



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

RECONOCIMIENTO DE CARBOXILATOS QUIRALES POR ANFITRIONES QUE  
CONTIENEN AMINAS CON GRUPOS  $\alpha$ -TRIFLUOROMETILO

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA:

KARLA ELISA TREJO HUIZAR

DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

MÉXICO, D. F. MAYO 2015

**JURADO ASIGNADO:**

Presidente: DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA

Secretario: DR. ALEJANDRO DORAZCO GONZÁLEZ

Vocal: DR. ROBERTO MARTÍNEZ

Vocal: DRA. ITZIA IRENE PADILLA MARTÍNEZ

Vocal: JOSÉ LUIS ARIAS TÉLLEZ

ESTA TESIS SE ELABORÓ EN EL LABORATORIO 1-2 DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM.

**TUTOR DE TESIS:**

DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

Esta tesis se realizó con el financiamiento DGAPA-PAPIIT (IN209915).

Fue presentada en:

- Décima reunión de la academia de Químicas Orgánica, San Luis Potosí, mayo 2014, cartel No. 124.
- 49° Congreso de la Sociedad Química de México, Mérida, Yucatán, septiembre 2014, cartel No. QSML-P1.

## **Agradecimientos.**

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi alma mater, por acogerme durante mis años de estudio, por ser mi segunda casa y por brindarme tanto conocimiento.

Al Instituto de Química por abrirme las puertas de sus instalaciones y en especial al Doctor Marcos Hernández Rodríguez por ser un gran maestro y amigo que con paciencia y dedicación me llevó de la mano a los rincones de la química que jamás creí conocer. Una vez más, gracias por darme unas alas tan grandes para volar.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada para mis estudios con número (CVU/Becario): 510856/292469.

A los miembros del jurado, Dr. Norberto Farfán, Dr. Roberto Martínez, Dra. Itzia Padilla, Dr. José Luis Arias y Dr. Alejandro Dorazco por sus valiosas aportaciones.

Al personal del Instituto de Química: Dra. María Isabel Chávez Uribe, Dr. Rubén Luis Gaviño Ramírez, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, Q. María de los Ángeles Peña González, Dra. Beatriz Quiroz García, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya, Dr. Francisco Javier Pérez Flores, I.Q. Luis Velasco Ibarra, M. en C. Simón Hernández Ortega, Dr. Rubén Alfredo Toscano, por su asistencia técnica.

A mi familia, a mis amigos y a todos mis compañeros del posgrado y laboratorio.

## Contenido

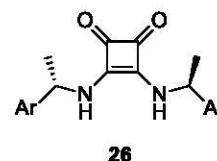
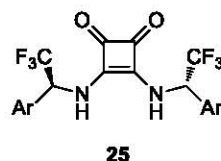
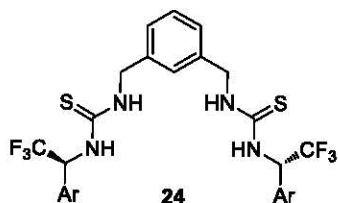
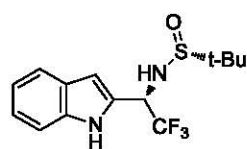
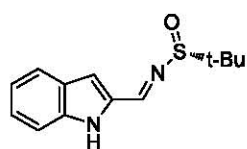
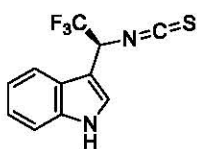
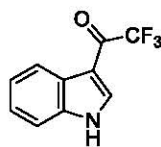
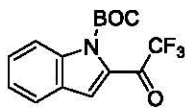
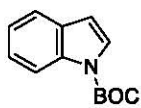
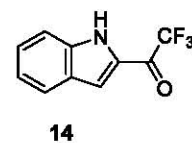
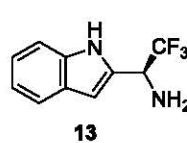
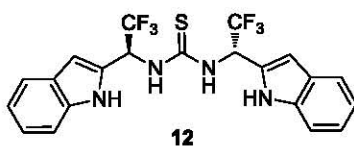
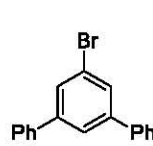
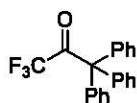
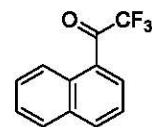
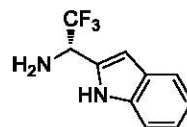
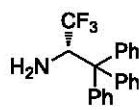
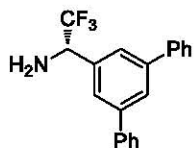
1. Índice de abreviaturas y fórmulas .....	6
2. Índice de compuestos .....	8
3. Introducción.....	9
3.1 Puente de hidrógeno .....	11
3.2 Asociación.....	12
4. Antecedentes. ....	13
4.1 Reconocimiento de aniones.....	13
5. Objetivos .....	22
5.1 Objetivo general .....	22
5.2 Objetivos particulares.....	22
6. Resultados y discusión.....	23
6.1 Síntesis de receptores quirales .....	23
6.2 Reconocimiento de carboxilatos quirales por diferentes receptores. ....	30
7. Conclusiones.....	46
8. Parte experimental .....	47
9. Anexo I. Tabla 9. Datos del cristal y estructura por refinamiento para la sulfinamida 18. ....	63
10. Glosario .....	67
11. Anexo II. Desarrollo para el cálculo de la constante de asociación $K_a$ .....	68
12. Bibliografía.....	71

## 1. Índice de abreviaturas y fórmulas

AcO <sup>-</sup>	Acetato
Ala-BOC	Alanina protegida con el grupo BOC
Ar	Arilo
c	Señal cuádruple
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
Disolv.	Disolvente
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
EM-EI	Espectrometría de masas por impacto electrónico
Eqv.	Equivalentes
Exp.	Experimento
H <sub>m</sub>	Hidrógeno <i>meta</i>
H <sub>o</sub>	Hidrógeno <i>orto</i>
H <sub>p</sub>	Hidrógeno <i>para</i>
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K <sub>f</sub>	Constante de formación o asociación
L-Selectride	Tri- <i>sec</i> -butilborohidruro de litio
LS-Selectride	Tris-isoamil borohidruro de litio
Naprox.	Naproxeno
NaSO <sub>4</sub> anh.	Sulfato de sodio anhidro
NBu <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Tetrabutilamonio

NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
NC	No calculada
N.R.	No hay reacción
Ph	Fenilo
PhGly	Fenilglicina
ppm	Partes por millón
Rend.	Rendimiento
r.d.	Relación diastereomérica
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Señal simple
S	Selectividad
Ser-BOC	Serina protegida con el grupo BOC
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
TBAT	Difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio
TEA	Trietilamina
Temp.	Temperatura
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMSCF <sub>3</sub>	Trifluorometil trimetilsilano
UV-Vis	Ultravioleta-visible
X <sub>AcO</sub> -+NBu <sub>4</sub>	Fracción mol de acetato de tetrabutilamonio

## 2. Índice de compuestos



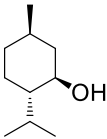
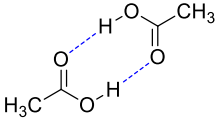
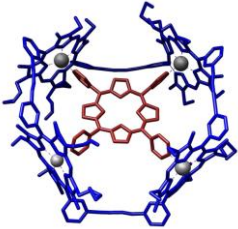
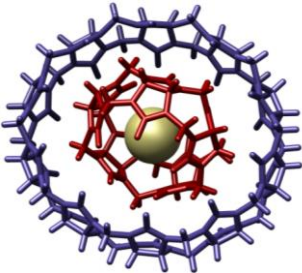
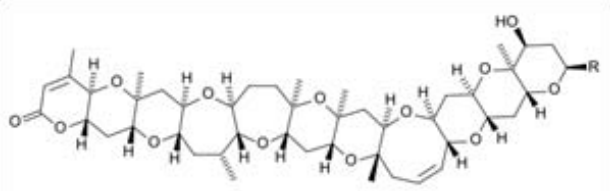
Ar= 1-naftilo



### 3. Introducción

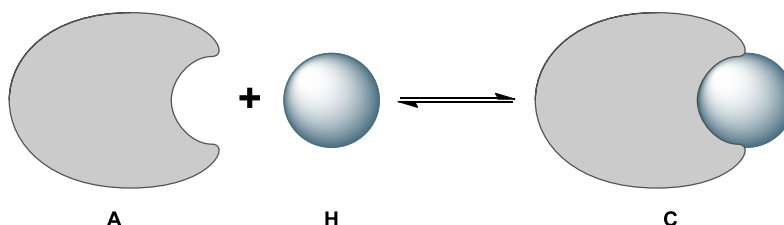
En sistemas químicos y bioquímicos ocurren muchos procesos en equilibrio dominados por interacciones no covalentes. La química supramolecular estudia estos sistemas formados por la asociación de dos o más especies químicas. La diferencia radica en que la química molecular clásica estudia las características y reactividad de moléculas construidas a partir de átomos unidos por enlaces covalentes, mientras que la química supramolecular estudia moléculas que se unen de manera reversible por interacciones no covalentes para formar supramoléculas. Como ejemplo de moléculas se pueden presentar algunas estructuras tan sencillas como el metano y el mentol o tan grandes y complicadas como la brevetoxina B (poliéter con 11 anillos fusionados y 22 estereocentros).<sup>1</sup> Como ejemplo de supramoléculas se pueden tener estructuras tan simples como el dímero del ácido acético, o tan complejas como el cucurbit[5]uril unido al ion cloruro, el cual fue descrito como un giroscopio molecular<sup>2</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1. Moléculas y supramoléculas**

Moléculas	Supramoléculas
<p>CH<sub>4</sub></p> 	  
	

Al considerar un sistema supramolecular, el caso más simple se tiene cuando sólo dos moléculas interactúan. A la más pequeña o simple se le nombra huésped, y la otra que normalmente es más grande y compleja se le llama anfitrión. Al producto de la unión de estas dos especies se le denomina aducto o complejo supramolecular (figura 1).<sup>3</sup>

**Figura 1. Ejemplo de sistema supramolecular**



**Tabla 2. Interacciones no covalentes.<sup>4</sup>**

Interacción	Energía (kJ/mol)	Especies involucradas	Ejemplo
Iónica	100-350	$\ominus \oplus$	$\text{Na}^+\text{Cl}^-$
Ión-dipolo	50-200	$\oplus \leftarrow \begin{array}{c} \delta^- \quad \delta^+ \\   \quad   \end{array}$	
Dipolo-dipolo	5-50	$\begin{array}{c} \delta^+ \quad \delta^- \\ \leftarrow \quad \rightarrow \\ \delta^- \quad \delta^+ \end{array}$	
Puente de hidrógeno	4-160	D-H...A	
Catión- $\pi$	5-80	$\oplus \begin{array}{c} \delta^- \\   \\ \delta^- \end{array}$	
$\pi$ - $\pi$	0-50		
Van der Waals	0-5	$\begin{array}{c} \delta^+ \quad \delta^- \\ \delta^- \quad \delta^+ \end{array}$	

Las interacciones no covalentes involucradas en la formación del aducto, comprenden un intervalo muy amplio de fuerzas atractivas y repulsivas. En la tabla 2 se muestran las interacciones atractivas más comunes con la energía de enlace y un ejemplo representativo.

### 3.1 Puente de hidrógeno

El enlace o puente de hidrógeno se define como la fuerza atractiva entre un hidrógeno unido a un átomo electronegativo de una molécula y otro átomo electronegativo. Al átomo que tiene unido el hidrógeno se le denomina donador (D-H), y al otro aceptor (A). Los puentes de hidrógeno existen con un continuo de fuerzas, sin embargo, por razones prácticas existe una clasificación débil: fuerte y moderado, con base en la fortaleza del puente de hidrógeno. Para ejemplificar cada una de las divisiones, el puente de hidrógeno fuerte está presente en el ión bifluoruro ( $\text{HF}_2^-$ ) y los moderados –por ejemplo- están presentes en el agua.

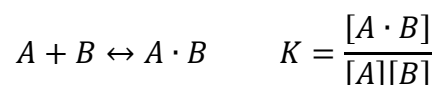
**Tabla 3. Tipos de puentes de hidrógeno<sup>5</sup>**

	Fuerte	Moderado	Débil
Tipo de interacción	Covalente fuerte	Principalmente electrostática	Electrostática/dispersión
Longitud de enlace (Å)			
H···A	1.2-1.5	1.5-2.2	>2.2
Alargamiento de D-H (Å)	0.08-0.25	0.02-0.08	<0.02
D-H vs. H···A	D-H ≈ H···A	D-H < H···A	D-H << H···A
D···A (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	>3.2
Direccionalidad	Fuerte	Moderada	Débil
Ángulos de	170-180	>130	>90

enlace (°)			
Energía de enlace (kJ/mol)	63-167	17-63	<17
Desplazamiento relativo $\Delta\lambda^{-1}_{DH}$ (IR, $\text{cm}^{-1}$ )			
	25%	10-25%	<10%
RMN $^1\text{H}$ $\delta$ campo bajo			
	14-22	<14	

### 3.2 Asociación.

El objetivo principal en el diseño de receptores es la discriminación entre distintos sustratos. Una forma de medir la afinidad de un receptor con un sustrato en particular es la constante de asociación, que representa el equilibrio termodinámico del proceso de unión.



La asociación es un proceso termodinámico que está relacionado con su energía libre y por lo tanto con la ecuación de Gibbs:

$$\Delta G = -RT \ln K$$

De tal manera que una constante de asociación de  $1.5 \text{ M}^{-1}$  a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  representa, en términos de energía  $1.05 \text{ kJ/mol}$  ( $0.25 \text{ kcal/mol}$ ) lo que representa 60% de formación del complejo. Otra constante de  $100 \text{ M}^{-1}$ , representa un  $\Delta G$  de  $1.5 \text{ kJ/mol}$  ( $2.5 \text{ kcal/mol}$ ) lo que 98.6% del complejo asociado.

Una forma para determinar experimentalmente las constantes de asociación entre un receptor y un ligante es mediante una titulación. En ella la concentración del

receptor casi no cambia y se adiciona el sustrato en adiciones sucesivas. Se le da seguimiento usando técnicas espectroscópicas o calorimétricas que indiquen la formación del complejo como: RMN  $^1\text{H}$ , fluorescencia o calorimetría isotérmica (ITC por sus siglas en inglés), UV-Vis. Cada una de estas técnicas detecta distintas características del proceso de complejación y opera sobre diferentes intervalos de sensibilidad. Típicamente, en RMN<sup>6</sup> se trabaja con concentraciones de  $10^{-3}$  M, en calorimetría con  $10^{-4}$  M y para UV-Vis o fluorescencia  $10^{-6}$  a  $10^{-8}$  M.








## 4. Antecedentes.

### 4.1 Reconocimiento de aniones.

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

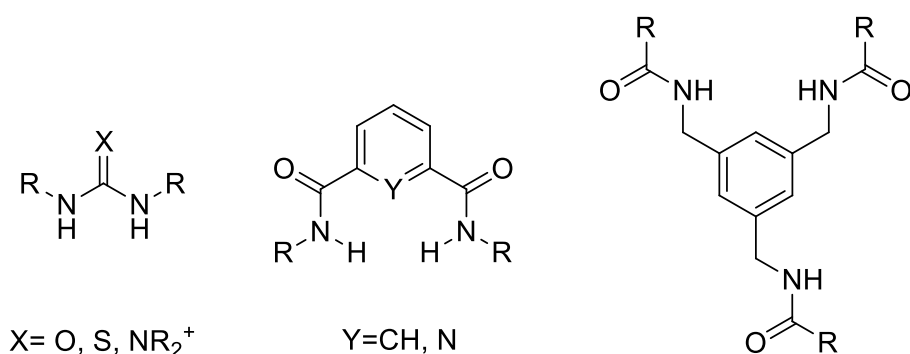
El reconocimiento de aniones es un campo reciente con respecto al reconocimiento de cationes y presenta algunos retos en su estudio, como: (1) variedad en geometrías, (2) radios iónicos mayores, (3) sensibilidad al pH y (4) son especies fuertemente solvatadas (tabla 4).<sup>7</sup>

**Tabla 4. Variedad de geometrías para distintos aniones**

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

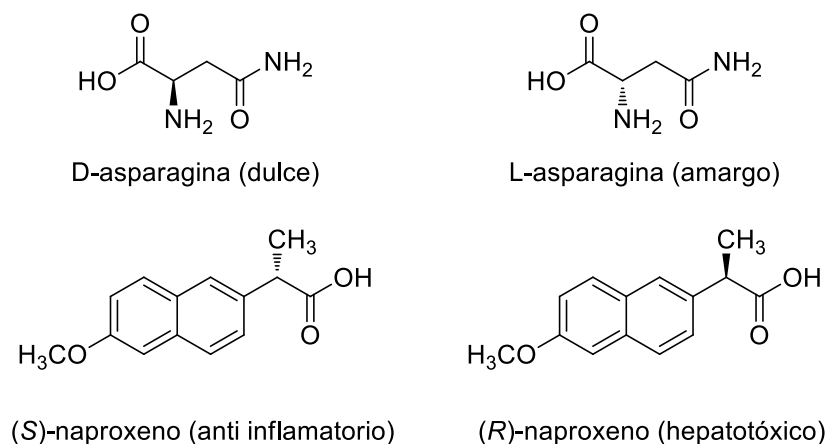
Los aniones son de gran importancia en la vida cotidiana pues desempeñan un rol vital en muchos procesos biológicos, químicos y ambientales.<sup>8</sup> Dentro de los aniones los iones carboxilato tienen primordial importancia en sistemas biológicos debido a su presencia en aminoácidos y fármacos. Algunos de los receptores de carboxilatos son ureas, tioureas, guanidinas, diamidas de compuestos aromáticos 1,3 disustituídos o con bencenos con los brazos del receptor en posiciones 1,3,5 (figura 2).

**Figura 2. Algunos ejemplos de receptores de carboxilatos**



Los ácidos carboxílicos están en forma de carboxilato a pH fisiológico. En el caso de que el ácido carboxílico sea quiral, los enantiómeros de éstos pueden presentar propiedades diferentes e incluso indeseables. Por mencionar algunos ejemplos: la D-asparagina tiene un sabor dulce mientras que la L-asparagina tiene un sabor amargo, el (S)-naproxeno es anti inflamatorio pero el (R)-naproxeno es hepatotóxico (figura 3).

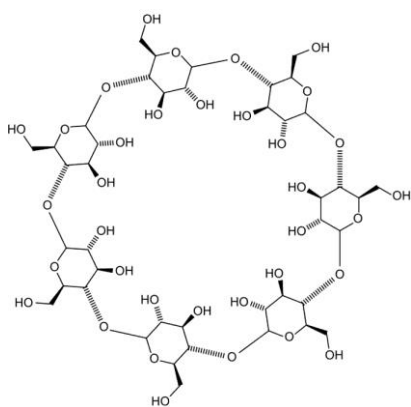
**Figura 3. Estructuras enantioméricas de naproxeno y asparagina.**



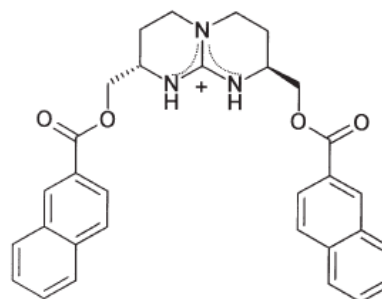
La actividad biológica de cualquier sustancia quiral depende del acomodo tridimensional de sus sustituyentes. Comprender los factores necesarios para reconocer de manera selectiva estos enantiómeros, es un área vital para la investigación de modelos de fármacos y procesos biológicos, así como en otras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

Algunos ejemplos de receptores de carboxilatos quirales son las ciclodextrinas, que son macrociclos compuestos de unidades quirales de glucopiranososa, las cuales muestran alta selectividad entre los enantiómeros (se ha comprobado que el reconocimiento molecular ocurre fuera de la cavidad de la molécula). Otras moléculas sintéticas capaces de reconocer enantiómeros de carboxilatos son las guanidinas, ureas y tioureas con simetría  $C_2$  (figura 4).<sup>9</sup>

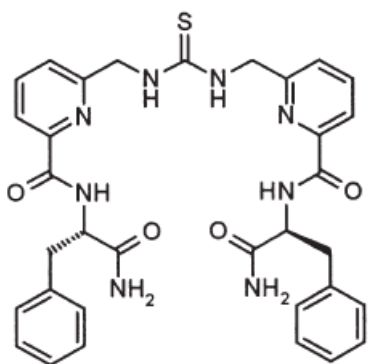
**Figura 4. Estructuras para reconocer enantiómeros de carboxilatos.**



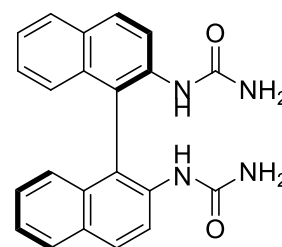
$\alpha$ -ciclodextrina



Guanidina



Tiourea

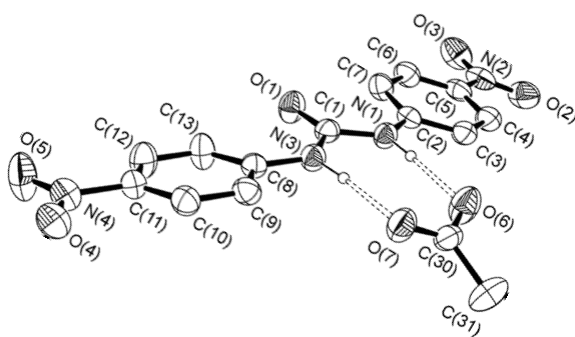


Urea

En el caso de (tio)ureas simples (es decir sin otro hidrógeno con capacidad de donar puente de hidrógeno) se conoce que la estequiometría con carboxilatos es 1:1. Esta estequiometría también ha sido observada en estado sólido empleando difracción de rayos X con la *N,N'*-bis-(4-nitrofenil)urea con el acetato de tetrabutil amonio (figura 5).<sup>10</sup>

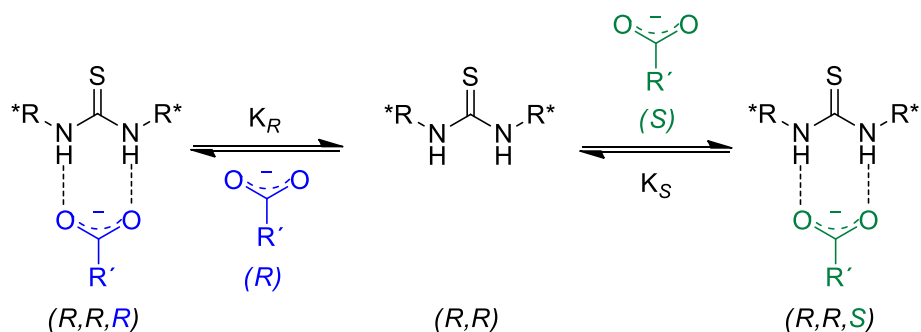
**Figura 5. Estructura de difracción rayos X del complejo acetato- *N,N'*-bis-(4-nitrofenil)urea**





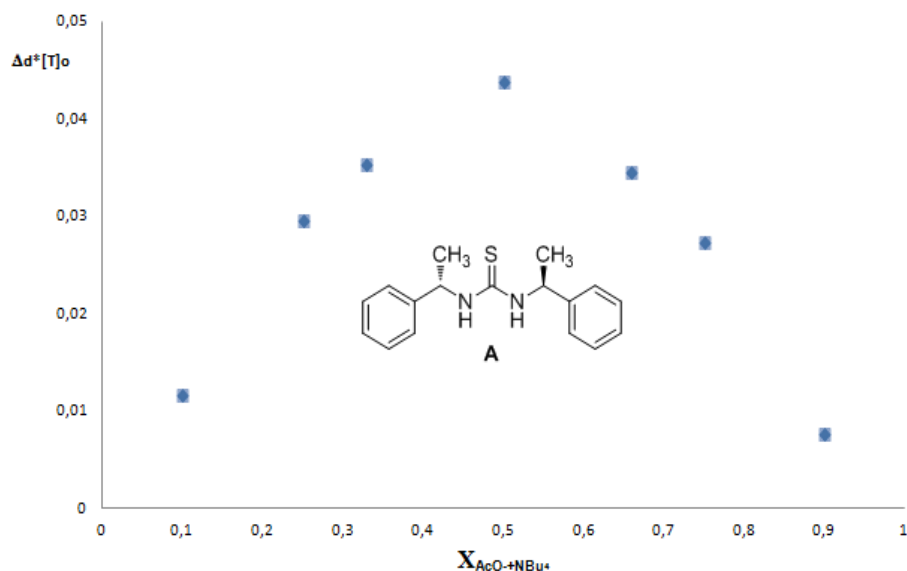
La base de cualquier reconocimiento quiral es la formación de complejos diastereoméricos con diferentes estabilidades, estos complejos se forman por el receptor quiral (anfitrión) y un sustrato quiral (huésped). Se ilustra este concepto con una tiourea quiral (*R, R*) y los carboxilatos quirales (figura 6).

**Figura 6. Tiourea quiral con carboxilatos quirales**



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

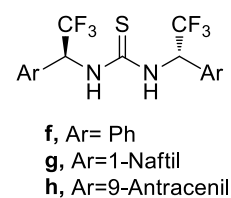
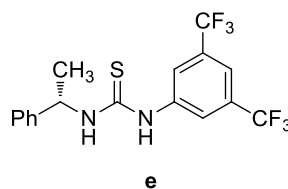
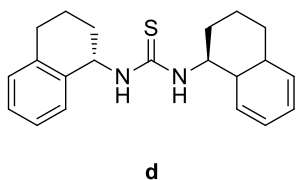
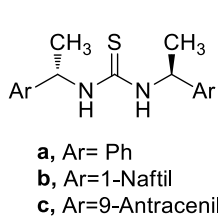
**Figura 7. Curva de Job para la tiourea A con AcO<sup>-</sup>NBu<sub>4</sub><sup>+</sup>**



Se obtuvieron las constantes de asociación o formación ( $K_f$ ) de diversas tioureas con el 1-aryl-etilo, 2,2,2-trifluoro-1-ariletilo y las sales de los dos ácidos: acetato y mandelato en sus dos configuraciones para formar los distintos aductos supramoleculares tiourea-carboxilato (tabla 5).<sup>11</sup>

**Tabla 5. Constantes de asociación ( $M^{-1}$ ) para los diferentes aductos supramoleculares**

Tiourea	AcO <sup>-</sup>	( <i>R</i> )-Mand.	( <i>S</i> )-Mand.	S*
<b>a</b>	227	10	12	1.20
<b>b</b>	197	14	18	1.28
<b>c</b>	140	8	9	1.12
<b>d</b>	88	4	4	1
<b>e</b>	260	176	198	1.13
<b>f</b>	3440	171	104	1.64
<b>g</b>	8705	447	205	2.08
<b>h</b>	2288	76	55	1.38



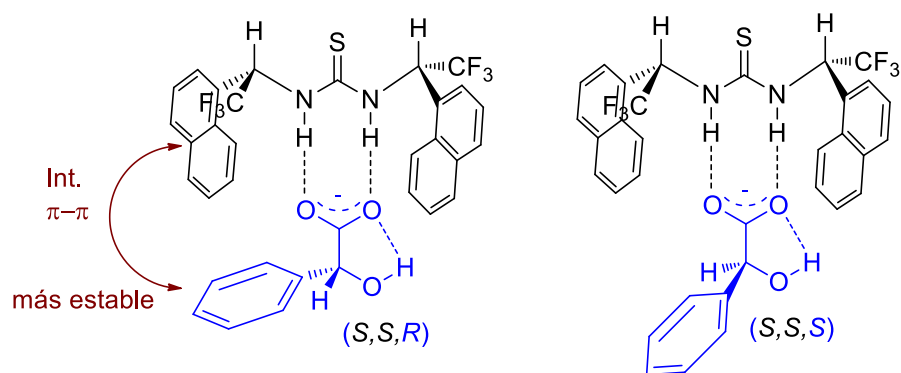
---

\*La selectividad "S" es el cociente de las constantes de asociación (Kf) de los mandelatos (mayor/menor).  
Todos los carboxilatos tienen como contra ion el tetrabutilamonio NBu<sub>4</sub><sup>+</sup>

Se encontró que en estas tioureas quirales 1,3-disustituidas la simetría C<sub>2</sub> del receptor era requisito para la enantiodiferenciación, ya sin esto no existe reconocimiento como se puede observar en la tiourea **e**. Las tioureas que contienen el fragmento α-trifluorometilo tienen las Kf con mayor magnitud, debido al efecto inductivo que ejercen sobre los hidrógenos del NH. Para estas tioureas con trifluorometilo se prefiere el enantiómero (*R*) del mandelato. De las tioureas estudiadas la tiourea **g** con sustituyentes 2,2,2-trifluoroetilo-1-naftil fue la que presentó mejor complejación y selectividad en el reconocimiento.

La enantiodiferenciación se explica con base en la estructura de los aductos supramoleculares. Se sabe que los puentes de hidrógeno en los aductos tiourea-carboxilato son casi lineales y por lo tanto, los átomos unidos a estos grupos funcionales se encuentran en el mismo plano. El mandelato está restringido conformacionalmente por el puente de hidrógeno intramolecular y la tiourea por el efecto de tensión alílica 1,3<sup>12</sup> el cual coloca al CH syn periplanar al enlace tioamida. Estos factores hacen que los aductos sean planos y únicamente los grupos arilo y metilo se encuentran fuera del plano. Considerando las conformaciones descritas previamente para el mandelato y la tiourea, los grupos arilo de ambas moléculas salen del plano como se muestra en la figura 8. En el diasterómero (*S,S,R*), el naftilo queda cercano al fenilo del mandelato y es posible una interacción tipo π en forma de "T",<sup>13</sup> haciendo este aducto más estable. En el otro diasterómero al quedar de lados opuestos esta interacción no es posible.<sup>14,15</sup>

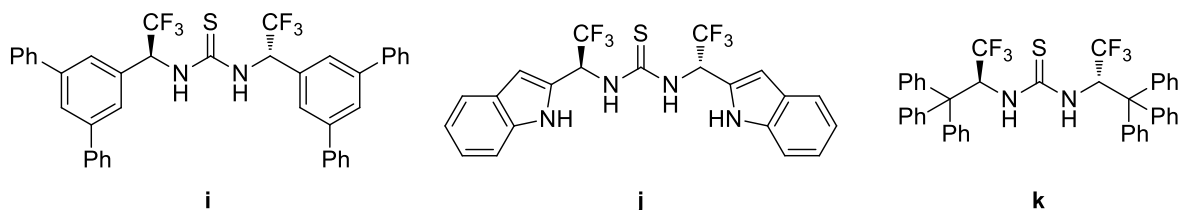
**Figura 8. Estructura de los aductos diasteroméricos.**



De la tabla 4 y la explicación dada en la figura 8, queda claro que sustituir bencenos *orto* disustituidos generan una repulsión estérica con el carboxilato. Por ello se planteó para esta tesis de maestría sintetizar la tiourea disustituida (**i**) con el grupo 3,5-difenil-fenil, en la cual el efecto estérico al grupo carboxilato es poco pero el efecto a larga distancia con los sustituyentes del carboxilato debe ser mayor.

Debido a que se observaron interacciones  $\text{CH}\cdots\text{O}$  de los hidrógenos *orto* de los anillos aromáticos, la tiourea con el sustituyente indol (**j**) maximizaría esa interacción. Finalmente para tener un grupo muy grande que no presente una preferencia conformacional, se estudiara la tiourea disustituida con el grupo trifenilmetil (**k**) (figura 9).

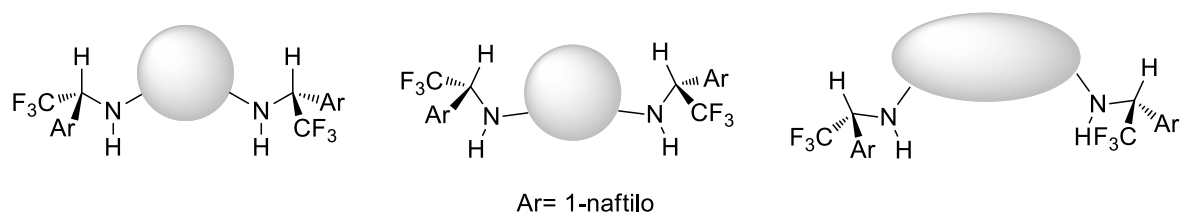
**Figura 9. Tioureas quirales**



De manera paralela la tiourea disustituida con el grupo 2,2,2-trifluoro-1-naftiletíl será incorporado en diversos andamios receptores de carboxilatos; con el fin de

explorar acidez, tamaño de la cavidad y disposición los grupos en la enantiodiscriminación (figura 10).

**Figura 10. Variación en tamaño y estereoquímica de los receptores**



## 5. Objetivos

### 5.1 Objetivo general

- Estudiar nuevos receptores para carboxilatos quirales que sean capaces de discriminar enantiómeros y entender los mecanismos de reconocimiento.

### 5.2 Objetivos particulares

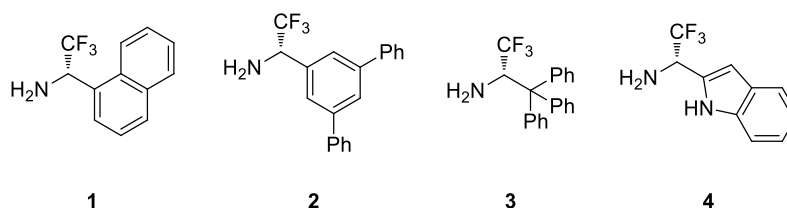
- Diseñar, sintetizar y estudiar nuevos compuestos, conteniendo tioureas quirales como receptores para carboxilatos que tengan mejores propiedades para reconocer enantiómeros.
- Evaluar la estereodiferenciación de diferentes estructuras que favorecen la formación de puente de hidrógeno.
- Estudiar el efecto de los sustituyentes en el estereocentro del anfitrión.

## 6. Resultados y discusión

### 6.1 Síntesis de receptores quirales

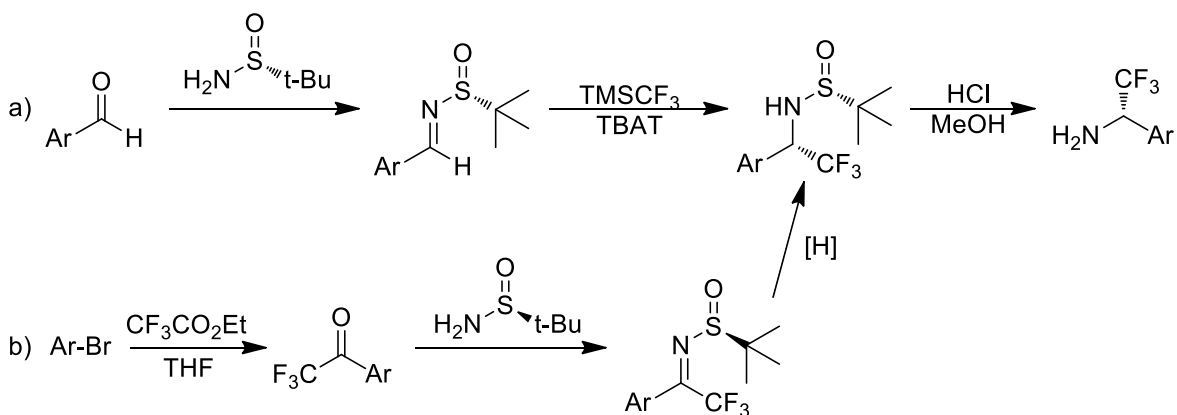
El primer paso para tener las nuevas tioureas quirales es obtener las aminas precursoras (figura 11).

**Figura 11. Aminas quirales precursoras de tioureas**



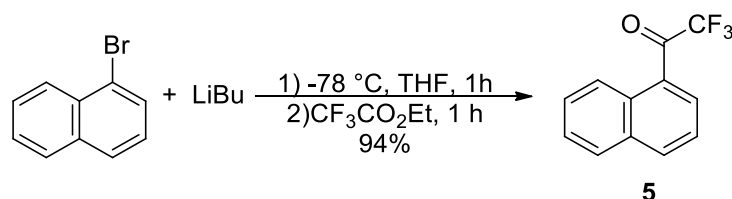
Una manera de sintetizar estas aminas es mediante el auxiliar de Ellman<sup>16</sup> y la adición nucleofílica del trifluorometilo mediante el reactivo de Ruppert-Prakash activado por TBAT<sup>17</sup> (trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio) (figura 12a).<sup>18</sup> No obstante una desventaja de esta ruta de síntesis es el costo de adicionar el trifluorometilo, así que se decidió plantear una ruta que lo incorpore antes y así llevar a cabo una aminación reductiva (figura 12b).

**Figura 12. Rutas de síntesis para aminas quirales**



La formación de la trifluoronaftona **5** esta descrita por Tsutomu<sup>19</sup> empleando el reactivo de Grignard y trifluoroacetato de etilo. Sin embargo, en los experimentos realizados se tuvo bajo rendimiento y formación de subproductos. Esto se solucionó cambiando por un organolitio el cual se logra fácilmente mediante transmetalación con butil litio y con ello se logró obtener la trifluorocetona en buen rendimiento (figura 13).

**Figura 13. Síntesis de la trifluorocetona 5.**



Con buena cantidad de la trifluorocetona disponible se procedió a llevar a cabo la aminación reductiva empleando el auxiliar de Ellman mediante la metodología descrita por Xu.<sup>20</sup> Los intentos por aislar la cetimina fueron infructuosos, así que se procedió a realizar un protocolo one-pot, llevando a cabo la condensación seguida de la reducción.

**Tabla 6. Condiciones de reacción para la formación de la sulfinimina y sulfenamida**

c1ccc2cc(C(=O)C(F)(F)F)ccc2c1 + CC(C)S(=O)N  $\xrightarrow[2) \text{Reductor, T } (^\circ\text{C}) \text{ t (h)}]{1) \text{Ti(OEt)}_4, \text{ disolv. (7mL), reflujo, 24 h}}$  CC(C)S(=O)N[C@@H](c1ccc2cc(C(F)(F)F)ccc2c1)  
**5**                      (\*)                      **6**

Exp.	Disolv.	(*)	Reductor	T en °C (t en h)	% Rend.	r. d.
1	Et <sub>2</sub> O	(R)	LS-Selec.	-78 (3)	68	83:17
2	Et <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	(R)	L-Select.	-78 (3)	58	50:50
3	THF <sup>a</sup>	(R)	L-Select.	-78 (3)	67	52:48
4	THF	(S)	NaBH <sub>4</sub>	-78 (2), -40 (1.5), 0 (1)	58	95:5
5	THF	(S)	NaBH <sub>4</sub>	-78 (2), -40 (2), -20 (2)	73	96:4

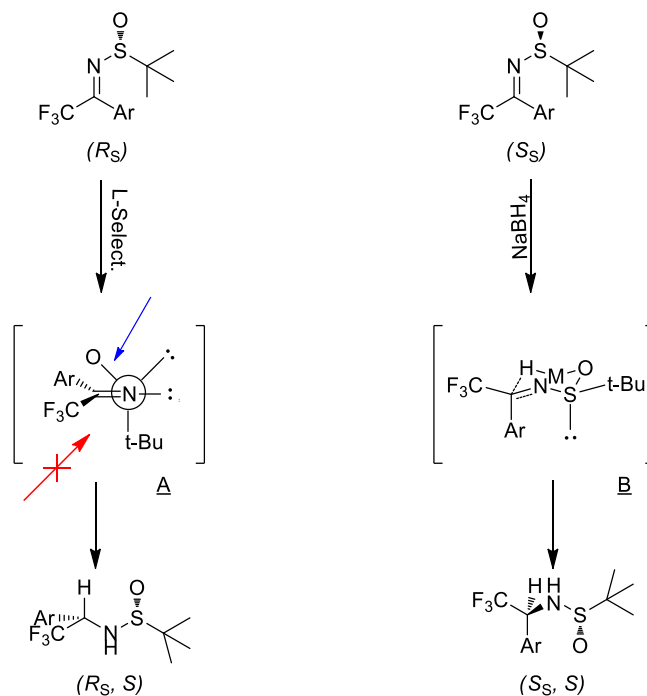
a. 2 mL de disolv.



Para obtener la amina de configuración (*S*) se utilizó la sulfinamida (*R*) y L-Selectruro, obteniendo un rendimiento aceptable y una relación de diastereómeros cercana a 87:3 (tabla 6, exp. 1), al cambiar de reductor al L-Selectruro se abatió totalmente la selectividad se observó que al llevar a cabo la formación de la imina en reflujo de THF aumentaba el rendimiento (tabla 6, exp. 2 y 3). Puesto que con L-selectruro como reductor se obtenía una relación diastereomérica baja, se procedió a cambiar de reductor por el NaBH<sub>4</sub>, por lo tanto el auxiliar quiral se debía cambiar por el otro enantiómero de la sulfinamida de Ellman para poder obtener el diastereómero con la configuración (*S*) deseada de la sulfinamida, una vez hecho esto y debido a la poca solubilidad del reductor se fue aumentando la temperatura y se logró hasta un 73% de rendimiento con una relación diastereomérica de 96:4 (tabla 6, exp. 4 y 5).

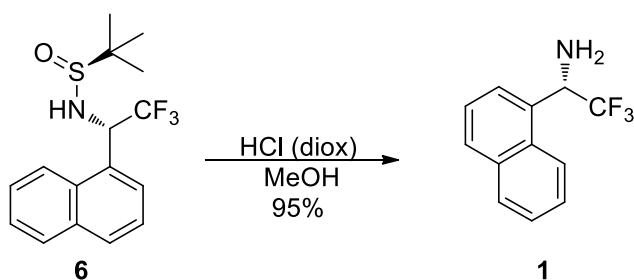
Para explicar la formación del estereocentro (s) a partir de dos sulfinamidas de diferente configuración, se debe recurrir a dos modelos de estereoinducción diferentes. Las trifluorocetiminas se forman en configuración (*E*) para evitar la repulsión electrostática entre el CF<sub>3</sub> y el sulfinilo.<sup>21</sup> En el caso de la cetimina con la (*R*) sulfinamida ocurre un estado de transición acíclico A (figura 14), en el cual la conformación preferida es donde se anulan los dipolos del sulfinilo y la imina, de tal manera que el t-Bu bloquea la cara Si y el hidruro se adiciona por la cara Re. En el caso de NaBH<sub>4</sub> ocurre preferentemente un estado de transición cíclico en el cual el terbutilo se coloca ecuatorial y la adición ocurre por la cara Si (estado de transición B, fig. 14).

**Figura 14. Modelo de inducción para la aminación reductiva.**



Posteriormente se hizo la liberación del auxiliar quiral en condiciones ácidas para la obtención de la amina enantioméricamente pura (figura 15).

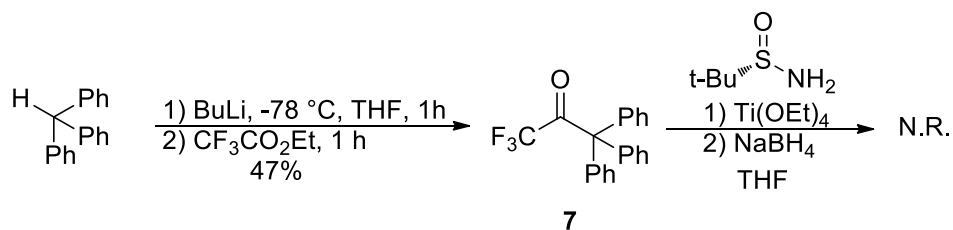
**Figura 15. Liberación del auxiliar quiral.**



Una vez obtenida una metodología confiable para la síntesis de aminas con  $\alpha$ -trifluorometilo se realizó la síntesis de las nuevas aminas quirales.

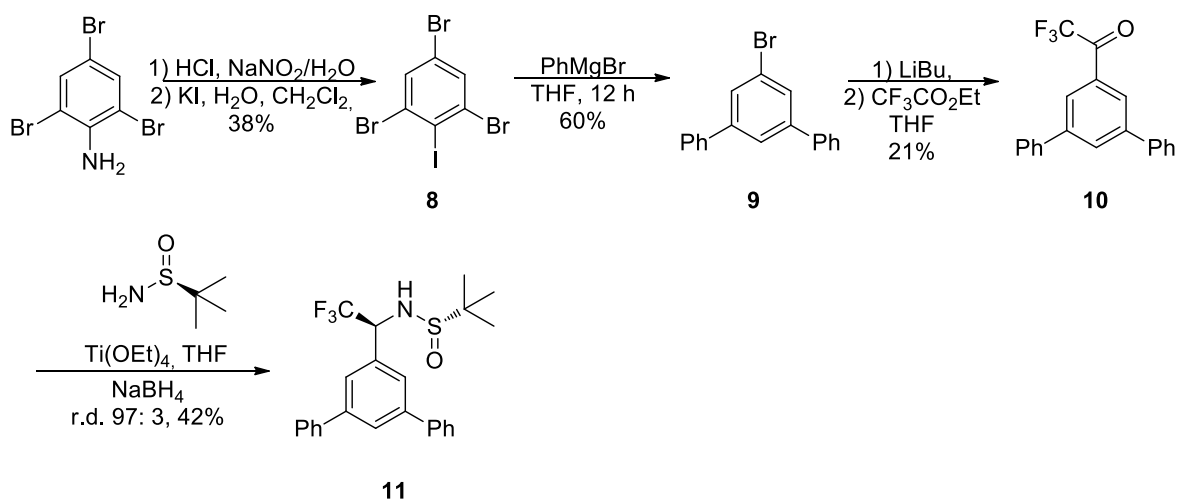
Con el grupo tritilo se obtuvo la trifluorocetona **7** a partir del trifenilmetano pero bajo las condiciones optimizadas no hubo reacción por ser un carbonilo muy impedido (figura 16).

**Figura 16. Ruta sintética para la obtención de sulfinamida con tritilo a partir de trifluorometano**



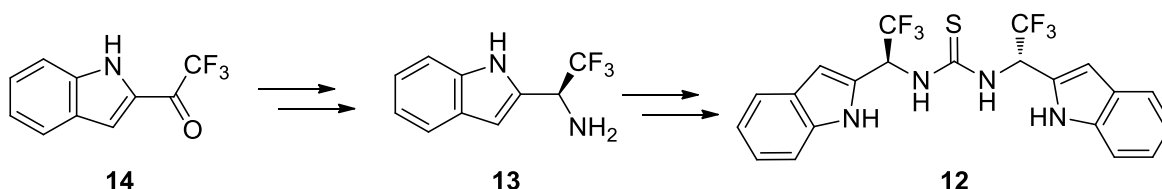
Se quería obtener la trifluorocetona de terfenilo **10** para lo cual se propuso producir por una ruta lineal desde la tribromoanilina (figura 17). La síntesis comenzó con la formación de la sal de diazonio y se hizo reaccionar con yoduro de potasio para obtener el compuesto tetrahalogenado **8**. Al reaccionar con bromuro de fenil magnesio se obtuvo el bromuro de terfenilo **9**, el cual siguiendo el protocolo establecido, conduce a la trifluorocetona **10**<sup>22</sup> y posteriormente a la sulfinamida **11**. No obstante, se llegó con poca cantidad de compuesto a la sulfinamida **11** y por cuestiones de tiempo no se pudo repetir la ruta sintética para obtener más material, por lo que se decidió detener su síntesis.

**Figura 17. Esquema de síntesis para la sulfinamida 11**



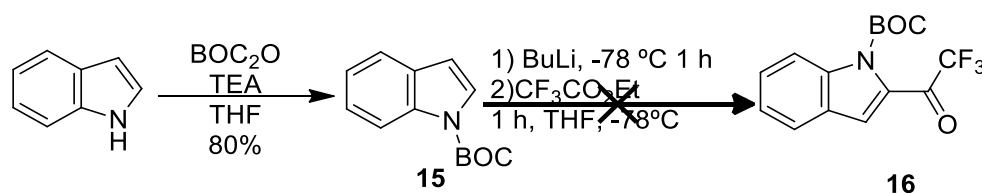
Con el conocimiento de que los hidrógenos en *orto* del sistema aromático participan en el proceso de complejación, se planteó la síntesis de la tiourea **12** donde el NH maximiza esta interacción. Para esto se tiene que producir la amina enantiopura **13** la cual se obtuvo a partir de la aminación reductiva con la sulfonamida de Ellman y la trifluorocetona **14** (figura 18).

**Figura 18. Esquema de retrosíntesis de la tiourea 12**



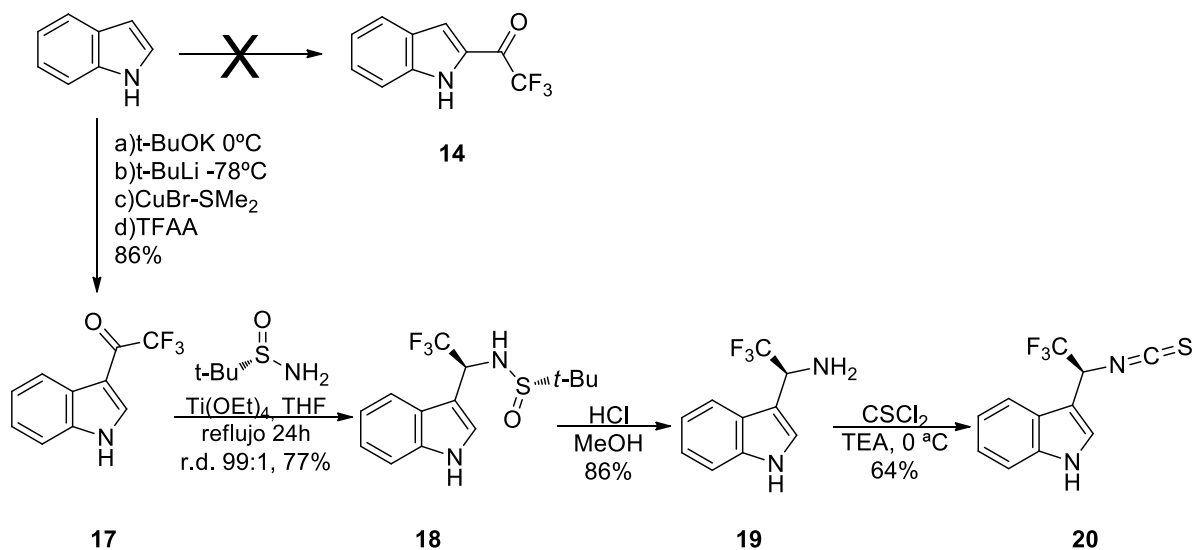
Para la obtención de la trifluorocetona **14**, la forma más común para funcionalizar la posición 2 del indol es por orto litiación del BOC-indol **15**, sin embargo, no se consiguió la orto litiación deseada, por lo tanto se buscó otra metodología (figura 19).

**Figura 19. Primer método de síntesis propuesto para la trifluorocetona 16**



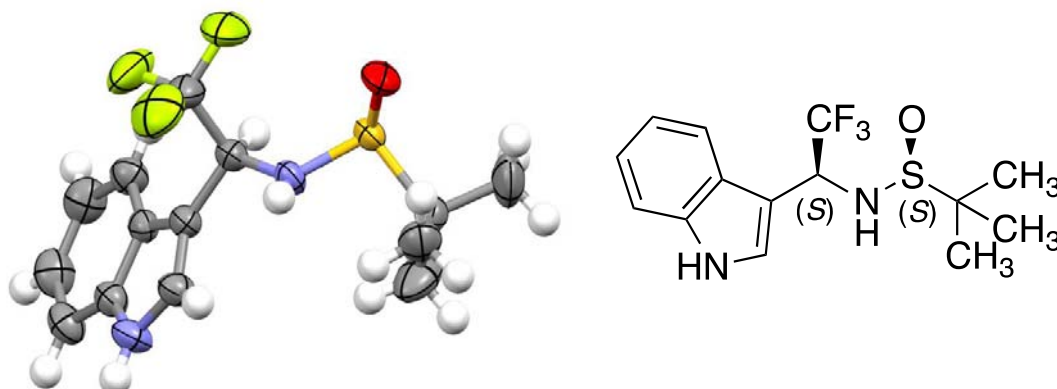
Takami y colaboradores<sup>23</sup> describieron que es posible obtener a partir del indol mediante una combinación de bases y bromuro de cobre (I) y adicionando anhídrido trifluoroacético al final. Como resultado se obtuvo una trifluorocetona **17** y se continuó con la síntesis (figura 20).

**Figura 20. Segundo método de síntesis para la trifluorocetona 14**



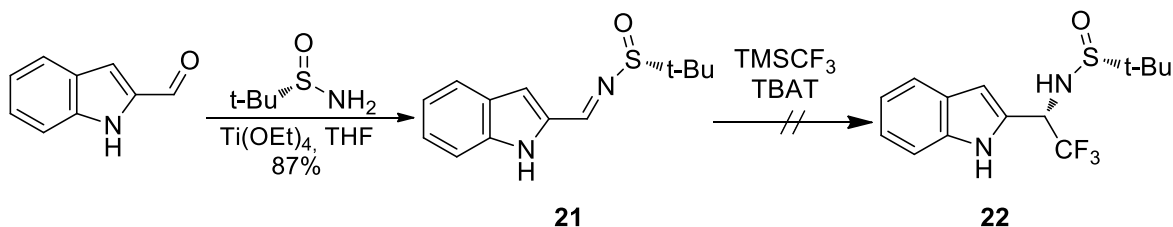
Los siguientes pasos de síntesis procedieron con buen rendimiento siguiendo la metodología establecida con anterioridad. Sin embargo, durante este tiempo se buscó obtener cristales de la sulfonamida para corroborar la configuración del nuevo estereocentro y los estudios por difracción de rayos X mostraron que efectivamente el nuevo estereocentro era (*S*) pero la sustitución del indol es en la posición 3. Con este resultado, la tiourea con indol sustituido en 3 no aportaría información adicional importante y por ello se enfocaron esfuerzos en otros sistemas (figura 21). Con este resultado, la tiourea con indol sustituido en 3 no aportaría información adicional importante y por ello se enfocaron esfuerzos en otros sistemas. Esta conectividad diferente a lo descrito se puede atribuir a que, un anión en el nitrógeno del indol bloquea efectivamente la litiación en la posición 2.<sup>24</sup> Otra razón por la cual podría no haber sido efectiva la litiación es que, la metodología utilizada (publicado en la literatura), indica que se debe emplear un equivalente de *t*-LiBu pero probablemente eran necesarios dos. El primero para desprotonar el *t*-BuOH que se forma y el segundo para la posición C<sub>2</sub> del indol.

Figura 21. Estructura de difracción de rayos X para la sulfenamida 18



Debido a esto se regresó a la ruta anterior empleando el 2-formil indol. No obstante, no se logró la adición nucleofílica del trifluorometilo (figura 22). Puesto que el costo del 2-formil-indol es alto, se tuvo poco compuesto **21** y sólo se logró hacer una prueba para la adición del trifluorometilo y no se exploraron otras condiciones que seguramente hubieran dado resultado como en otros sistemas. Así que se dejó por el momento la síntesis de este compuesto.

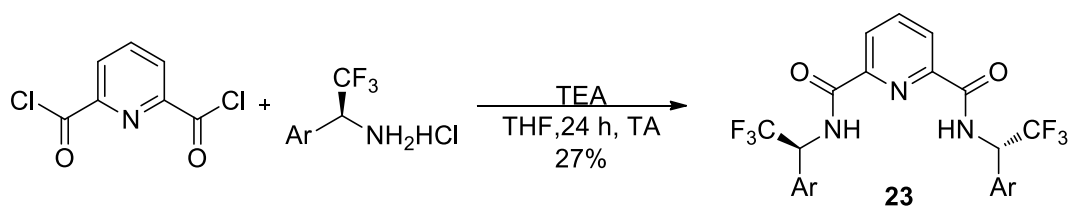
Figura 22. Síntesis de sulfenamida 22



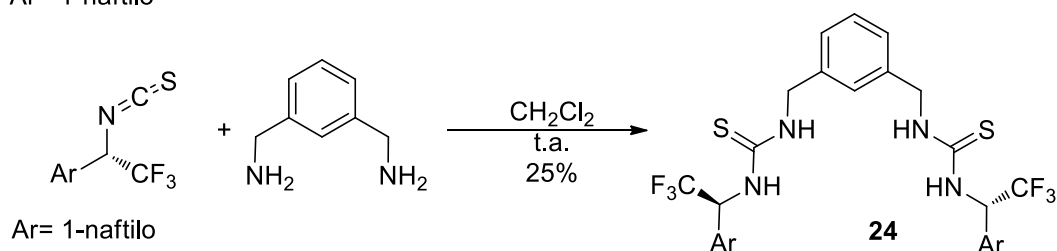
## 6.2 Reconocimiento de carboxilatos quirales por diferentes receptores.

Como se mencionó en los objetivos de esta tesis, se pretendían estudiar otros sistemas con diferente tamaño en la cavidad del receptor además de acidez y disposición de los NH, por lo que se obtuvieron en un solo paso la diamida **23**, la bistiourea **24** y la escuaramida **25**<sup>25</sup> (figura 23).

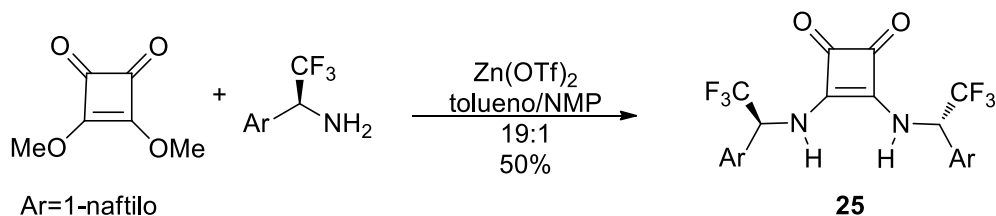
**Figura 23. Síntesis de receptores quirales con fragmento trifluorometilo**



Ar= 1-naftilo



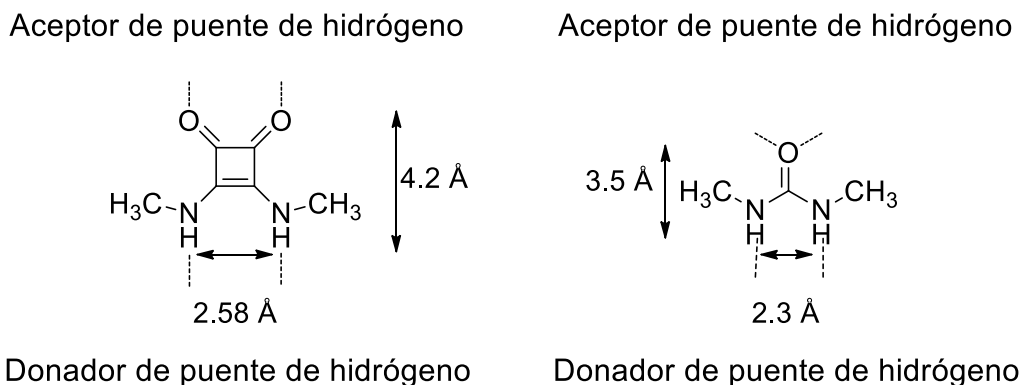
Ar= 1-naftilo



Ar=1-naftilo

La escuaramida (una traducción más literal sería amida cuadrada), se eligió por ser un fragmento novedoso que ha sido usado en complejación de aniones<sup>260</sup> y en organocatálisis.<sup>027</sup> Tiene como características una distancia y disposición de hidrógeno-hidrógeno (figura 24), diferente a la urea, además presenta mayor acidez de los hidrógenos y menor flexibilidad conformacional, ya que a diferencia de las tioureas, donde coexiste la conformación *syn/anti* en solución, en las escuaramidas sólo se ha observado la conformación *anti/anti*.

**Figura 24. Comparación entre la escuaramida y la urea**

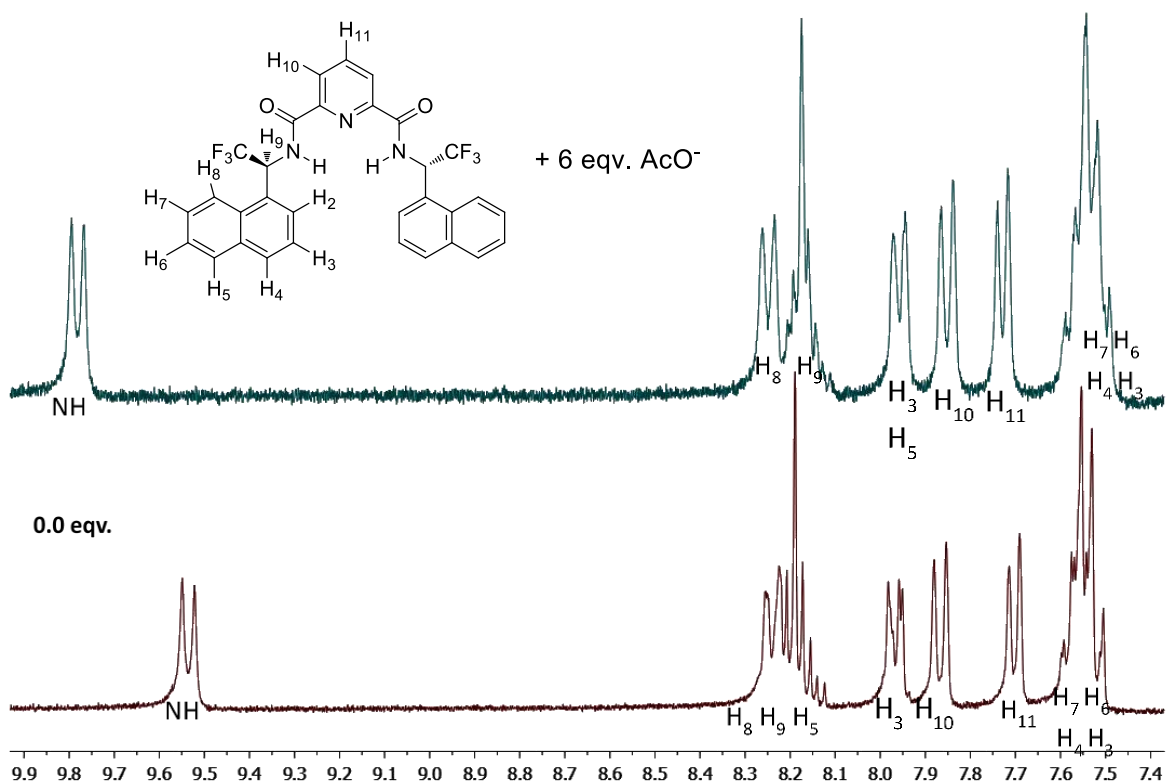


El reconocimiento molecular se estudió mediante la medición de su constante de asociación. Para ello se realizaron titulaciones en RMN  $^1\text{H}$  con el receptor correspondiente ( $C=10\text{ mM}$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ) y adiciones sucesivas del carboxilato de tetrabutilamonio. Se estudió el anión acetato como modelo de complejación además de mandelatos en ambas configuraciones.

En la figura 25 se muestra el cambio en el desplazamiento químico del hidrógeno NH que se desplaza de 9.54 ppm a 9.78 ppm, para la diamida **23** con el acetato de tetrabutilamonio.

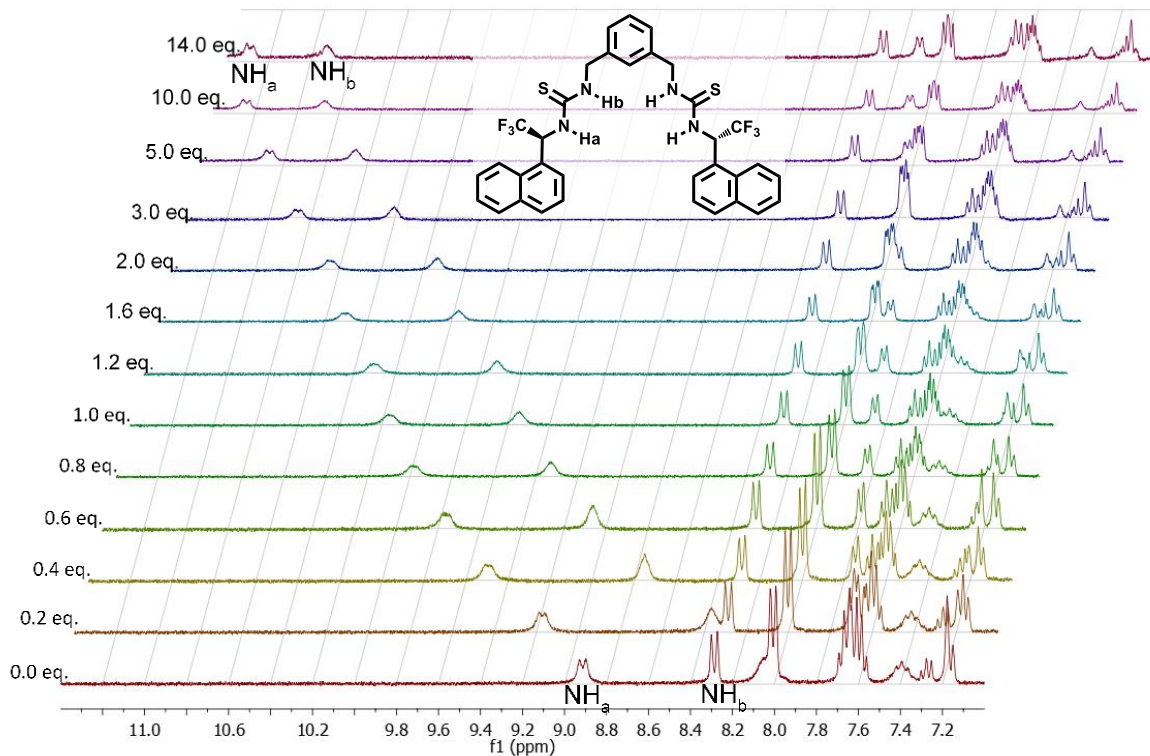


Figura 25. Espectros inicial y final para la diamida 23



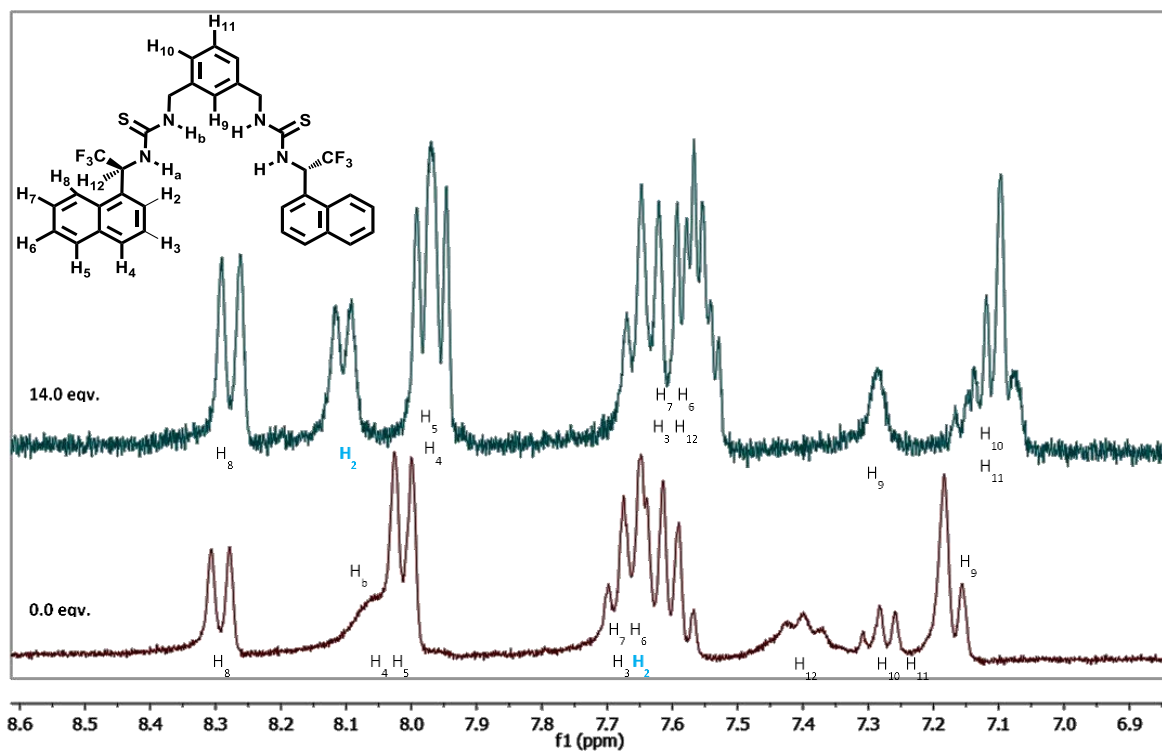
Para la bistiourea **24** se presenta el apilado de espectros en RMN  $^1\text{H}$  con acetato de tetrabutilamonio donde se puede observar el cambio de desplazamiento de los hidrógenos del NH que van de 8.06 ppm a 10.92 ppm para el hidrógeno  $\text{H}_a$  y de 8.91 ppm a 11.29 ppm para el hidrógeno  $\text{H}_b$ , lo que indica que ambos hidrógenos participan en la asociación con el carboxilato.  $\text{H}_b$  está desplazado a campo más bajo debido a que está más desprotegido y es más ácido que  $\text{H}_a$  (figura 26).

**Figura 26. Apilado de espectros en RMN  $^1\text{H}$  para la bistiourea 24**



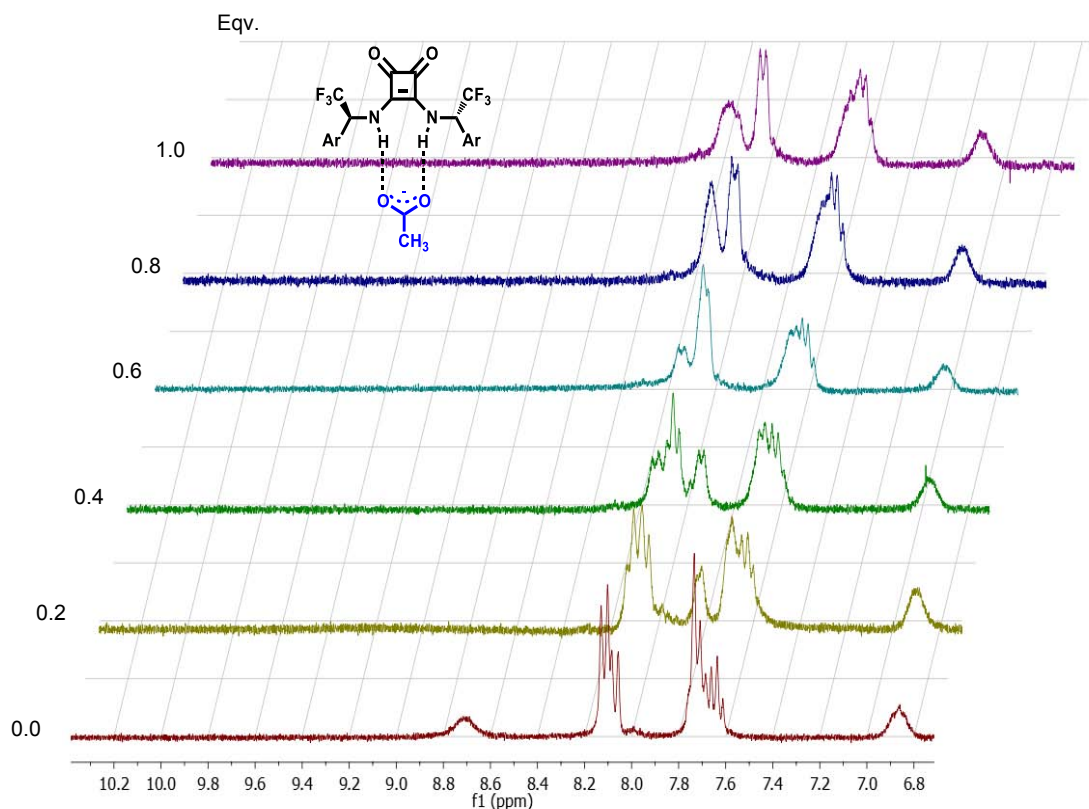
Comparando los hidrógenos aromáticos al principio y al final de la titulación se observa que el hidrógeno en la posición 2 del naftaleno  $\text{H}_2$  se desplaza 0.5 ppm, esto debido a una interacción con el oxígeno del carbonilo del carboxilato (fig. 27).

Figura 27. Comparación del receptor **24** con su aducto con  $\text{NBu}_4^+\text{AcO}^-$



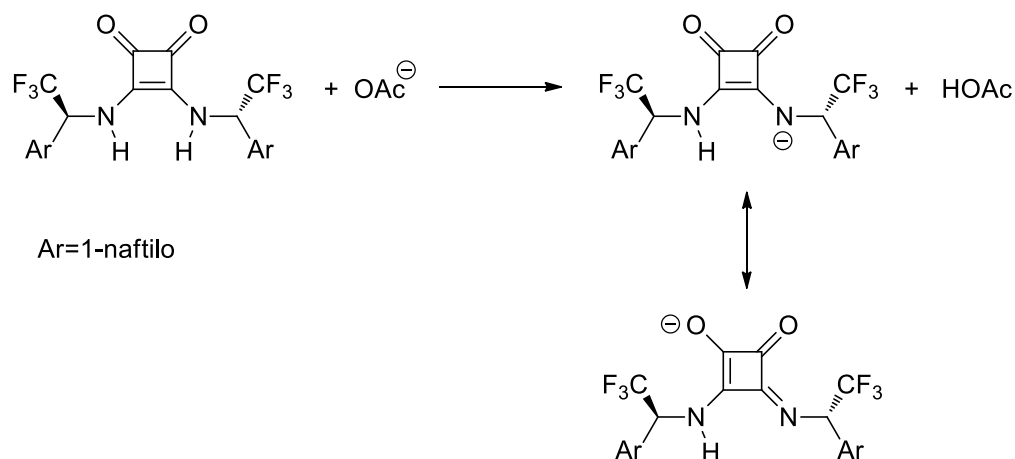
Al estudiar la complejación de la escuaramida **25**, la señal del hidrógeno del NH desapareció desde la primera adición y la disolución adquirió una coloración amarilla (figura 28).

**Figura 28. Titulación mediante RMN  $^1\text{H}$  para la escuaramida 25 con acetato de tetrabutilamonio**



Estas observaciones nos hacen pensar que está ocurriendo una desprotonación de la escuaramida. El valor de  $\text{pK}_a$  de una tiourea sustituida con dos grupos alquilo es de 19,<sup>28</sup> de una escuaramida con grupos alquilo de 16.<sup>29</sup> El  $\text{pK}_a$  del ácido acético en DMSO es de 12,<sup>30</sup> por lo que es posible pensar que la escuaramida con grupos  $\alpha$ -trifluorometilo se desprotona con el acetato (la escuaramida con dos grupos 3,5 bistrifluorometilfenil tiene un  $\text{pK}_a$  de 8.37) (figura 29).

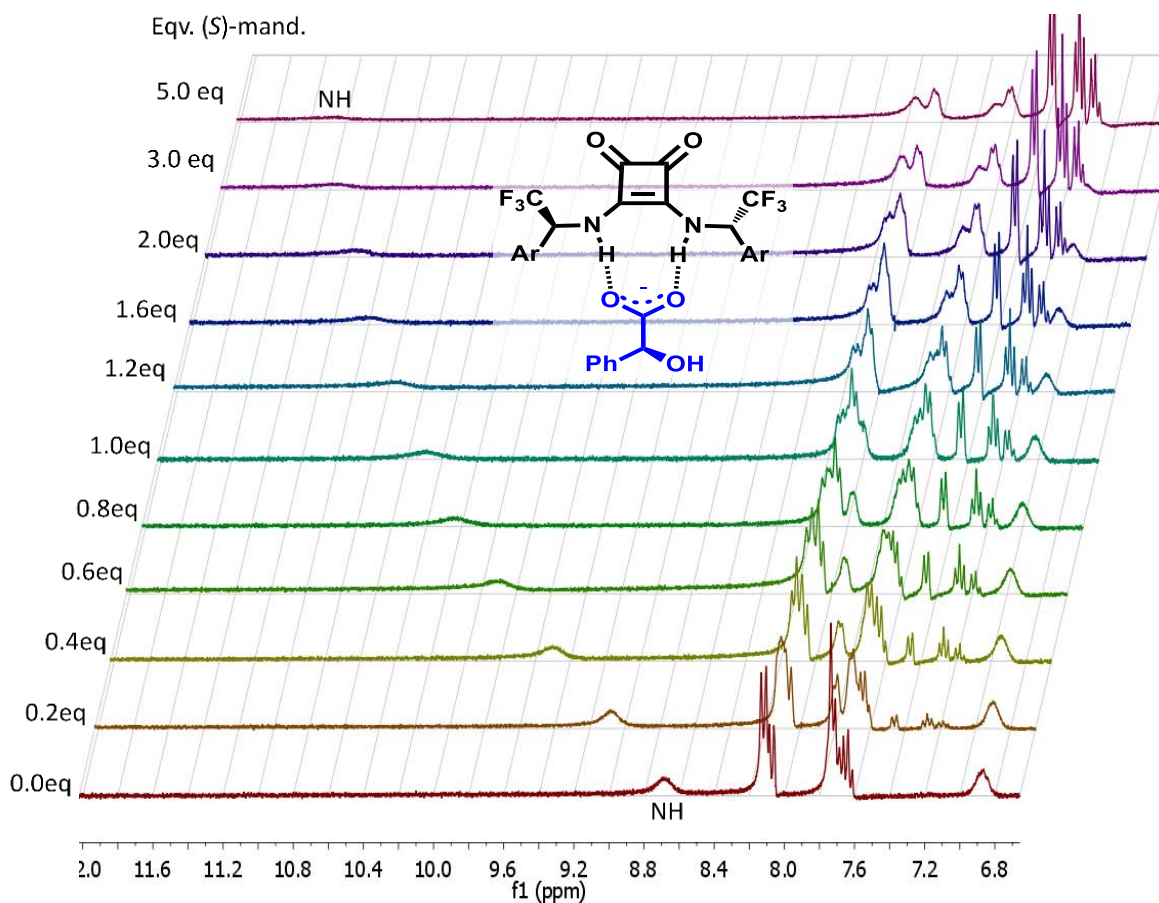
**Figura 29. Desprotonación de escuaramida por el ion acetato**



Cuando se estudiaron las sales de mandelato, la señal del hidrógeno del NH no desapareció por lo que fue posible calcular las  $K_a$  con base en los desplazamientos químicos del aducto formado. Esto se explica porque el  $pK_a$  del ácido acético es 4.78 y del ácido mandélico es de 3.4 (ambos en  $H_2O$ ), por lo que el  $pK_a$  de la escuaramida **25** debe encontrarse dentro de ese intervalo intermedio, lo que desafortunadamente no lo hace un buen candidato para reconocer carboxilatos quirales, ya que no puede ser un receptor general para carboxilatos.

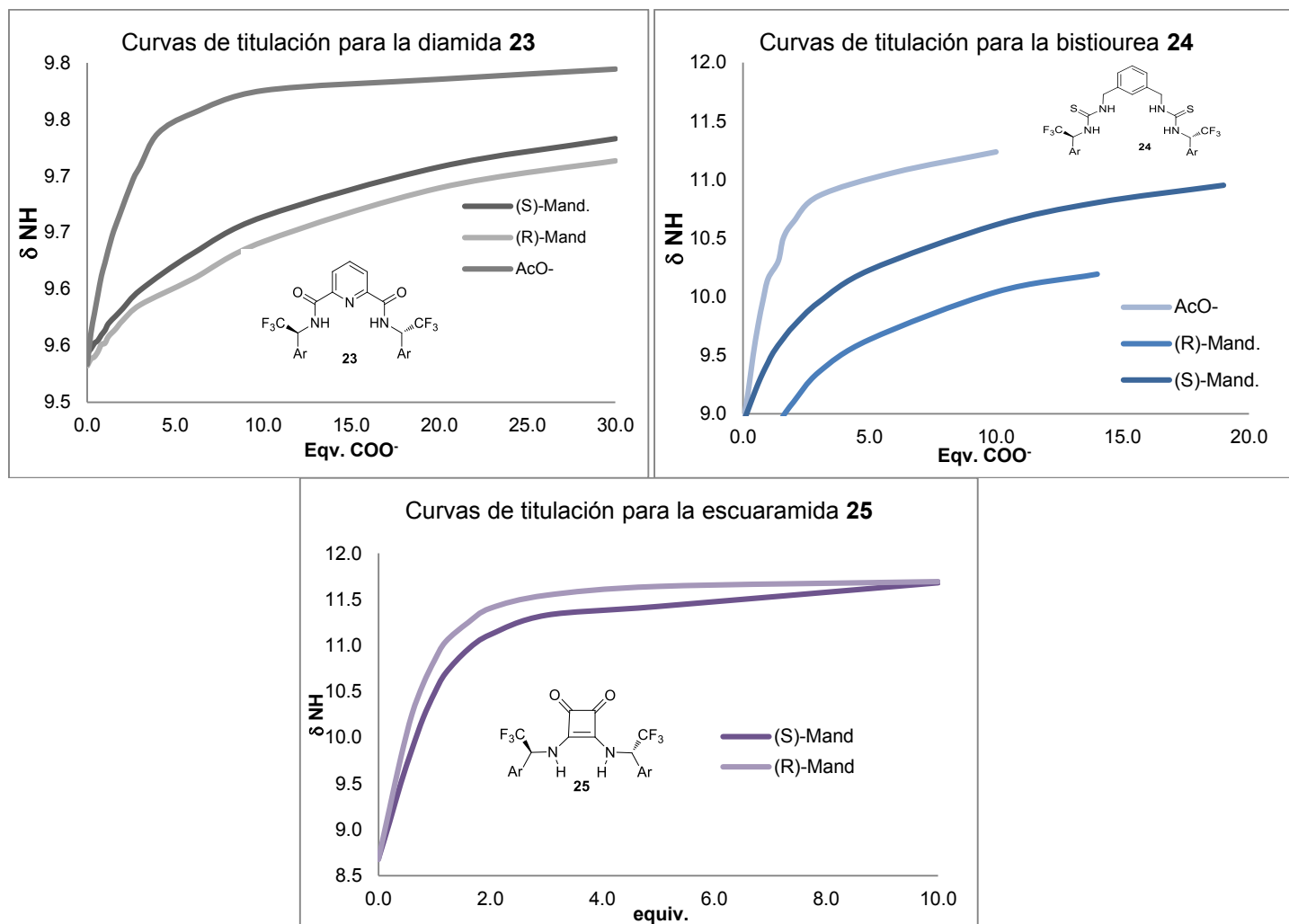
Para la titulación de la escuaramida con (S)-mandelato de tetrabutilamonio, las señales de los hidrógenos del NH se desplazaron rápidamente desde 8.68 ppm hasta 11.68 ppm (figura 30).

**Figura 30. Apilado de espectros en RMN  $^1\text{H}$  para el anfitrión **25** con (*S*)-mandelato de tetrabutil amonio**



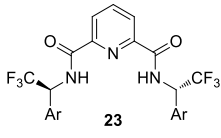
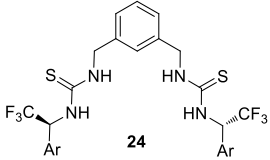
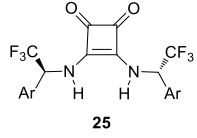

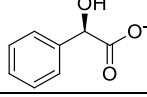
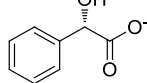
En la figura 31 se muestran las distintas curvas de titulación para la diamida **23**, la bistiourea **24** y la escuaramida **25**, con tres diferentes carboxilatos, el primero es acetato y mandelato de tetrabutilamonio en ambas configuraciones. En ellas se muestra el cambio de desplazamiento químico del hidrógeno del NH conforme se adiciona el carboxilato correspondiente y observa como las curvas son diferentes para cada enantiómero. En el caso de la escuaramida **25**, se necesitaron menos equivalentes de carboxilato de tetrabutilamonio para llegar al equilibrio a diferencia de la diamida **23** y la bistiourea **24**.

**Figura 31. Curvas de titulación para los receptores 23, 24 y 25**



Usando los valores de desplazamiento químico del NH y las concentraciones de las especies, se obtuvieron las constantes de formación mediante el programa WINEQNMR<sup>231</sup> (tabla 7).

Tabla 7. Valores de constantes de asociación (Kf) (M<sup>-1</sup>)

Carboxilato*	 <b>23</b>	 <b>24</b>	 <b>25</b>
	<b>S**</b>	<b>S**</b>	<b>S**</b>
Ar=1-naftilo			
	93	205	-
	51	45	1278
	5	32	680
	10	1,4	1.9

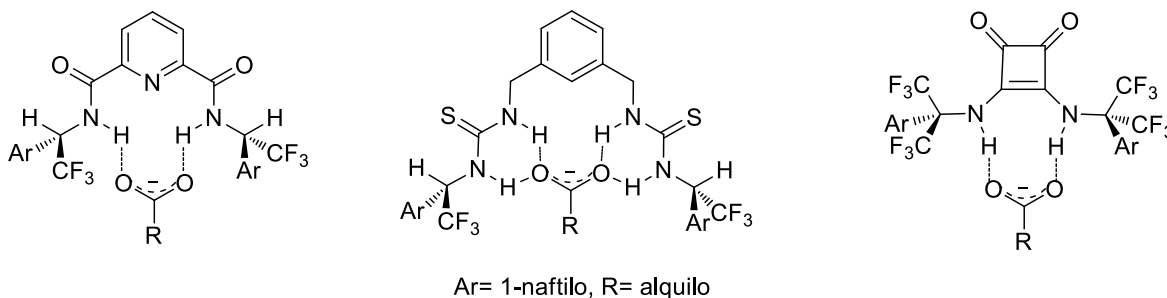
\*Todos los carboxilatos tienen como contra ión el tetrabutilamonio

\*\*La selectividad S es  $K_R/K_S$

Al comparar los receptores, la diamida **23** es el receptor que se asocia más débil y el más fuerte es la escuaramida **25**. Entre los factores que contribuyen a esta tendencia es la acidez de los átomos de hidrógeno, los cuales siguen la tendencia **23**<**24**<**25** por lo cual aunque la bistiourea **24** participa con cada hidrógeno de los NH en la complejación, la escuaramida forma aductos más fuertes. En cuanto a la enantiodiscriminación el receptor **23** al tener la cavidad más pequeña y los grupos del estereocentro más próximos al carboxilato tiene una selectividad muy buena. La bistiourea **24** tiene la cavidad más grande y los grupos ariletilo se alejan del carboxilato por lo que tiene la menor selectividad de enantiomérica. Por otro lado la escuaramida tiene una disposición de los grupos ariletilo intermedio y por lo tanto presenta reconocimiento de enantiómeros (figura 32).

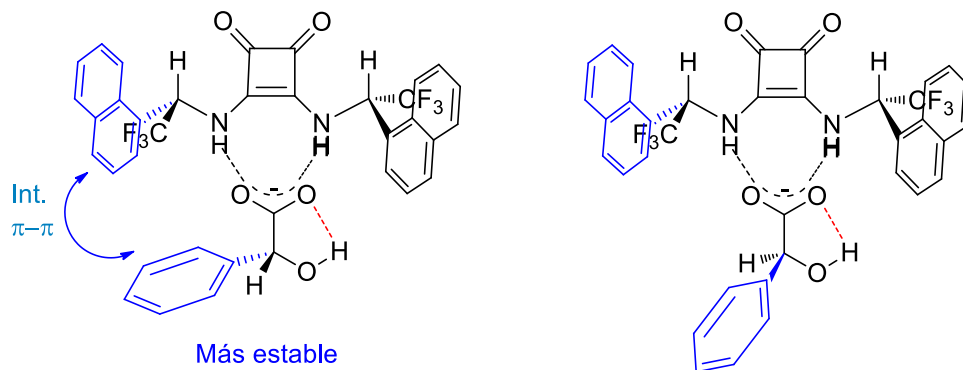


**Figura 32. Modelos de reconocimiento para los receptores 23, 24 y 25 con  $\text{COO}^-$**



En todos éstos receptores se reconoce el enantiómero (*R*) debido a una interacción  $\pi-\pi$  en forma de T que hace al diastereómero (*S*, *S-R*) más estable (figura 33).

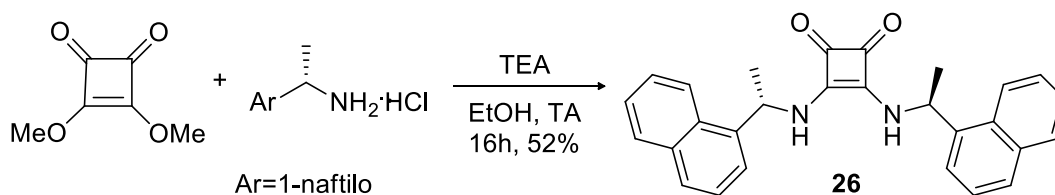
**Figura 33. Reconocimiento molecular de mandelatos quirales con escuaramida 25.**



En el caso particular de la escuaramida **25**, esta diferenciación de enantiómeros no puede ser aprovechada porque al tener una acidez comparable con los ácidos carboxílicos no puede ser usada como agente de reconocimiento de carboxilatos de manera general sino únicamente ácidos carboxílicos muy ácidos. Por lo que se decidió probar con el análogo de la escuaramida **25** en el que se cambió el fragmento trifluorometilo por metilo y la acidez ya no sería un problema. La

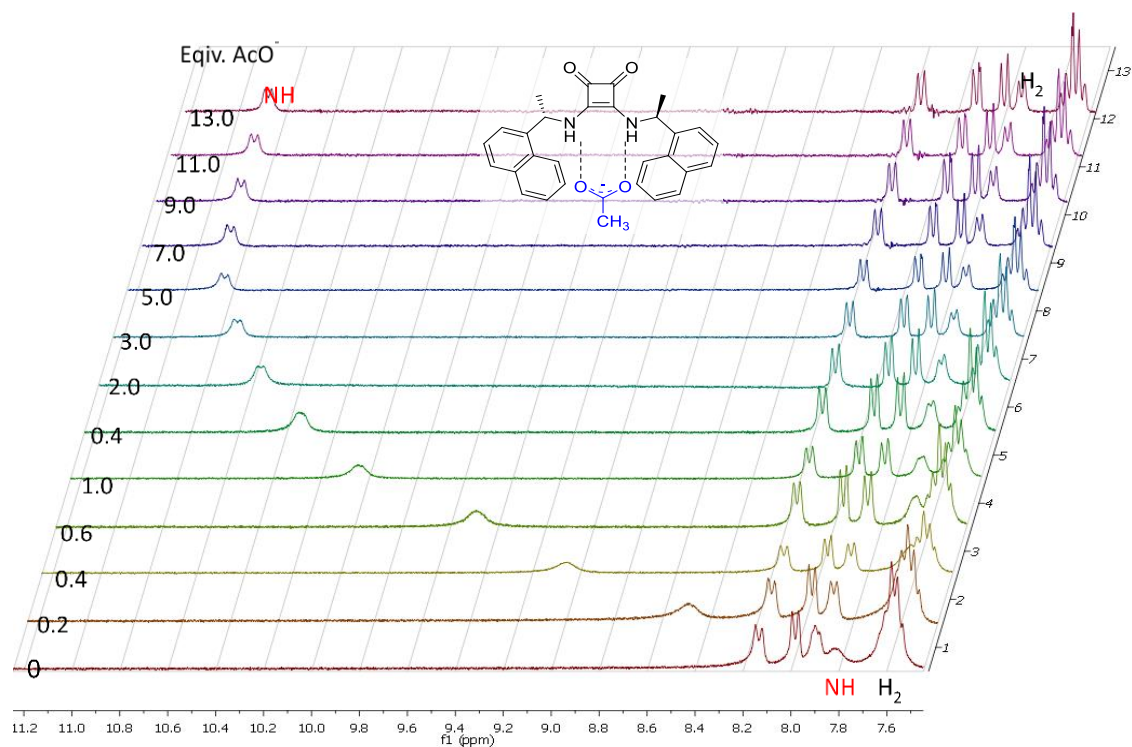
escuaramida **26** se sintetizó a partir del escuarato de dimetilo y como se usa el clorhidrato de la amina se empleó trietilamina como base (figura 34).

**Figura 34. Síntesis de la escuaramida 26**



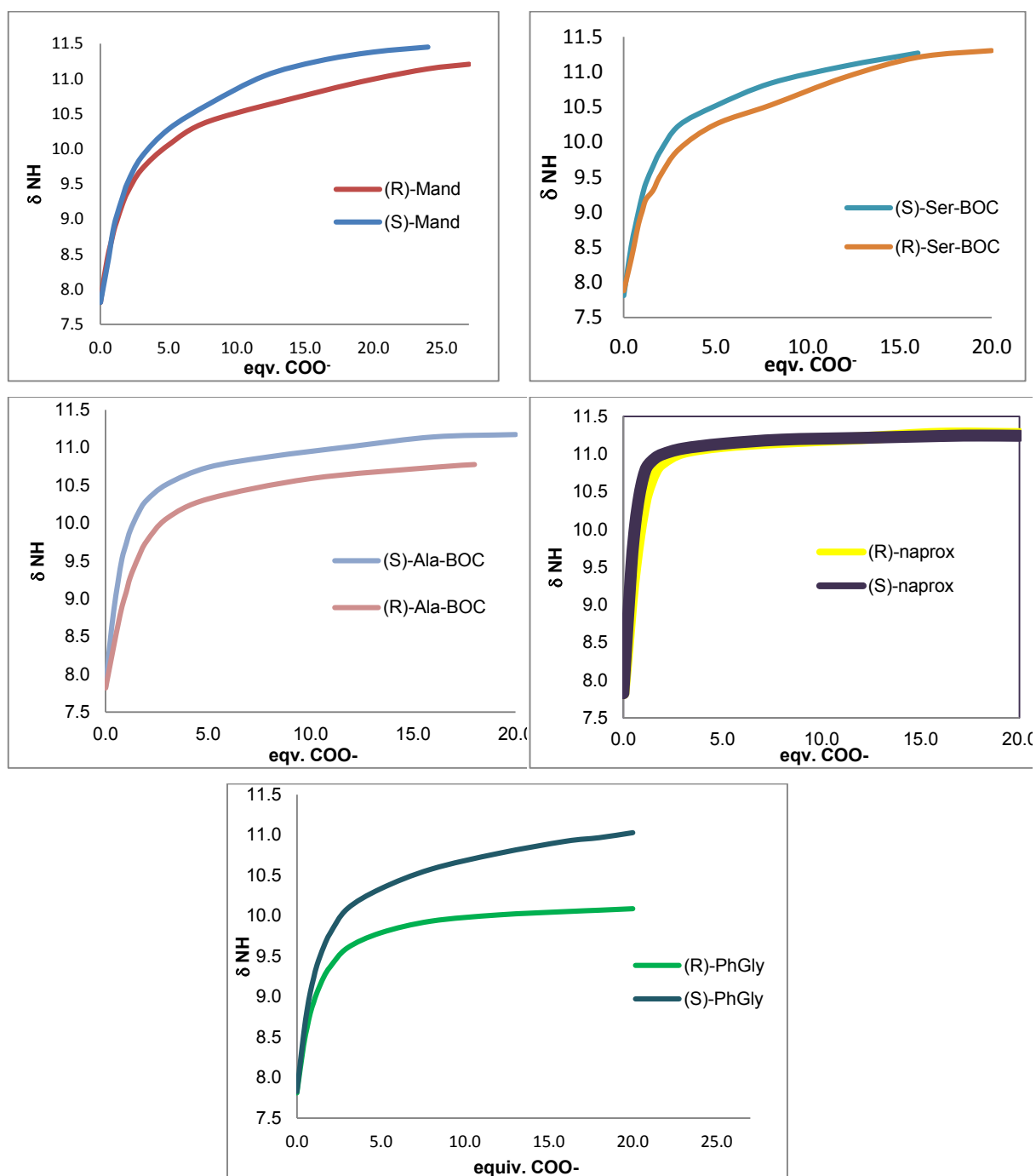
Cuando se utilizó acetato como huésped en este caso no desapareció la señal del hidrógeno del NH y al final de la titulación se mostró como una señal doble debido al acoplamiento con el CH. Al igual que con otros receptores, el hidrógeno en la posición 2 del naftilo se desplaza por una interacción con el carboxilato (figura 35).

**Figura 35. Espectros de RMN <sup>1</sup>H para la escuaramida 26 con adiciones de NBu<sub>4</sub><sup>+</sup>AcO<sup>-</sup>**



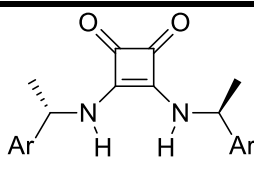
A continuación se muestran las curvas de titulación para los diferentes carboxilatos con la escuaramida **26** donde se puede observar que hay ligeras variaciones para las curvas entre un enantiómero y otro (figura 36).

**Figura 36. Curvas de titulación de la escuaramida 26 con diferentes carboxilatos**



En la tabla 8 se muestran los valores de las constantes de asociación calculadas para los diferentes carboxilatos estudiados, entre ellos aminoácidos protegidos con BOC.

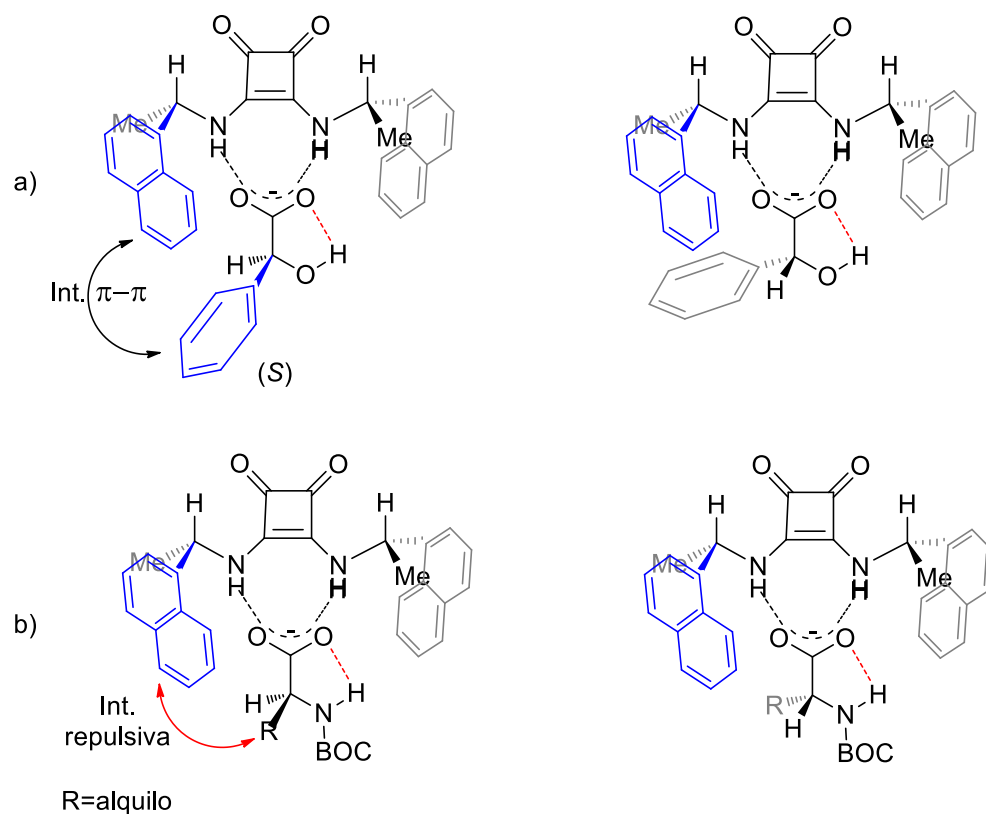
**Tabla 8. Constantes de formación ( $M^{-1}$ ) para los carboxilatos quirales y la escuaramida **26****

Exp.		Kf	S
	Ar=1-naftilo		
1		430	
2		(R) 40	1.1
3		(S) 34	
4		(R) 135	1.6
5		(S) 87	
6		(R) 41	2
7		(S) 83	
8		(R) 132	1.4
9		(S) 243	
10		(R) 881	2.1
11		(S) 1884	

Con la escuaramida sin trifluorometilos **26** se observa una considerable baja en las constantes de asociación, así como una menor enantiodiscriminación comparándola con el compuesto fluorado **25**. No obstante, con este compuesto si es posible estudiar diversos carboxilatos quirales sin problema. Las constantes de asociación calculadas para los experimentos 2 a 5 de la tabla 8 son mayores para el enantiómero (*R*) puesto que hay anillos aromáticos en los huéspedes lo que ocasiona que exista una interacción de tipo  $\pi$  (figura 37a). Al contrario en los carboxilatos sin anillos aromáticos (alanina y serina), la cercanía de los grupos del

mismo lado es repulsiva y por ello se prefiere el enantiómero (S) (figura 37b). Para el caso particular de naproxen (exp. 14 y 15), su asociación es tan fuerte debido a que es un carboxilato más básico que los demás –al igual que acetato- lo que implica que hay mayor densidad electrónica en los oxígenos, por ello se unen con mayor fuerza pero además debe existir alguna interacción de tipo  $\pi$  responsable de la enantiodiferenciación.

**Figura 37. Interacciones favorables y repulsivas para receptor 26**



## 7. Conclusiones

Se estudiaron nuevos receptores para carboxilatos quirales que son capaces de discriminar enantiómeros. Se evaluó la estereodiferenciación de diferentes estructuras que favorecen la formación de puente de hidrógeno.

Se logró establecer un protocolo para la síntesis de trifluorocetonas y la aminación reductiva en *one pot* empleando la sulfinamida de Ellman, obteniendo excelentes diastereoselectividades. La desventaja de este protocolo es que, cetonas muy impedidas como trifenilmetano no son reactivas además de que la elaboración de la trifluorocetona puede ser un reto adicional.

Se sintetizaron nuevos receptores de aniones quirales para carboxilatos. El receptor que ofrece mayor asociación es la escuaramida **25** y únicamente la supera en selectividad la diamida **23** por tener una disposición de los grupos del estereocentro mas cercano con el carboxilato. En los aductos diastereoméricos la enantiodiferenciación se presenta por interacciones secundarias estabilizantes tipo  $\pi$ .

La escuaramida **25** no puede ser un receptor general de carboxilatos ya que sufre de desprotonación. Sin embargo, la escuaramida **26** no fluorada no presentó ese problema aunque tiene una asociación y enantiodiscriminación menor.

## 8. Parte experimental

Todo el material de vidrio, cánulas y barras de agitación que se emplearon para las reacciones fue secado en horno a 120 °C. Los disolventes empleados en todas las reacciones son grado reactivo. El THF fue secado con sodio y benzofenona como indicador en condiciones anhidras con atmósfera de nitrógeno.

La purificación de todos los compuestos se llevó a cabo mediante cristalización o cromatografía *flash* con sílica gel 60 (0.40-0.63 mm, 230-400 mesh), utilizando disolventes grado técnico, el monitoreo de las reacciones se hizo por cromatografía en capa fina (TLC) sobre cromatofolios de sílica gel F<sub>254</sub> utilizando como agentes reveladores luz UV y en ocasiones vainillina o yodo.

El punto de fusión de los compuestos se determinó en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos. Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 343. Para la medición se utilizó la línea D del sodio (589 nm), a la temperatura del compartimiento (25 °C). Las rotaciones específicas se describen junto con la concentración de la muestra en g/100 mL, así como el disolvente empleado.

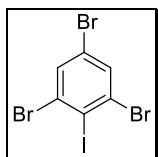
Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C fueron obtenidos a 300 y 75 MHz, respectivamente, en un espectrómetro Varian Inova (300 MHz), Bruker Avance (300 MHz) o en un Jeol Eclipse (300 MHz). La determinación se hizo con cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna o bien con DMSO-*d*<sub>6</sub> en caso de ser necesario. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm. La multiplicidad de las señales en espectros de RMN <sup>1</sup>H se indica con las abreviaturas s (señal simple), d (señal doble), t (señal triple), c (señal cuádruple), m (señal múltiple) y a (señal ancha).

Las titulaciones se realizaron en RMN  $^1\text{H}$  en el equipo Jeol Eclipse (300 MHz). En un tubo de resonancia se preparó una disolución del receptor correspondiente con una concentración de 0.01 M en 0.5 mL en  $\text{DMSO-}d_6$  como disolvente. En un vial de 4 mL se pesó  $1 \times 10^{-4}$  mol del ácido carboxílico correspondiente, se adicionó 1 mL de hidróxido de tetrabutilamonio 0.1 M, ( $1 \times 10^{-4}$  mol), y con la ayuda de un baño de ultrasonido se formó el carboxilato deseado dejándolo durante 1 minuto aproximadamente hasta obtener una disolución homogénea. Se concentró en un rotavapor y se dejó en una bomba de vacío durante 20 minutos, después de los cuales se adicionó 0.5 mL de  $\text{DMSO-}d_6$  y se volvió a llevar la disolución al baño de ultrasonido para homogenizar la disolución. Para todas las titulaciones el primer espectro se hizo únicamente con la disolución del receptor y de manera consecutiva se fue agregando cierta cantidad de carboxilato (5  $\mu\text{L}$  corresponden a 0.2 equivalentes de carboxilato), así hasta observar que el desplazamiento de la señal del hidrógeno del NH fuera constante.

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



### 1,3,5-tribromo-2-iodobenceno (8)<sup>i</sup>



Una disolución de  $\text{NaNO}_2$  0.65 g (9.5 mmol, 1.04 equiv.) en 3 mL  $\text{H}_2\text{O}$  se adicionó a una suspensión agitada de manera vigorosa de 3 g de 2,4,6-tribromoanilina (9.1 mmol, 1 equiv.) en 4.6 mL de  $\text{HCl}$  12 M a 0 °C. La agitación continuó por 30 minutos después de terminada la adición de  $\text{NaNO}_2$ . La sal de diazonio resultante se filtró y se vertió en 24 mL de una disolución de  $\text{KI}$  3.9 M en agua (91 mmol, 10 equiv.). La solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente se adicionaron 40 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y una disolución de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  0.5 M (2 mmol, 0.22 equiv.). La fase acuosa se separó y se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se juntaron las fases orgánicas y se lavaron con  $\text{NaOH}$  al 10% seguido de disolución saturada de  $\text{NaCl}$  y se secó. Al sólido resultante se le evaporó todo el disolvente y se recristalizó mediante 25% hexano- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se obtuvo 1.5 g de un sólido blanco cristalino, con un rendimiento de 38%.

Punto de fusión: 92-94 °C.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (s, 2H).

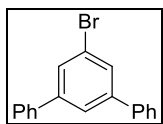
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  108.23, 123.08, 131.95, 133.68.

EM-DART (m/z): 444 ( $\text{M}^+$  +4, 4), 442 ( $\text{M}^+$  +2, 94), 440 ( $\text{M}^+$  +, 100), 438 (33), 334 (27), 332 (86), 330 (89), 329 (47), 328 (31), 117 (37).

---

<sup>ii</sup> Ver referencia No. 20

### 5-bromo-1,3-difenilbenceno (9).<sup>ii</sup>



A una disolución con 1 g (2.27 mmol, 1 eq) de 1,3,5-tribromo-2-iodobenceno en 21 mL THF, se adicionó a temperatura ambiente y durante una hora 25 mL de una disolución 1 M de PhMgBr en THF (25 mmol, 10 eqv.). Después de la adición se reflujo por una hora y posteriormente 12 horas a temperatura ambiente. El exceso de PhMgBr se destruyó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O. Se juntaron las fases orgánicas y se lavaron con una solución saturada de NaCl y después de la extracción se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se hizo una cristalización de 40% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexano y se obtuvo 1.03 g de un sólido blanco cristalino con un rendimiento de 52%.

Punto de fusión: 101-103 °C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.50 (m, 8H), 7.57-7.67 (m, 4H), 7.72 (s, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 123.66, 125.27, 127.65, 128.42, 129.18, 129.37, 140.28, 144.21.

EM-DART (m/z): 311 (M<sup>+</sup>+2, 100), 310 (M<sup>+</sup> +1, 5), 309 (M<sup>+</sup>, 14), 230 (72).

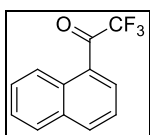
### Procedimiento general para la síntesis de trifluorocetonas

En un matraz redondo, bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió 7.7 mmol del bromuro de arilo (o trifenilmetano) correspondiente en 8 mL de THF y se enfrió a -78 °C, posteriormente se adicionó 3.1 mL de n-butil litio, gota a gota (7.83 mmol, 1.02 eqv.). Al término de una hora se adicionaron 1 mL del trifluoroacetato de etilo (8.45 mmol, 1.1 equiv.) y se agitó una hora más. Concluido este tiempo se vertió a la mezcla de reacción 2 mL de NH<sub>4</sub>Cl seguido de 2 mL de HCl a continuación se

<sup>ii</sup> Ver referencia No. 20

lavó el matraz con acetato de etilo y se extrajo (3 veces). Se separaron fases y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en rotavapor. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna en una mezcla de eluyentes Hexano:AcOEt 9:1.

### 2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)-etanona (5)<sup>iii</sup>



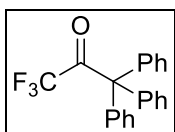
En un matraz redondo, bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió 1.59 g de 1-bromonaftaleno (7.7 mmol, 1 eqv) en 8mL de THF, y se siguió el procedimiento general para la obtención de trifluorocetonas. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna en una mezcla de eluyentes Hexano:AcOEt 9:1. Obteniendo 1.62 g de un líquido amarillo con un rendimiento del 94%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.74 (m, 3H), 7.83-7.96 (m, 1H), 8.03-8.26 (m, 1H), 8.80-8.93 (m, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 116.82 (c, J=291), 124.23, 125.27, 126.31, 127.24, 129.11, 129.61, 131.29, 131.82 (c, J=4 Hz), 134.06, 136.20, 182.16 (c, J=34).

EM-IE (m/z): 225 (M<sup>+</sup>+1, 47), 186 (9)

### 1,1,1-trifluoro-3,3,3-trifenilpropan-2-ona (7)



A partir de 1 g de trifenilmetano **7** (4.1 mmol, 1 eqv.) en 4.2 mL de THF anhidro, se adicionó 1.7 mL de n-butilitio (4.2 mmol, 1.02 eqv.), y se siguió el procedimiento general para la obtención de trifluorocetonas, obteniendo 0.945 g de un sólido blanco cristalino con un rendimiento del 67%

<sup>iii</sup> Ver referencia No. 18

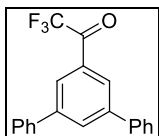
Punto de fusión: 89-90 °C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10-7.19 (m, 6H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 6H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 39.9, 112.3, 121.8, 123.3, 124.2, 135.6, 175.2.

EM-IE (m/z): 341 (M<sup>+</sup>), 245 (19), 244 (55), 168 (69), 167 (100).

### 1-(3,5-difenil)fenil-2,2,2-trifluoroetanona (10)



A partir de 0.3 g del bromuro **9** (0.97 mmol, 1 equiv.) en 1 mL de de THF anhidro y continuando el procedimiento general para la obtención de la trifluorocetonas. Se generó un producto que se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes Hexano:AcOEt 9:1. Obteniendo 0.066 g de un sólido blanco con un rendimiento del 42%.

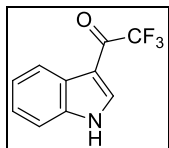
Punto de fusión: 75-78 °C

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.59 (m, 6H), 7.63-7.73 (m, 4H), 8.12-8.16 (m, 1H), 8.27 (s, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 114.94, 118.80, 127.42, 128.50, 129.28, 131.08, 133.14, 139.54, 143.09, 180.93.

EM-IE (m/z): 327 (M<sup>++1</sup>, 25), 285 (30), 248 (29), 247 (100), 246 (19).

### 2,2,2-trifluoro-1-(3-indolil)etanona (17)



En un matraz redondo, en atmósfera de nitrógeno se colocó el indol (17.1 mmol, 1 equiv.) y se disolvió en 40 mL de THF anhidro, se enfrió la solución a 0° C en un baño de hielo/agua y se adicionó el t-BuOK (1.05 mmol, 1.1 eqv.), la mezcla se agitó por 15 min, después de los cuales la disolución se enfrió a -78 °C y se adicionó gota a gota t-BuLi (1.7 M en pentano, 22.2 mmol, 1.3 eqv.). Después de 10 min. se adicionó 2.28 g de CuBr·SMe<sub>2</sub> (22.2 mmol, 1.3 eqv.) y se dejó durante 40 min., posteriormente se adicionó 1.42 mL de anhídrido trifluoroacético (20.32 mmol, 1.2 eqv.), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1.5 h. La reacción se neutralizó con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se filtró a través de celita. El precipitado obtenido se lavó con acetato de etilo (3 veces), se juntaron las fases orgánicas y se extrajeron con salmuera, se juntaron las fases orgánicas y se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron en rotavapor. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes Hexano:AcOEt 7:3. Se obtuvieron 2.9 g de un sólido café pálido con un rendimiento del 55%.

Punto de fusión: 198-201 ° C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.30 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 8.41-8.33 (m, 1H), 11.82 (s, 1H).

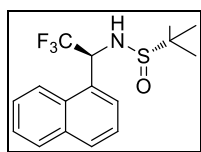
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 110.18, 112.48, 117.25 (c, J= 29.1), 122.06, 123.54, 124.44, 126.37, 135.86, 136.93, 175.72.

EM-IE (m/z): 231 (M<sup>+</sup>, 19), 215 (20), 214 (100), 247 (100), 213 (18).

## Procedimiento general para la aminación reductiva de sulfinamidas.

En un matraz de fondo redondo, bajo atmósfera de nitrógeno con 6 mL de THF anhidro como disolvente se añadió la trifluorocetona correspondiente (0.9 mmol, 1 eqv.) y 0.46 mL de  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (2.2 mmol, 2.5 equiv.), se agitó la mezcla aproximadamente durante 1 min. después del cual se adicionaron 135 mg de la (S) sulfinamida de Ellman (1.1 mmol, 1.25 eqv.), y se llevó a reflujo durante 24 horas, posteriormente se enfrió mediante un baño de hielo seco/acetona hasta llegar a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se adicionó el  $\text{NaBH}_4$  (2.7 mmol, 3 equiv.), después de 2 horas se calentó hasta llegar a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  y se dejó durante 2 horas más, al término de este periodo calentó hasta  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y se dejó así durante 1 h, a continuación se le añadió una disolución de 7 mL de NaCl, se filtró sobre celita y se lavó el sólido con acetato de etilo (3 veces), y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con AcOEt 7 mL (3 veces). Se juntaron las fases orgánicas y secándolas con sulfato de sodio hasta obtener una disolución sin turbidez. Se concentró en rotavapor. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes hexano:AcOEt 6:4.

### (S)-2-metil-N[(S)-1(1-naftil)2,2,2-trifluoroetil]propano-2-sulfinamida (6)<sup>iv</sup>



En un matraz de fondo redondo, bajo atmósfera de nitrógeno y en 6 mL THF anhidro como disolvente se añadió 200 mg (0.9 mmol, 1 eqv.) de la trifluorocetona **5** y se siguió el procedimiento general para la aminación reductiva de sulfinamidas. Obteniendo 1.98 g del compuesto **6**, un sólido blanco con un rendimiento del 73% y una relación de diastereómeros de 95:5.

Punto de fusión:  $125\text{-}128\text{ }^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{20\text{ }^\circ\text{C}} = -23.7$  (C=1,  $\text{CHCl}_3$ ).

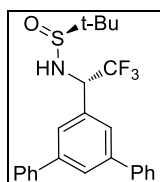
<sup>iv</sup> Hernandez-Rodriguez, M., Castillo-Hernandez, T., Trejo-Huizar, K. E., Synthesis, **2011**, 17, 2817.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (s, 9H), 4.12 (c,  $J=7.2$ , 1H), 5.7 (d,  $J = 5.1$ , 1H) 7.5-7.7 (m, 4H), 7.9-7.9 (m, 2H), 8.1-8.2 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.5, 56.2 (c,  $J=31$  Hz), 57.2, 122.7, 123.3, 125.3, 125.6, 126.5, 127.1, 127.5, 129.3, 130.36 (c,  $J=78$  Hz), 130.6, 134.1.

EM-IE (m/z): 331 ( $\text{M}^+$ , 10), 256 (17), 210 (16), 209 (100), 128 (17), 57 (39).

### **(S)-N-[(S)-2,2,2-trifluoro-1(3,5-difenilfenil)etil]ter-butilsulfinamida (11)**



A partir de 300 mg de la trifluorocetona **10** (0.94 mmol, 1 eqv.), se siguió el procedimiento general para la obtención de sulfinamidas, obteniendo 171 mg del compuesto **11**, un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 42%, con una relación de diastereómeros

de 97:3.

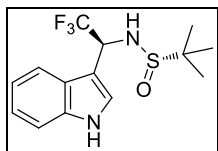
Punto de fusión: 113-114 °C

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (s, 9H), 4.10 (c,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 2 H), 7.43-7.48 (m, 4H), 7.58-7.68 (m, 7H), 7.82-7.87 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.43, 56.55, 60.66 (c,  $J=31$ ), 123.96, 127.29, 127.50, 127.87, 128.96, 132.95, 140.34, 142.43.

EM-DART (m/z): 865 ( $2\text{M}^++1\text{H}$ , 20), 864 ( $2\text{M}^+$ , 20), 863 (100), 432 ( $\text{M}^+$ , 24).

### (S)-2-metil-N[(S)-1(3-indolil)2,2,2-trifluoroetil]propano-2-sulfinamida (18)



A partir de 800 mg de la trifluorocetona **17** (3.75 mmol, 1 eqv.), se siguió el procedimiento general para la obtención de sulfinamidas, obteniendo 847 mg del compuesto **18**, un sólido amarillo con un rendimiento del 71% con una relación diastereomérica 99:1.

Punto de fusión: 154-155 °C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (s, 9H), 4.13 (c, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.09-7.27 (m, 3H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.65 (d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.67, 13.00 (c, *J*= 31.8), 56.08, 105.00, 111.91, 120.08, 120.25, 122.59, 125.88, 126.68, 127.15, 136.69.

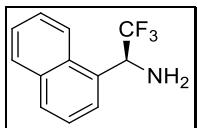
EM-IE (m/z): 319 (M<sup>+</sup> +2, 100), 245 (10), 198 (8).

#### Procedimiento general para la remoción del grupo protector sulfinilo

En un matraz de fondo redondo a temperatura ambiente se suspendió la sulfinamida correspondiente (1 equiv., 0.61 mmol) en 1 mL de MeOH y 0.5 mL de THF, se enfrió a 0 °C y se adicionaron 0.96 mL de HCl (4 M en dioxano) (3.85 mmol, 2 equiv.), se dejó en agitación durante una hora y posteriormente se agregó NaOH al 10 % hasta obtener pH=12, se hizo una extracción con acetato de etilo (30 mL, 3 veces) , se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., hasta obtener una disolución sin turbidez, se concentró en rotavapor y se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes hexano:AcOEt 8:2.



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



En un matraz de fondo redondo a temperatura ambiente se suspendió 200 mg de la sulfonamida **12** (1 equiv., 0.61 mmol) en 1 mL de MeOH y 0.5 mL de THF y se siguió el procedimiento general para la remoción del grupo protector sulfonilo, el producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes hexano:AcOEt 8:2. Obteniendo 130 g del compuesto **1**, un sólido blanco con un rendimiento del 95%.

Punto de fusión: 48-49 °C.

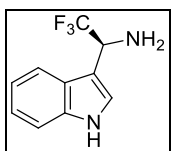
$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -0.020$  (C=1, CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.9 (s, 2H), 5.3 (c, *J*=9 Hz, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.7-7.8 (d, 1H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.0-8.1 (m, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 51.8 (c, *J*= 117), 121.8, 123.4, 124.2, 125, 125.9 (c, *J*= 280), 128.2, 128.6, 130.6, 130.9, 132.9.

EM-IE (m/z): 225 (M<sup>+</sup>, 28), 209 (49), 189 (18), 159 (23), 157 (22), 156 (100), 154 (21), 129 (56), 128 (29), 127 (17), 111 (816), 97 (18), 85 (17), 83 (21), 81 (18), 78 (21), 77 (18), 73 (35), 71 (18), 69 (33), 57 (26), 55 (18).

### (S)-2,2,2-trifluoro-1(3-indolil)etilamina (19)



A partir de 650 mg de la sulfonamida **18** (2.04 mmol, 1 eqv.) se siguió el procedimiento general para la remoción del grupo protector sulfonilo, obteniendo 376 g del compuesto **19**, un sólido amarillo con un rendimiento del 86 %.

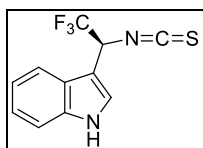
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.71 (s, 2H), 4.58 (c, *J*= 7.5 Hz, 1H), 6.88-7.02 (m, 2H), 7.12 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 10.12 (s, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  51.0 (c,  $J=31$  Hz), 111.43, 118.62, 118.64, 118.65, 119.19, 121.58, 123.31, 125.69, 136.03, 123.30.

EM-IE (m/z): 215 ( $\text{M}^+$ , 17), 199 (19), 198 (100), 145 (26).

### (S)-3-(1-isotiocianatoetil-2,2,2-trifluoro)-indol (20)

En un matraz de fondo redondo se colocaron 150 mg de la amina **19** (0.7 mmol, 1 equiv), en 7 mL de THF, se agregó trietilamina (2.1 mmol, 3 equiv.) se enfrió hasta alcanzar 0 °C para posteriormente



adicionar el tiofosgeno (1.4 mmol, 2 equiv.), al término de la adición se dejó 1 hora a esta temperatura, posteriormente

retiró el baño de hielo y se dejó en agitación durante 17 horas, a continuación se hizo un lavado con HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  hasta obtener una disolución sin turbidez concentró en un rotavapor y el producto se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes hexano:AcOEt 9:1. Obteniendo 115.3 mg de un liquido café rojizo con un 64 % de rendimiento.

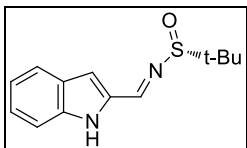
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.05 (c,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.31 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 8.35 (s, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  56.59 (c,  $J=35$  Hz), 106.38, 111.83, 119.15, 121.07, 121.39, 123.29, 124.69, 125.25, 136.26, 141.41.

EM-IE (m/z): 257 ( $\text{M}^++1$ , 4), 199 (12), 198 (100).

### (R)-2-terbutilsulfinilaminometilidenindol (21)

En un matraz redondo y bajo atmósfera de nitrógeno se colocó el 2-carbaldehído-



indol, 0.5 g (3.44 mmol, 1.1 equiv.) y se disolvió en 7 mL de THF anhidro, se adicionaron 1.42 mL de tetraetóxido de titanio (6.87 mmol 2.2 eqv.) y posteriormente la sulfinamida de Ellman 0.38 g (3.13 mmol, 1 equiv.), se dejó en

agitación durante 4 horas. Concluido este tiempo se vertió la mezcla de reacción a 5 mL de salmuera con agitación vigorosa y se lavó el matraz con acetato de etilo. Se filtró sobre celita al vacío. El sólido filtrado se lavo con acetato de etilo cuatro veces (20 mL). Se separaron fases y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en rotavapor. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes hexano:AcOEt 7:3. Se obtuvo 0.675 g de un líquido café con un rendimiento de 87%.

Punto de fusión: 145-147 °C.

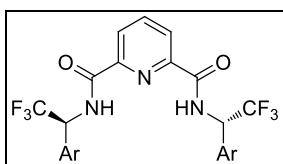
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.28 (s, 9H), 7.0.-7.09 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 1H), 7.40-7.78 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.20 (s, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.64, 57.99, 111.81, 112.14, 120.94, 122.71, 126.14, 128.06, 133.53, 138.02, 153.23.

EM-IE (m/z): 249 (M<sup>+</sup>+1, 100), 193 (9).

### N<sup>2</sup>, N<sup>6</sup>-bis[(S)-2,2,2-trifluoro-1(1-naftil)etil]-piridin-2,6-dicarboxamida (23)

En un matraz bola provisto de una barra de agitación y bajo atmósfera de nitrógeno en 15 mL de THF se suspendió la (S)-2,2,2trifluoro-1(1-naftil)etanamina 0.415 g (2 mmol, 1 eqv.), posteriormente la TEA 0.6 mL (4.4 mmol, 2.2 eqv.) y 3-carbonilpiridina 0.204 g (1 mmol, 0.5 eqv.). La



mezcla de reacción se dejó durante 24 horas y se extrajo con HCl y diclorometano, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hasta obtener una disolución sin turbidez, se concentró en un rotavapor y el producto se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de eluyentes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1. Se obtuvieron 158.2 mg de un sólido blanco, con un rendimiento del 27%.

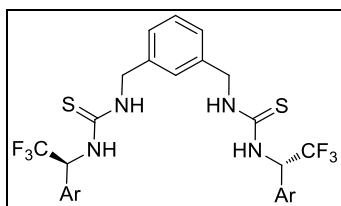
Punto de fusión: 122-125 °C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.02 (c, J=7.2, 1H), 7.50-7.86 (m, 8H), 8.10-8.30 (m, 4H), 8.30-8.69 (m, 4H), 8.82 (s, 2H), 9.64 (d, J= 8.3, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.2 (c, J= 31.8 Hz), 123.5, 124.4, 125.1, 126.7-127.9 (m), 129.4, 129.8, 130.7, 131.3, 185.1.

EM-IE (m/z): 583 (M<sup>+</sup>+1, 4), 582 (M<sup>+</sup>), 581 (100) 475 (35), 474 (80), 473 (24), 320 (37), 155 (27).

### 1,3-bis[6,6,6-trifluoro-5(1-naftil)2,4-diaza-3-tioxo-hexil]benceno (24)



En un vial de 4 mL provisto de agitador magnético se disolvió 59.5 mg (0.4 mmol, 1 eqv.) de 1,3-dimetilaminobenceno en 1.5 mL de THF, se enfrió a 0°C y se adicionó 213 mg (1mmol, 2.5 eqv.) de (S)-2,2,2-trifluoro-1(1-naftil)etilisotiocianato, disueltos en 0.5 mL de THF, se agitó 1 h a esa temperatura y 15 h

a TA obteniendo 56.3 mg de un sólido amarillo pálido.

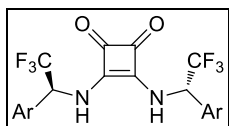
Punto de fusión: 100-102 °C.

[α]<sub>D</sub><sup>20°C</sup> = -1.510 (C=1, CHCl<sub>3</sub>).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.11-3.99 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.19-6.92 (a, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.39-7.76 (m, 2H), 8.26 (d,  $J=9$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  48.04, 54.6 (c,  $J=31.5$ ), 123.51, 125.54, 125.89, 126.72, 127.30, 127.74, 129.36, 129.45, 129.68, 130.47, 131.88, 134.27, 137.48, 172.39, 183.46.

### 3,4-bis[(S)-2(2,2,2-trifluoro)-1(1-naftil)etilamino]3-ciclobuten-1,2-diona (25)



En un matraz con 0.5 mL de una mezcla 19:1 tolueno/NMP, se disolvió 230 mg (0.65 mmol, 2.1 eqv.) de 2,2,2-trifluoro-1(1-naft-1-il)etanamina, del escuarato de metilo (0.31 mmol, 1 eqv.) y trifluorometansulfonato de zinc (0.062 mmol, 0.2 eqv.). La solución se agitó durante toda la noche a 100 °C. Después de enfriar, se formó un precipitado, se filtró y lavó con tolueno. El sólido resultante se suspendió en isopropanol y se refluxó toda la noche para remover toda la NMP. El sólido resultante se filtró y se dejó secando toda la noche en alto vacío. Se obtuvieron 106 mg de un sólido color blanco, con un rendimiento del 50%.

Punto de fusión: mayor a 300 °C.

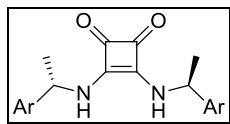
$[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = -1.786$  (C=1,  $\text{DMSO-d}_6$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4.03 (c,  $J=6$  Hz, 2H), 7.80-7.59 (m, 8H), 8.17-8.03 (m, 6H), 8.68 (s, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  51.00 (c,  $J=31.2$  Hz), 120.70, 121.28, 123.69, 123.99, 125.08, 126.22, 126.83, 127.71, 130.51 (c,  $J=235$  Hz), 181.98.

EM-IE (m/z): 523 ( $\text{M}^+$ , 20), 209 (25), 119 (19), 117 (100), 114 (100), 101 (24), 89 (49), 85 (46).

### 3,4-bis[(S)-1-(1-naftil)etilamino]-3-ciclobuten-1,2-diona (26)



En un matraz bola provisto de agitador magnético, se disolvieron 285 mg (1.37 mmol, 1 equiv.) de clorhidrato de (S)-1-(1-naftil)etilamina en 6 mL de EtOH. Se adicionaron 0.22 mL (1.58 mmol, 2.5 equiv) de TEA, se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Posteriormente se agregó 150 mg (1.06 mmol, 1 equiv.) de escuarato de metilo. Se agitó por 20 h. La mezcla de reacción se lavó con 6 mL de HCl 1 M seguido de 6 mL de salmuera, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró en rotavapor. Se purificó usando CF con una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (99:1 a 98:2), obteniendo un sólido blanco 139 mg.

$$[\alpha]_D^{20} = +235.2.$$

Punto de fusión: mayor a 300 °C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ= 1.65 (d, *J*= 6.7 Hz, 6H), 6.06 (m, 2H), 7.40-7.70 (m, 8H), 7.8(a, 2H), 7.84-7.93 (m, 2H), 7.98 (d, *J*= 7.4Hz, 2H), 8.14 (d, *J*= 8.2, 2H).

RMN <sup>13</sup>C RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz) δ= 23.5, 49.3, 122.9, 123.3, 126.0, 126.3, 127.8, 128.5, 129.28, 130.4, 134.0, 139.4, 167.4, 182.9.

EM-IE (M/z): 420 (M<sup>+</sup>, 8), 265 (25), 156 (14), 154 (13), 153 (16).

**9. Anexo I. Tabla 9. Datos del cristal y estructura por refinamiento para la sulfonamida 18.**

Fórmula empírica	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> OS	
Peso fórmula	318.35	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de celda unitaria	a=9.3283(3) Å	α=90°
	b=19.0114(7) Å	β=112.1461(11)°
	c=9.5846(3) Å	γ=90°
Volumen	1574.37(9) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.343Mg/m <sup>3</sup>	
Coeficiente de absorción	0.236 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	664	
Tamaño del cristal / color / forma	0.287 x 0.278 x 0.258 mm / incoloro / prisma	
Intervalo teta para colección de datos	2.294 a 27.930°	
Intervalo de índices	-12≤h≤12, -25≤k≤25, -12≤l≤12	
Reflexiones colectadas	40810	
Reflexiones independientes	7510 [R(int)]=0.0704]	
Completado a teta=25.37°	99.80	
Dispositivo de medición	Difractorómetro Bruker D8 Venture geometry	

Corrección de absorción	Semiempírica a partir de equivalentes
Transmisión máxima y mínima	0.7456 y 0.7152
Método de refinamiento	Matriz completa mínimos cuadrados en $F^2$
Datos / restricciones / parámetros	7510 / 1 / 397
Calidad del ajuste en $F^2$	1.033
Índices $R$ finais [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1=0.0296$ , $wR2=0.0774$
Índices $R$ (todos los datos)	$R1=0.0317$ $wR2=0.0795$
Parámetro estructural absoluto	-0.025 (9)
Diferencia mayor entre pico y valle	0.180 y -0.142 eÅ <sup>3</sup>



**Tabla 10. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y los parámetros desplazamientos equivalentes isotrópicos ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para la sulfamidada 18.  $U(\text{eq})$  se define como un tercio de la señal ortogonalizada del tensor  $U_y$ .**

	x	y	z	$U(\text{eq})$
S(1)	5890(1)	3138(1)	12(1)	38(1)
O(1)	4799(2)	2574(1)	-845(2)	54(1)
F(1)	1981(2)	4040(2)	29(3)	99(1)
F(2)	2840(3)	4033(1)	2414(3)	98(1)
F(3)	3114(3)	3127(1)	1235(3)	100(1)
N(1)	4969(3)	6039(1)	1178(2)	51(1)
N(2)	4982(2)	3884(1)	-33(2)	41(1)
C(2)	4701(3)	5392(1)	503(3)	47(1)
C(3)	4858(2)	4883(1)	1548(2)	39(1)
C(4)	5539(3)	5016(1)	4448(3)	50(1)
C(5)	5895(3)	5515(2)	5564(3)	62(1)
C(6)	5965(3)	6227(2)	5260(3)	62(1)
C(7)	5671(3)	6460(1)	3819(3)	54(1)
C(8)	5311(2)	5957(1)	2683(2)	43(1)
C(9)	5249(2)	5233(1)	2969(2)	38(1)
C(10)	4706(2)	4101(1)	1297(2)	40(1)
C(11)	3140(3)	3826(1)	1229(4)	61(1)
C(12)	6984(3)	3370(1)	-1173(3)	48(1)
C(13)	5897(4)	3528(2)	-2768(3)	65(1)
C(14)	8009(4)	3993(2)	-462(5)	90(1)
C(15)	7929(4)	2708(2)	-1157(4)	80(1)
S(21)	2132(1)	4895(1)	5696(1)	45(1)
O(21)	3050(2)	4665(1)	7248(2)	74(1)
F(21)	3670(3)	6632(1)	7375(2)	103(1)
F(22)	1385(3)	7066(1)	6756(3)	105(1)
F(23)	2854(3)	7410(1)	5658(3)	113(1)
N(21)	-1672(3)	6991(1)	2004(3)	61(1)
N(22)	1391(3)	5674(1)	5757(3)	60(1)
C(22)	-736(3)	6925(1)	3483(3)	60(1)
C(23)	512(3)	6512(1)	3625(3)	49(1)
C(24)	1156(3)	5867(1)	1530(3)	57(1)

C(25)	619(4)	5771(2)	5(4)	71(1)
C(26)	-759(4)	6092(2)	-955(4)	75(1)
C(27)	-1616(3)	6508(2)	-395(3)	64(1)
C(28)	-1073(3)	6607(1)	1150(3)	51(1)
C(29)	315(2)	6294(1)	2134(3)	46(1)
C(30)	1802(3)	6272(1)	5032(3)	52(1)
C(31)	2426(4)	6849(2)	6208(4)	78(1)
C(32)	381(3)	4352(2)	5086(3)	62(1)
C(33)	-700(4)	4630(3)	3548(4)	99(1)
C(34)	-364(5)	4368(3)	6246(5)	100(1)
C(35)	997(6)	3620(2)	4947(7)	112(2)

---

## 10. Glosario

$K_f$ = cte. de asociación

$[T]$ = Concentración tiourea

$[C]$ = Concentración carboxilato

$[T]_0$ = Concentración total tiourea

$[C]_0$ = Concentración total carboxilato

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

$X_T$ = fracción mol de tiourea

$X_c$ = fracción mol de carboxilato

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

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

$\delta_{NH}$ = desplazamiento químico de NH

$\delta_T$  = desplazamiento químico de tiourea

$\delta_{TC}$  = desplazamiento químico de aducto tiourea-carboxilato

## 11. Anexo II. Desarrollo para el cálculo de la constante de asociación $K_a$ <sup>32</sup>

Se define la constante de asociación  $K_a$

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

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

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

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

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

En 4.1 se sustituye (2)

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

Sustituyendo  $[TC]$  de 1

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

Factorizando

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

Igualando (6) y (4.1)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dividiendo entre Ka

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

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

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

De ecuación (5) desarrollada

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

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

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

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

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

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

Renombrando:

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

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

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

## 12. Bibliografía

---

- <sup>1</sup> Anderson, S., Anderson, H. L., Bashall, A., McPartlin, M., Sanders, J. M. *Angew Chem Int Edit*, **1995**, 34, 1096
- <sup>2</sup> Day, A. I., Blanch, R. J., Arnold, A. P., Lorenzo, S., Lewis G. R., Dance, I., *Angew. Chem. Int. Edit.*, **2002**, 41, 275.
- <sup>3</sup> Atwood J. L., Steed J.W., *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Londres, Inglaterra, **2000**, 745.
- <sup>4</sup> Steed J.W., Turner, D. R., Wallace, K. J., *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, Wiley, Londres, Inglaterra, **2007**.
- <sup>5</sup> Steiner, T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 48.
- <sup>6</sup> Mingos, D. M. P., *Supramolecular Assembly via Hydrogen Bonds I*, Ed. Springer, Alemania, **2004**, pp. 5.
- <sup>7</sup> Sessler, J., Gale, P., Cho, W.-S., *Anion Receptor Chemistry*, Londres, Inglaterra, McMillan, **2006**, 2.
- <sup>8</sup> Wenzel, M., Hiscock, J. R., Gale, P. A., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 480.
- <sup>9</sup> Stibor, I, Zlatusková, P., *Top. Curr. Chem., Ed.*, **2005**, 255, 31.
- <sup>10</sup> Boiocchi, M., Del Boca, L., Gómez, D. E., Fabbrizzi, L., Lichelli, M., Monzani, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 16507.
- <sup>11</sup> Trejo-Huizar, K.E., Ortiz-Rico, R., Peña-González, M. A., Hernández-Rodríguez, M., *New J. Chem.* **2013**, 37, 2610.
- <sup>12</sup> Hernández-Rodríguez, M., Melgar-Fernández, R., Juaristi, E., *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**; 18, 792
- <sup>13</sup> Martinez, C. R., Brent L., Iverson, B. L., *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 2191
- <sup>14</sup> Tsuzuki S., Honda K., Uchimar T., Mikami M., *J. Chem. Phys.*, **2005**, 122, 4323.

- 
- <sup>15</sup> Sinnokrot, M. O., Sherrill, C. D., *J. Phys. Chem.*, **2006**, *110*, 10656.
- <sup>16</sup> Robak, M. A. T., Herbage, M. A., Ellman, J. A., *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.
- <sup>17</sup> Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 589.
- <sup>18</sup> Hernández-Rodríguez, M., Castillo-Hernández, T., Trejo-Huizar, E., *Synthesis*, **2011**, 2817.
- <sup>19</sup> Tsunomo, K., Tsuyoshi, T., Makoto, M., Takashi, I., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3545.
- <sup>20</sup> Xu J., Liu, Z.-J., Yang, X.-J., Wang L.-M., Chen G.-L., Liu J.-T., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8933.
- <sup>21</sup> Wang, H., Zhao, X., Li, Y., Lu, L., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1379.
- <sup>22</sup> Dimise, E. J., Sparks, S. M., Ferrara, S., Joseph M., Tanski, J. M., Craig, M. Anderson, C. M., *Synthesis*, **2007**, *13*, 1979.
- <sup>23</sup> Takami, Koshima, H., Kumazawa, T., *Heterocycles*, **1999**, *51*, 1119.
- <sup>24</sup> Moyer, M. P., Shiuraba, J. F., Rapopot H., *J. Org. Chem*, **1986**, *51*, 5106.
- <sup>25</sup> Busschaert, N., Kirby, I. L., Young, S., Coles, S. J., Horton, P. N., Light, M. E., Gale, P., *Angew. Chem.*, **2012**, *51*, 4426.
- <sup>26</sup> Storer R. I., Aeiro C.; Jones L. H., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2330.
- <sup>27</sup> Zhou H. B., Zhang J., Lü S. M., Xie R. G., Zhou Z. Y., Choi M. C. K., Chan A. S. C., Yang T. K., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9325.
- <sup>28</sup> Jakab , G., Tancon, C., Zhang, Z., Lippert, K. M., Schreiner, P. R., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1724.
- <sup>29</sup>Ni, X.; Li, X.; Wang, Z., Cheng, J-P., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1786.



---

<sup>30</sup> Bordwell, F. G., *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.

<sup>31</sup> Hynes, M. J., *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, **1993**, 311.

<sup>32</sup> Thordarson, P., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1305.