



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

REACCIÓN ALDÓLICA ESTEREOSELECTIVA ORGANOCATALIZADA CON COMPLEJOS SUPRAMOLECULARES PROLINA-TIOUREA

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN QUÍMICA

Presenta:

L. Q. Carlos Ernesto Reyes Escobedo

Director:

Dr. Heraclio López Ruiz



Mineral de la Reforma, Hgo., a 19 de octubre de 2018

Número de control: ICBI-D/822/2018
Asunto: Autorización de impresión de tesis.

**M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR**

Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado al L.Q. Carlos Ernesto Reyes Escobedo, alumno de la Maestría en Química con número de cuenta 112708, autoriza la impresión del proyecto de tesis titulado "Reacción Aldólica Estereoselectiva Organocatalizada Con Complejos Supramoleculares Prolina-Tiourea" en virtud de que se han efectuado las revisiones y correcciones pertinentes.

A continuación se registran las firmas de conformidad de los integrantes del comité revisor.

PRESIDENTE	Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez
SECRETARIO	Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia
VOCAL	Dr. Heraclio López Ruiz
SUPLENTE	Dra. Susana Rojas Lima

Sin otro particular reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo
Director del ICBI



ORSC/BMM

Ciudad del Conocimiento
Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia
Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo,
México. C.P. 42184
Teléfono: +52 (771) 71 720 00 ext. 2231
Fax 2109
direccion icbi@uaeh.edu.mx



www.uaeh.edu.mx

Agradecimientos

A Dios por permitirme culminar esta etapa en mi vida.

A mi madre y mi hermana Brenda, por todo el apoyo incondicional que me brindaron, han estado presentes y me dan la fortaleza para seguir adelante.

A mi sobrina Maytte por toda la alegría que ha traído a mi vida.

A mis asesores, Dra. Susana Rojas Lima y Dr. Heraclio López Ruiz por permitirme trabajar en su laboratorio, por todo el apoyo brindado y sobre todo por el esfuerzo en la parte final para la realización de este trabajo.

A mis sinodales, Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez y Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia por el tiempo que me brindaron para mejorar este trabajo.

Al Dr. Eusebio Juaristi y al I.F. Mario Pérez Venegas por su colaboración en el análisis de cromatografía de HPLC.

A la Universidad del Papaloapan y el Laboratorio Nacional de Investigaciones en Nanociencia y Nanotecnología (LINAN-Tuxtepec) por el apoyo en el análisis de espectrometría de masas a través del proyecto INFRA-2015-01-252013 financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y tecnología (CONACYT).

A Saraí, Xochilt, Verónica, Adriana, Martín, Antonio, Gabriel y Lucio por ser mis compañeros en el laboratorio, gracias por toda tu paciencia y apoyo.

A mis amigos y compañeros de la licenciatura y maestría por los momentos que pase con cada uno de ustedes y por el apoyo que me brindaron.

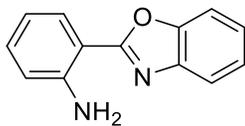
El presente trabajo se realizó bajo la dirección del Dr. Heraclio López Ruiz en el laboratorio 7 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Asimismo, con el apoyo económico de una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con No. becario 606742.

Abreviaturas y símbolos

AD-H	amilosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato)
AS-H	amilosa tris[(S)-metilbencilcarbamato]
BINOL	1-1'-bi-2-naftol
Boc-(S)-Prolina	<i>N</i> -(<i>ter</i> -butoxicarbonil)-(S)-prolina
<i>c</i>	concentración, g/mL
COSY	del ingles <i>Correlation Spectroscopy</i>
D	línea del espectro de emisión del sodio
DMC	del ingles, 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
<i>d.r.</i>	relación diastereomérica
<i>ds</i>	diastereoselectividad
E^+	electrófilo
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
eq.	equivalente(s)
EtOAc	acetato de etilo
h	horas
HMBC	del ingles <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	del ingles <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
L	ligante
M	metal

MOD	organocatalizador diseñado modularmente
n.r.	no reaccionó
OC	organocatalizador
p. f.	punto de fusión
ppm	partes por millón
<i>p</i> -TsCl	cloruro de 4-toluenosulfonilo
<i>p</i> -TsOH	ácido 4-toluenosulfónico
<i>R</i>	del latín <i>rectus</i> , derecha
<i>rac</i>	mezcla racémica
<i>S</i>	sustrato
<i>S</i>	del latín <i>sinester</i> , izquierda
RMN	resonancia magnética nuclear
{ ¹ H}	resonancia magnética nuclear de protón
{ ¹³ C}	resonancia magnética nuclear de carbono trece
t.a.	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV/VIS	espectrofotometría ultravioleta-visible
$[\alpha]_D^T$	rotación observada en el polarímetro
[H ⁺]	especie ácida
[B ⁻]	especie básica
δ	desplazamiento químico
λ	longitud de onda
ν	frecuencia

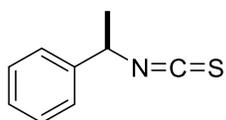
Compuestos Sintetizados



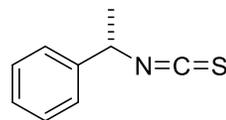
33



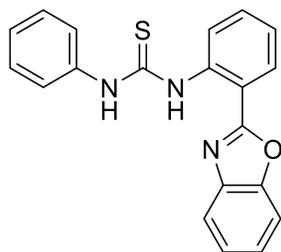
34



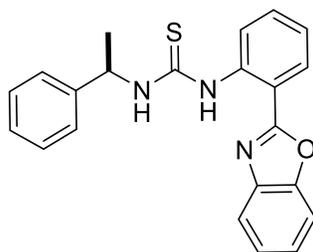
36a



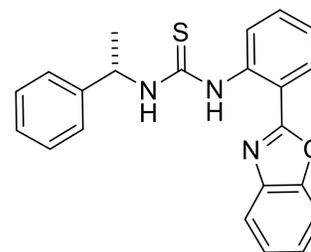
36b



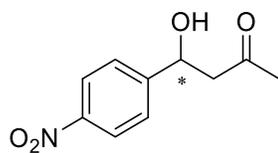
38



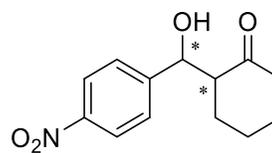
39a



39b



43



45

ÍNDICE

Abreviaturas y símbolos.....	I
Compuestos Sintetizados	III
1. Marco teórico	1
1.1 Introducción.....	1
1.1.1 Organocatálisis	2
1.1.2 Modos de activación.....	3
1.3 Catálisis supramolecular	5
1.4 Organocatálisis supramolecular asimétrica	7
2. Antecedentes	9
2.1 Reacción aldólica.....	9
2.1.1 Reacción aldólica organocatalítica	11
2.1.2 Reacción aldólica asimétrica catalizada con prolina	12
2.1.3 Reacción aldólica asimétrica co-catalizada con prolina	21
3. Objetivos	28
3.1 Objetivo General	28
3.2 Objetivos específicos	28
4. Resultados y discusión	29
4.1 Síntesis de 2-arilbenzoxazol	29
4.2 Síntesis de isotiocianatos.....	31
4.2.1 Síntesis de 2-(2'-isotiocianatofenil)benzoxazol	32
4.2.2 Síntesis de α-metilbencilisotiocianatos.....	34
4.3 Síntesis de organocatalizadores	34
4.3.1 Síntesis de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea	35
4.3.2 Síntesis de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)tioureas	35
4.3.3 Síntesis de 1,3-bis(2-(benzoxazol-2-il)fenil)tiourea.....	36
4.3.4 Difracción de rayos X de monocristal de los compuestos 39a-b	36
4.4 Evaluación catalítica de las tioureas como co-catalizadores	39
4.4.1 Búsqueda de las condiciones óptimas de reacción	40
4.4.2 Alcance de la actividad catalítica de los organocatalizadores	46
4.4.3 Determinación de la configuración absoluta del producto 43	48
4.4.4 Determinación de la diastereoselectividad y configuración absoluta del producto 45	51

4.5 Propuesta de la estructura supramolecular prolina-tiourea responsable de la estereoselectividad.	56
5. Conclusiones.....	64
6. Parte Experimental	66
6.1 Instrumentación y reactivos.....	66
6.2 Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol	68
6.3 Síntesis de Isotiocianatos.....	69
6.4 Preparación de tioureas.....	72
6.5 Reacción Aldólica	76
7. Bibliografía	79
8. Apéndice	84
8.1 Resonancia Magnética Nuclear	84
8.3 Datos Cristalográficos.....	96

1. Marco teórico

1.1 Introducción

El desarrollo de nuevos procesos enantioselectivos para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros con aplicaciones en productos farmacéuticos, agroquímicos, saborizantes, para dispositivos ópticos y electrónicos, fragancias quirales enantiopuras y como componentes en polímeros con propiedades novedosas, ha hecho que la catálisis asimétrica sea un área de gran importancia en la investigación.¹

A lo largo del siglo XX se realizaron numerosas investigaciones en métodos de síntesis para la preparación enantioselectiva de moléculas quirales, es decir, para producir principalmente el enantiómero de interés. Sin embargo, hasta hace algunos años, los complejos de metales de transición y las enzimas eran las dos clases principales de catalizadores utilizados en la síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos.

Los catalizadores organometálicos incorporan metales de transición, tales como el rodio, rutenio y titanio. Estos presentan algunas limitaciones como el costo, la sensibilidad al aire y humedad, preparación en varios pasos, y en algunos casos alta toxicidad. Así mismo, los biocatalizadores como son las enzimas frecuentemente requieren de la participación de metales como cobre, hierro o cobalto para llevar a cabo su función. Sin embargo, es notable que aproximadamente la mitad de las enzimas conocidas no requieren de la presencia de metales en el sitio activo para ejercer su actividad. Surge así, la posibilidad de utilizar moléculas orgánicas para catalizar reacciones químicas evitando el uso de metales.²

1.1.1 Organocatálisis

El término *organocatálisis* describe la aceleración de las reacciones químicas a través de la adición de una cantidad subestequiométrica de moléculas orgánicas relativamente pequeñas que no contienen metales.³ La organocatálisis ha proporcionado soluciones para tener procedimientos experimentales simplificados en reacciones previamente descritas.

Los organocatalizadores, en comparación con los catalizadores metálicos, son más estables, menos tóxicos y están fácilmente disponibles a partir de productos naturales. Proporcionan un amplio alcance de sustratos en contraste con las enzimas, que son altamente específicas al sustrato y no pueden tolerar incluso un pequeño cambio en la estructura de los reactivos.⁴ Además, este tipo de catalizadores, presentan un potencial asociado para ahorrar costos, tiempo y energía.

Entre las moléculas orgánicas más utilizadas como organocatalizadores se encuentra a la (*S*)-prolina, (*S*)-prolinamidas, derivados de ureas y tioureas, imidazolidinonas y diversos productos naturales; en la Figura 1 se muestran algunos de ellos.

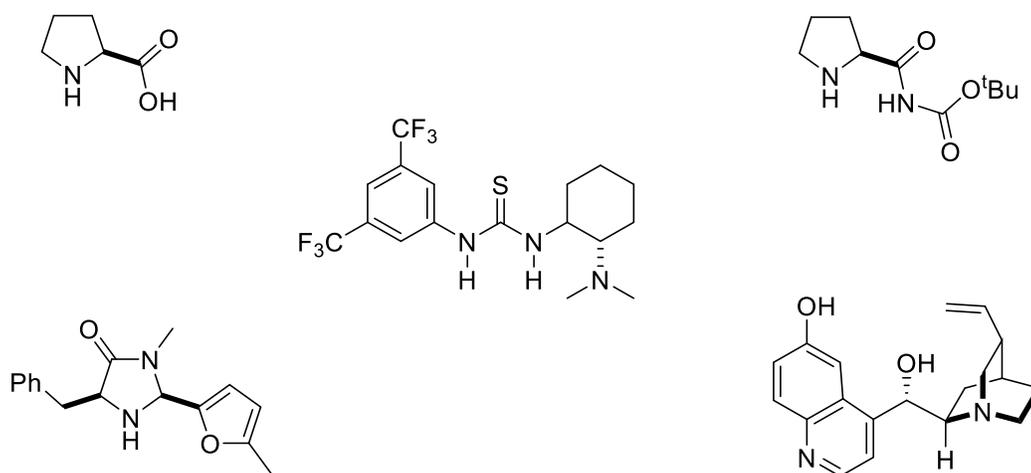


Figura 1. Estructuras representativas de organocatalizadores.

El trabajo de List, Lerner y Barbas⁵ sobre el uso de (S)-prolina como catalizador en la reacción aldólica intermolecular y el reporte de MacMillan⁶ de la primera reacción organocatalítica enantioselectiva de Diels-Alder confirmaron que algunas moléculas orgánicas pequeñas pueden ser catalizadores altamente efectivos para una gran variedad de reacciones químicas, llevando a la organocatálisis a la vanguardia en el área de la síntesis orgánica.

Debido a la ausencia de metales de transición, los métodos organocatalíticos parecen ser especialmente atractivos para la preparación de compuestos que no toleran la contaminación del producto, por ejemplo, en la industria farmacéutica.¹ Asimismo, los organocatalizadores tienen facilidad de manipulación dentro del laboratorio y causan menor daño al medio ambiente.

A medida que crece la comprensión de los organocatalizadores, en la síntesis enantioselectiva de compuestos, la organocatálisis se ha convertido en una alternativa complementaria a los procedimientos clásicos dentro de la catálisis asimétrica.

La catálisis asimétrica, que en la actualidad es la columna vertebral de la síntesis enantioselectiva, se ha enriquecido de diversas áreas de investigación: biocatálisis, catálisis metálica, organocatálisis, y la organocatálisis supramolecular de reciente introducción.⁷

1.1.2 Modos de activación

En particular, aunque las primeras aplicaciones de la organocatálisis se llevaron a cabo con compuestos aquirales de modo que los productos obtenidos resultaran racémicos, pronto se descubrió que los organocatalizadores enantioméricamente puros no sólo promueven la reacción de interés, sino que pueden inducir alta enantioselectividad.²

En términos generales, se puede establecer dos modos de activación de los organocatalizadores, procesos organocatalíticos donde el catalizador y el sustrato interactúan exclusivamente a través de enlaces no covalentes, y aquellos donde la interacción entre sustrato y catalizador ocurre a través de enlaces covalentes.⁸

Entre los compuestos que se unen de modo covalente se encuentran las aminas primarias y secundarias (aminocatálisis), así como los carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs). Por otro lado, la activación de los sustratos por unión no covalente se lleva a cabo mediante la formación de enlaces por puente de hidrógeno empleando derivados de ureas, tioureas, dioles, ácidos fosfóricos o bien por interacciones iónicas, como las bases quirales o los catalizadores de transferencia de fase (Figura 2).^{9,10}

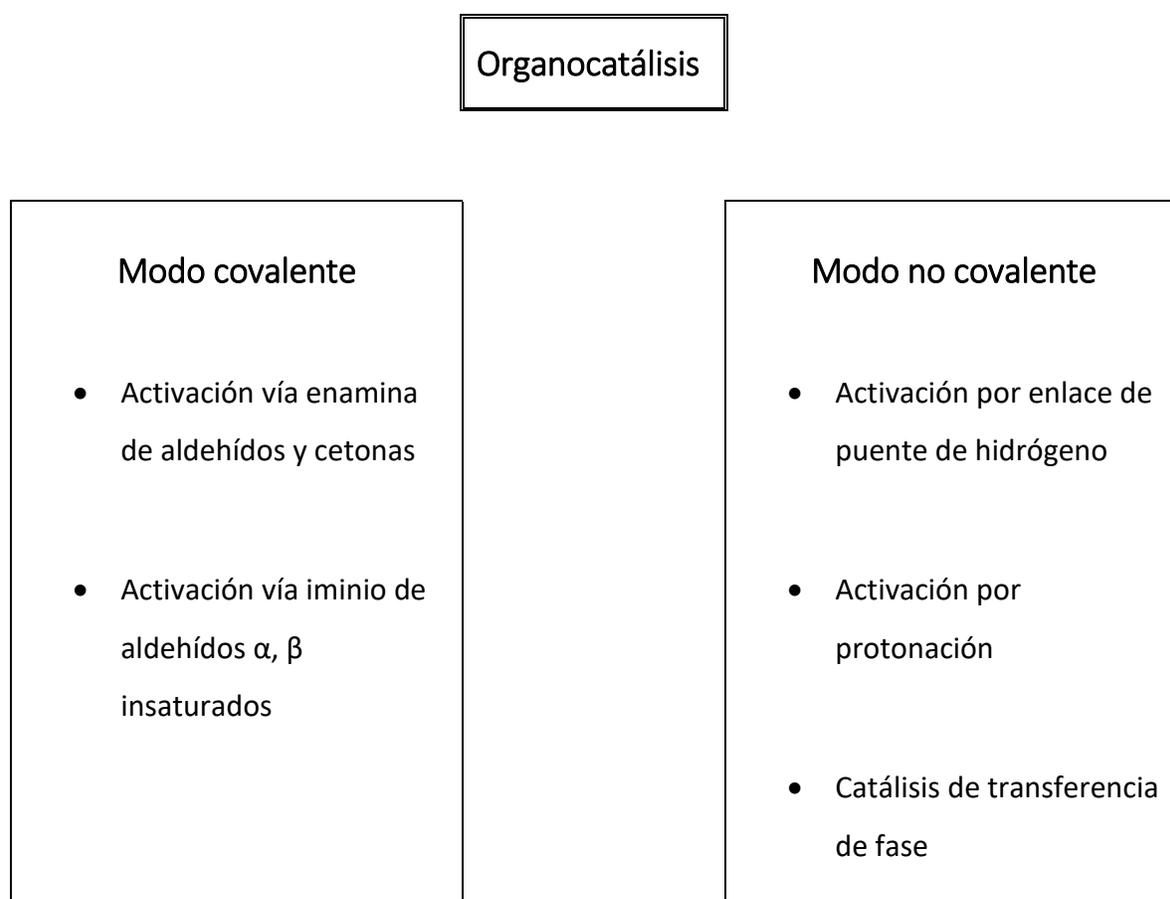


Figura 2. Modos de activación de los organocatalizadores.

1.3 Catálisis supramolecular

La química supramolecular, desarrollada por Jean-Marie Lehn, es la "química más allá de las moléculas", donde las moléculas interactúan entre sí a través de diferentes tipos de fuerzas intermoleculares no covalentes. En la actualidad, la química supramolecular desempeña un papel importante en tecnología de materiales, medicina, almacenamiento de datos, tecnología de sensores, conversión de luz en energía, complejación selectiva para extracción y catálisis.¹¹

A través de la química supramolecular se busca explotar las interacciones intermoleculares como una alternativa para el control de la reactividad química, como ocurre en las enzimas en donde los sustratos se unen por medio de cavidades hidrofóbicas adaptadas, activándolos a través de una gran cantidad de interacciones de enlaces no covalentes. Si bien estos enlaces intermoleculares son individualmente débiles y su formación reversible, en conjunto, pueden lograr una catálisis específica y potente.¹²

La catálisis en sí misma podría describirse como un fenómeno supramolecular, ya que el catalizador "reconoce" sustratos, "organiza" los sustratos de cierta manera y "ensambla" una nueva molécula. Las propiedades de los catalizadores metálicos y orgánicos clásicos ahora se pueden explicar por medio de interacciones reversibles como enlaces de hidrógeno, interacciones metal-ligante, interacciones electrostáticas e hidrofóbicas.¹¹

El objetivo principal de los catalizadores supramoleculares es modular fácilmente las propiedades de un catalizador evitando la modificación estructural directa de este, como normalmente se requiere para mejorar las propiedades catalíticas (velocidad, selectividad y alcance del sustrato) de los catalizadores covalentes.¹¹

Dependiendo de la naturaleza de los compuestos implicados en las interacciones, se han reportado distintas aplicaciones de los catalizadores supramoleculares, principalmente en la construcción de ligante supramoleculares bidentados (interacción *intra* ligante-ligante) o de catalizadores complejos di u oligonucleares (interacción *inter* ligante-ligante), para la sintonización de las esferas de coordinación de un catalizador metálico (aditivo ligante-ligante) y para el control de la reactividad de un sustrato (catalizador-sustrato) (Figura 3).¹¹

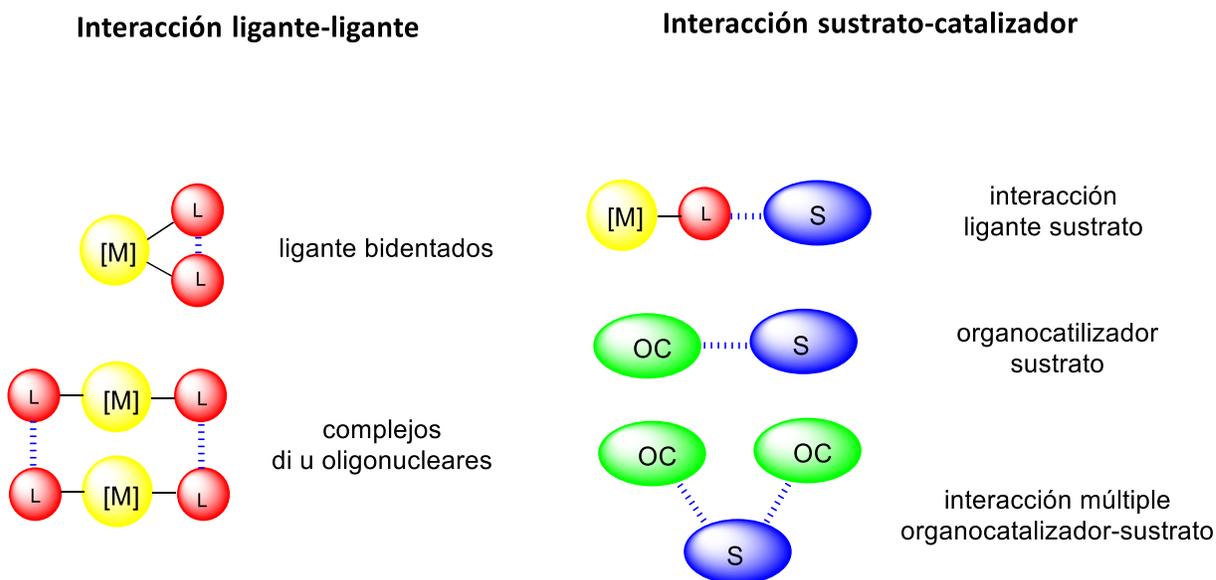


Figura 3. Ejemplos de interacciones en catalizadores supramoleculares.

Las interacciones supramoleculares entre grupos complementarios pueden usarse como una herramienta para ensamblar los diversos componentes del sistema catalítico (es decir, los ligandos, el metal, el organocatalizador, el sustrato, el aditivo ligante o el contraión del metal). El sistema catalítico supramolecular resultante se compone de moléculas ensambladas que tienen propiedades mejoradas en comparación con un catalizador no ensamblado.¹¹

Además, los catalizadores supramoleculares pueden autoensamblarse *in situ* al mezclar diferentes bloques de construcción. Las fuerzas intermoleculares no covalentes, principalmente enlaces de hidrógeno, electrostáticas, ácido de Lewis-base de Lewis e hidrófobas, son interacciones reversibles que pueden permitir un ajuste en las propiedades de un sistema catalítico (Figura 4).⁷

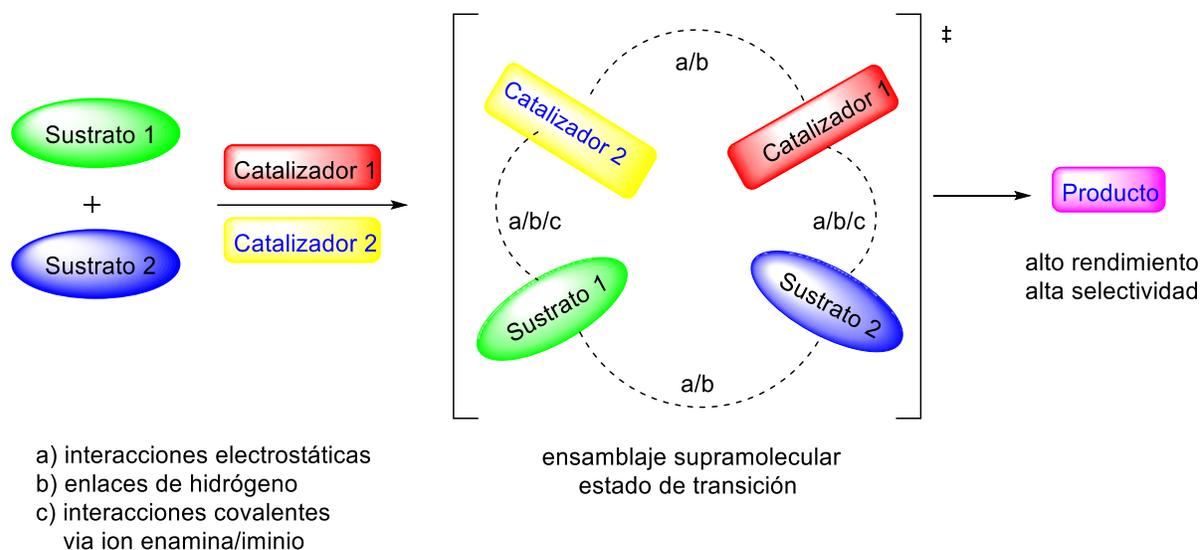


Figura 4. Interacciones entre catalizador-catalizador, sustrato-catalizador y sustrato-sustrato, presentes en el estado de transición de una reacción particular.

El establecimiento de una clara distinción entre organocatalizadores que activan el sustrato por medio de interacciones covalentes o no covalentes reversibles requiere una comprensión precisa del proceso catalítico, es decir, la naturaleza de los intermedios catalíticos clave y el estado de transición.¹¹

1.4 Organocatálisis supramolecular asimétrica

En los últimos años se han descrito diversas reacciones organocatalíticas asimétricas que proporcionan los productos deseados con excelente reactividad, selectividad y sostenibilidad. Sin embargo, cuando se ha utilizado un solo compuesto orgánico quiral como organocatalizador, se han encontrado algunas limitaciones para ciertos sustratos. Debido a esto, las investigaciones recientes han contribuido para la evolución de una nueva rama de la organocatálisis que puede denominarse organocatálisis supramolecular, en la que dos o más compuestos orgánicos son utilizados para catalizar una reacción orgánica.⁷

La organocatálisis supramolecular, conocida también como organocatálisis de diseño modular, ofrece una amplia variedad de sistemas catalíticos que pueden generarse simplemente al mezclar dos o más catalizadores individuales para tener la mayor cantidad posible de interacciones en el estado de transición, como los enlaces de hidrógeno, interacciones de van der Waals, interacción electrostáticas y enlaces covalentes entre los sustratos y los catalizadores, facilitando un estado de transición más rígido con excelente estereocontrol y que además incrementa la velocidad en transformaciones químicas asimétricas.⁷

Hasta ahora, los organocatalizadores diseñados modularmente (MDO) combinan un organocatalizador que funciona a través de un mecanismo vía enamina, iminio, ácido de Lewis, ácido de Brønsted, base de Lewis o Brønsted y un co-catalizador que mejoran su eficacia catalítica.¹¹

La catálisis cooperativa, como se denomina este concepto, se ha utilizado en la reacción aldólica empleando una serie de co-catalizadores que incluyen (tio)ureas, BINOL, sales de guanidinio y ácidos de Brønsted en combinación con un aminoácido, (*S*)-prolina en la mayoría de los casos, para lograr un aumento en el rendimiento catalítico. Por lo tanto, entre los co-catalizadores mencionados anteriormente, el uso de tioureas en la reacción aldólica es particularmente interesante.

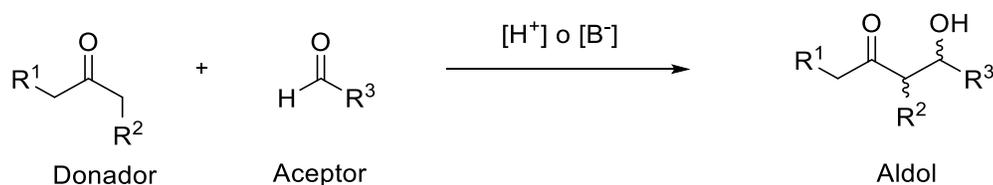
Teniendo en cuenta el gran desarrollo durante la última década de la organocatálisis asimétrica, en este trabajo se describe el uso de derivados tioureas como organocatalizadores; una de las principales características de estos compuestos es su capacidad para activar sustratos y estabilizar las cargas parcialmente negativas de los átomos en los estados de transición mediante interacciones de enlace por puente de hidrógeno.¹³

2. Antecedentes

2.1 Reacción aldólica

La reacción aldólica, descubierta por Wurtz¹⁴ en 1872, es una de las estrategias más utilizadas en química orgánica sintética, permite la formación de enlaces carbono-carbono mediante la combinación de dos moléculas de compuestos de carbonilo, es decir, facilita la construcción de moléculas más grandes a partir de moléculas más pequeñas.¹⁵ Además del enlace carbono-carbono, se pueden formar uno o dos centros estereogénicos en el curso de la reacción. Los productos aldólicos son muy valiosos en la síntesis de productos naturales biológicamente importantes. Por lo tanto, parece necesaria la disponibilidad de varias metodologías y catalizadores para reacciones aldólicas asimétricas.¹⁶

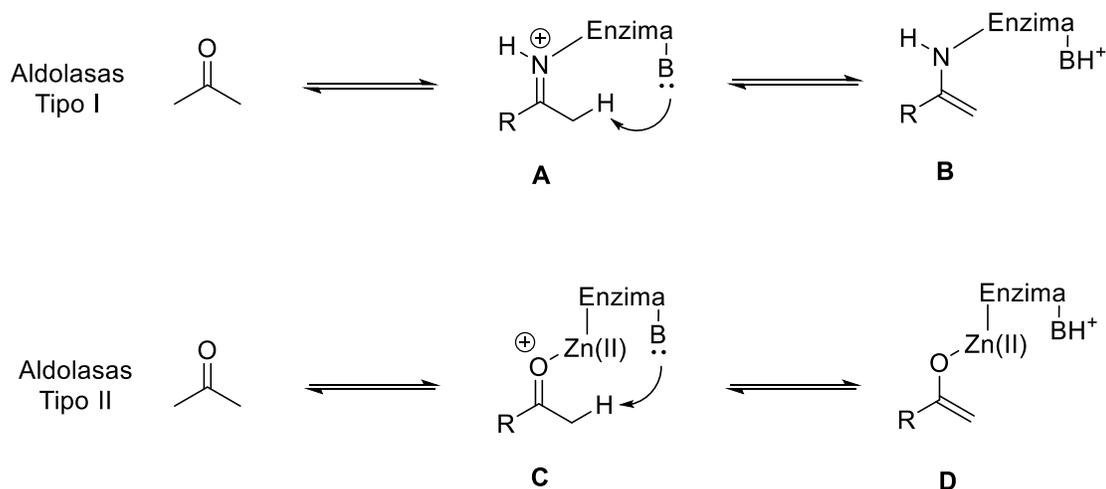
Debido a la característica electroattractora de los grupos carbonilo en aldehídos y cetonas, los hidrógenos del grupo α -metileno son relativamente ácidos (con un pKa de 16-21), los aldehídos y cetonas pueden isomerizarse en enolatos o enoles en condiciones básicas o ácidas, respectivamente. Los enolatos o enoles actúan como nucleófilos consigo mismo o bien con otro compuesto carbonílico, dando lugar a compuestos conocidos como aldoles (Esquema 1).¹⁷



Esquema 1. Reacción aldólica catalizada por ácido o base.

En general, la reacción aldólica presenta numerosos desafíos, incluidos problemas de quimio, regio, diastereo y enantioselectividad, además de las reacciones colaterales que se llevan a cabo durante el proceso. Por otro lado, los productos aldólicos pueden sufrir deshidratación para formar moléculas de carbonilo α,β -insaturados, proceso conocido como condensación aldólica. Sin embargo, se han desarrollado métodos más selectivos para generar enolatos o enoles, que proporcionan las moléculas deseadas.

En los sistemas biológicos, las aldolasas utilizan combinaciones de ácidos y bases en sus sitios activos para lograr una aldolización asimétrica directa de compuestos de carbonilo no modificados. Las aldolasas se distinguen por su modo de enolización: las aldolasas de Tipo I usan la catálisis de base de Lewis de un grupo amino primario y las aldolasas de Tipo II usan la catálisis ácida de Lewis de un cofactor de zinc(II) (Esquema 2). Para lograr la enolización en condiciones acuosas esencialmente neutras, estas enzimas disminuyen el pKa del donante de carbonilo (típicamente una cetona) convirtiéndolo en una especie catiónica, ya sea un ion iminio **A** o un ion oxonio **C**. Un co-catalizador de base de Brønsted relativamente débil genera entonces las especies nucleófilas, un enolato de enamina **B** o un enolato de zinc **D**, a través de la desprotonación.¹⁸

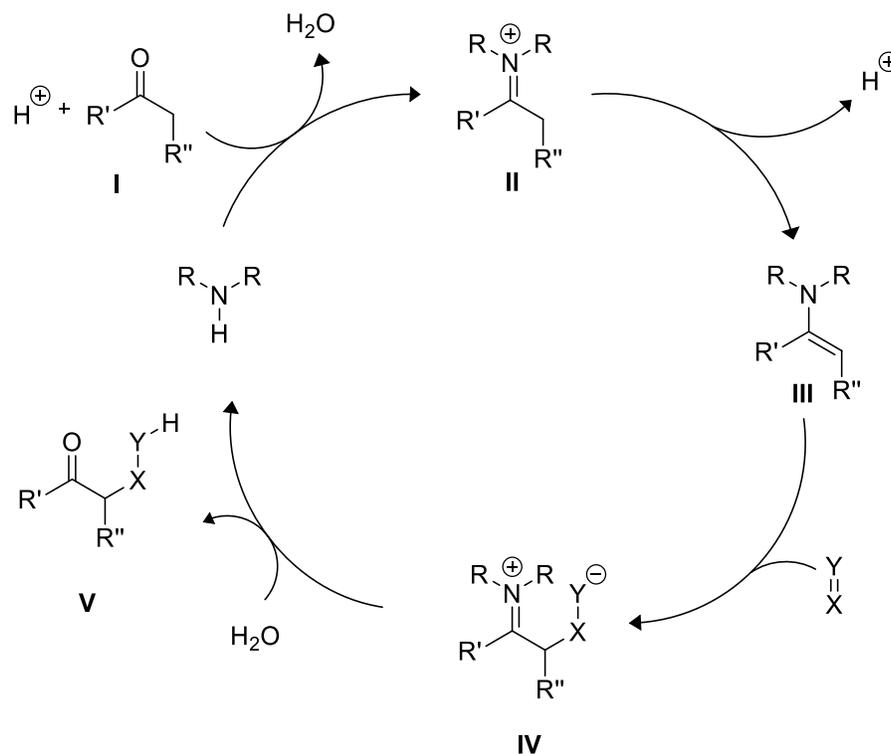


Esquema 2. Estrategias enzimáticas para la enolización de compuestos de carbonilo.

Las aldolasas de la naturaleza inspiran a los químicos a crear imitaciones de moléculas pequeñas capaces de imitar el poder de las enzimas en términos de selectividad y eficiencia, pero también a desarrollar sistemas capaces de catalizar reacciones aldólicas aplicables a una amplia gama de sustratos, que las enzimas de la naturaleza no tolerarían.¹⁹

2.1.1 Reacción aldólica organocatalítica

La mayoría de los métodos descritos para llevar a cabo reacciones aldólicas asimétricas utilizando organocatalizadores se basan en el mecanismo vía enamina análogo a las aldolasas de Tipo I. La catálisis ocurre mediante la formación de un intermediario de enamina a través de aminas primarias o secundarias. Esta química, que fue desarrollada inicialmente por Stork²⁰, se considera una variante catalítica de la química de enamina clásica, como se muestra en el esquema 3.

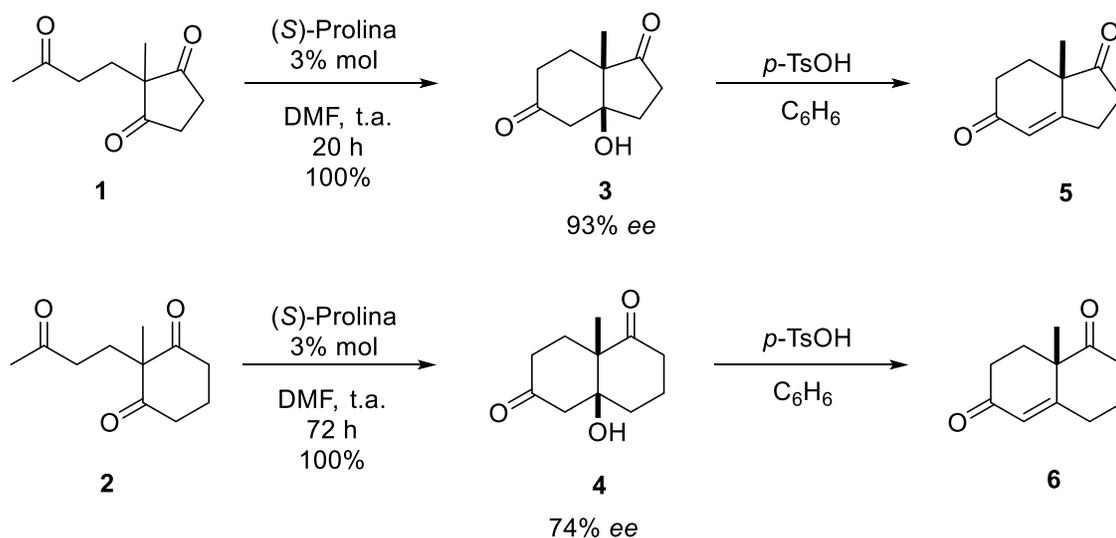


Esquema 3. Ciclo organocatalítico a través de catálisis vía enamina.

La catálisis asimétrica vía enaminas ha resurgido debido a los grandes avances en el campo de la organocatálisis enantioselectiva. En los últimos años se han diseñado nuevos catalizadores, se han descubierto nuevas reacciones que se han aplicado en síntesis asimétrica y los mecanismos de reacción son cada vez más comprensibles.

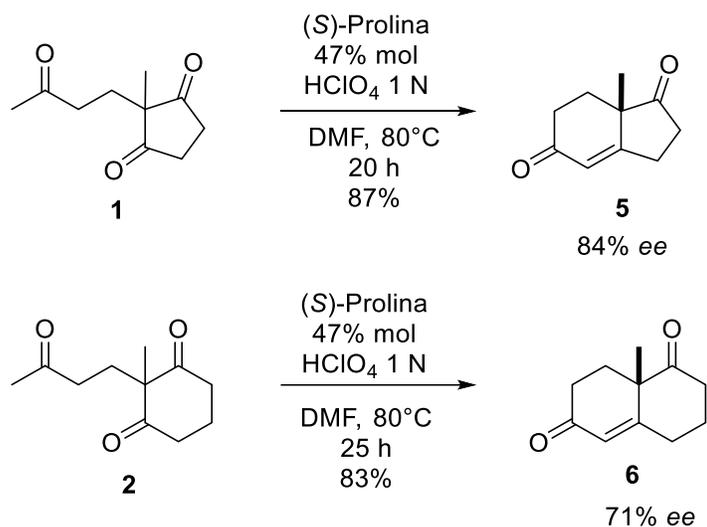
2.1.2 Reacción aldólica asimétrica catalizada con prolina

El primer informe de una reacción aldólica asimétrica directa catalizada por una molécula orgánica fue reportado en 1971 por dos grupos de investigación dedicados a la industria liderados por Hajos²¹ en Roche y Wiechert²² en Schering. Se trata de la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, una aldolización 6-*enolendo* de tricetonas **1** y **2**, esta ciclación aldólica intramolecular se realizó con solo 3% mol de (*S*)-prolina como catalizador para obtener el producto con excelente rendimiento y enantioselectividad. Posteriormente, la deshidratación en medio ácido dio lugar a los productos de condensación aldólica **5** y **6**. Hajos *et al.*²¹ mostraron cómo un aminoácido fácilmente disponible actuaba como catalizador quiral altamente estereoselectivo (Esquema 4).



Esquema 4. Reacciones de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Por otro lado, y de manera independiente Eder, Sauer y Wiechert²² aislaron directamente los productos de condensación aldólica **5** y **6** llevando a cabo las mismas ciclaciones en presencia de (*S*)-prolina y un ácido como co-catalizador (Esquema 5).



Esquema 5. Reacciones de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

A pesar de la utilidad de esta reacción, particularmente para la síntesis de esteroides, en aquel momento su mecanismo no se determinó, ni se apreció a la (*S*)-prolina como un catalizador aplicable en general. Los aminoácidos como la prolina son catalizadores particularmente atractivos, debido a su abundancia natural y bajo costo.

Posteriormente se propusieron varios mecanismos para la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, los modelos del estado de transición se muestran en la figura 5. Estos incluyen el modelo original de Hajos²³ (**A**), que asume la activación del aceptor carbonilo como una carbinolamina; el modelo de Agami²⁴ (**B**), en el que una enamina de la cadena lateral reacciona con un grupo carbonilo del anillo, mediado por una segunda molécula de (*S*)-prolina; el modelo de Swaminathan²⁵ (**C**), proponiendo un mecanismo heterogéneo; y el modelo de Houk²⁶ (**D**), en el que la cadena lateral de la enamina reacciona con el grupo carbonilo aceptor de anillo, bajo activación a través de enlaces de hidrógeno al grupo ácido carboxílico de la prolina.

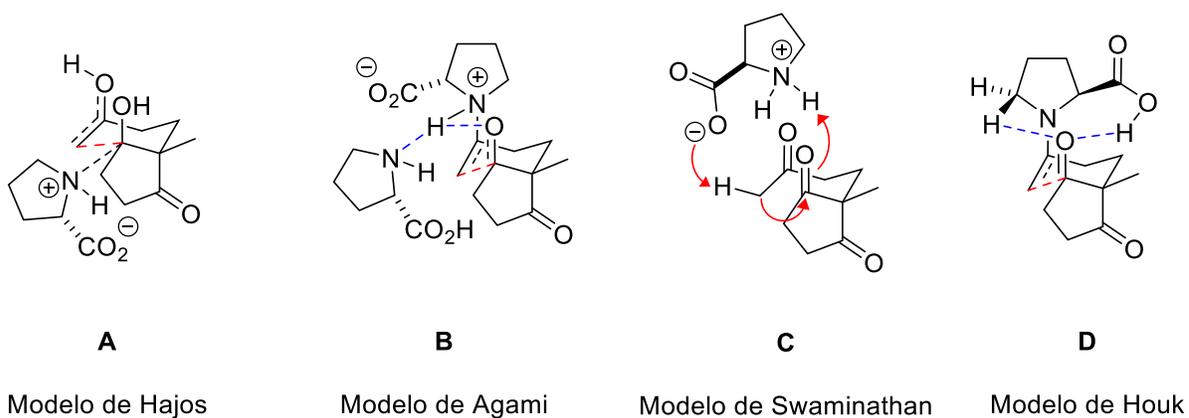
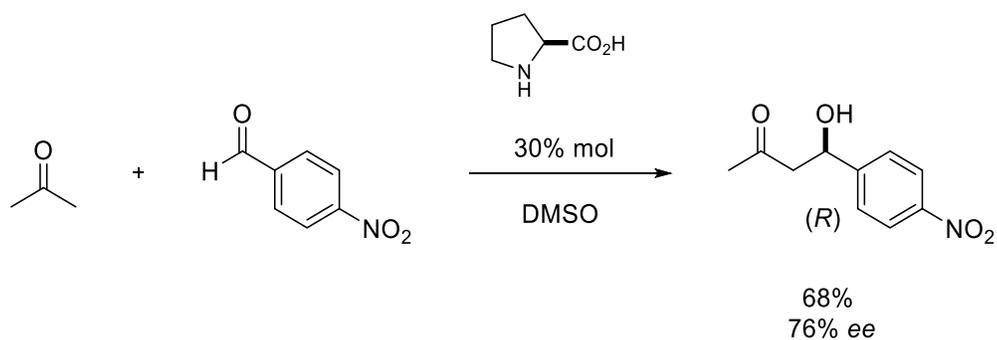


Figura 5. Modelos del estado de transición de la reacción Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

Después de casi tres décadas, List *et al.*⁵ describieron la primera reacción aldólica asimétrica directa intermolecular, catalizada por aminas. Demostraron el uso de la (*S*)-prolina como catalizador obteniendo rendimientos de moderados a buenos y altas enantioselectividades en la reacción (Esquema 6).



Esquema 6. Reacción aldólica asimétrica intermolecular directa.

Este estudio evaluó la reacción de la acetona con diferentes aldehídos utilizando 20-30% moles de (*S*)-prolina como catalizador y una solución 4: 1 de DMSO:acetona. En el caso de aldehídos no ramificados (por ejemplo, pentanal) no se formó ninguna cantidad significativa del producto aldólico deseado. Sin embargo, de la reacción de acetona con isobutiraldehído se obtuvo el producto con un rendimiento del 97% y 96% de *ee*. Los aldehídos aromáticos son buenos sustratos para esta reacción, obteniendo rendimientos y enantioselectividades más altos, como se muestran en la figura 6.

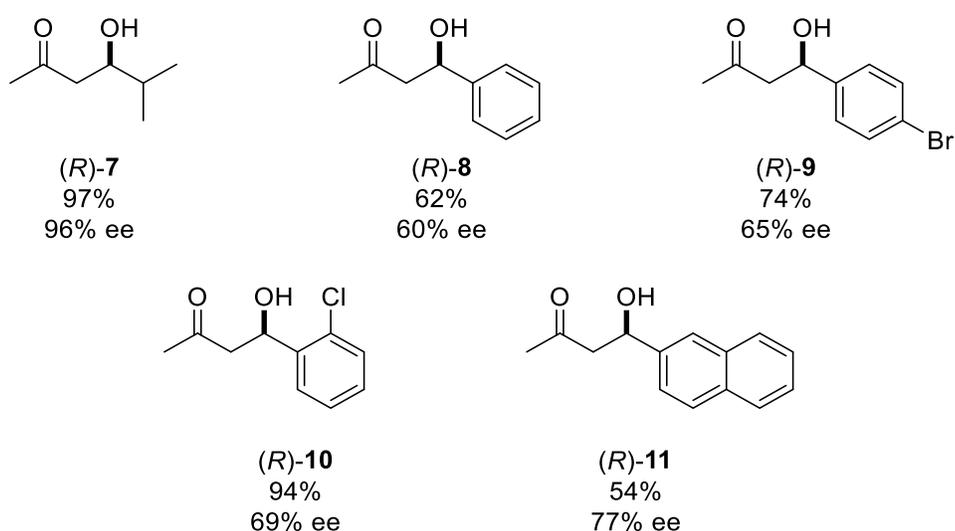


Figura 6. Aldoles sintetizados mediante la reacción aldólica asimétrica intermolecular directa catalizada por prolina.

La simplicidad y suavidad de estas condiciones de reacción fueron excepcionales, por lo que esta metodología fue utilizada por List *et al.*²⁷ para completar la síntesis de (*S*)-ipsenol **12**, una feromona sexual del escarabajo de la corteza de distintas clases de pinos. Otros aldoles derivados de la acetona también se han usado para la síntesis del derivado del ácido 4-hidroxipípecólico **13** y del ácido carboxílico **14**, un intermediario para la síntesis de la epotilona (Figura 7).

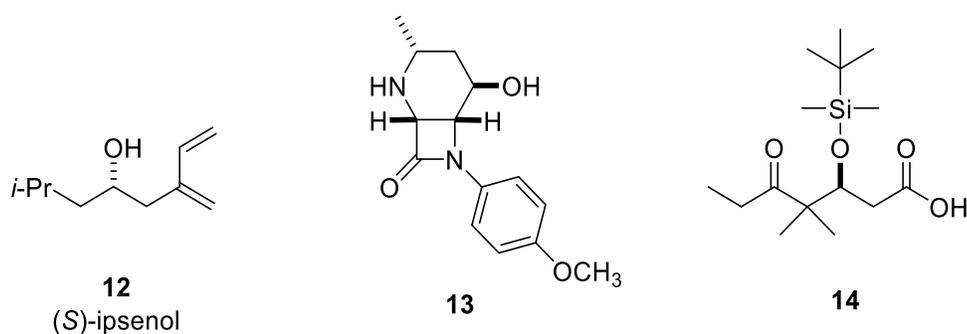
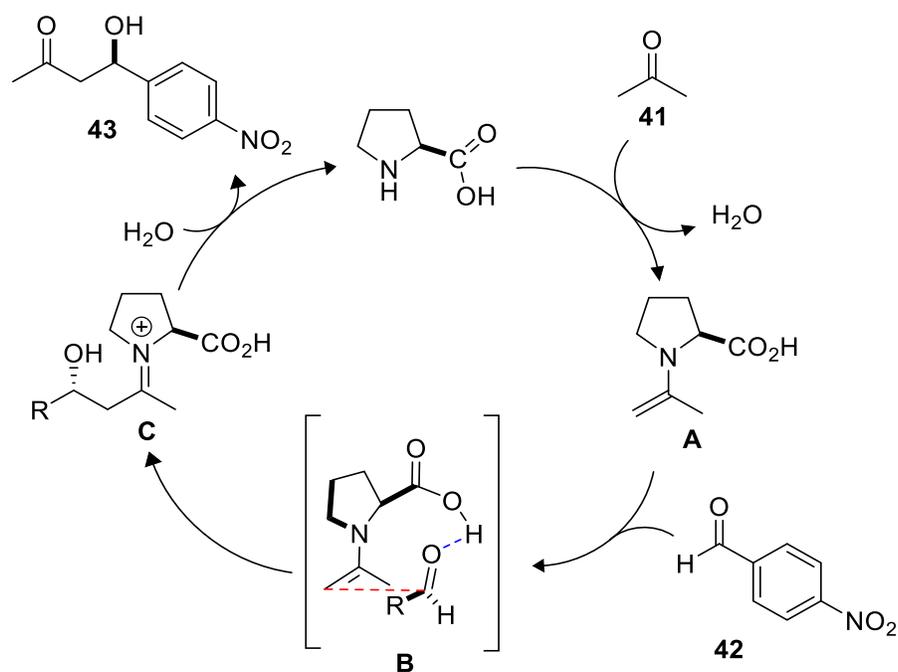


Figura 7. Derivados de la acetona.

Las investigaciones a partir del reporte de List *et al.*⁵ han aclarado el mecanismo de la reacción aldólica catalizada por (S)-prolina, que es esencialmente análogo al de las aldolasas de Tipo I (Esquema 7). El mecanismo aceptado para el proceso intermolecular inicia con la formación de la enamina (**A**) que es el paso limitante de la reacción, seguida de la adición del carbonilo, activado por el ácido carboxílico de la (S)-prolina (**B**), la hidrólisis del ion de iminio (**C**) genera el compuesto aldólico **43**. Este ciclo catalítico ha sido corroborado por estudios mecanísticos y por cálculos DFT llevados a cabo por Houk.²⁶



Esquema 7. Mecanismo de la reacción aldólica intermolecular catalizada por (S)-prolina.

De este modo, la reacción aldólica intermolecular catalizada por (*S*)-prolina entre aldehídos y acetona ocurre a través de un mecanismo de reacción basado en intermediarios tipo enamina, en el que el estado de transición está altamente estabilizado por enlaces por puente de hidrógeno al grupo carboxílico como se puede observar en la figura 8.^{26, 28, 30}

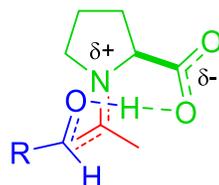
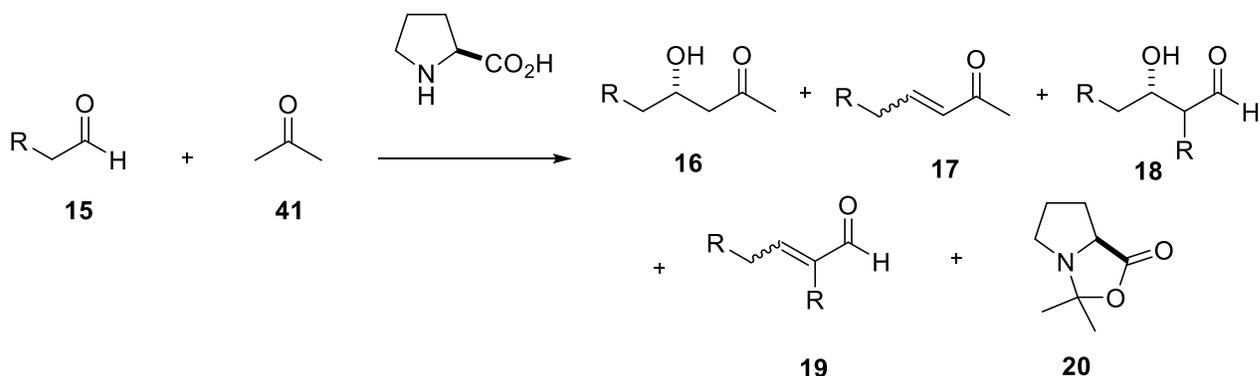


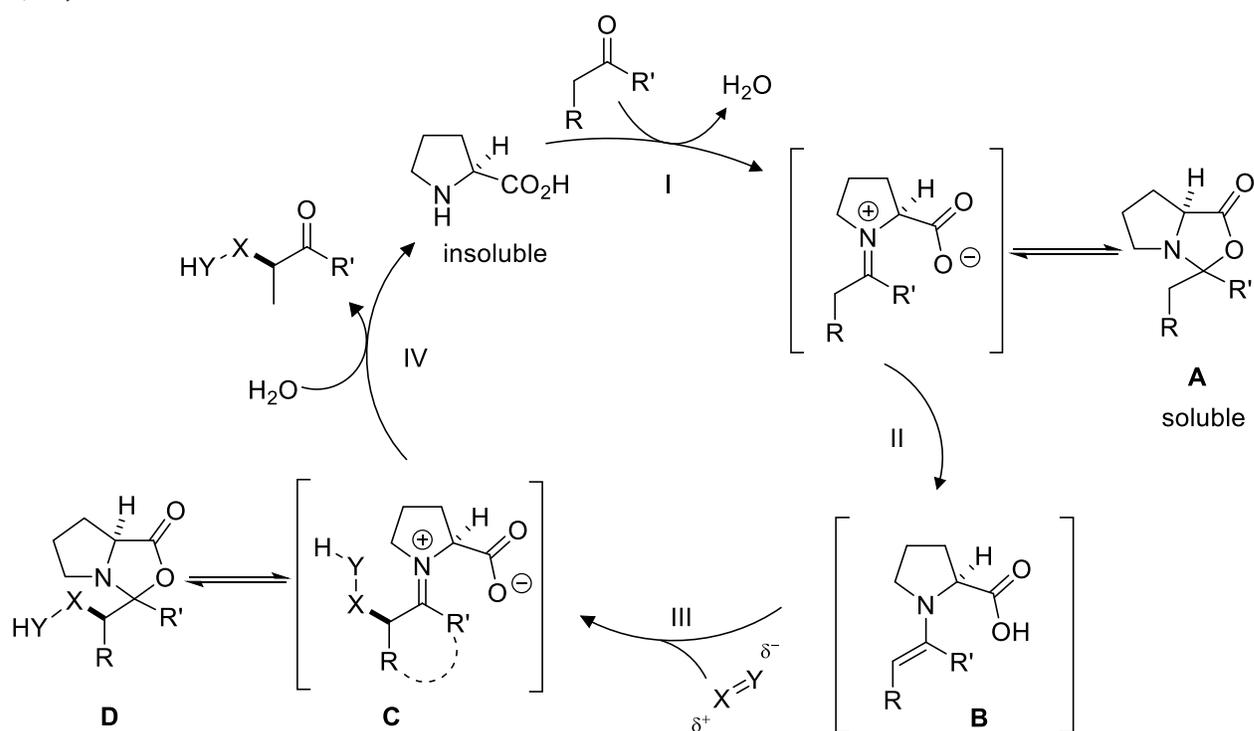
Figura 8. Modelo de List-Houk de la reacción aldólica intermolecular catalizada por (*S*)-prolina.

En algunos reportes de la reacción aldólica de la acetona catalizada por (*S*)-prolina se ha descrito la formación de varios subproductos que conducen a reacciones con rendimientos bajos, estos incluyen el producto de la condensación aldólica (**17**), los de la reacción aldólica y la condensación del componente aldehído que genera los aductos **16** y **19**, respectivamente (Esquema 8). Adicionalmente, se ha observado oxazolidinona **20** derivada de la acetona **41**. Para lograr altos rendimientos del producto **16**, la acetona se usa en un gran exceso para evitar la dimerización y formación de otros subproductos.¹⁹



Esquema 8. Productos secundarios obtenidos en la reacción aldólica catalizada por (*S*)-prolina.

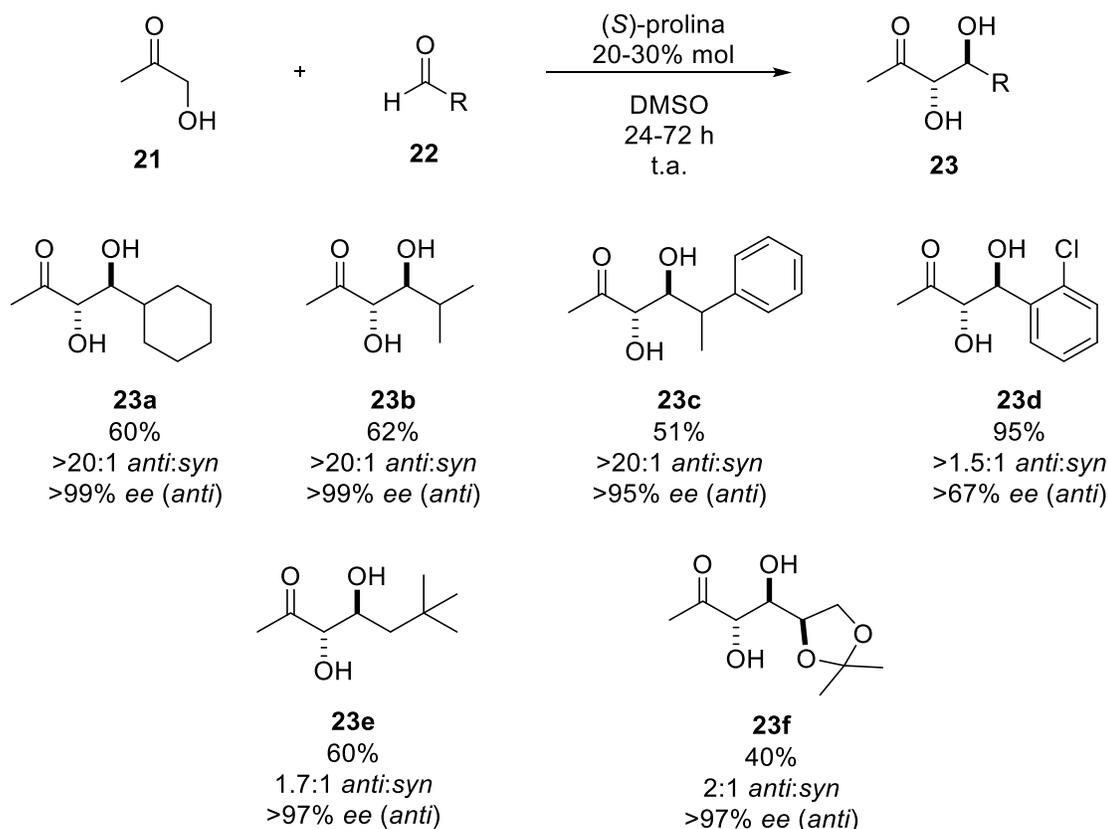
Un mecanismo alternativo para las reacciones catalizadas por (*S*)-prolina fue propuesto en 2007 por Seebach *et al.*²⁹ (Esquema 9). Los autores proponen que las oxazolidinonas, que son observables por RMN, son factores clave en el ciclo catalítico. La ruta de oxazolidinona consta de cuatro pasos: I) formación de la oxazolidinona **A**, un derivado de la prolina, que tiene mejor solubilidad en disolventes orgánicos; II) apertura del anillo de oxazolidinona con formación regioselectiva de la enamina **B**; III) adición en el enlace doble de la enamina en una γ -lactonización inducida por electrófilo, estableciendo la configuración del centro estereogénico **C**; IV) hidrólisis de la oxazolidinona.



Esquema 9. Ciclo catalítico propuesto por Seebach.

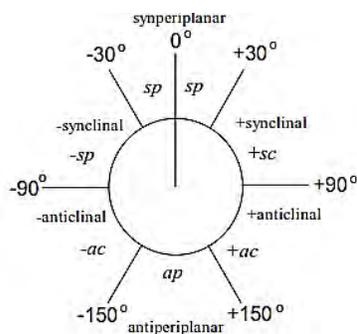
Esta propuesta mecanística difiere al modelo de List-Houk³⁰ en que el paso clave se desencadena por un proceso de γ -lactonización y no implica activación del componente aceptor por el catalizador. Mediante el modelo es difícil explicar la alta selectividad observada en la reacción aldólica catalizada por (*S*)-prolina, los autores limitan su discusión a la inducción de la enantioselectividad de catalizadores que contienen un grupo ácido carboxílico libre, que pueden participar en la formación de oxazolidinona.

La reacción aldólica catalizada por (*S*)-prolina se extendió a distintas cetonas. Por ejemplo, List y Notz³¹ demostraron una reacción aldólica directa catalizada por (*S*)-prolina entre hidroxiacetona y diversos aldehídos para proporcionar dioles en excelentes diastereo- y enantioselectividades (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de *anti*-dioles a partir de la hidroxiacetona y aldehídos secundarios.ⁱ

i

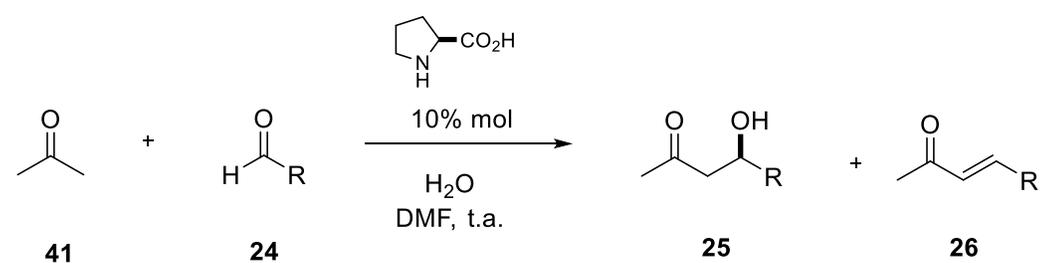


El ángulo de torsión en una cadena de átomos A-B-C-D, es el ángulo diedro entre el plano que contiene los átomos A, B, C y el plano que contiene B, C, D. En una proyección de Newman, el ángulo de torsión es el ángulo (con un valor absoluto entre 0° y 180°) entre los enlaces a dos grupos especificados, uno desde el átomo más proximal al observador y el otro desde el átomo distal. Las disposiciones estereoquímicas correspondientes a ángulos de torsión entre 0° y ± 90° se denominan *syn* (*s*), aquellas en ángulos de torsión entre ± 90° y 180° *anti* (*a*). De manera similar, las disposiciones correspondientes a ángulos de torsión entre 30° y 150° o entre -30° y -150° se denominan *clinal* (*c*) y aquellas entre 0° y 30° o 150° y 180° se llaman *periplanar* (*p*). Los términos se pueden combinar para definir cuatro intervalos de ángulo de torsión; 0° a 30° *sinperiplanar* (*sp*); 30° a 90° y -30°

a -90° *sinclinal* (*sc*); 90° a 150°, y -90° a -150° *anticlinal* (*ac*); ± 150° a 180° *antiperiplanar* (*ap*). La conformación *sinperiplanar* también se conoce como conformación *syn* o *cis*; la *antiperiplanar* como *anti* o *trans*; y la *sinclinal* como *gauche*. Reproducido de IUPAC Compendium of Chemical Terminology, *Golden Book*, 2014, página 1547.

Pihko *et al.*³² fueron los primeros en observar rendimientos significativamente más altos con la adición de 1 a 10 eq. de agua en las reacciones aldólicas intermoleculares entre cetonas y aldehídos catalizadas por (*S*)-prolina y DMF como disolvente, permitiendo que las reacciones aldólicas estequiométricas se desarrollen a velocidades aceptables, además de mejorar ligeramente la estereoselectividad (Tabla 1).

Tabla 1. Efecto del agua en reacciones aldólicas entre acetona (41) y diferentes aldehídos catalizadas por prolina



Experimento	R	Tiempo (días)	H ₂ O (mol%)	25 (%)	<i>ee</i> (%)	26 (%)
1	<i>i</i> -Pr	9	0	31	90	<1
2	<i>i</i> -Pr	9	100	42	92	4
3	Ph	3	0	30	71	2
4	Ph	3	100	45	63	3
5	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	6	0	10	58	<1
6	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	3	500	41	66	<1

Pihko sugirió que, en ausencia de agua, la formación de oxazolidinonas desactiva a la (*S*)-prolina, y concluye que el agua acelera la reacción. La figura 9 muestra el papel del agua dentro del ciclo catalítico, de acuerdo con Pihko, la adición de agua permite que la reacción proceda con mejor rendimiento tanto para condiciones estequiométricas como de exceso de cetonas, el *ee* no se vio afectado por el agua en este rango de concentración.³²

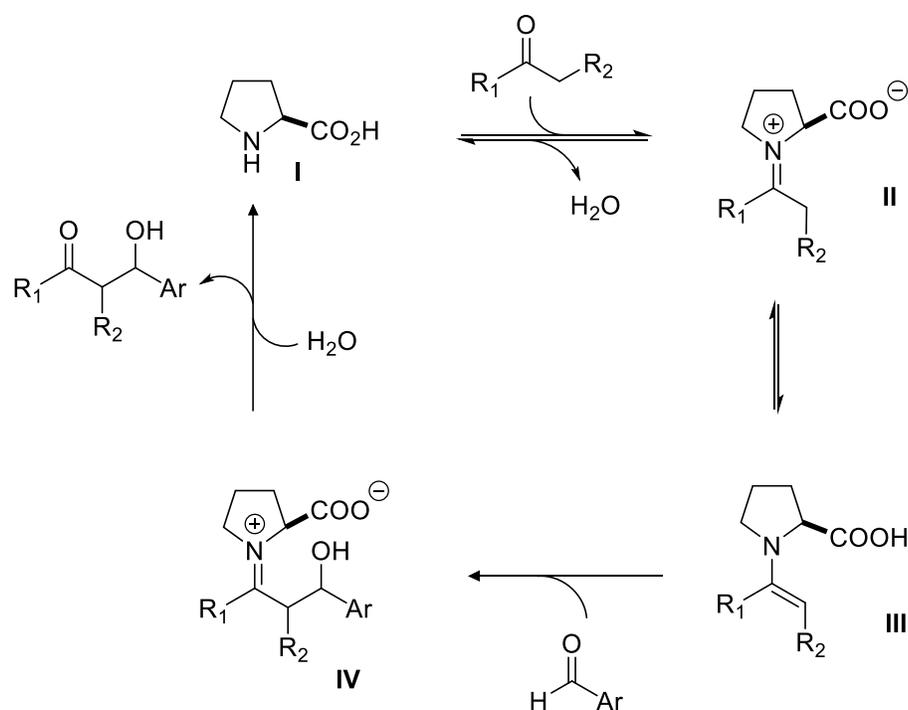


Figura 9. Ciclo catalítico para la reacción aldólica directa catalizada por (*S*)-prolina utilizando agua como aditivo.

2.1.3 Reacción aldólica asimétrica co-catalizada con prolina

Desde su aplicación en la reacción aldólica asimétrica, la (*S*)-prolina se ha utilizado ampliamente como organocatalizador quiral y se ha convertido en un ejemplo sobresaliente y exitoso en el campo de la organocatálisis asimétrica, ya que es una molécula natural, simple y económica.³³ Sin embargo, presenta algunos inconvenientes, tales como:²⁸

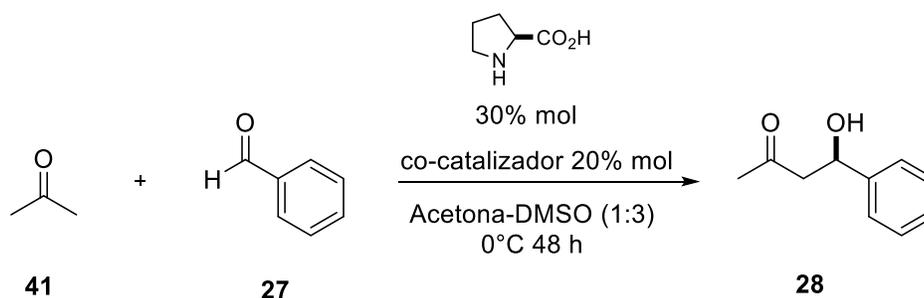
- Baja solubilidad, limitando la reactividad en la mayoría de los disolventes orgánicos.
- Su uso en grandes cantidades (típicamente 20-30% molar) que conduce a reacciones secundarias.
- Baja selectividad con aldehídos aromáticos en reacciones organocatalíticas directas.

Para que un buen catalizador asimétrico sea eficiente, el papel de los aditivos adecuados o co-catalizadores, puede ser crucial para mejorar la reactividad y estereoselectividad del sistema catalítico. Como se mencionó anteriormente, se ha demostrado que la adición de una pequeña cantidad de agua a menudo acelera la velocidad de reacción y aumenta la enantioselectividad de las reacciones aldólicas catalizadas por (S)-prolina.³⁴

En los últimos años se ha dedicado un esfuerzo considerable a la modificación química de la (S)-prolina con el fin de obtener sistemas catalíticos tanto con mejor solubilidad en medios orgánicos comunes y/o con mayor acidez del protón del grupo carboxilo. Una estrategia alternativa y atractiva para este objetivo, debido a su simplicidad, se basa en la preparación *in situ* de un conjunto supramolecular catalíticamente competente a partir de (S)-prolina no modificada y co-catalizadores donantes de enlaces de hidrógenos, aprovechando la capacidad de los ácidos carboxílicos para participar en redes de enlaces de hidrógeno.³⁵

Se pueden encontrar algunos antecedentes para este enfoque. En el trabajo de Zhou *et al.*³⁶ se demostró que la enantioselectividad obtenida en reacciones aldólicas catalizada por (S)-prolina puede mejorarse añadiendo dioles quirales como el BINOL o derivados del tartrato, como se muestra en la tabla 2. El uso de (R)- o (S)-BINOL no afecta a la estereoquímica observada en la reacción.

Tabla 2: Efecto de la adición de dioles quirales en reacciones aldólicas catalizadas por prolina.



Experimento	co-catalizador	28 (%)	ee (%)
1	-	31	72
2	(<i>R</i>)-BINOL (+)	42	91
3	(<i>S</i>)-BINOL (-)	30	94
4	<i>rac</i> -BINOL 	45	76
5		10	96

De acuerdo con los resultados, los autores atribuyen a la (*S*)-prolina la inducción quiral en la reacción aldólica, dónde los dioles quirales mejoran la capacidad inductiva del organocatalizador a través de la formación de un sistema supramolecular mediante interacciones por enlace de hidrógeno (Figura 10).³⁶ En el estado de transición propuesto, el diol estabiliza al grupo carboxilo del intermediario de reacción, enamina, mediado por enlaces de hidrógeno.

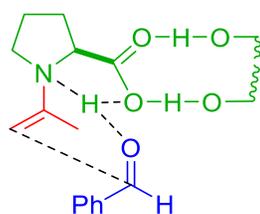
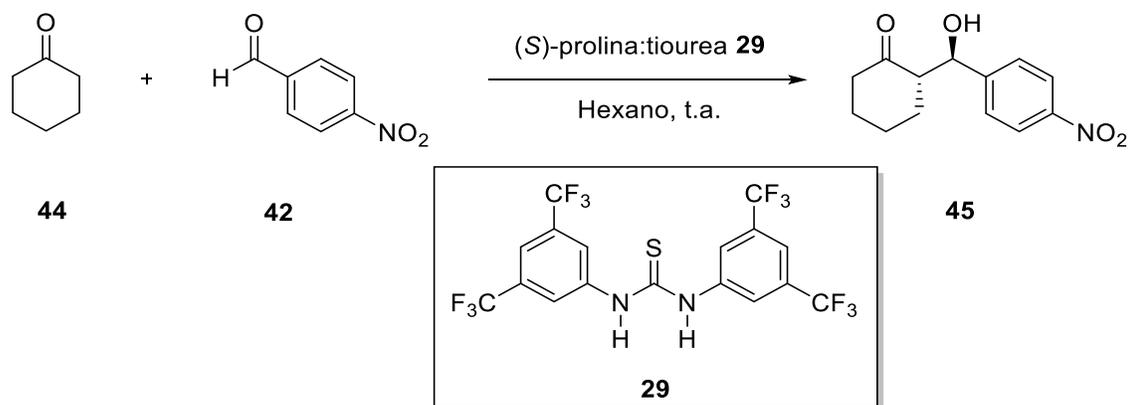


Figura 10. Posible estado de transición supramolecular.

Por otro lado, Demir *et al.*³⁴ informaron que la adición de cantidades equimolares de la tiourea de Schreiner³⁷ **29** y (*S*)-prolina aumentaba la actividad y la selectividad de las reacciones aldólicas entre diversos aldehídos aromáticos y ciclohexanona (**44**) llevadas a cabo en solventes no polares (Tabla 3).

Tabla 3: Reacción aldólica directa enantioselectiva co-catalizada por (*S*)-prolina y la tiourea de Schreiner **29**.



Experimento	(<i>S</i>)-prolina:tiourea 29 (%)	Tiempo (h)	Conversión (%)	<i>anti:syn</i> (%)	<i>ee</i> (%)
1	20:0	36	24	68:32	83
2	20:20	12	99	90:10	99
3	10:10	16	96	90:10	99

Basándose en la observación mediante espectroscopia de RMN que indica la formación de un complejo entre el carboxilato de la (*S*)-prolina y los protones N-H de la tiourea en relación 1:1, los autores propusieron que esta interacción es la responsable del incremento en la solubilidad de la (*S*)-prolina, que además estabiliza el estado de transición, mejorando la selectividad de la reacción (Figura 11).³⁴

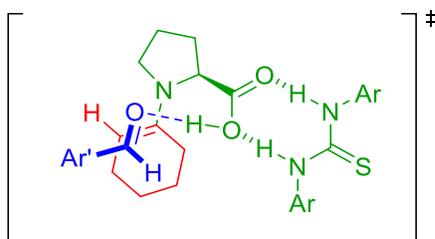


Figura 11. Estructura propuesta por Demir que implica (*S*)-prolina-tiourea como un sistema de organocatalizador supramolecular.

El uso de disolventes polares no mejoró la catálisis de la reacción, probablemente debido a la ineficiencia de las interacciones de enlace por puente de hidrógeno en este tipo de disolventes. Por otro lado, tanto la eficacia como la selectividad se mejoraron notablemente en tolueno, mientras que la reacción procedió más rápido y limpiamente en hexano, lo que fue sorprendente en vista de la baja solubilidad de prolina en hexano.³⁴

El conjunto supramolecular de (*S*)-prolina-tiourea catalizó las reacciones aldólicas directas enantioselectivas en disolventes no polares y proporcionó los productos con mejores diastereo- y enantioselectividades que los obtenidos utilizando solamente la (*S*)-prolina, demostrando el efecto de la tiourea sobre la reactividad y la selectividad.

La desimetrización es uno de los métodos más comunes y eficaces para la preparación de compuestos quirales; Ríos *et al.*³⁸ describieron el uso de donantes de enlaces de hidrógeno como las tioureas, escuaramidas y diferentes diaminas como co-catalizadores para la desimetrización de ciclohexanonas proquirales catalizada por (*S*)-prolina. La optimización preliminar mostró que la 1-(3,5-dimetilfenil)-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea **30** fue el mejor de los co-catalizadores probados (Esquema 11).

Posteriormente, El-Hamdouni *et al.*³⁵ estudiaron el efecto de la adición de la tiourea de Schreiner en la reacción aldólica de 4-nitrobenzaldehído (**42**) y acetona (**41**), concluyendo que el co-catalizador no incrementa la solubilización de la (*S*)-prolina, sino que la interacción de enlace por puente de hidrógeno entre la (*S*)-prolina y la tiourea produce un aumento en la concentración en solución del ion de iminio, un precursor de la especie de enamina activa, al desplazar el equilibrio hacia la estructura abierta del intermedio de oxazolidinona en un ciclo mecanístico similar al propuesto por Seebach (Figura 13).

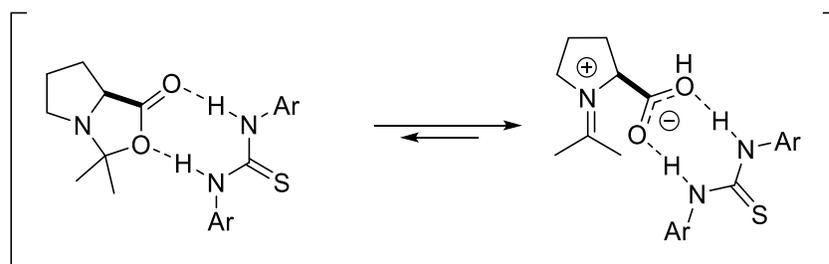


Figura 13. Posible interacción por enlace de hidrógeno entre la oxazolidinona de Seebach y el co-catalizador de tiourea.

Aunque es evidente que se necesitan estudios mecanísticos y cinéticos complementarios para comprender el papel exacto de estos co-catalizadores, las estrategias que implican combinaciones de (*S*)-prolina-tioureas abre el camino a clases prometedoras de MDOs. Los ejemplos mencionados demuestran claramente que las interacciones no covalentes pueden emplearse con éxito para la construcción de catalizadores, así como para ajustar las propiedades electrónicas y estéricas de los organocatalizadores. La naturaleza de autoensamblaje de los MDOs permite la fácil preparación de catalizadores cooperativos que modifican significativamente la eficiencia de un organocatalizador dado, actuando cooperativamente para la activación del sustrato.

Con base a estos antecedentes en el desarrollo de la organocatálisis supramolecular y la comprensión de la participación de co-catalizadores en el estado de transición de las reacciones aldólicas intermoleculares la discusión en este trabajo se centra en los catalizadores generados a partir de derivados de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol para ser utilizados como co-catalizadores y minimizar las desventajas del empleo de la (*S*)-prolina como organocatalizador.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Sintetizar tioureas derivadas de 2-arilbenzoxazoles y estudiar su capacidad de formación de complejos supramoleculares prolina-tiourea para utilizar estas especies como organocatalizadores en reacciones aldólicas asimétricas.

3.2 Objetivos específicos

1. Preparar 2-(2'-aminofenil)benzoxazol a partir de anhídrido isatoico y 2-aminofenoles.
2. Llevar a cabo la reacción de adición del 2-(2'-aminofenil)benzoxazol obtenido a isotiocianatos quirales y aquirales para la formación de las tioureas respectivas.
3. Evaluar la actividad organocatalítica de complejos prolina-tiourea en reacciones aldólicas asimétricas.
4. Proponer un modelo que explique la estequiometría, la reactividad y estereoselectividad de los complejos prolina-tiourea utilizados como organocatalizadores en reacciones aldólicas asimétricas.
5. Caracterizar los compuestos obtenidos mediante resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones, espectroscopia vibracional, y en caso de obtener cristales adecuados, mediante difracción de rayos-X de monocristal.

4. Resultados y discusión

4.1 Síntesis de 2-arilbenzoxazol

La preparación de compuestos heterocíclicos funcionales es de gran importancia en la química orgánica debido a las múltiples aplicaciones de estas moléculas. Los derivados de benzoxazol son una clase de compuestos heterocíclicos que están presentes en muchos productos naturales y funcionales tales como UK-1, AJI9561, ligante del receptor de estrógeno y A33853 que muestran actividad antimicrobiana, antibacteriana y antitumoral (Figura 15).³⁹

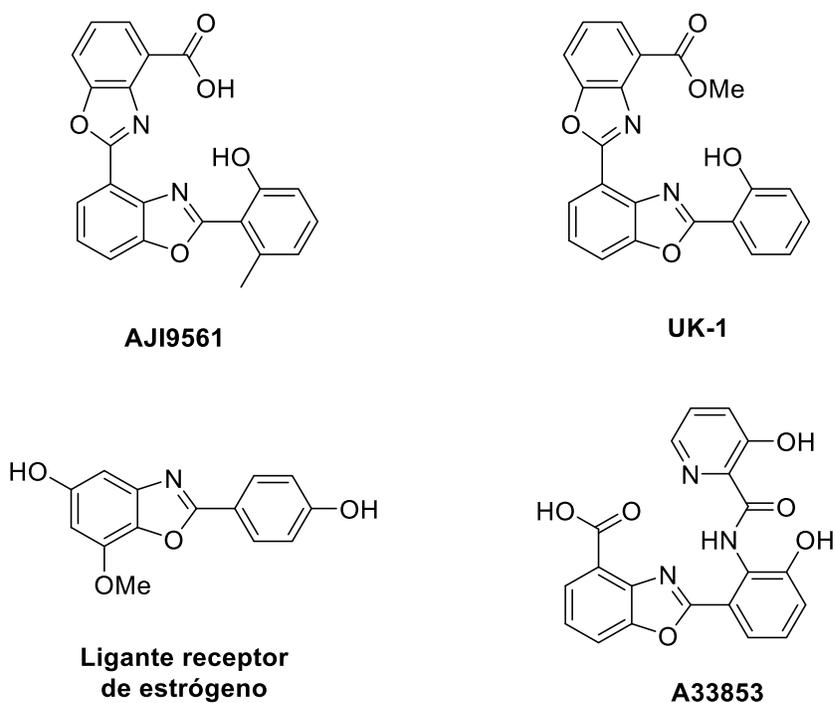
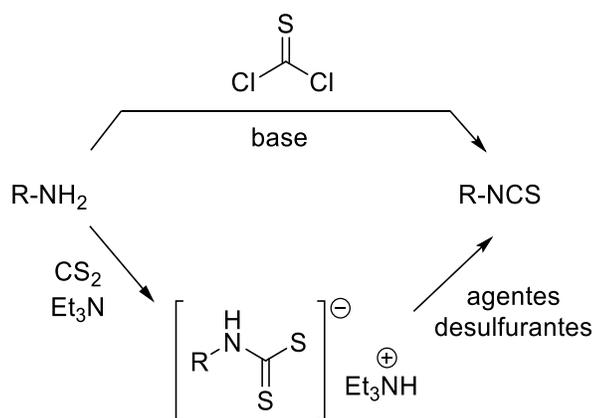


Figura 14. Moléculas con el núcleo de benzoxazol en su estructura.

4.2 Síntesis de isotiocianatos

Los isotiocianatos son moléculas útiles para la preparación de diversos compuestos orgánicos que contienen azufre y nitrógeno. Los isotiocianatos de origen natural han mostrado muchas propiedades con actividad biológica, tales como actividad antibacteriana, antifúngica, antimicrobiana y antioxidante. Además, muchos isotiocianatos sintéticos han mostrado actividad biológica importante.⁴²

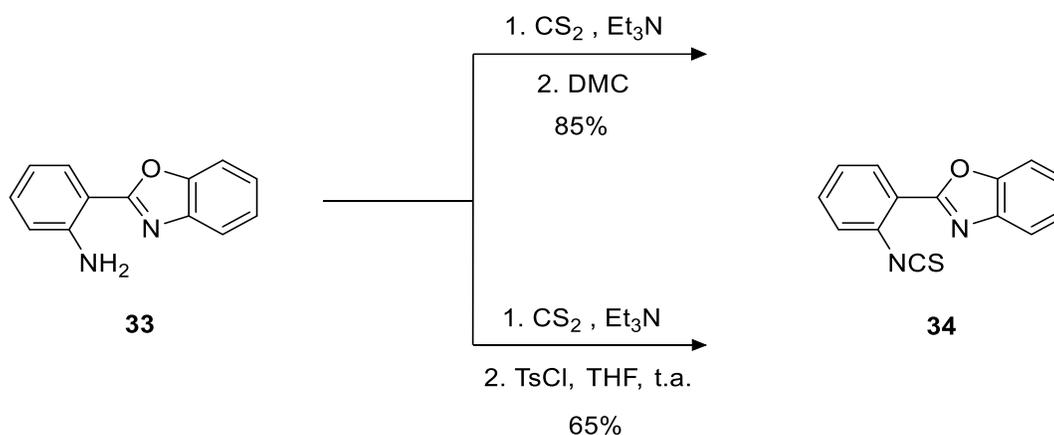
Por lo general, la ruta tradicional para la formación de isotiocianatos utiliza el tratamiento de aminas con tiofosgeno; sin embargo, la alta toxicidad e incompatibilidad con muchos grupos funcionales limitan su uso general. Una ruta alternativa se basa en la descomposición de sales de ditiocarbamato generadas *in situ* mediante el tratamiento de una amina con disulfuro de carbono en presencia de una base (Esquema 13).⁴³



Esquema 13. Métodos para la conversión de aminas en isotiocianatos.

4.2.1 Síntesis de 2-(2'-isotiocianatofenil)benzoxazol

La formación del compuesto **34** se llevó a cabo mediante dos rutas de síntesis utilizando DMC o cloruro de tosilo como agentes desulfurantes como se muestra en el esquema 14. Cabe mencionar que al utilizar DMC como agente desulfurante se obtiene mejor rendimiento.



Esquema 14. Síntesis del isotiocianato **34**.

Así mismo, se realizó la comparación de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C para los compuestos **33** y **34**. En el espectro de RMN de ¹H para el compuesto **33** se observa una señal simple en 6.1 ppm la cual corresponde al grupo amino. Esta señal no se observa en el espectro de RMN de ¹H del isotiocianato **34**, lo cual confirma la formación de este compuesto, además se observaron variaciones en los desplazamientos químicos de los protones aromáticos (Figura 15).

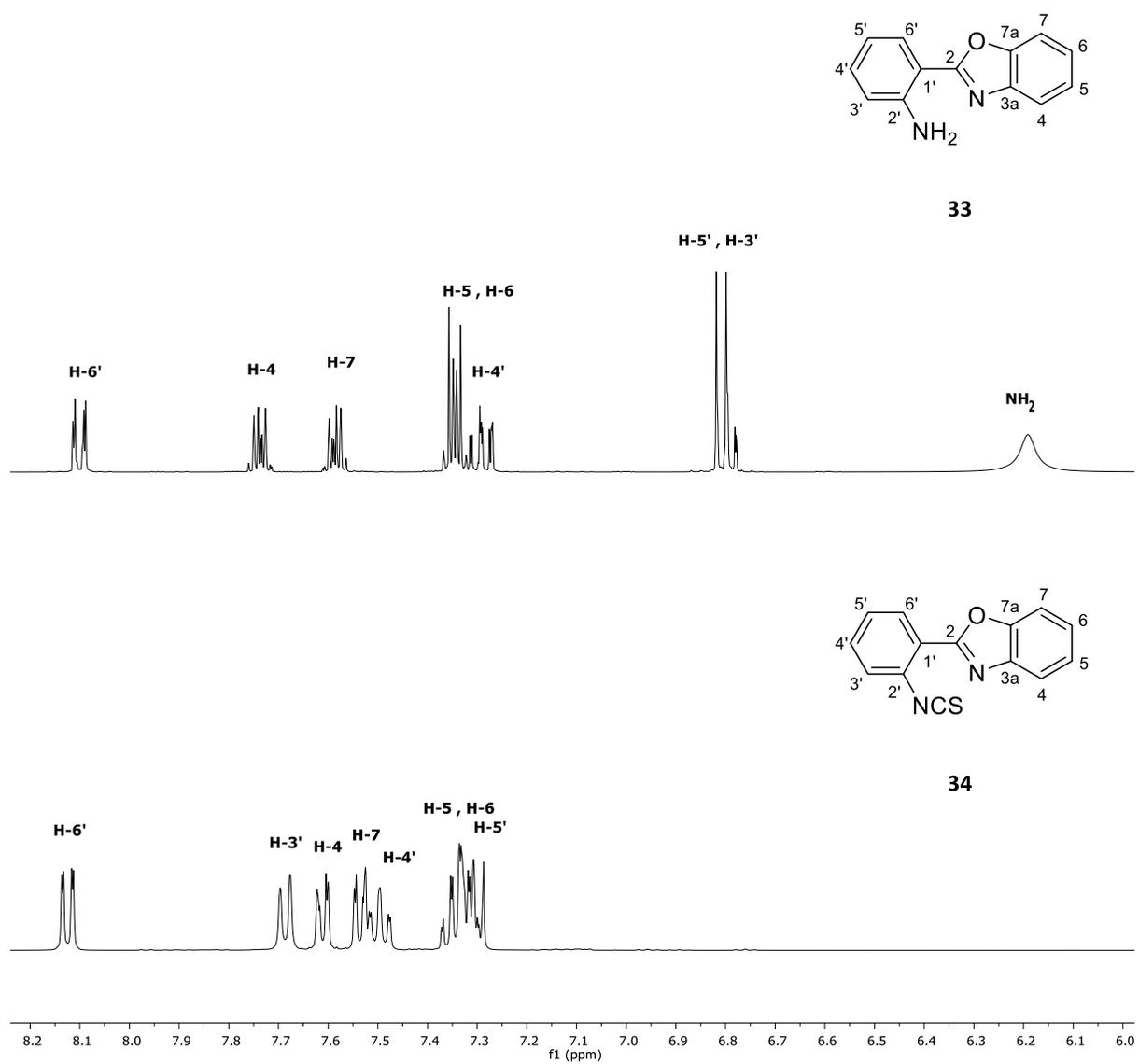
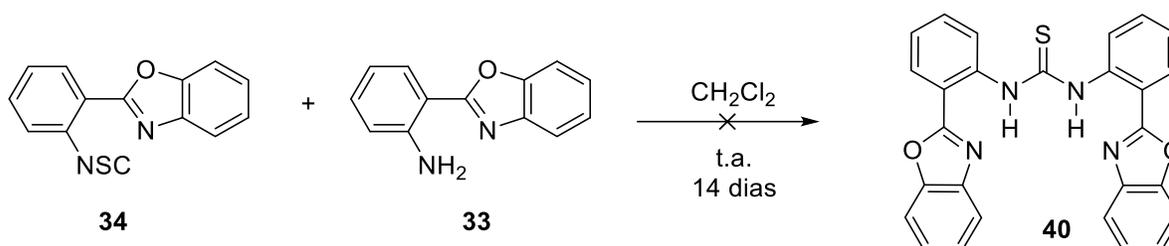


Figura 15. Espectros de RMN de ¹H para los compuestos **33** y **34**.

4.3.3 Síntesis de 1,3-bis(2-(benzoxazol-2-il)fenil)tiourea

A la vista de los resultados anteriores, se intentó sintetizar la 1,3-bis(2-(benzoxazol-2-il)fenil)tiourea **40** simétrica siguiendo la misma metodología de preparación de tioureas, se partió de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol **33** y el isotiocianato **34**. Desafortunadamente no se observó la formación del producto a pesar de incrementar el tiempo de reacción (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis la tiourea **40**.

4.3.4 Difracción de rayos X de monocristal de los compuestos 39a-b

La difracción de rayos X de monocristal es una técnica analítica no destructiva que permite elucidar la estructura de las moléculas de una red cristalina, proporciona información del arreglo interno de los átomos. Los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas, como punto de fusión o densidad. Sin embargo, sus propiedades químicas no necesariamente son iguales, por lo tanto, los rayos X de monocristal permiten diferenciar enantiómeros.

Se logró cristalizar los enantiómeros (**R**)-**39a** y (**S**)-**39b** mediante evaporación lenta de CH₂Cl₂/acetona/EtOAc, posteriormente se realizó el estudio por difracción de rayos X de monocristal. Los datos cristalográficos y de refinamiento muestran que ambos compuestos cristalizaron en el grupo espacial *P2*₁, obteniendo los mismos parámetros de celda; el parámetro de Flack, con valor cercano a cero, confirma que la configuración absoluta de los enantiómeros es la correcta (**R**)-**39a** y (**S**)-**39b** (Tabla 4).

Tabla 4. Datos cristalográficos de los compuestos (*R*)-39a y (*S*)-39b

	(<i>R</i>)-39a	(<i>S</i>)-39b
Formula empírica	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ OS
Peso molecular	373.46	373.46
Temperatura K	293(2)	293(2)
Sistema cristalino	monoclínico	monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁
Tamaño de cristal	0.1 × 0.2 × 0.1 mm ³	0.2 × 0.1 × 0.05 mm ³
a (Å)	5.8589(10)	5.8499(6)
b (Å)	16.3444(3)	16.3451(19)
c (Å)	10.0834(2)	10.0926(12)
β (°)	92.398(2)	92.374(10)
Volumen Å ³	964.74(3)	964.19(18)
Z	2	2
Densidad (calculada) g/cm ³	1.675	1.286
Coefficiente de absorción mm ⁻¹	0.868	0.184
F(000)	500	392.0
Radiación	CuKα (λ = 1.54184)	MoKα (λ = 0.71073)
Intervalo de θ para los datos colectados (°)	8.78 a 155.68	6.42 a 59.64
Intervalos de índice	-7 ≤ h ≤ 7, -20 ≤ k ≤ 20, -12 ≤ l ≤ 12	-7 ≤ h ≤ 8, -22 ≤ k ≤ 22, -14 ≤ l ≤ 13
Reflexiones Colectadas	27651	34952
Reflexiones Independientes	4085 [R _{int} = 0.0677, R _{sigma} = 0.0301]	5182 [R _{int} = 0.1307, R _{sigma} = 0.1299]
Datos/restricciones/parámetros	4085/1/245	5182/1/245
Bondad de ajuste en F ²	1.032	0.890
Índice final de R [I > 2σ (I)]	R ₁ = 0.0367, wR ₂ = 0.0999	R ₁ = 0.0467, wR ₂ = 0.0919
Índice final de R [para todos los datos]	R ₁ = 0.0387, wR ₂ = 0.1029	R ₁ = 0.1773, wR ₂ = 0.1268
Parámetro de Flack	-0.012(16)	0.01(10)
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica	0.23/-0.21 eÅ ⁻³	0.15/-0.17 eÅ ⁻³

El análisis de la estructura cristalográfica de rayos X de los compuestos (*R*)-39a y (*S*)-39b muestra interacciones por enlace de hidrógeno intramolecular entre el átomo de nitrógeno del benzoxazol y el hidrógeno de N2 del grupo tiourea (Figuras 16 y 17). Para los compuestos (*R*)-39a y (*S*)-39b la distancia del enlace de hidrógeno es de 2.086 y 2.078 Å, respectivamente.

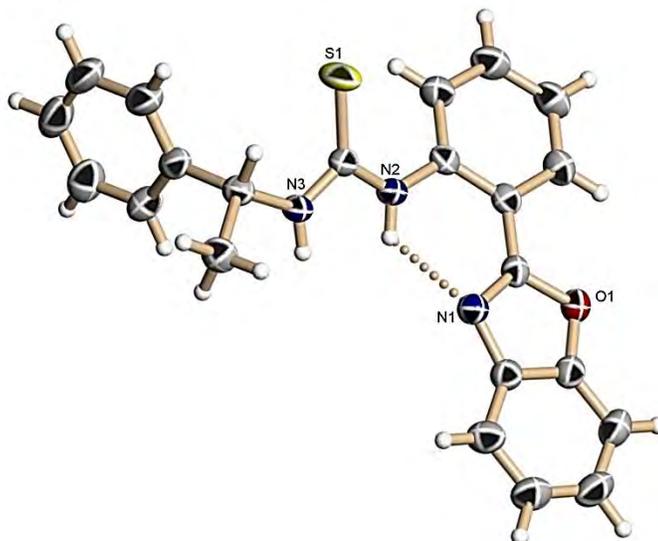


Figura 16. Estructura molecular obtenida mediante difracción de rayos-X de la tiourea (*R*)-**39a**.

Por otra parte, se aprecia el efecto de tensión alílica⁴⁸ A^{1,3}, de modo que el enlace C-H, al ser el sustituyente más pequeño en el carbono quiral, presenta una disposición *synperiplanar* en relación con el segmento N-C=S como se muestra en la figura 17.ⁱⁱ

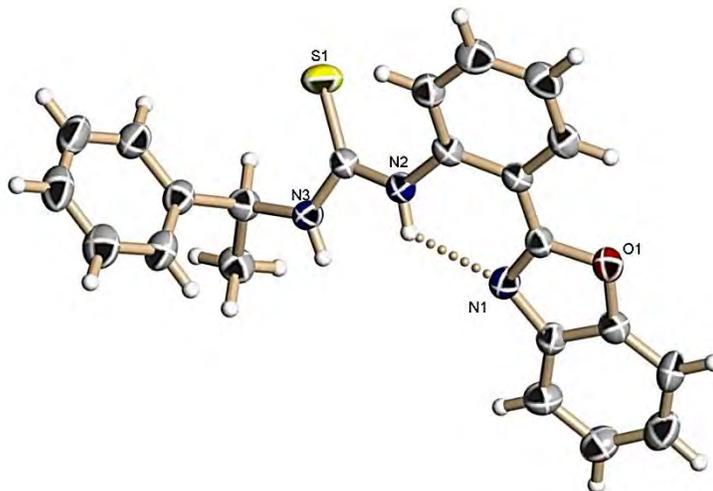


Figura 17. Estructura molecular obtenida por difracción de rayos-X de la tiourea (*S*)-**39b**.

ⁱⁱ Para la determinación de la conformación de las tioureas véase página 19.

Además, se puede observar que la estructura está asociada a la conformación *anti:anti* del grupo tiourea en los compuestos **39a-b**, lo cual indica que los hidrógenos del grupo tiourea se orientan en posición *antiperiplanar* respecto al enlace C=S en comparación con la estructura molecular de la tiourea **38**, donde la conformación *anti:syn* es la más estable como se muestra en la figura 18.⁴⁹

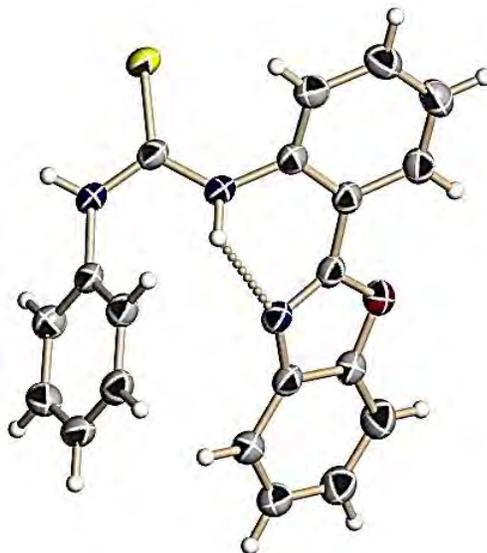
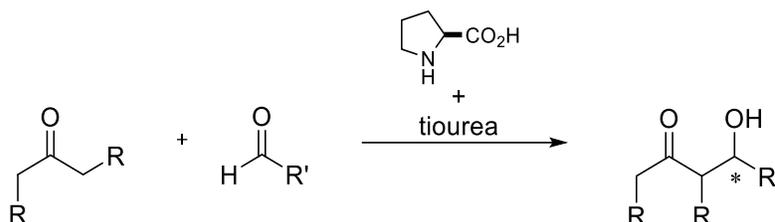


Figura 18. Estructura molecular obtenida mediante difracción de rayos-X del compuesto **38**.

4.4 Evaluación catalítica de las tioureas como co-catalizadores

En los últimos años se han estudiado reacciones aldólicas asimétricas utilizando organocatalizadores como la (*S*)-prolina, la cual es un catalizador excepcionalmente bueno para esta reacción en términos de su simplicidad estructural y fácil disponibilidad, pero presenta dos inconvenientes principales: baja solubilidad en disolventes no polares y reactividad relativamente baja.³⁵

De acuerdo a las investigaciones citadas hasta el momento, y considerando la eficacia de las tioureas como receptores supramoleculares para el reconocimiento de ácidos carboxílicos y carboxilatos, se contempló la posibilidad de utilizar estas especies como nuevos co-catalizadores en la reacción aldólica organocatalizada por (*S*)-prolina (Esquema 19). La catálisis múltiple implica el uso de dos organocatalizadores que no están unidos covalentemente, esto permite el acceso a una gran variedad de sistemas catalíticos eficientes, reduciendo las etapas sintéticas que serían necesarias para el acoplamiento.⁵⁰



Esquema 19. Reacción aldólica general organocatalizada por (*S*)-prolina utilizando una tiourea como co-catalizador.

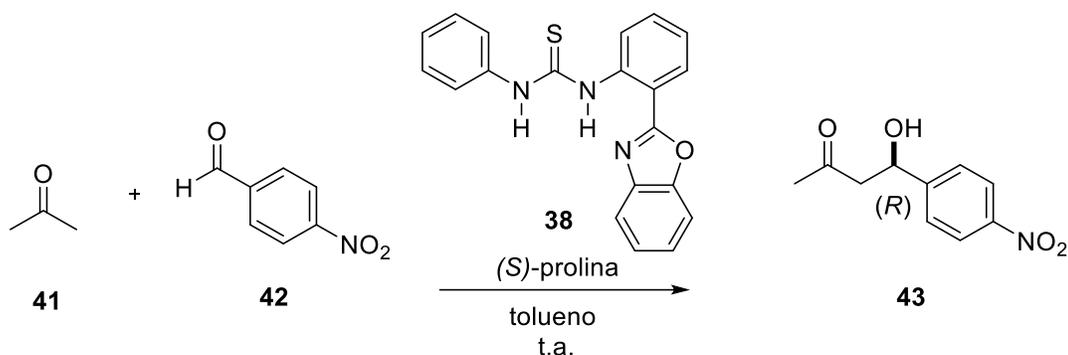
4.4.1 Búsqueda de las condiciones óptimas de reacción

El modelo inicial para establecer la evaluación de las tioureas como co-catalizadores consistió en la reacción aldólica llevada a cabo entre la acetona (**41**) y el 4-nitrobenzaldehído (**42**) en presencia de (*S*)-prolina y la tiourea **38** derivada de 2-(2'-aminofenol)benzoxazol en tolueno como disolvente a temperatura ambiente, para proporcionar el correspondiente aldol **43**.

Para demostrar el efecto de la tiourea **38** en el curso de la reacción, se llevó a cabo la reacción aldólica en ausencia del co-catalizador (Tabla 5, Experimento 1), es decir, solamente en presencia de la (*S*)-prolina (10% mol) como catalizador, se pudo observar que la reacción no procedió. En cambio, cuando una mezcla de reacción similar fue tratada agregando tiourea **38** (10% mol), el producto aldólico **43** fue obtenido con un rendimiento del 33% y una enantioselectividad moderada, revelando así el efecto positivo del uso de este co-catalizador en la reacción aldólica (Tabla 5, experimento 5).

En los primeros experimentos obtenidos se comprobó que al llevar a cabo las reacciones aldólicas sin co-catalizador, al igual que en ausencia de (*S*)-prolina, no se obtiene el producto **43** (Tabla 5, experimentos 1 y 2). Con el objeto de encontrar la proporción adecuada de (*S*)-prolina y la tiourea **38**, se realizaron estudios con diferentes eq. de ambas especies (Tabla 4, experimentos 3-7). Se puede notar que al utilizar 20% mol de (*S*)-prolina y 20% de la tiourea **38** se consiguió el mejor rendimiento con una enantioselectividad del 61%. Finalmente, al aumentar los eq. de ambas especies no se mejoró el rendimiento, además, se observó que la enantioselectividad disminuyó (Tabla 5, experimentos 7).ⁱⁱⁱ

Tabla 5. Búsqueda de condiciones de reacción.



Experimento	Condiciones		Tiempo (h)	Rendimiento ^b %	<i>ee</i> ^c (R) %
	(<i>S</i>)-prolina (eq.)	tiourea 36 (eq.)			
1	0.1	-	96	nr	-
2	-	0.1	72	nr	-
3	0.03	0.03	72	18	58
4	0.05	0.05	72	25	53
5 ^a	0.1	0.1	72	33	48
6	0.2	0.2	72	44	62
7	0.3	0.3	72	39	56

Condiciones Estándar: [a] 0.05 mmol de (*S*)-prolina y 0.05 mmol de la tiourea **38** se agregaron en 2 mL de tolueno-acetona 5:1 y se mantuvo en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionaron 0.5 mmol de aldehído **42**. [b] Rendimiento del producto puro aislado. [c] Determinado por HPLC con una fase estacionaria quiral del producto puro aislado. nr: no reaccionó.

ⁱⁱⁱ Para la determinación de la configuración absoluta del producto **43** véase página 48.

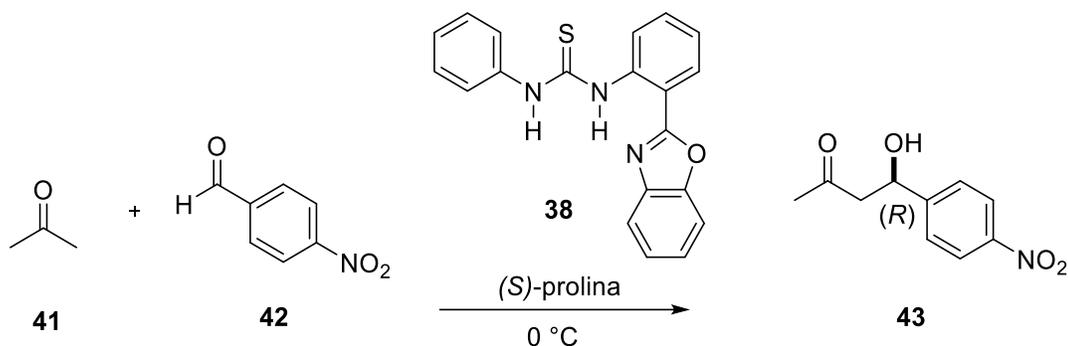
En la actualidad, uno de los mayores desafíos en la síntesis de compuestos orgánicos es la implementación de metodologías catalíticas eficientes que sean más sostenibles y amigables con el medio ambiente. Otro aspecto importante es el uso de medios de reacción alternativos que eluden los problemas asociados con muchos de los disolventes orgánicos volátiles tradicionales. El uso de medios de reacción no convencionales proporciona oportunidades para facilitar la recuperación y el reciclado del catalizador.⁵¹

De acuerdo con lo descrito por el grupo de Sheldon, quienes afirman "el mejor disolvente es no utilizar disolvente", una estrategia para el desarrollo de procedimientos más ecológicos implica reacciones sin disolventes. En algunos casos, esto se ha logrado usando un exceso de reactivo líquido, en otros ha sido posible usar cantidades casi equimolares de reactivos en condiciones libres de solventes para lograr buenos resultados.⁵²

En este sentido, se estudió una metodología en ausencia de disolvente, lo cual es una tendencia actual hacia una química sostenible. Además, se estudió el efecto de la temperatura llevando a cabo las reacciones a 0 °C. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 6.

Los resultados muestran el beneficio de efectuar la reacción a menor temperatura y sin disolvente, obteniendo un incremento en el rendimiento, por otra parte, se observó una mayor enantioselectividad. En el experimento 5 se lograron los mejores resultados, al utilizar 20% mol de (S)-prolina y 20% de la tiourea **38**, confirmando la proporción de ambas especies que se requiere para tener las mejores condiciones de reacción (Tabla 6).

Tabla 6. Optimización de las condiciones de reacción.

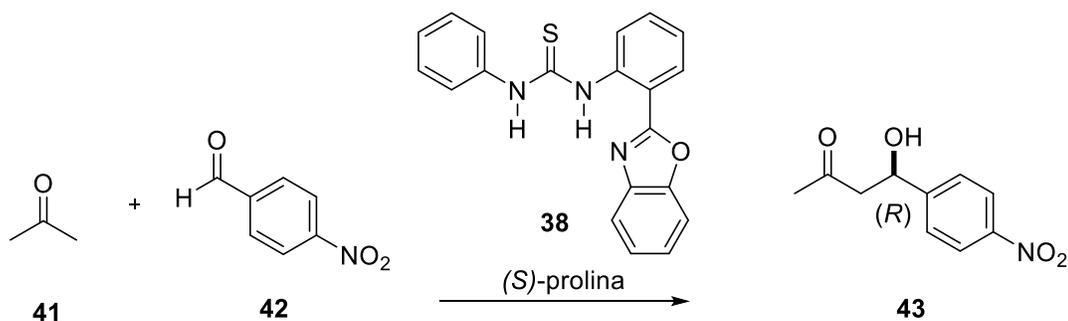


Experimento	Condiciones		Tiempo (h)	Rendimiento ^c %	ee ^d (R) %
	(S)-prolina (eq.)	tiourea 38 (eq.)			
1 ^a	0.1	0.1	48	65	64
2 ^b	0.1	0.1	48	55	36
3	0.1	0.2	48	78	75
4	0.1	0.3	48	58	75
5	0.2	0.2	48	86	78

Condiciones Estándar: [a] 0.05 mmol de (S)-prolina y 0.05 mmol de la tiourea **38** se agregaron en 2 mL de acetona (**41**) y se mantuvo en agitación durante 2 h a 0 °C. Posteriormente se adicionaron 0.5 mmol de aldehído **42**. [b] Se utilizaron 3 eq. de acetona (**41**). [c] Rendimiento del producto puro aislado. [d] Determinado por HPLC con una fase estacionaria quiral del producto puro aislado.

En vista de los resultados satisfactorios obtenidos a baja temperatura, y con la finalidad de incrementar el rendimiento y favorecer una mejor enantioselectividad, se realizaron experimentos a -10 y -20 °C. Como se muestra en la tabla 7, a pesar de prolongar el tiempo de reacción no se logró incrementar el rendimiento, también se puede notar una disminución en la estereoselectividad de la reacción.

Tabla 7. Efecto de la temperatura.



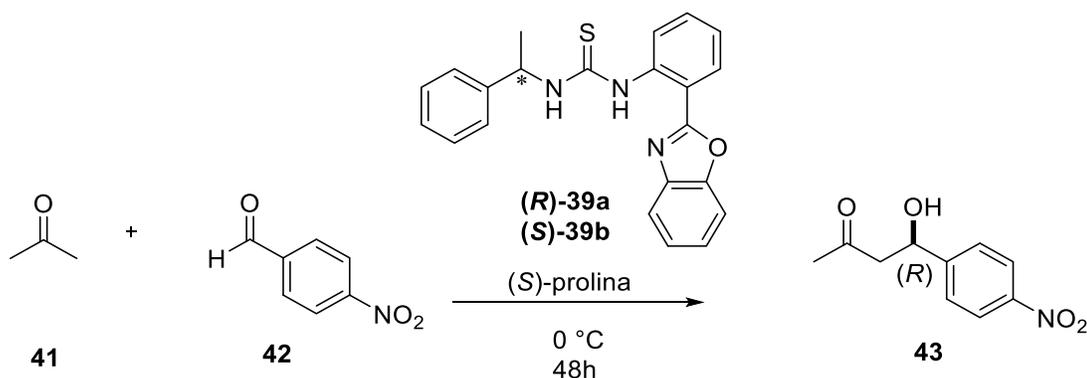
Experimento	Condiciones		T °C	Tiempo (h)	Rendimiento ^b %	ee ^c (R) %
	(S)-prolina (eq.)	tiourea 38 (eq.)				
1 ^a	0.2	0.2	-10	128	40	66
2	0.2	0.2	-20	96	nr	-

Condiciones Estándar: [a] 0.1 mmol de (S)-prolina y 0.1 mmol de la tiourea **38** se agregaron en 2 mL de acetona (**41**) y se mantuvo en agitación durante 2 h a -10 °C. Posteriormente se adicionaron 0.5 mmol de aldehído **42**. [c] Rendimiento del producto puro aislado. [d] Determinado por HPLC con una fase estacionaria quiral del producto puro aislado. nr: no reaccionó.

Para estudiar el doble efecto de estereoinducción del sistema prolina-tiourea y determinar que especie es la responsable de inducir la enantioselectividad se utilizaron como co-catalizadores las tioureas quirales (**R**)-**39a** y (**S**)-**39b**. Por lo tanto, se colocó la reacción en las condiciones ideales encontradas de temperatura, a 0 °C, en este caso y para ahorrar el uso de tioureas quirales se decidió llevar a cabo la reacción con 0.05 eq. de estas especies. Los resultados se presentan en la tabla 8.

Los resultados revelan que al emplear la tiourea (**R**)-**39a** (Tabla 8, experimento 1) se obtiene en mayor proporción el enantiómero del producto aldólico **43** con configuración *R*. En este aspecto, al utilizar la tiourea (**S**)-**39b** como co-catalizador (Tabla 8, experimento 2) se esperaba que se invirtiera la configuración del enantiómero de mayor proporción, lo cual no ocurrió, en ambos casos el enantiómero mayoritario es el que presenta la configuración *R*.

Tabla 8. Estudios de la estereoselectividad con tioureas quirales.



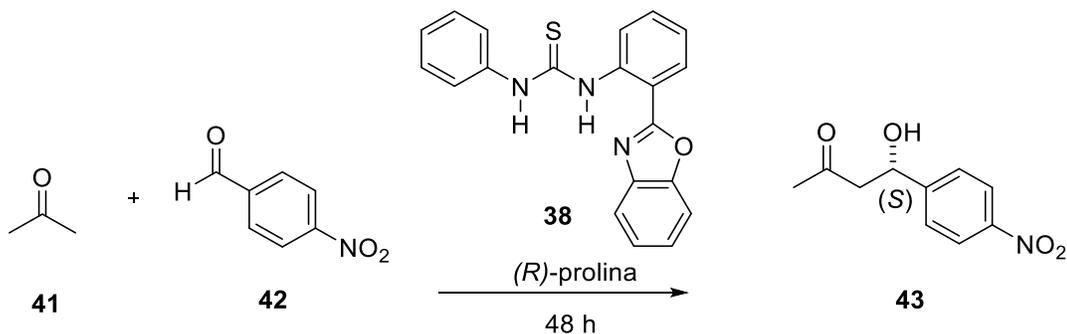
Experimento	Condiciones		Rendimiento ^b %	<i>ee</i> ^c %	Configuración
	(S) -prolina (eq.)	tiourea (eq.)			
1 ^a	0.05	(R) -39a 0.05	75	74	<i>R</i>
2	0.05	(S) -39b 0.05	72	79	<i>R</i>

Condiciones Estándar: [a] 0.05 mmol de (S) -prolina y 0.05mmol de la tiourea **39a** se agregaron en 2 mL de acetona (**41**) y se mantuvo en agitación durante 2 h a 0 °C. Posteriormente se adicionaron 0.5 mmol de aldehído **42**. [b] Rendimiento del producto puro aislado. [c] Determinado por HPLC con una fase estacionaria quiral del producto puro aislado.

Se puede observar que la estereoquímica del co-catalizador no afecta la estereoselectividad, por lo tanto, se propuso la hipótesis de que la especie encargada de la estereoinducción en el producto de reacción es la (S) -prolina.

Para determinar si la (S) -prolina es la molécula que induce la estereoselectividad en la reacción aldólica, se evaluó el uso de la (R) -prolina como organocatalizador con la finalidad de observar un cambio en la configuración del enantiómero de mayor proporción del producto aldólico. Se realizaron 4 experimentos empleando las tioureas **38**, (R) -39a y (S) -39b como co-catalizadores, los resultados se presentan en la tabla 9. Se puede notar que al utilizar la (R) -prolina como organocatalizador en las reacciones aldólicas se obtienen rendimientos similares, en este caso, lo más relevante es la inversión de la configuración del enantiómero de mayor proporción, el cual presenta la configuración *S*. Analizando los resultados, podemos concluir que la prolina es el factor clave en la estereoinducción de la reacción.

Tabla 9. Estudios del efecto de la configuración de la prolina en la reacción aldólica.



Experimento	Condiciones		T °C	Rendimiento ^b %	ee ^c %	Configuración
	(R)-prolina (eq.)	Tiourea (eq.)				
1 ^a	0.2	38 0.2	0	86	70	S
2	0.2	38 0.2	-10	56	72	S
3	0.05	(R)-39a 0.05	0	67	68	S
4	0.05	(S)-39b 0.05	0	78	61	S

Condiciones Estándar: [a] 0.1 mmol de (R)-prolina y 0.1 mmol de la tiourea **38** se agregaron en 2 mL de acetona (**41**) y se mantuvo en agitación durante 2 h a 0 °C. Posteriormente se adicionaron 0.5 mmol de aldehído **42**. [b] Rendimiento del producto puro aislado. [c] Determinado por HPLC con una fase estacionaria quiral del producto puro aislado.

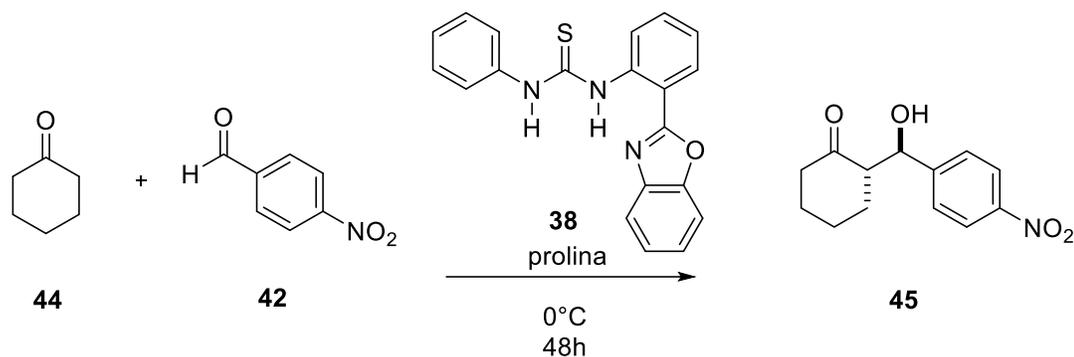
4.4.2 Alcance de la actividad catalítica de los organocatalizadores

Las propiedades de un catalizador para actuar mediante protección estérica o mediante la coordinación con un reactivo se conocen desde hace mucho tiempo a partir de reacciones estereoselectivas en sustratos cíclicos. De acuerdo a los resultados obtenidos con la metodología estudiada, se planteó la posibilidad de llevar a cabo reacciones aldólicas catalizadas por el sistema prolina-tiourea con la ciclohexanona (**44**) como sustrato.

El alcance del sistema catalítico se examinó bajo las condiciones óptimas encontradas en la reacción aldólica con acetona (**41**). Por lo tanto, se probó una mezcla equimolar de prolina y de la tiourea **38** como catalizadores en la reacción aldólica asimétrica entre la ciclohexanona (**44**) y 4-nitrobenzaldehído (**42**).

En los resultados mostrados en la tabla 10 se observa que la eficiencia del sistema catalítico se mantiene obteniendo rendimientos elevados, además se encontró alta diastereoselectividad de hasta 93:7 cuando se utilizó la (*S*)-prolina en el experimento 1. Cabe señalar, que los diastereoisómeros *anti* y *syn* del producto **46** fueron separados fácilmente mediante columna cromatográfica. De este modo, se confirma la importancia de la (*S*)-prolina en la estereoinducción de la reacción; en el experimento 2 se utilizó (*R*)-prolina y se obtuvo el diastereoisómero *anti* con configuración (*2R*, *1'S*), en cambio, al usar la (*S*)-prolina el diastereoisómero mayoritario es el que presenta la configuración (*2S*, *1'R*).^{iv}

Tabla 10. Condensación aldólica de la ciclohexanona (44**) con 4-nitrobenzaldehído (**42**).**



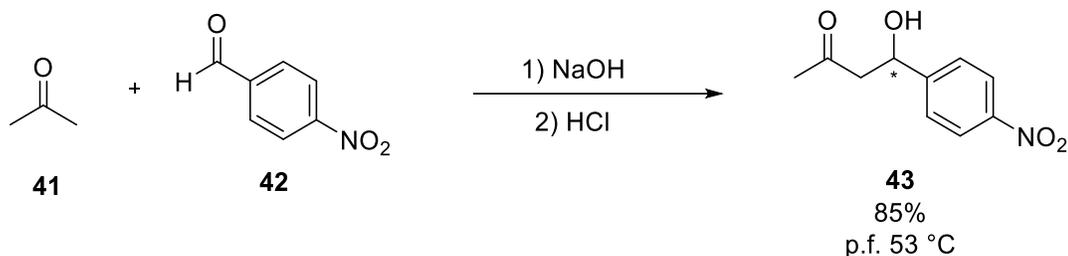
Experimento	Condiciones		Rendimiento ^b %	<i>anti/syn</i> ^c	<i>ee</i> ^d %
	Prolina (eq.)	Tiourea 38 (eq.)			
1 ^a	(<i>S</i>)-0.2	0.2	89	93:7	96 (<i>2S,1'R</i>)
2	(<i>R</i>)-0.2	0.2	92	86:14	90 (<i>2R,1'S</i>)

Condiciones Estándar: [a] 0.1 mmol de (*S*)-prolina y 0.1 mmol de la tiourea **38** se agregaron en 0.06 mL de ciclohexanona (**44**) y se mantuvo en agitación durante 2 h a 0 °C. Posteriormente se adicionaron 0.5 mmol de aldehído **42**. [b] Rendimiento del producto puro aislado. [c] Determinado por RMN ¹H del crudo de reacción. [d] Determinado por HPLC con una fase estacionaria quiral del producto puro aislado.

^{iv} Para la determinación de la configuración absoluta del producto **43** véase página 51.

4.4.3 Determinación de la configuración absoluta del producto 43

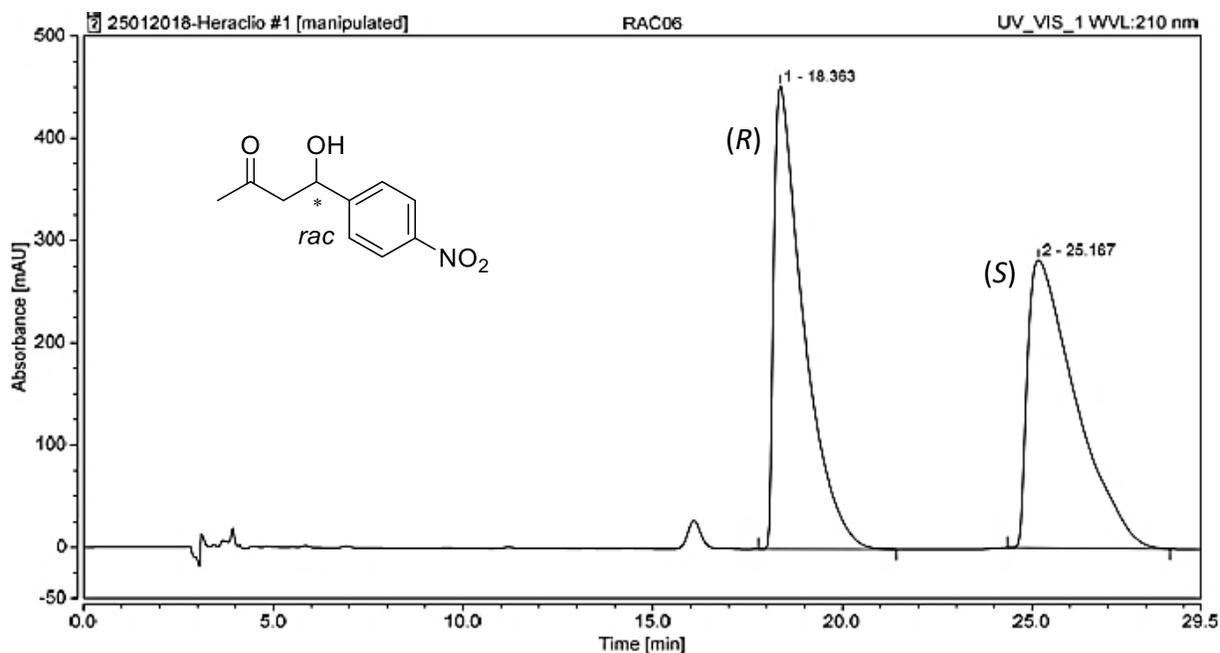
Para determinar el exceso enantiomérico, primero se realizó la síntesis de la mezcla racémica del compuesto **43** como se muestra en el esquema 20.



Esquema 20. Síntesis de la mezcla racémica del compuesto **43**.

A continuación, se llevó a cabo el análisis de las muestras por cromatografía HPLC en una columna quiral Diacel Chiralpak AS-H, se utilizaron las condiciones de fase normal utilizando una mezcla hexano/isopropanol 80:20 como eluyente a un flujo de 1 mL/min y detector UV-VIS con longitud de onda de 210 nm.

La configuración absoluta de los productos se asignó por comparación de los tiempos de retención en estudios de HPLC que han sido reportados utilizando condiciones similares.¹⁵ El primer cromatograma obtenido fue de la mezcla racémica del compuesto **43**, como se muestra en la figura 19, se puede observar un pico a 18.4 min que corresponde al enantiómero con la configuración (*R*), el enantiómero (*S*) se observa a 25 minutos.

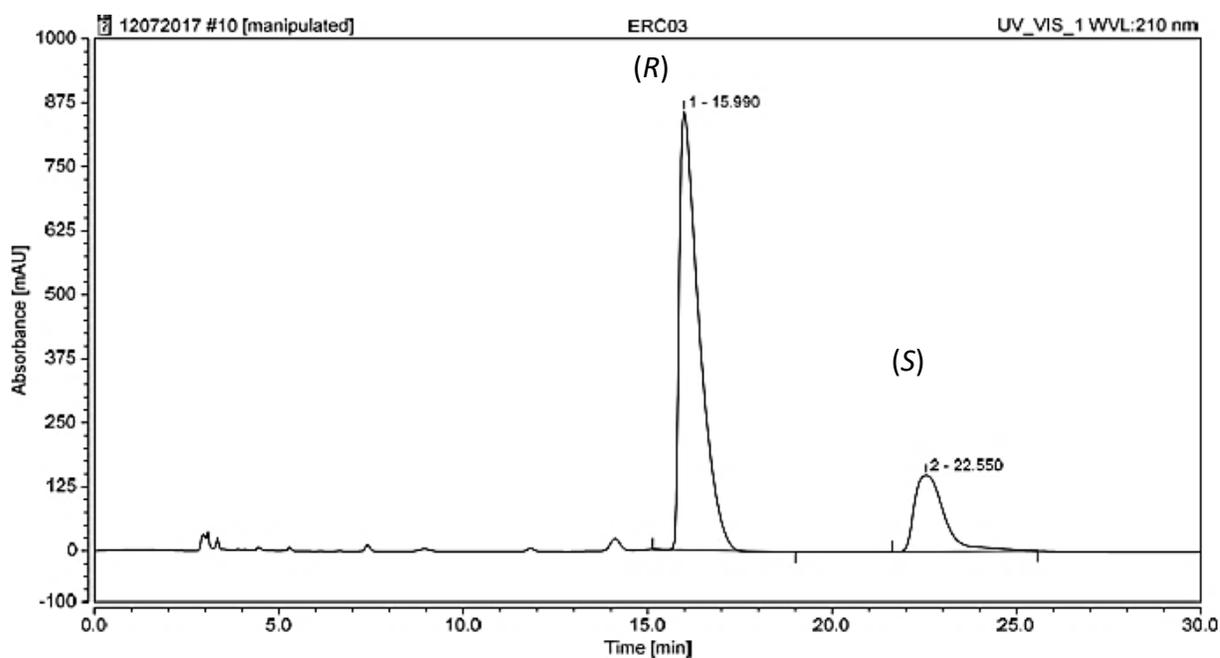


Señal	Tiempo de retención (min)	Área relativa %	ee
1	18.363	49.82	
2	25.167	50.18	-

Figura 19. Cromatograma de la mezcla racémica del compuesto **43**.

De acuerdo a los primeros resultados, en todos los casos el enantiómero en mayor proporción del producto **43** presenta la configuración *R*, tomando en cuenta lo descrito en la literatura¹⁵ y la rotación óptica experimental medida.

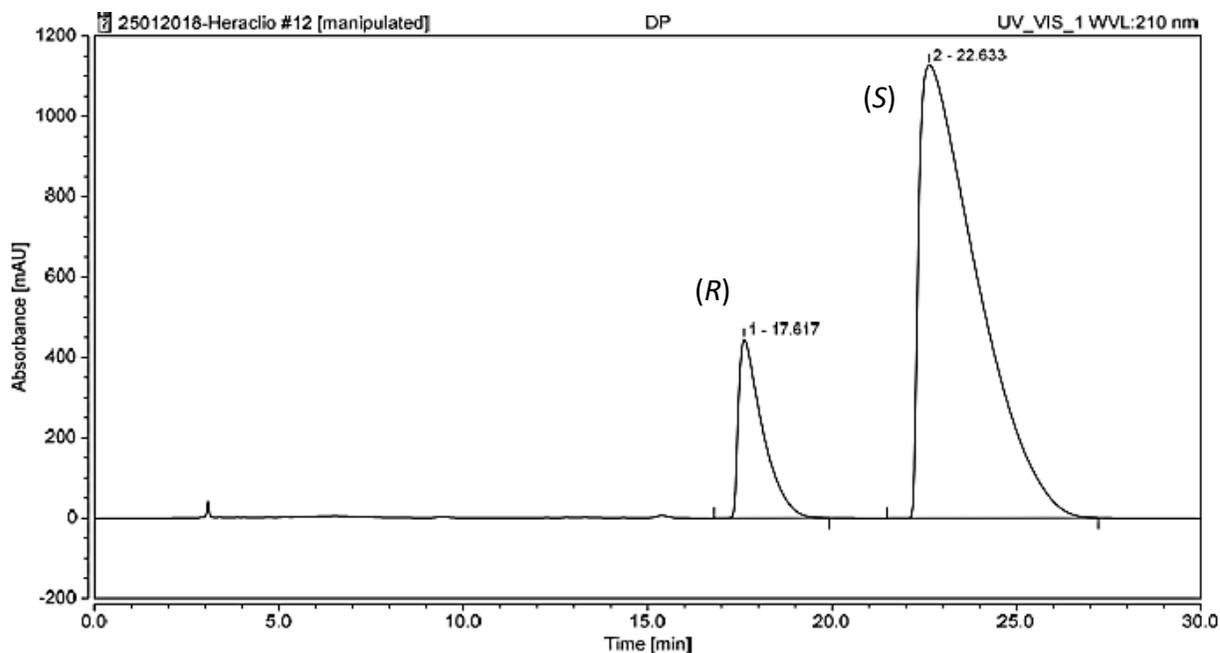
A manera de ejemplo en la figura 20 se presenta el cromatograma que corresponde al experimento 4, tabla 5, donde se obtuvo un exceso enantiomérico del 58%, en el cromatograma se aprecian las dos señales de los enantiómeros, a 15.99 y 22.55 minutos, el primer pico corresponde al enantiómero que presenta la configuración *R*.



Señal	Tiempo de retención (min)	Área relativa %	ee %
1	15.990	79.15	58
2	22.550	20.85	

Figura 20. Cromatograma del compuesto **43** obtenido del experimento 4 de la tabla 5.

Quando se realizó la reacción utilizando (*R*)-prolina, se puede observar que el pico en 22.63 minutos presenta la mayor área bajo la curva; y corresponde al enantiómero del compuesto **43** que presenta la configuración (*S*) (Figura 21).



Señal	Tiempo de retención (min)	Área relativa %	ee %
1	17.61	14.00	72
2	22.63	86.00	

Figura 21. Cromatograma del compuesto **43** obtenido del obtenido del experimento 1 de la tabla 8.

4.4.4 Determinación de la diastereoselectividad y configuración absoluta del producto

45

La diastereoselectividad del producto **45** de la reacción aldólica entre la ciclohexanona (**44**) y 4-nitrobenzaldehído (**42**) se determinó mediante RMN de ^1H en CDCl_3 de una muestra obtenida del crudo de reacción, tomando como referencia lo reportado en la literatura para establecer la relación *anti/syn*.³³

En la figura 22 se muestra una parte de los espectros de RMN de ^1H de los experimentos 1 y 2 de la tabla 9. En el espectro A en donde se utilizó la (*S*)-prolina como organocatalizador se integraron las señales que corresponden al CH del carbinol observando que la señal a 5.42 ppm pertenece a los diastereoisómeros *syn* e integra para 1.0, mientras que la señal en aproximadamente 4.88 ppm que corresponde a los diastereoisómeros *anti* integra para 14.03; obteniendo una diastereoselectividad de 93:7 *anti/syn*. De igual manera, al utilizar (*R*)-prolina como organocatalizador se obtuvo una diastereoselectividad de 84:16 *anti/syn* (Espectro B).

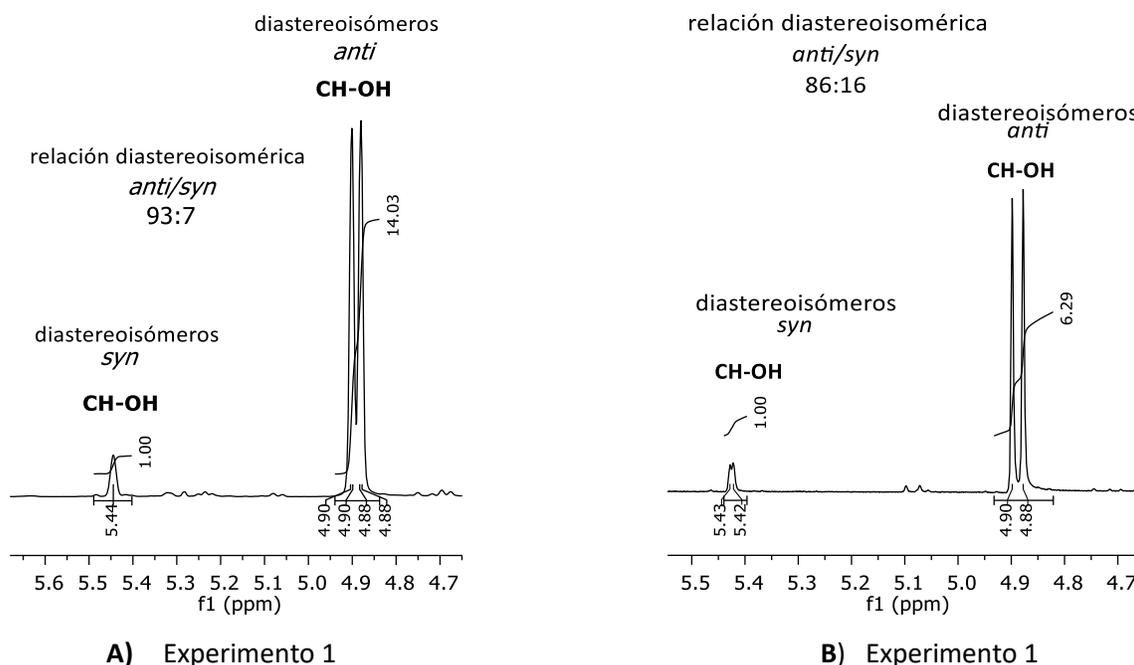
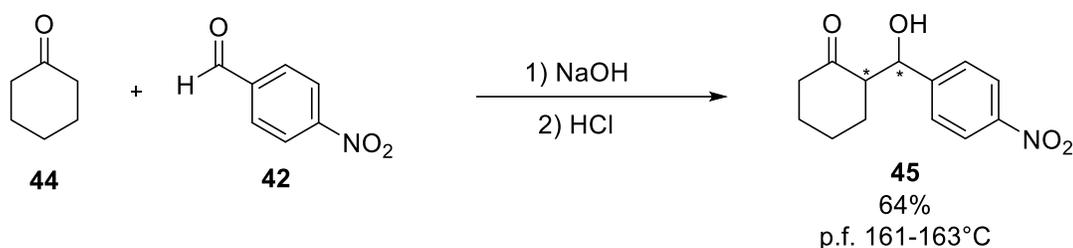


Figura 22. Espectros de RMN de ^1H del crudo del producto aldólico para la determinación de las relaciones diastereoméricas. A) Experimento 1 con (*S*)-prolina. B) Experimento 2 con (*R*)-prolina.

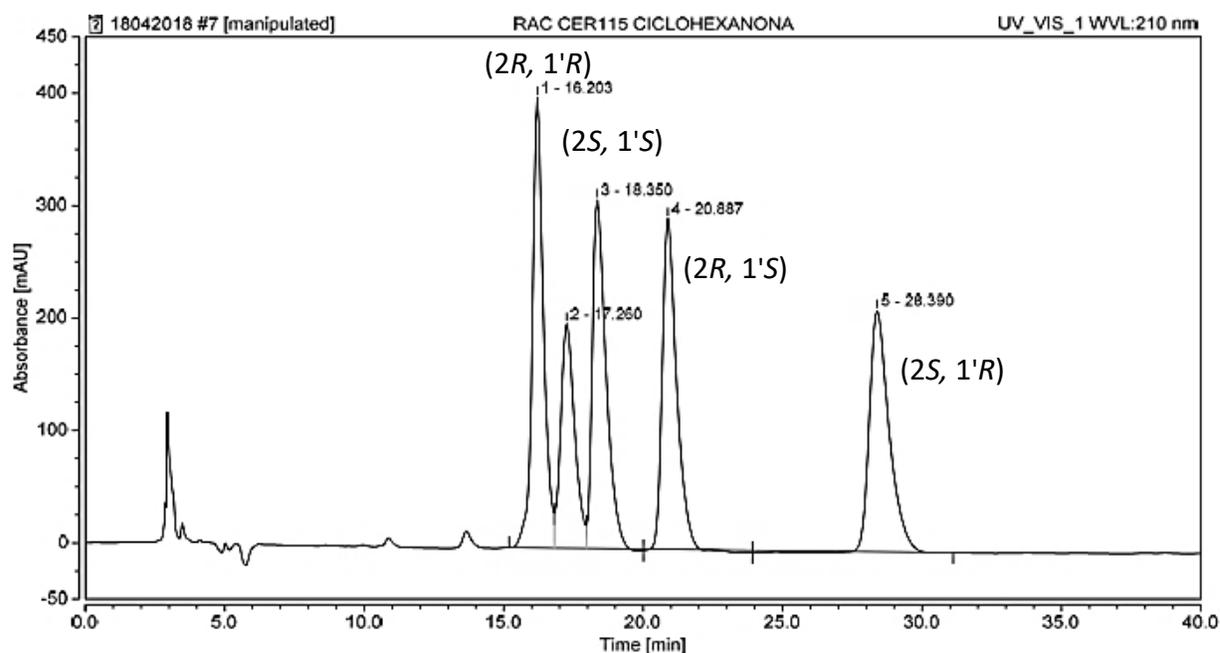
En la representación de relaciones estereoquímicas, *anti* significa 'en lados opuestos' de un plano de referencia, en contraste, *syn* significa 'en el mismo lado'. Cuando dos sustituyentes de átomos unidos por un enlace simple, son *anti* si el ángulo de torsión (ángulo diedro) entre los enlaces a los sustituyentes es mayor que 90° , o *syn* si es menor que 90° . Se hace una distinción adicional entre *antiperiplanar*, *sinperiplanar*, *anticlinal* y *sinclinal* (ver página 19).

Asimismo, el exceso enantiomérico del producto de la reacción aldólica entre la ciclohexanona (**44**) y 4-nitrobenzaldehído (**42**) se determinó mediante cromatografía HPLC. Para esto, fue necesario llevar a cabo la síntesis de la mezcla racémica del compuesto **45** como se muestra en el esquema 18.



Esquema 18. Síntesis de la mezcla racémica del compuesto 2-(hidroxi-4-(4-nitrofenil)metil)ciclohexan-1-ona **45**.

Posteriormente, se realizó el análisis de las muestras por cromatografía HPLC en una columna Diacel Chiralpak AD-H empleando condiciones de fase normal y utilizando como eluyente una mezcla de hexano/isopropanol 90:10 a un flujo de 1 mL/min y un detector UV-VIS con longitud de onda de 210 nm. En la figura 23 se muestra el cromatograma de la mezcla racémica del compuesto **45**, en la figura se indican las 4 señales correspondientes a los 4 diastereoisómeros que se asignaron mediante comparación con datos de HPLC descritos en la literatura.¹⁵



Señal	Tiempo de retención (min)	Área relativa %
1	16.20	22.72
2	17.26	14.18
3	18.35	21.35
4	20.88	20.94
5	28.39	20.81

Figura 23. Cromatograma de la mezcla racémica del compuesto **45**.

En los cromatogramas de la figura 24 se muestra la enantioselectividad obtenida en los experimentos de la tabla 9. En la reacción donde se empleó la (*S*)-prolina el diastereoisómero favorecido es el que presenta la configuración (*2S*, *1'R*) con *ee* del 96% (Cromatograma A, Figura 24), mientras que al utilizar la (*R*)-prolina el diastereoisómero con *ee* del 90% es el de configuración (*2R*, *1'S*) (Cromatograma B, Figura 24).

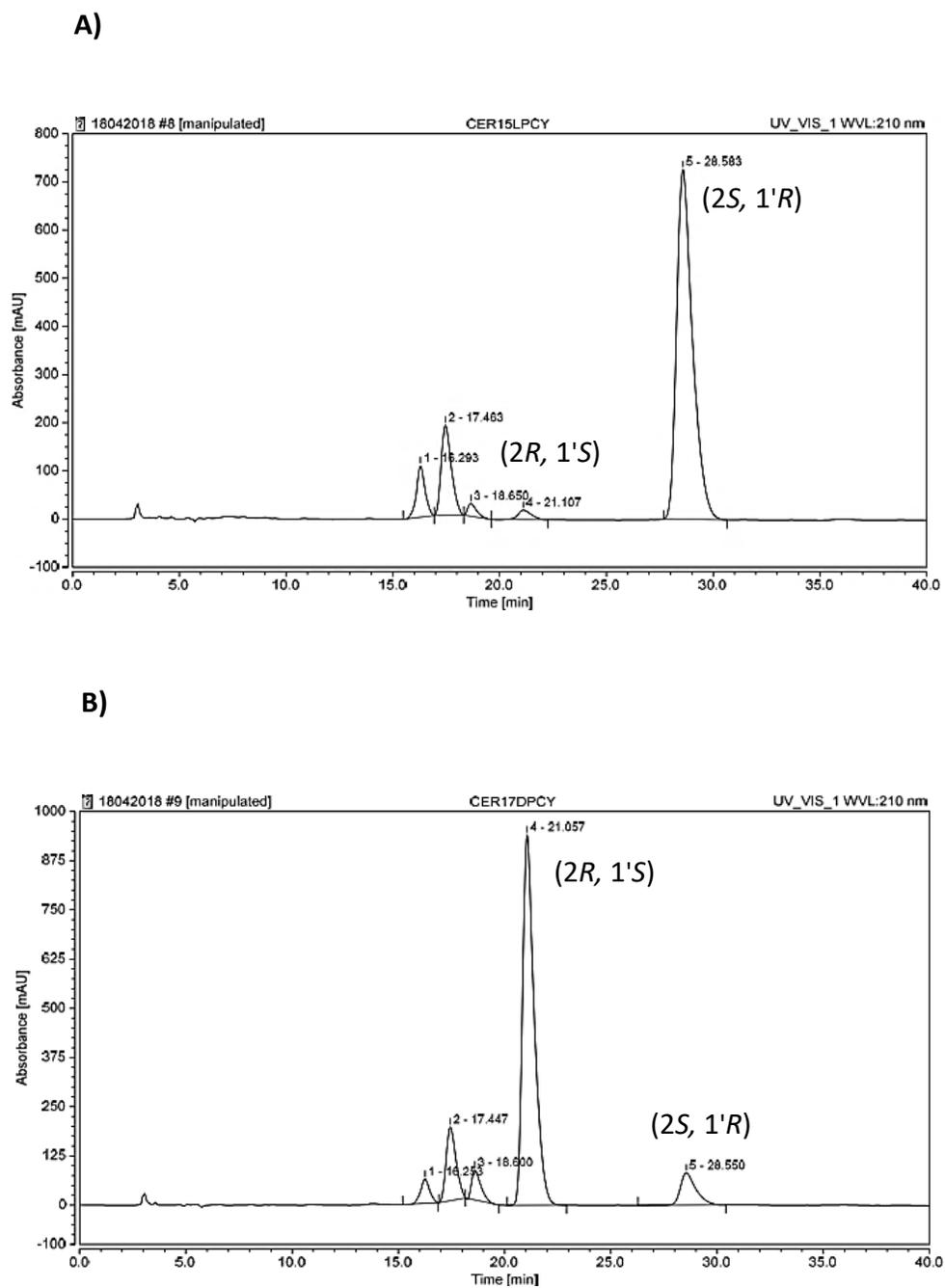


Figura 24. Cromatograma del compuesto **45** obtenido de la reacción aldólica entre la ciclohexanona y 4-nitrobenzaldehído (**42**). **A)** Experimento 1 con (*S*)-prolina. **B)** Experimento 2 con (*R*)-prolina

4.5 Propuesta de la estructura supramolecular prolina-tiourea responsable de la estereoselectividad.

En la búsqueda de un proceso de bajo costo, ecológico y que sea fácilmente escalable, se decidió evitar el uso de cualquier disolvente orgánico, utilizando un exceso moderado de cetona, la cual actúa a su vez como reactivo y como medio de reacción.⁵¹ Bajo estas condiciones se propone que la tiourea **38** puede interactuar a través de enlaces de hidrógeno con el carboxilato de la (*S*)-prolina (modelo **A**, Figura 25), al igual que con el carbonilo de la cetona (modelo **B**, Figura 25), y/o el aldehído aromático (modelo **C**, Figura 25).

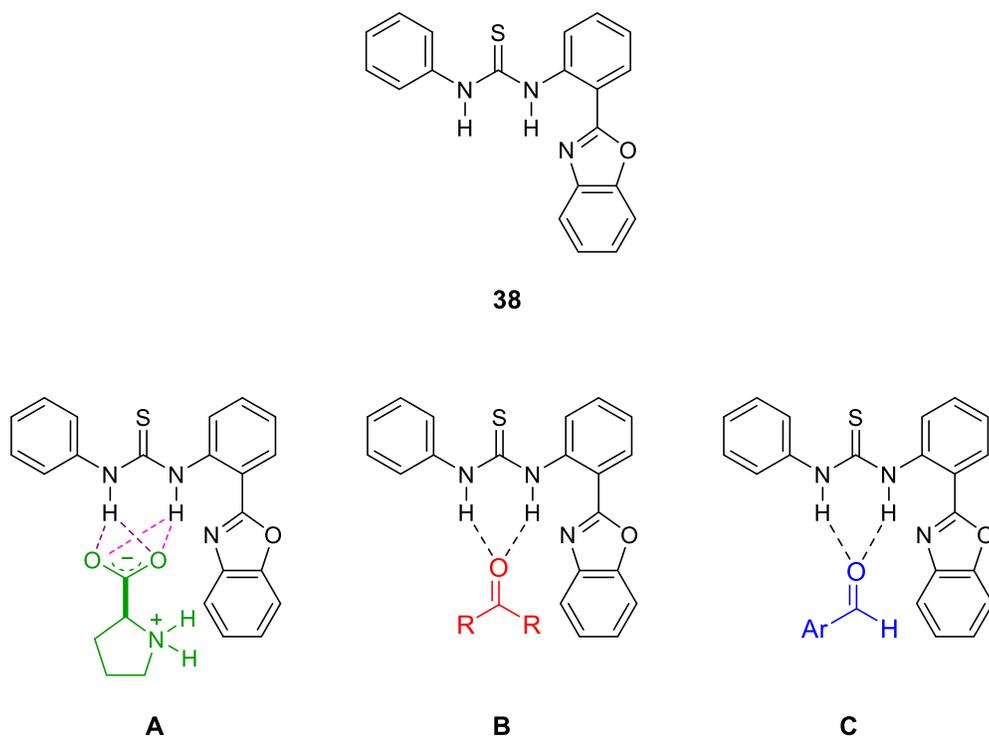


Figura 25. Posibles interacciones de la tiourea **38** con el grupo carboxilato de la (*S*)-prolina **A**, con la cetona **B** y con el aldehído aromático **C**.

De acuerdo con el modelo **A**, el complejo supramolecular [prolina-tiourea] podría aumentar considerablemente el volumen del aminoácido, y por lo tanto es de esperar que también modifique el comportamiento químico, todo esto posibilitado por el hecho de que la prolina en disolventes orgánicos neutros se encuentra en su forma de zwitterión. Por otro lado, los modos de interacción en **B** y **C** incrementan la reactividad, por medio de enlaces de hidrógeno, de la cetona y el aldehído al favorecer su carácter electrofílico. En una situación ideal, las interacciones **A-C** podrían, en principio, modular la reactividad y selectividad de la prolina en la reacción aldólica.

Por lo mencionado anteriormente, se propuso examinar a través de RMN de ^1H las interacciones de enlace por puente de hidrogeno entre la (*S*)-prolina y la tiourea **38**. Inicialmente, se realizaron experimentos de la (*S*)-prolina y la tiourea **38** por separado a una concentración de 0.1 M en CDCl_3 , los espectros obtenidos de RMN de ^1H se muestran en la figura 27 (Espectros A y B). Para comprobar el efecto que tendría la adición de la (*S*)-prolina, se preparó una mezcla incluyendo en este caso la tiourea **38** y la (*S*)-prolina, ambas especies con una concentración de 0.1 M en cloroformo deuterado (Figura 26, espectro C). De esta forma, se puede observar cómo después de la adición de la (*S*)-prolina la señal de los protones N-H de la tiourea **38** en el espectro de RMN de ^1H aparece a frecuencias más bajas, obteniendo un desplazamiento de $\Delta\delta = 0.12$ ppm, tal y como se muestra en la figura 26 (Espectro C). En este último espectro se observa, de igual modo, la aparición de señales de resonancia atribuibles a la (*S*)-prolina. En este sentido, es importante señalar que estos experimentos mostraron que la solubilidad de la (*S*)-prolina en cloroformo se incrementa con la presencia de la tiourea **38**.

De acuerdo a las interacciones propuestas en el modelo **A** de la figura 25 y a los datos de RMN que confirman la existencia del complejo prolina-tiourea, se determinó que la interacción del complejo prolina-tiourea existe solamente con uno de los hidrogenos NH de la tiourea para formar el enlace por puente de hidrógeno con el grupo carboxilato de la prolina como se muestra en el modelo **A'** de la figura 27.

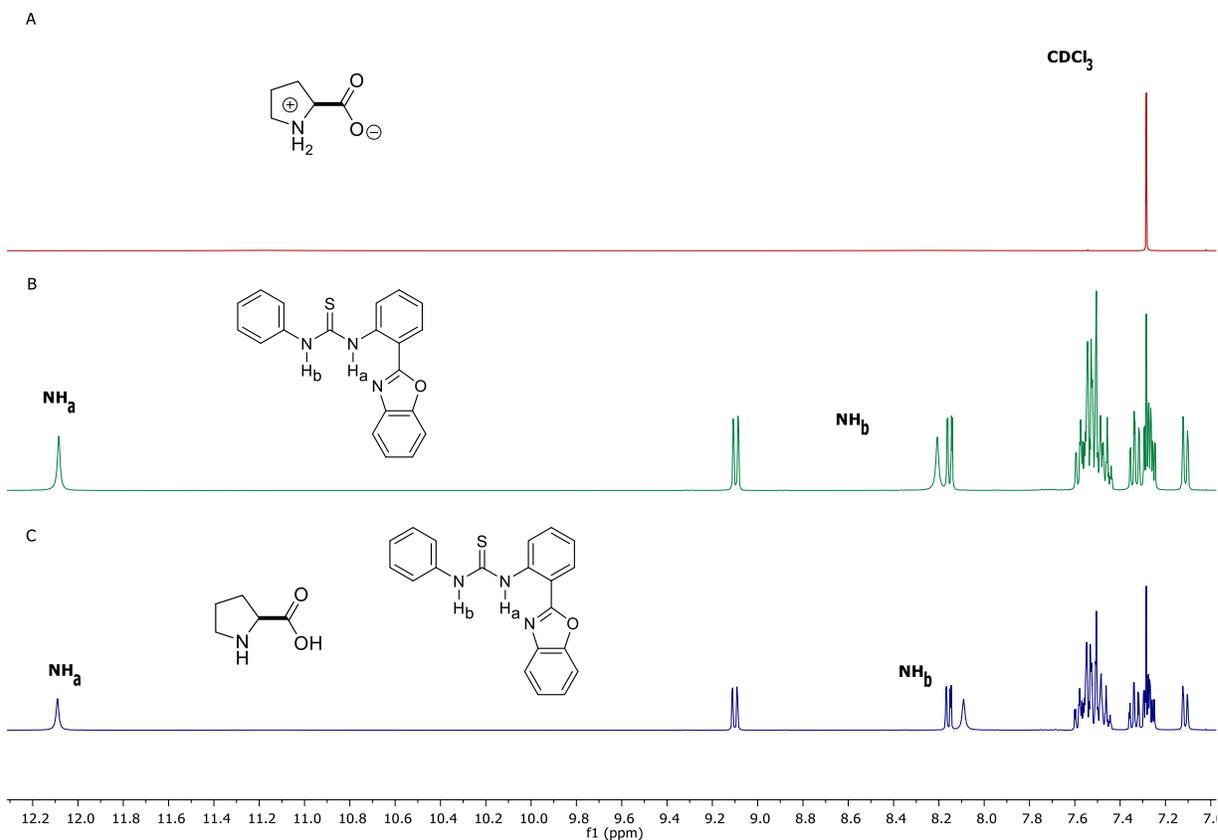
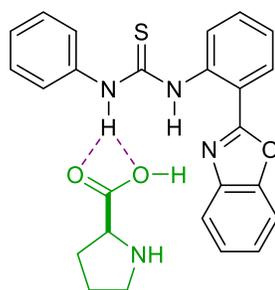


Figura 26. Espectros apilados de RMN de ¹H de A) (*S*)-prolina [0.1 M]. B) tiourea **38** [0.1 M] C) tiourea **38** [0.1 M] con la adición (*S*)-prolina [0.1 M].^v



A'

Figura 27. Interacciones de la tiourea **38** con el grupo carboxilato de la (*S*)-prolina **A'**.

^v Condiciones Estándar: [A] 0.05 mmol de (*S*)-prolina en 0.5 mL de CDCl₃. [B] 0.05 mmol de la tiourea **38** en 0.5 mL de CDCl₃. [C] 0.05 mmol de (*S*)-prolina y 0.05 mmol de la tiourea **38** en 0.5 mL de CDCl₃.

A partir de experimentos de RMN de ^1H en CDCl_3 , se obtuvo cierta información sobre la naturaleza de la especie de [prolina-tiourea]. Para corroborar que la interacción se lleva a cabo entre el grupo carboxilato y los hidrógenos N-H de la tiourea **38** derivada de 2-(2' aminofenil)benzoxazol, se realizó el experimento de RMN de ^1H entre la tiourea **38** y Boc-(S)-prolina con la finalidad de favorecer la interacción del grupo carboxilato.

La interacción de la tiourea **38** con Boc-(S)-prolina fue evaluado mediante 4 experimentos de RMN de ^1H , en el primero de ellos se colocó la tiourea **38** a una concentración de 0.1 M en 0.5 mL de CDCl_3 . Para los siguientes experimentos se fue agregando 0.5 eq. de Boc-(S)-prolina como se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Metodología para los experimentos de RMN de ^1H con Boc-(S)-prolina en CDCl_3



	Tiourea 38 [M]	N-Cbz-(S)-prolina [M]
Experimento 1	0.1	-
Experimento 2	0.1	0.05
Experimento 3	0.1	0.1
Experimento 4	0.1	0.15

Los espectros de RMN de ^1H de la figura 29 muestran que el desplazamiento inicial del protón NH_b de la tiourea **38** fue de 8.22 ppm; después de la adición de Boc-(S)-prolina los protones NH_b del grupo tiourea mostraron un desplazamiento a mayor frecuencia con un $\Delta\delta = 0.3$ ppm cuando se tiene la misma concentración de ambas especies (Tabla 11, experimento 3), estos resultados confirman las interacciones que están presentes en la formación del complejo prolina-tiourea (Figura 28).

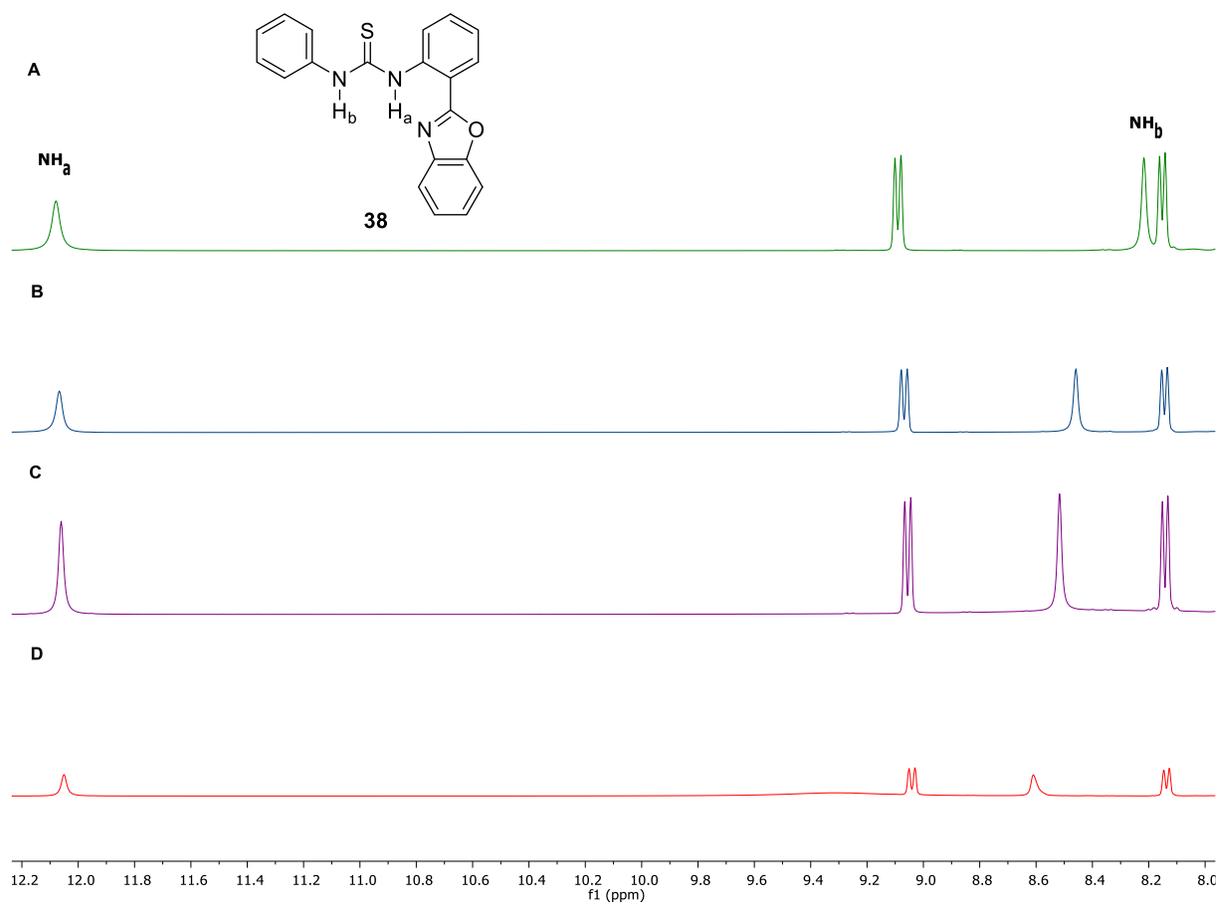


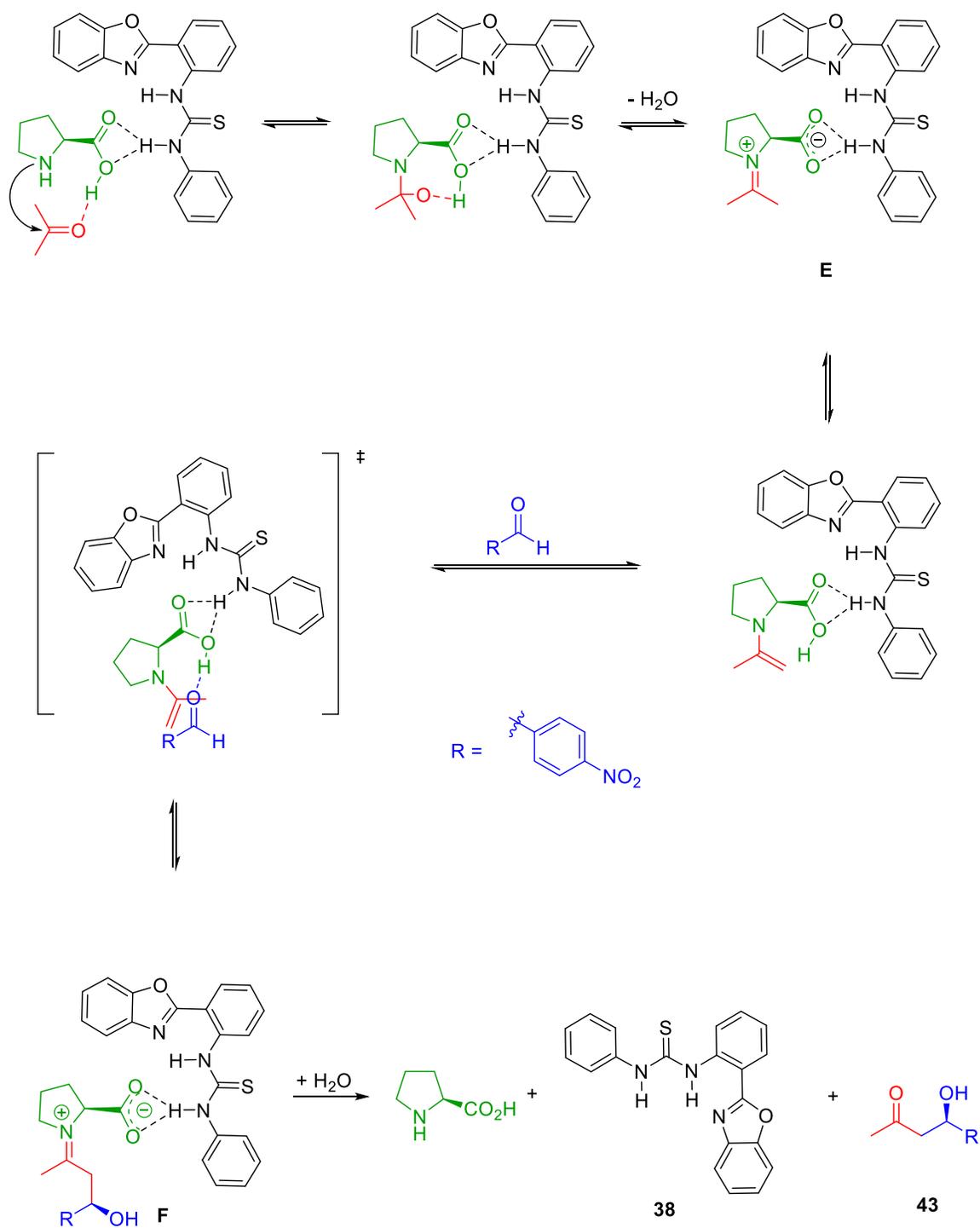
Figura 28. Espectros apilados de RMN de ^1H de la tiourea **38** con la adición de Boc-(S)-prolina
 A) tiourea **38**. B) tiourea **38**- Boc-(S)-prolina 1:0.5 C) tiourea **38**- Boc-(S)-prolina 1:1
 D) tiourea **38**-Boc-(S)-prolina, 1:1.5.

Tabla 11. Desplazamientos de los hidrógenos NH de la tiourea **38**

	NH_b	$\Delta\delta \text{NH}_b$	NH_a	$\Delta\delta \text{NH}_a$
Experimento 1	8.22	-	12.08	-
Experimento 2	8.46	0.24	12.07	0.01
Experimento 3	8.52	0.30	12.06	0.02
Experimento 4	8.61	0.39	12.05	0.03

Los datos espectroscópicos indican una interacción específica entre la (*S*)-prolina y la tiourea **38**, donde la señal de los protones N-H de la tiourea sufrió un cambio debido a las interacciones dominantes de enlaces de hidrógeno en el complejo, lo cual podría funcionar para proporcionar una reacción enantioselectiva.

De forma general, el mecanismo de la reacción aldólica asimétrica mostrado en el esquema 18 corresponde a un ciclo catalítico típico de las reacciones de aminocatálisis. Tras la formación del intermediario tipo enamina **E**, este ataca al correspondiente aldehído aromático formándose el enlace carbono-carbono que da lugar al intermediario **F**. Tras la hidrólisis en el medio de reacción se recupera el organocatalizador y se obtiene el producto final. Aunque este es el mecanismo general aceptado para este tipo de reacciones, es difícil postular en que puntos del mismo la tiourea **38** participa activamente en la reacción, con los estudios realizados por RMN de ^1H , se propone que si está presente la interacción entre la (*S*)-prolina y la tiourea **38**.



Esquema 18. Propuesta mecánica de la reacción aldólica.

Por lo tanto, el estado de transición propuesto en la figura 27 parece ser el más adecuado, en este se pueden observar las interacciones mediante enlaces por puente de hidrógeno entre el grupo carboxilato de la (*S*)-prolina y los hidrogenos NH de la tiourea **38**, que además modifica las propiedades de solubilidad y reactividad de la (*S*)-prolina permitiendo mejorar la selectividad de la reacción.

Como ya ha sido propuesto por otros autores,⁵³ la estereoquímica resultante de la reacción puede ser explicada considerando que ésta ocurre a través de un estado de transición tipo Zimmerman-Traxler.⁵⁴ Por lo tanto, la formación de un complejo equimolar (estequiometría 1:1) entre la tiourea **38** y la (*S*)-prolina presente en solución estabiliza el estado de transición (Figura 29) que conduce a los aldoles con la estereoquímica observada.

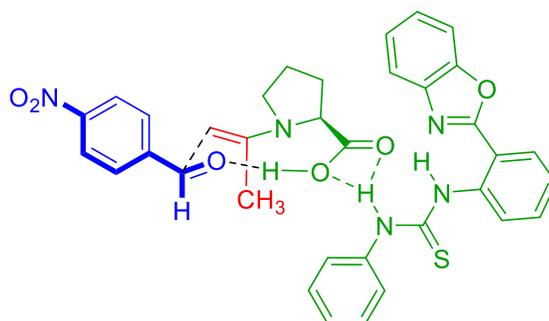


Figura 29. Estado de transición propuesto de la reacción aldólica catalizada por (*S*)-prolina y la tiourea **38**.

La formación del complejo supramolecular [prolina-tiourea] (Figura 26, modelo **A**), aumenta la solubilidad de la (*S*)-prolina, favoreciendo así su reactividad, tal y como se ha demostrado en el experimento de RMN de ^1H en la figura 27 (Espectro C). Aun dando por validez la hipótesis mecanística, algunos puntos tales como el papel de la tiourea **38** en el mecanismo de reacción no ha sido esclarecida del todo y son objeto de investigación en nuestro laboratorio en la actualidad.

5. Conclusiones

Se llevó a cabo la síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol mediante la reacción de anhídrido isatoico con 2-aminofenol en presencia de $ZnCl_2$ como catalizador y xileno como disolvente con un rendimiento moderado.

Se aplicaron dos metodologías previamente descritas para preparar los isotiocianatos **34**, **36a** y **36b**, la metodología que utiliza DMC como agente desulfurante fue más eficiente que la metodología que utiliza cloruro de tosilo.

Se describió la síntesis de tioureas a partir de la reacción de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol **33** con isotiocianatos. La tiourea **38** se preparó con fenilisotiocianato, las tioureas quirales (**R**)-**39a** y (**S**)-**39b** se prepararon a partir de los isotiocianatos (**R**)-**36a** y (**S**)-**36b** derivados de la (**R**)- y (**S**)-feniletilamina respectivamente; observándose que en estado sólido las tioureas (**R**)-**39a** y (**S**)-**39b** presenta una conformación *anti:anti* de los hidrogenos en relación con el enlace C=S.

Las tioureas **38**, (**R**)-**39a** y (**S**)-**39b** se evaluaron como co-catalizadores con (**S**)-prolina en las reacciones aldólicas asimétricas, observando que la configuración de las tioureas (**R**)-**39a** y (**S**)-**39b** no tiene efecto en la reactividad y selectividad de la reacción.

Los excesos enantioméricos fueron determinados mediante cromatografía de HPLC observando que la enantioselectividad es alta.

Se encontró que el posible complejo de prolina-tiourea puede catalizar reacciones aldólicas con altas diastereo- y enantioselectividades. Esto demuestra claramente el beneficio de las tioureas derivadas de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (**33**) sobre la reactividad y selectividad, incluso en un medio de reacción sin disolvente.

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , en algunos casos con experimentos de dos dimensiones COSY, y espectroscopia vibracional.

Para los compuestos **(R)-39a** y **(S)-39b** fue posible realizar el estudio mediante difracción de rayos-X de monocristal que proporcione información de los conformeros de las tioureas en estado sólido.

6. Parte Experimental

6.1 Instrumentación y reactivos

Los reactivos iniciales fueron adquiridos de Sigma-Aldrich. Los disolventes empleados en las reacciones se utilizaron sin tratamiento previo.

El avance de reacción se determinó por medio de cromatografía en capa fina en cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 F₂₅₄, espesor 0.2 mm, utilizando como revelador una lámpara de UV con longitud de onda de 254 nm. La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando columnas empacadas con gel de sílice Fluka tamaño de partícula 0.04-0.063 mm (200-400 Mesh ASTM)

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, experimentos de dos dimensiones COSY, fueron obtenidos en un equipo Bruker de 400 MHz utilizando como referencia la señal de cloroformo deuterado (CDCl₃) a 7.26 ppm y TMS como estándar interno. Los desplazamientos químicos se encuentran en partes por millón respecto al TMS, y las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz).

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR- Perkin-Elmer System 2000 en pastillas de KBr para todos los compuestos. El análisis elemental fue obtenido en un equipo Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Büchi Melting Point B-540 utilizando tubos capilares abiertos.

Las rotaciones ópticas fueron medidas en un polarímetro Perkin-Elmer 341 utilizando la línea D del espectro de emisión del sodio (589 nm) y reportada de la siguiente manera: = (c: g/100 mL, solvente).

Los datos de espectrometría de masas de alta resolución se registraron en un espectrómetro de masas Waters IM/MS/MS modelo Maldi en condiciones de inyección directa con detector Synapt G2-Si (Q-TOF) y monitoreo de iones de 50–1000 m/z con disociación inducida por colisión (CID) utilizando la leucina-encefalina como compuesto de referencia.

La determinación estructural de rayos -X de monocristal se realizó utilizando un difractor Gemini de Agilent, con detector Atlas usando radiación de cobre, Cu K α ($\lambda = 1.54184$) y Mo K α ($\lambda = 0.71073$), la correlación e integración de datos se llevó a cabo utilizando los paquetes de software CryAlisPro. La solución y el refinamiento de la estructura se efectuó en el programa Olex 2 v1.2 empleando métodos directos y refinados por mínimos cuadrados. Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno fueron calculados geoméricamente.

Los cromatogramas se adquirieron en un equipo Dionex HPLC Ultimate 3000 con detector UV/Visible con matriz de diodos a 210 y 254 nm.

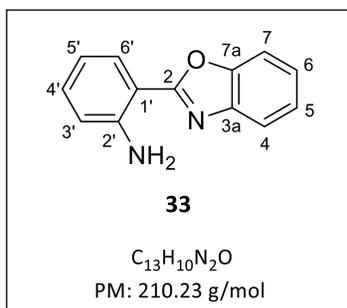
Los productos aldólicos han sido reportados, los datos espectroscópicos correlacionan con los descritos en la literatura. En particular, las señales de RMN de ^1H de los productos crudos y los cromatogramas se asignaron de acuerdo con esos informes, así como para determinar las relaciones diastereoméricas y enantioméricas.¹⁵

6.2 Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol

Metodología general

En un matraz balón de 100 mL, provisto de una barra magnética, se disolvió 1 eq. (500 mg, 3.0 mmol) de anhídrido isatoico (**31**) en 15 mL de *m*-xileno, la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó 1.2 eq. del 2-aminofenol (**32**) y 0.030 mL de ZnCl₂ anhidro (1 M en éter) como catalizador. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida, el producto obtenido se disolvió en 7.5 mL de diclorometano y se lavó con 10 mL de una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto obtenido fue purificado por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano-etilacetato (8:2).

6.2.1 Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (**33**)



De acuerdo al procedimiento general, se colocaron 500 mg (3.0 mmol) de anhídrido isatoico (**31**) y 390 mg (3.6 mmol) de 2-aminofenol (**32**) obteniéndose 250 mg (40% de rendimiento) del compuesto **33** como un sólido blanco con punto de fusión de 107-108 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8.08 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-6'), 7.73 (m, 1H, H-4), 7.57 (m, 1H, H-7), 7.35 (m, 2H, H-5, H-6), 7.28 (m, 1H, H-4'), 6.79 (m, 2H, H-5', H-3'), 6.20 (s, 2H, NH₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 163.2 (C-2), 149.3 (C-7a), 147.9 (C-2'), 141.9 (C-3a), 132.5 (C-4'), 128.8 (C-6'), 124.8 (C-5), 124.4 (C-6), 119.4 (C-4), 116.9 (C-5'), 116.4 (C-3'), 110.4 (C-7), 108.8 (C-1').

IR ν_{max} (KBr), cm⁻¹: 3424 NH₂, 3322, 3055 C-H (aromáticos), 2924, 2328, 1934, 1621 C=N, 1588 O=C=N, 1539, 1486

6.3 Síntesis de Isotiocianatos

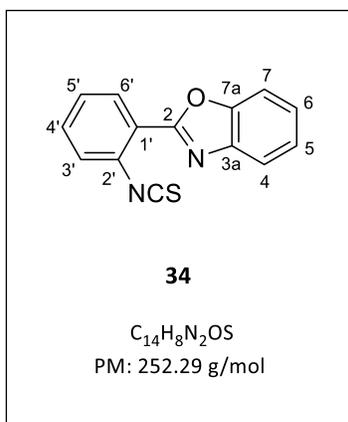
Metodología general utilizando cloruro de 2-cloro-1,3-dimetillimidazolinio (DMC)

En un matraz balón de 50 mL, provisto de una barra magnética, se colocaron 0.5 mmol de amina, 1 eq. de CS₂ y 2.38 eq. de trietilamina en 20 mL de CH₂Cl₂, la mezcla de reacción se colocó en baño de hielo y se agito durante 1 h. Posteriormente se añadió gota a gota una solución de DMC (1.2 eq.) en 10 mL de CH₂Cl₂, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la evaporación, el residuo se purificó por cromatografía en columna con una fase de hexano para proporcionar el isotiocianato.

Metodología general utilizando cloruro de tosilo

En un matraz balón de 50 mL, provisto de una barra magnética, se colocaron 11 mmol de amina y 3.3 eq. de trietilamina en 10 mL de THF, la mezcla de reacción se enfrió a baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. Mediante una jeringa se añadió gota a gota 1 eq. de CS₂ durante 30 minutos. Por último, se añadió más CS₂ (11 mmol) y Et₃N (1.8 mL, 12.1 mmol) y la reacción se agito a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente la mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo, se añadió cloruro de tosilo (2,3 g, 12,1 mmol), y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 4 h, se añadieron HCl 1 N (10 mL) y éter etílico (10 mL) a la mezcla. La mezcla se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con éter etílico (10 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío para obtener un aceite, que se hizo pasar a través de una columna cromatográfica con hexano al 100% como eluyente.

6.3.1 Preparación de 2-(2-isotiocianatofenil)benzoxazol (**34**)



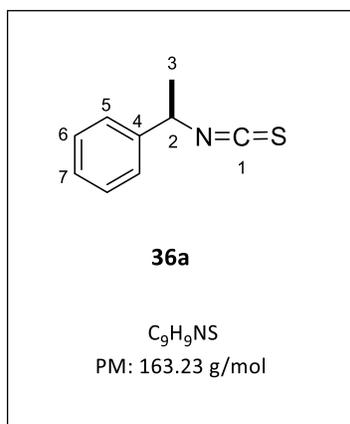
De acuerdo a la metodología utilizando DMC como agente desulfurante, se colocaron 105 mg (0.5 mmol) de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (**33**), 28 μ L (1 eq.) CS₂ y 0.16 mL (2.38 eq.) de trietilamina obteniéndose 108 mg (85% de rendimiento) del compuesto **3a** como un sólido blanco con punto de fusión de 198 °C. Cuando se utilizó TsCl como agente desulfurante, se obtuvieron 81 mg del compuesto (65% de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8.12 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, H-6'), 7.69 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.2 Hz, 1H, H-3'), 7.61 (dd, J = 6.9 Hz, J = 2.0 Hz 1H, H-4), 7.54 (dd, J = 7.1 Hz, J = 1.9 Hz, H-7), 7.50 (td, J = 7.8 Hz, J = 1.6 Hz 1H, H-4'), 7.32 (m, H-5', H-5, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 160.3 (C-2), 158.2(C-2'), 149.6 (C-7a), 141.1(C-3a), 135.7 (C-8), 132.7 (C-4'), 129.8 (C-6'), 126.1 (C-5), 126.0 (C-3'), 125.7 (C-6), 125.1 (C-5'), 119.6 (C-4), 119.4 (C-1'), 110.6 (C-7).

IR ν_{\max} (KBr), cm⁻¹: 3453, 3065, 2924, 2855, 2477, 2358, 2088, 1720, 1638, 1546, 1473, 1450, 1378.

6.3.2 Preparación (*R*)- α -metilbencilisotiocianato (**36a**)



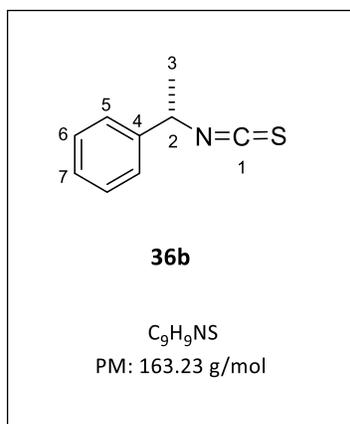
De acuerdo a la metodología establecida utilizando DMC como agente desulfurante, se colocaron 1.4 mL (11 mmol) de (*R*)-1-feniletilamina, 0.66 mL (1 eq.) de CS_2 y 1.27 mL de trietilamina, el compuesto **36a** se purificó en cromatografía por columna con hexano obteniéndose 1.44 mL (87% de rendimiento) como un aceite transparente. La rotación óptica experimental medida fue de $[\alpha]_D^{20} = -3.6^\circ$ (1, Acetona). En la literatura se ha reportado $[\alpha]_D^{20} = -4.3^\circ$ (1, Acetona).⁵⁵

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7.43 (m, 2H, H6), 7.37 (m, 3H, H5, H7), 4.95 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H2), 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 140.2 (C-1), 132.4 (C-4), 128.9 (C-5), 128.3 (C-7), 125.4 (C-5), 57.1 (C-2), 25.0 (C-3).

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} : 3088, 3065, 3032, 2983, 2934, 2865, 2572, 2088, 1802, 1750, 1602, 1598, 1585, 1495, 1453, 1375, 1345, 1322, 1305, 1276.

6.3.3 Preparación (S)- α -metilbencilisotiocianato (36b)



De acuerdo con la metodología establecida utilizando DMC como agente desulfurante, se colocaron 1.4 mL (11 mmol) de (S)-1-feniletilamina, 0.66 mL (1 eq.) de CS_2 y 1.27 mL de trietilamina, el compuesto **36a** se purificó en columna cromatográfica con hexano obteniéndose 1.44 mL (87% de rendimiento) como un aceite transparente. La rotación óptica fue de $[\alpha]_D^{20} = +12.8^\circ$ (1, Acetona). En la literatura se ha reportado $[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$ (1, Etanol).⁵⁶

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7.39 (m, 2H, H6), 7.33 (m, 3H, H5, H7), 4.91 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H2), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 140.2 (C-1), 132.3 (C-4), 128.9 (C-5), 128.3 (C-7), 125.4 (C-5), 57.1 (C-2), 25.0 (C-3).

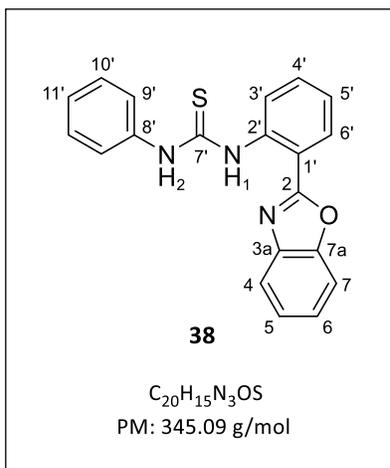
IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} : 3092, 3062, 3032, 2983, 2937, 2868, 2572, 2088, 1809, 1753, 1602, 1588, 1493, 1450, 1375, 1371, 1342, 1312, 1276.

6.4 Preparación de tioureas

Metodología general

En un matraz balón de 50 mL, provisto de una barra magnética, se colocaron 100 mg (1 eq.) de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol. Este compuesto se disolvió utilizando 5 mL de diclorometano, posteriormente se adicionaron 1.03 eq. del isotiocianato correspondiente. La solución se mantuvo en agitación durante 7 días a temperatura ambiente. Al término de ese tiempo el disolvente se evaporó a presión reducida y se obtuvo la tiourea correspondiente por cristalización.

6.4.1 Preparación de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (38)



De acuerdo a la metodología establecida, se colocaron 200 mg (1 eq.) del compuesto **33** y 0.10 mL (1.03 eq.) de fenilisotiocianato **37**. Al término de la reacción, el disolvente se evaporó y se obtuvieron 285 mg (88% de rendimiento) como un sólido cristalino con punto de fusión de 162-163 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 12.09 (s, 1H, NH₁), 9.09 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 1H, H-3'), 8.18 (s, 1H, NH₂), 8.15 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-6'), 7.62-7.43 (m, 7H, H-4', H-10', H-7, H-9', H-11'), 7.34 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H-6), 7.27 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-4).

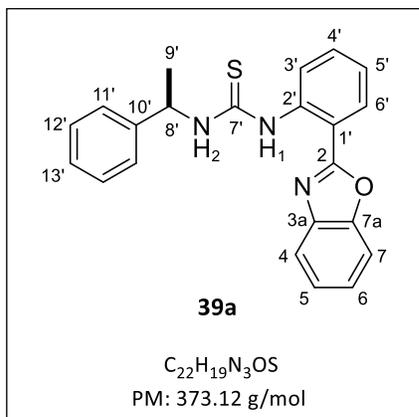
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 179.6 (C-7'), 161.3 (C-2), 149.3 (C-7a), 140.6(C-3a), 139.4 (C-2'), 136.8 (C-8'), 131.5 (C-4'), 130.0 (C-10'), 128.4 (C-6'), 127.6 (C-11'), 126.1 (C-9'), 125.9 (C-6), 124.8 (C-5), 124.1 (C-5'), 123.5 (C-3'), 119.7 (C-4), 115.5 (C-1'), 110.6 (C-7)

IR ν_{max} (KBr), cm⁻¹: 3450 NH, 3180, 3161 C-H (aromáticos), 2927, 2855, 2338, 1625 O-C=N, 1588 C=N, 1539, 1365 C=S.

Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	69.54	4.38	12.17
Experimental	69.31	4.34	11.92

TOFMS (ESI+) Calculado para C₂₀H₁₇N₃OS [M+H⁺]: 346.10141; encontrado 346.1001 (error: 1.3 ppm)

6.4.2 Preparación de (*R*)-1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)- 3-(1-feniletil)tiourea (39a)

Seguendo la metodología establecida, se colocaron 100 mg (1 eq.) de **33** y 0.073 mL (1.03 eq.) de (*R*)- α -Isotiocianato de metilbencilo **36**. Al término de la reacción, se obtuvieron 115 mg (65% de rendimiento) como un sólido cristalino con punto de fusión de 132-133 °C y una rotación óptica $[\alpha]_D^{20} = +43^\circ$ (1, Cloroformo).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 11.53 (s, 1H, NH_1), 8.66 (s, 1H, H-3'), 8.20 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.72 (d, 1H, H-4), 7.62 (m, 1H, H-7), 7.50 (m, 3H, H-4', H-11'), 7.40 (m, 4H, H-5, H-6, H-12'), 7.31 (tt, $J = 7.2, 1.9$ Hz, 1H, H-13'), 7.23 (td, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, H-5'), 6.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH_2), 5.70 (s, 1H, H-8'), 1.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, H_9').

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 179.6 (C-7'), 161.6 (C-2), 149.4 (C-7a), 142.1 (C-10'), 140.9 (C-3a), 139.1 (C-2'), 131.8 (C-5), 129.0 (C-4'), 128.9 (C-12'), 127.9 (C-6'), 126.3 (C-13'), 125.9 (C-11'), 125.0 (C-6), 123.8 (C-5'), 122.5 (C-3'), 119.7 (C-4), 115.3 (C-1'), 110.8 (C-7), 54.0 (C-8'), 22.4 (C-9').

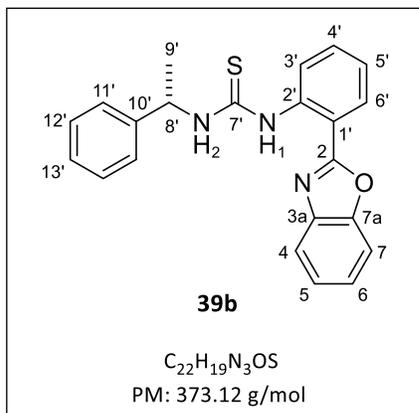
IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} : 3470 NH, 3315 C-H (aromáticos), 3197, 3006, 2970, 2924, 2852, 2332, 1628 O-C=N, 1608 C=N, 1536, 1506, 1480, 1378 C=S.

Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	70.75	5.13	11.25
Experimental	70.45	5.19	11.98

TOFMS (ESI+) Calculado para $C_{22}H_{20}N_3OS$ [$M+H^+$]: 374.13271; encontrado 374.1326 (error: 0.11 ppm).

6.4.3 Preparación de (S)-1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea (39b)



Siguiendo la metodología establecida, a partir de 100 mg (1 eq.) del compuesto **33** y 0.073 mL (1.03 eq.) de (S)- α -Isotiocianato de metilbencilo **36b** se obtuvieron 140 mg (79% de rendimiento) como un sólido cristalino con punto de fusión de 132-134 °C y una rotación óptica $[\alpha]_D^{20} = -41^\circ$ (1, Cloroformo).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 11.42 (s, 1H, NH₁), 8.56 (s, 1H, H-3'), 8.08 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H-6'), 7.60 (m, 1H, H-4), 7.56 (m, 1H, H-7), 7.39 (m, 3H, H-4', H-11'), 7.28 (m, 4H, 4H, H-5, H-6, H-12'), 7.19 (tt, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H, H-13'), 7.12 (td, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-5'), 6.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH₂), 5.59 (s, 1H, H-8'), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-9').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 179.6 (C-7'), 161.6 (C-2), 149.4 (C-7a), 142.1 (C-10'), 140.9 (C-3a), 139.1 (C-2'), 131.8 (C-5), 129.0 (C-4'), 128.9 (C-12'), 127.9 (C-6'), 126.9 (C-13'), 125.9 (C-11'), 125.0 (C-6), 123.8 (C-5'), 122.5 (C-3'), 119.7 (C-4), 115.3 (C-1'), 110.8 (C-7), 54.0 (C-8'), 22.4 (C-9').

IR ν_{\max} (KBr), cm⁻¹: 3447 NH, 3157 C-H (aromáticos), 2927, 2852, 2349, 1625 O-C=N, 1592 C=N, 1539, 1450, 1439, 1371 C=S.

Análisis elemental

Valor (%)	C	H	N
Calculado	70.75	5.13	11.25
Experimental	70.06	5.11	11.00

TOFMS (ESI+) Calculado para C₂₂H₂₀N₃OS [M+H⁺]: 374.13271; encontrado 374.1321 (error: 0.61 ppm)

6.5 Reacción Aldólica

Metodología general para la síntesis de 4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona (43)

En un matraz balón de 25 mL conteniendo una barra magnética se colocaron 6 mg de (S)-prolina (0.1 eq.) y 17 mg de la tiourea **33** (0.1 eq.) en 2 mL de una solución de tolueno:acetona 5:1, la reacción se agitó durante 2 h. Después se agregaron 76 mg de 4-nitrobenzaldehído (**42**) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 48 h. Al término de la reacción el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación del producto se logró mediante cromatografía por columna utilizando como fase móvil hexano:etilacetato (8:2).

Metodología general para la síntesis de 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexan-1-ona. (45)

En un matraz balón de 25 mL conteniendo una barra magnética se colocaron 12 mg de (S)-prolina (0.2 eq.) y 34 mg de la tiourea **38** (0.2 eq.) en 0.6 mL ciclohexanona (**44**), la reacción se agitó durante 2 h. Después se agregaron 76 mg de 4-nitrobenzaldehído (**42**) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 48 h. Al término de la reacción el disolvente se evaporó a vacío. La purificación del producto se logró mediante cromatografía por columna utilizando como fase móvil hexano:etilacetato (8:2).

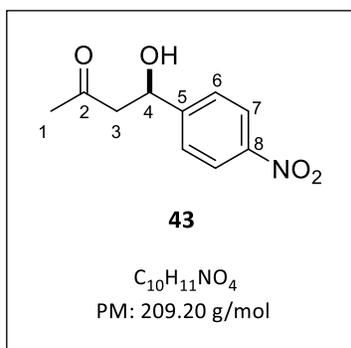
Metodología general para la reacción aldólica a bajas temperaturas

En un tubo provisto de un agitador magnético se colocó 0.1 eq. de (S)-prolina y 0.1 eq. de la tiourea **38** en 2 mL de acetona (**41**). Este tubo se sumergió en el equipo ultraenfriador CRYO4-80 a 0 °C, después de 2 h de agitación se agregaron 74 mg de 4-nitrobenzaldehído (**42**). Se dejó reaccionar por 48 h a la misma temperatura y el disolvente se evaporó a presión reducida. La purificación del producto se logró mediante cromatografía por columna utilizando como fase móvil hexano:etilacetato (8:2).

Metodología general para las reacciones aldólicas racémicas

En un matraz balón de 50 mL conteniendo una barra magnética se colocaron 200 mg de 4-nitrobenzaldehído (**42**) en 2.4 mL de la cetona correspondiente, se agregó una solución acuosa de NaOH al 1% (m/v) a 0 °C. La reacción se mantuvo en agitación en baño de hielo durante 15 minutos; posteriormente fue neutralizada con la adición de una solución acuosa de HCl 0.5 N. Después, se añadieron 20 mL de agua y la mezcla se extrajo con etilacetato. La fase orgánica fue secada con Na₂SO₄, filtrada, y concentrada a presión reducida. La purificación del producto se logró mediante cromatografía por columna utilizando como fase móvil hexano:etilacetato (8:2).

6.5.1 (*R*)-4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona (**43**)



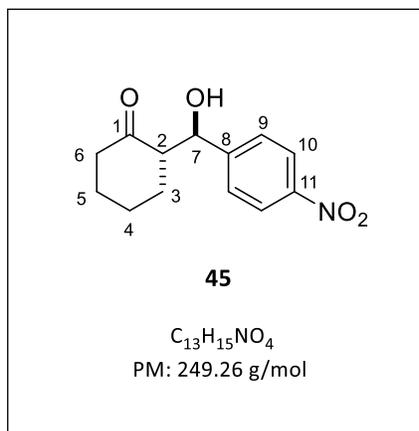
Siguiendo la metodología establecida, a partir de 76 mg (1 eq.) de 4-nitrobenzaldehído (**42**) se obtuvieron 34 mg (33% de rendimiento) como un sólido color amarillo punto de fusión de 53 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-7), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-6), 5.25 (m, 1H, H-4), 3.63 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-3a), 2.85 (s, 1H, OH), 2.84 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-3B), 2.21 (s, 3H, H-1).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 208.7 (C-2), 150.1 (C-8), 147.5 (C-5), 126.6 (C-6), 123.9 (C-7), 69.1 (C-4), 51.6 (C-3), 30.9 (C-1).

IR ν_{max} (KBr), cm⁻¹: 3450 OH, 3115 C-H (aromáticos), 3042, 2950, 2907, 2852, 2447, 1947, 1815, 1613 O=C, 1605, 1516.

6.5.2 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexan-1-ona (45)



Siguiendo el procedimiento general para la reacción aldólica a partir de 76 mg (1 eq.) de 4-nitrobenzaldehído (**42**) se obtuvieron 114 mg (92% de rendimiento) como un sólido blanco con punto de fusión de 128-130 °C.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 2.0 Hz), 4.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H, OH), 2.66 – 2.53 (m, 1H), 2.52 – 2.44 (m, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.61 – 1.47 (m, 2H), 1.37 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 214.8 (C-1), 148.5 (C-11), 147.7 (C-8), 127.9 (C-10'), 123.7 (C-3a), 74.1 (C-2'), 57.3 (C-5), 42.8 (C-4'), 30.9 (C-12'), 27.7 (C-6'), 24.8 (C-13').

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} : 3500 OH, 3111 C-H (aromáticos), 2934, 2858, 2450, 1937, 1743, 1697, 1611 O=C, 1513, 1470, 1447, 1427, 1345.

7. Bibliografía

1. Pellissier, H. Asymmetric organocatalysis. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9267–9331.
2. Juaristi, E. Organocatalizadores Quirales y su Aplicación en Síntesis Asimétrica. *Educación Química*, **2011**, *22*, 12-14.
3. Dalko, P. I.; Moisan, L. In the Golden Age of Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5138-5175.
4. MacMillan, D. W. C. The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature*, **2008**, *455*, 304-308
5. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395-2396.
6. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243-4244.
7. Anebousevly, K.; Shruthi, K. S.; Ramachary, D. B. Asymmetric Supramolecular Organocatalysis: A Complementary Upgrade to Organocatalysis. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 5460–5483.
8. Dalko, P. I.; Moisan, L. Enantioselective Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 3726-3748.
9. Alemán, J.; Cabrera, S. Nuevos Horizontes en Aminocatálisis Asimétrica. *An. Quim.*, **2009**, *105*, 189-197.
10. Berkessel, A.; Gröger, H. Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis. Wiley-VCH. **2005**, 1-7.
11. Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; Van Leeuwen, P. W. N. M. Supramolecular Catalysis. Part 1: Non-covalent Interactions as a Tool for Building and Modifying Homogeneous Catalysts. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 1660-1773.
12. Brown, C. J.; Toste, F.D.; Bergman, R. G.; Raymond, K. G. Supramolecular Catalysis in Metal-Ligand Cluster Hosts. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 3012–3035.
13. Pihko, P. M. Hydrogen Bonding in Organic Synthesis. WILEY-VCH Weinheim **2009**, 1-16.

14. Wurtz, A. On an Aldehyde-alcohol. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1872**, 17, 436.
15. Hernández, J.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* Asymmetric Aldol Reaction Organocatalyzed by (S)-Proline-Containing Dipeptides: Improved Stereoinduction under Solvent-Free Conditions. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 1464-1467.
16. Mohite, P. H.; Drabina, P.; Bureš, F. Towards a Series of Chiral Primary Amines Bearing α -Amino Acid and Benzo[d]imidazole Pendants, and Their Application in Asymmetric Aldol Reactions. *Synthesis*, **2016**, 48, 1613-1622.
17. Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. John Wiley & Sons, Inc. **2009**, Volumen 1, pp 45-51.
18. List, B. En: Mahrwald, R. *Modern Aldol Reactions Vol. 1: Enolates, Organocatalysis, Biocatalysis and Natural Product Synthesis*. WILEY-VCH Weinheim, **2004**. pp 161-164.
19. Trost, B. R.; Brindle, C. S. The Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1600–1632.
20. Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. The Enamine Alkylation and Acylation of Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 207-222.
21. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German Patent DE 2102623, **1971**. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615-1621.
22. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. German Patent DE 2014757, **1971**. (b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10, 496-497.
23. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615-1621.
24. Agami, C.; Levisalles, J.; Puchot, C. A New Diagnostic Tool for Elucidating the Mechanism of Enantioselective Reactions. Application to the Hajos-Parrish Reaction. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 441-442.
25. Rajagopal, D.; Moni, M. S.; Subramanian, S.; Swaminathan S. Proline Mediated Asymmetric Ketol Cyclization: A Template Reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 1631-1634.

26. Bahmanyar, S.; Houk, K. N. The Origin of Stereoselectivity in Proline-Catalyzed Intramolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9922-9923. (b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. Transition States of Amine-Catalyzed Aldol Reactions Involving Enamine Intermediates: Theoretical Studies of Mechanism, Reactivity, and Stereoselectivity. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11273-11283.
27. List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. Proline-Catalyzed Asymmetric Aldol Reactions between Ketones and α -Unsubstituted Aldehydes. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 573-575.
28. Demir, A. S.; Basceken, S. Study of Asymmetric Aldol and Mannich Reactions Catalyzed by Proline-thiourea Host-guest Complexes in Nonpolar Solvents. *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, *24*, 515-525.
29. Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R.; Prikoszovich, W.; Linder, B. Are Oxazolidinones Really Unproductive, Parasitic Species in Proline Catalysis? - Thoughts and Experiments Pointing to an Alternative View. *Helv. Chim. Acta.*, **2007**, *90*, 425-471.
30. Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. Kinetic and Stereochemical Evidence for the Involvement of Only One Proline Molecule in the Transition States of Proline-Catalyzed Intra- and Intermolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 16-17.
31. Notz, W.; List, B. Catalytic Asymmetric Synthesis of anti-1,2-Diols. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7386-7387.
32. Nyberg, A. I.; Usano, A.; Pikhov, P. M. Proline-Catalyzed Ketone-Aldehyde Aldol Reactions are Accelerated by Water. *Synlett*, **2004**, *11*, 1891-1896.
33. Obregón-Zúñiga, A.; Milán, M.; Hernández, J.; Juaristi, E. *Org. Lett.* Improving the Catalytic Performance of (S)-Proline as Organocatalyst in Asymmetric Aldol Reactions in the Presence of Solvate Ionic Liquids: Involvement of a Supramolecular Aggregate. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 1108-1111.
34. Reis, Ö.; Eymur, S.; Reis, B.; Demir, A. S. Direct Enantioselective Aldol Reactions Catalyzed by a Proline-Thiourea Host-Guest Complex. *Chem. Commun.*, **2009**, 1088-1090.
35. El-Hamdouni, N.; Company X.; Rios, R.; Moyano, A. Substrate-Dependent Nonlinear Effects in Proline-Thiourea-Catalyzed Aldol Reactions: Unraveling the Role of the Thiourea Co-Catalyst. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 1142-1148.

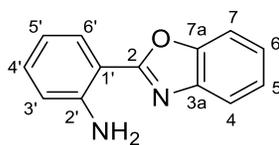
36. Zhou, Y.; Shan, Z. Chiral Diols: A New Class of Additives for Direct Aldol Reaction Catalyzed by L-Proline. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9510-9512.
37. Wittkopp, R. C.; Schreiner, P. R. H-Bonding Additives Act Like Lewis Acid Catalysts. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 217-220.
38. Companyo, X.; Valero, G.; Crovetto, L.; Moyano, A.; Rios, R. Highly Enantio- and Diastereoselective Organocatalytic Desymmetrization. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 6564–6568.
39. Patil, M. R.; Bhanushali, J. T.; Nagaraja, B. M.; Keri, R. S. TiO₂-ZrO₂ composite: Synthesis, Characterization and Application as a Facile, Expedient and Recyclable Catalyst for the Synthesis of 2-aryl Substituted Benzoxazole Derivatives. *Tetrahedron*, **2018**, *21*, 399-407.
40. Nieddi, G.; Giacomelli, G. A microwave Assisted Synthesis of Benzoxazoles from Carboxylic Acids. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 791-795.
41. Pérez-Pérez, I. Tesis de doctorado “Diseño y síntesis de (S)-prolinamidas que contienen el fragmento 2-arilbenzoxazol y su posible aplicación en organocatálisis asimétrica”. **2014**, Química, UAEH, México, 109.
42. Zheng, Y. L.; Hong, Z. M.; Chen, H.; Hao, T. X.; Qi, M.; Xin, C.; Xiao, Q, S. Synthesis of Isothiocyanates by Reaction of Amines with Phenyl Chlorothionoformate via One-Pot or Two-Step Proces. *Synthesis*, **2013**, *45*, 1667-1674.
43. Wong, R.; Dolman, S. J. Isothiocyanates from Tosyl Chloride Mediated Decomposition of in Situ Generated Dithiocarbamic Acid Salts. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3969-3971.
44. Supady, A.; Hecht, S.; Baldauf, C. About Underappreciated Yet Active Conformations of Thiourea Organocatalysts. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4199-4202.
45. Bhattacharjee, A.; Wategaonkar, S. Conformational Heterogeneity and the Role of the C(2)-H Donor in Mono- and Dihydrated Clusters of Benzoxazole. *J. Phys. Chem. A*. **2017**, *121*, 5420–5427.
46. Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 119-125.

47. Nguyen, T.; Toffano, M.; Bournaud, C.; Vo-Thanh, G. Synthesis of Chiral Tiourea Phosphine Organocatalysts Derived from L-proline. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 6377-6380.
48. Hoffman, R. W. Allylic 1,3 Strain as a Controlling Factor in Stereoselective Transformations. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1841-1860.
49. Reyes-Escobedo, C. E. Tesis de Licenciatura "Síntesis de ureas y tioureas derivadas de 2-arilbenzoxazoles y su aplicación como organocatalizadores". **2016**, Química, UAEH, México, 23.
50. Piovesana, S.; Scarpino S. M.; Bella M. Multiple Catalysis with Two Chiral Units: An Additional Dimension for Asymmetric Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6216-6232.
51. Sheldon R.A., Green Solvents for Sustainable Organic Synthesis: State of the Art. *Green Chem.*, **2005**, *7*, 267-278.
52. Ávila-Ortiz, C. G.; López-Ortiz, M.; Vega-Peñalosa, A.; Regla, I.; Juaristi, E. Use of (*R*)-Mandelic Acid as Chiral Co-Catalyst in the Michael Addition Reaction Organocatalyzed by (1*S*,4*S*)-2-Tosyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane under Solvent-Free Conditions. *Asymmetry Catal.*, **2015**, *2*, 37-44.
53. a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. Quantum Mechanical Predictions of the Stereoselectivities of Proline-Catalyzed Asymmetric Intermolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479. b) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H. Y.; Houk, K. N. Theory of Asymmetric Organocatalysis of Aldol and Related Reactions: Rationalizations and Predictions *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 558-569. c) List, B. Enamine Catalysis Is a Powerful Strategy for the Catalytic Generation and Use of Carbanion Equivalents. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 548-557.
54. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1920-1923.
55. Tsogoeva, S. B.; Yalalov, D. A.; Hateley, M. J.; Weckbecker, C.; Huthmacher, K. Asymmetric Organocatalysis with Novel Chiral Thiourea Derivatives: Bifunctional Catalysts for the Strecker and Nitro-Michael Reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4995-5000.
56. Yella, R. Ghosh, H.; Sahoo, S. K.; Patel, B. K. Efficient Preparation of Isothiocyanates from Dithiocarbamates Using Bromineless Brominating Reagent. *Synthetic Communications*, **2010**, *40*, 2083-2096.

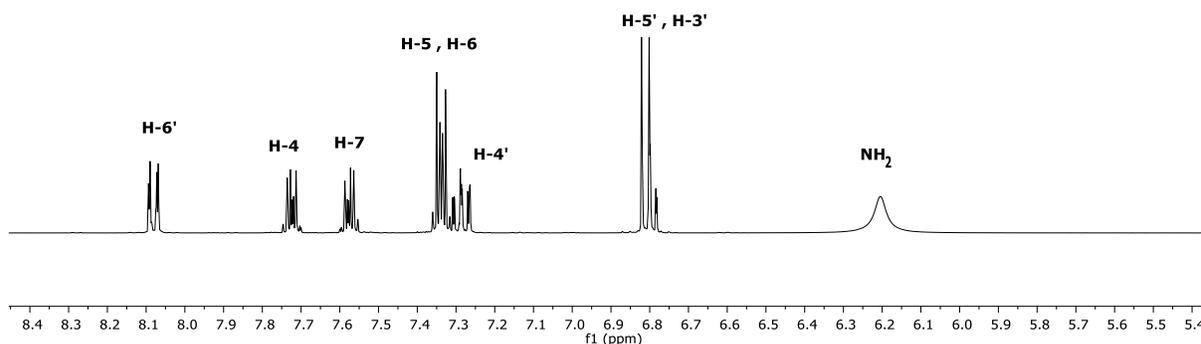
8. Apéndice

8.1 Resonancia Magnética Nuclear

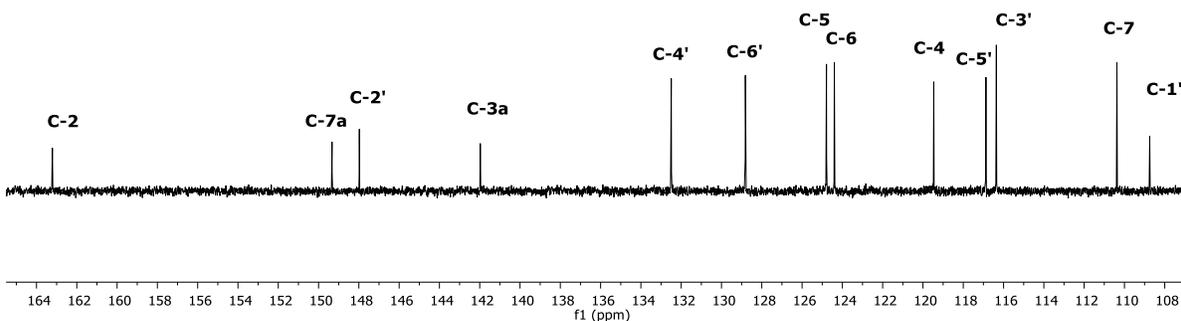
2-(2'-aminofenil)benzoxazol (33)



33

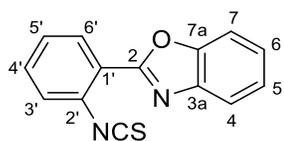


Espectro de RMN de H^1 (400 MHz) del compuesto **33** en $CDCl_3$ a 25 °C.

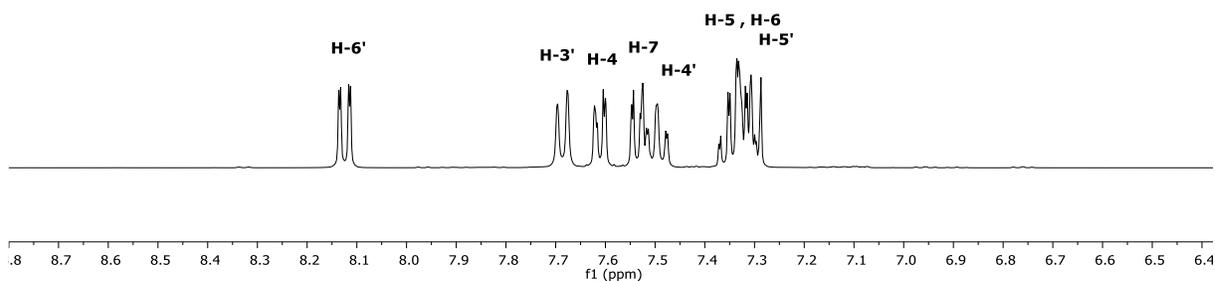


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **33** en $CDCl_3$ a 25 °C.

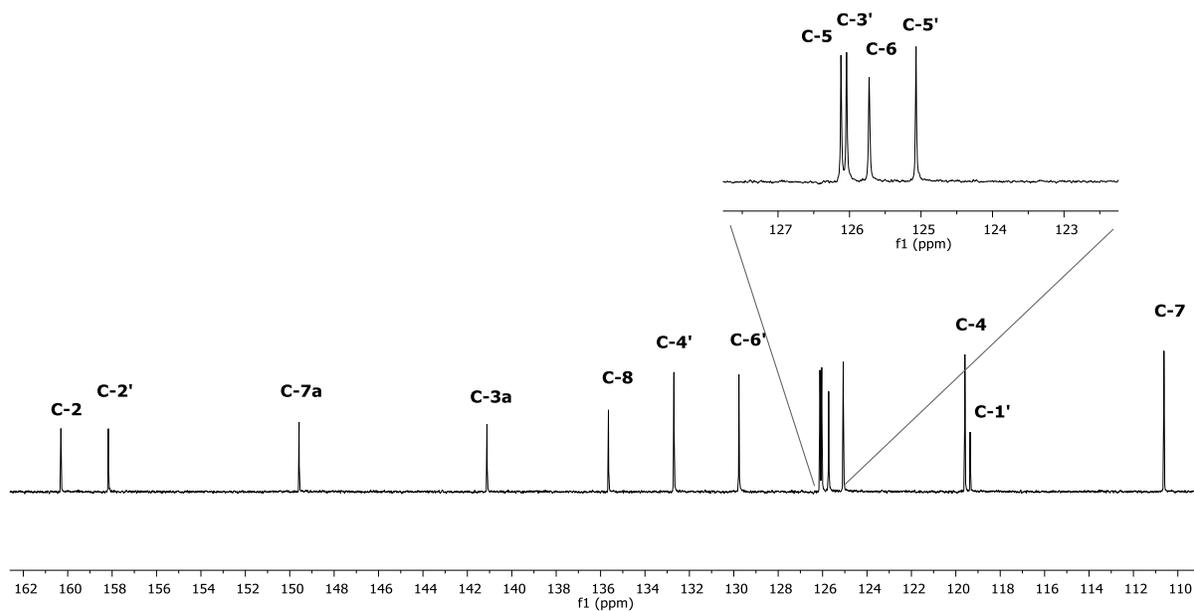
2-(2-isotiocianatofenil)benzoxazol (34)



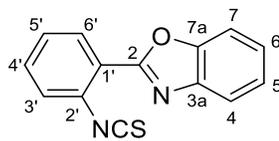
34



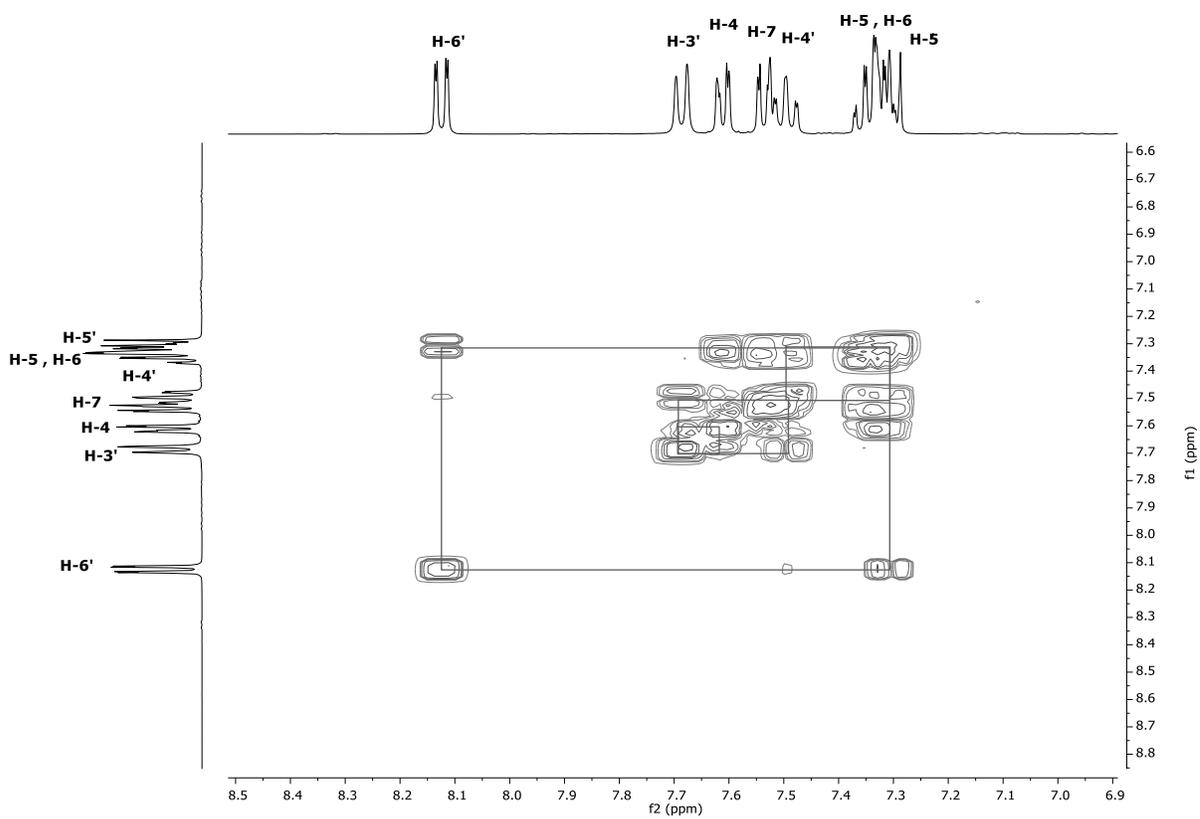
Espectro de RMN de H^1 (400 MHz) del compuesto **34** en $CDCl_3$ a 25 °C



Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **34** en $CDCl_3$ a 25 °C.

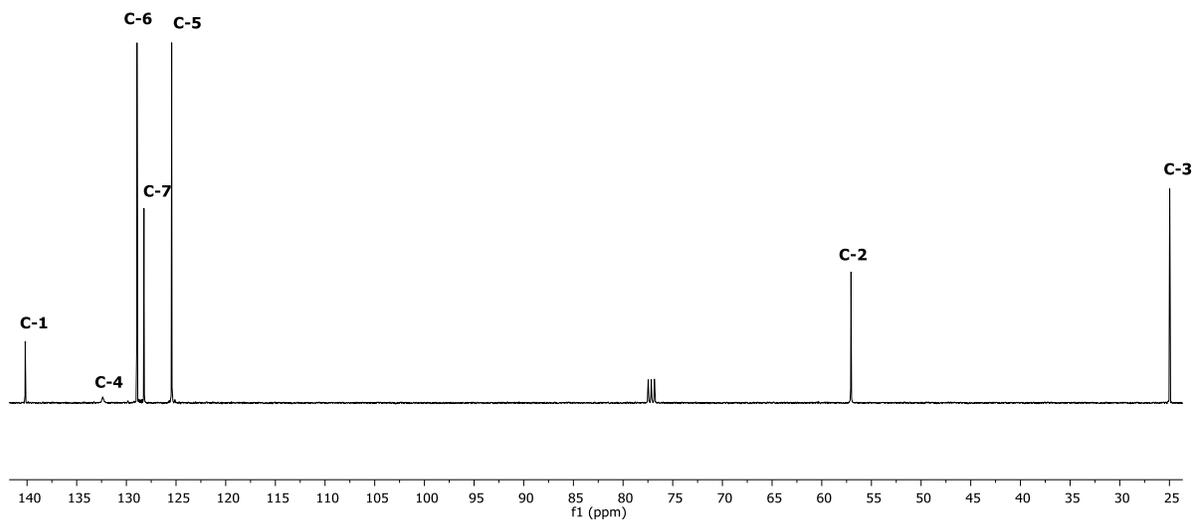
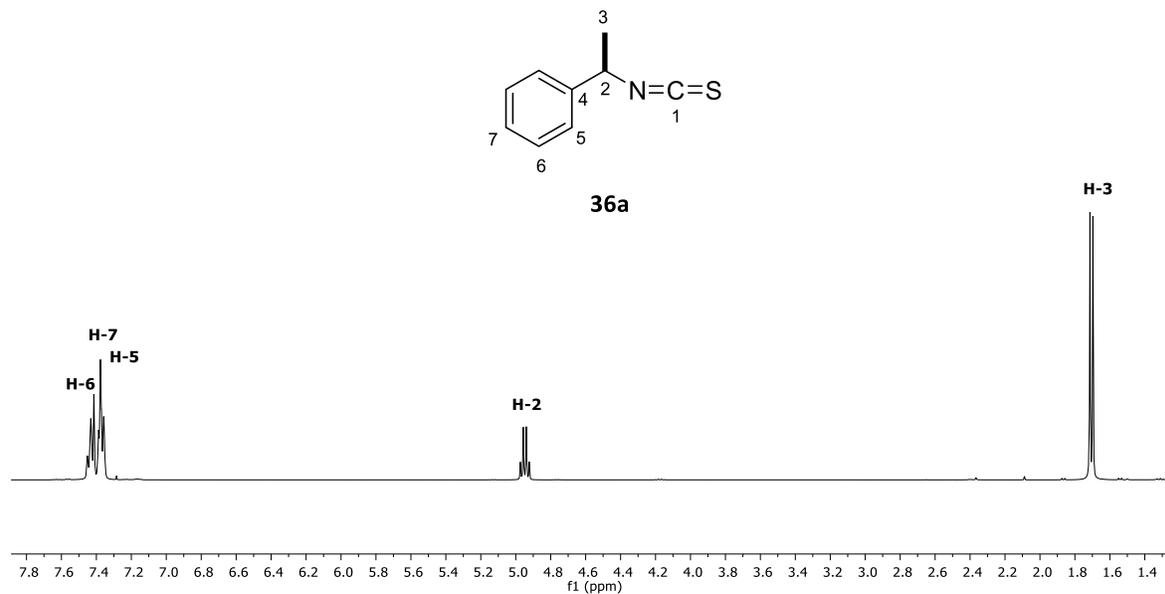


34

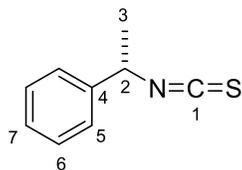


Espectro de correlación COSY del compuesto **34** en $CDCl_3$ a 25 °C.

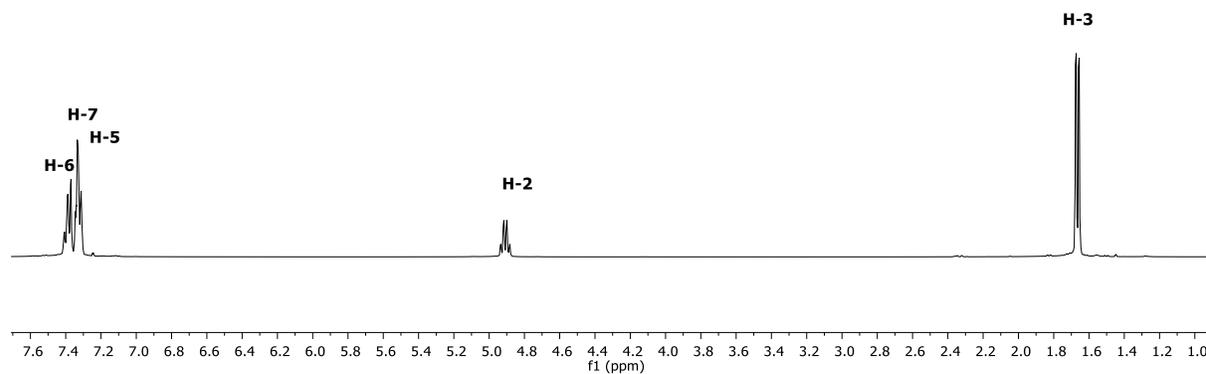
(R)-(+)- α -metilbencil isotiocianato (36a)



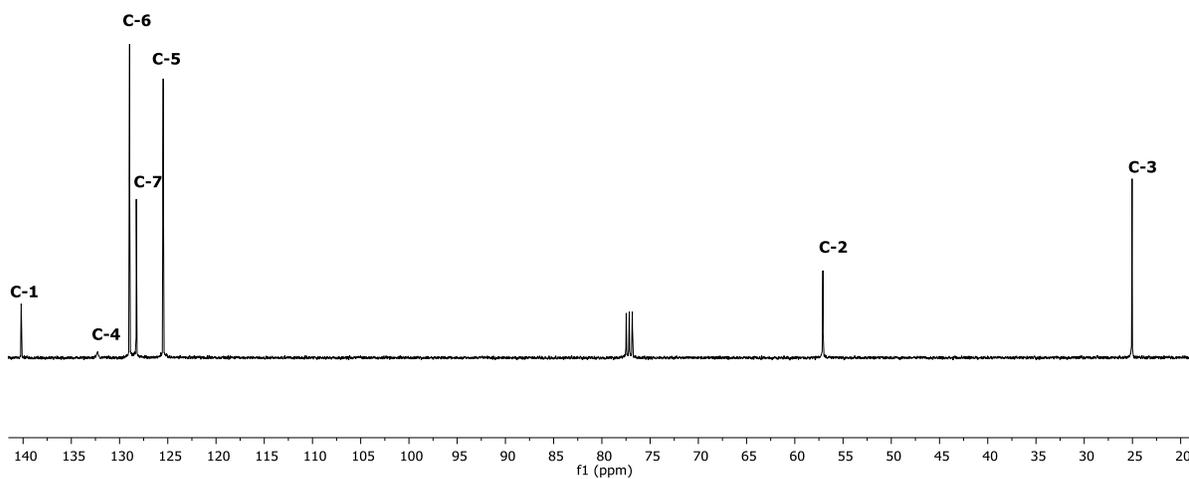
(S)-(-)- α -metilbencil isotiocianato (**36b**)



36b

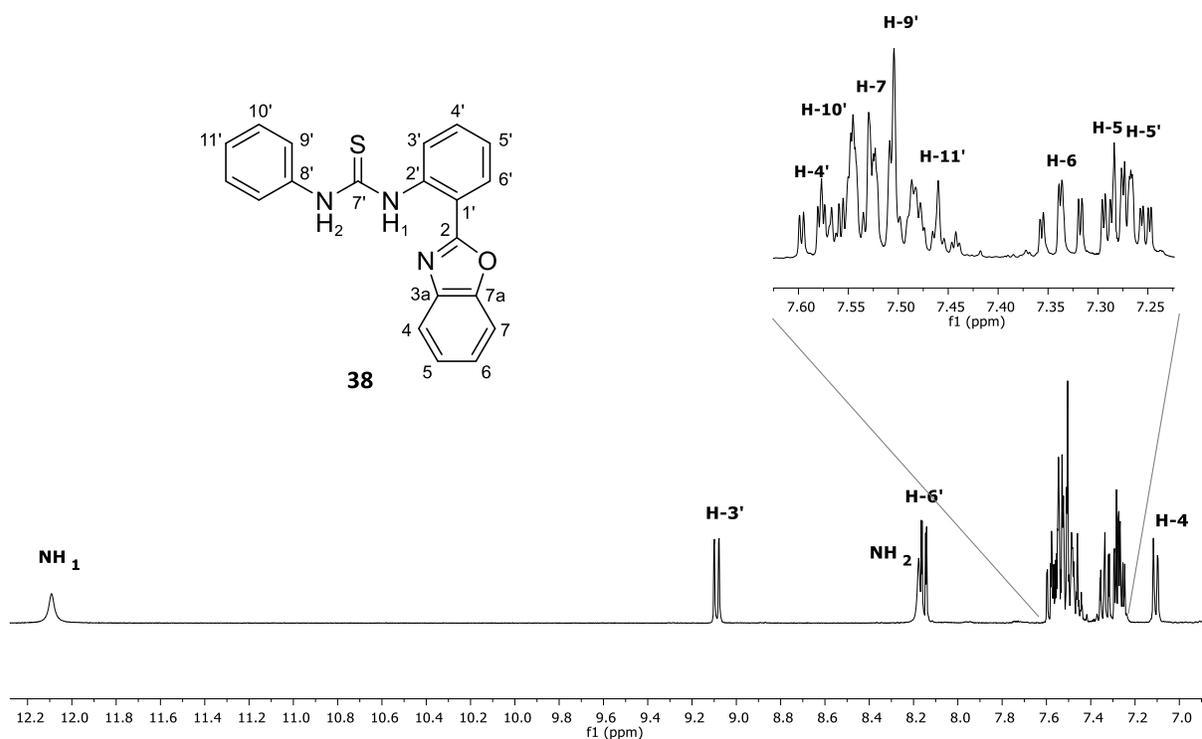


Espectro de RMN de H^1 (400 MHz) del compuesto **36ba** en $CDCl_3$ a 25 °C.

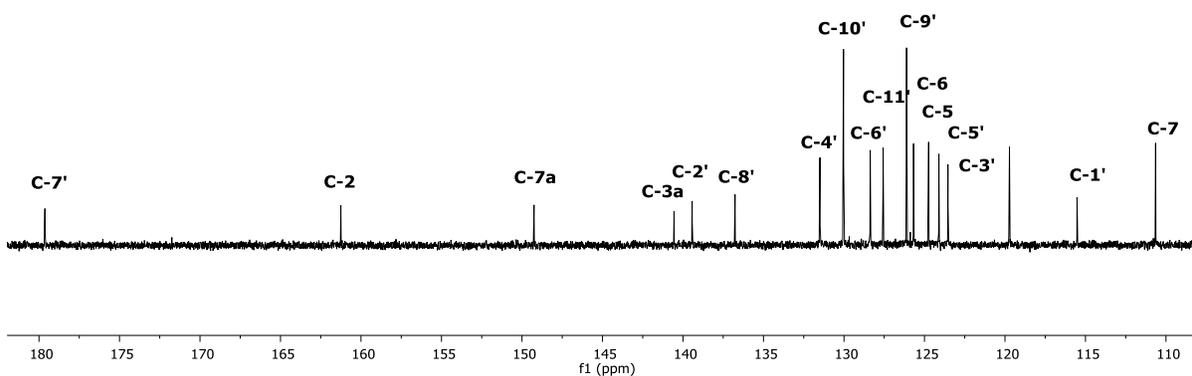


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **36b** en $CDCl_3$ a 25 °C.

1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (38)

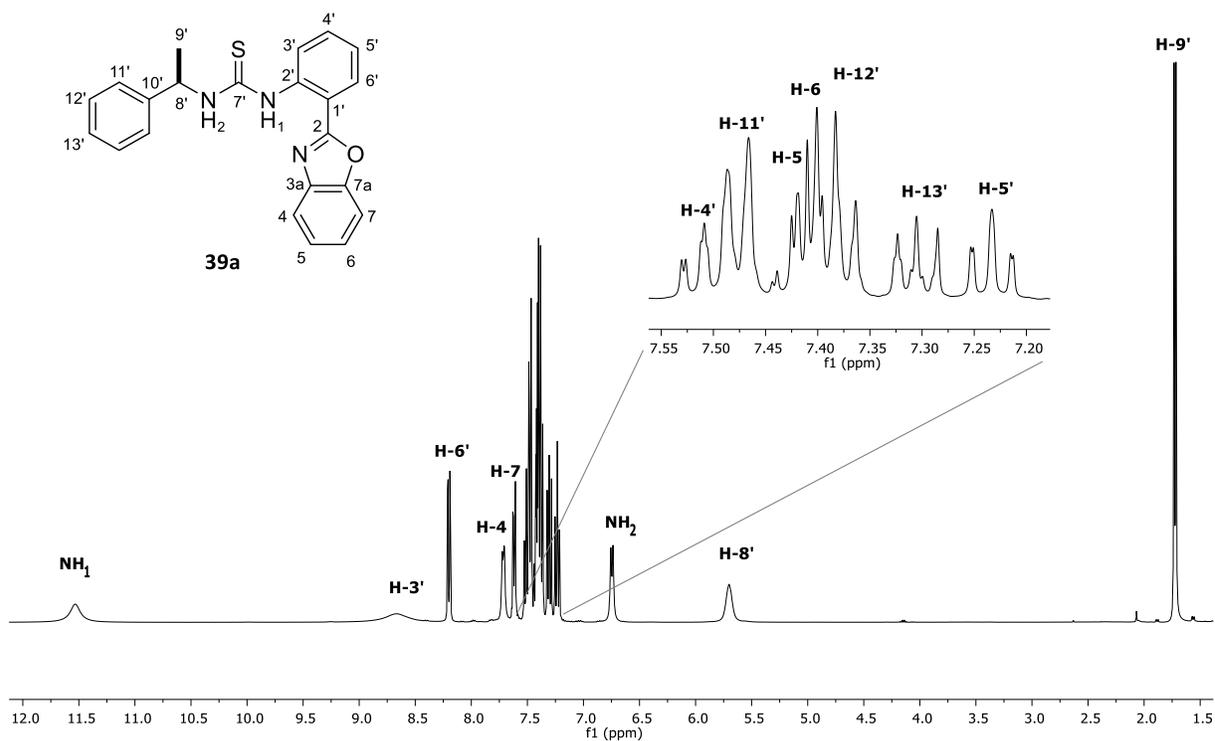


Espectro de RMN de H¹ (400 MHz) del compuesto **38** en CDCl₃ a 25 °C.

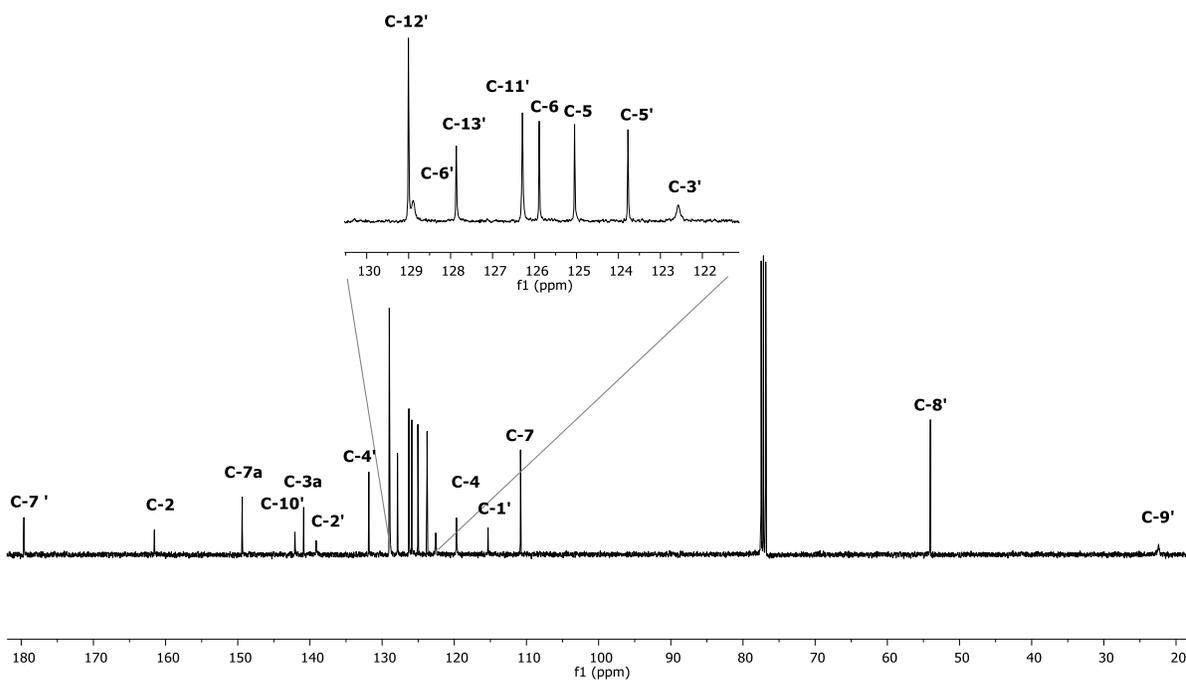


Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) del compuesto **38** en CDCl₃ a 25 °C.

(R)-1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea (39a)

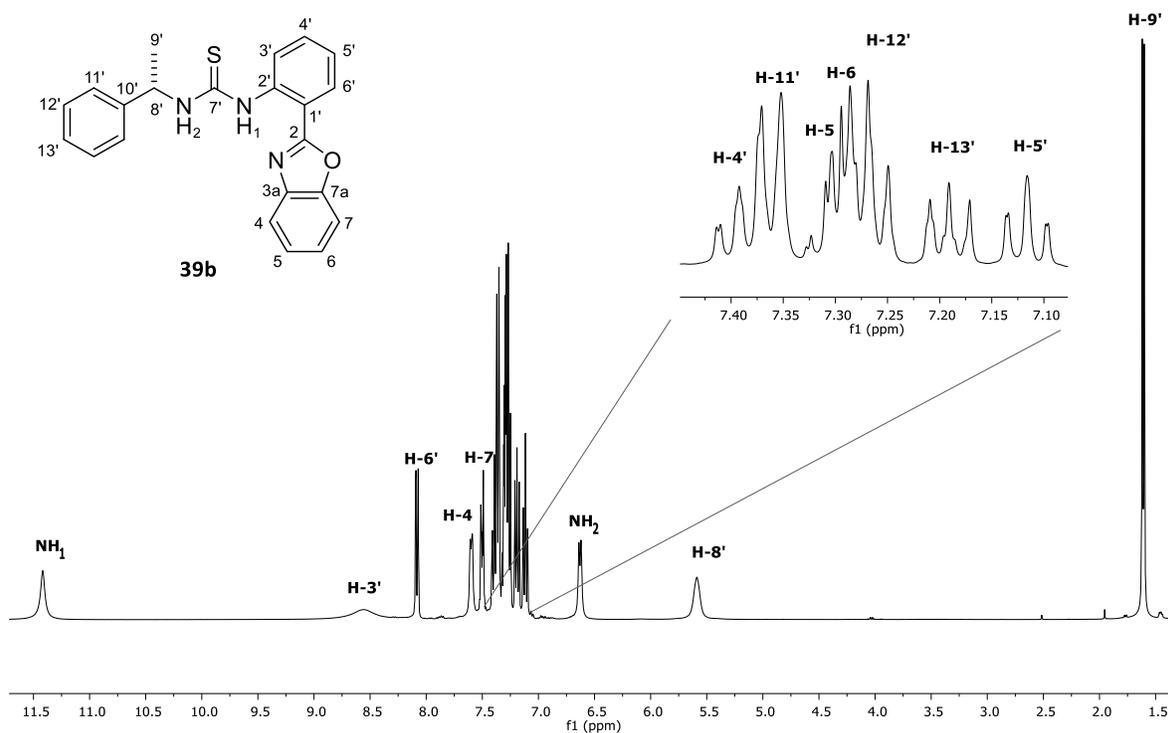


Espectro de RMN de H^1 (400 MHz) del compuesto **39a** en $CDCl_3$ a 25 °C.

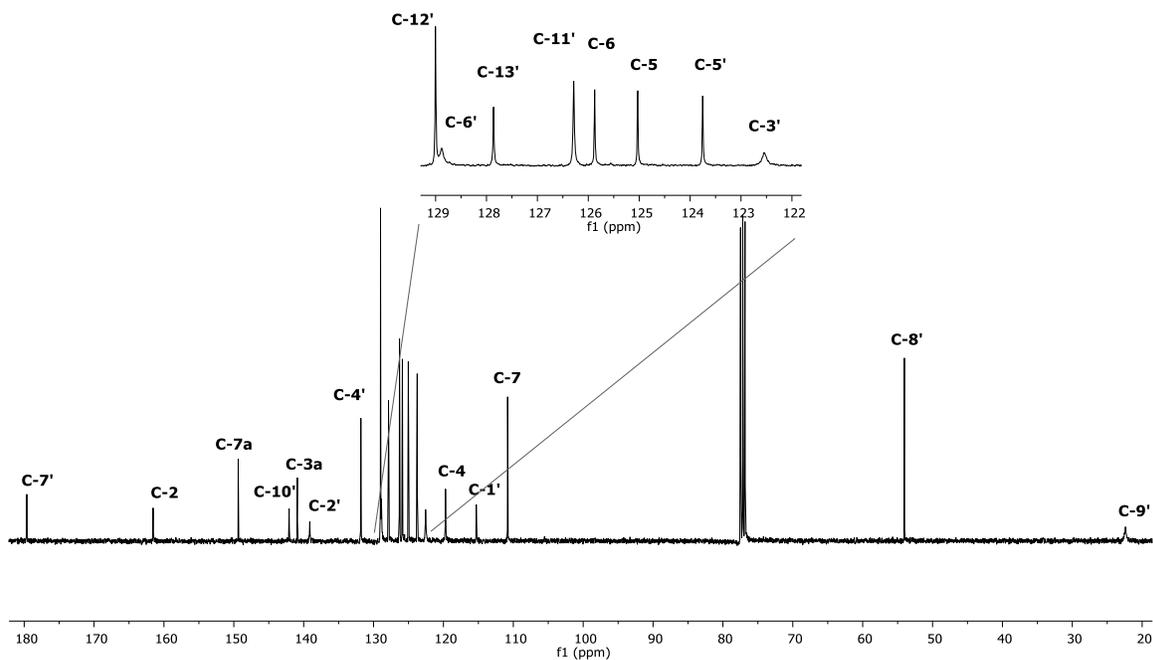


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **39a** en $CDCl_3$ a 25 °C.

(S)-1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-(1-feniletil)tiourea (36b)

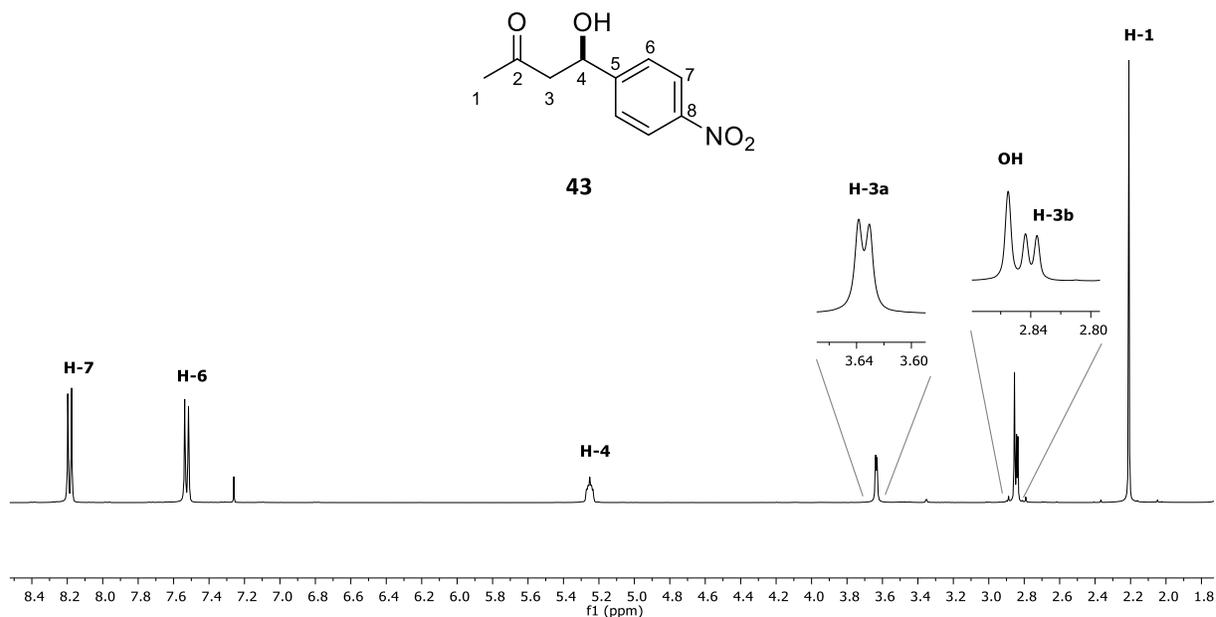


Espectro de RMN de H^1 (400 MHz) del compuesto **39b** en $CDCl_3$ a 25 °C.

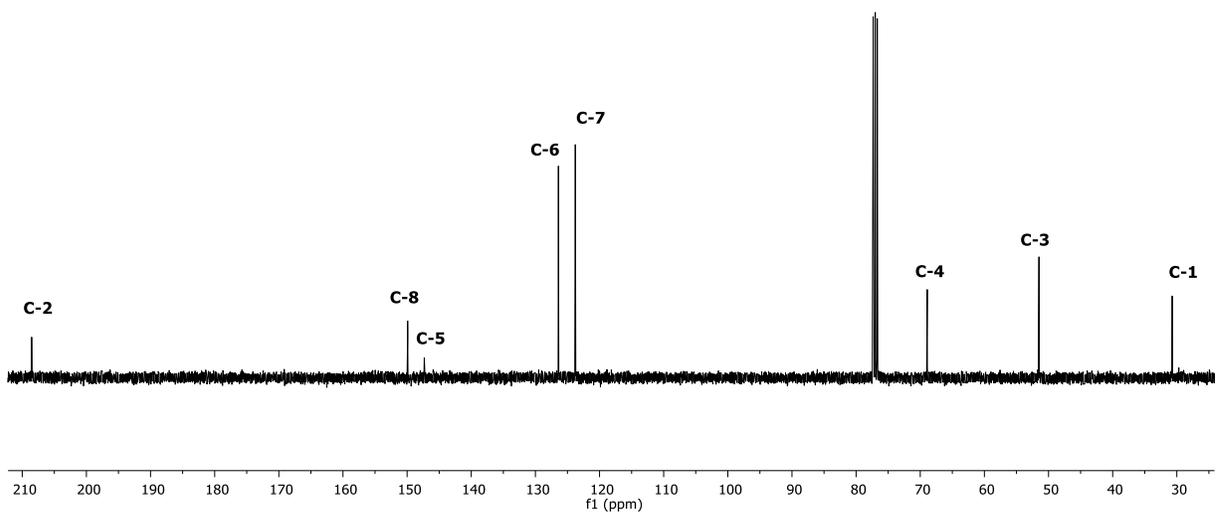


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **39b** en $CDCl_3$ a 25 °C.

4-hidroxi-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona

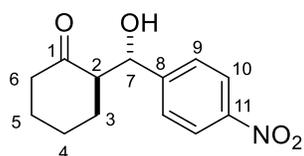


Espectro de RMN de H¹ (400 MHz) del compuesto **43** en CDCl₃ a 25 °C.

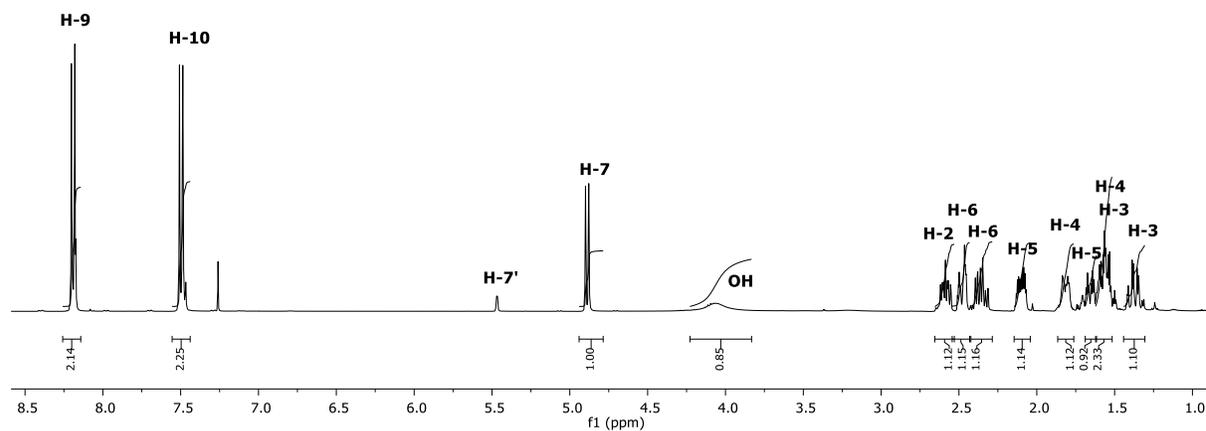


Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) del compuesto **43** en CDCl₃ a 25 °C.

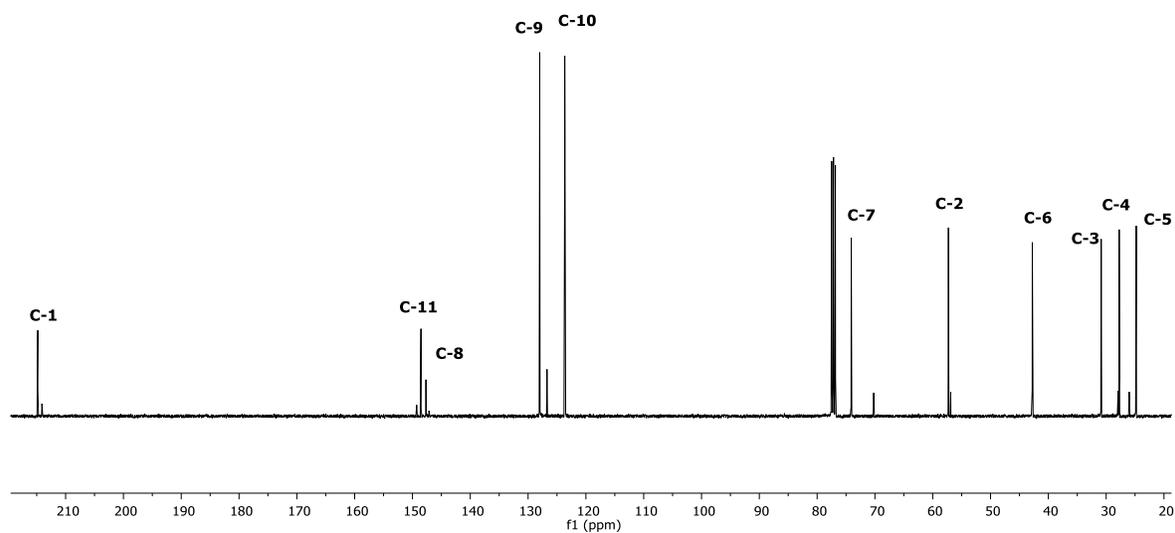
2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexan-1-ona



45

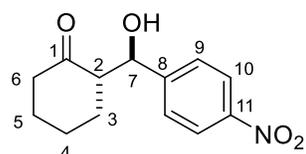


Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **45** en CDCl_3 a 25 °C.

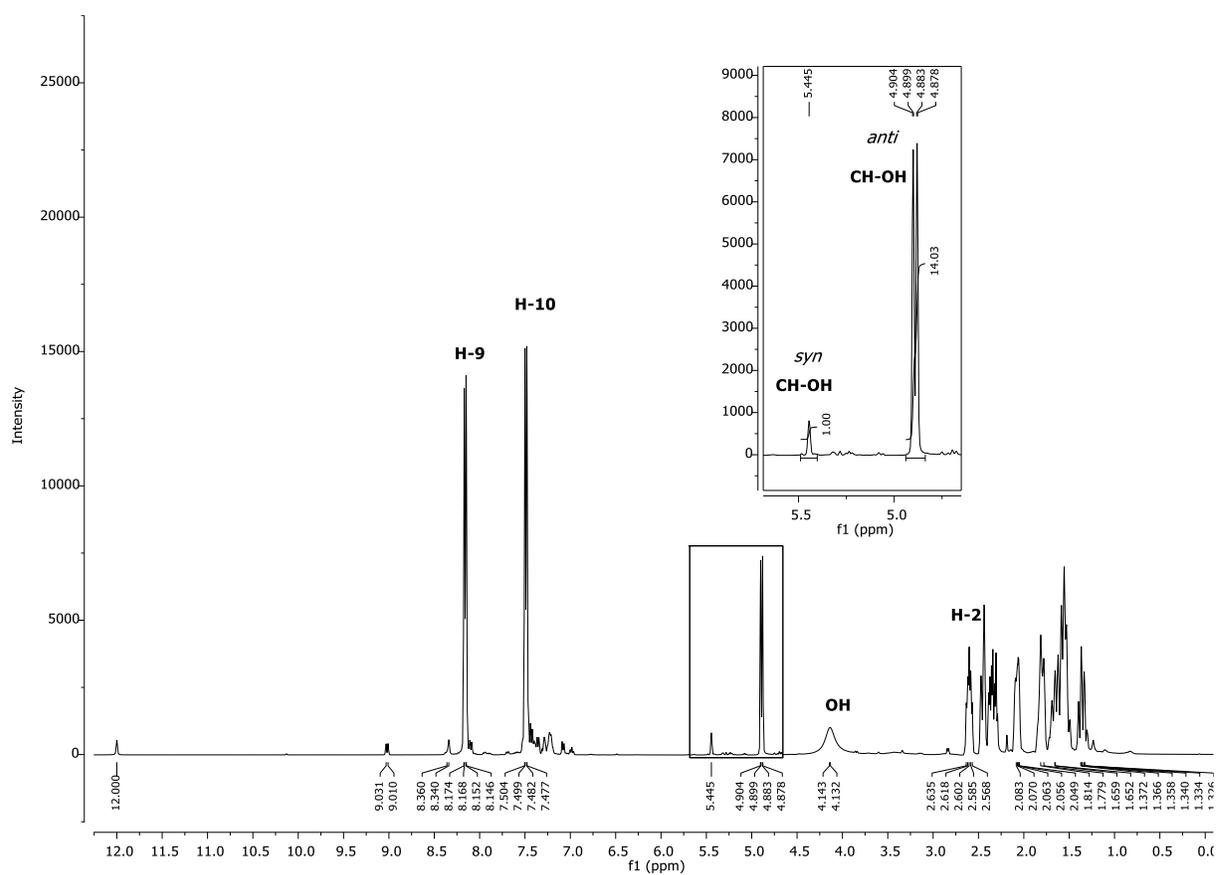


Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **7b** en CDCl_3 a 25 °C.

1) Determinación de las relaciones diastereoméricas. A) Experimento 1 con (S)-prolina.

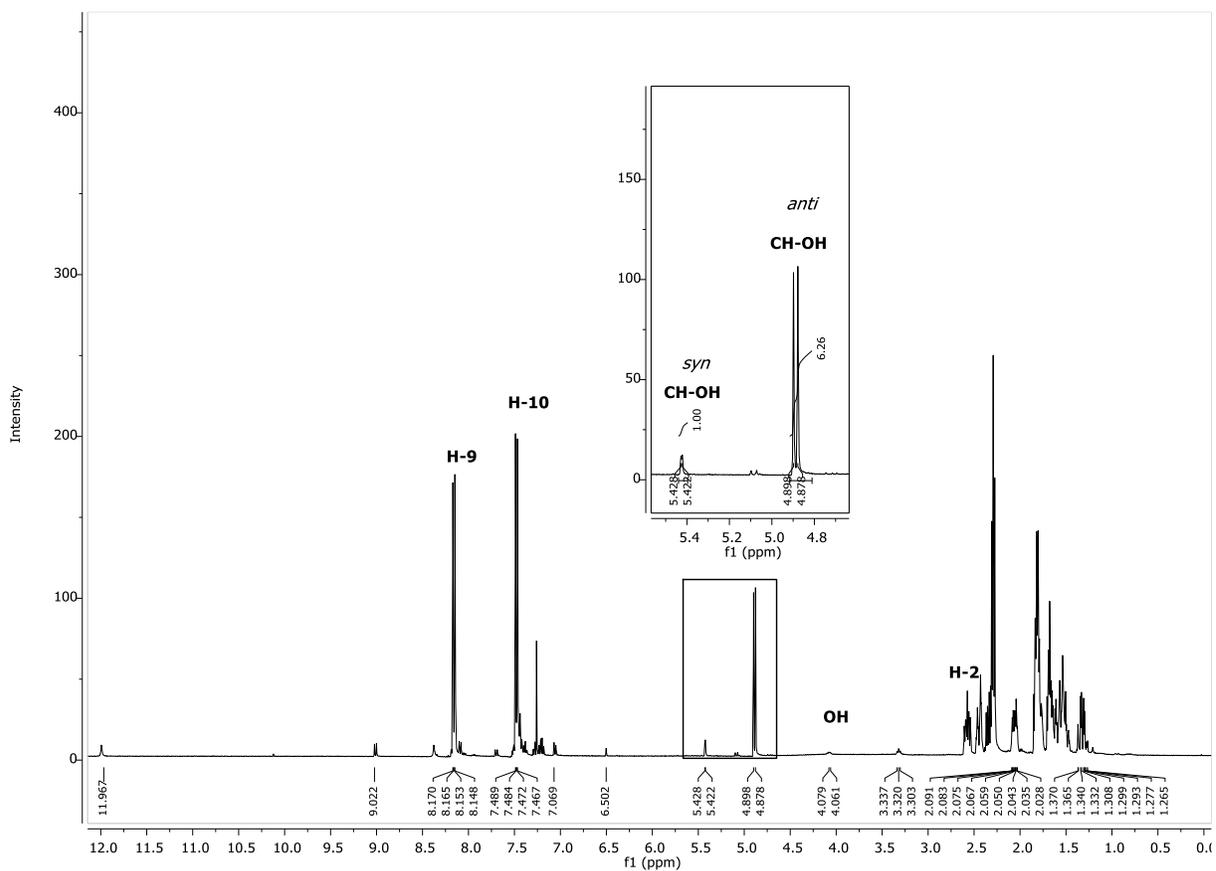
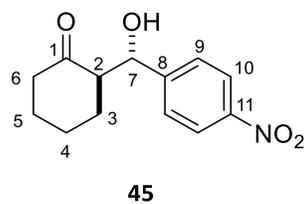


45



Espectro de RMN de H^1 (400 MHz) del crudo del producto aldólico **45** en $CDCl_3$ a 25 °C.

2) Determinación de las relaciones diastereoméricas. B) Experimento 2 con (*R*)-prolina.



Espectro de RMN de H¹ (400 MHz) del crudo del producto aldólico **45** en CDCl₃ a 25 °C.

8.3 Datos Cristalográficos

Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para 39a.

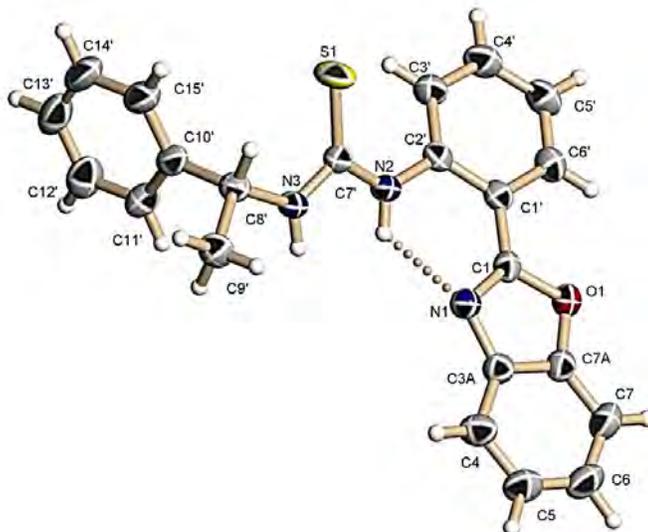


Tabla 8.3.1 Distancias de enlace para el compuesto 39a.

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
N3 C7'	1.6700(16)	C7A C7	1.378(3)
O1 C1	1.375(2)	C8' C10'	1.523(3)
O1 C7A	1.371(2)	C8' C9'	1.523(2)
N1 C1	1.299(2)	C3' C4'	1.384(3)
N1 C3A	1.402(2)	C10' C11'	1.382(3)
N2 C7'	1.360(2)	C10' C15'	1.383(3)
N2 C2'	1.403(2)	C6' C5'	1.371(3)
N3 C7'	1.344(2)	C4' C5'	1.383(4)
N3 C8'	1.466(2)	C4 C5	1.384(3)
C1 C1'	1.447(2)	C11' C12'	1.382(3)
C3A C7A	1.385(3)	C5 C6	1.386(4)
C3A C4	1.396(3)	C12' C13'	1.374(4)
C1' C2'	1.417(2)	C13' C14'	1.374(5)
C1' C6'	1.402(2)	C7 C6	1.372(4)
C2' C3'	1.398(2)	C15' C14'	1.400(4)

Tabla 8.3.2 Ángulos de enlace para el compuesto 39a.

Átomos			Ángulo (°)	Átomos			Ángulo (°)
C7A	O1	C1	104.62(13)	C7	C7A	C3A	123.28(18)
C1	N1	C3A	105.03(14)	N3	C8'	C10'	111.44(15)
C7'	N2	C2'	129.53(14)	N3	C8'	C9'	109.17(15)
C7'	N3	C8'	125.05(13)	C10'	C8'	C9'	111.52(15)
O1	C1	C1'	117.20(14)	C4'	C3'	C2'	120.65(19)
N1	C1	O1	114.19(15)	C11'	C10'	C8'	120.71(17)
N1	C1	C1'	128.60(15)	C11'	C10'	C15'	118.2(2)
C7A	C3A	N1	108.25(15)	C15'	C10'	C8'	121.0(2)
C7A	C3A	C4	120.32(18)	C5'	C6'	C1'	121.16(19)
C4	C3A	N1	131.41(18)	C5'	C4'	C3'	120.70(19)
C2'	C1'	C1	121.56(14)	C6'	C5'	C4'	119.69(19)
C6'	C1'	C1	119.31(16)	C5	C4	C3A	116.7(2)
C6'	C1'	C2'	119.13(16)	C10'	C11'	C12'	121.7(2)
N2	C7'	S1	125.64(12)	C4	C5	C6	121.5(2)
N3	C7'	S1	120.87(13)	C13'	C12'	C11'	119.9(3)
N3	C7'	N2	113.46(14)	C12'	C13'	C14'	119.6(3)
N2	C2'	C1'	118.71(15)	C6	C7	C7A	115.7(2)
C3'	C2'	N2	122.62(16)	C10'	C15'	C14'	120.2(3)
C3'	C2'	C1'	118.55(16)	C7	C6	C5	122.5(2)
O1	C7A	C3A	107.91(15)	C13'	C14'	C15'	120.4(2)
O1	C7A	C7	128.80(18)				

Tabla 8.3.3 Ángulos diedros para el compuesto 39a.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O1	C1	C1'	C2'	178.02(15)	C7'	N3	C8'	C9'	-155.16(16)
O1	C1	C1'	C6'	-1.6(2)	C2'	N2	C7'	S1	-6.3(3)
O1	C7A	C7	C6	-178.5(2)	C2'	N2	C7'	N3	175.60(17)
N1	C1	C1'	C2'	-0.7(3)	C2'	C1'	C6'	C5'	-1.3(3)
N1	C1	C1'	C6'	179.64(17)	C2'	C3'	C4'	C5'	0.6(3)
N1	C3A	C7A	O1	0.0(2)	C7A	O1	C1	N1	0.09(19)
N1	C3A	C7A	C7	-178.75(18)	C7A	O1	C1	C1'	-178.83(14)
N1	C3A	C4	C5	178.7(2)	C7A	C3A	C4	C5	0.1(3)
N2	C2'	C3'	C4'	-179.39(19)	C7A	C7	C6	C5	-0.3(4)
N3	C8'	C10'	C11'	56.5(2)	C8'	N3	C7'	S1	3.7(2)
N3	C8'	C10'	C15'	-125.98(19)	C8'	N3	C7'	N2	-178.09(16)
C1	O1	C7A	C3A	-0.06(19)	C8'	C10'	C11'	C12'	178.49(19)
C1	O1	C7A	C7	178.6(2)	C8'	C10'	C15'	C14'	-178.5(2)
C1	N1	C3A	C7A	0.0(2)	C3'	C4'	C5'	C6'	1.9(4)
C1	N1	C3A	C4	-178.6(2)	C10'	C11'	C12'	C13'	-0.4(4)
C1	C1'	C2'	N2	0.2(2)	C10'	C15'	C14'	C13'	0.4(4)
C1	C1'	C2'	C3'	-175.87(17)	C6'	C1'	C2'	N2	179.87(16)
C1	C1'	C6'	C5'	178.34(19)	C6'	C1'	C2'	C3'	3.8(2)
C3A	N1	C1	O1	-0.08(19)	C9'	C8'	C10'	C11'	-65.8(2)
C3A	N1	C1	C1'	178.69(16)	C9'	C8'	C10'	C15'	111.7(2)
C3A	C7A	C7	C6	0.0(3)	C4	C3A	C7A	O1	178.85(17)
C3A	C4	C5	C6	-0.5(4)	C4	C3A	C7A	C7	0.1(3)
C1'	C2'	C3'	C4'	-3.5(3)	C4	C5	C6	C7	0.6(4)
C1'	C6'	C5'	C4'	-1.6(3)	C11'	C10'	C15'	C14'	-0.9(3)
C7'	N2	C2'	C1'	153.09(17)	C11'	C12'	C13'	C14'	-0.2(4)
C7'	N2	C2'	C3'	-31.0(3)	C12'	C13'	C14'	C15'	0.2(4)
C7'	N3	C8'	C10'	81.2(2)	C15'	C10'	C11'	C12'	0.9(3)

Datos cristalográficos y de refinamiento estructural para 39b.

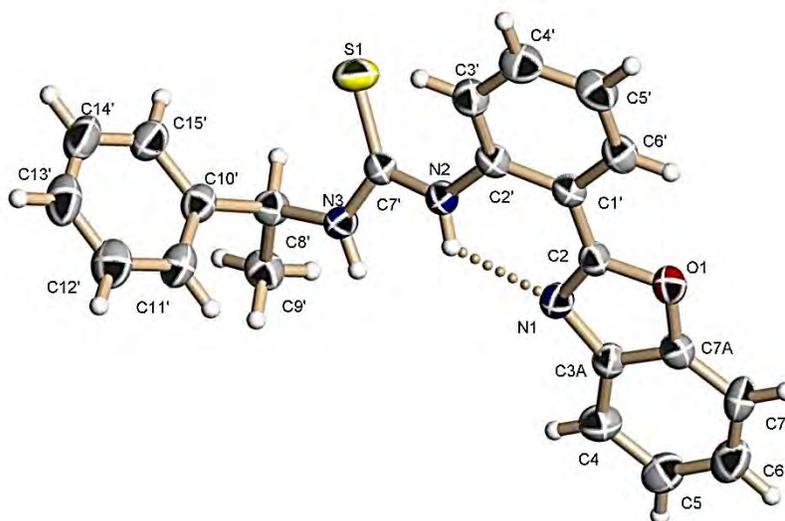


Tabla 8.3.4 Distancias de enlace para el compuesto 39b.

Átomos	Distancia (Å)	Átomos	Distancia (Å)
S1 C7'	1.653(3)	C3A C7A	1.373(4)
O1 C2	1.390(4)	C4 C5	1.385(5)
O1 C7A	1.385(4)	C4' C5'	1.385(5)
N1 C2	1.294(4)	C5 C6	1.374(5)
N1 C3A	1.413(4)	C5' C6'	1.373(5)
N2 C2'	1.403(4)	C6 C7	1.366(5)
N2 C7'	1.368(4)	C7 C7A	1.369(5)
N3 C7'	1.343(4)	C8' C9'	1.518(4)
N3 C8'	1.465(4)	C8' C10'	1.521(5)
C1' C2	1.447(5)	C10' C11'	1.385(5)
C1' C2'	1.416(4)	C10' C15'	1.374(5)
C1' C6'	1.389(4)	C11' C12'	1.377(5)
C2' C3'	1.392(4)	C12' C13'	1.374(6)
C3' C4'	1.356(5)	C13' C14'	1.371(6)
C3A C4	1.383(5)	C14' C15'	1.374(6)

Tabla 8.3.5 Ángulos de enlace para el compuesto 39b

Átomos			Ángulo (°)	Átomos			Ángulo (°)
C7A	O1	C2	104.2(3)	C7	C6	C5	123.0(4)
C2	N1	C3A	105.2(3)	C5'	C6'	C1'	121.2(3)
C7'	N2	C2'	129.6(3)	C6	C7	C7A	114.9(4)
C7'	N3	C8'	125.0(2)	N2	C7'	S1	125.6(2)
C2'	C1'	C2	120.5(3)	N3	C7'	S1	121.3(2)
C6'	C1'	C2	120.2(3)	N3	C7'	N2	113.1(3)
C6'	C1'	C2'	119.3(3)	C3A	C7A	O1	108.0(3)
O1	C2	C1'	116.3(3)	C7	C7A	O1	128.0(3)
N1	C2	O1	114.0(3)	C7	C7A	C3A	124.0(3)
N1	C2	C1'	129.7(3)	N3	C8'	C9'	109.7(3)
N2	C2'	C1'	119.2(3)	N3	C8'	C10'	111.3(3)
C3'	C2'	N2	122.9(3)	C9'	C8'	C10'	111.9(3)
C3'	C2'	C1'	117.9(3)	C11'	C10'	C8'	120.1(3)
C4'	C3'	C2'	121.5(4)	C15'	C10'	C8'	122.0(4)
C4	C3A	N1	131.0(3)	C15'	C10'	C11'	117.8(4)
C7A	C3A	N1	108.6(3)	C12'	C11'	C10'	121.4(4)
C7A	C3A	C4	120.4(3)	C13'	C12'	C11'	119.3(5)
C3A	C4	C5	116.3(4)	C14'	C13'	C12'	120.1(5)
C3'	C4'	C5'	121.0(4)	C13'	C14'	C15'	119.9(4)
C6	C5	C4	121.3(4)	C14'	C15'	C10'	121.4(4)
C6'	C5'	C4'	119.0(4)				

Tabla 8.3.6 Ángulos diedros para el compuesto 39b

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
N1	C3A	C4	C5	-178.7(3)	C4'	C5'	C6'	C1'	0.5(6)
N1	C3A	C7A	O1	-0.2(4)	C5	C6	C7	C7A	0.3(6)
N1	C3A	C7A	C7	179.2(3)	C6	C7	C7A	O1	179.1(3)
N2	C2'	C3'	C4'	179.1(3)	C6	C7	C7A	C3A	-0.3(5)
N3	C8'	C10'	C11'	-57.0(4)	C6'	C1'	C2	O1	1.9(4)
N3	C8'	C10'	C15'	125.9(3)	C6'	C1'	C2	N1	-179.5(3)
C1'	C2'	C3'	C4'	3.0(5)	C6'	C1'	C2'	N2	179.8(3)
C2	O1	C7A	C3A	0.3(3)	C6'	C1'	C2'	C3'	-3.9(5)
C2	O1	C7A	C7	-179.1(3)	C7'	N2	C2'	C1'	-153.6(3)
C2	N1	C3A	C4	179.1(4)	C7'	N2	C2'	C3'	30.3(5)
C2	N1	C3A	C7A	0.0(3)	C7'	N3	C8'	C9'	154.5(3)
C2	C1'	C2'	N2	-0.1(4)	C7'	N3	C8'	C10'	-81.1(4)
C2	C1'	C2'	C3'	176.2(3)	C7A	O1	C2	N1	-0.4(3)
C2	C1'	C6'	C5'	-177.9(3)	C7A	O1	C2	C1'	178.5(3)
C2'	N2	C7'	S1	7.2(5)	C7A	C3A	C4	C5	0.3(5)
C2'	N2	C7'	N3	-175.0(3)	C8'	N3	C7'	S1	-3.4(4)
C2'	C1'	C2	O1	-178.3(3)	C8'	N3	C7'	N2	178.6(3)
C2'	C1'	C2	N1	0.4(5)	C8'	C10'	C11'	C12'	-177.8(3)
C2'	C1'	C6'	C5'	2.2(5)	C8'	C10'	C15'	C14'	177.7(4)
C2'	C3'	C4'	C5'	-0.3(6)	C9'	C8'	C10'	C11'	66.1(4)
C3'	C4'	C5'	C6'	-1.5(6)	C9'	C8'	C10'	C15'	-111.0(4)
C3A	N1	C2	O1	0.2(3)	C10'	C11'	C12'	C13'	0.3(6)
C3A	N1	C2	C1'	-178.5(3)	C11'	C10'	C15'	C14'	0.5(6)
C3A	C4	C5	C6	-0.3(5)	C11'	C12'	C13'	C14'	0.1(7)
C4	C3A	C7A	O1	-179.5(3)	C12'	C13'	C14'	C15'	-0.2(7)
C4	C3A	C7A	C7	0.0(5)	C13'	C14'	C15'	C10'	-0.1(7)
C4	C5	C6	C7	0.0(6)	C15'	C10'	C11'	C12'	-0.6(6)