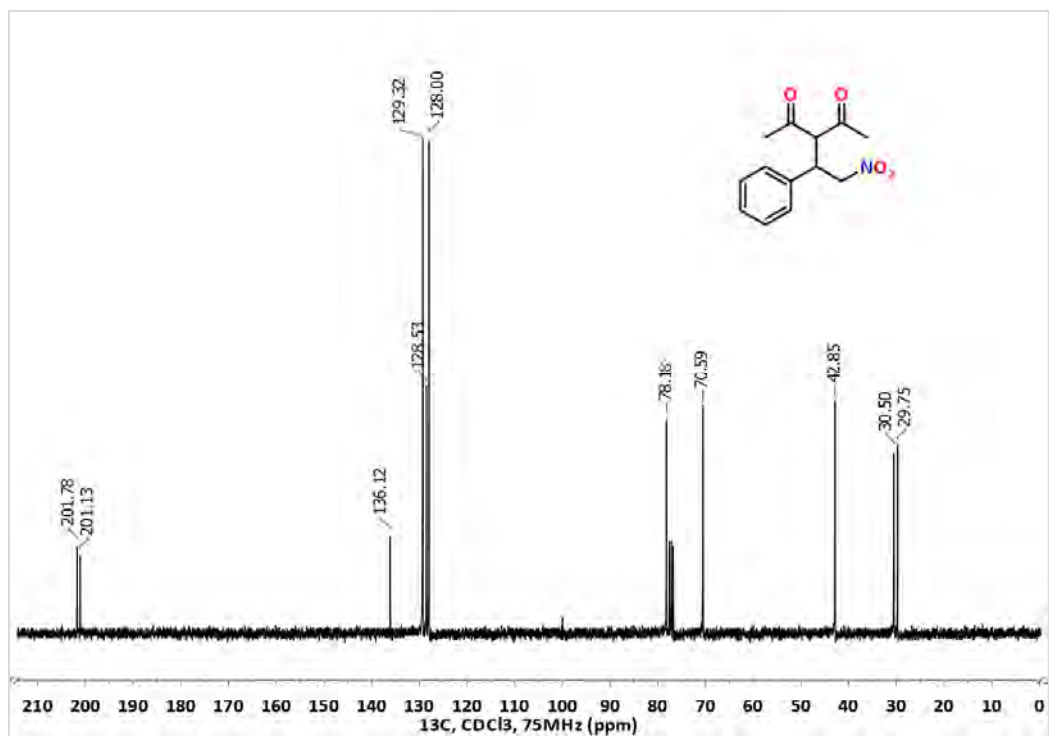
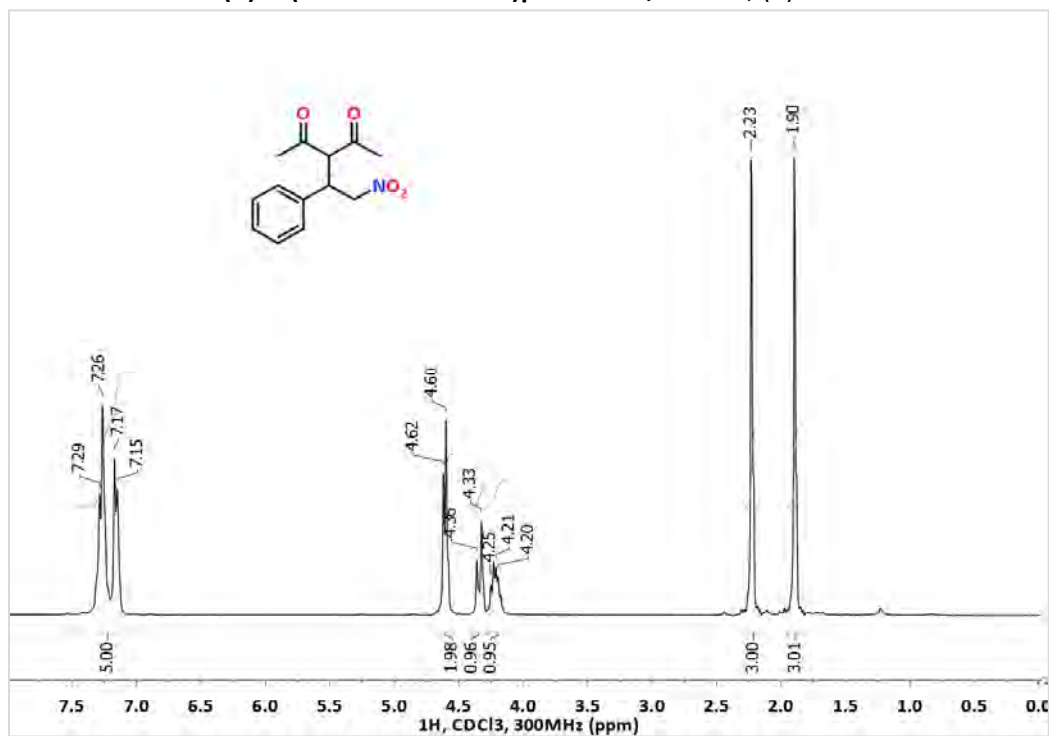


## 4-(Naft-1-ilmetil)-2-fenil-5(4H)-oxazolona, 37h

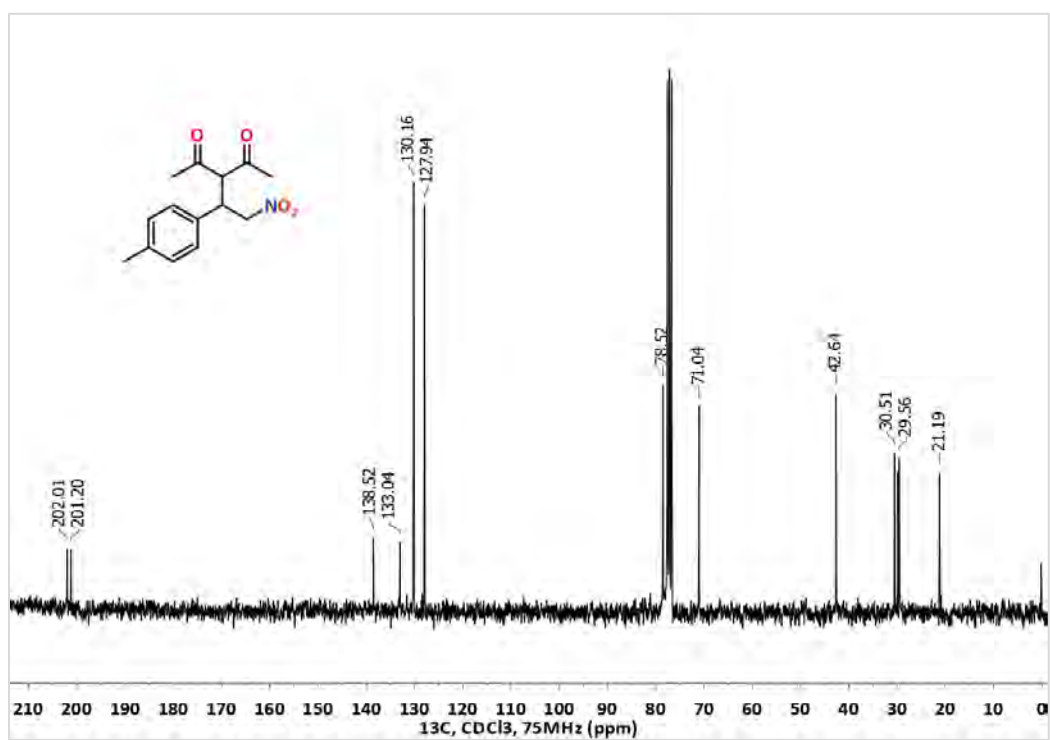
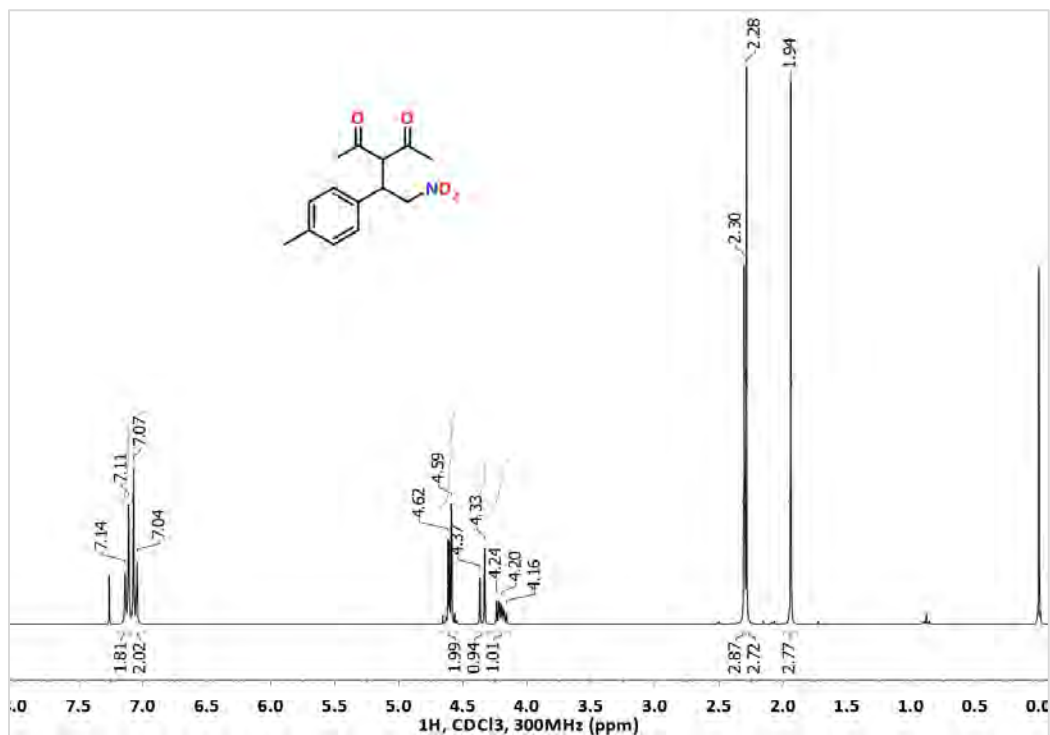


## 7.6. Compuestos 38-59 (Productos Michael)

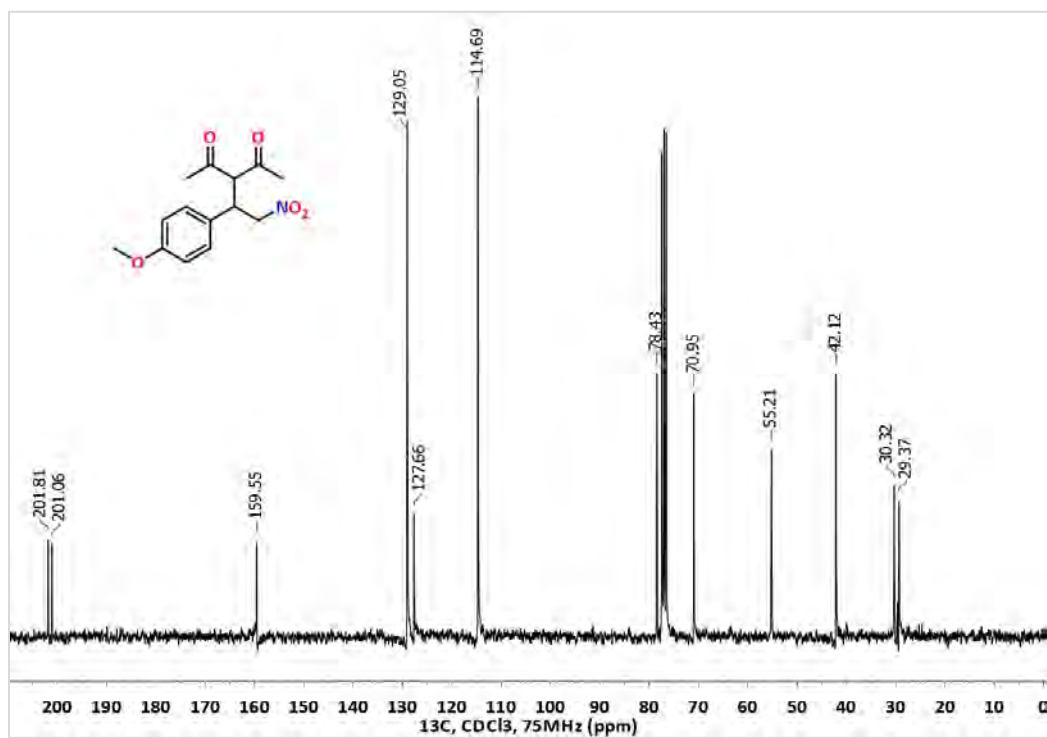
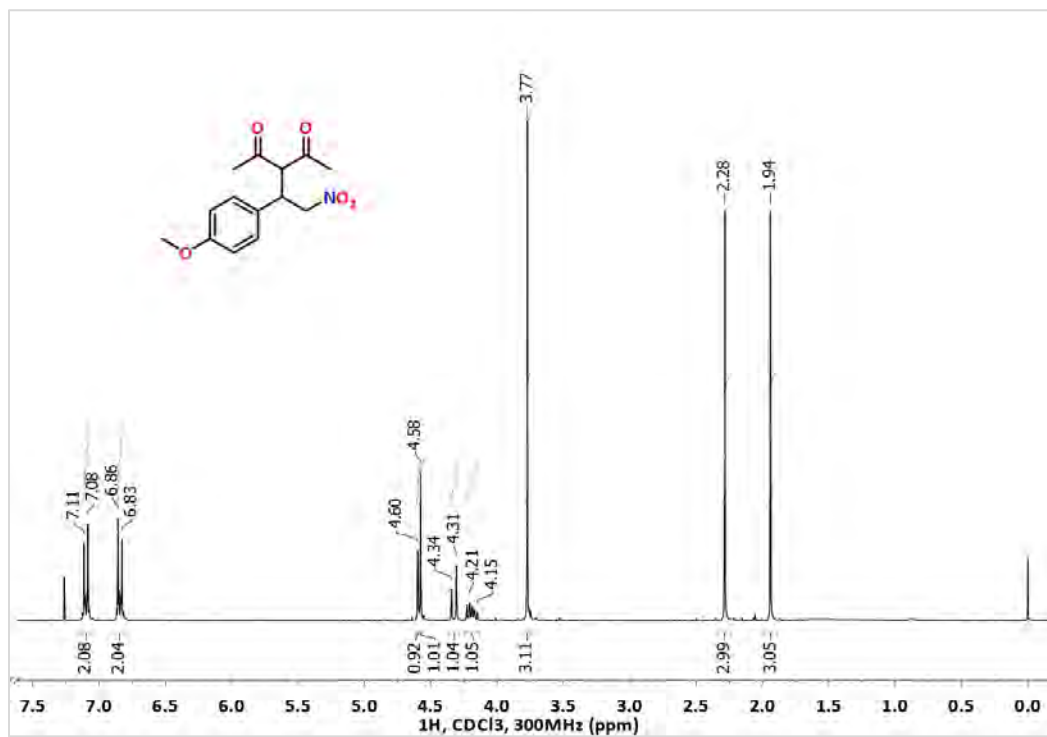
(*R*)-3-(2-Nitro-1-feniletil)pentano-2,4-diona, (*R*)-38

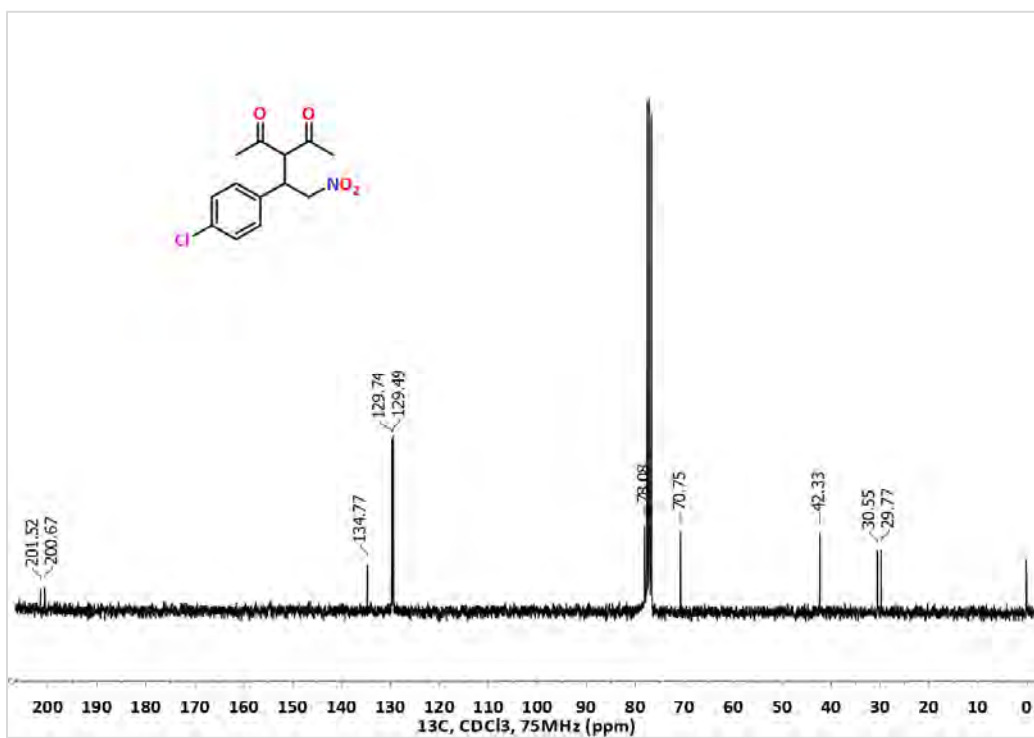
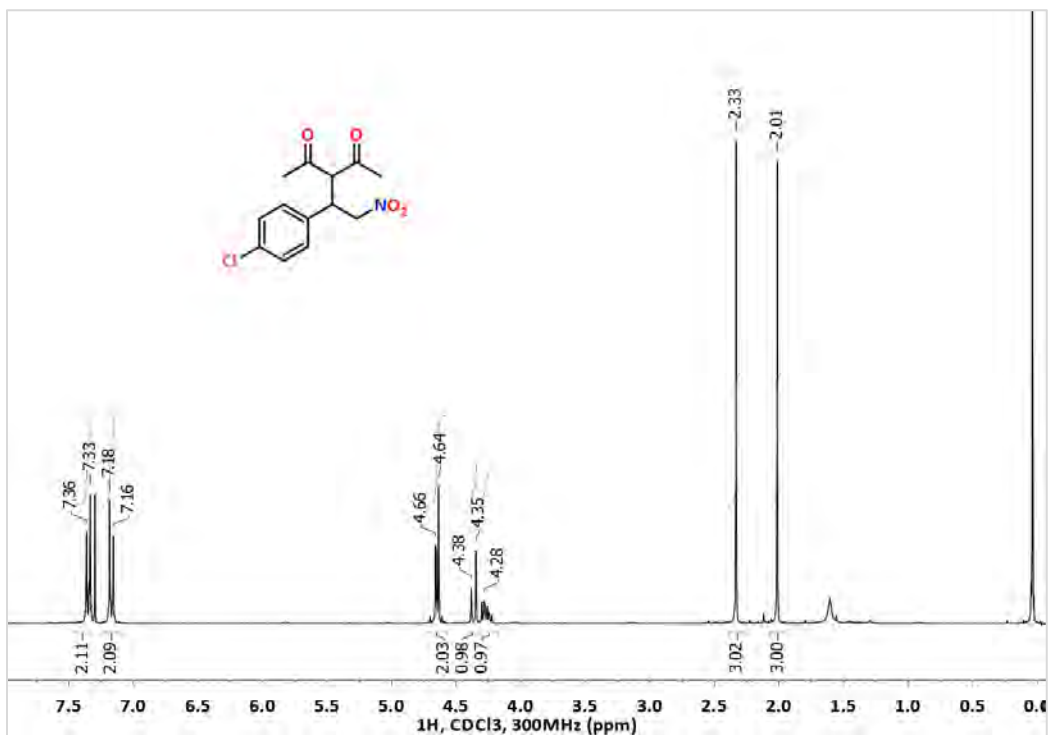


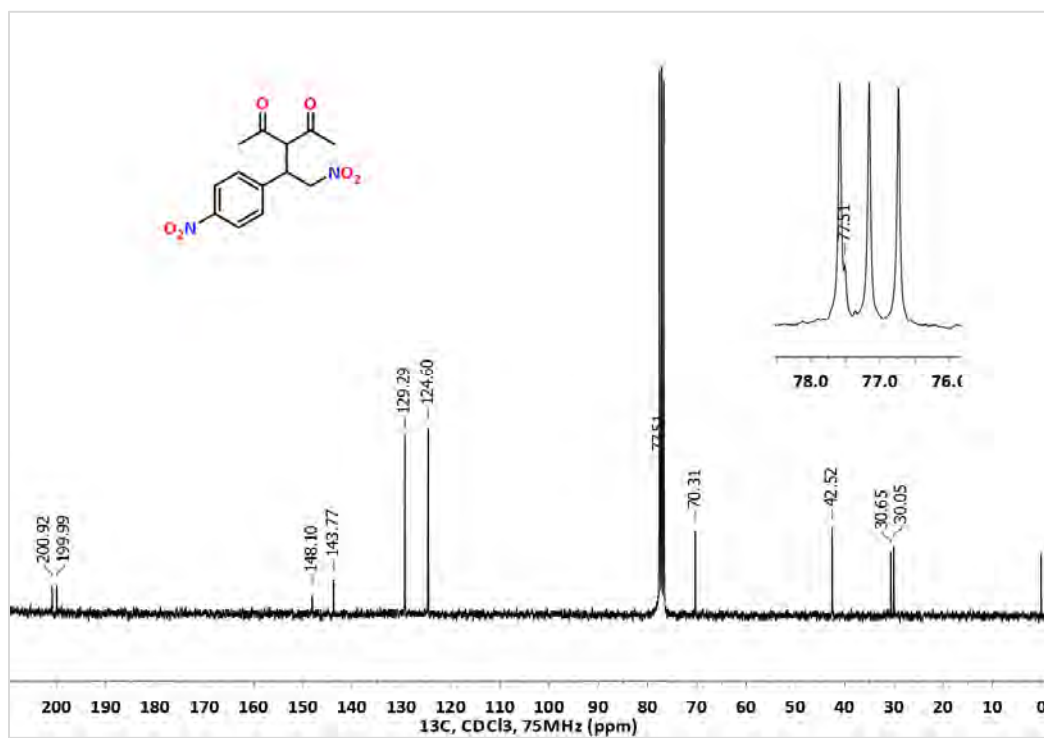
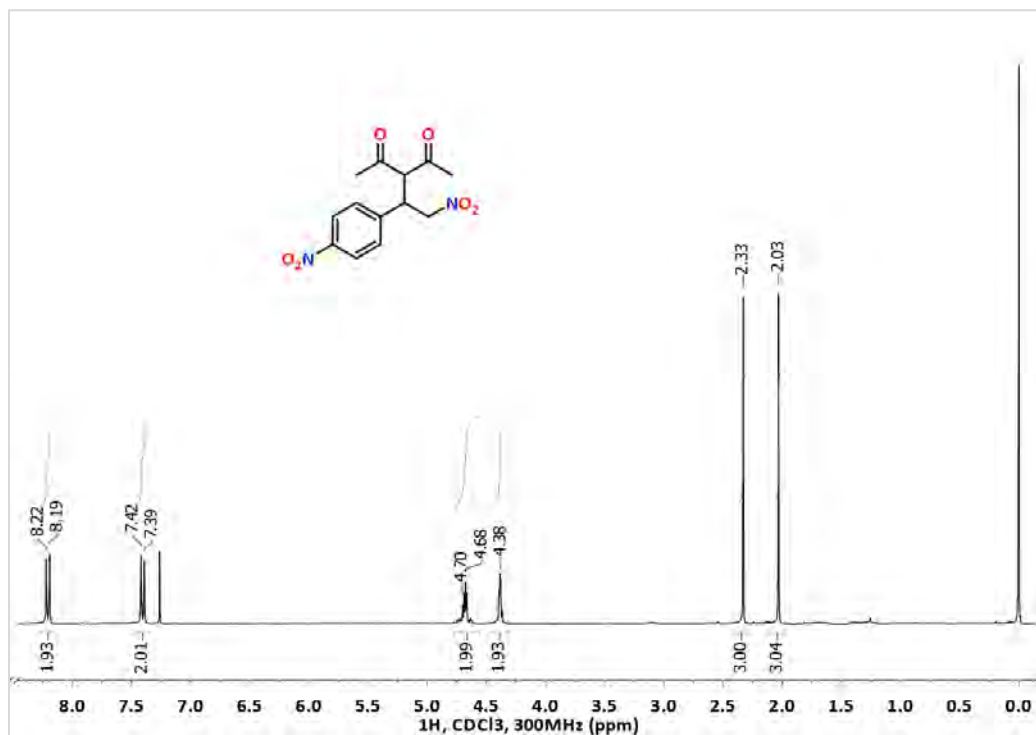


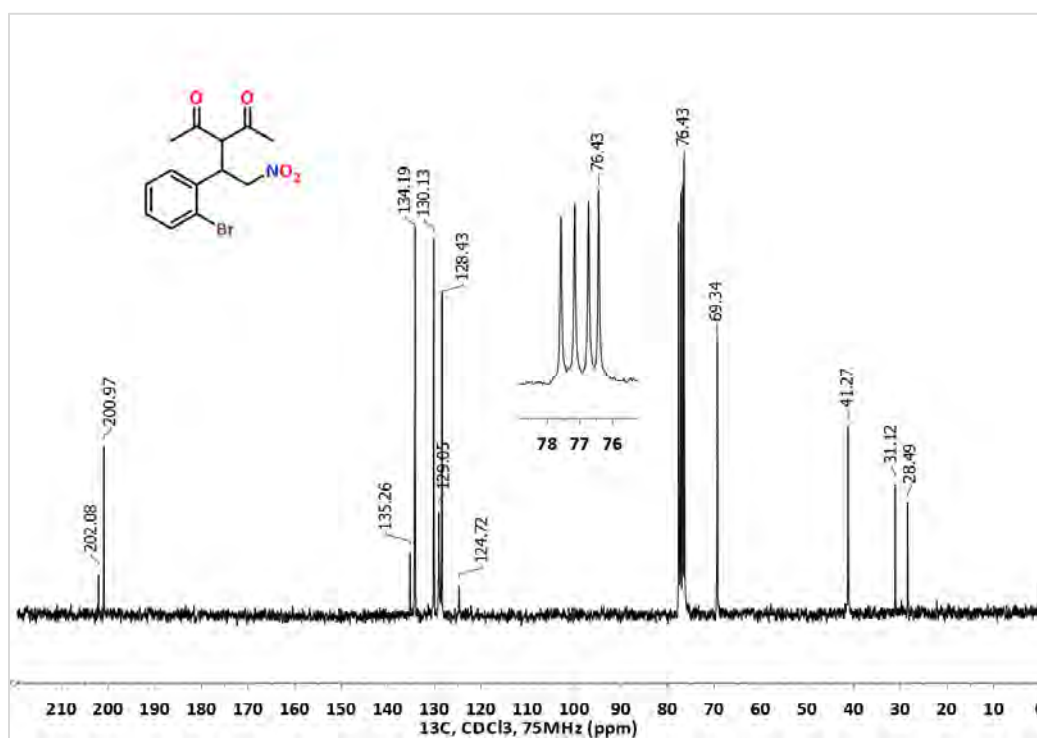
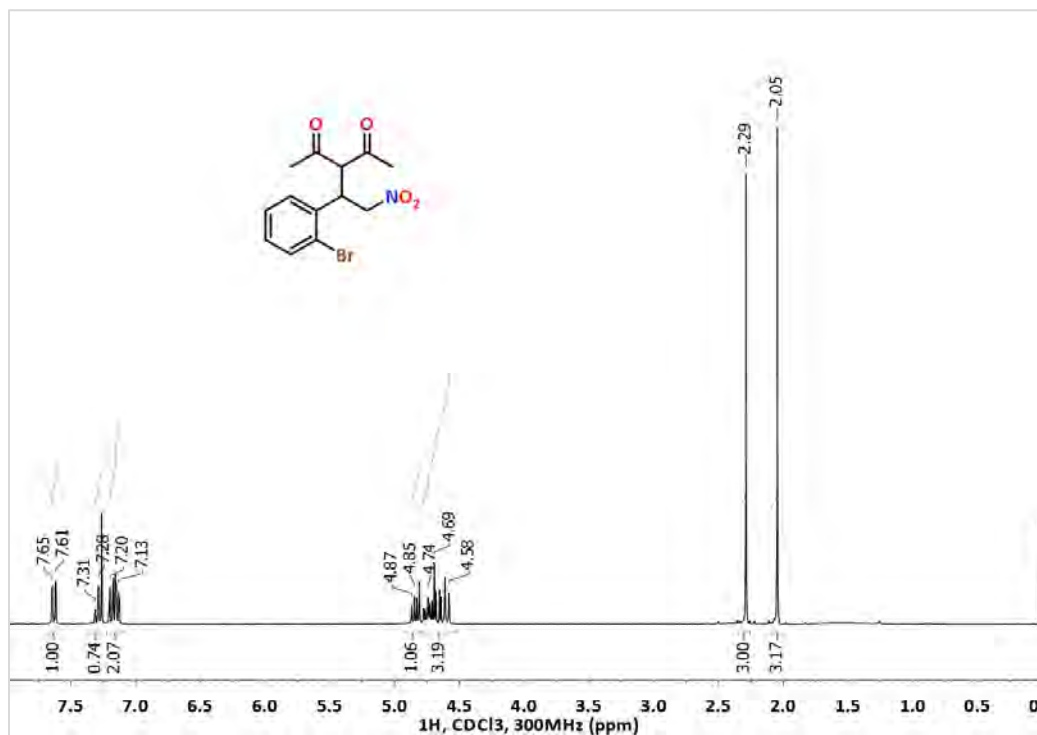
**(R)-3-[2-Nitro-1-(p-tolil)etil]pentano-2,4-diona, (R)-39**

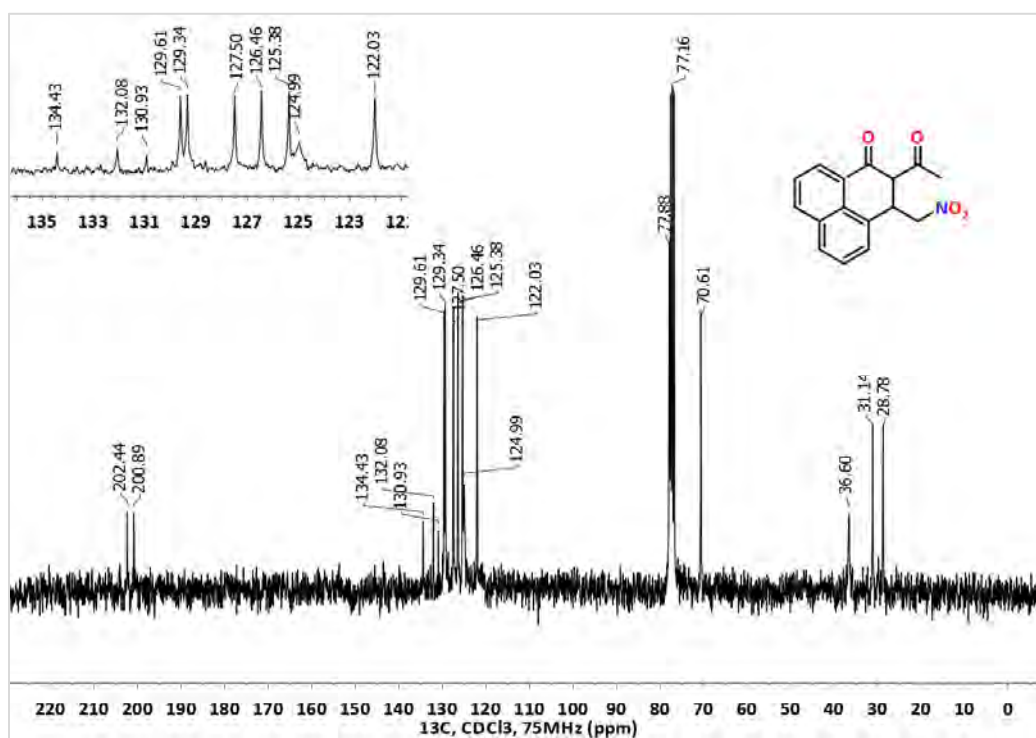
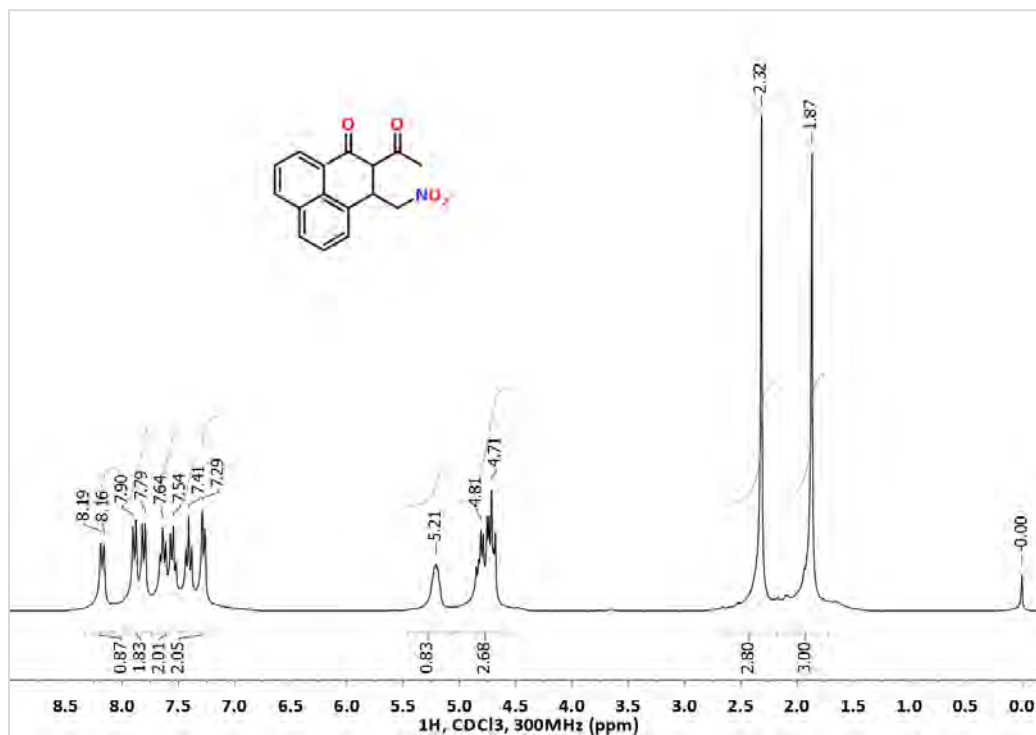


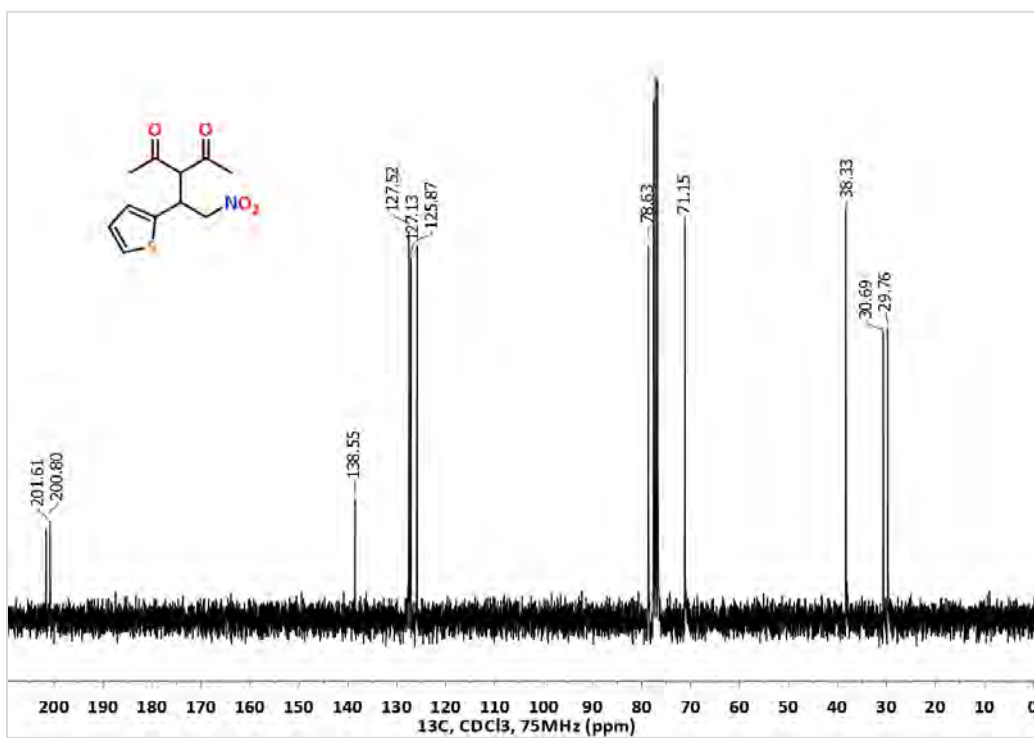
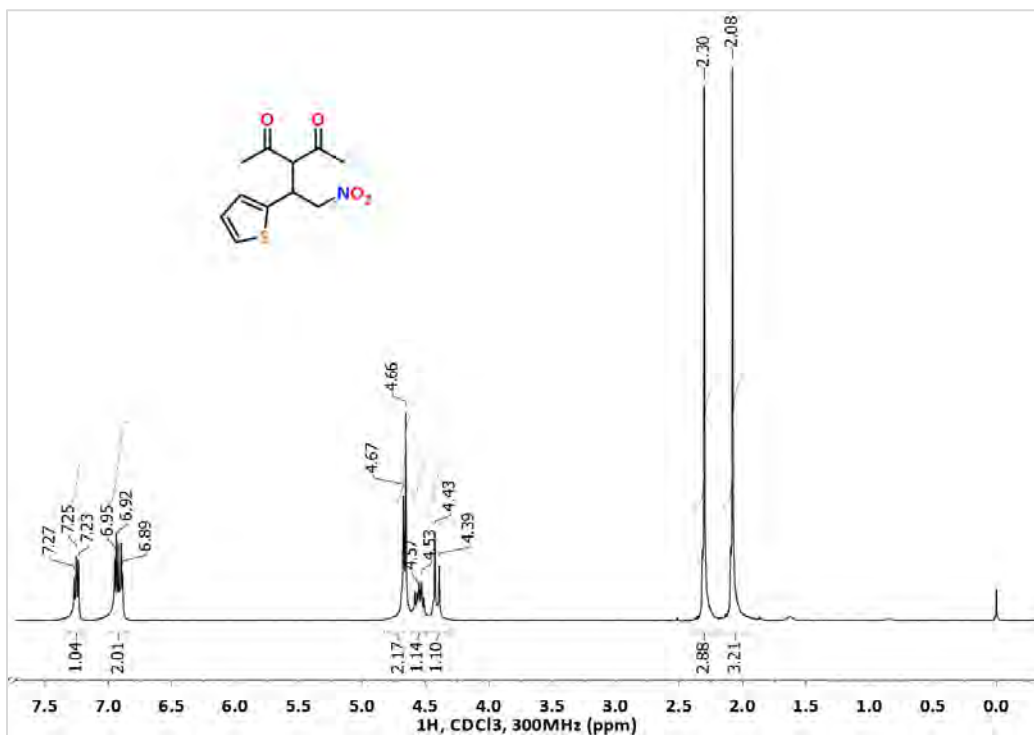
**(R)-3-[1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil]pentano-2,4-diona, (R)-40**

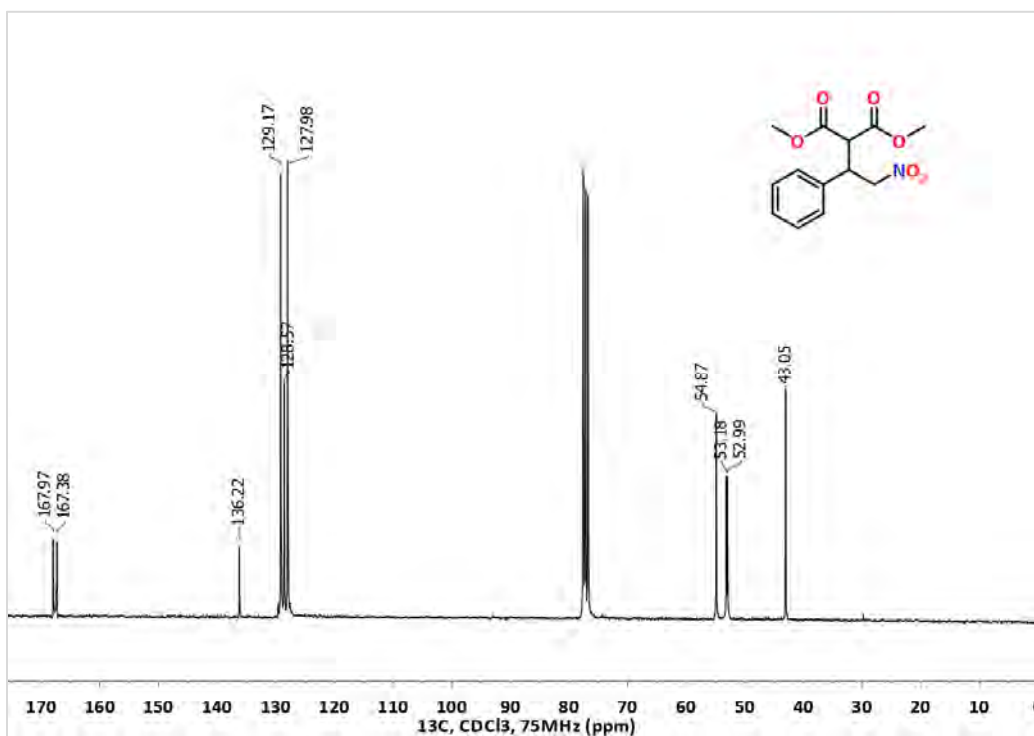
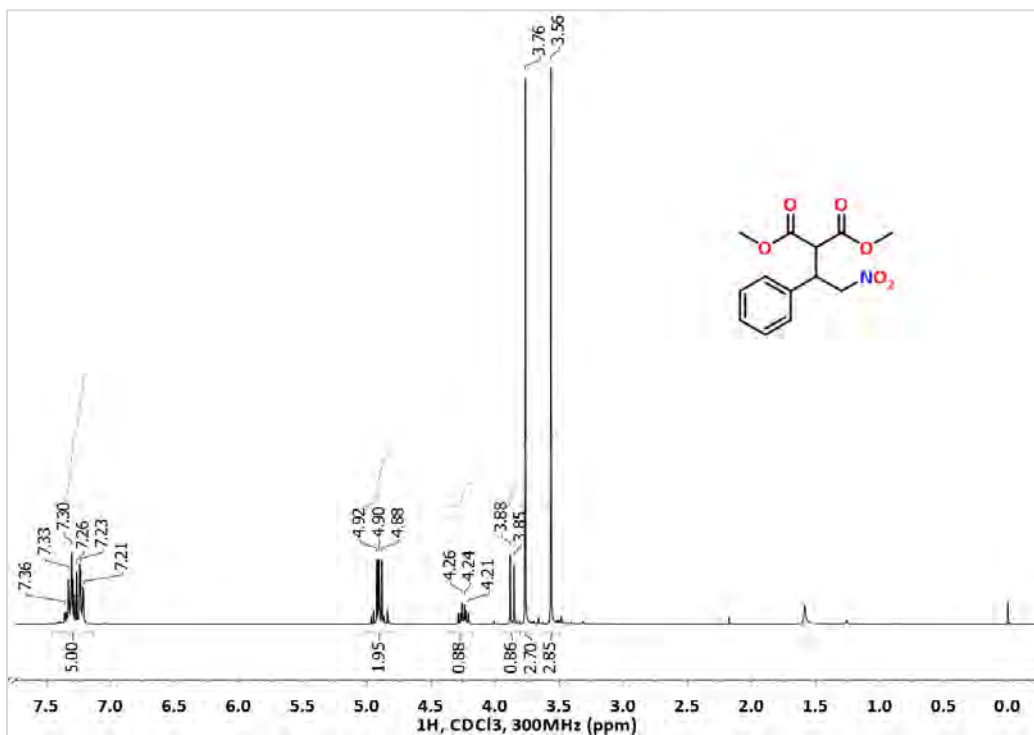
**(R)-3-[1-(4-Clorofenil)-2-nitroetil]pentano-2,4-diona, (R)-41**

**(R)-3-[2-Nitro-1-(4-nitrofenil)etil]pentano-2,4-diona, (R)-42**

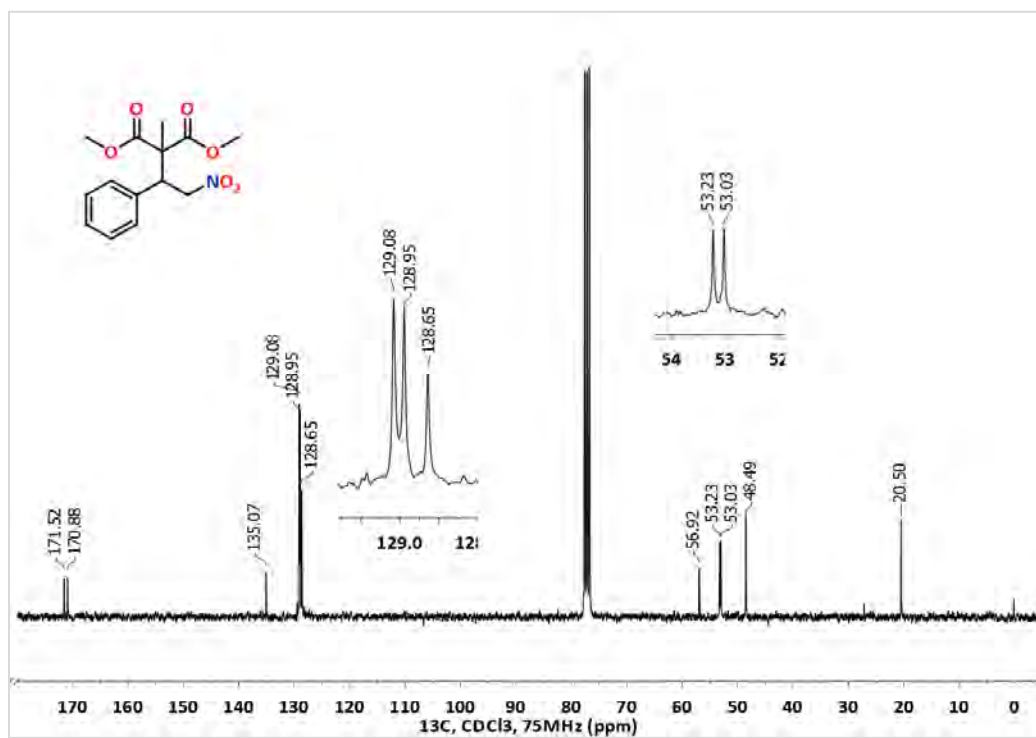
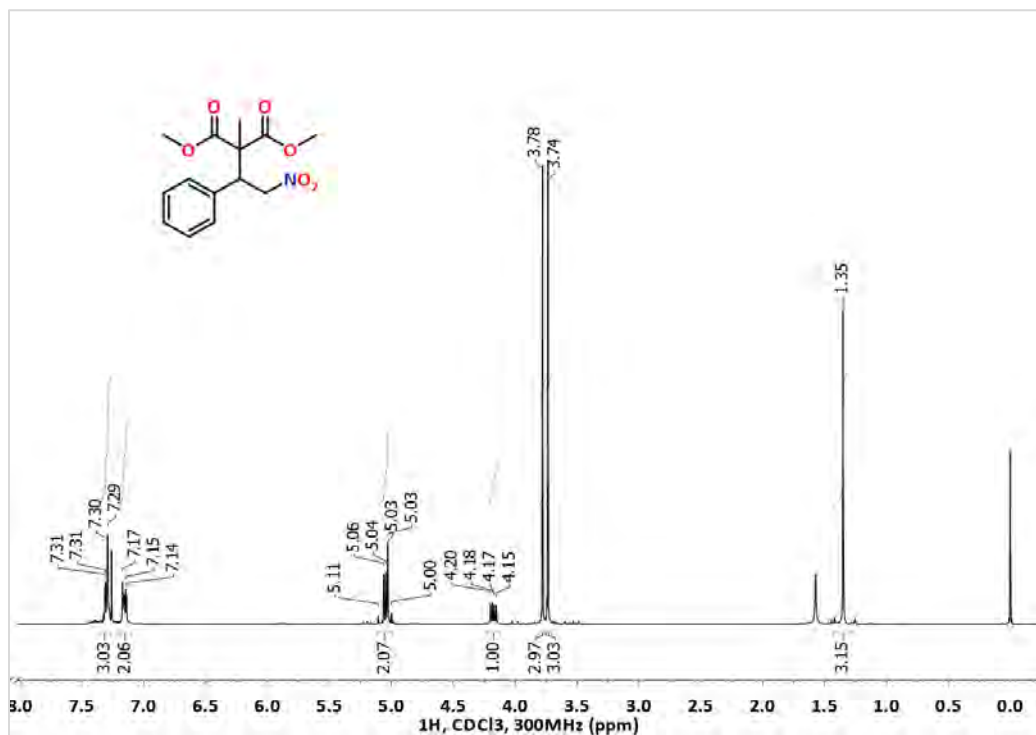
**(R)-3-[1-(2-Bromofenil)-2-nitroetil]pentano-2,4-diona, (R)-43**

**(R)-3-[1-(1-Naftil)-2-nitroetil]pentano-2,4-diona, (R)-44**

**(S)-3-[2-Nitro-1-(tiofen-2-il)etil]pentano-2,4-diona, (S)-45**

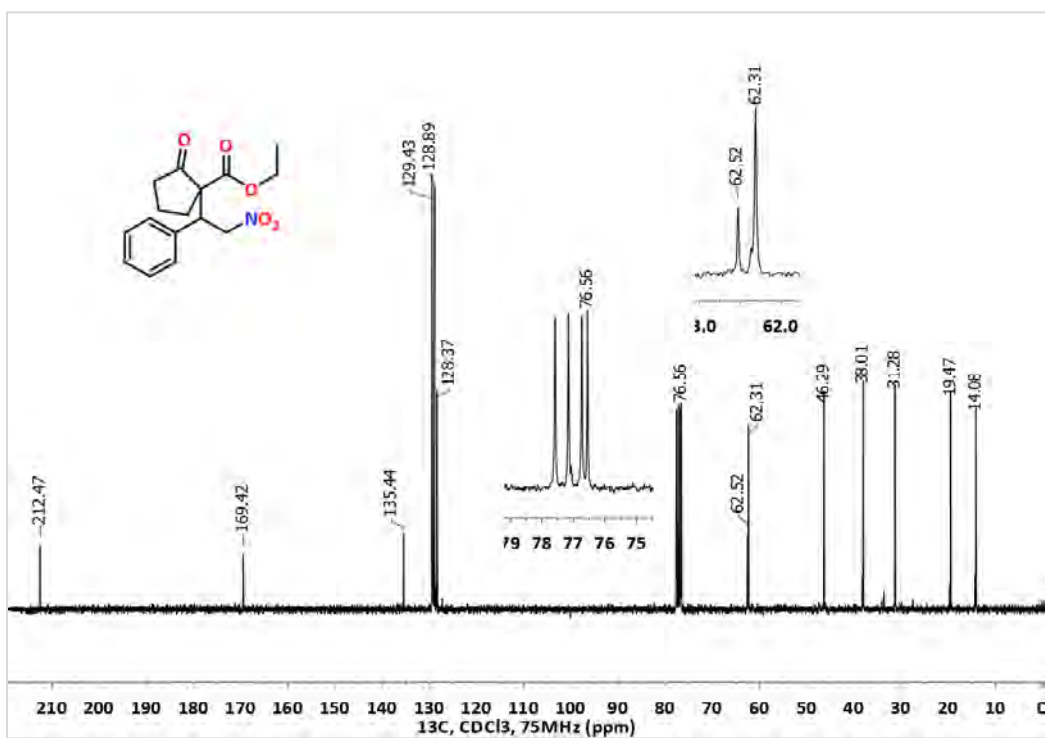
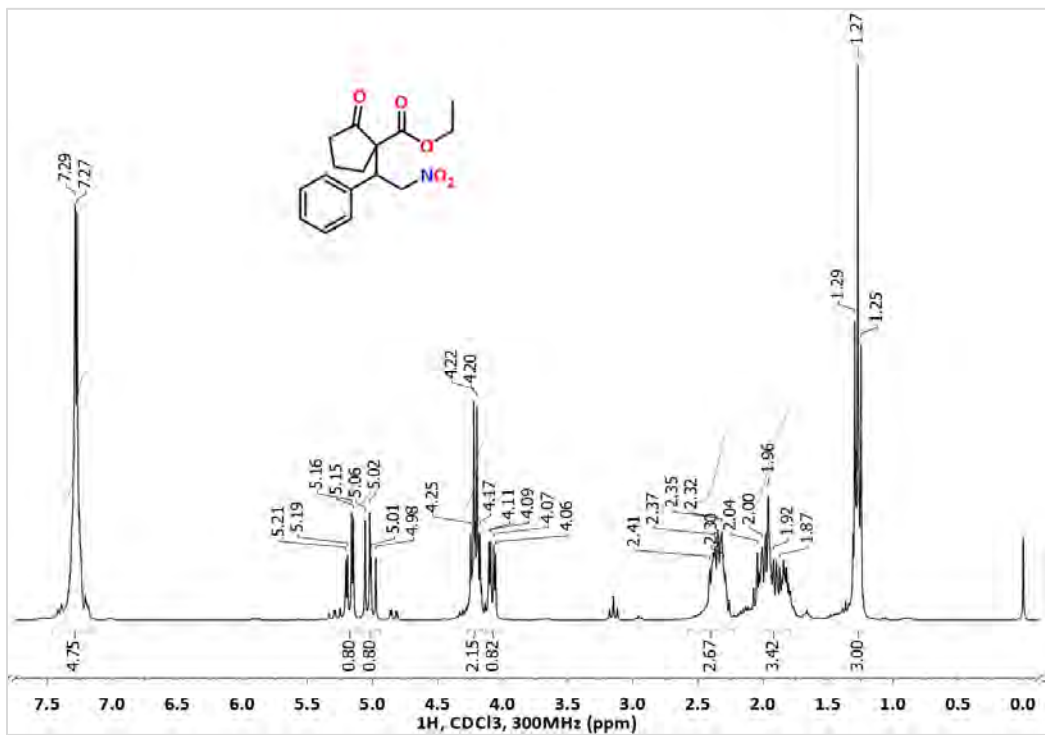
**(R)-2-(2-Nitro-1-feniletil)malonato de dimetilo, (R)-47**

(S)-2-Metil-2-(2-nitro-1-feniletil)malonato de dimetilo, (S)-48

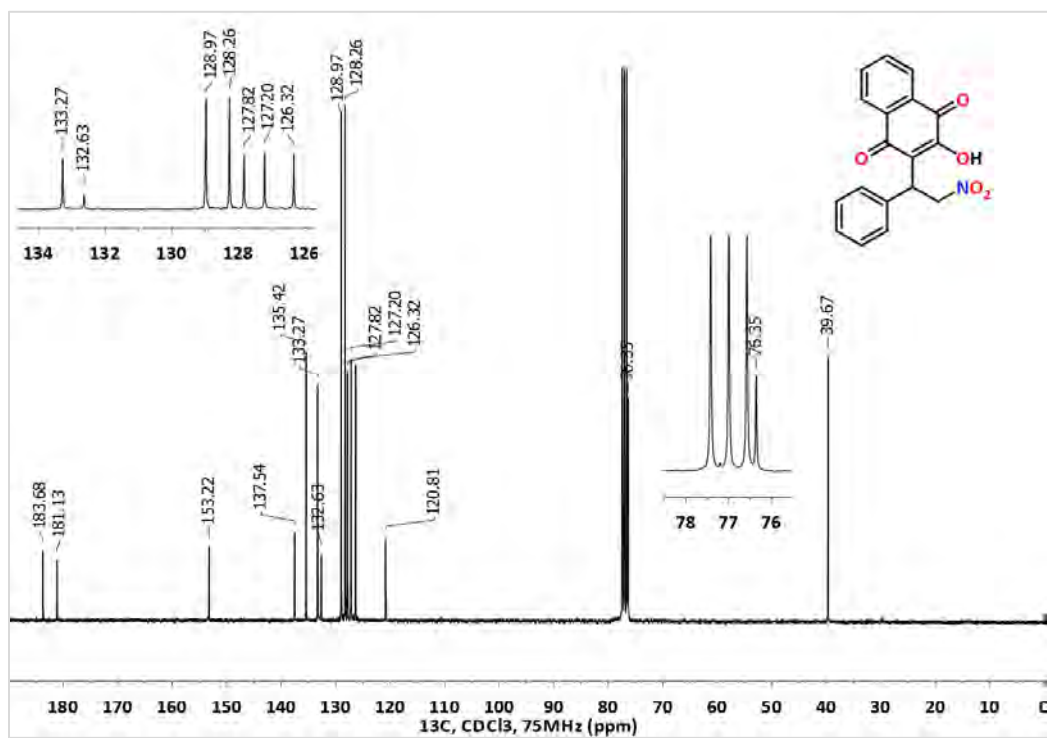
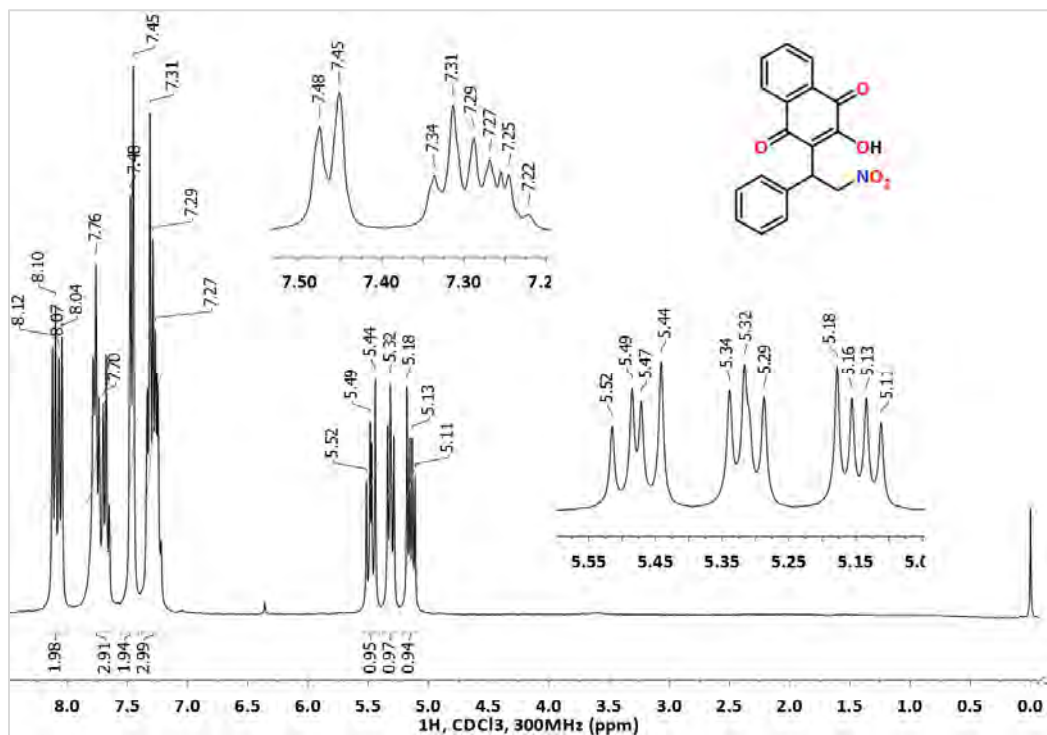




## 1-ξ-[(S)-1-Fenil-2-nitro]etil-2-oxociclopentancarboxilato de etilo, (S)-49

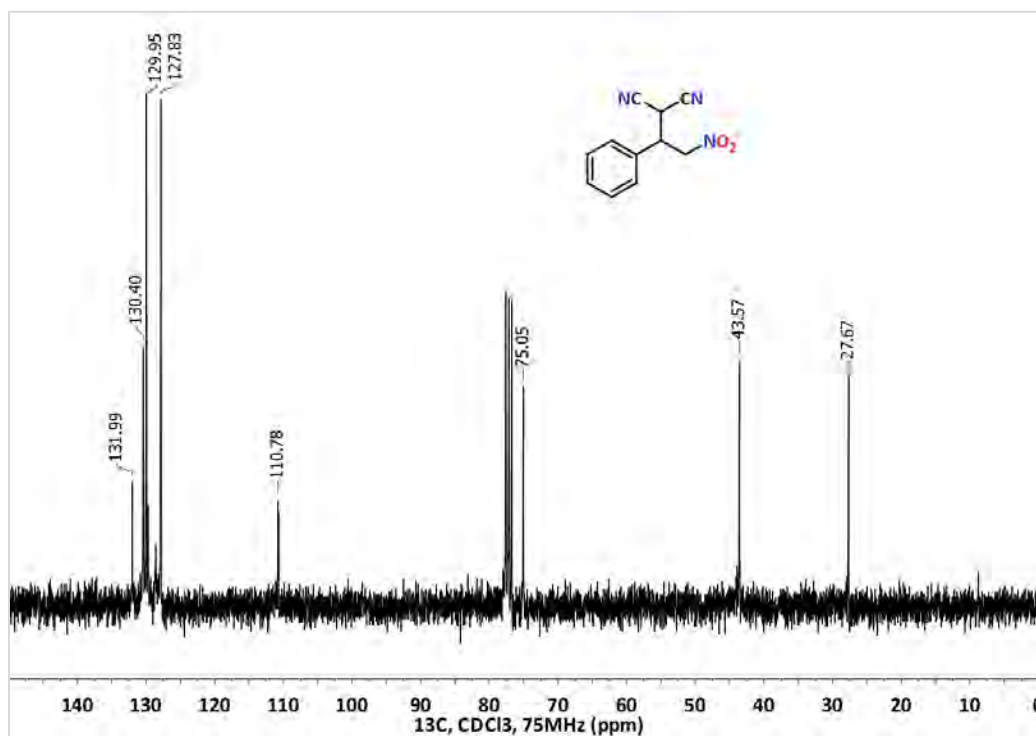
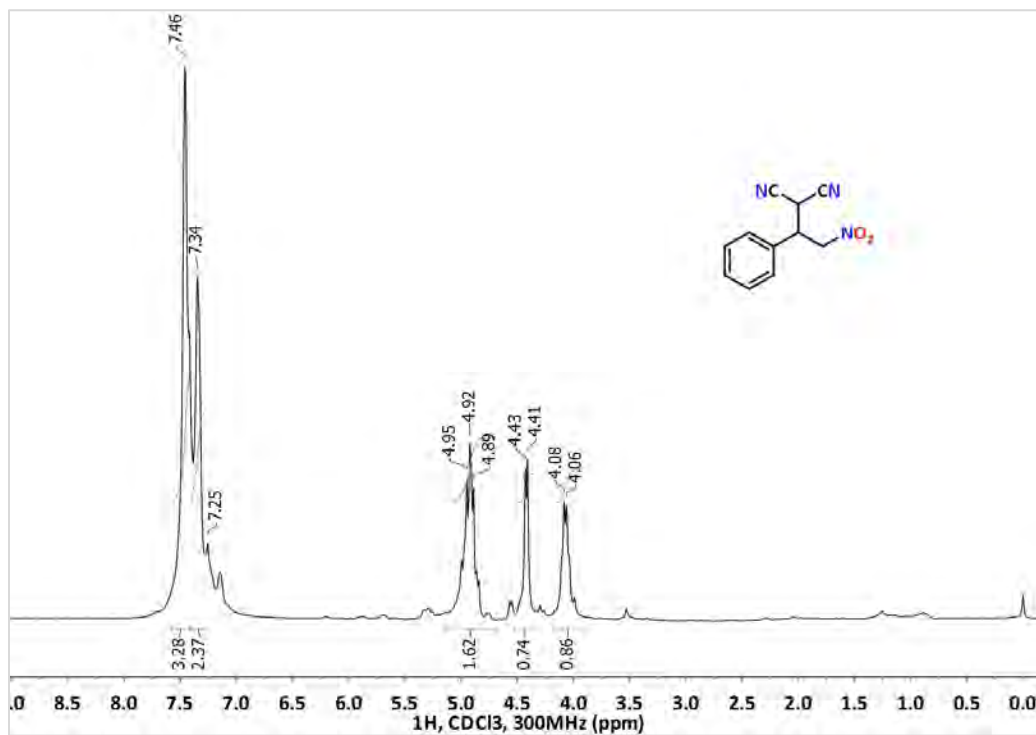


(S)-2-Hidroxi-3-(2-nitro-1-feniletil)naftalen-1,4-diona, (S)-50

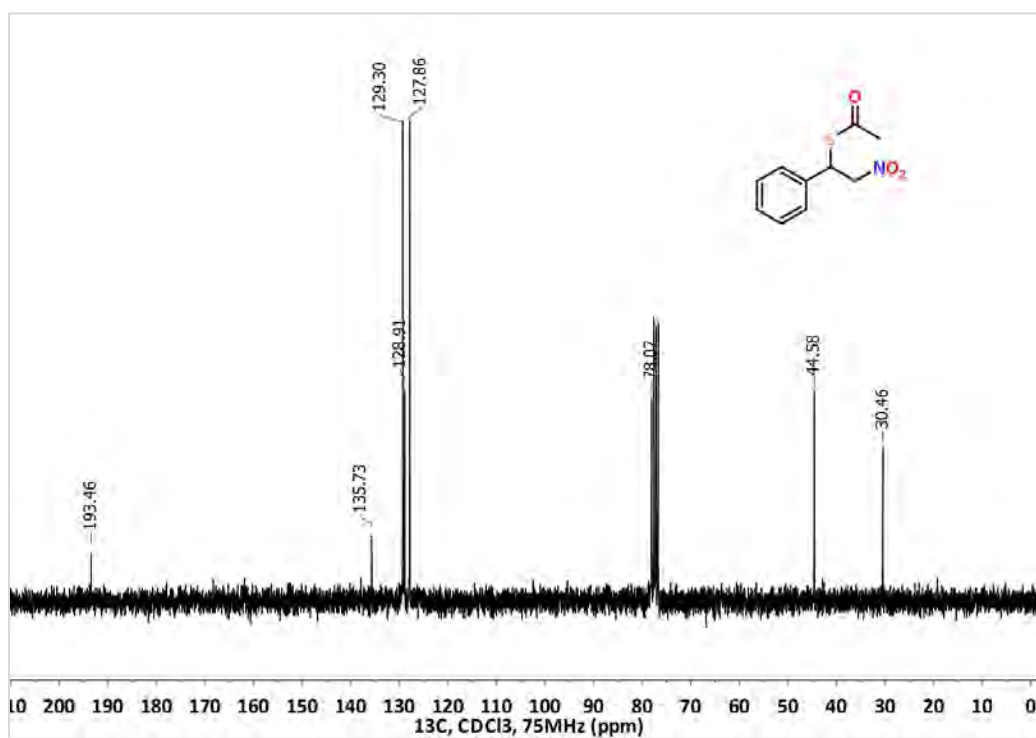
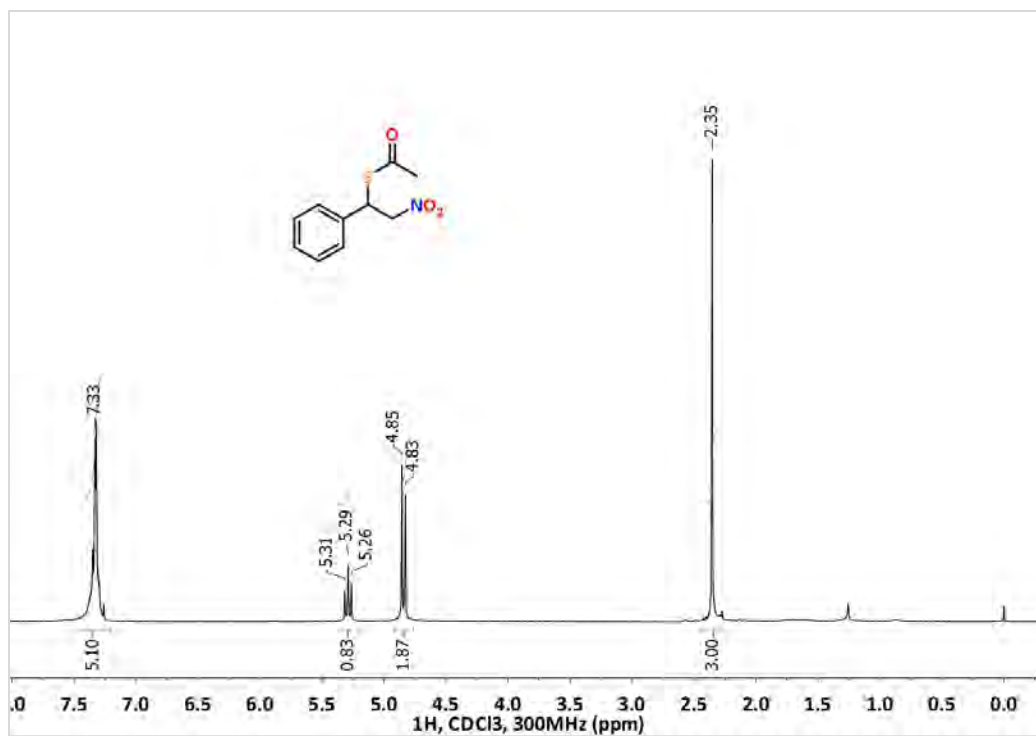




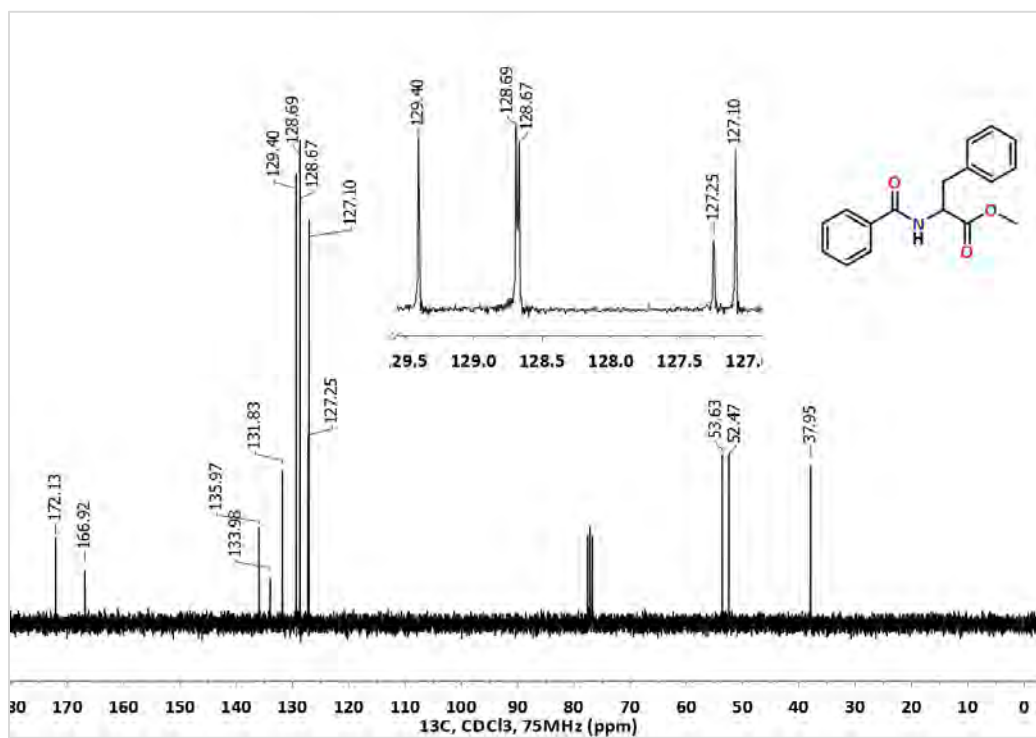
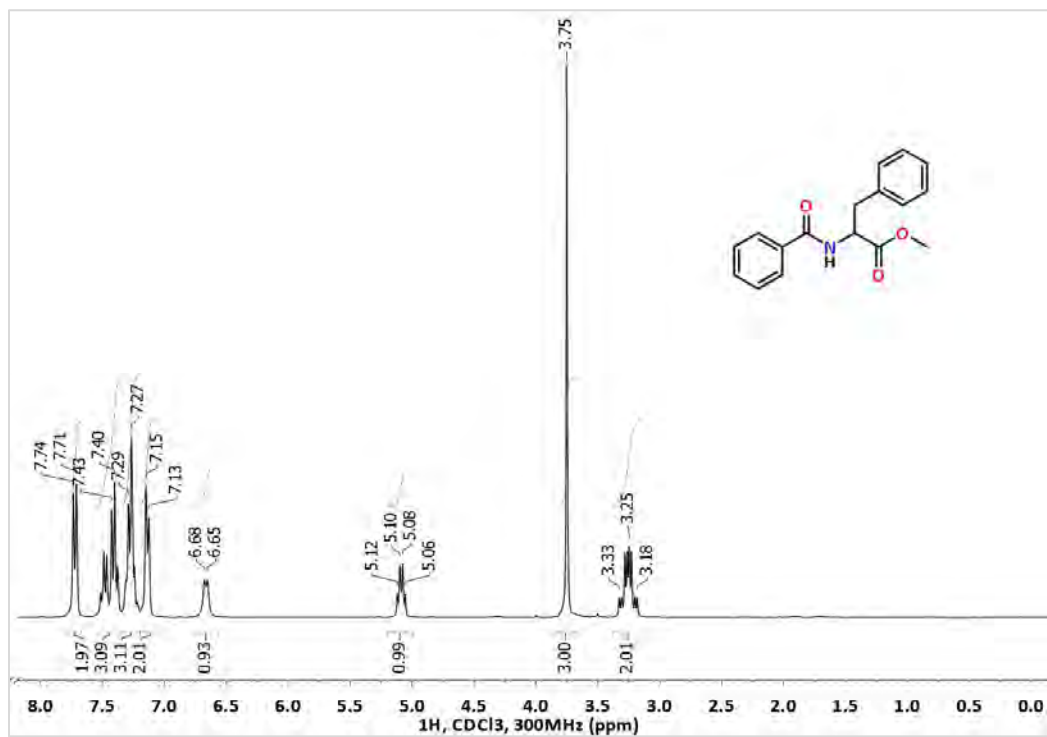
## 2-(2-Nitro-1-feniletil)malononitrilo, 55



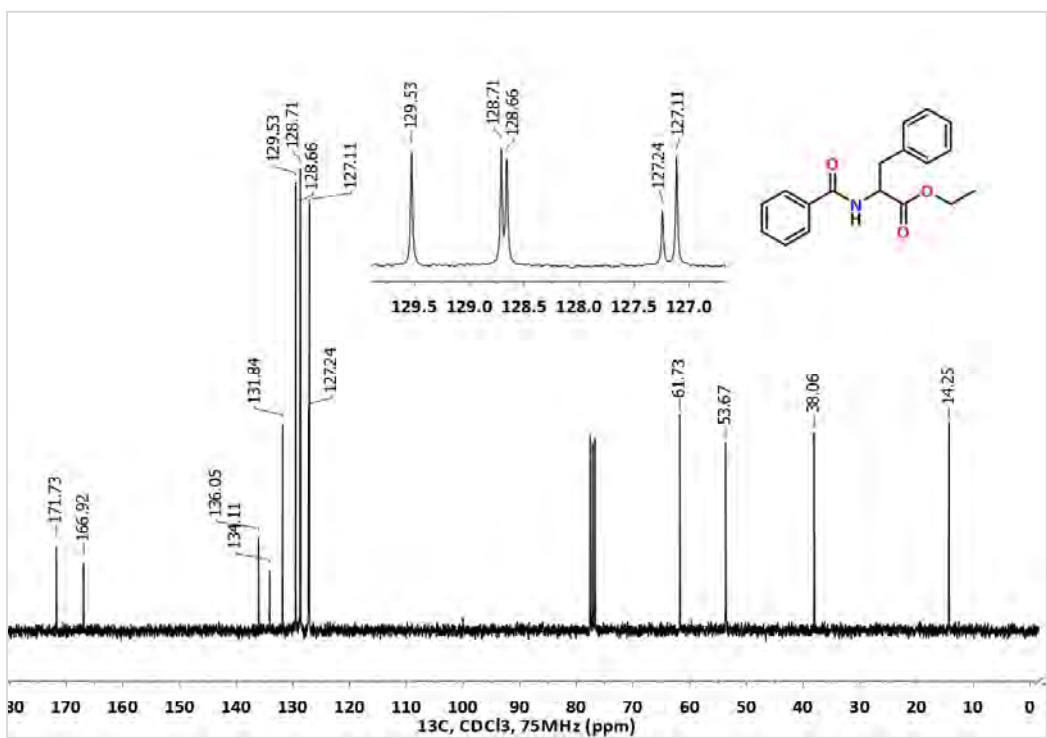
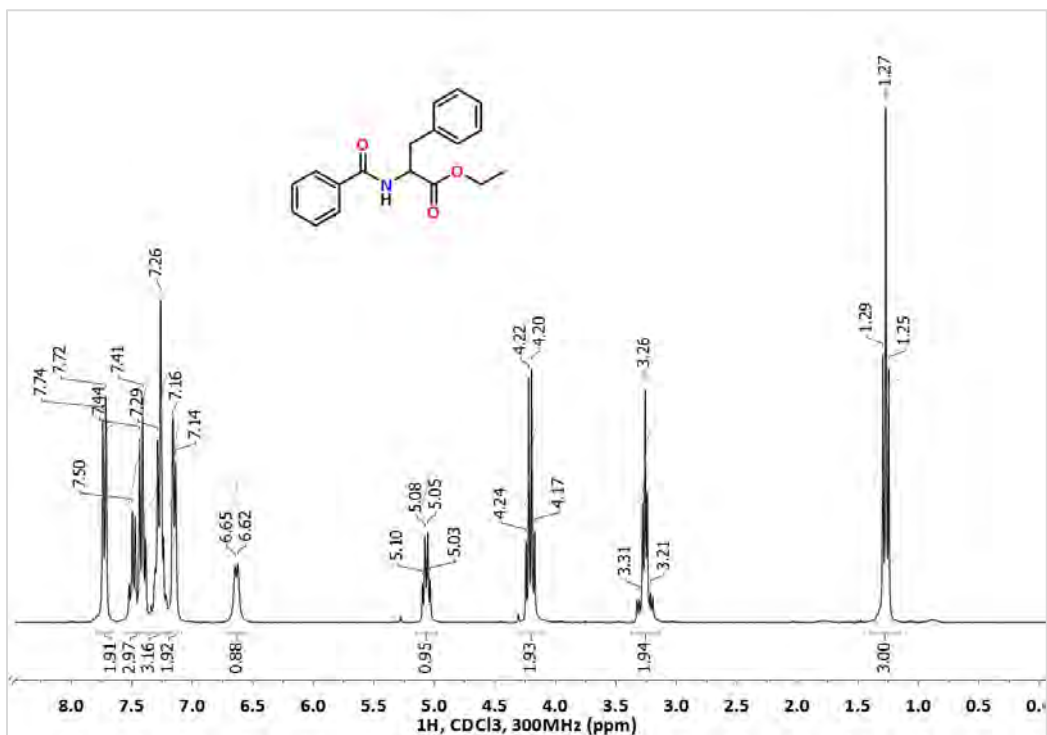
## Tioacetato de S-(1-fenil-2-nitro)etilo, (S)-56



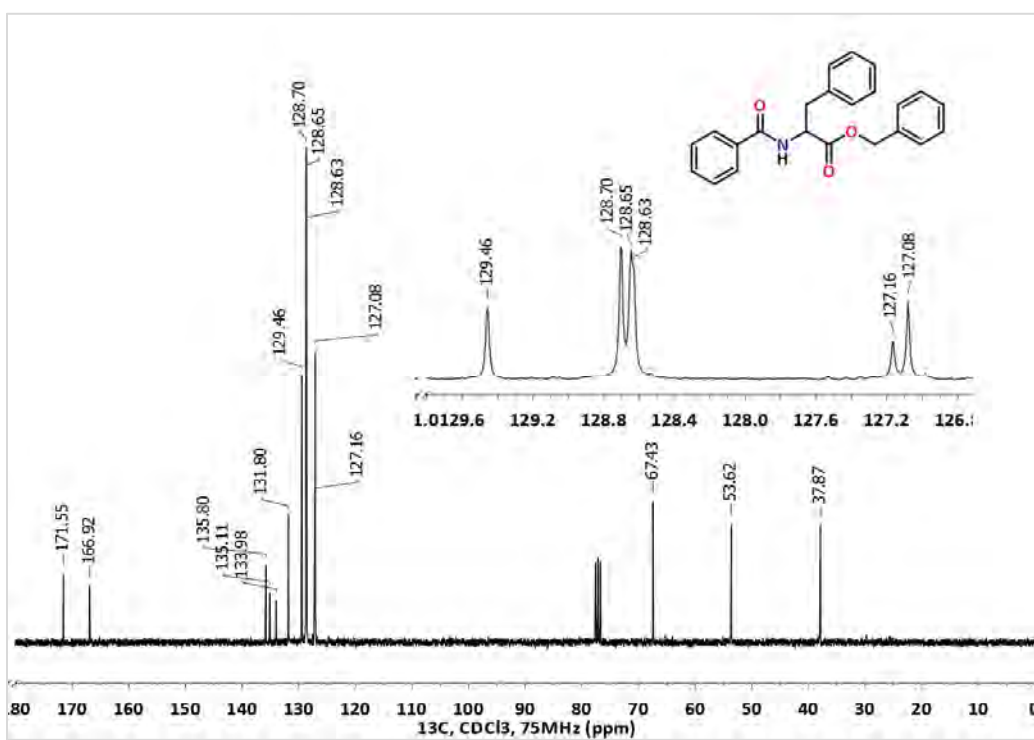
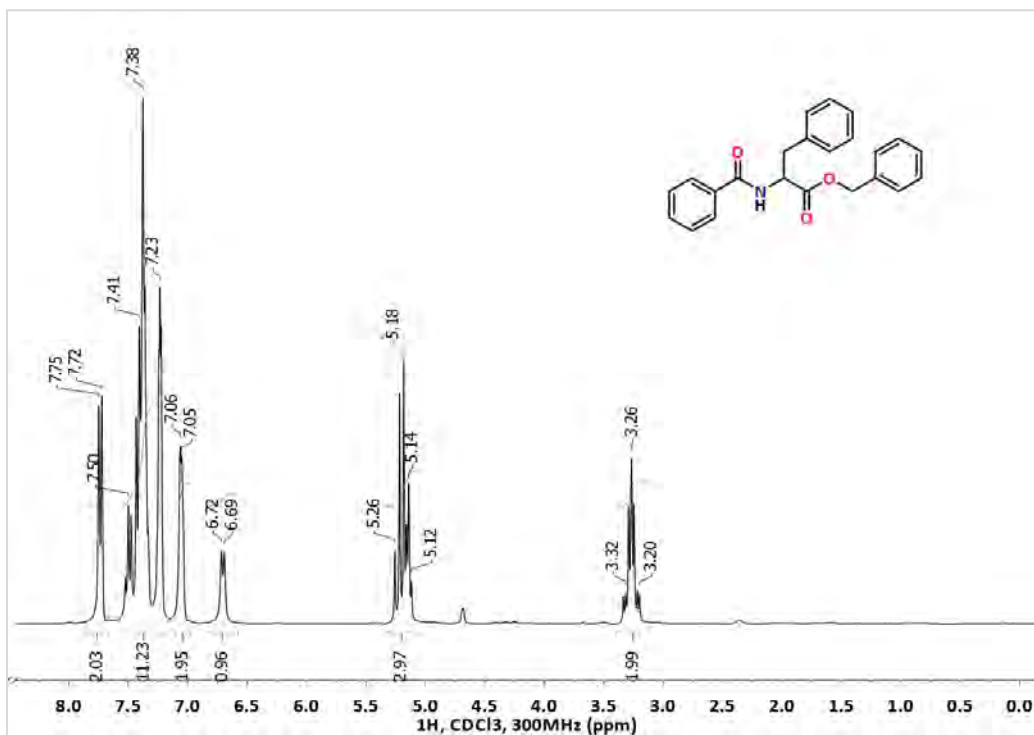


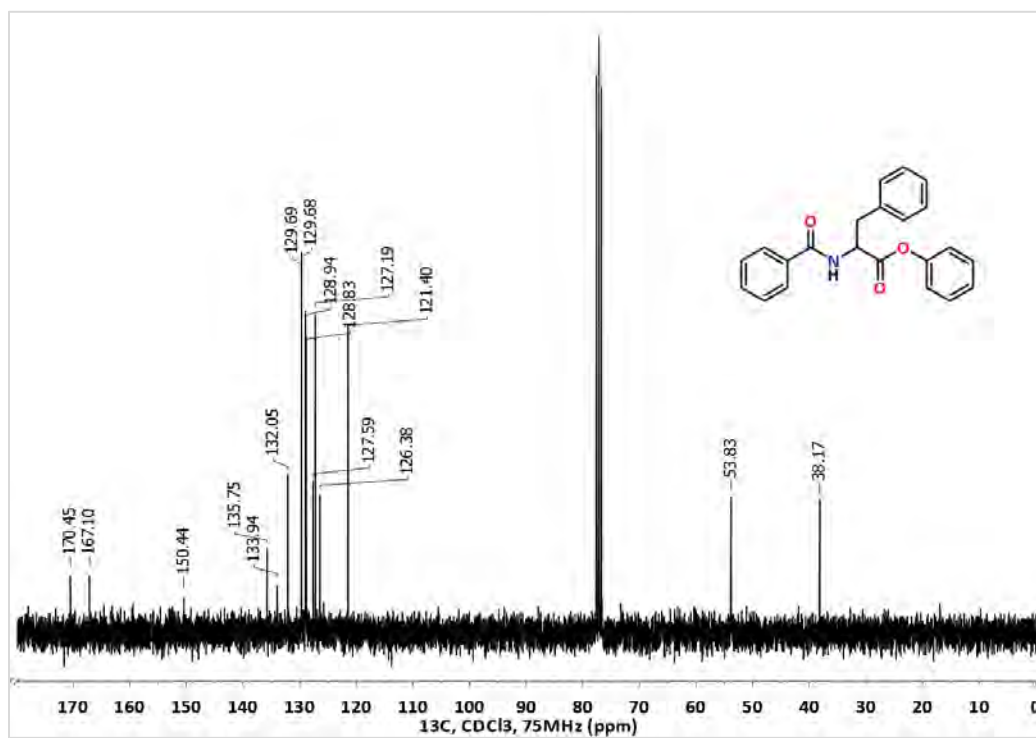
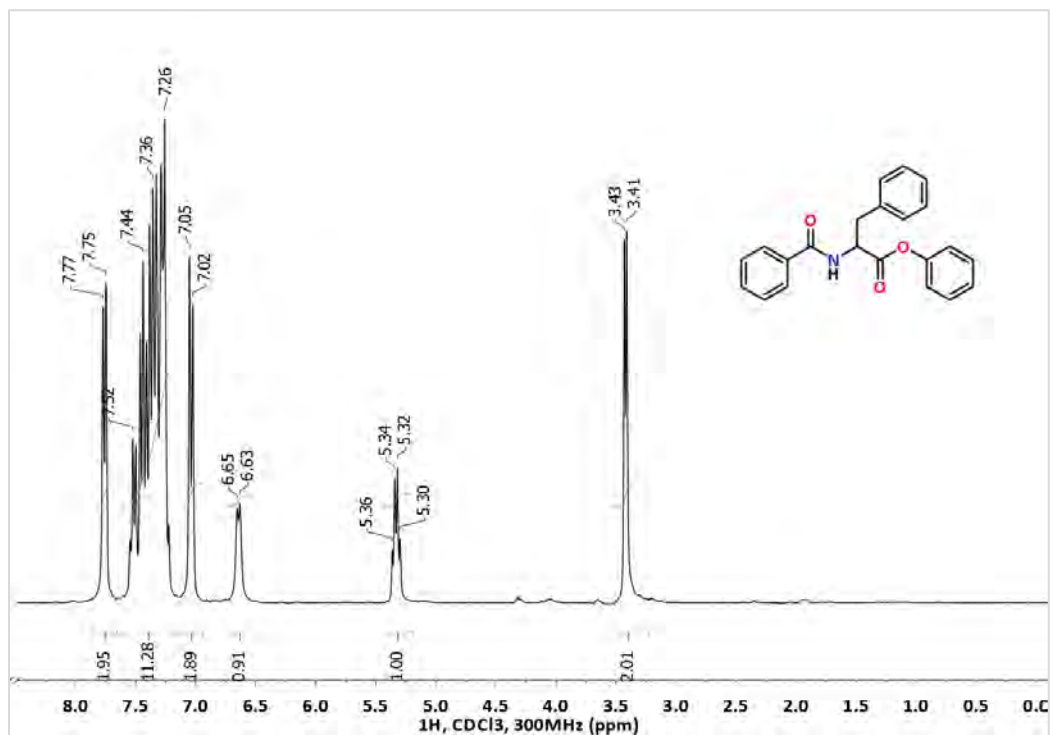
**(R)-2-Benzamido-3-fenilpropanoato de metilo, (R)-61**

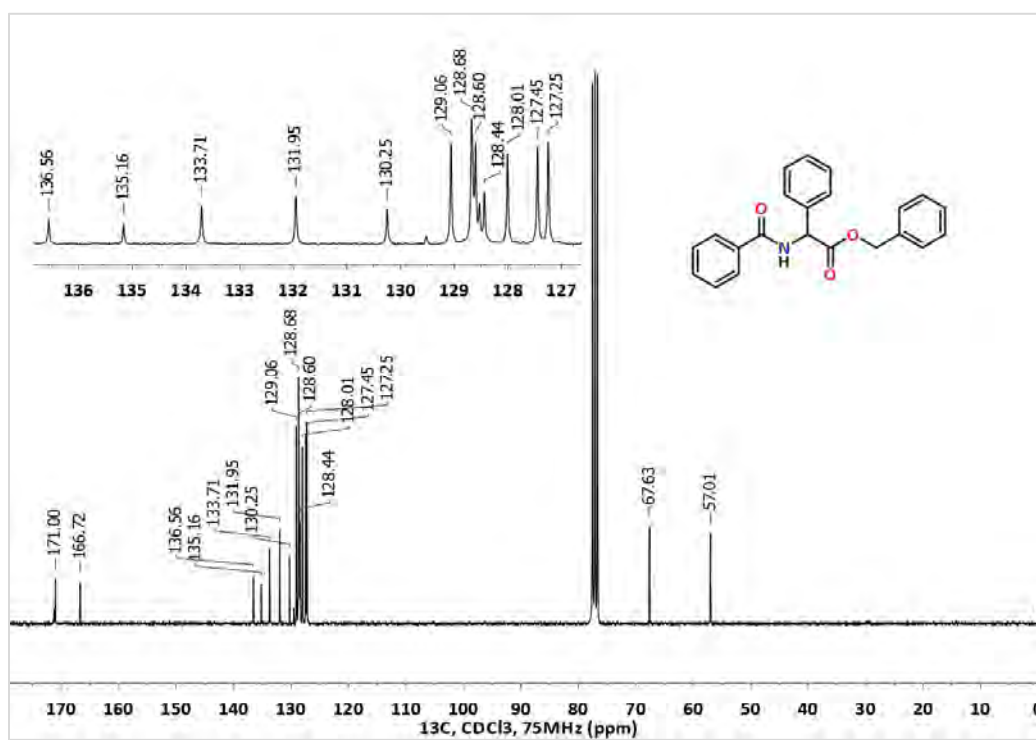
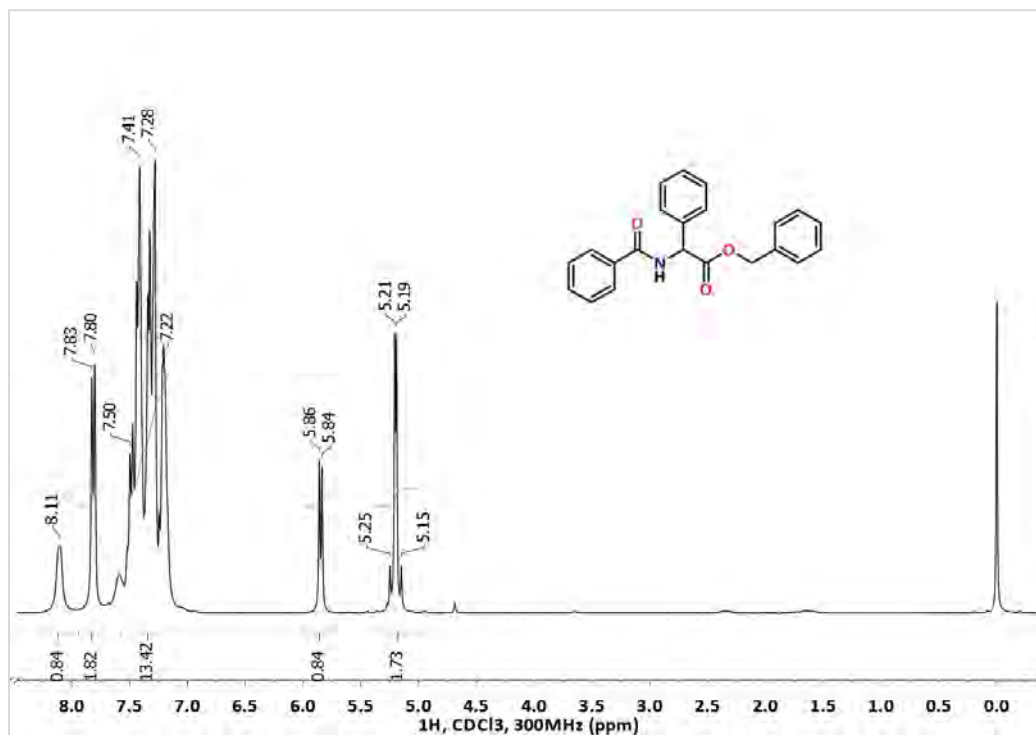


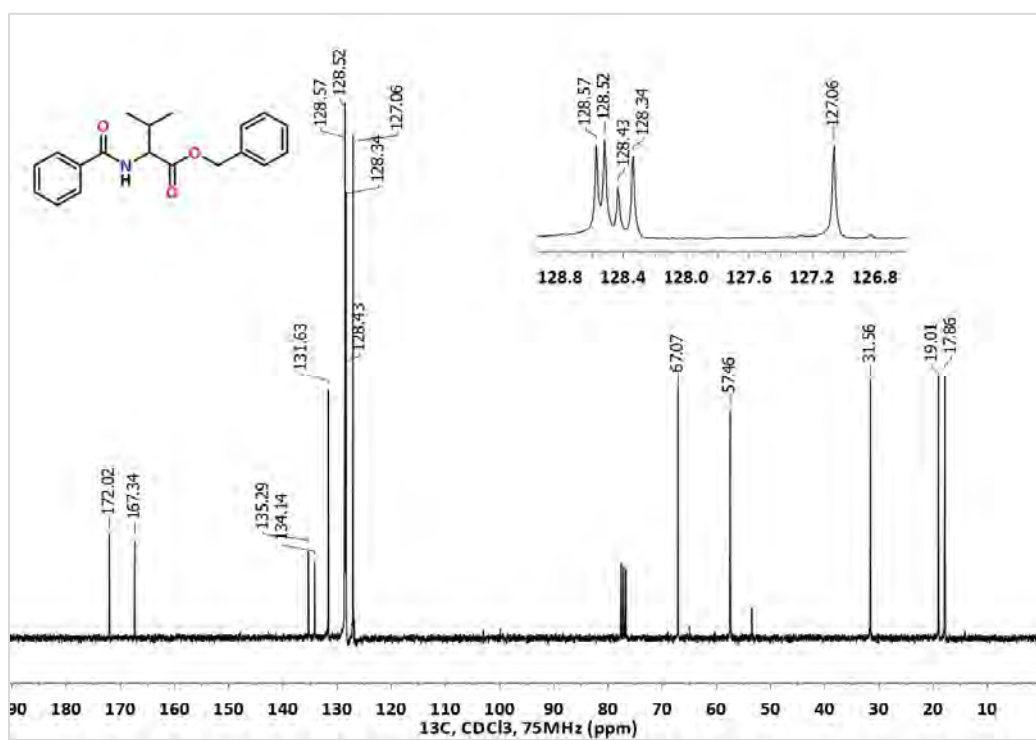
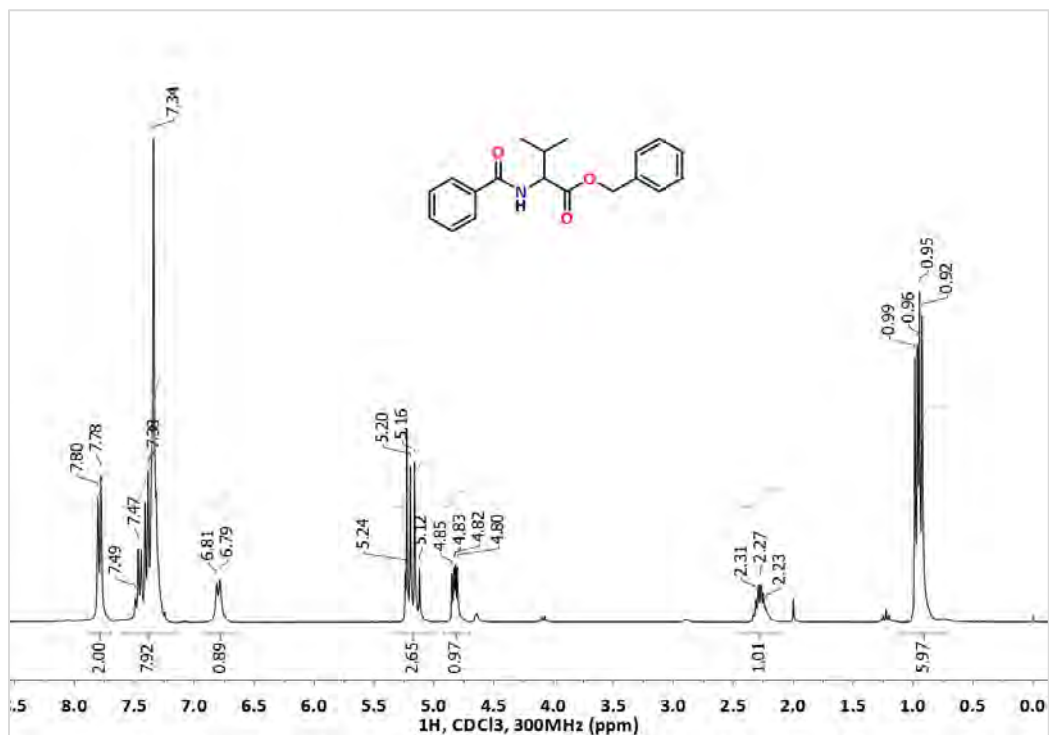
**(R)-2-Benzamido-3-fenilpropanoato de etilo, (R)-62**

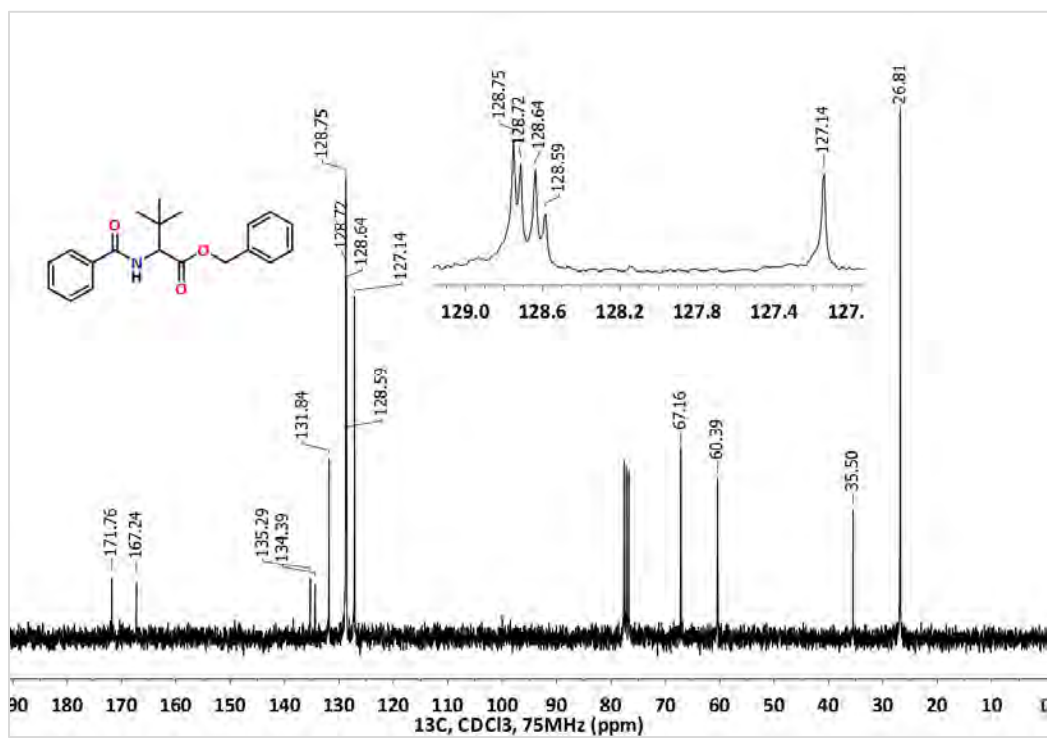
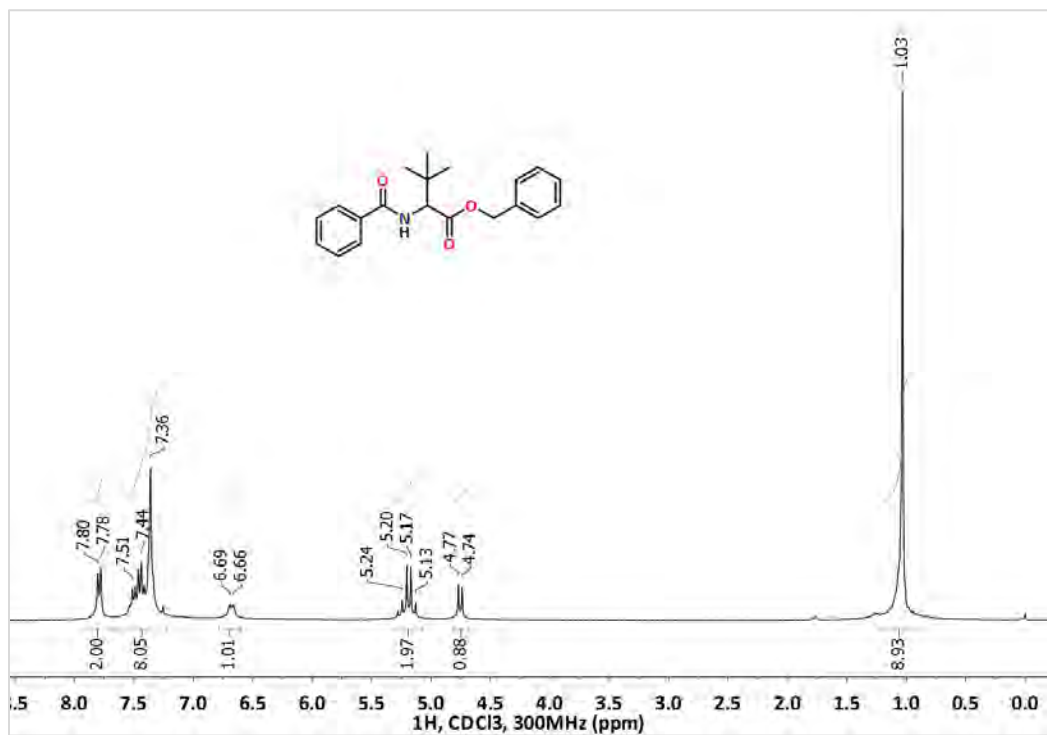


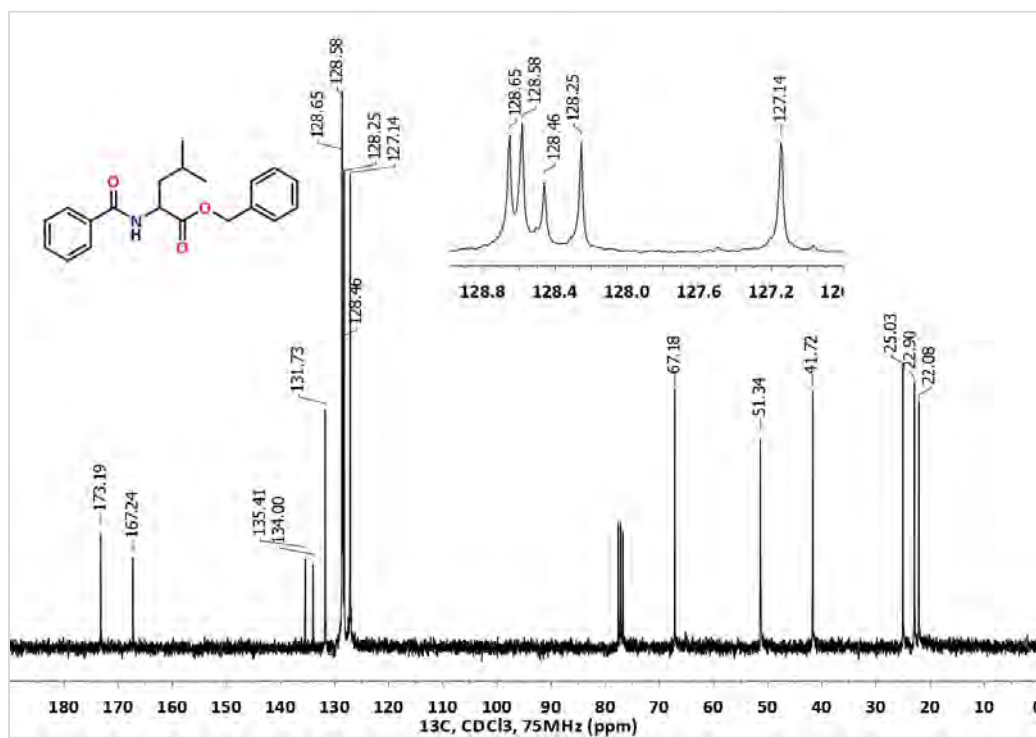
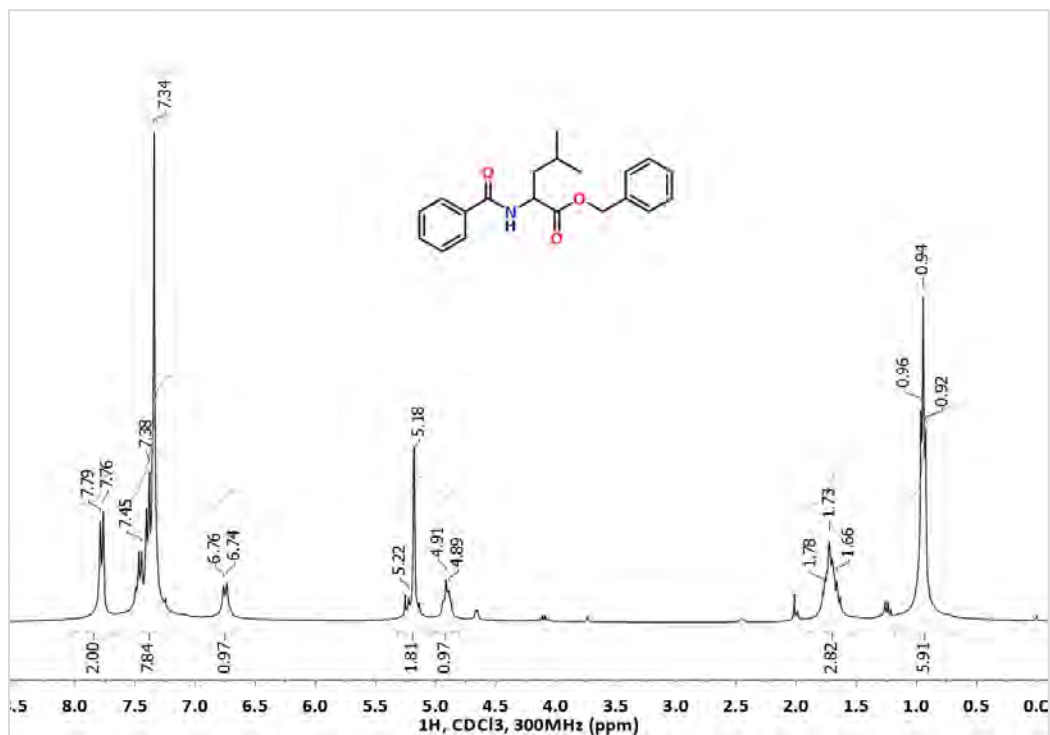
**(R)-2-Benzamido-3-fenilpropanoato de bencilo, (R)-65**

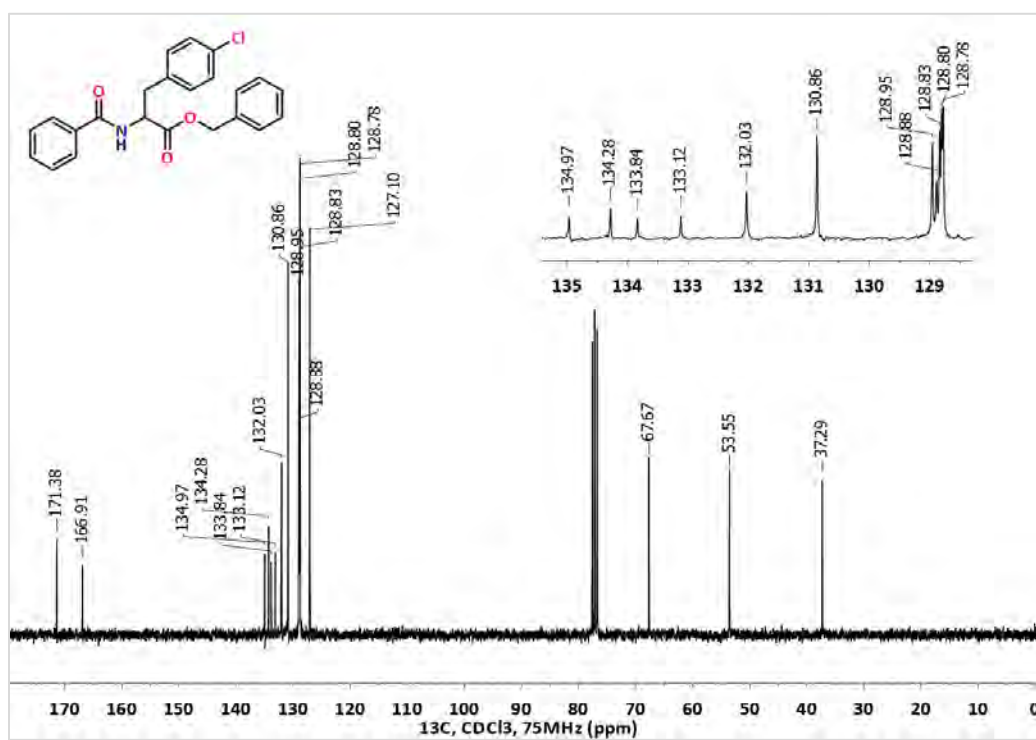
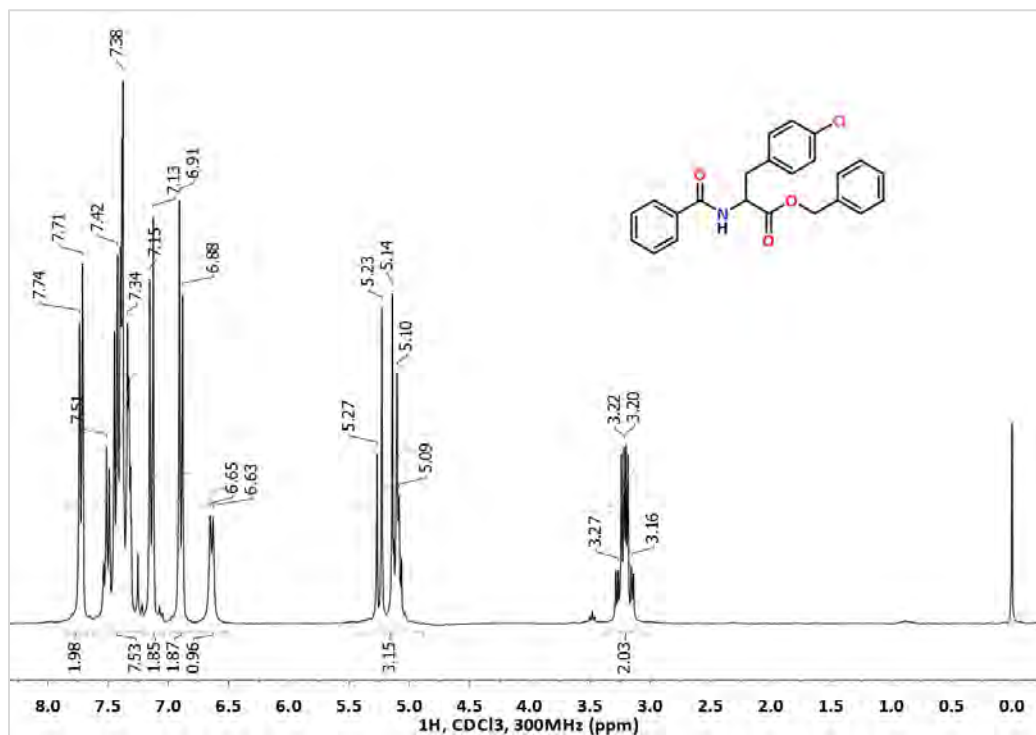
**(R)-2-Benzamido-3-fenilpropanoato de fenilo, (R)-66**

**(R)-2-Benzamido-2-fenilacetato de bencilo, (R)-67**

**(R)-2-Benzamido-3-metilbutanoato de bencilo, (R)-68**

**(R)-2-Benzamido-3,3-dimetilbutanoato de bencilo, (R)-69**

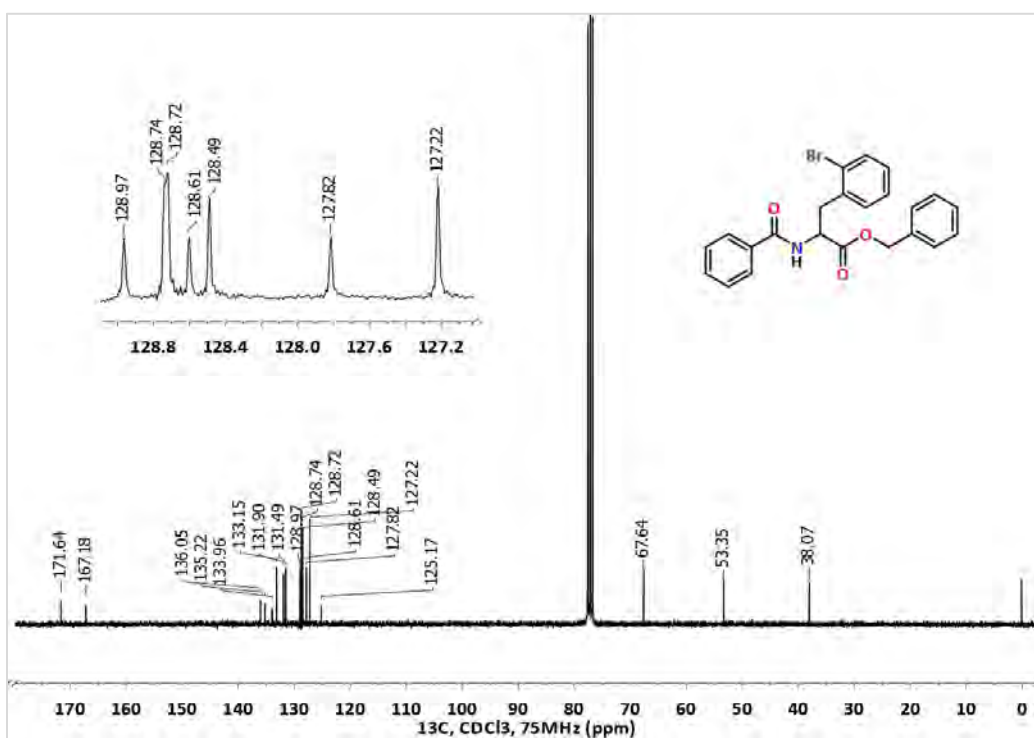
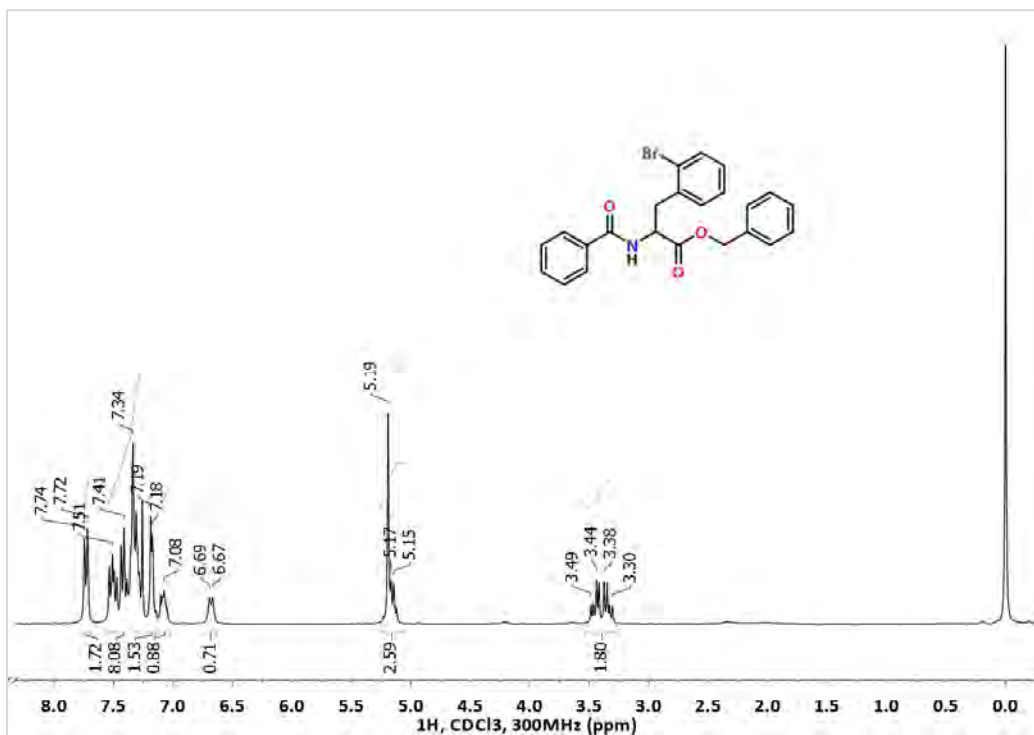
**(R)-2-Benzamido-4-metilpentanoato de bencilo, (R)-70**

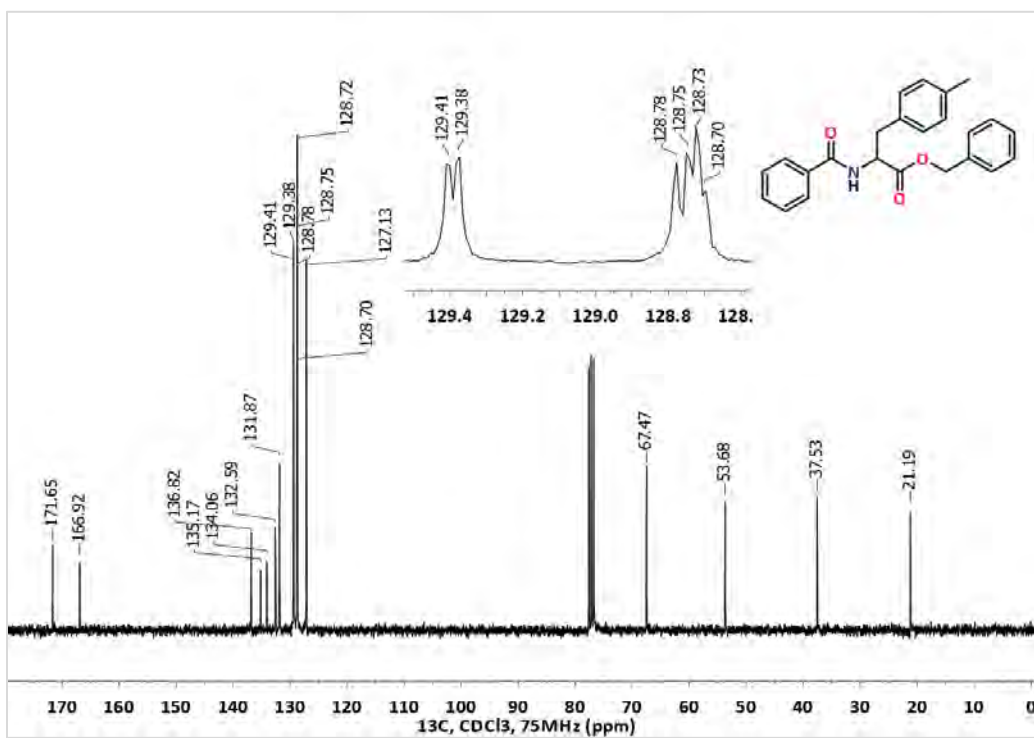
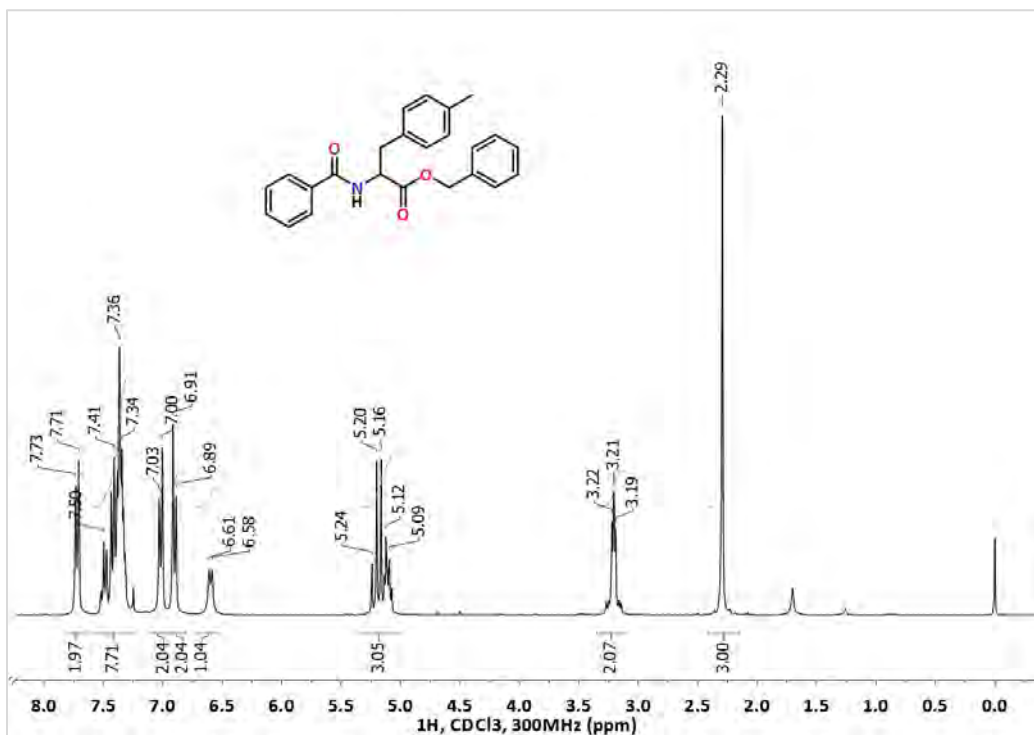
**(R)-2-Benzamido-3-(4-clorofenil)propanoato de bencilo, (R)-71**

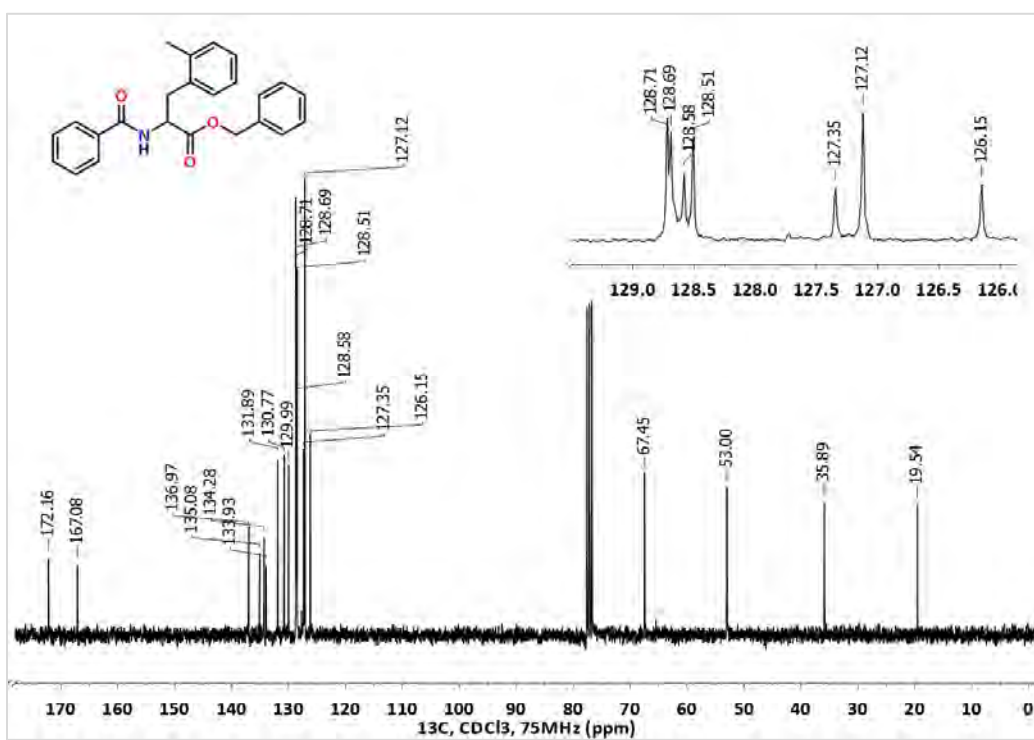
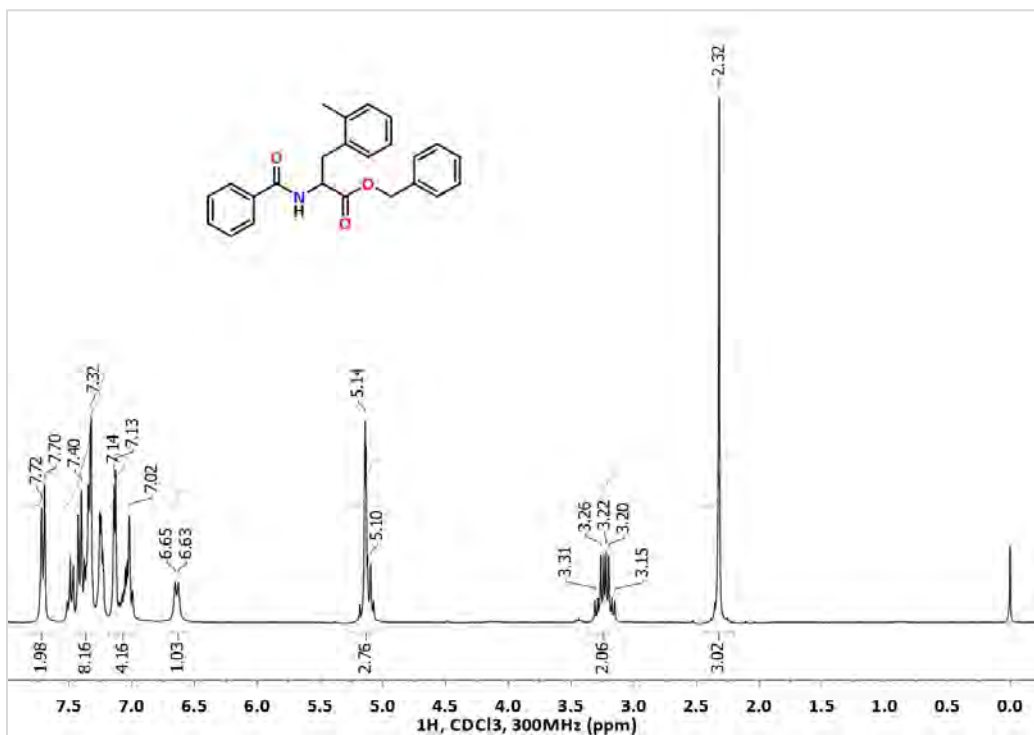


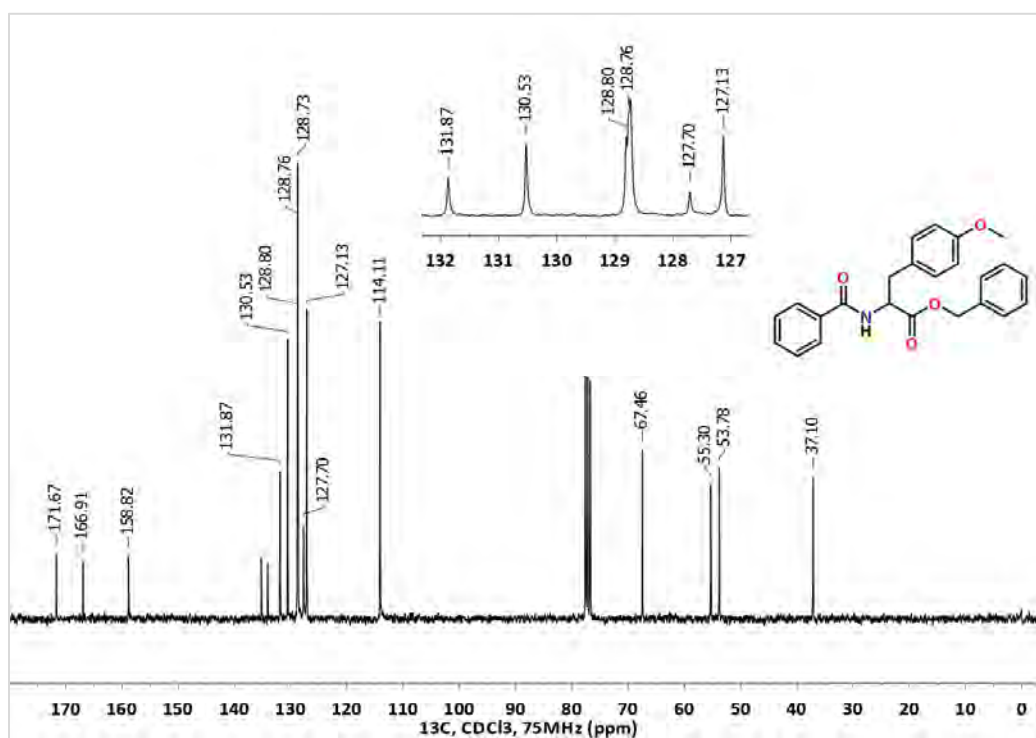
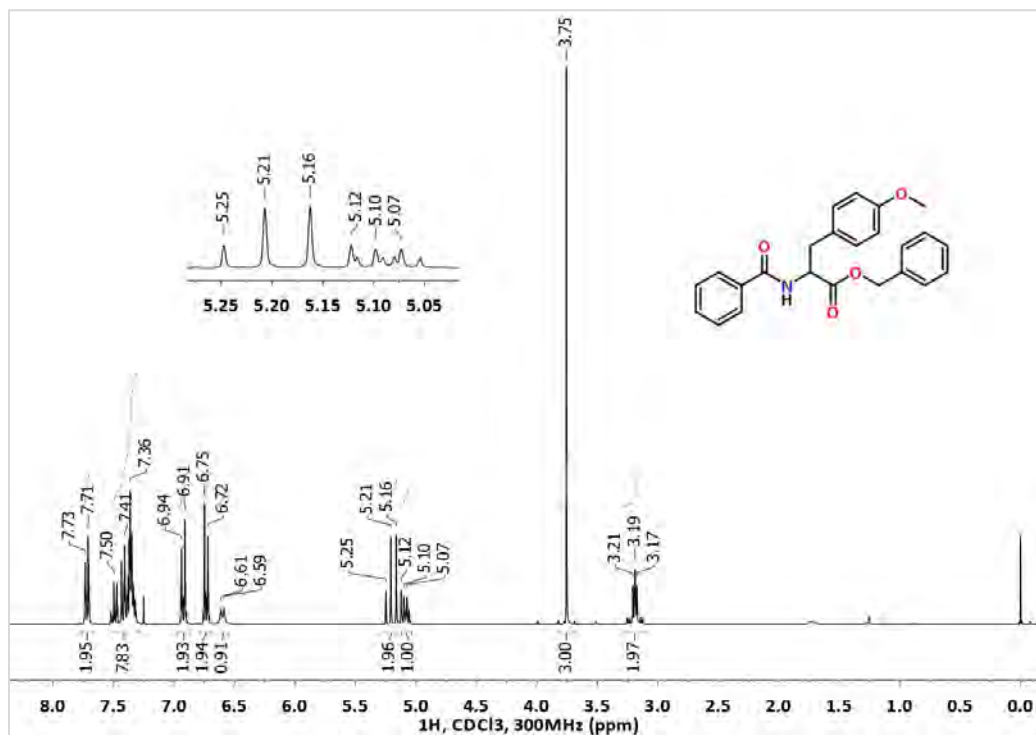


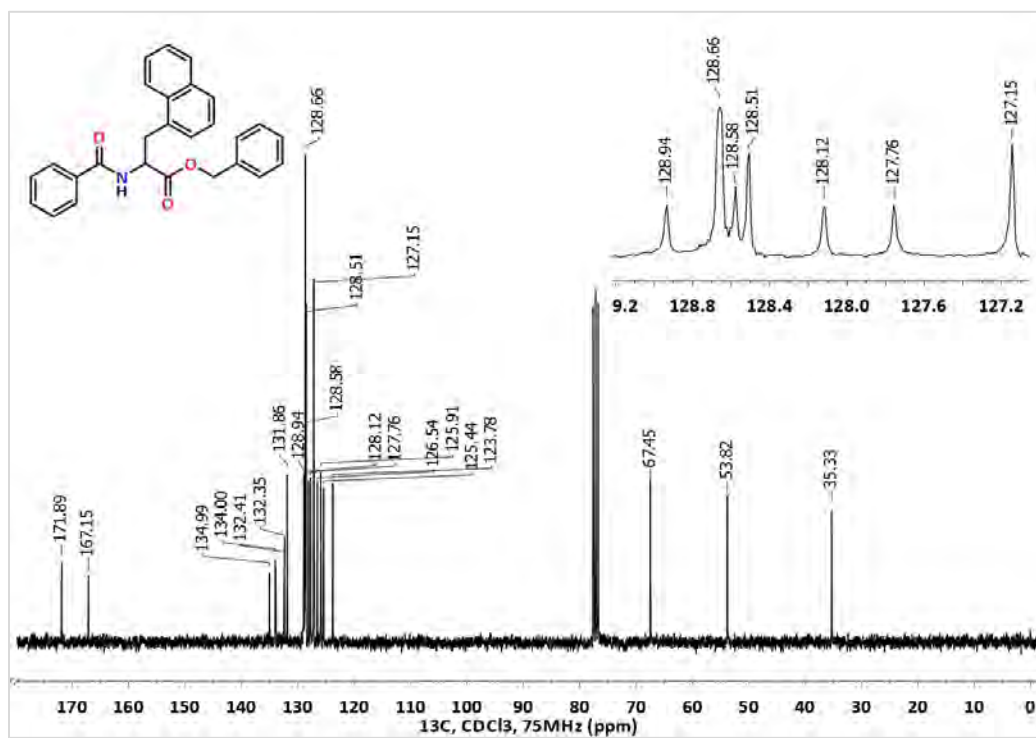
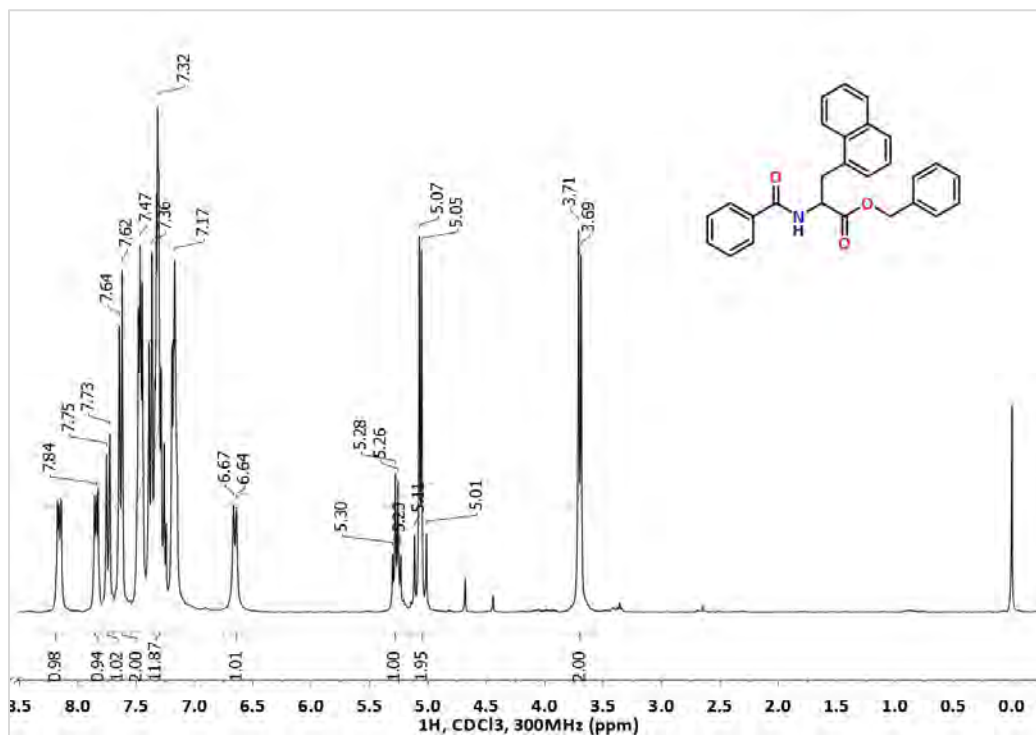


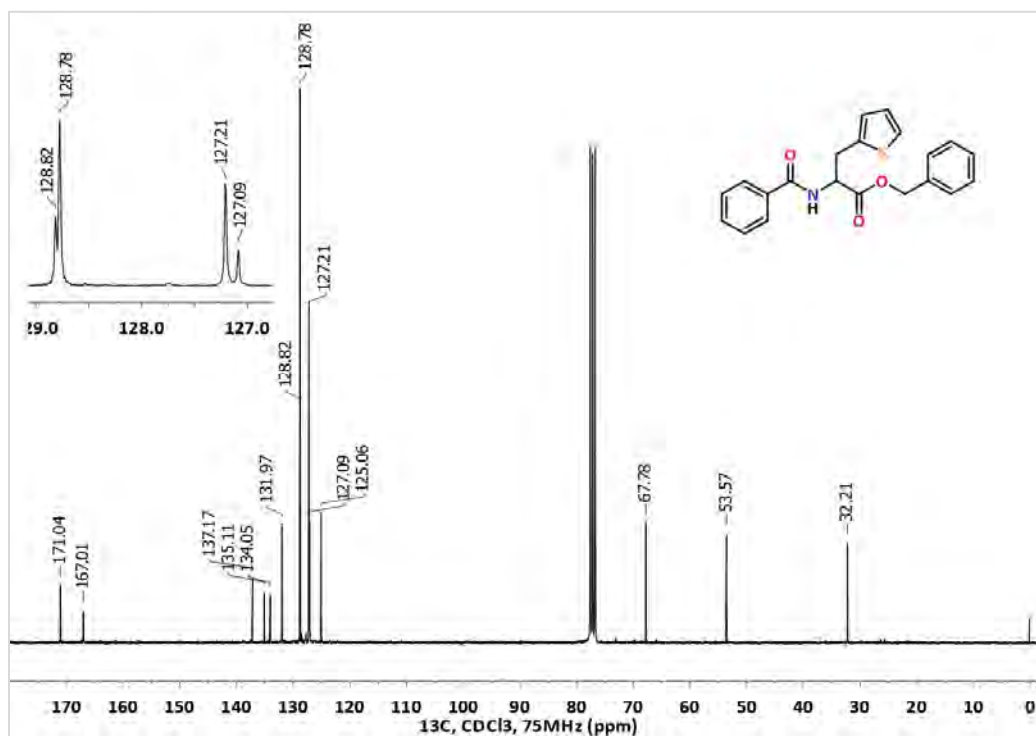
**(R)-2-Benzamido-3-(2-bromofenil)propanoato de bencilo, (R)-73**

**(R)-2-Benzamido-3-(*p*-tolil)propanoato de bencilo, (R)-74**

**(R)-2-Benzamido-3-(*o*-tolil)propanoato de bencilo, (R)-75**

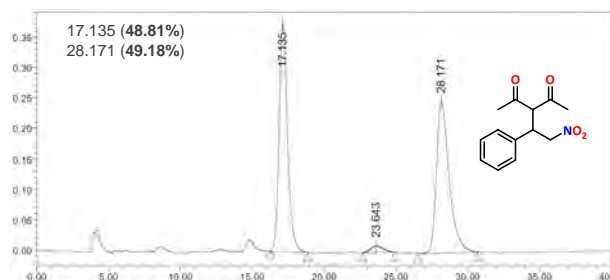
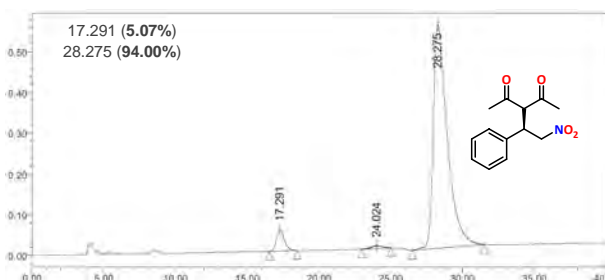
**(R)-2-Benzamido-3-(4-metoxifenil)propanoato de bencilo, (R)-76**

**(R)-2-Benzamido-3-(1-naftil)propanoato de bencilo, (R)-77**

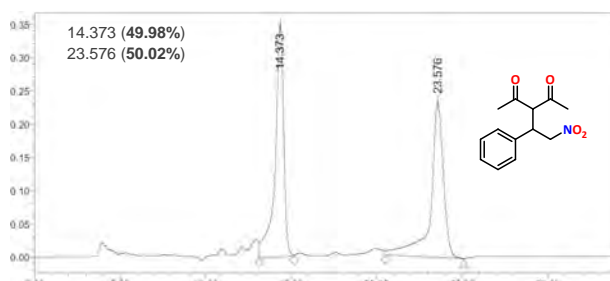
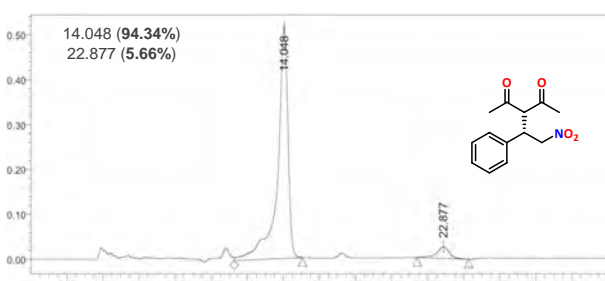
**(R)-2-Benzamido-3-(tiofen-2-il)propanoato de bencilo, (R)-78**

## 8. ANEXO. HPLC

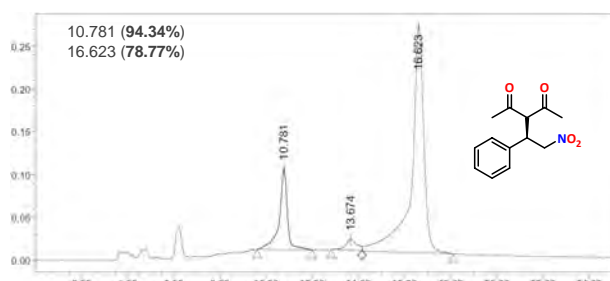
## 8.1. Adición de Michael

C-T (*Rac*)

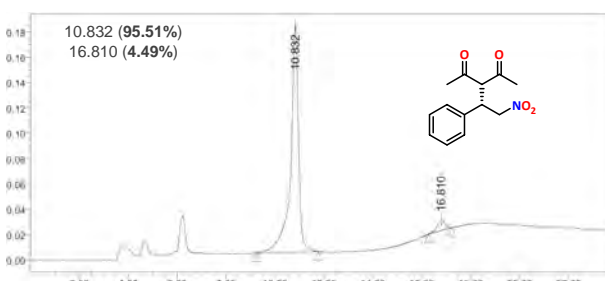
C-T (Esquema 47)

C-T (*Rac*)

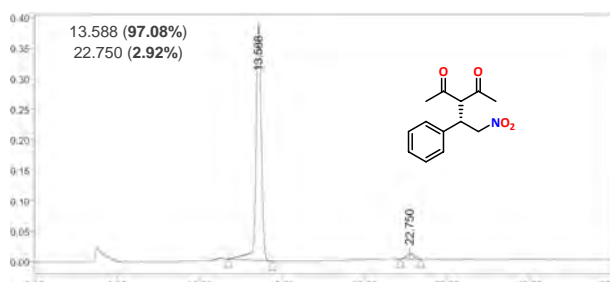
C-1a (Tabla 2, experimento 1)



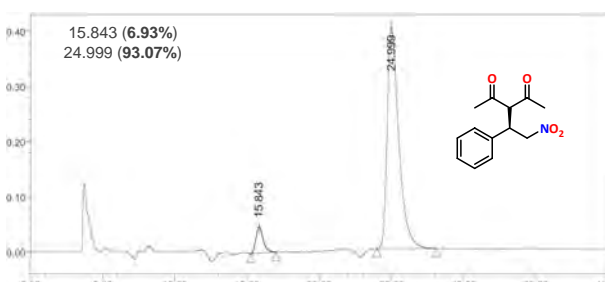
C-1b (Tabla 2, experimento 2)



C-2a (Tabla 2, experimento 3)

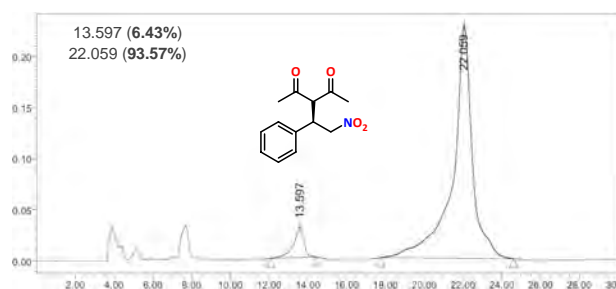


C-4a (Tabla 2, experimento 7)

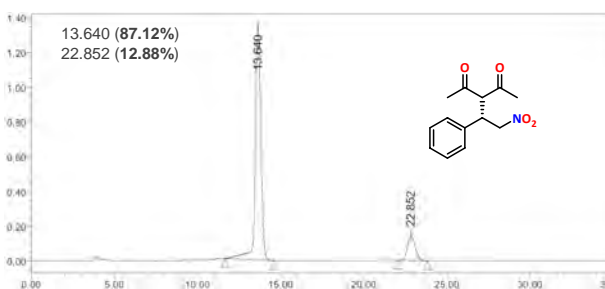


C-5b (Tabla 2, experimento 10)

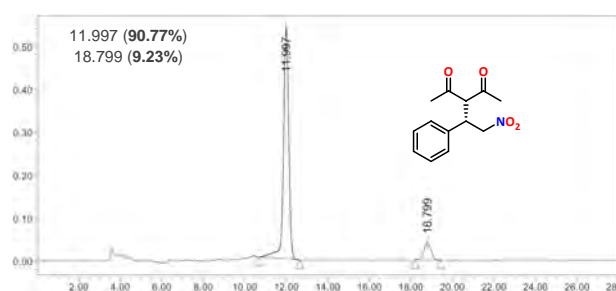




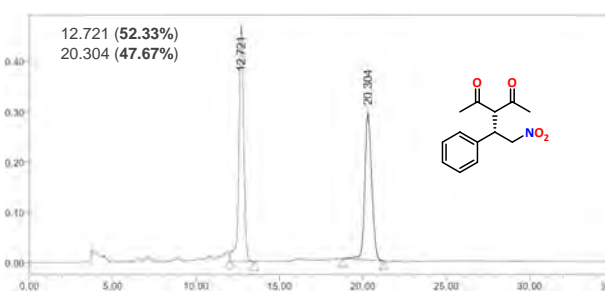
C-6b (Tabla 2, experimento 12)



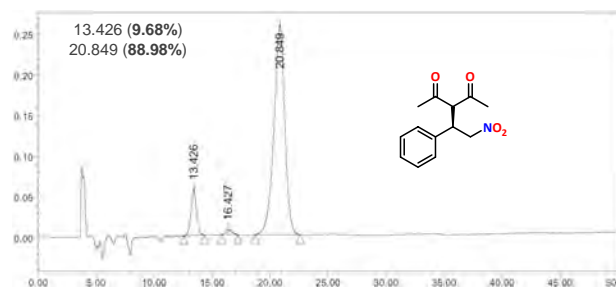
C-7b (Tabla 2, experimento 14)



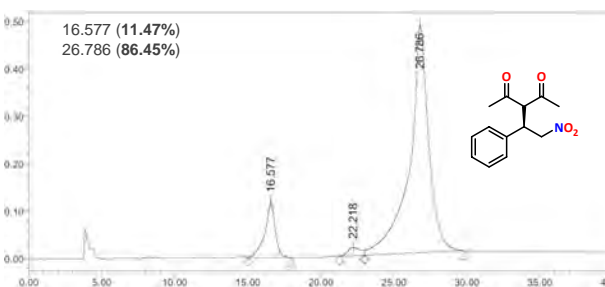
C-2a (Tabla 3, experimento 5)



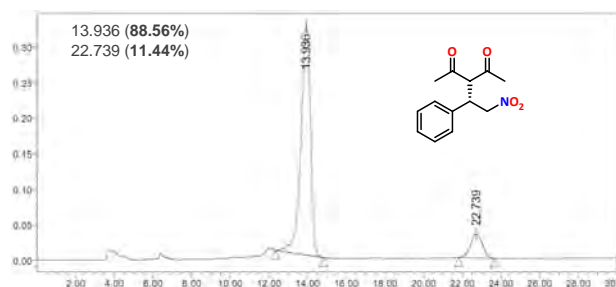
C-6b (Tabla 3, experimento 10)



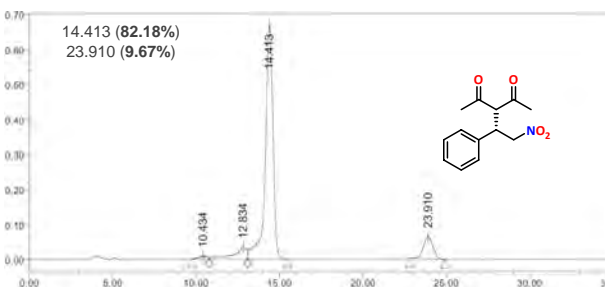
C-6b (Tabla 4, experimento 1)



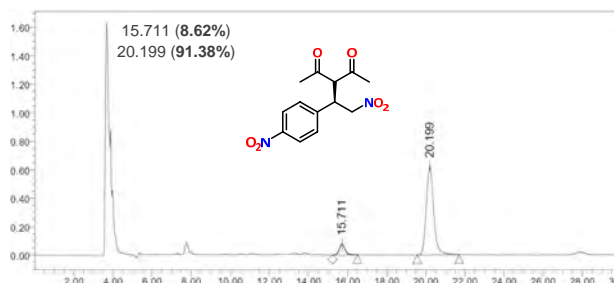
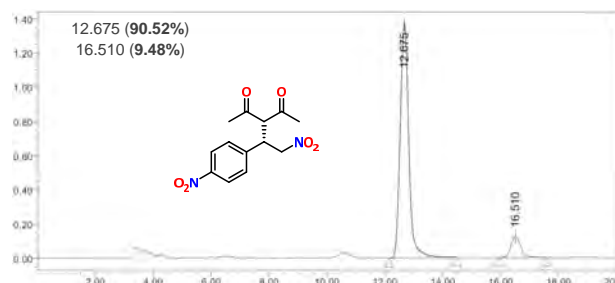
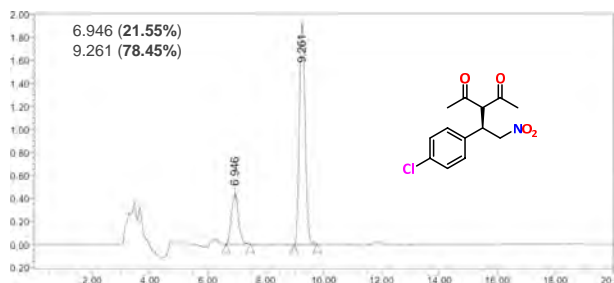
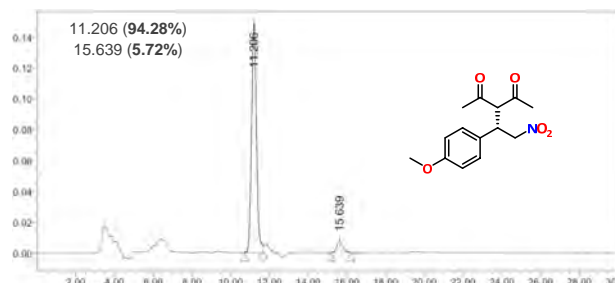
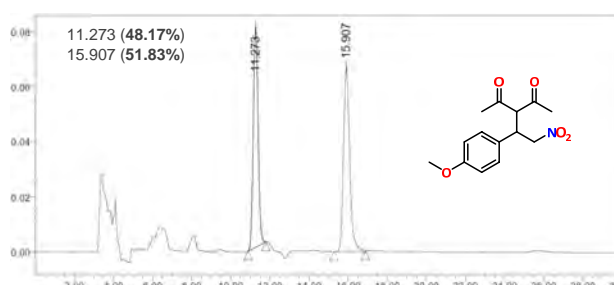
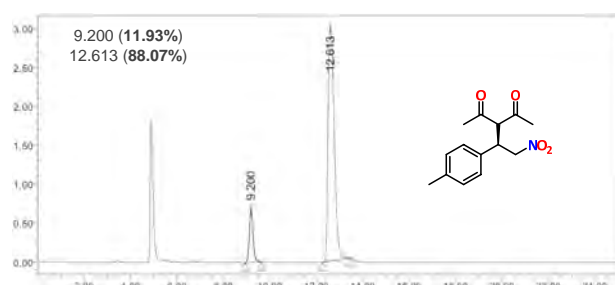
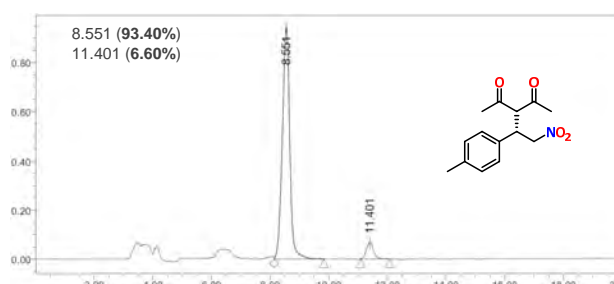
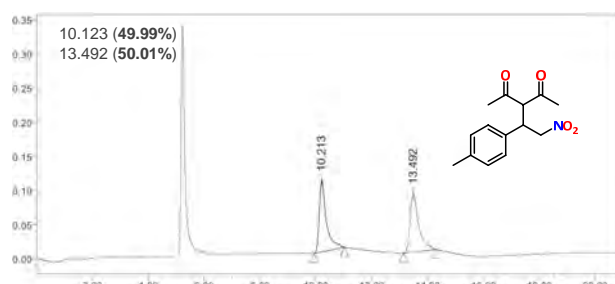
C-6b (Tabla 4, experimento 7)

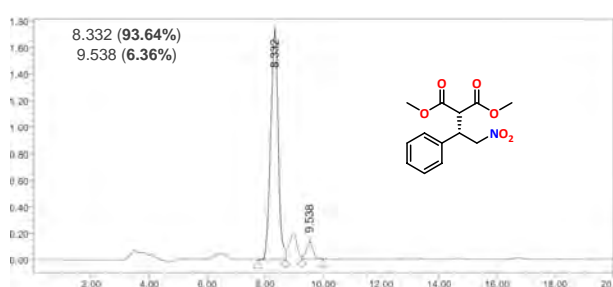
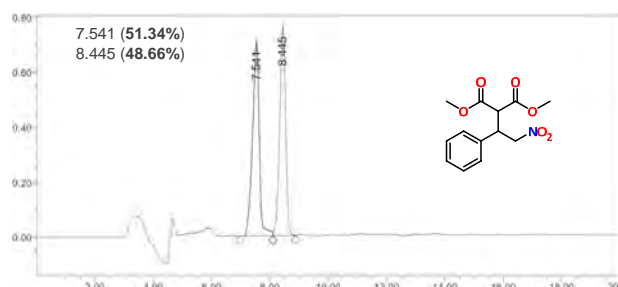
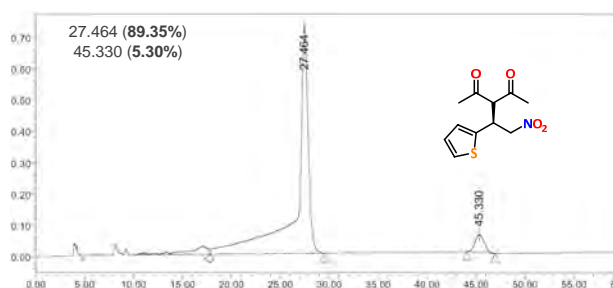
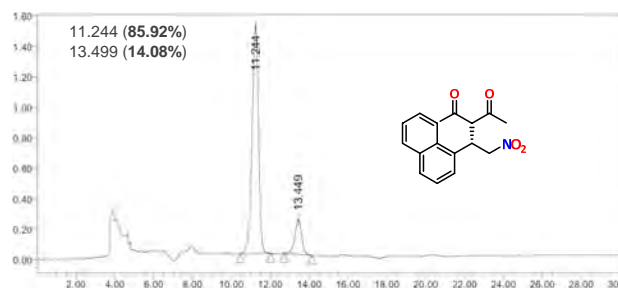
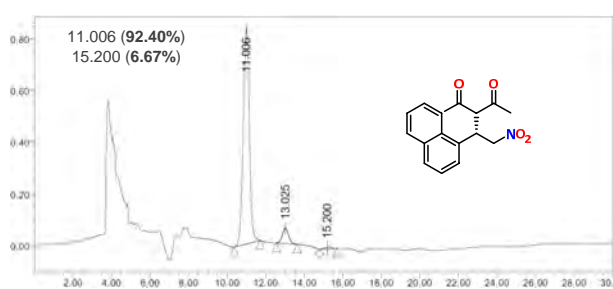
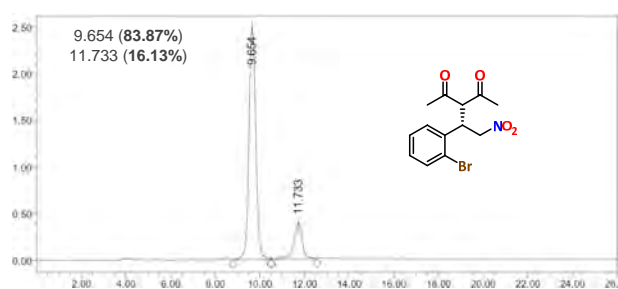
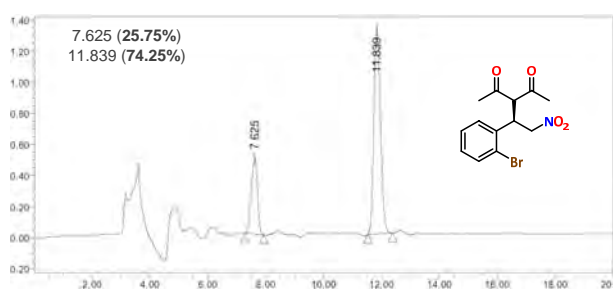
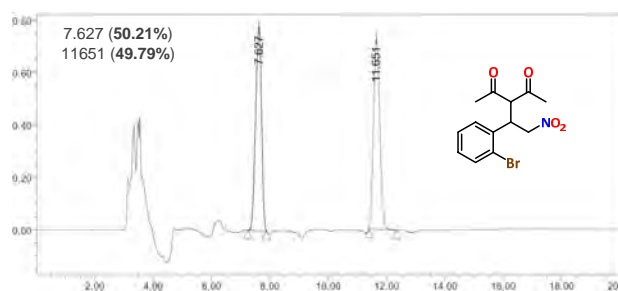


C-9 (Tabla 5, experimento 1)

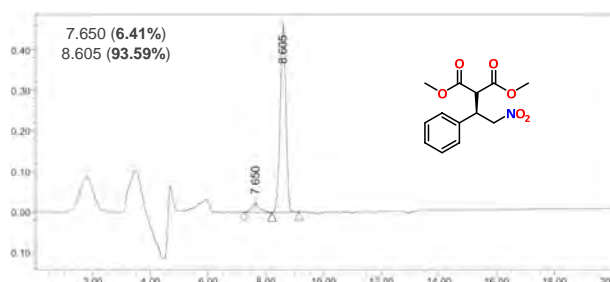


C-11a (Tabla 5, experimento 3)

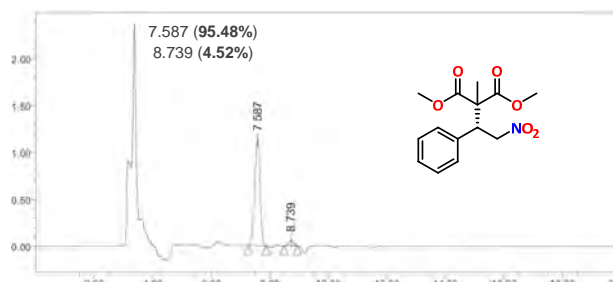




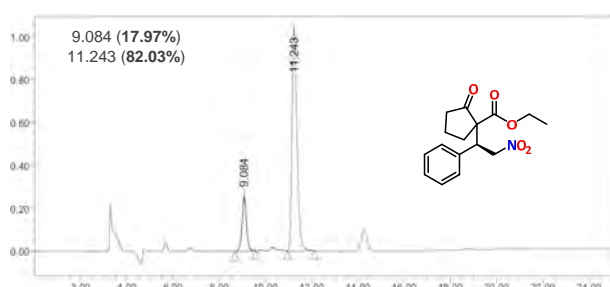
# ANEXO. HPLC



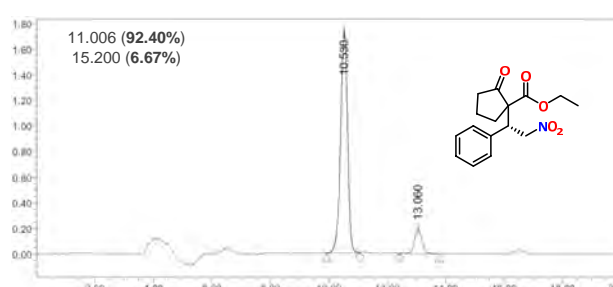
**C-6b** (Tabla 7, experimento 1)



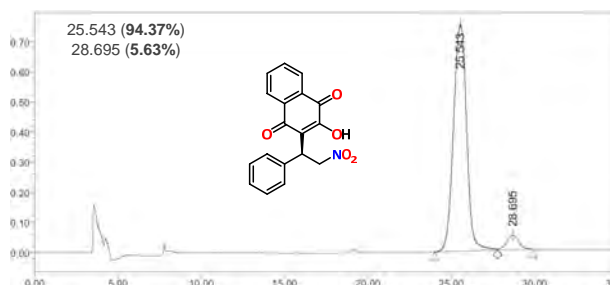
**C-2a** (Tabla 7, experimento 2)



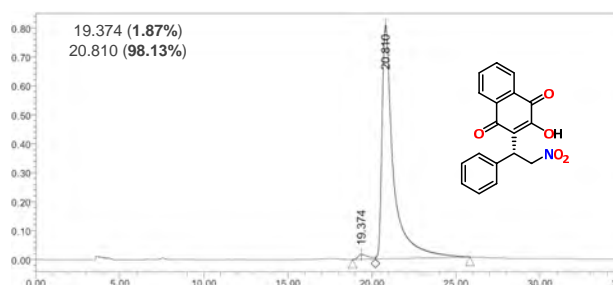
**C-T** (Tabla 7, experimento 3)



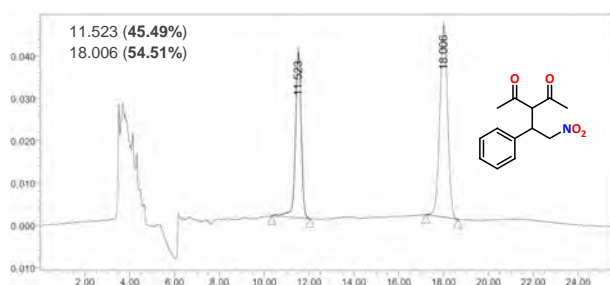
**C-6a** (Tabla 7, experimento 3)



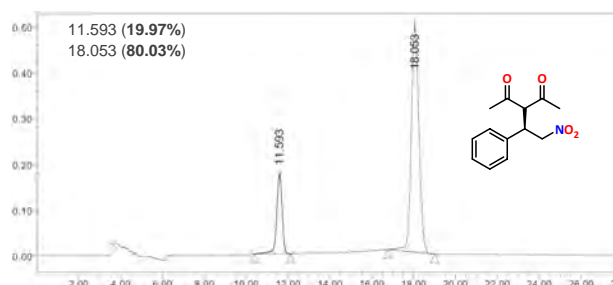
**C-T** (Tabla 7, experimento 4)



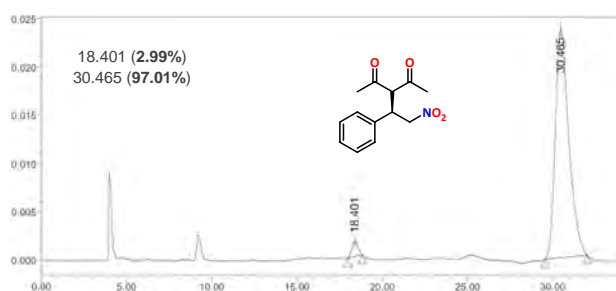
**C-2a** (Tabla 7, experimento 4)



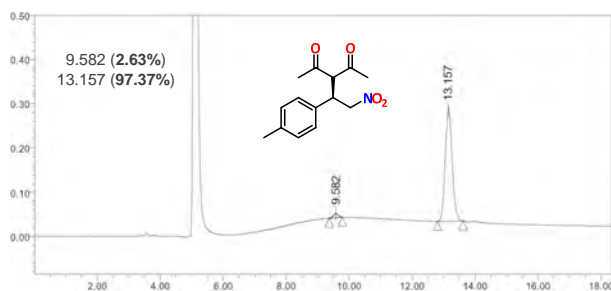
**C-T (Rac)**



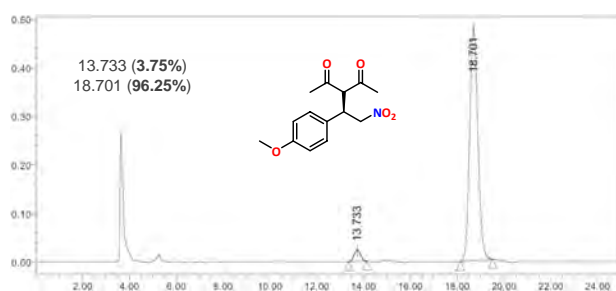
**C-13b** (Esquema 49)



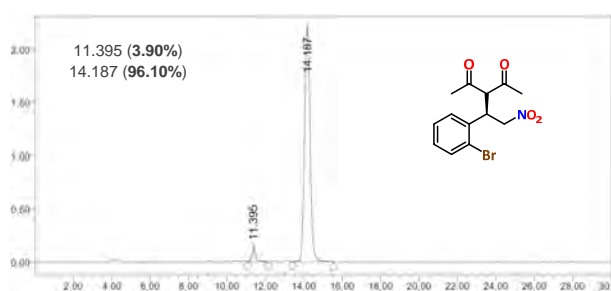
C-14b (Tabla 10, experimento 2)



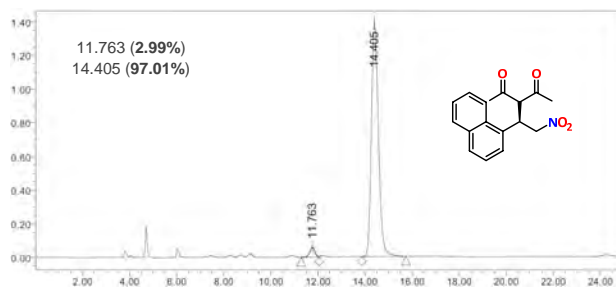
C-14b (Tabla 11, experimento 1)



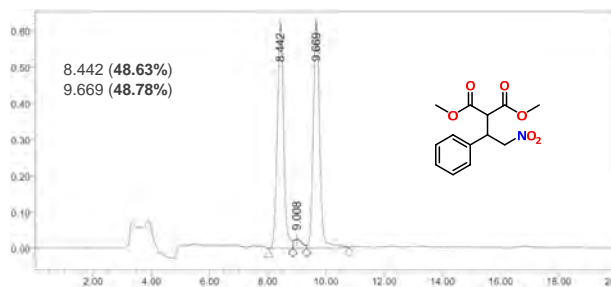
C-14b (Tabla 11, experimento 2)



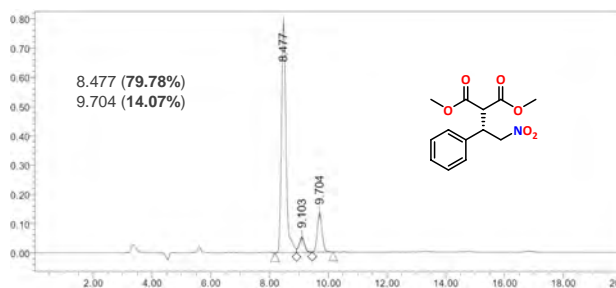
C-14b (Tabla 11, experimento 5)



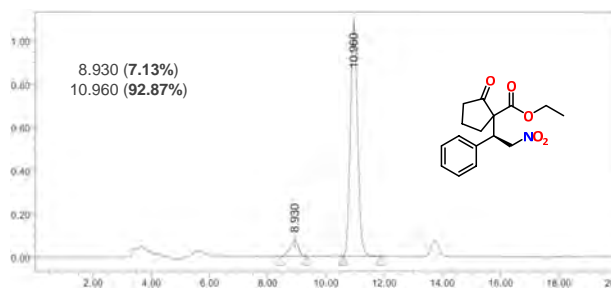
C-14b (Tabla 11, experimento 6)



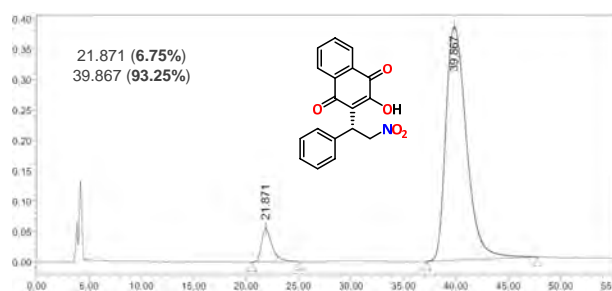
C-T (Rac)



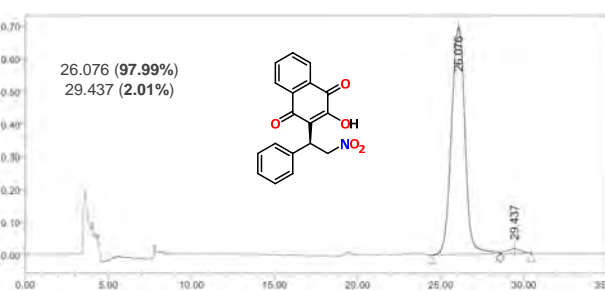
C-14a (Tabla 12, experimento 1)



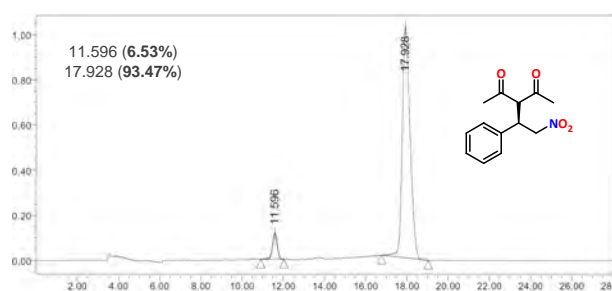
C-14b (Tabla 12, experimento 3)



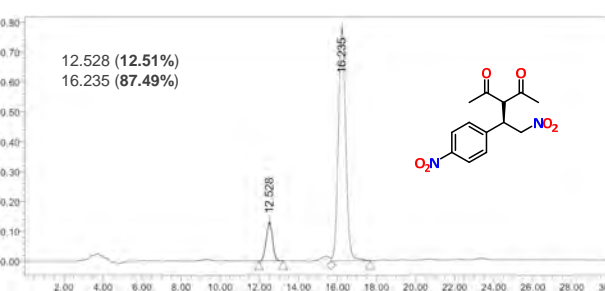
**C-14a** (Tabla 12, experimento 4)



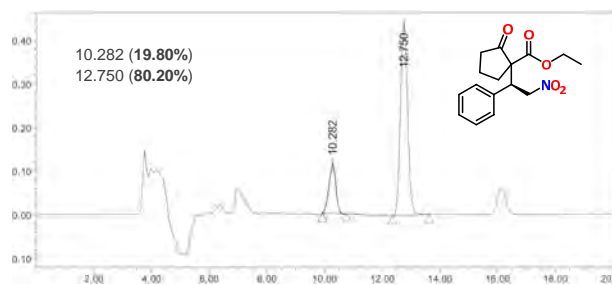
**C-14b** (Tabla 12, experimento 4)



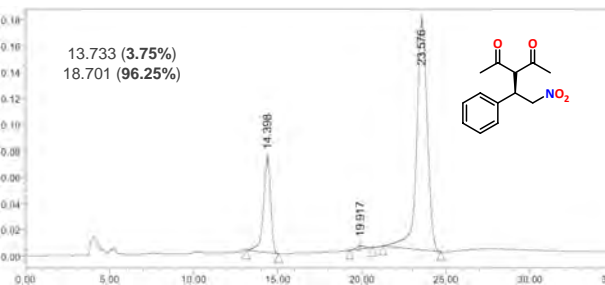
**C-17** (Tabla 13, experimento 2)



**C-18** (Tabla 13, experimento 6)

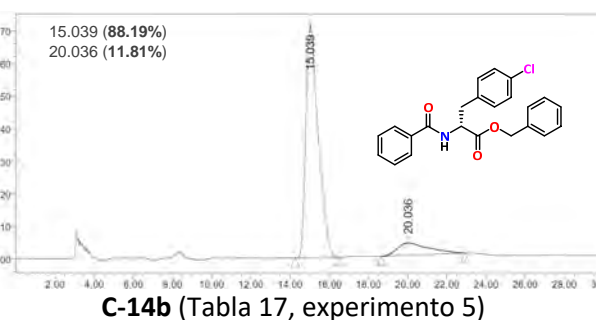
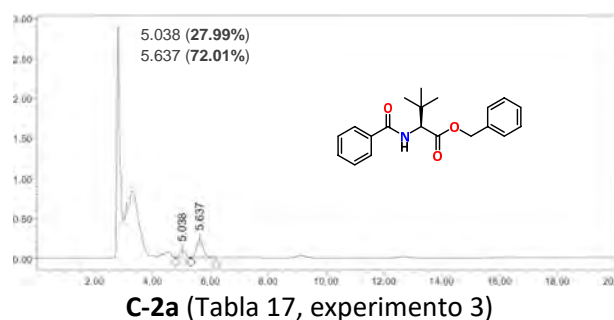
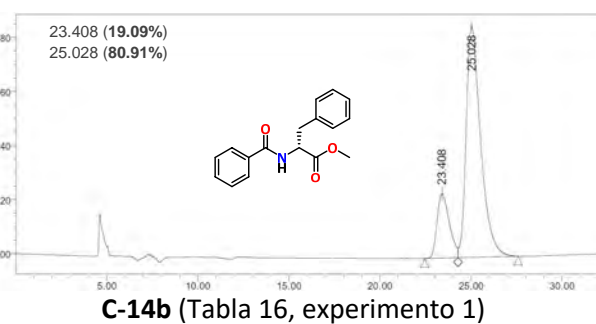
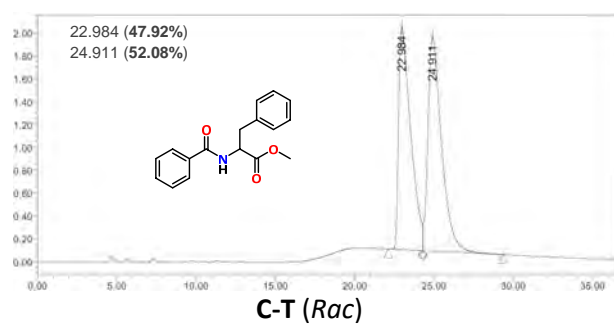
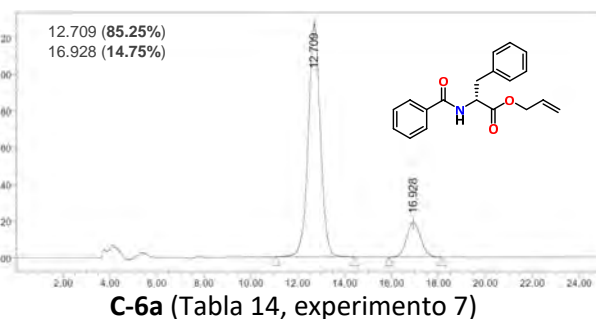
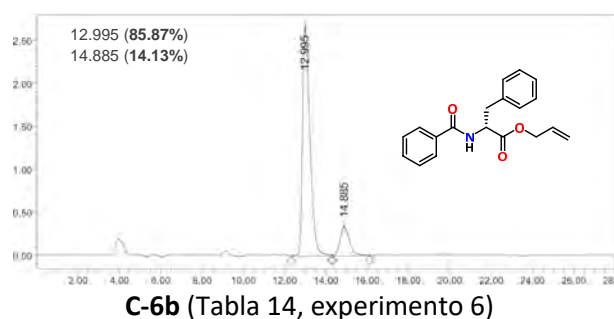
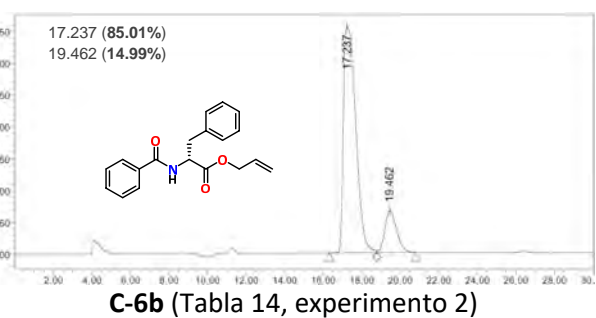
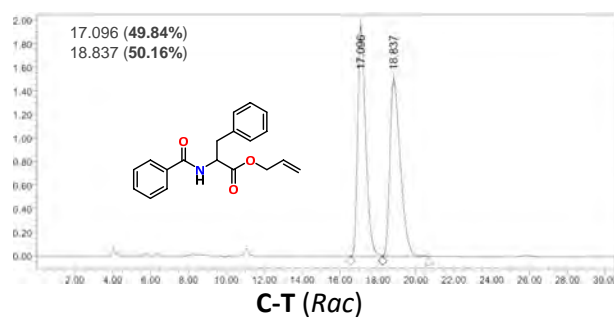


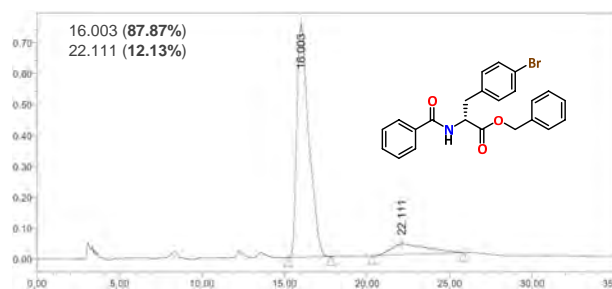
**C-18** (Tabla 13, experimento 9)



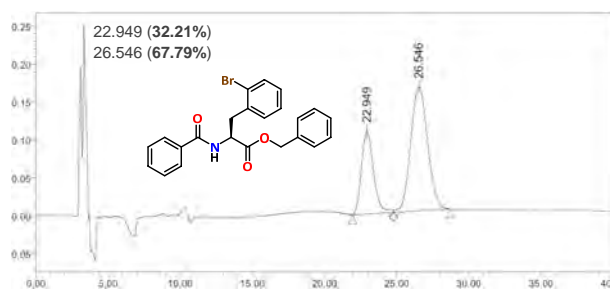
**C-19b** (Esquema 53)

## 8.2. Apertura de azlactonas

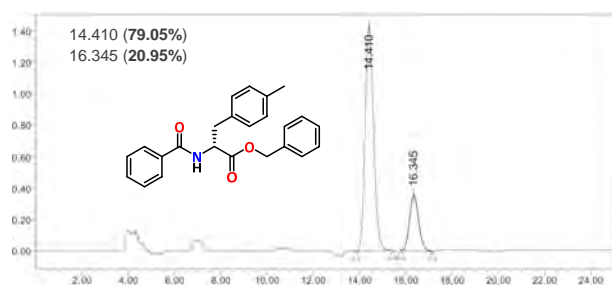




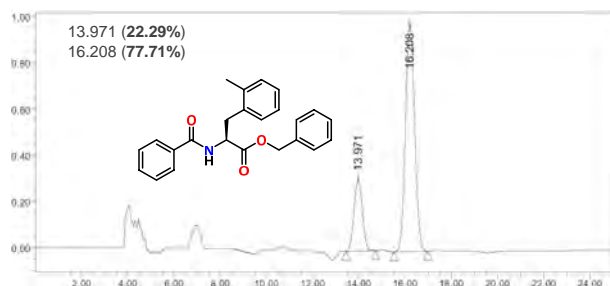
**C-14b** (Tabla 17, experimento 6)



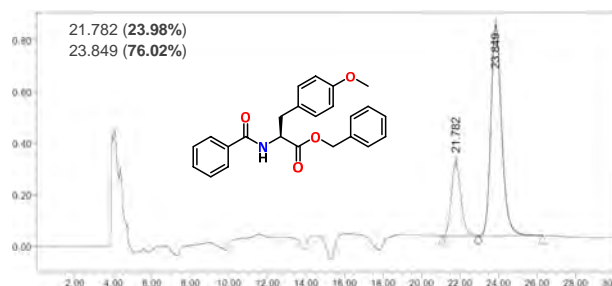
**C-2a** (Tabla 17, experimento 7)



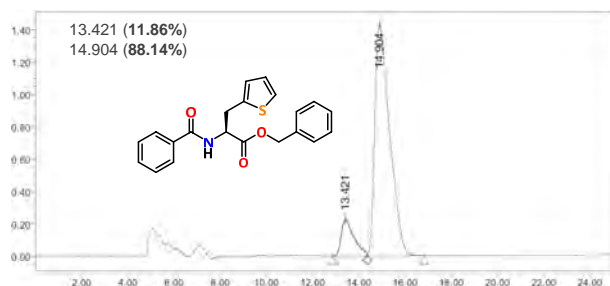
**C-14b** (Tabla 17, experimento 8)



**C-2a** (Tabla 17, experimento 9)



**C-2a** (Tabla 17, experimento 10)



**C-2a** (Tabla 17, experimento 12)



## 9. ANEXO. PUBLICACIÓN

# Bifunctional Thioureas with $\alpha$ -Trifluoromethyl or Methyl Groups: Comparison of Catalytic Performance in Michael Additions

Eddy I. Jiménez, Wilmer E. Vallejo Narváez, Carlos A. Román-Chavarría, Josue Vazquez-Chavez, Tomás Rocha-Rinza, and Marcos Hernández-Rodríguez\*

Institute of Chemistry, National Autonomous University of Mexico, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, 04510 Cd. Mx., Mexico

**S** Supporting Information

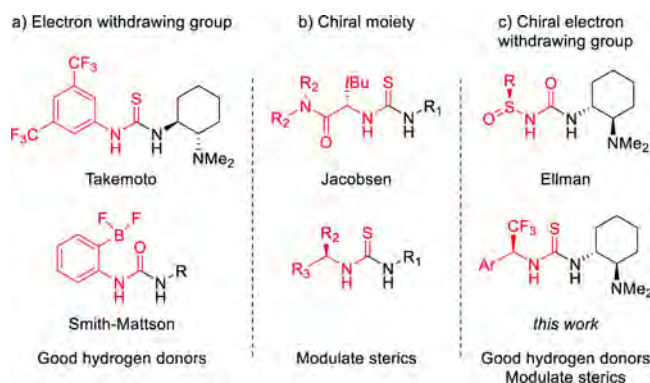
**ABSTRACT:** Thioureas are an important scaffold in organocatalysis because of their ability to form hydrogen bonds that activate substrates and fix them in a defined position, which allows a given reaction to occur. Structures that enhance the acidity of the thiourea are usually used to increase the hydrogen-bonding properties, such as 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl and boronate ureas. Herein, we report the synthesis of bifunctional thioureas with a chiral moiety that include either a trifluoromethyl or methyl group. Their catalytic performance in representative Michael addition reactions was used in an effort to compare the electronic effects of the fluorination at the methyl group. The observed differences concerning yields and ee values cannot be attributed solely to the different steric environments; theoretical results indicate distinct interactions within the corresponding transition states.

The calculated transition states show that the fluorinated catalysts have stronger N–H $\cdots$ O and C–H $\cdots$ F hydrogen bonds, while the nonfluorinated systems have C–H $\cdots$  $\pi$  contacts. These results have shown that a variety of hydrogen-bonding interactions are important in determining the yield and selectivity of thiourea organocatalysis. These details can be further exploited in catalyst design.



## INTRODUCTION

Hydrogen-bonding catalysis and a chiral counterion strategy have risen recently as a reliable synthetic methodology.<sup>1</sup> Takemoto<sup>2</sup> introduced chiral bifunctional catalysts<sup>3</sup> to activate an electrophile through hydrogen bonds (HB). These systems also contain a tertiary amine that deprotonates a nucleophile which is subsequently added. The Takemoto catalyst (Figure 1a) features a



**Figure 1.** Moieties used to enhance hydrogen bond donor properties or to modulate steric effects in H-bond catalysis and counterion strategies.

3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl group<sup>4</sup> that enhances the acidity of the thiourea and thereby increases its hydrogen-bonding properties. Boronate ureas have a similarly enhanced HB donor capacity of the HNC(O) moiety, in this case by means of an

internal Lewis acid.<sup>5,6</sup> Stereocontrol of the addition products<sup>7</sup> can be achieved by addition of chiral substituents to the thiourea moiety (Figure 1b); however, this is done at the expense of the HB activation ability. Nonetheless, if a chiral group with electron-withdrawing properties is bound to the thiourea (Figure 1c), a good compromise between the modulation of the steric demands and activation by the catalyst can be accomplished. On this subject, Ellman,<sup>8</sup> Jacobsen, and others<sup>9</sup> have used *N*-sulfinyl ureas that are able to catalyze a variety of reactions. Herein we report the synthesis and application of bifunctional thioureas with a chiral group that incorporates a trifluoromethyl group in its structure.<sup>10</sup> Thioureas featuring trifluoromethyl groups have shown exceptional properties in the recognition of chiral carboxylates with binding constants that are 10 times higher than those for the analogous nonfluorinated compounds.<sup>11</sup> The chiral moiety with –CF<sub>3</sub> confers to the thioureas reported in this work (1) good HB properties<sup>12</sup> without the deactivation of the catalyst by intramolecular interactions<sup>13</sup> and (2) the possibility of modulating the steric environment. In addition, the catalysts put forward in this are easily synthesized and allow the incorporation of a variety of functional groups in their structure. This study also considers the corresponding nonfluorinated catalysts<sup>14</sup> to provide insights into the effect of the NH acidity on the yield and enantiomeric excess of the reactions considered in this investigation.

Received: May 6, 2016

Published: July 11, 2016

## RESULTS AND DISCUSSION

The synthesis of the chiral scaffold with trifluoromethyl groups was performed by the nucleophilic addition of the Ruppert–Prakash reagent to (*S*)-*N*-*tert*-butylsulfinylamines **1a–d**, affording compounds **2a–d** with excellent diastereoselectivity.<sup>15</sup> After removal of the chiral auxiliary, amines **3a–d** were transformed to isothiocyanates **4a–d** and added to both enantiomers of *trans*-*N,N*-dimethyl-1,2-diaminocyclohexane<sup>16</sup> to produce the diastereomeric catalysts (*R,S,S*)-**5a–d** and (*R,R,R*)-**6a–d** (Scheme 1). This same protocol led to catalysts with a methyl instead of a trifluoromethyl group (thioureas **7a–d** and **8a–d**).<sup>17,18</sup>

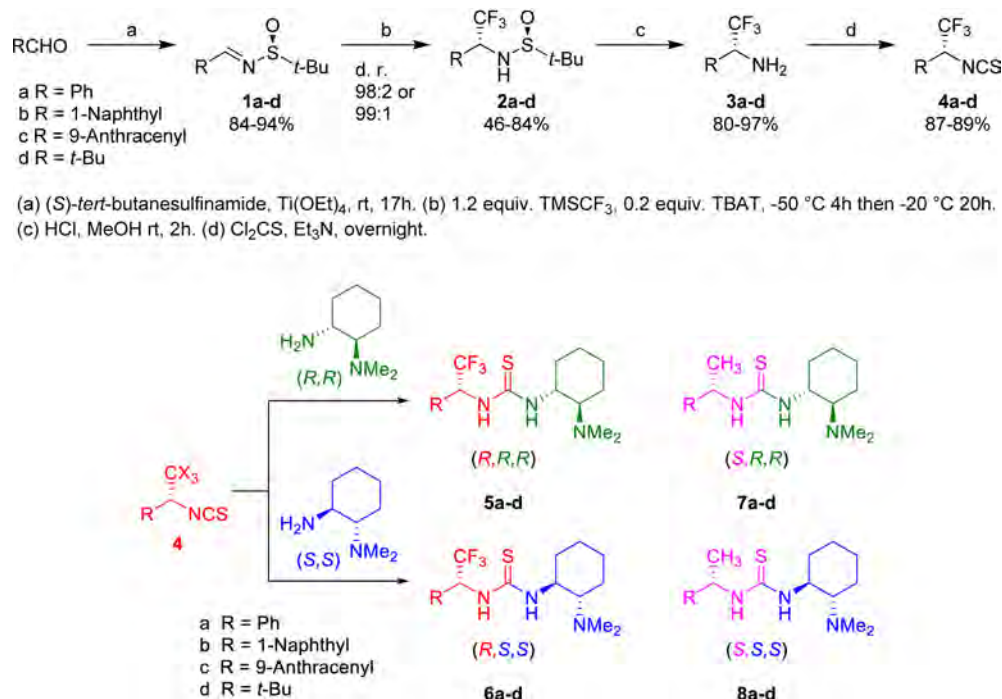
The Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to  $\beta$ -nitrostyrene has become an archetypical reaction to assess the performance of bifunctional catalysts.<sup>19</sup> We employed 2,4-pentanedione as the source of the nucleophile for this reaction. In particular, we focused on the performance of the fluorinated

and nonfluorinated systems to compare thioureas with different HB donor properties.

We found that systems with an  $\alpha$ -trifluoromethyl group have a strong match–mismatch relationship (Table 1, entries 1–8) as opposed to their nonfluorinated analogs (Table 1, entries 9–16). Additionally, we further studied the effect of the trifluoromethyl group on the yield and enantioselectivity by comparison of the diastereomeric catalysts **5b** and **6b** along with **7b** and **8b**.<sup>20</sup>


Similar trends concerning match–mismatch relationships were found with different nitroalkenes, as reported in Table 2: i.e., fluorinated catalysts **5b** and **6b** have a strong match–mismatch relationship, in contrast with catalysts **7b** and **8b**. Interestingly, **6b** gives yields comparable with those of Takemoto but its performance is less susceptible to structural differences in the Michael acceptor. Because catalysts **6b** and **8b** only differ by three fluorine atoms, we expected that both systems with the

Scheme 1. Synthesis of the Bifunctional Organocatalysts Considered in This Work

Table 1. Michael Addition of 2,4-Pentanedione to  $\beta$ -Nitrostyrene with the Catalysts Developed in This Work

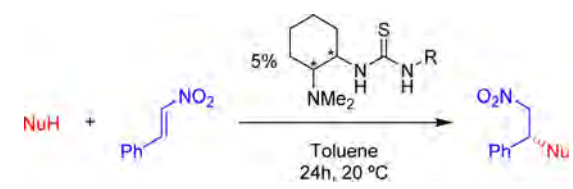
entry	R, X	cat.	yield (%)	ee <sup>a</sup>	entry	R, X	cat.	yield (%)	ee <sup>a</sup>
1	Ph, F	5a	82	68	9	Ph, H	7a	87	86
2		6a	96	-89	10		8a	68	-81
3	1-Naphth, F	5b	87	67	11	1-Naphth, H	7b	94	87
4		6b	94	-92	12		8b	84	-76
5	9-Anthr, F	5c	76	46	13	9-Anthr, H	7c	86	74
6		6c	87	-82	14		8c	75	-60
7	<i>t</i> -Bu, F	5d	88	69	15	<i>t</i> -Bu, H	7d	87	84
8		6d	90	-94	16		8d	95	-62

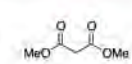
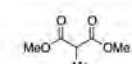
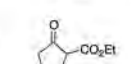
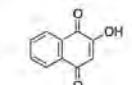
<sup>a</sup>Analyzed by CSP-HPLC. Catalysts **5** and **7** afford compound (*R*)-**9**, while the *S* enantiomer is produced with catalysts **6** and **8**.

Table 2. Yield and ee Values<sup>a</sup> of the Michael Additions of 2,4-Pentanedione to Different Nitroalkenes Using Catalysts T and 5b–8b


entry	Ar	Prod.	T	5b	6b	7b	8b
			3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH(1-Naphth)CF <sub>3</sub>	CH(1-Naphth)CF <sub>3</sub>	CH(1-Naphth)CH <sub>3</sub>	CH(1-Naphth)CH <sub>3</sub>
1	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	10	90 (74)	74 (56)	87 (-87)	93 (76)	90 (-69)
2	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	11	92 (75)	86 (51)	90 (-89)	85 (79)	63 (-62)
3	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	12	90 (69)	75 (56)	94 (-84)	94 (76)	80 (-68)
4	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	13	86 (80)	58 (64)	86 (-81)	83 (83)	81 (-70)
5	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	14	86 (86)	88 (49)	92 (-84)	93 (76)	92 (-68)
6	1-Naphth	15	82 (83)	81 (50)	82 (-87)	79 (81)	72 (-72)
7	2-thiophene	16	80 (64)	87 (71)	69 (-89)	80 (78)	72 (-60)

<sup>a</sup>ee values are given in parentheses. Catalysts T, 5, and 7 afford compounds (*R*)-10–15, while the *S* enantiomer is produced with catalysts 6 and 8. Compound 16 presents the opposite configuration by CIP rules.

Table 3. Yields and ee Values<sup>a</sup> of the Michael Addition Product of a Variety of Nucleophiles with *trans*- $\beta$ -Nitrostyrene using Catalysts T and 5b–8b


entry	NuH	Prod.	T	5b	6b	7b	8b
			3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH(1-Naphth)CF <sub>3</sub>	CH(1-Naphth)CF <sub>3</sub>	CH(1-Naphth)CH <sub>3</sub>	CH(1-Naphth)CH <sub>3</sub>
1		17	83 (88)	66 (68)	69 (-87)	78 (88)	34 (-76)
2		18 <sup>b</sup>	88 (92)	61 (72)	57 (-91)	64 (90)	18 (-83)
3		19 <sup>c</sup>	73 (64)	77 (25)	96 (-76)	79 (50)	59 (-80)
4		20	96 (88)	98 (87)	84 (-96)	94 (90)	86 (-85)

<sup>a</sup>ee values are given in parentheses. Each diastereomeric catalyst generated a different enantiomer. <sup>b</sup>72 h reaction time. <sup>c</sup>dr. = 7:1 in all experiments.

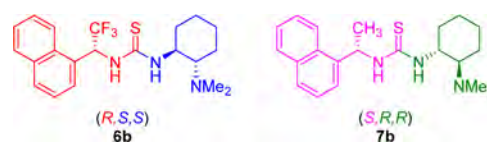
*S,S* configuration in the diamine to be the match combination. This, however, was not the case; catalyst 7b with the diamine having the *R,R* configuration gave better results in this regard.

We found similar yields, selectivities, and match–mismatch relationships for other pronucleophiles addressed in this work: i.e., those leading to products 17–20 (Table 3). We noted that the enantioselectivity of 6b was comparable to that obtained from 7b with malonate nucleophiles.

Finally, we studied the performance of catalysts 6b and 7b in different solvents. We observed with catalyst 6b much lower yields in ether solvents, but in all cases the reaction was stereoselective (around 90% of the major enantiomer). On the other hand, the nonfluorinated catalyst 7b presented the opposite trend; the yield was little affected and the stereoselectivity highly depended on the solvent used (Table 4).

The different behavior shown by the presented catalysts could also be attributed to the steric difference between the

Table 4. Solvent Effects in the Michael Addition with Catalysts 6b and 7b



entry	solvent	6b		7b	
		yield (%)	ee <sup>a</sup>	yield (%)	ee <sup>a</sup>
1	Toluene	94	-92	94	87
2	CCl <sub>4</sub>	87	-89	93	62
3	DCM	87	-76	93	53
4	MTBE	55	-83	82	57
5	THF	36	-82	87	5

<sup>a</sup>Analyzed by CSP-HPLC. Catalysts 7b afford compound (*R*)-9, while the *S* enantiomer is produced with catalyst 6b.



methyl and trifluoromethyl groups. The van der Waals radii of  $-\text{CH}_3$  and  $-\text{CF}_3$  are 2.0 and 2.7 Å, respectively.<sup>21</sup> In addition, the *A* value of trifluoromethyl is higher than that of isopropyl<sup>22</sup> and hence it has been proposed that the  $-\text{CF}_3$  group is of similar size to<sup>23a</sup> or somewhat smaller than<sup>23b</sup>  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ . We studied diastereomeric catalysts **21** and **22** with isopropyl substituents to find out if the steric demand is the factor responsible for the difference in the obtained results. We found that the catalysts featuring isopropyl groups have similar selectivity, but their corresponding enantiomeric excesses (60 and 56% as shown in Scheme 2) are considerably lower than those obtained with

**Scheme 2. Yields and ee Values of the Michael Addition with Diastereomeric Catalysts 20 and 21**



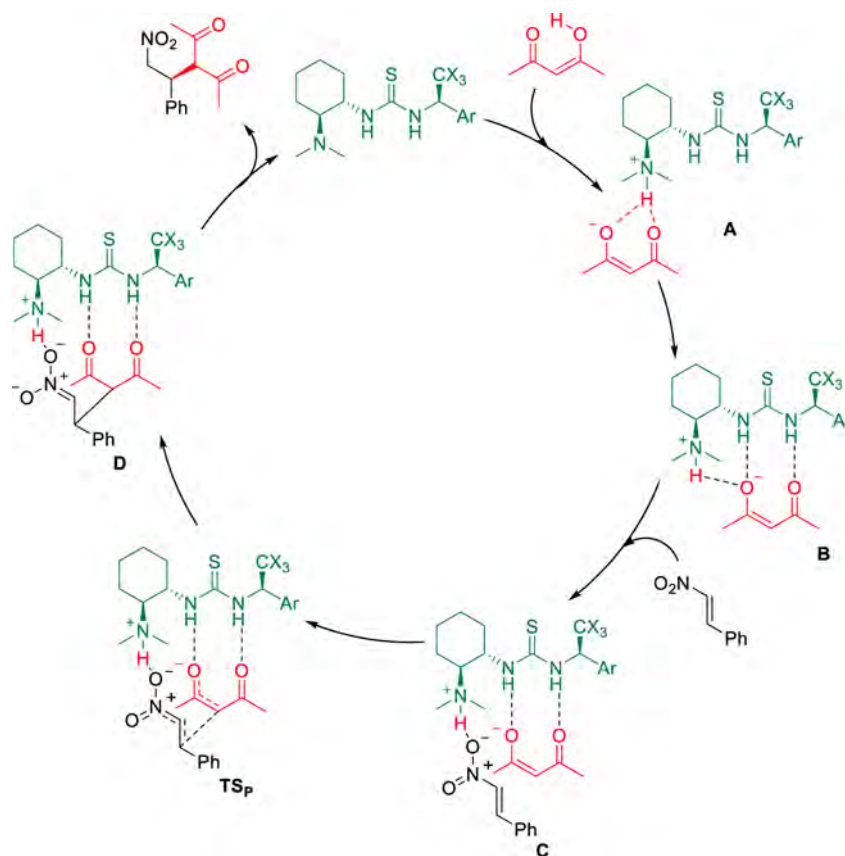
systems **6a** and **7a** (89 and 87%, respectively). We conclude that there should be other explanations for the observed enantioselectivity. The search for a suitable interpretation of the results

considered up to this point motivated the theoretical studies presented below.

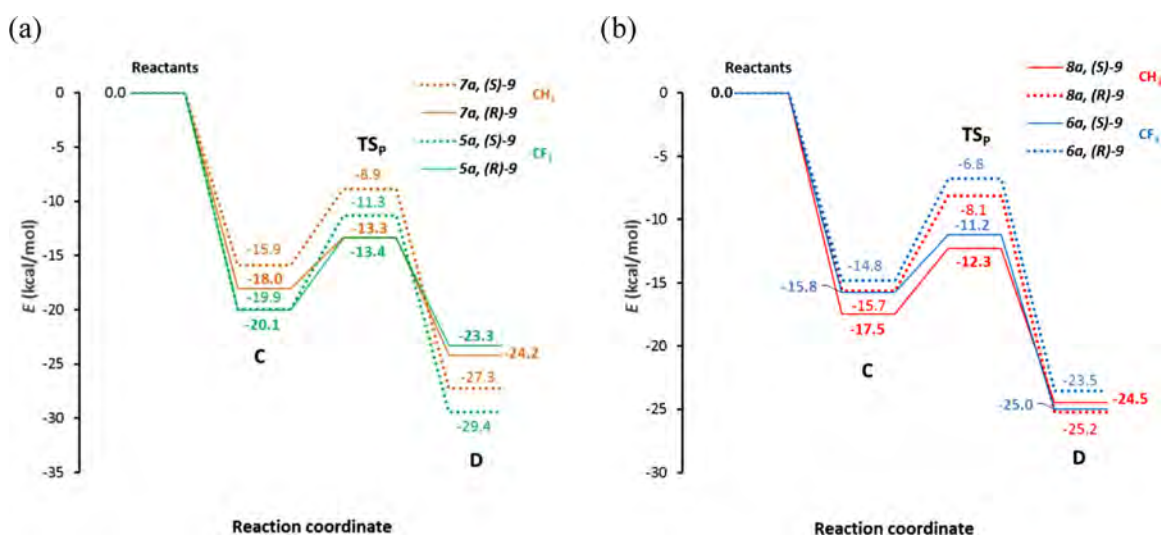
**Computational Analysis.** We now consider the reaction mechanism of the Michael addition. Takemoto proposed the first mechanism for this reaction, which involves the sequential activation of the electrophile and the nucleophile.<sup>2a</sup> Afterward, Pápai<sup>24</sup> suggested a different mechanism with a lower activation energy than that of Takemoto. Our results with catalyst **6a**, shown in Figure S2 of the Supporting Information, are also consistent with Pápai's mechanism. In this reaction pathway (Figure 2), the nucleophile is first deprotonated by the tertiary amine **A**, and then migrates to the cavity of the thiourea **B**. Subsequently, the electrophile is attacked by the nucleophile–thiourea adduct, forming the trimolecular complex **C**, which is responsible for the orientation of the new carbon–carbon bond  $\text{TS}_\text{P}$  and the stereochemistry of the product **D**.

A model catalyst with a phenyl rather than a naphthyl group was used to reduce the number of atoms in the system and hence the computation time of the calculations. This is particularly reasonable inasmuch as the results obtained with catalysts including either  $-\text{C}_6\text{H}_5$  or  $-\text{C}_{10}\text{H}_7$  within their structure are similar (Table 1). In this way, we explored the energy profile with diastereomeric catalysts **5a** and **6a** along with their nonfluorinated counterparts **7a** and **8a**.

The energy profiles in Figure 3 show that the activation barrier for the trifluoromethyl systems **6a** is less than the corresponding value for **5a** (4.6 and 6.7 kcal/mol, respectively) in accordance with the observed rate ( $k_{\text{obs}} = 0.0092$  and 0.0066, respectively; see Figure S1 and Table S1 in the Supporting Information). In the nonfluorinated catalyst, the opposite configuration of the diamine has a smaller activation barrier (4.7 kcal/mol for **7a** and



**Figure 2.** Bifunctional catalyst mechanism proposed by Pápai.



**Figure 3.** Gibbs energy profile of the rate-limiting step in Pápai's mechanism for the Michael addition of 2,4-pentanedione and  $\beta$ -nitrostyrene with trifluoromethyl catalysts **5a** and **6a** and their nonfluorinated analogues **7a** and **8a**. The calculations were performed with the COSMO-(toluene)-RIJCOSX-MP2/aug-cc-pVDZ//M06-2x/6-31+g(d) level of theory. The structures of C,  $TS_p$ , and D are shown in Figure 2. (a) Catalysts with the *R,R* configuration in the diamine **5a** and **7a** generate the (*R*)-9 product (b) Catalysts with the *S,S* configuration **6a** and **8a** yield the (*S*)-9 compound.

5.2 kcal/mol for **8a**) also in agreement with the observed rates ( $k_{\text{obs}} = 0.0331$  and  $0.0042$ , respectively). Although the theoretical calculations predict correctly the relative reaction rate for the diastereomeric pairs **5a** vs **6a** and **7a** vs **8a**, the computations are not fully consistent when the relative rates of all four systems are compared. This discrepancy may be attributable to factors such as product inhibition and the reversibility of the reaction,<sup>25,26</sup> which are not taken into account in the computational analysis.

Figure 3 also shows that the fluorinated catalysts lead to different activation energies for the formation of each enantiomer, thereby favoring the observed enantioselectivity of the reaction. The calculated differences in activation energies are 2.0 and 3.5 kcal/mol for **5a** and **6a**, respectively, predicting correctly that **6a** is more enantioselective. With the nonfluorinated systems, these differences are 2.3 and 2.4 kcal/mol for **7a** and **8a**, respectively, which explains the lack of a strong match–mismatch relationship in these catalysts (Tables 1–3).

Further structural analysis of the transition states revealed the following.

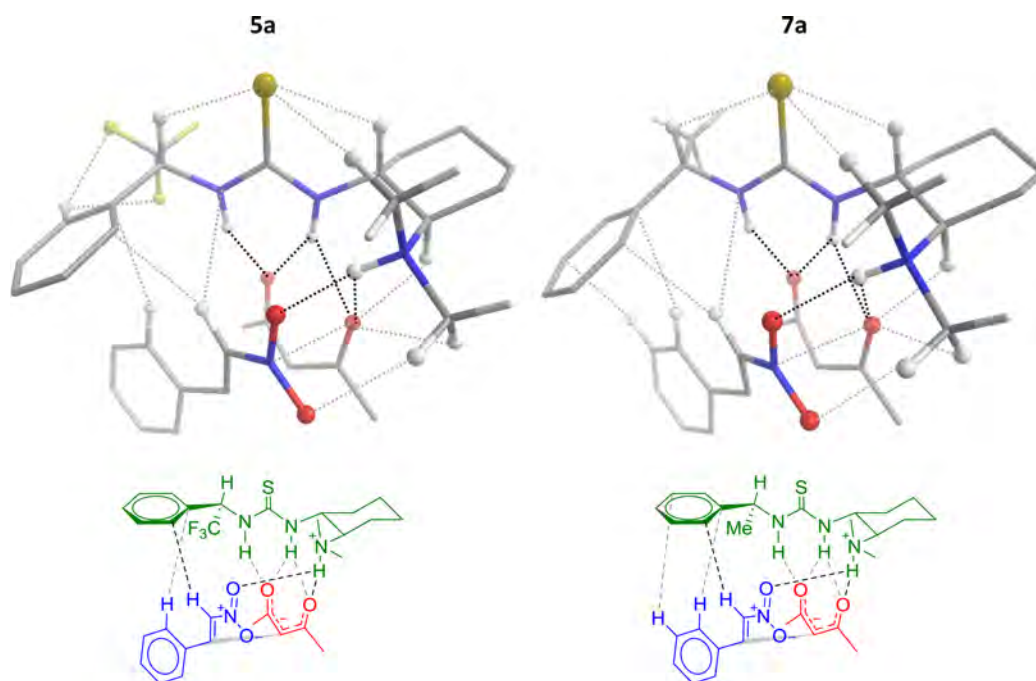
(1) Thioureas attached with a trifluoromethyl group generate a shorter HB with the nucleophile,<sup>26</sup> as expected (Table S2 in the Supporting Information). These shorter and stronger hydrogen bonds in the fluorinated systems can be responsible for the lack of significant solvent effects on the enantioselectivity obtained with catalyst **6b**. This is buttressed by the fact that solvent effects are more pronounced in the ee achieved using **7b**, as reported in Table 4.

(2) There are other interactions that involve the arylethyl groups which are particular to each catalyst. The structures of the systems with an *R,R* configuration of the diamine (**5a** and **7a**) present the phenyl ring on the same side of the approaching  $\beta$ -nitrostyrene in a way that a T-shaped  $\pi$ – $\pi$  contact is formed between the phenylethyl group of the thiourea and the  $-C_6H_5$  part of  $PhCH=CHNO_2$  (Figure 4). The observed distances between the centroids of the phenyl rings are 4.72 and 4.62 Å for **5a** and **7a**, respectively. These values are close to the optimal distance for this interaction (5.0 Å) computed with high-level ab initio calculations.<sup>27</sup>

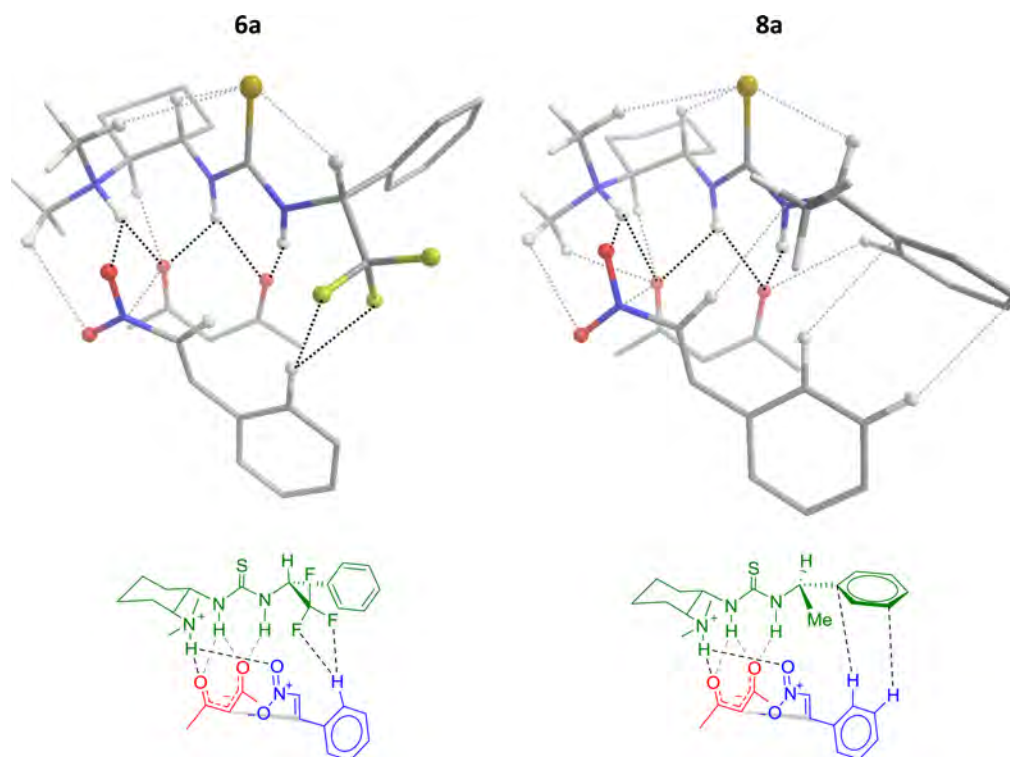
On the other hand, fluorinated and nonfluorinated catalysts with the *S,S* configuration in the diamine (**8a** and **6a**) lead to

transition states with the  $-CH_3$  and  $-CF_3$  groups on the same side as the approaching nitrostyrene. Therefore, the phenylethyl group in catalyst **8a** is rotated to form the aforementioned  $\pi$ – $\pi$  interaction, whereas the structure produced with catalyst **6a** presents interactions between two fluorine atoms and an ortho C–H of the nitrostyrene molecule,<sup>28</sup> as shown in Figure 5 and confirmed with the topological analysis of the electron density (vide infra).

After having considered the energetic and structural aspects of the transition states of the Michael addition, we analyzed the interactions between the catalysts, the enolate, and the nitrostyrene by means of quantum chemical topology.<sup>29</sup> Figure 4 shows the molecular graph of the transition states for Pápai's mechanism formed with catalysts **5a** and **7a**. Both systems present bond paths between sulfur and the hydrogen atoms of the stereogenic carbon bonded to the thiourea. These trajectories of  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  suggest a moderate rigidity of the bifunctional catalysts, which facilitates the formation of the supramolecular complex. The interactions between both the fluorinated and nonfluorinated thioureas with the two reactants include five hydrogen bonds. Tables S3 and S5 in the Supporting Information report some selected topological properties of the charge distribution at the corresponding bond critical points. As expected, these hydrogen bonds are described as closed shell interactions, reflected in the sign of the Laplacian of the charge density,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ , in the intermolecular region. The  $-CF_3$  catalyst **5a** has stronger  $NH\cdots O$  hydrogen bonds ( $E_H$  in Table S3) and two  $CH\cdots\pi$  interactions, while the nonfluorinated compound **7a** presents three  $CH\cdots\pi$  interactions. We also noted that the phenyl group in the catalyst responsible for these  $CH\cdots\pi$  interactions has a less negative charge in compound **5a** due to the inductive effect of the trifluoromethyl group (Table S5). These weak interactions might explain the better performance of **7a** in comparison with that of **5a**. Considering the size of the aromatic ring in the catalyst, we can assume that the 9-anthracenyl group is too bulky for an optimal performance of the catalyst and the phenyl does not have a large enough molecular area for effective  $\pi$ – $\pi$  interactions. The naphthyl group provides a better compromise between the establishment of efficient  $\pi$ – $\pi$  interactions and the avoidance of steric hindrance.



**Figure 4.** Noncovalent interactions within the transition states for the Pápai's mechanism with catalysts **5a** and **7a**. The complete molecular graphs of these systems can be observed in Tables S4 and S6 of the Supporting Information.



**Figure 5.** Noncovalent interactions within the transition states for Pápai's mechanism with catalysts **6a** and **8a**. The complete molecular graphs of these systems can be found in Tables S5 and S7 in the Supporting Information.

Figure 5 shows a similar topological analysis of the electron density for the transition states with systems **6a** and **8a**. Once more, the fluorinated catalyst has stronger  $\text{NH}\cdots\text{O}$  hydrogen bonds than the nonfluorinated analogue. In particular, compound **6a** forms the strongest  $\text{NH}_1\cdots\text{O}_4$  interaction (see Table S4 in the Supporting Information). Apart from these interactions, there are other hydrogen bonds between catalyst **6a** or **8a** and the reactants that depend on the conformation of the

$-\text{CHPhCX}_3$  group ( $X = \text{F}, \text{H}$ ). The fluorinated catalyst presents HBs between two F atoms and an ortho hydrogen of the phenyl group of nitrostyrene, whereas the nonfluorinated system exhibits  $-\text{CH}\cdots\pi$  bonds linking the two  $-\text{C}_6\text{H}_5$  rings in the corresponding transition state. Again, the interactions between the reactants and catalyst **6a** are stronger than those found for **8a**. Overall, the topological analysis of the charge distribution indicates that the  $-\text{CF}_3$  group leads to a stronger association of a



bifunctional thiourea with the reactants and thereby promotes the catalytic process more efficiently, in good agreement with the larger yield and enantiomeric excess of **6a** in comparison with **8a**. In addition, these CF $\cdots$ HC interactions could explain the ineffectiveness of systems with isopropyl (**21** and **22**). The *i*-Pr group produces no significant attractive forces and only provides steric hindrance. In the mismatch combination **21**, the isopropyl is on the same side of the approaching nitrostyrene, interfering in this way with the docking of this electrophile.

The computational analysis indicates that the fluorinated and nonfluorinated catalysts behave differently on account of their distinct secondary noncovalent interactions. The trifluoromethyl group in the catalyst **6a** is on the same side of the approaching  $\beta$ -nitrostyrene, and hence, the fluorine atoms form CF $\cdots$ H–C interactions. However, the nonfluorinated catalyst **7a** has the aromatic fragment on the same side of the approaching electrophile, which allows  $\pi$ – $\pi$  interactions to be maximized. Therefore, although fluorinated catalyst **6a** presents the strongest NH $\cdots$ O HBs, nonfluorinated system **7a** exhibits a greater number of secondary noncovalent interactions (CH $\cdots$  $\pi$  and CH $\cdots$ O), which results in the similar performances of both catalysts.

## CONCLUSION

We found that the incorporation of chiral groups with an  $\alpha$ -trifluoromethyl moiety in bifunctional thioureas has a modest positive effect on the yield and selectivity of the Michael additions considered in this work. Nevertheless, the new catalysts **6** present stronger NH $\cdots$ O hydrogen bonds and CF $\cdots$ HC interactions with the reactants in comparison to their methylated counterparts. The methylated systems **7**, on the other hand, exhibit more CH $\cdots$  $\pi$  and CH $\cdots$ O secondary interactions, which explains the comparable yield and selectivity. However, the chiral group presented in this work shows a good compromise between enhanced HB donor properties and controlled steric demands, which could be of interest to hydrogen-bonding organocatalysis.

## EXPERIMENTAL SECTION

**Computational Studies.** The geometries of all intermediates and transition states were completely optimized with the M06-2x/6-31+G(d)<sup>30</sup> approximation as implemented in the Gaussian 09 package.<sup>31</sup> Each stationary structure was characterized as a local minimum or a saddle point of first order by means of the computation of the corresponding harmonic frequencies. Intrinsic reaction coordinate calculations were carried out in all cases to verify that the localized transition state structures connect the two minima on the potential energy hypersurface associated with reactants and products. Solvent (toluene) effects were considered through the COSMO model and single-point energy calculations of all the stationary points with COSMO-(Toluene)-RJCOSX-MP2/aug-cc-pVDZ.<sup>32</sup>

The topological analysis of the electron density was done in accordance with the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM)<sup>29</sup> and using the AIMAll program.<sup>33</sup> In particular, we considered the critical points of the charge distribution related to different elements of molecular structure defined in QTAIM, especially those associated with bonding between two atoms. The characterization of the different interactions between the bifunctional catalysts addressed in this study and the reactants of the Michael addition was done in terms of the properties of  $\rho(\mathbf{r})$ , including  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  and the density of the potential energy,  $V(\mathbf{r})$ , from which hydrogen bond formation energies can be estimated as in ref 34.

**General Considerations.** All starting materials were used directly as obtained commercially. THF was distilled from sodium benzophenone ketyl. Flash column chromatography was carried out with silica gel 60 (0.4/0.63 mm, 230–400 mesh); TLC was performed with silica gel F254 plates. Melting points are uncorrected. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra

were recorded at 300 and 75 MHz, respectively. Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in ppm downfield from TMS, and coupling constants are in hertz. Mass spectra were obtained by EI. HRMS (FAB and DART) were measured with quadrupole and TOF mass spectrometers; CSP-HPLC analysis was performed using the indicated chiral column and UV detector.

2,2,2-Trifluoro-1-arylamines and precursors have been reported previously (see ref 15).

### General Procedure for the Synthesis of Sulfinylimines 1a–d.

One equivalent (15 mmol) of the corresponding aldehyde was dissolved in 40 mL of anhydrous THF under a nitrogen atmosphere. Then, we added 6.2 mL (30 mmol, 2 equiv) of titanium tetraethoxide and 1.8 g (15 mmol, 1 equiv) of (*S*)-*tert*-butylsulfonamide and stirred the mixture at room temperature for 17 h. The reaction mixture was poured into 40 mL of brine with vigorous stirring, and the resulting suspension was filtered over Celite. The cake was washed with EtOAc (20 mL  $\times$  3). The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (15 mL  $\times$  3). The combined organic phases were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated afterward. The final product was purified by FC with hexane/EtOAc 10/0 to 8/2. The acquired NMR spectra of target compounds matched those previously reported.

(*S*)-*N*-Benzylidene-*tert*-butanesulfonamide (**1a**).<sup>35a</sup> Colorless liquid, 91% yield (2.86 g).  $R_f$  = 0.23 (hexane/ethyl acetate, 9/1).  $[\alpha]_D^{25}$  = +97.5 (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>35a</sup>  $[\alpha]_D^{25}$  = +99.7 (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>)). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.44 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.42–7.19 (m, 3H), 1.10 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  162.4, 133.8, 132.1, 129.0, 128.6, 57.3, 22.3. IR (film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3355, 3065, 2961, 2926, 2870, 1606, 1573, 1479, 1451, 1363, 1314, 1216, 1173, 1118, 1085, 877, 855, 758, 735, 693. MS-EI (70 eV):  $m/z$  (%) 209 (2) [M]<sup>+</sup>, 153 (100), 136 (34), 126 (11), 105 (92), 77 (66), 71 (19), 57 (100), 51 (35), 4 (68), 29 (36), 18 (6).

(*S*)-*N*-[(1-Naphthyl)methylidene]-*tert*-butanesulfonamide (**1b**).<sup>35b,c</sup> White solid, 84% yield (3.27 g).  $R_f$  = 0.51 (hexane/ethyl acetate, 8/2). Mp: 48–50 °C (lit.<sup>35b</sup>  $R$  enantiomer mp 52–54 °C).  $[\alpha]_D^{25}$  = +4.4 (c 1.13, CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>35c</sup>  $R$  enantiomer  $[\alpha]_D^{25}$  = –4.5 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.16 (s, 1H), 9.02 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 8.08–7.96 (m, 2H), 7.95–7.86 (m, 1H), 7.71–7.60 (m, 1H), 7.60–7.48 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  162.6, 134.0, 133.4, 132.0, 131.4, 129.6, 129.0, 128.1, 126.6, 125.3, 124.5, 57.8, 22.8. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3061, 2995, 2966, 2917, 2862, 1596, 1562, 1510, 1473, 1458, 1440, 1386, 1359, 1333, 1234, 1208, 1174, 1158, 1076, 1033, 1012, 977, 798, 772, 698, 581, 549.519, 465, 440, 409. MS-EI (70 eV):  $m/z$  (%) 260 (5) [M + H]<sup>+</sup>, 203 (100), 186 (12), 155 (50), 127 (23), 101 (3), 77 (4), 57 (13), 41 (2).

(*S*)-*N*-[(9-Anthracenyl)methylidene]-*tert*-butanesulfonamide (**1c**).<sup>15b</sup> Yellow solid, 90% yield (4.18 g).  $R_f$  = 0.33 (hexane/ethyl acetate, 8/2). Mp: 134–136 °C (lit.<sup>15b</sup>  $R$  enantiomer mp 137–138 °C).  $[\alpha]_D^{25}$  = +76.0 (c 1, CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>15b</sup>  $R$  enantiomer  $[\alpha]_D^{25}$  = –80.8 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.92 (s, 1H), 8.88 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.47–7.67 (m, 4H), 1.38 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  162.0, 139.1, 132.7, 131.4, 131.3, 129.3, 128.1, 125.7, 124.6, 57.7, 22.8. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3048, 2960, 2922, 2862, 1621, 1579, 1553, 1517, 1443, 1360, 1250, 1173, 1076, 1022, 982, 958, 914, 788, 732, 690, 603, 575, 539, 505, 450, 405. MS-EI (70 eV):  $m/z$  (%) 309 (2) [M]<sup>+</sup>, 253 (33), 203 (100), 178 (16), 176 (15), 151 (5).

(*S*)-*N*-[2,2-Dimethylpropylidene]-*tert*-butanesulfonamide (**1d**).<sup>35d</sup> Yellow oil, 94% yield (2.67 g).  $R_f$  = 0.42 (hexane/ethyl acetate, 9/1).  $[\alpha]_D^{25}$  = +117.8 (c 1.16, CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>35d</sup>  $[\alpha]_D^{25}$  = +99.7 (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>)). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.74 (s, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  175.4, 56.2, 37.7, 26.5, 22.1. IR (film):  $\tilde{\nu}$  cm<sup>-1</sup> = 3349, 3069, 2964, 2930, 2904, 2870, 1738, 1620, 1474, 1459, 1429, 1364, 1262, 1186, 1162, 1118, 1086, 879, 845, 741, 709. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 190 (100) [M + H]<sup>+</sup>.

**General Procedure for Trifluoromethyl Addition (2a–d).** A 20 mmol amount (1 equiv) of sulfinylimine **1** and 2.15 g (4 mmol, 0.2 equiv) of TBAT (tetrabutylammonium difluorotriphenylsilicate) were suspended in 60 mL of anhydrous THF under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was cooled to –50 °C, and then 3.6 mL (24 mmol, 1.2 equiv) of TMSCF<sub>3</sub> was added. The reaction mixture was stirred for 4 h at –50 °C and 20 h at –20 °C. The reaction was



quenched with 60 mL of aqueous ammonium chloride solution and extracted with EtOAc (50 mL  $\times$  3). The combined organic phases were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and then concentrated. The product was purified by FC with hexane/EtOAc as eluent (proportions indicated in each compound). The acquired NMR spectra of the compounds matched with previously reported data.<sup>15a</sup>

(*S*)-*N*-[(*R*)-1-Phenyl-2,2,2-trifluoroethyl]-*tert*-butanesulfonamide (**2a**).<sup>15a</sup> Purified by FC hexane/EtOAc, 7/3. White solid, 59% yield (3.30 g). *R*<sub>f</sub> = 0.52 (hexane/ethyl acetate, 1/1), Mp: 95–97 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +75.2 (c 1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.42 (m, 5H), 5.00–4.70 (m, 1H), 3.68 (br, 1H), 1.25 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  133.8, 129.7, 129.3, 128.1, 124.7 (q, *J* = 281.6 Hz), 61.5 (q, *J* = 30.6 Hz), 57.1, 22.5. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3117, 2994, 2964, 2928, 2904, 2867, 1712, 1667, 1498, 1455, 1425, 1365, 1259, 1149, 1118, 1097, 1051, 1011, 930, 909, 849, 760, 699, 590, 555, 512, 452. MS-EI (70 eV): *m/z* (%) 279 (1) [M]<sup>+</sup>, 223 (69), 216 (5), 176 (12), 159 (91), 145 (22), 140 (46), 126 (5), 109 (55), 104 (28), 91 (9), 77 (24), 57 (100), 51 (12), 41 (68), 29 (34).

(*S*)-*N*-[(*R*)-1-(1-Naphthyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-*tert*-butanesulfonamide (**2b**).<sup>15a</sup> Purified by FC hexane/EtOAc, 6/4. White solid, 84% yield (5.53 g). *R*<sub>f</sub> = 0.48 (hexane/ethyl acetate, 6/4). Mp: 127–131 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +203.0 (c 1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.98–7.85 (m, 2H), 7.71–7.58 (m, 2H), 7.58–7.45 (m, 2H), 5.83–5.61 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  134.1, 131.0, 130.6, 129.9, 129.3, 127.5, 126.5, 125.6, 125.3, 125.2 (q, *J* = 282.0 Hz), 122.7, 57.2, 56.2 (q, *J* = 31.1 Hz), 22.5. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3216, 3051, 2965, 2904, 1596, 1510, 1458, 1395, 1366, 1328, 1301, 1244, 1176, 1112, 1053, 888, 858, 797, 775, 737, 698, 623, 562, 525, 442. MS-EI (70 eV): *m/z* (%) 330 (23) [M + H]<sup>+</sup>, 273 (11), 256 (41), 225 (4), 209 (100), 189 (18), 176 (15), 159 (29), 154 (26), 128 (27), 87 (11), 77 (3), 57 (39), 41 (4).

(*S*)-*N*-[(*R*)-1-(9-Anthracenyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-*tert*-butanesulfonamide (**2c**).<sup>15a,35e</sup> Purified by FC hexane/EtOAc, 9/1 to 7/3. Yellowish solid, 69% yield (5.24 g). *R*<sub>f</sub> = 0.32 (hexane/ethyl acetate, 7/3). Mp: 153–156 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +182.7 (c 1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.54 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68–7.44 (m, 4H), 6.47 (qd, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  132.0, 131.5, 131.4, 131.2, 130.4, 129.8, 129.7, 128.1, 127.8, 127.1, 125.9 (q, *J* = 283.8 Hz), 125.4, 125.0, 124.9, 124.4, 123.0, 57.2, 56.5 (q, *J* = 32.4 Hz). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3374, 2961, 2930, 2870, 1624, 1466, 1331, 1253, 1157, 1109, 1072, 930, 888, 864, 786, 729, 701, 597, 534, 458. MS-EI (70 eV): *m/z* (%) 379 (5) [M]<sup>+</sup>, 323 (15), 259 (100), 238 (5), 204 (14), 189 (4), 178 (43), 151 (3), 88 (2), 57 (13), 42 (2).

(*S*)-*N*-[(*R*)-1-(*tert*-Butyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-*tert*-butanesulfonamide (**2d**).<sup>15a</sup> Purified by FC hexane/EtOAc, 7/3. White solid, 46% yield (2.39 g). *R*<sub>f</sub> = 0.34 (hexane/ethyl acetate, 7/3). TLC stain PMA. Mp: 97–100 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +79.0 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.44 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.12 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  125.9 (q, *J* = 283.7 Hz), 66.3 (q, *J* = 26.9 Hz), 57.1, 33.6, 27.5, 22.6. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3223, 2989, 2965, 2915, 2876, 1733, 1477, 1370, 1346, 1263, 1222, 1202, 1150, 1104, 1050, 941, 921, 878, 839, 704, 606, 576, 510, 465, 431. EM (IE, 70 eV): *m/z* (%) 259 (3) [M]<sup>+</sup>, 203 (65), 196 (4), 188 (6), 170 (4), 156 (4), 119 (3), 105 (5), 98 (3), 87 (7), 77 (3), 61 (10), 57 (100), 41 (94), 29 (51), 18 (5).

**General Procedure for Amine Synthesis (3a–d).** Sulfonamide **2** (15 mmol) was suspended in 10 mL of methanol. Then, 7.5 mL (30 mmol, 2 equiv) of 4 M HCl in dioxane was added. After 2 min the suspension became a clear solution and was stirred at room temperature for 1 h. It was concentrated and the residue dissolved in 60 mL of dichloromethane. The organic layer was washed with 60 mL of NaOH (10% aqueous), and the aqueous phase was re-extracted with DCM (40 mL  $\times$  2). The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (anhydrous) and concentrated. The recorded NMR spectra are similar to those of the amine hydrochlorides.<sup>15a</sup>

(*R*)-1-Phenyl-2,2,2-trifluoroethylamine (**3a**). Purified by FC hexane/EtOAc, 6/4. Colorless liquid, 97% yield (2.55 g). *R*<sub>f</sub> = 0.56 (hexane/ethyl acetate, 6/4). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -12.2 (c 1, CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>35f</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -17.4 (c 3.4, EtOH)). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.51–7.22 (m, 5H), 4.37 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.80 (br, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  135.6,

129.0, 128.7, 127.9, 125.8 (q, *J* = 281.2 Hz), 58.0 (q, *J* = 29.6 Hz). IR (film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3394, 3324, 3066, 3036, 2982, 2940, 2871, 1734, 1622, 1495, 1476, 1456, 1391, 1365, 1259, 1155, 1118, 987, 890, 758, 702, 625, 585. MS-EI (70 eV): *m/z* (%) 176 (100) [M + H]<sup>+</sup>, 137 (39). HRMS (DART/TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N 176.0687; found 176.0690.

(*R*)-1-(1-Naphthyl)-2,2,2-trifluoroethylamine (**3b**). Purified by FC hexane/EtOAc, 6/4. White solid, 97% yield (3.28 g). *R*<sub>f</sub> = 0.41 (hexane/ethyl acetate, 7/3). Mp: 50–51 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -4.8 (c 1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95–7.81 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.63–7.42 (m, 3H), 5.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.85 (br, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  134.0, 131.9, 131.7, 129.7, 129.2, 126.9, 126.3 (q, *J* = 282.3 Hz), 126.0, 125.4, 125.2, 122.9, 52.9 (q, *J* = 30.0 Hz). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3374, 3281, 3191, 3057, 2910, 1599, 1513, 1399, 1369, 1339, 1258, 1184, 1152, 1115, 1030, 1003, 953, 913, 863, 799, 775, 759, 736, 689, 533, 456. MS-EI (70 eV): *m/z* (%) 225 (22) [M]<sup>+</sup>, 209 (6), 189 (4), 186 (3), 156 (100), 129 (45), 101 (4), 78 (12), 63 (4), 51 (3). HRMS (DART/TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N 226.0844; found 226.0852.

(*R*)-1-(9-Anthracenyl)-2,2,2-trifluoroethylamine (**3c**). Purified by FC hexane/EtOAc, 9/1 to 7/3. Yellow solid, 80% yield (3.30 g). *R*<sub>f</sub> = 0.32 (hexane/ethyl acetate, 7/3). Mp: 110–113 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -45.1 (c 1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.68–7.32 (m, 4H), 6.09 (q, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.05 (br, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  132.6, 132.2, 131.4, 131.3, 130.6, 130.3, 129.8, 129.5, 128.9, 127.3, 126.5, 126.0, 125.1, 124.9, 123.1, 121.34, 53.7 (q, *J* = 31.4 Hz). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3392, 3302, 3051, 1624, 1523, 1362, 1255, 1146, 1119, 1099, 1008, 930, 911, 888, 860, 838, 810, 727, 625, 530, 452, 375. MS-EI (70 eV): *m/z* (%) 275 (30) [M]<sup>+</sup>, 259 (4), 139 (4), 206 (100), 178 (24), 103 (20). HRMS (DART/TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N 276.1000; found 276.1012.

(*R*)-1-(*tert*-Butyl)-2,2,2-trifluoroethylamine Hydrochloride (**3d**). The amine has a low boiling point; therefore, at the end of the reaction, ether was added and then the hydrochloride of **3d** precipitated. It was filtered to give a white solid in 93% yield (2.67 g). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -1.4 (c 0.94, CH<sub>3</sub>OH). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9.17 (s, 3H), 4.00 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  124.65 (q, *J* = 284.0 Hz), 58.42 (q, *J* = 27.7 Hz), 32.43, 26.43. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 2938, 2853, 2029, 1593, 1527, 1275, 1220, 1187, 1122, 1077, 1046, 900, 694, 583, 553, 519, 470. MS-DART (positive): *m/z* (%) 156 (100) [M + H]<sup>+</sup>

#### General Procedure for the Isothiocyanate Synthesis (4a–d).

Amine **3** (5 mmol, 1 equiv) was dissolved in 20 mL of DCM and cooled to 0 °C. We added 0.42 mL of thiophosgene (5.5 mmol, 1.1 equiv) followed by 0.83 mL of triethylamine (6 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and 17 h at room temperature. The reaction mixture was washed with 10 mL of NaHCO<sub>3</sub> (saturated aqueous) and then was dried and concentrated. The product was purified by flash chromatography with a 95/5 hexane/EtOAc mixture, giving the different isothiocyanates as slightly yellow liquids. Note that (1) a better yield of **3a** was obtained when the order of addition was reversed (DCM, thiophosgene, amine, and triethylamine) and (2) the isothiocyanate **4d** has a low boiling point and, therefore, a one-pot procedure was performed to obtain catalysts **5d** and **6d**.

(*R*)-1-Phenyl-2,2,2-trifluoroethylisothiocyanate (**4a**). Purified by FC hexane/EtOAc, 95/5. Yellow liquid, 88% yield (956 mg). *R*<sub>f</sub> = 0.60 (hexane/ethyl acetate, 9/1). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -7.2 (c 2.11, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.46 (s, 5H), 5.19 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  141.2, 130.5, 130.3, 129.2, 127.9, 122.7 (q, *J* = 282.5 Hz), 62.4 (q, *J* = 33.4 Hz). IR (film):  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3070, 3039, 2925, 2044, 1496, 1456, 1339, 1259, 1188, 1136, 871, 832, 757, 698, 632. MS-DART (positive): *m/z* (%) 218 (5) [M + H]<sup>+</sup>, 150 (100). HRMS (DART/TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>NS 218.0251; found 218.0246.

(*R*)-1-(1-Naphthyl)-2,2,2-trifluoroethylisothiocyanate (**4b**). Purified by FC hexane/EtOAc, 95/5. Slightly yellow solid, 87% yield (1.16 g). *R*<sub>f</sub> = 0.56 (hexane/ethyl acetate, 9/1). Mp: 50–52 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +15.4 (c 1.43, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.96–7.85 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69–7.44 (m, 3H), 6.07 (q, *J* =

6.1 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.1, 133.9, 131.0, 130.6, 129.3, 127.5, 127.0, 126.4, 126.3, 125.3, 123.2 (q,  $J = 283.4$  Hz), 122.1, 58.5 (q,  $J = 33.8$  Hz). IR (film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3055, 2932, 2253, 2041, 1864, 1719, 1599, 1514, 1379, 1338, 1301, 1256, 1188, 1133, 1032, 951, 916, 895, 863, 837, 797, 775, 753, 732, 694, 633. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 268 (41)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 209 (100), 136 (15), 117 (30). HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{NS}$  268.0408; found 268.0409.

(*R*)-1-(9-Anthracenyl)-2,2,2-trifluoroethylisothiocyanate (**4c**). Purified by FC hexane/EtOAc, 95/5. Yellow solid, 89% yield (1.41 g).  $R_f = 0.48$  (hexane/ethyl acetate, 9/1). Mp: 113–115 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -151.6$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.66 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.72–7.56 (m, 2H), 7.56–7.41 (m, 2H), 6.97 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.5, 131.9, 131.2, 130.9, 130.3, 130.0, 129.6, 128.2, 127.4, 125.8, 125.5, 125.2, 122.0, 120.0, 57.7 (q,  $J = 35.2$  Hz). IR (film):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3057, 2963, 2923, 2238, 2111, 2024, 1721, 1675, 1623, 1523, 1449, 1344, 1268, 1176, 1154, 1115, 1039, 1018, 961, 896, 878, 847, 827, 788, 726, 689, 599, 531, 492, 404. MS-EI (70 eV):  $m/z$  (%) 317 (67)  $[\text{M}]^+$ , 259 (100), 239 (30), 209 (15), 204 (13), 189 (25), 176 (8), 163 (5), 150 (4), 124 (10), 119 (5), 105 (5), 88 (11), 69 (4), 62 (3). HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NS}$  318.0564; found 318.0556.

**General Procedure for the Preparation of Bifunctional Catalysts 5–8 and T.** The corresponding isothiocyanate (2 mmol, 1 equiv) was dissolved in 7 mL of DCM. *N,N*-Dimethyl-2-aminocyclohexanamine (2.4 mmol, 1.2 equiv) was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated and the catalyst purified by flash chromatography with EtOAc as eluent followed by a 90/10/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$  mixture.

For catalysts **5d–8d** the isothiocyanate needed for the thiourea has a low boiling point. We applied a one-pot protocol to circumvent this issue. After the reaction with thiophosgene occurred, it was washed with a solution of aqueous sodium bicarbonate and dried with anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  prior to the addition of the diamine. Thus, the yield was calculated from the starting amine **3d** or the nonfluorinated analogue.

1-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**T**).<sup>2a</sup> White solid, 82% yield (678 mg).  $R_f = 0.38$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 57–60 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -34.6$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.<sup>2a</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{16} -32.7$  (c 0.99,  $\text{CHCl}_3$ )).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 2.59–2.36 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.96–1.71 (m, 2H), 1.71–1.57 (m, 1H), 1.37–1.00 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.4 (br), 141.3, 131.6 (q,  $J = 33.3$  Hz), 123.2 (q,  $J = 272.5$  Hz), 122.3 (br), 116.8 (hept,  $J = 4.1$  Hz), 66.8, 55.3, 40.0 (br), 32.5, 24.8, 24.5, 21.8. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3239, 3043, 2936, 2862, 2792, 1620, 1540, 1466, 1379, 1273, 1170, 1125, 1062, 1037, 969, 939, 881, 849, 756, 701, 678, 652, 594, 561, 481. MS-EI (70 eV):  $m/z$  (%) 414 (3)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 394 (4), 368 (8), 340 (3), 335 (5), 296 (3), 271 (100), 252 (28), 221 (6), 213 (35), 202 (14), 194 (6), 163 (14), 142 (11), 125 (32), 84 (38), 71 (16), 58 (14), 46 (3). HRMS (FAB)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_3\text{S}$  414.1439; found 414.1444.

1-[1-(*R*)-Phenyl-2,2,2-trifluoroethyl]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**5a**). White solid, 90% yield (647 mg).  $R_f = 0.33$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 55–57 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +45.6$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74–7.09 (m, 6H), 6.56–6.29 (m, 1H), 4.57 (br, 0.5H), 3.64 (br, 1H), 2.37 (s, 7H), 2.18–2.01 (m, 1H), 1.96–1.63 (m, 3H), 1.31–1.11 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  184.5, 133.9, 128.9, 128.7, 128.4, 125.0 (q,  $J = 281.8$  Hz), 67.7 (br), 60.3 (q,  $J = 32.1$  Hz), 56.9 (br), 40.6, 33.2, 24.6, 24.5, 23.3 (br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3259, 3036, 2932, 2861, 2788, 1739, 1542, 1452, 1372, 1322, 1254, 1233, 1169, 1116, 1030, 951, 873, 758, 703, 639, 558, 515, 424. MS-EI (IE, 70 eV):  $m/z$  (%) 359 (2)  $[\text{M}]^+$ , 314 (18), 217 (21), 211 (18), 159 (100), 148 (24), 125 (76), 109 (49), 97 (15), 84 (68), 71 (28), 58 (22). HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$  360.1721; found 360.1715.

1-[1-(*R*)-(1-Naphthyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**5b**). White solid, 87% yield (712 mg).  $R_f = 0.38$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 85–89 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +210.8$  (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.43 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.91–7.71 (m, 2H), 7.66–7.28 (m, 5H), 7.14 (br, 2H), 3.34 (br, 1H), 2.49–2.34 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.90–1.42 (m, 4H), 1.26–0.91 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  184.3, 133.9, 131.8, 130.6, 129.6, 128.8, 127.2, 126.2, 125.4 (q,  $J = 282.7$  Hz), 125.4, 125.0, 123.8, 67.7 (br), 57.1, 55.2 (m), 40.8, 33.1, 24.6, 24.3, 23.1 (br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3247, 3044, 2933, 2860, 2791, 1538, 1446, 1374, 1347, 1253, 1232, 1166, 1117, 1030, 949, 874, 849, 796, 775, 750, 700, 633, 593, 534, 481, 432. MS-EI (70 eV):  $m/z$  (%) 409 (3)  $[\text{M}]^+$ , 364 (22), 267 (46), 209 (75), 189 (21), 159 (27), 125 (100), 97 (18), 84(53), 58 (24). HRMS (FAB)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$  410.1878; found 410.1873.

1-[1-(*R*)-(9-Anthracenyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**5c**). Yellow solid, 71% yield (652 mg).  $R_f = 0.32$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 119–122 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +191.1$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.06–9.64 (br, 0.6H), 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (q,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.74–7.21 (m, 4H), 6.56 (br, 1H), 3.39 (br, 1H), 2.42 (s, 7H), 1.99–1.46 (m, 4H), 1.31–0.95 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  185.1, 132.3 (br), 131.8 (br), 130.5, 130.0 (br), 129.4 (br), 127.8, 127.5 (br), 126.0 (br), 125.1 (br), 124.8, 124.3 (br), 124.0 (br), 68.4 (br), 58.9 (br), 56.8 (q,  $J = 30.6$  Hz), 42.1 (br), 33.0, 24.9, 24.5. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3200, 3034, 2937, 2861, 2835, 2791, 1624, 1582, 1537, 1449, 1397, 1376, 1354, 1298, 1252, 1234, 1164, 1117, 1092, 1043, 1018, 951, 877, 847, 787, 732, 702, 634, 618, 602. MS-EI (70 eV):  $m/z$  (%) 459 (6)  $[\text{M}]^+$ , 317 (56), 259 (100), 248 (27), 239 (18), 209 (15), 189 (11), 142 (20), 125 (38), 84 (50), 71 (14), 58 (16), 49 (11). HRMS (FAB)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$  460.2034; found 460.2029.

1-[1-(*R*)-(tert-Butyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**5d**). Yellow solid, 45% yield (305 mg).  $R_f = 0.55$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 160–162 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +61.2$  (c 0.57,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.59 (br, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.54–2.42 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.29–2.18 (m, 1H), 1.98–1.69 (m, 3H), 1.34–1.20 (m, 4H), 1.09 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  185.8, 126.2 (q,  $J = 283.3$  Hz), 68.2, 63.5 (q,  $J = 27.4$  Hz), 57.7, 41.1, 34.6, 33.4, 27.4, 24.8, 24.6, 23.8. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3257, 3219, 3061, 2935, 2859, 2775, 1544, 1372, 1317, 1261, 1203, 1161, 1107, 1035, 947, 874, 751, 705, 565, 435. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 340 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$  340.2034; found 340.2028.

1-[1-(*R*)-Phenyl-2,2,2-trifluoroethyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**6a**). White solid, 97% yield (697 mg).  $R_f = 0.35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 136–137 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -52.5$  (c 0.55,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.62–7.17 (m, 6H), 6.60–6.31 (m, 1H), 6.13 (br, 0.3H), 3.69 (br, 1H), 2.44 (br, 1H), 2.21 (s, 7H), 1.90–1.64 (m, 3H), 1.29–1.14 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  184.7, 133.7, 128.9, 128.8, 128.1, 124.9 (q,  $J = 281.8$  Hz), 67.9 (br), 59.9 (q,  $J = 32.5$  Hz), 56.8 (br), 40.6, 33.2, 29.7, 24.6, 24.5, 23.0 (br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3274, 3068, 2936, 2860, 2827, 2787, 1537, 1452, 1380, 1318, 1234, 1211, 1170, 1114, 1068, 1034, 946, 876, 847, 754, 705, 670, 619, 558, 508, 422. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 360 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$  360.1721; found 360.1717.

1-[1-(*R*)-(1-Naphthyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**6b**). White solid, 90% yield (737 mg).  $R_f = 0.36$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1), Mp: 103–104 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -8.3$  (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.71–8.29 (m, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.73–7.44 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.90–5.53 (br, 1H), 3.75 (br, 2H), 2.32–1.62 (m, 10H), 1.31–1.11 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  184.5, 133.8, 131.8, 130.0, 129.7, 128.7, 127.1, 126.1, 125.5 (q,  $J = 282.8$  Hz), 125.1, 124.9, 123.9, 67.7 (br), 56.6, 55.5 (m), 40.1, 33.1, 24.5, 24.4, 22.8. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3274, 3068, 2936, 2860, 2827, 2786, 1536, 1452, 1380, 1318, 1303, 1233, 1170, 1114, 1068, 1034, 946, 875, 847, 754, 705, 670, 619, 558, 508, 422. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 410 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 372 (6). HRMS (FAB)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$  410.1878; found 410.1879.

1-[1-(*R*)-(9-Anthracenyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**6c**). Yellow solid, 80% yield



(735 mg).  $R_f = 0.40$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 118–121 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +72.9$  (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.85–8.33 (m, 3H), 8.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.00–7.83 (m, 1H), 7.76–7.36 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 3.64 (m, 1.26H), 2.55–2.30 (m, 2H), 2.32–2.09 (m, 7H), 1.36–0.92 (m, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  184.4, 131.8 (br), 130.7, 129.8 (br), 127.6 (br), 127.5 (br), 125.1, 123.9 (br), 67.0, 57.2 (br), 56.0 (q,  $J = 32.3$  Hz), 40.3, 32.7, 25.0, 24.6, 22.8 (br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3250, 3050, 2932, 2859, 2788, 1624, 1528, 1448, 1319, 1232, 1160, 1110, 1029, 951, 874, 785, 728, 699, 631, 588, 534, 474, 425. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 460 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (FAB)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$  460.2034; found 460.2028.

1-[(1*R*)-(tert-Butyl)-2,2,2-trifluoroethyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**6d**). Yellow solid, 36% yield (244 mg).  $R_f = 0.48$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 121–125 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -16.7$  (c 0.54,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.29 (s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.32–2.17 (m, 1H), 2.04–1.66 (m, 3H), 1.37–1.22 (m, 4H), 1.11 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  185.5, 126.2 (q,  $J = 284.9$  Hz), 67.3, 62.8 (q,  $J = 24.9$  Hz), 55.8, 40.3, 34.5, 33.2, 27.3, 24.6, 24.5, 22.7. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3259, 2930, 2860, 1546, 1367, 1319, 1258, 1239, 1204, 1156, 1029, 949, 919, 854, 731, 707, 570, 433. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 340 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$  340.20343; found 340.20347.

1-[(*S*)-1-Phenylethyl]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**7a**).<sup>17b</sup> Hygroscopic white solid, 85% yield (519 mg).  $R_f = 0.32$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +14.7$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.<sup>17b</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +16.0$  (c 1.18,  $\text{CHCl}_3$ )).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.24–7.36 (br, 0.5H), 7.39–7.06 (m, 5H), 6.24 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.37–2.24 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.83–1.48 (m, 3H), 1.43 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29–0.69 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.4, 143.0, 128.7, 127.4, 126.1, 67.3, 56.2, 53.7, 40.2, 32.9, 24.9, 24.5, 22.7, 22.2. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3259, 3058, 3030, 2967, 2932, 2859, 2828, 2786, 1649, 1538, 1495, 1450, 1400, 1356, 1267, 1237, 1209, 1187, 1152, 1088, 1062, 1039, 953, 873, 758, 734, 699. MS-EI (70 eV):  $m/z$  (%) 306 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 306 (9), 260 (7), 155 (7), 125 (100), 105 (40), 84 (25), 71 (9), 58 (9). HRMS (FAB)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{S}$  306.2004; found 306.2000.

1-[(*S*)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**7b**). White solid, 64% yield (455 mg).  $R_f = 0.40$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 49–52 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +71.7$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.16 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.58–7.45 (m, 3H), 7.39 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.98–4.43 (br, 0.2H), 3.45 (s, 1H), 2.41–2.09 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.68 (d,  $J = 6.6$  Hz, 5H), 1.59–1.48 (m, 1H), 1.18–0.89 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.3, 138.4 (br), 133.8, 130.9 (br), 128.7, 128.1, 126.4, 125.7, 125.3, 123.4 (br), 122.6, 67.2, 56.0, 50.0, 39.8, 32.9, 24.6, 24.3, 22.0 (br), 21.0 (br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3249, 3044, 2928, 2856, 2827, 2781, 1529, 1448, 1397, 1352, 1324, 1261, 1234, 1261, 1234, 1206, 1186, 1095, 1036, 951, 870, 799, 777, 725, 647, 593, 555, 479, 430. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 356 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{S}$  356.2160; found 356.2160.

1-[(*S*)-1-(9-Anthracenyl)ethyl]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**7c**). Chiral amine and isothiocyanate were obtained according to the literature procedure.<sup>15b</sup> White solid, 87% yield (705 mg).  $R_f = 0.48$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 135–136 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +52.6$  (c 1.02,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.53 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 9.7$  Hz, 2H), 7.88–7.58 (br, 0.47H), 7.59–7.36 (m, 4H), 6.56 (s, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.13 (s, 7H), 1.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.65 (br, 2H), 1.49–1.35 (m, 1H), 1.26–1.17 (m, 2H), 1.15–0.96 (m, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.0, 131.7, 129.6, 129.0, 128.2, 126.2, 124.9, 124.2, 66.9, 55.5, 49.9, 40.0, 32.4, 24.7, 24.2, 22.3, 21.8. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 406 (62)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 372 (14), 205 (100), 143 (50). HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{S}$  406.2317; found 406.2314.

1-[(*S*)-1,2,2-Trimethylpropyl]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**7d**). White solid, 57% yield (325 mg).  $R_f = 0.32$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 149–152 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +20.2$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73–7.33 (br, 0.5H),

6.91 (s, 1H), 5.70–5.22 (br, 0.5H), 4.15 (br, 1H), 3.95 (s, 1H), 2.82–2.61 (m, 1H), 2.42 (s, 7H), 2.00–1.65 (m, 3H), 1.43–1.16 (m, 4H), 1.11 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.95 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  182.1, 67.3, 58.3, 56.0, 40.3, 34.8, 33.2, 26.5, 24.9, 24.5, 23.0, 15.6. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3233, 3064, 2934, 2857, 2824, 2776, 1740, 1539, 1471, 1450, 1359, 1330, 1273, 1246, 1205, 1118, 1088, 1064, 1041, 956, 874, 725, 670, 602, 569, 517, 473, 433. MS-EI (70 eV):  $m/z$  (%) 286 (4)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 240 (8), 194 (2), 185 (9), 166 (2), 143 (3), 125 (100), 97 (14), 84 (33), 71 (10), 58 (10), 44 (5). HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{S}$  286.2317; found 286.2312.

1-[(*S*)-1-Phenylethyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**8a**).<sup>17b</sup> Hygroscopic white solid, 83% yield (507 mg).  $R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +7.6$  (c 1.15,  $\text{CHCl}_3$ ) (lit.<sup>17b</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -6$  (c 0.2,  $\text{CHCl}_3$ ) for the enantiomer).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02–7.01 (m, 6H), 6.57 (br, 1H), 4.93 (br, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.68 (br, 1H), 2.29 (br, 1H), 2.07–1.58 (m, 9H), 1.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.29–0.98 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.4, 142.9, 128.6, 127.3, 125.8, 66.6, 55.8, 53.5, 39.3, 32.6, 24.9, 24.3, 23.4 (br), 21.5 (br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 3282, 3064, 3035, 2971, 2932, 2849, 2825, 2782, 1532, 1491, 1441, 1399, 1356, 1335, 1285, 1250, 1228, 1201, 1146, 1087, 1041, 1008, 952, 905, 879, 836, 759, 697, 609, 557, 445, 418. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 306 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (FAB)  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{S}$  306.2004; found 306.1998.

1-[(*S*)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**8b**). White solid. 56% yield (398 mg).  $R_f = 0.25$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 70–73 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +36.1$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.29–8.04 (m, 1H), 8.04–7.71 (m, 2H), 7.71–7.29 (m, 4H), 6.36 (s, 1H), 5.74 (br, 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 0.3H), 3.40 (s, 1H), 2.68 (br, 0.4H), 2.04 (m, 1H), 1.79–1.54 (m, 5H), 1.53–1.13 (m, 7H), 1.12–0.82 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.8, 138.3, 134.0, 130.8 (br), 128.9 (br), 128.3, 126.6, 125.8, 125.7 (br), 122.7, 67.0 (br), 55.9, 50.0, 38.9, 32.8 (br), 25.0 (br), 24.4, 23.2 (br), 22.3 (br), 21.8 (br). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 3276, 3037, 2970, 2929, 2857, 2826, 2781, 1526, 1449, 1354, 1334, 1232, 1203, 1041, 951, 873, 798, 776, 724, 697, 558, 490, 447. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 356 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 155 (8), 143 (11). HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{S}$  356.2146; found 356.2150.

1-[(*S*)-1-(9-Anthracenyl)ethyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**8c**). Chiral amine and isothiocyanate were obtained according to the literature procedure.<sup>15b</sup> Yellow solid, 78% yield (632 mg).  $R_f = 0.47$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 120–124 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +124.0$  (c 0.24,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.57 (br, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.77–7.33 (m, 5H), 6.25 (br, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.72 (br, 1H), 1.91 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.68–1.47 (m, 3H), 1.45–1.09 (m, 3H), 1.00 (s, 8H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.8, 131.9, 129.7, 129.1, 128.8, 126.6, 125.0, 123.7, 66.0, 56.5, 50.0, 38.6, 32.5, 25.1, 24.4, 22.0, 21.1. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3209, 2927, 2856, 2779, 1662, 1526, 1448, 1319, 1233, 1203, 1157, 1041, 883, 837, 788, 730, 633, 491. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 406 (32)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 247 (54), 205 (48), 201 (100), 157 (17), 143 (44). HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{S}$  406.2317; found 406.2297.

1-[(*S*)-1,2,2-Trimethylpropyl]-3-[(1*S*,2*S*)-2-(dimethylamino)cyclohexyl]thiourea (**8d**).<sup>35g</sup> White solid, 55% yield (314 mg).  $R_f = 0.29$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp: 106–109 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +37.6$  (c 1.09,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28 (s, 1H), 6.97 (br, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.75–2.54 (m, 1H), 2.34 (s, 7H), 1.93–1.53 (m, 3H), 1.33–1.06 (m, 4H), 1.00 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.83 (s, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.8, 66.9, 58.1, 55.2, 39.8, 34.6, 33.0, 26.3, 24.7, 24.3, 22.3, 15.8. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3277, 3066, 2932, 2860, 2777, 1536, 1473, 1446, 1344, 1270, 1242, 1201, 1119, 1090, 993, 953, 873, 852, 729, 672, 569, 429. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 286 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{S}$  286.2317; found 286.2329.

1-[(1*R*,2*R*)-2-(Dimethylamino)cyclohexyl]-3-((*R*)-2-methyl-1-phenylpropyl)thiourea (**21**). (*R*)-2-Methyl-1-phenylpropylamine was obtained according to the literature procedure.<sup>37</sup> Yellow solid, 79% yield (526 mg).  $R_f = 0.56$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1), mp 186–189 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -7.2$  (c 2.04,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (m, 2H), 7.26 (m, 5H), 5.30 (s, 1H), 4.56

(s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.37–2.21 (m, 1H), 2.18–2.02 (m, 2H), 2.00–1.89 (m, 1H), 1.79–1.69 (m, 1H), 1.43–1.22 (m, 4H), 1.02 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  182.1, 141.3, 128.3, 127.4, 127.1, 67.2, 63.9, 54.5 (br), 39.4, 34.1, 32.8, 24.6, 24.2, 22.9 (br), 19.6, 18.9. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3255, 3058, 2922, 2854, 1552, 1449, 1366, 1314, 1214, 1169, 1031, 990, 874, 755, 702, 617, 568, 526. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 334 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{S}$  334.2317; found 334.2306.

1-((1S,2S)-2-(Dimethylamino)cyclohexyl)-3-((R)-2-methyl-1-phenylpropyl)thiourea (**22**). (R)-2-Methyl-1-phenylpropylamine was obtained according to the literature procedure.<sup>37</sup> Yellow solid, 90% yield (600 mg).  $R_f = 0.51$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 90/10/1). Mp 92–96 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -12.8$  (c 0.94,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44–7.17 (m, 5H), 6.81 (br, 1H), 5.40 (br, 1H), 4.92 (br, 1H), 4.01 (br, 1H), 2.75–2.57 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.33–2.18 (m, 1H), 2.08–1.78 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.38–1.15 (m, 4H), 1.00 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  181.5 (br), 141.0 (br), 128.3, 127.4, 127.2, 67.1, 64.2, 55.3, 40.0, 34.0, 32.7, 24.6, 24.3, 22.4, 19.4, 19.0. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$   $\text{cm}^{-1} = 3272$ , 3056, 2926, 2854, 1533, 1449, 1364, 1308, 1269, 1210, 1095, 1029, 952, 873, 744, 698, 665, 569, 532, 486. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 334 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{S}$  334.2317; found 334.2324.

**General Procedure for Michael Addition to Nitrostyrenes.** We dissolved 29.8 mg (1 equiv, 0.2 mmol) of  $\beta$ -nitrostyrene and 0.05 equiv (0.01 mmol) of the bifunctional thiourea in 0.66 mL of dry toluene in a 4 mL screw cap dram vial with a magnetic stirrer. The reaction mixture was stirred for 10 min, and then the nucleophile was added (1.5 equiv, 0.30 mmol). The mixture was agitated for 24 h at 20 °C. The solvent was removed and purified in FC with a 7/3 hexane/EtOAc mixture. The reported yields and weights were obtained with catalyst **6b**.

(S)-3-(2-Nitro-1-phenylethyl)pentane-2,4-dione (**9**).<sup>2b</sup> White solid, 94% yield (46.8 mg). Mp: 101–104 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +179.3$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) (91% ee) (lit.<sup>2b</sup> R enantiomer mp 112–114,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -175.4$  (c 1.08,  $\text{CHCl}_3$ ), 89% ee).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.50–6.95 (m, 5H), 4.68–4.54 (m, 2H), 4.40–4.29 (m, 1H), 4.27–4.12 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.8, 201.1, 136.1, 129.3, 128.5, 128.0, 78.2, 70.6, 42.9, 30.5, 29.8. HPLC: Chiralpak IA, hexane/ethanol 85/15, 0.8 mL/min,  $\lambda$  220 nm, retention times 14.5 min (S), 22.9 min (R).

(S)-3-(2-Nitro-1-(4-methylphenyl)ethyl)pentane-2,4-dione (**10**).<sup>36a</sup> White solid, 87% yield (45.8 mg). Mp: 93–95 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +170.2$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) (87% ee) (lit.<sup>36a</sup> R enantiomer  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -194.1$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ), 97% ee).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.61 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.60–4.58 (m, 1H), 4.35 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.28–4.12 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.0, 201.2, 138.5, 133.0, 130.2, 128.0, 78.5, 71.0, 42.6, 30.5, 29.6, 21.2. HPLC: Chiralpak IC3, hexane/ethanol 85/15, 0.6 mL/min,  $\lambda$  220 nm, retention times 15.6 min (S), 20.1 (R).

(S)-3-(1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (**11**).<sup>36a</sup> White solid, 90% yield (50.2 mg). Mp: 100–103 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +153.4$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) (89% ee) (lit.<sup>36a</sup> R enantiomer  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -191.6$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% ee).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.60 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.33 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 4.25–4.14 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.8, 201.1, 159.6, 129.1, 127.66, 114.7, 78.4, 71.0, 55.2, 42.1, 30.3, 29.4. HPLC: Chiralpak IC3, hexane/ethanol 85/15, 0.6 mL/min,  $\lambda$  254 nm, retention times 12.0 min (S), 16.5 min (R).

(S)-3-(1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (**12**).<sup>36b</sup> White solid, 94% yield (53.3 mg). Mp: 112–115 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +131.7$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) (84% ee) (lit.<sup>36b</sup> R enantiomer mp 119–121 °C  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -132.5$  (c 1.04,  $\text{CHCl}_3$ ), 88% ee).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.74–4.57 (m, 2H), 4.36 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.32–4.17 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.5, 200.7, 134.8 (2C), 129.7, 129.5, 78.1, 70.8, 42.3, 30.6, 29.8. HPLC: Chiralpak IC3, hexane/ethanol 85/15, 0.6 mL/min,  $\lambda$  220 nm, retention times 7.0 min (S), 9.8 min (R).

(S)-3-(2-Nitro-1-(4-nitrophenyl)ethyl)pentane-2,4-dione (**13**).<sup>36c</sup> Beige solid, 86% yield (50.6 mg). Mp: 110–113 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +99.9$  (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ) (84% ee).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.77–4.55 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200.9, 143.8, 129.3, 124.6, 77.5, 70.3, 42.5, 30.7, 30.1. HPLC: Chiralpak IC3, hexane/ethanol 85/15, 0.6 mL/min,  $\lambda$  250 nm, retention times 11.6 min (S), 16.1 (R).

(S)-3-(1-(2-Bromophenyl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (**14**).<sup>36a</sup> White solid, 92% yield (60.3 mg). Mp: 77–79 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +185.0$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) (84% ee) (lit.<sup>36a</sup> R enantiomer  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -218.5$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% ee).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22–7.09 (m, 2H), 4.90–4.80 (m, 1H), 4.80–4.52 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.1, 201.0, 135.3, 134.2, 130.1, 129.1, 128.4, 124.7, 76.4, 69.3, 41.3, 31.1, 28.5. HPLC: Chiralpak IA, hexane/ethanol 85/15, 0.8 mL/min,  $\lambda$  220 nm, retention times 11.1 min (S), 13.8 (R).

(S)-3-(1-(Naphthalen-1-yl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (**15**).<sup>36b</sup> Yellow liquid, 82% yield (49.1 mg).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +171.4$  (c 1.50,  $\text{CHCl}_3$ ) (87% ee) (lit.<sup>36b</sup> R enantiomer  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -182.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% ee).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J = 24.8$ , 8.0 Hz, 2H), 7.74–7.48 (m, 2H), 7.48–7.12 (m, 2H), 5.46–5.11 (m, 1H), 5.07–4.48 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  202.4, 200.9, 134.4, 132.1, 130.9, 129.6, 129.3, 127.5, 126.5, 125.4, 124.99 (br), 122.0, 77.9, 70.6, 36.6, 31.1, 28.8. HPLC: Chiralpak IA, hexane/ethanol 85/15, 0.8 mL/min,  $\lambda$  220 nm, retention times 11.7 min (S), 14.5 min (R).

(R)-3-(2-Nitro-1-(thiophen-2-yl)ethyl)pentane-2,4-dione (**16**).<sup>17c</sup> Beige solid, 69% yield (35.2 mg).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +126.5$  (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ) (89% ee).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31–7.19 (m, 1H), 7.01–6.83 (m, 2H), 4.66 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.61–4.49 (m, 1H), 4.41 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  201.6, 200.8, 138.6, 127.5, 127.1, 125.9, 78.6, 71.2, 38.3, 30.7, 29.8. HPLC: Chiralcel OJ, hexane/ethanol 70/30, 1.0 mL/min,  $\lambda$  220 nm, retention times 33.4 min (S), 41.9 min (R).

Dimethyl (S)-2-(1-Phenyl-2-nitroethyl)malonate (**17**).<sup>2b</sup> White solid, 69% yield (38.8 mg). Mp: 50–55 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +6.0$  (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ) (87% ee) (lit.<sup>2b</sup> R enantiomer mp 63–64 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -6.15$  (c 1.10,  $\text{CHCl}_3$ ), 89% ee).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45–7.13 (m, 5H), 5.03–4.77 (m, 2H), 4.25 (td,  $J = 8.8$ , 5.6 Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168.0, 167.4, 136.2, 129.2, 128.6, 128.0, 54.9, 53.2, 53.0, 43.1. HPLC: Chiralpak IC3, hexane/ethanol 85/15, 0.6 mL/min,  $\lambda$  220 nm, retention times: 9.1 min (R), 10.6 (S).

Dimethyl (R)-2-Methyl-2-(1-phenyl-2-nitroethyl)malonate (**18**).<sup>2b</sup> White solid, 57% yield (33.6 mg). Mp: 124–127 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -28.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ) (93% ee) (lit.<sup>2b</sup> S enantiomer mp 130–132 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +32.3$  (c 1.06,  $\text{CHCl}_3$ ), 93% ee).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37–7.27 (m, 3H), 7.19–7.12 (m, 2H), 5.11–4.99 (m, 2H), 4.41–4.14 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.5, 170.9, 135.1, 129.1, 129.0, 128.7, 56.9, 53.2, 53.0, 48.5, 20.5. HPLC: Chiralpak IC3, hexane/ethanol 85/15, 0.6 mL/min,  $\lambda$  220 nm, retention times 7.1 min (R), 9.2 (S).

Ethyl  $\xi$ -1-((R)-2-Nitro-1-phenylethyl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate (**19**).<sup>36d</sup> Colorless liquid, 96% yield (58.6 mg).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46–7.12 (m, 5H), 5.18 (dd,  $J = 13.6$ , 3.9 Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J = 13.5$ , 10.9 Hz, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.08 (dd,  $J = 10.9$ , 3.9 Hz, 1H), 2.58–2.22 (m, 3H), 2.05–1.79 (m, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  212.5, 169.4, 135.4, 129.4, 128.9, 128.4, 76.6, 62.5, 62.3, 46.3, 38.0, 31.3, 19.5, 14.1. HPLC: Chiralpak IC3, hexane/ethanol 85/15, 0.6 mL/min,  $\lambda$  220 nm, retention times 9.1 min (R), 11.3 (S).

(R)-2-Hydroxy-3-(2-nitro-1-phenylethyl)naphthoquinone (**20**).<sup>36e</sup> Yellow solid, 84% yield (54.3 mg). Mp: 148–150 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -15.6$  (c 0.33,  $\text{CHCl}_3$ ) (96% ee) (lit.<sup>31e</sup> S enantiomer mp 147–149 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +37$  (c 1.0, acetone)).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.20–7.99 (m, 2H), 7.89–7.62 (m, 3H), 7.55–7.41 (m, 2H), 7.38–7.19 (m, 3H), 5.56–5.41 (m, 1H), 5.38–5.25 (m, 1H), 5.22–5.08 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  183.6, 181.1, 153.2, 137.5, 135.4, 133.2, 132.6, 129.0, 128.3, 127.8, 127.2, 126.3, 120.8, 76.4, 39.7.



HPLC: Chiralcel OJ, hexane/ethanol 70/30, 0.8 mL/min,  $\lambda$  220 nm, retention times 22.2 min (S), 41.4 (R).

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.6b01063.

Kinetics of the addition of 2,4-pentanedione to  $\beta$ -nitrostyrene and QTAIM analysis of the transition states with catalysts 5a–8a, Takemoto's and Pápai's calculated mechanisms with catalyst 6a,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of compounds obtained in this work, HPLC traces, and Cartesian coordinates and energies of computed structures (PDF)

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*E-mail for M.H.-R.: [marcoshr@unam.mx](mailto:marcoshr@unam.mx).

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank the DGAPA-UNAM (project IN209915) and CONACyT (grant 254014) for financial support, and the DGCTIC, UNAM, for supercomputer resources (SC16-1-IR-109 and SC16-1-IG-99). E.I.J., W.E.V.N., and J.V.-C. gratefully acknowledge the CONACyT/México for Ph.D. scholarships. We also thank L. C. Márquez, E. García, and L. M. Ríos for HPLC analysis and J. Pérez, L. Velasco, M. C. García for mass analysis. T. R.-R. and M.H.-R. express their gratitude to M. A. Peña, M. I. Chávez, E. Huerta, B. Quiroz, I. M. Aguilar, G. Cortés, and D. Vázquez for technical support.

## ■ REFERENCES

- (1) (a) Connon, S. J. *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427. (b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743. (c) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198. (d) Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6328–6331. (e) Auvil, T. J.; Schafer, A. G.; Mattson, A. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2633–2646. (f) Busschaert, N.; Caltagirone, C.; Rossom, W. V.; Gale, P. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8038–8155.
- (2) (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673. (b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119–125. (c) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306. (d) Connon, S. J. *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427.
- (3) For some reviews on bifunctional organocatalysts, see: (a) Siau, W.-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298–1310. (b) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051–7071. (c) Somanathan, R.; Chávez, D.; Servin, F. A.; Romero, J. A.; Navarrete, A.; Parra-Hake, M.; Aguirre, G.; Anaya de Parodi, C.; González, J. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2440–2461. (d) Fang, X.; Wang, C. J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185–1197. (e) Wang, Y.; Lu, H.; Xu, P.-F. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1832–1844.
- (4) Zhang, Z.; Bao, Z.; Xing, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3151–3162.
- (5) (a) Hughes, M. P.; Shang, M. Y.; Smith, B. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4510–4511. (b) Hughes, M. P.; Smith, B. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4492–4499.
- (6) (a) So, S. S.; Burkett, J. A.; Mattson, A. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 716–719. (b) So, S. S.; Mattson, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8798–8801. (c) Nickerson, D. M.; Mattson, A. E. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 8310–8314. (d) Hardman, A. M.; So, S. S.; Mattson, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5793–5797. (e) Thioureas with pyridinium ions were recently reported: Fan, Y.; Kass, S. R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 188–191.
- (7) A nice example is the extensive optimization of bifunctional catalysts by Berkessel in the DKR of azlactones: Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Muller, T. N.; Cleemann, F.; Roland, K.; Brandenburg, M.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4319–4330.
- (8) (a) Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110–15111. (b) Kimmel, K. L.; Robak, M. T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8754–8755. (c) Kimmel, K. L.; Robak, M. T.; Thomas, S.; Lee, M.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2704–2712. (d) Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Ellman, J. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 121–125. (e) Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Lee, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9058–9061.
- (9) (a) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986–990. (b) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4412–4416. (c) Pei, D.; Wang, Z.; Wei, S.; Zhang, Y.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5913–5915.
- (10) Organocatalysts with one fluorine atom have been reported: (a) Sparr, C.; Schweizer, W. B.; Senn, H. M.; Gilmour, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3065–3068. (b) Zimmer, L.; Sparr, C.; Gilmour, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11860–11871. (c) Molnár, G.; Tanzer, E.-M.; Daniluc, C.; Gilmour, R. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 794–800. (d) Cahard, D.; Bizet, V. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 135–147.
- (11) Trejo-Huizar, K. E.; Ortiz-Rico, R.; Peña-González, M. A.; Hernández-Rodríguez, M. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 2610–2613.
- (12) The acidity of the bifunctional thiourea correlates with the yield in the reaction and other HB catalysis: (a) Li, X.; Deng, H.; Zhang, B.; Li, J.; Zhang, L.; Luo, S.; Chen, J.-P. *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 450–455. (b) Walvoord, R. R.; Huynh, P. N. H.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16055–16065.
- (13) Electron-withdrawing groups with good hydrogen bond acceptors could deactivate the catalyst by intramolecular hydrogen bonds. For example N-acyl ureas have a strong intramolecular hydrogen bond. (a) Lessene, G.; Smith, B. J.; Gable, R. W.; Baell, J. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6511–6525. (b) Abraham, M. H.; Abraham, R. J.; Acree, W. E., Jr.; Aliev, A. E.; Leo, A. J.; Whaley, W. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11075–11083.
- (14) The enhanced acidity of fluorine-containing alcohols is already known: (a) Vuluga, D.; Legros, J.; Crousse, B.; Slawin, A. M. Z.; Laurence, C.; Nicolet, P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1126–1133. Nevertheless, fluorine incorporation in molecules does not always increase their acidity. It has been reported that in conformationally restricted cyclohexanols an internal OH...F interaction diminishes the acidity of alcohol; see: Graton, J.; Wang, Z.; Brossard, A.-M.; Monteiro, D. G.; Le Questel, J.-Y.; Linclau, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6176–6180.
- (15) (a) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 589–590. (b) Hernández-Rodríguez, M.; Castilho-Hernández, T.; Trejo-Huizar, K. E. *Synthesis* **2011**, *2011*, 2817–2821. (c) Xu, J.; Liu, Z.-J.; Yang, X.-J.; Wang, L.-M.; Chen, G.-L.; Liu, J.-T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8933–8937.
- (16) (a) Suez, G.; Bloch, V.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2118–2122.
- (17) (a) Fuerst, D. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964–8965. (b) Zhang, Z.-H.; Dong, X.-Q.; Chen, D.; Wang, C.-J. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 8780–8783. (c) Jiang, X.; Zhang, Y.; Liu, X.; Zhang, G.; Lai, L.; Wu, L.; Zhang, J.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5562–5567. (d) Jiang, X.; Zhang, Y.; Wu, L.; Zhang, G.; Liu, X.; Zhang, H.; Fu, D.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2096–2100. (e) Ma, S.; Wu, L.; Liu, M.; Huang, Y.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2613–2618. (f) Geng, Z.-C.; Zhang, J.-X.; Li, N.; Chen, J.; Huang, X.-F.; Zhang, S.-Y.; Li, H.-Y.; Tao, J.-C.; Wang, X.-W. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 417–426.
- (18) Bifunctional catalysts with primary amine and phenylethylamine have also been reported: (a) Tsogoeva, S. B.; Yalalov, D. A.; Hateley, M. J.; Weckbecker, C.; Huthmacher, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4995–5000. (b) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Chem. Commun.* **2006**, *13*, 1451–1453. (c) Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 826–832. (d) Li, B.-L.; Wang, Y.-F.; Luo, S.-P.; Zhong, A.-G.; Li, Z.-B.; Du, X.-H.; Xu, D.-Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 656–662. (e) Shubina, T. E.; Freund, M.; Schenker, S.; Clark, T.; Tsogoeva, S. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1485–1498. (f) Bastida,

D.; Yankai, L.; Xu, T.; Escudero-Adán, E.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 220–223. (g) Pou, A.; Moyano, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3103–3111.

(19) For some recent examples of Michael addition with 2,4-pentanedione, see: (a) Ren, X.; He, C.; Feng, Y.; Chai, Y.; Yao, W. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5054–5060. (b) Rao, K. S.; Trivedi, R.; Kantam, M. L. *Synlett* **2015**, *26*, 221–227. (c) Işik, M.; Unver, M. Y.; Tanyeli, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 828–835. (d) Sun, Q.-S.; Chen, X.-Y.; Zhu, H.; Lin, H.; Sun, X.-W.; Lin, G.-Q. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 110–113. (e) Bae, H. Y.; Song, C. E. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3613–3619.

(20) Although **6d** was the most selective catalyst, we chose to study catalysts with naphthyl because most of the compounds considered in this work have aromatic rings.

(21) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1320–1367.

(22) Carcenac, Y.; Diter, P.; Wakselman, C.; Tordeux, M. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 442–446.

(23) (a) Smart, B. E. In *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*; Banks, R. E., Smart, B. E., Tatlow, J. C., Eds.; Plenum Press: New York, 1994; pp 81–82. (b) Ruzziconi, R.; Spizzichino, S.; Mazzanti, A.; Lunazzi, L.; Schlosser, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4463–4471.

(24) (a) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160. (b) Zhu, J.-L.; Zhang, Y.; Liu, C.; Zheng, A.-M.; Wang, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9813–9825. (c) Azuma, T.; Kobayashi, Y.; Sakata, K.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1805–1817. (d) Kótai, B.; Kardos, G.; Hamza, A.; Farkas, V.; Pápai, I.; Soós, T. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 5631–5639.

(25) Varga, E.; Miki, L. T.; Csámpai, A.; Holczbauer, T.; Kardos, G.; Soós, T. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 95079–95086.

(26) Tárkányi, G.; Király, P.; Soós, T.; Varga, S. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 1918–1922.

(27) (a) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimar, T.; Mikami, M. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 144323. (b) Nishio, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 13873–13900.

(28) (a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319. (b) Schneider, H.-J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1381–1394. (c) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Paquin, J.-F. *Synthesis* **2015**, *47*, 306–322.

(29) (a) Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Clarendon Press: Wotton-under-Edge, U.K., 1994. International Series of Monographs on Chemistry 22. (b) Vallejo-Narváez, W. E.; Rocha-Rinza, T. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 2098–2110.

(30) This DFT functional has been used previously in organocatalysis with good results: Schenker, S.; Schneider, C.; Tsogoeva, S. B.; Clark, T. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 3586–3595.

(31) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A., et al. *Gaussian 09*; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2013.

(32) Kossmann, S.; Neese, F. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 2325–2338. The RIJCOSX-MP2 single points were computed in the ORCA program, version 3.03. Neese, F. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73–78.

(33) Keith, T. A. *AIMAll (Version 14.06.21)*; TK Gristmill Software, Overland Park, KS, USA, 2014; [aim.tkgristmill.com](http://aim.tkgristmill.com).

(34) Espinosa, E.; Molins, E.; Lecomte, C. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *285*, 170–173.

(35) (a) Vyas, D. J.; Fröhlich, R.; Oestreich, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2094–2097. (b) Plobeck, N.; Powell, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 303–310. (c) Collados, J. F.; Toledano, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744–5750. (d) Kells, K. W.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4215–4218. (e) Estivill, C.; Mendizabal, J.; Virgili, A.; Monteagudo, E.; Flor, T.; Sánchez-Ferrando, F.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 171–176. (f) Fernández, I.; Valdivia, V.; Alcuida, A.; Chelouan, A.; Khair, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 1502–1509. (g) Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15872–15883.

(36) (a) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417. (b) Gao, P.; Wang, C.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4563–4566. (c) Kardos, G.;

Soos, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4490–4494. (d) Da Silva, R. C.; Da Silva, G. P.; Sangi, D. P.; Pontes, J. G. d. M.; Ferreira, A. G.; Correa, A. G.; Paixao, M. W. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9007–9012. (e) Wu, R.; Chang, X.; Lu, A.; Wang, Y.; Wu, G.; Song, H.; Zhou, Z.; Tang, C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5034–5036.

(37) (a) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2484–2491. (b) Petrone, D. A.; Yoon, H.; Weinstabl, H. M.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7908–7912.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MEXICO