



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO
DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

**TIOUREAS COMO ADITIVOS EN
REACCIONES ALDÓLICAS
ORGANOCATALIZADAS CON (S)-PROLINA
POR MECANOQUÍMICA**

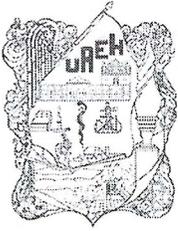
TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN QUÍMICA**

**PRESENTA:
GUSTAVO TEMPLOS ORTIZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
HERACLIO LÓPEZ RUIZ**

Mineral de la Reforma, Hidalgo. 2024



Mineral de la Reforma, Hgo., a 12 de enero de 2024

Número de control: ICBI-D/021/2024
Asunto: Autorización de impresión.

**MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH**

Con fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V, Artículo 51 Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio le comunico que el Jurado asignado al Pasante de la Licenciatura en Química **Gustavo Templos Ortiz**, quien presenta el trabajo de titulación **“Tioureas como aditivos en reacciones aldólicas organocatalizadas con (S)-prolina por mecanoquímica”**, después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

Presidente Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia

Secretario: Dra. Susana Rojas Lima

Vocal: Dr. Heraclio López Ruiz

Suplente: Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

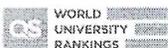
Atentamente
“Amor, Orden y Progreso”

Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
Director del ICBI



OAAS/YCC

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



**“Lo que con mucho trabajo
se adquiere, se ama más”**

Aristóteles

Agradecimientos

A dios por darme la oportunidad de estar en el lugar en donde me encuentro y permitirme terminar está etapa de mi vida.

A mis padres, Pedro y Pilar por todo el apoyo, cariño y paciencia brindando por todos estos años, así como al resto de mi familia , mi tío y mi abuelita Esperanza.

A mis asesores, Dra. Susana Rojas Lima y Dr. Heraclio López Ruiz por permitirme trabajar en su laboratorio; agradezco por todo el apoyo, el conocimiento y la experiencia brindada, así como la infinita paciencia que tuvieron conmigo. Gracias por el esfuerzo realizando para la realización y corrección de esta tesis. Por todas las oportunidades que me brindaron y que no merecía, infinitamente gracias.

A mí comenté Dra. Myriam Meléndez Rodríguez, y Dr. J. Jesús Martin Torres Valencia por todo el tiempo, comentarios y aportes dedicados que ayudaron a mejor está tesis. Así como permitir aprender de sus conocimientos.

A mi tutora la Dra. Ma. Elena Páez Hernández, por todas las oportunidades y apoyo brindados durante mi estancia en la universidad, por su tiempo dedicado a los asuntos académicos y también personales, por ayudarme a ser mejor alumno y persona. Agradezco a la Dra. Claudia Romo Gómez por el apoyo brindando en la utilización del equipo de HPLC para la elaboración de esta tesis, así como al Dr. Salvador Pérez Estrada, gracias por todo el apoyo brindado. Así como mis maestros , por ser guía en mi aprendizaje.

A mis compañeros de laboratorio, el Dr. Isaí por enseñarme a usar el equipo de laboratorio, apoyarme en lo que fuera necesario, no olvidare tus comentarios sarcásticos, al compañero Jessi por todo el apoyo brindando en los análisis de HPLC, si el que está tesis no viera podido ser realizada, así como ser un amigo durante la carrera. Al Dr. Alexis por apoyo en el laboratorio y personal brindando, así como la tolerancia contigo, a Vane por brindarme su apoyo y amistad, a la Lic. Xóchilt por los consejos y comentarios algo hirientes pero llenos de verdad, a Israel y Belén por permitirles mostrar el laboratorio y algo de mi conocimiento, a Vero por la amistad brindada, así como a Edu y Alejandro Melissa e Irving por los buenos momentos compartidos con ellos, y a Wendy simplemente gracias.

A mis amigos de la carrera Benjamín y Angélica si los que no viera podido terminar, muchas gracias, a Caro, Jocelyn, Brenda e Iván por el apoyo, los buenos momento y amistad brindada, a mi jefa de grupo y amiga Mara por la amistad, cariño y apoyo brindado, así como mis amigos Edgar y Sarahi gracias, a mis demás compañeros por los momentos que pase con todos ustedes.

A todas las personas que la carrera me permito conocer y que me brindaron su amistad, especialmente a mi amiga Jessi por ser un apoyo para mí, y mis amigos de las practicas: Vero, Jharet, Tania y especialmente a mi amiga Dania por la amistad brindada.

A mí por no rendirme y seguir adelante .

Y a ti querido lector que hoy decidiste abrir esta tesis, quisa solo para ver esta sesión o por que deseas consultar algo, espero que esta sea de tu agrado.

La investigación se realizó gracias al financiamiento del Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) como parte del proyecto: **CIENCIA DE FRONTERA** 1715644.

TABLA DE CONTENIDO

Tabla de contenido	A
Abreviaturas, símbolos y acrónimos	i
Compuestos Sintetizados	iv
1. Introducción	1
1.1. Quiralidad	2
1.2. Organocatálisis	4
1.3. Mecanosíntesis	7
2. Antecedentes	9
2.1. La organocatálisis asimétrica	9
2.2. Cocatalizadores	13
2.3. Mecanoquímica	16
3. Objetivos	19
3.1. Objetivo General	19
3.2. Objetivos Específicos.	19
4. Resultados y discusión.	20
4.1. Síntesis de tioureas	20
4.2. Evaluación catalítica	26
4.2.1. Búsqueda de condiciones de reacción en agitación.	26
4.2.2. Búsqueda de condiciones de reacción mediante mecanoquímica utilizando 10 % de (S)-prolina	29
4.2.3. Optimización de condiciones de reacción	30
4.2.4. Alcance de catalizador	31
4.2.5. Efecto de selectividad	33
4.2.6. Determinación de las señales características de isómeros <i>syn</i> y <i>anti</i> en el espectro de RMN	35
4.2.7. Determinación de la diastereoselectividad	36
4.2.8. La determinación del exceso enantiómero (<i>ee</i> %)	37
5. Conclusiones	41
6. Parte experimental	42
6.1. Instrumentos y reactivos	42
6.2. Síntesis de 2-(2'-aminofenofenil)benzoxazol (3d)	43

6.3.	Método general para la preparación de las tioureas 5 , 6 , 7 y 8	44
6.3.1.	Síntesis de 3-fenil-1-(4-metoxifenil)tiourea (5).....	44
6.3.2.	Síntesis de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (6)	45
6.3.3.	Síntesis de 1-fenil-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (7)	45
6.3.4.	Síntesis de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (8)	46
6.4.	Reacción aldólica.....	47
6.4.1.	Síntesis de 2-[hidroxi(4-nitrofenil)metil]ciclohexanona (11a)	48
6.4.2.	Síntesis de 2-[hidroxi(4-bromofenil)metil]ciclohexanona (11b).....	50
6.4.3.	Síntesis de 2-[hidroxi(4-clorofenil)metil]ciclohexanona (11c)	51
6.4.4.	Síntesis de 2-[hidroxi(4-fluorofenil)metil]ciclohexanona (11d)	52
6.4.5.	Síntesis de 2-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]ciclohexanona (11e).....	53
7.	Bibliografía	54
8.	Anexos.....	58
8.1.	Resonancia Magnética Nuclear.....	58
8.1.1.	1-(4-metoxifenil)-3-feniltiourea (5).....	58
8.1.2.	1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (6)	60
8.1.3.	1-fenil-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (7)	66
8.1.4.	2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona (11a)	71
8.1.5.	2-(hidroxi(4-bromofenil)metil)ciclohexanona (11b).....	72
8.1.6.	2-(hidroxi(4-clorofenil)metil)ciclohexanona (11c)	73
8.1.7.	2-(hidroxi(4-fluorofenil)metil)ciclohexanona (11d)	74
8.1.8.	2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)ciclohexanona (11e).....	75
8.2.	Tablas de difracción de rayos-X de monocristal.	76
8.3.	Resonancia Magnética Nuclear y cromatogramas HPLC para productos de sección experimental.....	80
8.3.1.	Búsqueda de condiciones de reacción. (Sección 4.3.1.)	80
8.3.2.	Optimización de condiciones de reacción (10 %). (Sección 4.2.3.).....	85
8.3.3.	Optimización de condiciones de reacción (20 %). (Sección 4.2.3.).....	90
8.3.4.	Alcance de catalizador. (Sección 4.3.4.).....	95
8.3.5.	Efecto de selectividad. (Sección 4.3.5.).....	105

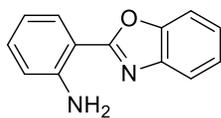
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

A	ácido de Lewis
AD-H	amilosa tris(3,5-dimetilfenilcarbamato)
ACS	ácido canforsulfónico
APT	del inglés Attached Proton Test
B	base de Lewis
c	concentración, g/mL
cm	centímetro
COSY	del inglés Correlation Spectroscopy
D	línea del espectro de emisión del sodio
d	señal doble
dd	señal doble de dobles
DCM	cloruro de metileno (Diclorometano)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
<i>d.r.</i>	relación diastereomérica
<i>ds.</i>	diastereoselectividad
<i>ee.</i>	exceso enantiomérico
<i>e.r</i>	relación enantiomérica
eq.	equivalente(s)
AcOEt	acetato de etilo
g	gramo(s)
h	horas

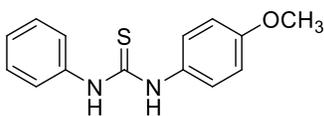
HMBC	del inglés Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	del inglés High-Performance Liquid Chromatography
HSBM	del inglés High Speed Ball Milling
HSQC	del inglés Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
IUPAC	del inglés <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LAG	del inglés Liquid Assisted Grinding
<i>J</i>	constante de acoplamiento
Me	grupo metilo
min	minutos
mL	mililitros
mmol	milimol
MHz	mega Hertz
nds	ácido naftalensulfónico
n.r.	no reaccionó
OC	organocatalizador
P	producto
<i>p</i>	para
p. f.	punto de fusión
ppm	partes por millon
R	grupo alquilo
<i>R</i>	del latín <i>rectus</i> , derecha

<i>rac</i>	mezcla racémica
s	señal simple
S	sustrato
S	el latín <i>sinister</i> , izquierda
t	señal triple
t.a.	temperatura ambiente
RMN	resonancia magnética nuclear
UV/VIS	espectrofotometría ultravioleta-visible
°C	grado Celsius
δ	desplazamiento químico
λ	longitud de onda
ν	frecuencia

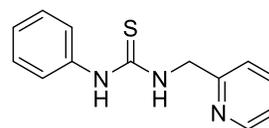
COMPUESTOS SINTETIZADOS



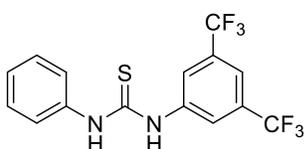
4d



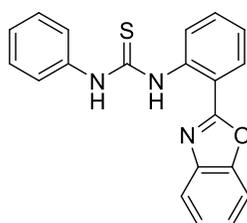
5



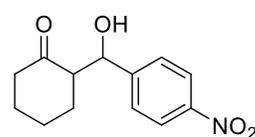
6



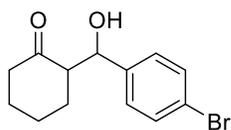
7



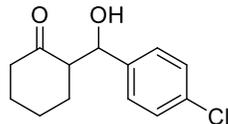
8



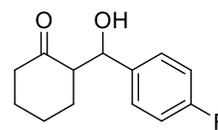
11a



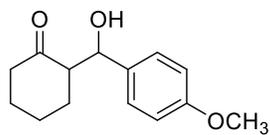
11b



11c



11d



11e

1. INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica es uno de los campos con mayor repercusión en la química, especialmente cuando se trata de la preparación de compuestos enantioméricamente puros, debido a sus posibles aplicaciones a nivel industrial en la preparación de fármacos, materiales poliméricos y moléculas biológicamente activas.¹

En el siglo XX se realizaron grandes avances en la química orgánica a través del desarrollo de métodos de síntesis selectivas de moléculas quirales, usando enzimas y complejos metálicos; sin embargo, éstos presentan distintas limitaciones como costos o toxicidad. Por lo que el desarrollo de métodos que nos permitan un mayor aprovechamiento de los recursos disponibles, así como un manejo sustentable con el medio ambiente evitando la formación de impurezas o subproductos relacionados con la síntesis, es uno de los temas más importantes en la química del siglo XXI. Para ello, se debe considerar el uso de catalizadores selectivos, evitar el uso de sustancias auxiliares como disolventes y utilizar fuentes alternas de energía.²

1.1. Quiralidad

Siendo la química la ciencia que estudia la materia y sus transformaciones,³ el conocer de manera precisa la estructura de las moléculas es un reto para los químicos. La estructura molecular puede ser descrita a través de la composición, es decir del tipo y número de átomos en una molécula, la conectividad que se refiere a cómo están unidos los átomos entre sí, la conformación que se refiere al arreglo espacial de las moléculas que se obtiene por giros a través de enlaces sencillos y la configuración que se refiere a la disposición tridimensional de los átomos que genera estereoisómeros no superponibles entre sí.

La palabra quiral se deriva del vocablo griego $\chi\epsilon\iota\rho$ (Kheir) que significa mano, y se define como la propiedad que tienen los objetos de no ser superponible con su imagen especular.⁴ La quiralidad es de gran importancia, pues los seres vivos contienen un gran número de compuestos quirales (Figura 1).

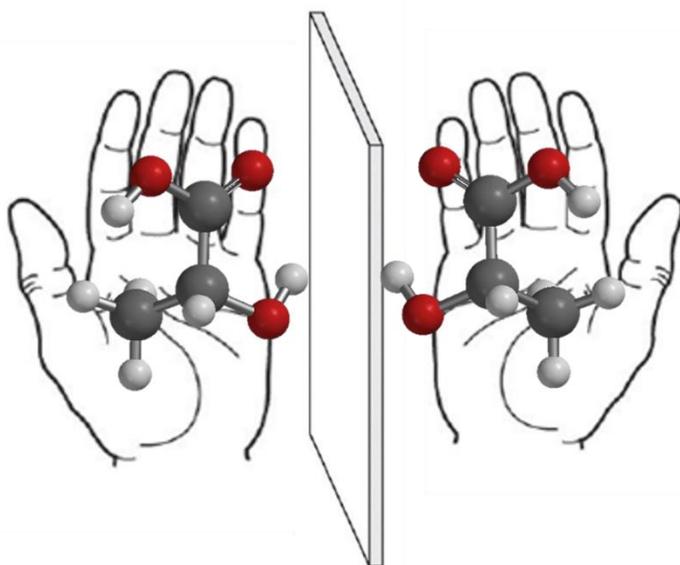


Figura 1. Enantiómeros del ácido láctico.

El par de estereoisómeros que guardan relación de imágenes especulares y que no se pueden sobreponer reciben el nombre de enantiómeros, estos presentan propiedades físicas (punto

de fusión, punto de ebullición, acidez) y propiedades termodinámicas (energía libre, entalpía), idénticas en ambientes aquirales;⁵ sin embargo, estos reaccionan de forma diferente en ambientes asimétricos, como en los seres vivos. Debido a que los receptores biológicos están constituidos por moléculas quirales, solo un enantiómero interactúa con un receptor en particular, mientras que el otro es inactivo; por lo que no puede unirse al receptor; sin embargo, es posible que interactúe con otro receptor, produciendo de esta manera una respuesta totalmente diferente (Figura 2).⁶

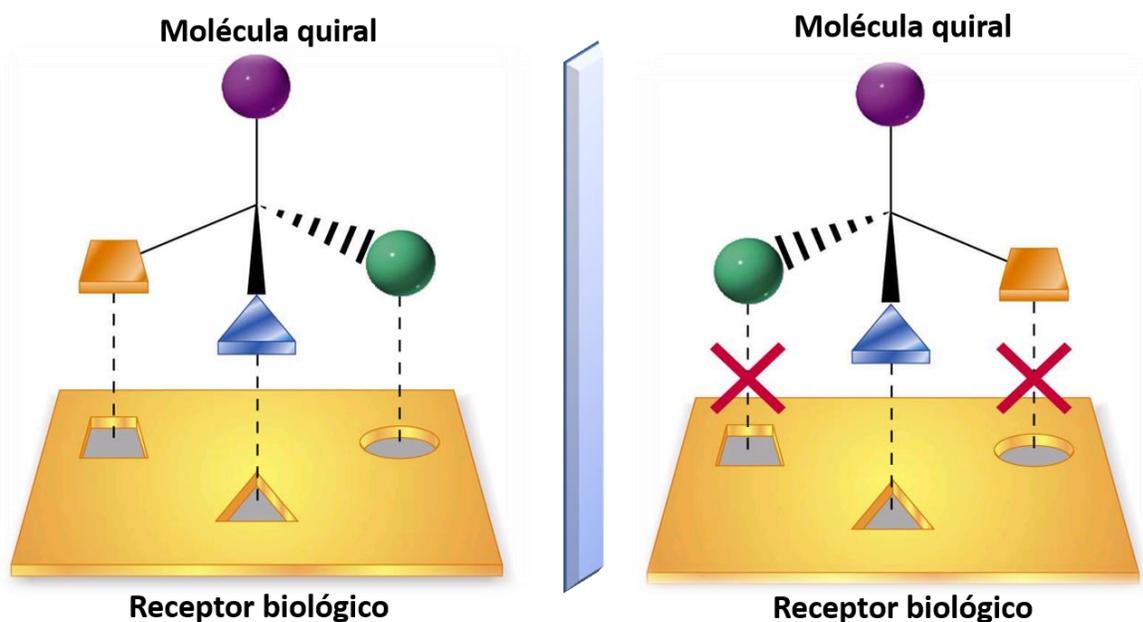


Figura 2. Relación estructura-afinidad entre un estereoisómero y su receptor.

La importancia de estos compuestos ha permitido desarrollar métodos que generen de forma selectiva alguno de los enantiómeros. Actualmente existen diferentes métodos de obtención de compuestos ópticamente puros, los cuales se pueden agrupar en tres estrategias básicas que consisten en:

- 1) Uso de moléculas naturales ópticamente activas (acervo quiral).
- 2) La resolución de racematos.
- 3) La síntesis asimétrica.

El acervo de quiralidad es un método que hace uso de compuestos quirales obtenidos de fuentes naturales sobre los que se llevan a cabo transformaciones hasta llegar al compuesto deseado. Dichas transformaciones deben producirse sin la pérdida de la configuración en los centros de quiralidad inicialmente presentes en las moléculas.

Por otro lado, la resolución de racematos es la separación de una mezcla racémica, la cual consiste en hacer reaccionar un compuesto quiral con el racemato para formar un par de diastereómeros, los cuales se separan mediante técnicas de cristalización o cromatográficas. Posteriormente, cada diastereómero se trata de forma independiente para liberar los dos enantiómeros con un rendimiento máximo para cada uno de ellos del 50 %.

Marckwald definió la síntesis asimétrica como la reacción que produce sustancias ópticamente activas a partir de inactivas. Más tarde Morrison y Mosher describieron la síntesis asimétrica como *una reacción en la que un fragmento aquiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en cantidades distintas.*⁷ La inducción de la quiralidad puede provenir de un fragmento quiral del sustrato, de auxiliares quirales, catalizadores quirales que pueden ser enzimas, metales con ligantes quirales y moléculas orgánicas pequeñas (organocatalizadores).⁸

1.2. Organocatálisis

La organocatálisis se define como el empleo de moléculas orgánicas pequeñas que pueden catalizar reacciones en ausencia de metales o iones metálicos.⁹ El término organocatálisis fue acuñado por David W. MacMillan¹⁰ a principios del siglo XXI y fue la línea de partida por el impresionante progreso en esta área.

List¹¹ clasificó a los organocatalizadores en cuatro tipos, bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de Brønsted. Los catalizadores inician sus ciclos catalíticos mediante la donación o aceptación de electrones o protones de un sustrato o en el estado de transición. De esta forma, cuando un organocatalizador actúa como base de Lewis (B), inicia el ciclo catalítico a través de la adición nucleofílica al sustrato (S). El complejo resultante sufre una transformación química en la que el fragmento que proviene del sustrato se

convierte en el futuro producto que es entonces liberado (P), recuperando el catalizador que se incorpora en un nuevo ciclo. Asimismo, los organocatalizadores que actúan como ácidos de Lewis (A), como los compuestos carbonílicos; activan a sustratos nucleofílicos (S:) de manera similar.¹¹

En contraste, los ciclos organocatalíticos que involucran bases o ácidos de Brønsted se inician mediante un proceso de desprotonación o protonación, respectivamente (Figura 3).

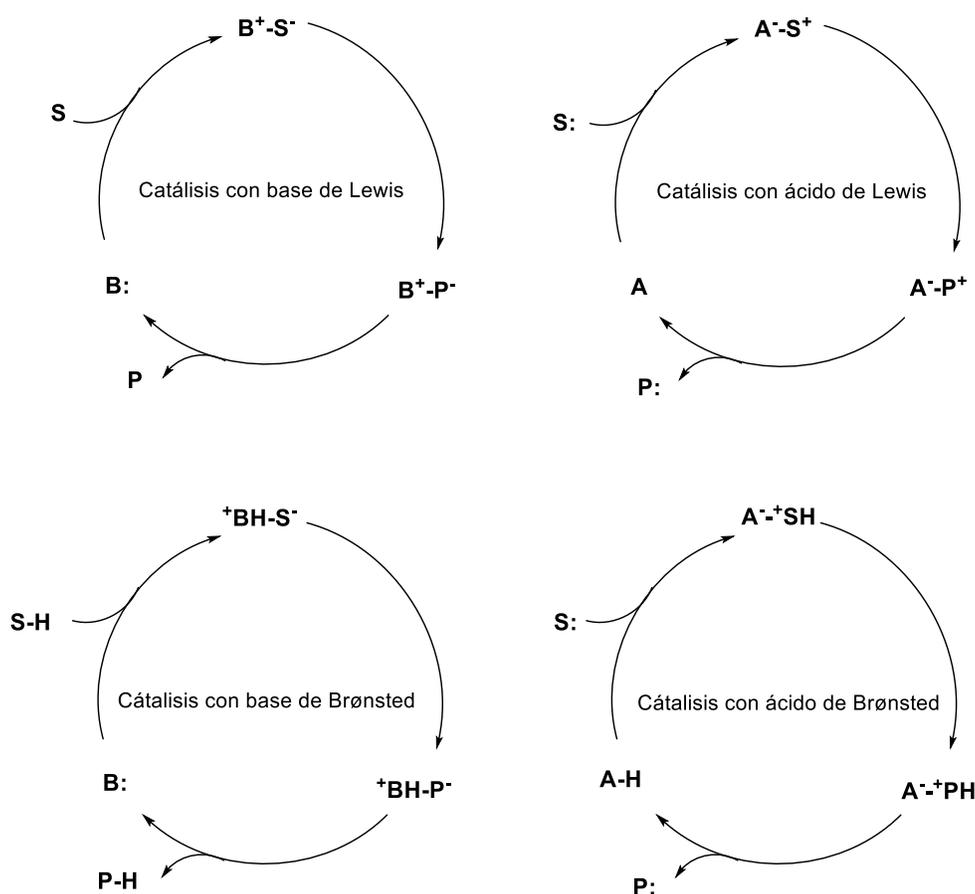


Figura 3. Ciclos organocatalíticos.

Dalko y Moisan¹² describieron 4 mecanismos a través de los cuales las moléculas orgánicas pueden catalizar reacciones químicas:

- Activación de las reacciones basadas en las propiedades nucleofílicas/electrofílicas del organocatalizador. El catalizador quiral no es consumido en la reacción y no se requiere

de un proceso en paralelo para regenerarlo. Este tipo de activación es similar al proceso ácido-base de Lewis.

- b) Moléculas orgánicas que forman intermediarios reactivos. El catalizador quiral es consumido en la reacción y se requiere de su regeneración en un ciclo paralelo.
- c) Reacciones de transferencia de fase. El catalizador quiral forma un complejo huésped-hospedero con el sustrato en la interfase de un disolvente orgánico y una segunda fase que puede ser sólida, acuosa o fluorada.
- d) Transformaciones asimétricas aceleradas en una cavidad molecular, en donde el catalizador puede seleccionar un sustrato dependiendo del tamaño y de la estructura molecular. La velocidad de la reacción se incrementa como consecuencia de interacciones entre los grupos funcionales presentes en las moléculas y que actúan simultáneamente.

En los mecanismos de activación a) y b) la reacción se lleva a cabo mediante la formación de enlaces covalentes, mientras que en los procesos c) y d) la activación se presenta mediante interacciones no covalentes simulando los mecanismos de acción de las enzimas.

Dentro de la clase de organocatalizadores que actúan mediante la formación de enlaces por puente de hidrógeno se encuentran las ureas y tioureas, ya que estas especies son capaces de donar dos enlaces por puente de hidrógeno por lo que son utilizados como ácidos de Brønsted.¹³

La organocatálisis ha crecido hasta convertirse en uno de los pilares de la catálisis asimétrica, complementando, y a veces mejorando, la biocatálisis y la catálisis organometálica; las moléculas orgánicas quirales pequeñas utilizadas como catalizadores a menudo se pueden derivar de la naturaleza, por lo tanto, son accesibles y económicas. Además, se pueden preparar mediante procesos que a menudo son amigables con el medio ambiente.¹ Debido a la ausencia de metales, la organocatálisis es ideal en la preparación de compuestos que no toleran la contaminación metálica, como es el caso de los fármacos.¹⁴

1.3. Mecanosíntesis

La IUPAC define una reacción mecanoquímica como aquella “*reacción química que es inducida por la absorción directa de energía mecánica que puede provenir de molienda, maceración o fricción*”.¹⁵

Para llevar a cabo la mecanosíntesis por molienda deben de considerarse distintos tipos de variables, como la energía cinética de las bolas antes de la colisión, la forma en que se transfiere energía a los reactivos y la frecuencia de las colisiones; por lo que se hace uso de distintos tipos de molinos (Figura 4).

En el molino mezclador (A), los recipientes se montan de forma horizontal, la principal energía mecánica aplicada a la mezcla de reacción es una fuerza de impacto, permite llevar a cabo transformaciones químicas en escala de hasta 10 g. En el molino planetario (B), los tarros de reacción giran a alta velocidad en sentido inverso al de la rueda principal, aplicando de esta manera una fuerza de corte; este tipo de molino se puede usar para las síntesis de hasta 100 g y el molino de bolas (C) que se utiliza en aplicaciones industriales, pues permite escala de kilogramos.¹⁶

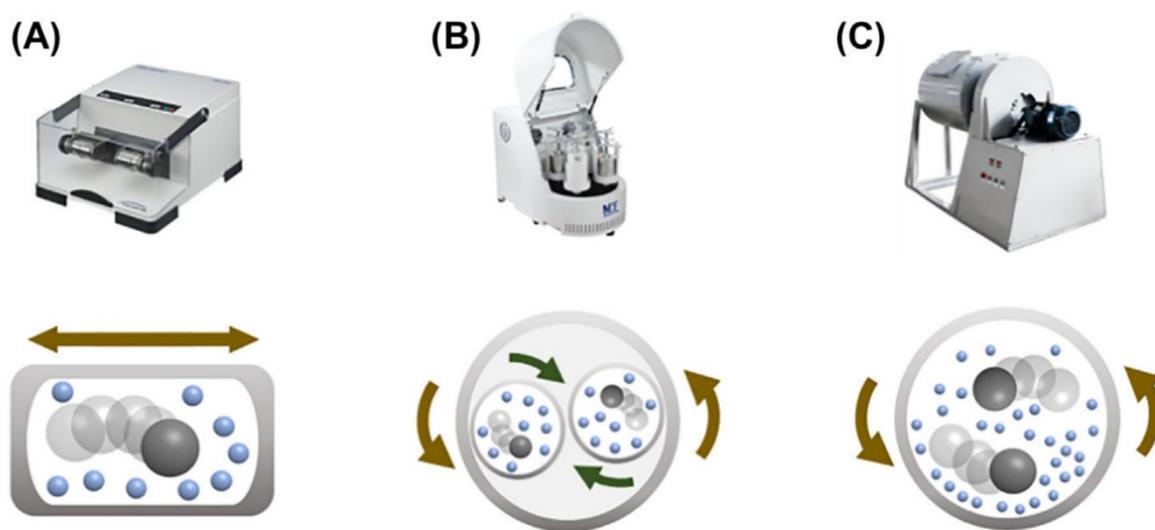


Figura 4. Molinos usados en la mecanosíntesis.¹⁶

La variable más fácil de manipular es la energía cinética, esta se puede modificar al cambiar la frecuencia directamente en el molino; a mayor frecuencia aumenta la velocidad de las bolas y, por lo tanto, aumenta la energía cinética. Otras variables a tomar en cuenta son aquellas variables que normalmente se cambian en cualquier reacción, como la estequiometría, el tiempo de reacción, la temperatura, los volúmenes ocupados por los reactivos y el tamaño (y número de) bolas en comparación con el volumen total de la cavidad de los frascos.¹⁷

Es importante recalcar que en el proceso de molienda depende en gran medida del estado del reactivo, una reacción mecanoquímica se puede llevar a cabo con uno o más componentes líquidos, ya sea porque forman parte de la reacción química (material de partida, reactivo o producto), o porque fueron añadidos de forma intencional (molienda asistida por líquido).

En el caso de que no se desee tener efecto debido al estado líquido de algún componente se requiere la adición de algún aditivo sólido inerte que puede mejorar la eficiencia de la reacción y/o la cinética de la reacción;¹² por el caso contrario se encuentra la molienda asistida por líquido o *Liquid Assisted Grinding* (LAG), que puede mejorar la eficiencia y/o cinética de una reacción; esta consiste en introducir una pequeña cantidad de líquido en el tarro de molienda junto con los reactivos.

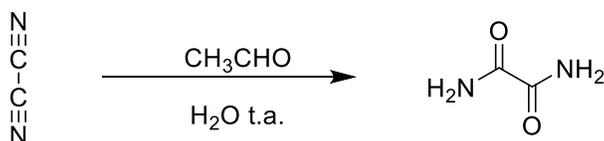
Llevar a cabo reacciones utilizando mecanosíntesis por molienda ofrece una serie de ventajas, entre las que destacan:¹⁸

- Crea un entorno de reacción diferente, el cual permite lograr rutas sintéticas diferentes, reacciones y moléculas que no son accesibles por otros métodos.
- Permite un manejo operativo más simple en comparación con otros métodos.
- Acelera el proceso de formación de cocristales.
- Permite la realización de reacciones entre sólidos que no son solubles (o no todos los componentes son solubles en el mismo disolvente).
- Altera o controla la selectividad de una reacción.
- Ofrece una forma en la que se limita en gran medida o se evita el uso de solventes potencialmente dañinos, que pueden interferir en la reacción o que requieren de un gran esfuerzo para eliminarlo.¹⁹
- Reduce los tiempos de reacción sobre métodos basados en solución.

2. ANTECEDENTES

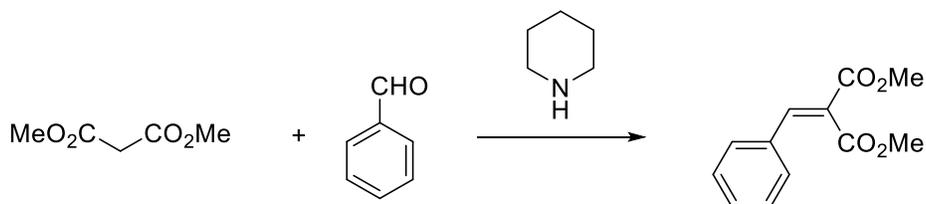
2.1. La organocatálisis asimétrica

Si bien el término “organocatálisis” no apareció hasta principios del siglo XXI y fue el punto de partida para un progreso impresionante en esta área durante las últimas décadas; los orígenes de que moléculas orgánicas que actúan como catalizadores se remontan al siglo XIX, el descubrimiento de la primera reacción organocatalítica se atribuye a Liebig en 1860, quien llevó a cabo la formación de oxamida a partir de cianógeno en presencia de una solución acuosa de acetaldehído.²⁰



Esquema 2.1. Formación de oxamida a partir de cianógeno.

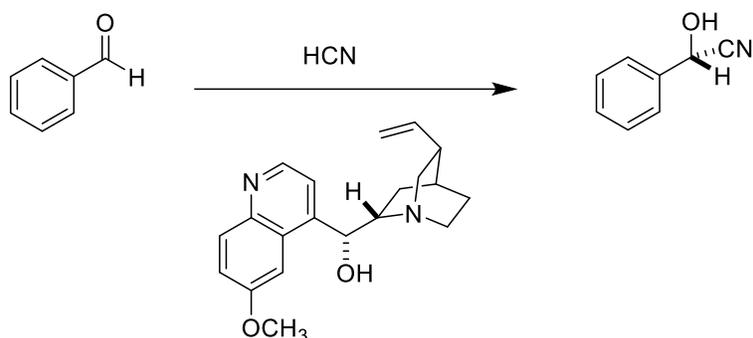
En el siglo XIX destaca el trabajo de Emil Knoevenagel^{21, 22} quien en 1896 descubrió el uso de aminas primarias y secundarias, así como sus sales, como catalizadores para la condensación aldólica de β -cetoésteres o malonatos con aldehídos o cetonas.



Esquema 2.2. Reacción de Knoevenagel.

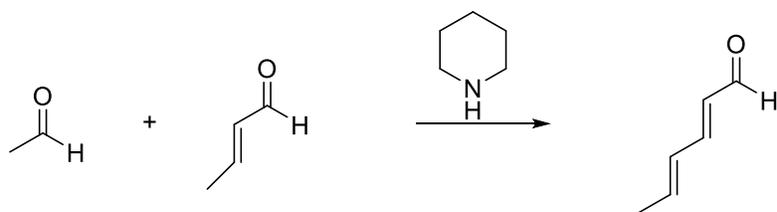
Otro acontecimiento importante en organocatálisis fue realizado por Bredig quien, en 1912, reportó la adición de HCN al benzaldehído en presencia de alcaloides de cinchona como

catalizadores para obtener mandelonitrilo, el cual se considera como la primera reacción organocatalítica asimétrica reportada (Esquema 2.3).^{21, 23}



Esquema 2.3. Reacción de hidrocianación catalizada con un alcaloide.

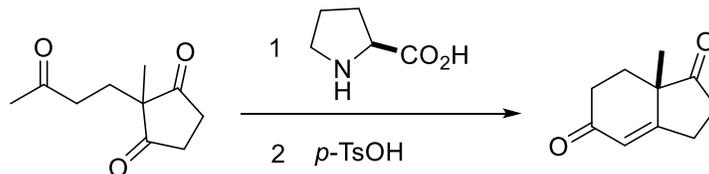
Kühn y Hoffer en 1930 observaron que las aminas secundarias no solo catalizan la condensación de Knoevenagel, sino también las condensaciones aldólicas y condensaciones aldólicas cruzadas de aldehídos (Esquema 2.4).²⁴



Esquema 2.4. Condensación aldólica catalizada con amina.

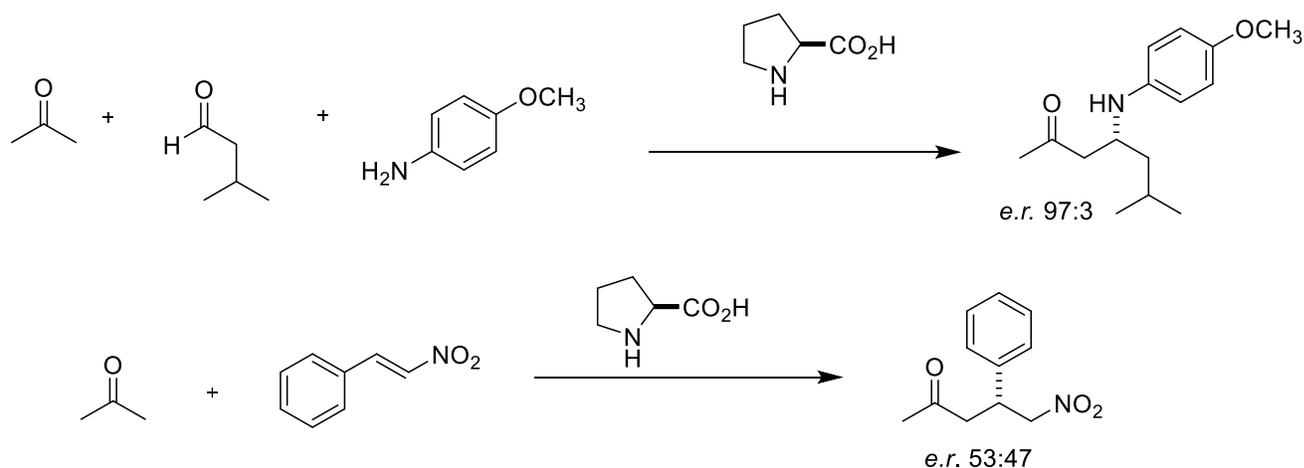
Estos descubrimientos sentaron las bases para el descubrimiento de la primera aldolización asimétrica catalizada por amina cuando en 1970, Hajos y Parrish, y Eder, Sauer y Wiechert, usaron prolina para catalizar una reacción aldólica intramolecular con 92 % de *ee*²⁵; se trata de una aldolización realizada por Hajos, donde se usó 3 % mol de (*S*)-prolina como catalizador, posteriormente se realizó una deshidratación en medio ácido, dando lugar a los productos de condensación aldólica.²⁶

De forma independiente Eder, Sauer y Wiechert²⁷ aislaron los productos de la condensación aldólica, llevando a cabo la misma ciclación, pero en presencia de ácido *p*-toluensulfónico como cocatalizador (Esquema 2.5).



Esquema 2.5. Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.

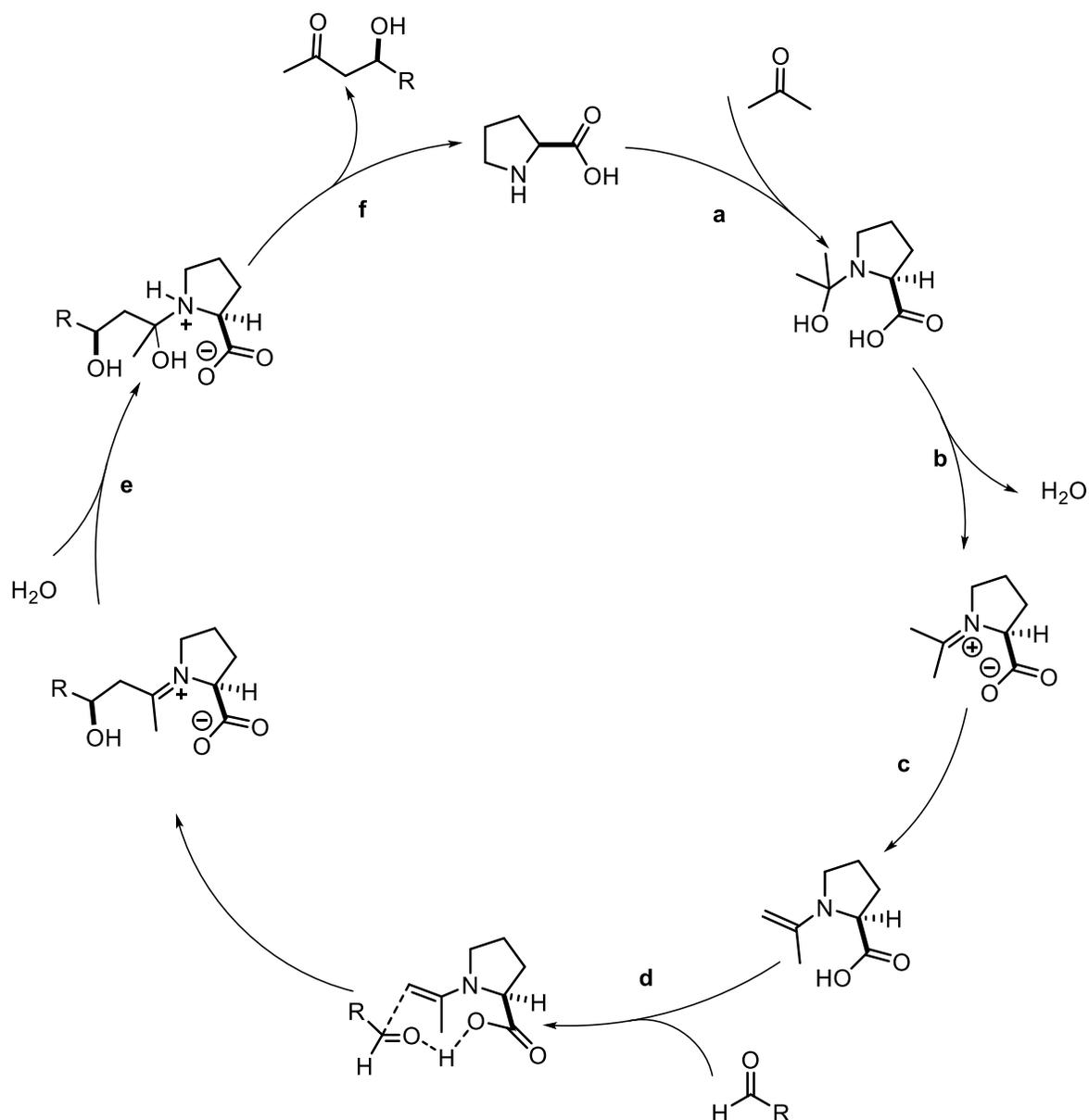
En el año 2000, la organocatálisis volvió a tomar impulso mediante el grupo de trabajo de MacMillan y el grupo de trabajo de List, cuyas investigaciones condujeron a las primeras reacciones intermoleculares asimétricas de Mannich²⁸ y Michael²⁹ catalizadas por prolina. El grupo describió a la prolina como un catalizador bifuncional que actuaría como base de Lewis y como ácido de Brønsted (Esquema 2.6).



Esquema 2.6. Reacciones de Mannich y de Michael catalizadas con prolina.

El mecanismo y la estereoselectividad de estas reacciones catalizadas por prolina pueden explicarse mediante el modelo de Houk-List.^{30, 31} La prolina proporciona tanto el grupo amino nucleofílico como un catalizador ácido/base en forma de carboxilato, facilita cada paso individual del mecanismo, el ataque nucleofílico del grupo amino (a), la deshidratación

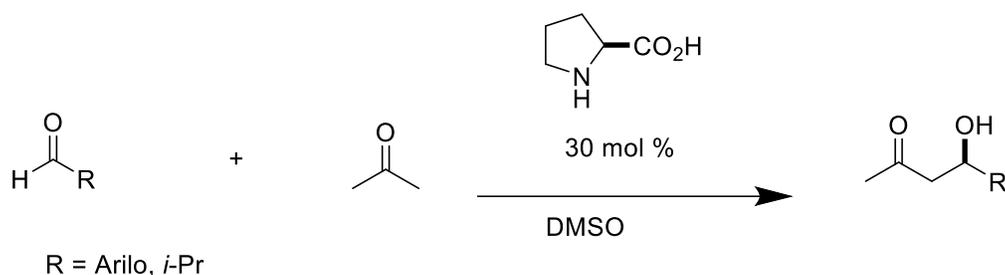
del intermedio carbinolamina (b), la desprotonación de la especie iminio (c), la formación del enlace carbono-carbono, entre el aldehído y la enamina (d), la primera (e) y segunda (f) etapas de hidrólisis del intermedio iminio-aldol (Esquema 2.7).^{30, 31}



Esquema 2.7. Mecanismo para una reacción aldólica asimétrica catalizada por prolina.

En años posteriores List y su grupo^{30, 32} continuaron investigando distintas reacciones catalizadas por prolina. En un primer trabajo, estudiaron las reacciones aldólicas

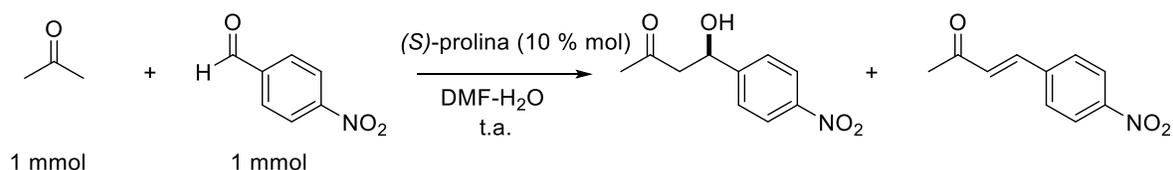
intermoleculares asimétricas directas catalizadas por prolina, usando aldehídos aromáticos, y aldehídos alifáticos α -monosustituídos. Observando rendimientos comparables con aldehídos aromáticos independiente del sustituyente (nitro, cloro, bromo, etc) generando productos aldólicos con *ee* de alrededor del 60 %, mientras que un aldehído alifático α -monosustituído procedió con el 97 % de *ee* (Esquema 2.8).



Esquema 2.8. Reacciones aldólicas con acetona catalizadas con (*S*)-prolina.

2.2. Cocatalizadores

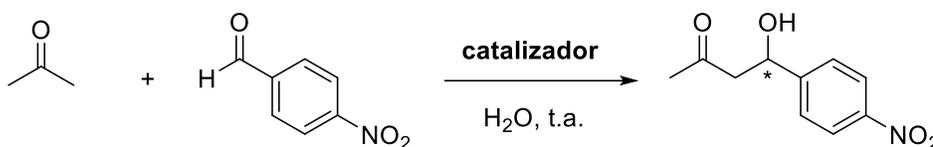
A la fecha se han llevado a cabo investigaciones importantes para optimizar la eficiencia y la enantioselectividad de la prolina y sus derivados como organocatalizadores. En este contexto, Nyberg³³ describió por primera vez que el par prolina-agua aceleran las reacciones aldólicas de cetona-aldehído utilizando cantidades estequiométricas de los reactivos, mejorando la economía atómica de proceso.



Esquema 2.9. Reacciones aldólicas con acetona catalizadas con (*S*)-prolina en medio acuoso.

Bajo esta premisa, el grupo de Cai³⁴ llevó a cabo reacciones aldólicas asimétricas de aldehídos aromáticos con cetonas catalizadas con (*S*)-prolina y ácido canforsulfónico (CSA) como cocatalizador en medio acuoso, observando enantioselectividades de moderadas a

excelentes. Con el objetivo de identificar las características estructurales de los cocatalizadores para incrementar la actividad y selectividad, utilizó el ácido 1,5-naftaléndisulfónico (1,5-nds), $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, aminoácidos sulfonados quirales y ácido tartárico en lugar del ACS, el rendimiento y la enantioselectividad aumentaron, aunque en menor medida que cuando se utilizó el ACS. Por otro lado, cuando se utilizaron otros aminoácidos naturales en lugar de la prolina tales como la tirosina, fenilalanina y triptófano, tanto el rendimiento como los *ee* disminuyeron significativamente; concluyendo que el mejor sistema multifuncional es la prolina con el ácido canforsulfónico (Esquema 2.10).

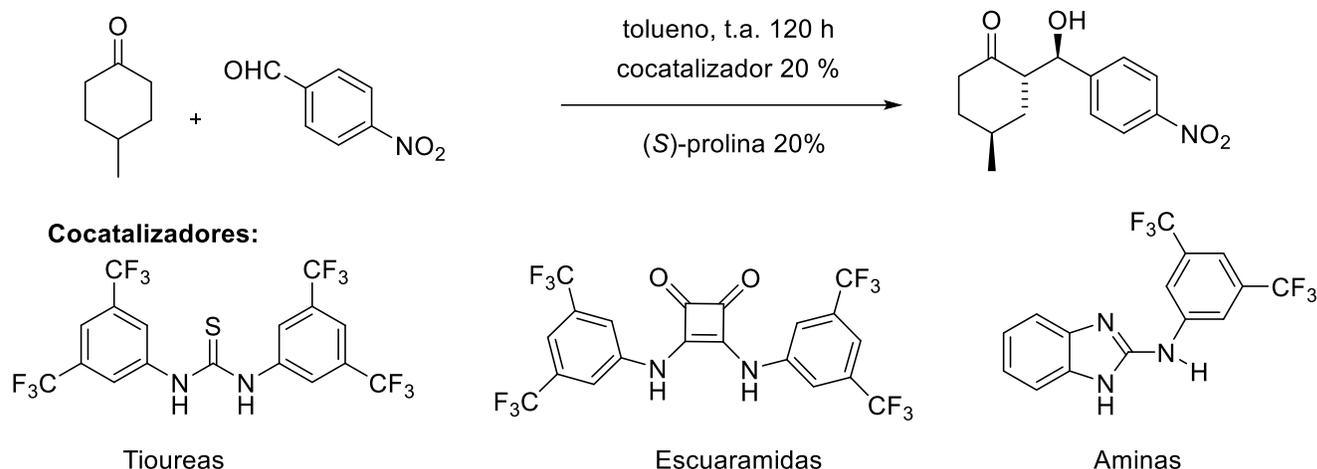


Catalizador:

S-Pro/R-ACS, S-Pro/S-TirSO₃H, S-Pro/1,5-nds, S-Pro/CF₃SO₃H, S-Pro/ácido tartárico, S-Tir/R-CSA

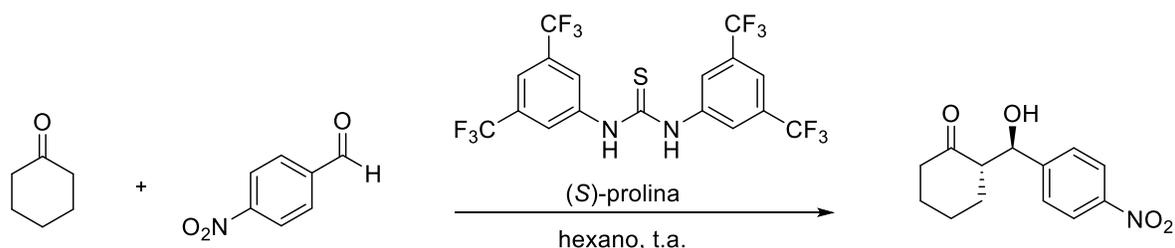
Esquema 2.10. Reacciones aldólicas con acetona catalizadas con (*S*)-prolina.

La prolina presenta en disolución algunos inconvenientes cuando se utiliza como organocatalizador en reacciones asimétricas; tales como baja solubilidad en disolventes no polares, reacciones colaterales que hacen necesario el uso de cantidades altas de prolina para tener buenos rendimientos químicos, entre otros. Varios grupos de investigación han dedicado sus esfuerzos para optimizar las condiciones de reacción que garanticen altas enantio- y diastereo-selectividad, algunas estrategias implican el uso de aditivos tales como las tioureas, escuaramidas y diferentes diaminas como donadores por puentes de hidrógeno³⁵ que restrinjan los cambios conformacionales en el estado de transición y como consecuencia mejoren la eficiencia de las reacciones (Esquema 2.11).



Esquema 2.11. Reacciones aldólicas de cetonas cíclicas con aldehídos aromáticos catalizadas con (*S*)-prolina y cocatalizadores.

Por otro lado, Demir y su grupo de trabajo³⁶, informaron que la adición de cantidades equimolares de la tiourea 1,3-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea y (*S*)-prolina aumenta la actividad y selectividad de las reacciones aldólicas entre la ciclohexanona y diversos aldehídos aromáticos (Esquema 2.12).



Esquema 2.12. Reacciones aldólicas de cetonas cíclicas con aldehídos aromáticos catalizadas con (*S*)-prolina y 1,3-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea.

Estos autores observaron que, con el uso de disolventes no polares tanto la eficiencia como la selectividad mejoraron notablemente; además, determinaron que la cantidad relativa de aditivo podría ser reducido sin pérdida de reactividad o selectividad, pero la cantidad de prolina es importante para la selectividad. El hallazgo más importante fue que la reacción

aldólica realizada sin disolvente también proporcionó el producto con diastereo- y enantioselectividad alta.³⁶

2.3. Mecanoquímica

El uso de energía mecánica mediante agitación, fricción, maceración o compresión para llevar a cabo transformaciones químicas se realiza desde la prehistoria, cuando el hombre primitivo utilizó la fricción para generar el fuego.

La molienda existe desde la antigüedad primeramente para preparar alimentos; ampliándose después para otro tipo de materiales, como minerales, pinturas y medicamentos; ejemplo de ello son los textos que datan del año 315 a. de C. en los cuales se describe un método para la obtención del mercurio a través de la molida de cinabrio,³⁷ pero fue hasta el siglo XIX cuando se inicia con el estudio propiamente dicho, cuando en 1820 Michael Faraday describió en su libro “*Chemical Manipulation*” numerosas investigaciones acerca de la reducción del cloruro de plata con zinc, estaño, hierro y cobre en un mortero, a lo que llamó la “vía seca” de inducir reacciones.^{37, 38}

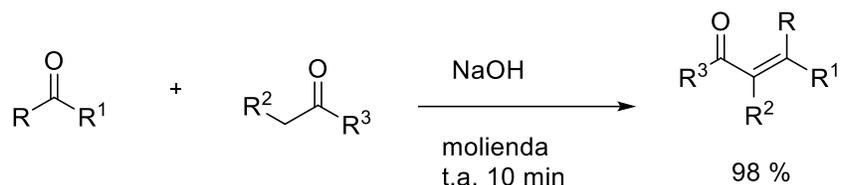
En los años posteriores el estudio de reacciones inducidas por acción mecánica continuó desarrollándose, con trabajos como los de Spring quien mencionó algunos ejemplos de este tipo de reacciones químicas en su primer artículo en 1880.³⁹



Esquema 2.13. Reacción entre sulfato de bario y carbonato de calcio.

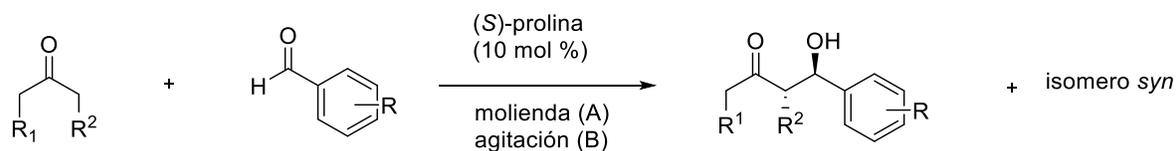
El término “mecanoquímica” fue establecido en 1891 por Fridrich Wilhelm Ostwald,⁴⁰ quien la definió como “la rama de la química que se refiere a los cambios químicos o físico-químicos de sustancias en cualquier estado, debido a la influencia de energía mecánica”. Además, Ostwald incluyó la mecanoquímica en su sistemática química, junto con la termoquímica, la electroquímica y la fotoquímica.⁴¹

En 2000, Raston y Scott⁴² describieron la reacción de condensación aldólica utilizando 3,4-dimetoxibenzaldehído, 4-fenilciclohexanona y 1-indanona en presencia de NaOH en un molino de bolas vibratorio con un tiempo de 10 minutos (Esquema 2.14).



Esquema 2.14. Condensación aldólica mediante molienda realizada por Raston y Scott.

Bolm⁴³ realizó un estudio pionero de aplicabilidad de la tecnología de molienda de bolas en reacciones aldólicas asimétricas organocatalíticas libres de disolvente. Utilizando ciclohexanona, ciclopentanona y acetona con aldehídos aromáticos sustituidos en presencia de (*S*)-prolina obteniendo los productos anti-aldol con excelente enantio y diastereoselectividades (Esquema 2.15).



Esquema 2.15. Reacción aldólica entre una cetona cíclica y diferentes aldehídos.

Los resultados obtenidos por el estudio comparativo entre la agitación magnética convencional y el uso de mecanosíntesis mediante molienda, permiten concluir que el uso de la molienda de bolas conduce a una síntesis más eficiente, con resultados de selectividad comparables con los obtenidos en solución.

Con base a estos antecedentes en este trabajo se presenta un estudio del empleo de organocatalizadores derivados de tioureas y (*S*)-prolina en la reacción aldólica asimétrica asistida por mecano-síntesis mediante molienda.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Estudiar el efecto de diversas tioureas como aditivos discretos en la reacción aldólica asimétrica directa entre la ciclohexanona (**9**) y el 4-nitrobenzaldehído (**10a**) catalizada por (*S*)-prolina mediante mecanoquímica en condiciones sustentables libres de disolventes.

3.2. Objetivos Específicos

1. Sintetizar diversas tioureas a partir de fenilisotiocianato y aminas aromáticas.
2. Evaluar la actividad organocatalítica de complejos prolina-tiourea en reacciones aldólicas asimétricas.
3. Optimizar las condiciones de reacción para la reacción aldólica utilizando ciclohexanona (**9**) y 4-nitobenzaldehído (**10a**) en condiciones libres de disolventes por mecano-síntesis.
4. Caracterizar los compuestos obtenidos mediante resonancia magnética nuclear de una y dos dimensiones, cromatografía en HPLC, y difracción de rayos-X de monocristal.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La primera etapa del proyecto consistió en la síntesis de tioureas con diversidad estructural, se planteó que estas tioureas tuvieran capacidad de formar puentes de hidrógeno y además diferentes efectos electrónicos que modifiquen la acidez del H por lo que se seleccionaron las aminas **4a-d** como materiales de partida.

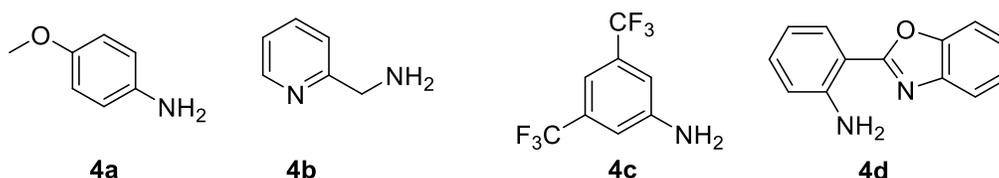


Figura 5. Aminas utilizadas en la síntesis de tioureas

Las aminas **4a**, **4b** y **4c** de la figura 5, son comercialmente disponibles; sin embargo, la amina **4d** no lo es, por lo que se procedió a prepararla aprovechando la metodología descrita por nuestro grupo de investigación,⁴⁴ partiendo de anhídrido isatoico (**1**) y 2-aminofenol (**2**) como reactivos, en presencia de ZnCl₂ como catalizador como se muestra en el Esquema 4.1.



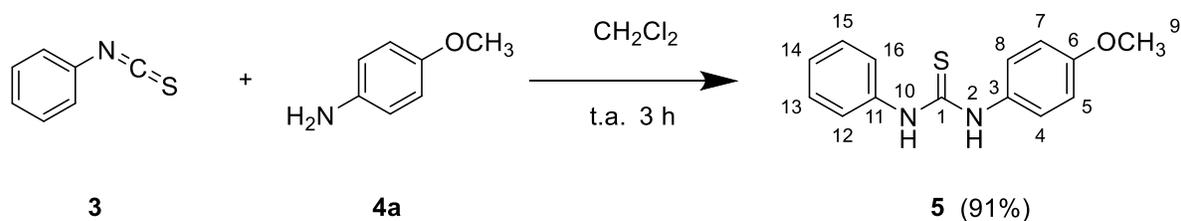
Esquema 4.1. Síntesis de 2-(2'-aminofenil)benzoxazol (**4d**).

4.1. Síntesis de tioureas

Las tioureas sintetizadas en este trabajo, se obtuvieron a partir de la reacción de la amina respectiva (**4a-d**) y fenilisotiocianato (**3**) siguiendo la metodología descrita por Nguyen y colaboradores.⁴⁵

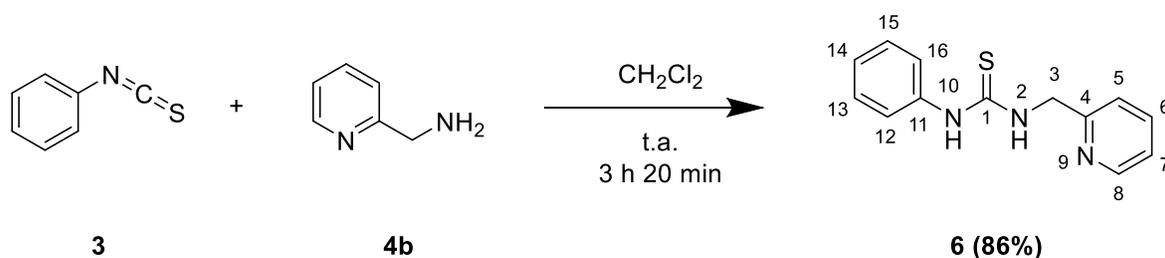
La tiourea **5**, se preparó utilizando *p*-anisidina (**4a**) y fenilisotiocianato (**3**) utilizando como disolvente diclorometano manteniendo la mezcla de reacción agitando durante 3 h a temperatura ambiente, observándose la formación del compuesto **5**, con un rendimiento del 91% (Esquema

4.2). El compuesto **5** fue caracterizado mediante espectroscopia de RMN de ^1H (Figura 14, pág. 58), en el espectro se puede observar una señal en 3.83 ppm correspondiente a los hidrógenos del OCH_3 ; asimismo, la señal en 8.27 ppm, correspondiente a los grupos $-\text{NH}$ presentes en la tiourea (H-2 y H-10). Por otro lado, las señales correspondientes a los hidrógenos de los anillos aromáticos H-12, H-16 se observaron como una señal múltiple entre 7.44-7.39 ppm y las señales para los protones H-8 y H-4 entre 7.32-7.25 y en 6.94 la señal para H-5 y H-7. La caracterización completa se llevó a cabo mediante espectros de RMN de ^1H y ^{13}C mostrados en la sección de anexos (Figuras 14 y 15, Págs. 58-59).



Esquema 4.2. Síntesis de 3-fenil-1-(4-metoxifenil)tiourea (**5**)

La tiourea **6** se preparó utilizando como amina la 2-picolinamina (**4b**) y fenilisotiocianato (**3**) en diclorometano como disolvente. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 3 h y 20 min, obteniéndose la tiourea **6** con un rendimiento del 86%. (Esquema 4.3)



Esquema 4.3. Síntesis 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**)

El compuesto **6** fue caracterizado mediante espectroscopia de RMN de ^1H (Figura 16, pág. 60), en el espectro se puede observar una señal doble en 4.96 ppm correspondiente a los hidrógenos del CH_2 (H-3); entre 7.43-7.29 ppm y 7.25-7.18 las señales asignadas a los protones de los anillos aromático y de la piridina, en 7.72 ppm una señal dd asignada al H-6, en 7.96 una señal ancha que se asignó al H-2 y en 8.41 ppm la señal asignada a H-8. La asignación de los espectros de los RMN de ^1H y ^{13}C se llevó a cabo mediante experimentos COSY, HSQC y HMBC mostrados en la sección de anexos (Figuras 16-21, págs. 60-65).

Para este compuesto fue posible obtener su estructura mediante difracción de rayos-X de monocristal, lo que nos permitió confirmar la estructura del compuesto. En el empaquetamiento cristalino se puede observar una interacción intramolecular por puente de hidrógeno entre el nitrógeno de la piridina y el N-H (H-2) de la tiourea; así mismo, se observa una interacción intermolecular entre el azufre y el N-H (H-10).

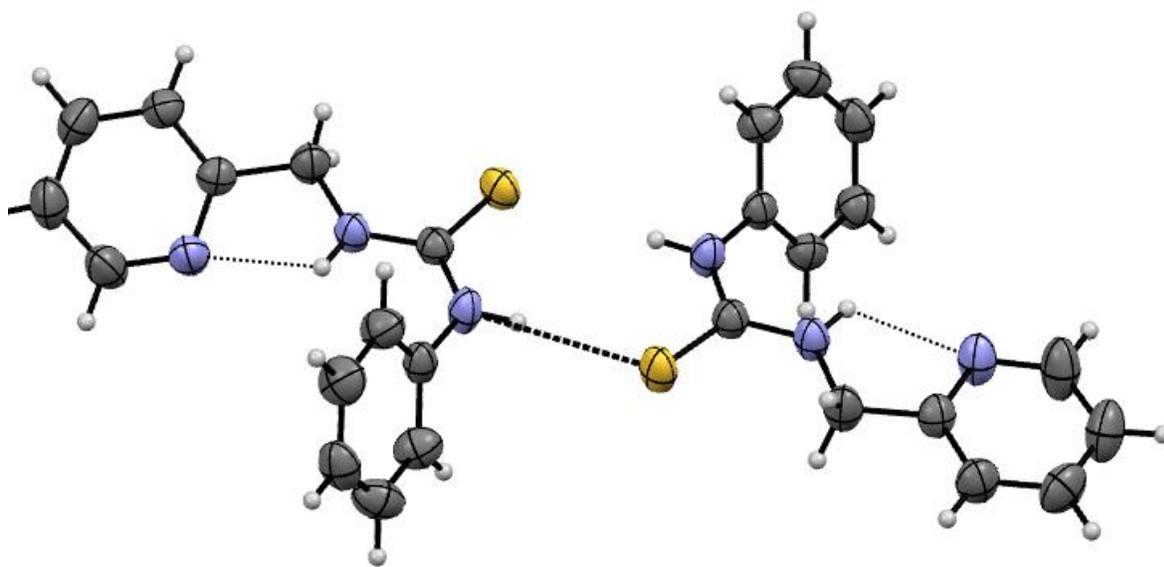
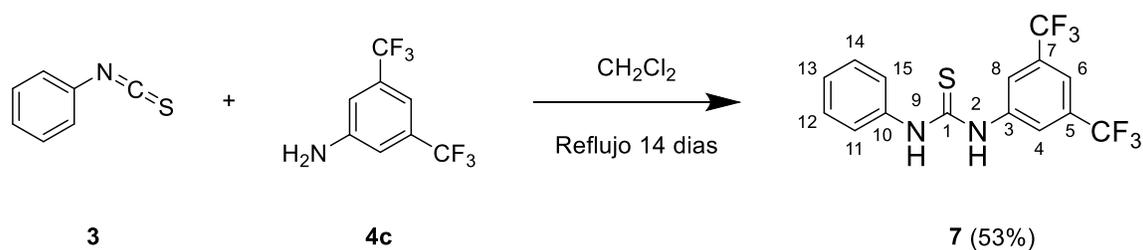


Figura 6. Estructura molecular obtenida mediante difracción de rayos-X del compuesto **6**.

Con la finalidad de modificar la acidez de los N-H de las tioureas, se llevó a cabo la síntesis de la tiourea **7**, utilizando 3,5-bis(trifluorometil)anilina (**4c**) y fenilisotiocianato (**3**), siguiendo la metodología descrita anteriormente; sin embargo, la reacción procedió lentamente por lo que fue necesario incrementar la temperatura y el tiempo de reacción. El compuesto **7** se obtuvo con rendimiento de 53 % después de 14 días a reflujo.

El incremento en la acidez se debe a la presencia de dos grupos fuertemente electroattractores por inducción en la anilina como se puede observar en la estructura, se encuentran presentes dos grupos CF_3 . Debido a estos grupos presentes en el fragmento de la amina, la tiourea **7**, presenta mayor capacidad para formar puentes de hidrógeno debido a un incremento en la acidez.⁴⁶



Esquema 4.4. Síntesis 1-fenil-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (**7**)

El compuesto **7**, fue caracterizado mediante espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 22, 23, págs. 66-67). En el espectro de RMN de ^1H se pudo observar una señal en 8.40 ppm, la cual corresponde al grupo -NH (H-9), una señal en 7.91 ppm para H-4 y H-8, en 7.82 ppm se observa una señal ancha que se asignó a H-2, en 7.61 ppm la señal asignada a H-6 y entre 7.45-7.25 las señales correspondientes a los H del fenilo.

La asignación de los carbonos cuaternarios se realizó mediante un experimento APT (ver figura 5), por lo que fue posible asignar la señal cuádruple en 132.12 ppm ($J = 33.8$ Hz), para los carbonos C-5 y C-7 y en 123.1 ppm una señal cuádruple con $J = 273$ Hz para el CF_3 .

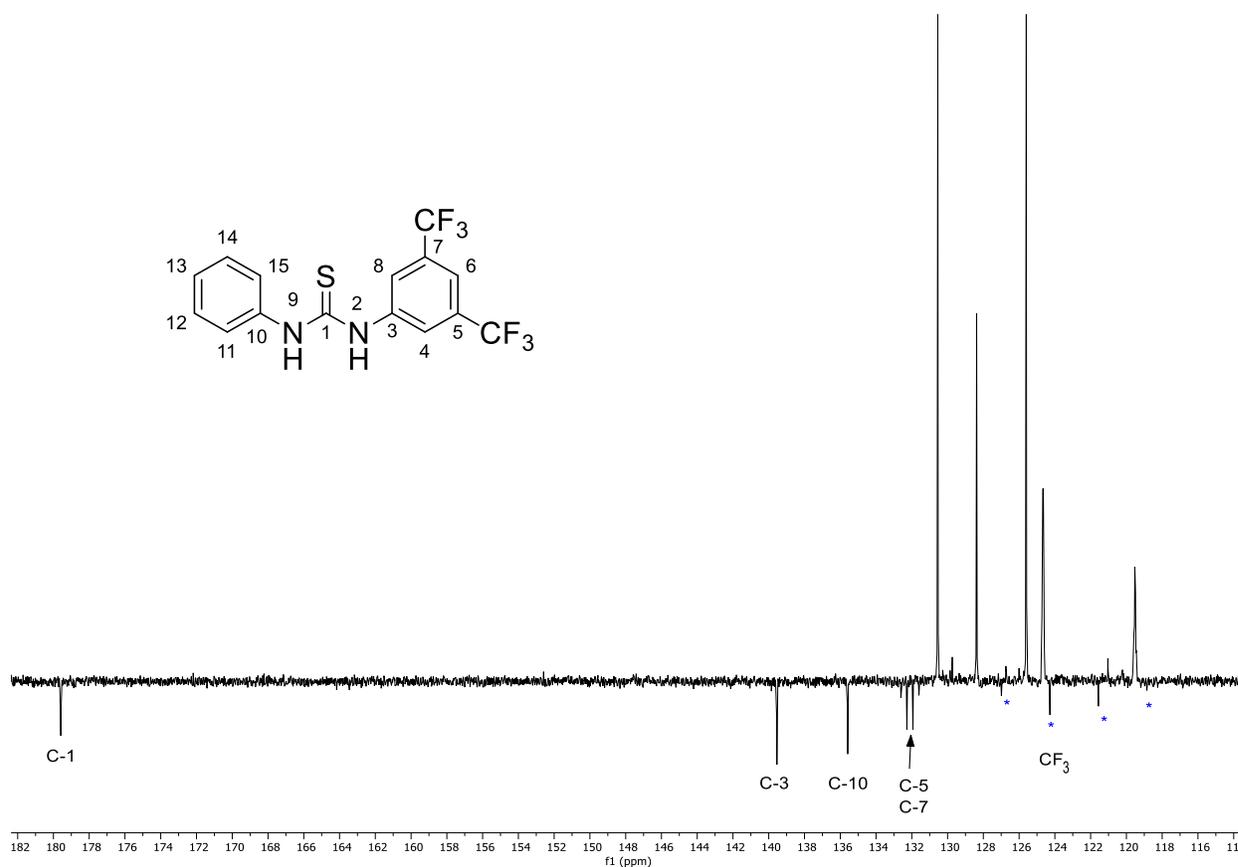
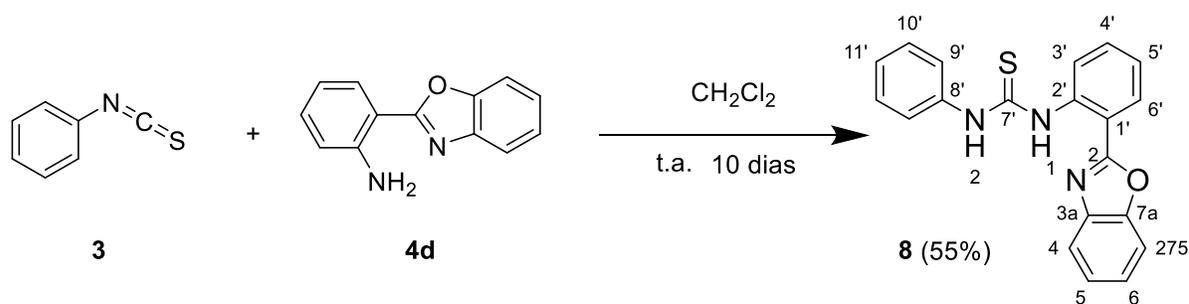


Figura 7. RMN APT de 1-fenil-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (**7**)

Con la finalidad de comparar la reactividad que presenta la tiourea **8** se llevó a cabo su síntesis siguiendo la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación (Esquema 4.5),⁴⁴ haciendo reaccionar 2-(2'aminofenil)benzoxazol (**4d**) y fenilisotiocianato (**3**) en diclorometano como disolvente en agitación por un tiempo 10 días, obteniéndose la tiourea **8** con un rendimiento del 55 %.



Esquema 4.5. Síntesis 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (**8**)

La caracterización se llevó a cabo mediante RMN de ^1H ; el compuesto ya había sido sintetizado y caracterizado por nuestro grupo de investigación; por ello solo se realizó la comparación de los datos obtenidos previamente.⁴⁴

4.2. Evaluación catalítica

Como puede observarse en los antecedentes List, Lerner y Barbas³⁰ utilizaron la (*S*)-prolina como organocatalizador en algunas reacciones; sin embargo, la prolina presenta algunos inconvenientes tales como: bajos rendimientos en reacciones aldólicas con aldehídos aromáticos, poca solubilidad en disolventes no polares, así como reacciones secundarias al utilizar exceso de reactivos para lograr altas conversiones. Estos inconvenientes han sido abordados por diferentes grupos de investigadores, algunos de ellos haciendo uso de aditivos. En este proyecto se llevó a cabo el uso de tioureas como aditivos, evitando además el uso de disolventes por medio de mecanosíntesis; lo que nos permitió llevar a cabo reacciones químicas con mejores rendimientos, en menor tiempo.

Además, la búsqueda de sistemas más sostenibles y amigables con el medio ambiente ha significado uno de los mayores desafíos en la síntesis de compuestos orgánicos; para ello se han implementado medios alternativos de reacción para subsanar estos problemas; tomando como base los principios de la química verde,¹⁹ se optó por una estrategia que no implicara el uso de disolventes.

4.2.1. Búsqueda de condiciones de reacción en agitación

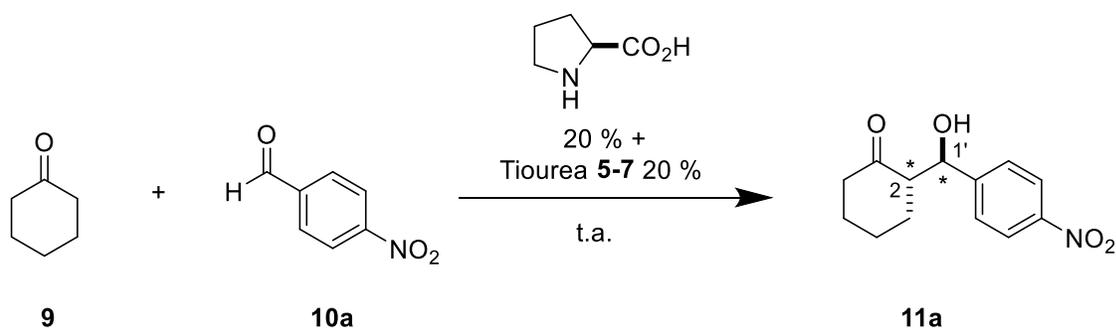
Como ya se mencionó en los antecedentes, en los últimos años se han estudiado reacciones aldólicas asimétricas utilizando organocatalizadores como la (*S*)-prolina, que es un buen catalizador para estas reacciones en términos de simplicidad estructural y fácil disponibilidad de ambos enantiómeros, desafortunadamente presenta dos inconvenientes principales: baja solubilidad en disolventes no polares y como consecuencia baja reactividad. Estos inconvenientes se han logrado superar preparando diferentes organocatalizadores quirales con el fragmento de la prolina, el problema principal para obtener estos organocatalizadores es el número de pasos para su preparación. En nuestro grupo de trabajo hemos aprovechamos la capacidad de la prolina para formar complejos supramoleculares con tioureas resolviendo los inconvenientes de solubilidad y reactividad,⁴⁷ por lo que se contempló la posibilidad de utilizar estas especies como cocatalizadores en reacciones aldólicas organocatalizada por (*S*)-prolina. La catálisis múltiple implica el uso de los organocatalizadores que no están unidos

covalentemente, esto permite el acceso a una gran variedad de sistemas catalíticos eficientes, reduciendo las etapas sintéticas que serían necesarias para el acoplamiento.

El modelo inicial para realizar la evaluación de las tioureas como cocatalizadores consistió en la reacción aldólica entre la ciclohexanona (**9**) y el 4-nitrobenzaldehído (**10a**) en presencia de (*S*)-prolina (20 % mol) y diferentes porcentajes molares de alguna de las tioureas sintetizadas (**5-7**) en disolución. Estudios señalan que la proporción óptima para llevar a cabo estas reacciones es 1:1 molar entre el catalizador y alguno de los cocatalizadores.

El compuesto **11a** se obtuvo mediante agitación (Tabla 1), utilizando las tioureas **5-7**, (la tiourea **8** fue evaluada con anterioridad por nuestro equipo de trabajo).⁴⁴ Con el fin de demostrar el efecto que tienen las tioureas en la reacción, se llevó a cabo la reacción solo en presencia de la (*S*)-prolina (Tabla 1, Experimento 1), es decir en ausencia del cocatalizador.

Tabla 1. Estudio de las condiciones de reacción.^a



Experimento	Condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento % ^b	<i>Anti/syn</i> % ^c	<i>ee</i> % ^d
	Tiourea				
1	-	16	95	89:11	92
2	5	12	87	92:8	92
3	6	12	89	94:6	96
4	7	12	49	95:5	98

[a]La reacción se realizó usando 20 % mol de (*S*)-prolina y 20 % de la tiourea correspondiente, usando 1.1 equivalentes de ciclohexanona (**9**) y 1 equivalente de 4-nitrobenzaldehído (**10a**)

[b]Rendimiento de la mezcla de estereoisómeros. [c]Determinado mediante RMN de ¹H a partir del crudo de reacción. [d]Determinado por HPLC con una fase estacionaria quiral.

Los primeros experimentos permiten comprobar que en las reacciones donde se utilizó (S)-prolina como catalizador se favoreció el diastereoisómero asignado como *anti* en proporciones mayores al 80 %, la configuración fue asignada por comparación con los tiempos de retención obtenidos mediante HPLC descritos en la literatura⁴⁹ como (2*S*,1'*R*), con *ee* % mayores al 90 % en todos los casos. En el experimento 1 (Experimento sin cocatalizador), se puede observar un rendimiento ligeramente superior a los realizados haciendo uso de las tioureas; sin embargo, la diastereo y enantioselectividad es ligeramente inferior; y fue necesario más tiempo para que la reacción se llevara a cabo (16 h).

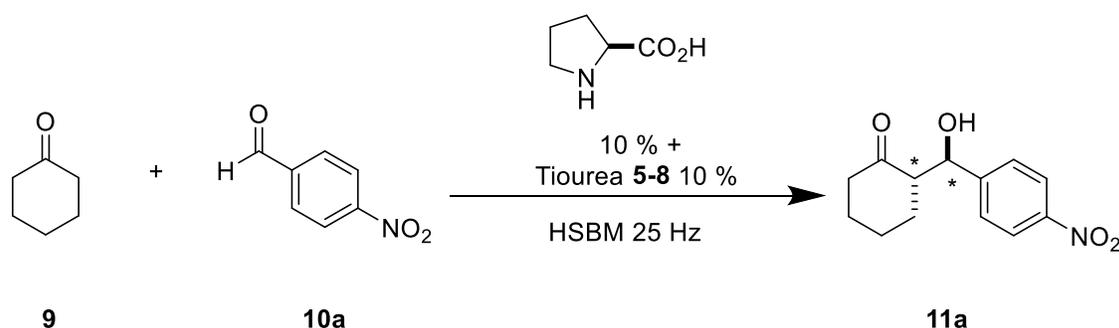
Los resultados muestran el beneficio de usar tioureas como cocatalizadores, tanto el tiempo, como la diastereoselectividad y la enantioselectividad mejoran con respecto al experimento en ausencia de cocatalizador (Experimentos 2, 3 y 4).

4.2.2. Búsqueda de condiciones de reacción mediante mecanoquímica utilizando 10 % de (*S*)-prolina.

Con la finalidad de evaluar un método distinto, se decidió utilizar técnicas mecanoquímicas con molienda, que permitirá desarrollar un método verde, y con base en los antecedentes, mejorar los resultados obtenidos mediante agitación con barra magnética. Por lo que se llevó a cabo la reacción aldólica activada con HSBM; utilizando ciclohexanona (**9**) y 4-nitrobenzaldehído (**10a**), reduciendo la cantidad de catalizador (*S*)-prolina y cocatalizador a 10 %, de acuerdo a los modelos de trabajo descritos anteriormente.⁴³

Para demostrar los efectos de las tioureas en el método HSBM fue necesario llevar a cabo una reacción control en ausencia de tiourea (Experimento 1), posteriormente se realizó la evaluación de cada una de las tioureas, mediante condiciones similares (Experimentos 2, 3, 4 y 5). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Estudio del efecto de la proporción de catalizador en la reacción aldólica (10 %).^a



Experimento	Condiciones		Tiempo (h)	Rendimiento % ^b	Anti/syn % ^c	ee % ^d
	Tiourea	%				
1	-	-	4.75 h	60	83:17	90
2	5	10	5 h	81	84:16	88
3	6	10	4.75 h	80	87:13	92
4	7	10	3.5 h	80	84:16	96
5	8	10	5 h	61	70:30	99

[a]La reacción se realizó usando 10 % mol de (*S*)-prolina, 10 % de la tiourea correspondiente, 1.1 equivalentes de ciclohexanona (**9**) y 1 equivalente de 4-nitrobenzaldehído (**10a**)
 [b]Rendimiento de la mezcla de estereoisómeros. [c]Determinado mediante RMN de ¹H a partir del crudo de reacción. [d]Determinado por HPLC con una fase estacionaria quiral.

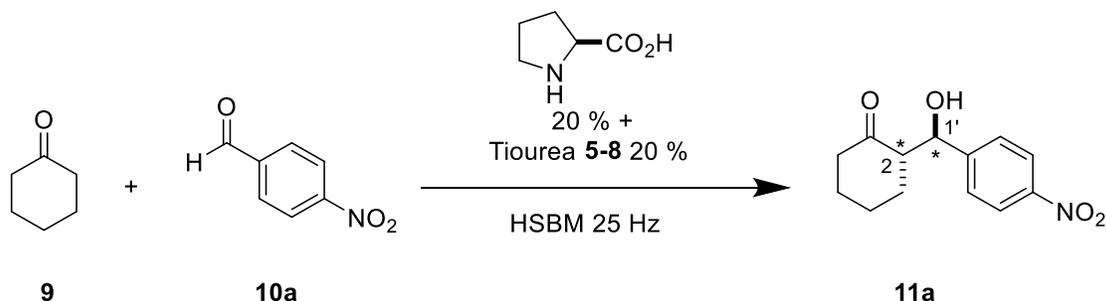
Las reacciones llevadas a cabo mediante condiciones de HSBM tuvieron un efecto positivo en comparación con las reacciones llevadas a cabo mediante agitación, observando que en todos los casos se redujo el tiempo de reacción, con diastereo- y enantio-selectividades comparables.

En cada uno de los experimentos el producto favorecido fue el diastereoisómero asignado como *anti* en proporciones mayores al 70 %, la configuración favorecida fue asignada como (2*S*,1'*R*), con *ee* % del 88 al 99 % en todos los experimentos.

4.2.3. Optimización de condiciones de reacción

Con la finalidad de estudiar el efecto de la concentración de las tioureas en la reacción, y en vista de los resultados satisfactorios obtenidos mediante el uso de molienda de bolas de alta velocidad, se llevó a cabo la reacción aldólica entre la ciclohexanona (**9**) y el 4-nitrobenzaldehído (**10a**) en la que se modificó a 20 % la cantidad de catalizador y 20 % de las correspondientes tioureas como cocatalizador; los resultados se muestran en la tabla 8.

Tabla 3. Estudio del efecto de la proporción de catalizador en la reacción aldólica (20 %).^a



Experimento	Condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento % ^b	<i>Anti/syn</i> % ^c	<i>ee</i> % ^d
	Tiourea				
1	-	4.75 h	73	86:14	95
2	5	4.5 h	88	92:8	96
3	6	4 h	90	85:15	96
4	7	3.5 h	89	91:9	96
5	8	3.5	73	76:24	96

[a]La reacción se realizó usando 20 % mol de (*S*)-prolina, 20 % de la tiourea correspondiente, 1.1 equivalentes de ciclohexanona (**9**) y 1 equivalente de 4-nitrobenzaldehído (**10a**) [b]Rendimiento de la mezcla de estereoisómeros. [c]Determinado mediante RMN de ¹H a partir del crudo de reacción. [d]Determinado por HPLC con una fase estacionaria quiral.

Se puede observar en la tabla 3, que al aumentar la cantidad del cocatalizador y la (*S*)-prolina⁴⁸ se presenta un efecto positivo principalmente en la disminución del tiempo de reacción en 1.5 y 0.75 horas de reacción que cuando se utilizó el 10 % de catalizador; así mismo, se observó que los rendimientos de las reacciones aumentaron. Se observó que el cocatalizador que condujo a los mejores resultados fue la tiourea **7**.

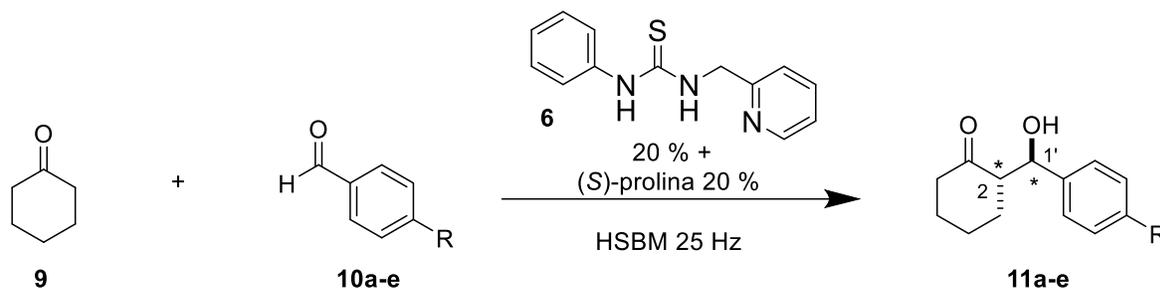
En cada uno de los experimentos el producto favorecido fue el diastereoisómero asignado como *anti* en proporciones mayores al 85 %, la configuración favorecida fue asignada como (2*S*,1'*R*), con *ee* mayores al 90 % en todos los experimentos. En términos generales la tiourea **7** (Tabla 3, Experimento 4) logro los mejores resultados; probablemente debido a la acidez de los hidrógenos de la tiourea (ver página 22).

4.2.4. Alcance del catalizador

Con estos parámetros, se obtuvieron las condiciones optimizadas de reacción aldólica asimétrica libre de disolventes en el molino Retsch MM400, las cuales son: 25 Hz, 20 % mol de la (*S*)-prolina, 20 % mol de la tiourea **6**, de forma general mostró mejores resultados (Tabla 2 y 3, Experimento 3).

Una vez obtenidos estos parámetros, se procedió a evaluar el alcance de la (*S*)-prolina y la tiourea **6** como cocatalizador empleando ciclohexanona (**9**) y aldehídos aromáticos con diferentes sustituyentes (**10a-e**).

Se probó la eficacia del método mediante el uso de diferentes derivados de benzaldehídos sustituidos en la posición 4 (**11b-d**), con la finalidad de evaluar que efecto tienen los diferentes sustituyentes en la capacidad catalítica de la prolina y las tioureas. Para ello se realizó la reacción entre los derivados de benzaldehído *para* sustituido (**10a-d**), con la ciclohexanona (**9**), mediante mecanosíntesis por medio de molienda de bolas de alta velocidad *High Speed Ball Milling* (HSBM), usando una cantidad equimolar de prolina y tiourea (Tabla 4).

Tabla 4. Estudio del efecto de distintos sustituyentes en la posición 4 del benzaldehído en la reacción aldólica catalizada por prolina.^a

Experimento	R	Tiempo (h)	Rendimiento % ^b	Anti/syn % ^c	ee % ^d
1	-NO ₂	4 h	89.3	85:15	96
2	-Br	9.25 h	80	82:18	92
3	-Cl	10.75 h	76	79:21	68
4	-F	10.5 h	80	82:18	20
5	-OCH ₃	17.25 h	42	75:25	---

[a] La reacción se realizó usando 20 % mol de (S)-prolina, 20 % de la tiourea correspondiente, 1.1 equivalentes de ciclohexanona (9) y 1 equivalente de benzaldehído correspondiente (10a-e)
 [b] Rendimiento de la mezcla de estereoisómeros. [c] Determinado mediante RMN de ¹H a partir del crudo de reacción. [d] Determinado por HPLC con una fase estacionaria quiral.

Los diferentes sustituyentes en el benzaldehído tuvieron un efecto en la capacidad catalítica del sistema (S)-prolina-tiourea; con un grupo aceptor de electrones fuerte como el NO₂, presentó un mejor efecto como se puede observar en la tabla 4, el tiempo de reacción disminuyó y las: un diastereo- y enantio-selectividades fueron mayores. Esto se podría explicar a que la presencia del grupo nitro produce un grupo carbonilo más reactivo en el benzaldehído. Grupos atractores un poco más débiles, como los halógenos, presentaron un menor rendimiento, así como una disminución en los valores de diastereo- y enantio-selectividad. Un grupo donador de electrones como lo es OCH₃, disminuyó el rendimiento y la selectividad; debió a que la presencia del grupo OCH₃, provocó que el grupo carbonilo sea menos reactivo.

El uso de molienda (HSBM) exhibe tiempos de reacción más cortos, especialmente en los casos con grupos electroattractores, demostrando una alta capacidad como tecnología para aumentar la eficiencia de la reacción.

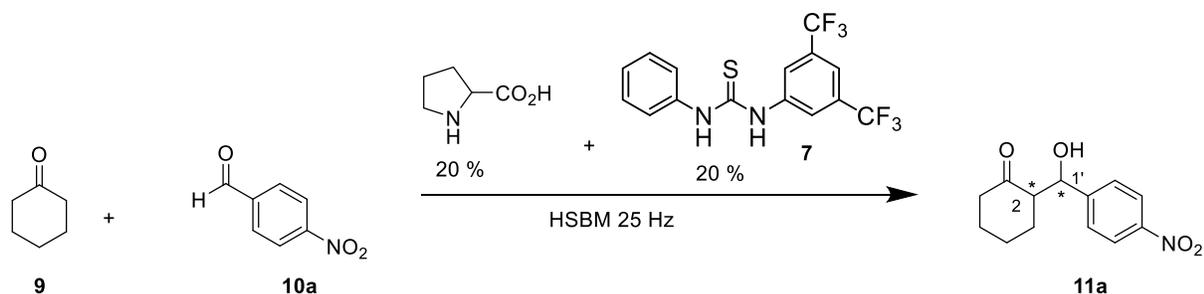
El sistema con prolina muestra una selectividad notable, en cada uno de los experimentos el producto favorecido fue el diastereoisómero asignado como *anti* en proporciones mayores al 75 %; así mismo la configuración favorecida fue asignada como (2*S*, 1'*R*), con *ee* mayores al 60 % en todos los experimentos.

4.2.5. Efecto de selectividad

Para evaluar el efecto de estereoinducción del sistema prolina-tiourea, se llevó a cabo la reacción aldólica (Tabla 5) con 20 % de (*R*)-prolina y comparar los resultados obtenidos al utilizar la (*S*)-prolina mediante HSBM. Además, se decidió utilizar la tiourea **7** como cocatalizador, debido a sus resultados ligeramente superiores en *ee* (configuración) respecto a las otras tioureas evaluadas (Tabla 2 y Tabla 3); los resultados obtenidos se muestran en la tabla 5.

Como se puede observar en la tabla 5 (Experimentos 1 y 2), la estereoinducción de la reacción aldólica utilizando prolina-tiourea **7** como catalizador permitió confirmar que la encargada en favorecer el enantiómero mayoritario es la prolina, al cambiar la configuración (*R* o *S*) se observa un cambio en la configuración del producto obtenido. Estos resultados fueron confirmados con los resultados obtenidos anteriormente en solución estudiada por nuestro equipo de trabajo.³⁹

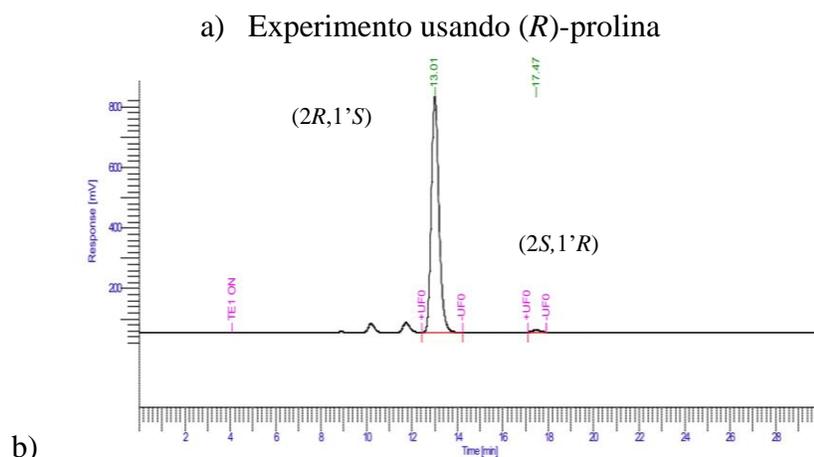
Tabla 5. Estudio del efecto de la configuración de la prolina en la reacción aldólica.^a



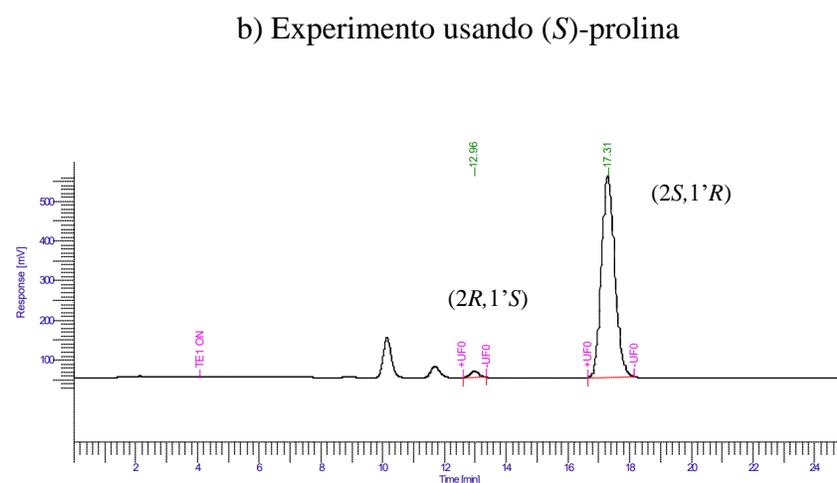
Experimento	Prolina	Tiempo (h)	Rendimiento % ^b	<i>Anti/syn</i> % ^c	<i>er (anti)</i> % ^d	Producto
1	<i>R</i>	3.25 h	87	87:13	1:99	(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)
2	<i>S</i>	3.5 h	89	91:9	97:3	(2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)

[a]La reacción se realizó usando 20 % mol de prolina (*R* o *S*), 20 % de la tiourea **7**, 1.1 equivalentes de ciclohexanona (**9**) y 1 equivalente de 4-nitrobenzaldehído (**10a**). [b]Rendimiento de la mezcla de estereoisómeros. [c]Determinado mediante RMN de ¹H a partir del crudo de reacción. [d]Determinado por HPLC con una fase estacionaria quiral.

Con la finalidad de demostrar que se obtienen los isómeros contrarios, se llevó a cabo el análisis de las muestras mediante cromatografía HPLC en una columna quiral Chiralpak AD-H, utilizando condiciones de fase normal usando una mezcla hexano:isopropanol 90:10 y un detector UV-VIS con longitud de onda 254 nm.



Señal	Tiempo de retención (min)	Área relativa %	Configuración asignada
1	13.00	99.03	(<i>2R</i> , <i>1'S</i>)
2	17.47	0.97	(<i>2S</i> , <i>1'R</i>)



Señal	Tiempo de retención (min)	Área relativa %	Configuración asignada ⁴⁹
1	12.96	2.12	(<i>2R</i> , <i>1'S</i>)
2	17.31	97.88	(<i>2S</i> , <i>1'R</i>)

Figura 8. Comparativa de los cromatogramas de HPLC, a) Experimento usando (*R*)-prolina, b) Experimento usando (*S*)-prolina.

Los resultados obtenidos muestran que cuando se utilizó la (*R*)-prolina en la preparación del producto **11a**, se obtiene el producto mayoritario con configuración (*2R,1'S*), el cual corresponde al pico observado en 13.00 min, y cuando se utilizó la (*S*)-prolina, se obtuvo como producto mayoritario el compuesto con configuración (*2S,1'R*)⁴⁸ el cual corresponde al pico observado en 17.31 min. (ver figura 8)

4.2.6. Determinación de las señales características de isómeros *syn* y *anti* en el espectro de RMN.

Para determinar las señales correspondientes al producto *anti*, así como del producto *syn*, en el espectro de RMN de ¹H, se calculó la constante de acoplamiento (*J*) para la señal de H-7; estableciendo una relación entre el valor de *J* y el ángulo de torsión en la molécula. La constante de acoplamiento con valor de 2.53 Hz correspondiente a la señal observada en 5.45 ppm fue asignada para el isómero *syn*, mientras que la señal en 4.88 ppm se asignó para el isómero *anti* (*J* = 8.29 Hz) (Figura 9).

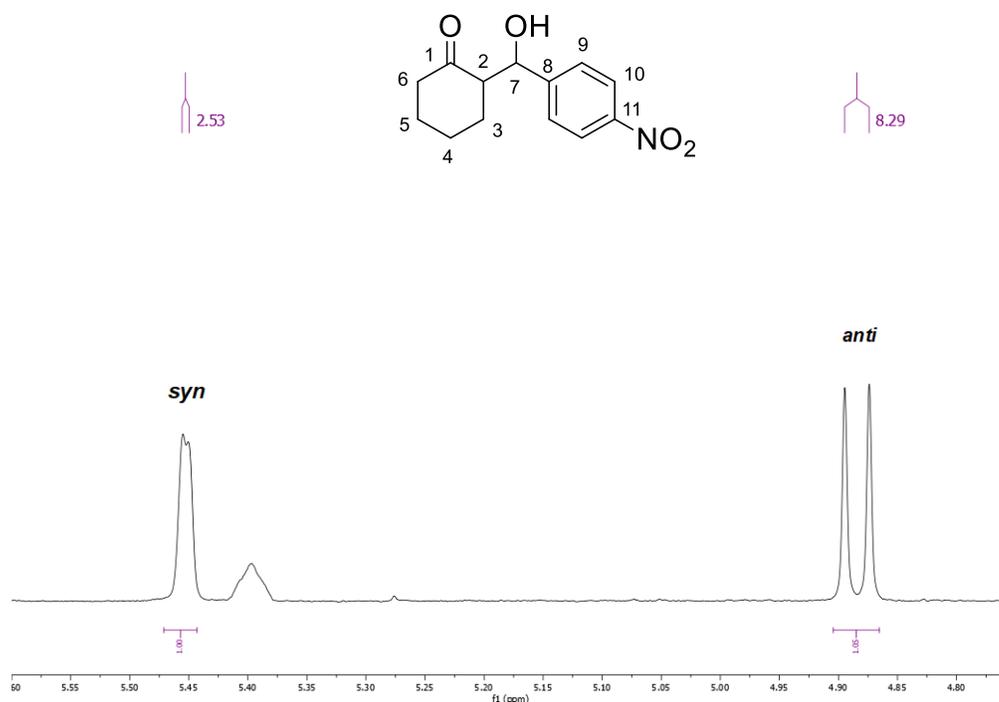


Figura 9. Espectro de ¹H del crudo de reacción del producto aldólico **11a** para la determinación de las señales correspondientes a los isómeros *syn* y *anti*.

4.2.7. Determinación de la diastereoselectividad

Una vez llevada a cabo la correcta asignación de los isómeros *anti/syn*, se calculó la proporción entre los isómeros para cada experimento, con el fin de determinar el efecto de los catalizadores en la reacción. En la figura 6 se muestran a modo de comparación los espectros de RMN de ^1H , del crudo de reacción de la muestra racémica (A) y el crudo de reacción del producto usando 20 % de (*S*)-prolina y la tiourea **6** como catalizadores (Tabla 3, Experimento 3) (B). En el espectro correspondiente al producto racémico, se integró para 1 la señal que se observa en 5.45 ppm asignada al diastereoisómero *syn*, mientras que la señal en aproximadamente en 4.88 ppm correspondiente al diastereoisómero *anti*, integra para 1.09, obteniendo una diastereoselectividad de 52/48 *anti/syn*. En el caso del producto catalizado por (*S*)-prolina (B), se integró la señal que se observa en 5.48 ppm para 1, mientras que la señal en 4.88 ppm integro para 5.49, obteniendo una diastereoselectividad de 85/15 *anti/syn*. (Figura 10).

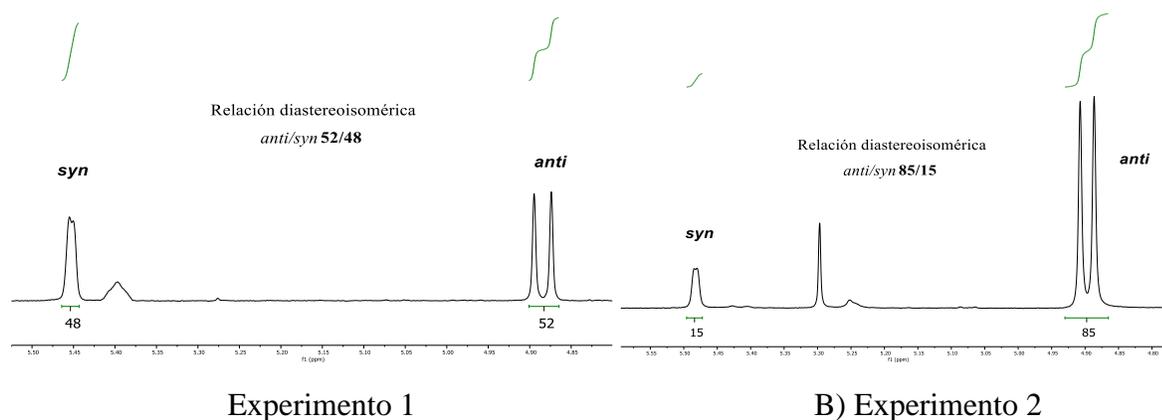
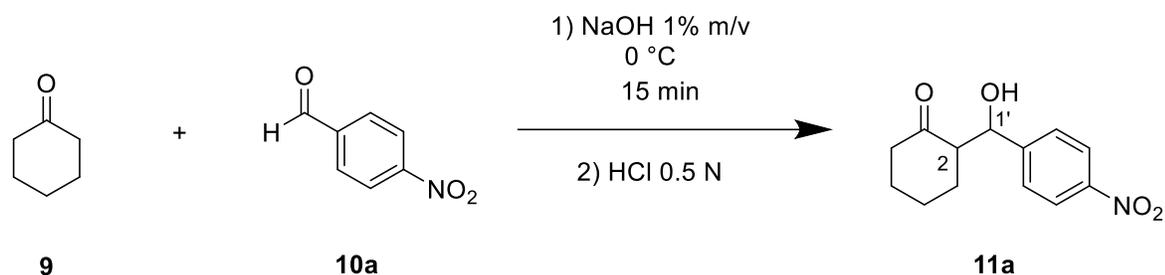


Figura 10. Espectros de RMN de ^1H del crudo de reacción del producto aldólico para la determinación de la relación *anti/syn*. Comparativa del producto racémico (A) contra el producto catalizado por (*S*)-prolina (B)

La síntesis del producto racémico de la reacción entre la ciclohexanona (**9**) y el 4-nitrobenzaldehído (**10a**) se llevó a cabo en solución acuosa de NaOH al 1% (m/v) a 0 °C.

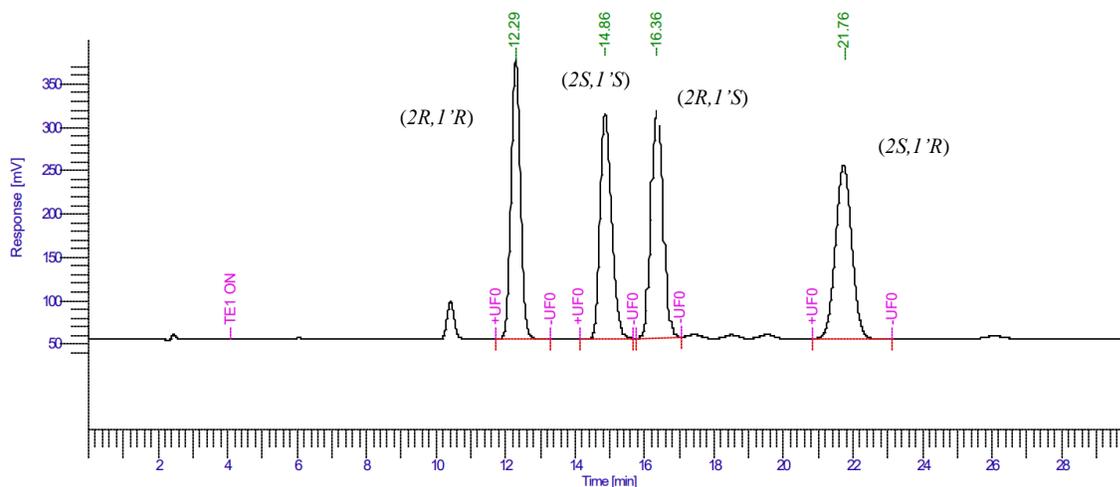


Esquema 4. Reacción aldólica entre la ciclohexanona (**9**) y el 4-nitrobenzaldehído (**10a**) en solución acuosa de NaOH.

Este procedimiento se realizó para cada uno de los experimentos realizados. (Anexos)

4.2.8. La determinación del exceso enantiomérico (*ee* %)

La determinación del exceso enantiómero (*ee* %) se realizó mediante análisis de las muestras por cromatografía HPLC en columna Chiralpak AD-H empleando condiciones de fase normal, usando como eluyente una mezcla hexano/isopropanol 90/10 a un flujo de 1 mL/min y un detector UV-VIS con longitud de onda 254 nm. Para ello se hizo uso del producto racémico previamente sintetizado, por medio de la reacción entre la ciclohexanona (**9**) y el 4-nitrobenzaldehído (**10a**) en solución acuosa de NaOH al 1% (m/v) a 0 °C, con el fin de tener una referencia para el análisis y asignación de los diferentes enantiómeros. La figura 11 muestra el cromatograma correspondiente a la mezcla racémica del compuesto **11a**, en la cual se indican las señales correspondientes a los cuatro isómeros, asignados por comparación con datos descritos en la literatura;⁴⁹ en donde se puede observar un primer pico a 12.30 min que correspondería al isómero (2*R*,1'*R*), seguido por el isómero (2*S*,1'*S*) el cual se observa 14.90 min; finalmente los tiempos de retención para los enantiómeros (2*R*,1'*S*) y (2*S*,1'*R*), fueron 16.40 min y 21.25 min respectivamente. El cromatograma también permite observar el área relativa de cada enantiómero, siendo de entre 24-26 % valores que se esperarían para el producto racémico.



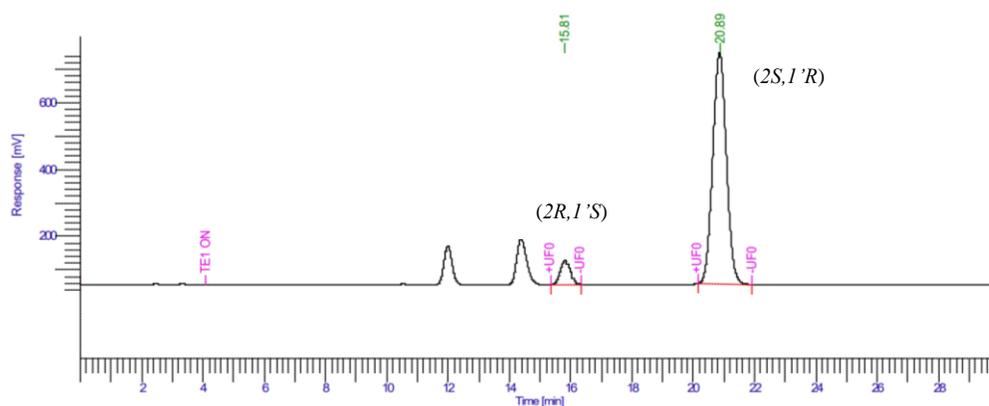
Señal	Tiempo de retención (min)	Área relativa %	Configuración asignada ⁴⁹
1	12.30	24.02	(2R,1'R)
2	14,90	24.08	(2S,1'S)
3	16.40	25.65	(2R,1'S)
4	21.80	26.25	(2S,1'R)

Cromatografía de la mezcla racémica del compuesto **11a**.

Figura 11. Cromatograma del producto de la mezcla racémica.

Posteriormente, a la asignación de la proporción de los diastereoisómeros, se realizó una comparación con respecto a los tiempos de retención de los productos obtenidos en los experimentos con (*S*)-prolina y (*R*)-prolina para la asignación del enantiómero mayoritario.

Se observa que en el experimento realizado bajo condiciones de 20 % de catalizador de (*S*)-prolina con 20 % de la tiourea **6**, bajo las condiciones de HSBM, y tomado en cuenta que los tiempos de retención aproximados a 12 y 14 min fueron asignados a los estereoisómeros (*2R,1'R*) y (*2S,1'S*) respectivamente; se realizó la asignación al estereoisómero (*2R,1'S*) al pico observado a 15.8 min con un valor de área relativa de 7.29 % y para el estereoisómero asignado como (*2S,1'R*), el pico observado con un tiempo de retención de 20.89 min con área relativa de 92.71 % (Figura 12).



Señal	Tiempo de retención (min)	Área relativa %	Configuración asignada ⁴⁹
1	15.81	7.29	(2R,1'S)
2	20.89	92.71	(2S,1'R)

Cromatografía de la mezcla racémica del compuesto **11a**.

Figura 12. Cromatograma del producto de reacción aldólica usando 20 % de (*S*)-prolina mediante HSBM (Tabla 4, Experimento 1).

Este procedimiento se realizó para cada uno de los experimentos; para lo cual fue necesario sintetizar el producto racémico correspondiente a cada uno de los benzaldehídos (**10b-10e**), con el fin de obtener los tiempos de retención para cada estereoisómero. Las modificaciones de los parámetros, como longitud de onda, flujo y proporción de la fase móvil utilizada se encuentran en la sección de anexos.

Para explicar la enantioselectividad observada, propusimos un modelo basado en el estado de transición de Zimmerman-Taxler informado por primera vez por los grupos de Houk³¹ y Demir.³⁶ En este modelo cíclico la tiourea se une a la prolina a través de un enlace por puente de hidrógeno entre NH y el grupo carboxilato; además observamos que el aldehído se aproxima por la cara *Re* de la enamina mediante una interacción de enlace por puente de hidrógeno con el carboxilato de prolina (Figura 13a). El aldehído está orientado de manera que el grupo arilo esté lejos del ciclo de la enamina, exponiendo así la cara *Re* al ataque de la enamina (Figura 13c).



Figura 13. Estado de transición propuesto de la reacción aldólica catalizada por (*S*)-prolina y la tiourea **6**.

5. CONCLUSIONES

Se describió la síntesis de tioureas a partir de fenilisotiocianato (**3**) y distintas aminas aromáticas (**4a-d**), para utilizarlos como cocatalizadores en reacciones aldólicas asimétricas.

Se evaluó la capacidad catalítica del complejo prolina-tiourea como organocatalizador en reacciones aldólicas en solución y mediante molienda de alta velocidad de bolas libre de disolvente, observando que bajo las condiciones de mecanosíntesis optimizadas se redujo el tiempo de reacción obteniendo excelentes diastereo y enantioselectividades.

Se desarrolló una metodología para la asignación de la configuración absoluta y la medición de la relación enantiomérica de los productos obtenidos en las reacciones aldólicas asimétricas mediante HPLC utilizando una fase estacionaria quiral.

Se propuso un modelo para explicar la enantio y diastereoselectividad observadas en este trabajo.

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados mediante espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , en algunos casos con experimentos de dos dimensiones.

Se realizó el estudio mediante difracción de rayos-X de monocristal del compuesto **6**, proporcionando información acerca de las interacciones intermoleculares de la molécula.

Con los resultados obtenidos en este trabajo se contribuyó al desarrollo de la química sustentable, ya que se desarrolló un método de síntesis libre de disolvente utilizando cantidades estequiométricas de reactivos, además de hacer uso de un organocatalizador libre de metales.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Instrumentos y reactivos

Los reactivos se adquirieron de Merck-Sigma-Aldrich. Los disolventes empleados en las reacciones fueron purificados mediante destilación; los disolventes utilizados para el estudio de la estereoselectividad fueron grado HPLC.

El avance de la reacción se determinó por medio de cromatografía en capa fina con cromatoplasmas comerciales de sílice 60 F254, espesor de 0.2 mm, utilizando una lámpara de UV. La purificación de los compuestos se realizó por medio de cromatografía en columna usando columnas empacadas con gel de sílice Fluka 200-300 Mesh ASTM.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , así como los experimentos COSY, HSQC, HMBC y APT, fueron obtenidos en un equipo Bruker Ascend de 400 MHz usando CDCl_3 como disolvente. Los valores de desplazamiento químico (δ) se presentan en partes por millón y son relativas a $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ para ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, las constantes de acoplamiento se describen en Hz.

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo BÜCHI melting point B-540 digital en tubos capilares abiertos.

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro FT-IR-Perkin-Elmer System 2000 en pastillas de KBr.

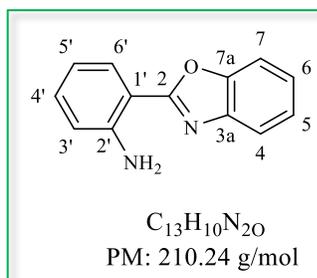
Las estructuras de rayos-X se determinaron mediante un difractor Gemini de Agilent, con detector Atlas.

Los cromatogramas se obtuvieron mediante un equipo Perkin Elmer Series 200 Autosampler con un detector UV/Visible, haciendo uso de una columna Chiralpak AD-H. utilizando condiciones de fase normal usando una mezcla hexano:isopropanol 90:10.

Las reacciones mediante HSMB fueron realizadas mediante el uso de un molino mezclador de dos palas Retsch MM400, usando contenedores para molienda de circonio.

Los productos aldólicos han sido reportados previamente, los datos RMN de ^1H y ^{13}C , así como el tiempo de retención mediante HPLC se asignaron por comparación con los descritos en la literatura.^{47,48}

6.2. Síntesis de 2-(2'-aminofenofenil)benzoxazol (3d)



La síntesis se realizó en un matraz balón de 250 mL, equipado de una barra magnética, a partir de 1000 mg (6.1 mmol) de anhídrido isatoico (**1**), 800 mg (7.3 mmol) de 2-aminofenol (**2**), en 50 mL de *m*-xileno; por 24 h en atmósfera de nitrógeno; al término de la reacción se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla hexano:acetato de etilo (8:2) como fase móvil, obteniéndose 0.6475 g (51 % de rendimiento) del compuesto 2-(2'-aminofenofenil)benzoxazol (**4d**) como un sólido blanco p.f. 107-108 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8.11 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, 1.3 Hz, H-6'), 7.74 (m, 1H, H-4), 7.58 (m, 1H, H-7), 7.34 (m, 2H, H-5, H-6), 7.29 (m, 1H, H-4'), 6.81 (m, 2H, H-5', H-3'), 6.21 (s, 2H, NH_2).⁴⁴

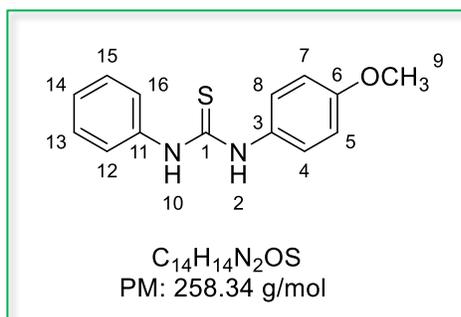
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 163.2 (C-2), 149.3 (C-7a), 147.9 (C-2'), 141.9 (C-3a), 132.5 (C-4'), 128.8 (C-6'), 124.8 (C-5), 124.4 (C-6), 119.4 (C-4), 116.8 (C-5'), 116.3 (c-3'), 110.5 (C-7), 108.7 (C-1').⁴⁴

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} = 3398 NH_2 , 3053 C-H (aromáticos), 1625 C=N, 1592 O-C=N.

6.3. Método general para la preparación de las tioureas 5, 6, 7 y 8.

En un matraz balón redondo de 250 mL, equipado con una barra magnética, se realizó la adición de 1 eq. de la amina aromática correspondiente (**4a-d**) en 5 mL de diclorometano, la mezcla se colocó en agitación por 5 minutos a temperatura ambiente en atmósfera inerte, posteriormente se accionó gota a gota 1.05 eq. de isotiocianato (**3**) manteniendo en todo momento las condiciones inertes. La reacción se mantuvo en agitación hasta la conversión total de la materia prima; el disolvente se evaporó a presión reducidas. La purificación se realizó mediante lavados con cloroformo y hexano.

6.3.1. Síntesis de 3-fenil-1-(4-metoxifenil)tiourea (**5**)



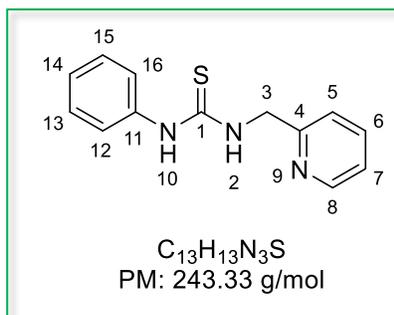
Siguiendo la metodología general, a partir de 187.6 mg (1.52 mmol) de 4-metoxianilina (**4a**) y 0.2 mL (1.67 mmol) de isotiocianato (**3**) disueltos en 5 mL de diclorometano; por un tiempo de 3 horas a temperatura ambiente, se obtuvo un producto café al cual se purificó mediante lavados con cloroformo y hexano, obteniéndose

0.3627 g (91 % de rendimiento) del compuesto 3-fenil-1-(4-metoxifenil)tiourea (**5**) como un sólido morado p.f. 152-154 °C.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 8.27 (s, 2H, NH), 7.44-7.39 (m, 5H, H-12, H-13, H-14, H-15, H-16), 7.32 – 7.26 (dd, 2H, $J = 9$ Hz, $J = 2.35$ Hz, H-4, H-8), 6.94 (dt, 2H, $J = 8.9$ Hz, 2.2 Hz, H-5, H-7), 3.83 (s, 1H, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 179.54 (C=S), 158.88 (C-6), 137.15 (C-11), 129.50 (C-4, C-8), 127.64 (C-13, C-15), 127.06 (C-14), 125.30 (C-12, C-16), 114.87 (C-5, C-7), 55.55 (C-9).

6.3.2. Síntesis de 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (6)



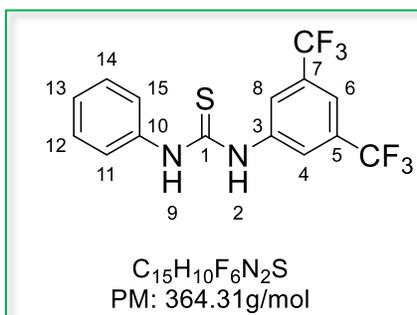
Siguiendo la metodología general, a partir de 171.9 mg (1.59 mmol) de 2-picolinamina (**4b**) y 0.2 mL (1.67 mmol) de isotiocianato (**3**) disueltos en 5 mL de diclorometano; por un tiempo de 3 h y 20 min a temperatura ambiente, se obtuvo un producto blanco el cual se purificó mediante lavados con cloroformo y hexano, obteniéndose 0.3339 g (86 % de rendimiento) del compuesto 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (**6**) como un sólido cristalino p.f. 114-118 °C.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 8.41 (dd, 1H, J = 5.1, 1.7 Hz, H-8), 7.96 (s, 1H, H-2), 7.72 (td, 1H, J = 7.7, 1.7 Hz, H-6), 7.43 – 7.35 (m, 3H, H-5, H-13, H-15), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, H-12, H-16), 7.25 – 7.18 (m, 2H, H-7, H-14), 4.96 (d, 2H, J = 4.8 Hz, H-3).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 180.45 (C=S), 155.44 (C-4), 147.76 (C-8), 137.87 (C-6), 137.05 (C-11), 129.78 (C-13, C-15), 126.58 (C-14), 124.48 (C-12, C-16), 122.77 (C-7), 122.76 (C-5) 49.28 (C-3).

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} = 3336 NH, 3166 C-H (aromáticos), 2988 C-H, 1592 C=C, 1352 C=N, 1088 C=S.

6.3.3. Síntesis de 1-fenil-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (7)



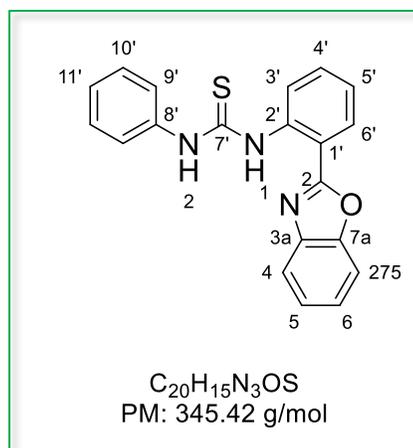
Siguiendo la metodología general, a partir de 0.56 mL (3.62 mmol) de 3,5-bis(trifluorometil)anilina (**4c**) y 0.45 mL (3.8 mmol) de isotiocianato (**3**) disueltos en 10 mL de diclorometano; por un tiempo de 14 días en reflujo intermitente, se obtuvo un producto crema el cual se purificó mediante lavados con cloroformo y hexano, obteniéndose 0.6986 g (53 % de rendimiento) del compuesto 1-fenil-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (**7**) como un sólido cristalino p.f. 138-140 °C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8.40 (s, 1H, H-9) 7.91 (s, 2H, H-4, H-8), 7.85 (s, 1H, H-2), 7.61 (s, 1H, H-6), 7.43 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-12, H-14), 7.33 (d, $J = 7.3$ Hz, H-13), 7.27 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz, H-11, H-15).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 179.52 (C=S), 139.51 (C-3), 135.57 (C-10), 132.12 (c, $J = 33.8$ Hz, C-5, C-7), 130.55 (C-12, C-14), 128.39 (C-13), 125.60 (C-11, C-15), 124.69 (C-4, C-8), 123.1 (c, $J = 273$ Hz, CF_3), 119.56 (C-6).

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} = 3226 N-H, 3193, 3035 C-H (aromáticos), 1602, 1552 C=C, 1385 C-F, 1108 C=S.

6.3.4. Síntesis de 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (8)



p.f. 162-163 °C.

Siguiendo la metodología general, a partir de 600 mg (2.8 mmol) de 2-(2'-aminofenofenil)benzoxazol (**4d**) y 0.35 mL (3 mmol) de isotiocianato (**3**) disueltos en 5 mL de diclorometano; por un tiempo de 10 días a temperatura ambiente, se obtuvo un producto blanco el cual se purificó mediante lavados con cloroformo y hexano, obteniéndose 0.569 g (55 % de rendimiento) del compuesto 1-(2-(benzoxazol-2-il)fenil)-3-feniltiourea (**8**) como un sólido cristalino

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 12.08 (s, 1H, NH1), 9.09 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-3'), 8.43 (s, 1H, NH₂), 8.14 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.5$ Hz, H-6'), 7.57-7.59 (m, 6H, H-4', H-10', H-7, H-9'), 7.45 (td, 1H, $J = 6.9, 1.8$ Hz, H-11'), 7.33 (td, 1H, $J = 7.8, 1.2$ Hz, H-6), 7.27 (m, 2H, H-5, H-5'), 7.11 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-4).³⁴

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 179.6 (C=S), 161.2 (C-2), 149.2 (C-7a), 140.6 (C-3a), 139.4 (C-2'), 135.8 (C-8'), 131.4 (C-4'), 129.9 (C-10'), 128.3 (C-6'), 127.5 (C-11'), 126.1 (C-9'), 125.6 (C-6), 124.7 (C-5), 124.0 (C-5'), 123.5 (C-3'), 119.7 (C-4), 115.5 (C-1'), 110.6 (C-7).

IR ν_{max} (KBr), cm^{-1} = 3435 NH, 3152 C-H (aromáticos), 1625 O-C=N, 1591 C=N, 1369 C=S.

6.4. Reacción aldólica

Metodología general para reacciones aldólicas racémicas (A)

En un matraz balón de 50 mL provisto de una barra magnética, se realizó la adición de 7 eq. de ciclohexanona (**9**) y 1 eq. del benzaldehído *para* sustituido correspondiente (**10a-d**), a la cual se le agregó una solución acuosa de NaOH al 1 % (m/v) a 0 °C. La reacción se mantuvo en agitación a 0 °C y fue monitoreada por TLC hasta la conversión total de la materia prima; posteriormente fue neutralizada con la adición de una solución acuosa de HCl 0.5 N; se añadieron 40 mL de una solución saturada de NaCl, posteriormente se realizó un proceso de extracción con diclorometano, la fase orgánica recuperada se secó con sulfato de sodio anhidro por último se filtró y se evaporó a presión reducida. El compuesto obtenido fue purificado mediante cromatografía en columna.

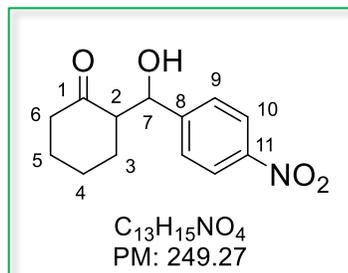
Metodología general para reacciones aldólicas en agitación (B)

En un tubo provisto con una barra magnética se adiciono 1.1 eq. de ciclohexanona (**9**), 1 eq del benzaldehído *para* sustituido correspondiente (**10a-d**), junto con 0.1 eq. de (S)-prolina y 0.1 eq. de tiourea (**5-8**) como catalizadores. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta la conversión total de la materia prima, posteriormente el crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna.

Metodología general para reacciones aldólicas por mecanosíntesis HSBM (C)

En un contenedor de circonio de 10 mL con un balín se colocó 1.1 eq. de ciclohexanona (**9**), 1 eq del benzaldehído *para* sustituido correspondiente (**10a-d**), junto con 0.1 eq. de (S)-prolina y 0.1 eq. de tiourea (**5-8**) como catalizadores. La síntesis se llevó a cabo en intervalos de 15 minutos de molienda y 5 minutos de descanso, a una frecuencia de 25 Hz, el proceso se repitió hasta la conversión total de la materia prima. El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía en columna.

6.4.1. Síntesis de 2-[hidroxi(4-nitrofenil)metil]ciclohexanona (**11a**)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general.

Método A: a partir de 200 mg (1.32 mmol) de 4-nitrobenzaldehído (**10a**) y 0.967 mL (9.26 mmol) de ciclohexanona (**9**) disueltos en 10 mL de la solución acuosa NaOH al 1 % (m/v) a 0 °C; por un tiempo 16 minutos a temperatura ambiente, al término se realizó una

neutralización con HCl 0.5 N; proceso del cual se obtuvo un producto naranja el cual se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano:acetato de etilo (1:1) como fase móvil, obteniéndose 0.236.7 g (95 % de rendimiento) del compuesto **11a** racémico.

Método B (sin cocatalizador): a partir de 300 mg (2 mmol) de 4-nitrobenzaldehído (**10a**) y 0.229 mL (2.2 mmol) de ciclohexanona (**9**) junto con 0.1 eq. de (*S*)-prolina catalizador y sin cocatalizador; mediante agitación convencional por un tiempo de 16 horas a temperatura ambiente, proceso del cual se obtuvo un producto naranja que se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano:acetato de etilo (1:1) como fase móvil, obteniéndose 0.449 g (90 % de rendimiento) del compuesto **11a**.

Método B (catalizador): a partir de 300 mg (2 mmol) de 4-nitrobenzaldehído (**10a**) y 0.229 mL (2.2 mmol) de ciclohexanona (**9**) junto con 0.1 eq. de (*S*)-prolina y 0.1 eq. de tiourea (**6**) como catalizador; mediante agitación convencional por un tiempo de 12 horas a temperatura ambiente, proceso del cual se obtuvo un producto naranja el cual se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano:acetato de etilo (1:1) como fase móvil, obteniéndose 0.434 g (87 % de rendimiento) del compuesto **11a**.

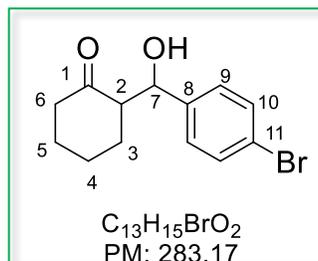
Método C (sin cocatalizador): a partir de 300 mg (2 mmol) de 4-nitrobenzaldehído (**10a**) y 0.229 mL (2.2 mmol) de ciclohexanona (**9**) junto con 0.1 eq. de (*S*)-prolina como catalizador sin cocatalizador; mediante HSBM en intervalos de 15 minutos de molienda y 5 minutos de descanso, a una frecuencia de 25 Hz, por un tiempo total de 4 horas y 45 minutos, se obtuvo un producto naranja el cual se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla

hexano:acetato de etilo (1:1) como fase móvil, obteniéndose 0.364 g (73 % de rendimiento) del compuesto **11a**.

Método C (catalizador): a partir de 300 mg (2 mmol) de 4-nitrobenzaldehido (**10a**) y 0.229 mL (2.2 mmol) de ciclohexanona (**9**) junto con 0.1 eq. de (*S*)-prolina catalizador y 0.1 eq. de tiourea (**6**) como cocatalizador; mediante HSBM en intervalos de 15 minutos de molienda y 5 minutos de descanso, a una frecuencia de 25 Hz, por un tiempo total de 4 horas, se obtuvo un producto naranja el cual se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano:acetato de etilo (1:1) como fase móvil, obteniéndose 0.447 g (90 % de rendimiento) del compuesto **11a**.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = (8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-9, H-9'), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-10, H-10'). 5.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-7''), 4.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 4.07 (s, 1H, OH), 2.65 – 2.33 (m, 3H, H-2, H-6, H-6), 2.14 (ddt, *J* = 12.3, 5.8, 3.0 Hz, 1H, H-5), 1.92 – 1.35 (m, 5H, H-3, H-3, H-4, H-4, H-5).⁴⁸

6.4.2. Síntesis de 2-[hidroxi(4-bromofenil)metil]ciclohexanona (**11b**)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general. **Método**

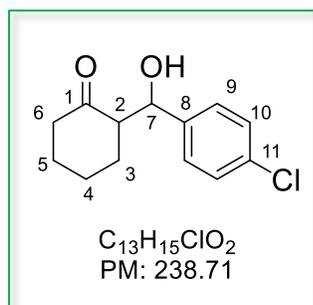
A: a partir de 200 mg (1.08 mmol) de 4-bromobenzaldehído (**10b**) y 0.967 mL (9.26 mmol) de ciclohexanona (**9**) disueltos en 10 mL de la solución acuosa NaOH al 1 % (m/v) a 0 °C; por un tiempo de 2 días y 12

horas a temperatura ambiente al termino se realizó una neutralización con HCl 0.5 N; obteniendo un producto amarillo el cual se purifico por medio de una extracción liquido-liquido con una solución acuosa saturada con NaCl y una solución de diclorometano, obteniéndose 0.272 g (96 % de rendimiento) del compuesto.

Método C: a partir de 370.1 mg (2 mmol) de 4-bromobenzaldehído (**10b**) y 0.229 mL (2.2 mmol) de ciclohexanona (**9**) con 0.1 eq. de (*S*)-prolina catalizador y 0.1 eq. de tiourea (**6**) como cocatalizador; mediante HSBM en intervalos de 15 minutos de molienda y 5 minutos de descanso, a una frecuencia de 25 Hz, por un tiempo total de 9 horas y 15 min, se obtuvo un producto amarillo el cual se purifico mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano:acetato acetato de etilo (4:6) como fase móvil, obteniéndose 0.453 g (80 % de rendimiento) del compuesto **11b**.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7.49 (dd, *J* = 8.3, 4.5 Hz, 2H, H-9, H-9'), 7.21 (dd, *J* = 8.2, 6.2 Hz, 2H, H-10, H-10'), 5.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-7"), 4.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-7), 2.63 – 2.32 (m, 3H, H-2, H-6, H-6), 2.12 (ddt, *J* = 12.6, 5.9, 3.0 Hz, 1H, H-5), 1.92 – 1.78 (m, 1H, H-5), 1.77 – 1.52 (m, 3H, H-4, H-4, H-3), 1.37 – 1.25 (m, 1H, H-3).⁴⁸

6.4.3. Síntesis de 2-[hidroxi(4-clorofenil)metil]ciclohexanona (**11c**)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general.

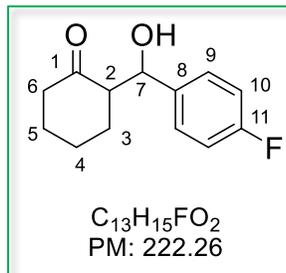
Método A: a partir de 200 mg (1.42 mmol) de 4-clorobenzaldehído (**10c**) y 0.967 mL (9.26 mmol) de ciclohexanona (**9**) disueltos en 10 mL de la solución acuosa NaOH al 1 % (m/v) a 0 °C; por un tiempo de 3 días y 3 horas a temperatura ambiente, al término se realizó una

neutralización con HCl 0.5 N; obteniendo un producto blanco el cual se purificó por medio de una extracción líquido-líquido con una solución acuosa saturada con NaCl y una solución de diclorometano, obteniéndose 0.318 g (94 % de rendimiento) del compuesto **11c**.

Método C: a partir de 281.14 mg (2 mmol) de 4-clorobenzaldehído (**10c**) y 0.229 mL (2.2 mmol) de ciclohexanona (**9**) con 0.1 eq. de (*S*)-prolina catalizador y 0.1 eq. de tiourea (**6**) como cocatalizador; mediante HSBM en intervalos de 15 minutos de molienda y 5 minutos de descanso, a una frecuencia de 25 Hz, por un tiempo total de 10 horas y 45 min, se obtuvo un producto blanco el cual se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano:acetato de etilo (4:6) como fase móvil, obteniéndose 0.364 (76 % de rendimiento) del compuesto **11c**.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7.24 (m, 2H, H-9, H-9), 7.18 – 7.14 (m, 2H, H-10, H-10), 5.28 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-7''), 4.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-7), 4.40 (s, 1H, OH), 2.48 (s, 1H, H-2), 2.42 – 2.20 (m, 2H, H-6, H-6), 2.02 (dq, *J* = 9.9, 3.0 Hz, 1H, H-5), 1.83 – 1.45 (m, 4H, H-3, H-3, H-4, H-4), 1.27 – 1.13 (m, 1H, H-3).⁴⁸

6.4.4. Síntesis de 2-[hidroxi(4-fluorofenil)metil]ciclohexanona (**11d**)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general. **Método**

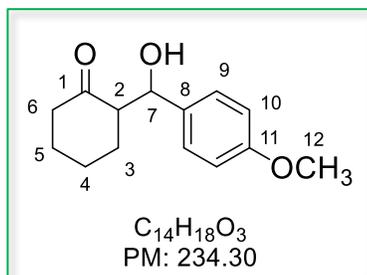
A: a partir de 200 mg (1.6 mmol) de 4-fluorobenzaldehído (**10d**) y 0.967 mL (9.26 mmol) de ciclohexanona (**9**) disueltos en 10 mL de la solución acuosa NaOH al 1 % (m/v) a 0 °C; por un tiempo de 2 días y 20 horas a temperatura ambiente, al termino se realizó una neutralización con HCl

0.5 N; obteniendo un producto amarillo el cual se purificó por medio de una extracción líquido-líquido con una solución acuosa saturada con NaCl y una solución de diclorometano, obteniéndose 0.216 g (97 % de rendimiento) del compuesto **11d**.

Método C: a partir de 370.1 mg (2 mmol) de 4-fluorobenzaldehído (**10d**) y 0.229 mL (2.2 mmol) de ciclohexanona (**9**) con 0.1 eq. de (*S*)-prolina catalizador y 0.1 eq. de tiourea (**6**) como cocatalizador; mediante HSBM en intervalos de 15 minutos de molienda y 5 minutos de descanso, a una frecuencia de 25 Hz, por un tiempo total de 9 horas y 15 min, se obtuvo un producto amarillo el cual se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano:acetato de etilo (1:1) como fase móvil, obteniéndose 0.355 g (80 % de rendimiento) del compuesto **11d**.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7.43 – 7.29 (m, 4H, H-9, H-9, H-10, H-10), 5.38 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-7^o), 4.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-7), 2.82 (td, *J* = 6.4, 2.2 Hz, 1H, H-2), 2.62 – 2.32 (m, 2H, H-6, H-6), 2.14 – 2.04 (m, 1H, H-5), 2.00 – 1.93 (m, 1H, H-5), 1.85 – 1.49 (m, 3H, H-3, H-4, H-4), 1.28 (m, 1H, H-3).⁴⁹

6.4.5. Síntesis de 2-[hidroxi(4-metoxifenil)metil]ciclohexanona (**11e**)



La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general.

Método A: a partir de 200 mg (1.47 mmol) de 4-metoxibenzaldehído (**10e**) y 0.967 mL (9.26 mmol) de ciclohexanona (**9**) disueltos en 10 mL de la solución acuosa NaOH al 1% (m/v) a 0 °C; por un tiempo de 9 días y 3 horas a temperatura ambiente, al termino se realizó una

neutralización con HCl 0.5 N; obteniendo un producto blanco el cual se purificó por medio de una extracción líquido-líquido con una solución acuosa saturada con NaCl y una solución de diclorometano, obteniéndose 0.216 g (97 % de rendimiento) del compuesto **11e**.

Método C: a partir de 370.1 mg (2 mmol) de 4-fluorobenzaldehído (**10e**) y 0.229 mL (2.2 mmol) de ciclohexanona (**9**) con 0.1 eq. de (*S*)-prolina catalizador y 0.1 eq. de tiourea (**6**) como cocatalizador; mediante HSBM en intervalos de 15 minutos de molienda y 5 minutos de descanso, a una frecuencia de 25 Hz, por un tiempo total de 17 horas y 15 min, se obtuvo un producto blanco el cual se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla hexano:acetato de etilo (1:1) como fase móvil, obteniéndose 0.975 g (42 % de rendimiento) del compuesto.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7.50 – 7.45 (m, 2H, H-9, H-9), 7.07 – 6.94 (m, 2H, H-10 H-10), 4.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-7), 3.92 (s, 1H, H-12), 3.87 (s, 1H, H-12), 2.94 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-2), 2.72 – 0.70 (m, 8H, H-3, H-3, H-4, H-4, H-5, H-5, H-6, H-6).⁴⁸

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Juaristi, E. Organocatalizadores quirales y su aplicación en síntesis asimétrica. *Educación química*, **2011**, 22(1), 12-14.
- [2] Kubota, K, Ito, H. Mechanochemical Cross-Coupling reactions. *Trends in chemistry*. **2020**, 2(12), 1066-1081.
- [3] Juaristi, E. Izquierda y derecha en la química: la quiralidad. *Revista Ciencia*, **2005**, 56, 43-54.
- [4] IUPAC, *Compendium of Chemical Terminology*, 3rd ed. *Gold Book* (2006). Online corrected version: **2019**.
- [5] Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*; Wiley-Interscience, **1991**, 2-7.
- [6] Yurkanis, P. *Química orgánica*. Quinta edición; Pearson Educación; **2008**, 248.
- [7] Juaristi, E. *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*; Colegio Nacional **2007**.
- [8] Gawley, R. E., Aube, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*; Elsevier, **2012**, 2-3.
- [9] Torres, R.R. *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*. John Wiley & Sons; **2013**.
- [10] MacMillan, D. W. C. The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature*. **2008**, 455, 304-308.
- [11] Seayad, J., List, B. Asymmetric organocatalysis. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 719-724.
- [12] Dalko, P. I., Moisan, L. Enantioselective Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 3726-3748.
- [13] Schreiner, P. R. Metal-free organocatalysis through explicit hydrogen bonding interactions. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 32, 289–296.

- [14] Marqués-López, E., Herrera, R. P. El renacer de un nuevo campo: la Organocatálisis asimétrica. Tioureas como organocatalizadores. *Anales de Química de la RSEQ*, **2009**, 105(1), 05-12.
- [15] IUPAC, *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. *Gold Book* (1997). Online corrected version: **2006**.
- [16] Kubota, K., Ito, H. Mechanochemical Cross-Coupling reactions. *Trends in chemistry* **2020**, 2(12), 1066-1081.
- [17] Frisci, T., Mottillo, C., Titi, H. M. Mechanochemical for synthesis. *Angew. Chem.*, **2020**, 132, 1030-1041.
- [18] Howard, J. L., Cao, Q., Browne, D.L. Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: What can it offer? *Chemical Science*, **2018**, 9(12), 3080-309.
- [19] Serrano, D., Del Carmen, M. Química Verde: Un nuevo Enfoque Para El Cuidado Del Medio Ambiente. *Educación Química*, **2009**, 20(4), 412-420.
- [20] Liebig, J., Ueber Die Bildung Des Oxamids Aus Cyan. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **1860**, 113(2), 246-247.
- [21] List, B., Emil Knoevenagel and the roots of aminocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 1730-1734.
- [22] Knoevenagel, E. *Ber. Alemán Chem. Ges.*, **1896**, 29, 172.
- [23] Bredig, G., Fiske, P. S. Asymmetric synthesis caused by catalyts, *Biochem.*, **1913**, 46, 7-23.
- [24] Kühn, R., Hoffer, M. Synthese Ungesättigter Farbiger Fettsäuren. *Ber Dtsch. Chem Ges.*, **1930**, 63, 2164.
- [25] Hajos, Z. G., Parrish, D. R. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39(12), 1615-1621.
- [26] Hajos, Z. G., Parrish, D. R. German Patent DE 2102623, **1971**.

- [27] Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, 10, 496-497.
- [28] List, B. The direct Catalytic Asymmetric Three-Component Mannich Addition. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9336-9337.
- [29] List, P., Pojarliev, H. J. M. Efficient Proline-Catalyzed Michael Additions of Unmodified Ketones to Nitro Olefins. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2423-2425.
- [30] List, B., Lerner, R. A., Barbas, C. F. III. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395-2396.
- [31] Bahmanyar, S., Houk, K. N. The Origin of Stereoselectivity in Proline-Catalyzed Intramolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 9922-9923.
- [32] List, B., Pojarliev, P., William, T., Harry, J. M. The Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction: scope, optimization, and application to the highly enantioselective synthesis of 1,2-Amino alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 827-833.
- [33] Nyberg, A.I., Usano, A., Pihko, P.M. Proline-Catalyzed Ketone-Aldehyde aldol reactions are accelerated by water. *Synlett*, **2004**, 11, 1891-1896.
- [34] Wu, Y., Chen, Y., Deng, D., Cai, J. Proline-Catalyzed asymmetric direct Aldol reaction assisted by D-Camphorsulfonic acid in aqueous media. *Synlett*, **2005**, 10, 1627-1629.
- [35] Companyó, X., Valero, G., Crovetto, L., Moyano, A., Rios, R. Highly enantio- and diastereoselective organocatalytic desymmetrization of prochiral cyclohexanones by simple direct Aldol reaction catalyzed by Proline. *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 6564-6568.
- [36] Reis, O., Eymur, S., Reis, B., Demir, A. S. Direct enantioselective Aldol reactions catalyzed by a proline-thiourea host-guest complex. *Chem. Commun.*, **2009**, 1088-1090.
- [37] Takács, L. The historical development of mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 7649-7659.
- [38] Faraday, M. *QJ Sci., Lit., Arts*, **1820**, 8, 374.

- [39] Spring, W. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1885**, 44, 166.
- [40] Paneque-Quevedo, A. Mecanoquímica: Una visión general más allá de la Química Inorgánica. *Revista Cubana de Química*, **2019**, 31(Supl. 1), 71-86.
- [41] Ostwald, D. *Stoichiometrie. Lehrbuch der allgemeinen Chemie*. **1891**, (2), 1163.
- [42] Raston, C.L., Scott, J. L. Chemoselective, solvent-free Aldol condensation reaction. *Green Chemistry*, **2000**, 2, 49-52.
- [43] Rodríguez, B., Rantanen, T., Bolm, C. Solvent-Free asymmetric organocatalysis in a ball mill. *Angew. Chem.*, **2006**, 118, 7078-7080.
- [44] Reyes-Escobedo, C. E. Tesis de Maestría “Reacción aldólica estereoselectiva organocatalizador con complejos supramoleculares prolina-tiourea”. **2018**, Química, UAEH, México.
- [45] Nguyen, T., Toffano, M., Bournaud, C., Vo-Thanh, G. Synthesis of Chiral Thiourea Phosphine Organocatalysts Derived from L-Pronine. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 6377-6380.
- [46] Zhang, Z., Bao, Z., Xing, H. N,N'-Bis[3,5-Bis(trifluoromethyl)Phenyl]Thiourea: A Privileged Motif for Catalyst Development. *Org. Biom. Chem.*, **2014**, 12, 3151-3162
- [47] Diaz-Juarez, V., Reyes-Escobedo, C. E., Perez-Venegas, M., Juaristi, E., Perez-Estrada, S., Rojas-Lima, S., López-Ruiz, H. Proline and 1-(2-(Benzoxazole-2-yl)Phenyl)-3-Phenylthiourea Supramolecular Organocatalyst in Asymmetric Aldol Reactions. *Tetrahedron Lett.*, **2021**, 79, 153301.
- [48] Hernández, G., Juaristi, E. Asymmetric Aldol reaction organocatalyzed by (S)-Proline-Containing dipeptides: improved stereoselection under Solvent-Free conditions. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 1464-1467.
- [49] Agarwal, J., Peddinti, R. K. Highly efficient and solvent-free direct Aldol reaction catalyzed by glucosamine-derived prolinamide. *Tetrahedron: asymmetry*. **2010**, 21, 1906-1909.

8. ANEXOS

8.1. Resonancia Magnética Nuclear.

8.1.1. 1-(4-metoxifenil)-3-feniltiourea (5)

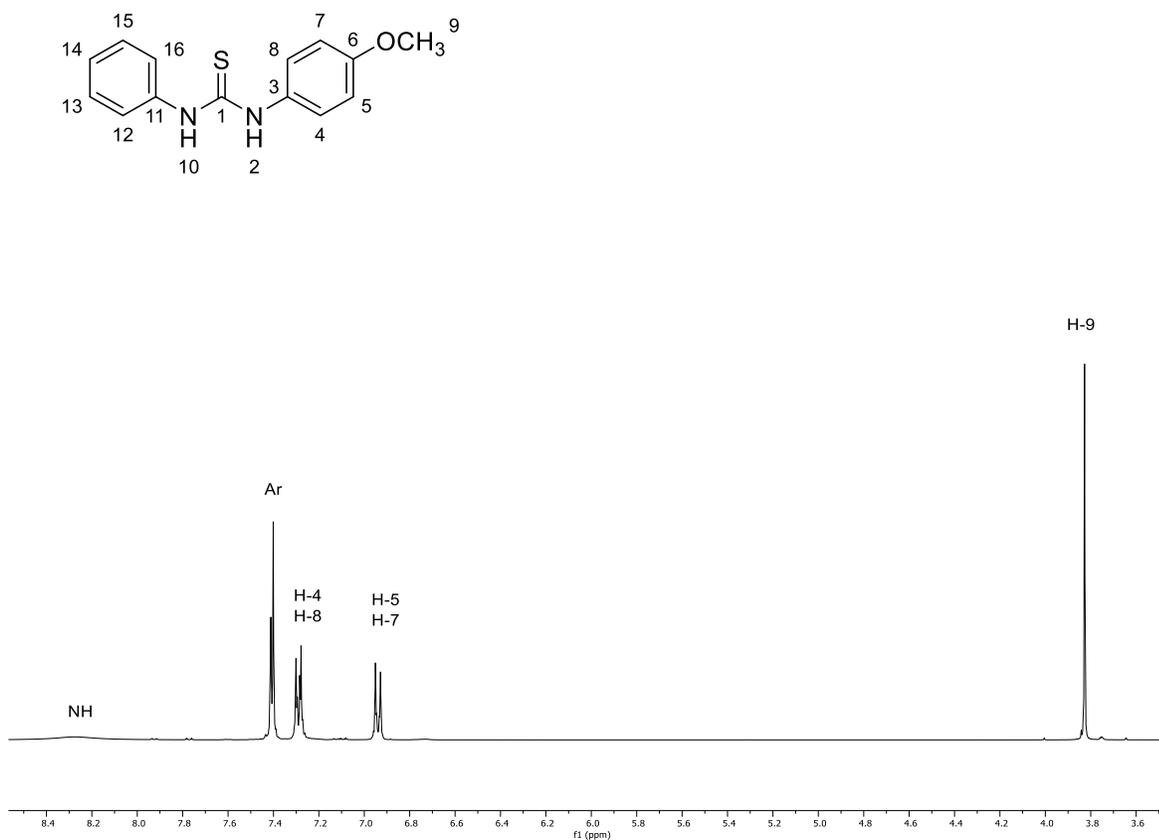


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del compuesto **5** en CDCl₃ a 25 °C.

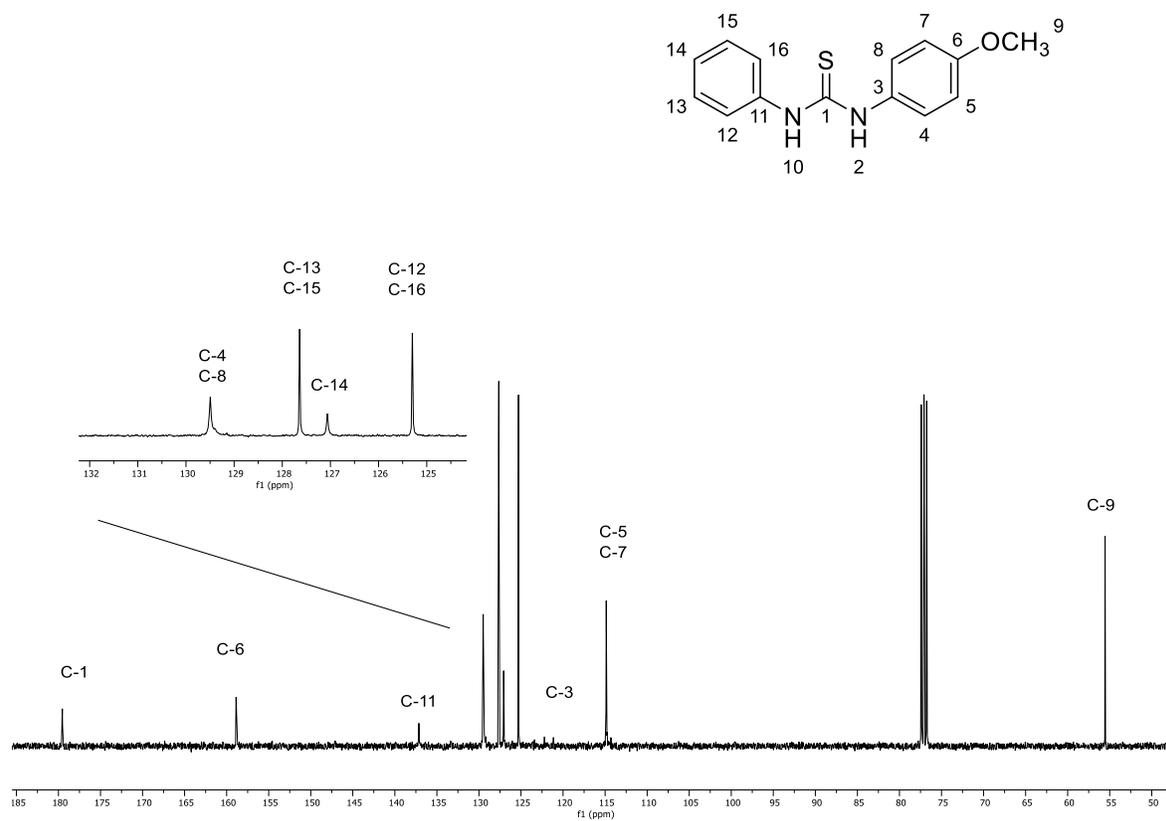


Figura 15. Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz) del compuesto **5** en CDCl₃ a 25 °C.

8.1.2. 1-fenil-3-(piridin-2-ilmetil)tiourea (6)

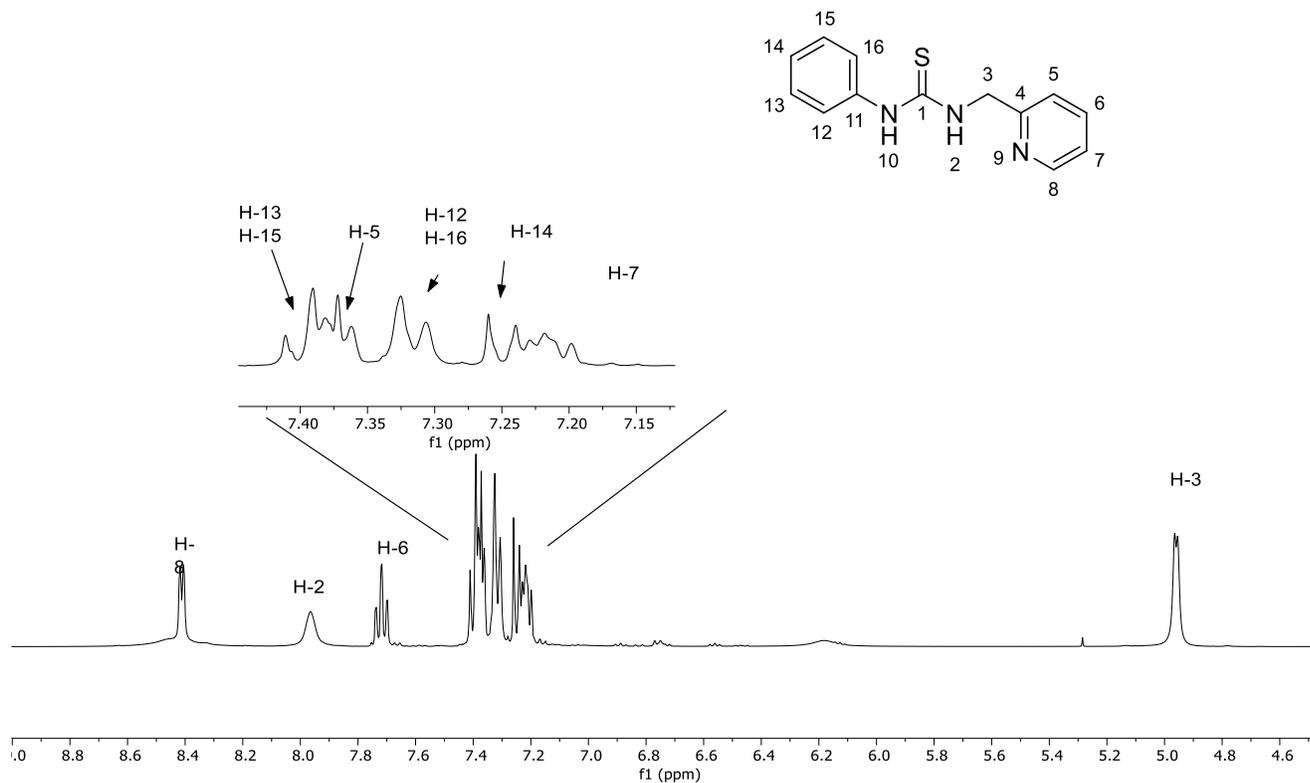


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **6** en CDCl_3 a 25 °C.

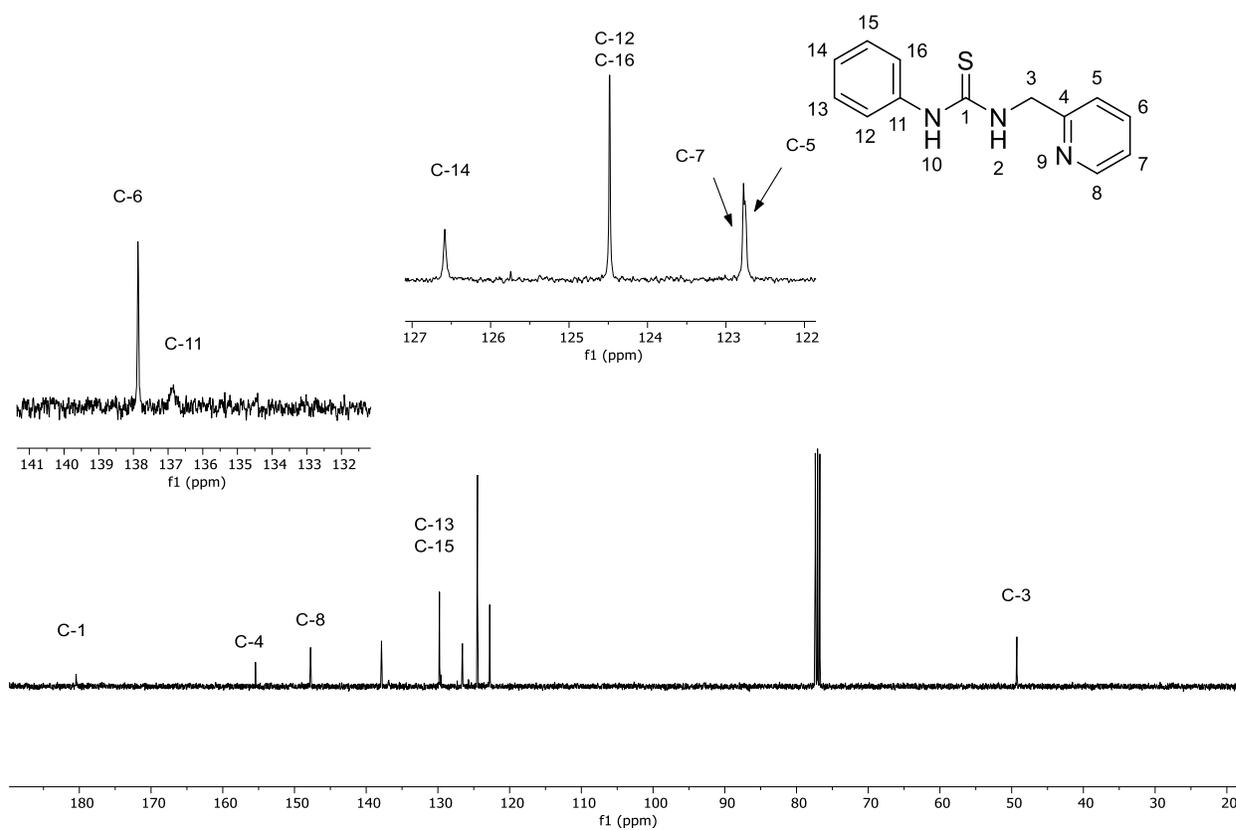


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **6** en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

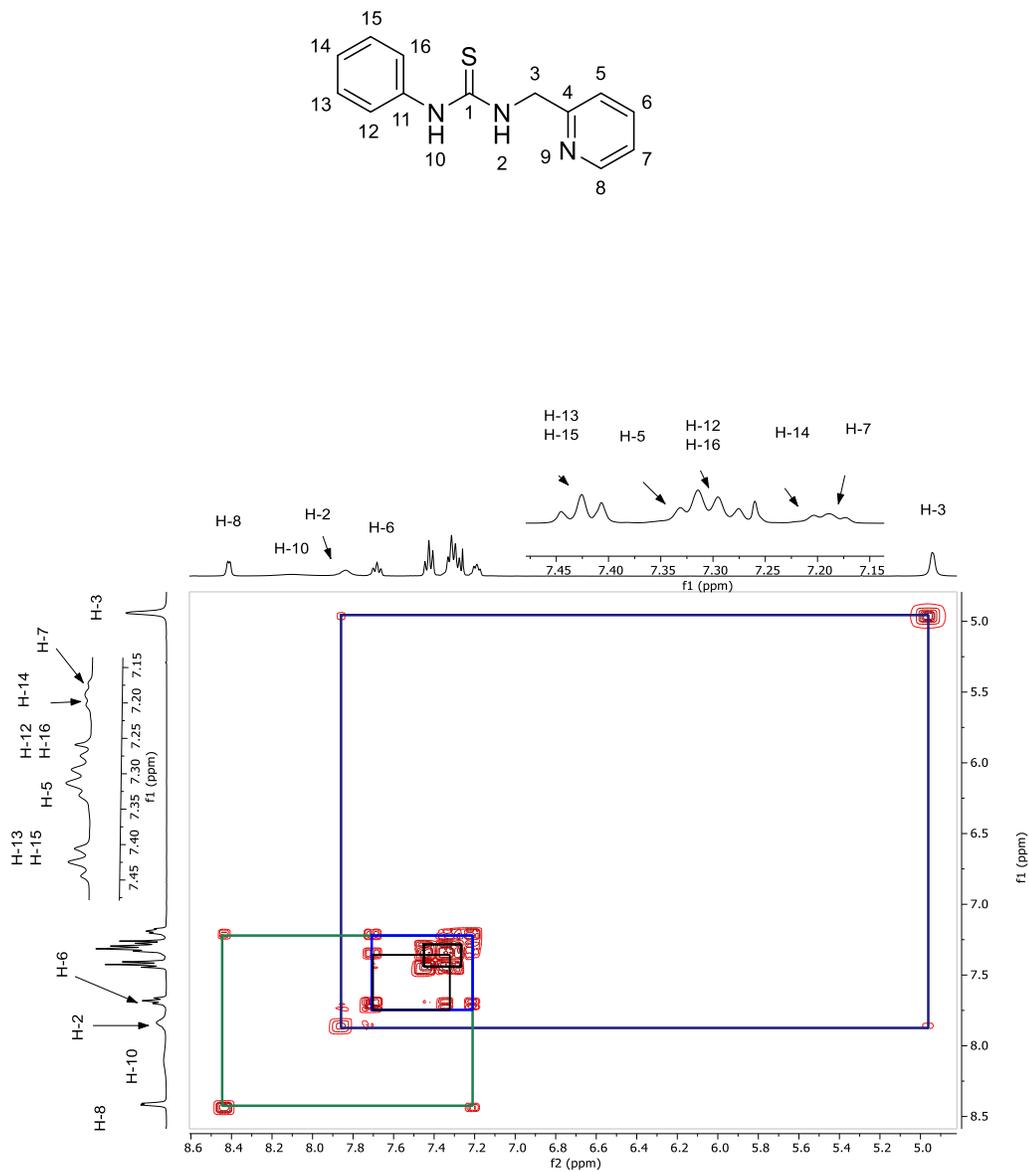


Figura 18. Diagrama COSY del compuesto **6** en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

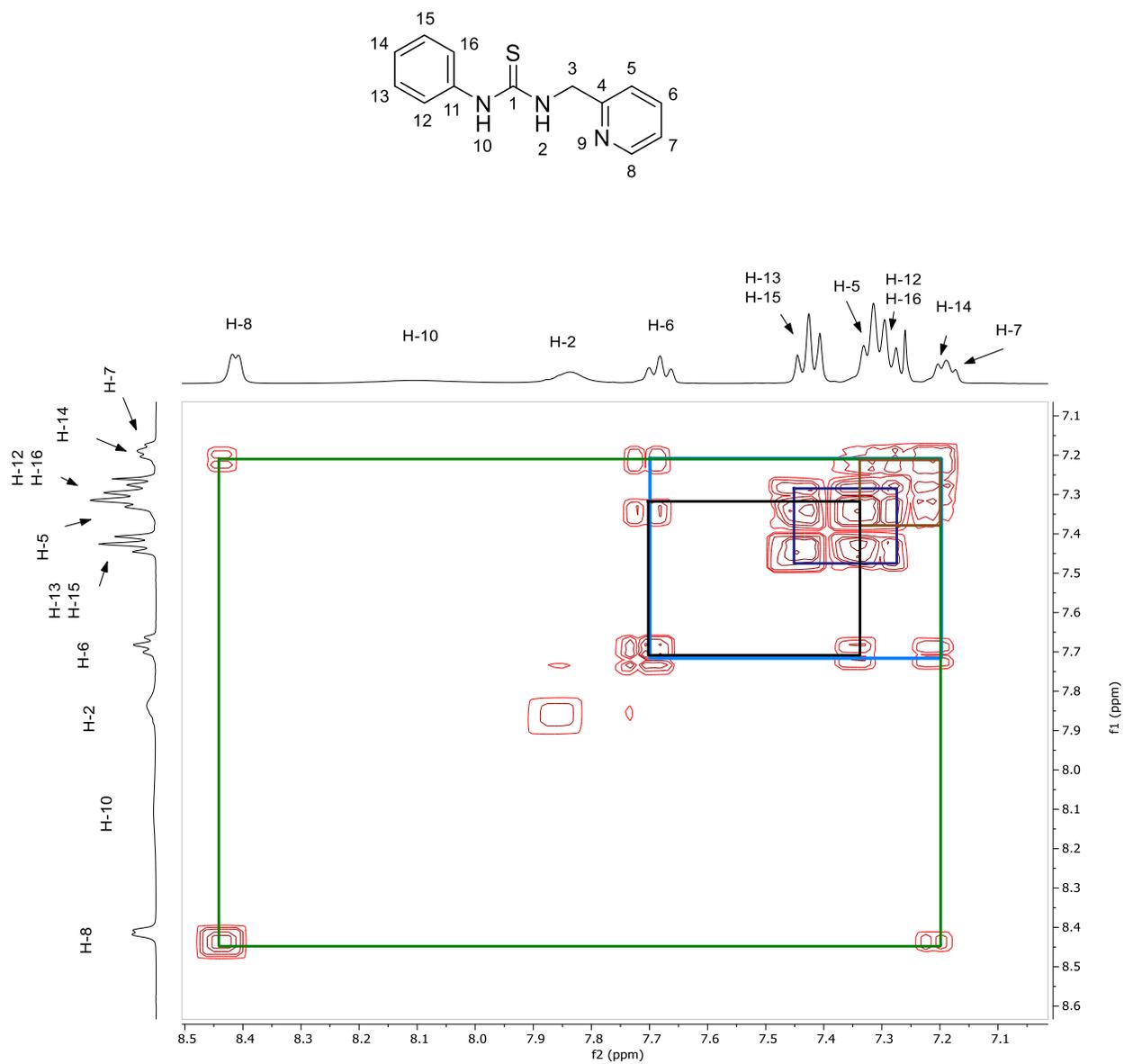


Figura 19. Ampliación del diagrama COSY del compuesto **6** en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

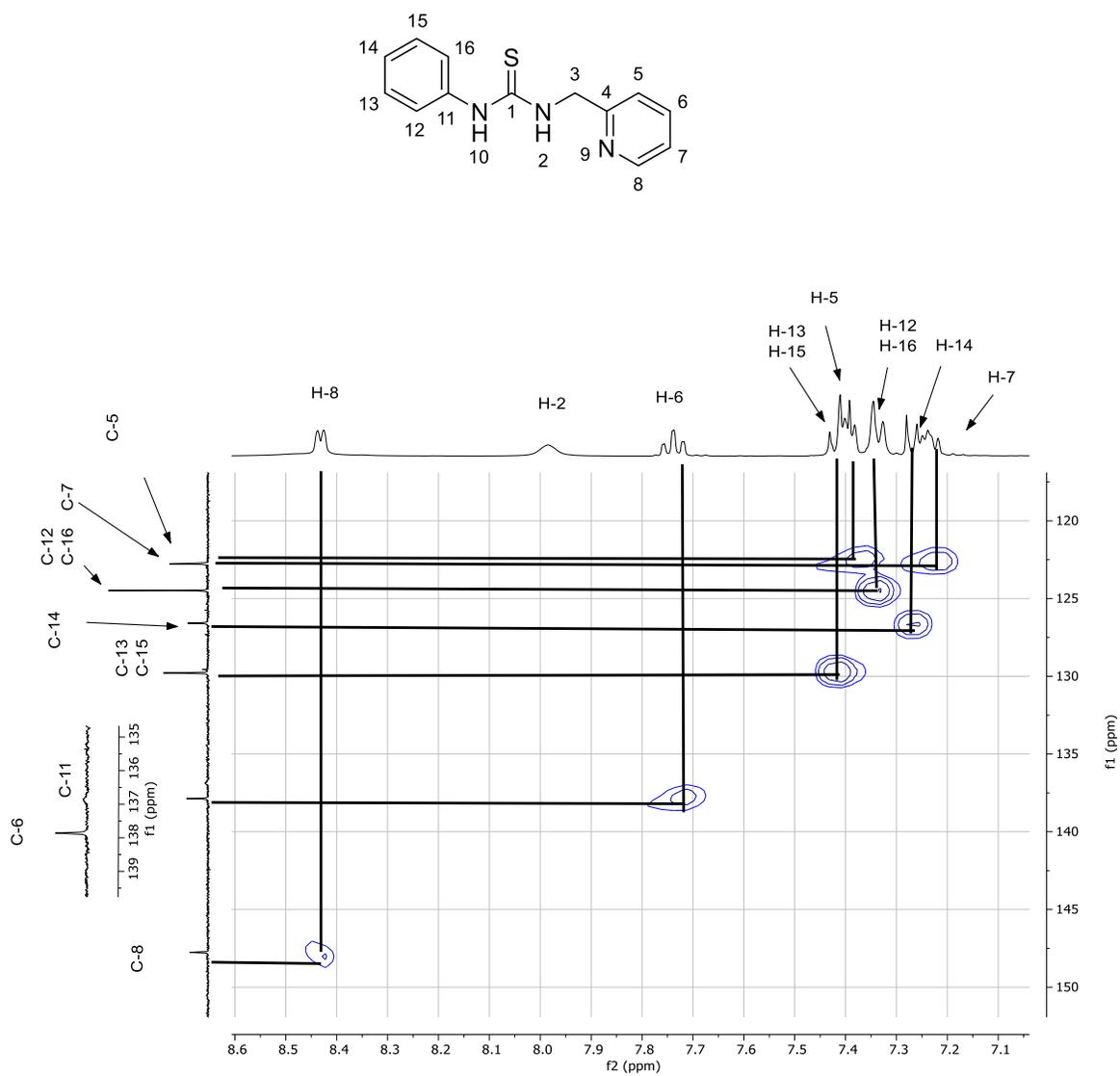


Figura 20. Diagrama HSQC del compuesto **6** en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

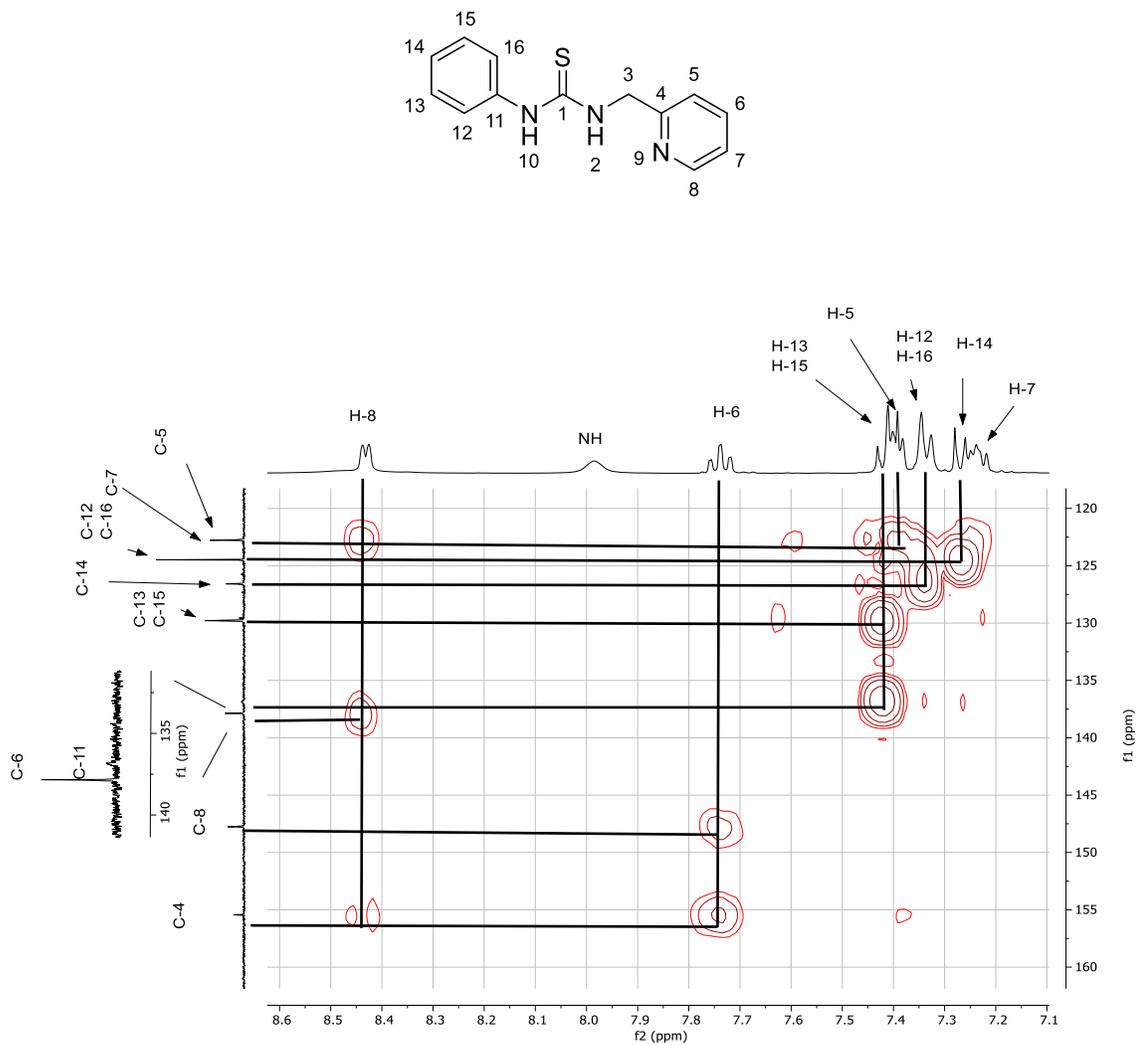


Figura 21. Diagrama HMBC del compuesto **6** en CDCl₃ a 25 °C.

8.1.3. 1-fenil-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (7)

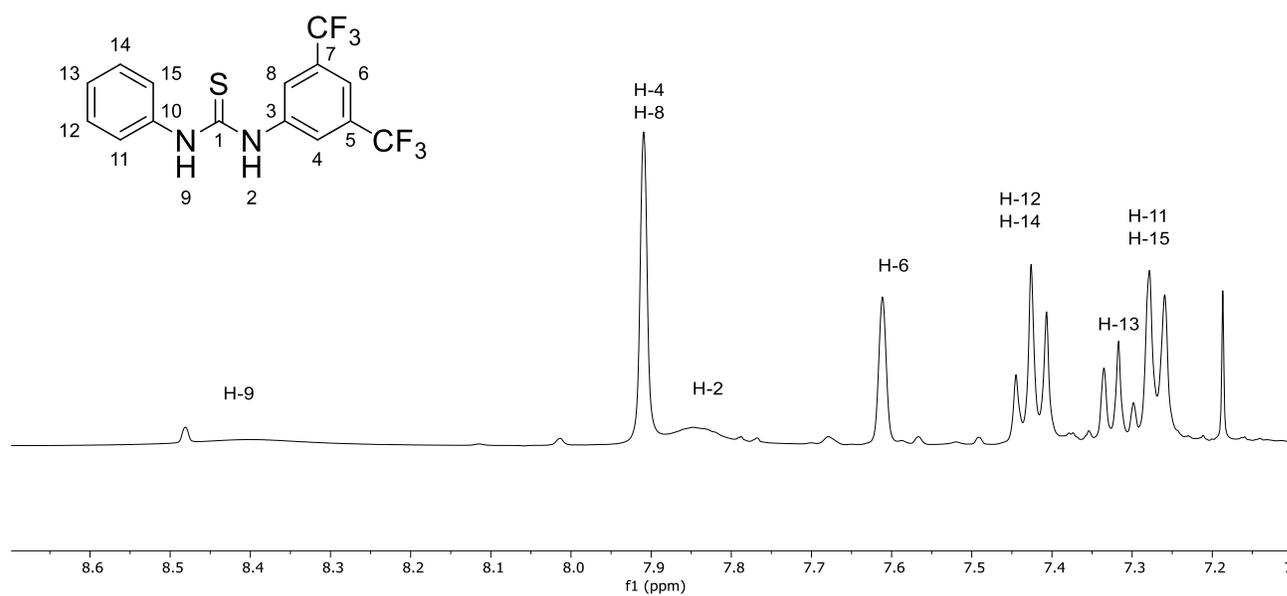


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) del compuesto **7** en CDCl₃ a 25 °C.

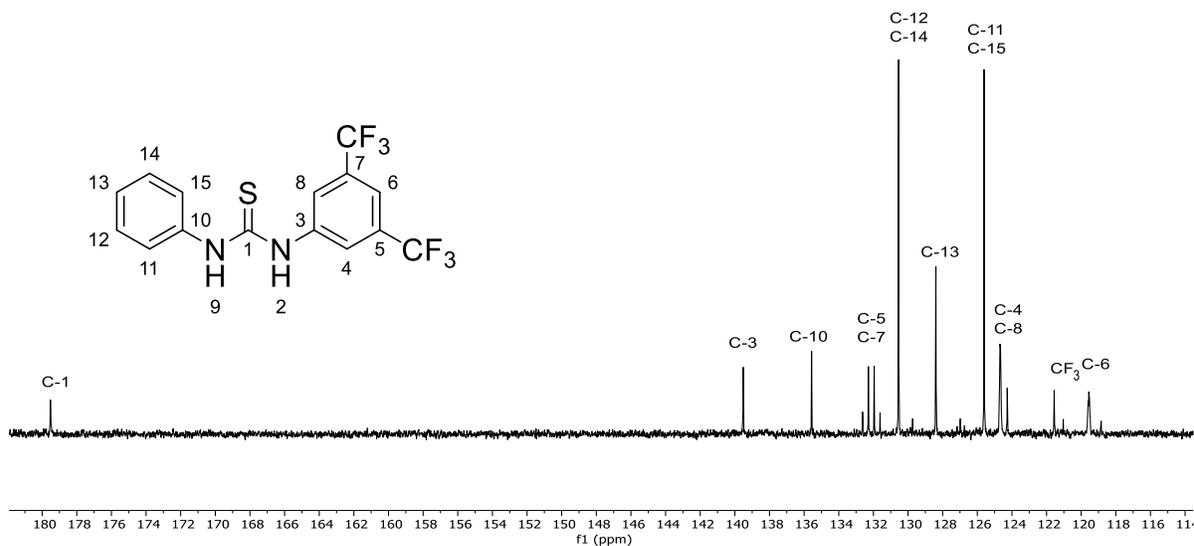


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **7** en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

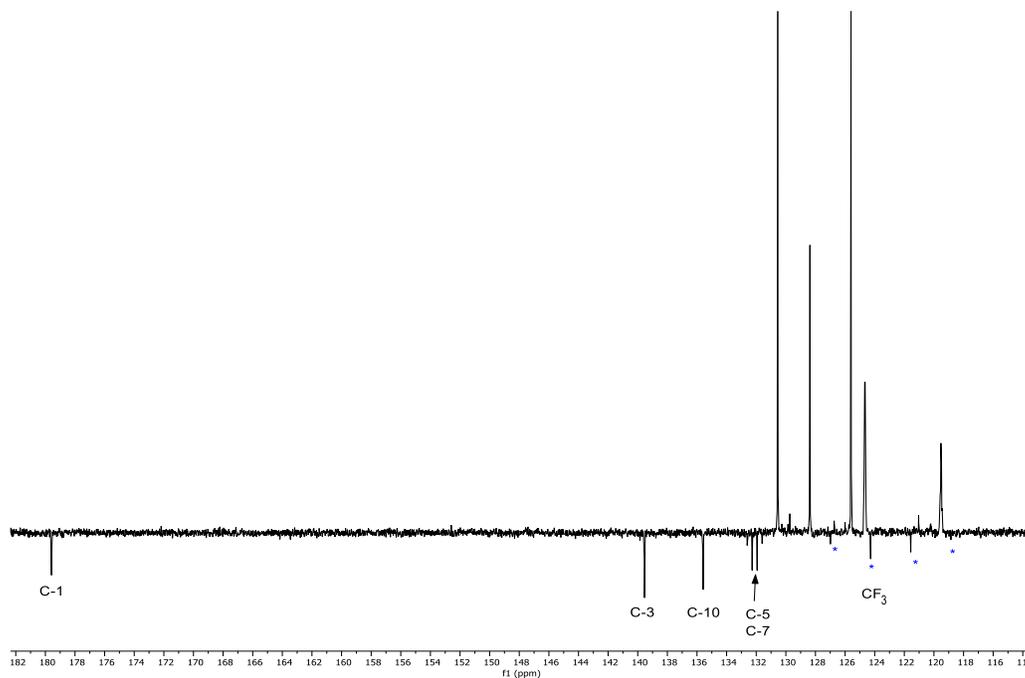


Figura 7. Espectro APT (100 MHz) en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$ asignado con carbonos cuaternarios del compuesto **7**.

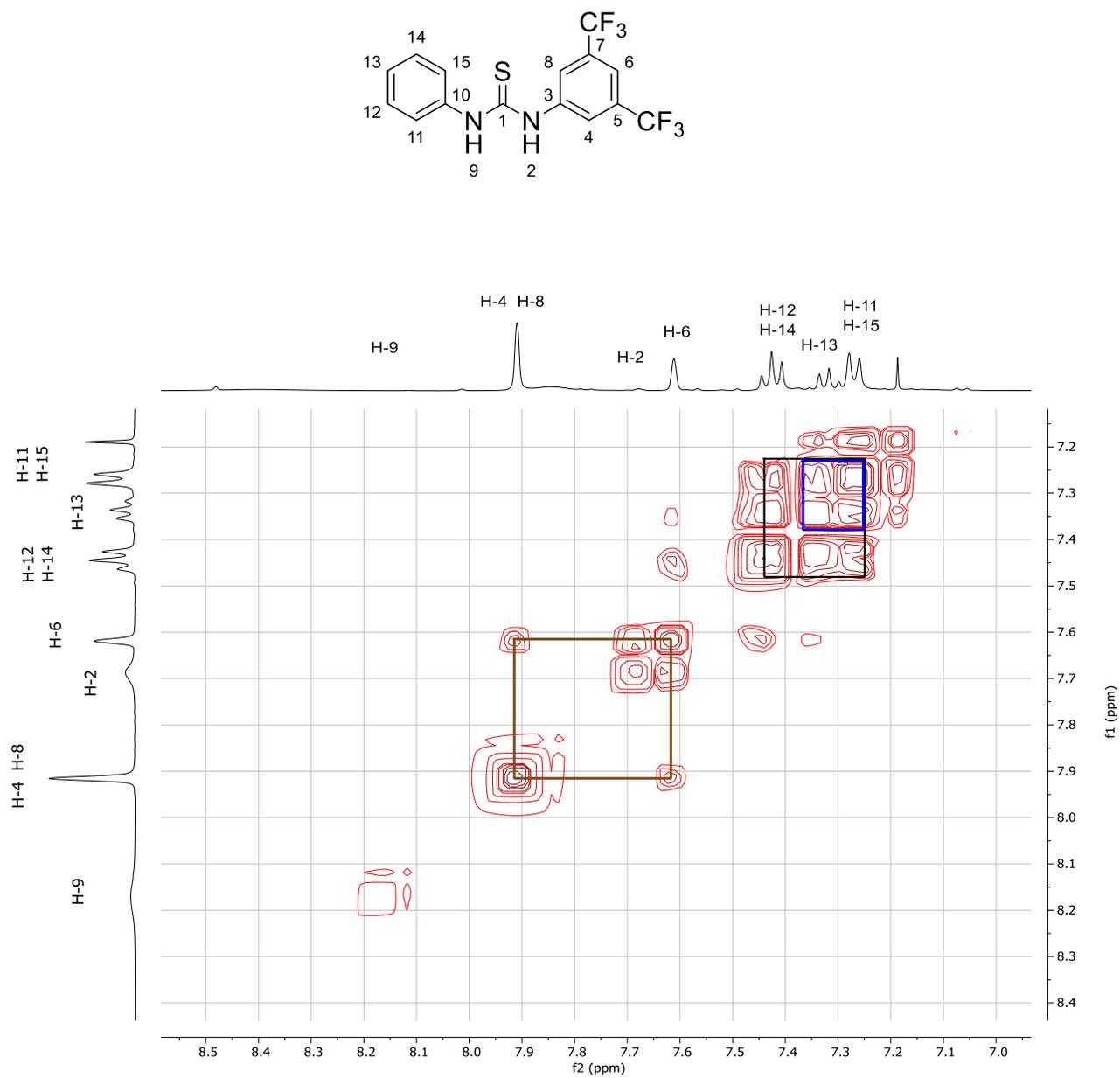


Figura 24. Diagrama COSY del compuesto **7** en CDCl₃ a 25 °C.

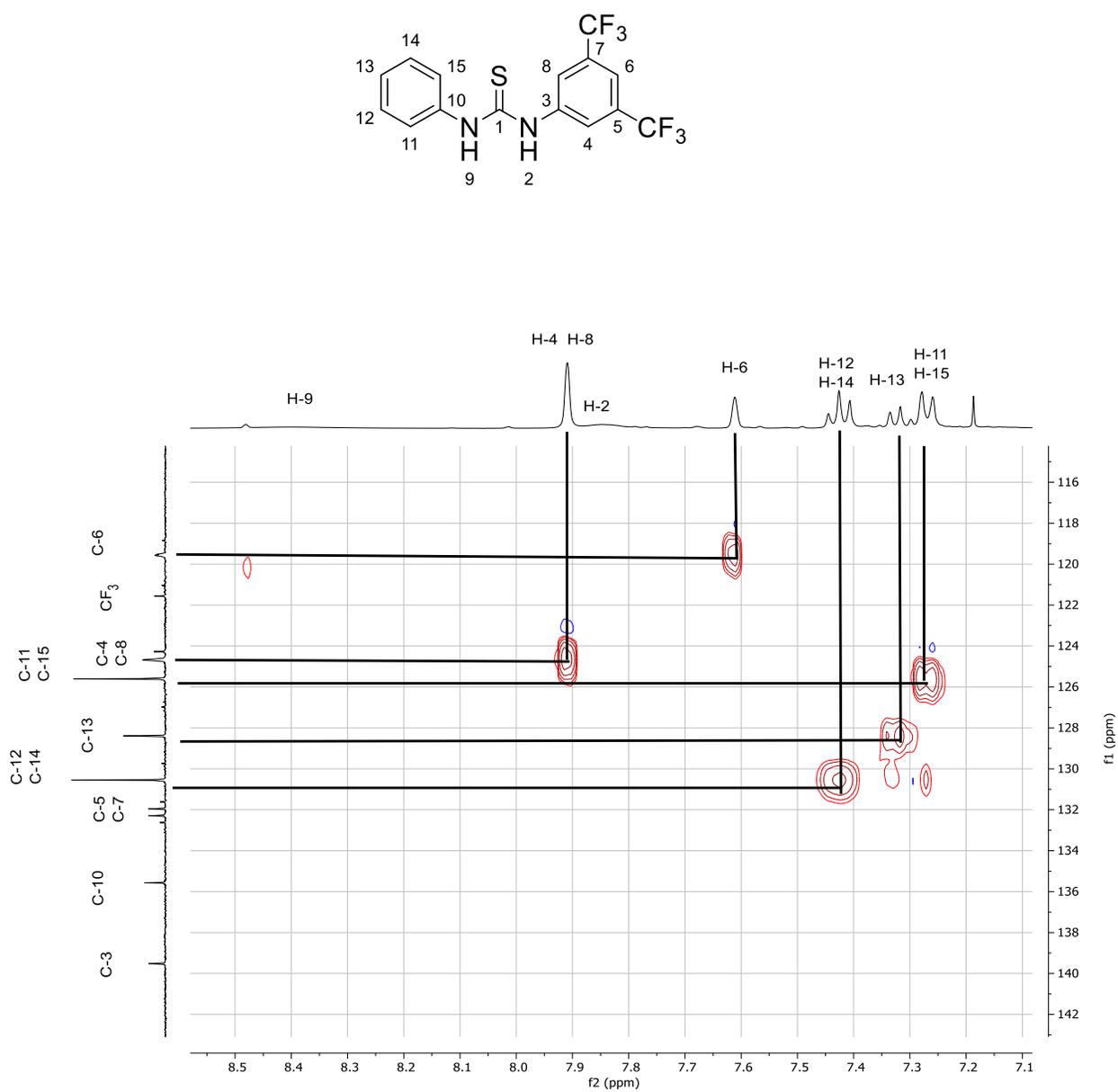


Figura 25. Diagrama HSQC del compuesto **7** en CDCl₃ a 25 °C.

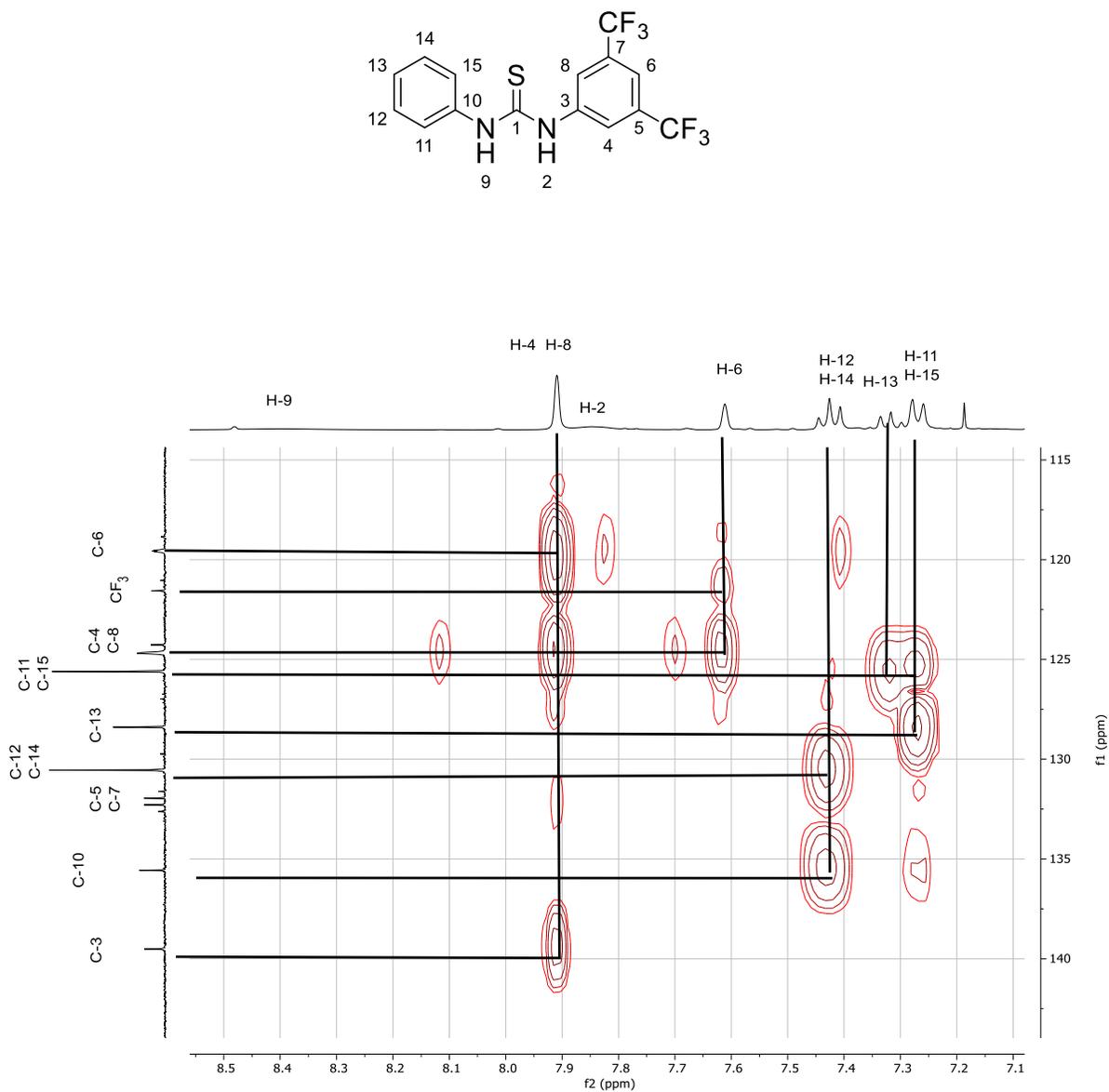


Figura 26. Diagrama HMBC del compuesto **7** en CDCl₃ a 25 °C.

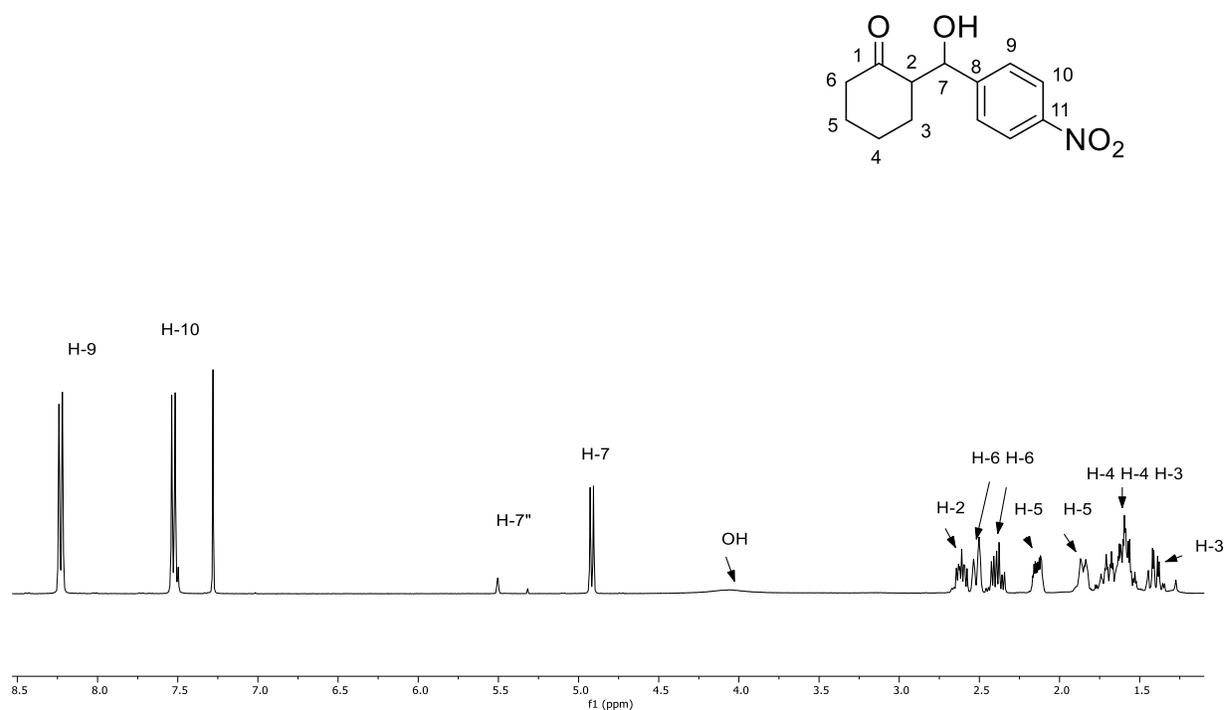
8.1.4. 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)ciclohexanona (11a)

Figura 27. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **11a** en CDCl_3 a 25 °C.

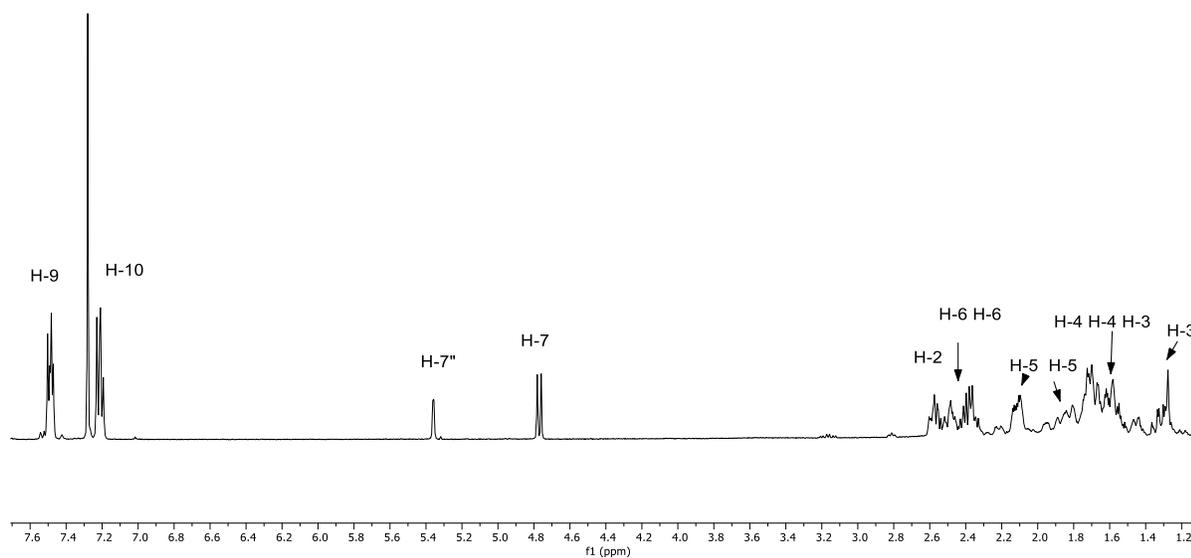
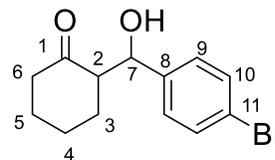
8.1.5. 2-(hidroxi(4-bromofenil)metil)ciclohexanona (11b)

Figura 28. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **11b** en CDCl_3 a 25 °C.

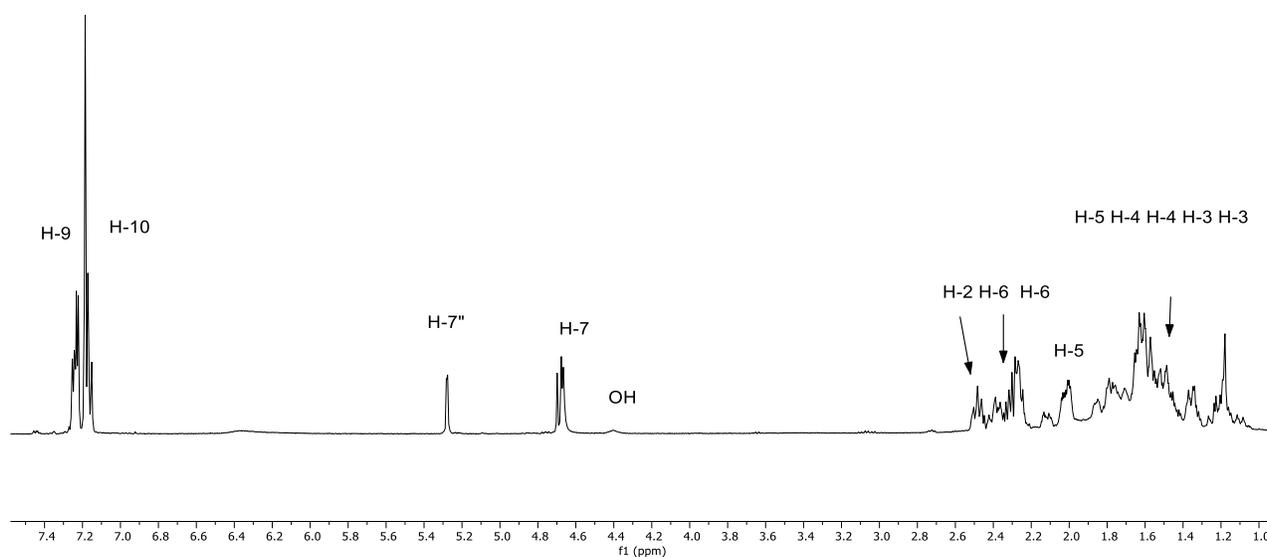
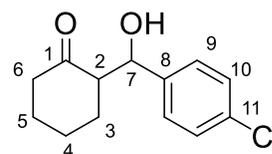
8.1.6. 2-(hidroxi(4-clorofenil)metil)ciclohexanona (11c)

Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **11c** en CDCl_3 a 25 °C.

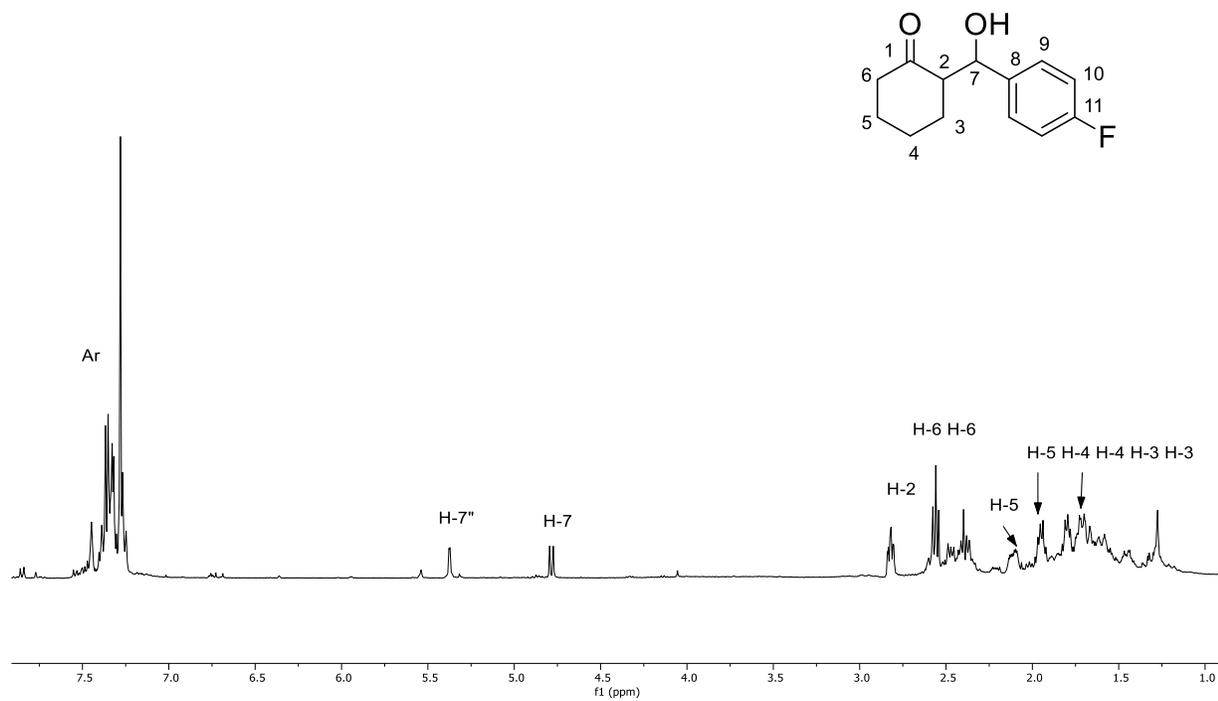
8.1.7. 2-(hidroxi(4-fluorofenil)metil)ciclohexanona (11d)

Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **11d** en CDCl_3 a 25°C .

8.1.8. 2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)ciclohexanona (11e)

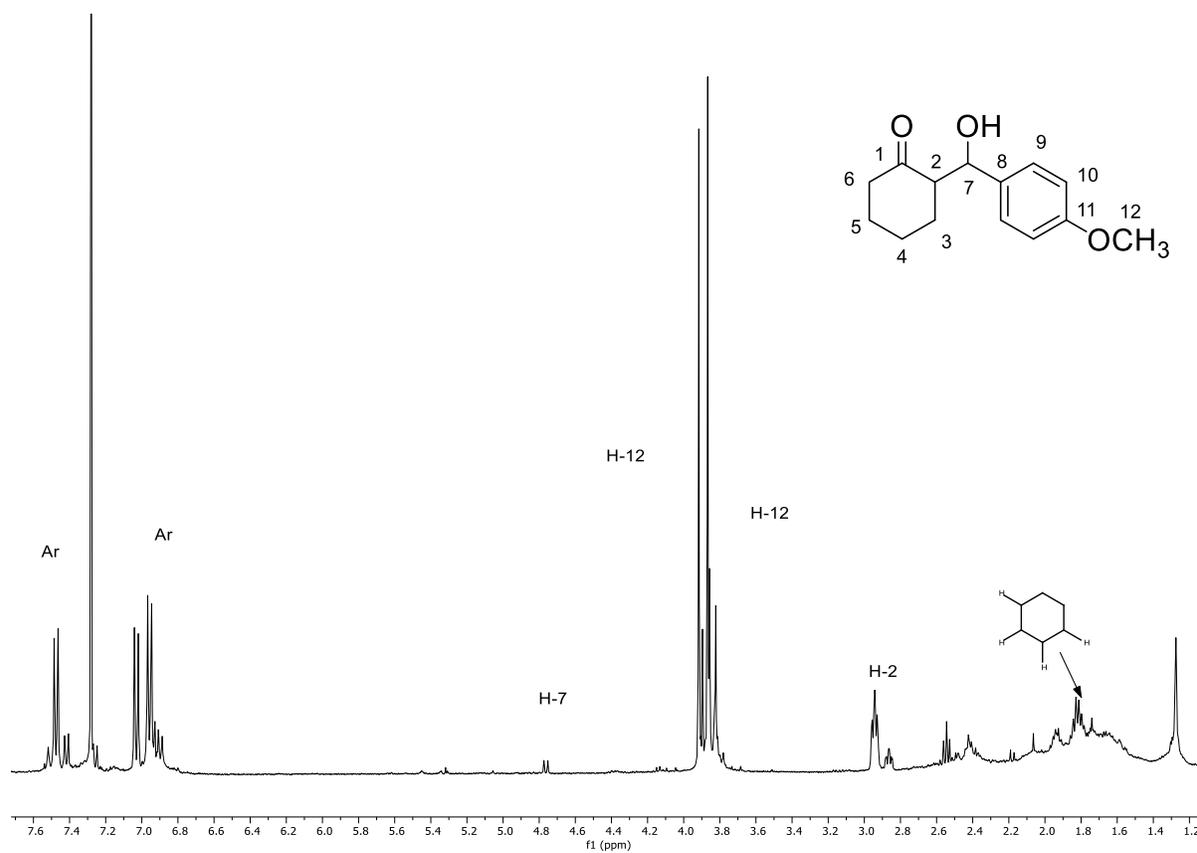


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **11e** en CDCl_3 a $25\text{ }^\circ\text{C}$.

8.2. Tablas de difracción de rayos-X de monocristal.

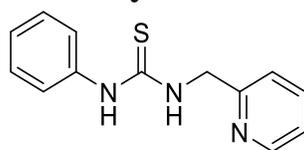


Tabla 8.2.1. Datos cristalográficos para la el compuesto 6.

Formula empírica	C ₂₆ H ₂₆ N ₆ S ₂
Peso molecular	486.65
Temperatura/K	293(2)
Sistema cristalino	triclínico
Grupo espacial	<i>P</i> -1
<i>a</i> /Å	6.1243(3)
<i>b</i> /Å	12.4180(5)
<i>c</i> /Å	16.5419(7)
α /°	93.713(3)
β /°	92.768(4)
γ /°	100.804(3)
Volumen/Å ³	1230.80(9)
<i>Z</i>	2
ρ_{calc} /cm ³	1.313
μ /mm ⁻¹	0.243
F(000)	512.0
Tamaño del cristal/mm ³	0.3 × 0.1 × 0.06
Longitud de onda	Mo K α (λ = 0.71073)
2 Θ rango para los datos colectados/°	6.178 a 59.372
Intervalo de índice	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -17 ≤ <i>k</i> ≤ 17, -22 ≤ <i>l</i> ≤ 22
Reflexiones colectadas	44222
Reflexiones independientes	6562 [<i>R</i> _{int} = 0.0686, <i>R</i> _{sigma} = 0.0572]
Datos/restricciones/parámetros	6562/0/307
Bondad del ajuste en F ²	1.017
Índices finales de R [<i>I</i> ≥ 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0486, <i>wR</i> ₂ = 0.1059
Índices finales de R [todos los datos]	<i>R</i> ₁ = 0.1124, <i>wR</i> ₂ = 0.1279
Máxima y mínima diferencia de densidad electrónica / e Å ⁻³	0.20/-0.21

Tabla 8.2.2. distancias de enlace para el compuesto 6

Átomo	Átomo	Longitud/Å	Átomo	Átomo	Longitud /Å
S17	C1	1.6882 (19)	S17'	C1'	1.6870 (19)
N2	C1	1.334 (2)	N2'	C1'	1.333 (2)
N2	C3	1.439 (3)	N2'	C3'	1.440 (3)
N9	C4	1.327 (3)	N9'	C4'	1.335 (2)
N9	C8	1.336 (3)	N9'	C8'	1.335 (3)
N10	C1	1.343 (2)	N10'	C1'	1.343 (2)
N10	C11	1.427 (2)	N10'	C11'	1.426 (2)
C3	C4	1.499 (3)	C3'	C4'	1.504 (3)
C4	C5	1.382 (3)	C4'	C5'	1.376 (3)
C5	C6	1.369 (3)	C5'	C6'	1.374 (3)
C6	C7	1.369 (4)	C6'	C7'	1.377 (3)
C7	C8	1.359 (3)	C7'	C8'	1.369 (3)
C11	C12	1.380 (3)	C11'	C12'	1.380 (3)
C11	C16	1.382 (3)	C11'	C16'	1.378 (3)
C12	C13	1.384 (3)	C12'	C13'	1.386 (3)
C13	C14	1.374 (3)	C13'	C14'	1.364 (3)
C14	C15	1.374 (3)	C14'	C15'	1.364 (3)
C15	C16	1.379 (3)	C15'	C16'	1.378 (3)

Tabla 8.2.3. Ángulos de enlace para el compuesto 7

Átomo	Átomo	Átomo	Angulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Angulo/°
C1	N2	C3	123.38 (17)	C1'	N2'	C3'	124.35 (16)
C4	N9	C8	116.69 (19)	C8'	N9'	C4'	116.66 (18)
C1	N10	C11	127.19 (16)	C1'	N10'	C11'	127.29 (17)
N2	C1	S17	121.04 (15)	N2'	C1'	S17'	122.68 (15)
N2	C1	N10	118.26 (17)	N2'	C1'	N10'	117.24 (17)
N10	C1	S17	120.67 (15)	N10'	C1'	S17'	120.00 (15)
N2	C3	C4	111.55 (17)	N2'	C3'	C4'	111.28 (16)
N9	C4	C3	118.01 (18)	N9'	C4'	C3'	116.89 (17)
N9	C4	C5	122.64 (19)	N9'	C4'	C5'	122.68 (19)
C5	C4	C3	119.35 (19)	C5'	C4'	C3'	120.39 (18)
C6	C5	C4	119.1 (2)	C6'	C5'	C4'	119.6 (2)
C5	C6	C7	118.8 (2)	C5'	C6'	C7'	118.3 (2)
C8	C7	C6	118.3 (2)	C8'	C7'	C6'	118.3 (2)
N9	C8	C7	124.4 (2)	N9'	C8'	C7'	124.4 (2)
C12	C11	N10	121.12 (17)	C12'	C11'	N10'	120.88 (19)
C12	C11	C16	119.47 (18)	C16'	C11'	N10'	119.41 (19)
C16	C11	N10	119.34 (18)	C16'	C11'	C12'	119.61 (19)
C11	C12	C13	119.92 (19)	C11'	C12'	C13'	119.5 (2)
C14	C13	C12	120.5 (2)	C14'	C13'	C12'	120.6 (2)
C15	C14	C13	119.5 (2)	C13'	C14'	C15'	119.6 (2)
C14	C15	C16	120.5 (2)	C14'	C15'	C16'	120.8 (2)
C15	C16	C11	120.1 (2)	C11'	C16'	C15'	119.8 (2)

Tabla 8.2.4 Ángulos de torsión para el compuesto 7

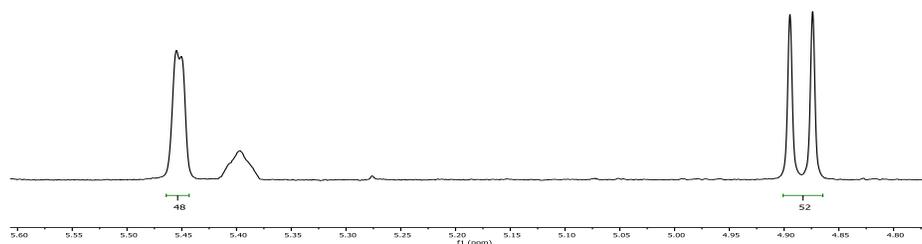
A	B	C	D	Angulo/°	A	B	C	D	Angulo/°
N2	C3	C4	N9	-1.4(3)	N2'	C3'	C4'	N9'	-27.0(3)
N2	C3	C4	C5	178.2(2)	N2'	C3'	C4'	C5'	155.22(18)
N9	C4	C5	C6	0.6(4)	N9'	C4'	C5'	C6'	-2.2(3)
N10	C11	C12	C13	-177.99(19)	N10'	C11'	C12'	C13'	-177.5(2)
N10	C11	C16	C15	177.22(19)	N10'	C11'	C16'	C15'	177.0(2)
C1	N2	C3	C4	-179.95(19)	C1'	N2'	C3'	C4'	167.27(18)
C1	N10	C11	C12	-53.1(3)	C1'	N10'	C11'	C12'	-60.5(3)
C1	N10	C11	C16	129.9(2)	C1'	N10'	C11'	C16'	123.0(2)
C3	N2	C1	S17	-5.4(3)	C3'	N2'	C1'	S17'	-6.4(3)
C3	N2	C1	N10	176.8(2)	C3'	N2'	C1'	N10'	176.92(19)
C3	C4	C5	C6	-178.9(2)	C3'	C4'	C5'	C6'	175.44(19)
C4	N9	C8	C7	0.9(4)	C4'	N9'	C8'	C7'	-1.3(4)
C4	C5	C6	C7	0.2(4)	C4'	C5'	C6'	C7'	0.4(3)
C5	C6	C7	C8	-0.5(4)	C5'	C6'	C7'	C8'	0.9(3)
C6	C7	C8	N9	-0.1(4)	C6'	C7'	C8'	N9'	-0.5(4)
C8	N9	C4	C3	178.4(2)	C8'	N9'	C4'	C3'	-175.1(2)
C8	N9	C4	C5	-1.2(3)	C8'	N9'	C4'	C5'	2.6(3)
C11	N10	C1	S17	175.39(16)	C11'	N10'	C1'	S17'	176.30(16)
C11	N10	C1	N2	-6.8(3)	C11'	N10'	C1'	N2'	-6.9(3)
C11	C12	C13	C14	0.9(3)	C11'	C12'	C13'	C14'	0.5(4)
C12	C11	C16	C15	0.2(3)	C12'	C11'	C16'	C15'	0.4(3)
C12	C13	C14	C15	0.1(3)	C12'	C13'	C14'	C15'	0.6(4)
C13	C14	C15	C16	-0.9(3)	C13'	C14'	C15'	C16'	-1.2(4)
C14	C15	C16	C11	0.8(3)	C14'	C15'	C16'	C11'	0.7(4)
C16	C11	C12	C13	-1.0(3)	C16'	C11'	C12'	C13'	-1.0(3)

8.3. Resonancia Magnética Nuclear y cromatogramas HPLC para productos de sección experimental.

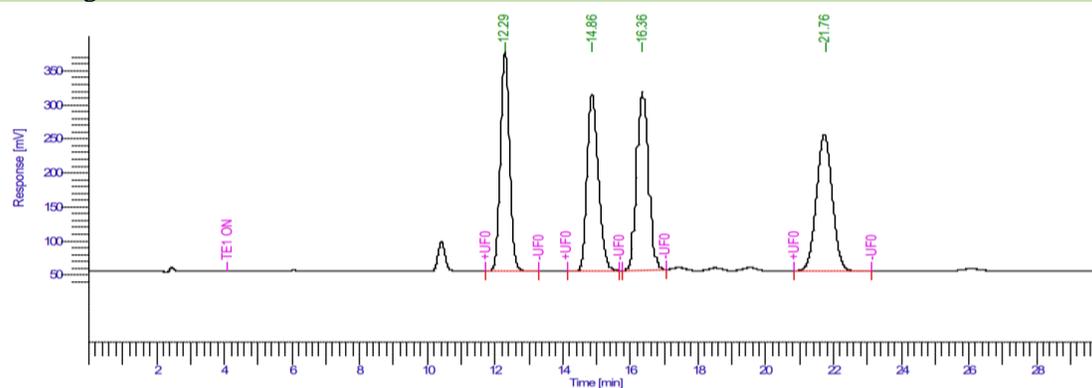
8.3.1. Búsqueda de condiciones de reacción. (Sección 4.3.1.)

Producto Racémico con NO₂

RMN ¹H



Cromatograma HPLC



Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	12.293	6034018.76	322959.53	24.02
2	14.860	6046786.87	259819.20	24.08
3	16.360	6443225.35	262732.08	25.65
4	21.760	6591775.79	200828.36	26.25
		25115806.77	1.05e*06	100.00

Columna: Chiralpak AD-H

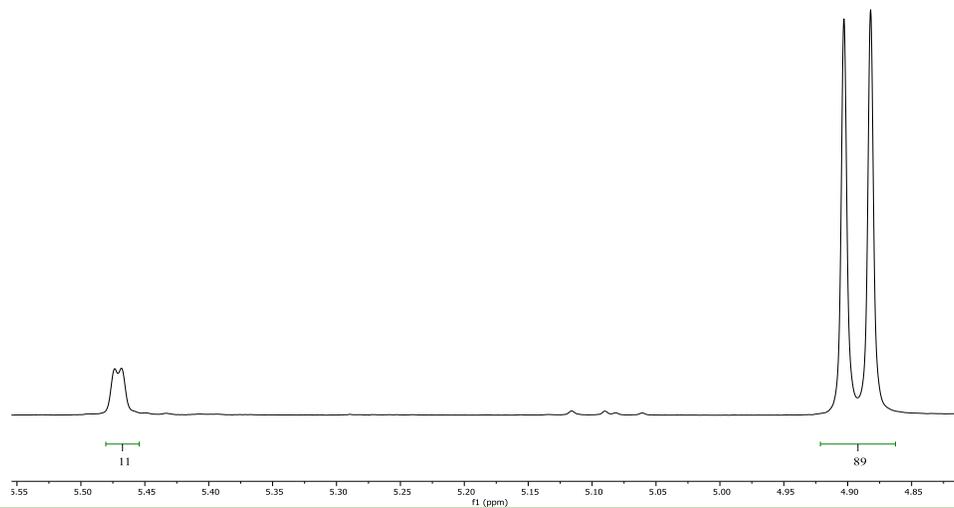
Eluyente: Hexano:Isopropanol (90:10)

Flujo: 1.0 mL/min

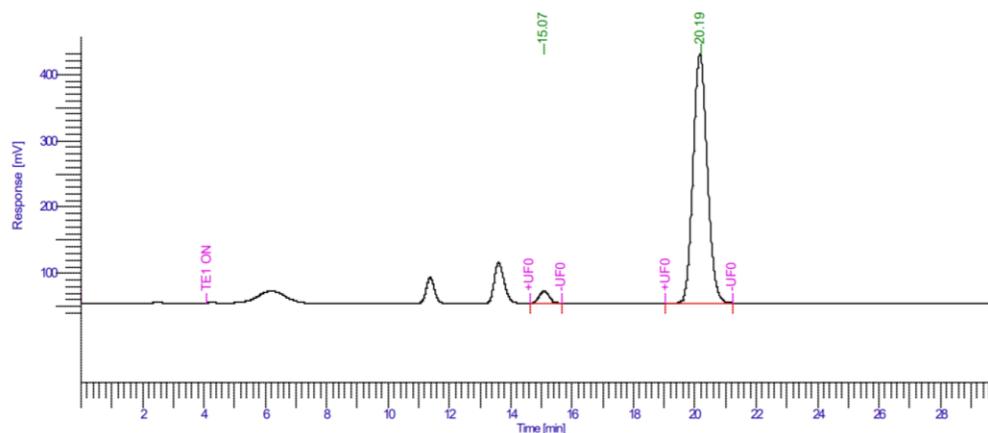
Longitud: 254 nm UV

Tiempo: 30 min

Experimento 1

RMN ^1H 

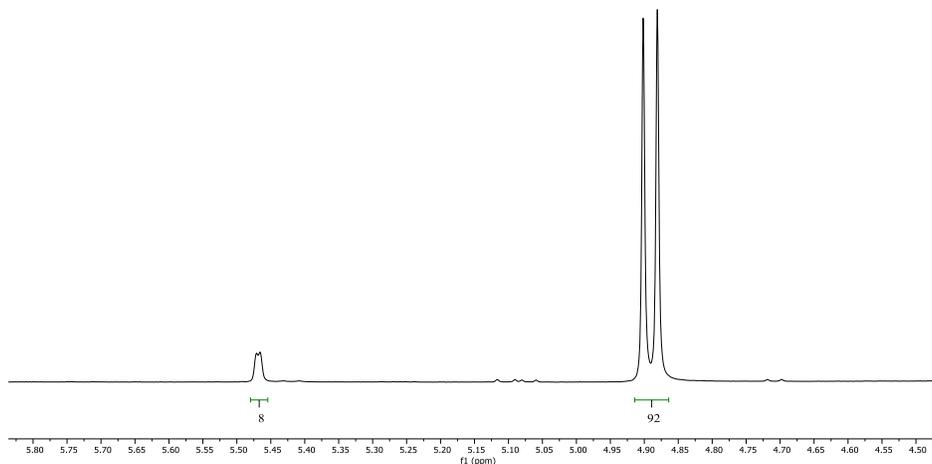
Cromatograma HPLC



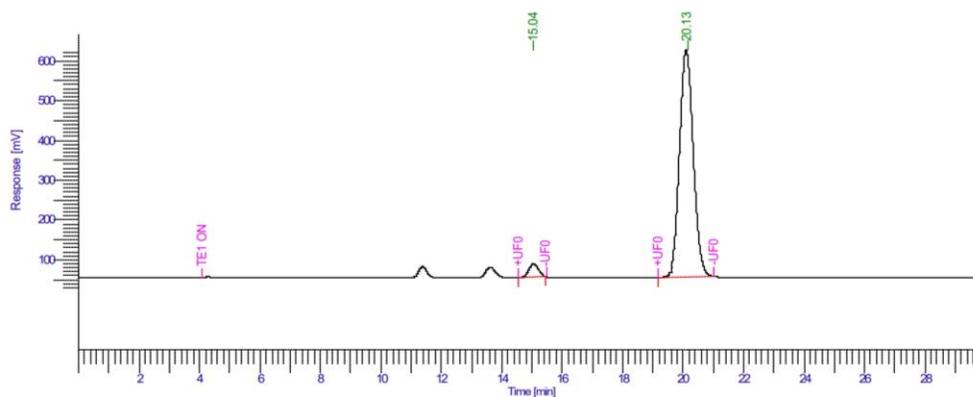
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	15.073	437687.29	18432.05	3.50
2	20.193	12077834.20	375569.69	96.50
		12515521.48	394001.74	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

Experimento 2

RMN ^1H 

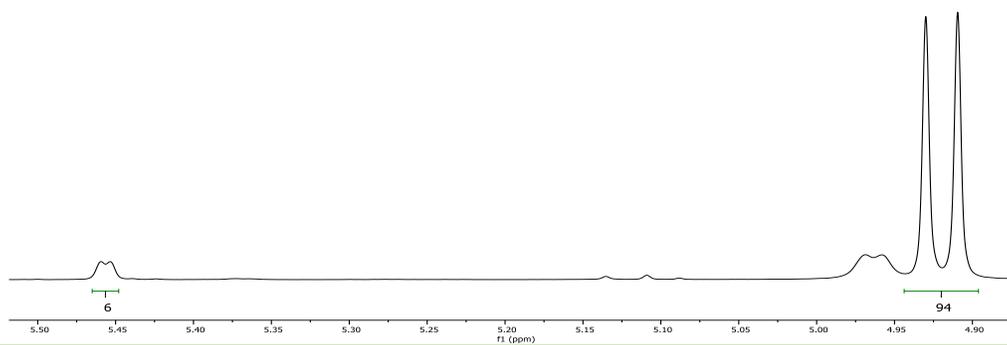
Cromatograma HPLC



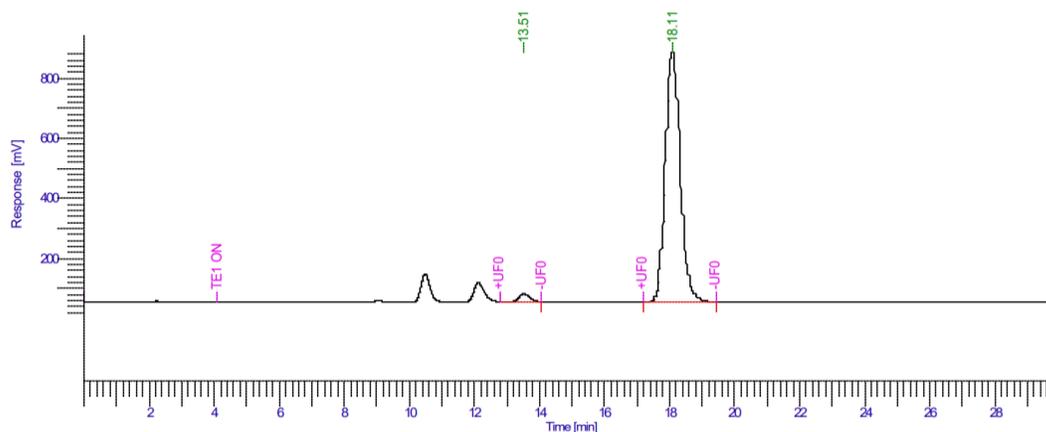
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	15.040	748522.33	33014.99	3.97
2	20.133	18122548.94	570322.92	96.03
		18871071.27	603337.91	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

Experimento 3

RMN ^1H 

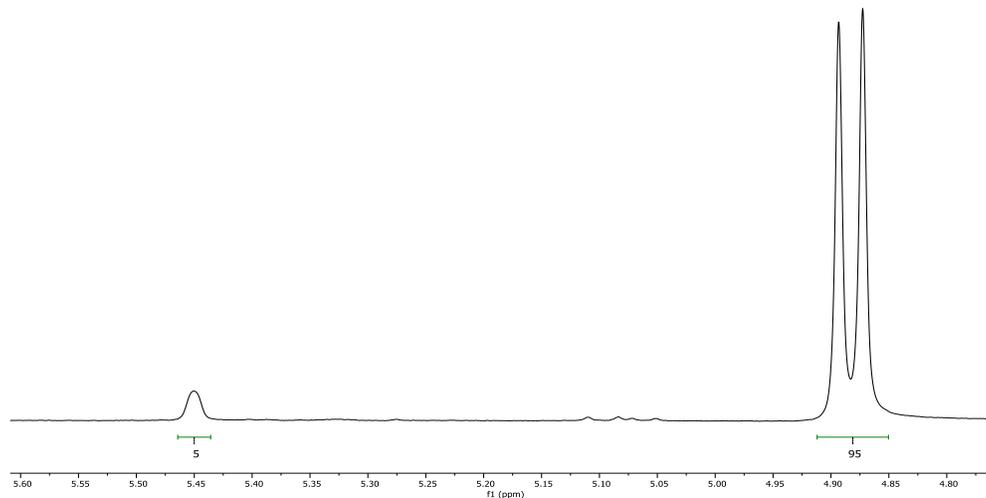
Cromatograma HPLC



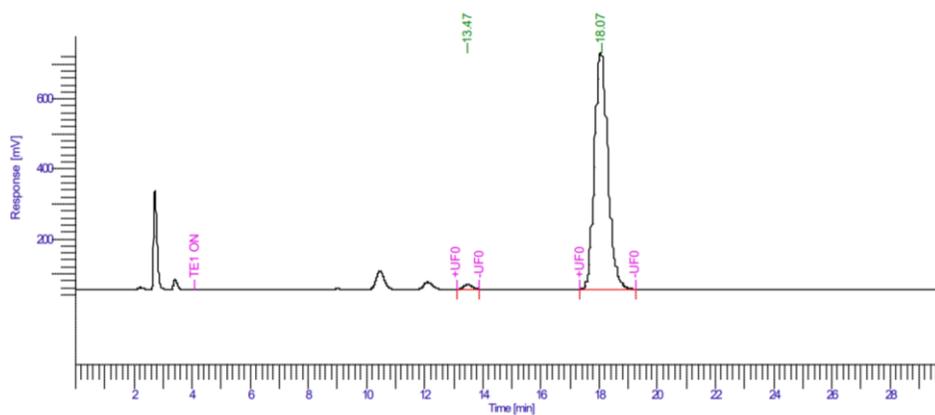
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	13.513	603999.08	26176.16	2.20
2	18.113	26828010.72	830335.53	97.80
		27432009.79	856511.68	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

Experimento 4

RMN ^1H 

Cromatograma HPLC

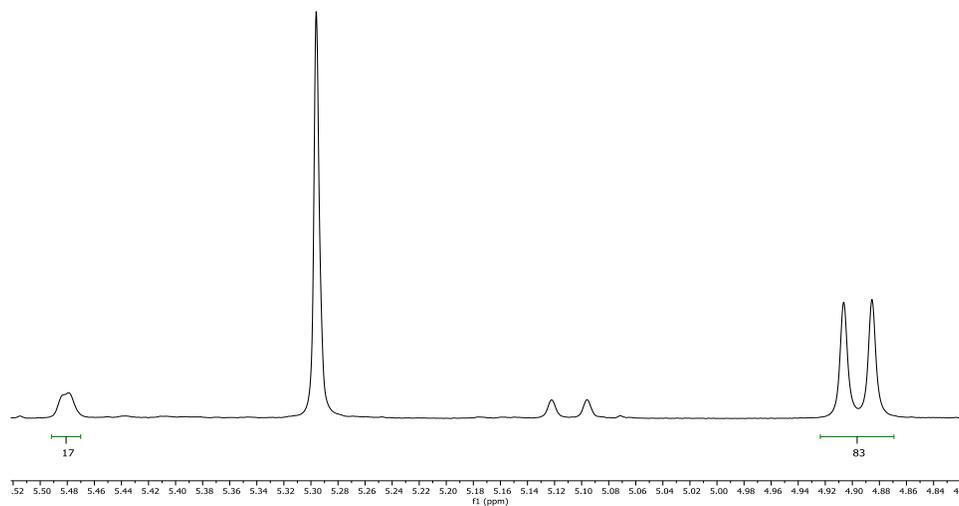


Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	13.467	293572.84	13398.63	1.32
2	18.073	21884996.52	675948.94	98.68
		22178569.36	689347.57	100.00

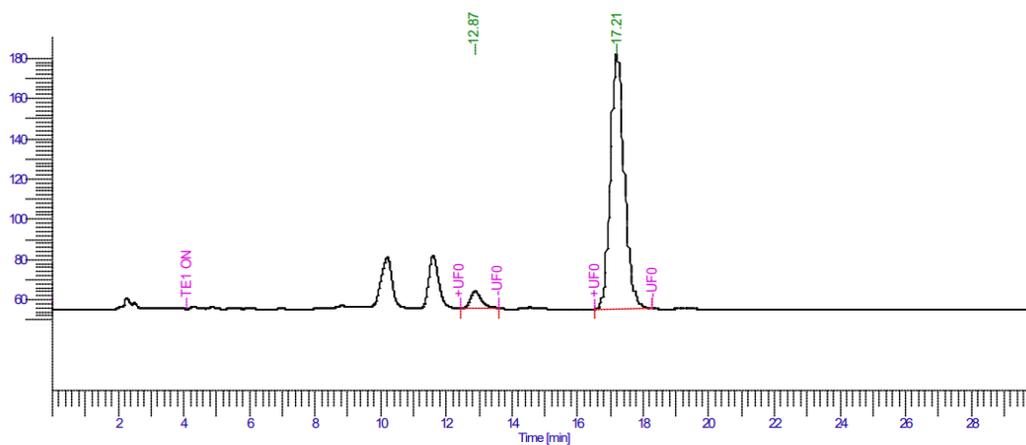
Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

8.3.2. Optimización de condiciones de reacción (10 %). (Sección 4.2.3.)

Experimento 1

RMN ¹H

Cromatograma HPLC



Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	12.873	205962.91	8528.33	5.16
2	17.207	3788706.58	126319.81	94.84
		3994669.49	134848.14	100.00

Columna: Chiralpak AD-H

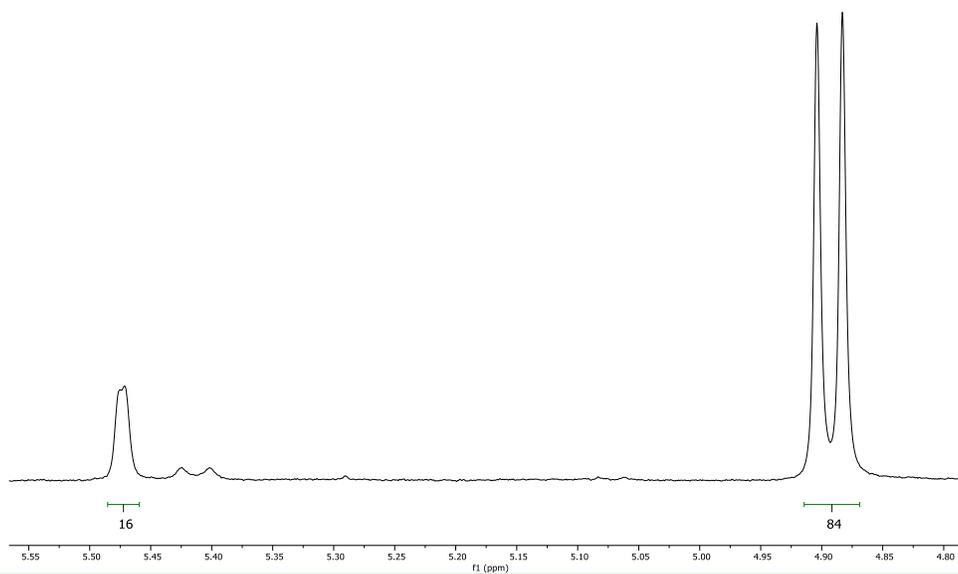
Eluyente: Hexano:Isopropanol (90:10)

Flujo: 1.0 mL/min

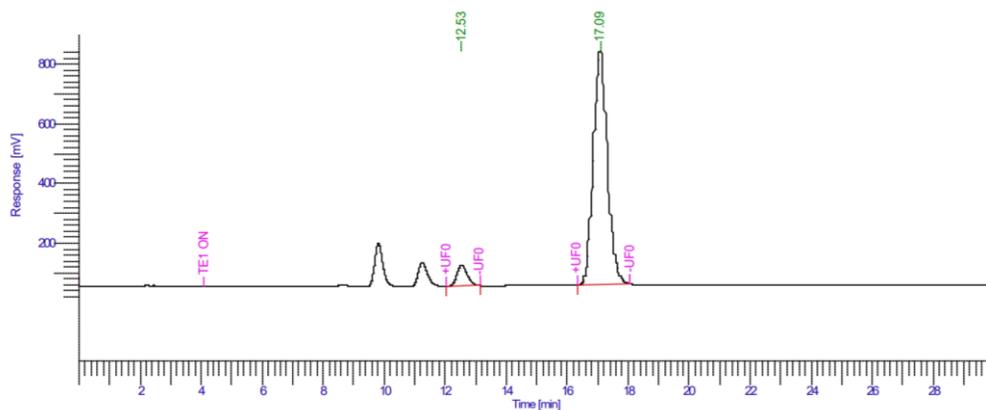
Longitud: 254 nm UV

Tiempo: 30 min

Experimento 2

RMN ^1H 

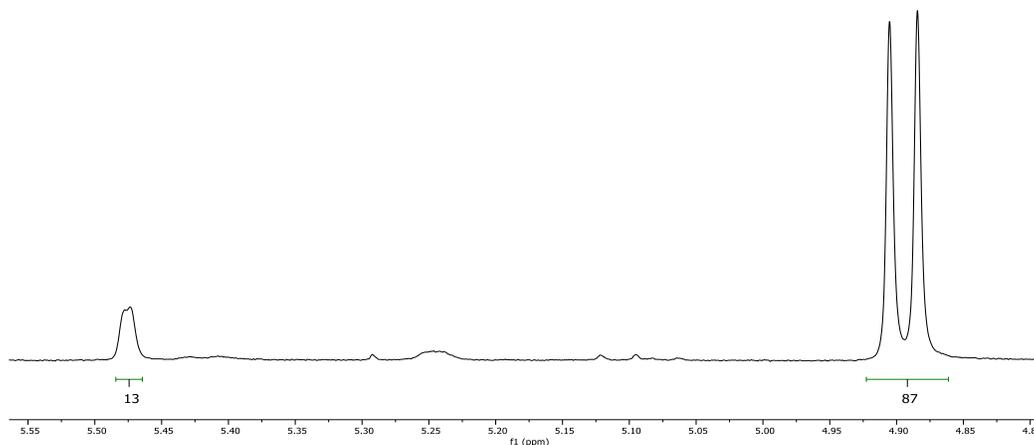
Cromatograma HPLC



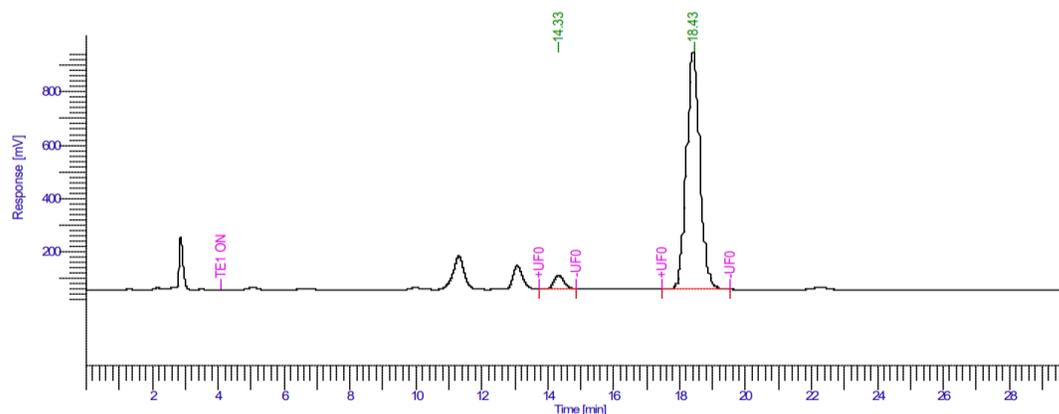
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	12.533	1668089.04	70910.37	6.13
2	17.093	25560607.47	783106.49	93.87
		27228696.51	854016.87	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

Experimento 3

RMN ^1H 

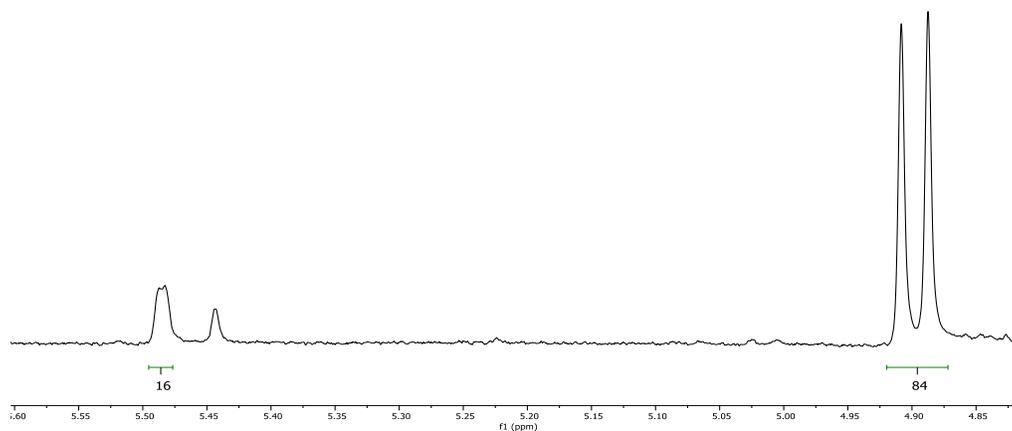
Cromatograma HPLC



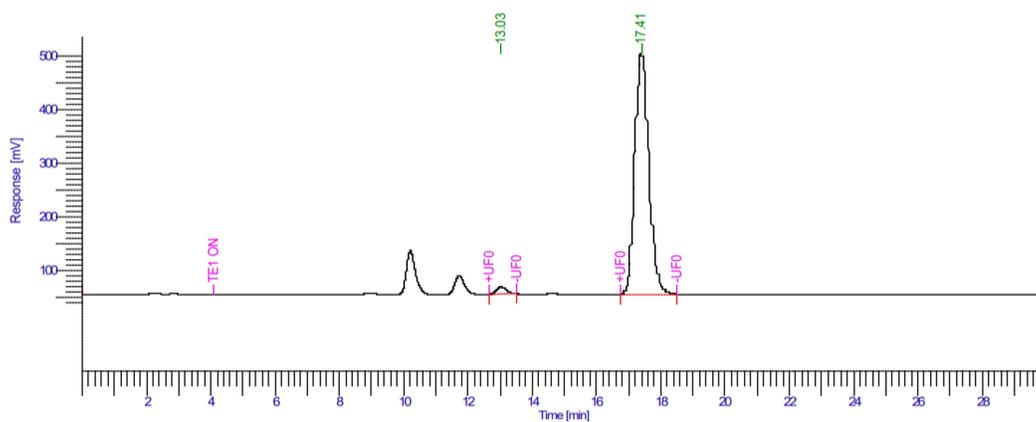
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	14.327	107877418	50915.21	4.01
2	18.433	2582002.17	893714.53	95.99
		26906776.35	944629.73	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

Experimento 4

RMN ^1H 

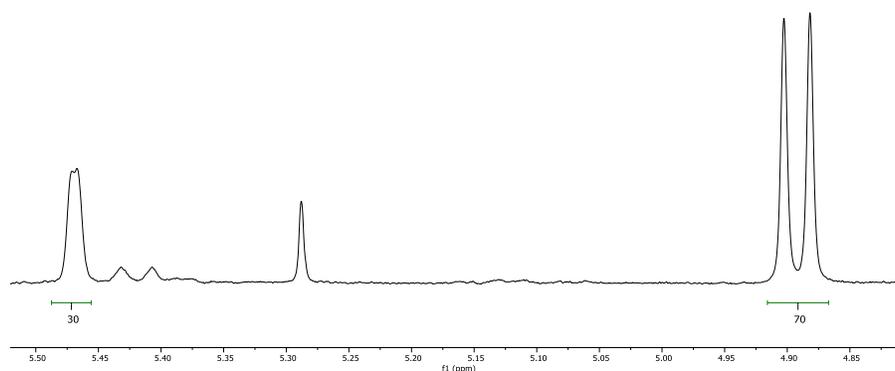
Cromatograma HPLC



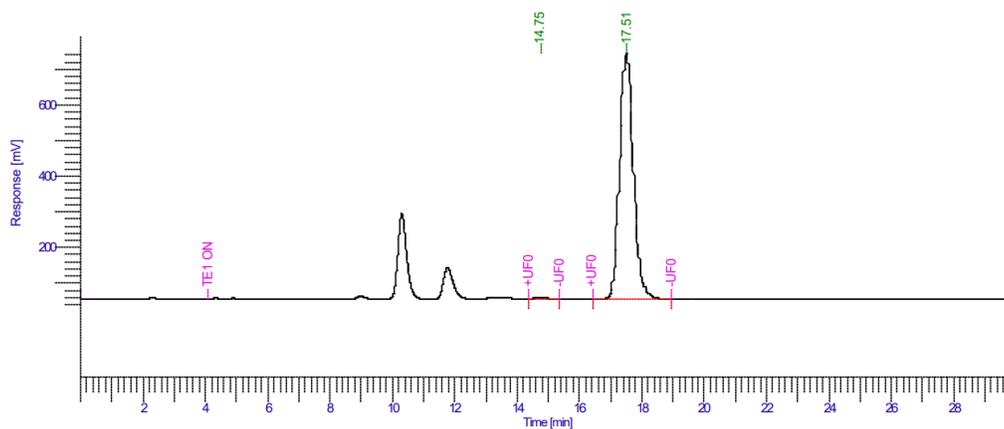
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	13.027	292808.93	13284.41	2.08
2	17.407	13769024.53	450275.91	97.92
		14061833.45	463560.31	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

Experimento 5

RMN ^1H 

Cromatograma HPLC

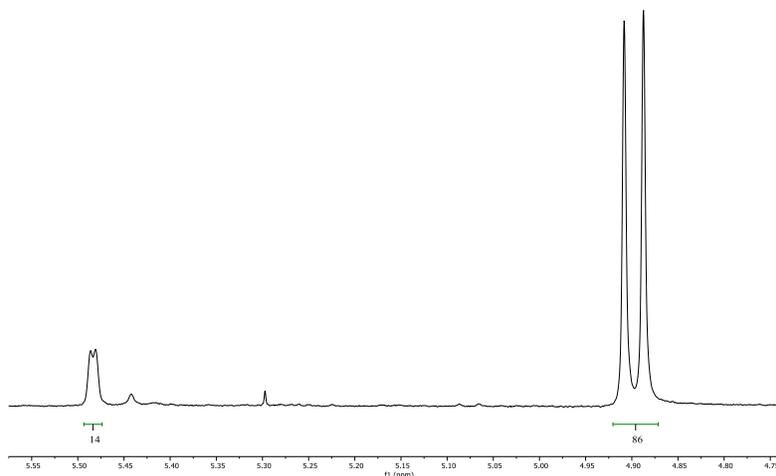


Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	14.747	71063.41	2593.66	0.33
2	17.513	21359677.80	689161.94	99.67
		21430741.21	691755.60	100.00

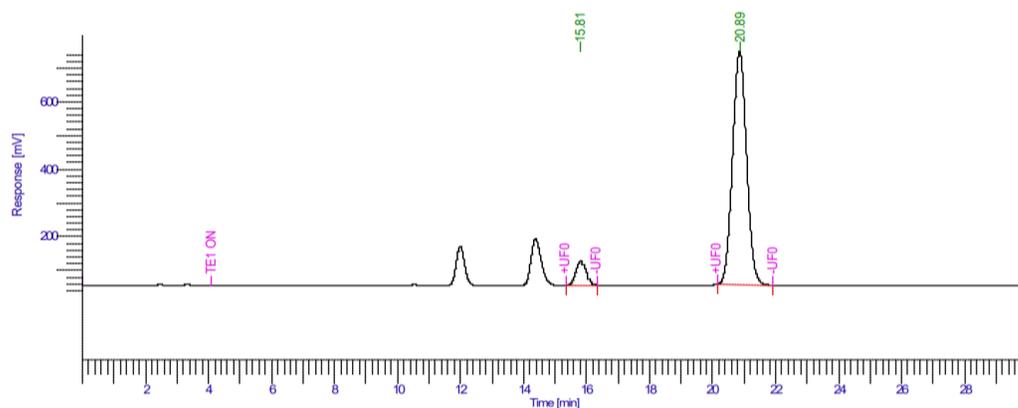
Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

8.3.3. Optimización de condiciones de reacción (20 %). (Sección 4.2.3.)

Experimento 1

RMN ^1H 

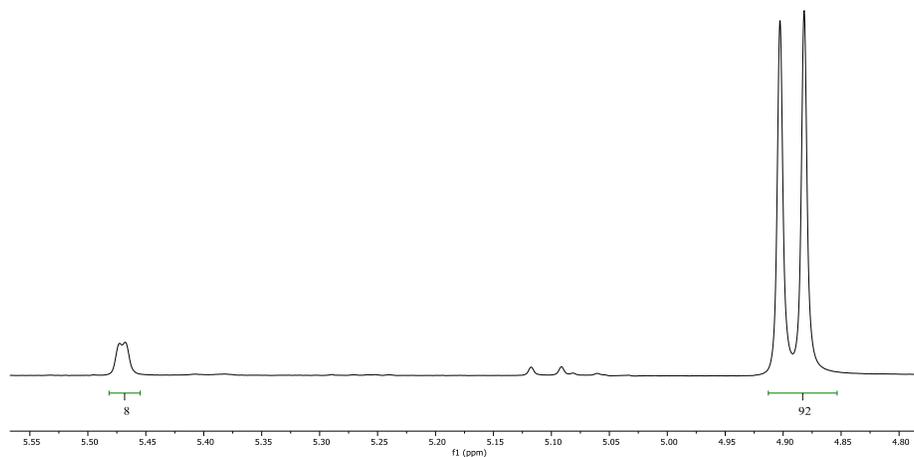
Cromatograma HPLC



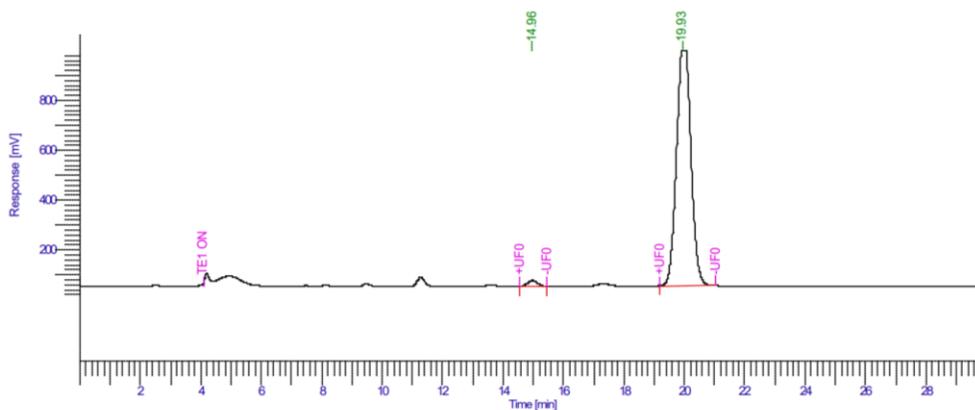
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	15.813	1688726.97	72449.83	7.29
2	20.887	21472483.78	692652.78	92.71
		23161210.75	765102.61	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

Experimento 2

RMN ^1H 

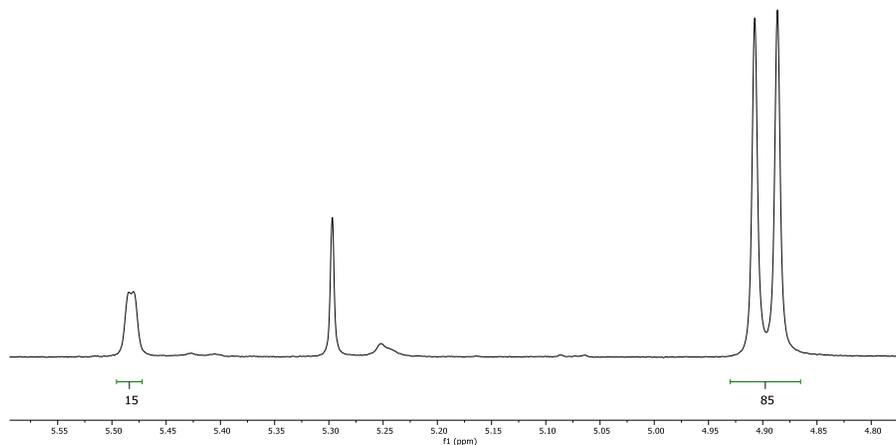
Cromatograma HPLC



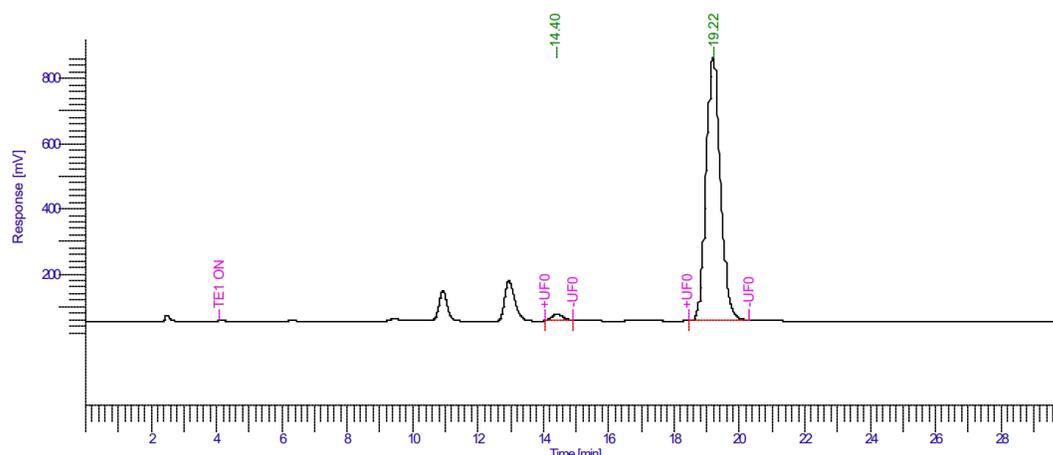
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	14.960	541107.86	23655.82	1.67
2	19.933	31888827.67	943195.12	98.33
		32429935.53	966840.94	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

Experimento 3

RMN ^1H 

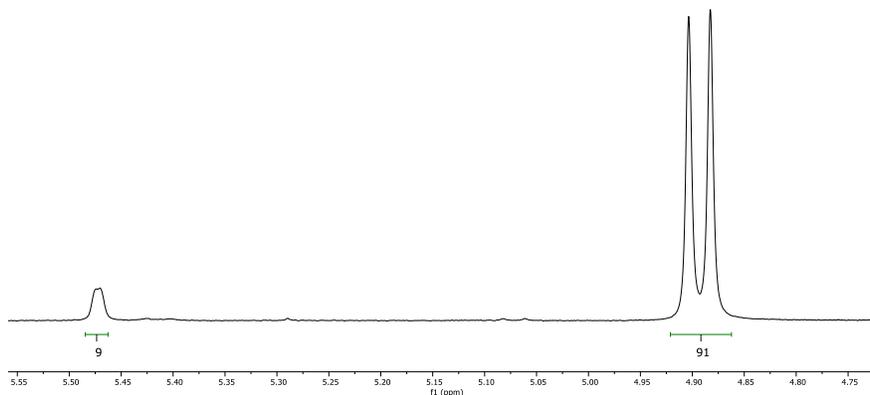
Cromatograma HPLC



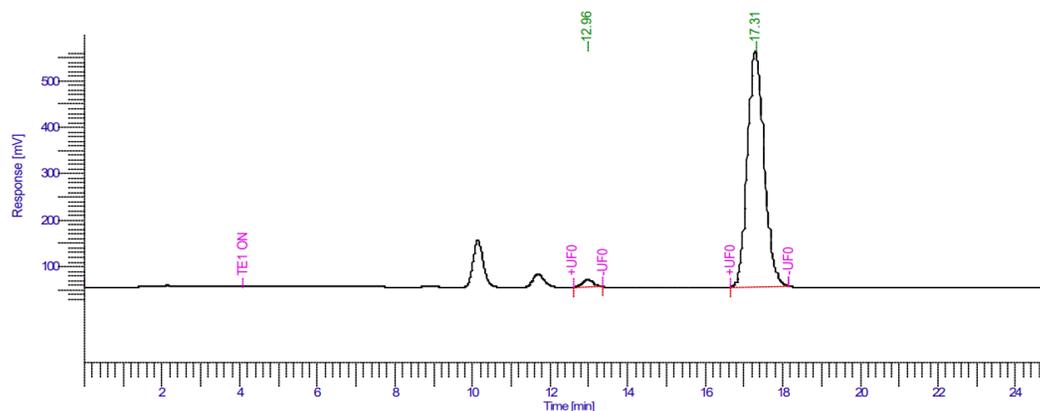
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	14.400	460648.16	20645.75	1.81
2	19.220	24937205.86	806499.16	98.19
		25397854.02	827144.92	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

Experimento 4

RMN ^1H 

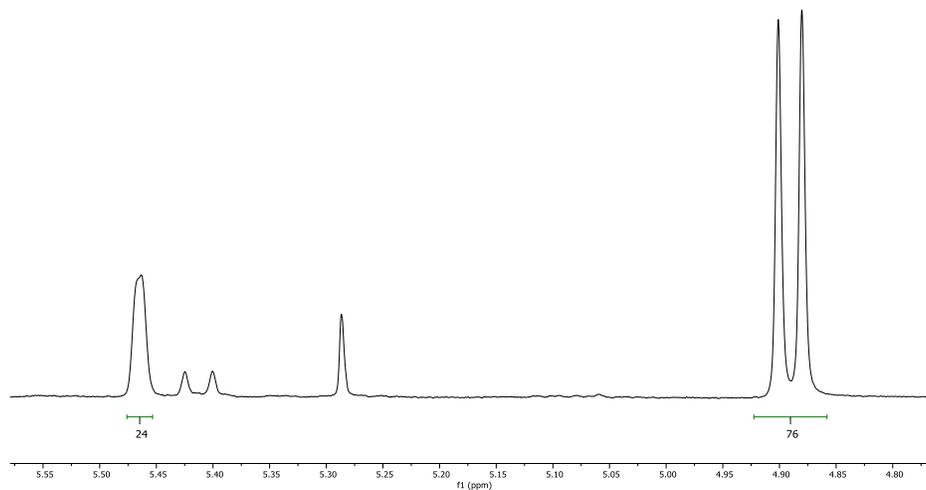
Cromatograma HPLC



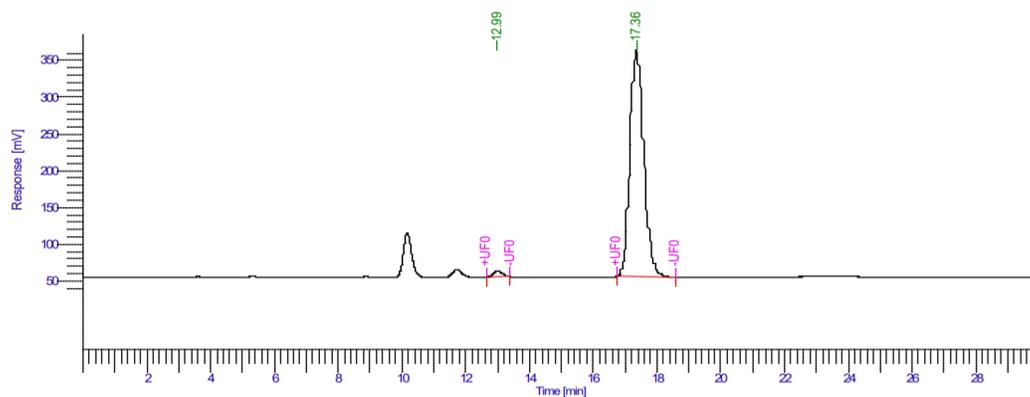
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	12.960	331724.63	15734.89	2.12
2	17.313	15295082.21	507630.05	97.88
		15626806.84	523364.94	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 25 min

Experimento 5

RMN ^1H 

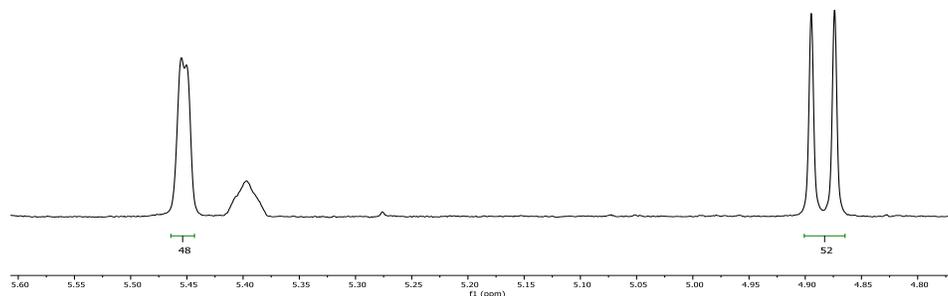
Cromatograma HPLC



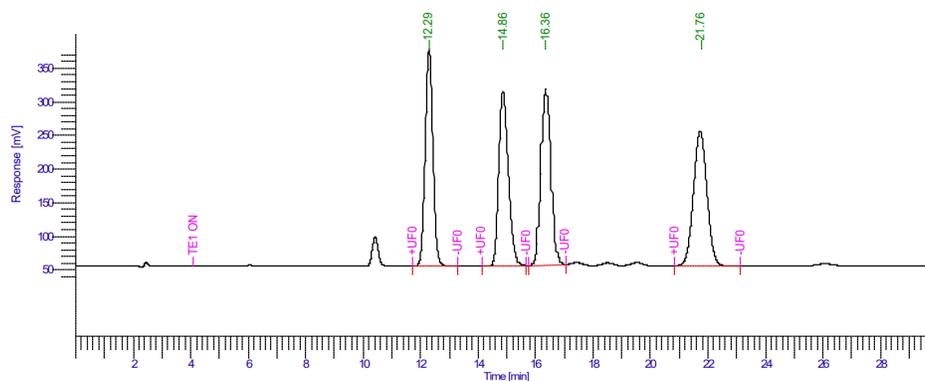
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	12.993	161656.67	7779.71	1.69
2	17.360	9394398.77	308743.25	98.31
		9556055.44	316522.96	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

8.3.4. Alcance de catalizador. (Sección 4.3.4.)

Producto racémico (NO₂)RMN ¹H

Cromatograma HPLC



Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	12.293	6034018.76	322959.53	24.02
2	14.860	6046786.87	259819.20	24.08
3	16.360	6443225.35	262732.08	25.65
4	21.760	6591775.79	200828.36	26.25
		25115806.77	1.05e*06	100.00

Columna: Chiralpak AD-H

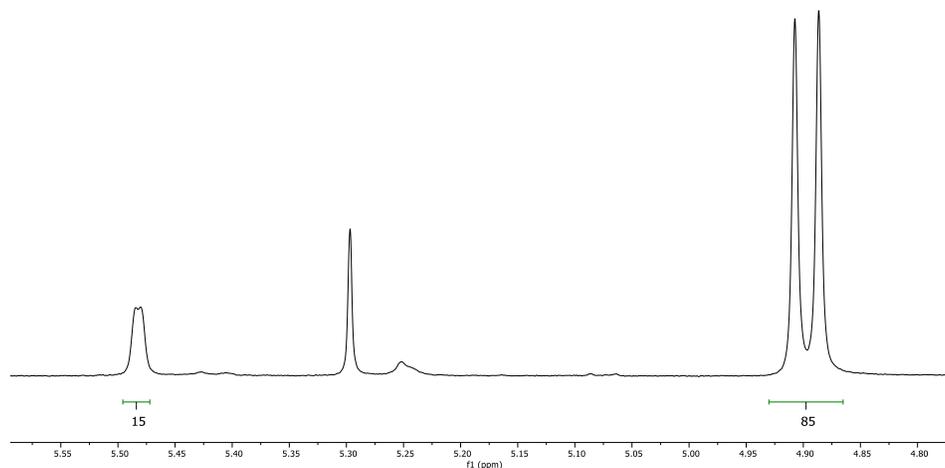
Eluyente: Hexano:Isopropanol (90:10)

Flujo: 1.0 mL/min

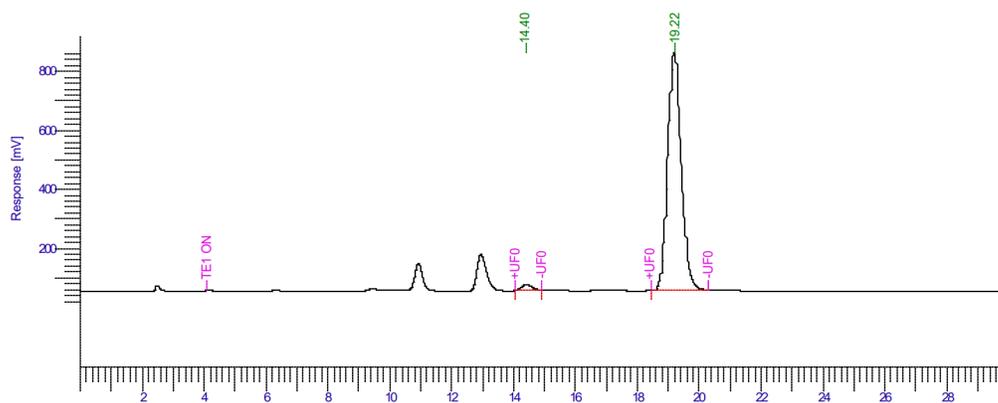
Longitud: 254 nm UV

Tiempo: 30 min

Experimento 1

RMN ^1H 

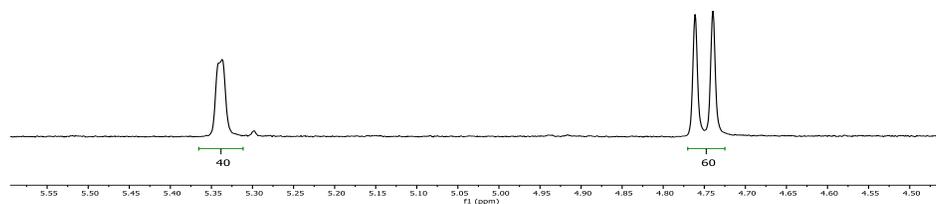
Cromatograma HPLC



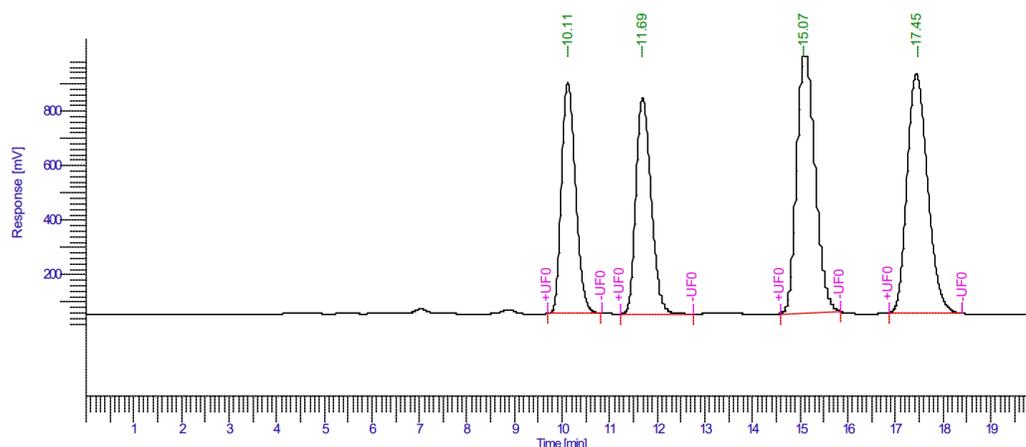
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	14.400	460648.16	20645.75	1.81
2	19.220	24937205.86	806499.16	98.19
		25397854.02	827144.92	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

Producto racémico Br

RMN ^1H 

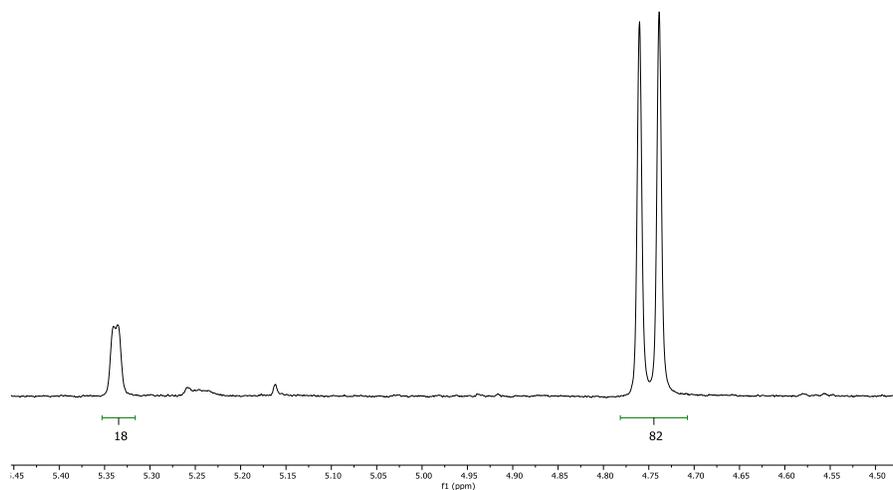
Cromatograma HPLC



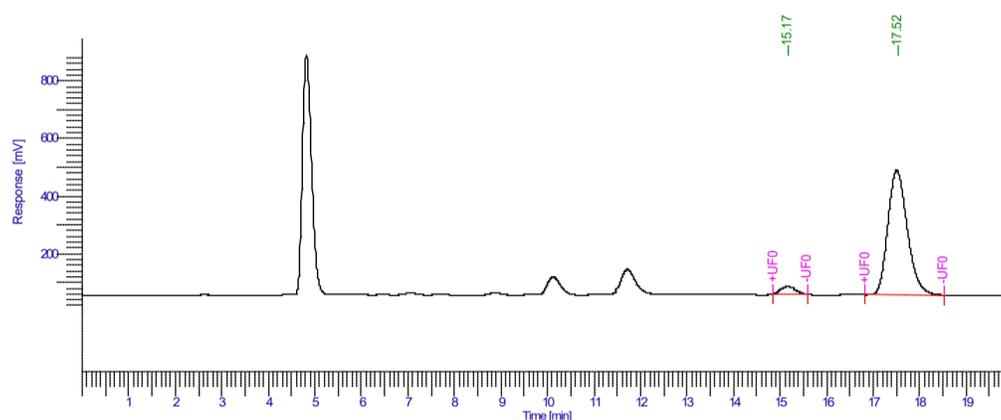
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	10.113	17450661.00	845858.48	20.01
2	11.687	17712826.89	791751.58	20.31
3	15.073	25710159.21	939841.65	29.48
4	17.453	26337914.27	875723.01	30.20
		87211561.36	3.45e*06	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 0.5 mL/min**Longitud:** 231 nm UV**Tiempo:** 20 min

Experimento 2

RMN ^1H 

Cromatograma HPLC



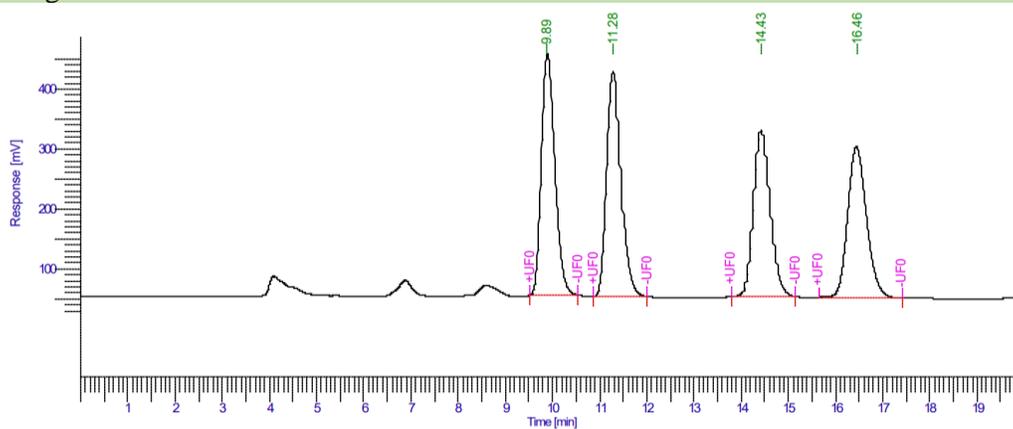
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	15.167	586164.10	26797.97	4.45
2	17.520	12572344.07	432272.44	95.55
		13158508.17	459070.41	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 0.5 mL/min**Longitud:** 231 nm UV**Tiempo:** 20 min

Producto racémico Cl

RMN ^1H

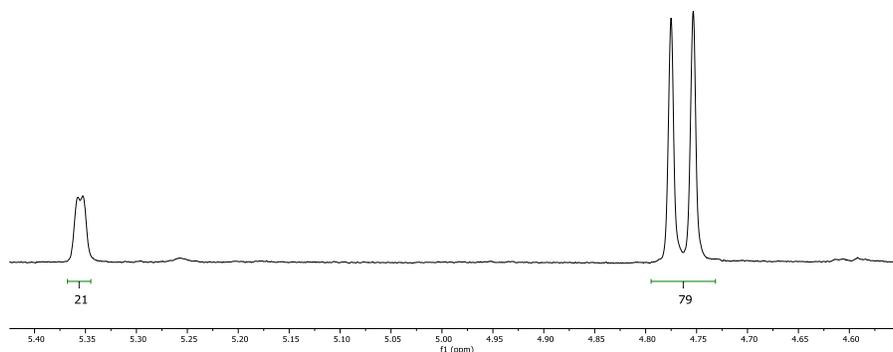
Cromatograma HPLC



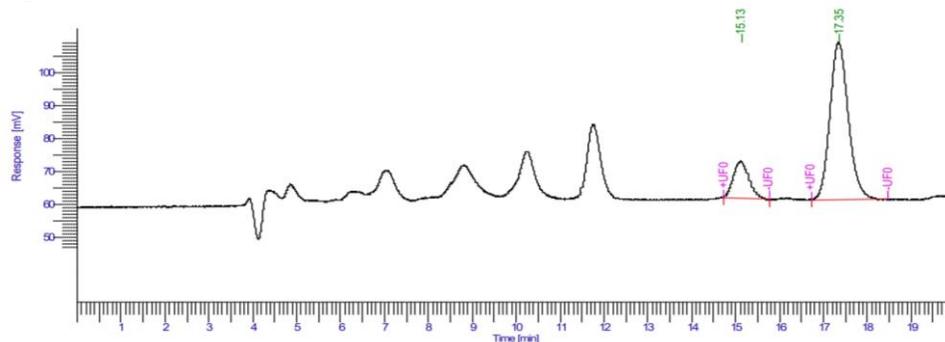
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	9.887	8029851.56	402563.93	26.71
2	11.280	8120911.65	375055.27	27.01
3	14.427	6937350.54	276706.62	23.08
4	16.460	6975164.47	251578.17	23.20
		30063278.22	1.31e*06	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 0.5 mL/min**Longitud:** 200 nm UV**Tiempo:** 20 min

Experimento 3

RMN ^1H 

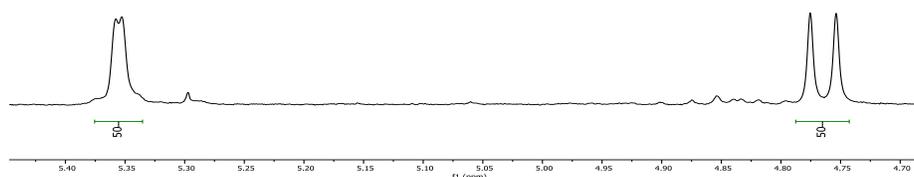
Cromatograma HPLC



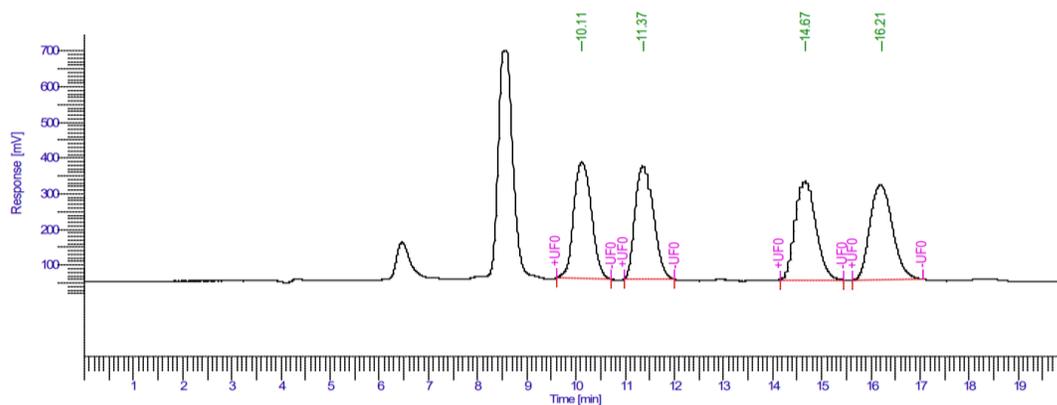
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	15.127	274631.84	11355.04	16.49
2	17.353	1390702.62	47877.61	83.51
		1665334.47	59232.65	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 0.5 mL/min**Longitud:** 200 nm UV**Tiempo:** 20 min

Producto racémico F

RMN ¹H

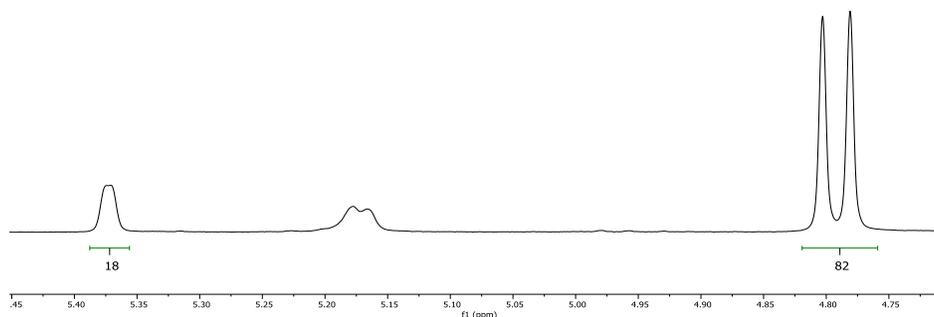
Cromatograma HPLC



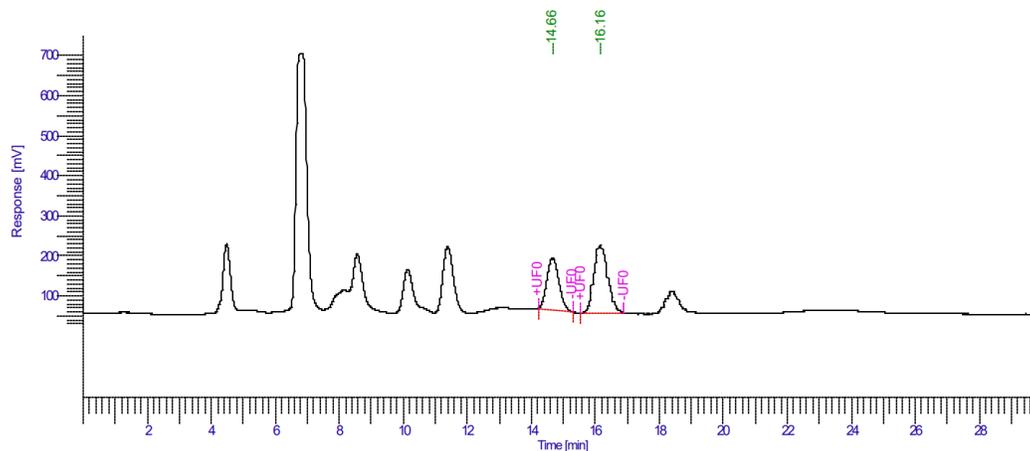
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	10.113	8249965.74	326193.24	24.68
2	11.367	8292662.67	317202.25	24.80
3	14.667	8332594.62	275577.20	24.92
4	16.207	8556979.65	265668.29	25.60
		33432202.67	1.18e*06	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 0.5 mL/min**Longitud:** 195 nm UV**Tiempo:** 20 min

Experimento 4

RMN ^1H 

Cromatograma HPLC

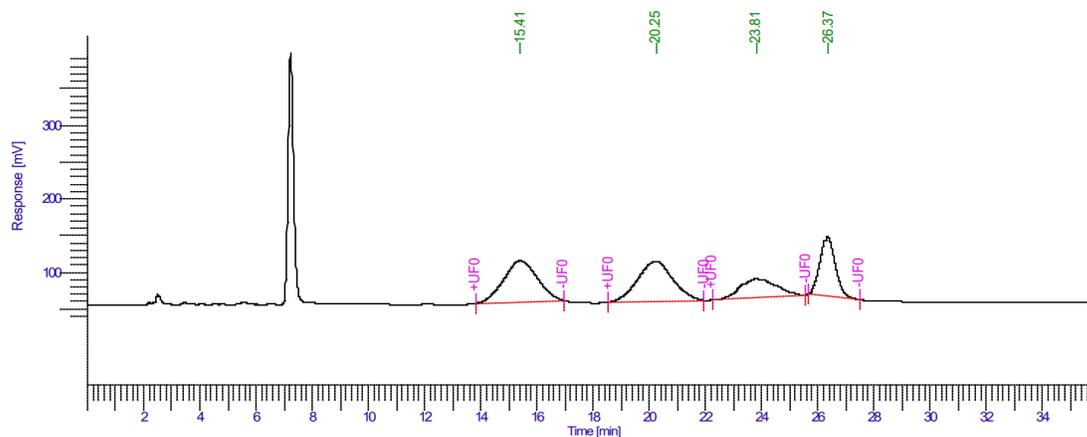


Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	14.660	3414005.34	130572.50	39.91
2	16.160	5140335.04	168417.64	60.09
		8554340.38	298990.15	100.00

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 0.5 mL/min**Longitud:** 195 nm UV**Tiempo:** 30 min

Producto racémico OCH₃RMN ¹H

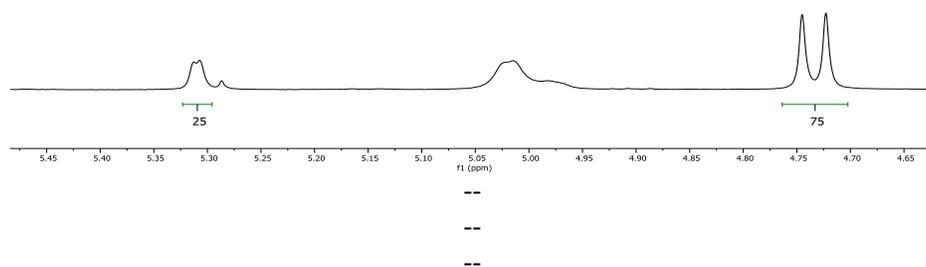
Cromatograma HPLC



Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	15.407	4708267.25	56137.55	31.59
2	20.247	4742580.56	54603.12	31.82
3	23.813	2289148.37	25283.82	15.36
4	26.373	3165905.96	82316.44	21.24
		14905902.14	218340.93	100.00

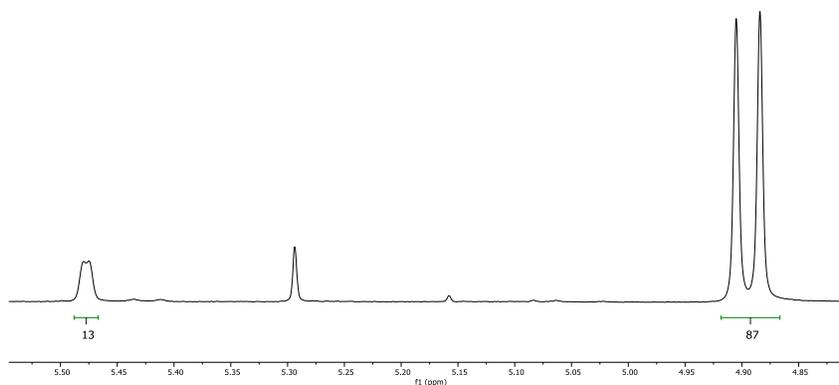
Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Metanol (95:5)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 220 nm UV**Tiempo:** 35 min

Experimento 5

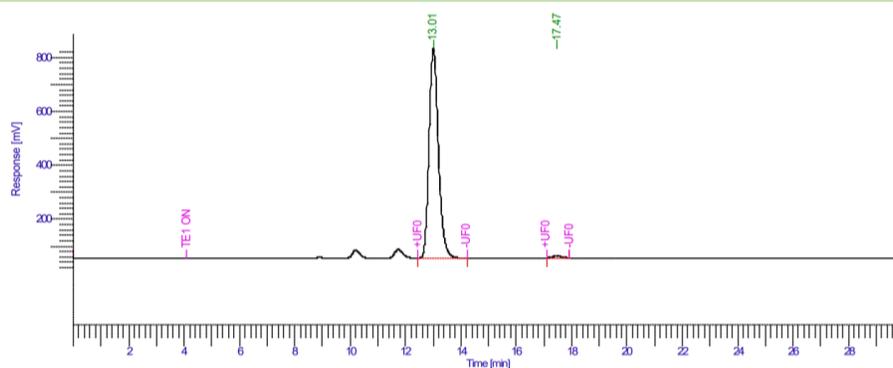
RMN ^1H 

8.3.5. Efecto de selectividad. (Sección 4.3.5.)

Experimento 1

RMN ¹H

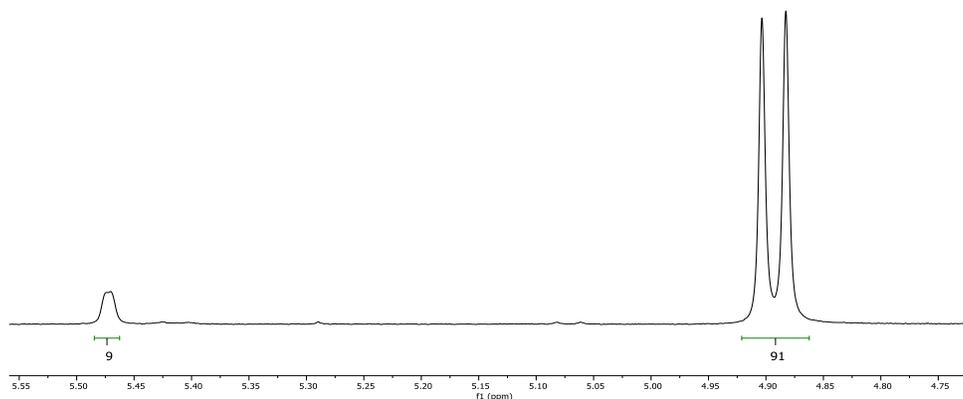
Cromatograma HPLC



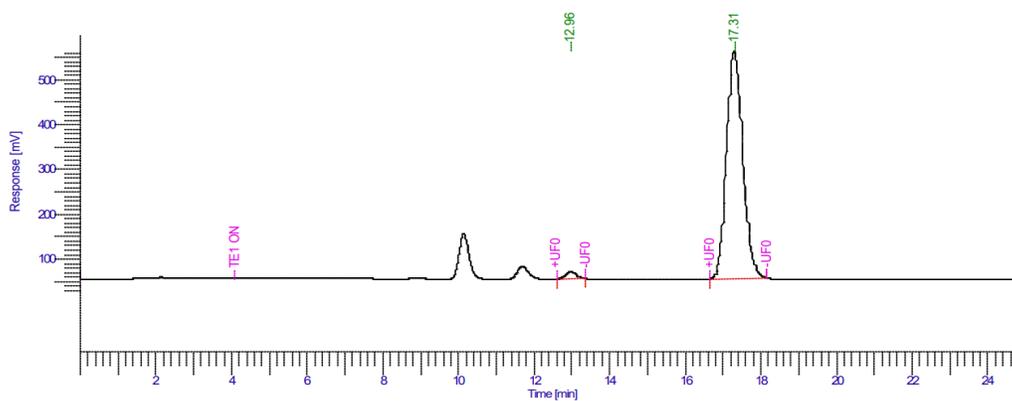
Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	13.007	18295566.64	778496.52	99.03
2	17.473	178438.38	6992.11	0.97
		18474005.47	785488.63	100

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 30 min

Experimento 2

RMN ^1H 

Cromatograma HPLC



Entrada	Tiempo (min)	Área (uV*sec)	Altura (uV)	Área (%)
1	12.960	331724.63	15734.89	2.12
2	17.313	15295082.21	507630.05	97.88
		15626806.84	523364.94	100

Columna: Chiralpak AD-H**Eluyente:** Hexano:Isopropanol (90:10)**Flujo:** 1.0 mL/min**Longitud:** 254 nm UV**Tiempo:** 25 min