

Cátedra nacional de
QUÍMICA
CUMex Dr. Mario Molina
2012



Química:
Nuevos Horizontes



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DEL ESTADO DE HIDALGO

Consortio de
Universidades
Mexicanas

UNA ALIANZA DE CALIDAD POR LA EDUCACIÓN SUPERIOR

INSTITUTO DE CIENCIA BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

EDITOR

GIAAN ARTURO ÁLVAREZ ROMERO

COEDITORES

GUADALUPE YOSELÍN AGUILAR LIRA

SELENE IRISAIS RIVERA SÁNCHEZ



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Carretera Pachuca – Tulancingo Km. 4.5
Mineral de la Reforma, Hidalgo C.P. 42184
México.

Química: Nuevos Horizontes

2012



Editor
Giaan Arturo Álvarez Romero

Coeditores
Guadalupe Yoselín Aguilar Lira
Selene Irisáis Rivera Sánchez

Síntesis de 2-aminometilbencimidazoles y sus complejos de coordinación de Cu(II), Zn(II) y As(V)	344
Martha Falcón León, Margarita Tlahuextl, Antonio R. Tapia-Benavides	
Síntesis y caracterización de Iridafenoles a partir de complejos del tipo $[\kappa^3\text{-Tpm}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(-\text{C}=\text{C}(\text{R})-\text{C}(\text{O})\text{C}=\text{C}-)(\text{CO})][\text{BF}_4]$	348
Martín Hernández Juárez, Verónica Salazar Pereda, Efrén García Báez, Itzia I. Padilla Martínez	
Síntesis, reactividad y aplicaciones en catálisis de complejos de Rutenio(II) que contienen ligandos neutros de tipo pincer (CNC)	352
Martín Hernández Juárez, Verónica Salazar Pereda, Eleuterio Álvarez Gonzales, Andrés Suarez Escobar	
Síntesis y caracterización de ureas y su posible aplicación en síntesis asimétrica	356
Mayra Cortés Hernández, Heraclio López Ruiz, Susana Rojas Lima	
Mapeo de potenciales en especímenes sometidos a protección catódica por ánodo de sacrificio con termorociado de zinc	362
Miguel Ramón Sosa Baz, Jesús Israel Chan Estrella, Tezozomoc Pérez López, Rafael de Jesús Camacho Chab	
Efecto de la aplicación del termorociado de zinc como protección catódica	369
Miguel Ramón Sosa Baz, M. D. Aguilar de la Cruz, Tezozomoc Pérez López, Rafael de Jesús Camacho Chab	
Conformación de escenarios posibles en el Modelo prospectivo de Manejo de Residuos Sólidos Municipales en la región de Tula, Hidalgo	375
Nadia Isabel López Escamilla, Alberto José Gordillo Martínez, Oscar Montaña Arango, Francisco Prieto García, Cesar Abelardo González Ramírez	
Hidrólisis de ésteres y diésteres con $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{LiBr}$	381
Nayely Trejo-Carbajal, Oscar R. Suárez-Castillo, Myriam Meléndez-Rodríguez, Maricruz Sánchez-Zavala	

Síntesis y caracterización de ureas y su posible aplicación en síntesis asimétrica.

Mayra Cortés Hernández, Heraclio López Ruiz, Susana Rojas Lima.

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Área Académica de Química.
Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, Ciudad del Conocimiento, C.P. 42184,
Mineral de la Reforma, Hidalgo.

Resumen

Se describe la síntesis, caracterización y evaluación de las mono-, di-, tri-ureas quirales (1-5) en síntesis asimétrica. Las ureas quirales (1-5) se sintetizaron mediante la descomposición térmica de las acil azidas para generar los isocianatos correspondientes (reordenamiento de Curtius) y la posterior adición de aminas quirales tales como *trans*-(1*R*,2*R*)-diaminociclohexano y (*S*)-(-)- α -feniletilamina. La caracterización de las ureas se realizó mediante RMN de ^1H y ^{13}C , análisis elemental e IR. Asimismo, se llevó a cabo la evaluación de las mono-, di- y tri-ureas como ligandos en la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos y como organocatalizadores en la adición de ácido tioacético al *trans*- β -nitroestireno.

Área: Química Orgánica.

Palabras clave: Síntesis asimétrica, ureas quirales, reordenamiento de Curtius.

Introducción

Como consecuencia del creciente interés en la producción de compuestos enantioméricamente puros para la industria farmacéutica y agroquímica, la comunidad química ha intensificado sus esfuerzos para desarrollar rutas eficientes para obtener productos quirales con la configuración deseada,¹ surgiendo de esta manera la catálisis asimétrica.

Actualmente la catálisis asimétrica moderna está cimentada sobre tres grandes pilares: la biocatálisis, la catálisis metálica y la organocatálisis.²

Durante la última década, la organocatálisis se ha convertido en una herramienta poderosa para la construcción estereoselectiva de estructuras moleculares quirales.³ Una clase importante de organocatalizadores actúa mediante la formación de puentes de hidrógeno; por ejemplo las ureas y tioureas, las cuales han sido empleadas en reacciones asimétricas de adición de Michael involucrando grupos carbonilo, nitro y cetonas α,β -insaturadas.^{4,5}

Por otra parte, la búsqueda de nuevas reacciones asimétricas catalizadas por metales ha generado fascinantes hallazgos en la catálisis metálica empleando ligandos quirales. Una consecuencia práctica es el descubrimiento de la catálisis acelerada por los ligandos. De



tal manera, que un proceso catalítico es mejorado por la adición de un ligando específico, causando que una reacción sea más rápida.⁶

Por lo tanto, en este trabajo nosotros reportamos la síntesis de ureas quirales cuyo paso clave para su preparación es el reordenamiento de Curtius y los primeros ensayos de su actividad como organocatalizadores en la reacción de adición de ácido tioacético al *trans*- β -nitroestireno y como ligandos en la adición de dietilzinc a benzaldehído.

Experimental

Materiales

El material de vidrio, jeringas, cánulas, etc. empleado para todas las reacciones fueron secados a 100 °C antes de usarse. Los disolventes y reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich. En algunos casos se emplearon disolventes secos y para ello se aplicaron los procedimientos clásicos para su secado. La cromatografía en capa fina se desarrolló en cromatoplasmas Merck-DC-F254, utilizando luz UV o vapor de yodo como agentes reveladores.

Equipos

Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum GX por transformadas de Fourier, en pastillas de KBr y en la película de HART.

Los análisis elementales fueron determinados en un Analizador Elemental Perkin Elmer Series II Analyzer 2400.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en un espectrómetro Varian VNMR 400 a 25 °C a una frecuencia de ^1H 399.78 MHz, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$; 100.53 MHz, usando TMS como referencia interna y como disolventes CDCl_3 y $\text{DMSO}-d_6$.

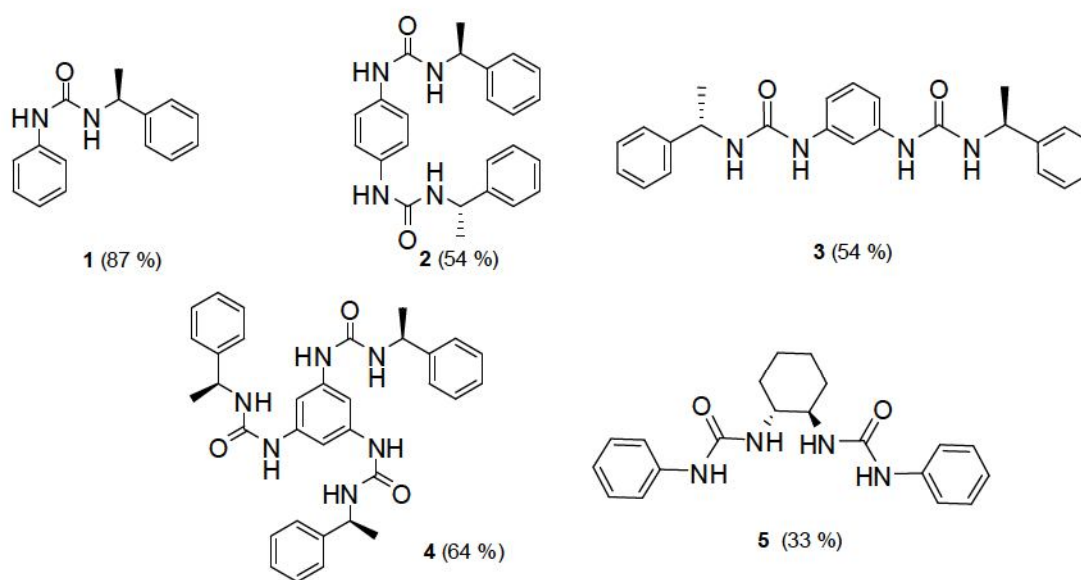
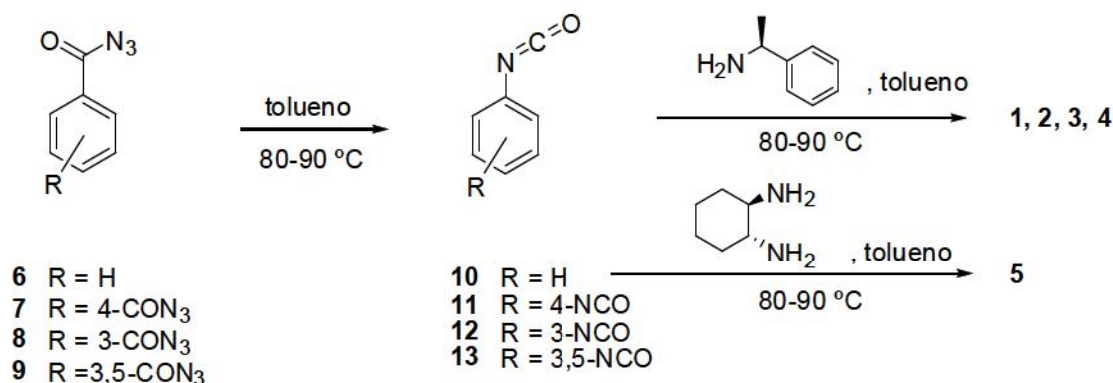
El exceso enantiomérico (ee) fue determinado mediante un equipo HPLC Perkin Elmer Series 200 Autosampler con detector UV/Visible y un equipo de cromatógrafo de gases Perkin Elmer AUTOSYSTEM XL equipado con un detector FID.

Resultados y discusión

1. Síntesis de las mono-, di- y tri-ureas quirales 1-5.

Las ureas quirales **1-5** que se evaluarán como ligandos y organocatalizadores se sintetizaron mediante el reordenamiento de Curtius a partir de la descomposición térmica de las acil azidas (**6-9**) empleando como disolvente tolueno anhidro a una temperatura de 80-90 °C. Los isocianatos obtenidos *in situ* (**10-13**) se hicieron reaccionar con aminas primarias quirales tales como la (S)-(-)- α -feniletilamina y el *trans*-(1*R*,2*R*)-diaminociclohexano (Esquema 1) generando de esta forma las mono-, di- y tri-ureas (**1-5**). Todos los compuestos se obtuvieron como sólidos blancos que precipitaron en el medio de reacción y se aislaron mediante filtración, obteniendo las ureas en rendimientos de moderados a buenos (33-87%) (Tabla 1).





Esquema 1

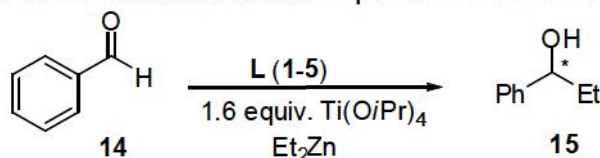
Tabla 1. Rendimientos de las ureas 1-5.

Urea	Rendimiento (%)	Aspecto físico
1	87	Sólido blanco
2	54	Sólido blanco
3	54	Sólido blanco
4	64	Sólido blanco
5	33	Sólido blanco

2. Evaluación de las ureas quirales 1-5.

2.1 Evaluación de las ureas quirales 1-5 como ligandos en la reacción de adición nucleofílica de dietilzinc a aldehídos.

La búsqueda de nuevos ligandos para catalizar la adición nucleofílica del dietilzinc a aldehídos para la síntesis de alcoholes secundarios enantioenriquecidos es un reto importante. En esta parte del trabajo se evaluaron las mono-, di- y tri-ureas **1-5** como ligandos (10 % mol) para la reacción de la adición nucleofílica de dietilzinc (2.4 equiv) a benzaldehído (**14**), empleando 1.6 equiv de isopropóxido de titanio en atmósfera de nitrógeno y agitación a temperatura ambiente durante 3 días (Esquema 2). El crudo de reacción se purificó con una mezcla de hexano:AcOEt (95:5), obteniendo rendimientos bajos en la obtención del alcohol secundario **15** cuando se adicionan los catalizadores **2-4**, y moderados cuando se emplea **5** e incluso para la reacción sin catalizador. Los excesos enantioméricos determinados por cromatografía de gases fueron pobres para todos los catalizadores (Tabla 2), debido posiblemente a que la acidez del NH-CO en las ureas quirales (**1-5**) no es suficientemente fuerte para enlazarse al isopropóxido de titanio.



Esquema 2

Tabla 2. Rendimientos y ee's de los productos de adición nucleofílica.

Entrada	Ligante (10 % mol)	Rendimiento ^a (%)	ee ^b (%)
1	-	35	6
2	1	-	-
3	2	18	5
4	3	8	4
5	4	9	5
6	5	42	4

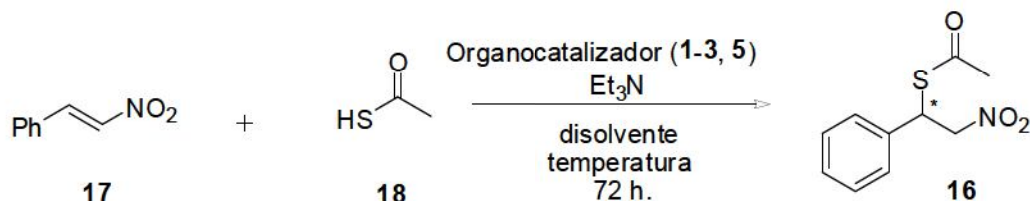
^a Rendimiento del producto aislado ^b CG quiral (β-DEX 120, P = 22 psi, Detector = 300 °C, Inyector = 230 °C, Horno = 80 °C).

Actualmente, se están buscando nuevas condiciones de reacción para llevar a cabo la adición del dietilzinc a benzaldehído, se evaluarán algunos disolventes así como la temperatura de reacción.

2.2 Evaluación de las ureas quirales 1-5 como catalizadores en la adición de ácido tioacético a *trans*-β-nitroestireno.

Por otra parte, se exploró la adición de ácido tioacético al *trans*-β-nitroestireno empleando como organocatalizadores las ureas 1-3 y 5; ya que en reportes previos se han empleado derivados de ureas y tiureas como organocatalizadores en este tipo de reacciones.^{4,5}

Con la finalidad de evaluar la actividad catalítica de las ureas quirales en la reacción de adición sulfa-Michael se hizo reaccionar el ácido tioacético (**18**) (2 equiv) con *trans*-β-nitroestireno (**17**) (1 equiv), utilizando Et₃N como base, en agitación durante 72 h (Esquema 3). Se observó que cuando se emplea el catalizador **1** en 20 % mol, éter etílico como disolvente a t. a. y a -78 °C; la enantioselectividad no mejora al disminuir la temperatura (Tabla 3, experimentos 3 y 5); esta misma tendencia se observó al emplear el catalizador **5** en 10 % mol, éter etílico/DMF como disolventes (experimentos 2 y 4), aunque se observan mejores rendimientos al decrecer la temperatura. En otro ensayo se adicionó el catalizador **5** en 20 % mol, éter etílico como disolvente a -78 °C, resultando en un incremento significativo de enantioselectividad (59 % ee) y un rendimiento del 88 % (experimento 6). En base a este último resultado se examinaron las ureas **2** y **3** bajo las mismas condiciones de reacción, pero desafortunadamente se produjeron bajas enantioselectividades y rendimientos del 57 y 84 % en la formación del derivado de aminotiol **16**.



Esquema 3

Tabla 3. Rendimientos y excesos enantioméricos del derivado de aminotiol **16**.

Experimento	Catalizador	% mol del catalizador	Disolvente	Temperatura	Rendimiento (%) ^a	ee (%) ^b
1	-	-	Éter etílico	t. a.	70	-
2	5	10	Éter etílico/DMF	t. a.	33	0
3	1	20	Éter etílico	t. a.	65	8
4	5	10	Éter etílico/DMF	-78 °C	85	1
5	1	20	Éter etílico	-78 °C	98	8
6	5	20	Éter etílico	-78 °C	88	59 ^c
7	3	20	Éter etílico	-78 °C	84	-10
8	2	20	Éter etílico	-78 °C	57	-6

^a Rendimiento del producto aislado ^b Determinado por análisis HPLC quiral (Chiralpak IA, hexano: *i*PrOH = 97:3, 1 mL/min, λ = 210 nm). ^c El enantiómero en mayor proporción: *R*.

Finalmente, se continuará trabajando en la evaluación de los catalizadores **1-5** utilizando diferentes disolventes para mejorar la solubilidad de las ureas específicamente de **2-4**. Asimismo, se optimizará el peso del catalizador para una mayor actividad catalítica en la adición sulfa-Michael.

Conclusiones

Las ureas quirales **1-5** han sido fácilmente sintetizadas desde reactivos comercialmente disponibles en rendimientos de moderados a buenos. Por una parte las ureas como ligandos en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído han fallado debido posiblemente a que la acidez del NH-CO no es suficientemente fuerte para enlazarse al isopropóxido de titanio. En el sistema de adición sulfa-Michael se observaron bajas enantioselectividades cuando se emplean como organocatalizadores las ureas quirales **1-3**, excepto para **5** donde se encontró una enantioselectividad de 79.5:20.5 a -78 °C.

Referencias

- 1 Bandala, Y.; Juaristi, E., Recent Advances in the Application of α -Phenylethylamine (α -PEA) in the Preparation of Enantiopure Compounds, *Aldrichimica Acta*, 43, 2010, 65-78.
- 2 List, B., Introduction: Organocatalysis, *Chemical Reviews*, 107, 2007, 5413-5414.
- 3 Alcaine, A.; Marqués-López, E.; Merino, P.; Tejero, T.; Herrera, R. P., Thiourea catalyzed organocatalytic enantioselective Michael addition of diphenyl phosphite to nitroalkenes, *Organic Biomolecular Chemistry*, 9, 2011, 2777-2783.
- 4 Kimmel, K. L.; Robak, M. T.; Ellman, J. A., Enantioselective Addition of Thioacetic Acid to Nitroalkenes via N-Sulfinyl Urea Organocatalysis, *Journal of the American Chemical Society*, 131, 2009, 8754-8755.
- 5 Rana, N. K.; Unhale, R.; Singh, V. K., Enantioselective sulfa-Michael addition of thioacids to α,β -unsaturated ketones with bifunctional organocatalyst *Tetrahedron Letters*, 53, 2012, 2121-2124.
- 6 Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B. Ligand-Accelerated Catalysis, *Angewandte Chemie International Edition*, 34, 1995, 1059-1070.

