



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO**

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**“Síntesis de ureas quirales mediante el reordenamiento de
Curtius y su aplicación en el reconocimiento de aniones”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN
QUÍMICA

P R E S E N T A

M. en Q. MAYRA CORTÉS HERNÁNDEZ

DIRECTOR: DR. HERACLIO LÓPEZ RUIZ

Mineral de la Reforma, Hgo., 2014

| | |
|--|-----------|
| Abreviaturas y símbolos | iii |
| Índice de compuestos sintetizados | v |
| Resumen | 1 |
| Capítulo 1. Síntesis de ureas mediante el reordenamiento de Curtius | 2 |
| 1.1 Historia de la urea | 3 |
| 1.2 Síntesis de ureas <i>N,N'</i> -disustituidas | 3 |
| 1.2.1 Reordenamiento de Curtius | 7 |
| Capítulo 2. Síntesis de ureas quirales incorporando el fragmento α-feniletilo y su aplicación en el reconocimiento de aniones | 10 |
| 2.1 Introducción | 11 |
| 2.1.1 De la química molecular a la supramolecular | 11 |
| 2.1.2 Reconocimiento molecular | 12 |
| 2.1.3 Interacciones moleculares en reconocimiento molecular | 13 |
| 2.1.4 Reconocimiento aniónico | 16 |
| 2.1.4.1 Características de los aniones | 18 |
| 2.1.4.2 Reseña histórica de los receptores de aniones sintéticos | 20 |
| 2.2 Antecedentes | 24 |
| 2.2.1 Receptores cíclicos | 24 |
| 2.2.2 Receptores acíclicos | 26 |
| 2.3 Objetivos | 36 |
| 2.3.1 Objetivo general | 36 |
| 2.3.2 Objetivos específicos | 36 |
| 2.4 Resultados y discusión | 38 |
| 2.4.1 Síntesis de ureas quirales 1-4 que incorporan el fragmento α -feniletilo | 38 |
| 2.4.2 Caracterización de las ureas quirales 1-4 | 39 |
| 2.4.3 Estudio del reconocimiento aniónico de las ureas 1-4 con diferentes aniones (NBu ₄ ⁺ X ⁻ ; X ⁻ = AcO ⁻ , BzO ⁻ , F ⁻ , Cl ⁻) mediante estudios de RMN de ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ | 47 |
| 2.4.4 Análisis teórico conformacional en el proceso del reconocimiento aniónico | 57 |
| 2.4.5 Estudio teórico de la naturaleza de las interacciones por puente de hidrógeno en el reconocimiento aniónico de ureas 1-4 :AcO ⁻ | 66 |

| | |
|---|-----|
| 2.5 Conclusiones | 72 |
| Capítulo 3. Síntesis de <i>N</i>-alquil, aril-<i>N'</i>-((1-<i>ter</i>-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea | 73 |
| 3.1 Introducción | 74 |
| 3.2 Antecedentes | 77 |
| 3.3 Objetivos | 84 |
| 3.3.1 Objetivo general | 84 |
| 3.3.2 Objetivos específicos | 84 |
| 3.4 Resultados y discusión | 85 |
| 3.4.1 Síntesis de <i>N</i> -alquil, aril- <i>N'</i> -((1- <i>ter</i> -butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea | 85 |
| 3.4.2 Remoción del grupo protector benciloxi (CBz) y <i>ter</i> -butoxi (Boc) | 90 |
| 3.4.3 Análisis conformacional en estado sólido de las ureas 90c-90e y 90h | 93 |
| 3.5 Conclusiones | 96 |
| Capítulo 4. Parte experimental | 97 |
| 4.1 Materiales y equipos | 98 |
| 4.2 Procedimiento general para la síntesis de las ureas quirales 1-4 | 99 |
| 4.3 Procedimiento General para las titulaciones en RMN de ¹ H | 103 |
| 4.4 Procedimiento general para la Curvas de Job | 104 |
| 4.5 Procedimiento general para la obtención de acil azidas derivadas de <i>S</i> -Prolina | 105 |
| 4.6 Síntesis de <i>N</i> -alquil, aril- <i>N'</i> -((1- <i>ter</i> -butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea | 107 |
| Capítulo 5. Anexos | 114 |
| 5.1 Titulaciones en RMN de ¹ H en DMSO- <i>d</i> ₆ | 115 |
| 5.2 Coordenadas internas de los aductos supramoleculares de ureas 1-4 con el anión acetato | 117 |
| 5.3 Tablas de datos cristalográficos | 132 |

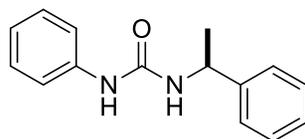
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

| | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| Å | Angstrom |
| Ac | Grupo acetilo |
| a | Señal ancha |
| Boc | Grupo <i>ter</i> -butoxicarbonilo |
| ^t Bu | Grupo <i>ter</i> -butilo |
| <i>c</i> | Concentración |
| °C | Grados Celsius |
| CBz | Grupo benciloxicarbonilo |
| CCF | Cromatografía en capa fina |
| COSY | COrrrelation Spectroscopy |
| δ | Desplazamiento químico |
| d | Doble |
| DEA | Dietilamina |
| DIEA (DMAP) | Diisopropiletilamina |
| DMAP | Dimetilaminopiridina |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | Dimetilsulfóxido hexadeuterado |
| ec. | Ecuación |
| Equiv. | Equivalentes |
| Et | Grupo etilo |
| g | Gramo |
| GP | Grupo protector |
| h | Horas |
| Hz | Hertz |
| IR | Infrarrojo |
| <i>J</i> | Constante de acoplamiento |

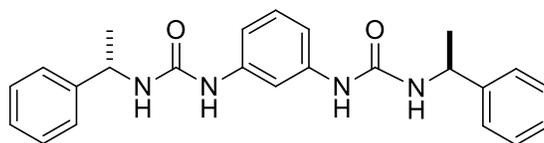
| | |
|---------------------|---|
| m | Señal múltiple |
| Me | Grupo metilo |
| mg | Miligramos |
| MHz | Megahertz |
| Min. | Minutos |
| mL | Mililitros |
| mmol | Milimol |
| MO | Radiación de microondas |
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| HRMS | High-resolution mass spectrometry |
| HSQC | Heteronuclear Single Quantum Coherence |
| p. f. | Punto de fusión |
| Ph | Grupo fenilo |
| P. M. | Peso molecular |
| ppm | Partes por millón |
| RMN ¹³ C | Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece |
| RMN ¹ H | Resonancia Magnética Nuclear de protón |
| s | Señal simple |
| t | Señal triple |
| t. a. | Temperatura ambiente |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TMS | Tetrametilsilano |
| VIH | Virus de inmunodeficiencia humana |

COMPUESTOS SINTETIZADOS EN ESTE TRABAJO

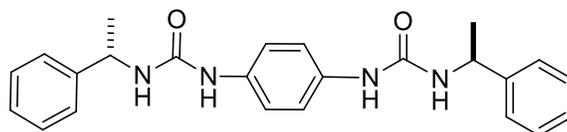
Capítulo 2



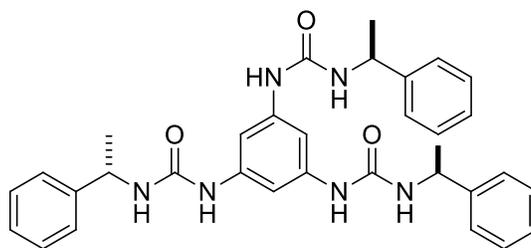
1



2

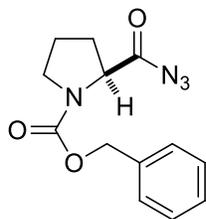


3

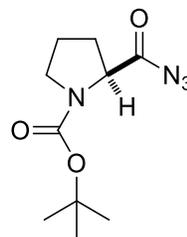


4

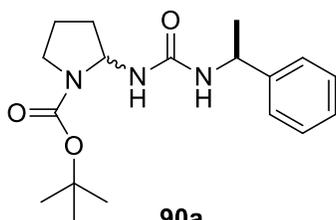
Capítulo 3



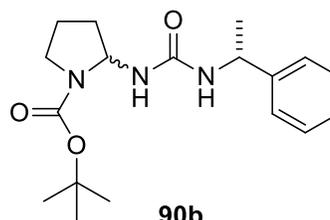
76



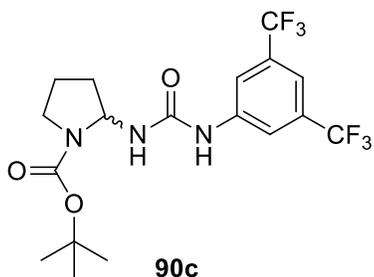
88



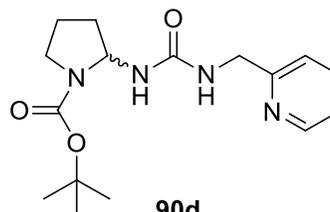
90a



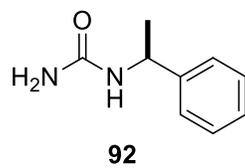
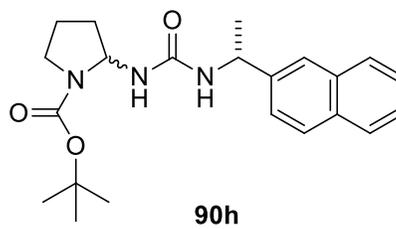
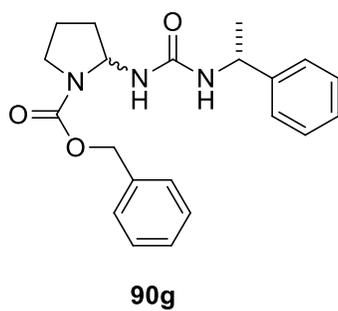
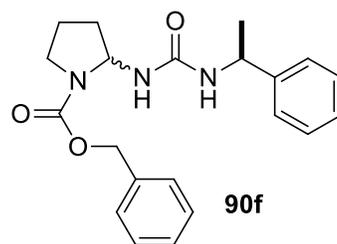
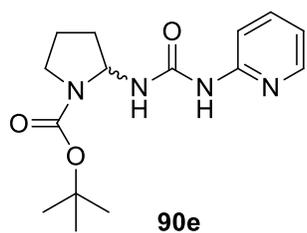
90b



90c

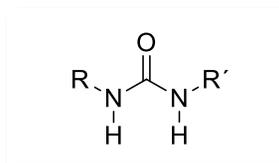


90d



RESUMEN

El diseño y síntesis de compuestos que incorporen en su estructura el grupo funcional urea ha tenido un gran auge en los últimos años debido a sus aplicaciones en el área del reconocimiento aniónico, la organocatálisis, como agentes gelificantes y como peptidomiméticos. La versatilidad del grupo urea, en particular en ureas *N,N'*-disustituidas, se debe a la capacidad de formar interacciones por puente de hidrógeno (como especies donadoras de hidrógeno de los fragmentos NH's ó como especie aceptora del grupo CO), a su rigidez, planaridad y polaridad; estas características únicas son explotadas y aprovechadas en varias áreas de la investigación química básica y aplicada.



El reordenamiento de Curtius es una de las estrategias prácticas y simples que permite la obtención de ureas *N,N'*-disustituidas a través de la formación de una especie reactiva como es el fragmento isocianato proveniente de la descomposición de acil azidas y la adición nucleofílica de una amina primaria. Gracias a esta metodología, se han logrado obtener una variedad de compuestos ureicos simples y complejos que revelan propiedades cada vez más interesantes, y nos muestra un campo fértil que se debe explorar.

Debido a la importancia que los derivados ureicos presentan, en este trabajo se sintetizaron ureas quirales mediante el reordenamiento de Curtius; el cual se divide en dos capítulos:

Capítulo 2. Síntesis de ureas quirales incorporando el fragmento α -feniletilo y su aplicación en el reconocimiento aniónico.

Capítulo 3. Síntesis de *N*-alquil, aril-*N'*-((1-*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea.

CAPÍTULO 1

*Síntesis de ureas mediante el
reordenamiento de Curtius*

1.1 Historia de la urea

La urea, aislada inicialmente por Rouelle en 1773,¹ fue el primer compuesto orgánico sintetizado a partir de materiales inorgánicos por el químico alemán Friederich Wöhler en 1828 (Figura 1), al investigar el isomerismo del cianato y en un intento para cristalizar la sal cianato de amonio (un compuesto inorgánico) obtuvo inesperadamente la urea (un compuesto orgánico). Este descubrimiento desechó la teoría vitalista que consideraba que los compuestos biológicos y no-biológicos deberían ser de alguna manera distintos. El hallazgo excepcional y revolucionario cambió la forma de hacer la química y comenzó la historia de nunca acabar de la síntesis química.²

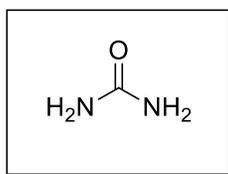


Figura 1. Estructura química de la urea.

Un fármaco específico la urea estibamina para Kalaazar es preparada por la interacción del ácido *p*-aminofenil estibímico con urea. Asimismo se ha encontrado que algunos complejos de Pt-urea tienen actividad antitumoral probablemente debido a su estructura cuadrada plana (por ejemplo, cisplatino). Además, los grupos NH₂ y CO deberían proporcionar suficientes puentes de hidrógeno para producir cambios conformacionales en los nucleótidos y ADN, en adición al enlace químico.¹

La urea se produce en el ciclo natural del dióxido de carbono y del amonio en las reacciones metabólicas, conocido como el ciclo de la urea en todos los seres vivos y es excretada del cuerpo para evitar los efectos tóxicos del amonio.¹

Actualmente, la urea es sintetizada industrialmente del amoniaco y de dióxido de carbono, mediante un proceso de dos pasos (la formación exotérmica del carbamato de amonio desde líquido amoniacal e hielo seco, seguida por la descomposición endotérmica de

¹ Keuleers, R.; Desseyn, O., *J. Phys. Chem. A.*, **1999**, *103*, 4621.

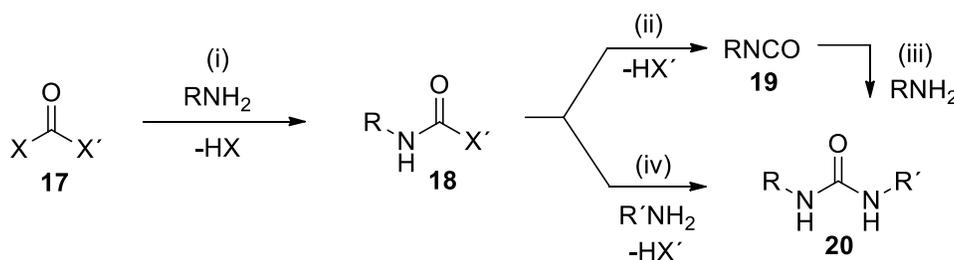
² Amendola, V.; Fabbri, L.; Mosca, L., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3889.

[NH₄]H₂NCOO, para generar urea y agua), en una escala de 100 000 000 ton/año, y más del 90% de la producción está destinada al uso de fertilizantes de liberación de nitrógeno.²

Aunque la urea es una molécula muy pequeña, tiene tres sitios de coordinación (un átomo de oxígeno y dos átomos de nitrógeno), capaz de formar complejos con varios metales.¹

1.2 Síntesis de ureas *N,N'*-disustituidas.

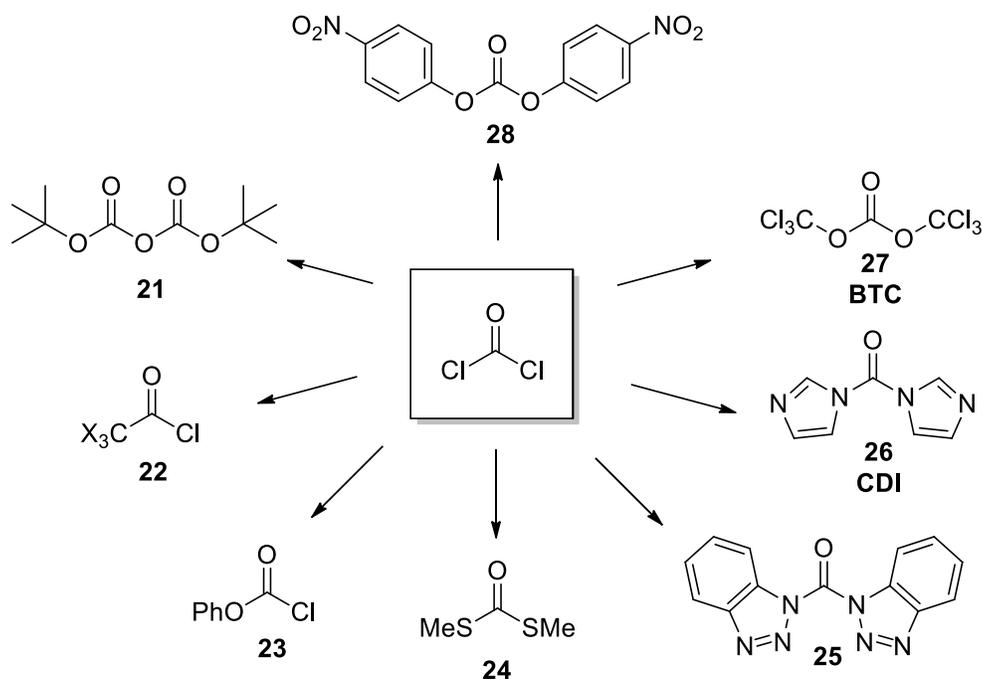
Desde el hallazgo afortunado de Wöhler, se han desarrollado un gran número de métodos sintéticos para la preparación de ureas sustituidas. La estrategia sintética general se describe en el esquema 1. La síntesis involucra dos rutas: (i) la reacción del derivado carbonílico **17** con 1 equiv. de la amina primaria (RNH₂), genera el intermediario carbamoilo **18**, el cual reacciona con un segundo equiv. de la amina (igual RNH₂ ó diferente amina R'NH₂), a través de la formación de un grupo más reactivo como el isocianato **19** para obtener la urea **20** de acuerdo a la ruta (ii) y (iii) o ya sea directamente de acuerdo a la ruta (iv). La elección de la amina en los pasos (iii) + (iv), RNH₂ y R'NH₂, determina la formación de derivados de urea simétricos o asimétricos.



Esquema 1. Ruta general para la síntesis de ureas *N,N'*-disustituidas.

La disponibilidad comercial de diferentes isocianatos (**19**) conduce a la obtención sencilla de ureas simétricas y asimétricas (ruta iii), la cual implica la adición nucleofílica de una amina al átomo de carbono de un grupo isocianato -NCO, en un disolvente aprótico y no nucleofílico cuya urea se obtiene en buenos rendimientos y pureza alta. Para incrementar la velocidad y el rendimiento de una reacción se requiere de un isocianato deficiente de electrones y una amina rica en electrones; en caso contrario la reacción sólo se lleva a cabo en condiciones severas y en bajos rendimientos. En el esquema 1, el fosgeno (X = X' = Cl;

COCl_2) es el reactivo más simple para la síntesis de las ureas, siguiendo la ruta (i) + (ii), con la ventaja de obtenerlo a bajo costo: cada año, *ca* 2×10^9 Kg es producido y usado en todo el mundo. A pesar de su amplio uso en la industria, el uso del fosgeno en los laboratorios de investigación es limitado debido a su alta toxicidad. Sin embargo, el fosgeno puede ser reemplazado por sus derivados menos agresivos y de fácil manejo, los cuales se han desarrollado en los últimos 80 años (Esquema 2).²



Esquema 2. Reactivos derivados formalmente del fosgeno, COCl_2 , el cual en la reacción con aminas primarias genera las ureas N,N' -disustituidas.

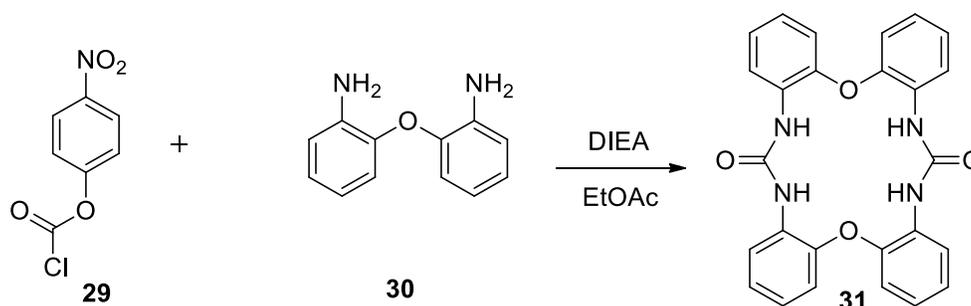
El di-*ter*-butil carbonato, $(\text{BOC})_2\text{O}$ (**21**), un grupo protector útil para aminas primarias, ha sido usado para producir tanto ureas simétricas como asimétricas a partir de aminas primarias en presencia de una base fuerte o suave.³ Los cloruros de trihalometilacetilo (**22**)⁴ y el cloroformiato de fenilo (**23**)⁵ reaccionan con aminas en la posición acídica para dar el

³ Lamothe, M.; Perez, M.; Colovray-Gotteland, V.; Halazy, S., *Synlett*, **1996**, 507.

⁴ Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Kedrova, L.; Reisman, A., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3235.

⁵ Thavonekham, B., *Synthesis*, **1997**, 1189.

correspondiente fenilcarbamato y la trihalometilamida, ambos reactivos basan su reactividad en la eliminación de los grupos salientes fenóxido y haloformo, generando el intermediario isocianato, que reacciona con un segundo equivalente de amina. La *N,N'*-carbonildibenzotriazol (**25**)⁶ y *N,N'*-carbonildiimidazol (**26-CDI**)⁷ se han empleado en la preparación de ureas simétricas y asimétricas di- tri- y tetra-sustituidas. El bis(4-nitrofenil)carbonato (**28**) y su análogo 4-nitrofenil cloroformiato (**29**) reaccionan rápidamente con aminas aromáticas y alifáticas. Un ejemplo interesante ha sido descrito recientemente por Böhmer, mediante la reacción de 2 equiv. de **29** con 2 equiv. de la dianilina **30**, para dar el macrociclo bis-urea **31** (Esquema 3).⁸



Esquema 3. Síntesis del macrociclo bis-urea.

Sin embargo, el sustituto más versátil del fosgeno para la síntesis de ureas bifuncionalizadas es el bis(triclorometil)carbonato (**27-BTC**).⁹ En particular, el BTC puede ser usado para sintetizar ureas simétricas y asimétricas, con grupos voluminosos y centros estereogénicos bajo condiciones de reacción suaves (muchos de los sustitutos del fosgeno requieren condiciones de reacción severas y bases fuertes para promover la formación del isocianato). La reacción de aminas primarias con BTC se ilustra en el esquema 4; un mol de BTC produce tres moles del isocianato R-NCO, a través de la ruta (i), la cual puede manipularse para la síntesis de 3 moles de una urea disustituida asimétrica (ii) o simétrica (iii). La reacción puede ser llevada a cabo en diferentes disolventes apróticos. Las bases de carácter débil y no

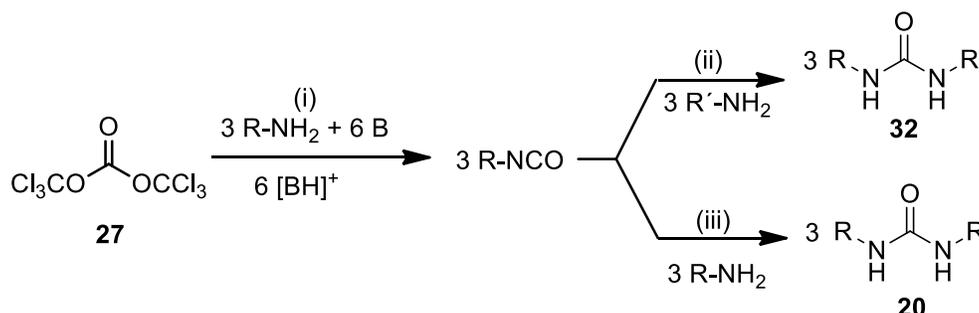
⁶ Knölker, H.-J.; Braxmeier, T.; Schelchtingen, G., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2497.

⁷ Batey, R. A.; Santhakumar, V.; Yochina-Ishii, C.; Taylo, S. D.; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6267.

⁸ Meshcheryakov, D.; Bolte, M.; Böhmer, V., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1202.

⁹ Eckert, H.; Forster, B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 894.

nucleofílico como la diisopropiletilamina (DIEA) y dimetilaminopiridina (DMAP) son usadas comúnmente.¹⁰



Esquema 4. La reacción del BTC con aminas primarias, genera las ureas di-sustituidas simétricas y asimétricas.

1.2.1 Reordenamiento de Curtius

La descomposición térmica (pirólisis) de las acil azidas a los correspondientes isocianatos es conocida como reordenamiento de Curtius.¹¹ El reordenamiento es catalizado por ácidos de Bronsted y de Lewis y la temperatura de descomposición es significativamente baja comparada con la reacción sin catalizador. Las acil azidas pueden sintetizarse por varias rutas: mediante la reacción de cloruros de acilo (i) o anhídridos mixtos (ii) con azidas alcalinas o trimetilsilil azida y por el tratamiento de ácidos carboxílicos (iii) con difenilfosforilazida (DPPA) (Esquema 5).¹² El isocianato obtenido puede ser aislado si la pirólisis es realizada en ausencia de disolventes nucleofílicos. Si la reacción se lleva a cabo en presencia de agua, aminas (R-NH₂) ó alcoholes (R-OH), se forman las correspondientes aminas, ureas y carbamatos.¹¹

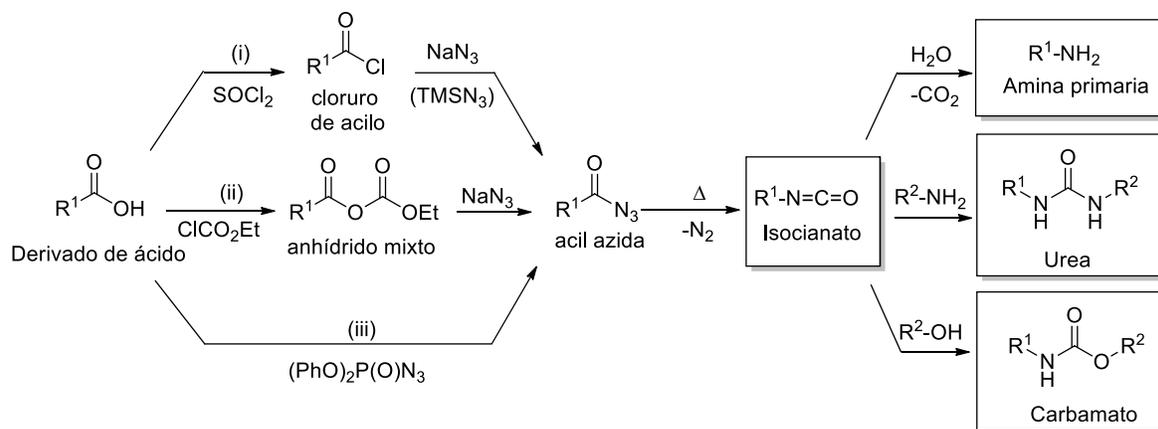
El reordenamiento de Curtius puede ser promovido bajo condiciones fotoquímicas, pero esta ruta genera varios subproductos en adición al isocianato deseado. El reordenamiento fotoquímico de Curtius es también conocido como la reacción de Harger.¹³

¹⁰ Eckert, H.; Cotarca, L., 2004, *Phosgenations-A Handbook*, Wiley-VCH, Weinheim.

¹¹ Kürti, L.; Czakó B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, 2005, Elsevier Inc.

¹² Scriven, E.; Turnbull, K., *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 297.

¹³ Harger, M. J. P.; Westlake, S., *Tetrahedron*, **1982**, 38, 3073.



Esquema 5. Reordenamiento de Curtius.

Mecanismo de reacción del reordenamiento de Curtius (térmico y fotoquímico).

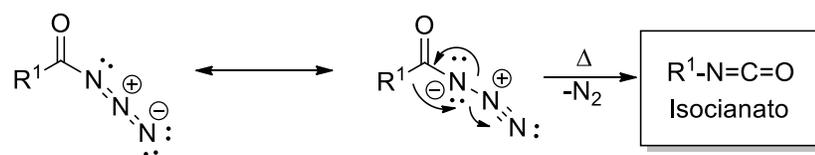
Los intermediarios tipo nitreno se forman de la pirólisis de alquil azidas, aril azidas, sulfonyl azidas y azidoformatos. Sin embargo, el mecanismo del reordenamiento de Curtius bajo condiciones térmicas es más parecido a un proceso concertado.¹⁴ Esta hipótesis se basa en que no ha sido posible aislar productos amídicos de adición o de inserción de nitrenos que se formarían si esta especie está implicada como intermediario.¹⁵ Los valores de la entropía de activación están de acuerdo con un mecanismo concertado.¹⁶ Por otra parte, el reordenamiento fotoquímico de Curtius procede a través de la formación de nitrenos, el cual experimenta reacciones de nitrenos. Este comportamiento es de esperarse, debido a que la energía del fotón es lo suficientemente alta para romper el enlace $N-N_2$ sin la participación alquímica o arílica (Esquema 6).

¹⁴ Linke, S.; Tissue, G. T.; Lwowski, W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6308.

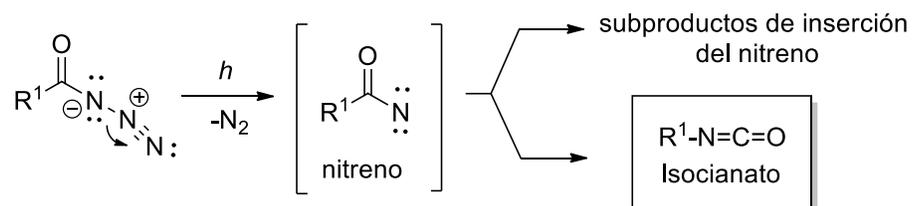
¹⁵ Smith, P. A. S., *Org. React.* **1946**, 337.

¹⁶ L'Abbe, G., *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345.

Reordenamiento de Curtius térmico



Reordenamiento de Curtius fotoquímico



Esquema 6. Mecanismo de reacción del reordenamiento de Curtius térmico y fotoquímico.

CAPÍTULO 2

*Síntesis de ureas quirales incorporando el
fragmento α -feniletilo y su aplicación en el
reconocimiento de aniones*

2.1 INTRODUCCIÓN

2.1.1 De la química molecular a la supramolecular

Durante mucho tiempo los químicos han tratado de entender la naturaleza a un nivel que era puramente molecular, se consideraba sólo las funciones y estructuras relacionadas con enlaces covalentes. Sin embargo, los fenómenos biológicos más importantes no requieren la formación y ruptura de enlaces covalentes; por el contrario, las estructuras biológicas son usualmente conglomerados que se mantienen unidos mediante interacciones débiles no covalentes.¹⁷ Estas interacciones son responsables de varios procesos que se efectúan en los sistemas vivos aunque lentamente se ha reconocido la importancia y efecto que presenta la comprensión de los sistemas biológicos en términos de estructura, propiedades y función de las entidades moleculares.

En 1894, Emil Fisher propuso que una enzima interactúa con un sustrato como una llave lo hace con su cerradura. Este mecanismo contiene los principales postulados que establecen el nacimiento de una nueva área, la Química Supramolecular.¹⁷

Los orígenes de la Química Supramolecular están ligados fuertemente a la química del reconocimiento molecular; ya que anterior a su desarrollo había un campo de investigación conocido como la química del reconocimiento molecular; donde se propone que las moléculas receptoras reconocen y se unen selectivamente a ciertos sustratos. Paralelamente, otra área de investigación se enfocaba a la química de los ensambles y asociaciones moleculares. La unificación de ambas áreas en un campo de investigación fue propuesta por Jehn-Marie Lehn al cual denominó: Química Supramolecular.¹⁸

La Química Supramolecular podría ser definida como “*la química más allá de la molécula*” o “*la química del enlace intermolecular*”,¹⁹ sustentada sobre las entidades organizadas de alta complejidad que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas mediante fuerzas intermoleculares. Su desarrollo requiere el uso de todas las fuentes de la química molecular combinadas con la manipulación diseñada de interacciones no covalentes con el objetivo de formar entidades supramoleculares (Figura 2). Una estructura

¹⁷ Desiraju, G. R., *Nature*, **2001**, 412, 397.

¹⁸ Ariga, K.; Kunitake, T., *Supramolecular Chemistry-Fundamentals and Applications*, **2006**, Springer.

¹⁹ Lehn, J. -M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 89.

supramolecular es el resultado no sólo de las interacciones aditivas sino también cooperativas, que incluyen interacciones por puente de hidrógeno, hidrofóbicas, de coordinación, etc. y sus propiedades son diferentes y frecuentemente mejores que la suma de las propiedades de cada componente individual.

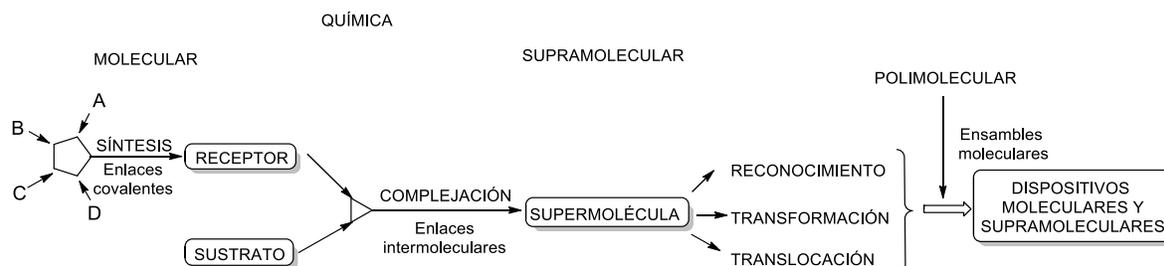


Figura 2. De la química molecular a la supramolecular.

Charles Pedersen, Donald Cram y Lehn establecieron las bases del desarrollo de la Química Supramolecular como una disciplina reconocida y fueron galardonados con el Premio Nobel de química en 1986.

2.1.2 Reconocimiento Molecular

El reconocimiento molecular es un paso fundamental en cualquier proceso biológico esencial.²⁰ La catálisis enzimática, la señalización celular, la asociación proteína-proteína, el sistema antígeno-anticuerpo, el control de la transcripción y replicación del ADN, etc., en todos estos eventos interviene este fenómeno (Figura 3). El reconocimiento molecular se define como un proceso que involucra tanto la asociación y selección de un sustrato por una molécula receptora, así como la posibilidad de una función específica mediante interacciones no covalentes.²¹ Las moléculas que llevan a cabo el reconocimiento se denominan receptores y aquellas que son reconocidas son llamadas moléculas huésped.

²⁰ Baron, R.; McCammon, J. A., *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **2013**, *64*, 151.

²¹ Lehn, J. -M., *Struct. Bonding*, **1973**, *16*, 1.

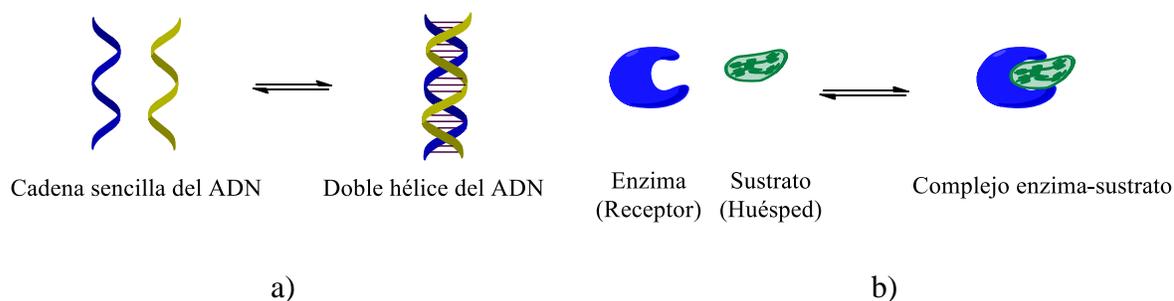


Figura 3. Reconocimiento Molecular.

En este contexto, la naturaleza llega a ser inspiración en el desarrollo de la química para la búsqueda de nuevas aplicaciones; y de esta manera el diseño de moléculas receptoras sintéticas se ha incrementado en los últimos años y no sólo se limita a sustratos de naturaleza biológica; sino que se extiende a sustratos de tipo: aniónico, catiónico, metales de transición y especies neutras orgánicas e inorgánicas.¹⁹

2.1.3 Interacciones moleculares en el reconocimiento molecular.

Las interacciones no covalentes constituyen una herramienta poderosa para la construcción de arquitecturas supramoleculares, dispositivos y materiales nanoestructurados.²² En el reconocimiento molecular, una molécula reconoce selectivamente a su pareja a través de varias interacciones moleculares; tales como: interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, enlaces de coordinación, interacciones de van der Waals, interacciones hidrofóbicas e interacciones π - π .¹⁸

Interacciones electrostáticas

Este tipo de interacciones ocurre entre moléculas cargadas. Una fuerza atractiva se observa entre moléculas de cargas opuestas, y una fuerza repulsiva entre moléculas con el mismo tipo de carga (tanto negativas como positivas). La magnitud de esta interacción es relativamente

²² González-González, J. S.; Martínez-Martínez, F. J.; Peraza-Campos, A. L.; Rosales-Hoz, M. de J.; García-Báez, E. V.; Padilla-Martínez, I. I., *Cryst. Eng. Comm.*, **2011**, *13*, 4748.

mayor comparada con otras interacciones no covalentes, lo cual significa que las contribuciones de interacciones electrostáticas no deben ser ignoradas.

Puentes de hidrógeno

Los puentes de hidrógeno son particularmente importantes desde el punto de vista biológico, debido a su participación en varios procesos biológicos: como la estabilización de la doble hélice del ADN, las interacciones enzima-sustrato, reconocimiento entre proteínas y las interacciones fármaco-antígeno. Asimismo, constituyen un elemento en el diseño de moléculas autoensambladas, algunas veces con la participación de otras fuerzas intermoleculares. Los puentes de hidrógeno inter e intramoleculares han sido usados ampliamente en la producción de sistemas organizados complejos debido a su reversibilidad, direccionalidad y cooperatividad.²²

Los puentes de hidrógeno son un tipo de interacción dipolo-dipolo, donde el átomo de hidrógeno está polarizado positivamente en grupos hidroxilo (OH) o grupos amino (NH) por ejemplo. Debido a que el átomo de hidrógeno polarizado presenta un radio pequeño, éste interactúa fuertemente con átomos ricos en electrones (O en C=O, N en CN) localizados próximos a él.

Enlace de coordinación

Este tipo de interacción ocurre entre iones metálicos y átomos ricos en electrones y han sido aplicadas en la formación de ensamblajes supramoleculares.

Interacciones de van der Waals

Este tipo de interacciones débiles y menos específicas que las anteriores, son indudablemente importantes porque se aplican a todos los tipos de moléculas. Son interacciones de dipolos formadas a partir de distribuciones instantáneas de electrones en sustancias neutras. Aunque las interacciones individuales son despreciables, las contribuciones combinadas cooperativas de numerosas interacciones de van der Waals representan una significativa contribución al reconocimiento molecular.

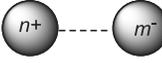
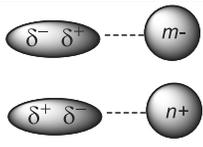
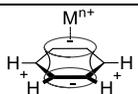
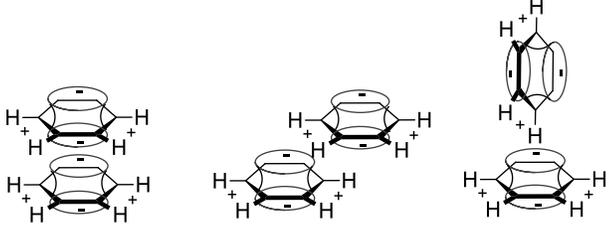
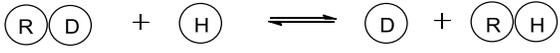
Interacción hidrofóbica

Es la mayor fuerza impulsora de moléculas hidrofóbicas agregadas en medio acuoso. Este tipo de fuerza se debe a la hidratación de la estructura alrededor de las moléculas hidrofóbicas.

Interacciones π - π

Las interacciones π - π ocurren entre anillos aromáticos. Cuando los anillos aromáticos se apilan entre sí, el traslape de orbitales de electrones π , resulta en una ganancia energética.

Tabla 1. Interacciones moleculares involucradas en el reconocimiento molecular.²³

| Interacción | Energía (Kcal/mol) | Ilustración |
|---|--------------------|--|
| Electrostática | 10-90 |  |
| Ion-dipolo | 10-50 |  |
| Dipolo-dipolo (puente de hidrógeno) | 1-10 |  |
| Enlace de coordinación | 1-20 |  |
| Apilamiento pi-pi | 1-5 |  |
| Efectos del disolvente (efecto hidrofóbico) | 1-10 |  |

2.1.4 Reconocimiento aniónico

Los aniones son ubicuos en el mundo natural. El anión cloruro está presente en grandes cantidades en los océanos, los nitratos y sulfatos se encuentran en la lluvia ácida y los carbonatos son constituyentes clave de materiales biomineralizados. Entre los aniones antropogénicos, el pertecnetato, un producto radiactivo generado en el reprocesamiento de combustible nuclear, el fosfato y nitrato provenientes de la agricultura y otras actividades

²³ Goshe, A. J.; Steele, I. M.; Ceccarelli, C.; Rheingold, A. L.; Bosnich, B., *PNAS*, **2002**, 99, 4827.

humanas constituyen los principales riesgos de contaminación.²⁴ Asimismo, en la catálisis enzimática que involucra al reconocimiento molecular en su más alto nivel de sofisticación, participan alrededor del 70 % de moléculas tipo aniónicas.²⁵ Dijkstra y colaboradores²⁶ reportaron la estructura de rayos X de la enzima dehalogenasa haloalcano de *Xanthobacter autotrophicus* GJ10 observando que el anión cloruro se enlaza al sitio activo. En esta estructura, el cloruro interacciona con Trp 125 y 175 vía puentes de hidrógeno con los protones (-NH) del grupo indol (Figura 4). Estos resultados proporcionan una evidencia que podría ayudar a elucidar el mecanismo catalítico para convertir el 1-haloalcano en los correspondientes alcoholes primarios y un ion haluro mediante la ruptura hidrolítica del enlace C-X.

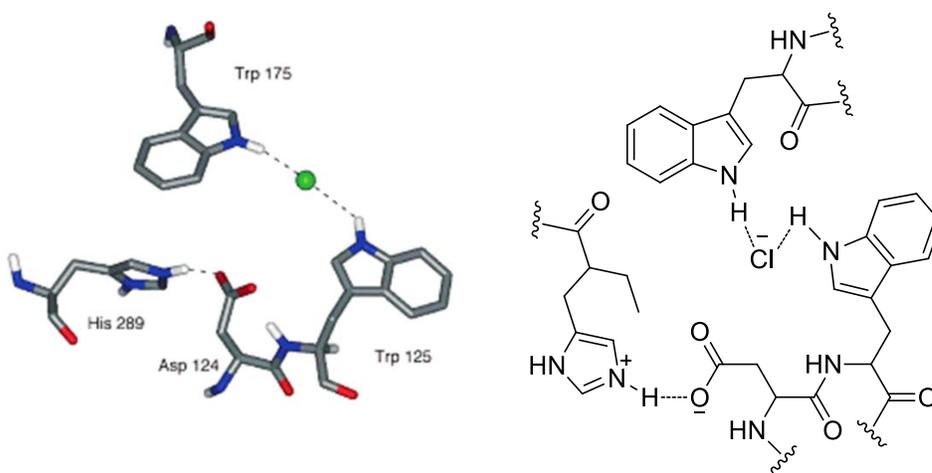


Figura 4. Sitio activo de una enzima de una halogenasa haloalcano revelando la presencia de un anión cloruro enlazado.

En general, el diseño de receptores capaces de mostrar un proceso de alta eficiencia y selectividad requiere la correcta manipulación de características energéticas y estereoquímicas de fuerzas no covalentes intermoleculares junto con una arquitectura molecular definida.¹⁹ Durante el diseño de un receptor es importante tener en cuenta el sitio de asociación, el cual es una región en la molécula que presente el tamaño, geometría y grupos funcionales para efectuar el proceso de unión con otra molécula vía interacciones no covalentes. Además, tanto el receptor como el huésped deben mostrar una

²⁴ Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S., *Anion Receptor Chemistry*, **2006**, RSC Publishing.

²⁵ Bowman-James, K.; Bianchi, A.; García-España, E., *Anion Coordination Chemistry*, **2012**, Wiley-VCH.

²⁶ Verschueren, K. H. G.; Seljee, F.; Rozeboom, H. J.; Kalk, K. H.; Dijkstra, B. W., *Nature*, **1993**, 363, 693.

complementariedad mutua espacial y electrónica en los sitios de asociación. La preorganización de un receptor podría ser muy importante cuando se requieren cambios conformacionales mínimos para lograr el reconocimiento.

Sin embargo, el diseño y síntesis de receptores capaces de asociarse con moléculas de tipo aniónicas representa un reto en la investigación actual como se discutirá más adelante.

2.1.4.1 Características de los aniones

El diseño de receptores de aniones es particularmente un desafío cuando se compara con los receptores de cationes. Los aniones son de mayor tamaño que los equivalentes cationes isoelectrónicos y por lo tanto tienen una carga inferior en relación a su radio (Tabla 2). La naturaleza más difusa de las especies aniónicas significa que las interacciones son menos eficaces de lo que sería para el catión correspondiente.^{24,27}

Tabla 2. La diferencia en el radio de cationes y aniones isoelectrónicos (en ambientes octaédricos) funciona para subrayar la naturaleza más difusa de las especies aniónicas.²⁸

| <i>Grupo I (cationes)</i> | | <i>Grupo 17 (aniones)</i> | | Δr |
|---------------------------|--------|---------------------------|--------|------------|
| Na ⁺ | 1.16 Å | F ⁻ | 1.19 Å | 0.03 Å |
| K ⁺ | 1.52 Å | Cl ⁻ | 1.67 Å | 0.15 Å |
| Rb ⁺ | 1.66 Å | Br ⁻ | 1.82 Å | 0.16 Å |
| Cs ⁺ | 1.81 Å | I ⁻ | 2.06 Å | 0.25 Å |

Los aniones podrían ser sensibles al pH (llegan a ser protonados a pH bajo y por lo tanto pierden su carga negativa). De tal manera que los receptores deberían estar en función del rango de pH del anión en estudio. Este es un problema cuando se diseñan receptores protonados para aniones y por lo tanto este rango de protonación también debería ser considerado. Por supuesto, este problema se puede evitar con el diseño de receptores neutros.

²⁷ Beer, P. D.; Gale, P. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 486.

²⁸ Shanon, R. D., *Acta. Cryst.*, **1976**, A32, 751.

Las especies aniónicas presentan diferentes geometrías en comparación con los cationes (esféricos) y por lo tanto se requiere un grado alto de diseño y complementariedad para generar receptores que muestren selectividad por un anión en particular. Los aniones pueden ser esféricos (F^- , Cl^- , Br^- , I^-), lineales (N_3^- , CN^- , OH^- , SCN^-), trigonales (CO_3^{2-} , NO_3^-), tetraédricos (PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , MnO_4^-) y octaédricos ($Fe(CN)_6^{4-}$, $Co(CN)_6^{3-}$) (Figura 5).²⁴

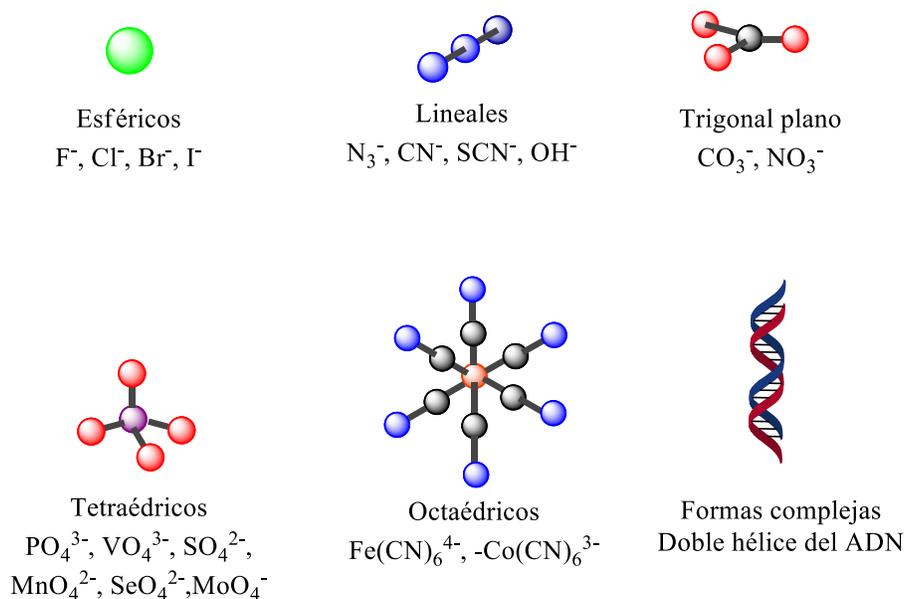


Figura 5. Geometrías y tamaños de diferentes aniones.

La naturaleza del disolvente en el cual ocurre el evento de asociación entre el receptor y el anión juega un papel esencial en el control de la fuerza y selectividad de asociación. Las interacciones electrostáticas generalmente dominan sobre las fuerzas de reconocimiento y son particularmente importantes en la estabilización de los aniones en solución. Sin embargo, los disolventes hidroxílicos se destacan por su capacidad de formar enlaces por puente de hidrógeno fuertes con los aniones. Un receptor de aniones potencial debería, por lo tanto competir efectivamente con el ambiente del disolvente en el cual el reconocimiento aniónico se efectúa.²⁴

En resumen, el diseño de receptores selectivos para aniones requiere que la geometría y basicidad del anión y la naturaleza del medio sean considerados.

2.1.4.2 Reseña histórica de los receptores de aniones sintéticos

La evolución del reconocimiento aniónico comenzó con el desarrollo de los receptores con carga positiva que incorporaban sitios de asociación de tipo amonio y guanidinio, los cuales principalmente logran la asociación mediante atracciones direccionales electrostáticas o coulombicas.

Park y Simmons²⁹, publicaron un trabajo sobre los complejos formados con receptores bicíclicos diamonio con cloruro. Estos receptores tipo caja fueron denominados katapinatos, (del término griego *katapinosis*, que significa encapsular), describiendo que las especies aniónicas se sitúan en el interior de la cavidad (Figura 6). La estructura cristalina de este complejo reportada por Marsh y colaboradores³⁰ en 1975, confirmó que el anión cloruro se encontraba en el centro de la cavidad del receptor en estado sólido.

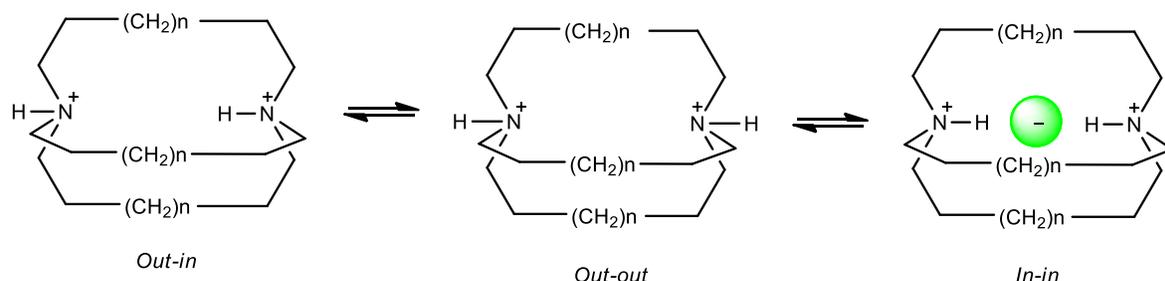


Figura 6. Equilibrio *out-in*, *out-out* e *in-in* en la formación del complejo de haluro con el receptor katapinato.

Posteriormente, Schmidtchen^{31,32} sintetizó los receptores macrotríclicos de amonio cuaternarios **33** y **34** (Figura 7), observó que estos receptores forman complejos con una variedad de aniones en medio acuoso.³³ La cavidad del receptor **33** muestra un diámetro interno de 4.6 Å y forma un complejo con el anión yoduro (diámetro de 4.12 Å). La estructura

²⁹ Park, C. H.; Simmons, H. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2431.

³⁰ Bell, R. A.; Christoph, G. G.; Fronczek, F. R.; Marsh, R. E., *Science*, **1975**, *190*, 151.

³¹ Schmidtchen, F. P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 720.

³² Schmidtchen, F. P., *Chem. Ber.*, **1980**, *113*, 864.

³³ Schmidtchen, F. P., *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 597.

crystalina del complejo de yodo revela que el anión es encapsulado dentro del macrotríciclo (Figura 8).³⁴ El receptor **34** de mayor tamaño es capaz de formar complejos con aniones tal como el *p*-nitrofenolato. Los receptores **33** y **34** están cargados positivamente y están asociados a sus contraiones que podrían competir con el sitio de complejación. Para contrarrestar este efecto, Schmidtchen^{35,36} preparó receptores zwitteriónicos **35** y **36** que son neutros. En los experimentos de RMN utilizando como disolvente agua se observó que el receptor **36** forma complejos más fuertes con los aniones cloruro, bromuro e yoduro que el receptor **33** (Figura 7).

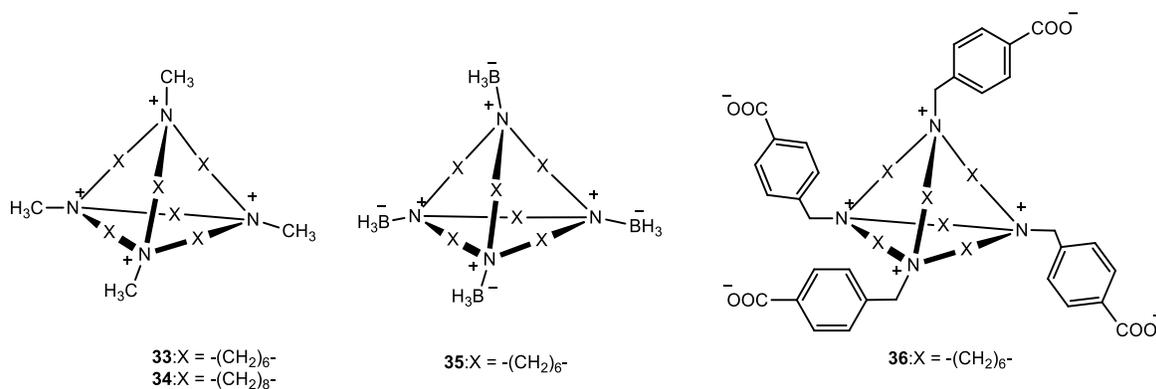


Figura 7. Receptores macrotríciclos de amonio cuaternarios.

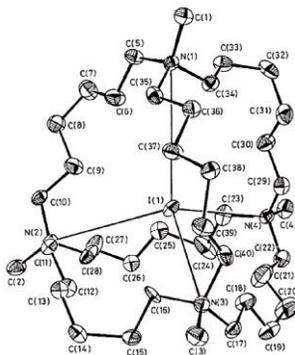


Figura 8. Estructura de rayos X del complejo de **33**:I⁻.

La desventaja de los receptores con carga positiva es la selectividad limitada debido a las interacciones electrostáticas dominantes que gobiernan el reconocimiento aniónico.³⁷

³⁴ Schmidtchen, F. P.; Müller, G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 1115.

³⁵ Worm, K.; Schmidtchen, F. P.; Schier, A.; Schäfer, A.; Hesse, M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 327.

³⁶ Worm, K.; Schmidtchen, F. P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 65.

³⁷ Wilcox, C. S.; Hamilton, A. D., *Molecular Design and Bioorganic Catalysis*, **1996**, Kluwer Academic Publishers.

Por otra parte, las ureas y sus derivados *N,N'*-disustituidos asumieron un papel de liderazgo en el campo emergente de la química de coordinación de aniones. En efecto, en 1992 Wilcox³⁸ observó que el derivado de la urea **37** era capaz de interactuar con fosfonatos, sulfatos y carboxilatos utilizando como disolvente diclorometano formando complejos estables 1:1 mediante interacciones por puente de hidrógeno. Posteriormente, Hamilton³⁹ reportó la formación de complejos 1:1 entre la *N,N'*-dimetilurea (**38**) con el anión AcO⁻ en dimetilsulfóxido. Además, el receptor **39**, en el cual dos grupos urea están unidos a través de un espaciador 1,4-xilil formó un complejo con el anión glutarato en DMSO (Figura 9).

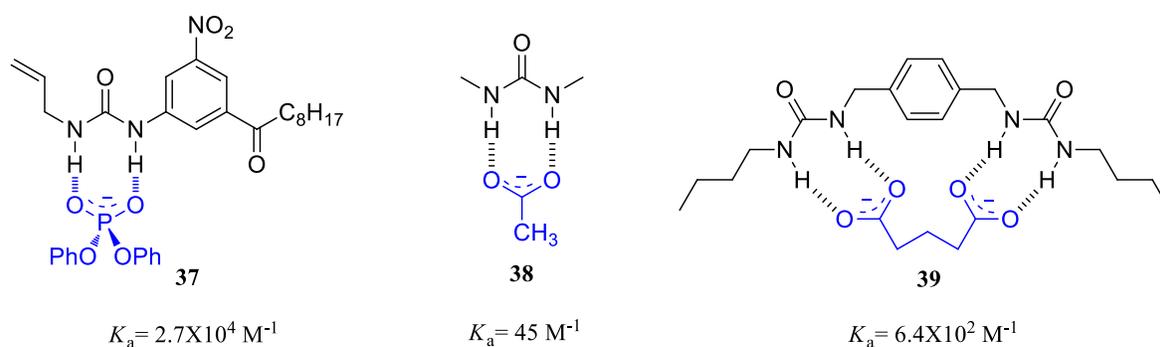


Figura 9. Receptores sintéticos.

A partir de estos estudios una variedad de receptores de aniones basados en la unidad urea han sido sintetizados de diversa complejidad y sofisticación.

Actualmente, los receptores neutros que reconocen a los aniones vía puentes de hidrógeno favorables soportan en su estructura grupos (tio)urea, amida y pirrol. Los grupos funcionales urea y tiourea se encuentran entre los compuestos más populares que se utilizan para preparar receptores neutros de aniones. La eficiencia del grupo urea como receptor depende de la presencia de los fragmentos N-H cercanos polarizados, capaces de donar dos hidrógenos de manera paralela al átomo de oxígeno de un carboxilato o de un oxoanión inorgánico (Figura 10a) o de quelatar a un anión esférico (Figura 10b), una propiedad que es compartida con otras diaminas, por ejemplo esquaramidas. El amplio uso del grupo urea en el diseño de receptores neutros de aniones al parecer depende de su síntesis, en particular a través de la

³⁸ Smith, P. J.; Reddinngton, M. V.; Wilcox, C. S., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6085.

³⁹ Fan, E.; van Arman, S. A.; Kincaid, S.; Hamilton, A. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 369.

reacción entre una amina primaria y un grupo isocianato, que permite la preparación de derivados sustituidos simétrica y asimétricamente en rendimientos altos.²

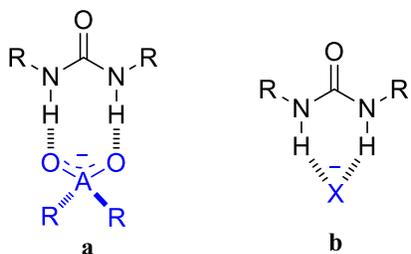


Figura 10. Receptores basados en el grupo urea donando dos hidrógenos de manera paralela a un oxoanión para formar un anillo de 8 miembros (**a**), y dos enlaces por puente de hidrógeno de manera bifurcada hacia el anión monoatómico, formando un anillo de 6 miembros (**b**).

2.2 ANTECEDENTES

El grupo funcional urea es un bloque de construcción de interés para el diseño de receptores debido a su capacidad para establecer dos puentes de hidrógeno hacia un anión. Ya que la interacción por puentes de hidrógeno es considerada direccional es posible que la selectividad esté relacionada con la complementariedad geométrica entre los fragmentos de la urea N-H y de los átomos del anión involucrado.² Adicionalmente, los factores que gobiernan el diseño de los receptores de aniones basados en unidades urea para lograr una gran afinidad y selectividad son: la fuerza de las interacciones por puentes de hidrógeno, las conformaciones *EZ* alrededor del fragmento ureico R-HN-CO-NH-R' (Figura 11) y la topología de los sitios de asociación en la molécula receptora.⁴⁰

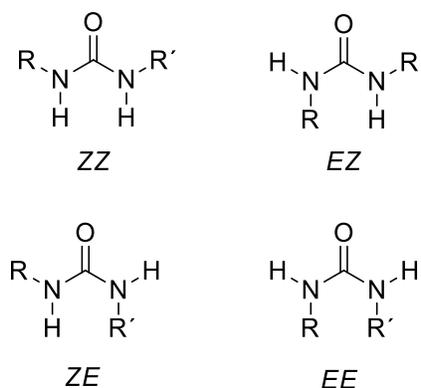


Figura 11. Posibles conformaciones de las ureas *N,N'*-disustituidas.

Desde los trabajos reportados por Wilcox³⁵ y Hamilton³⁶, se han descrito una variedad de receptores de aniones en donde uno o más fragmentos tio(ureicos) están incorporados en esqueletos cíclicos, acíclicos y policíclicos para llevar a cabo una asociación aniónica eficiente.

2.2.1 Receptores Cíclicos

Los receptores de aniones macrocíclicos con unidades multidentadas de fragmentos tio(urea) proveen un tipo de preorganización de los sitios de unión en forma de cavidad.

⁴⁰ Li, A.-F.; Wang, J.-H.; Wang, F.; Jiang, Y.-B., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 3729.

En 1999, Mellet y García Fernández⁴¹ reportaron el primer receptor cíclico basado en grupos tiourea, el macrociclo **40**. Este receptor incorpora en su estructura moléculas de disacárido como unidad puente, existe exclusivamente en su conformación alternada *E,Z/E,Z* en CDCl₃ debido a la presencia de puentes de hidrógeno intramoleculares entre los NH tioureicos y los átomos de oxígeno de la piranosa (Figura 12). Esta conformación estructural evita que los NH's tioureicos adopten su conformación común *ZZ*. Por lo tanto, las afinidades hacia los aniones son bajas (por ejemplo, la constante de asociación para el anión benzoato es de 13 M⁻¹ en CDCl₃). Estos resultados indican que la conformación del receptor y las interacciones intramoleculares desfavorables afectan las características de asociación del receptor **40**.

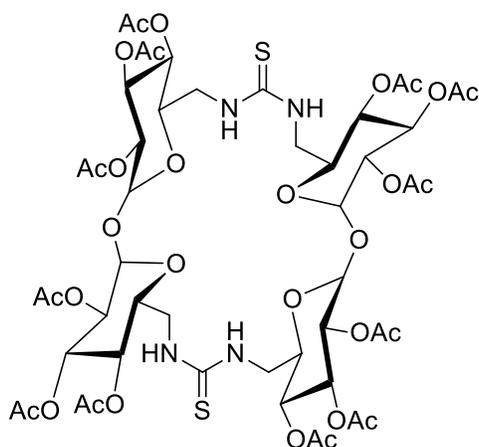


Figura 12. Estructura del receptor tioureico **40**.

Por otra parte, Rüel y colaboradores⁴² describieron la síntesis de los receptores macrociclos **41a** y **41b** que forman complejos 1:1 con H₂PO₄⁻ vía interacciones por puente de hidrógeno. **41b** de mayor flexibilidad estructural, exhibió alta selectividad hacia el anión H₂PO₄⁻ ($K_a = 4.0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$) sobre el anión cloruro (100 veces) comparado con **41a** (5 veces) en disolventes polares orgánicos como DMSO. Los receptores bis-urea sin el puente R mostraron diferentes estequiometrías hacia H₂PO₄⁻ y Cl⁻. Por lo tanto, el tamaño de la cavidad preorganizada en **41** dicta la preferencia y selectividad por los aniones (Figura 13).

³⁵ Smith, P. J.; Reddington, M. V.; Wilcox, C. S., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6085.

³⁶ Fan, E.; van Arman, S. A.; Kincaid, S.; Hamilton, A. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 369.

⁴¹ Jiménez-Blanco, J. L.; Benito, J. M.; Ortíz-Mellet, C.; García-Fernández, J. M., *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1217.

⁴² Snellink-Ruël, B. H. M.; Antonisse, M. M. G.; Engbersen, J. F. J.; Timmerman, P.; Reinhoudt, D. N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 165.

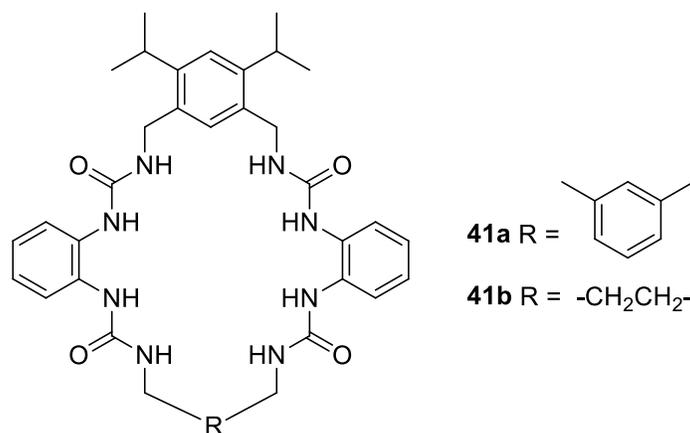


Figura 13. Estructura de los receptores **41a** y **41b**.

2.2.2 Receptores acíclicos

El trabajo de Martínez-Máñez⁴³ sobre los derivados de tio(urea) **42a** y **42b** permitió la comparación del fenómeno de asociación de receptores tioureicos y ureicos. Con aniones AcO^- , BzO^- , H_2PO_4^- y Cl^- , la formación de puentes de hidrógenos en los complejos es claramente indicada en los espectros de absorción y estudios de RMN. Las constantes de asociación de **42a** con AcO^- , BzO^- , H_2PO_4^- y Cl^- disminuye de acuerdo a la basicidad del anión y son menores que con el receptor **42b**, lo cual está de acuerdo con la naturaleza de los puentes de hidrógeno de la interacción entre el anión y el receptor tioureico y la baja acidez del grupo ureico (Figura 14).

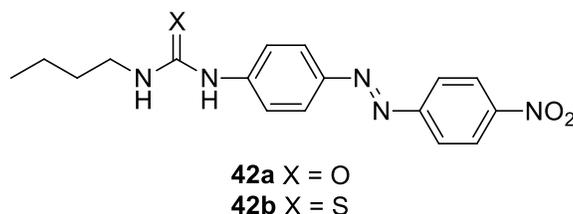


Figura 14. Estructura de los receptores **42a** y **42b**.

En general, la acidez de los protones $-\text{NH}$ tioureicos es mayor que los protones ureicos, con un pK_a de 21.1 y 26.9 para la tiourea y urea en DMSO, respectivamente. Esto genera la

⁴³ Ros-Lis, J. V.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J.; Rurack, K.; Weibhoff, H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2449.

formación de un puente de hidrógeno más fuerte entre la tiourea con el anión que su contraparte urea. Sin embargo, si los protones –NH son lo suficiente ácidos, en particular cuando un sustituyente electroattractor es introducido en la molécula receptora, la desprotonación podría ocurrir en presencia de aniones muy básicos, por ejemplo F⁻. En este contexto, Fabbrizzi y colaboradores⁴⁴ estudiaron detalladamente la desprotonación de las tio(ureas) en presencia de aniones. Las tendencias de asociación de los receptores **43a** y **43b** (Figura 15) hacia diferentes aniones se investigaron a través de experimentos de titulación en UV-visible y RMN de ¹H. Los datos de las titulaciones en UV-visible sirvieron para determinar las constantes de asociación (Tabla 3). Durante las titulaciones dos equilibrios consecutivos podrían llevarse a cabo en solución. (ec. 1 y 2), involucrando al receptor neutro RH y al anión X⁻. Primero, se forma un complejo receptor-anión unido vía puentes de hidrógeno [RH⋯X]⁻, posteriormente, la adición de un exceso del anión promueve la liberación de una molécula HX desde el complejo [RH⋯X], generando el autocomplejo [HX₂]⁻ y al receptor desprotonado R⁻.

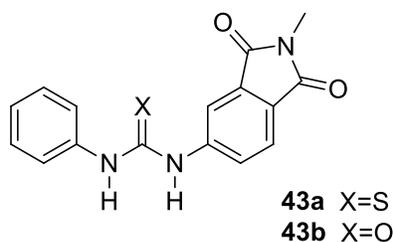
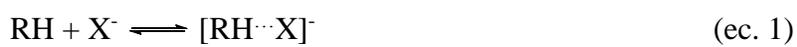


Figura 15. Estructura de los receptores **43a** y **43b**.

⁴⁴ Gómez, D. E.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1495.

Tabla 3. Valores log K para la interacción de los receptores **43a** y **43b** con aniones en DMSO a 25 °C.

| Receptor | Equilibrio | F ⁻ | AcO ⁻ | BzO ⁻ | H ₂ PO ₄ ⁻ | Cl ⁻ |
|------------|--|----------------|------------------|------------------|---|-----------------|
| 43a | $\text{RH} + \text{X}^- \rightleftharpoons [\text{RH} \cdots \text{X}]^-$ | 5.7 | 6.02 | 5.77 | 5.44 | 4.88 |
| | $[\text{RH} \cdots \text{X}]^- + \text{X}^- \rightleftharpoons \text{R}^- + [\text{HX}_2]^-$ | 5.5 | 3.23 | 3.36 | 0.55 | - |
| 43b | $\text{RH} + \text{X}^- \rightleftharpoons [\text{RH} \cdots \text{X}]^-$ | 4.86 | 4.63 | 4.18 | 4.47 | 4.38 |
| | $[\text{RH} \cdots \text{X}]^- + \text{X}^- \rightleftharpoons \text{R}^- + [\text{HX}_2]^-$ | 1.83 | - | - | - | - |

De acuerdo a los datos mostrados en la tabla 3 se concluye lo siguiente: la elección de un receptor que es ácido, como la tiourea se logra la formación del complejo que es intrínsecamente estable pero inestable con respecto a la liberación de HX y la desprotonación. Sin embargo, el reconocimiento del anión fluoruro crea un problema en particular, debido a la estabilidad extrema de $[\text{HF}_2]^-$ que podría inducir la desprotonación de los receptores menos ácidos como los derivados ureicos.

Por otra parte, con el objetivo de entender el efecto de preorganización de los sitios de asociación y la complementariedad entre tamaño-forma de los receptores acíclicos con aniones de tipo carboxilato en el reconocimiento aniónico; Valiyaveetil y colaboradores⁴⁵ diseñaron los receptores **44** y **45** que contienen en su estructura seis grupos donadores de hidrógeno (-NH) y tres sitios aceptores (C=O) de los tres fragmentos ureicos incorporados en los brazos de la molécula tripodal. Asimismo, se anticipó que el receptor **44** podría formar una pseudocavidad con una simetría C₃ derivada de la estructura tetraédrica del centro de la molécula tris(4-aminofenil)metano. El receptor **44** fue sintetizado a partir del tris(4-aminometil)-metano y hexilisocianato en diclorometano como disolvente a 0 °C para dar el receptor con un rendimiento del 94 %. El receptor **45** fue sintetizado usando un procedimiento reportado de la reacción del tris(2-aminoetil)amina y 1-naftil isocianato (Figura 16).

² Amendola, V.; Fabbri, L.; Mosca, L., *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 3889.

⁴⁵ Fan, A.; Hong, H. K.; Valiyaveetil, S.; Vittal, J. J., *Journal of Supramolecular Chemistry*, **2002**, 2, 247.

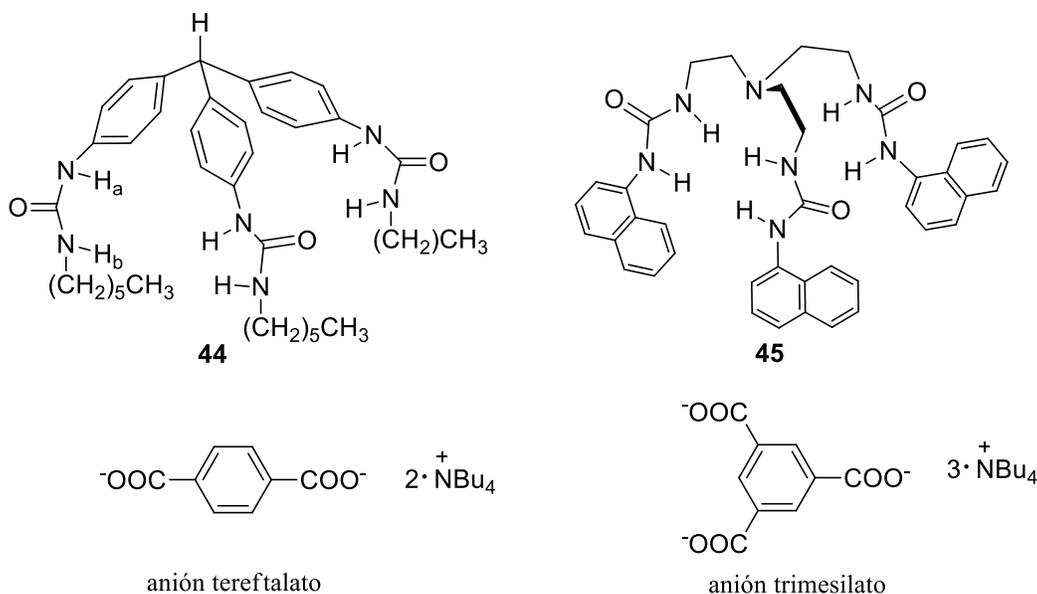


Figura 16. Estructura molecular de los receptores **44** y **45** y de los aniones tereftalato y trimesilato.

Las propiedades de asociación de los receptores **44** y **45** fueron investigadas mediante estudios de RMN de ^1H . En el espectro de RMN de ^1H de las ureas asimétricas se observaron dos señales de los protones ureicos; en la titulación con los aniones tereftalato y trimesilato (como sales de tetrabutilamonio) ambos protones se desplazaron de manera similar hacia campos bajos y los cambios de desplazamiento químicos ($\Delta\delta$) se usaron para la determinación de las constantes de asociación (Figura 17). Los resultados se muestran en la tabla 4; el receptor **44** mostró alta afinidad hacia el anión dicarboxílico ($K_a = 22,600 \text{ M}^{-1}$) comparada con el anion tricarboxilato ($K_a = 20,800 \text{ M}^{-1}$), se observó que no hay afinidad significativa hacia aniones de menor tamaño como acetato, nitrito y nitrato. El receptor **45** mostró baja afinidad hacia los aniones tereftalato ($K_a = 13,000 \text{ M}^{-1}$) y trimesilato ($K_a = 16,000 \text{ M}^{-1}$) en $\text{DMSO-}d_6$. La selectividad del receptor **44** hacia el anión tereftalato y trimesilato podría ser debida al alto nivel de preorganización de los sitios de asociación por la incorporación de un centro rígido trifenilmetano tetraédrico y la formación de puentes de hidrógenos bidentados entre la urea y el anión carboxilato.

Asimismo, se obtuvo la estructura cristalina del receptor **44** observándose una simetría C_3 . Los grupos urea muestran una conformación ZZ en los tres brazos del receptor y la formación

de puentes de hidrógeno intermoleculares entre los NH's ureicos con una átomo de oxígeno del grupo carbonilo y no se observaron puentes de hidrógeno intramoleculares (Figura 18).

Tabla 4. Cambios en el desplazamiento químico y constantes de asociación^a de los receptores **44** y **45** de las titulaciones.

| Receptor+anión | $\Delta\delta_{\max}$ de NH ^a (ppm) | K_a (M ⁻¹) ^b |
|------------------------|--|---------------------------------------|
| 44 +cloruro | 0.50 | 60 |
| 44 +tereftalato | 2.69 | 22,600 |
| 44 +trimesilato | 2.30 | 20,800 |
| 45 +cloruro | 0.47 | 780 |
| 45 +tereftalato | 1.12 | 13,000 |
| 45 +trimesilato | 1.19 | 16,000 |

^a Los límites de error fueron alrededor de ± 0.1 en todos los casos.

^b Datos de la titulación en RMN de ¹H en DMSO-*d*₆. (2.95 mM para el receptor **44** o 1.7 mM para **45**).

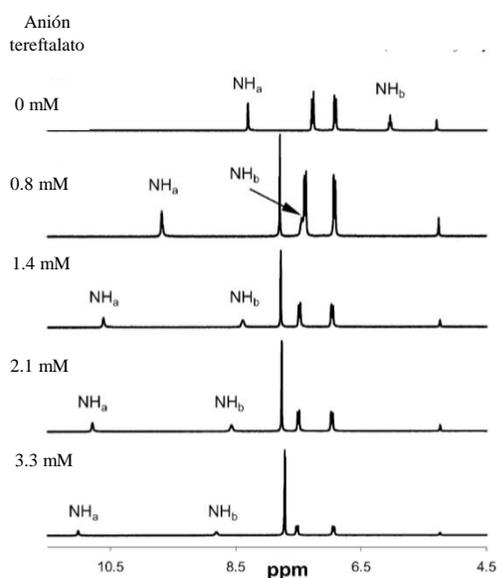


Figura 17. Cambios en el desplazamiento químico de NH_a y NH_b en la titulación de RMN de ¹H del receptor **44** (2.95 mM) con el anión tereftalato en DMSO-*d*₆.

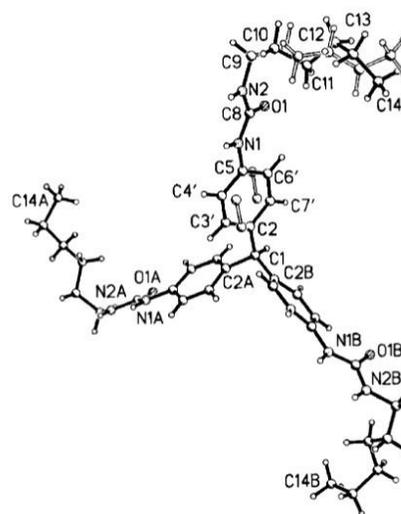


Figura 18. Estructura cristalina del receptor **44**.

Wu y colaboradores⁴⁶ reportaron la síntesis de receptores tridentados **46** y **47**, con grupos tio(ureas). Los receptores se sintetizaron a partir del *p*-nitrofenilisocianato y *p*-nitrofenilisotiocianato con 1,3 bis(2-aminofenil)tiourea (Figura 19). Las propiedades de coordinación del receptor **46** y **47** con diferentes aniones en solución fueron estudiadas mediante espectroscopia de RMN de ¹H en DMSO-*d*₆-0.5% H₂O (Tabla 5) y en estado sólido. Tanto en estado sólido como en solución los modos de asociación de los receptores fueron diferentes. La estructura cristalina del complejo **46**: anión muestra la formación de un dímero inusual tipo sandwich (H₂PO₄.HPO₄)³⁻ entre dos moléculas receptoras (Figura 20). Las titulaciones de RMN de ¹H y UV-visible demostraron que el receptor urea-tiourea **46** puede formar un complejo 2:1 con el ión ortofosfonato. Sin embargo, la tris(tiourea) **47** experimenta la desprotonación en presencia de aniones básicos acompañados de un cambio de color en solución, mientras que su análogo **47** sólo experimenta este fenómeno en presencia de una alta concentración de algunos aniones fuertemente básicos (por ejemplo, PO₄³⁻).

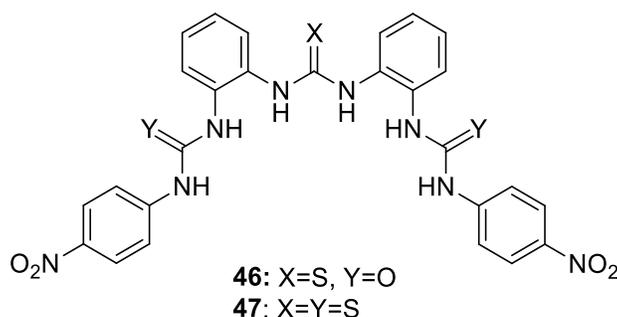


Figura 19. Estructura de los receptores **46** y **47**.

Tabla 5. Constantes de asociación K_a (M^{-1}) para los receptores **46** y **47** hacia varios aniones de las titulaciones en RMN de ¹H en DMSO-*d*₆-0.5% H₂O (errores <15 %).

| Receptor/Anión | SO ₄ ²⁻ | H ₂ PO ₄ ⁻ | PO ₄ ³⁻ | AcO ⁻ | Cl ⁻ |
|----------------|-------------------------------|---|-------------------------------|------------------|-----------------|
| 46 | 3.54 | - ^a | 5.85 ^b | 3.06 | 2.47 |
| 47 | 3.17 | - ^a | - ^c | - ^c | - ^d |

^a Datos que no se ajustaron a algún modelo. ^b Datos de la titulación en UV/visible en DMSO-25% H₂O. ^c Señales anchas.

^d No existen desplazamientos significativos de señales del NH.

⁴⁶ Zhang, Y.; Zhang, R.; Zhao, Y.; Ji, L.; Jia, C.; Wu, B., *New J. Chem.*, **2013**, 37, 2266.

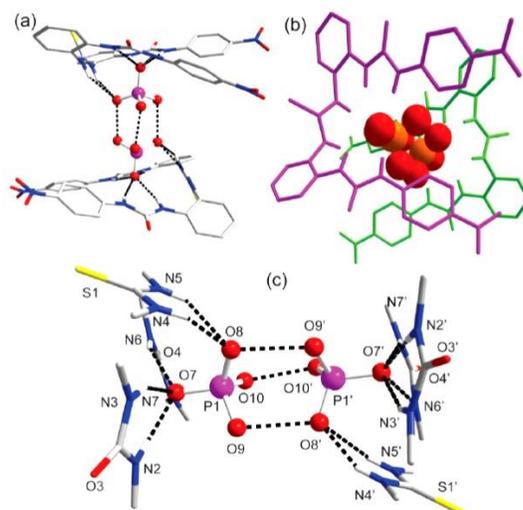


Figura 20. Estructura cristalina del complejo **46**. a) Vista lateral. b) vista desde arriba. c) Puentes de hidrógeno alrededor del dímero $(\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{PO}_4)^{3-}$.

Gale y colaboradores^{47,48} decidieron estudiar el fragmento bis-urea y evaluar las propiedades de asociación de 1,1'-(1,2-fenilén)bis(3-fenilurea) (**50**) y aquellos compuestos estructuralmente relacionados **48** y **49** (Figura 21). Los estudios de la asociación anión receptor se realizaron en $\text{DMSO-}d_6/0.5\% \text{H}_2\text{O}$, mostrando una selectividad esperada por los oxoaniones debido a su basicidad. El receptor **50** mostró alta afinidad por los carboxilatos (Tabla 6). En el análisis cristalográfico de rayos X del receptor **49** con aniones F^- , Cl^- y AcO^- se observó que los aniones no están enlazados a todos los grupos donadores de hidrógeno disponibles, ya sea con uno (F^- y AcO^-) o con dos (Cl^-) grupos NH pirrólicos orientados exo a la cavidad de asociación, formando un puente de hidrógeno con un complejo adyacente (Figura 22). Contrario a estos resultados, la estructura de rayos X para el receptor **50** muestra que el anión se enlaza hacia los cuatro protones ureícos en un arreglo simétrico (Figura 23). El compuesto **51** posee dos sustituyentes electroattractores cloruro en el anillo central aromático, mostrando mayor afinidad que el receptor **50** con el anión BzO^- .

⁴⁷ Brooks, S. J.; Gale, P. A.; Light, M. E., *Chem. Commun.* **2005**, 4696

⁴⁸ Brooks, S. J.; Edwards, P. R.; Gale, P. A.; Light, M. E., *New. J. Chem.* **2006**, 30, 65.

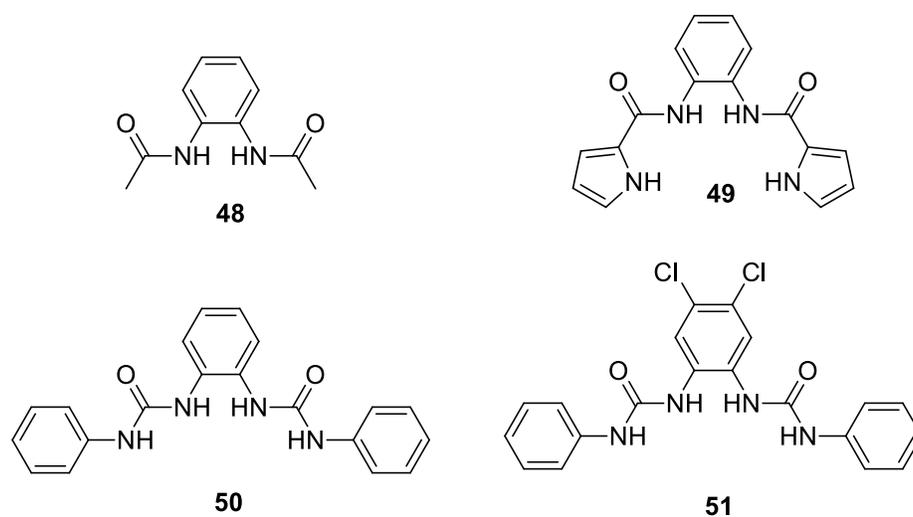


Figura 21. Estructura de los receptores **48-51**.

Tabla 6. Constantes de asociación (M^{-1}) de los receptores **48-51** con diferentes aniones (adicionados como sales de tetrabutilamonio) a 25 °C en DMSO- d_6 /0.5% H_2O .

| Anión/Receptor | 48 | 49 | 50 | 51 |
|----------------|-----|-----|------|------|
| Cl^- | 13 | 12 | 43 | 67 |
| Br^- | - | - | <10 | <10 |
| $CH_3CO_2^-$ | 98 | 251 | 3210 | 8080 |
| $C_6H_5CO_2^-$ | 43 | 113 | 1330 | 2250 |
| $H_2PO_4^-$ | 149 | 295 | 732 | 4720 |
| HSO_4^- | - | - | 10 | <10 |

^a En todos los casos, la estequiometría 1:1 receptor:anión fue observada. Los errores fueron estimados a $\pm 10\%$.

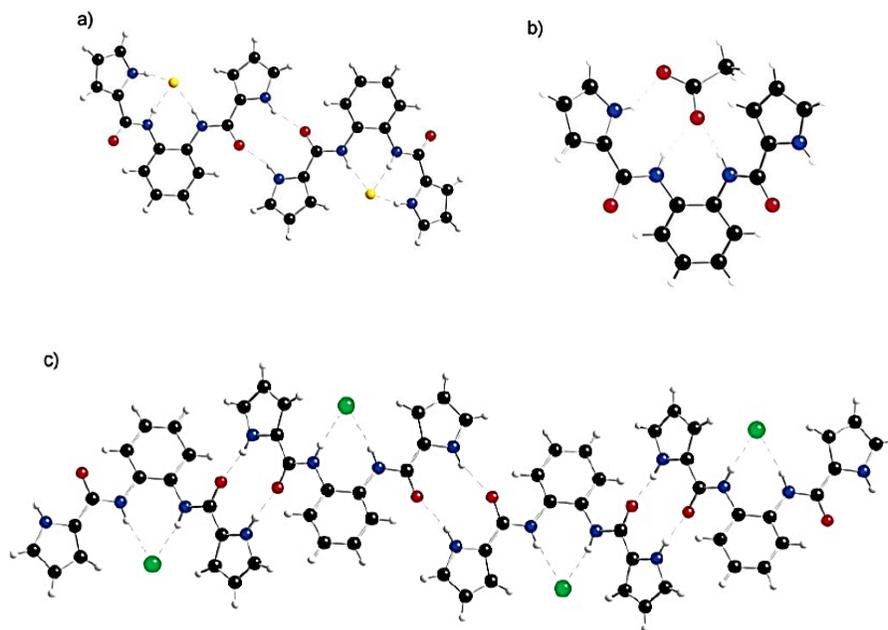


Figura 22. Estructuras de rayos X de los complejos de **49** con (a) fluoruro, (b) acetato y (c) cloruro. El contraión se omitió.

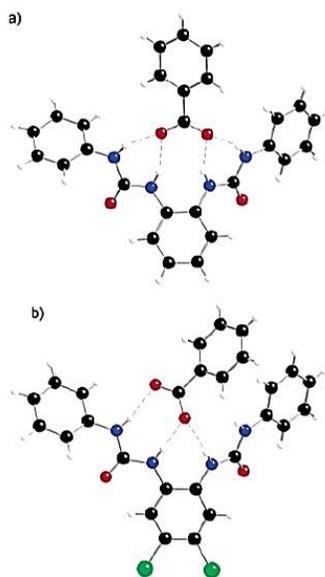


Figura 23. Estructuras de rayos X de los complejos de BzO^- con el receptor **50** (a) y **51** (b).

Como se describió anteriormente el fragmento urea –HN-CO-NH– es un grupo funcional versátil para el diseño de receptores de aniones debido a las características mencionadas; por lo tanto en este trabajo se diseñaron y sintetizaron ureas quirales que incorporan el fragmento α -feniletilo y una plataforma becénica mono-, di- y tri-sustituida con el objetivo de evaluarlas como moléculas receptoras de aniones mediante estudios en solución (RMN de ^1H en DMSO- d_6). Además se reporta un análisis teórico conformacional de los complejos urea:anión utilizando cálculos *ab initio*.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 GENERAL

Diseñar y sintetizar ureas quirales que incorporan el fragmento α -feniletilo y una plataforma becénica mono-, di- y tri-sustituida; y su aplicación como receptores en el reconocimiento aniónico (AcO^- , BzO^- , F^- , Cl^-) mediante estudios de RMN de ^1H , utilizando como disolvente $\text{DMSO-}d_6$ a $19\text{ }^\circ\text{C}$ y explicar las interacciones mediante el estudio teórico conformacional de los complejos receptor:anión.

2.3.2 ESPECÍFICOS

1. Sintetizar las ureas quirales **1-4** que incorporen en su estructura el fragmento α -feniletilo mediante el reordenamiento de Curtius termolítico, a partir de las acil azidas y la adición nucleofílica de (*S*)- α -feniletilamina.
2. Realizar la caracterización estructural de las ureas **1-4** mediante métodos espectroscópicos (RMN de ^1H y ^{13}C , infrarrojo) y análisis elemental.
3. Estudiar el reconocimiento aniónico de las ureas **1-4** con diferentes aniones (NBu_4^+X^- , $\text{X}^- = \text{AcO}^-$, BzO^- , F^- , Cl^-) mediante estudios de RMN de ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ a $19\text{ }^\circ\text{C}$.
4. Determinar la estequiometría de asociación entre las ureas **1-4** con NBu_4AcO , utilizando el método de la variación continua o método de Job mediante experimentos en RMN de ^1H y como disolvente $\text{DMSO-}d_6$.
5. Realizar la búsqueda conformacional de los receptores **1-4** utilizando Dinámicas Moleculares Born-Oppenheimer con el funcional de intercambio y correlación PBE y el conjunto de bases auxiliares DZVP y GEN-A2 respectivamente, en el programa deMonk2k.

6. Calcular las geometrías de los complejos de los receptores **1-4** con el anión AcO^- , utilizando LC-wPBE/6-311G** en DMSO.
7. Llevar a cabo un estudio teórico de la naturaleza de las interacciones por puente de hidrógeno del reconocimiento aniónico de ureas **1-4**: AcO^- , a partir de la teoría de Átomos en Moléculas. (AIM) empleando Multiwfn.

2.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.4.1 Síntesis de ureas quirales 1-4 que incorporan el fragmento α -feniletilo.

Las azidas orgánicas son intermediarios valiosos en síntesis orgánica a pesar de sus propiedades explosivas. En principio, las azidas orgánicas pueden ser preparadas a través de 4 metodologías diferentes: a) la inserción del grupo N_3 (sustitución o adición), b) la inserción de un grupo N_2 (transferencia del grupo diazo), c) la inserción de un átomo de nitrógeno y d) la ruptura de triazinas y compuestos análogos (figura 24).⁴⁹

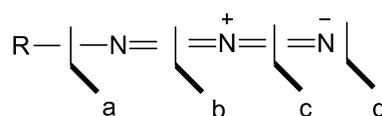
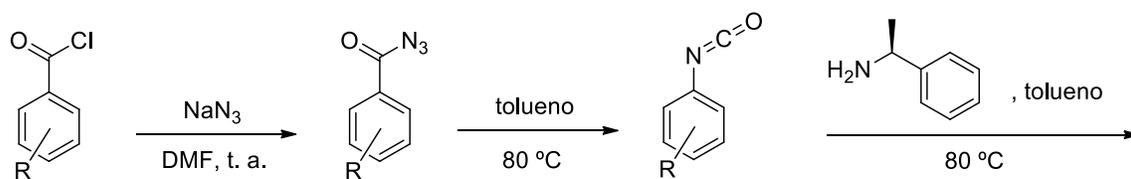


Figura 24. Síntesis de azidas orgánicas.

Las acil azidas son los precursores clave para la síntesis de las ureas quirales **1-4**. La síntesis se inició con la preparación de las acil azidas **9-12** a partir de los correspondientes mono-, di- ó triacil cloruros **5-8** mediante la reacción de sustitución nucleofílica con azida de sodio y el disolvente polar aprótico DMF a temperatura ambiente (Esquema 7). La reacción se monitoreó empleando cromatografía en capa fina hasta la desaparición de la materia prima; sin embargo, debido a las propiedades explosivas de las acil azidas se evitó la manipulación y se emplearon sin una purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

Posteriormente, el reordenamiento de Curtius se efectuó a partir de la descomposición térmica de las acil azidas (**9-12**) empleando como disolvente tolueno anhidro a una temperatura de 80 °C. Los isocianatos obtenidos *in situ* (**13-16**) se hicieron reaccionar con la amina primaria quiral (*S*)-(-)- α -feniletilamina generando de esta forma las mono-, di- y tri-ureas quirales **1-4** (Esquema 7). Todos los compuestos se obtuvieron como sólidos blancos que precipitaron en el medio de reacción y se aislaron mediante filtración, obteniendo las ureas en rendimientos globales de moderados a buenos (40-84 %).

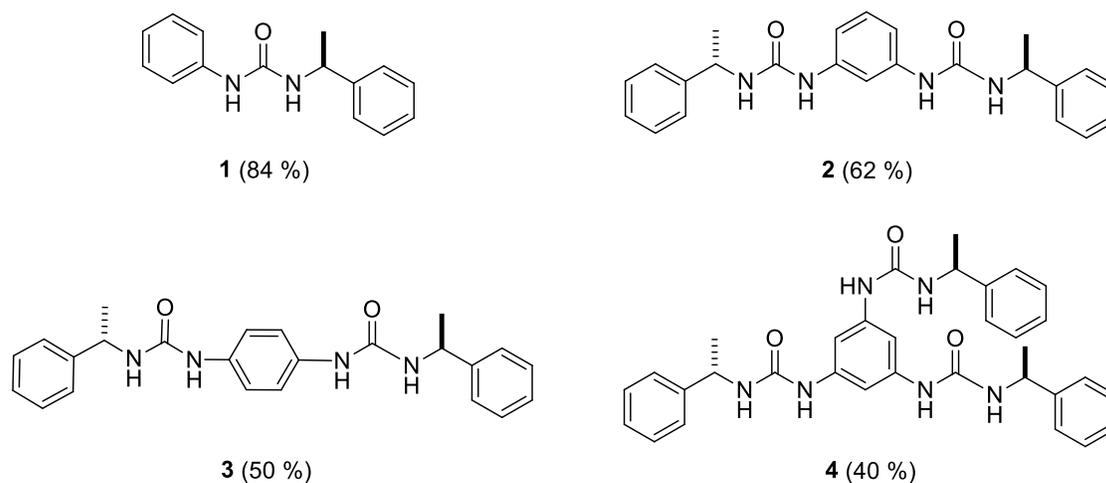
⁴⁹ Bräse, S.; Gil, C.; Kenepper, K.; Zimmermann, V., *Agew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5188.



5 R = H
6 R = 3-COCl
7 R = 4-COCl
8 R = 3,5-COCl

9 R = H
10 R = 3-CON₃
11 R = 4-CON₃
12 R = 3,5-CON₃

13 R = H
14 R = 3-NCO
15 R = 4-NCO
16 R = 3,5-NCO



Esquema 7. Síntesis de las ureas quirales **1-4** mediante el reordenamiento de Curtius.

2.4.2 Caracterización de las ureas quirales 1-4.

Los espectros de RMN de ¹H obtenidos en DMSO-*d*₆ a temperatura ambiente para la serie de ureas **1-4** muestran la señal doble del grupo metilo y la señal quintuple del metino característicos del fragmento α-feniletilo. Asimismo, se observa que H1 en todas las ureas se desplaza a frecuencias altas debido al ambiente químico derivado de la conectividad con el grupo fenilo, mientras que H3 unido a un grupo alquilo se observa a frecuencias bajas como una señal doble producto del acoplamiento con el grupo metino. Por ejemplo, en el espectro de RMN de ¹H de la urea **2** en DMSO-*d*₆ se observó la mitad de las señales indicando la simetría C₂ en solución (Figura 25), la señal doble en 1.37 ppm se asignó a H9 (*J* = 7.0 Hz) la cual se acopla con la señal doble de cuádruples en 4.79 ppm correspondiente a H8 (*J* = 7.0, 7.4 Hz) y cuya correlación fue observada en el experimento COSY (Figura 26). A su vez H8 correlacionó con la señal doble en 6.53 ppm asignada a H3 (*J* = 7.9 Hz).

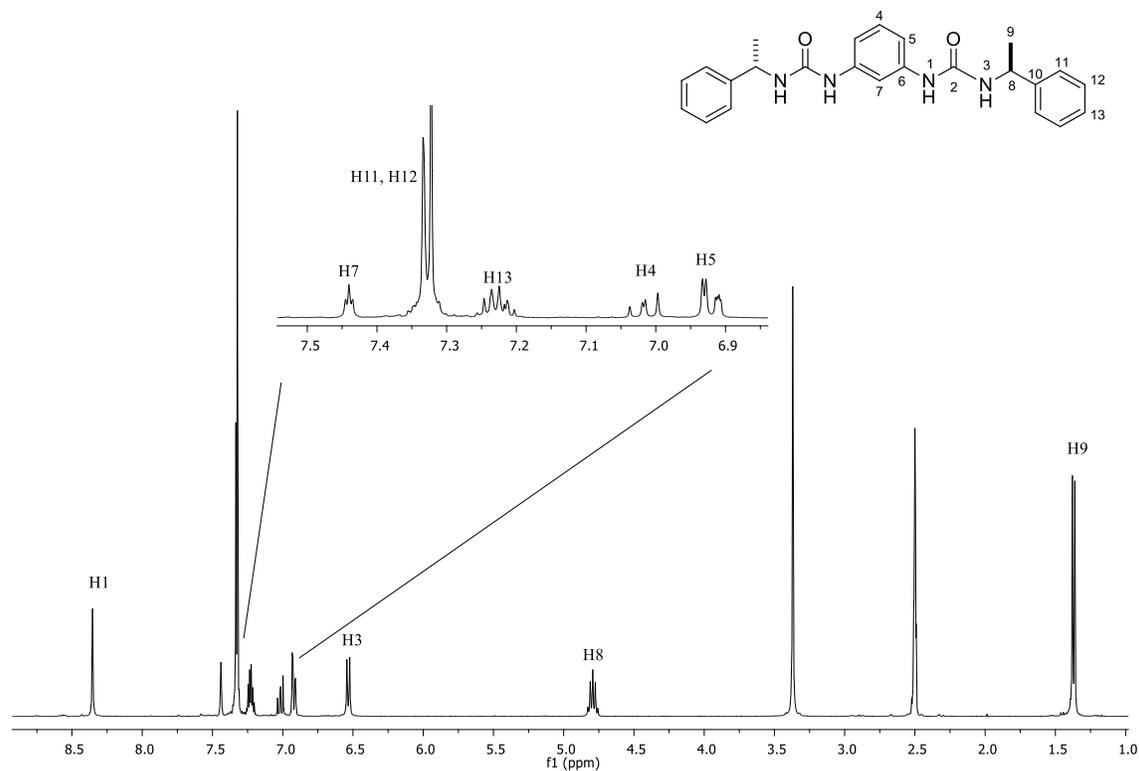


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H de la urea **2** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

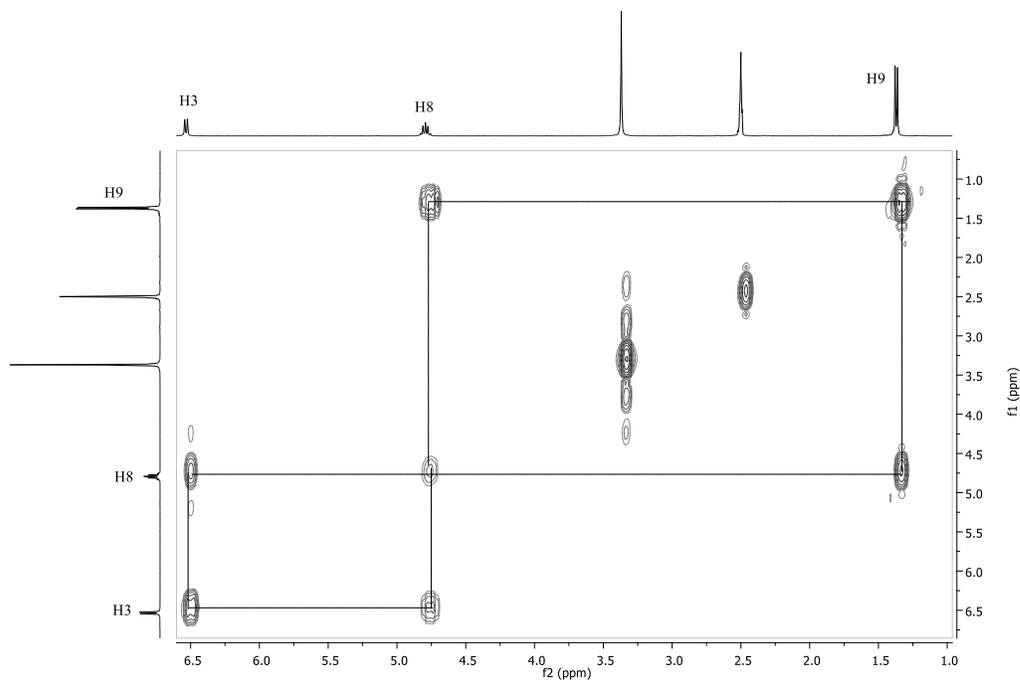


Figura 26. Diagrama de correlación COSY de la urea **2** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

Los espectros de ^{13}C para esta serie de compuestos **1-4** se caracterizan por la presencia de 2 señales alifáticas a frecuencias bajas correspondientes al grupo metilo (23.1-23.5 ppm) y

metino (48.6-48.9 ppm) del segmento α -feniletilo, así como la señal típica de CO del grupo urea (154.3-154.7 ppm). En el espectro de RMN de ^{13}C de la urea **2** se observó la mitad de las señales de carbonos en la molécula indicando la simetría C_2 en solución, se asignaron las señales en 23.1 y 48.6 ppm a C9 y C8 respectivamente (Figura 27). El experimento HSQC permitió asignar los carbonos aromáticos; la señal triple en 7.44 ppm ($J = 1.5$ Hz) de H7 correlacionó con la señal en 106.7 ppm asignada a C7, la señal doble de dobles de H4 en 7.02 ppm ($J = 1.6, 7.0$ Hz) se asignó a C4 en 128.9 ppm y la señal múltiple H5 en 6.91-6.93 ppm se asignó a C5 en 110.5 ppm (Figura 28). De la misma manera, el experimento HMBC nos ayudó a identificar los carbonos cuaternarios; por ejemplo, se observó la correlación de H8, H9, H11 y H12 con la señal en 145.2 ppm que se asignó a C10; una correlación de H4 con la señal en 140.7 correspondiente a C6 y finalmente se observaron las correlaciones de H8 y H3 con la señal en 154.3 ppm asignada a C2 (Figura 29).

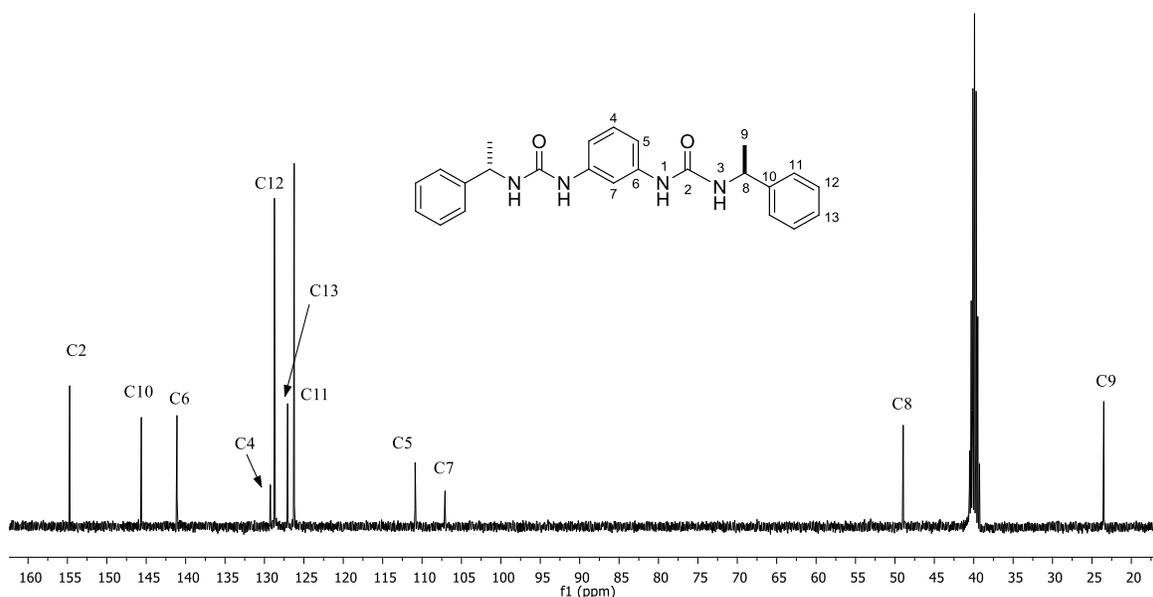


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C de **2** en $\text{DMSO-}d_6$ a 100 MHz.

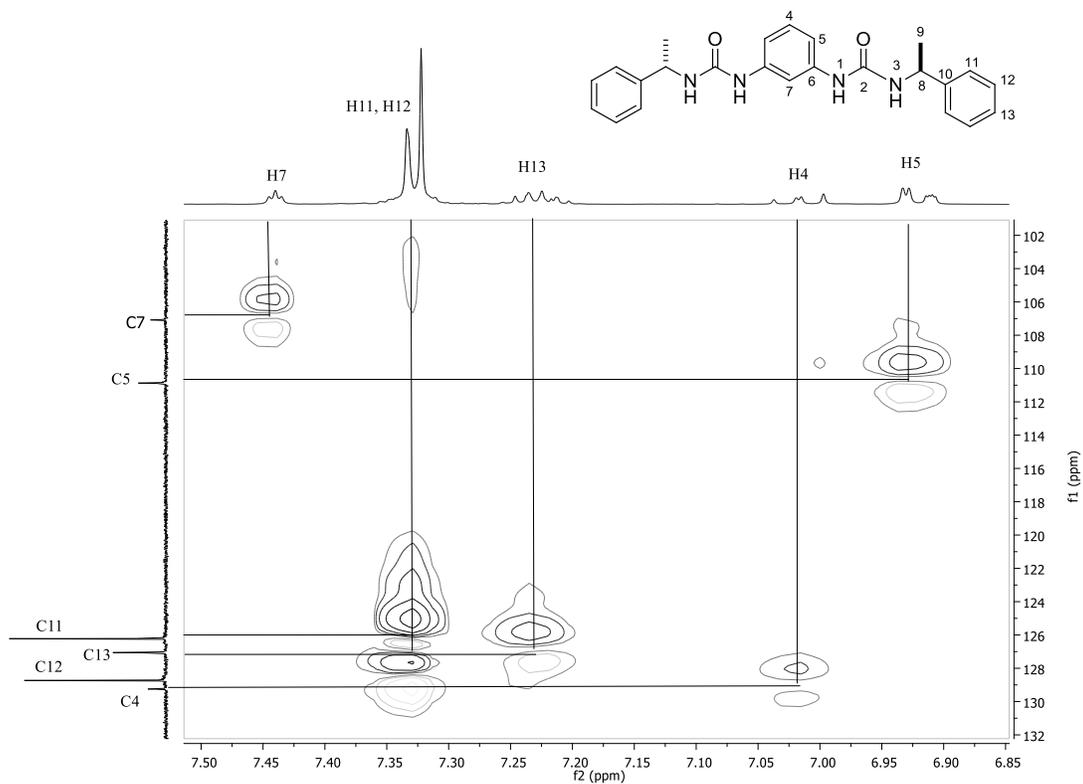


Figura 28. Diagrama de correlación HSQC del compuesto **2** en DMSO- d_6 .

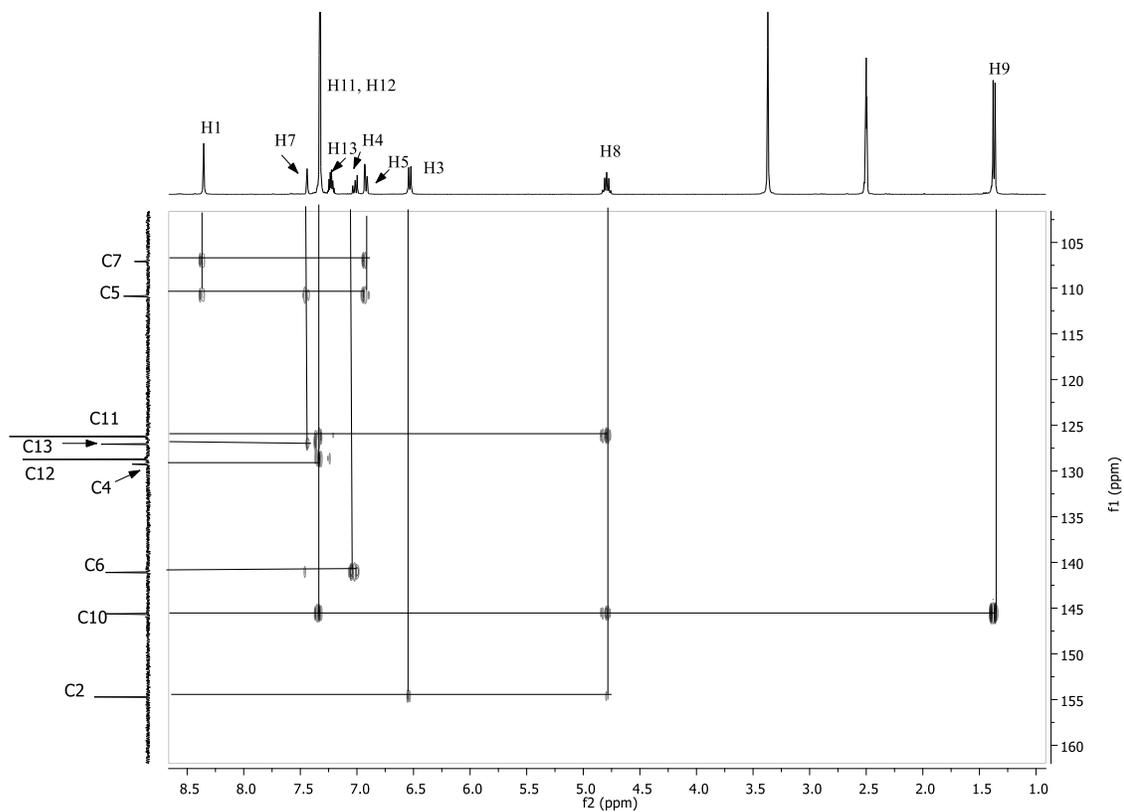


Figura 29. Diagrama de correlación HMBC de la urea **2** en DMSO- d_6 .

Identificación de los protones lábiles en la urea 2.

Una de las técnicas simples en RMN de ^1H para comprobar la presencia de protones lábiles en una molécula es la sustitución de un átomo de hidrógeno por un deuterio.⁵⁰ Por lo tanto, se realizó un experimento de intercambio con deuterio de la urea **2** en $\text{DMSO-}d_6$ agregando una gota de D_2O , se observó que los protones H3 son los más lábiles, ya que la señal doble de cuádruples del grupo metino cambió de multiplicidad a cuádruple producto del desacoplamiento hacia H3. La señal H3 no llega a desaparecer debido probablemente al intercambio incompleto del átomo de deuterio observado en solución (Figura 30).

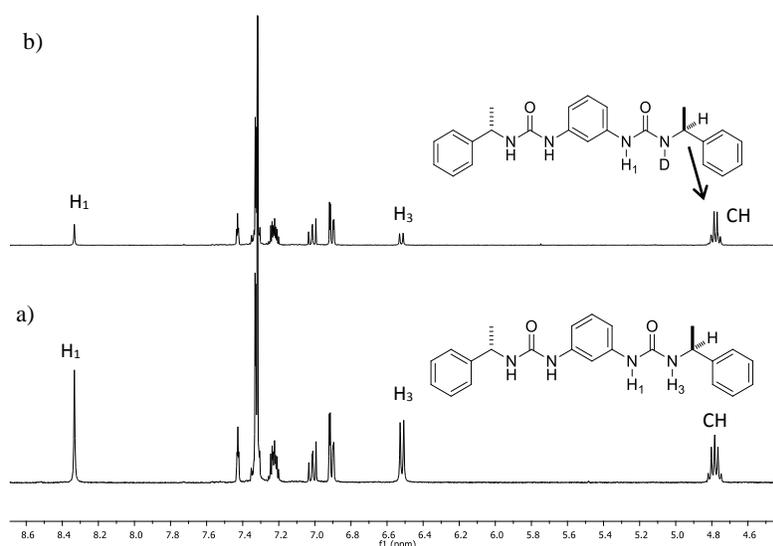


Figura 30. a) Espectro de RMN de ^1H de **2** en $\text{DMSO-}d_6$ (400 MHz). b) Intercambio de H3 por un átomo de deuterio.

Por otra parte, la espectroscopia de RMN de ^1H de la urea **4** muestra la simetría C_3 de la molécula en solución al observarse un tercio de las señales en la molécula (Figura 31). La señal doble y doble de cuádruples del fragmento α -feniletilo se identificaron en 1.36 ppm ($J = 6.9, 7.7$ Hz) y 4.78 ppm ($J = 6.7$ Hz) para H7 y H6 respectivamente, cuyas correlaciones se observaron en el experimento COSY (Figura 32). Las señales de los protones ureicos se localizaron en 6.43 ppm y 8.29 ppm correspondientes a H3 y H1, así como la señal de la base bencénica H5 en 7.06 ppm. La asignación de los carbonos se realizó a partir del espectro

⁵⁰ Joseph-Nathan, P., *Resonancia Magnética de Protón-1 y Carbono-13*, 1982, Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico.

de RMN de ^1H asignado y utilizando el experimento HMQC (Figuras 33 y 34), las señales en 100.4, 126.2, 127.1 y 128.7 ppm se determinaron para C5, C9, C11 y C10 respectivamente. El experimento HMBC nos ayudó a asignar los carbonos cuaternarios; para C4 en 141.2 ppm se observó la correlación con H5 y H1, y para C8 en 145 ppm la correlación con H6, H7, H9 y H10 (Figura 35).

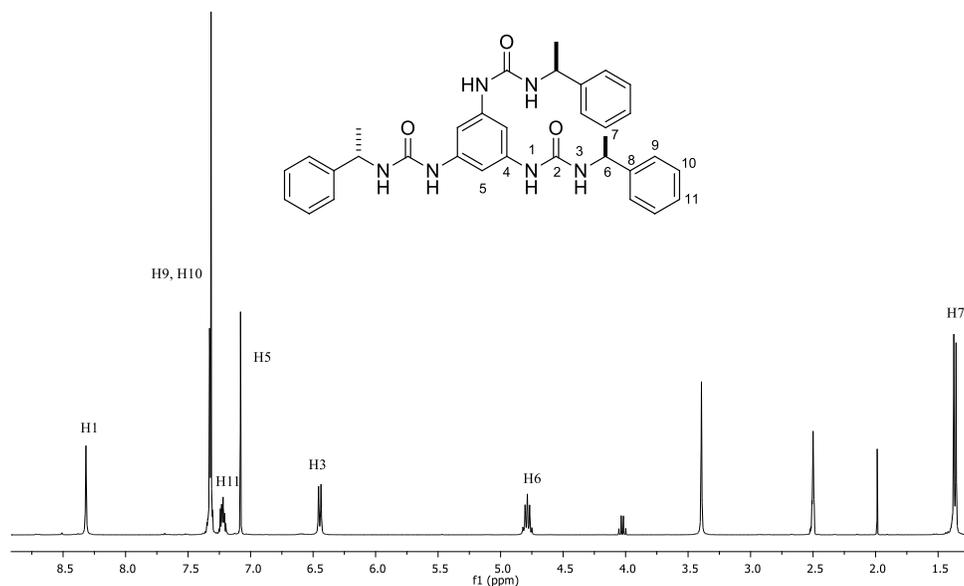


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H de la urea **4** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

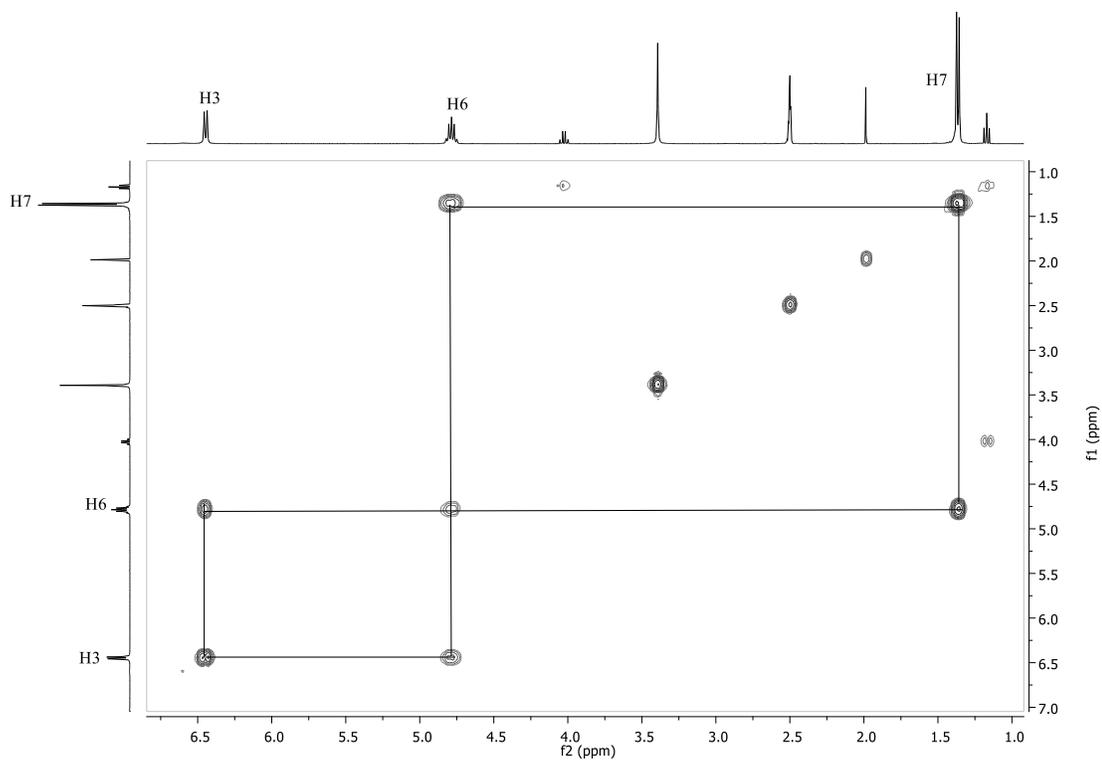


Figura 32. Diagrama de correlación COSY de la urea **4** en DMSO- d_6 .

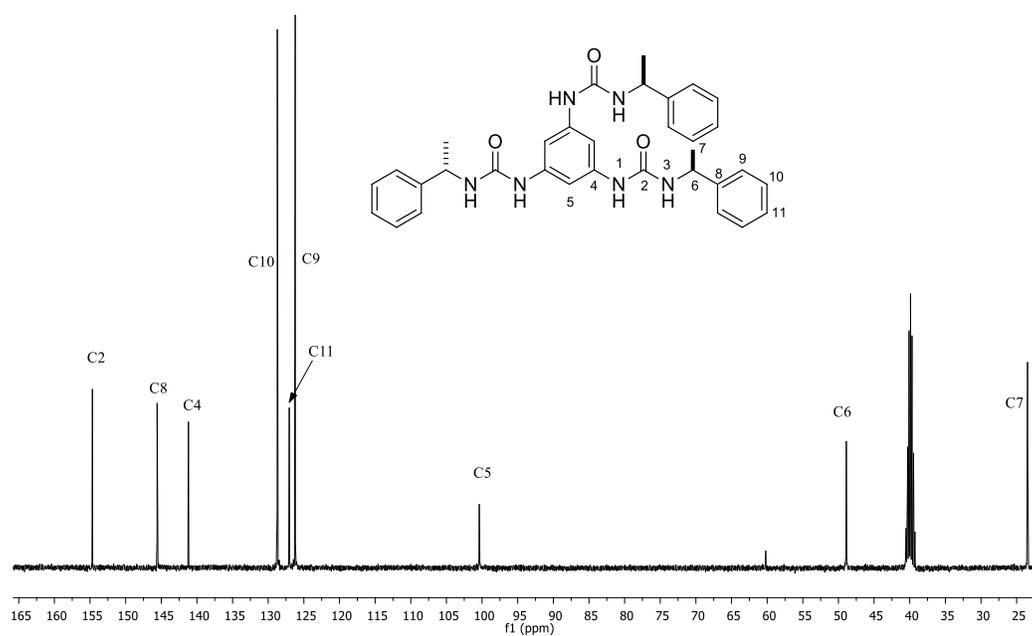


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C de la urea **4** en DMSO- d_6 a 100 MHz.

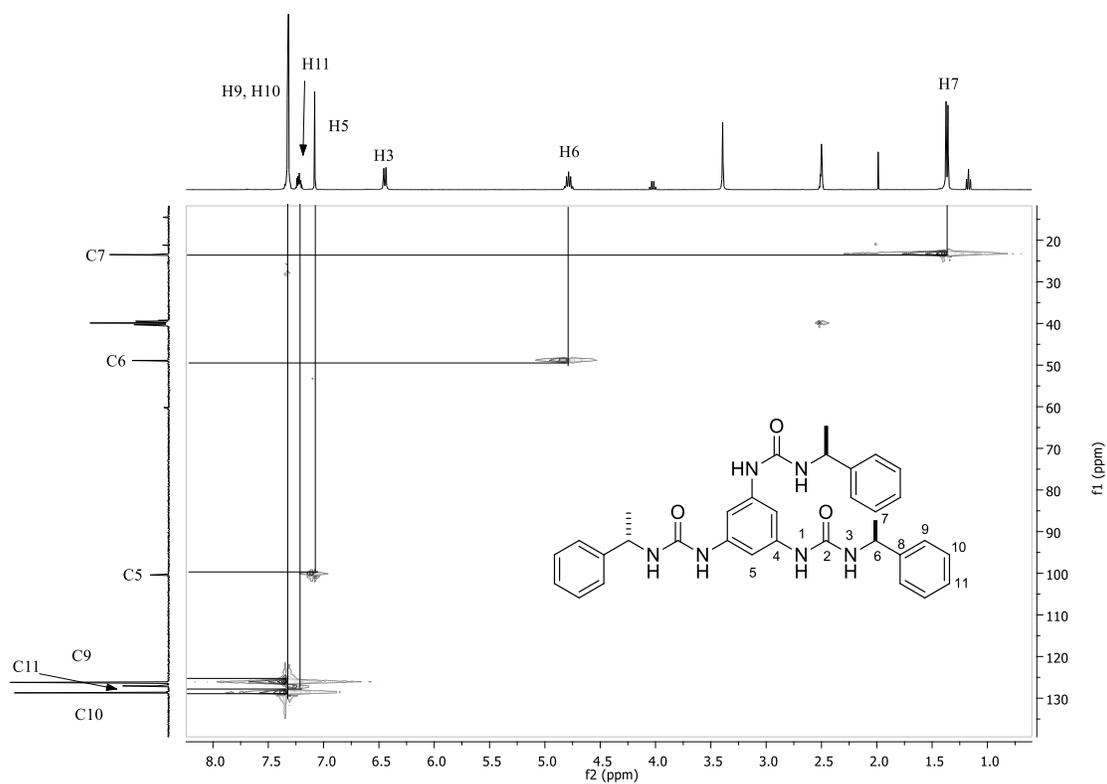


Figura 34. Diagrama de correlación HMQC de la urea 4 en DMSO-*d*₆.

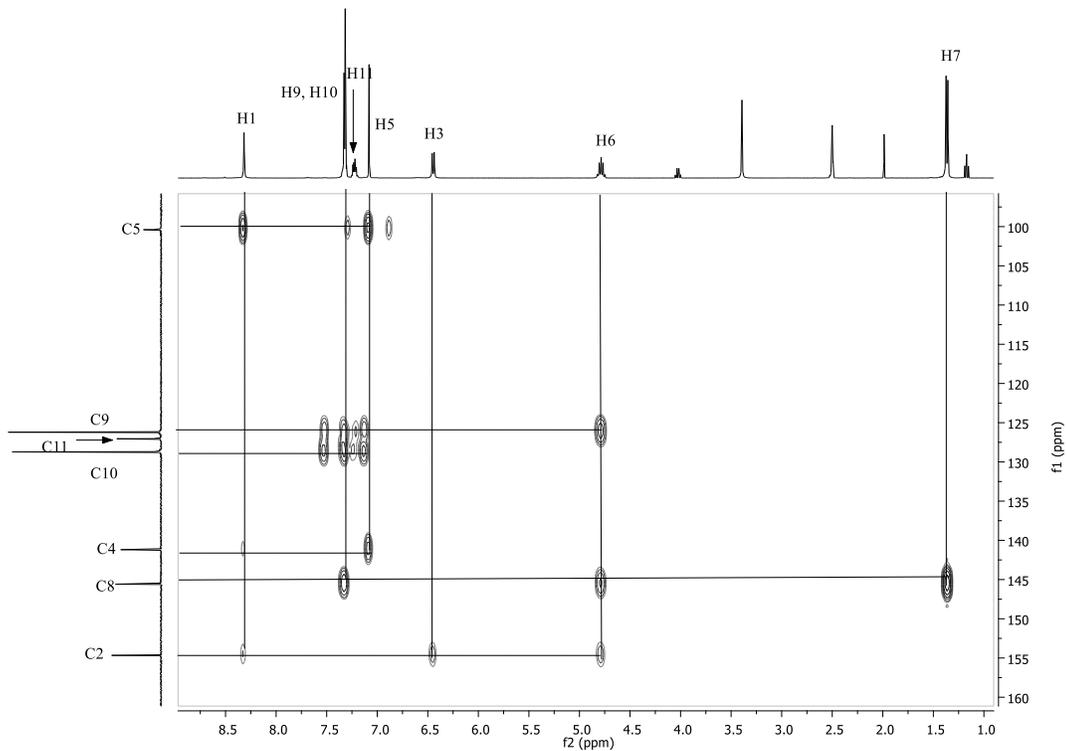


Figura 35. Diagrama de correlación HMBC del compuesto 4 en DMSO-*d*₆.

2.4.3 Estudio del reconocimiento aniónico de las ureas 1-4 con diferentes aniones (NBu₄⁺X⁻, X⁻= AcO⁻, BzO⁻, F⁻, Cl⁻) mediante estudios de RMN de ¹H en DMSO-*d*₆ a 19 °C.

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear permite estudiar el fenómeno de reconocimiento molecular en solución. Esta es una herramienta poderosa para estudiar las interacciones moleculares y deducir aspectos en el reconocimiento molecular en diferentes niveles de complejidad desde la perspectiva del receptor o del huésped.⁵¹

La RMN puede ser utilizada para evaluar las constantes de equilibrio y los desplazamientos químicos en los sistemas, cuyas especies estén en un equilibrio rápido bajo las condiciones experimentales y donde el desplazamiento químico de algunos núcleos varíe con el grado de formación del complejo.

El programa computacional EQNMR se utiliza para calcular las constantes de asociación derivado del tratamiento de datos de las titulaciones en RMN que se basa en el siguiente equilibrio:⁵²



Donde R es la especie receptora que generalmente contiene el núcleo involucrado en la formación del complejo que se monitorea en RMN. El desplazamiento químico se representa con la ecuación 4, donde δ_{calc} , es el promedio ponderado del desplazamiento químico de distintas especies que contienen R. R es la forma libre del receptor, H es el huésped, e *i* y *j* representan los valores máximos de *m* y *n*, respectivamente.

$$\delta_{\text{calc}} = \sum_{m=1}^{m=i} \sum_{n=0}^{n=j} \frac{\delta_{mn} m[RmHn]}{[R]_{\text{total}}} \quad (\text{ec. 4})$$

$$[RmHn] = \beta_{mn} [R]^m [H]^n \quad (\text{ec. 5})$$

⁵¹ Unione, L.; Galante, S.; Díaz, D.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J., *Med. Chem. Commun.*, **2014**, 5, 1280.

⁵² Hynes, M. J., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1993**, 311.

Sustituyendo por $[RmHn]$ en 4 de la ecuación 5 se obtiene la ecuación 6; que se utiliza para obtener los valores óptimos de varios δ_{mn} y β_{mn} (donde $\beta_{mn} = K_a$) que se ajusten mejor a los desplazamientos químicos experimentales.

$$\delta_{\text{calc}} = \sum_{m=1}^{m=i} \sum_{n=0}^{n=j} \frac{\delta_{mn} \beta_{mn} m[R]^m[H]^n}{[R]_{\text{total}}} \quad (\text{ec. 6})$$

Las titulaciones en RMN de ^1H se realizan por la adición de sales de tetrabutilamonio $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{X}^-$ ($\text{X} = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{NO}_3^-, \text{HSO}_4^-, \text{etc.}$) a una solución del receptor en disolventes deuterados. El desplazamiento químico inicial del receptor es registrado como el receptor libre. Posteriormente, se adicionan cantidades estequiométricas del anión y se registra el desplazamiento químico de cada adición. Los protones que se monitorean son protones de tipo ureico, amídico, aromáticos, entre los más importantes.

La magnitud de las constantes de asociación indica la fuerza, grado y selectividad de la asociación. Además, a partir del análisis de los espectros de RMN de ^1H se obtiene información acerca del modo de asociación entre el receptor y el anión.⁵³

En base a los aspectos mencionados anteriormente, el reconocimiento aniónico fue evaluado mediante titulaciones en RMN de ^1H utilizando como disolvente $\text{DMSO}-d_6$ a 19°C , las cuales consistieron en la adición de las sales de tetrabutilamonio $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{X}^-$ ($\text{X} = \text{AcO}^-, \text{BzO}^-, \text{Cl}^-$ y F^- ; 0.2 mM) a las ureas quirales **1-4** (0.01 mM); donde se observó que las señales bien definidas de los protones ureícos H_B y H_C se desplazan a frecuencias altas conforme se van adicionando equivalentes de los diferentes aniones, este comportamiento es visible en todos los receptores y la variación de desplazamiento químico es similar en ambos $\text{NH}'\text{s}$ ureicos (Figuras 36 y 37).

⁵³ Jagessar, R. C., *Nature and Science*, **2008**, 6, 1545.

Receptores 1-4

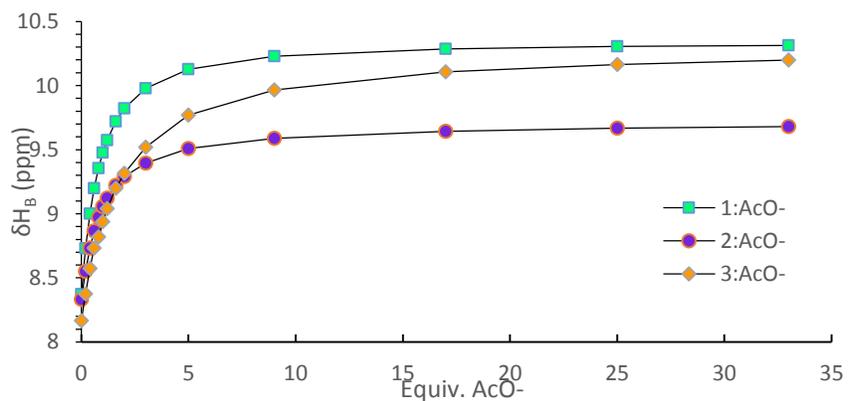
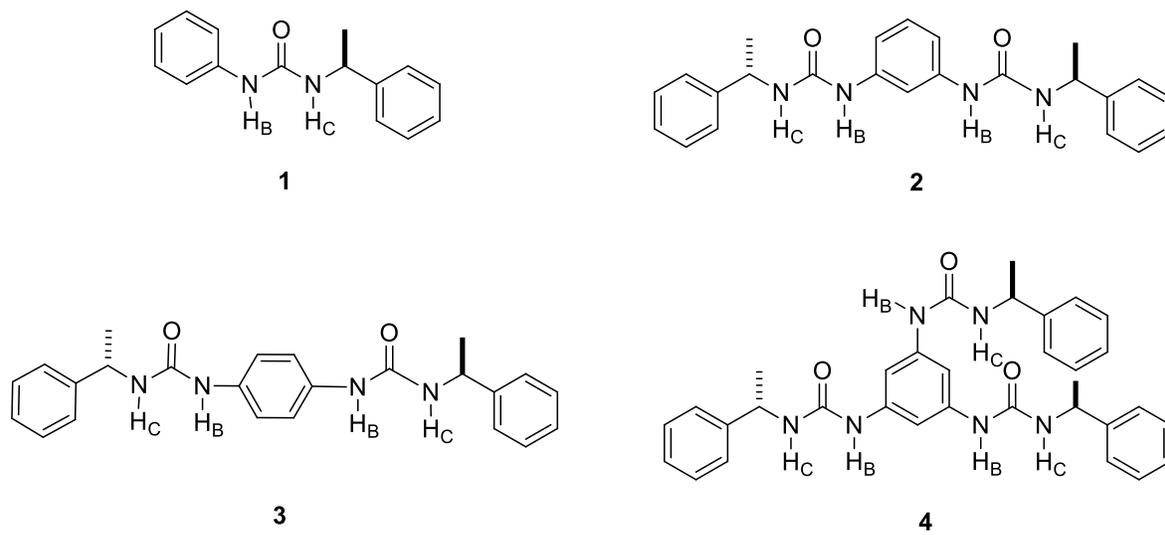


Figura 36. Cambios en el desplazamiento químico de NH_B de las ureas **1-3** durante las titulaciones con NBu_4AcO .

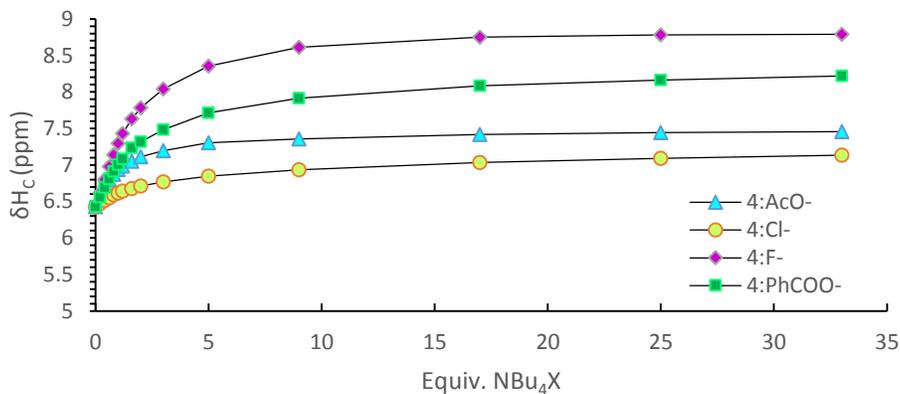


Figura 37. Cambios en los desplazamientos químicos de NH_C de la urea **4** durante las titulaciones con NBu_4AcO , NBu_4Cl and NBu_4F y NBu_4BzO .

Para el receptor **1**, el desplazamiento químico del protón H_B inicial en su estado libre fue de 8.37 ppm y en la formación del complejo de 10.31 ppm (después de la adición de 33 equiv. de NBu_4AcO) (Figura 38).

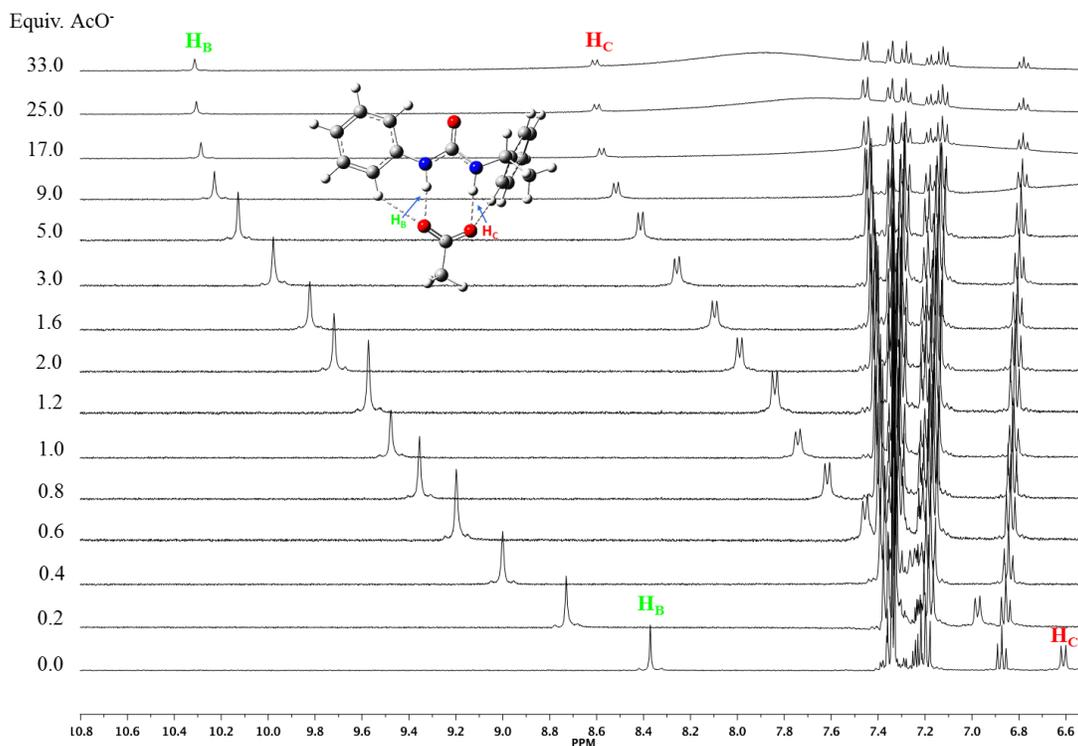


Figura 38. Espectros apilados de RMN de 1H de la urea **1** en la adición de $NuBu_4AcO$ (1→33 equiv. en $DMSO-d_6$, 400 MHz).

Asimismo, la adición de acetato de tetrabutilamonio a la solución del receptor **4** en $DMSO-d_6$, resultó en un incremento del desplazamiento químico de 1.03 ppm, con un $\delta_{inicial}$ de 6.43 ppm hasta la formación del complejo en 7.46 ppm de los protones H_C (Figura 39). Los espectros de RMN de 1H de las titulaciones de las ureas **2** y **3** están contenidos en el anexo y muestran una tendencia análoga en el $\Delta\delta$ de los NH 's ureicos.

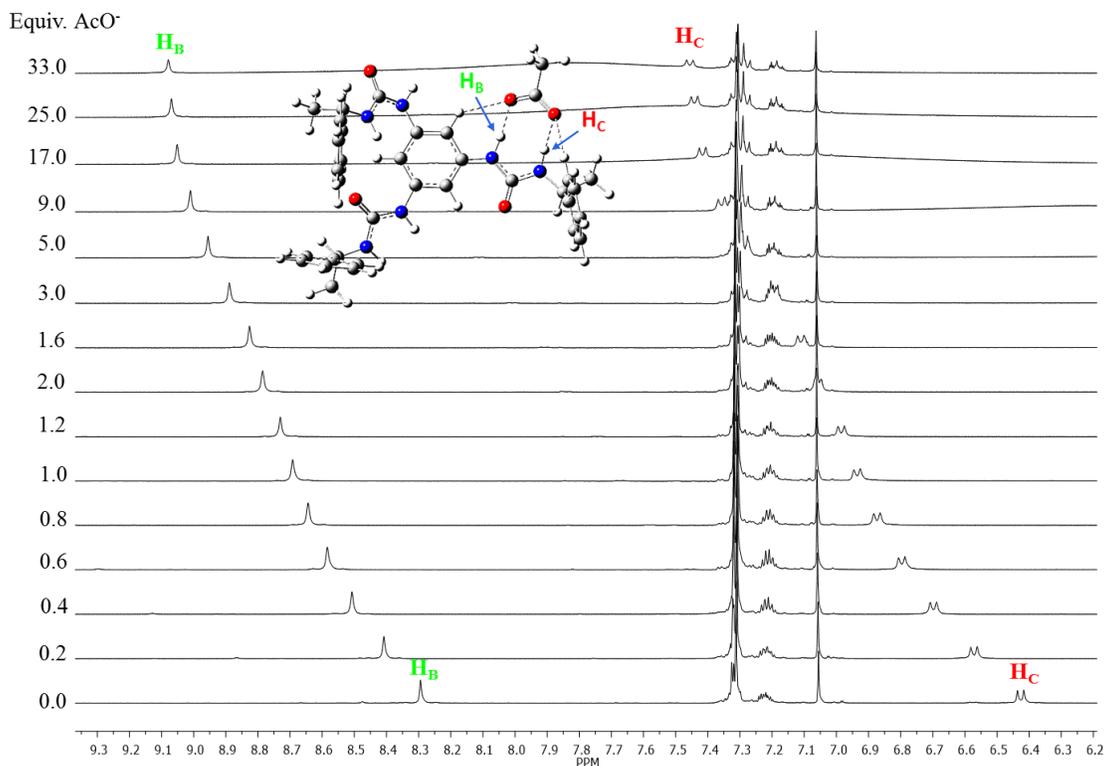


Figura 39. Espectros apilados de RMN de ^1H de la urea **4** en la adición de $\text{NuBu}_4\text{AcO}^-$ (1→33 equiv. en $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).

Por lo tanto, se procedió a calcular las constantes de asociación empleando el programa WinEQ NMR⁵² Versión 2.00 a partir de los datos obtenidos de las titulaciones en RMN de ^1H . Las constantes de asociación se obtuvieron de los desplazamientos químicos registrados de H_B para las ureas **1-3** y de H_C para la urea **4**, considerando el mayor incremento del desplazamiento químico ($\Delta\delta$) en cada caso. Las constantes de asociación para los complejos ureas **1-4**: AcO^- se registran en la tabla 7; se observó que la urea **3** presenta la K_a más baja (74 M^{-1}), mientras que para las ureas **1** y **4** los valores de K_a son moderados de 213 M^{-1} y 138 M^{-1} , respectivamente. Las K_a 's de las ureas **1**, **3** y **4** se calcularon de acuerdo al modelo de complejación con estequiometría 1:1, obtenido a partir de las curvas de Job (Ver sección siguiente). Sin embargo, la estequiometría de complejación para la urea **2** con el AcO^- fue 1:2 con un valor de $K_{a1} = 262 \text{ M}^{-1}$ y para $K_{a2} = 39 \text{ M}^{-1}$.

Tabla 7. Resumen de las constantes de asociación para los complejos ureas **1-4**:anión (AcO⁻, BzO⁻, Cl⁻ y F⁻) determinadas mediante RMN de ¹H a 19°C (DMSO-*d*₆, 400 MHz).

| Receptor+anión | Estequiometría ^a | K_a (M ⁻¹) ^b of NH _B | δ_{final} (ppm) | δ_{inicial} (ppm) | $\Delta\delta$ (ppm) |
|----------------------------|-----------------------------|--|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| 1 +AcO ⁻ | 1:1 | 213 (7%) | 10.31 | 8.37 | 1.94 |
| 2 +AcO ⁻ | 1:2 | $K_{a1}=262$ (3%) $K_{a2}=39$ (10%) | 9.68 | 8.33 | 1.35 |
| 3 +AcO ⁻ | 1:1 | 74 (5%) | 10.20 | 8.16 | 2.04 |
| 4 +AcO ⁻ | 1:1 | 138 ^c (10%) | 7.46 | 6.43 | 1.03 |
| 4 +F ⁻ | 1:1 | 80 ^c (3 %) | 8.79 | 6.43 | 2.36 |
| 4 +BzO ⁻ | 1:1 | 54 ^c (7%) | 8.22 | 6.43 | 1.79 |
| 4 +Cl ⁻ | 1:1 | 27 ^c (15%) | 7.14 | 6.43 | 0.71 |

^a La estequiometría se determinó de las curvas de Job, excepto para los aniones benzoato, cloruro y fluoruro.

^b Las constantes de asociación se calcularon utilizando el programa WinEQNMR.

^c Las K_a 's se calcularon a partir de NH_C.

Curvas de Job

Para determinar la estequiometría de los complejos receptor-anión, se utilizó el método gráfico de Job o método de las variaciones continuas, en el cual se preparan soluciones en las que se varía la proporción del receptor-anión, de tal forma que las concentraciones de ambos permanezca constante. Con estos datos se grafica la concentración del complejo contra la fracción molar del receptor; para un complejo con estequiometría 1:1 el punto máximo de esta gráfica se observa en la fracción molar de 0.5, para una estequiometría 1:2 el punto máximo se observa en 0.33 y así sucesivamente.

La estequiometría de los complejos receptor-anión se determinó por RMN de ¹H a partir de soluciones stock de las ureas **1-4** (0.05 mM) y NBu₄AcO (0.05 mM) en DMSO-*d*₆. El parámetro experimental observado es el desplazamiento químico de H_B ó H_C del receptor que son sensibles a la formación del complejo; los cambios en el desplazamiento químico ($\Delta\delta$) se multiplicaron por el total de la concentración de la urea y se graficaron contra la fracción molar del receptor para obtener la curva de Job. El punto máximo para las ureas **1**, **3** y **4** tuvo

un valor de 0.5, indicando una relación estequiométrica 1:1 y para la urea **2** un valor de 0.33 con una estequiometría 1:2 (Figura 40).

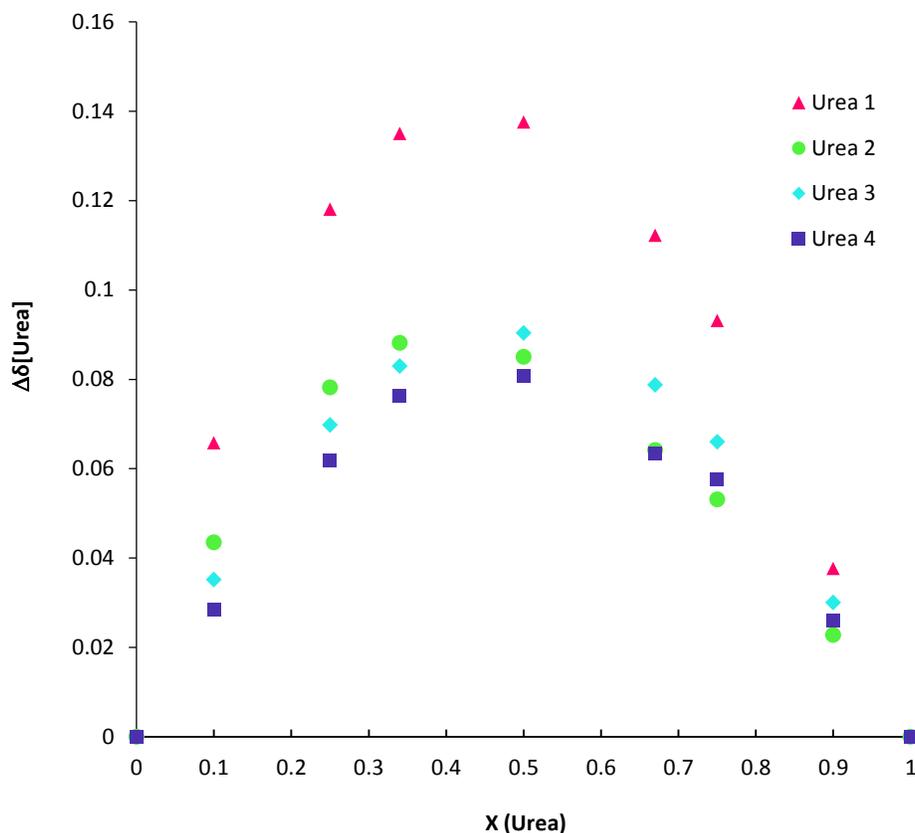


Figura 40. Curvas de Job de las ureas **1-4** con Bu_4NAcO obtenidas de RMN de ^1H .

Asimismo, la capacidad del receptor **4** para reconocer a aniones de tipo halogenuro como cloruro y fluoruro fue estudiada. La titulación de la urea **4** con el cloruro de tetrabutilamonio (TBACl) mostró un $\Delta\delta = 0.71$ ppm, sugiriendo que existe una asociación pobre receptor:anión, lo cual se reflejó en una constante de asociación baja ($K_a = 27 \text{ M}^{-1}$). Por otra parte, durante la titulación de urea **4** con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), además del proceso de asociación con una $K_a = 80 \text{ M}^{-1}$ también se observó la desprotonación de los protones ureícos del receptor después de la adición de 3 equivalentes de TBAF. La desprotonación del receptor se observó en el fragmento N-H_C , ya que la señal doble de cuádruple del grupo metino del fragmento α -feniletilo se modificó a una señal cuádruple, producto del desacoplamiento hacia N-H_C (Figura 41).

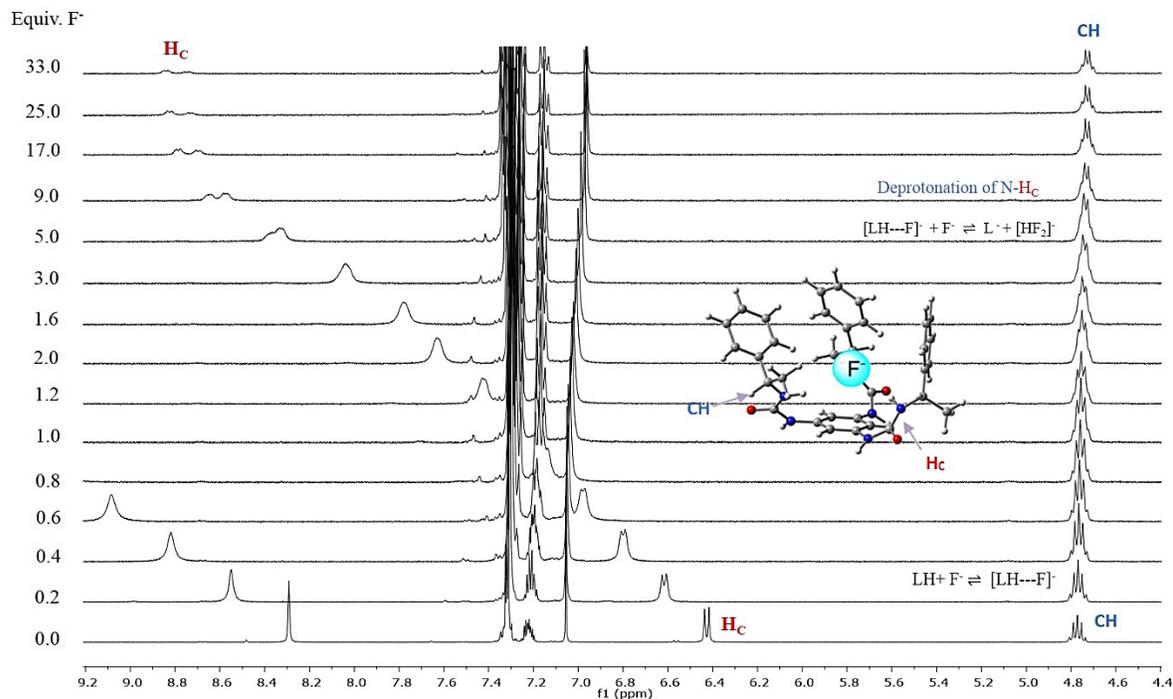
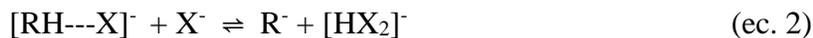


Figura 41. Titulación en RMN de ^1H de la urea **4** (0.01 mM) con TBAF (0.2 mM) en $\text{DMSO-}d_6$, observándose la desprotonación del fragmento N- H_c después de la adición de 3.0 equivalentes de TBAF.

Por lo tanto, durante la titulación de la urea **4** con el anión F^- se llevan a cabo 2 procesos de equilibrio en solución, que involucra al receptor neutro RH y al anión fluoruro F^- . De manera general, la ecuación 1 describe la formación de un complejo de asociación entre el receptor RH y el anión X^- y se caracteriza por una constante de asociación. En la ecuación 2, la adición de un exceso del anión abstrae un fragmento HX del complejo para generar la especie $[\text{HX}_2]^-$ y la especie desprotonada R^- . Este último fenómeno es debido a la alta estabilidad de la especie $[\text{HF}_2]^-$ más que a la presencia de los hidrógenos ácidos de la urea **4**.



Asimismo, en la titulación de RMN de ^1H del receptor **4** con el NBu_4BzO las señales de los protones ureicos tanto de H_B como de H_C se desplazan hacia frecuencias altas, indicando que ambos participan en el fenómeno de asociación con una $K_a = 54 \text{ M}^{-1}$ (Ver anexo).

Finalmente, se evaluó el reconocimiento del anión fluoruro utilizando como receptor la urea **1**, durante el monitoreo de la titulación en RMN de ^1H , se observó la desprotonación del fragmento N-H_C después de la adición de 0.4 equiv. de la solución de TBAF (Figura 42), observando nuevamente el cuadruplete del grupo metino. No todos los aniones experimentan el segundo equilibrio (ec. 2), que se relaciona tanto la acidez intrínseca de RH y a la estabilidad de $[\text{HX}_2]^-$.

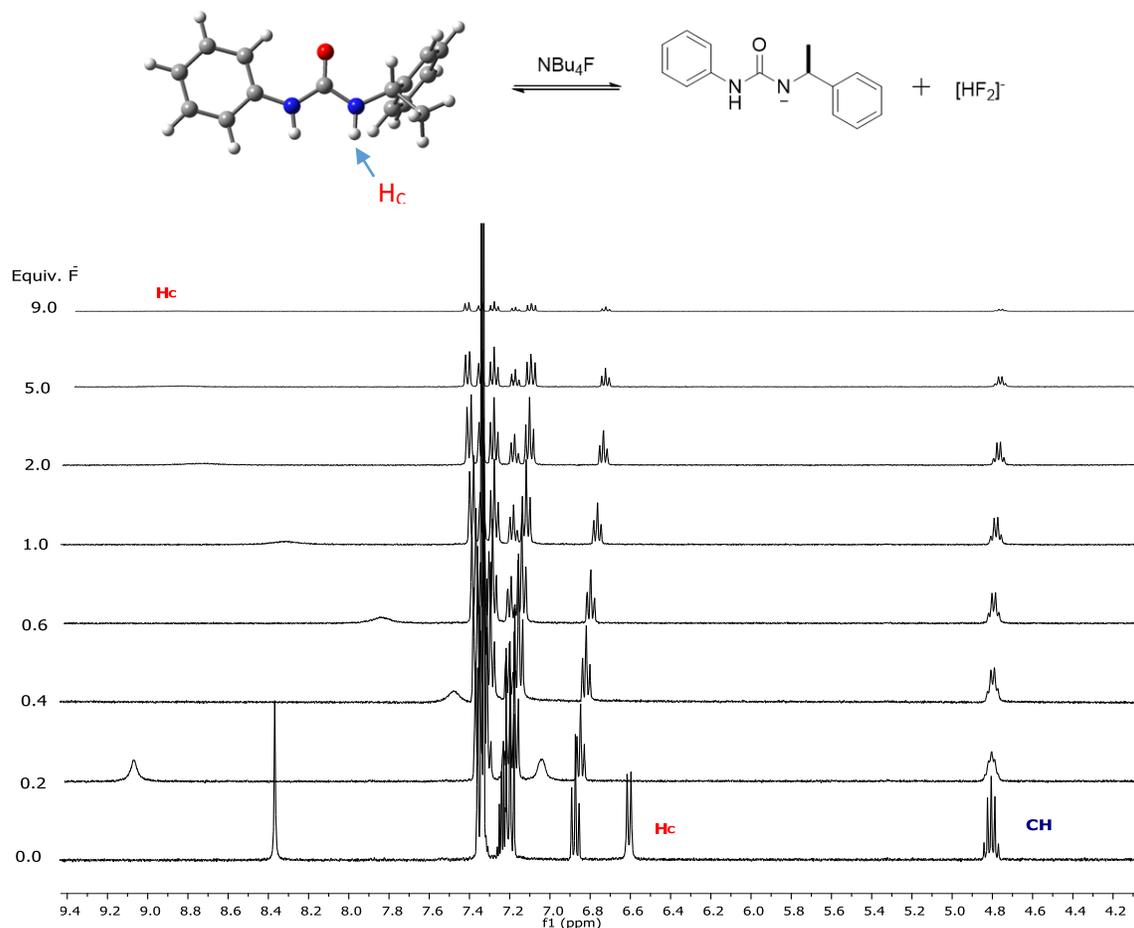


Figura 42. Desprotonación del fragmento N-H_C después de la adición de 0.4 equivalentes de NBU₄F.

Interacción de los grupos C-H aromáticos con el anión AcO⁻:

La interacción de los grupos C-H aromáticos con el anión acetato se observó en RMN de ^1H , en donde los hidrógenos en posición *orto* (de la base bencénica y del fragmento α -feniletilo) de todos los receptores **1-4** se desplazan a frecuencias más altas comparados con los hidrógenos en posición *meta* y *para* debido a la formación de puentes de hidrógeno

adicionales. Además, la multiplicidad de los hidrógenos aromáticos se definió por la rigidez y organización del complejo supramolecular urea:AcO⁻ (Figura 43).

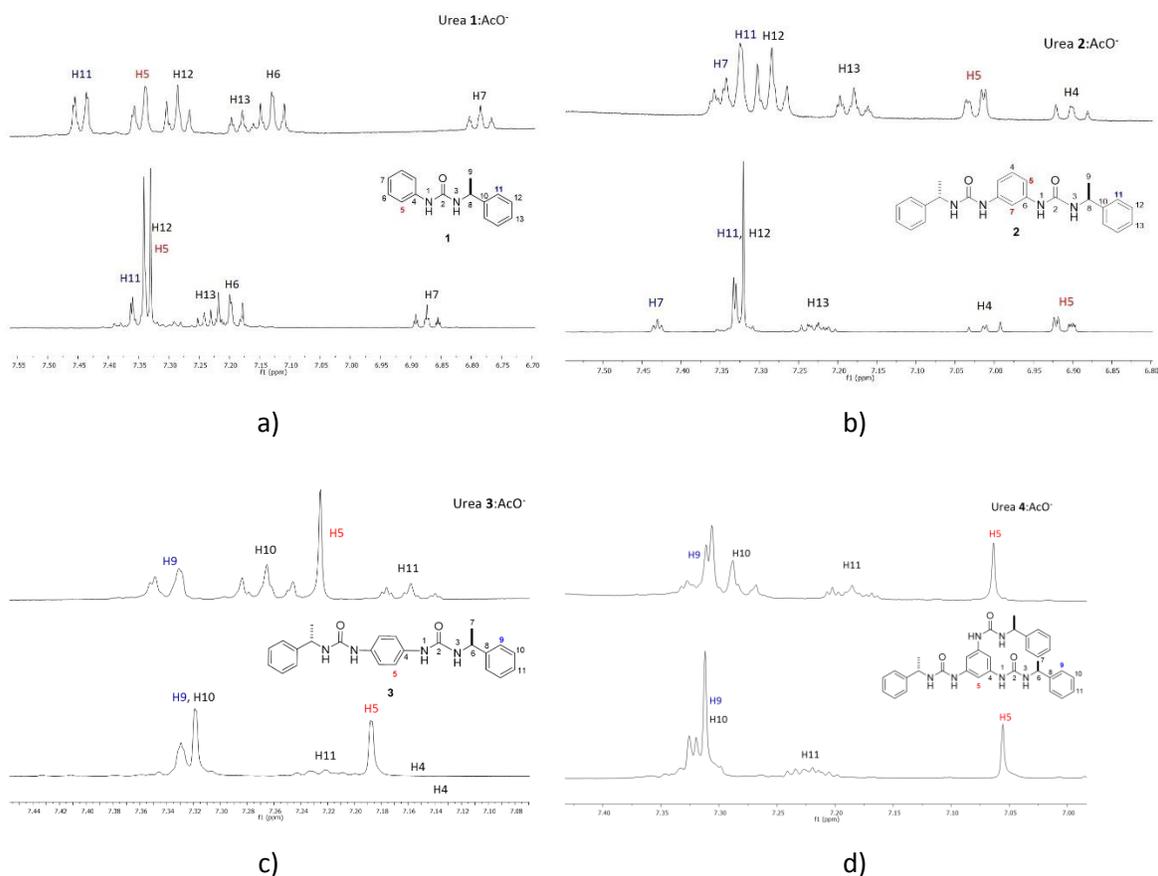


Figura 43. Comparación de C-H_{aromáticos} de las ureas **1-4** y los aductos urea:AcO⁻.

El análisis de las constantes de asociación mostró que la urea **1** forma una interacción ligeramente más fuerte con el anión AcO⁻, que las ureas **3** y **4** con una estequiometría 1:1, a pesar que éstas incorporan en su estructura más fragmentos ureicos; sugiriendo que la geometría del receptor no es la óptima para lograr la participación y convergencia de todos los grupos -NH hacia el anión AcO⁻.

Las propiedades de asociación de la urea **4** con aniones de tipo AcO⁻, BzO⁻, Cl⁻ y F⁻ han sido investigadas. La urea **4** muestra una selectividad mayor por el anión AcO⁻ sobre las especies F⁻>BzO⁻>Cl⁻. El tamaño y la geometría de la urea **4** es importante para el reconocimiento del anión AcO⁻, mientras para los aniones de tipo halogenuro este aspecto influye debido a que la urea **4** es más selectiva hacia el anión fluoruro que cloruro como consecuencia de una

complementariedad entre tamaño-forma del receptor y anión.

Se determinó mediante estudios en RMN de ^1H que el anión fluoruro es lo suficientemente básico para abstraer los protones ureicos H_C en los receptores **1** y **4**, ya que la señal del grupo metino cambio de multiplicidad de doble de cuádruples a cuádruple por el desacoplamiento hacia H_C .

2.4.4 Análisis teórico conformacional en el proceso del reconocimiento aniónico.

Los estudios teóricos nos ayudan a entender y complementar las evidencias experimentales, proporcionando una visión microscópica de los ensambles moleculares. Para determinar las conformaciones más estables de las ureas **1-4** se realizó la búsqueda conformacional usando Dinámicas Moleculares Born-Oppenheimer con el funcional de intercambio y correlación PBE en combinación con el orbital y conjunto de bases auxiliares DZVP y GEN-A2 respectivamente, implementadas en el programa deMonk2k.⁵⁴

Todas las trayectorias se registraron a 300 K las cuales fueron controladas por las simulaciones BOMD canónicas con un termostato cadena de Hoover. Las simulaciones se iniciaron a partir de la geometría de equilibrio, con velocidades aleatorias asignadas a los átomos. Todos los sistemas se tomaron muestras durante 10 ps con un tamaño de paso de 1 fs. Los conformeros más estables fueron seleccionados para cada una de las ureas y luego se realizó una optimización local. Se calculó la segunda derivada para cada una de las geometrías optimizadas con el fin de confirmar que corresponden a los mínimos en la superficie de energía potencial.

Las optimizaciones locales se ejecutaron utilizando el programa Gaussian 09⁵⁵ usando LC-wPBE (corrección de largo alcance wPBE),⁵⁶ el conjunto de bases orbitales 6-311G** se emplearon para todos los átomos. Para todos los sistemas, después de optimizar las

⁵⁴ Koster, A. M.; Geudtner, G.; Calaminici, P.; Casida, M. E.; Domínguez, V. D.; Flores-Moreno, R.; Gamboa, G. U.; Goursot, A.; Heine, T.; Ipatov, A.; Janetzko, F.; del Campo, J. M.; Reveles, J. U.; Vela, A.; Zúñiga-Gutiérrez, B.; Salahub, D. R., *deMon2k*, Version 3, The deMon developers, Cinvestav, Mexico City, **2011**.

⁵⁵ Gaussian 09 (Revision C.01), Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2010**.

⁵⁶ Vydrov, O. A.; Scuseria, G. E.; Perdew, J. P., *J. Chem. Phys.*, **2007**, *126*, 154109.

geometrías, se calcularon las frecuencias para identificar las energías mínimas locales utilizando el número de frecuencias imaginarias (NIMAG = 0). Todas las geometrías se optimizaron utilizando LC-wPBE / 6-311G ** en DMSO, mediante el método PCM.⁵⁷

Los conformeros de mínima energía encontrados para las ureas **1-4** (Figura 44), muestran un arreglo *sin*-periplanar entre el enlace C-H del fragmento α -feniletilo y el segmento N-C(O), manifestación de la tensión alílica ($A^{1,3}$)⁵⁸; además las ureas **1-3** presentan conformaciones ZZ alrededor de los fragmentos amídicos. Sin embargo, en la urea **2** el conformero más estable presentó un arreglo *anti* de los grupos urea, mientras que en la urea **3** se observó una conformación *sin*, con energías relativas de 1.63 y 0.75 Kcal/mol respectivamente. El conformero más estable para la urea **4** está conformado por dos fragmentos ureicos con un arreglo ZZ y un fragmento ureico ZE (ZZ, ZZ, ZE); el cual registra una energía relativa de 2.82 Kcal/mol sobre la conformación (ZZ, ZE, ZE).

⁵⁷ Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2999.

⁵⁸ Hoffman, R. W., *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.

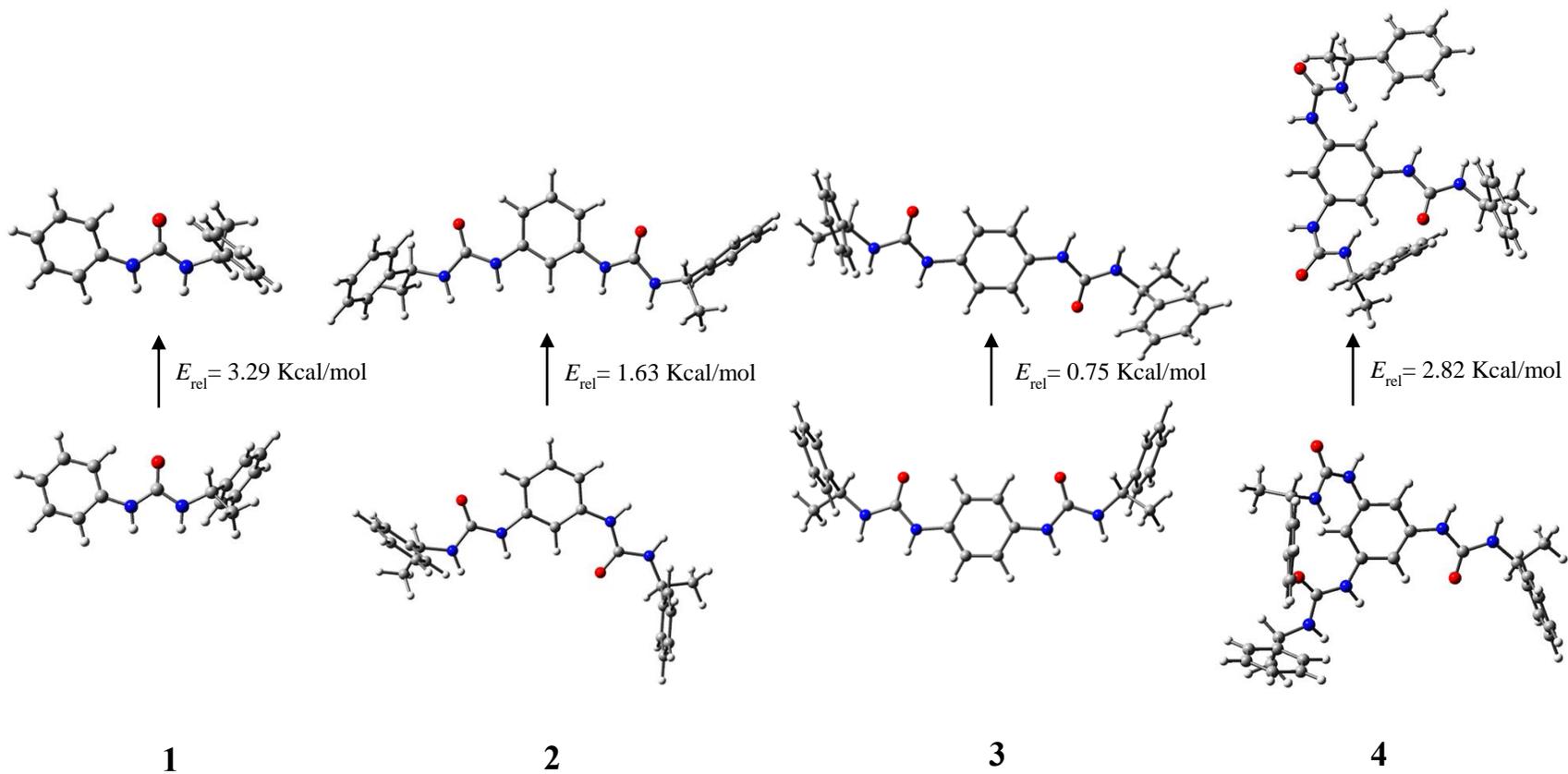


Figura 44. Confórmeros de mínima energía de las ureas **1-4** optimizadas con LC-PBE/6-311G (d,p).

En este contexto, se obtuvieron los cristales adecuados para llevar a cabo la difracción de rayos X del enantiómero *R,R* de la urea **2** (Figura 45), en la cual se muestra que los enlaces C-H de los grupos feniletilo se orientan en forma *sin*-periplanar en relación al segmento N-C(O), de manera similar a lo observado en fase gas, aunque se obtuvo el conformero cuyos grupos urea presentan una orientación *sin*.

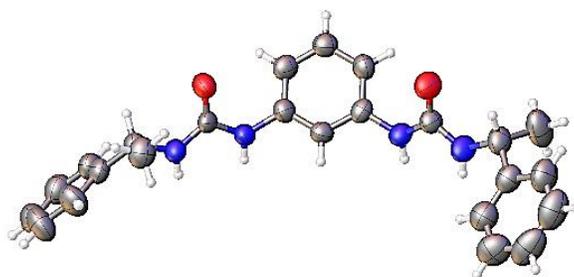


Figura 45. Estructura de rayos X del enantiómero *R,R* de la urea **2**.

El análisis conformacional nos revela que tres efectos importantes determinan las estructuras más estables de las ureas **1-4**: 1) el efecto de tensión alílica ($A^{1,3}$), 2) la conformación *ZE*, *ZZ* alrededor del fragmento ureico y 3) la rotación del enlace C(aromático)-N. El análisis conformacional derivado de los estudios teóricos muestra un cierto grado de preorganización en los receptores acíclicos, el cual influye indudablemente en el fenómeno de reconocimiento aniónico.

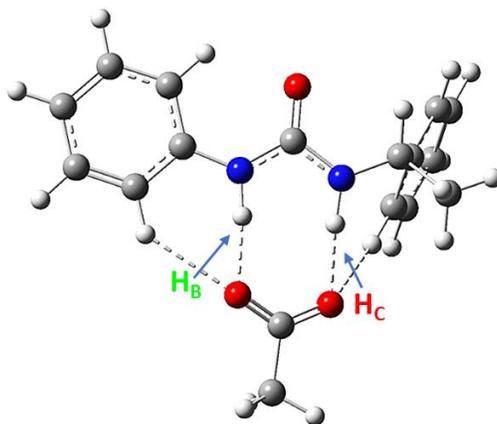
Con el objetivo de obtener más información acerca de la conformación preferida y las interacciones involucradas en el reconocimiento aniónico, se calcularon las estructuras de los aductos supramoleculares urea **1-4**:AcO⁻.

La energía de interacción (ΔE) y la energía libre de Gibbs en los aductos supramoleculares urea **1-4**:AcO⁻ fueron calculadas de acuerdo a las ecuaciones 7 y 8:

$$\Delta E = E_{\text{complejo}} - E_{\text{urea}} - E_{\text{anión}} \quad (\text{ec. 7})$$

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complejo}} - \Delta G_{\text{urea}} - \Delta G_{\text{anión}} \quad (\text{ec. 8})$$

Para la urea **1**, se encontró que los fragmentos N-H establecen dos puentes de hidrógeno de manera paralela hacia los átomos de oxígeno del anión AcO⁻ para formar un anillo de 8 miembros, con un $\Delta E = -19.64$ Kcal / mol and $\Delta G = -9.72$ Kcal / mol (Figura 46).



$$\Delta E = -19.64 \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta G = -9.72 \text{ Kcal/mol}$$

Figura 46. Estructura de mínima energía para el complejo urea **1**: AcO⁻.

De manera similar, en las estructuras obtenidas para el complejo urea **2**: AcO⁻ se observó que el anión prefiere unirse a los NH's ureicos donde existe menor impedimento estérico en la formación del complejo 1:1 (**a** más estable que **b**) y para el complejo 1:2 la conformación de mínima energía correspondió a la disposición *anti* de los grupos urea con $\Delta E = -38.08$ Kcal/mol; $\Delta G = -15.06$ Kcal/mol (Figura 47). Se observó la formación de anillos de 8 miembros entre los fragmentos ureicos y el oxoanión.

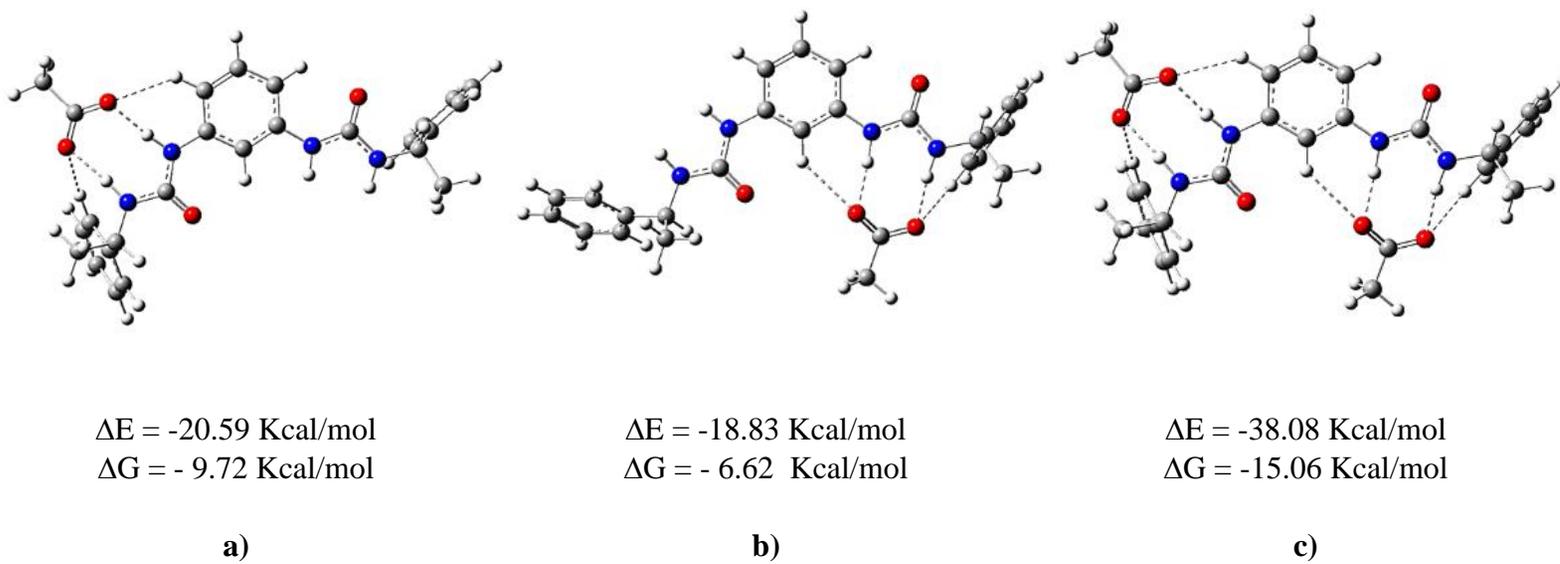


Figura 47. Estructuras de mínima energía para el complejo urea **2**: AcO⁻.

Para la urea **3**, el complejo 1:1 muestra que es posible la formación de las estructuras **a** ($\Delta G = -9.54$ Kcal/mol) y **b** ($\Delta G = -10.16$ Kcal/mol), las cuales difieren en la orientación de los fragmentos HNCONH, *anti* y *sin* respectivamente (Figura 48). Nuevamente se observó, la complementariedad geométrica del anión AcO^- para formar puentes de hidrógeno con los NH's ureicos.

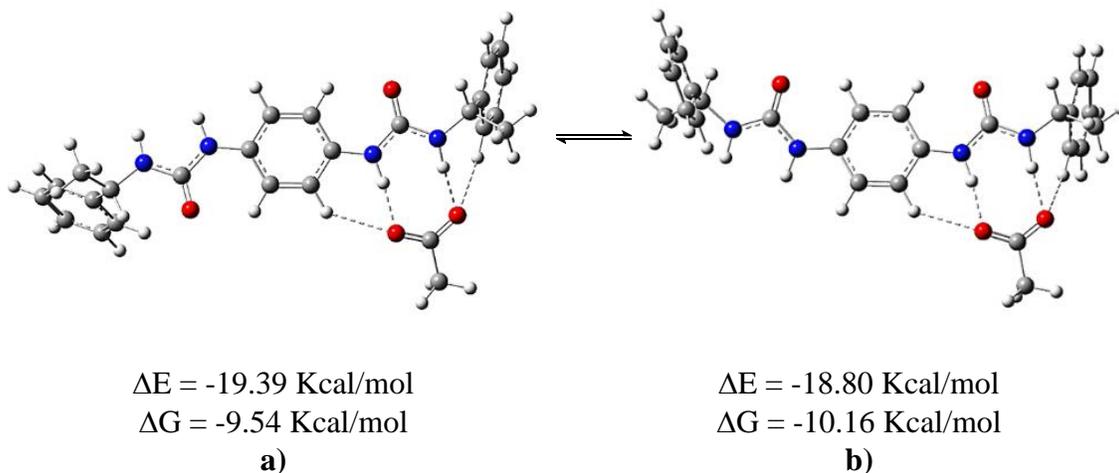


Figura 48. Estructuras de mínima energía para el complejo urea **3**: AcO^- .

Las energías obtenidas para el complejo urea **4**: AcO^- mostraron la existencia de una interconversión conformacional debida a la rotación del pseudo doble enlace C-N, sugiriendo que podrían coexistir 3 posibles conformaciones **a**, **b** y **c**. Los resultados indican que el conformero **c** (*ZE*, *ZE*, *ZZ*) es favorecido solo por 0.6 Kcal/mol sobre **b** (*ZZ*, *ZZ*, *ZE*), mientras que **a** es menos estable que **b** debido al incremento del efecto estérico (Figura 49).

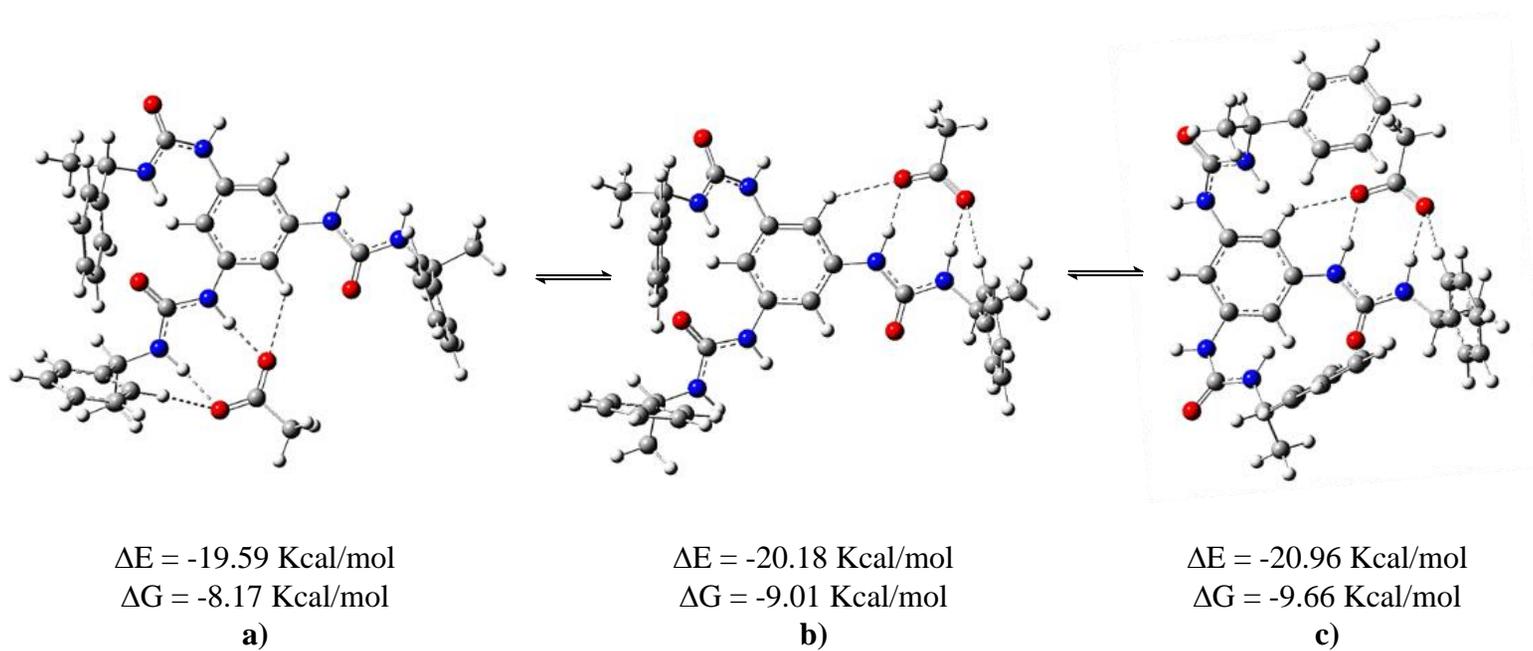
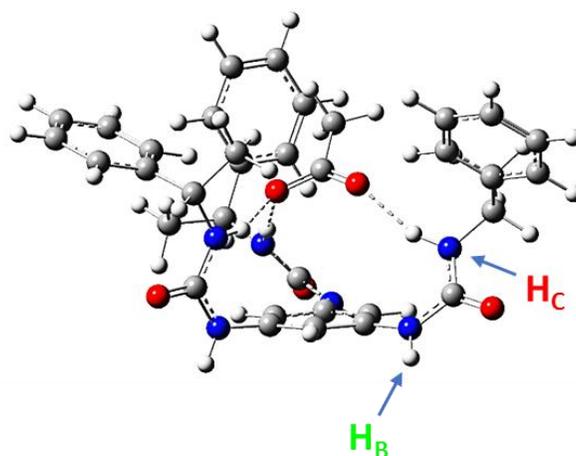


Figura 49. Estructuras de mínima energía para el complejo urea **4**: AcO⁻.

Finalmente, las propiedades termodinámicas fueron investigadas para la conformación (*ZE*, *ZE*, *ZE*) del complejo urea **4**:AcO⁻, en donde se observa una cavidad para lograr la asociación con el anión, pero a diferencia de la estructuras previas, la interacción del anión solo se da con los protones H_C que están dirigidos hacia el interior del hueco receptor permitiendo al oxoanión unirse con una estequiometría 1:1 ($\Delta G = -0.57$ Kcal/mol), ya que los protones NH_B's están orientados fuera del sitio receptor (Figura 50).



$$\Delta E = -21.09 \text{ Kcal/mol}$$

$$\Delta G = -0.57 \text{ Kcal/mol}$$

Figura 50. Conformación (*ZE*, *ZE*, *ZE*) of urea **4**:AcO⁻.

Esta última estructura representa una conformación conveniente para llevar a cabo el reconocimiento aniónico (el tamaño de la cavidad y su geometría podría contribuir al reconocimiento aniónico); sin embargo, es la menos favorecida debido a que se debe superar una barrera energética sobre la preferencia conformacional *ZZ* vs *ZE* de las ureas ($E_{rel} = 2.82$ Kcal/mol).

2.4.5 Estudio teórico de la naturaleza de las interacciones por puente de hidrógeno en el reconocimiento aniónico de ureas **1-4:AcO⁻**.

Las interacciones por puente de hidrógeno son de importancia en un amplio rango de aplicaciones incluyendo el autoensamble de nanomateriales, la asociación enzima-sustrato y el plegamiento de proteínas.⁵⁹ La definición que adopta la IUPAC establece que: *un puente de hidrógeno es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula de un fragmento molecular X-H, en el cual X es más electronegativo que H y un átomo o grupo de átomos en la misma molécula o diferente molécula, en la cual existe una evidencia de la formación del enlace.*⁶⁰ La teoría de Átomos en Moléculas (AIM, por sus siglas en inglés), se usa para evaluar la formación de enlaces por puente de hidrógeno, esta teoría propuesta por Bader, plantea que es posible correlacionar las propiedades topológicas de la densidad electrónica $\rho(r)$ con elementos de la estructura molecular (átomos y enlaces). Ya que la densidad electrónica es un máximo en el núcleo; su localización permite la identificación de las posiciones atómicas. Una vez que los átomos han sido identificados los enlaces químicos se definen por la presencia de puntos de silla de primer orden del campo escalar de densidad electrónica. Estos puntos de silla son conocidos como puntos críticos de enlace (BCP's) y representan un mínimo a lo largo de la dirección del enlace y el máximo en todos los demás.⁵⁹

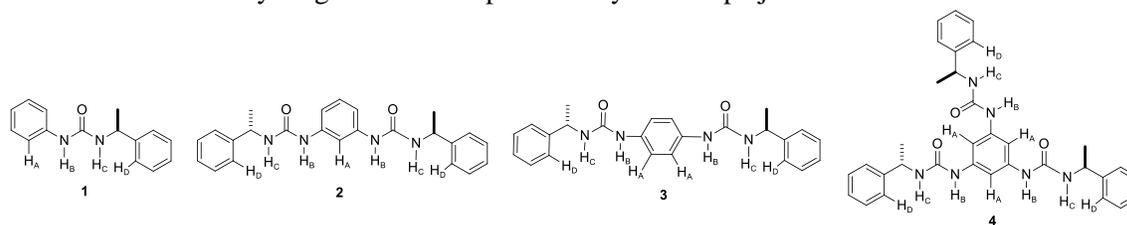
Debido a que el fundamento del presente trabajo es el reconocimiento aniónico mediante interacciones por puente de hidrógeno entre las ureas **1-4** y el anión acetato, se realizó un análisis de los parámetros derivados de la teoría AIM para describir y profundizar en la naturaleza de este tipo de interacciones.

La mayoría de los resultados derivados de la teoría AIM están relacionados con las características de los puntos críticos de enlace (BCP's). Un puente de hidrógeno puede ser localizado si existe un BCP's entre un fragmento X-H (átomo donador) y un átomo aceptor B, es decir un punto debe conectar al par de átomos a lo largo de una trayectoria definida por la densidad electrónica. Usando este criterio se encontraron interacciones de tipo puente de hidrógeno involucradas en el reconocimiento aniónico entre las correspondientes ureas **1-4** y

⁵⁹ Lane, J. R.; Contreras-García, J; Piquemal, J-P.; Miller, B. J.; Kjaergaard, H. G., *J. Chem. Theory Comput.*, **2013**, 9, 3263.

⁶⁰ Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J., *Pure Appl. Chem.*, **2011**, 83, 1637.

el anión acetato; en la figura 51 se observan 4 interacciones para la urea **1**, **3** y **4**; mientras que para la urea **2** se identificaron 8 interacciones, empleando el programa Multiwfn Versión 3.1, cuyos resultados se resumen en la tabla 8, asimismo se presenta un análisis de otros parámetros físicos.

Tabla 8. Geometrías y cargas de los receptores **1-4** y los complejos de asociación urea:AcO^a.

| Receptor (Complejo) | | 1 | 2 | 3 | 4 | 1:AcO | 2:AcO | 3:AcO | 4:AcO |
|--------------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|--------|----------|----------|----------|----------|
| Q (R) | H _A | 0.0455 | 0.0386 | 0.0464 | 0.0603 | 0.0484 | 0.0388 | 0.0507 | 0.0430 |
| | H _B | 0.1339 | 0.1368 | 0.1329 | 0.1543 | 0.0943 | 0.0951 | 0.0940 | 0.0893 |
| | H _C | 0.1301 | 0.1308 | 0.1290 | 0.1497 | 0.0898 | 0.0894 | 0.0895 | 0.0854 |
| | H _D | 0.0425 | 0.0435 | 0.0427 | 0.0518 | 0.0525 | 0.0537 | 0.0517 | 0.0427 |
| Distancia del enlace (X-H) (Å) | H _A -C | 1.0858 | 1.0810 | 1.0855 | 1.0847 | 1.0854 | 1.0810 | 1.0853 | 1.0849 |
| | H _B -N | 1.0079 | 1.0078 | 1.0078 | 1.0079 | 1.0351 | 1.0337 | 1.0345 | 1.0365 |
| | H _C -N | 1.0070 | 1.0071 | 1.0069 | 1.0071 | 1.0318 | 1.0313 | 1.0313 | 1.0326 |
| | H _D -C | 1.0850 | 1.0852 | 1.0852 | 1.0851 | 1.0870 | 1.0870 | 1.0870 | 1.0868 |
| Distancia (H...B) (Å) | H _A ...O | | | | | 2.4650 | 2.5692 | 2.4879 | 2.4364 |
| | H _B ...O | | | | | 1.7724 | 1.7822 | 1.7774 | 1.7596 |
| | H _C ...O | | | | | 1.8084 | 1.8162 | 1.8117 | 1.7966 |
| | H _D ...O | | | | | 2.5111 | 2.4301 | 2.4943 | 2.5393 |
| Distancia (X...B) (Å) | C(arom)...O | | | | | 3.3308 | 3.4116 | 3.3435 | 3.2976 |
| | N _B ...O | | | | | 2.8038 | 2.8150 | 2.8078 | 2.7914 |
| | N _C ...O | | | | | 2.8346 | 2.8386 | 2.8374 | 2.8239 |
| | C(arom)...O | | | | | 3.5361 | 3.4586 | 3.5209 | 3.5605 |
| Ángulo (deg) | C-H _A ...O | | | | | 135.9 | 134.2 | 134.9 | 135.4 |
| | N-H _B ...O | | | | | 173.9 | 177.0 | 173.6 | 173.1 |
| | N-H _C ...O | | | | | 172.6 | 170.6 | 172.5 | 172.7 |
| | C-H _D ...O | | | | | 156.8 | 157.3 | 157.1 | 156.1 |
| ρ(b) | H _A ...O | | | | | 0.0011 | 0.0009 | 0.0010 | 0.0012 |
| | H _B ...O | | | | | -0.0022 | -0.0016 | -0.0020 | -0.0027 |
| | H _C ...O | | | | | -0.0011 | -0.0010 | -0.0009 | -0.0014 |
| | H _D ...O | | | | | 0.0008 | 0.0010 | 0.0008 | 0.0008 |
| ∇ ² r(b) | H _A ...O | | | | | 0.0331 | 0.0275 | 0.0315 | 0.0351 |
| | H _B ...O | | | | | 0.1208 | 0.1197 | 0.1200 | 0.1228 |
| | H _C ...O | | | | | 0.1147 | 0.1131 | 0.1143 | 0.1171 |
| | H _D ...O | | | | | 0.0268 | 0.0319 | 0.0277 | 0.0254 |
| E _{H...B} | H _A ...O | | | | | -1.9119 | -1.5710 | -1.8226 | -2.0113 |
| | H _B ...O | | | | | -10.8434 | -10.4040 | -10.6635 | -11.3390 |
| | H _C ...O | | | | | -9.6667 | -9.4760 | -9.5640 | -10.0529 |
| | H _D ...O | | | | | -1.5966 | -1.8820 | -1.6545 | -1.5113 |

^aQ es la carga parcial atómica obtenida con *Hirshfeld*. Las distancias están en Angstroms (Å), los ángulos en grados (°). ρ(b) es la densidad electrónica en el punto crítico de enlace (BCP's). ∇²ρ(b) es el Laplaciano de la densidad electrónica en BCP's. E_{H...B} es la energía del puente de hidrógeno (calculada de E_{H...B}= V (rbp/2)).

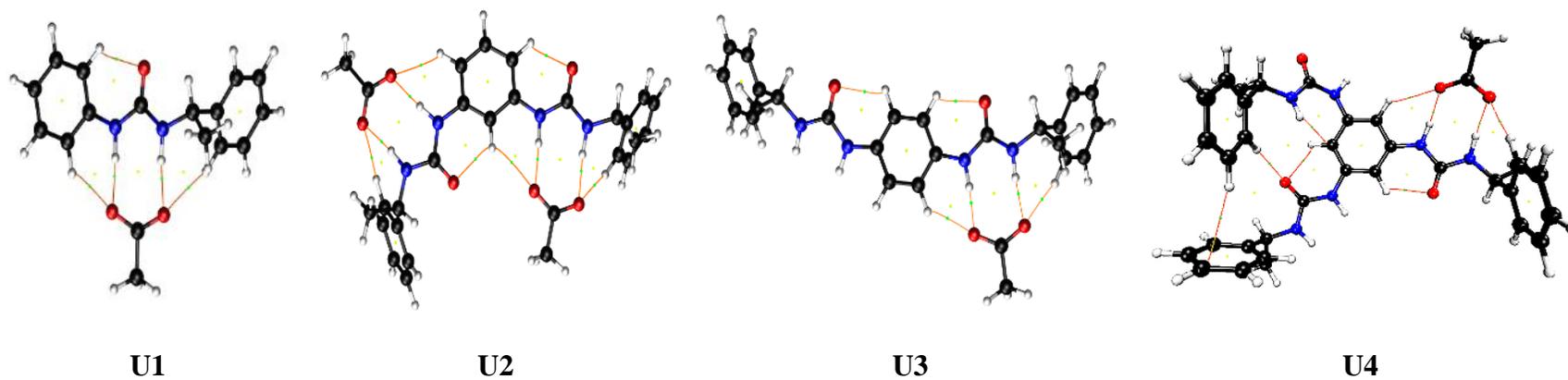


Figura 51. Descripción detallada de las interacciones por puente de hidrógeno de los complejos urea **1-4**:AcO⁻ usando la teoría AIM. Los puntos verdes indican los BCP's.

Usualmente, la longitud del enlace X-H en el complejo de asociación es más larga que la longitud de enlace X-H del receptor libre, en la tabla 8 se observa que este comportamiento es más evidente para los protones H_B y H_C en las ureas **1-4** (elongación H_B ~0.027 y H_C ~0.025 Å). Sin embargo, los protones del enlace C-H_D···O también mostraron un ligero alargamiento en los aductos de las ureas **1-4** (~ 0.0018 Å). Las distancias encontradas para las interacciones por puente de hidrógeno oscilan entre 1.77 y 1.81 Å para los aductos ureas **1-4**:AcO⁻ para H_B···O y H_C···O, respectivamente, correspondientes a la formación de puentes de hidrógeno fuertes; asimismo se localizaron interacciones débiles por puente de hidrógeno de los protones aromáticos H_A···O y H_D···O (~2.49 Å).

Por otra parte, los ángulos de enlace X-H···B a medida que se aproximan a un línea recta indican que la interacción es mayor; en base a este criterio se observa que la mayor interacción se da para los protones H_B (N-H_B···O=173.1-177.0°) comparados con H_C (N-H_C···O=170.6-172.7°) para todos los aductos supramoleculares.

Para determinar la fuerza de las interacciones por puente de hidrógeno no sólo se analizaron las geometrías, también se consideraron sus propiedades electrónicas. Un aspecto en la formación de enlaces por puente de hidrógeno, es la disminución de la densidad electrónica alrededor del átomo de hidrógeno involucrado; se encontró que este efecto es más notorio para los hidrógenos H_B y H_C en la formación de los complejos ureas **1-4**:AcO⁻.

Rozas y colaboradores⁶¹ han clasificado los puentes de hidrógeno aplicando los parámetros de la teoría AIM: los puentes de hidrógeno débiles o de fuerza media muestran valores positivos de $\nabla^2\rho(\text{b})$ y en $\rho(\text{b})$, para puentes de hidrógeno fuertes $\nabla^2\rho(\text{b})$ es positivo y $\rho(\text{b})$ es negativo y para puentes de hidrógeno muy fuertes ambos valores son negativos. Considerando este criterio, para H_B···O y H_C···O de los complejos urea **1-4**: AcO⁻ $\nabla^2\rho(\text{b})$ presentan valores positivos y $\rho(\text{b})$ negativos indicando que se lleva a cabo la formación de puentes de hidrógeno fuertes. Estos resultados también se ven reflejados en la energía de enlace del puente de hidrógeno (E_{HB})⁶² cuyos valores obtenidos en los complejos **1-4**: AcO⁻

⁶¹ Rozas, I.; Alkorta, I.; Elguero, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11154.

⁶² Espinosa, E.; Molins, E.; Lecomte, C., *Chem. Phys. Lett.*, **1998**, *285*, 170.

para $H_B \cdots O$ y $H_C \cdots O$ son aproximadamente de -10.8 Kcal/mol y -9.7 Kcal/mol, respectivamente. Las interacciones $H_A \cdots O$ y $H_D \cdots O$ en todos los complejos **1-4**:AcO⁻ son menores a -4 Kcal/mol; estas describen la formación de puentes de hidrógeno débiles, los cuales son observables en solución y contribuyen discretamente al reconocimiento aniónico.

En resumen, el análisis teórico de los BCP's y las geometrías de los aductos supramoleculares nos ayudó a corroborar los datos experimentales en RMN de ¹H sobre el reconocimiento aniónico de las ureas con el anión AcO⁻. Para las ureas **1-4**, H_B y H_C son los átomos responsables en mayor medida de la asociación, aunque H_B forma puentes de hidrógeno ligeramente más fuertes que H_C . Asimismo, se identificó un elemento adicional de puente de hidrógeno de tipo $C_{aromático}-H \cdots O_{anión}$. Por lo tanto, los receptores **1-4** utilizan 2 tipos de donadores de hidrógeno para llevar a cabo el proceso de asociación hacia el anión AcO⁻, del fragmento ureico N-H y del enlace C-H aromático.

2.5 CONCLUSIONES

1. Se han sintetizado las ureas **1-4**, los cuales presentan un fragmento quiral en común α -feniletilo pero difieren en la sustitución de la base del benceno, mono-, di- y tri-sustituidas, que se evaluaron como moléculas receptoras de aniones mediante RMN de ^1H . Las ureas **1-4** mostraron constantes de asociación semejantes hacia el anión acetato, indicando que la sustitución en el anillo no modifica este valor, pero si la estequiometría de asociación; este comportamiento se explica en base a los cálculos teóricos, donde se observó que las conformaciones de los aductos supramoleculares presentan un modo similar de asociación urea:acetato con propiedades geométricas comparables (distancias y ángulos de interacción) así como propiedades electrónicas (cargas).
2. El análisis conformacional teórico de las ureas **1-4** reveló que el efecto de tensión alílica ($A^{1,3}$) y las conformaciones *ZE*, *ZZ* determinan las estructuras más estables y brindan un cierto grado de preorganización a los receptores.
3. La urea **4** exhibe selectividad hacia el anión acetato, sobre los aniones fluoruro>benzoato>cloruro, debido a la complementariedad geométrica entre los fragmentos de la urea N-H y de los átomos del anión involucrado. Asimismo, la tendencia de la selectividad en la interacción receptor-anión podría definirse en términos de la basicidad del anión.

CAPÍTULO 3

*Síntesis de N-alquil, aril-N'-((1-ter-
butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea*

3.1 INTRODUCCIÓN

Los péptidos y proteínas llevan a cabo numerosas funciones estructurales, de señalización, reguladoras y catalíticas en los sistemas biológicos y son componentes fundamentales de los organismos vivos;⁶³ además exhiben un papel importante en el descubrimiento de fármacos.

⁶⁴ Los péptidos son constituyentes de hormonas y juegan papeles esenciales como transmisores y neuromoduladores en los organismos. Debido a que la mayoría de los cambios bioquímicos son controlados por estas moléculas, uno de los mayores enfoques en el diseño de fármacos es ubicar y explotar las interacciones de estas moléculas con otras macromoléculas. Los problemas surgen de su rápido metabolismo por la proteólisis, su interacción con múltiples receptores y su excreción rápida a través del hígado y los riñones.⁶⁴

La modificación del esqueleto peptídico se ha convertido en una herramienta poderosa para introducir motivos estructurales deseados y mejorar las propiedades biológicas en los peptidomiméticos (péptidos altamente modificados o pequeñas moléculas que imitan la topografía o acción de los péptidos).⁶⁵ La estabilidad metabólica y las propiedades de enlace del grupo funcional urea NH-CO-NH han generado su inclusión en péptidos conjugados potentes y oligómeros bioactivos. Debido a que el grupo urea contiene el grupo funcional amida, las moléculas son similares; pero los derivados ureicos muestran mejores propiedades como: enlaces más rígidos, resistencia hacia la degradación proteolítica, mayor solubilidad y mejoramiento en la capacidad de formación de puentes de hidrógeno debido a la presencia del fragmento donador y aceptor en la misma molécula. Por lo tanto, los péptidos que incorporan ureas exhiben buena estabilidad metabólica y propiedades farmacocinéticas mejoradas como la absorción, características de transporte y baja toxicidad.⁶⁴

Algunos ejemplos de peptidomiméticos que incorporan en su estructura la unidad urea con propiedades biológicas elevadas son: inhibidores de proteasa VIH-1, antagonistas para los receptores de CCK-B y endotelina.^{63,64} Algunos productos naturales que contienen enlaces de urea son también conocidos.

⁶³ Iosub, V.; Haberl, A. R.; Leung, J.; Tang, M.; Vembaiyan, K.; Parvez, M.; Back, T. G., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1612.

⁶⁴ Sureshbabu, V. V.; Venkataramanarao, R., *Indian Journal Chemistry*, **2008**, *47B*, 910.

⁶⁵ Sureshbabu, V. V.; Chennakrishnareddy, G.; Narendra, N., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1408.

La antipaina es el primer péptido natural reportado que incorpora en su estructura el grupo urea, se aisló de actinomicetos y se ha aplicado en la investigación bioquímica como moléculas que inhiben la función de las proteasas, específicamente de tripsina y papaína.⁶⁶ Asimismo, la quimostatina es un péptido de origen microbiano que actúa como inhibidor de proteasa con selectividad hacia quimotripsina (Figura 52).⁶⁷

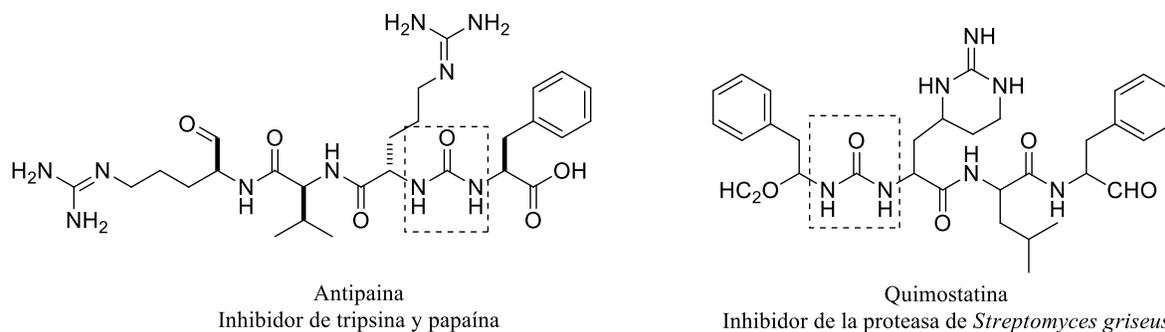


Figura 52. Péptidos naturales con el fragmento ureico.

Inhibidores naturales de proteasas (como los anteriores) que incorporan en su estructura enlaces ureicos en lugar del enlace amídico, inspiraron al diseño de peptidilureas asimétricas. Basados en esta idea se han sintetizado las ureas **52** y **53**, las cuales presentaron un efecto inhibitorio hacia las peptidasas aspárticas (Figura 53).⁶⁸

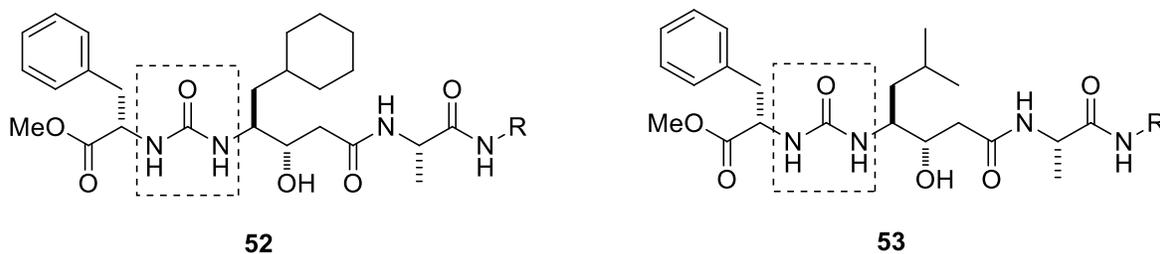


Figura 53. Peptidomiméticos con efecto inhibitorio de peptidasas aspárticas.

La estructura análoga de los oligopeptidilureas con las poliamidas los hace candidatos como potentes inhibidores de proteasas del VIH.⁶⁹ MAPI es una mezcla de tres compuestos α , β y

⁶⁶ Umezawa, S.; Tatsuta, K.; Fijimoto, K.; Tsuchiya, T., *J. Antibiot.*, **1972**, *25*, 267.

⁶⁷ Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Morishima, H.; Kunimoto, S.; Matsuzaki, M., *J. Antibiot.*, **1970**, *23*, 425.

⁶⁸ Dales, N. A.; Bohacek, R. S.; Satyshur, K. A.; Rich, D. H., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2313.

⁶⁹ Vommina, V.; Babu, S.; Sudarshan, N. S.; Naik, S. A., *Int. J. Pept. Res. Ther.*, **2008**, *14*, 105.

γ -MAPI (por sus siglas en inglés, *microbial alkaline proteinase inhibitor*) de similar actividad la cual es producida por *streptomyces nigrescens* WT-27. Este tipo de péptidos se caracterizan en su estructura por la presencia grupos terminales carboxilo y aldehído así como la unidad urea (-NH-CO-NH-). **54** α -MAPI ha mostrado su efecto inhibidor de la proteasa del VIH-I.⁷⁰ Recientemente, una familia estrechamente relacionada de tetrapéptidos **56**, **57** y **58** también han mostrado un efecto inhibidor hacia la misma enzima (Tabla 9).

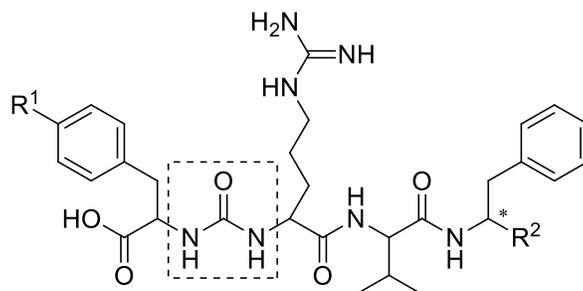


Tabla 9. Datos para **54-58**.

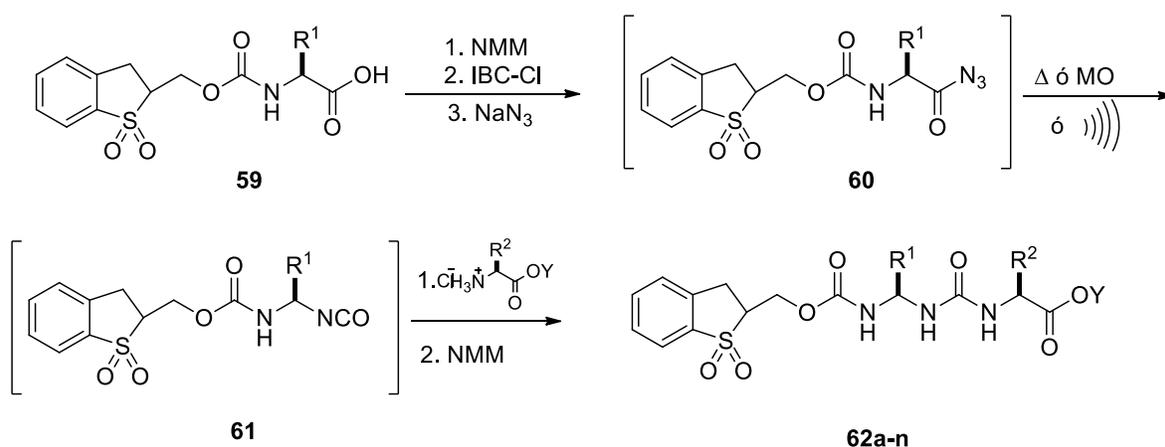
| Compuesto | R ¹ | R ² | Configuración en * |
|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------|
| 54 α -MAPI | H | CHO | <i>S</i> |
| 55 β -MAPI | H | CHO | <i>R</i> |
| 56 Mer-N5075A | H | CH ₂ OH | <i>S</i> |
| 57 GE20372A | OH | CHO | <i>S</i> |
| 58 GE20372B | OH | CHO | <i>R</i> |

⁷⁰ Broadbridge, R. J.; Sharma, R. P.; Akhtar, M., *Chem. Commun.*, **1998**, 1449.

3.2 ANTECEDENTES

Los enlaces urea son usados como elementos estructurales críticos para la síntesis de ureidopéptidos y peptidil ureas. El incremento a la resistencia metabólica en comparación de los péptidos nativos así como las propiedades de los puentes de hidrógeno del esqueleto ureico hace que los ureidopéptidos sean atractivos tanto en el descubrimiento de fármacos y en la búsqueda de nuevas estructuras plegadas.⁶³

Sudarshan y colaboradores⁷¹ demostraron la utilidad del grupo Bsmoc para la protección del grupo amino en la síntesis de ureidopéptidos. Para introducir el grupo Bsmoc, el N,O-bis-(trimetilsilil)aminoácido se trató con cloroformiato de 1,1-dioxobenzo[*b*]tiofen-2-ilmetil (Bsmoc-Cl). El Bsmoc aminoácido **59** resultante produjo la correspondiente azida **60** a través del anhídrido mixto utilizando cloroformiato de isobutilo (IBC-Cl), ésta se transformó al isocianato **61** bajo radiación de microondas durante 1 min en tolueno o mediante sonicación a temperatura ambiente por 20-30 min o reflujo por 20-30 min en tolueno a 110 °C. Después de la remoción del tolueno, el isocianato resultante fue acoplado directamente con los aminoésteres (metilo o bencilo) en presencia de *N*-metil morfolina (NMM) o piridina en diclorometano para la formación de las urea **62a-n** (Esquema 8, tabla 10). Los mejores rendimientos fueron obtenidos cuando las ureas se sometieron a radiación de microondas (85 %), mientras que utilizando ultrasonificación o reflujo estos resultaron alrededor de 80 % y 72 % respectivamente.



Esquema 8. Preparación de ureidopéptidos Bsmoc protegidos **62a-n**.

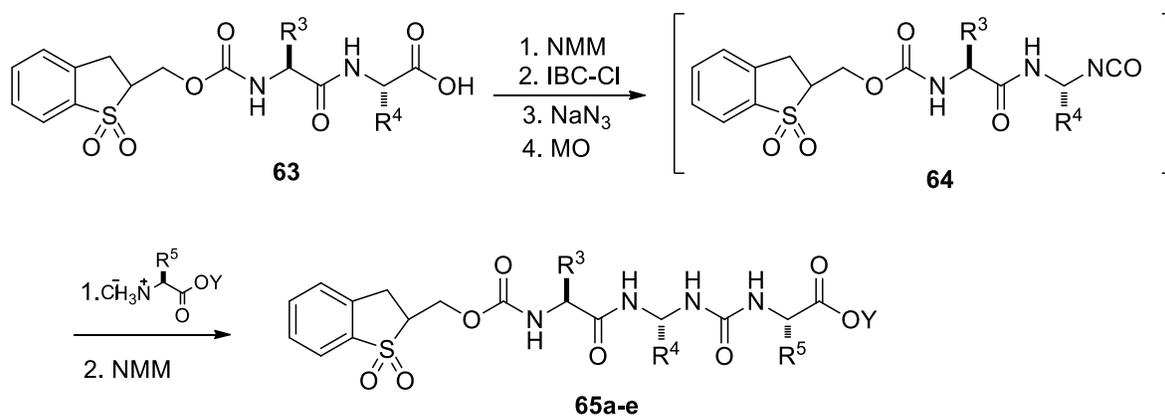
⁷¹ Sureshbabu, V. V.; Sudarshan, N. S.; Naik, S. A., *Int. J. Pept. Res. Ther.*, **2008**, *14*, 105.

Tabla 10. Lista de ureidopéptidos Bsmoc protegidos.

| Compuestos | R ¹ | R ² | Y |
|------------|--|--|----|
| 62a | CH(CH ₃) ₂ | CH ₂ C ₆ H ₅ | Me |
| 62b | C ₆ H ₅ | CH ₃ | Me |
| 62c | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | CH(CH ₃) ₂ | Me |
| 62d | CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ | Me |
| 62e | CH ₂ COOCH ₂ C ₆ H ₅ | CH(CH ₃) ₂ | Me |
| 62f | CH(CH ₂ CH ₃)(CH ₃) | CH ₃ | Me |
| 62g | CH ₃ | CH ₂ SCH ₂ C ₆ H ₅ | Me |
| 62h | (CH ₂) ₂ SCH ₃ | CH ₂ C ₆ H ₅ | Et |
| 62i | CH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | Me |
| 62j | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | CH ₂ C ₆ H ₅ | Me |
| 62k | CH ₃ | CH ₃ | Me |
| 62l | CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅ | Me |
| 62m | CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅ | H | Me |
| 62n | CH ₂ COOCH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₂ C ₆ H ₅ | Bn |

Este mismo grupo reportó la síntesis de peptidil ureas Bsmoc-protegidas **65a-e** desde los correspondientes ácidos peptídicos Bsmoc protegidos **63**. Los ácidos peptídicos **63** se sintetizaron por el acoplamiento del Bsmoc aminoácido y N,O-bis-trimetilsilil aminoácido,⁷² los cuales se convirtieron posteriormente a las azidas correspondientes vía anhídrido mixto y subsecuentemente a los isocianatos **64** bajo ultrasonificación. Los isocianatos **64** obtenidos se acoplaron con los aminoésteres en presencia de NMM en diclorometano seco. La reacción se completó en alrededor de 30 min generando las correspondientes peptidil ureas **65a-e** (Esquema 9, tabla 11).

⁷² Sureshbabu, V. V.; Tantry, S. J.; *Indian J. Chem.*, **2004**, *43B*, 1282.



Esquema 9. Preparación de Bsmoc peptidil ureas.

Tabla 11. Lista de peptidil ureas Bsmoc **65a-e**.

| Compuesto | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Y |
|------------|---|---|---|-----|
| 65a | CH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ | Me |
| 65b | H | CH(CH ₃) ₂ | CH ₂ C ₆ H ₅ | Bzl |
| 65c | CH ₃ | CH ₂ C ₆ H ₅ | H | Me |
| 65d | CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ C ₆ H ₅ | Me |
| 65e | CH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₃ | CH(CH ₃) ₂ | Me |

Posteriormente, se procedió a remover el grupo protector de las ureas **65**, para obtener los ésteres peptidil ureas libres. Los compuestos **65a** y **65b** se trataron con 2% (v/v) de piperidina en diclorometano durante 30 min. Al término de la reacción, los ésteres urea libres **66a** y **66b** fueron aislados como sólidos blancos en 70 % de rendimiento (Figura 54). La desprotección de la dipeptidil urea **62a** se llevó a cabo en condiciones similares, pero en presencia de cantidades pequeñas de base resultó la descomposición de **62**. La labilidad observada de las ureas desprotegidas puede ser atribuida a la formación de un hidantion en medio básico y también a la ruptura alcalina del grupo *N*-acil gem diamina que resulta en la fragmentación del esqueleto peptidomimético.

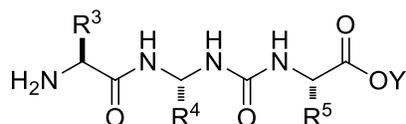
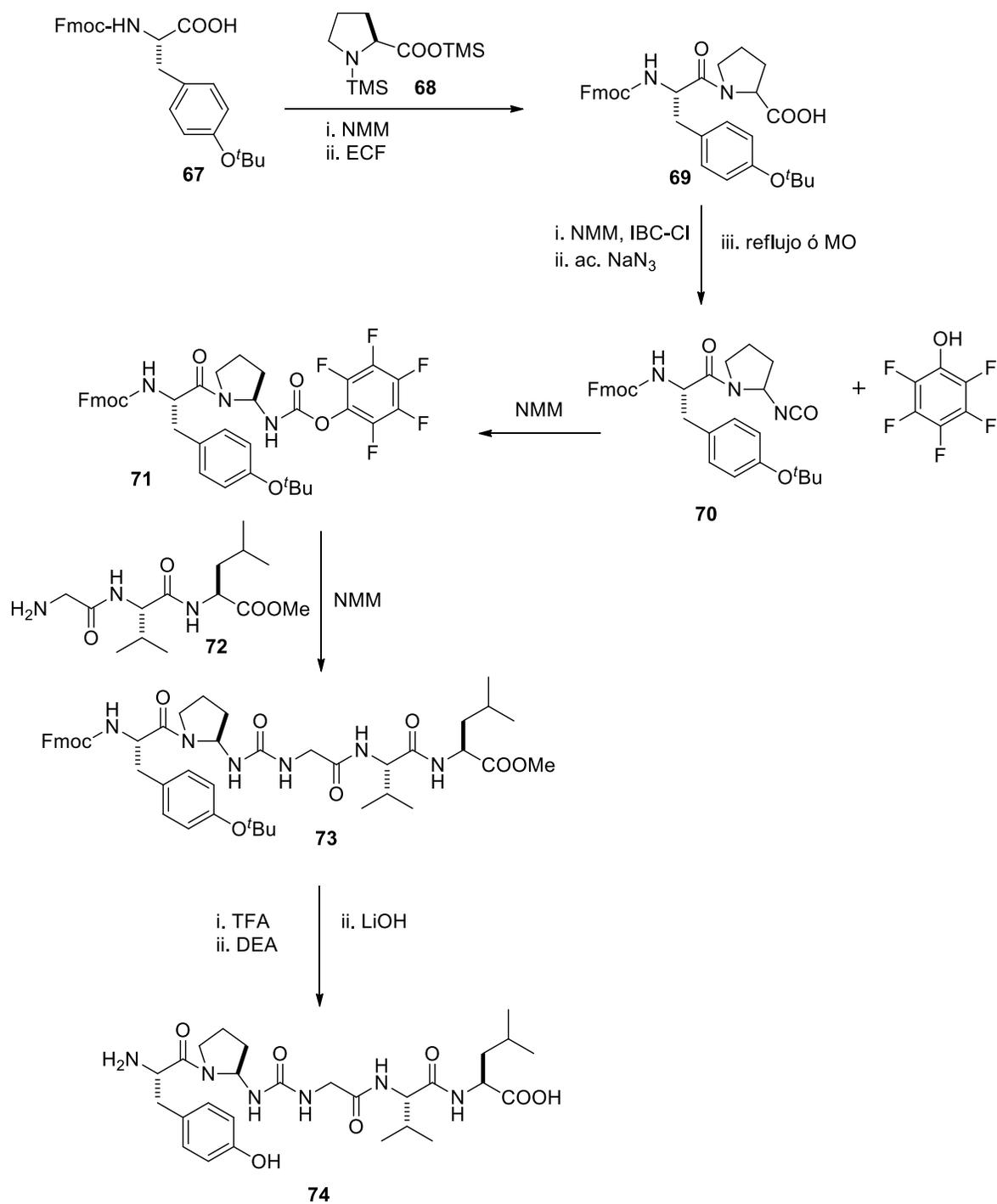


Figura 54. *N*^α-amino oligo- α - peptidil urea libre **66a** y **66b**.

Continuando con el trabajo de Sureshababu y colaboradores,⁷³ se demostró la síntesis de ureido β -casomorfinina (H-Tyr-Pro- ψ (NH-CO-NH)-Gly-Val-Leu-OH) mediante un acoplamiento 2+3 (Esquema 10). El N^α -Fmoc-Tyr(^tBu)-Pro-OH **69** se preparó por la ruta vía anhídrido mixto empleando N,O-*bis*-(trimetilsilil)prolina (**68**). El tratamiento del dipéptido ácido **69** con azida de sodio condujo a la acil azida respectiva y después se sometió al reordenamiento de Curtius para obtener el isocianato N^α -Fmoc-Tyr(^tBu)-Pro-NCO **70**, el cual se atrapó con pentafluorofenol y como base cantidades equimolares de NMM a temperatura ambiente para producir el carbamato activado N^α -Fmoc-tyr(^tBu)-Pro-NHCOOPfp **71** como un sólido cristalino. Posteriormente **72** se acopló con N^α -Fmoc-Tyr(^tBu)-Pro-NHCOOPfp **71** en una reacción de 4 h a temperatura ambiente, generando el compuesto N^α -Fmoc-Tyr(^tBu)-Pro- ψ (NH-CO-NH)-Gly-Val-Leu-OMe **73**. La desprotección del grupo ^tbutil de **72** se realizó utilizando TFA y el residuo resultante se trató con DEA para desproteger el grupo Fmoc completamente. Finalmente, el péptido se hidrolizó para romper el grupo metil ester usando LiOH en metanol (1N) para obtener H-Tyr-Pro- ψ (NH-CO-NH)-Gly-Val-Leu-OH **74**.

⁷³ Sureshababu, V. V.; Venkataramanarao, R., *Indian J. Chem.*, **2008**, 47B, 910.



Esquema 10. Síntesis de β -casomorfina (H-Tyr-Pro- ψ (NH-CO-NH)-Gly-Val-Leu-OH).

Por otra parte, el grupo de Yamada⁷⁴ demostró que la difenilfosforilazida (DPPA), es un reactivo conveniente para promover la reacción de Curtius (reordenamiento de Curtius modificado), en el cual un ácido carboxílico es convertido fácilmente a uretano en un solo paso en presencia de trietilamina y un componente hidroxílico. En base a este enfoque, Murato y colaboradores⁷⁵ aplicaron la reacción modificada de Curtius utilizando DPPA a la formación de carbamatos a partir de *N*-benciloxicarbonil-*L*-prolina (*Z*-*L*-Pro-OH, **75**). La *Z*-*L*-Pro-OH **75** se colocó a reflujo en alcohol *ter*-butílico utilizando DPPA, pero inesperadamente el *ter*-butilcarbamato (**78**) se asiló en bajo rendimiento; a su vez el producto mayoritario correspondió al carbamato **80** con un fragmento HNCO adicional. El carbamato **78** y el alofenato **80** fueron ópticamente activos y su configuración absoluta se asignó al isómero (*S*), basados en que la reacción modificada de Curtius procede con retención de la configuración como el clásico reordenamiento de Curtius.

En vista de los resultados obtenidos, se llevó a cabo el reordenamiento de Curtius de manera ordinaria. La *Z*-Pro-OH **75** fue convertida a la correspondiente acil azida **76** vía anhídrido mixto de acuerdo a la metodología desarrollada por Weinstock.⁷⁶ El reflujo de la azida en alcohol *ter*-butílico produjo nuevamente el alofenato **80** como producto mayoritario junto con el carbamato **78** como producto minoritario.

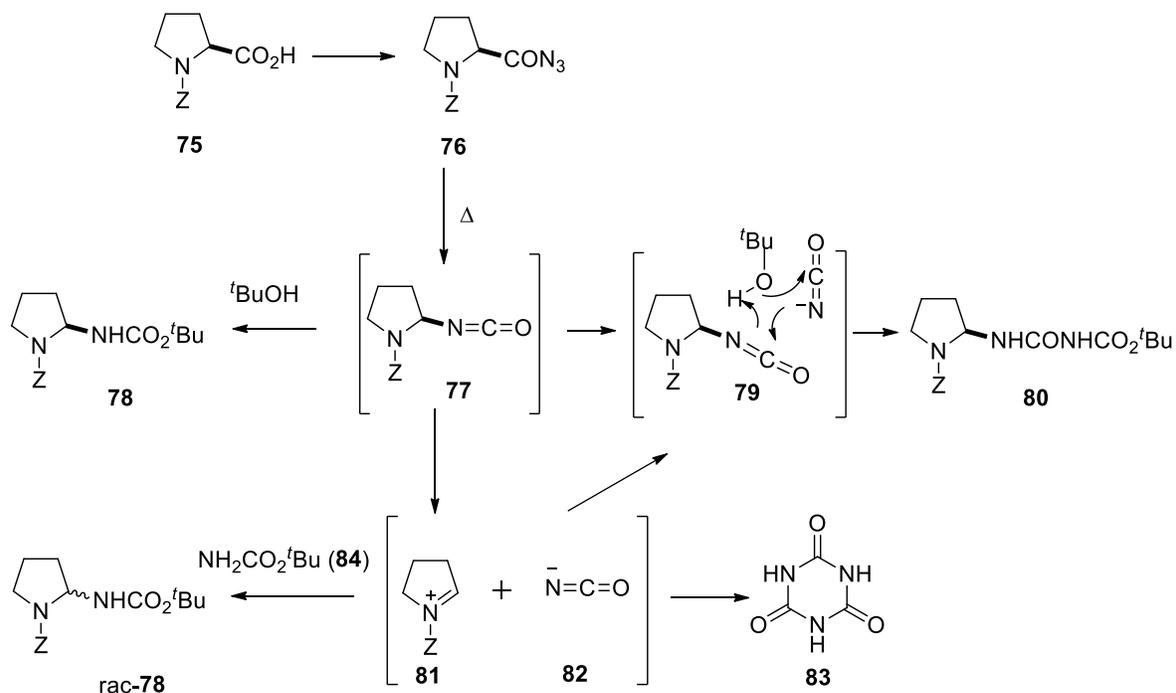
Una posible explicación para el curso de la reacción consiste en que el reordenamiento de Curtius de *Z*-*L*-Pro-OH **75** genera el isocianato **77** a partir de la acil azida **76**. El isocianato **77** conduce al carbamato **78** por la adición del *ter*-butanol como disolvente. Sin embargo el par de electrones libre del átomo de hidrógeno en **77**, facilita la eliminación del grupo isocianato generando el ion iminio **81** y el ion cianato **82**, este último reacciona con **77** en presencia de *ter*-butanol como se representa en el estado de transición **79** para obtener el alofenato **80**. De tal manera que la adición del *ter*-butil carbamato **84** en lugar del alcohol *ter*-butílico suprimirá la formación del alofenato **80** y aumentará el rendimiento del carbamato **78** como resultado del ataque nucleofílico de **84** al ion iminio **81**, aunque el carbamato **78** resultante perderá la actividad óptica. Así una mezcla de *Z*-*L*-Pro **75**, DPPA y

⁷⁴ Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6203.

⁷⁵ Murato, K.; Shioiri, T.; Yamada, S.-I., *Chem. Pharm. Bull.*, **1975**, *23*, 1738.

⁷⁶ Weinstock, J., *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 3511. Weinstock, J., *Org. Synth.*, **1971**, *51*, 48.

trietilamina se reflujo en benceno en presencia de un exceso de *ter*-butilcarbamato **84**. El carbamato deseado (*rac*-**78**) se obtuvo en buenos rendimientos junto con el ácido cianúrico (**83**) (esquema 11).



Esquema 11. Propuesta mecanística para la formación de derivados ureicos.

Como se ha descrito en la introducción y los antecedentes, la síntesis de ureidopéptidos tiene relevancia biológica por las características que confiere el grupo urea y el aminoácido unido, por lo que resulta importante sintetizar nuevos derivados de ureidopéptidos utilizando el conocido reordenamiento de Curtius, que nos permite obtener de manera fácil y eficiente este tipo de compuestos.

3.3 OBJETIVOS

3.3.1 GENERAL

Contribuir al desarrollo de la síntesis de compuestos de tipo *N*-alquil, aril-*N'*-((1-*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea; derivados del aminoácido *S*-Prolina mediante el reordenamiento de Curtius y utilizando como nucleófilos aminas primarias quirales y aquirales.

3.3.2 ESPECÍFICOS

1. Sintetizar los acil azidas a partir de Boc-*S*-prolina y CBz-*S*-prolina vía la formación del anhídrido mixto y la adición de azida de sodio.
2. Llevar a cabo el reordenamiento de Curtius para la formación de los isocianatos a partir de las acil azidas y la adición nucleofílica de aminas quirales ((*S*)-(-)- α -feniletilamina, (*R*)-(+)- α -feniletilamina y (*R*)-(+)-1-(2-naftil)etilamina)) y aquirales (3,5-bis(trifluorometil)anilina, 2-(aminometil)piridina y 2-aminopiridina) para la obtención de las ureas *N,N'*-disustituidas.
3. Buscar las condiciones de reacción para la remoción del grupo protector Boc y CBz en las ureas *N,N'*-disustituidas.
4. Realizar la caracterización estructural de todos los compuestos sintetizados mediante métodos espectroscópicos (RMN de ^1H , ^{13}C , IR), espectrometría de masas y difracción de rayos X de monocristal.

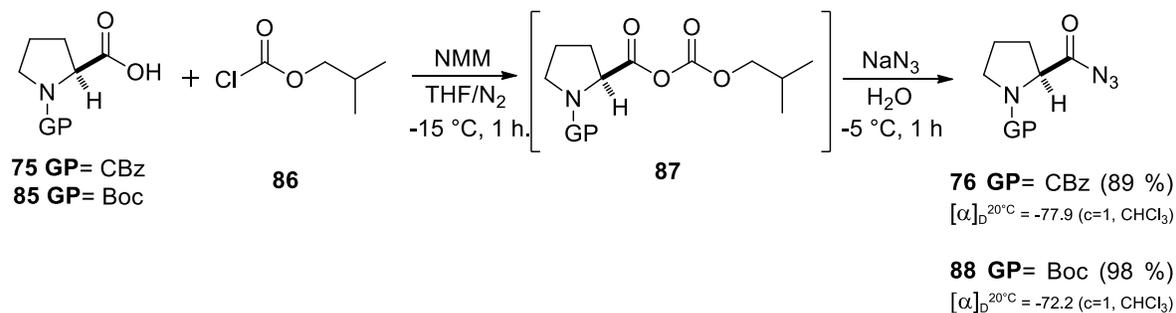
3.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.4.1 Síntesis de *N*-alquil, aril-*N'*-((1-*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea.

El residuo prolina es el único de los 20 aminoácidos proteinogénicos que incorpora en su estructura un grupo amino secundario y que exhibe propiedades conformacionales especiales.⁷⁷ Los compuestos que incorporan prolinas sustituidas han sido usados ampliamente para influenciar la conformación del esqueleto de péptidos.⁷⁸ En este contexto, el desarrollo de procedimientos sintéticos simples y rápidos para la inserción del grupo urea en secuencias peptídicas continúa recibiendo atención.

El reordenamiento de Curtius termolítico es uno de los procedimientos simples y prácticos para la obtención de ureas a partir de acil azidas, aprovechando esta metodología se sintetizaron las ureas **90a-f**.

Las acil azidas **76** y **88** se obtuvieron a partir del anhídrido mixto resultante de la reacción de *N*-(benciloxicarbonil)-*S*-prolina (**75**) ó *N*-(*ter*-butoxicarbonil)-*S*-prolina (**85**) con el cloroformiato de isobutilo (**86**) y como base *N*-metilmorfolina en THF anhidro a -15 °C; el cual se hizo reaccionar con azida de sodio a -5 °C durante 1 h, obteniendo buenos rendimientos 89 % y 98 % respectivamente y ambos fueron ópticamente activos (Esquema 12).

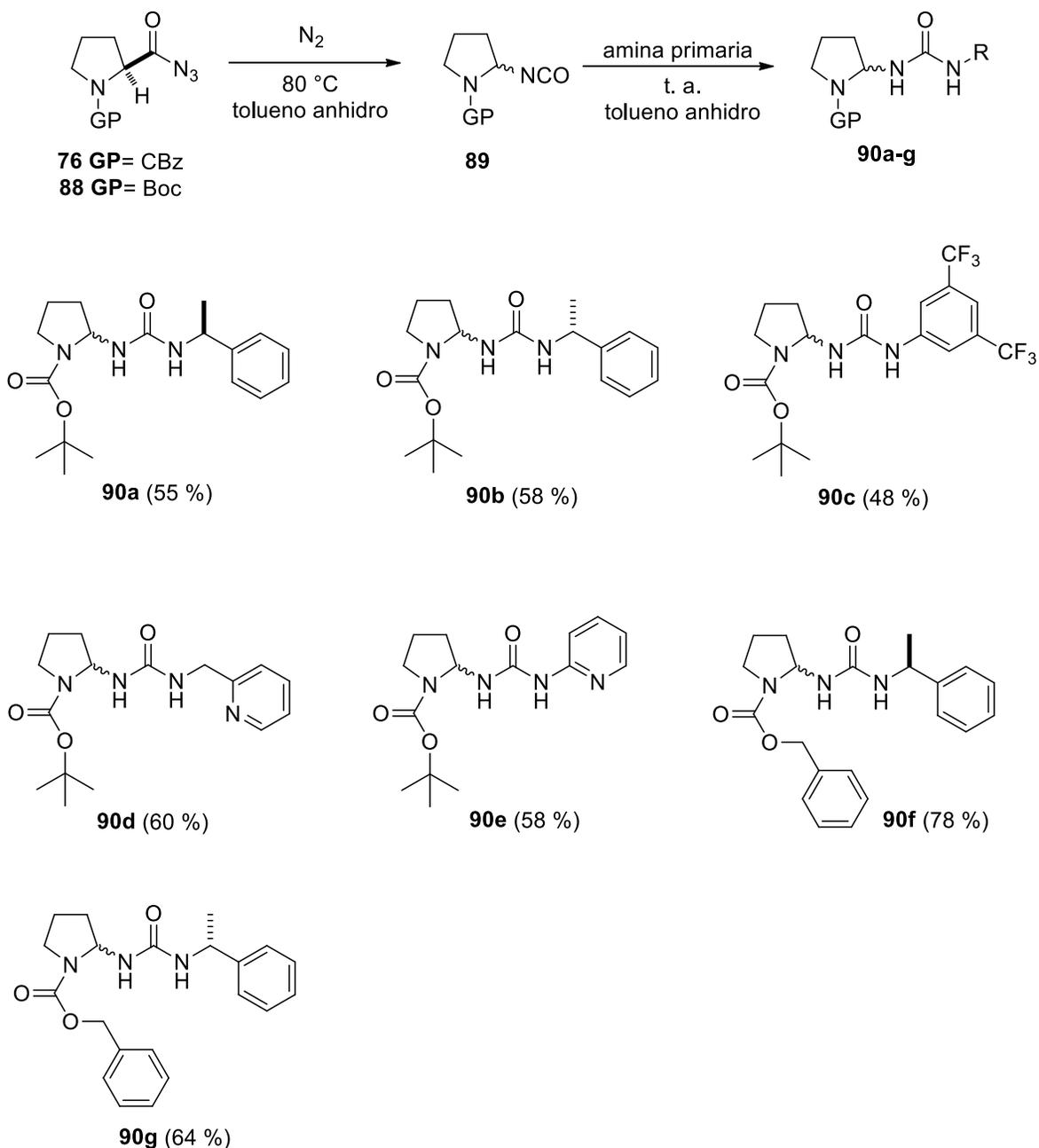


Esquema 12. Síntesis de acil azidas.

⁷⁷ Takeuchi, Y.; Marhsall, G. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5363.

⁷⁸ Beausoleil, E.; L'Archeveque, B.; Belec, L.; Atfani, M.; Lubell, W. D., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9447.

Posteriormente, se llevó a cabo el reordenamiento de Curtius mediante la termólisis de las azidas **76** y **78** en atmósfera de nitrógeno, tolueno anhidro como disolvente a 80 °C durante 1 h, para la generación de los isocianatos **89**. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionaron las aminas primarias quirales ((*S*)-(-)- α -feniletilamina y (*R*)-(+)- α -feniletilamina) y aquirales (3,5-bis(trifluorometil)anilina, 2-(aminometil)piridina y 2-aminopiridina) como reactivo nucleofílico para obtener los derivados ureicos **90a-g** (Esquema 13), los cuales se purificaron mediante cromatografía en columna sobre sílica gel obteniendo rendimientos moderados (48-78 %).



Esquema 13. Síntesis de las ureas **90a-g** mediante el reordenamiento de Curtius.

Mecánicamente, el reordenamiento de Curtius ocurre con completa retención de la configuración.⁷⁹ Sin embargo, la reacción del isocianato con el grupo protector Boc ó CBz y como nucleófilo aminas quirales ((*S*)-(-)- α -feniletilamina ó (*R*)-(+)- α -feniletilamina) generó

⁷⁹ Kenyon, J.; Young, D. P., *J. Chem. Soc.*, **1941**, 263.

una mezcla de diastereómeros en proporción 1:1 de las correspondientes ureas, observada mediante RMN de ^1H (Figura 55); los estereoisómeros presentan R_f similares y no se logró su separación mediante cromatografía en columna. Asimismo la reacción con aminas aquirales 2-aminopiridina, picolilamina o 3,5-bis(trifluorometil)anilina condujo a mezclas racémicas de las ureas cuya rotación óptica fue cercana a 0. Estos resultados nos inspiraron a buscar las causas de la racemización en el centro quiral de la posición 2 del anillo pirrolidínico.

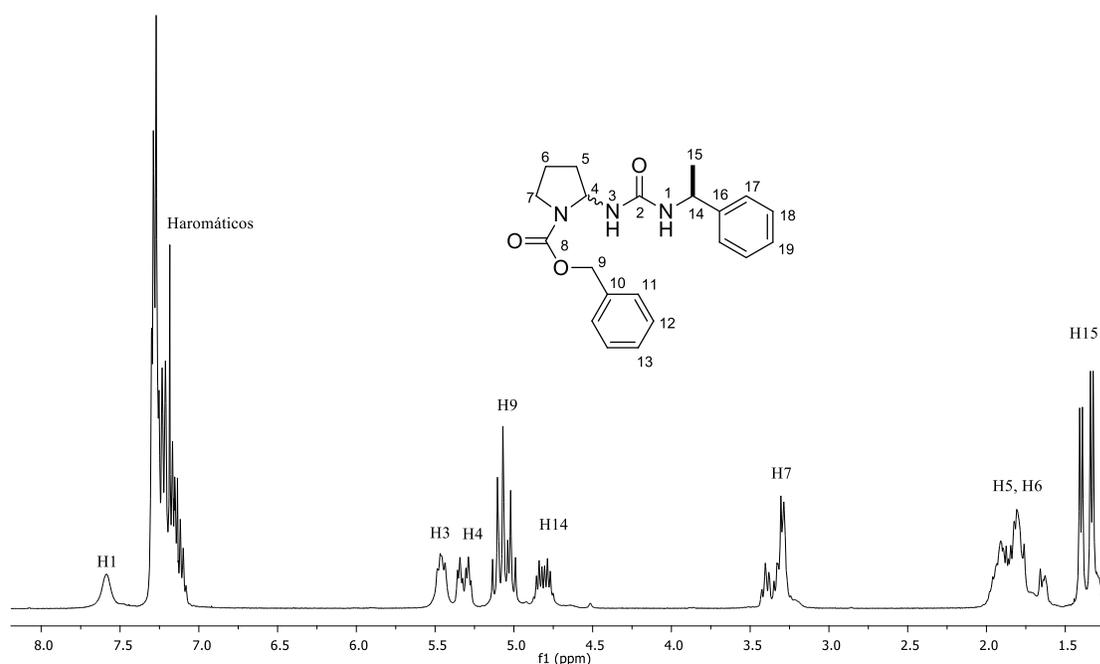
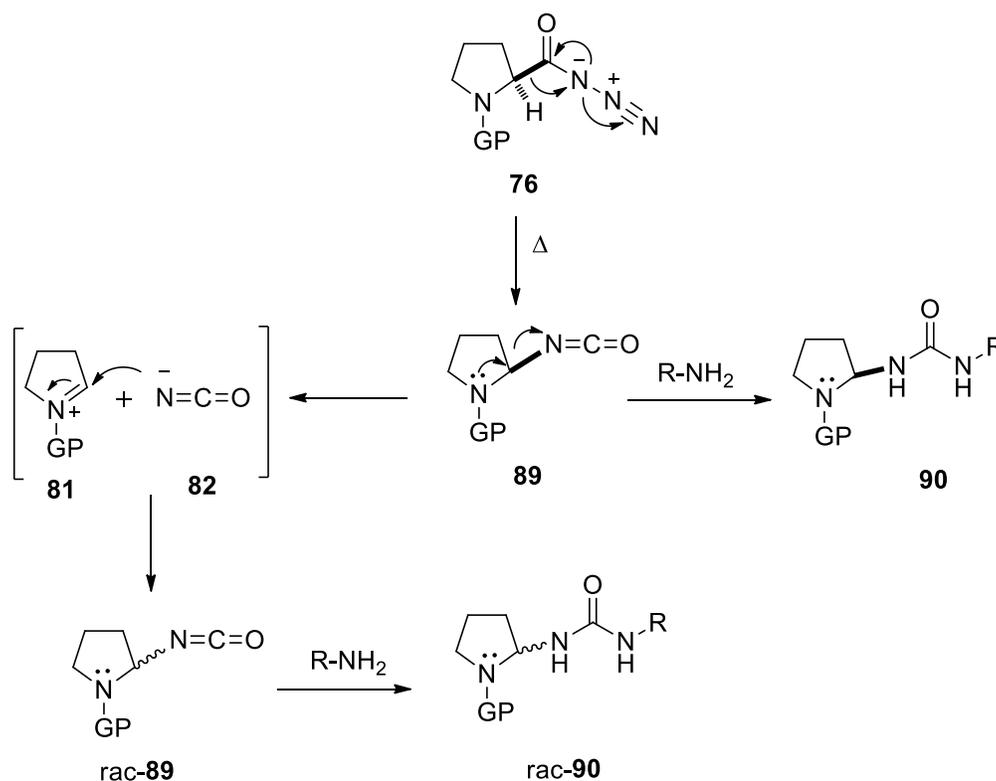


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de **90f**, donde se observa la formación del par diastereomérico *R,S* y *S,S*.

Una posible explicación de los resultados de la reacción es la siguiente: el reordenamiento de Curtius de la acil azida **76** o **88** genera el isocianato **89**, éste producirá la urea **90** por la adición de la amina primaria; sin embargo, el par de electrones del átomo de nitrógeno del anillo pirrolidínico en **89** se deslocaliza parcialmente por el grupo protector, ya sea benziloxycarbonilo o *ter*-butoxicarbonilo, promoviendo la eliminación del grupo isocianato, generando el ion iminio **81** y el ion cianato **82**. El ion cianato **82** lleva a cabo el ataque nucleofílico hacia el ion iminio **81** ya sea por la cara *Re* o por la cara *Si* y sin la presencia de un centro estereoinductor se obtiene el isocianato en su forma racémica rac-**89**, de tal manera

que la adición del nucleófilo aquiral o quiral producirá la mezcla racémica de enantiómeros y diastereómeros respectivamente (Esquema 14).

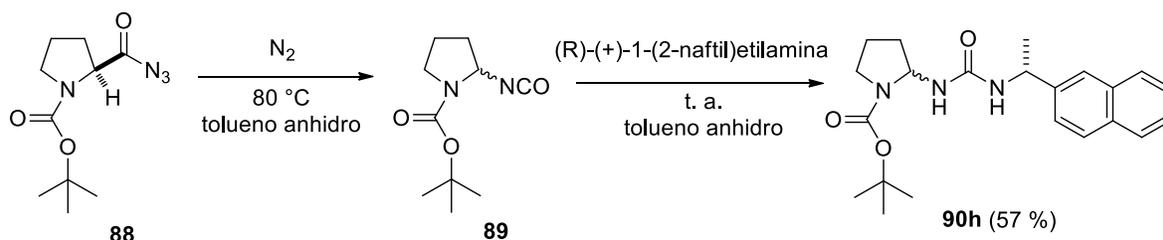
La racemización del centro quiral en la posición 2 del anillo pirrolidínico es causada por la inestabilidad del aminal y se confirmó al analizar una alícuota de la mezcla de reacción durante el reordenamiento de Curtius para la formación del isocianato, cuya rotación óptica fue cercana a cero.



Esquema 14. Posible mecanismo de la racemización del centro quiral de la posición 2 del anillo pirrolidínico.

La síntesis de la urea **90h** nos proporcionó otra evidencia de la racemización del grupo isocianato, la reacción del isocianato **89** con (*R*)-(+)-1-(2-naftil)etilamina en tolueno anhidro como disolvente a temperatura ambiente (Esquema 15), generó la mezcla de diastereómeros en proporción 1:1 calculada por RMN de 1H en $CDCl_3$. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla hexano:AcOEt (1:1), del cual se pudo aislar el estereoisómero menos polar, obteniendo los cristales adecuados para su análisis por

difracción de rayos X. La configuración absoluta de los centros estereogénicos de la urea se asignó a partir del fragmento (*R*)-1-(2-naftil)etilo, y por lo tanto se estableció la configuración *R, R* para el estereoisómero menos polar, con inversión de la configuración en el carbon 2 del anillo pirrolidínico (Figura 56).



Esquema 15. Síntesis de la urea **90h**.

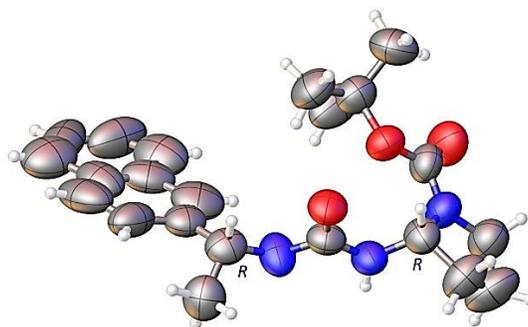


Figura 56. Estructura de rayos X de la urea **90h**.

3.4.2 Remoción del protector benciloxycarbonilo (CBz) y *ter*-butoxicarbonilo (Boc).

Las modificaciones en la estructura del aminoácido prolina han dado lugar a catalizadores derivados de pirrolidinas quirales más eficientes, que han mostrado mejor selectividad y versatilidad sintética. En este contexto, se planteó remover el grupo protector de los derivados ureicos para obtener **91** (Figura 57), el cual incorpora una parte ácida (urea) y una básica (amina) que podría facilitar una interacción sinérgica entre los grupos funcionales y por lo tanto generar un eficiente organocatalizador bifuncional quiral.

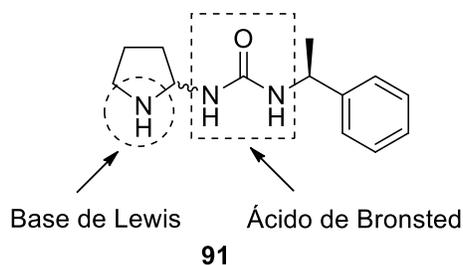
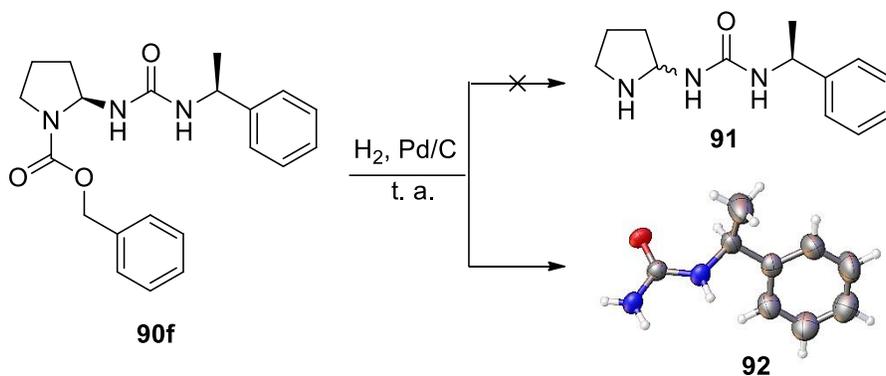


Figura 57. Propuesta de un catalizador bifuncional.

La remoción del grupo protector de **90f** generaría **91**, sin embargo mediante una hidrogenólisis empleando el catalizador Pd/C y como disolvente metanol a diferentes presiones se obtuvo la (*S*)-1-(1-feniletil)urea **92** en lugar de la urea **91**, a pesar de modificar el porcentaje en peso del catalizador y disminuir la presión de 70 psi a 15 psi (Esquema 16, tabla 12). Se obtuvieron los cristales adecuados para la difracción de rayos X corroborando la formación de **92**; observando el arreglo *sin* periplanar del fragmento N-C(O) y el enlace C-H del fragmento α -feniletilo, manifestación de la tensión alílica ($A^{1,3}$).

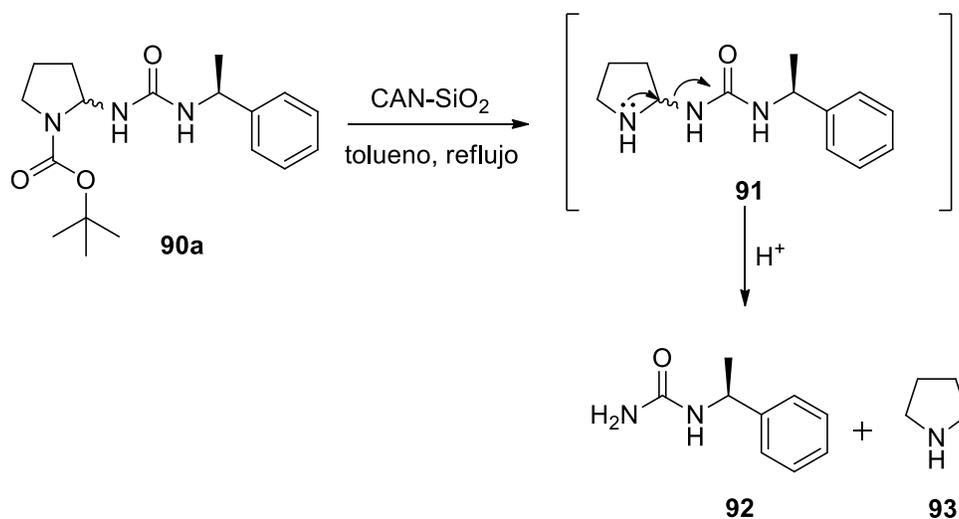


Esquema 16. Remoción del grupo benciloxycarbonil de **90f**.

Tabla 12. Reacción de hidrogenólisis utilizando diferentes condiciones de reacción.

| Exp. | Disolvente | Presión (psi) | Tiempo (min) | Temperatura | Catalizador (% en peso) |
|------|------------|------------------|-----------------|-------------|----------------------------|
| 1 | Metanol | 70 | 120 | t. a. | 25 |
| 2 | Metanol | 35 | 30 | t. a. | 10 |
| 3 | Metanol | 20 | 30 | t. a. | 5 |
| 4 | Metanol | 15 | 120 | t. a. | 25 |

Asimismo, en la remoción del grupo *ter*-butoxicarbonil bajo condiciones de reacción neutras usando nitrato cérico amoniacal (CAN),⁸⁰ empleando 1 equiv. de la urea **90a** y 0.20 equiv. de sulfato cérico amoniacal impregnado sobre sílica gel (CAN-SiO₂) y como disolvente tolueno a reflujo durante 6 h (Esquema 17) se obtuvo nuevamente la urea **92**. Estos resultados nos indican que el fragmento aminal de **91** es muy inestable y se hidroliza rápidamente para generar la urea **92** y la pirrolidina (**93**).

**Esquema 17.** Remoción del grupo *ter*-butoxicarbonil de **90a**.

⁸⁰ Hwu, J. R.; Jain, M. L.; Tsai, F. Y.; Balakumar, A.; Hakimelahi, G. H.; Tsay, S. -C. *Arkivoc*, **2002**, 9, 28.

3.4.3 Análisis conformacional en estado sólido de las ureas **90c-90e** y **90h**.

La presencia de dos fragmentos donadores de hidrógeno en la unidad urea juega un papel decisivo no sólo en el reconocimiento aniónico, sino también en la organocatálisis. Pero los requerimientos conformacionales para llevar a cabo estos procesos son motivo de análisis para el diseño de organocatalizadores y receptores eficientes. En este contexto, se realizó un análisis conformacional en estado sólido de las ureas **90c**, **90d**, **90e** y **90h**.

La urea **90c** adquiere una conformación *ZE*; *Z* alrededor de N1-C2 y *E* en N3-C2; asimismo, se observó la formación del puente de hidrógeno intramolecular entre el protón ureico N1H1 con el oxígeno del carbonilo del grupo protector (N1H1 \cdots O9; distancia = 2.075 Å) (Figura 58).

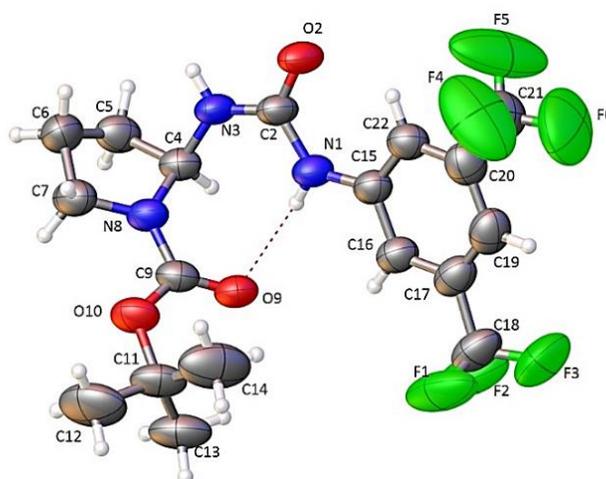


Figura 58. Estructura de rayos X de la urea **90c**.

La urea **90d** adopta una conformación *ZE* alrededor de los segmento ureicos semejante a la urea **90c**; en N1-C2 un arreglo *Z*, mientras que en N3-C2 un arreglo *E*, con la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre N1H1 del fragmento ureico y el oxígeno del grupo carbonilo del grupo protector (N1H1 \cdots O9; distancia = 2.177 Å) (Figura 59).

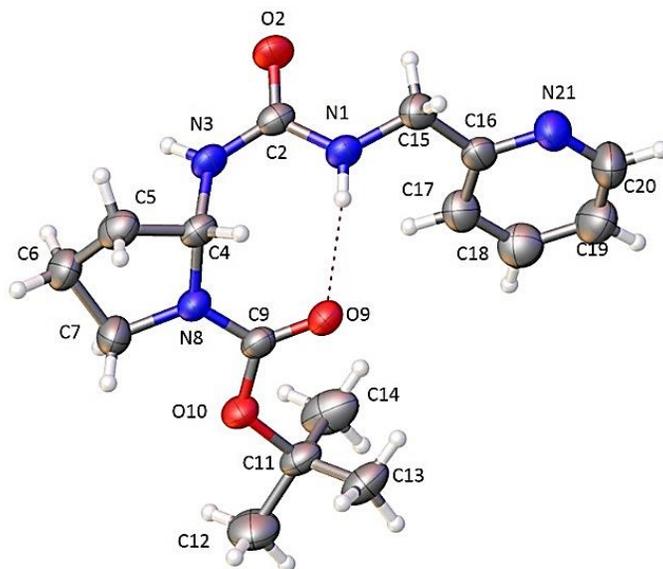


Figura 59. Estructura de rayos X de la urea **90d**.

Contrario a las ureas **90c** y **90d**, la urea **90e** con el fragmento 2-aminopiridínico presenta una conformación *EZ* derivada del fragmento amídico N1-C2 con arreglo *E* y en N3-C2 un arreglo *Z*, mostrando la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el protón ureico N3H3 con el átomo de nitrógeno del anillo piridínico (N3H3 \cdots N20; distancia = 2.018 Å) (Figura 60).

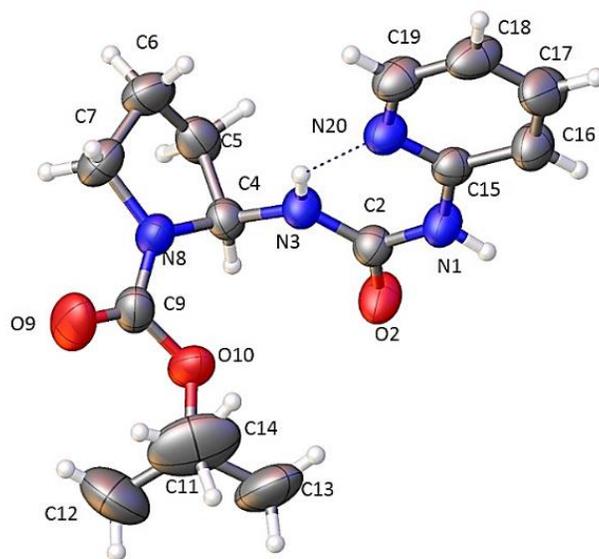


Figura 60. Estructura de rayos X de la urea **90e**.

La estructura cristalina de la urea **90h**, muestra una conformación que minimiza el efecto de tensión alílica en el fragmento (*R*)-1-(2-naftil)etilo pero también se observa el arreglo *sin* periplanar con el hidrógeno H4. La rotación de alrededor de los fragmentos ureicos genera una conformación *ZZ* en ambos segmentos N1-C y N3-C2.

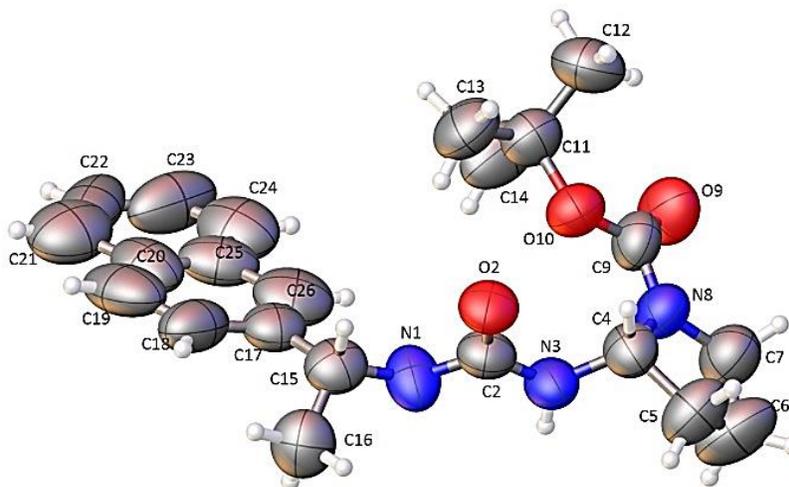


Figura 61. Estructura de rayos X de la urea **90h**.

En resumen, los puentes de hidrógenos intramoleculares estabilizan la conformación *ZE/EZ* en las ureas **90c**, **90d** y **90e** en estado sólido. La urea **90h**, exhibe una conformación preorganizada *ZZ*, que es geoméricamente adecuada para permitir una interacción directa vía puentes de hidrógeno hacia un sustrato; mientras que las ureas **90c**, **90d** y **90e** deberían ser reorganizadas a una conformación *ZZ* representando un coste energético desfavorable en algún fenómeno de asociación.

Por esta razón; el diseño, desarrollo y entendimiento de nuevos sistemas ureicos que utilizan los puentes de hidrógeno para lograr su función en el reconocimiento aniónico, en el área de la organocatálisis o como agentes gelificantes representan un desafío en la química actual.

3.5 CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron las ureas **90a-90f** a través del reordenamiento clásico de Curtius involucrando un protocolo de múltiples pasos; para lo cual las acil azidas se prepararon vía anhídrido mixto, su aislamiento y el posterior reordenamiento a los isocianatos correspondientes seguido por el acoplamiento con las aminas quirales ((*S*)-(-)- α -feniletilamina, (*R*)-(+)- α -feniletilamina y (*R*)-(+)-1-(2-naftil)etilamina) y aquirales (3,5-bis(trifluorometil)anilina, 2-(aminometil)piridina y 2-aminopiridina) obteniendo rendimientos moderados (48-78 %) y con la racemización del carbono 2 del anillo pirrolidínico (promovido principalmente por la inestabilidad de la especie aminorada), la cual se confirmó mediante el análisis en RMN de ^1H y difracción de rayos X.
2. En la reacción de remoción de los grupos CBz y Boc de las ureas **90a** y **90f**, utilizando los catalizadores Pd/C y CAN-SiO₂ respectivamente; generó la urea **92** producto de la ruptura del grupo *N*-acil gem diamina que resulta en la fragmentación del esqueleto ureico.
3. Se realizó el análisis conformacional en estado sólido de las ureas **90c**, **90d**, **90e** y **90h** a partir de las estructuras de rayos X; observándose para la estructura **90c** y **90d** una conformación *ZE* y para la urea **90e** un arreglo *EZ*; las cuales están estabilizadas por la formación de puentes de hidrógeno intramoleculares; mientras que la estructura para la urea **90h** revela una conformación *ZZ* exhibiendo un arreglo *sin*-periplanar del segmento N-C(O) con el enlace C-H del fragmento α -feniletilo y del anillo pirrolidínico.

CAPÍTULO 4

Parte Experimental

4.1 Materiales y equipos

El material de vidrio, jeringas, cánulas, etc., usados para todas las reacciones fueron secados en una estufa a 100°C por 12 h, antes de usarse. Todos los reactivos para la síntesis de los compuestos se compraron de Sigma-Aldrich. Los solventes orgánicos fueron secados mediante procedimientos estándar. Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Büchi Melting Point B-540 utilizando tubos capilares abiertos. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron con un espectrómetro Perkin Elmer FT-IR y son reportados en términos de frecuencia de absorción (cm^{-1}). Los análisis elementales se determinaron en un instrumento Perkin Elmer 2400 Elemental Analyzer. Las rotaciones ópticas fueron medidas a 20 °C en un aparato Perkin Elmer Polarimeter utilizando la línea D del sodio (589 nm) en una celda de 1 dm con un volumen total de 1 mL.

Los espectros de RMN de ^1H se obtuvieron en un espectrómetro Varian VNMR 400, operando a 400 MHz a 19°C usando $\text{DMSO-}d_6$ y CDCl_3 como disolventes. Todos los desplazamientos químicos (δ) son reportados en partes por millón (ppm), empleando como referencia el pico residual del $\text{DMSO-}d_6$ (2.50 ppm) y para CDCl_3 se empleó como referencia interna el TMS. Las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hertz (Hz).

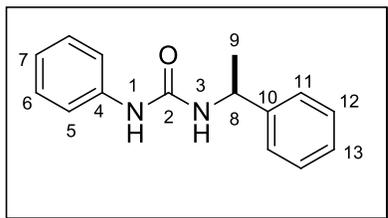
La difracción de rayos X de monocristal se realizó utilizando el difractómetro Agilent Technologies Gemini A CCD, con lámpara de Mo y Cu, con detector Atlas.

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina con cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 F₂₅₄, espesor de capa 0.2 mm, usando una lámpara UV, una cámara de yodo y una solución al 5% de ácido fosfomolibdico en etanol.

4.2 Procedimiento general para la síntesis de las ureas quirales 1-4.

En un matraz de 25 mL provisto de una barra magnética se colocó 1 equiv. del cloruro de acilo correspondiente disuelto en 3 mL de DMF como disolvente, seguido por la adición de 2-6 equiv. de azida de sodio, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5-2 h. Posteriormente el crudo de reacción resultante se disolvió en 30 mL de acetato de etilo, se lavó con agua destilada (2X30 mL) y una solución saturada de cloruro de sodio (2X30 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida a 25 °C. La acil azida correspondiente fue usada sin purificación adicional^a y diluida con 15 mL de tolueno seco en atmósfera de nitrógeno en un matraz de 50 mL provisto de una barra magnética. La solución resultante se dejó reaccionar por 1.5-3 h a 80 °C para la obtención del isocianato antes de la adición de 1.1-3.3 equiv. de (S)-(-)- α-feniletilamina y se continuó agitando la mezcla de reacción a 80 °C durante toda la noche. El precipitado formado fue filtrado y en todos los casos el producto fue purificado por recristalización usando AcOEt para obtener el producto final.

Síntesis de 1-fenil-3-(S)-(1-feniletil)urea (1).



De acuerdo al procedimiento general 0.50 mL (4.31 mmol) de cloruro de benzoilo y 0.561 g (8.62 mmol) azida de sodio se dejaron reaccionar durante 80 min para generar la benzoil azida, este producto se dejó en agitación a 80 °C por 1.5 h para obtener el isocianato correspondiente; posteriormente se adicionó 0.6 mL (4.70 mmol) de (S)-(-)- α-feniletilamina y se dejó agitando la mezcla de reacción toda la noche para obtener 0.870 g (3.62 mmol, 84 %) como un sólido blanco (m.p. 149-150 °C).

$[\alpha]_D^{20} = -12.0$ (c = 1, CHCl₃).

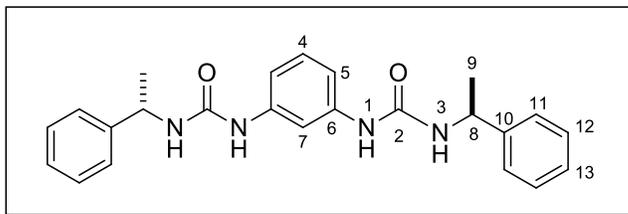
IR (KBr, cm⁻¹): 3315, 1554 (N-H), 1633 (C=O)

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.39 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz, H9), 4.83 (dc, 1H, *J* = 7.0 Hz, 7.6 Hz, H8), 6.63 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H3), 6.88 (tt, 1H, *J* = 1.2, 7.3 Hz, H7), 7.19-7.23 (m, 3H, H6, H13), 7.33-7.35 (m, 4H, H11, H12), 7.38 (m, 2H, H5), 8.40 (s, 1H, H1).

RMN de ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 23.1 (C9), 48.6 (C8), 117.54 (C5), 121.08 (C7), 125.8 (C11), 126.7 (C13), 128.4 (C12), 128.7 (C6), 140.4 (C4), 145.2 (C10), 154.4 (C2).

Análisis Elemental. Calculado: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, C 74.97; H 6.71; N 11.66. Observado: C 74.97; H 6.87; N 11.66.

Síntesis de 1,1'-(1,3-fenilen)bis(3-((S)-1-feniletíl)urea (2).



De acuerdo al procedimiento general 0.500 g (2.46 mmol) de cloruro de isoftaloilo y 0.640 g (9.85 mmol) de azida de sodio se dejaron reaccionar por 2 h, para generar la isoftaloil

azida, este producto se dejó en agitación a 80 °C por 2 h para obtener el isocianato correspondiente; posteriormente se adicionó 0.69 mL (5.42 mmol) de (S)-(-)- α -feniletilamina y se dejó agitando la mezcla de reacción toda la noche para obtener 0.614 g (1.53 mmol, 62 %) como un sólido blanco (m.p. >300 °C).

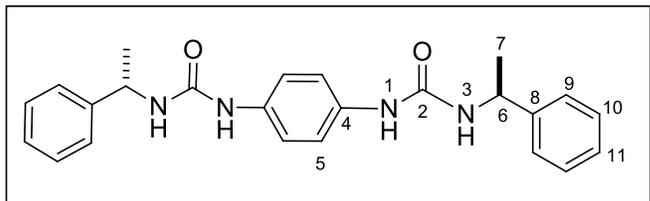
$[\alpha]_D^{20} = -44.7$ (c = 1, DMSO).

IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 1562 (N-H), 1635 (C=O).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 1.37 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz, H9), 4.79 (dc, 2H, $J = 7.0$ Hz, 7.4 Hz, H8), 6.53 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, H3), 6.91-6.93 (m, 2H, H5), 7.02 (dd, 1H, $J = 1.6, 7.0$ Hz, H4), 7.20-7.26 (m, 2H, H13), 7.32-7.33 (m, 8H, H11, H12), 7.44 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz, H7), 8.35 (s, 2H, H1).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 23.1 (C9), 48.6 (C8), 106.7 (C7), 110.5 (C5), 125.8 (C11), 126.7 (C13), 128.4 (C12), 128.9 (C4), 140.7 (C6), 145.2 (C10), 154.3 (C2).

Análisis Elemental. Calculado: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$, C 71.62; H 6.51; N 13.92. Observado: C 71.49; H 6.48; N 13.68.

Síntesis de 1,1'-(1,4-fenilen)bis(3-((S)-1-feniletil)urea) (3).

De acuerdo al procedimiento general 0.510 g (2.51 mmol) de cloruro de tereftaloilo y 0.653 g (10.04 mmol) de azida de sodio se dejaron reaccionar durante 2 h para

generar la tereftaloil azida, este producto se dejó en agitación a 80 °C por 2 h para obtener el isocianato correspondiente; posteriormente se adicionó 0.70 mL (5.53 mmol) la (S)-(-)- α -feniletilamina y se dejó agitando la mezcla de reacción toda la noche para obtener 0.506 g (1.26 mmol, 50 %) como un sólido blanco (m.p. >300 °C).

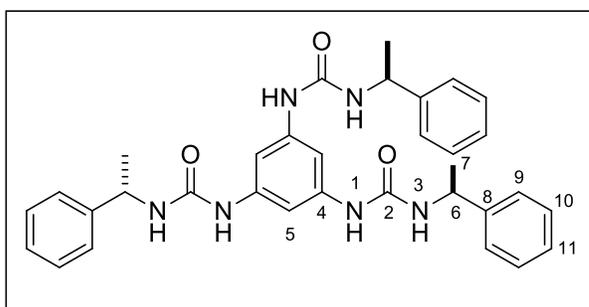
$[\alpha]_D^{20} = -68.6$ (c = 1, DMSO).

IR (KBr, cm^{-1}): 3332, 1575 (N-H), 1640 (C=O).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 1.37 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz, H7), 4.80 (dc, 2H, $J = 6.9$ Hz, 7.3 Hz, H6), 6.54 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, H3), 7.21 (s, 4H, H5), 7.23 (t, 1H, $J = 4.3$ Hz, H11), 7.32 (m, 8H, H9, H10), 8.22 (s, 2H, H1).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 23.2 (C7), 48.6 (C6), 118.3 (C5), 125.8 (C9), 126.6 (C11), 128.4 (C10), 134.2 (C4), 145.4 (C8), 154.6 (C2).

Análisis Elemental. Calculado: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$, C 71.62; H 6.51; N 13.92. Observado: C 71.59; H 6.51; N 13.7.

Síntesis of 1,1',1''-(bencen-1,3,5-triil)tris(3-((S)-1-feniletil)urea) (4).

De acuerdo al procedimiento general, 0.300 g (1.13 mmol) de tricloruro de 1,3,5-tricarbonil benceno y 0.441 g (6.78 mmol) de azida de sodio se dejaron reaccionar durante 120 min para generar la 1,3,5-tricarbonil bencen azida, este producto se dejó en agitación a 80 °C por

3 h para obtener el isocianato correspondiente; posteriormente se adicionó 0.47 mL (3.73

mmol) de (S)-(-)- α -feniletilamina y se dejó agitando la mezcla de reacción toda la noche para obtener 0.255 g (0.45 mmol, 40 %) como un sólido blanco (m.p. >300 °C).

$[\alpha]_D^{20} = -39.2$ (c = 1, DMSO).

IR (KBr, cm^{-1}): 3299, 1552 (N-H), 1641 (C=O).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 1.36 (d, 9H, $J = 6.9$ Hz, H7), 4.78 (dc, 3H, $J = 6.9$ Hz, 7.7 Hz, H6), 6.43 (d, 3H, $J = 7.8$ Hz, H3), 7.06 (s, 3H, H5), 7.20-7.24 (m, 3H, H11), 7.31-7.32 (m, 12H, H9, H10), 8.29 (s, 3H, H1).

RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 23.5 (C7), 48.9 (C6), 100.4 (C5), 126.2 (C9), 127.1 (C11), 128.7 (C10), 141.2 (C4), 145.6 (C8), 154.7 (C2).

Análisis Elemental. Calculado: $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3$, C 70.19; H 6.43; N 14.88. Observado: C 69.92; H 6.45; N 14.57.

4.3 Procedimiento General para las titulaciones en RMN de ^1H .

En un tubo de RMN se disolvieron 0.005 mmol de la urea quiral en 0.5 mL de $\text{DMSO-}d_6$, cuyo espectro de RMN de ^1H se adquirió representando la urea libre. Las titulaciones fueron llevadas a cabo adicionando las soluciones stock de las sales de tetrabutilamonio (NBu_4^+X^- ; $\text{X}^- = \text{AcO}^-, \text{F}^-, \text{Cl}^-$), hasta que los desplazamientos de H_B o H_C alcanzaron un valor constante que representó al aducto urea:anión. El análisis matemático de los datos se realizó con el programa WINEQNMR2 para obtener las constantes de asociación (Figura 62).

La solución stock del carboxilato de tetrabutilamonio se preparó con 0.2 mmol de ácido acético en 2 mL de hidróxido de tetrabutilamonio (0.1 M en $i\text{PrOH}$ y MeOH), esta mezcla fue colocada en un baño de ultrasonido por 25 min, los solventes fueron reducidos a sequedad antes de la adición de 1 mL de $\text{DMSO-}d_6$.

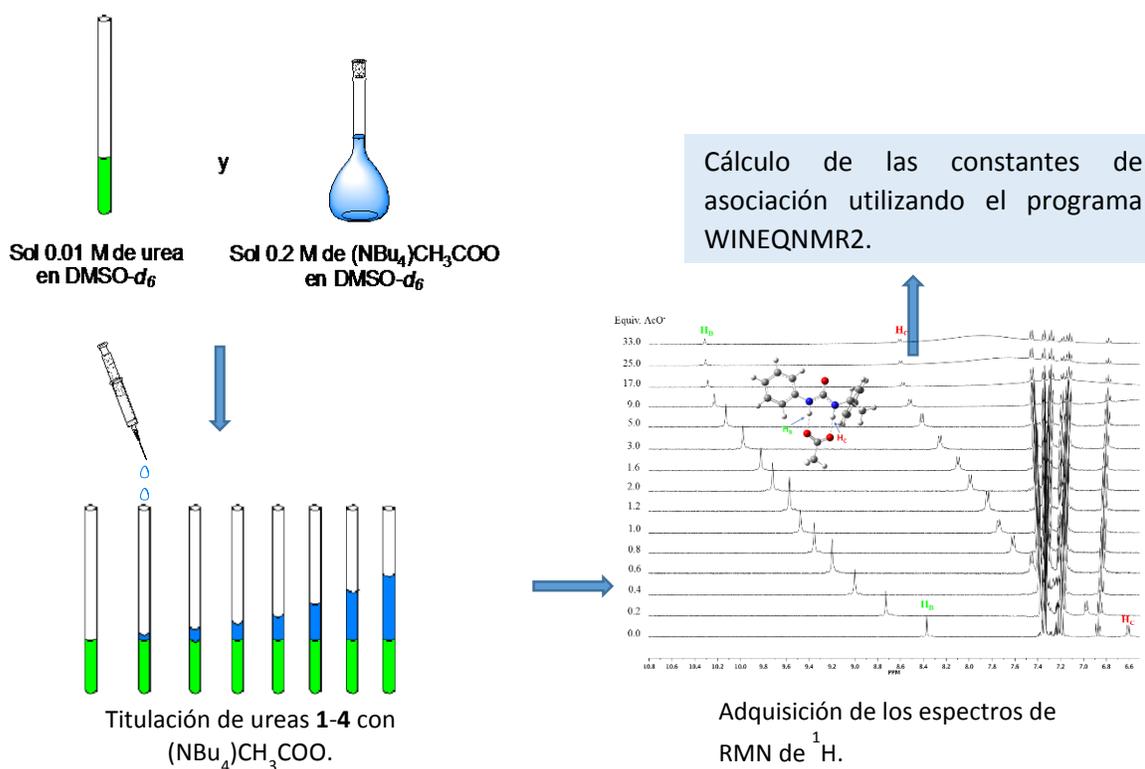


Figura 62. Esquema representativo del procedimiento para las titulaciones en RMN de ^1H .

4.4 Procedimiento general para la Curvas de Job.

Con el objetivo de determinar la estequiometría de asociación de los aductos supramoleculares, se obtuvieron las curvas de Job correspondientes mediante estudios de RMN de ^1H para las ureas **1-4**, variando las fracciones molares del acetato de tetrabutilamonio.

Las soluciones stock de las ureas **1-4** (0.1 mmol) y acetato de tetrabutilamonio fueron preparadas por separado en 2 mL de $\text{DMSO-}d_6$. Posteriormente, ocho tubos de RMN fueron preparados con diferentes fracciones molares del receptor y el anión. Se adquirió el espectro de RMN de ^1H de cada muestra a 19°C y los cambios en el desplazamiento químico ($\Delta\delta$) fueron multiplicados por la concentración total de la urea y graficada contra la fracción molar de la urea para obtener la curva de Job (Figura 63).

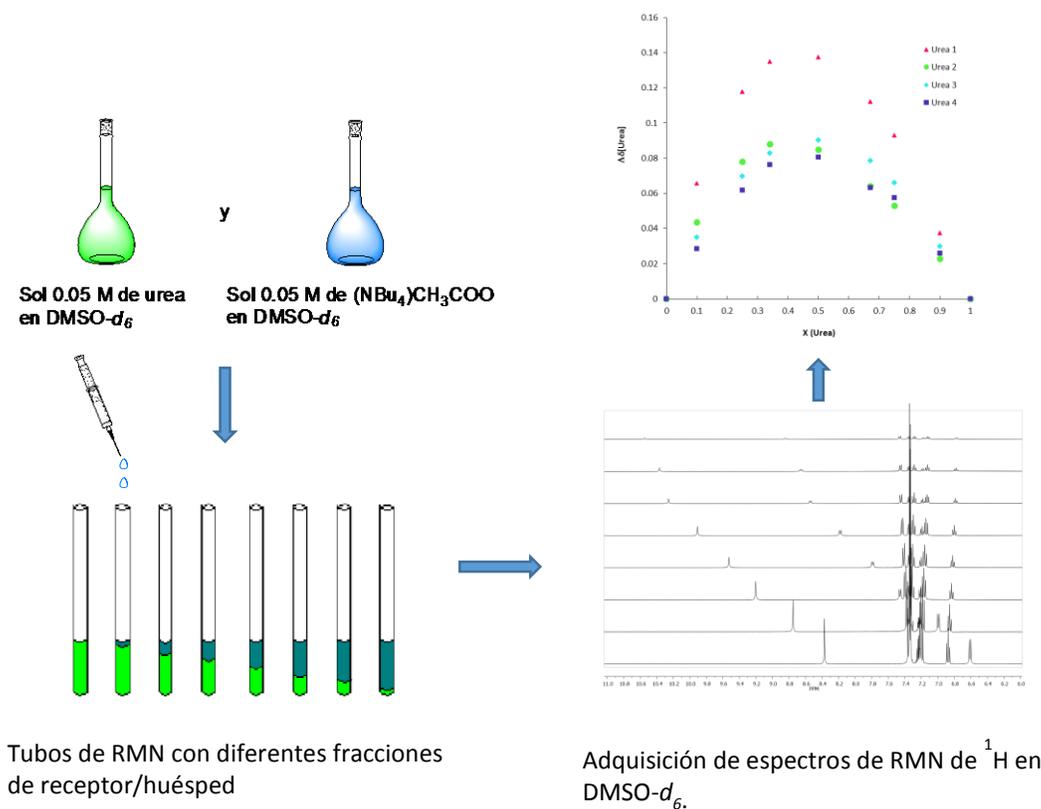
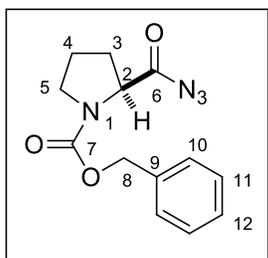


Figura 63. Esquema representativo del procedimiento para la obtención de las curvas de Job en RMN de ^1H .

4.5 Procedimiento general para la obtención de acil azidas derivadas de *S*-Prolina.

En un matraz tipo tubo de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocó 1 equiv. de *N*-(*ter*-butoxicarbonil)-*S*-prolina ó *N*-(benciloxicarbonil)-*S*-prolina disueltos en 20 mL de THF anhidro a -15 °C, 1.1 equiv. de *N*-metilmorfolina y 1.1 equiv. de cloroformiato de isobutilo en agitación durante 1 h en atmósfera de nitrógeno; posteriormente se adicionó 3 equiv. de azida de sodio disueltos en 2 mL de agua destilada a -5 °C en agitación por 1 h. El THF se evaporó a 30 °C y el crudo de reacción se disolvió en 50 mL de AcOEt, se lavó con 50 mL de 1) una solución de NaHCO₃ al 5%, 2) agua destilada, 3) una solución de ácido cítrico al 5% y 4) una solución saturada de NaCl (1X50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a 30 °C.

Síntesis de (*S*)-bencil 2-(azidocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato (**76**).



De acuerdo al procedimiento general se colocaron 0.50 g (2.00 mmol) de *N*-(benciloxicarbonil)-*S*-prolina, 0.24 mL (2.21 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0.29 mL (2.21 mmol) de cloroformiato de isobutilo, disueltos en 20 mL de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se adicionó 0.33 g (5.01 mmol) de azida de sodio disuelta en 2 mL de agua destilada a -5 °C por 1 h. Se obtuvo

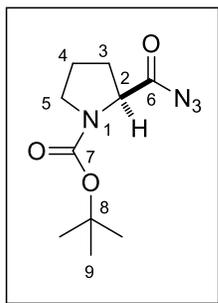
0.49 g de **76** como un aceite color ámbar con un rendimiento del 89 %.

$[\alpha]_D^{20} = -77.9$ (c = 1, CHCl₃).

IR (película, cm⁻¹): 2145 (N₃), 1721 (C=O).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.79-2.22 (m, 4H, H3, H4), 3.36-3.55 (m, 2H, H5), 4.29, 4.34 (dd, 1H, *J* = 3.3, 8.4 Hz, H2), 5.05-5.26 (m, 2H, H8), 7.30-7.37 (m, 5H, H10, H11, H12).

RMN de ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 23.7, 24.5 (C4), 30.2, 31.2 (C3), 46.8, 47.2 (C5), 60.8, 61.2 (C2), 67.4, 67.5 (C8), 128.0, 128.1 (C12), 128.2, 128.3 (C10), 128.6, 128.7 (C11), 136.6, 136.7 (C9), 154.2, 155.0 (C7), 180.2, 180.5 (C6).

Síntesis de (*S*)-*ter*-butil 2-(azidocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato (88**).**

De acuerdo al procedimiento general se colocaron 1.00 g (4.64 mmol) de *N*-(*ter*-butoxicarbonil)-*S*-prolina, 0.56 mL (5.11 mmol) de *N*-metilmorfolina y 0.66 mL (5.11 mmol) de cloroformiato de isobutilo, disueltos en 20 mL de THF anhidro en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se adicionó 0.76 g (11.61 mmol) de azida de sodio disuelta en 2 mL de agua destilada a -5 °C por 1 h. Se obtuvo 1.10 g de **88** como un aceite color ámbar con un rendimiento del 98 %.

$[\alpha]_D^{20} = -72.2$ (c = 1, CHCl₃).

IR (película, cm⁻¹): 2142 (N₃), 1714 (C=O).

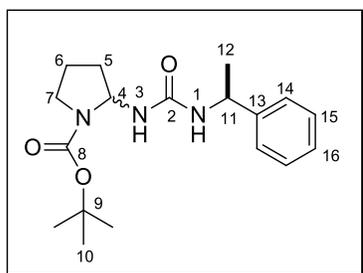
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.40, 1.44 (s, 9H, H₉), 1.80-2.35 (m, 4H, H₃, H₄), 3.35-3.52 (m, 2H, H₅), 4.14-4.25 (m, 1H, H₂).

RMN de ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 23.7, 24.4 (C₄), 28.4, 28.5 (C₉), 30.0, 31.0 (C₃), 46.5, 46.8 (C₅), 60.7, 61.0, (C₂), 80.3, 80.5 (C₈), 153.5, 154.4 (C₇), 180.5, 180.8 (C₆).

4.6 Procedimiento general para la síntesis de *N*-alquil, aril-*N'*-((1-*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea (90a-90h).

En un matraz de 25 mL se colocó 1 equiv de la acil azida correspondiente, disuelta en 15 mL de tolueno seco y atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 1 h en un baño de aceite. Posteriormente se adicionó 1.1 equiv de la amina primaria correspondiente en agitación a temperatura ambiente toda la noche. Al término de la reacción se evaporó el tolueno y el crudo de reacción se purificó con diferentes mezclas de hexano:AcOEt y etanol.

Síntesis de 1-((*S*)-1-feniletil)-3-((1-*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea (90a).



Siguiendo el procedimiento general a partir de 0.72 g (3.00 mmol) de (*S*)-*ter*-butil 2-(azidocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato se llevó a cabo la formación del isocianato correspondiente, a continuación se adicionó 0.45 mL (3.53 mmol) de (*S*)-(-)-1-feniletilamina. El crudo de reacción se purificó con una mezcla hexano:AcOEt (1:1) para obtener

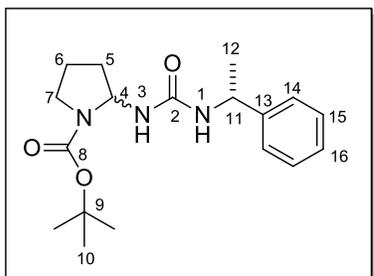
0.55 g de **90a** como un aceite viscoso incoloro con un rendimiento del 55 % (mezcla de diastereómeros).

IR (película, cm⁻¹): 3294 (NH), 1674 (CO, grupo protector), 1641 (CO, urea), 1395 (CN), 1162 (COC).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.42-1.48 (m, 24H, H10, H12), 1.68-2.00 (m, 8H, H5, H6), 3.28-3.41 (m, 4H, H7), 4.88, 4.94 (dc, 1H, *J* = 6.9, 7.4 Hz, H11), 5.33, 5.37 (t, 1H, *J* = 6.2, 6.4 Hz, H4), 5.67, 5.70 (d, *J* = 6.5, 6.6 Hz, 1H, H3), 7.15-7.39 (m, 10H, H14, H15, H16), 7.99 (a, 2H, H1).

RMN de ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 23.0, 23.1, 23.5 (C6, C12), 28.5 (C10), 32.8, 33.0 (C5), 45.5, 45.6 (C7), 49.8, 50.0 (C11), 65.4, 65.5 (C4), 80.6 (C9), 126.1, 126.2 (14), 126.5, 126.6 (C16), 128.2, 128.4 (C15), 145.4, 145.5 (C13), 156.0, 156.1 (C8), 157.9, 158.0 (C2).

HRMS m/z: Calculado para C₁₈H₂₇N₃O₃, [M+H]⁺: 334.2125; encontrado: 334.2130.

Síntesis de 1-((R)-1-feniletil)-3-((1-*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea (90b).

Siguiendo el procedimiento general a partir de 0.51 g (2.14 mmol) de (*S*)-*ter*-butil 2-(azidocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato se llevó a cabo la formación del isocianato correspondiente, a continuación se adicionó 0.30 mL (2.35 mmol) de (*R*)-(+)-1-feniletilamina. El crudo de reacción se purificó con una mezcla hexano:AcOEt (65:35) para

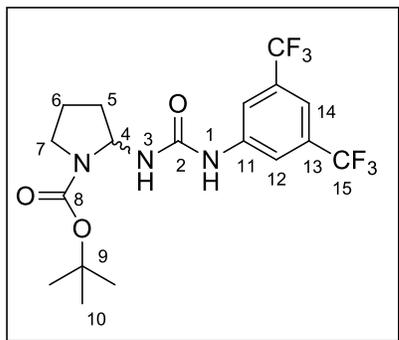
obtener 0.43 g de **90b** como un aceite viscoso con un rendimiento del 58 % (mezcla de diastereómeros).

IR (película, cm^{-1}): 3297 (NH), 1670 (CO, grupo protector), 1643 (CO, urea), 1390 (CN), 1166 (COC).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.36-1.39 (m, 24H, H10, H12), 1.55-1.96 (m, 8H, H5, H6), 3.16-3.31 (m, 4H, H7), 4.75-4.90 (m, 2H, H11), 5.21, 5.27 (ta, 1H, $J = 5.7, 5.6$ Hz, H4), 5.97 (m, 2H, H3), 7.05-7.28 (m, 10H, H14, H15, H16), 7.86 (a, 2H, H1).

RMN de ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 22.8, 23.0, 23.4 (C6, C12), 28.4 (C10), 32.5, 32.8 (C5), 45.5, 45.6 (C7), 49.8, 49.9 (C11), 65.3, 65.4 (C4), 80.4 (C9), 125.9, 126.0 (C14), 126.5, 126.8 (C16), 128.1, 128.3 (C15), 145.5, 145.6 (C13), 155.9, 156.0 (C8), 158.0, 158.1 (C2).

HRMS m/z: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 334.2125; encontrado: 334.2125.

Síntesis de 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((1-*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea (90c).

Siguiendo el procedimiento general a partir de 0.50 g (2.08 mmol) de (*S*)-*ter*-butil 2-(azidocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato se llevó a cabo la formación del isocianato correspondiente, a continuación se adicionó 0.36 mL (2.29 mmol) de 3,5-bis(trifluorometil)anilina. El crudo de reacción se purificó con una mezcla hexano:AcOEt (9:1) para obtener 0.44 g de **90c** como un sólido cristalino incoloro con un rendimiento del 48 % (mezcla racémica;

p. f.: 183-184 °C).

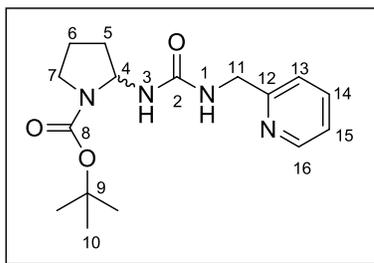
IR (película, cm^{-1}): 3229 (NH), 1699 (C=O, grupo protector), 1666 (C=O, grupo urea), 1474 (C-N), 1173, 1129 (CF).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.51 (s, 9H, H10), 2.01-2.36 (m, 4H, H5, H6), 3.36-3.50 (m, 2H, H7), 5.45 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, H4), 7.36 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, H3), 5.46 (s, 1H, H14), 8.05 (s, 2H, H12), 10.71 (s, 1H, H1).

RMN de ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 23.0 (C6), 28.5 (C10), 32.8 (C5), 46.1 (C7), 65.8 (C4), 81.8 (C9), 115.3 (C14), 118.9 (C12), 123.6 ($^1J = 271.15$ Hz, C15), 131.8 ($^2J = 32.89$ Hz, C13), 141.9 (C11), 156.7 (C2), 157.1 (C8).

HRMS m/z: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442.1560; encontrado: 442.1565.

Síntesis de 1-(piridin-2-ilmetil)-3-((1-*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea (90d).



Siguiendo el procedimiento general a partir de 0.40 g (1.66 mmol) de (*S*)-*ter*-butil 2-(azidocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato se llevó a cabo la formación del isocianato correspondiente, a continuación se adicionó 0.19 mL (1.84 mmol) de 2-(aminometil)piridina. El crudo de reacción se purificó con una mezcla hexano:AcOEt (1:1) y finalmente

con etanol para obtener 0.32 g de **90d** como un sólido cristalino incoloro con un rendimiento del 60 % (mezcla racémica; p. f.: 136-137 °C).

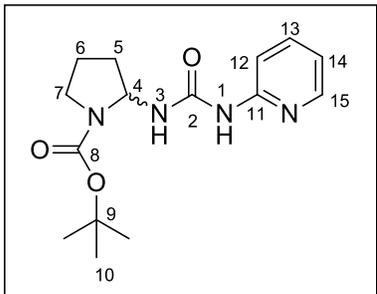
IR (película, cm^{-1}): 3333 (NH), 1694 (C=O, grupo protector), 1645 (C=O, grupo urea), 1393 (CN), 1163 (COC).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.38 (s, 9H, H10), 1.86-2.02 (m, 4H, H5, H6), 3.23-3.39 (m, 2H, H7), 4.44-4.58 (m, 2H, H11), 5.39 (a, 1H, H4), 5.66 (da, 1H, H3), 7.09 (ta, 1H, $J = 4.8$ Hz, H15), 7.29 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H13), 7.57 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, H14), 7.83 (a, 1H, H1), 8.46 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz, H16).

RMN de ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 23.1 (C6), 28.4 (C10), 33.1 (C5), 45.8 (C7, C11), 65.6, (C4), 80.6 (C9), 121.1 (C13), 121.8 (C15), 136.6 (C14), 149.0 (C16), 155.9 (C12), 158.7 (C8), 159.6 (C2).

HRMS m/z: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.1921; encontrado: 321.1928.

Síntesis de 1-(piridin-2-il)-3-((1-*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea (**90e**).



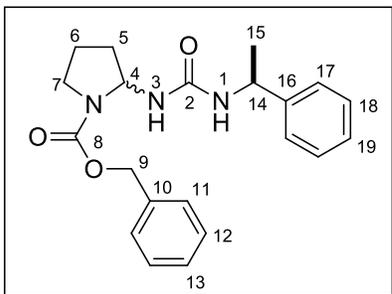
Siguiendo el procedimiento general a partir de 0.50 g (2.08 mmol) de (*S*)-*ter*-butil 2-(azidocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato se llevó a cabo la formación del isocianato correspondiente, a continuación se adicionó 0.22 g (2.28 mmol) de 2-aminopiridina disueltos en 10 mL de tolueno anhidro. El crudo de reacción se purificó con una mezcla hexano:AcOEt (6:4) para obtener 0.37 g de **90e** como un sólido blanco con un rendimiento del 58 % (mezcla racémica; p. f.: 186-187 °C).

IR (película, cm⁻¹): 3212 (NH), 1648 (C=O, grupo protector y urea), 1165 (COC)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.36 (s, 9H, H10), 1.90-2.11 (m, 4H, H5, H6), 3.31-3.58 (m, 2H, H7), 5.74 (m, 1H, H4), 6.83 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, H14), 6.96 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H12), 7.56 (td, 1H, *J* = 8.6, 1.8 Hz, H13), 8.11 (dt, 1H, *J* = 5.2, 0.6 Hz, H15), 9.58 (a, 2H, H1, H3).

RMN de ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 22.6 (C6), 28.4 (C10), 34.4 (C5), 46.0 (C7), 64.6 (C4), 80.0 (C9), 112.4 (C12), 116.8 (C14), 138.2 (C13), 146.0 (C15), 153.6 (C11), 154.4 (C8), 155.4 (C2).

Síntesis de 1-((*S*)-1-feniletil)-3-((1-benciloxycarbonil)pirrolidin-2-il)urea (**90f**).



Siguiendo el procedimiento general a partir de 0.58 g (2.11 mmol) de (*S*)-bencil 2-(azidocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato se llevó a cabo la formación del isocianato correspondiente, a continuación se adicionó 0.28 mL (2.32 mmol) de (*S*)-(-)-1-feniletamina. El crudo de reacción se purificó con una mezcla hexano:AcOEt (2:8) y finalmente

con etanol para obtener 0.61 g de **90f** como un sólido blanco con un rendimiento del 78 % (mezcla de diastereómeros).

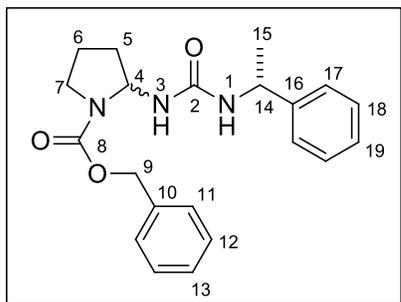
IR (película, cm⁻¹): 3296 (NH), 1702 (CO, grupo protector), 1642 (CO, urea), 1356 (CN), 1110 (COC).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.33, 1.40 (d, 3H, $J = 6.8, 6.8$ Hz, H15), 1.63-1.96 (m, 8H, H5, H6), 3.24-3.42 (m, 4H, H7), 4.79, 4.84 (dc, 1H, $J = 6.8, 7.4$ Hz, H14), 5.00 (m, 4H, H9), 5.29, 5.34 (t, 1H, $J = 6.8, 6.4$ Hz, H4), 5.45, 5.48 (d, 1H, $J = 7.8, 7.16$ Hz, H3), 7.08-7.30 (m, 10 H, H11, H12, H13, H17, H18, H19), 7.59 (a, 2H, H1).

RMN de ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 23.0, 23.1, 23.5 (C6, C15), 32.9, 33.0 (C5) 45.6 (C7), 49.9, 50.1 (C14), 66.2, 66.3 (C4), 67.4, 67.5 (C9), 126.1, 126.2 (C17), 126.6, 126.7 (C13 ó C19), 128.0, 128.1 (C11), 128.3, 128.4 (C13 ó C19), 128.5, 128.6, 128.7 (C18 ó C12), 136.3, 136.4 (C10), 145.3, 145.4 (C16), 156.4, 156.5 (C8), 157.7, 157.8 (C2).

HRMS m/z: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368.1969; encontrado: 368.1973.

Síntesis de 1-((*R*)-1-feniletil)-3-((1-benciloxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea (90g).



Seguendo el procedimiento general a partir de 0.55 g (2.00 mmol) de (*S*)-bencil 2-(azidocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato se llevó a cabo la formación del isocianato correspondiente, a continuación se adicionó 0.28 mL (2.21 mmol) de (*R*)-(+)-1-feniletilamina. El crudo de reacción se purificó con una mezcla hexano:AcOEt (1:1) para obtener 0.47 g de **90g** como un sólido blanco con un

rendimiento del 64 %.

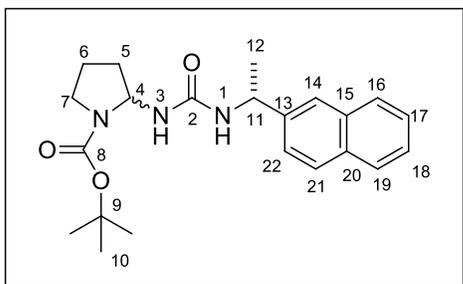
IR (película, cm^{-1}): 3299 (NH), 1705 (CO, grupo protector), 1637 (CO, urea), 1355 (CN), 1109 (COC).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.30, 1.36 (d, 3H, $J = 6.9, 6.7$ Hz, H15), 1.60-1.94 (m, 8H, H5, H6), 3.20-3.41 (m, 4H, H7), 4.76, 4.87 (dc, 1H, $J = 6.9, 7.4$ Hz, H14), 4.98 (m, 4H, H9), 5.30, 5.36 (t, 1H, $J = 6.8, 6.7$ Hz, H4), 5.47, 5.51 (d, 1H, $J = 7.9, 7.3$ Hz, H3), 7.10-7.34 (m, 10 H, H11, H12, H13, H17, H18, H19), 7.57 (a, 2H, H1).

RMN de ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 22.9, 23.1, 23.4 (C6, C15), 33.1, 33.3 (C5) 45.9 (C7), 50.1, 50.2 (C14), 66.4, 66.5 (C4), 67.5, 67.7 (C9), 126.0, 126.3 (C17), 126.8, 126.9 (C13 ó C19), 128.1, 128.2 (C11), 128.4, 128.6 (C13 ó C19), 128.7, 128.8, 128.9 (C18 ó C12), 136.4, 136.5 (C10), 145.5, 145.6 (C16), 156.5, 156.6 (C8), 157.8, 157.9 (C2).

HRMS m/z: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$, $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368.1969; encontrado: 368.1970.

Síntesis de 1-((*R*)-1-(naftalen-2-il)etil)-3-((1-*ter*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)urea (90h).



Seguindo el procedimiento general a partir de 1.10 g (4.58 mmol) de (*S*)-*ter*-butil 2-(azidocarbonil)pirrolidin-1-carboxilato se llevó a cabo la formación del isocianato correspondiente, a continuación se adicionó 0.86 g (5.04 mmol) de (*R*)-(+)-1-(2-naftil)etilamina disueltos en 20 mL de

tolueno anhidro. El crudo de reacción se purificó con una mezcla hexano:AcOEt (1:1) para obtener 1.0038 g de **90h** como un aceite viscoso color ámbar con un rendimiento del 57 %. El diastereómero *R,R* se logró aislar como un sólido blanco (40 mg, rendimiento: 2%, p. f.: 178-179 °C, $[\alpha]_D^{20} = -55.5$ (c = 1, CHCl₃).

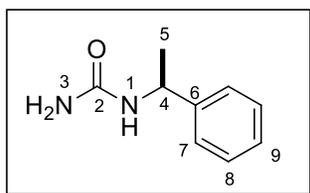
Caracterización espectroscópica del diastereómero *R,R*.

IR (película, cm⁻¹): 3289 (NH), 1675 (CO, grupo protector), 1640 (CO, urea), 1392 (CN), 1164 (COC).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.50 (m, 12H, H10, H12), 1.51-1.99 (m, 4H, 5H, H5), 3.25-3.39 (m, 2H, H7), 5.09 (dc, 1H, *J* = 6.7, 7.0 Hz, H11), 5.34 (m, 1H, *J* = 6.3 Hz, H4), 5.56 (m, 1H, *J* = 6.8 Hz, H3), 7.41 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.92 Hz, H18), 7.44 (td, 1H, *J* = 7.0, 1.68 Hz, H17), 7.53 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, H22), 7.80 (m, 4H, H14, H16, H19, H21), 8.06 (a, 1H, H1).

RMN de ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 23.02 (C6, C12), 28.5 (C10), 32.8 (C5), 45.6 (C7), 50.1 (C11), 65.4 (C4), 80.7 (C9), 124.5 (C14), 125.0 (C18), 125.4 (C17), 125.9 (C21), 127.6 (C22), 128.0 (C16), 128.1 (C19), 132.6 (C20), 133.5 (C15), 143.0 (C13), 156.2 (C8), 158.0 (C2).

HRMS m/z: Calculado para C₂₂H₂₉N₃O₃, [M+H]⁺: 384.2282; encontrado: 384.2291.

Síntesis de (S)-1-(1-feniletil)urea (92).

En un frasco de hidrogenación de 500 mL se colocaron 0.20 g (0.54 mmol) de **90f**, 15 mL de metanol y 0.058 g (10 % mol) del catalizador Pd/C a una presión de 20 psi durante 30 min a temperatura ambiente. El crudo de reacción se filtró sobre celita y la solución metanólica se evaporó a presión reducida, obteniéndose 0.088 g como un sólido color beige con un rendimiento del 98 % (P. f.: 124-125 °C).

$[\alpha]_D^{20} = -20.9$ (c = 1, CHCl₃).

IR (película, cm⁻¹): 3438, 3314 (NH), 1651 (C=O, grupo urea).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.41 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, H5), 4.63 (s, 2H, H3), 4.73 (q, 1H, *J* = 6.7 Hz, H4), 5.54 (s, 1H, H1), 7.16-7.28 (m, 5H, H7, H8, H9).

RMN de ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 23.2 (C5), 50.0 (C4), 125.8 (C7), 127.1 (C9), 128.6 (C8), 144.3 (C6), 158.9 (C2).

HRMS m/z: Calculado para C₉H₁₂N₂O, [M+H]⁺: 165.1022; encontrado: 165.1022.

CAPÍTULO 5

Anexo

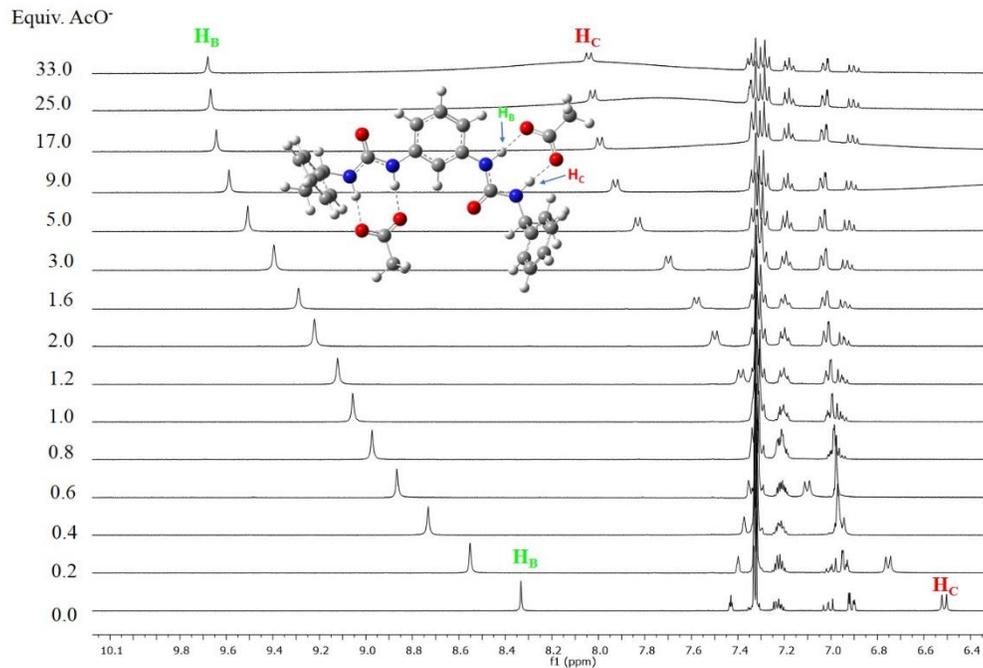
5.1 Titulaciones en RMN de ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ 

Figura 64. Espectros apilados de RMN de ^1H de la urea **2** en la adición de NuBu_4AcO (1→33 equiv. en $\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

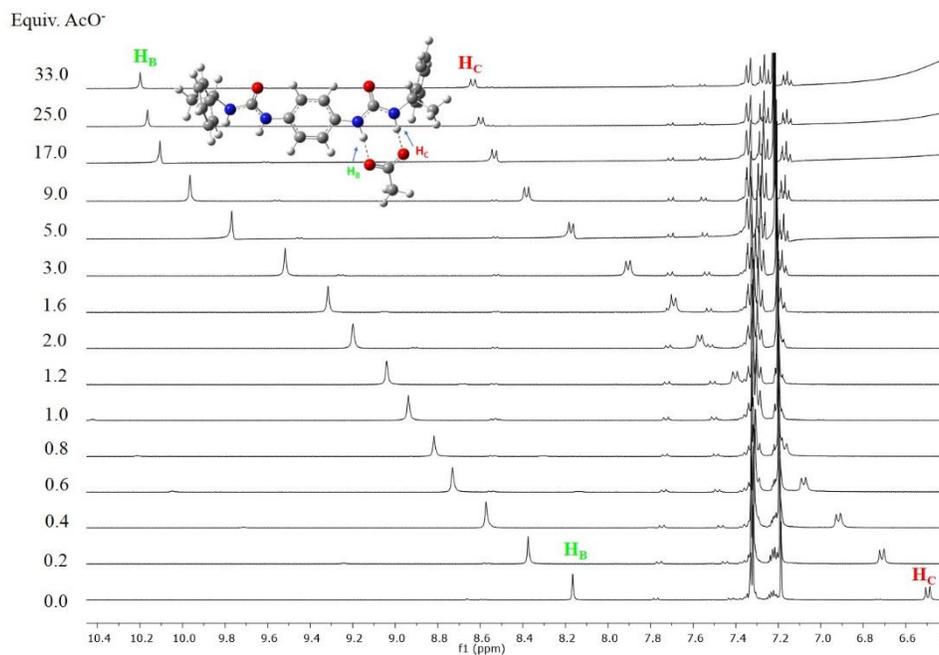


Figura 65. Espectros apilados de RMN de ^1H de la urea **3** en la adición de NuBu_4AcO (1→33 equiv. en $\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

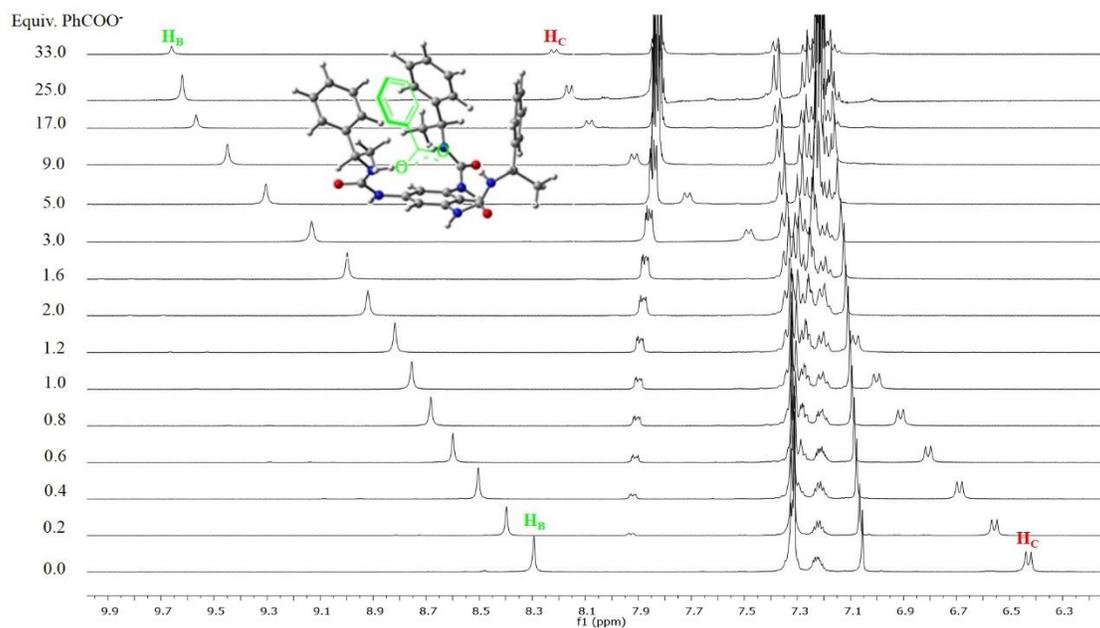


Figura 66. Espectros apilados de RMN de ^1H de la urea **4** en la adición de NuBu_4BzO (1→33 equiv. en $\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

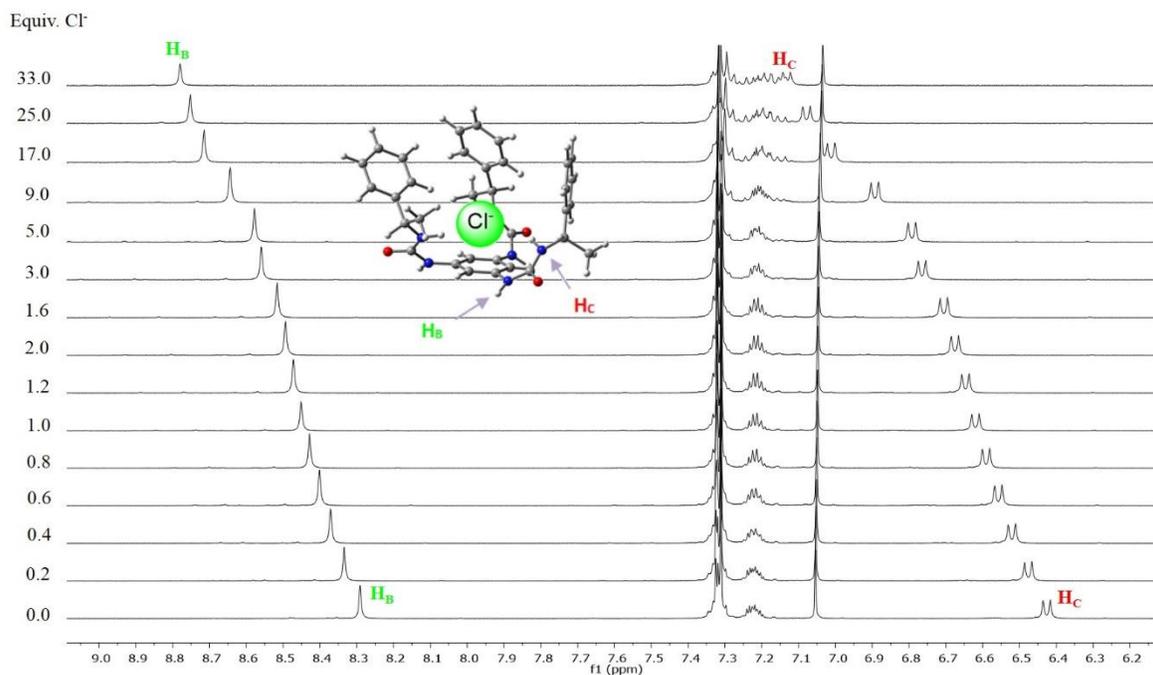


Figura 67. Espectros apilados de RMN de ^1H de la urea **4** en la adición de NuBu_4Cl (1→33 equiv. en $\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).

5.2 Coordinadas internas de los aductos supramoleculares de ureas 1-4 con el anión acetato.

Las geometrías de los aductos de las ureas 1-4 con el anión acetato fueron optimizadas con el programa Gaussian 09.

Urea 1:CH₃COO⁻

PBE/6-311G(d,p)

| | |
|--|-------------|
| Zero-point correction= | 0.337627 |
| (Hartree/Particle) | |
| Thermal correction to Energy= | 0.359155 |
| Thermal correction to Enthalpy= | 0.360099 |
| Thermal correction to Gibbs Free Energy= | 0.281322 |
| Sum of electronic and zero-point Energies= | -993.882951 |
| Sum of electronic and thermal Energies= | -993.861423 |
| Sum of electronic and thermal Enthalpies= | -993.860479 |
| Sum of electronic and thermal Free Energies= | -993.939257 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | 2.23582500 | -2.72799400 | 0.60942300 |
| C | 2.98111600 | -2.06254600 | 0.20016500 |
| C | 4.89111100 | -0.34440600 | -0.84887400 |
| C | 2.68285300 | -0.70616600 | 0.06628700 |
| C | 4.22352700 | -2.53874700 | -0.19321000 |
| C | 5.18723900 | -1.69464200 | -0.71778300 |
| C | 3.65838800 | 0.14586800 | -0.46530000 |
| H | 4.43606900 | -3.59736000 | -0.08150500 |
| H | 6.15452700 | -2.07997100 | -1.02028000 |
| H | 3.42246800 | 1.20019100 | -0.56897900 |
| H | 5.62935500 | 0.33798900 | -1.25762500 |
| N | 1.47427300 | -0.11670600 | 0.43204200 |
| H | 1.44170600 | 0.91330700 | 0.33471700 |
| C | 0.33212900 | -0.74205200 | 0.87222300 |
| O | 0.22682600 | -1.95550000 | 1.03607800 |
| N | -0.67808600 | 0.12829300 | 1.13383000 |
| H | -0.60747200 | 1.10452700 | 0.80737300 |
| C | -1.99916200 | -0.36103800 | 1.46233900 |
| H | -1.86897100 | -1.27682300 | 2.04181200 |
| C | -2.81921600 | -0.70372600 | 0.23104600 |
| C | -4.38675200 | -1.29895700 | -2.00018600 |
| C | -3.58437000 | -1.86121600 | 0.19242200 |
| C | -2.84534500 | 0.15572500 | -0.86294700 |
| C | -3.62377500 | -0.14000000 | -1.96996000 |
| C | -4.36494200 | -2.15971200 | -0.91517600 |
| H | -3.56571000 | -2.54202800 | 1.03863200 |
| H | -2.24556100 | 1.06203600 | -0.84281800 |
| H | -3.63507200 | 0.53786200 | -2.81724300 |
| H | -4.95339500 | -3.07113500 | -0.93145300 |
| H | -4.99351900 | -1.53064500 | -2.86900300 |
| C | -2.71940500 | 0.67696500 | 2.31437900 |
| H | -3.72354200 | 0.33487800 | 2.56983300 |

| | | | |
|---|-------------|------------|-------------|
| H | -2.80446800 | 1.62006300 | 1.76952000 |
| H | -2.16522000 | 0.86088100 | 3.23670400 |
| C | 0.44762700 | 3.26214100 | -0.10454600 |
| O | 1.53823200 | 2.66115400 | 0.05685900 |
| O | -0.68709500 | 2.77703700 | 0.12433800 |
| C | 0.51270100 | 4.68001100 | -0.64746400 |
| H | 1.38823500 | 5.19918800 | -0.25846300 |
| H | 0.60861900 | 4.63345800 | -1.73490200 |
| H | -0.39323200 | 5.23391100 | -0.40553000 |

Urea 2:CH₃COO⁻ (complejo 1:1)

PBE/6-311G(d,p)

| | |
|--|--------------|
| Zero-point correction= | 0.521726 |
| (Hartree/Particle) | |
| Thermal correction to Energy= | 0.555163 |
| Thermal correction to Enthalpy= | 0.556107 |
| Thermal correction to Gibbs Free Energy= | 0.447546 |
| Sum of electronic and zero-point Energies= | -1527.225066 |
| Sum of electronic and thermal Energies= | -1527.191629 |
| Sum of electronic and thermal Enthalpies= | -1527.190685 |
| Sum of electronic and thermal Free Energies= | -1527.299246 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | -2.72105800 | 2.88007400 | 0.33893100 |
| C | -1.71605000 | 2.52855200 | 0.16578500 |
| C | 0.89681100 | 1.60784500 | -0.29527200 |
| C | -1.49898100 | 1.29239400 | -0.42971000 |
| C | -0.61039300 | 3.28943100 | 0.52470300 |
| C | 0.67834600 | 2.85359100 | 0.30824000 |
| C | -0.19939900 | 0.83645700 | -0.66044400 |
| H | -0.76971200 | 4.25591700 | 0.99221000 |
| H | 1.53442300 | 3.45347700 | 0.59732700 |
| H | -0.03146100 | -0.12422500 | -1.12753600 |
| N | -2.52809100 | 0.42505700 | -0.82904600 |
| H | -2.21113400 | -0.45009100 | -1.21557300 |
| N | 2.22315500 | 1.23127800 | -0.48721700 |
| H | 2.92590500 | 1.93434300 | -0.19662700 |
| C | -3.88667500 | 0.63537100 | -0.79476700 |
| C | 2.69722800 | 0.04958700 | -1.00612800 |
| N | -4.61516800 | -0.41316100 | -1.27004400 |
| H | -4.15723700 | -1.24670700 | -1.60073500 |
| N | 4.05416400 | -0.00502100 | -1.03893300 |
| H | 4.60111400 | 0.68216400 | -0.49668200 |
| C | -6.06124300 | -0.35515600 | -1.32159800 |
| H | -6.33448700 | 0.65203600 | -1.64503700 |
| C | 4.72598300 | -1.23238800 | -1.40752800 |
| H | 4.13559000 | -1.70187400 | -2.19664600 |
| O | -4.41534500 | 1.65799000 | -0.38660300 |
| O | 1.98271600 | -0.86066300 | -1.42007900 |
| C | -6.71639900 | -0.59735600 | 0.02584500 |
| C | -8.01334700 | -1.09291900 | 2.44634600 |
| C | -6.16491100 | -1.46786300 | 0.95600400 |
| C | -7.92356600 | 0.02314700 | 0.32207200 |
| C | -8.57010700 | -0.22155500 | 1.52287200 |
| C | -6.80813000 | -1.71429700 | 2.15915000 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | -5.21655700 | -1.94982900 | 0.74175100 |
| H | -8.36053200 | 0.71233500 | -0.39504300 |
| H | -9.50950900 | 0.27518900 | 1.74108100 |
| H | -6.36327300 | -2.39449300 | 2.87777300 |
| H | -8.51485600 | -1.28318800 | 3.38900500 |
| C | 4.82278500 | -2.21454500 | -0.25330600 |
| C | 5.07164600 | -4.02988100 | 1.85191600 |
| C | 4.58737400 | -3.56768300 | -0.45459200 |
| C | 5.18490400 | -1.77728200 | 1.01695100 |
| C | 5.30830400 | -2.67857000 | 2.06155200 |
| C | 4.71063800 | -4.47253200 | 0.58992700 |
| H | 4.29774100 | -3.91836600 | -1.44104600 |
| H | 5.36673400 | -0.71874200 | 1.18337800 |
| H | 5.59001000 | -2.32483700 | 3.04796700 |
| H | 4.51806600 | -5.52625000 | 0.41723700 |
| H | 5.16555500 | -4.73419300 | 2.67154600 |
| C | -6.56085500 | -1.35938700 | -2.35154100 |
| H | -6.28861000 | -2.37732700 | -2.06039200 |
| H | -6.13290600 | -1.14792900 | -3.33314900 |
| H | -7.64728700 | -1.31135800 | -2.42737200 |
| C | 6.11189700 | -0.89762300 | -1.94529400 |
| H | 6.64820800 | -1.80742800 | -2.21922400 |
| H | 6.69331000 | -0.36874800 | -1.18636900 |
| H | 6.03249400 | -0.25739000 | -2.82586900 |
| O | 5.64020900 | 1.69889200 | 0.57232600 |
| C | 5.13306600 | 2.82444900 | 0.79852800 |
| O | 4.00295100 | 3.20216700 | 0.40178500 |
| C | 5.93194600 | 3.80527700 | 1.64039500 |
| H | 5.80752000 | 4.81969000 | 1.26177000 |
| H | 5.54684000 | 3.78379000 | 2.66256800 |
| H | 6.98720600 | 3.53740600 | 1.66139000 |

Urea 2:CH₃COO⁻ (complejo 1:2)

PBE/6-311G(d,p)

| | |
|--|--------------|
| Zero-point correction= | 0.573469 |
| (Hartree/Particle) | |
| Thermal correction to Energy= | 0.612158 |
| Thermal correction to Enthalpy= | 0.613102 |
| Thermal correction to Gibbs Free Energy= | 0.492434 |
| Sum of electronic and zero-point Energies= | -1755.738113 |
| Sum of electronic and thermal Energies= | -1755.699424 |
| Sum of electronic and thermal Enthalpies= | -1755.698480 |
| Sum of electronic and thermal Free Energies= | -1755.819147 |

| | | | |
|---|-------------|------------|-------------|
| H | -2.23050900 | 3.58201300 | 0.18171400 |
| C | -1.26730100 | 3.11864800 | 0.03600000 |
| C | 1.22977300 | 1.90171800 | -0.34812700 |
| C | -1.19153300 | 1.80860300 | -0.43098800 |
| C | -0.08749900 | 3.80048600 | 0.30311600 |
| C | 1.14889600 | 3.22016700 | 0.12083800 |
| C | 0.05911400 | 1.20528200 | -0.61969700 |
| H | -0.14312700 | 4.82190900 | 0.66723400 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | 2.06538400 | 3.75998700 | 0.33349000 |
| H | 0.10932700 | 0.18650500 | -0.97763700 |
| N | -2.30094800 | 1.01831200 | -0.74044400 |
| H | -2.08841400 | 0.07743800 | -1.11200400 |
| N | 2.51648500 | 1.38658800 | -0.51376400 |
| H | 3.28035100 | 2.05947400 | -0.33444700 |
| C | -3.62954400 | 1.35187300 | -0.63176500 |
| C | 2.88180300 | 0.10990200 | -0.86438900 |
| N | -4.46126900 | 0.35295800 | -1.03196900 |
| H | -4.09155400 | -0.59755200 | -1.18509300 |
| N | 4.23116500 | -0.05193600 | -0.93576100 |
| H | 4.85068100 | 0.66423000 | -0.52750300 |
| C | -5.89122900 | 0.47108200 | -0.84764400 |
| H | -6.14394800 | 1.52672800 | -0.96068000 |
| C | 4.79785400 | -1.36848700 | -1.13188200 |
| H | 4.12679300 | -1.91239400 | -1.79923100 |
| O | -4.04316400 | 2.44023300 | -0.23722200 |
| O | 2.09013300 | -0.79592500 | -1.11206200 |
| C | -6.34292300 | 0.03084200 | 0.53406400 |
| C | -7.23160900 | -0.81902900 | 3.03982800 |
| C | -5.83287800 | -1.12984300 | 1.10757600 |
| C | -7.30021300 | 0.75718900 | 1.22912700 |
| C | -7.74422200 | 0.33718600 | 2.47488700 |
| C | -6.27428600 | -1.55082600 | 2.35133300 |
| H | -5.08312200 | -1.70395300 | 0.56929400 |
| H | -7.70078400 | 1.66764300 | 0.79235200 |
| H | -8.48916800 | 0.91929500 | 3.00730800 |
| H | -5.86798400 | -2.45704000 | 2.78874100 |
| H | -7.57384700 | -1.14855300 | 4.01504300 |
| C | 4.90820300 | -2.15804400 | 0.16073900 |
| C | 5.18427000 | -3.62942400 | 2.51666500 |
| C | 4.56884300 | -3.50356300 | 0.19864700 |
| C | 5.38777400 | -1.55353100 | 1.31875300 |
| C | 5.52468400 | -2.28426700 | 2.48751000 |
| C | 4.70528000 | -4.23771400 | 1.36806700 |
| H | 4.18652500 | -3.98313300 | -0.69787300 |
| H | 5.65183000 | -0.49932600 | 1.29853800 |
| H | 5.89862900 | -1.80102200 | 3.38430300 |
| H | 4.43042400 | -5.28724900 | 1.38205300 |
| H | 5.28905600 | -4.19950000 | 3.43359100 |
| C | -6.60379000 | -0.33787100 | -1.92515700 |
| H | -6.31032400 | -1.38828000 | -1.86284700 |
| H | -6.33925400 | 0.03539900 | -2.91634600 |
| H | -7.68623100 | -0.27341200 | -1.80269100 |
| C | 6.16397600 | -1.22977800 | -1.79302000 |
| H | 6.61885100 | -2.20973000 | -1.94626500 |
| H | 6.82973700 | -0.63483900 | -1.16329600 |
| H | 6.06805100 | -0.73164300 | -2.75961700 |
| O | -3.67971200 | -2.36254400 | -1.30205400 |
| C | -2.45984300 | -2.49018300 | -1.57018600 |
| O | -1.64529200 | -1.54497200 | -1.70151900 |
| C | -1.91254300 | -3.90005700 | -1.72220700 |
| H | -1.41423200 | -4.18318100 | -0.79205900 |
| H | -2.71119500 | -4.61380800 | -1.91889400 |
| H | -1.16932300 | -3.93531300 | -2.51855800 |
| O | 6.03828700 | 1.73309900 | 0.33503500 |
| C | 5.61444800 | 2.90899100 | 0.44987800 |

| | | | |
|---|------------|------------|------------|
| O | 4.48866500 | 3.31351200 | 0.06938600 |
| C | 6.52068500 | 3.92421300 | 1.12715800 |
| H | 6.42726900 | 4.89787800 | 0.64637500 |
| H | 6.20484500 | 4.03608100 | 2.16707400 |
| H | 7.55875300 | 3.59529300 | 1.11424100 |

Urea **3**:CH₃COO⁻ (*conformación anti*)

PBE/6-311G(d,p)

| | |
|--|--------------|
| Zero-point correction= | 0.522027 |
| (Hartree/Particle) | |
| Thermal correction to Energy= | 0.555429 |
| Thermal correction to Enthalpy= | 0.556373 |
| Thermal correction to Gibbs Free Energy= | 0.446878 |
| Sum of electronic and zero-point Energies= | -1527.220599 |
| Sum of electronic and thermal Energies= | -1527.187196 |
| Sum of electronic and thermal Enthalpies= | -1527.186252 |
| Sum of electronic and thermal Free Energies= | -1527.295748 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | 1.14638800 | -2.29549500 | -1.24213400 |
| C | 0.45024200 | -1.49182000 | -1.05432000 |
| C | -1.35446000 | 0.56092300 | -0.56475600 |
| C | 0.93193500 | -0.19900600 | -0.86110500 |
| C | -0.91123000 | -1.74076400 | -1.01073700 |
| C | -1.83281200 | -0.72992400 | -0.76936800 |
| C | 0.00283100 | 0.81413100 | -0.61625500 |
| H | -1.26262500 | -2.75575700 | -1.17249000 |
| H | 0.36881200 | 1.82372900 | -0.45843600 |
| H | -2.04799400 | 1.36713900 | -0.37600100 |
| N | 2.27803300 | 0.17091600 | -0.90103300 |
| H | 2.45671300 | 1.18594300 | -0.81116900 |
| N | -3.19663100 | -1.07973600 | -0.70537400 |
| H | -3.38034700 | -2.07005600 | -0.67085400 |
| C | 3.36840300 | -0.65252900 | -1.02455700 |
| C | -4.27409900 | -0.25151900 | -0.89956700 |
| N | 4.54652200 | 0.02698600 | -1.03561300 |
| H | 4.56237700 | 1.01573400 | -0.74216100 |
| N | -5.47387600 | -0.89604700 | -0.85390600 |
| H | -5.50987600 | -1.86696700 | -0.58563900 |
| O | -4.17614400 | 0.95249700 | -1.09687500 |
| O | 3.30308400 | -1.87541500 | -1.13663300 |
| C | 5.80333300 | -0.68845100 | -0.99669800 |
| H | 5.67154300 | -1.60353600 | -1.57678700 |
| C | -6.73933400 | -0.19716400 | -1.00778100 |
| H | -6.47011900 | 0.79233700 | -1.38102500 |
| C | 6.20614600 | -1.08554700 | 0.41248800 |
| C | 7.01133400 | -1.79084900 | 2.99007600 |
| C | 6.70315100 | -2.35439500 | 0.67590100 |
| C | 6.11446400 | -0.16965700 | 1.45630700 |
| C | 6.51461200 | -0.52006900 | 2.73518600 |
| C | 7.10463100 | -2.70795100 | 1.95629300 |
| H | 6.77220100 | -3.07878300 | -0.13057400 |
| H | 5.72080200 | 0.82415000 | 1.25891900 |

| | | | |
|---|--------------|-------------|-------------|
| H | 6.43741400 | 0.20256900 | 3.54103700 |
| H | 7.48623100 | -3.70566100 | 2.14654100 |
| H | 7.32138500 | -2.06482600 | 3.99283000 |
| C | -7.41160900 | -0.00395100 | 0.34263300 |
| C | -8.53706600 | 0.39698200 | 2.86831700 |
| C | -6.81881300 | 0.86379200 | 1.25794500 |
| C | -8.57449200 | -0.66426000 | 0.71082800 |
| C | -9.13395000 | -0.46591200 | 1.96711300 |
| C | -7.37373400 | 1.06467800 | 2.50830400 |
| H | -5.90959500 | 1.38541100 | 0.97396600 |
| H | -9.06211100 | -1.34125800 | 0.01855700 |
| H | -10.04377100 | -0.99098600 | 2.23796800 |
| H | -6.90032200 | 1.74722400 | 3.20604600 |
| H | -8.97552600 | 0.55344000 | 3.84794800 |
| C | 6.88548100 | 0.16781800 | -1.64306900 |
| H | 6.98803800 | 1.11492500 | -1.10805900 |
| H | 6.62719200 | 0.38513600 | -2.68120300 |
| H | 7.84769900 | -0.34627200 | -1.62047900 |
| C | -7.59559500 | -0.89497400 | -2.05090600 |
| H | -7.80969100 | -1.92887200 | -1.76948800 |
| H | -7.06810900 | -0.90853400 | -3.00509300 |
| H | -8.54480400 | -0.37437800 | -2.18779000 |
| O | 2.58636000 | 2.94270500 | -0.57023400 |
| C | 3.68382500 | 3.35726700 | -0.12353700 |
| O | 4.74034500 | 2.68244600 | -0.05778200 |
| C | 3.72516000 | 4.78081800 | 0.40682600 |
| H | 3.03399100 | 5.41718200 | -0.14488400 |
| H | 3.41137700 | 4.77201400 | 1.45346800 |
| H | 4.73511000 | 5.18574300 | 0.35729300 |

Urea 3:CH₃COO⁻ (conformación sin)

PBE/6-311G(d,p)

| | |
|--|--------------|
| Zero-point correction= | 0.521706 |
| (Hartree/Particle) | |
| Thermal correction to Energy= | 0.555227 |
| Thermal correction to Enthalpy= | 0.556171 |
| Thermal correction to Gibbs Free Energy= | 0.446761 |
| Sum of electronic and zero-point Energies= | -1527.222319 |
| Sum of electronic and thermal Energies= | -1527.188798 |
| Sum of electronic and thermal Enthalpies= | -1527.187853 |
| Sum of electronic and thermal Free Energies= | -1527.297264 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | 1.90701000 | -1.53693200 | -0.03519200 |
| C | 1.30609700 | -0.65105100 | -0.17933000 |
| C | -0.24314300 | 1.60626800 | -0.53298400 |
| C | 1.87053400 | 0.46709800 | -0.77734600 |
| C | -0.01477600 | -0.63942300 | 0.24858000 |
| C | -0.81425700 | 0.48631100 | 0.07785600 |
| C | 1.07176800 | 1.59696600 | -0.94552800 |
| H | -0.43619900 | -1.51792400 | 0.71434200 |
| H | 1.48754000 | 2.48572300 | -1.41110500 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | -0.85325900 | 2.49270200 | -0.67360100 |
| N | 3.19502200 | 0.52981000 | -1.25216200 |
| H | 3.41141000 | 1.34824200 | -1.79879800 |
| N | -2.14732400 | 0.59685000 | 0.48103900 |
| H | -2.56171500 | 1.53838100 | 0.37187200 |
| C | 4.23229300 | -0.31877900 | -0.95655000 |
| C | -2.96369600 | -0.40137900 | 0.94898900 |
| N | 5.41506700 | 0.02886800 | -1.53879800 |
| H | 5.47700800 | 0.84777900 | -2.12124500 |
| N | -4.21813700 | 0.03468200 | 1.24343600 |
| H | -4.52139200 | 0.96398000 | 0.91473300 |
| O | -2.60806600 | -1.56719700 | 1.11122600 |
| O | 4.12626200 | -1.30846900 | -0.24706500 |
| C | 6.61507600 | -0.74993100 | -1.31578600 |
| H | 6.31878600 | -1.80124900 | -1.30405100 |
| C | -5.25951200 | -0.90857600 | 1.58695600 |
| H | -4.79296500 | -1.71099100 | 2.16143300 |
| C | 7.28393000 | -0.44718800 | 0.01297200 |
| C | 8.61366600 | 0.08721900 | 2.40759600 |
| C | 7.25213300 | 0.82442900 | 0.56887700 |
| C | 7.98825700 | -1.44820600 | 0.67042400 |
| C | 8.64984900 | -1.18560100 | 1.85920800 |
| C | 7.91185500 | 1.09092700 | 1.75873000 |
| H | 6.69623000 | 1.61282800 | 0.07200000 |
| H | 8.01358100 | -2.44904800 | 0.24876700 |
| H | 9.19058700 | -1.97991600 | 2.36273500 |
| H | 7.87510500 | 2.08888300 | 2.18262700 |
| H | 9.12686700 | 0.29481700 | 3.34024600 |
| C | -5.91242200 | -1.53162000 | 0.36548900 |
| C | -7.18060100 | -2.66643200 | -1.84690500 |
| C | -6.20216400 | -2.88876900 | 0.33502500 |
| C | -6.26414200 | -0.74499700 | -0.72718200 |
| C | -6.89389200 | -1.30868500 | -1.82469000 |
| C | -6.83267700 | -3.45586400 | -0.76316200 |
| H | -5.92564200 | -3.51266800 | 1.18016700 |
| H | -6.03719800 | 0.31793300 | -0.71300500 |
| H | -7.16246800 | -0.68482200 | -2.67101000 |
| H | -7.04727400 | -4.51938800 | -0.77320600 |
| H | -7.67092400 | -3.10688900 | -2.70845600 |
| C | 7.58085700 | -0.51859200 | -2.47023300 |
| H | 7.88530000 | 0.53047700 | -2.51390900 |
| H | 7.11569600 | -0.78949000 | -3.41972300 |
| H | 8.47853700 | -1.12260900 | -2.33675500 |
| C | -6.30045100 | -0.20698900 | 2.45103300 |
| H | -6.72893400 | 0.64032100 | 1.91049700 |
| H | -5.84201600 | 0.16647600 | 3.36864900 |
| H | -7.10765200 | -0.89212000 | 2.71479400 |
| O | -5.23283300 | 2.48271900 | 0.22942300 |
| C | -4.36768000 | 3.34433000 | -0.06163400 |
| O | -3.12668700 | 3.19346800 | 0.05455500 |
| C | -4.85516400 | 4.66784400 | -0.62779500 |
| H | -4.20115700 | 5.48206700 | -0.31701700 |
| H | -4.82602700 | 4.61277400 | -1.71868500 |
| H | -5.88105800 | 4.86919200 | -0.32249200 |

Urea **4**:CH₃COO⁻ (conformación **a**)

PBE/6-311G(d,p)

| | |
|--|--------------|
| Zero-point correction= | 0.706222 |
| (Hartree/Particle) | |
| Thermal correction to Energy= | 0.751237 |
| Thermal correction to Enthalpy= | 0.752181 |
| Thermal correction to Gibbs Free Energy= | 0.617995 |
| Sum of electronic and zero-point Energies= | -2060.565359 |
| Sum of electronic and thermal Energies= | -2060.520345 |
| Sum of electronic and thermal Enthalpies= | -2060.519400 |
| Sum of electronic and thermal Free Energies= | -2060.653586 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | 1.77793600 | -1.57140700 | -2.01687000 |
| C | 0.72450700 | -1.60889000 | -1.78993600 |
| C | -2.03086000 | -1.67076500 | -1.36449700 |
| C | 0.05841100 | -2.82185900 | -1.65527300 |
| C | 0.00968700 | -0.42271000 | -1.65231700 |
| C | -1.37479400 | -0.45294600 | -1.45152300 |
| C | -1.30857300 | -2.86293100 | -1.44742500 |
| H | -1.92224900 | 0.47424800 | -1.36621900 |
| H | -1.81002600 | -3.81871300 | -1.33733300 |
| N | 0.76259500 | -4.03811000 | -1.76584700 |
| H | 0.25695000 | -4.83136800 | -2.12845100 |
| N | 0.59540800 | 0.83567600 | -1.73821300 |
| H | -0.06604400 | 1.63422000 | -1.77340700 |
| N | -3.41346200 | -1.79654100 | -1.17838000 |
| H | -3.75459200 | -2.74468800 | -1.19216400 |
| C | 1.94556500 | -4.40962000 | -1.15678600 |
| C | -4.33225800 | -0.81059600 | -0.89056200 |
| C | 1.93739500 | 1.13224000 | -1.65810700 |
| N | 2.55718900 | -3.48565100 | -0.38351500 |
| H | 2.10018800 | -2.60535200 | -0.20675100 |
| N | 2.18815800 | 2.46402600 | -1.67169500 |
| H | 1.41389600 | 3.13289600 | -1.52780000 |
| N | -5.60402800 | -1.27490300 | -0.74660200 |
| H | -5.81075600 | -2.25242200 | -0.87232800 |
| O | 2.38863500 | -5.54052500 | -1.32201000 |
| O | -4.05621000 | 0.37223500 | -0.77571900 |
| O | 2.82906100 | 0.28550200 | -1.59777700 |
| C | 3.81163900 | -3.77219600 | 0.29798200 |
| H | 3.73848000 | -4.78040200 | 0.71265900 |
| C | -6.69415600 | -0.37493200 | -0.43043500 |
| H | -6.52496500 | 0.54649700 | -0.99219700 |
| C | 3.53328500 | 2.96206200 | -1.48788000 |
| H | 4.21118300 | 2.25075300 | -1.96335200 |
| C | 3.99519500 | -2.79485700 | 1.43703100 |
| C | 4.38154400 | -0.99727400 | 3.53482100 |
| C | 3.91049300 | -1.42252100 | 1.21637300 |
| C | 4.27796300 | -3.25302800 | 2.71656200 |
| C | 4.47360000 | -2.36083700 | 3.76042200 |
| C | 4.09680200 | -0.53059100 | 2.25989500 |
| H | 3.69158600 | -1.03294400 | 0.22484800 |
| H | 4.34360100 | -4.32108800 | 2.89989600 |
| H | 4.69350800 | -2.73497000 | 4.75460500 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | 4.02522300 | 0.53616900 | 2.07278600 |
| H | 4.52982000 | -0.29792500 | 4.35062200 |
| C | -6.75499700 | -0.01034900 | 1.04180300 |
| C | -6.98513400 | 0.66631400 | 3.73921700 |
| C | -7.24607000 | 1.23300100 | 1.42035400 |
| C | -6.37853000 | -0.91044100 | 2.02925700 |
| C | -6.49197900 | -0.57513100 | 3.36966400 |
| C | -7.36198000 | 1.57135200 | 2.75890800 |
| H | -7.53580800 | 1.94857700 | 0.65610500 |
| H | -5.98164100 | -1.88018600 | 1.74721300 |
| H | -6.19065400 | -1.28786800 | 4.13002300 |
| H | -7.74209600 | 2.54841600 | 3.03756600 |
| H | -7.07065700 | 0.92994500 | 4.78777200 |
| C | 3.93299500 | 3.07534600 | -0.02666100 |
| C | 4.71953200 | 3.39127700 | 2.63348700 |
| C | 3.01274600 | 3.46531300 | 0.93967100 |
| C | 5.24866700 | 2.84439900 | 0.35559300 |
| C | 5.64285800 | 3.00272900 | 1.67542600 |
| C | 3.40324200 | 3.62045200 | 2.26074300 |
| H | 1.98378200 | 3.65636000 | 0.64869900 |
| H | 5.97488800 | 2.53405700 | -0.39046000 |
| H | 6.67352100 | 2.81486300 | 1.95753300 |
| H | 2.67459300 | 3.92484600 | 3.00492700 |
| H | 5.02364400 | 3.51270500 | 3.66760700 |
| C | 3.66049700 | 4.31620100 | -2.17666700 |
| H | 2.94978500 | 5.02568200 | -1.74668400 |
| H | 3.45041600 | 4.22023500 | -3.24351500 |
| H | 4.66716600 | 4.71782400 | -2.05156400 |
| C | -8.00502400 | -1.00144500 | -0.88625300 |
| H | -8.83514600 | -0.32428800 | -0.68443300 |
| H | -7.97852100 | -1.21105300 | -1.95711000 |
| H | -8.19446900 | -1.93454900 | -0.34906800 |
| C | 4.99016900 | -3.73049200 | -0.66915200 |
| H | 4.83548700 | -4.45272900 | -1.47142300 |
| H | 5.91751100 | -3.97866700 | -0.14921000 |
| H | 5.09234800 | -2.73411900 | -1.10428500 |
| O | 0.20116400 | 4.37315600 | -1.07784000 |
| O | -1.29032000 | 2.88385800 | -1.80285800 |
| C | -0.96996400 | 4.00638800 | -1.33922700 |
| C | -2.10143300 | 4.98115900 | -1.06051500 |
| H | -2.79976100 | 4.99231000 | -1.89776300 |
| H | -2.65116100 | 4.64096000 | -0.18019700 |
| H | -1.72286600 | 5.98495100 | -0.87484400 |

Urea 4:CH₃COO⁻ (conformación b)

PBE/6-311G(d,p)

| | |
|--|--------------|
| Zero-point correction= | 0.706536 |
| (Hartree/Particle) | |
| Thermal correction to Energy= | 0.751473 |
| Thermal correction to Enthalpy= | 0.752417 |
| Thermal correction to Gibbs Free Energy= | 0.617829 |
| Sum of electronic and zero-point Energies= | -2060.566219 |
| Sum of electronic and thermal Energies= | -2060.521283 |
| Sum of electronic and thermal Enthalpies= | -2060.520338 |

Sum of electronic and thermal Free Energies= -2060.654926

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | -1.91455700 | 1.40660500 | -1.94969600 |
| C | -0.87799500 | 1.20413300 | -1.73332400 |
| C | 1.84479100 | 0.67118700 | -1.34568200 |
| C | 0.01017400 | 2.23075400 | -1.42153400 |
| C | -0.39579200 | -0.09622800 | -1.78867400 |
| C | 0.95823100 | -0.36835700 | -1.60598700 |
| C | 1.35555700 | 1.97723800 | -1.23182000 |
| H | 1.33215300 | -1.38059100 | -1.66440300 |
| H | 2.04260900 | 2.77998000 | -0.98554700 |
| N | -0.44023600 | 3.56391900 | -1.34083600 |
| H | 0.22481200 | 4.28446900 | -1.57544700 |
| N | -1.22107200 | -1.19488900 | -2.06919800 |
| H | -0.72930200 | -2.06186100 | -2.22001100 |
| N | 3.21061600 | 0.50806800 | -1.15509100 |
| H | 3.73592400 | 1.38338500 | -0.97541600 |
| C | -1.54898500 | 4.07390100 | -0.69559500 |
| C | 3.92619900 | -0.66862900 | -1.14852800 |
| C | -2.58975500 | -1.26786700 | -1.93915800 |
| N | -2.36537500 | 3.19430300 | -0.07253600 |
| H | -2.09450100 | 2.22639000 | -0.00192700 |
| N | -3.09868500 | -2.50803300 | -2.16527900 |
| H | -2.48806200 | -3.27473800 | -2.39721400 |
| N | 5.24451600 | -0.47859900 | -0.88858800 |
| H | 5.55893000 | 0.42807700 | -0.50733900 |
| O | -1.75252000 | 5.28272300 | -0.69733000 |
| O | 3.44033100 | -1.77408600 | -1.37370300 |
| O | -3.30132300 | -0.31436000 | -1.65648100 |
| C | -3.55332000 | 3.64571500 | 0.63979400 |
| H | -3.28538600 | 4.55767800 | 1.17836400 |
| C | 6.12238700 | -1.61288300 | -0.69823800 |
| H | 5.80599100 | -2.38994200 | -1.39679900 |
| C | -4.51632200 | -2.77481400 | -2.03641900 |
| H | -5.04372900 | -1.90136800 | -2.42593900 |
| C | -3.96891700 | 2.59668700 | 1.64583300 |
| C | -4.79432500 | 0.67994600 | 3.49717400 |
| C | -4.18258000 | 1.27868700 | 1.25141000 |
| C | -4.17451500 | 2.94100900 | 2.97490000 |
| C | -4.58781500 | 1.99019400 | 3.89633300 |
| C | -4.58777000 | 0.32605400 | 2.17185400 |
| H | -4.02817700 | 0.97944100 | 0.21811000 |
| H | -4.00802400 | 3.96520500 | 3.29417700 |
| H | -4.74395800 | 2.27542300 | 4.93121100 |
| H | -4.74633700 | -0.69825900 | 1.84981700 |
| H | -5.11400100 | -0.06584900 | 4.21702300 |
| C | 6.03858700 | -2.18845200 | 0.70450700 |
| C | 5.96186900 | -3.25290700 | 3.28335800 |
| C | 6.03060300 | -3.56227700 | 0.90284500 |
| C | 6.00742600 | -1.34935900 | 1.81380400 |
| C | 5.96934300 | -1.87823900 | 3.09367200 |
| C | 5.99285100 | -4.09450700 | 2.18347800 |
| H | 6.04825500 | -4.22582600 | 0.04299100 |
| H | 6.00989300 | -0.27241400 | 1.66757900 |
| H | 5.94390300 | -1.21321500 | 3.95073700 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | 5.98175800 | -5.17066600 | 2.32108200 |
| H | 5.92883800 | -3.66548300 | 4.28600800 |
| C | -4.95772900 | -2.97813300 | -0.59745700 |
| C | -5.85761800 | -3.45107600 | 2.00254100 |
| C | -4.09762800 | -3.48783600 | 0.36514000 |
| C | -6.27254600 | -2.70032900 | -0.24083100 |
| C | -6.72185200 | -2.93530300 | 1.04814400 |
| C | -4.54362000 | -3.72348200 | 1.65709400 |
| H | -3.06517500 | -3.69696200 | 0.10558900 |
| H | -6.95342800 | -2.29214500 | -0.98253700 |
| H | -7.75003400 | -2.70987000 | 1.31044200 |
| H | -3.85839700 | -4.12124100 | 2.39815300 |
| H | -6.20627800 | -3.63409100 | 3.01310400 |
| C | -4.87078800 | -3.98964700 | -2.88401000 |
| H | -4.34257000 | -4.87686800 | -2.52486400 |
| H | -4.60335600 | -3.81949600 | -3.92832700 |
| H | -5.94067100 | -4.19029500 | -2.82611700 |
| C | 7.55167600 | -1.19539600 | -1.02215600 |
| H | 8.23740700 | -2.03198900 | -0.87983800 |
| H | 7.62230600 | -0.85493100 | -2.05688300 |
| H | 7.86451000 | -0.37810100 | -0.36803700 |
| C | -4.68678200 | 3.97156600 | -0.32704900 |
| H | -4.36312400 | 4.74028000 | -1.02942900 |
| H | -5.55746200 | 4.34073500 | 0.21843700 |
| H | -4.98026200 | 3.08120200 | -0.88707100 |
| O | 4.44328700 | 2.95180900 | -0.60695800 |
| O | 6.15596300 | 1.89148100 | 0.34683100 |
| C | 5.47698000 | 2.91884900 | 0.10641700 |
| C | 5.91715500 | 4.22575900 | 0.74353600 |
| H | 5.78504400 | 5.05139900 | 0.04435600 |
| H | 5.28373900 | 4.42304500 | 1.61149400 |
| H | 6.95343800 | 4.17322900 | 1.07377100 |

Urea **4**:CH₃COO⁻ (conformación **c**)

PBE/6-311G(d,p)

| | |
|--|--------------|
| Zero-point correction= | 0.706330 |
| (Hartree/Particle) | |
| Thermal correction to Energy= | 0.751115 |
| Thermal correction to Enthalpy= | 0.752059 |
| Thermal correction to Gibbs Free Energy= | 0.619058 |
| Sum of electronic and zero-point Energies= | -2060.562718 |
| Sum of electronic and thermal Energies= | -2060.517934 |
| Sum of electronic and thermal Enthalpies= | -2060.516990 |
| Sum of electronic and thermal Free Energies= | -2060.649991 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | -0.74900700 | -4.89970900 | -0.97860900 |
| C | -0.60856700 | -3.85034200 | -1.21173100 |
| C | -0.24198700 | -1.12795500 | -1.71373400 |
| C | -1.70382400 | -2.99690900 | -1.28594400 |
| C | 0.66403600 | -3.33847700 | -1.41648600 |
| C | 0.85331900 | -1.98798800 | -1.68943400 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| C | -1.52953500 | -1.64594800 | -1.53309600 |
| H | 1.83340900 | -1.59547200 | -1.90996200 |
| H | -2.37956200 | -0.97803800 | -1.62033500 |
| N | -2.99458900 | -3.54212100 | -1.12024000 |
| H | -3.13697000 | -4.48159500 | -1.45784500 |
| N | 1.75982100 | -4.22019400 | -1.36948600 |
| H | 1.58567200 | -5.18171400 | -1.61817600 |
| N | -0.14945200 | 0.23336600 | -1.96041500 |
| H | -1.05880700 | 0.72331400 | -2.07486400 |
| C | -3.98692400 | -3.15681600 | -0.24144800 |
| C | 0.99273000 | 1.00355800 | -1.97005700 |
| C | 2.98555100 | -4.05848100 | -0.75054900 |
| N | -3.76600300 | -2.03980800 | 0.49212600 |
| H | -2.84820000 | -1.62271100 | 0.48322600 |
| N | 3.20499700 | -2.88758100 | -0.11262500 |
| H | 2.44421600 | -2.23784300 | 0.00455000 |
| N | 0.73719800 | 2.31966600 | -2.15895100 |
| H | -0.23279700 | 2.66718200 | -2.08011500 |
| O | -5.01375900 | -3.81891400 | -0.15563900 |
| O | 2.12993200 | 0.55213200 | -1.83872000 |
| O | 3.81073400 | -4.96289000 | -0.78887600 |
| C | -4.70355300 | -1.64641200 | 1.53483200 |
| H | -5.69529900 | -1.89405100 | 1.15466400 |
| C | 1.80168300 | 3.29577700 | -2.09308200 |
| H | 2.69853700 | 2.82592500 | -2.50132300 |
| C | 4.45778400 | -2.62274100 | 0.58227700 |
| H | 4.72704500 | -3.52340600 | 1.13986000 |
| C | -4.63924700 | -0.15264700 | 1.76299400 |
| C | -4.55228000 | 2.59729200 | 2.23758900 |
| C | -5.77770700 | 0.62797400 | 1.61457600 |
| C | -3.45406900 | 0.46244200 | 2.15503900 |
| C | -3.40804700 | 1.82734600 | 2.38435600 |
| C | -5.73826400 | 1.99349100 | 1.85432800 |
| H | -6.70913100 | 0.16091900 | 1.30996300 |
| H | -2.55148000 | -0.12617000 | 2.29243000 |
| H | -2.47490100 | 2.29164900 | 2.68445200 |
| H | -6.63830900 | 2.58732000 | 1.73645100 |
| H | -4.51766400 | 3.66552900 | 2.42138300 |
| C | 2.11577300 | 3.73792800 | -0.67402900 |
| C | 2.70308200 | 4.65918200 | 1.89534800 |
| C | 3.41818600 | 4.06739900 | -0.31970200 |
| C | 1.10844600 | 3.87377600 | 0.27437200 |
| C | 1.40055900 | 4.33008800 | 1.55046200 |
| C | 3.71276300 | 4.52684700 | 0.95477600 |
| H | 4.21417400 | 3.96022000 | -1.05129100 |
| H | 0.08602100 | 3.62519400 | 0.00490900 |
| H | 0.60451000 | 4.43134300 | 2.28087200 |
| H | 4.73596100 | 4.77568200 | 1.21607300 |
| H | 2.93046500 | 5.01525100 | 2.89440300 |
| C | 4.25122900 | -1.49021300 | 1.56239800 |
| C | 3.92042600 | 0.61387900 | 3.36326000 |
| C | 4.63732500 | -1.62891000 | 2.88853400 |
| C | 3.69770800 | -0.28264100 | 1.14447400 |
| C | 3.52828900 | 0.76003600 | 2.04070200 |
| C | 4.47698200 | -0.58254000 | 3.78480300 |
| H | 5.06684100 | -2.56735500 | 3.22537900 |
| H | 3.38671000 | -0.14409700 | 0.11169700 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | 3.09252500 | 1.69430600 | 1.70105800 |
| H | 4.78381900 | -0.70653400 | 4.81784200 |
| H | 3.79020300 | 1.43181400 | 4.06371300 |
| C | 5.57947900 | -2.30806700 | -0.40183700 |
| H | 5.34342600 | -1.40879900 | -0.97460200 |
| H | 5.71256300 | -3.14194800 | -1.09137800 |
| H | 6.51696600 | -2.14292700 | 0.13262400 |
| C | 1.42670600 | 4.49728600 | -2.95321000 |
| H | 2.20883800 | 5.25684200 | -2.91443400 |
| H | 1.28541300 | 4.19073700 | -3.99125000 |
| H | 0.49544500 | 4.94163300 | -2.59442900 |
| C | -4.47040300 | -2.42866000 | 2.82321600 |
| H | -4.56991800 | -3.49767500 | 2.62964000 |
| H | -5.20121100 | -2.14246200 | 3.58196700 |
| H | -3.47069400 | -2.23689300 | 3.21909000 |
| O | -1.84282900 | 3.38255300 | -1.76720500 |
| O | -2.66671000 | 1.35875700 | -2.20627800 |
| C | -2.79208800 | 2.57967300 | -1.93279000 |
| C | -4.20923000 | 3.10288700 | -1.78278700 |
| H | -4.64876200 | 2.67497900 | -0.87955100 |
| H | -4.22550000 | 4.18900600 | -1.70855800 |
| H | -4.81527400 | 2.77746100 | -2.62916300 |

Urea 4: CH_3COO^- (Conformación ZE, ZE, ZE)

PBE/6-311G(d,p)

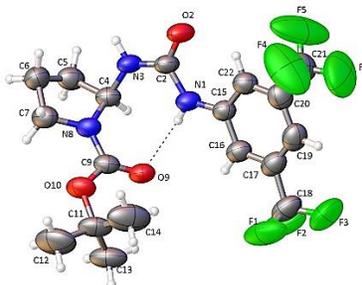
| | |
|--|--------------|
| Zero-point correction= | 0.706733 |
| (Hartree/Particle) | |
| Thermal correction to Energy= | 0.749287 |
| Thermal correction to Enthalpy= | 0.750231 |
| Thermal correction to Gibbs free energy= | 0.626284 |
| Sum of electronic and zero-point Energies= | -2060.554230 |
| Sum of electronic and thermal Energies= | -2060.511677 |
| Sum of electronic and thermal Enthalpies= | -2060.510733 |
| Sum of electronic and thermal Free Energies= | -2060.634679 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| H | 2.13060100 | 1.98516500 | -2.46071100 |
| C | 1.51776300 | 1.10037100 | -2.58656000 |
| C | -0.04401100 | -1.15358800 | -2.89815800 |
| C | 0.13796800 | 1.22226800 | -2.64809600 |
| C | 2.11712200 | -0.14927400 | -2.66846400 |
| C | 1.33442400 | -1.28282000 | -2.82093400 |
| C | -0.64538900 | 0.08751000 | -2.82840800 |
| H | 1.79341900 | -2.26405300 | -2.85769900 |
| H | -1.72230600 | 0.15630200 | -2.90107500 |
| N | -0.42068200 | 2.50911200 | -2.58559800 |
| H | 0.09148700 | 3.25506700 | -3.02963400 |
| N | 3.51972600 | -0.27786200 | -2.61521900 |
| H | 3.96356100 | -0.88741300 | -3.28340100 |
| N | -0.86362800 | -2.31279400 | -3.02200600 |
| H | -0.87715800 | -2.77985500 | -3.91581800 |
| C | -1.65352600 | 2.91630900 | -2.11275300 |
| C | -1.12766700 | -3.17260900 | -1.97477200 |
| C | 4.39616300 | 0.25153100 | -1.68988500 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| N | -2.28919200 | 2.07160500 | -1.27163400 |
| H | -1.76926800 | 1.32579700 | -0.80075900 |
| N | 3.84876800 | 0.84422000 | -0.60324100 |
| H | 2.88092000 | 0.65119500 | -0.33946400 |
| N | -0.92001300 | -2.68770600 | -0.72819200 |
| H | -0.75404800 | -1.69166900 | -0.55137000 |
| O | -2.09615900 | 4.00891000 | -2.45550400 |
| O | -1.52753500 | -4.31144700 | -2.20083300 |
| O | 5.60438500 | 0.17215400 | -1.88338100 |
| C | -3.63083900 | 2.36311400 | -0.78931600 |
| H | -4.00430900 | 3.15957200 | -1.43543600 |
| C | -1.17048600 | -3.54261900 | 0.41858200 |
| H | -0.95948800 | -4.56286500 | 0.09417000 |
| C | 4.71384700 | 1.39267900 | 0.42718400 |
| H | 5.57738100 | 1.82247000 | -0.08352600 |
| C | -3.58910700 | 2.92086800 | 0.62430900 |
| C | -3.41951400 | 4.02170900 | 3.18776600 |
| C | -4.08523500 | 2.23531300 | 1.72279800 |
| C | -3.00922500 | 4.17231000 | 0.82595200 |
| C | -2.92446500 | 4.71922000 | 2.09344100 |
| C | -4.00050900 | 2.78095200 | 2.99767800 |
| H | -4.54669100 | 1.26306100 | 1.59551400 |
| H | -2.62333000 | 4.71297500 | -0.03293700 |
| H | -2.47226200 | 5.69582000 | 2.23078900 |
| H | -4.39257000 | 2.22836700 | 3.84498400 |
| H | -3.35426400 | 4.44834900 | 4.18289700 |
| C | -2.61545000 | -3.49909600 | 0.87752200 |
| C | -5.25438300 | -3.42544300 | 1.78048600 |
| C | -3.21724600 | -2.28544300 | 1.19749300 |
| C | -3.34946400 | -4.66873200 | 1.01222700 |
| C | -4.66221700 | -4.63563300 | 1.46190300 |
| C | -4.52698800 | -2.25051400 | 1.64590400 |
| H | -2.64614700 | -1.36624600 | 1.08820700 |
| H | -2.88969300 | -5.61901800 | 0.75760300 |
| H | -5.22338300 | -5.55907300 | 1.55927600 |
| H | -4.98829400 | -1.30089400 | 1.89627000 |
| H | -6.28036600 | -3.39464100 | 2.13129300 |
| C | 5.22540700 | 0.33389000 | 1.38678800 |
| C | 6.16003700 | -1.57378100 | 3.19561400 |
| C | 6.57902400 | 0.23911300 | 1.67745500 |
| C | 4.33929300 | -0.53785700 | 2.01270600 |
| C | 4.80454900 | -1.48545100 | 2.90950300 |
| C | 7.04674600 | -0.70768000 | 2.57787200 |
| H | 7.27826100 | 0.91106400 | 1.18855700 |
| H | 3.27795600 | -0.46446600 | 1.78991700 |
| H | 4.10483600 | -2.16111500 | 3.39069100 |
| H | 8.10849800 | -0.77115700 | 2.79207300 |
| H | 6.52257900 | -2.31751300 | 3.89721700 |
| C | 3.96411000 | 2.48963000 | 1.17058200 |
| H | 3.04874200 | 2.08162800 | 1.60335200 |
| H | 3.69359200 | 3.29578900 | 0.48573000 |
| H | 4.58208400 | 2.90104200 | 1.97001200 |
| C | -0.22321900 | -3.17474100 | 1.55208100 |
| H | -0.38299500 | -3.83473700 | 2.40628400 |
| H | -0.39158800 | -2.14502900 | 1.87220700 |
| H | 0.81385800 | -3.26816600 | 1.22498300 |
| C | -4.51630800 | 1.14049000 | -0.96361400 |

| | | | |
|---|-------------|------------|-------------|
| H | -4.12642200 | 0.28011600 | -0.41579700 |
| H | -4.56133300 | 0.87257500 | -2.01992200 |
| H | -5.53176400 | 1.33949700 | -0.61623500 |
| O | -0.83913200 | 0.06194200 | 0.34215200 |
| C | 0.13621600 | 0.56774000 | 0.96740000 |
| O | 1.33996800 | 0.30254300 | 0.76521500 |
| C | -0.20961900 | 1.55080500 | 2.07518200 |
| H | -0.96704100 | 2.25965800 | 1.73797500 |
| H | -0.63915400 | 0.99541100 | 2.91240800 |
| H | 0.67221500 | 2.08491100 | 2.42660800 |

5.3 Tablas de datos cristalográficos

Tabla 14. Datos cristalográficos y refinamiento estructural de la urea **90c**.

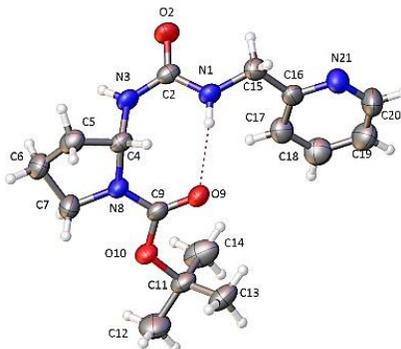
| | | |
|--|--|------------|
| Fórmula empírica | C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ F ₆ | |
| Peso Molecular | 441.38 | |
| Temperatura/K | 293(2) | |
| Sistema cristalino | Triclínico | |
| Grupo espacial | P-1 | |
| Parámetros de la celda unitaria | a/Å | 6.4099(3) |
| | b/Å | 11.6716(5) |
| | c/Å | 14.2709(6) |
| | α/° | 90.303(4) |
| | β/° | 92.999(4) |
| | γ/° | 92.047(4) |
| Volumen/Å ³ | 1065.48(8) | |
| Z | 2 | |
| Densidad calculada (ρ _{calc} /cm ³) | 1.376 | |
| Coefficiente de absorción (μ/mm ⁻¹) | 1.136 | |
| F(000) | 456.0 | |
| Tamaño del cristal/mm ³ | 0.5052 × 0.1683 × 0.1012 | |
| Radiación | CuKα (λ = 1.54184) | |
| Rango 2θ para la colección de datos/° | 6.2 to 134.14 | |
| Intervalos de índice | -7 ≤ h ≤ 7, -13 ≤ k ≤ 13, -16 ≤ l ≤ 17 | |
| Reflexiones colectadas | 14098 | |
| Reflexiones independientes | 3710 [R _{int} = 0.0364, R _{sigma} = 0.0235] | |
| Datos/retención/parámetros | 3710/0/274 | |
| Bondad de ajuste F ² | 1.107 | |
| Índices finales R [I ≥ 2σ (I)] | R ₁ = 0.0700, wR ₂ = 0.2147 | |
| Índices finales R [todos los datos] | R ₁ = 0.0843, wR ₂ = 0.2327 | |
| Mayor diff. pico / hueco/ e Å ⁻³ | 0.58/-0.32 | |

Tabla15. Distancias de enlace para la urea 90c.

| Átomo | Átomo | Distancia/Å | Átomo | Átomo | Distancia/Å |
|-------|-------|-------------|-------|-------|-------------|
| F1 | C18 | 1.287(4) | N8 | C9 | 1.351(3) |
| F2 | C18 | 1.298(5) | C4 | C5 | 1.518(4) |
| F3 | C18 | 1.328(5) | C5 | C6 | 1.511(5) |
| F4 | C21 | 1.268(6) | C6 | C7 | 1.519(4) |
| F5 | C21 | 1.284(5) | C11 | C12 | 1.520(6) |
| F6 | C21 | 1.252(5) | C11 | C13 | 1.499(5) |
| O2 | C2 | 1.236(3) | C11 | C14 | 1.507(6) |
| O9 | C9 | 1.220(3) | C15 | C16 | 1.397(4) |
| O10 | C9 | 1.332(3) | C15 | C22 | 1.390(4) |
| O10 | C11 | 1.476(4) | C16 | C17 | 1.382(4) |
| N1 | C2 | 1.365(3) | C17 | C18 | 1.498(5) |
| N1 | C15 | 1.389(3) | C17 | C19 | 1.374(5) |
| N3 | C2 | 1.345(4) | C19 | C20 | 1.389(5) |
| N3 | C4 | 1.452(3) | C20 | C21 | 1.466(5) |
| N8 | C4 | 1.467(3) | C20 | C22 | 1.386(4) |
| N8 | C7 | 1.472(4) | | | |

Tabla 16. Ángulos de enlace para la urea 90c.

| Átomo | Átomo | Átomo | Ángulo/° | Átomo | Átomo | Átomo | Ángulo/° |
|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|----------|
| C9 | O10 | C11 | 121.3(3) | N1 | C15 | C16 | 116.8(2) |
| C2 | N1 | C15 | 127.2(2) | N1 | C15 | C22 | 124.6(2) |
| C2 | N3 | C4 | 129.2(2) | C22 | C15 | C16 | 118.5(3) |
| C4 | N8 | C7 | 111.9(2) | C17 | C16 | C15 | 120.6(3) |
| C9 | N8 | C4 | 122.4(2) | C16 | C17 | C18 | 117.8(3) |
| C9 | N8 | C7 | 124.6(2) | C19 | C17 | C16 | 121.1(3) |
| O2 | C2 | N1 | 122.2(3) | C19 | C17 | C18 | 121.0(3) |
| O2 | C2 | N3 | 121.0(2) | F1 | C18 | F2 | 107.7(4) |
| N3 | C2 | N1 | 116.8(2) | F1 | C18 | F3 | 105.9(3) |
| N3 | C4 | N8 | 112.9(2) | F1 | C18 | C17 | 113.0(3) |
| N3 | C4 | C5 | 108.9(2) | F2 | C18 | F3 | 103.4(3) |
| N8 | C4 | C5 | 101.7(2) | F2 | C18 | C17 | 113.8(3) |
| C6 | C5 | C4 | 104.2(2) | F3 | C18 | C17 | 112.3(4) |
| C5 | C6 | C7 | 104.7(3) | C17 | C19 | C20 | 118.5(3) |
| N8 | C7 | C6 | 104.0(2) | C19 | C20 | C21 | 119.9(3) |
| O9 | C9 | O10 | 126.0(2) | C22 | C20 | C19 | 121.3(3) |
| O9 | C9 | N8 | 123.5(2) | C22 | C20 | C21 | 118.9(3) |
| O10 | C9 | N8 | 110.5(3) | F4 | C21 | F5 | 101.4(4) |
| O10 | C11 | C12 | 101.2(3) | F4 | C21 | C20 | 113.2(4) |
| O10 | C11 | C13 | 111.0(3) | F5 | C21 | C20 | 115.8(4) |
| O10 | C11 | C14 | 109.6(3) | F6 | C21 | F4 | 106.0(5) |
| C13 | C11 | C12 | 110.6(3) | F6 | C21 | F5 | 103.7(5) |
| C13 | C11 | C14 | 113.0(4) | F6 | C21 | C20 | 115.3(4) |
| C14 | C11 | C12 | 111.0(4) | C20 | C22 | C15 | 120.0(3) |

Tabla 17. Datos cristalográficos y refinamiento estructural de la urea **90d**.

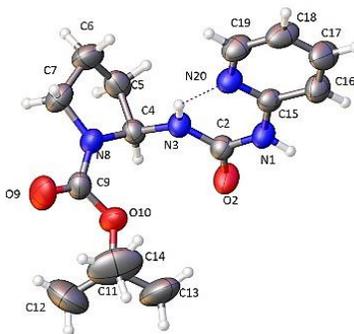
| | | |
|--|---|------------|
| Fórmula empírica | C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₃ | |
| Peso molecular | 320.39 | |
| Temperatura/K | 293(2) | |
| Sistema cristalino | Triclínico | |
| Grupo espacial | P-1 | |
| Parámetros de la celda unitaria | a/Å | 9.4940(5) |
| | b/Å | 9.8149(5) |
| | c/Å | 11.5904(5) |
| | α/° | 114.984(5) |
| | β/° | 91.626(4) |
| | γ/° | 115.374(5) |
| Volumen/Å ³ | 855.12(7) | |
| Z | 2 | |
| Densidad calculada (ρ _{calc} /cm ³) | 1.244 | |
| Coefficiente de absorción (μ/mm ⁻¹) | 0.715 | |
| F(000) | 344.0 | |
| Tamaño del cristal/mm ³ | 0.2563 × 0.1456 × 0.0879 | |
| Radiación | CuKα (λ = 1.54184) | |
| Rango 2θ para la colección de datos/° | 8.7 to 147.24 | |
| Intervalos de índice | -11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 11, -14 ≤ l ≤ 14 | |
| Reflexiones colectadas | 15988 | |
| Reflexiones independientes | 3408 [R _{int} = 0.0266, R _{sigma} = 0.0178] | |
| Datos/retención/parámetros | 3408/0/211 | |
| Bondad de ajuste F ² | 1.025 | |
| Índices finales R [I ≥ 2σ (I)] | R ₁ = 0.0460, wR ₂ = 0.1199 | |
| Índices finales R [todos los datos] | R ₁ = 0.0577, wR ₂ = 0.1319 | |
| Mayor diff. pico / hueco / e Å ⁻³ | 0.19/-0.27 | |

Tabla 18. Distancia de enlace para la urea 90d.

| Átomo | Átomo | Distancia/Å | Átomo | Átomo | Distancia/Å |
|-------|-------|-------------|-------|-------|-------------|
| O2 | C2 | 1.2402(18) | N21 | C20 | 1.341(3) |
| O9 | C9 | 1.2200(18) | C4 | C5 | 1.530(2) |
| O10 | C9 | 1.3450(18) | C5 | C6 | 1.517(3) |
| O10 | C11 | 1.4785(18) | C6 | C7 | 1.514(2) |
| N1 | C2 | 1.3444(19) | C11 | C12 | 1.517(3) |
| N1 | C15 | 1.446(2) | C11 | C13 | 1.505(3) |
| N3 | C2 | 1.358(2) | C11 | C14 | 1.511(3) |
| N3 | C4 | 1.4506(19) | C15 | C16 | 1.508(2) |
| N8 | C4 | 1.4665(19) | C16 | C17 | 1.376(2) |
| N8 | C7 | 1.467(2) | C17 | C18 | 1.380(3) |
| N8 | C9 | 1.3417(19) | C18 | C19 | 1.367(3) |
| N21 | C16 | 1.333(2) | C19 | C20 | 1.361(3) |

Tabla 19. Ángulos de enlace para la urea 90d.

| Átomo | Átomo | Átomo | Ángulo/° | Átomo | Átomo | Átomo | Ángulo/° |
|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|------------|
| C9 | O10 | C11 | 120.45(12) | O9 | C9 | N8 | 124.01(13) |
| C2 | N1 | C15 | 123.00(13) | N8 | C9 | O10 | 111.07(13) |
| C2 | N3 | C4 | 127.51(13) | O10 | C11 | C12 | 101.43(14) |
| C4 | N8 | C7 | 113.12(12) | O10 | C11 | C13 | 109.05(13) |
| C9 | N8 | C4 | 121.86(12) | O10 | C11 | C14 | 110.98(13) |
| C9 | N8 | C7 | 124.63(13) | C13 | C11 | C12 | 111.34(18) |
| C16 | N21 | C20 | 116.83(17) | C13 | C11 | C14 | 113.36(18) |
| O2 | C2 | N1 | 121.97(14) | C14 | C11 | C12 | 110.05(16) |
| O2 | C2 | N3 | 120.43(14) | N1 | C15 | C16 | 114.45(13) |
| N1 | C2 | N3 | 117.60(13) | N21 | C16 | C15 | 114.74(14) |
| N3 | C4 | N8 | 114.00(12) | N21 | C16 | C17 | 122.23(16) |
| N3 | C4 | C5 | 111.20(12) | C17 | C16 | C15 | 123.03(14) |
| N8 | C4 | C5 | 101.24(12) | C16 | C17 | C18 | 119.44(16) |
| C6 | C5 | C4 | 104.18(13) | C19 | C18 | C17 | 118.93(18) |
| C7 | C6 | C5 | 103.19(14) | C20 | C19 | C18 | 117.95(19) |
| N8 | C7 | C6 | 103.29(13) | N21 | C20 | C19 | 124.60(19) |
| O9 | C9 | O10 | 124.91(13) | | | | |

Tabla 20. Datos cristalográficos y refinamiento estructural de la urea **90e**.

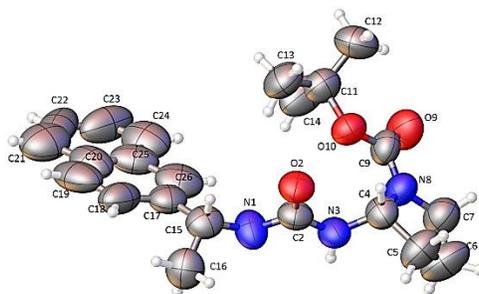
| | | |
|--|---|------------|
| Fórmula empírica | C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₃ | |
| Peso molecular | 306.37 | |
| Temperatura/K | 293(2) | |
| Sistema cristalino | Monoclínico | |
| Grupo espacial | P2 ₁ /c | |
| Parámetros de la celda unitaria | a/Å | 9.2259(2) |
| | b/Å | 9.5717(2) |
| | c/Å | 18.9915(4) |
| | α/° | 90.00 |
| | β/° | 98.364(2) |
| | γ/° | 90.00 |
| | Volumen/Å ³ | 1659.25(7) |
| Z | 4 | |
| Densidad calculada (ρ _{calc} /cm ³) | 1.226 | |
| Coefficiente de absorción (μ/mm ⁻¹) | 0.715 | |
| F(000) | 656.0 | |
| Tamaño del cristal/mm ³ | 0.2128 × 0.1657 × 0.126 | |
| Radiación | CuKα (λ = 1.54184) | |
| Rango 2θ para la colección de datos/° | 9.42 to 156.74 | |
| Intervalos de índice | -11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -24 ≤ l ≤ 23 | |
| Reflexiones colectadas | 45429 | |
| Reflexiones independientes | 3509 [R _{int} = 0.0355, R _{sigma} = 0.0112] | |
| Datos/retención/parámetros | 3509/0/202 | |
| Bondad de ajuste F ² | 1.054 | |
| Índices finales R [I ≥ 2σ (I)] | R ₁ = 0.0425, wR ₂ = 0.1187 | |
| Índices finales R [todos los datos] | R ₁ = 0.0500, wR ₂ = 0.1282 | |
| Mayor diff. pico / hueco / e Å ⁻³ | 0.12/-0.18 | |

Tabla 21. Distancias de enlace para 90e.

| Átomo | Átomo | Distancia/Å | Átomo | Átomo | Distancia/Å |
|-------|-------|-------------|-------|-------|-------------|
| O2 | C2 | 1.2366(15) | N20 | C19 | 1.3420(17) |
| O9 | C9 | 1.2055(17) | C4 | C5 | 1.5268(18) |
| O10 | C9 | 1.3405(17) | C5 | C6 | 1.509(3) |
| O10 | C11 | 1.4559(17) | C6 | C7 | 1.521(2) |
| N1 | C2 | 1.3815(15) | C11 | C12 | 1.499(3) |
| N1 | C15 | 1.3930(15) | C11 | C13 | 1.512(3) |
| N3 | C2 | 1.3347(16) | C11 | C14 | 1.503(3) |
| N3 | C4 | 1.4539(15) | C15 | C16 | 1.3917(18) |
| N8 | C4 | 1.4546(16) | C16 | C17 | 1.370(2) |
| N8 | C7 | 1.4637(18) | C17 | C18 | 1.377(3) |
| N8 | C9 | 1.3509(18) | C18 | C19 | 1.364(2) |
| N20 | C15 | 1.3233(17) | | | |

Tabla 22. Ángulos de enlace de la urea 90e.

| Átomo | Átomo | Átomo | Ángulo/° | Átomo | Átomo | Átomo | Ángulo/° |
|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|------------|
| C9 | O10 | C11 | 121.77(12) | O9 | C9 | O10 | 126.18(14) |
| C2 | N1 | C15 | 130.32(11) | O9 | C9 | N8 | 123.61(14) |
| C2 | N3 | C4 | 122.84(10) | O10 | C9 | N8 | 110.21(11) |
| C4 | N8 | C7 | 113.11(11) | O10 | C11 | C12 | 109.72(18) |
| C9 | N8 | C4 | 124.95(11) | O10 | C11 | C13 | 102.29(14) |
| C9 | N8 | C7 | 121.57(12) | O10 | C11 | C14 | 108.72(17) |
| C15 | N20 | C19 | 117.42(12) | C12 | C11 | C13 | 111.0(2) |
| O2 | C2 | N1 | 118.58(11) | C12 | C11 | C14 | 112.8(3) |
| O2 | C2 | N3 | 124.09(11) | C14 | C11 | C13 | 111.8(2) |
| N3 | C2 | N1 | 117.32(10) | N20 | C15 | N1 | 119.25(11) |
| N3 | C4 | N8 | 111.32(10) | N20 | C15 | C16 | 122.87(12) |
| N3 | C4 | C5 | 112.65(10) | C16 | C15 | N1 | 117.87(12) |
| N8 | C4 | C5 | 101.80(11) | C17 | C16 | C15 | 118.17(14) |
| C6 | C5 | C4 | 103.60(12) | C16 | C17 | C18 | 119.72(14) |
| C5 | C6 | C7 | 103.60(13) | C19 | C18 | C17 | 118.04(14) |
| N8 | C7 | C6 | 102.94(12) | N20 | C19 | C18 | 123.75(15) |

Tabla 23. Datos cristalográficos y refinamiento estructural de la urea **90h**.

| | | |
|---|---|-------------|
| Fórmula empírica | $C_{22}H_{29}N_3O_3$ | |
| Peso molecular | 383.48 | |
| Temperatura/K | 293(2) | |
| Sistema cristalino | Monoclínico | |
| Grupo espacial | $P2_1$ | |
| Parámetros de la celda unitaria | a/Å | 9.4817(5) |
| | b/Å | 19.9413(13) |
| | c/Å | 11.1643(8) |
| | $\alpha/^\circ$ | 90.00 |
| | $\beta/^\circ$ | 90.00 |
| | $\gamma/^\circ$ | 90.00 |
| | Volumen/Å ³ | 2110.9(2) |
| Z | 4 | |
| Densidad calculada ($\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$) | 1.207 | |
| Coefficiente de absorción (μ/mm^{-1}) | 0.650 | |
| F(000) | 824.0 | |
| Tamaño del cristal/ mm^3 | $0.4703 \times 0.3742 \times 0.2007$ | |
| Radiación | CuK α ($\lambda = 1.54184$) | |
| Rango 2 θ para la colección de datos/ $^\circ$ | 7.92 to 148.96 | |
| Intervalos de índice | $-11 \leq h \leq 11, -24 \leq k \leq 24, -13 \leq l \leq 13$ | |
| Reflexiones colectadas | 21891 | |
| Reflexiones independientes | 8435 [$R_{\text{int}} = 0.0718, R_{\text{sigma}} = 0.0745$] | |
| Datos/retención/parámetros | 8435/1/513 | |
| Bondad de ajuste F^2 | 0.946 | |
| Índices finales R [$I \geq 2\sigma(I)$] | $R_1 = 0.0826, wR_2 = 0.2158$ | |
| Índices finales R [todos los datos] | $R_1 = 0.1809, wR_2 = 0.2942$ | |
| Mayor diff. pico / hueco/ e Å ⁻³ | 0.31/-0.19 | |
| Parámetro de Flack | 0.6(5) | |

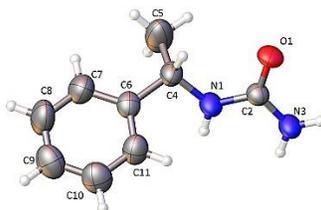
Tabla 24. Distancias de enlace para la urea 90h.

| Átomo | Átomo | Distancia/Å | Átomo | Átomo | Distancia/Å |
|-------|-------|-------------|-------|-------|-------------|
| O5 | C2 | 1.241(7) | O35 | C34 | 1.341(8) |
| O9 | C9 | 1.206(9) | O35 | C36 | 1.475(10) |
| O10 | C9 | 1.342(8) | O53 | C27 | 1.247(7) |
| O10 | C11 | 1.481(9) | O54 | C34 | 1.216(9) |
| N1 | C2 | 1.339(9) | N26 | C27 | 1.374(9) |
| N1 | C15 | 1.455(9) | N26 | C41 | 1.435(9) |
| N3 | C2 | 1.378(9) | N28 | C27 | 1.328(9) |
| N3 | C4 | 1.411(9) | N28 | C29 | 1.443(9) |
| N8 | C4 | 1.429(9) | C29 | C30 | 1.524(11) |
| N8 | C7 | 1.452(9) | C29 | C33 | 1.416(9) |
| N8 | C9 | 1.365(10) | C30 | C31 | 1.464(12) |
| C1 | C18 | 1.554(13) | C31 | C32 | 1.518(13) |
| C1 | C20 | 1.353(13) | C32 | C33 | 1.474(11) |
| C1 | C24 | 1.350(12) | C33 | C34 | 1.325(11) |
| C4 | C5 | 1.504(10) | C36 | C37 | 1.536(12) |
| C5 | C6 | 1.464(12) | C36 | C38 | 1.509(12) |
| C6 | C7 | 1.515(13) | C36 | C39 | 1.552(12) |
| C11 | C12 | 1.536(11) | C41 | C42 | 1.527(11) |
| C11 | C13 | 1.476(11) | C41 | C43 | 1.511(12) |
| C11 | C14 | 1.509(11) | C43 | C44 | 1.408(13) |
| C15 | C16 | 1.523(11) | C43 | C52 | 1.350(12) |
| C15 | C17 | 1.536(12) | C44 | C45 | 1.488(17) |
| C17 | C18 | 1.318(11) | C45 | C46 | 1.297(15) |
| C17 | C19 | 1.414(11) | C46 | C47 | 1.545(16) |
| C19 | C25 | 1.410(15) | C46 | C51 | 1.309(14) |
| C20 | C21 | 1.465(19) | C47 | C48 | 1.313(17) |
| C21 | C22 | 1.399(17) | C48 | C49 | 1.385(19) |
| C22 | C23 | 1.323(17) | C49 | C50 | 1.333(18) |
| C23 | C24 | 1.633(16) | C50 | C51 | 1.355(15) |
| C24 | C25 | 1.318(14) | C51 | C52 | 1.586(15) |

Tabla 25. Ángulos de enlace para la urea 90h.

| Átomo | Átomo | Átomo | Ángulo/° | Átomo | Átomo | Átomo | Ángulo/° |
|-------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|----------|
| C9 | O10 | C11 | 121.2(6) | C34 | O35 | C36 | 122.7(7) |
| C2 | N1 | C15 | 124.0(6) | C27 | N26 | C41 | 124.7(6) |
| C2 | N3 | C4 | 123.9(6) | C27 | N28 | C29 | 124.5(6) |
| C4 | N8 | C7 | 114.3(6) | O53 | C27 | N26 | 120.9(7) |
| C9 | N8 | C4 | 126.0(6) | O53 | C27 | N28 | 123.4(7) |
| C9 | N8 | C7 | 119.6(6) | N28 | C27 | N26 | 115.7(6) |
| C20 | C1 | C18 | 117.4(12) | N28 | C29 | C30 | 113.6(7) |
| C24 | C1 | C18 | 114.5(9) | C33 | C29 | N28 | 115.1(6) |
| C24 | C1 | C20 | 128.1(12) | C33 | C29 | C30 | 105.1(6) |
| O5 | C2 | N1 | 122.9(6) | C31 | C30 | C29 | 104.0(8) |
| O5 | C2 | N3 | 121.5(7) | C30 | C31 | C32 | 106.9(9) |
| N1 | C2 | N3 | 115.5(6) | C33 | C32 | C31 | 102.9(8) |
| N3 | C4 | N8 | 113.9(6) | C29 | C33 | C32 | 112.1(6) |

| | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----------|-----|-----|-----|-----------|
| N3 | C4 | C5 | 115.2(7) | C34 | C33 | C29 | 128.1(7) |
| N8 | C4 | C5 | 102.0(6) | C34 | C33 | C32 | 119.8(7) |
| C6 | C5 | C4 | 105.4(7) | O54 | C34 | O35 | 124.1(9) |
| C5 | C6 | C7 | 105.1(8) | O54 | C34 | C33 | 124.6(8) |
| N8 | C7 | C6 | 101.6(7) | C33 | C34 | O35 | 111.1(8) |
| O9 | C9 | O10 | 125.1(9) | O35 | C36 | C37 | 101.7(7) |
| O9 | C9 | N8 | 123.9(7) | O35 | C36 | C38 | 110.1(7) |
| O10 | C9 | N8 | 111.0(7) | O35 | C36 | C39 | 107.7(7) |
| O10 | C11 | C12 | 110.3(7) | C37 | C36 | C39 | 112.3(8) |
| O10 | C11 | C14 | 109.1(6) | C38 | C36 | C37 | 113.0(8) |
| C13 | C11 | O10 | 102.9(6) | C38 | C36 | C39 | 111.6(9) |
| C13 | C11 | C12 | 111.5(8) | N26 | C41 | C42 | 110.2(7) |
| C13 | C11 | C14 | 111.2(8) | N26 | C41 | C43 | 112.6(8) |
| C14 | C11 | C12 | 111.6(8) | C43 | C41 | C42 | 112.0(7) |
| N1 | C15 | C16 | 110.3(7) | C44 | C43 | C41 | 115.6(9) |
| N1 | C15 | C17 | 112.3(7) | C52 | C43 | C41 | 124.6(10) |
| C16 | C15 | C17 | 112.1(7) | C52 | C43 | C44 | 119.7(10) |
| C18 | C17 | C15 | 123.9(8) | C43 | C44 | C45 | 123.4(11) |
| C18 | C17 | C19 | 121.4(10) | C46 | C45 | C44 | 113.5(13) |
| C19 | C17 | C15 | 114.8(8) | C45 | C46 | C47 | 111.7(13) |
| C17 | C18 | C1 | 117.4(9) | C45 | C46 | C51 | 129.5(15) |
| C25 | C19 | C17 | 122.6(10) | C51 | C46 | C47 | 118.7(12) |
| C1 | C20 | C21 | 114.9(14) | C48 | C47 | C46 | 113.3(14) |
| C22 | C21 | C20 | 119.6(14) | C47 | C48 | C49 | 122.0(15) |
| C23 | C22 | C21 | 128.9(15) | C50 | C49 | C48 | 125.9(16) |
| C22 | C23 | C24 | 110.7(14) | C49 | C50 | C51 | 113.7(13) |
| C1 | C24 | C23 | 117.6(11) | C46 | C51 | C50 | 126.2(14) |
| C25 | C24 | C1 | 129.4(13) | C46 | C51 | C52 | 117.5(11) |
| C25 | C24 | C23 | 112.8(12) | C50 | C51 | C52 | 116.2(13) |
| C24 | C25 | C19 | 114.5(12) | C43 | C52 | C51 | 116.0(10) |

Tabla 26. Datos cristalográficos y refinamiento estructural de la urea **92**.

| | | |
|--|---|------------|
| Fórmula empírica | C ₉ H ₁₂ N ₂ O | |
| Peso molecular | 164.21 | |
| Temperatura/K | 293(2) | |
| Sistema cristalino | Ortorrómbico | |
| Grupo espacial | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | |
| Parámetros de la celda unitaria | a/Å | 4.6624(5) |
| | b/Å | 6.0419(12) |
| | c/Å | 32.486(5) |
| | α/° | 90.00 |
| | β/° | 90.00 |
| | γ/° | 90.00 |
| Volumen/Å ³ | 915.1(2) | |
| Z | 2 | |
| Densidad calculada (ρ _{calc} /cm ³) | 0.596 | |
| Coefficiente de absorción (μ/mm ⁻¹) | 0.040 | |
| F(000) | 176.0 | |
| Tamaño del cristal/mm ³ | 0.3612 × 0.1372 × 0.129 | |
| Radiación | MoKα (λ = 0.71073) | |
| Rango 2θ para la colección de datos/° | 6.86 to 58.96 | |
| Intervalos de índice | -5 ≤ h ≤ 5, -7 ≤ k ≤ 7, -45 ≤ l ≤ 34 | |
| Reflexiones colectadas | 6375 | |
| Reflexiones iondependientes | 2188 [R _{int} = 0.0792, R _{sigma} = 0.1329] | |
| Datos/retención/parámetros | 2188/0/110 | |
| Bondad de ajuste F ² | 1.019 | |
| Índices finales R [I ≥ 2σ (I)] | R ₁ = 0.0646, wR ₂ = 0.1018 | |
| Índices finales R [todos los datos] | R ₁ = 0.1981, wR ₂ = 0.1485 | |
| Mayor diff. pico / hueco/ e Å ⁻³ | 0.15/-0.17 | |
| Parámetro de Flack | 0(4) | |

Tabla 27. Distancias de enlace para la urea **92**.

| Átomo | Átomo | Distancia/Å | Átomo | Átomo | Distancia/Å |
|-------|-------|-------------|-------|-------|-------------|
| O1 | C2 | 1.250(3) | C6 | C7 | 1.389(5) |
| N1 | C2 | 1.349(4) | C6 | C11 | 1.389(5) |
| N1 | C4 | 1.452(4) | C7 | C8 | 1.395(6) |
| N3 | C2 | 1.341(4) | C8 | C9 | 1.373(6) |
| C4 | C5 | 1.536(6) | C9 | C10 | 1.374(6) |
| C4 | C6 | 1.526(5) | C10 | C11 | 1.394(5) |

Tabla 28. Ángulos de enlace para la urea **92**.

| Átomo | Átomo | Átomo | Ángulo/° | Átomo | Átomo | Átomo | Ángulo/° |
|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|----------|
| C2 | N1 | C4 | 123.9(3) | C7 | C6 | C11 | 116.9(4) |
| O1 | C2 | N1 | 121.4(3) | C11 | C6 | C4 | 120.7(4) |
| O1 | C2 | N3 | 121.8(3) | C6 | C7 | C8 | 121.4(5) |
| N3 | C2 | N1 | 116.8(3) | C9 | C8 | C7 | 120.6(5) |
| N1 | C4 | C5 | 111.1(3) | C8 | C9 | C10 | 119.1(4) |
| N1 | C4 | C6 | 110.2(3) | C9 | C10 | C11 | 120.3(5) |
| C6 | C4 | C5 | 113.7(4) | C6 | C11 | C10 | 121.7(4) |
| C7 | C6 | C4 | 122.4(4) | | | | |