



Tecnológico Nacional de México

Instituto Tecnológico de Tijuana

Centro de Graduados e Investigación

Reporte final de año sabático

DICTAMEN AS-1-140/2018

Dr. Domingo Madrigal Peralta

Estadía técnica

Método teórico para predecir la enantioselectividad en reacciones de síntesis asimétrica, usando catalizadores quirales

29 de enero 2018- 28 de enero 2019



Agradecimientos

Se agradece al Dr. Andrew L. Cooksy por las facilidades proporcionadas para efectuar estancia sabática, dentro las instalaciones del Departamento de Química y Bioquímica de la Universidad Estatal de San Diego (SDSU) y por todo el apoyo brindado en el desarrollo de este proyecto.

Al Instituto Tecnológico Nacional de México-Instituto Tecnológico de Tijuana, por las facilidades para ser posible esta estadía técnica dentro del periodo de año sabático.

RESUMEN

En este estudio se usó el método de funcionales de la densidad (DFT) y el software GAUSSIAN 09, para determinar los excesos enantioméricos teóricos en reacciones de adición de (S)-feniletilamina a esteres de acrilatos, así como de la adición de acetona a *trans*-nitroestireno usando dipéptidos, sulfonamidas o tioureas como organocatalizadores.

El método de Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) usado para la determinación de las energías de los estados de transición, proporcionó buenos resultados para las reacciones de adición de (S)-feniletilamina a esteres de acrilatos y a cetonas α - β -insaturadas, en reacciones de Michael en la adición acetona *trans*-nitroestireno catalizadas con organocatalizadores dipéptidos, sulfonamidas o tiourea. En este estudio se encontró que, la geometría de la enaminas intermedios de reacción, parece ser determinante en la predicción de la enantioselectividad de los productos, todo indica que no siempre la enamina con geometría de menor energía conducirá a mayores excesos enantioméricos, de tal manera que es recomendable efectuar el cálculo con cada uno de los dos estados posibles de isomería de la enamina.

ÍNDICE

I Introducción	1
1.1 Estereoquímica	1
1.2 Adición de Michael	2
1.3 Dipéptidos como catalizadores	2
II Descripción de la institución	3
III Área de trabajo	4
IV. Objetivo general	4
V Objetivos específicos	4
VI Justificación	5
VII Marco teórico	6
VIII. Procedimiento	8
IX. Resultados	8
3.1 Determinación de energías de estados de transición de reacción de acrilatos con (S)-feniletilamina	8
3.2 Reacción de adición de (S)-feniletilamina a cetonas	11
3.3 Determinación de energías de estados de transición en reacciones de adición acetona a nitroestireno con organocatalizadores sulfonamida	13
3.4 Determinación de energías de estados de transición en reacciones de adición acetona a nitroestireno con organocatalizadores dipéptidos	17
3.4 Determinación de energías de estados de transición en reacciones de adición acetona a nitroestireno con organocatalizadores tiourea	23
X Conclusiones	24
XI Referencias	25
XII Anexos	25
12.1 Productos	25
12.2 Constancias	26

I Introducción

1.1 Estereoquímica

Los isómeros son entidades moleculares únicas compuestas de los mismos constituyentes químicos con características estructurales comunes. Los estereoisómeros son aquellos isómeros cuyos átomos, o grupos de átomos, difieren con respecto a la disposición espacial de los ligandos. Los estereoisómeros pueden ser isómeros geométricos u ópticos. Los isómeros geométricos son estereoisómeros sin centros ópticamente activos; para estos compuestos, la terminología, como el isómero *cis* o *Z* (es decir, juntos o el mismo lado), y el isómero *trans* o *E* (es decir, el lado opuesto) se usan para describir la disposición espacial. Los isómeros ópticos son un subconjunto de estereoisómeros, de los cuales al menos dos isómeros son ópticamente activos; se dice que estos compuestos poseen centros quirales o asimétricos. El centro quiral más común es el carbono, pero el fósforo, el azufre y el nitrógeno también pueden formar centros quirales. Si el isómero y su imagen especular no son superponibles, el par se conoce como enantiómeros o antípodos ópticos. Una mezcla de partes iguales (50/50) de cada enantiómero se denomina racemato. Los isómeros ópticos que no son enantiómeros se llaman diastereoisómeros o diastereómeros. Un tipo de diastereómero es una molécula con dos centros quirales; los cuatro isómeros de este diastereómero no son imágenes especulares superponibles entre sí. Mientras que los enantiómeros tienen características físicamente idénticas, tales como los puntos de fusión/ebullición, los diastereómeros pueden tener diferentes características químicas y físicas. La convención de Cahn-Ingold-Prelog se recomienda actualmente para especificar la configuración de los isómeros.¹ En este método, los ligandos alrededor del centro quiral se dimensionan de acuerdo con su número atómico. La molécula se posiciona con el (los) ligando (s) más pequeño (s) lejos del observador ("dentro de la página"). Si la secuencia de los tres ligandos restantes está

dispuesta de modo que el tamaño mayor (L) al más pequeño (S) sea en el sentido de las agujas del reloj, a la molécula se le asigna el *R* o el recto; la secuenciación en sentido anti horario recibe la designación *S* o siniestra.²

1.2 Adición de Michael

La química orgánica es una ciencia en constante evolución. Cada nuevo descubrimiento se suma a la gloria de la síntesis orgánica. Incluso las reacciones, que fueron descubiertas hace un siglo, tienen nuevas dimensiones prometedoras que se agregan cada día, la adición de Michael es una de esas reacciones. Como fue originalmente definido por Michael en el año de 1887,³ la reacción es la adición de un enolato de una cetona o aldehído a un compuesto carbonílico α,β -insaturado en el carbono β . Una definición alternativa propuesta por Kohler,⁴ es la adición 1,4 de un nucleófilo de carbono doblemente estabilizado a un compuesto de carbonilo α,β -insaturado. Algunos ejemplos de nucleófilos incluyen β -cetoésteres, malonatos y β -cianoésteres. Cuando el nucleófilo se basa en nitrógeno, la reacción se denomina como una adición de aza-Michael. Desde su descubrimiento, la adición de Michael ha sido una reacción muy popular entre los químicos orgánicos.⁵

1.3 Dipéptidos como catalizadores

Existen varios métodos para la síntesis de *R*-aminonitrilos ópticamente enriquecidos, estos materiales son importantes precursores de *R*-aminoácidos. En estos métodos suele aplicarse auxiliares quirales o catalizadores asimétricos como fuente de quiralidad.⁶

Los di- y tripéptidos formados con unidades de α -aminoácidos, se han considerado como catalizadores en reacciones de Michael en la adición de *trans*-nitroestireno a acetona. En general los resultados han sido de modestos rendimientos y bajas enantioselectividades, obteniéndose significativamente mayor rendimiento y enantioselectividad con el aminoácido prolina.⁷

Recientemente se ha reportado el uso de α,β -dipéptidos como organocatalizadores en reacciones de Michael en la adición asimétrica de isobutiraldehído a N-fenilmaleimida y de isobutiraldehído a *trans*-nitroestireno con muy buenos rendimientos y enantioselectividades.⁸

II Descripción de la institución

La Universidad Estatal de San Diego (San Diego State University) (SDSU, State) es una universidad pública de investigación en San Diego (California), es la más grande y antigua institución de educación superior en el Condado de San Diego.

La Universidad Estatal de San Diego cuenta con más de 70 centros e institutos activos que sirven como núcleos de investigación innovadora. Muchos de los centros e institutos trabajan en asociación con dependencias de gobierno y universidades del sur de California sin fines de lucro.

La Universidad Estatal de San Diego tiene varios laboratorios, equipos y recursos centralizados abiertos a los investigadores. Cada unidad tiene su propio conjunto de políticas y procedimientos.

La universidad imparte 189 titulaciones de grado, 91 maestrías y 25 doctorados, entre los que se incluyen: Doctor en Educación, Especialistas en Educación, Doctor en Terapia Física, Doctor en leyes, Doctor de Audiología, Doctor de Filosofía y programas en colaboración con la Claremont Graduate University, UC Davis, UC Riverside, Universidad de California San Diego.

III Área de trabajo

Departamento de Química y Bioquímica

El Departamento de Química y Bioquímica de SDSU siempre ha sido un líder en el sistema de la Universidad Estatal de California. Tiene como objetivo principal ofrecer un sólido programa de licenciatura que prepare químicos para el posgrado; ofrece un sólido programa de posgrado tanto para maestrías como para doctorados; y mantener un vigoroso programa de investigación financiado con apoyo externo.

IV. Objetivo general

Usar el método de funcionales de la densidad (DFT) y el software GAUSSIAN 09, para determinar los excesos enantioméricos teóricos en reacciones de adición de (S)-feniletilamina a esteres de acrilatos, de acetona a *trans*-nitroestireno usando dipéptidos, sulfonamidas o tioureas como organocatalizadores.

V Objetivos específicos

Obtener graficas de energía potencial de reacciones de esteres de acrilatos y de cetonas alfa-beta insaturados con (S)-feniletilamina.

Obtener energías de estados de transición de reacciones de esteres de acrilatos con cetonas a-b-insaturados con (S)-feniletilamina.

Obtener graficas de energía potencial de reacciones de Michael en la adición de *trans*-nitroestireno usando organocatalizadores quirales de sulfonamidas

Obtener energías de estados de transición de reacciones de adición de Michael usando organocatalizadores quirales de sulfonamidas

Obtener graficas de energía potencial de reacciones de adición de *trans*-nitroestireno a acetona usando organocatalizadores quirales de tiourea.

Obtener energías de estados de transición de reacciones de adición de *trans*-nitroestireno a acetona usando organocatalizadores quirales de tiourea.

Obtener graficas de energía potencial de reacciones de adición de *trans*-nitroestireno a acetona usando organocatalizadores quirales de dipéptidos.

Obtener energías de estados de transición de reacciones de adición de *trans*-nitroestireno a acetona usando organocatalizadores quirales de dipéptidos.

VI Justificación

El desarrollo de herramientas para modelar cuantitativamente el resultado estereoquímico de las reacciones es de gran interés para la comunidad química, ya que el análisis experimental de nuevos compuestos para reacciones enantioselectivas es a menudo laborioso y costoso. Además, el modelado de estereoquímica presenta un reto formidable para el químico computacional, donde una diferencia tan pequeña como de 2 kcal/mol en los estados de transición estereoquímicamente distintos, daría como resultado un solo estereoisomero.

La química computacional es un conjunto de técnicas para investigar problemas químicos con herramientas computacionales. Algunas de las preguntas comúnmente investigadas computacionalmente son la geometría molecular que se refiere a las formas de las moléculas, longitudes de enlace, ángulos de enlace y dihedrales. Otra pregunta son las energías de las moléculas en los estados de transición, esto puede ayudar a saber cuál estereoisómero se favorece en los productos de reacción. Los excesos enantioméricos que se obtienen en una reacción de síntesis asimétrica, solo se pueden conocer efectuando la reacción experimentalmente y analizando los productos, sin embargo, la química teórica

computacional ofrece la posibilidad de predecir la enantioselectividad en nuevas reacciones de síntesis asimétrica, conduciendo a un gran ahorro de reactivos, tiempo y esfuerzo humano.

En base a los objetivos y metas planteadas, considerando los resultados esperados de la estancia de investigación, se considera que este proyecto constituye un beneficio institucional y un fortalecimiento de las metas del PIID, además de tomarse en cuenta su originalidad y el aporte científico que brinda al docente.

VII Marco teórico

Los métodos computacionales se basan en el cálculo de las Superficies de Energía Potenciales (SEP) de las moléculas. La superficie de energía potencial es la envoltura de las fuerzas de interacción entre átomos de una molécula. De la Superficie de Energía Potencial se puede derivar información estructural y química de la molécula. Los diferentes métodos computacionales difieren en el modo en el cual la superficie se calcula y como se derivan las propiedades moleculares de esta.

Los tipos básicos de cálculos que se realizan con los diferentes métodos son:

Cálculo de la Energía en un Punto: La energía para una disposición dada de los átomos en un modelo o el valor de la SEP para un conjunto de coordenadas atómicas.

Optimización Geométrica: Consiste en la modificación sistemática de las coordenadas atómicas de un modelo dando como resultado una geometría donde las fuerzas netas en la estructura son iguales a cero. En una disposición 3D de los átomos, representa un mínimo de energía local (se encontrará una geometría molecular estable sin necesidad de cruzar una barrera de energía conformacional).

Cálculo de propiedades: es la predicción de determinadas propiedades físicas y químicas, tales como la carga, momento dipolar o el calor de formación.

Los métodos computacionales pueden también realizar más funciones específicas tales como búsquedas conformacionales y simulaciones dinámicas moleculares.

Los métodos de la mecánica cuántica describen las moléculas en términos de interacciones explícitas entre núcleos y electrones. Tanto los métodos *ab initio* como los semiempíricos se basan en los siguientes principios: Los núcleos y los electrones se distinguen unos de otros. Las interacciones electrón-electrón y electrón-núcleo son explícitas. Dichas interacciones están dirigidas por el movimiento y las cargas de los electrones. Estas interacciones determinan la distribución espacial del núcleo, los electrones y sus energías. Los métodos de la mecánica cuántica se resuelven mediante aproximaciones de soluciones aproximadas de la ecuación de onda de Schrödinger. $H\Psi = E\Psi$ El operador hamiltoniano H , contiene información que describe los electrones y el núcleo de un sistema. La función electrónica de onda Ψ describe el estado de los electrones en términos de su movimiento y su posición. La energía E es la energía asociada al estado particular del electrón. La ecuación exacta de la ecuación de Schrödinger solo es posible para un sistema de un núcleo y un solo electrón. Esta solución es, sin embargo, la base para toda la mecánica cuántica. Las distintas soluciones describen un conjunto de posibles estados para un electrón. La magnitud observable de estos estados se describe con una función de probabilidad, la cual es el cuadrado de la función de onda. La función de probabilidad normalizada indica la probabilidad de encontrar un electrón en ese estado. Existen muchas soluciones posibles para esta función de probabilidad, siendo estas soluciones los orbitales atómicos, y sus energías, las energías de los orbitales. En una molécula con muchos electrones y núcleos el propósito de la mecánica cuántica es describir sus orbitales y energías de manera análoga a la ecuación de Schrödinger. El operador de Fock quedaría representado de la siguiente manera:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \sum \rho_{\lambda\sigma} [\text{Integral de intercambio} + \text{culombiana}]$$

A partir de aquí se han ido sucediendo distintas aproximaciones que han intentado superar los problemas que tenían las aproximaciones que les antecedian. Ejemplos de estas otras aproximaciones son: Aproximación de la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (CLOA). Aproximación de Roothaan-Hall.

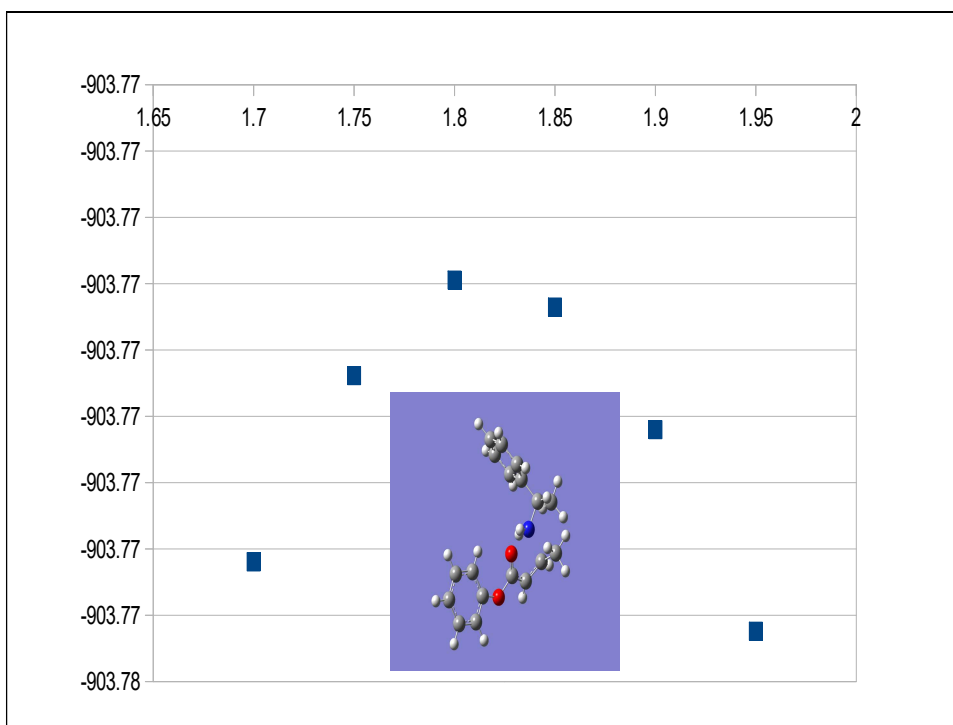
VIII. Procedimiento

Los cálculos teóricos se llevaron a cabo usando el software Gaussian 09, con la teoría funcional de densidad B3LYP7 y el conjunto de bases cc-pVDZ. Para calcular el exceso enantiomérico (*ee*) entre los estados de transición PRO-*R* y PRO-*S*, se utilizó la diferencia de energía libre ($\Delta\Delta G$) calculada.

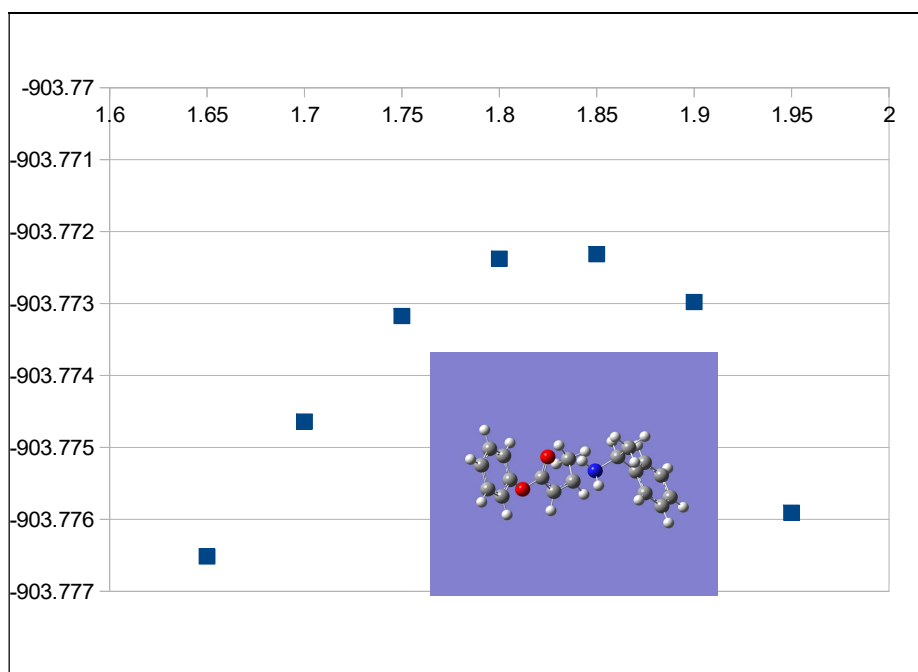
IX. Resultados

3.1 Determinación de energías de estados de transición de reacción de acrilatos con (*S*)-feniletilamina.

En una primer etapa, se obtuvieron las gráficas de energía potencial para todas las reacciones de los acrilatos 1-7 de sus correspondientes isómeros geométricos *E* y *Z*. La Gráfica 1 y 2 es un ejemplo y corresponden a los estados que conducen a los estereoisómeros PRO-*S* 5*E* y PRO-*R* 5*E* respectivamente.



Grafica 1. Curva de energía potencial en función de la distancia del enlace en formación del estado de transición PRO-S 5E



Grafica 2. Curva de energía potencial en función de la distancia del enlace en formación del estado de transición PRO-R, 5E.

Después de obtener las gráficas de energía potencial, se procedió a calcular la frecuencia considerando que, al obtener una sola frecuencia imaginaria negativa, se aseguraba que se trataba del estado de transición.

En la Tabla 1 se presentan los excesos enantioméricos calculados para la reacción de los acrilatos 1-7 con la (S)-feniletilamina (Ec. 1), la cual se efectúa mediante una típica adición de Michael.

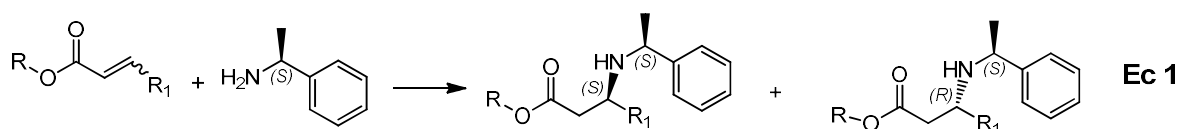
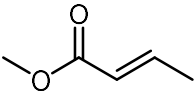
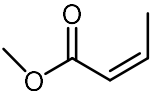
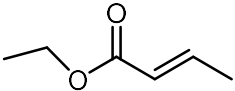
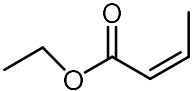
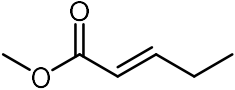
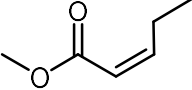


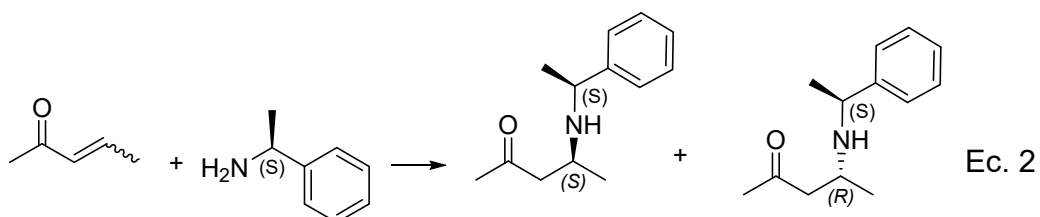
Tabla 1. Excesos enantioméricos calculados en la adición de (S)-feniletilamina a acrilatos

Estructura	ee (config)	Estructura	ee (config)
 1E	14 (<i>R</i>)	 1Z	84 (<i>R</i>)
 2E	92 (<i>S</i>)	 2Z	94(<i>S</i>)
 3E	100 (<i>S</i>)	 3Z	100 (<i>R</i>)

 4E	34 (S)	 4Z	78(S)
 5E	92 (S)	 5Z	16 (R)
 6E	100 (S)	 6Z	100 (R)
 7E	86 (S)	 7Z	100 (R)

3.2 Reacción de adición de (S)-feniletilamina a cetonas.

Se efectuaron cálculos para el estudio de la reacción de la penten-3-en-2-ona con (S)-feniletilamina (Ec. 2). Se han obtenido, a la fecha de elaboración d este reporte las curvas de energía potencial de PRO-S de (E)- penten-3-en-2-ona y la energía de su correspondiente estado de transición (-636.785658 Hartree) (Figura 1), de igual manera para su isómero geométrico (Z)- penten-3-en-2-ona, se muestra en la figura 2 la curva de energía potencial y la estructura del estado de transición de PRO-R de la (Z)- penten-3-en-2-ona.



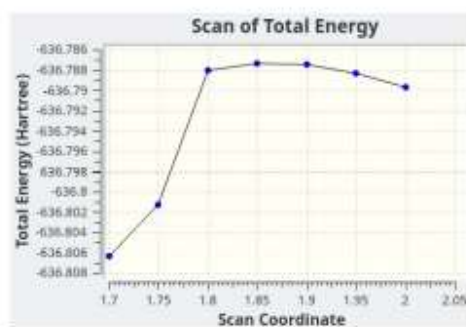


Figura 1. Curva de energía potencial de PRO-S de (E)- penten-3-en-2-ona y estructura de estado de transición PRO-S.

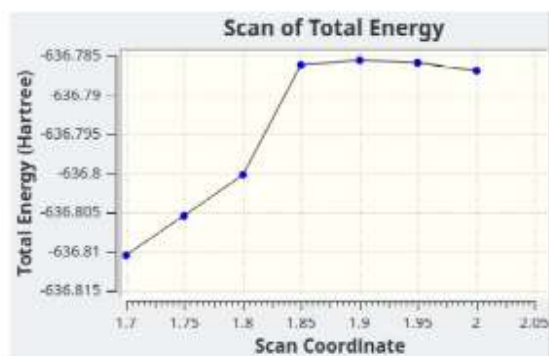
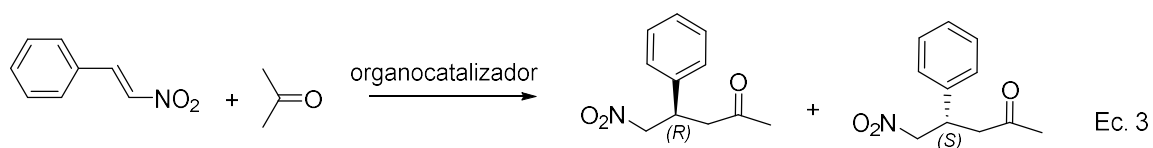


Figura 2. Curva de energía potencial de PRO-R de (Z)- penten-3-en-2-ona y estructura de estado de transición PRO-R.

3.3 Determinación de energías de estados de transición en reacciones de adición acetona a nitroestireno con organocatalizadores sulfonamida.

Se efectuó el estudio teórico para determinar la energía de los estados de transición de la reacción de acetona con *trans*-nitroestireno (Ec. 3) usando los organocatalizadores **8** y **9**.



Después de efectuar la optimización de la geometría de los organocatalizadores y de las iminas correspondientes, se obtuvieron las curvas de energía potencial para posteriormente calcular las energías de los estados de transición. En las Figuras **3** y **4** se muestran las estructuras de los organocatalizadores **8** y **9**, con las geometrías optimizadas.

En la Figura 5, se presenta un caso en donde se puede observar las diferencias en la interacciones entre los oxígenos del grupo nitro del nitroestireno y el hidrógeno de la sulfonamida, normalmente esta diferencia de interacciones marca la preferencia por uno de los estereoisómeros en los productos. En la Figura 7 se puede observar como el oxígeno del grupo nitro del estado de transición de **9B** PRO-S interacciona con el hidrógeno de la sulfonamida y de la amida.

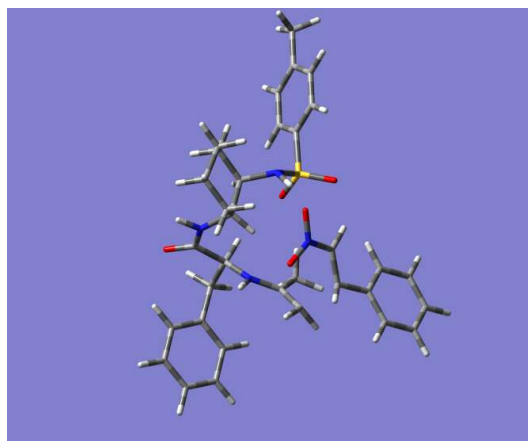
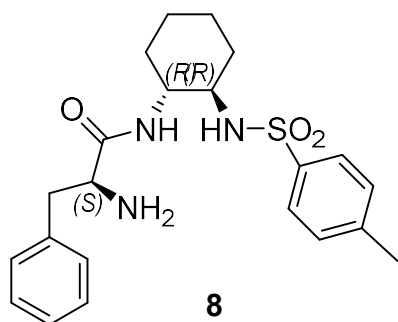


Figura 3. Geometría optimizada del organocatalizador sulfonamida **8**.

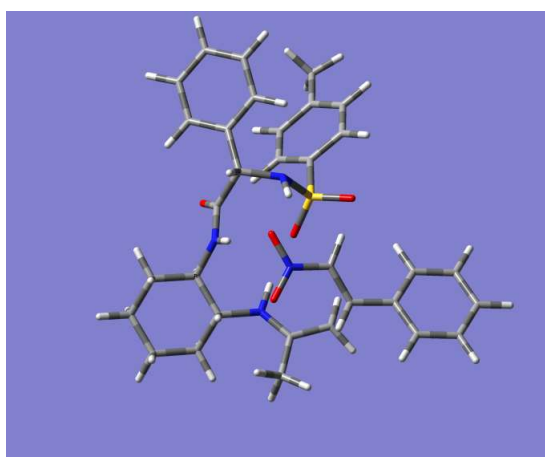
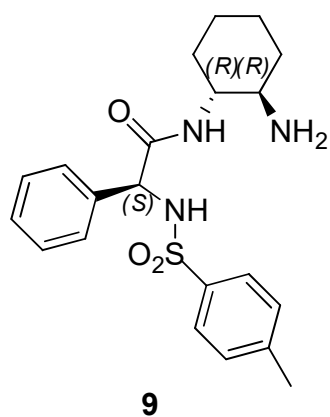


Figura 4. Geometría optimizada del organocatalizador sulfonamida **9**.

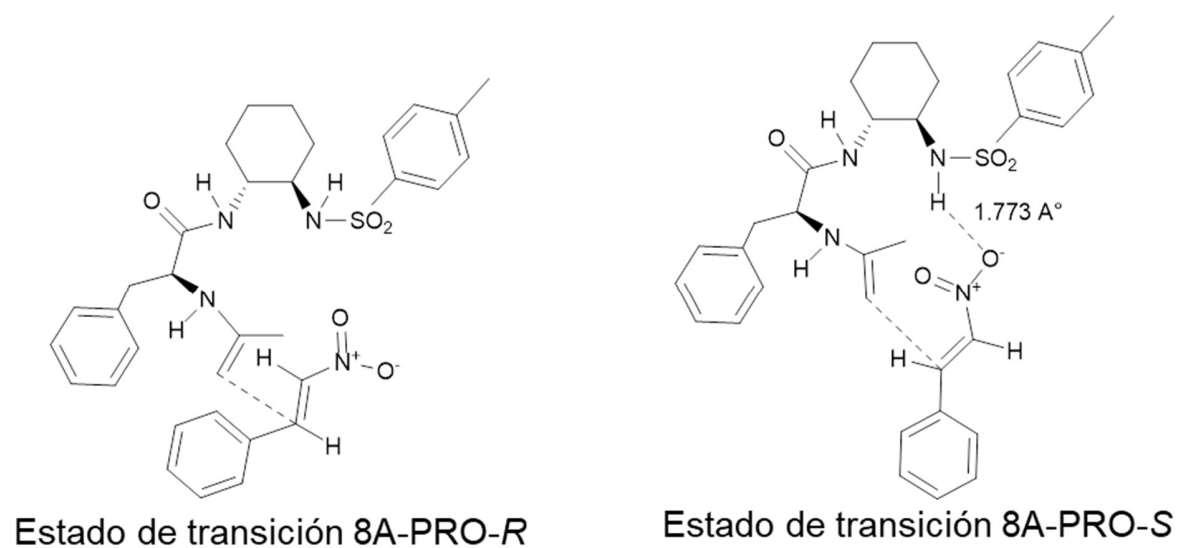


Figura 5. Interacciones en los estados de transición de **8A** PRO-R y 8A PRO-S.

Una observación importante que se encontró al realizar los cálculos teóricos para determinar las energías de los estados de transición de la adición de nitroestireno a acetona usando los organocatalizadores **8** y **9**, es que la geometría de la imina correspondiente puede tener gran influencia en los resultados. En este caso particular, tal como se puede deducir de las figuras 6 y 8 la imina de menor energía condujo a mayores enantioselectividades, haciendo notar también que la configuración es inversa la obtenida con la imina de mayor energía.

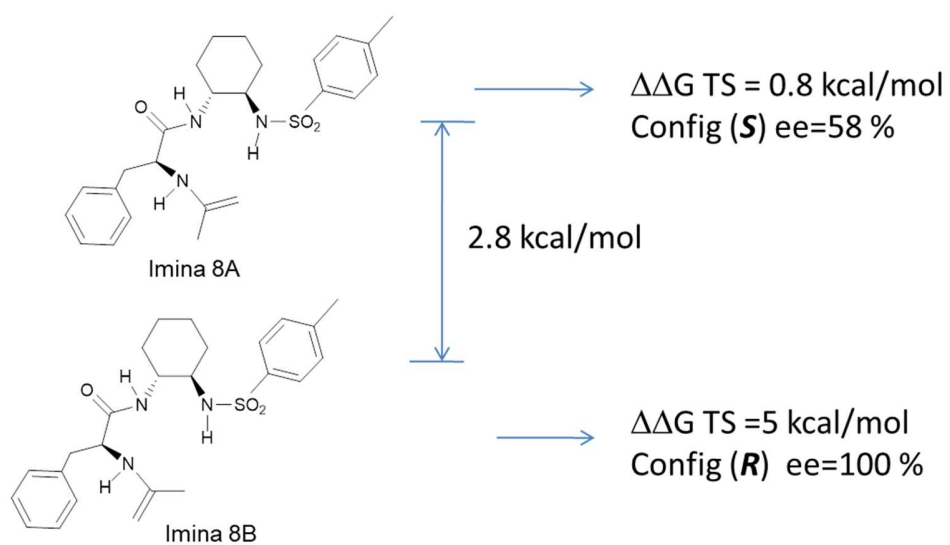


Figura 6. Influencia de la geometría de la imina **8** en resultados de excesos enantioméricos.

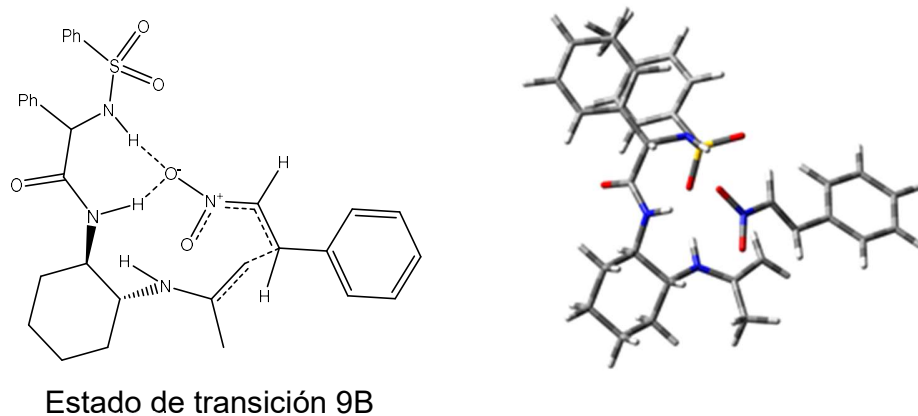


Figura 7. Interacciones en el estado de transición de **9B PRO-S**.

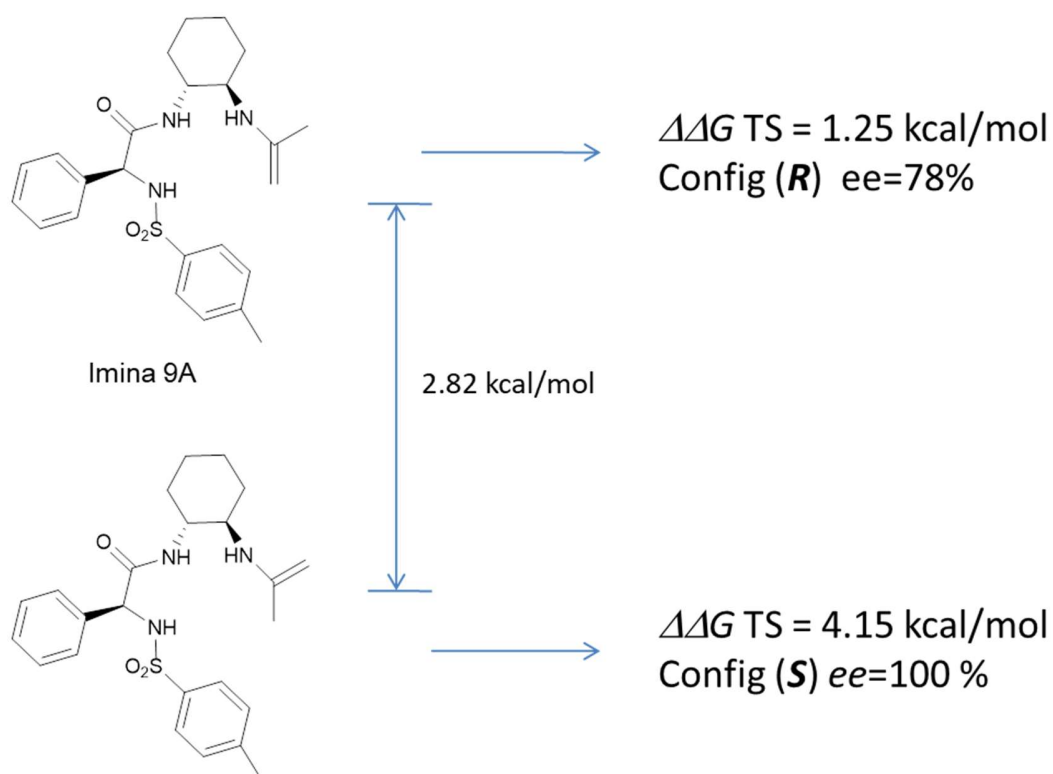


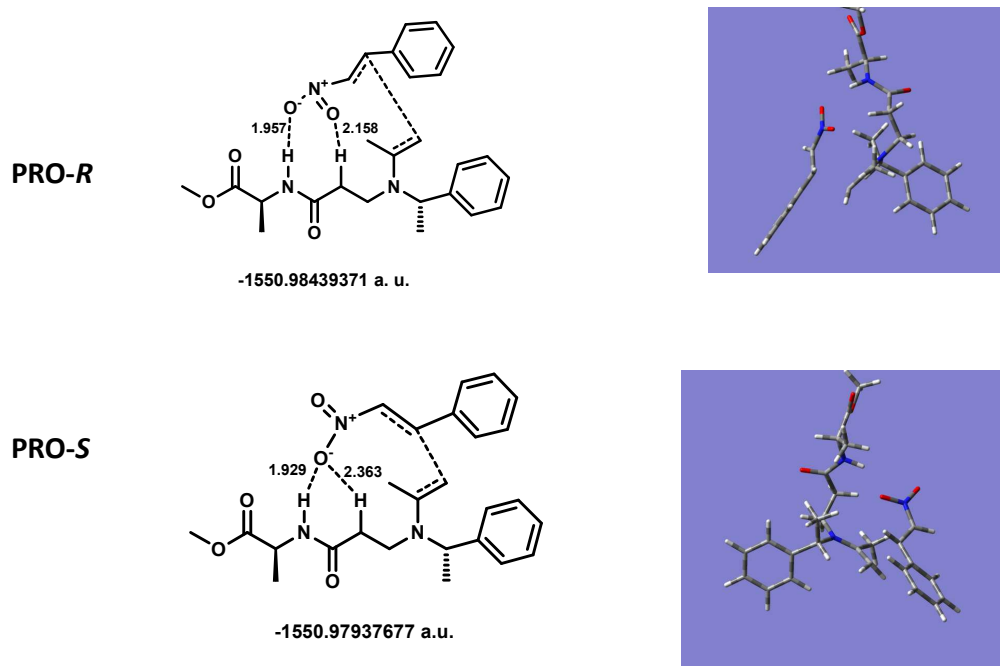
Figura 8. Influencia de la geometría de la imina 9 en resultados de excesos enantioméricos.

3.4 Determinación de energías de estados de transición en reacciones de adición acetona a nitroestireno con organocatalizadores dipéptidos.

En el Esquema 1 se muestra la reacción de adición de acetona a *trans*-nitroestireno, usando como organocatalizadores los dipéptidos propanoato de (*S*)-metil 2-(3-(((*S*)-1-feniletil)amino)propanamida) (**10**), propanoato de (*S*)-metil 3-fenil-2-(3-(((*S*)-1-feniletil)amino)propanamida) (**11**) y pseudodipeptidos N-((*S*)-1-fenilethyl)-3-(((*S*)-1-feniletil)amino)propanamida (**12**), N-((*R*)-1-fenilethyl)-3-(((*S*)-1-feniletil)amino)propanamida (**13**). En esta reacción se producen los enantiómeros de (*S*) y (*R*)-5-nitro-4-phenylpentan-2-onas en diferentes proporciones, de acuerdo a la estereoinducción del catalizador.

Esquema 2. Mecanismo de reacción de la adición acetona a *trans*-nitroestireno catalizada con dipéptido.

En la Figura 9 se muestran las estructuras de los estados de transición de la adición *trans*-nitroestireno a la enanmina. La diferencia de energía entre los estados **PRO-*R*** y **PRO-*S*** es de 3.148 kcal/mol, prediciendo un exceso enantiomérico (ee) de 98 % del estereoisómero (***R***).



Diferencia de energía=3.148 kcal/mol

Proporción de enantiómeros

99 % ***R*** 1% ***S***

Figura 9. Energías de los estados de transición en la reacción con dipéptido α -alanina- β -alanina (**10**).

Por otra parte, se obtuvo la energía de geometría de los isómeros de la enamina derivada del dipéptido α -alanina- β -alanina (**10**) (Figura 10) y se observó una diferencia de 0.96 kcal/mol (Figura 10), por lo tanto se calculó la energía de los correspondientes estados

de transición, encontrándose una diferencia de 9.6 kcal/mol y al calcular la enantioselectividad en cada uno de los casos, coincidieron en un ee=98 % con una configuración (*R*).

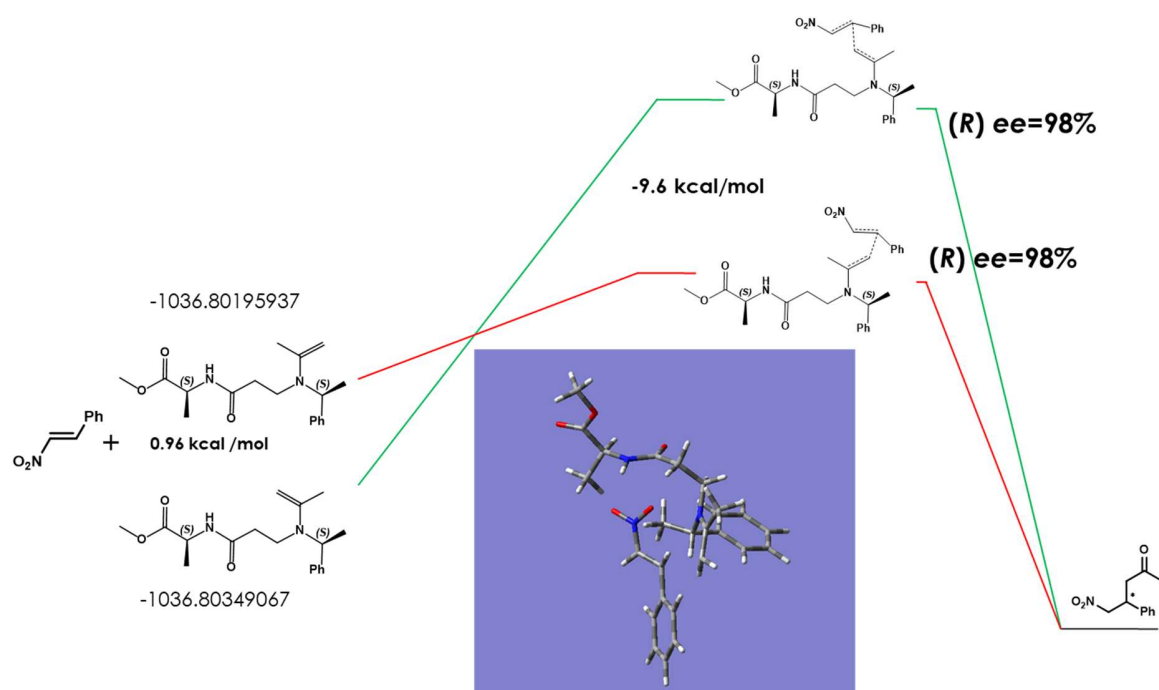


Figura 10. Reacción catalizada con isómeros de enaminas del dipéptido α-alanina-β-alanina(10).

En el caso de la reacción catalizada con el dipéptido α-fenilalanina-β-alanina (11) (Figura 11), se observan cambios drásticos en los resultados, la enamina con la geometría de menor energía conduce a un estado de transición de mayor energía y a un exceso enantiomérico de 18 % a favor del estereoisómero (*S*), mientras que la enamina con geometría con menor energía conduce al estereoisómero (*R*) con exceso enantiomérico de 34 %.

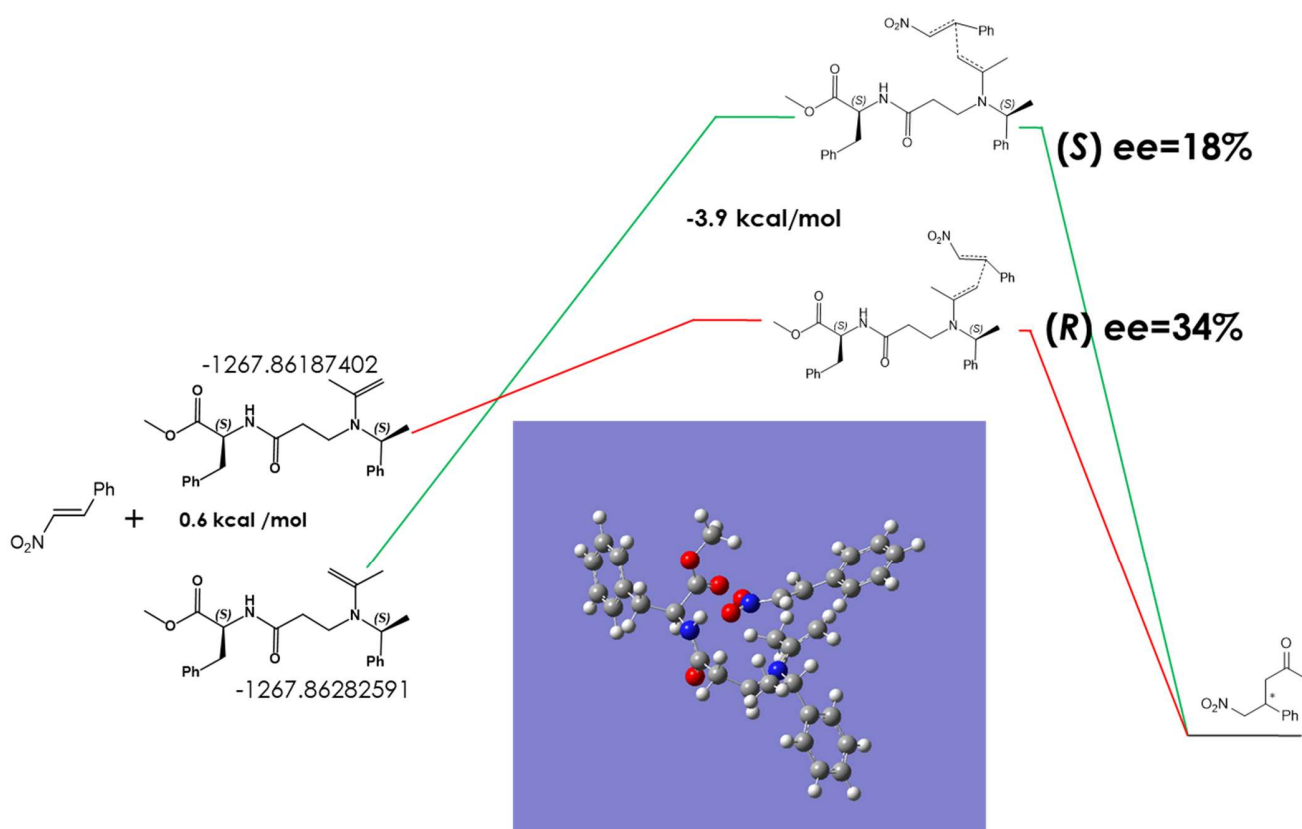


Figura 11. Reacción catalizada con el dipéptido α -fenilalanina- β -alanina (**11**) y enaminas de diferente geometría.

Se efectuaron los cálculos para determinar la estereoinducción que puede llevarse a cabo con pseudopéptidos derivados de la β -alanina con fragmentos de feniletilamina. En la Figura 12 se muestra la reacción catalizada con (S,S)-psudodipéptido- β -alanina (**12**), observándose que se obtiene un ee=100 % del enantiomero (**S**) a partir de la enamina de con geometría de menor energía y un ee=62 % del enantiomero (**R**) desde la enamina con geometría de mayor energía.

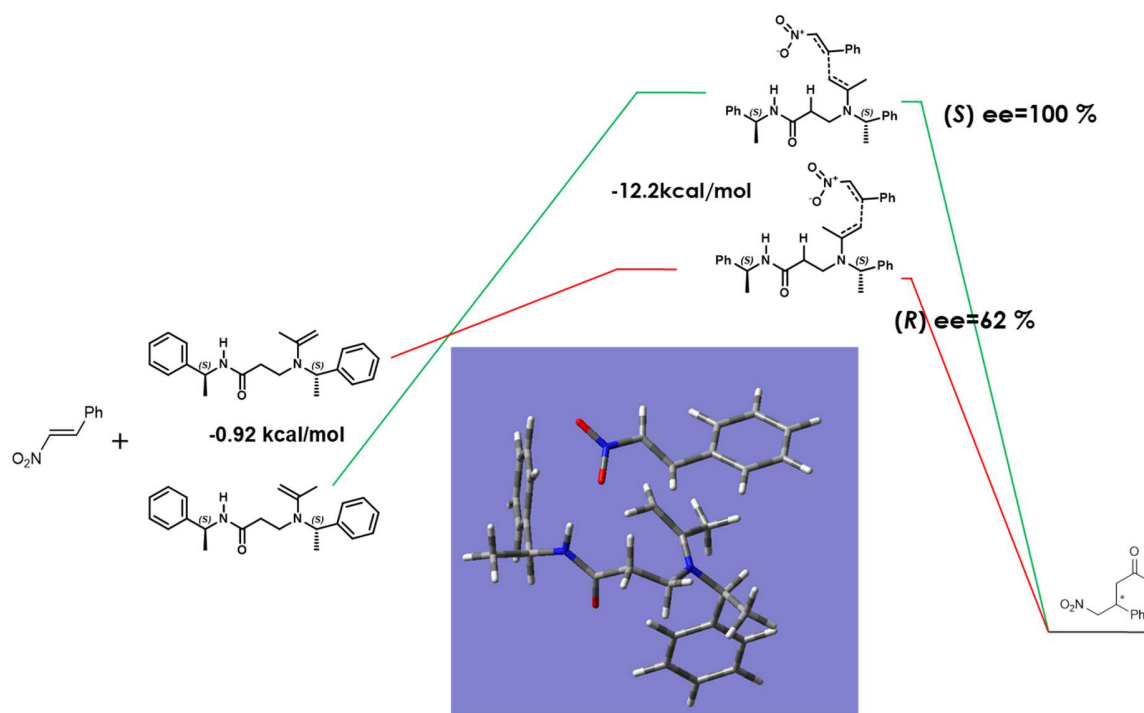


Figura 12. Reacción catalizada con (S,S)-pseudodipéptido-β-alanina (**12**).

En la Figura 13 se muestran los resultados del cálculo de enantioselectividad de la reacción de adición de *trans*-nitroestireno a acetona catalizada con (R,S)-pseudodipéptido-β-alanina (**13**). La enamina con geometría de menor energía conduce a un ee=28 % del enantiómero (S) y la enamina de mayor energía conduce a un 58 % del enantiómero (R).

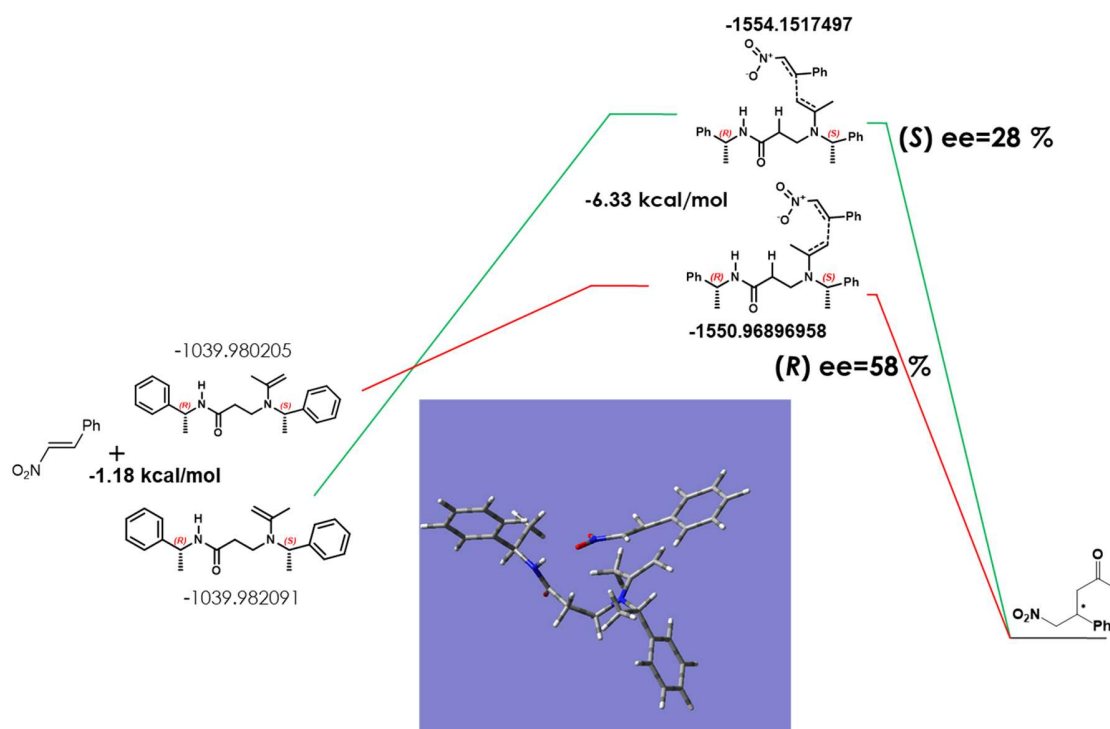
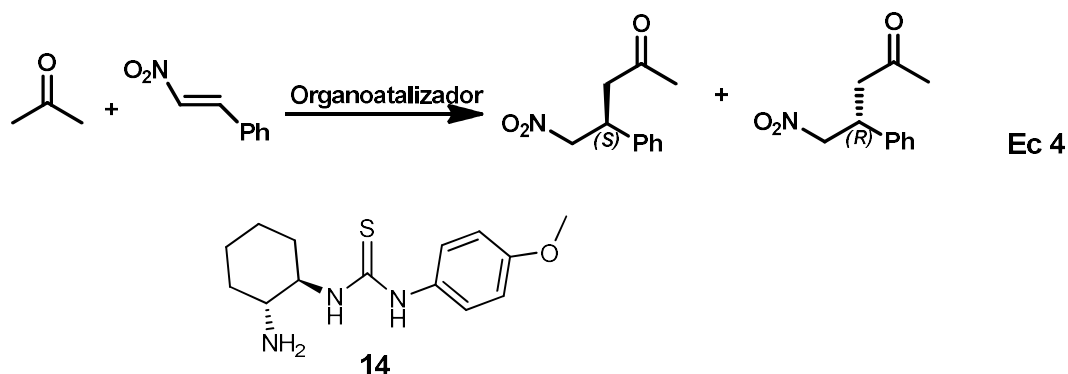


Figura 13. Reacción de adición de *trans*-nitroestireno a acetona catalizada con (R,S)-psudodipéptido- β -alanina(**13**).

3.4 Determinación de energías de estados de transición en reacciones de adición acetona a nitroestireno con organocatalizadores tiourea.

La determinación de energías de estados de transición en reacciones de adición de acetona a nitroestireno usando el organocatalizador de tiourea **14** (Ec. 4), indicó una baja enantioselectividad en los productos, obteniéndose solo un exceso enantiomérico de 14 % del enantiomero **R**.



X Conclusiones

El método de Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) usado para la determinación de las energías de los estados de transición, proporcionó buenos resultados para las reacciones de adición de (S)-feniletilamina a esteres de acrilatos y a cetonas α - β -insaturadas.

El método DFT usado para determinar las energías de los estados de transición en reacciones de Michael en la adición acetona *trans*-nitroestireno, catalizadas con organocatalizadores dipéptidos, sulfonamidas o tiourea, resulta muy eficiente para predecir la enantioselectividad en los productos. La geometría de la enamina intermedios de reacción, parece ser determinantes en la predicción de la enantioselectividad de los productos, todo indica que no siempre la enamina con geometría de menor energía conducirá a mayores excesos enantioméricos, de tal manera que es recomendable efectuar el cálculo con cada uno de los dos estados posibles de isomería de la enamina.

XI Referencias

1. Cahn, R. S.; Ingold, C. K.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385-415.
2. Hyneck, M.; Dent, J.; Hook, J. B. *Chirality in Drug Design and Synthesis*, San Diego, CA, Academic Press Inc, **1990**, pp 1 - 28.
3. Michael, A. J. *Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349-356.
4. Kohler, E. P.; Potter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1316-1321.
5. Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8033-8061.
6. Groger, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795-2828.
7. Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1901-1902.
8. Avila-Ortiz, C. G; Díaz-Corona, L; Jiménez-González, E; Juaristi, E. *Molecules* **2017**, *22*, 1328-1342.

XII Anexos

12.1 Productos

Se presentó el trabajo titulado “Estudio Teórico de la adición de nitroestireno a acetona usando dipéptidos como organocatalizadores” en el XI Simposio Internacional de Investigación Química en la Frontera, llevado a cabo del 14 al 16 de noviembre del 2018 en el Instituto Tecnológico de Tijuana, en Tijuana, Baja California (se anexa constancia).

Se participó como instructor impartiendo el curso “Cálculo de la energía de estados de transición en reacciones de síntesis asimétrica”, el cual se impartió los días del 7 al 11 de

enero del 2019 en el Instituto Tecnológico de Chihuahua con una duración de 30 horas, en la ciudad de Chihuahua, Chih. (se anexa constancia).

12.2 Constancias





SEP
SECRETARÍA DE
EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO

EL TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO A TRAVÉS DEL INSTITUTO TECNOLÓGICO DE CHIHUAHUA

OTORGA EL PRESENTE

RECONOCIMIENTO

A

DR. DOMINGO MADRIGAL PERALTA

POR SU PARTICIPACIÓN COMO INSTRUCTOR EN EL CURSO
**"CÁLCULO DE LA ENERGÍA DE ESTADOS TRANSICIÓN EN REACCIONES DE
SÍNTESIS ASIMÉTRICA"**

EL CUAL SE IMPARTIÓ LOS DÍAS DEL 7 AL 11 DE ENERO DEL 2019,
EN EL INSTITUTO TECNOLÓGICO DE CHIHUAHUA,
CON UNA DURACIÓN DE 30 HORAS.

CHIHUAHUA, CHIH., A 11 DE ENERO 2019.

DR. JOSÉ RIVERA MEJÍA
DIRECTOR



INSTITUTO TECNOLÓGICO
DE CHIHUAHUA



Department of Chemistry
and Biochemistry
College of Sciences
San Diego State University
5500 Campanile Drive
San Diego, CA 92182 · 1030
Tel: 619 · 594 · 5595
Fax: 619 · 594 · 4634



February 7, 2019

Director,
Instituto Tecnológico de Tijuana
Re: Dr. Domingo Madrigal Peralta

I am pleased to stipulate that Dr. Domingo Madrigal Peralta has completed work in my laboratory at San Diego State University, from 29 January 2018 to 28 January 2019. He successfully met the objectives of the project, "Theoretical method to predict the enantioselectivity in asymmetric synthesis reaction with chiral catalysts," which included the calculation of properties of several chemical reactions, which will be used to guide future experiments.

Thank you for facilitating his work in my laboratory.

Sincerely,

Andrew L. Cooksy
Professor of Chemistry
San Diego State University
San Diego CA 92182-1030 USA

acooksy@mail.sdsu.edu
+1-619-594-5571

Departamento de Química
y Bioquímica
Colegio de Ciencias
Universidad Estatal de San Diego
5500 Campanile Drive
San Diego, CA 92182 · 1030
Tel: 619 · 594 · 5595
Fax: 619 · 594 · 4634

Febrero 7, 2019

Director,
Instituto Tecnológico de Tijuana
Re: Dr. Domingo Madrigal Peralta

Me complace estipular que el Dr. Domingo Madrigal Peralta ha completado el trabajo en mi laboratorio en la Universidad Estatal de San Diego, del 29 de enero de 2018 al 28 de enero de 2019. Cumplió con los objetivos del proyecto, "Método teórico para predecir la enantioselectividad en reacciones de síntesis asimétrica con catalizadores quirales ", que incluyó el cálculo de las propiedades de varias reacciones químicas, que se utilizarán como guía en futuros experimentos.

Gracias por contribuir con su trabajo en mi laboratorio.

Sinceramente,

Andrew L. Cooksy
Professor of Chemistry
San Diego State University
San Diego CA 92182-1030 USA

acooksy@mail.sdsu.edu
+1-619-594-5571