



Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

KIMIKA ZIENTZIEN FAKULTATEA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Ciencias Químicas/Kimika Zientzien Fakultatea

Grado en Química

TRABAJO FIN DE GRADO

Síntesis Catalítica y asimétrica de $\beta^{2,2}$ -Aminoácidos Cuaternarios.

Autor/a: Leire Villaescusa Arruebarrena

Dirigido por: Aitor Landa Álvarez

San Sebastián, Junio de 2019

GIPUZKOAKO CAMPUSA

CAMPUS DE GIPUZKOA

Pº. Manuel de Lardizabal, 3

20018 DONOSTIA-SAN SEBASTIAN

GIPUZKOA

Abreviaturas y acrónimos

Listado de símbolos, abreviaturas y acrónimos empleados en esta memoria.

*	Quiral / Centro de simetría
AA	Aminoácido
AcOH	Ácido acético
Ar	Arilo / Aromático
BB*	Base de Brønsted quiral
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxi carbonilo
Cat.	Catalizador
DCC	N-N'-Diciclohexilcarbodiimida
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Electrófilo
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
equiv.	Equivalente químico
Et ₃ N	Trietilamina
Et ₂ O	Éter de dietilo
EtOAc	Acetato de etilo
EWG	Grupo electrón-atrayente
h	Hora(s)
Hex	Hexano
HCl	Ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
M	Molaridad
Me	Metilo

MeOH	Metanol
min	Minutos
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenilo
R	Radical (grupo)
Rdto.	Rendimiento
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
t.a.	Temperatura ambiente
^t Bu	<i>Tert</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano
t _R	Tiempo de retención

Índice

Resumen	5
1. Introducción.	8
1.1 Antecedentes del grupo.	14
2. Objetivos y plan de trabajo.....	18
3. Resultados y discusión.	20
3.1. Desarrollo experimental.	20
3.1.1. Síntesis del β^2 -aminoácido 7.....	21
3.1.2. Síntesis de la hidantoína del tipo 5.....	21
3.1.3. Adición asimétrica de Michael entre 5b a la vinilbis(sulfona) 15	24
3.1.4. Síntesis del catalizador C1	28
4. Conclusiones	31
5. Desarrollo experimental	34
5.1. Técnicas y materiales.....	34
5.1.1. Técnicas	34
5.1.2. Materiales.....	36
5.2. Procedimientos	36
5.2.1 Síntesis de los pronucleófilos	36
5.2.1.2. Síntesis de la tiohidantoína 5a.....	38
5.2.1.3. Síntesis del aminoéster	38
5.2.1.5. Síntesis del aminotioéster.....	40
5.2.3. Adiciones de Michael catalizadas entre la 3,5-difenil-2-tioxotetrahidropirimidin-4(1H)-ona 5b y el vinil bis(sulfona) 15.	43
5.2.4. Datos del catalizador C1	45
6. Espectros de RMN	47

Resumen

El campo de la organocatálisis asimétrica promovida por procesos organocatalíticos donde el catalizador y los sustratos interactúan exclusivamente a través de interacciones débiles (no covalentes) ha crecido a gran velocidad en los últimos años. A pesar del progreso experimentado en el área durante estos años, todavía están presentes ciertas limitaciones y cuestiones sin resolver. La presente memoria tiene como objetivo principal la síntesis asimétrica directa de $\beta^{2,2}$ -aminoácidos asimétricos cuaternarios mediante la adición de hidantoínas cíclicas a la vinil bis(sulfona) promovida por bases de Brønsted bifuncionales de tipo enlace-H/base de Brønsted quirales. Con todos los catalizadores bifuncionales quirales empleados se han obtenido excelentes conversiones aunque una nula selectividad.

Summary

The field of asymmetric organocatalysis promoted by organocatalytic processes where the catalyst and the substrates interact exclusively through weak interactions (non-covalent) has grown at high speed in recent years. Despite the progress experienced in the area during these years, certain limitations and unresolved issues are still present. The main purpose of the present report is the direct asymmetric synthesis of $\beta^{2,2}$ -amino acids by the addition of cyclic hydantoins to the vinyl bis(sulfone) promoted by Brønsted bifunctional bases of H-bond / chiral Brønsted base type. With all the bifunctional catalysts employed, excellent conversions have been obtained although the selectivity is non-existent.

Capítulo 1: Introducción

1. Introducción.

La quiralidad es una característica que, en el ámbito de la química, se describe como la no superponibilidad de un objeto con su imagen especular (Figura 1).¹ A diferencia de objetos geométricos como una esfera o un cubo, la mayoría de figuras son quirales. Este término, "quiral", viene de la palabra griega "mano", debido a que la mano derecha no es superponible con la izquierda y viceversa. Por lo tanto, todos los objetos que muestran esta característica serán quirales. Y a nivel molecular dos imágenes especulares, los llamados enantiómeros, en el mismo ambiente quiral pueden mostrar diferentes actividades biológicas.²

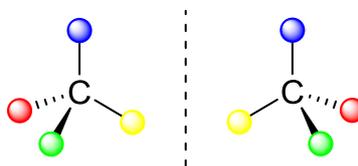


Figura 1: Un centro estereogénico y su imagen especular.

Durante los últimos años, sobre todo a causa de tragedias farmacológicas como la ocurrida con la talidomida,³ uno de los nuevos requerimientos introducidos en la industria farmacéutica es el de la obtención de productos estereoisoméricamente puros, y más en particular de enantiómeros puros, en lugar de las mezclas racémicas con las que tradicionalmente se había venido trabajando.⁴

¹ a) J. P. Rielh, *Mirror-Image Asymmetry: An Introduction to the Origin and Consequences of Chirality*, **2010**, Wiley-VCH, Weinheim. b) G. H. Wagnière, *On Chirality and the Universal Asymmetry: Reflections on Image and Mirror Image*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim. c) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2845.

² a) Para un análisis sobre los orígenes de la quiralidad molecular consultar: A. Guijarro, M. Yus, *The Origin of Chirality in the Molecules of Life: A revision from Awareness to the Current Theories and Perspectives of this Unsolved Problem*, RCS Publishing **2008**. b) Sobre la utilización en el lenguaje químico actual del término quiralidad ver: P. Cintas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4016.

³ Para más información sobre la talidomida, véase: a) J. H. Kim, A. R. Scialli, *Toxicol. Sci.* **2011**, *122* (1), 1. b) B. González, L. Hernández, *Medicina Clínica* **2007**, *128*, 133. c) N. Maruotti, F. P. Cantatore, D. Ribatti, *D. Reumatismo* **2006**, *58*, 187.

⁴ En la actualidad, aproximadamente el 60 % de los medicamentos disponibles en el mercado cuenta con al menos un centro quiral; de estos, casi el 90% se comercializan como mezclas racémicas. a) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734. b) H. U. Blaser, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale-Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH, **2004**. c) M. Breuer, K. Ditrach, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788. d) J. M. Hawkins, T. J. N. Watson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3224. e) A. M. Rouhi, *Chem. Eng. New.* **2002**, *80*, 43. f) H. U. Blaser, E. Schmidt, *Asymmetric catalysis on industrialscale: challenges, approaches and solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

Para este cometido, uno de los métodos químicos más eficaces para la obtención de compuestos quirales con alta pureza óptica lo constituye la “catálisis asimétrica”.⁵ Proceso por el cual una reacción química es acelerada por la acción de una cantidad relativamente pequeña de una especie “química quiral” sin que ésta sea consumida durante la reacción, que además de acelerar la reacción induce la formación preferente de uno o varios estereoisómeros de todos los posibles.⁶ Recientemente, el empleo de catalizadores puramente orgánicos en cantidades subestequiométricas, organocatálisis,⁷ ha experimentado un auge extraordinario.⁸ Las razones esgrimidas para este inusitado interés son, en primer lugar, la facilidad de manejo y, en segundo lugar, la accesibilidad de los catalizadores en ambas formas enantioméricas.

La estructura altamente organizada de las proteínas está estrechamente relacionada con su función biológica. Por este motivo, la identificación y síntesis de moléculas artificiales que forman estructuras tridimensionales bien definidas ha abierto una vía para diseñar nuevas moléculas funcionales más allá de las que la naturaleza puede crear.⁹ Entre estas nuevas estructuras tridimensionales, las estructuras oligoméricas de β -aminoácidos han emergido en fechas recientes como unidades de gran valor.¹⁰ A ello ha contribuido principalmente el hecho de que estructuras oligoméricas de β -aminoácidos, llamadas β -péptidos, presentan características estructurales análogas a los α -péptidos ordinarios junto con una estabilidad biológica incrementada, particularmente hacia peptidasas comunes.¹¹ Además, es bien sabido que el átomo de carbono adicional en los β -aminoácidos restringe la conformación del péptido resultante, lo que induce la formación de estructuras secundarias más rígidas

⁵ M. Christmann, S. Brase, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*. **2007**, Wiley-VCH, Weinheim.

⁶ Esta estrategia presenta ventajas notables frente al empleo de auxiliares quirales ya que utiliza cantidades subestequiométricas de la fuente quiral y se suprimen las dos etapas sintéticas adicionales necesarias para el anclaje y posterior liberación del auxiliar.

⁷ Aunque el término “organocatálisis” no se implantó hasta el 2001,⁷ la metodología en sí se descubrió casi un siglo antes. a) N. A. Paras, D. W. C. Macmillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (9), 4370. b) W. Marckwald, *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 349. Para una revisión reciente sobre reacciones descarboxilativas enantioselectivas utilizando organocatalizadores, ver: c) S. Nakamura, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 394.

⁸ a) M. C. Holland, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862. b) P. Renzi, M. Bella, *Synlett* **2017**, *28*, 306. c) J. Kaur, P. Chauhan, S. Singh, S. S. Chimni, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1. d) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, **2005**, Wiley-VCH, Weinheim. e) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.

⁹ R. Gopalakrishnan, A. I. Frolov, L. Knerr, W. J. Drury III, E. Valeur, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 9599.

¹⁰ D. Seebach, J. L. Matthews, *Chem. Commun.*, **1997**, 2015.

¹¹ Proteasas: Enzimas que ayudan a la proteólisis: hidrólisis de los enlaces peptídicos de las proteínas. a) R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219. b) S. Yu, H. Ishida, M. E. Juarez-Garcia, J. W. Bode, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 637; c) S. Abele, D. Seebach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1

que las encontradas en los péptidos α . Por otro lado, los β -AA podemos encontrarlos como componentes básicos de numerosos fármacos como por ejemplo en antibióticos β -lactámicos, en potentes derivados del taxol o de la dolastatina. Debido a estos motivos, en los últimos años se ha impulsado el desarrollo de numerosos procedimientos para la preparación de β -aminoácidos en sus formas enantioméricamente puras.¹²

Los β -aminoácidos se clasifican estructuralmente según la posición de los sustituyentes en la cadena, con un sustituyente en el átomo de carbono β para los aminoácidos β^3 , en el carbono α para los aminoácidos β^2 , tanto en el átomo de carbono α y β como en el átomo de carbono $\beta^{2,3}$ -aminoácidos, y así sucesivamente (Figura 2). A pesar de todos los métodos que se han descrito para acceder a aminoácidos β^2 y β^3 enantioméricamente enriquecidos,¹³ la síntesis asimétrica de aminoácidos $\beta^{2,2}$ sustituidos y en particular en la que los cuatro sustituyentes son átomos de carbonos sigue siendo un desafío a solucionar.¹⁴

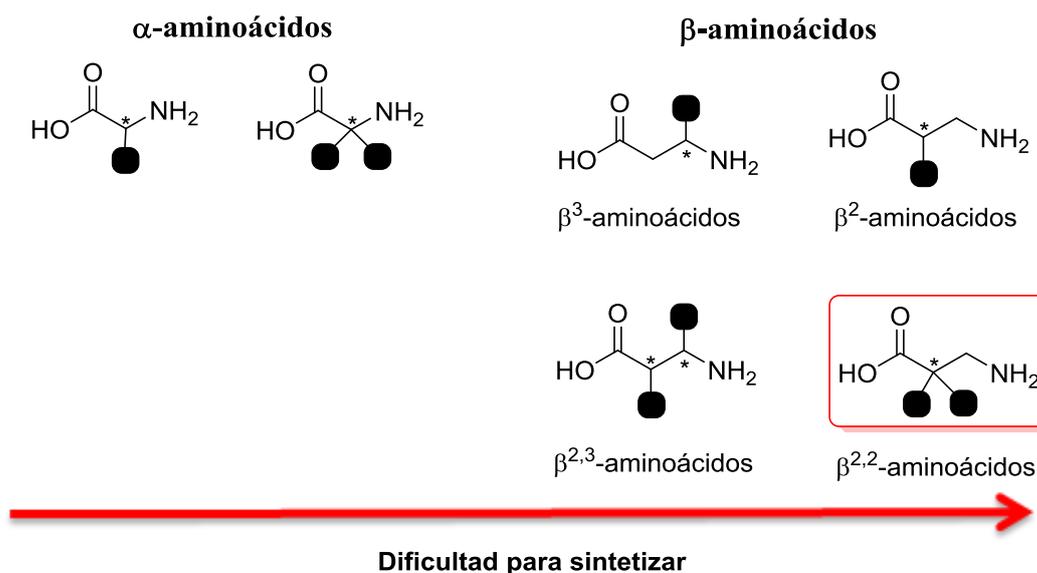


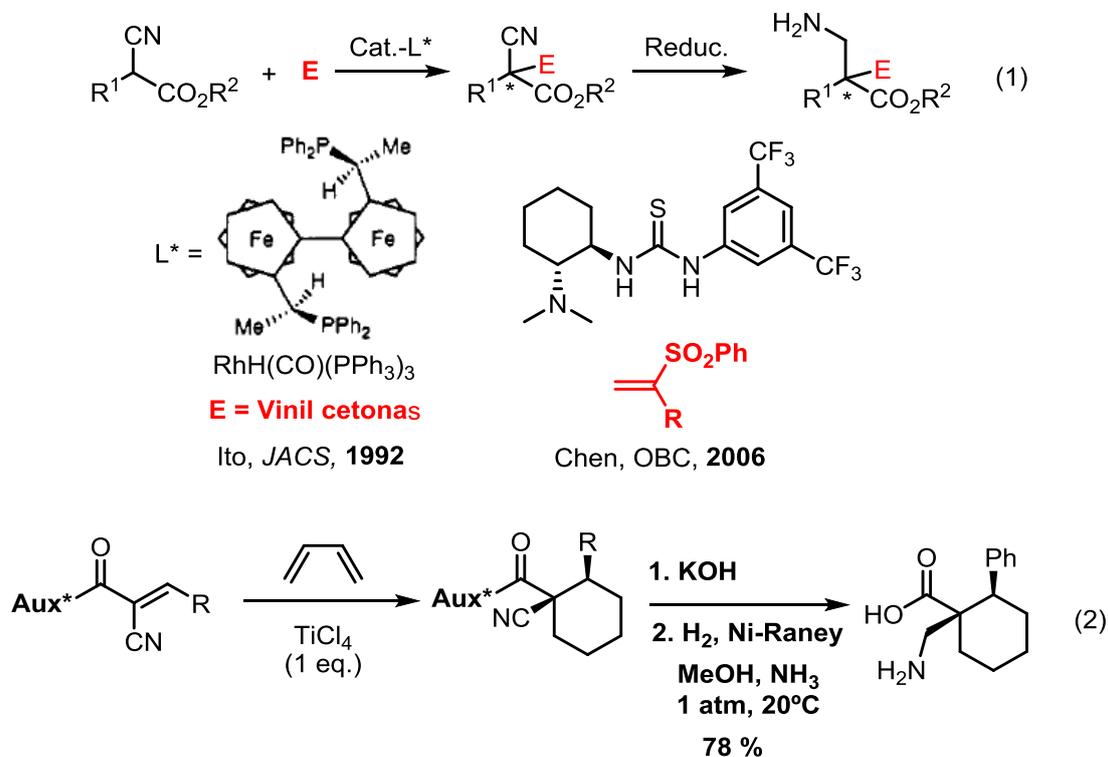
Figura 2: Clasificación estructural de los β -aminoácidos.

¹² Y.-D. Wu, W. Han, D.-P. Wang, Y. Gao, Y.-L. Zhao, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1418.

¹³ Para ejemplos representativos de síntesis de β^2 -aminoácidos, ver: a) M. P. Sibi, P. K. Deshpande, *J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1*, **2000**, 1461; b) H.-S. Lee, J.-S. Park, B. M. Kim, S. H. Gellman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1575; c) A. Tessier, N. Lahmar, J. Pytkowicz, T. Brigaud, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3970. Para ejemplos representativos de síntesis de β^3 -aminoácidos, ver: a) S. M. Kim, J. W. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4737; b) M. E. Juárez-García, S. Yu, J. W. Bode, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4841; c) I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2007**, 849. d) S. Zhou, J. Wang, X. Chen, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 7883.

¹⁴ Para ejemplos representativos, ver: a) N. S. Chowdari, J. T. Suri, C. F. Barbas III, **2004**, *6*, 2507. b) K. E. Murphy, A. H. Hoveyda, **2005**, *7*, 1255. Para un ejemplo reciente racémico, ver: c) J.-S. Yu, M. Espinosa, H. Noda, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, jacs.9b05476.

Los métodos tradicionales para la síntesis de $\beta^{2,2}$ -amino ácidos han consistido en la utilización de α -cianoacetatos¹⁵ como nucleófilos (ecuación 1) o aceptores de Michael que contienen en su estructura el grupo nitrilo (ecuación 2)¹⁶ y la posterior reducción de este para rendir los correspondientes $\beta^{2,2}$ -aminoácidos.

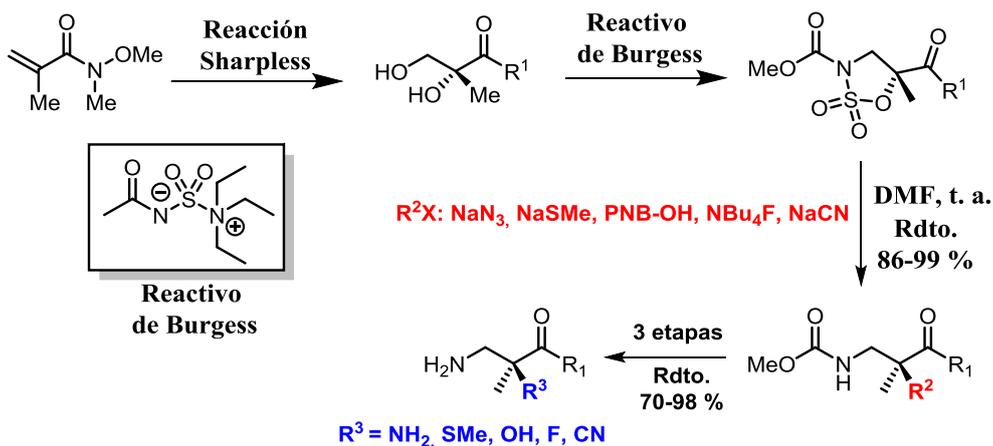


Una contribución importante en este campo fue la síntesis enantioselectiva de $\beta^{2,2}$ -aminoácidos descrita por Peregrina y colaboradores en 2004 (Esquema 1), que presenta como etapas claves una dihidroxilación asimétrica de Sharpless, la utilización de reactivos de tipo Burgess para la síntesis de sulfamidatos cíclicos de cinco miembros y la adición de nucleófilos (adición S_N2) para la apertura de los ciclos para rendir los $\beta^{2,2}$ -aminoácidos correspondientes.¹⁷

¹⁵ a) K. Takenaka, M. Minakawa, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12273; b) M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295; c) Y. Motoyama, Y. Koga, K. Kobayashi, K. Aoki, H. Nishiyama, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2968; d) T. Y. Liu, J. Long, B. J. Li, L. Jiang, R. Li, Y. Wu, L. S. Ding, Y. C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2097; e) A. Avenoza, J. H. Busto, F. Corzana, G. Jiménez-Osés, J. M. Peregrina, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1692; Para una revisión sobre α -cianoacetatos, ver: f) S. Jautze, R. Peters, *Synthesis* **2010**, *3*, 365.

¹⁶ A. Avenoza, C. Cativiela, M. París, J. M. Peregrina, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1409.

¹⁷ A. Avenoza, J. H. Busto, F. Corzana, G. Jiménez-Osés, J. M. Peregrina, *Chem. Commun.*, **2004**, 980.



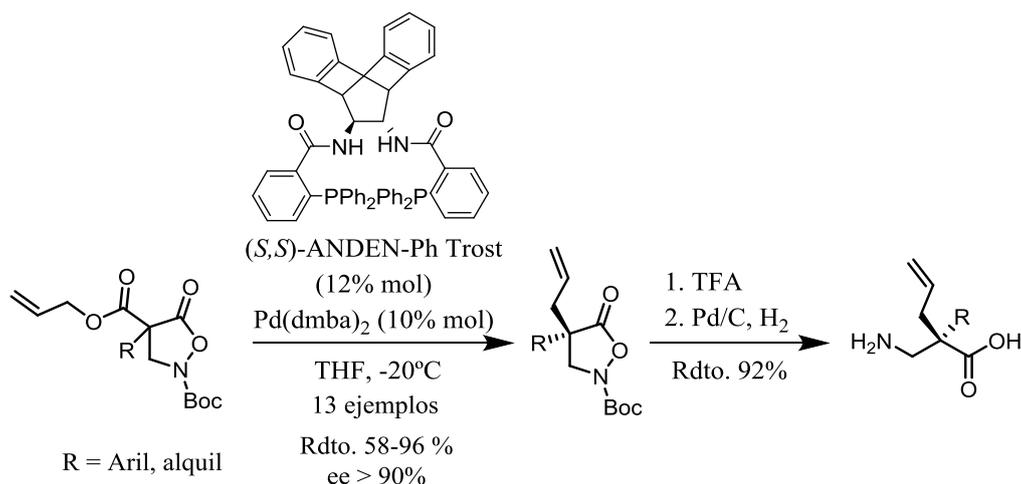
Esquema 1: Síntesis de $\beta^{2,2}$ aminoácidos a partir de la olefina de Weinreb.

Recientemente, dos contribuciones independientes utilizando una reacción de alilación asimétrica y catalítica han logrado solucionar en parte las lagunas existentes en área de la síntesis de $\beta^{2,2}$ -aminoácidos.

Por un lado, el grupo de Shibasaki y Noda ha utilizado complejos quirales de Pd (0) para la alquilación alílica asimétrica intramolecular, reacción de alilación descarboxilativa, de isoxazolidin-5-onas 4 substituidas (Esquema 2).¹⁸ El sistema catalítico es capaz de promover la reacción de Tsuji-Tros¹⁹ con rendimientos y enantioselectividades elevadas. Después de eliminar el grupo Boc en uno de los aductos y el posterior tratamiento de la amina libre con Pd/C bajo una atmósfera de hidrógeno condujo al correspondiente $\beta^{2,2}$ -aminoácido con un rendimiento del 92%.

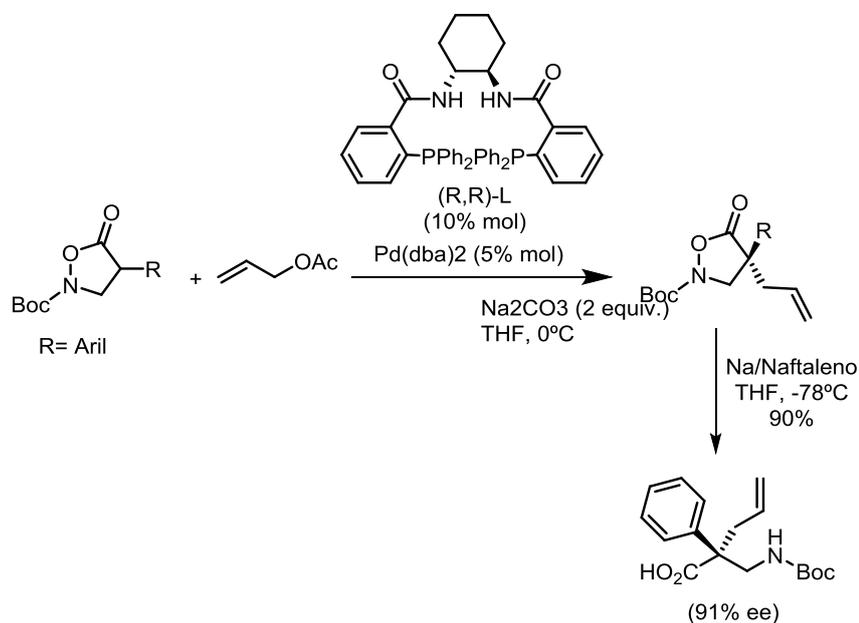
¹⁸ Las isoxazolidin-5-onas sustituidas han sido utilizados a menudo como precursores de β -aminoácidos. Como ejemplo reciente representativo, ver: C. Berini, M. Sebban, H. Oulyadi, M. Sanselme, V. Levacher, J.-F. Brière, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5408.

¹⁹ T. Tsuda, Y. Chujo, S. Nishi, K. Tawara, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6381.



Esquema 2: Síntesis de $\beta^{2,2}$ -aminoácidos a partir de isoxazolidin-5-onas 4 sustituidas.

Por otro lado, y de forma paralela, el grupo de Cossy y Arseniyadis describió la reacción intermolecular directa entre acetato de alilo y 4-aril-isoxazolidin-5-onas promovida por complejos de Pd (0) y un ligando C-2 simétrico provistos de grupos fosfina descrito por Trost²⁰ con muy buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 3).²¹ Una de las isoxazolidin-5-ones 4,4-disustituidas ópticamente activa se convirtió en el correspondiente $\beta^{2,2}$ -aminoácido lineal eficazmente mediante una escisión reductora del enlace N-O utilizando una sal de naftalina sódica.



Esquema 3: Síntesis de $\beta^{2,2}$ aminoácidos a partir de 4-aril-isoxazolidin-5-onas.

²⁰ B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921.

²¹ M. Nascimento de Oliveira, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4810.

Antecedentes del grupo.

Los esqueletos estructurales quirales con centros estereogénicos tetrasustituidos unidos a la posición α C(sp³) de un grupo carbonilo son abundantes en productos naturales o sustancias bioactivas²² (figura 3).

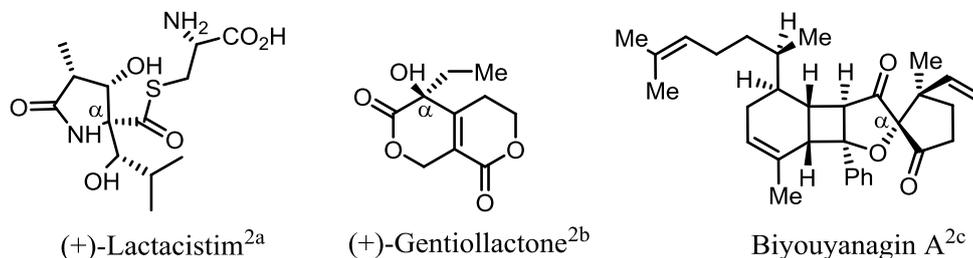


Figura 3: 3 ejemplos de sustancias bioactivas con centros estereogénicos tetrasustituidos unidos a la posición α de un carbonilo

El tipo y el grado de actividad de estos compuestos quirales dependen, entre otros factores, de la configuración de este estereocentro.²³ Por esta razón, en los últimos años, se ha dedicado mucho esfuerzo a la búsqueda de nuevos metilenos activos y poder ser usados en la síntesis de estas estructurales quirales de una manera estereocontrolada. Por ejemplo, una de las estrategias para lograr estos objetivos ha sido la utilización de heterociclos derivados de lactamas o (tio)-lactonas enolizables como pronucleófilos que, en condiciones apropiadas de apertura proporcionan derivados de α -aminoácidos, α -hidroxi y α -mercapto con un estereocentro tetrasustituido (Figura 4).²⁴ Todos estos pronucleofílicos muestran características muy interesantes: 1) fáciles de desprotonar en el carbono α al carbonilo debido a la formación de un intermedio enólico aromático; 2)

²² a) *Heterocycles in Natural Product Synthesis* (Majumdar, K. C. & Chattopadhyay, S. K. ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany) 2011; Para ejemplos representativos, ver: A pyrrolinone Inhibitor of HIV-1 protease, see: b) A. B. Smith, R. Hirschmann, A. Pasternak, W. Yao, P. A. Sprengler, M. K. Holloway, L. C. Kuo, Z. Chen, P. L. Darke, W. A. Schleif, *J. Med. Chem.* **1997**, *40* (16), 2440. c) K. C. Nicolaou, D. Sarlah, D. M. Shaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4708. d) D. Du, L. Li, Z. Xie, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7853. e) N. S. Chowdari, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 867. f) J. Qian-Cutrone, S. Huang, Y. Z. Shu, D. Vyas, C. Fairchild, A. Menendez, K. Krampitz, R. Dalterio, S. E. Klohr, Q. Gaot, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14556. g) A. Coste, J. Kim, T. C. Adams, M. Movassaghi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3191. h) X. Lu, J. Zhang, Y. Li, C. Niu, H. Song, X. Wang, *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 3734.

²³ a) F. Nique, S. Hebbe, C. Peixoto, D. Annoot, J. M. Lefrançois, E. Duval, L. Michoux, N. Triballeau, J. M. Lemoullec, P. Mollat, M. Thauvin, T. Prangé, D. Minet, P. Clément-Lacroix, C. Robin-Jagerschmidt, D. Fleury, D. Guédin, P. Deprez, *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (19), 8225. b) M. Baumann, A. P. Dieskau, B. M. Loertscher, M. C. Walton, S. Nam, J. Xie, D. Horne, L. E. Overman, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4451.

²⁴ Azlactonas, ver: a) B. M. Trost, X. Ariza, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2635. b) S. Cabrera, E. Reyes, J. Alemán, A. Milelli, S. Kobbelgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12031. c) J. Alemán, A. Milelli, S. Cabrera, E. Reyes, K. A. Jørgensen, *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 10958. d) D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14088. Oxazolonas, Ver: e) B. M. Trost, K. Dogra, M. Franzini, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1944. f) T. Misaki, K. Kawano, T. Sugimura, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5695. g) D- Zhao, L. Wang, D. Yang, Y. Zhang, R. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7523.

fácil acceso a compuestos cuaternarios ($R^1 \neq H$) una vez realizada la adición al electrófilo, y 3) una vez hidrolizados los aductos de adición, fácil acceso a los correspondientes compuestos carbonílicos con estereocentros α -amino, α -oxi y α -tio tetrasustituidos.

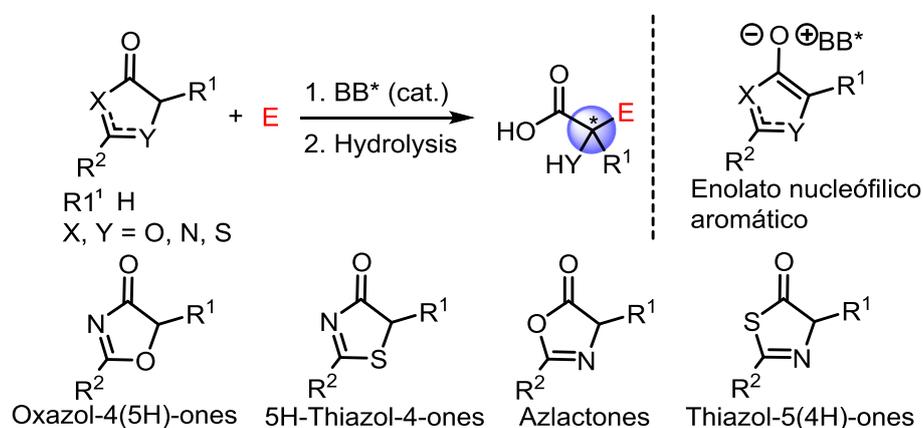
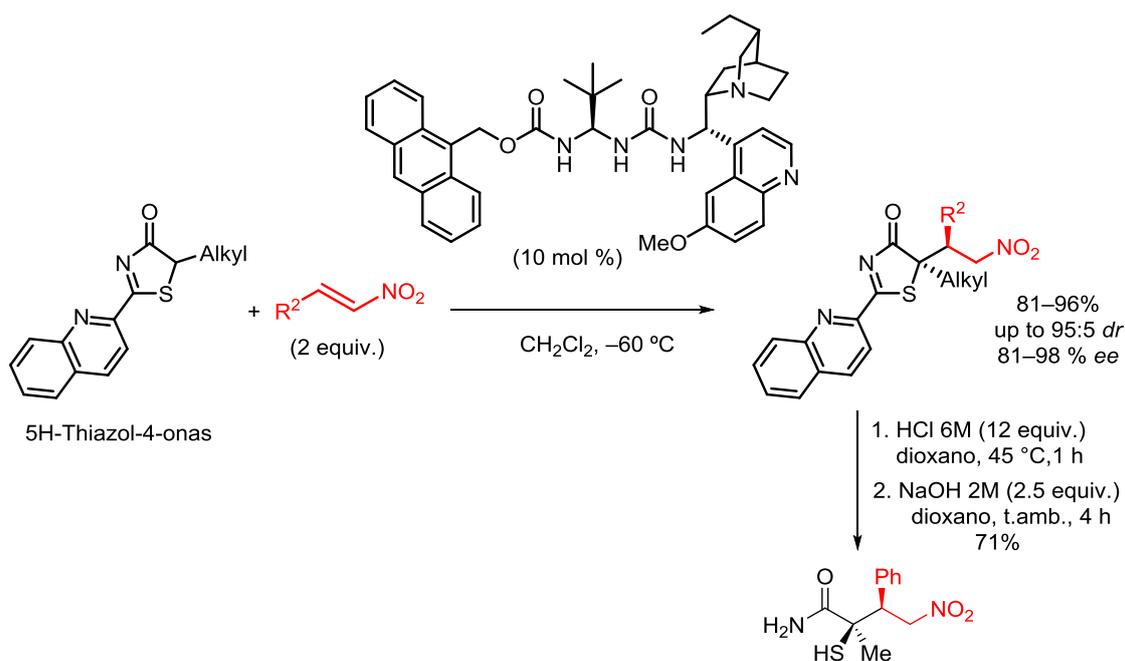


Figura 4: Lactamas o (tio)-lactonas enolizables como pronucleófilos.

Nuestro grupo de investigación, basándonos en antecedentes previos que utilizaban 5H-oxazol-4-onas y 4H-oxazol-5-onas, describió en el 2013 el primer ejemplo organocatalítico eficiente para la síntesis asimétrica de tioles terciarios a través de la reacción conjugada a nitroalquenos de 5H-tiazol-4-onas.²⁵ Para conseguir buenas selectividades y rendimientos, se utilizó una base de Brønsted bifuncional basada en la estructura de los ureidopéptidos. El acceso a los correspondientes derivados de ácidos α -tiorcarbonílicos tetrasustituidos ópticamente activos se llevó a cabo de manera sencilla en solo dos etapas con un rendimiento global del 71% (Esquema 4).

²⁵ a) S. Diosdado, J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, A. Mielgo, I. Olaizola, R. López, C. Palomo, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, 52, 11846. Para una revisión, ver: h) A. Mielgo, C. Palomo, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 918.



Esquema 4: Adición de Michael de 5H-tiazol-4-onas a nitroolefinas.

Recientemente, hemos descrito que heterociclos de tipo **1**, **2** y **3** reaccionan de forma selectiva con algunos aceptores de Michael (por ejemplo: Nitroolefinas y equivalentes del acrilato), utilizando catalizadores bifuncionales de tipo amina terciaria/escuaramida, que dan lugar a hidantoínas 5,5 disustituidas²⁶ enantiopuras con una variedad de sustituciones en las posiciones N¹, N³ y C⁵ después de una hidrólisis ácida o básica (Figura 5).²⁷



Figura 5: Avances en la síntesis asimétrica de hidantoínas 5,5 disustituidas.

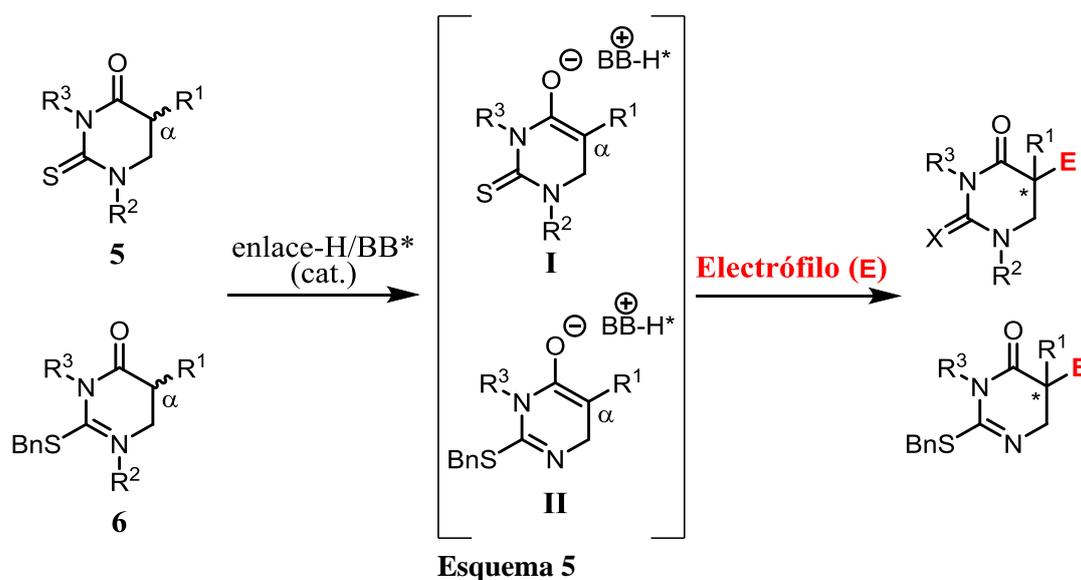
²⁶ Las hidantoínas son una clase privilegiada de compuestos heterocíclicos que se encuentran como elementos estructurales centrales en productos naturales y productos farmacéuticos. Para revisiones sobre la química de las hidantoínas, ver: a) C. A. López, G. G. Trigo, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 38 (Ed.: R. K. Alan) Academic Press, **1985**, 1778. b) M. Meusel, M. Gütschow, *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 391. c) L. Konnert, F. Lamaty, J. Martinez, E. Colacino, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13757.

²⁷ a) J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, M. Oiarbide, C. Palomo, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 6883. b) J. Izquierdo, J. Etxabe, E. Duñabeitia, A. Landa, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *7217*.

Capítulo 2: Objetivos y plan de trabajo

2. Objetivos y plan de trabajo.

Teniendo en cuenta la importancia que tiene los β -aminoácidos como nuevas estructuras oligoméricas tridimensionales y como componentes básicos de numerosos fármacos, nos hemos planteado como objetivo inicial de este trabajo de grado, desarrollar un método asimétrico de formación de $\beta^{2,2}$ -aminoácidos. Para ello nos basaremos en los antecedentes recientemente descritos en nuestro laboratorio en la adición de 5*H*-tiazol-4-onas e imidazolonas a distintos aceptores de Michael. Se pretende sintetizar heterociclos de tipo **5** o **6** que contengan una unidad de β^2 -aminoácido racémica y mediante la desprotonación del C-H en posición α al grupo carbonilo utilizando una base bifuncional del tipo enlace-H/base de Brønsted quiral (BB*) realizar la adición asimétrica a distintos electrófilos, para obtener los correspondientes $\beta^{2,2}$ -aminoácidos ópticamente activos (Esquema 5).



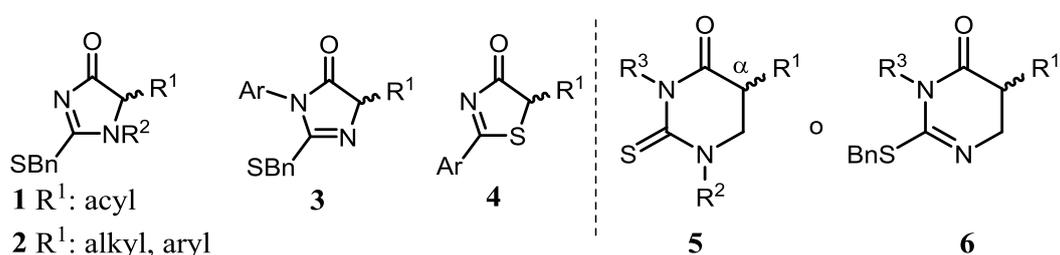
Debido que en este caso el enolato a formar no será un intermedio enólico aromático (ver estructura II) y a que no disponemos de un heteroátomo en la posición α (N, O o S ver esquema 5) que pueda deslocalizar el anión formado por la BB, es de esperar que la utilización de bases bifuncionales más activadas que las utilizadas hasta la fecha y la activación de la estructura de tipo I en alguna de las posiciones R^1 , R^2 o R^3 sea necesario para poder llevar a cabo la adición de manera efectiva.

Capítulo 3: Resultados y discusión

3. Resultados y discusión.

Como se ha indicado en la parte introductoria existen escasos métodos asimétricos para la síntesis de unidades de $\beta^{2,2}$ -aminoácidos.

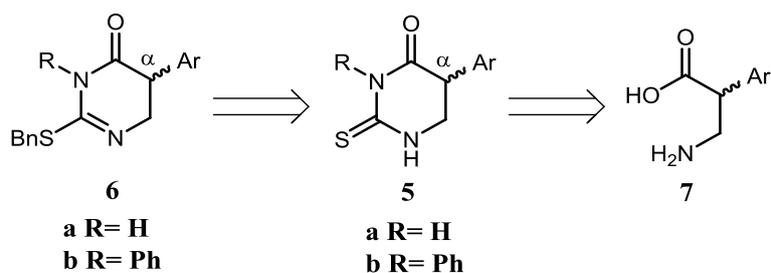
Tomando como base esta metodología previa desarrollada en nuestro laboratorio para la obtención de imidazolonas (**1**, **2** y **3**) y tiazolonas (**4**), hemos pensado que una síntesis de heterocícllos del tipo **5** y **6** podría ser factible (Esquema 6). Dependiendo de su facilidad para ser desprotonado por catalizadores bifuncionales del tipo enlace-H/BB* su adición a distintos electrófilos para rendir los correspondientes $\beta^{2,2}$ -aminoácidos cíclicos también sería viable.



Esquema 6

3.1. Desarrollo experimental.

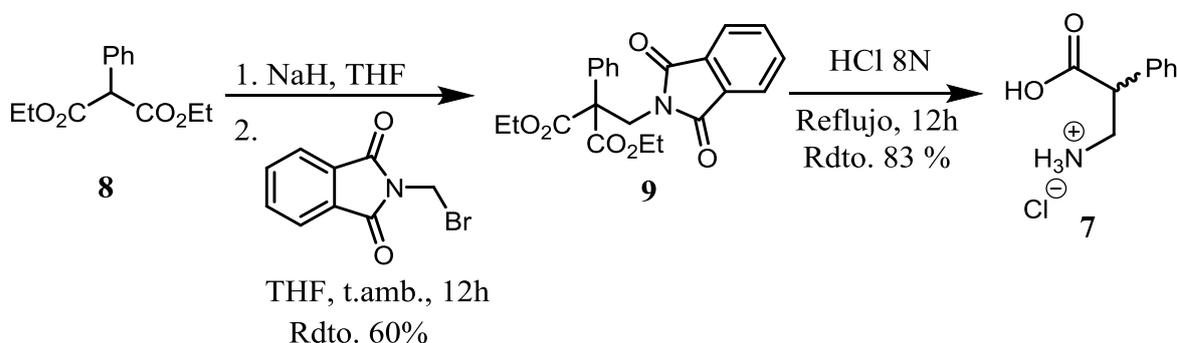
En primer lugar, utilizando la metodología previa desarrollada en nuestro laboratorio para la síntesis de la imidazolonas de tipo **3** nos planteamos la síntesis de los cicloaducto **5** y **6** de acuerdo con la secuencia de retrosíntesis contemplada en el esquema 7. En dicha síntesis, el aspecto fundamental lo constituiría la preparación del $\beta^{2,2}$ -aminoácido acíclico **7**, unidad estructural clave, según la aproximación reflejada. Se ha elegido un sustituyente aromático en la posición C⁵ con objeto de facilitar la desprotonación en la posición α C(sp³) del grupo carbonilo.



Esquema 7

3.1.1. Síntesis del β^2 -aminoácido 7

Para la síntesis del β^2 -aminoácido acíclico 7 se siguió el procedimiento experimental descrito por Prager y Schafer que se muestra en el esquema 8.²⁸



Esquema 8

La síntesis fue iniciada con la preparación de la ftalimida 9, la cual se realizó mediante la adición gota a gota de una disolución de 2-phenilmalonato de dietilo 8 en THF a una suspensión de NaH (1.1 eq.) en el mismo disolvente. Una vez transcurridos 15 minutos desde el fin de la adición, se goteó a la misma temperatura una disolución de la *N*-bromomethylphthalimide (1.1 eq.) en THF. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Después del tratamiento acuoso correspondiente, el compuesto 9 fue aislado como un sólido blanco que fue utilizado en la etapa siguiente sin más purificación. La posterior hidrólisis y descarboxilación del aducto 9 para rendir el β^2 -aminoácido 7 se llevó a cabo mediante el tratamiento de este con HCl 8N a reflujo durante 12 horas.

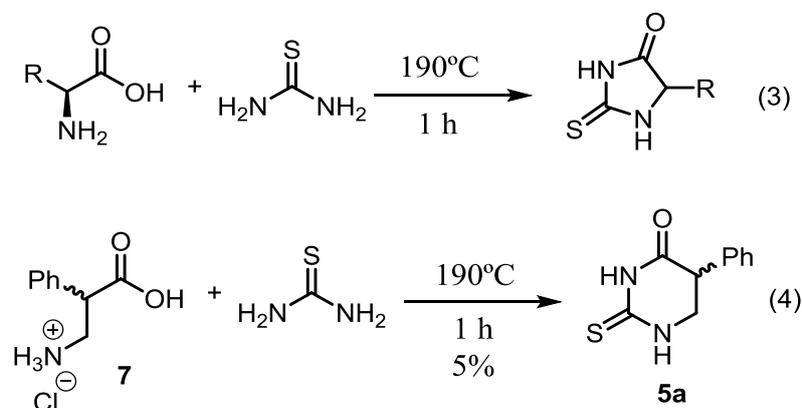
3.1.2. Síntesis de la hidantoína del tipo 5

Una vez obtenido el β^2 -aminoácido 7, en primer lugar se procedió a la preparación de la tiohidantoina cíclica no substituida 5a, para ello utilizamos un procedimiento utilizado para la preparación de 2-tiohidantoinas a partir de α -aminoácidos y tiourea descrito por Wang y colaboradores (ecuación 3).²⁹ Así, una mezcla del correspondiente β^2 -aminoácido 7 racémico (1 eq.) y tiourea (3 equiv.) se colocó en un matraz y se calentó sin agitación. Cuando la temperatura de reacción alcanzó los 180 °C, la mezcla comenzó a fundirse (punto de fusión de la tiourea 175-178 °C) y unos 5 minutos más tarde (cuando la temperatura alcanzó los 190°C) el líquido homogéneo comenzó a humear y la solución se volvió de color amarillenta. La mezcla

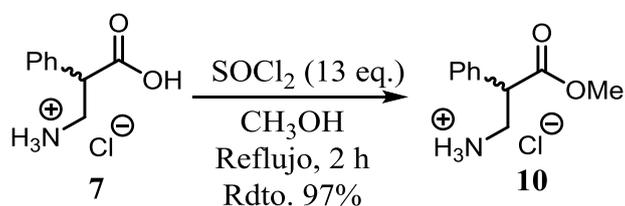
²⁸ R. H. Prager, K. Schafer *Aust. J. Chem.*, **1997**, 50, 813.

²⁹ Z. D. Wang, S. O. Sheikh, Y. Zhang *Molecules* **2006**, 11, 739.

de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 45 minutos y a adicionales. Tras el procedimiento habitual de aislamiento que fue seguido de purificación por recristalización en Et₂O, se pudo aislar la tiohidantoina ciclada **5a** con un rendimiento del 5 % (ecuación 4).



Con objeto de poder obtener mejores rendimientos facilitando la etapa de ciclación, procedimos en primer lugar a la esterificación del β²-aminoácido **7**. La esterificación se logró con un buen rendimiento en un procedimiento de dos etapas, formación del cloruro de ácido por tratamiento con SOCl₂ y posterior esterificación con MeOH (Esquema 9).

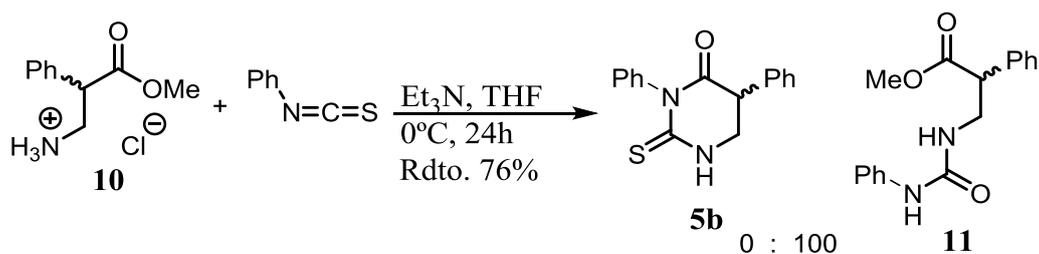


Esquema 9

Una vez obtenido el éster metílico **10**, se procedió a la preparación del tiohidantoina cíclica **5b** utilizando esta vez el procedimiento para la obtención de N³-aril thiohidantoinas cíclicas descrito por Nie a partir de α-aminoácidos y feniltioisocianato.³⁰ Desafortunadamente este cambio no implicó la formación del cicloaducto deseado obteniéndose únicamente el aducto abierto **11** con un rendimiento del 76 % (Esquema 10).³¹

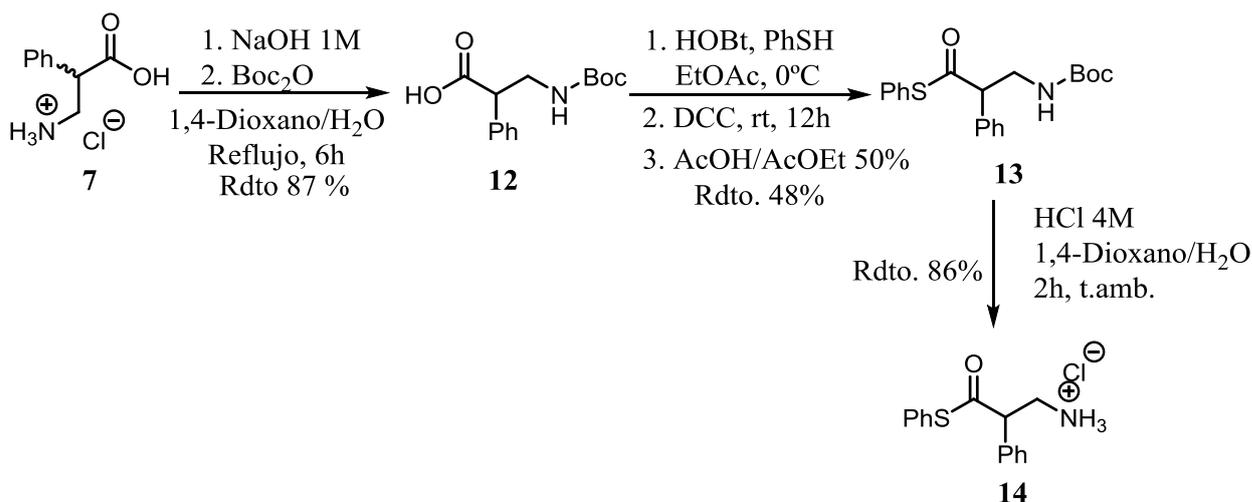
³⁰ L. Zhu, C. Lu, Z. Chen, G. Yang, Y. Li, J. Nie, *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 6.

³¹ El mismo resultado se observó cuando se calentó la segunda etapa a 100°C.



Esquema 10

A la vista de que no se conseguía el producto ciclado, se decidió activar el grupo carbonilo del aminoácido sustituyendo los grupos OH y OMe por un mejor grupo saliente como es tiofenol con el objetivo de favorecer la ciclación. Para ello, nos basamos en un procedimiento experimental descrito en nuestro laboratorio para la síntesis de los correspondientes tioesteres aromáticos de α-alkil isocianoacetatos³² a través de la secuencia general que se muestra en el esquema 11 y a partir del β²-aminoácido **7**.



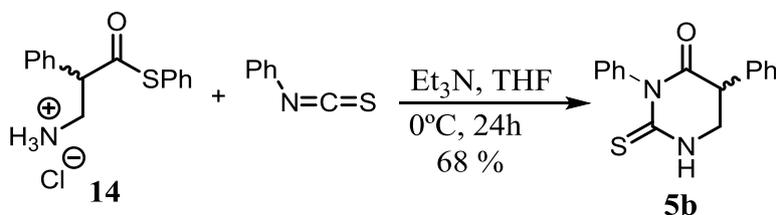
Esquema 11

En primer lugar, se protegió la amina en forma de carbamato de tert-butilo **12**, para lo cual se trató **7** con 1.1 equivalentes de dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc₂O) en una disolución de 1,4-dioxano/agua enfriada a 0°C y en presencia de NaOH 1M (eq.). El β²-aminoácido **12** protegido obtenido, fue sometido a continuación con el tiofenol y los agentes de acoplamiento 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) para conducir al tiofenol deseado **13** con un rendimiento del 48 % después de cromatografía en columna de gel de sílice. Por último,

³² A. Odriozola, M. Oiarbide, C. Palomo *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*,12758.

la desprotección del Boc se realizó de manera eficiente para rendir el aducto **14** bajo condiciones ácidas utilizando HCl 4 M y después de 2 horas de reacción.

Una vez obtenido el tioéster **14**, se procedió a la preparación del β^2 -aminoácido cíclico objetivo, utilizando nuevamente el procedimiento de Nie y colaboradores. Así, sobre una disolución de 1 equivalente del tioéster **14** y unos 3 equivalentes Et₃N en THF, enfriada a 0°C, se adicionó 1 equivalente del isotiocianato de fenilo. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiental, y fue agitada vigorosamente durante 24 horas. Afortunadamente, con los reactivos y las condiciones de reacción utilizadas se pudo obtener el deseado β^2 -aminoácido cíclico **5b** racémico con un rendimiento del 68% después de cromatografía en columna de gel de sílice.



Esquema 12

La estructura del β^2 -aminoácido cíclico **5b** fue confirmada por análisis de difracción de rayos X del cristal correspondiente (figura 6).

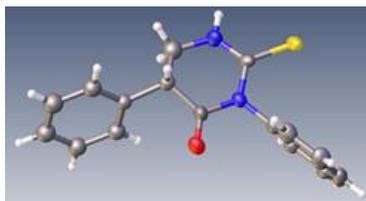


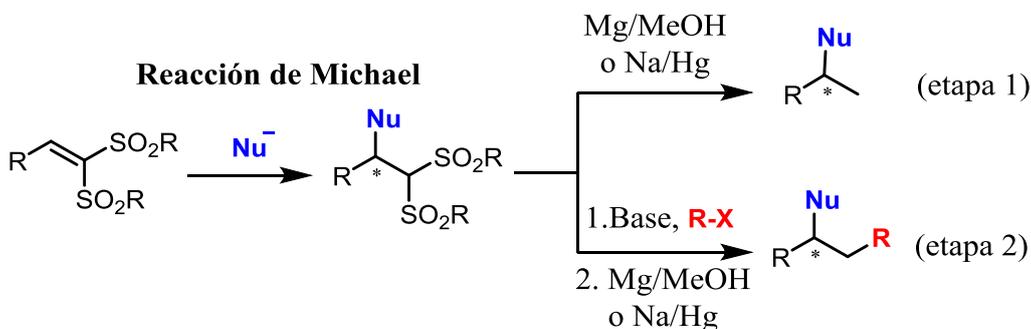
Figura 6: Rayos X de la 3,5-difenil-2-tioxotetrahidropirimidin-4(1H)ona **5b**.

3.1.3. Adición asimétrica de Michael entre **5b** a la vinilbis(sulfona) **15**

Las vinil sulfonas, han demostrado ser reactivos de síntesis muy versátiles, ya que por un lado, debido al gran efecto electrón atrayente de la sulfona activa el doble enlace en posición β haciéndolo buen aceptor de Michael,³³ y por otro lado, su

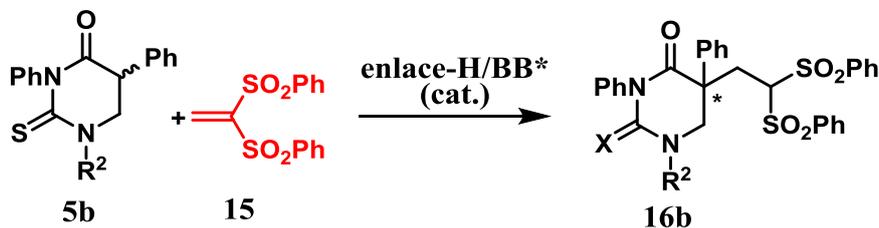
³³A. N. Alba, X. Companyó, R. Rios, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (6), 2018.

importancia reside en que la fácil eliminación de las sulfonas con Mg en MeOH o con una amalgama de Hg/Na hace que este grupo sea una opción perfecta para actuar como equivalente sintético de un grupo etilo (Esquema 13 etapa 1)³⁴ o grupos alquílicos de tamaño superior (Esquema 13 etapa 2, si la etapa de desulfonación reductora es precedida por una etapa de α -alquilación de la sulfona).³⁵



Esquema 13: Utilidad sintética de las vinilsulfonas

Por estos motivos, decidimos adicionar el β^2 -aminoácido cíclico **5b** a la vinil bis(sulfona) comercial **15** en presencia de organocatalizadores bifuncionales de tipo base de Brønsted/enlace de H.

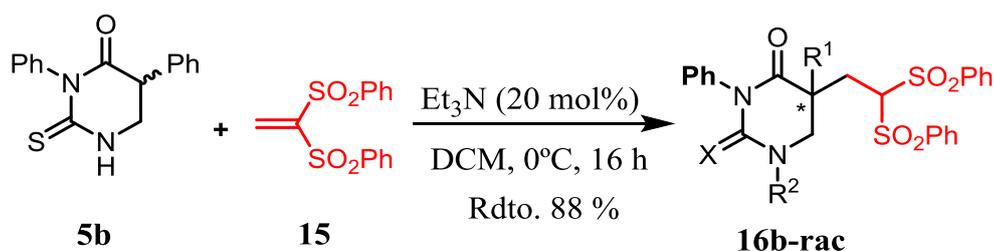


Esquema 14

En primer lugar, se procedió a ver si aminas terciarias débiles y aquirales como la Et_3N era capaz de catalizar la reacción de adición de Michael entre **5b** y **15**. Afortunadamente, la reacción racémica se llevó a cabo a 0°C con una conversión del 100% después de 16 h.

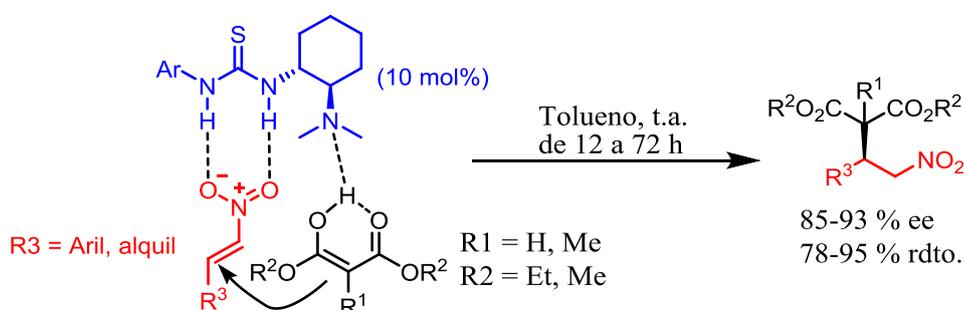
³⁴ C. Nájera, M. Yus, *Tetrahedron* **1999**, *55* (35), 10547.

³⁵ Para unos trabajos de alquilación y desulfonación de (bis)sulfonas, ver: a) E. P. Kündig, A. F. Cunningham, *Tetrahedron* **1988**, *44* (22), 6855. b) A. Landa, Á. Puente, J. I. Santos, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo, *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15*, 11954.



Esquema 15

A la vista de los resultados obtenidos con la Et_3N , se decidió llevar a cabo la misma reacción de forma enantioselectiva. Para ello se pensó en utilizar catalizadores bifuncionales del tipo de los descritos por Takemoto (Esquema 16) y colaboradores³⁶ que puedan activar simultáneamente el aceptor y el dador.

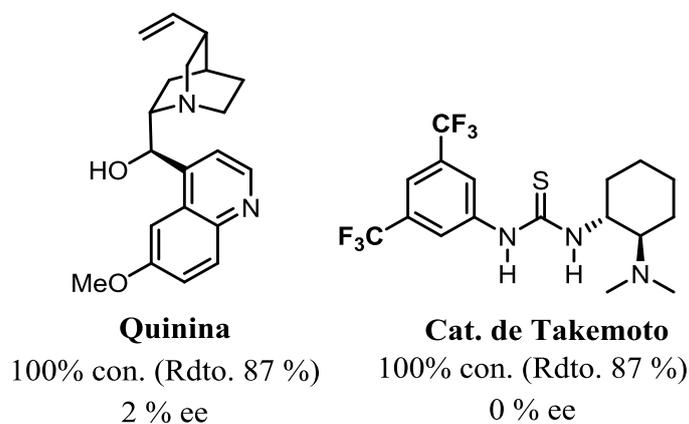
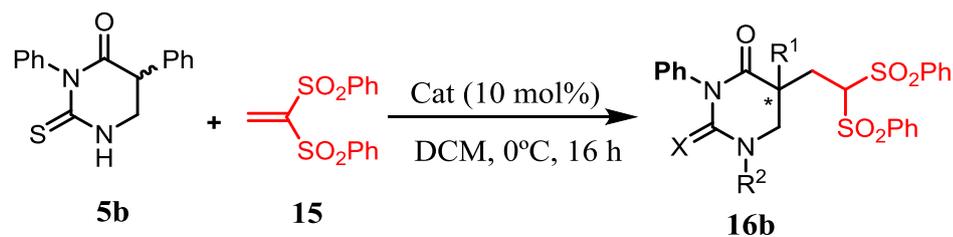


Esquema 16: Mecanismo propuesto por Takemoto para la activación dual mediante catalizador bifuncional donador de enlaces de Hidrógeno y una base terciaria quiral.

Para estudiar la viabilidad de la reacción organocatalítica asimétrica entre **5b** y la vinil sulfona **15** en primer lugar se decidió probar catalizadores bifuncionales comerciales disponibles en el laboratorio como el catalizador de Takemoto y la quinina utilizando las mismas condiciones de reacción empleadas para la versión racémica modificando únicamente la carga de catalizador (10 mol %).

La quinina proporciona una gran reactividad, conversión completa en 16 horas de reacción, pero un resultado infructuoso en cuanto a la selectividad (casi racémico). El catalizador bifuncional de tipo tiourea/base de Brønsted de Takemoto que en muchas reacciones de adición conjugada había propiciado resultados magníficos, lamentablemente condujo a resultados similares, buena reactividad, pero nula selectividad.

³⁶ a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672. Para una revisión reciente sobre catalizadores bifuncionales base de Brønsted/tiourea, ver: b) X. Fang, C. J. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51* (7), 1185.



Esquema 17

Como puede apreciarse en los cromatogramas obtenidos que se muestran en las figuras 7 y 8 (Columna chiralpak ID, eluyente: Hex/*i*-Pro 80:20, F = 0.5mL/min), que corresponden respectivamente a una muestra racémica y al producto de reacción con 10 mol % de la quinina, en el cromatograma correspondiente a la reacción asimétrica se observa que el área de los dos enantiómeros es prácticamente la misma indicando una nula selectividad. Cromatograma análogo fue obtenido con el catalizador de Takemoto.

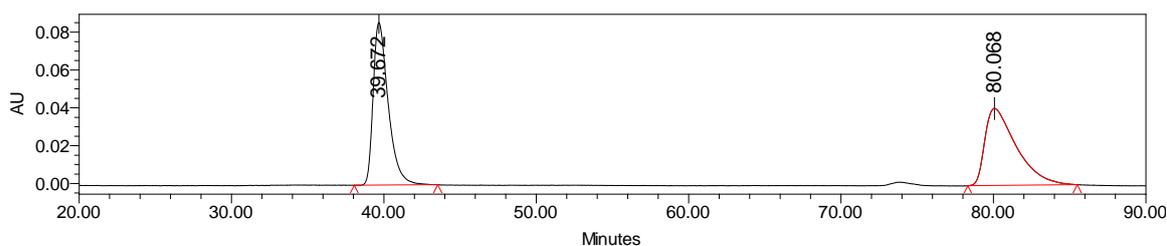


Figura 7: Resultado del HPLC de la muestra racémica

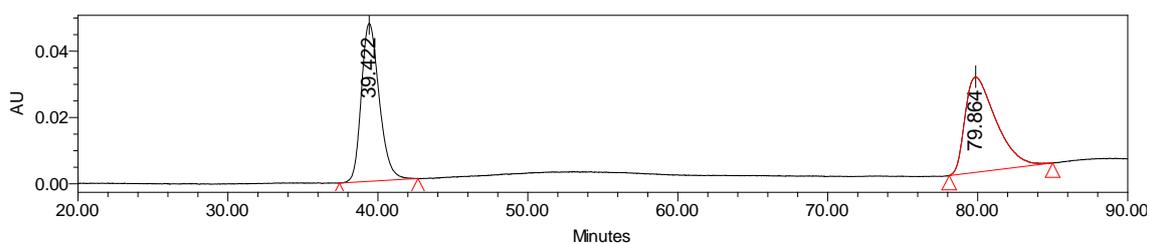


Figura 8: Resultado del HPLC de la reacción catalizada por la quinina.

Visto estos resultados, decidimos sintetizar el catalizador bifuncional **C1** que ha resultado ser efectivo en la adición de imidazolonas de tipo **3** a aceptores de Michael.

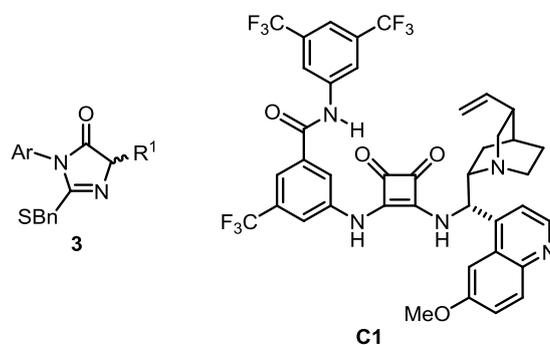
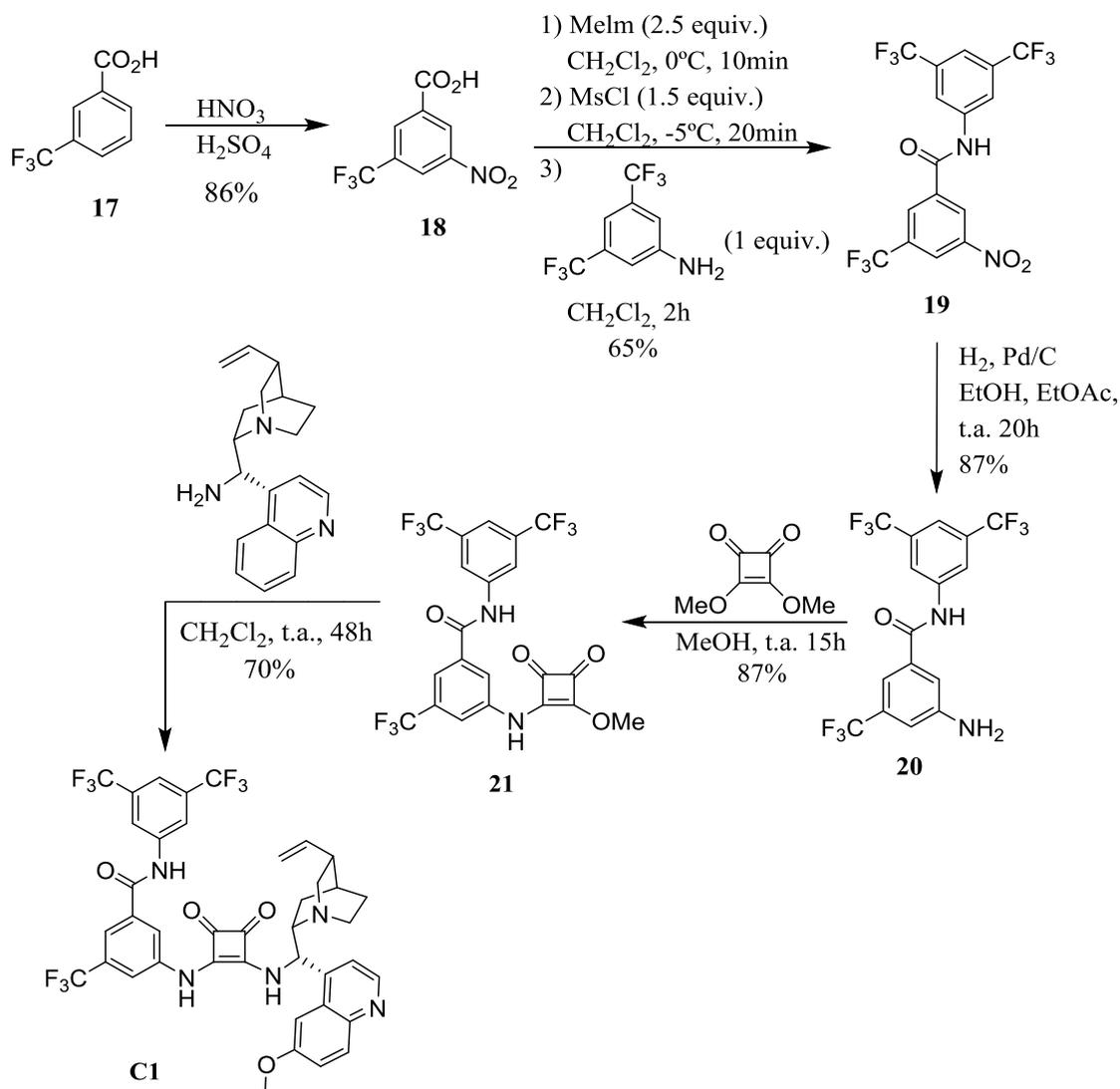


Figura 9

3.1.4. Síntesis del catalizador C1³⁷

Para la síntesis del catalizador **C1** se siguió el procedimiento experimental descrito en nuestro laboratorio que se muestra en el esquema 18.



Esquema 18

³⁷ E. Badiola, I. Olaizola, A. Vázquez, S. Vera, A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Eur.J.* **2017**, 23,8185 – 8195.

En la primera etapa la adición de ácido nítrico (4.75 equiv.) a una disolución de ácido 3-(trifluorometil) benzoico **17** en ácido sulfúrico concentrado (17.8 equiv.), a 0°C y bajo una atmósfera de Argón rindió el compuesto **18** como un sólido blanco y con un muy buen rendimiento. En la segunda etapa, sobre a una disolución enfriada a 0°C del producto **18** en CH₂Cl₂ se adicionó 1-metilimidazol (Melm) (2.5 equiv.). Tras 10 minutos a 0°C, se enfrió a -5°C y se añadieron en el siguiente orden el cloruro de metanosulfonilo (1.5equiv.) y la 3,5-(bis(trifluorometil)anilina (1 equiv.) disueltas en CH₂Cl₂. Tras 2 horas a temperatura ambiente y el tratamiento habitual de aislamiento, condujo al compuesto **19** con un rendimiento del 65%. En la tercera etapa se realizó la hidrogenólisis del grupo nitro a la amina, en presencia de Pd/C (10%) y una atmósfera de H₂ con un rendimiento del 87%. A continuación la anilina **20** se añadió a una disolución de 3,4-dimetoxi-3-ciclobutano-1,2-diona (1 equiv.) en metanol bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente y después de 15h en agitación se obtuvo un sólido blanco que se disgregó con Et₂O y condujo el aducto **21** con un rendimiento del 87%. Finalmente, sobre una disolución del compuesto **21** en CH₂Cl₂ se añadió a temperatura ambiente la 9-amino-(9-deoxi) epiquina (1 equiv.) y se mantuvo 48 horas en agitación. El sólido obtenido fue triturado con Et₂O y después de filtrar, se consiguió el catalizador **C1** con un rendimiento del 70%.

Desafortunadamente, por falta de tiempo, decidimos parar el trabajo de la memoria en este punto y como trabajo futuro quedaría, entre otros, probar el catalizador **C1**. En caso de que no funcionase, para intentar mejorar las selectividades, nos quedaría también probar otros aceptores de Michael que se puedan coordinar mejor con el catalizador bifuncional del tipo enlace-H/ base de Brønsted. Además también se podría sintetizar y utilizar el heterociclo alquilado **6** y ver su comportamiento en la reacción asimétrica con la vinil bis(sulfona) **15**.

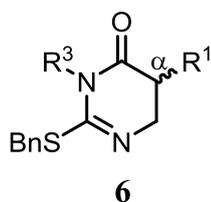


Figura 10

.....

Capítulo 4: Conclusiones

4. Conclusiones

- 1- Se han establecido las bases para la síntesis asimétrica de $\beta^{2,2}$ -aminoácidos cuaternarios a partir de la tiohidantoina cíclica **5b** y la vinil bis(sulfona) **15** mediante organocatálisis bifuncional. Los resultados obtenidos han destacado por la gran reactividad, conversión completa en 16 horas de reacción a 0°C, pero un resultado infructuoso en cuanto a la selectividad.
- 2- Como trabajo futuro quedaría probar el catalizador **C1** (que ha resultado ser efectivo en un trabajo previo descrito recientemente en nuestro laboratorio entre imidazolonas de tipo **3** y otros aceptores de Michael), utilizar otros aceptores de Michael mejor coordinantes que **15** y por último ver el comportamiento de los aductos alquilados de tipo **6** en la reacción asimétrica con distintos aceptores de Michael.

Conclusions

- 1- The bases for the asymmetric synthesis of $\beta^{2,2}$ -quaternary amino acids from the cyclic thiohydantoin **5b** and the vinyl bis(sulfone) **15** have been established by bifunctional organocatalysis. The obtained results have been highlighted by the great reactivity, the complete conversion in 16 hours of reaction at 0 ° C, but an unsuccessful result in terms of selectivity.
- 2- As future work, it would remain to be tested the **C1** catalyst (which has been effective in a previous work recently described in our laboratory between imidazolones type 3 and other Michael acceptors), use other Michael acceptors that are better coordinators than **15** and finally see the behavior of the type **6** alkylated adducts in the asymmetric reaction with different Michael acceptors.

Capítulo 5: Desarrollo experimental

5. Desarrollo experimental

5.1. Técnicas y materiales

5.1.1. Técnicas

5.1.1.1. Destilaciones y secado de reactivos y disolventes

El CH_2Cl_2 y el CH_3CN se destilaron sobre CaH_2 para su secado. El THF y el Et_2O se compraron a la casa comercial *Scharlau* (pureza para HPLC) y se pasaron, previo uso, por una columna de secado (*Pure Solv It*). El resto de disolventes (EtOH, MeOH, hexano, AcOEt,..) se adquirieron con calidad de HPLC y se emplearon directamente sin previo secado.

El secado de las fases orgánicas tras lavados acuosos se llevó a cabo por tratamiento con MgSO_4 anhidro y filtración. La eliminación de los disolventes de reacción y/o extracción/cromatografía se llevó a cabo en rotavapores *Büchi R-110*, *R-200* y *R-210* a presión reducida de trompa de agua (este último con bomba de control de vacío *V-700*). Para la completa eliminación de los disolventes los crudos de los productos se sometieron a bombas de vacío (0,5 mm Hg aprox.).

5.1.1.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron registrados en un espectrómetro *Bruker Advance DPX 300 MHz* (75 MHz para ^{13}C). El disolvente empleado fue cloroformo deuterado (CDCl_3) salvo que se especifique lo contrario. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) respecto a la señal interna del CHCl_3 residual ($\delta = 7,26$ ppm para ^1H y $\delta = 77,0$ para ^{13}C). Las constantes de acoplamiento J vienen dadas en Hz. Para la descripción de las señales se han utilizado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuadruplete), dd (doble doblete), dt (doble tripleto), dq (doble cuadruplete), td (triple doblete), tt (triple tripleto), ddd (doble doble doblete) y bs (señal ancha).

El procesado y editado de los espectros registrados se realizó mediante el programa *MestReNova 5.1.0*.

5.1.1.3. Cromatografía

El seguimiento de las reacciones y de las cromatografías en columna se efectuó por Cromatografía en Capa Fina (TLC) utilizando gel de sílice soportado sobre placas de aluminio (*Merck, Kiesegel 60 F-254*). El revelado se realizó con lámpara de luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) y/o por calefacción tras contacto con las siguientes soluciones reveladoras: Solución preparada mezclando H₂O (300 mL), KMnO₄ (3,0 g), K₂CO₃ (20,0 g) y una disolución acuosa de NaOH al 5% (5 mL).

La purificación de los productos de reacción se realizó generalmente por cromatografía flash en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria (*Rocc*, 0,040-0,063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230-240 *mesh*) y mezclas de disolventes (hexano, AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, etc.), en proporciones adecuadas como fase móvil

Para la medida del exceso enantiomérico y de la relación diastereomérica se empleó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) de forma analítica. Se empleó el cromatógrafo *Waters 600 E* equipado con detector UV de haz de diodos (DAD) y monocromador. La columna de fase estacionaria quiral empleada fue de la marca *Daicel Chiralpak ID* de 25 cm de longitud. Para la fase móvil se usaron disolventes (hexano, *i*PrOH) de pureza válida para HPLC. Las muestras se prepararon disolviendo 2,0 mg de compuesto en 2 mL de *i*PrOH y se filtraron previamente a la inyección con filtros de 0,20 μ m de poro.

5.1.1.4. Espectrometría de Masa de Alta Resolución (HRMS)

Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un espectrómetro de masas *Agilent serie 1100 LC/MSD* (modelo *SL*) mediante ionización por electrospray (*ESI*), con trampa de iones y detector de tiempo de vuelo (TOF). Los análisis se llevaron a cabo por la unidad general de análisis de la U.P.V.

5.1.1.5. Polarimetría, puntos de fusión y pesada.

Los valores de rotación óptica fueron medidos con un polarímetro *Jasco P- 200* y se expresan como valores específicos $[\alpha]$ (longitud de onda empleada: línea D del Na), con indicación del disolvente y la concentración utilizados (g/100 mL).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato *Büchi SMP-20* y no están corregidos.

Las muestras se pesaron en balanzas de precisión (4 decimales con 1 mg de incertidumbre).

5.1.2. Materiales

5.1.2.1. Reactivos químicos y disolventes

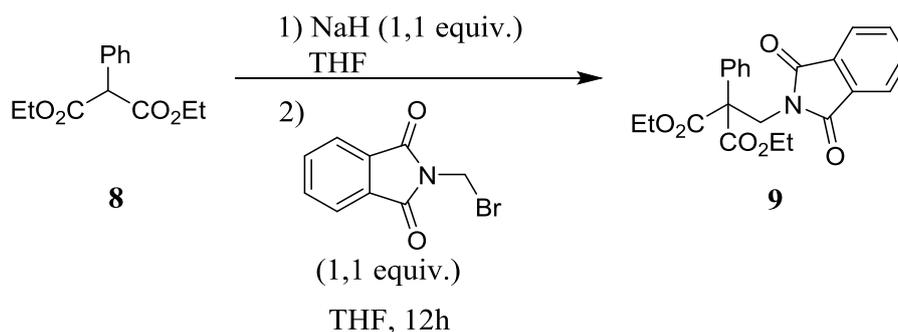
Los reactivos químicos de partida y disolventes se adquirieron de las siguientes casas comerciales: *Alfa Aesar*, *Acros Organics*, *Sigma-Aldrich*, *Scharlau*, *Panreac*, *TCl*, etc. y fueron utilizados sin previa purificación salvo que se indique lo contrario. Los reactivos se almacenaron según las especificaciones de la casa comercial.

5.2. Procedimientos

5.2.1 Síntesis de los pronucleófilos

5.2.1.1. Síntesis del β^2 -aminoácido **7**

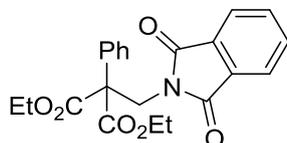
Primera etapa:



Sobre una suspensión de NaH (1.1 equiv., 12.5 mmol, 0.5 g) en THF enfriada a 0°C se añadieron sucesivamente fenilmalonato **8** (1 equiv., 11.5 mmol, 2.72 g) y una disolución de N-(Bromometil)ftalimida (1.1 equiv., 12.5 mmol, 3 g) en THF y se dejó agitando durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo, se añadió NH₄Cl (sat.) (100 mL) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con Et₂O

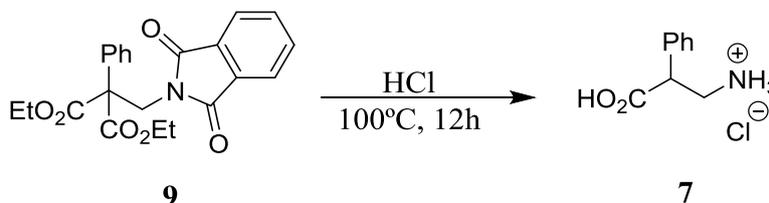
(3x40 mL), se separó la fase orgánica, se lavó con H₂O (100 mL) y NaCl saturado (100 mL), se decantó y se secó sobre HgSO₄.

((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-fenilmalonato de dietilo



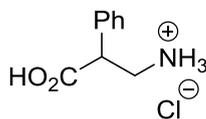
Sólido blanco. Rendimiento: 2.70 g, 6.8 mmol, 60%. P.f.: 103-105°C. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.329 (t, 6H), 4.270 – 4.459 (m, 4H), 4.618 (s, 2H), 7.209-7.777 (m, 9H).

Segunda etapa:



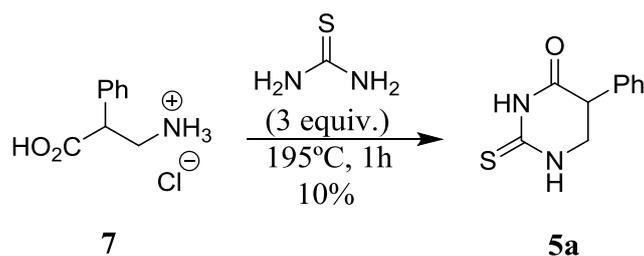
Una suspensión del compuesto **9** (6.8 mmol, 2.70 g,) en HCl 8M (220 mL) se dejó a reflujo durante 12 horas. La disolución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con CH₂Cl₂. La fase orgánica se eliminó y la fase acuosa se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El sólido blanco resultante se utilizó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

Cloruro de 2-carboxi-2-feniletan-1-amonio



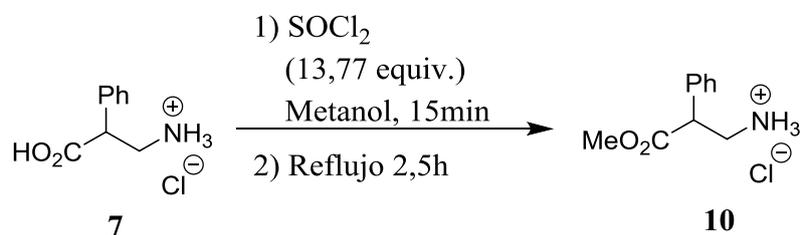
Sólido blanco. Rendimiento: 1.14 g, 5.65 mmol, 83%, P.f: 218-220°C. ¹HRMN (D₂O) δ: 3.324 (dd, 1H); 3.558 (dd, 1H); 4.027 (t, 1H); 7.283- 7.459 (m, 5H). ¹³CRMN (D₂O) δ: 41.09, 48.48, 128.26, 128.85, 129.58, 134.27, 174.56. IR (cm⁻¹): 2895.70, 2726.93, 2613.54, 2543.79. UPLC-DAD-QTOF: C₉H₁₂NO₂ [M+H]⁺ calcd.: 166.0868, encontrado: 166.0869, t_R= 0,60min.

5.2.1.2. Síntesis de la tiohidantoína **5a**



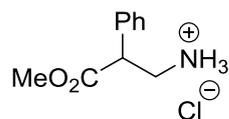
Una mezcla del β^2 -aminoácido **7** (1 g, 5.58 mmol) y tiourea (3 equiv., 16.78 mmol, 1.27 g) se calentó a 195°C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, la mezcla fundida de reacción se enfrió a temperatura ambiente y sobre ella se añadió AcOEt (25 mL) y H₂O (25 mL). La fase acuosa se lavó 3 veces con AcOEt (3x25 mL). La fase orgánica se secó sobre HgSO₄ y el disolvente fue evaporado a presión reducida, obteniéndose el producto **5a** que fue purificado por cromatografía en columna de sílica gel AcOEt:Hexano (1:1).

5.2.1.3. Síntesis del aminoéster



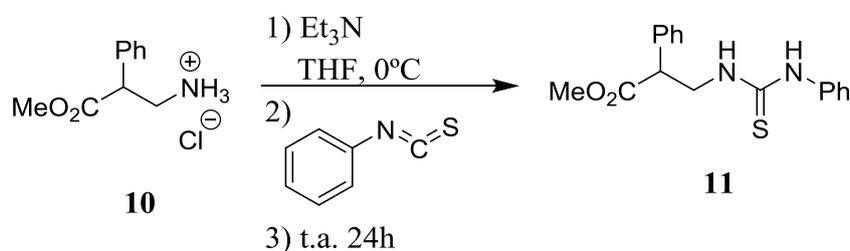
Sobre una suspensión aminoácido **7** (3.1 mmol, 0.62 g) en metanol seco (4 mL) se añadió SOCl₂ (13 equiv., 42.6 mmol, 5.1 g) durante 15 mins. La mezcla se dejó a reflujo durante 2 horas y media y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó en una mezcla con metanol/éter para conseguir el compuesto final con un rendimiento del 97%.

Cloruro de 3-metoxi-3-oxo-2-fenilpropan-1-amonio



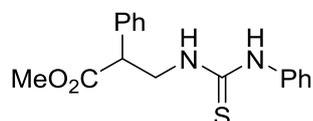
Sólido blanco. Rendimiento: 0.65 g, 3 mmol, 97%, P.f: 192-194°C. ¹HRMN (MeOD) δ: 3.252 (dd, 1H); 3.612 (dd, 1H); 3.743 (s, 3H); 4.020 (q, 1H); 7.30-7.462 (m, 5H). ¹³CRMN (MeOD) δ: 42.61, 53.15, 129.090, 129.603, 130.408, 136.25, 173.20. IR (cm⁻¹): 3752.82, 3647.23, 3433.86, 3023.65, 3003.62, 2949.99, 2841.87. UPLC-DAD-QTOF: C₁₀H₁₄NO₂ [M+H]⁺ calcd.: 180.1025, encontrado: 180.1033.

5.2.1.4. Síntesis de la tihindantoína no cíclica 11



Sobre una solución del éster **10** (1 equiv., 3 mmol, 0.65 g) y Et₃N (1 equiv., 10.76 mmol, 1.5 mL) en THF enfriada a 0°C y bajo atmósfera de Argón, se añadió gota a gota fenilisocianato (1 equiv., 3 mmol, 0.4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24h y transcurrido ese tiempo se purificó por cromatografía en columna (eluyente AcOEt/Hex 1:3)

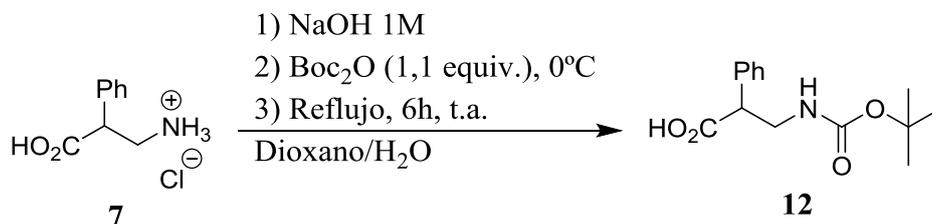
2-fenil-3-(3-feniltioureido)propanoato de metilo



Sólido blanco. Rendimiento: 0,717 g, 2,28 mmol, 76%, P.f: 127-129°C. ¹HRMN (CDCl₃) δ: 3.686 (s, 3H); 3.962-4.192 (m, 2H); 4.330 (q, 1H); 6,402 (s, 1H); 7.030 (d, 2H); 7.261-7.439 (m, 8H); 7.622 (s, 1H). ¹³CRMN (CDCl₃) δ: 47.41, 50.13, 52.32, 124.88, 127.7, 127.88, 128.06, 129.05, 130.05, 131.19, 136.18, 173.43, 180.37. IR (cm⁻¹): 3353.90, 3166.13. UPLC-DAD-QTOF: C₂₀H₂₄NO₃S [M+H]⁺ calcd.: 315.1167, encontrado 315.1176.

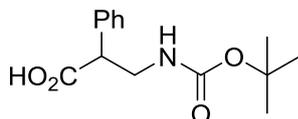
5.2.1.5. Síntesis del aminotioéster

Primera etapa:



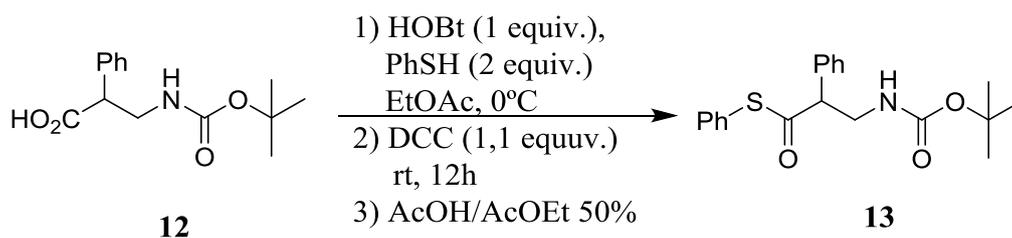
Sobre una disolución del aminoácido **7** (1 equiv., 8.6 mmol, 1.74 g) en 1,4-dioxano (35 mL) y agua (20 mL) se le añadió NaOH 1M (20 mL). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se le adicionó lentamente Boc₂O (1.1 equiv., 9.5 mmol, 2.1 g). Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se dejó agitando durante 6 horas a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt. La solución resultante se enfrió a 0-5°C y se acidificó a pH 2-3 con KHSO₄ 1M. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x20 mL). Por último se combinaron las fases orgánicas, se secaron con MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se utilizó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

Ácido-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanoico



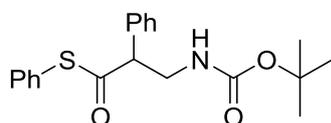
Sólido blanco. Rendimiento: 2 g, 7.5 mmol, 87%, P.f: 140-142°C. ¹HRMN (DMSO) δ: 1.338 (s, 9H); 3.166-3.298 (q, 1H); 3.384-3.523 (m, 1H); 3.714-3.815 (t, 1H); 6.856 (s, 1H); 7.182-7.398 (m, 5H); 12.464 (s, 1H). ¹³CRMN (DMSO) δ: 28.183, 42.960, 50.788, 77.704, 127.184, 128.022, 128.485, 137.435, 155.56, 173.54. IR (cm⁻¹): 3379.94, 2971.15, 1708.82. UPLC-DAD-QTOF: C₁₄H₁₉NO₄Na [M+H]⁺ calcd.: 288.1212, encontrado: 288.1225.

Segunda etapa:



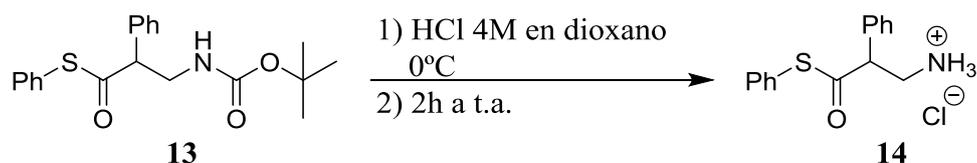
Sobre una disolución de Boc-aminoácido **12** (1 equiv., 7.2 mmol, 1.90 g) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1 equiv., 7.16 mmol, 1.1 g) en AcOEt (70 mL), en atmósfera de argón y a 0°C, se le añadió el correspondiente tiol (2 equiv., 14.3 mmol, 1.5 mL). Después de 5 minutos, se añadió a porciones 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1.1 equiv., 7.9 mmol, 1.63 g) y se dejó agitando toda la noche. Transcurrido ese tiempo, se añadió sobre la mezcla de reacción una disolución de ácido acético en acetato de etilo al 50% (3 mL). El sólido obtenido, se filtró a través de un lecho de celita y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un residuo que fue purificado por cromatografía en columna (eluyente AcOEt/Hex 1:20)

S-fenil-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-fenilpropanoato



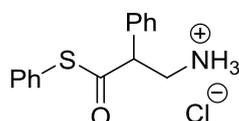
Sólido blanco. Rendimiento: 1,216 g, 3,40 mmol, 48%, P.f: 90-92°C. ¹HRMN (CDCl₃) δ: 1.461 (s, 9H); 3.487-3.619 (q, 1H); 3.644-3.769 (sp, 1H); 4.279 (t, 1H); 4.851 (s, 1H); 7.299-7.461 (m, 9H). ¹³CRMN (CDCl₃) δ: 28.99, 44.20, 60.10, 80.15, 128.69, 129.05, 129.65, 129.81, 130.12, 135.05, 136.38, 156.37, 198.83. IR (cm⁻¹): 3391.83, 2971,98, 1694.40. UPLC-DAD-QTOF: C₂₀H₂₄NO₃S [M+H]⁺ calcd.: 358.1477, encontrado 358.1478.

Tercera etapa:



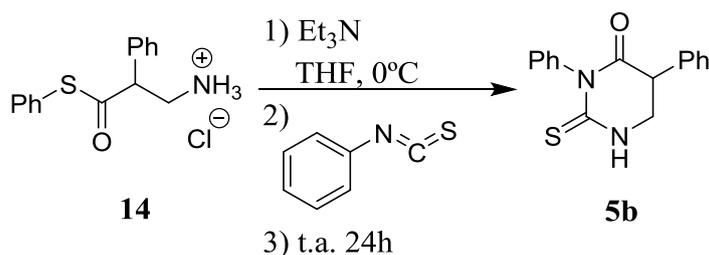
Sobre una suspensión del Boc-aminotioéster **13** (2.77 mmol, 0.99 g) a 0°C, se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (7 mL). Completada la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el sólido blanco obtenido fue triturado con Et₂O.

Cloruro de 3-oxo-2-fenil-3-(tiofenil)propan-1-amonio



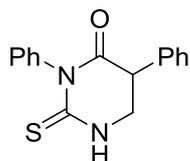
Sólido Blanco. Rendimiento: 0,698 g, 2,376 mmol, 86%, P.f.: ¹HRMN (Acetona) δ : 2,282 (m, 1H); 2,564 (t, 1H); 3,972 (dd, 1H); 4,434 (dd, 1H); 5,251 (t, 1H); 7,373-7.549 (m, 9H). ¹³CRMN (MeOD) δ : 44.91 60.41, 70.68, 130.75, 132.39, 132.69, 132.96, 133.25, 133.43, 138.27, 200.60. IR (cm⁻¹): 2108.05, 1688.26, 1483.52.

5.2.1.6. Síntesis de la tiohidantoína 5b



Sobre una solución del aminotioéster **14** (1 equiv., 0.9 mmol, 0.25 g) y Et₃N (3.3 equiv., 3 mmol, 0.4 mL) en THF enfriada a 0°C y bajo atmósfera de Argón, se añadió gota a gota fenilisocianato (1 equiv., 0.90 mmol, 0.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y transcurrido ese tiempo se purificó por cromatografía en columna (eluyente AcOEt/Hex desde 1:3 hasta 1:1).

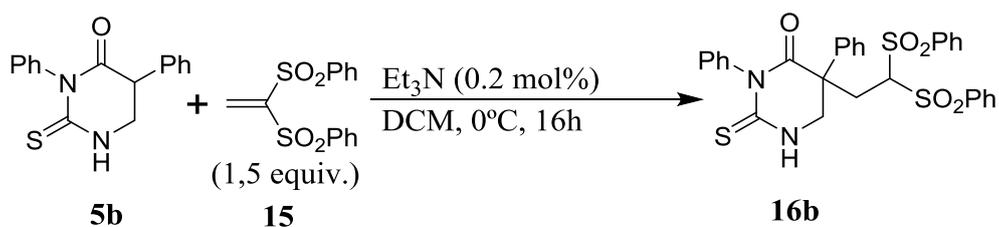
3,5-difenil-2-tioxotetrahidropirimidin-4(1H)-ona



Sólido Blanco. Rendimiento: 0.166 g, 0.59 mmol, 68%. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) δ : 3.744-3.853 (m, 1H); 3.878-3.982 (dq, 1H); 4.160 (q, 1H); 7.179-7.531 (m, 10H).

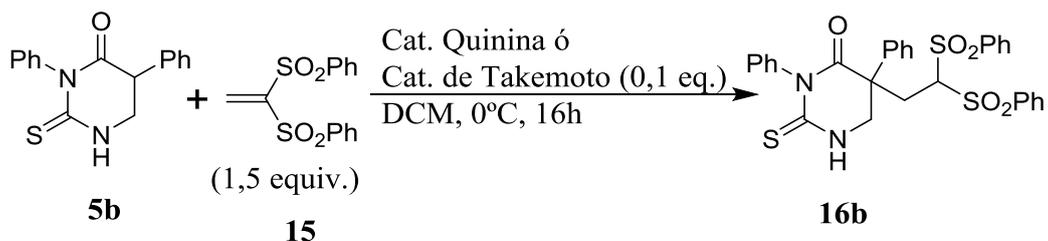
5.2.3. Adiciones de Michael catalizadas entre la 3,5-difenil-2-tioxotetrahidropirimidin-4(1H)-ona **5b** y el vinil bis(sulfona) **15**.

Reacción racémica:



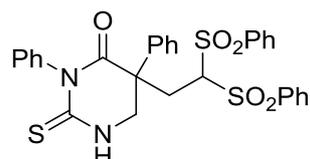
Sobre una solución de la pirimidina **5b** (1 equiv., 0.1 mmol, 40 mg) en CH_2Cl_2 (1 mL) enfriada a 0°C se añadieron en este orden la vinil bis(sulfona) **15** (1.5 equiv., 0.15 mmol, 50 mg) y Et_3N (0.2 equiv., 0,02 mmol, 3 μL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y transcurrido ese tiempo se purificó por cromatografía en columna (eluyente AcOEt/Hex 1:3)

Reacción asimétrica:

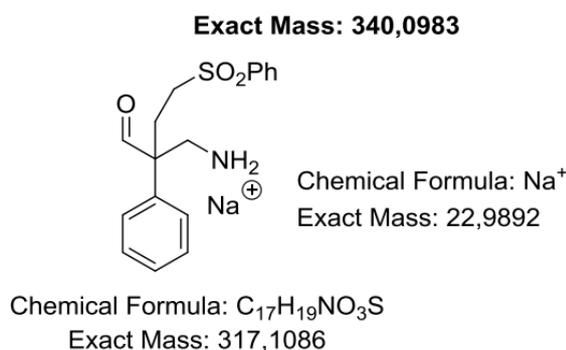
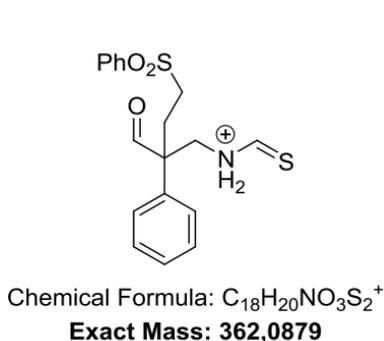


Sobre una solución de la pirimidina **5b** (1 equiv., 0.1 mmol, 40 mg) en CH₂Cl₂ (1 mL) enfriada a 0°C se añadieron en este orden la vinil bis(sulfona) **15** (1.5 equiv., 0.15 mmol, 50 mg) y el catalizador correspondiente (0.1 equiv., 0.01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y transcurrido ese tiempo se purificó por cromatografía en columna (eluyente AcOEt/Hex 1:3)

5-(2,2-bis(fenilsulfonil)etil)-3,5-difenil-2-tioxotetrahidropirimidin-4(1H)-ona

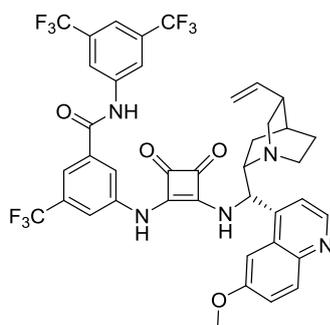


Sólido blanco. P.f: 97-99°C. ¹HRMN (CDCl₃) δ: 4.140-4.239 (m, 1H); 4.322-4.485 (m, 3H); 4,890 (dd, 1H); 5,994 (q, 1H); 7.140-8,022 (m, 20H). ¹³CRMN (CDCl₃) δ: 47.68, 53.19, 55.93, 128.69, 128.96, 129.19, 129.74, 129.90, 130.00, 130.28, 130.43, 134.52, 135.56, 135.66, 138.49, 139.21, 140.04, 168.67, 182.38. IR (cm⁻¹): 1713.69. UPLC-DAD-QTOF: C₃₀H₂₆N₂O₅S₃. Fragmentaciones mayoritarias encontradas: 363.0331 y 339.0674. Podrían deberse a las siguientes fragmentaciones:



5.2.4. Datos del catalizador C1

N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(((S)-6-metoxiquinolin-4-il)((1S,2S,4S,5R)-5-vinilquinuclidin-2-il)metil)amino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-5-(trifluorometil)benzamida



$^1\text{HRMN}$ (DMSO) δ : 0.68 (s, 1H); 1.403-1.676 (m, 4H); 2,278 (m, 1H); 2,588-2,791 (m, 2H); 3.098-3.231 (m, 3H); 3.966 (s, 3H); 4.882-5.099 (m, 2H); 5.905-6.116 (m, 2H); 7.463 (dd, 1H); 7.672 (d, 1H); 7.778 (s, 1H); 7.861 (s, 1H); 7.939-8.014 (m, 3H); 8.160 (s, 1H); 8.281 (s, 1H); 8.472 (d, 2H); 8.812 (d, 1H); 10.209 (s, 1H); 10.941 (s, 1H).

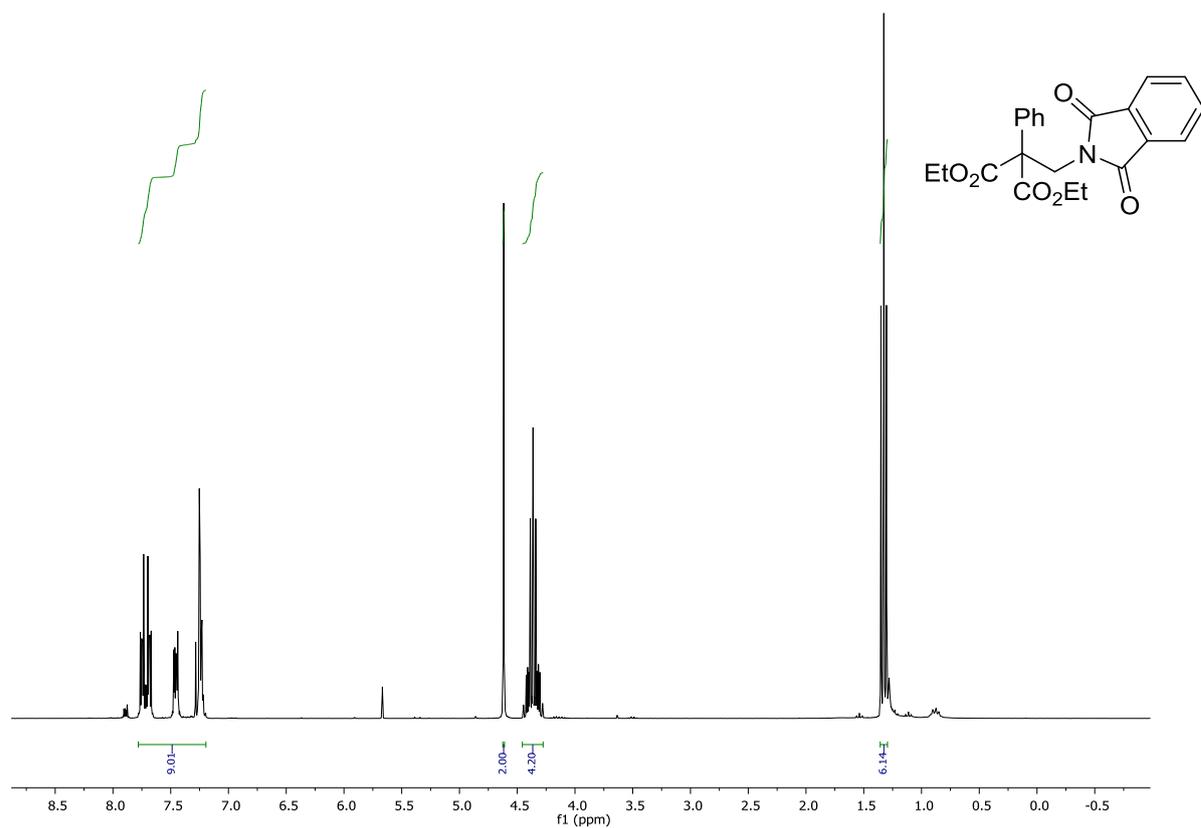
Capítulo 6: Espectros de RMN

6. Espectros de RMN

6.1. Pronucleófilos

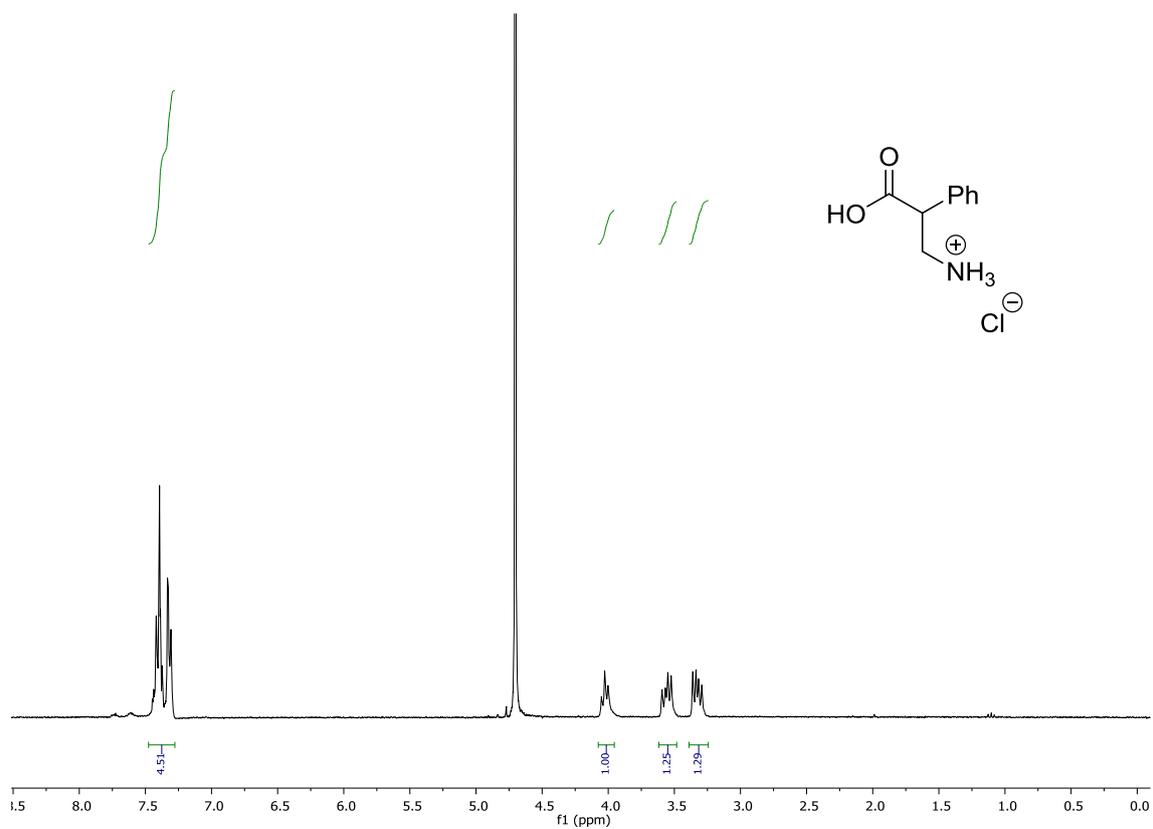
((1,3-dioxoisindolin-2-il)metil)-2-fenilmalonato de dietilo

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3):

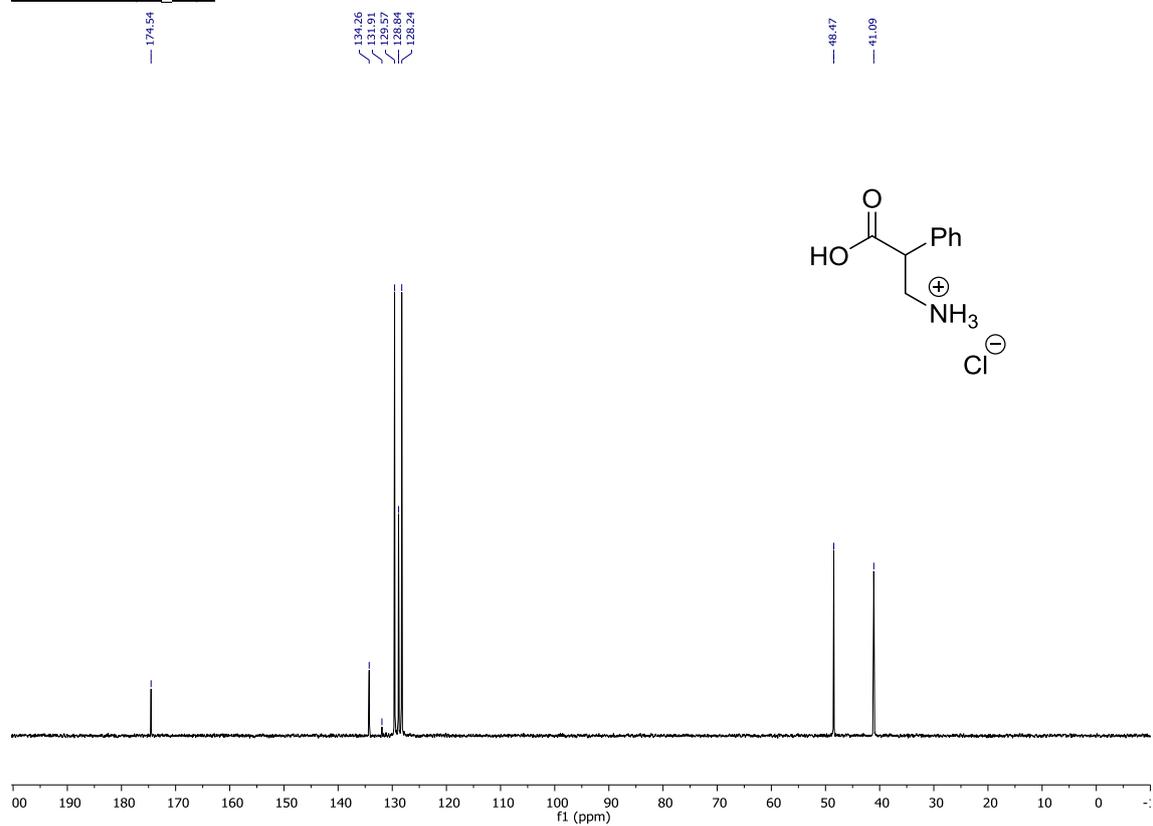


Cloruro de 2-carboxi-2-feniletan-1-amonio

¹HRMN (D₂O):

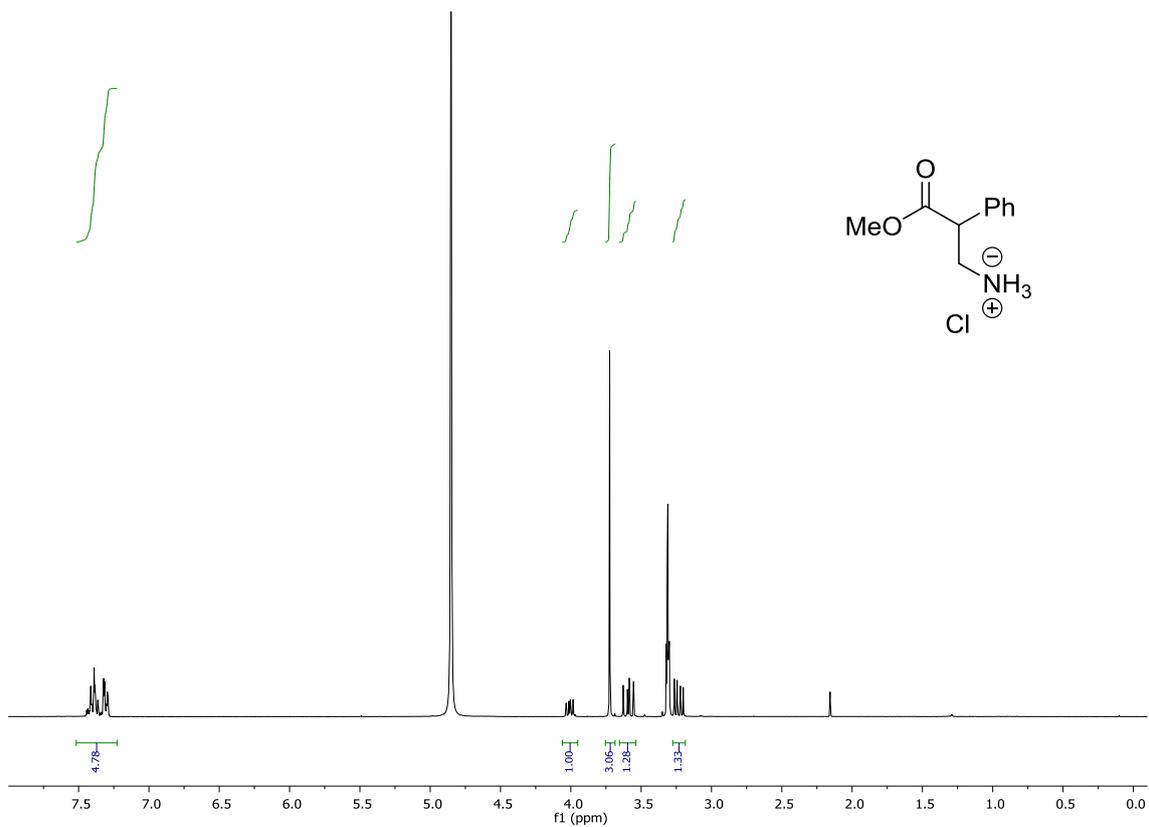


¹³CRMN(D₂O):

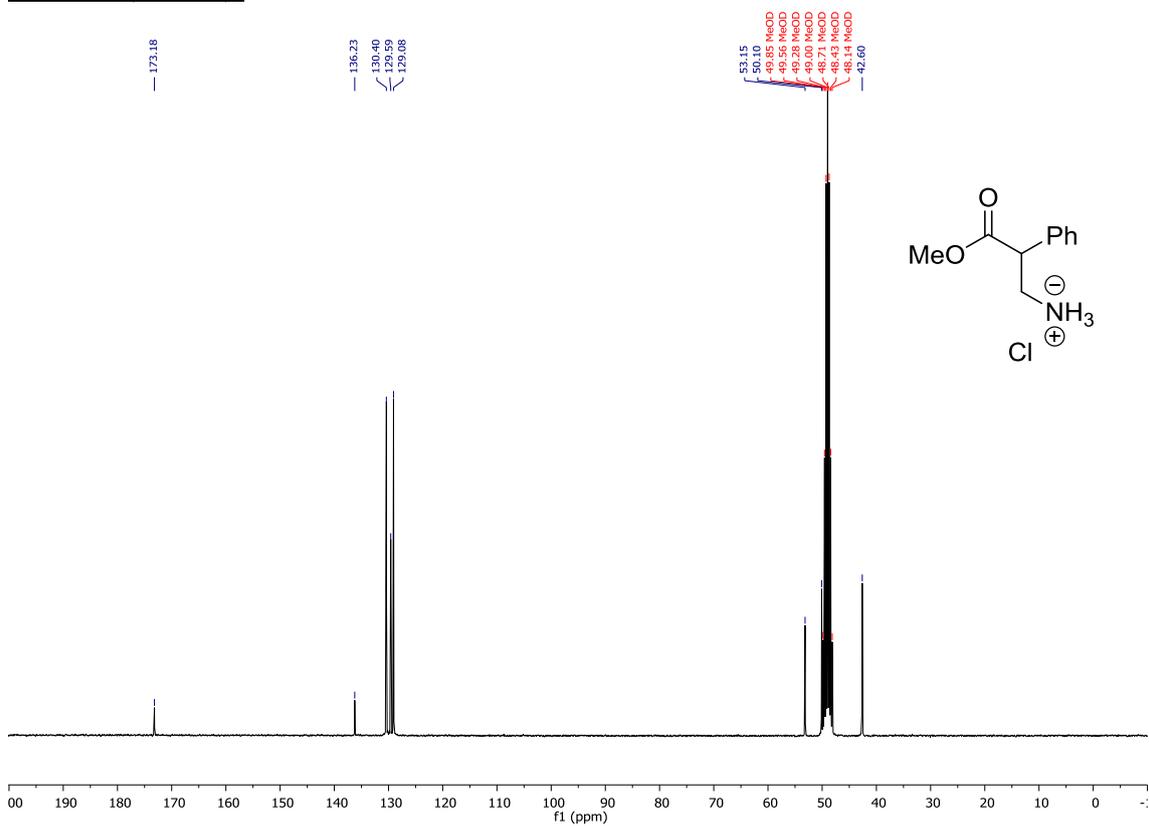


Cloruro de 3-metoxi-3-oxo-2-fenilpropan-1-amonio

¹HRMN (MeOD):

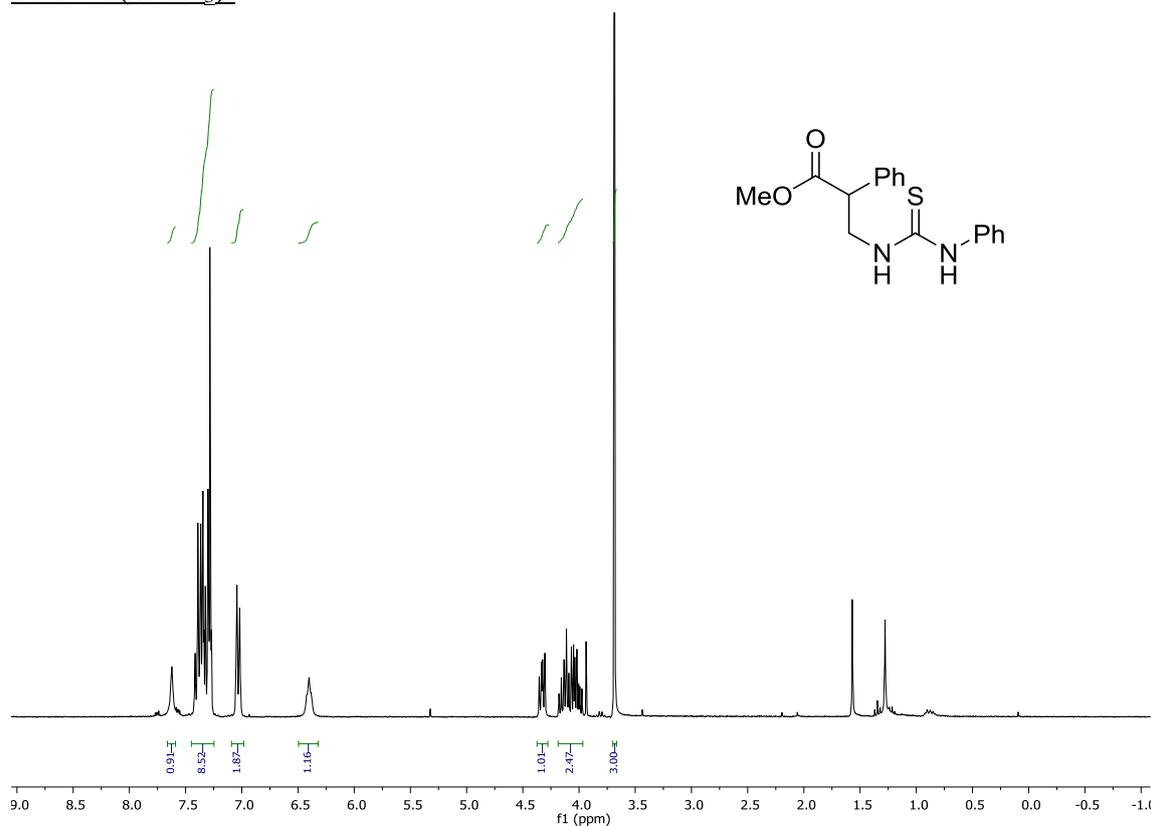


¹³CRMN(MeOD):

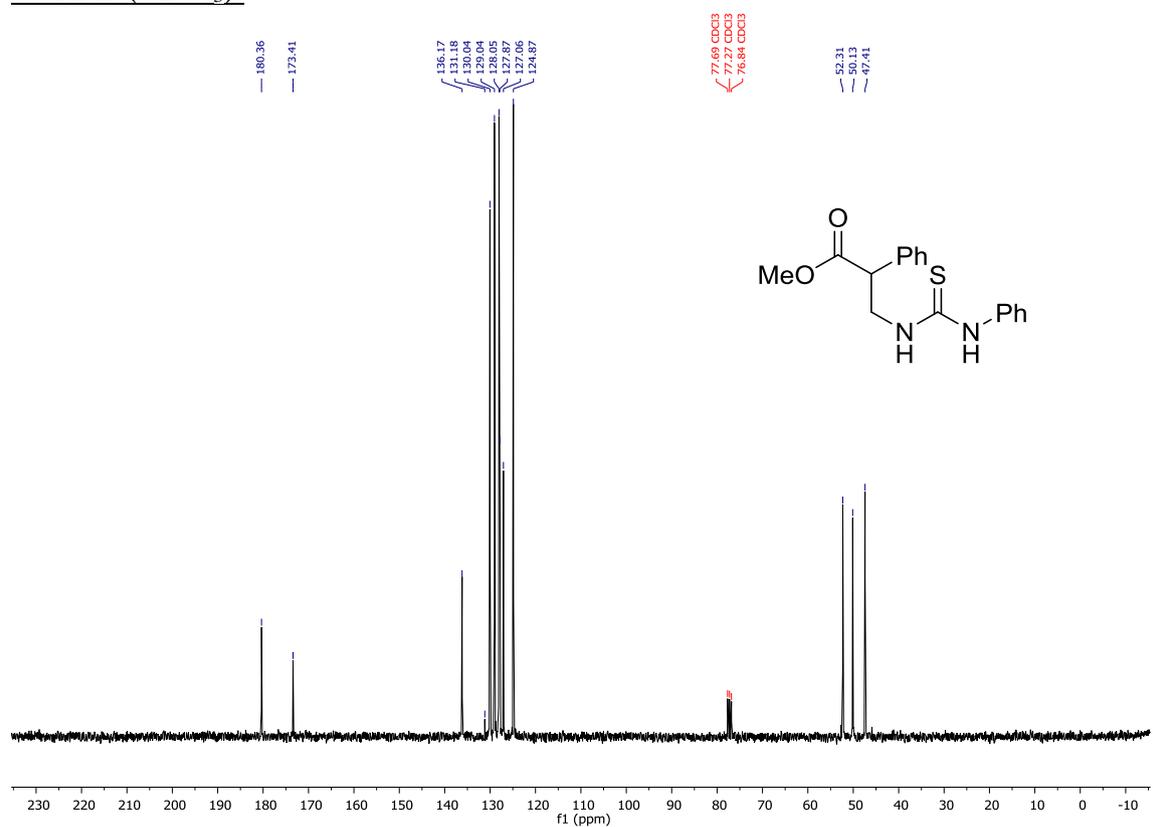


2-fenil-3-(3-feniltioureido)propanoato de metilo

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$:

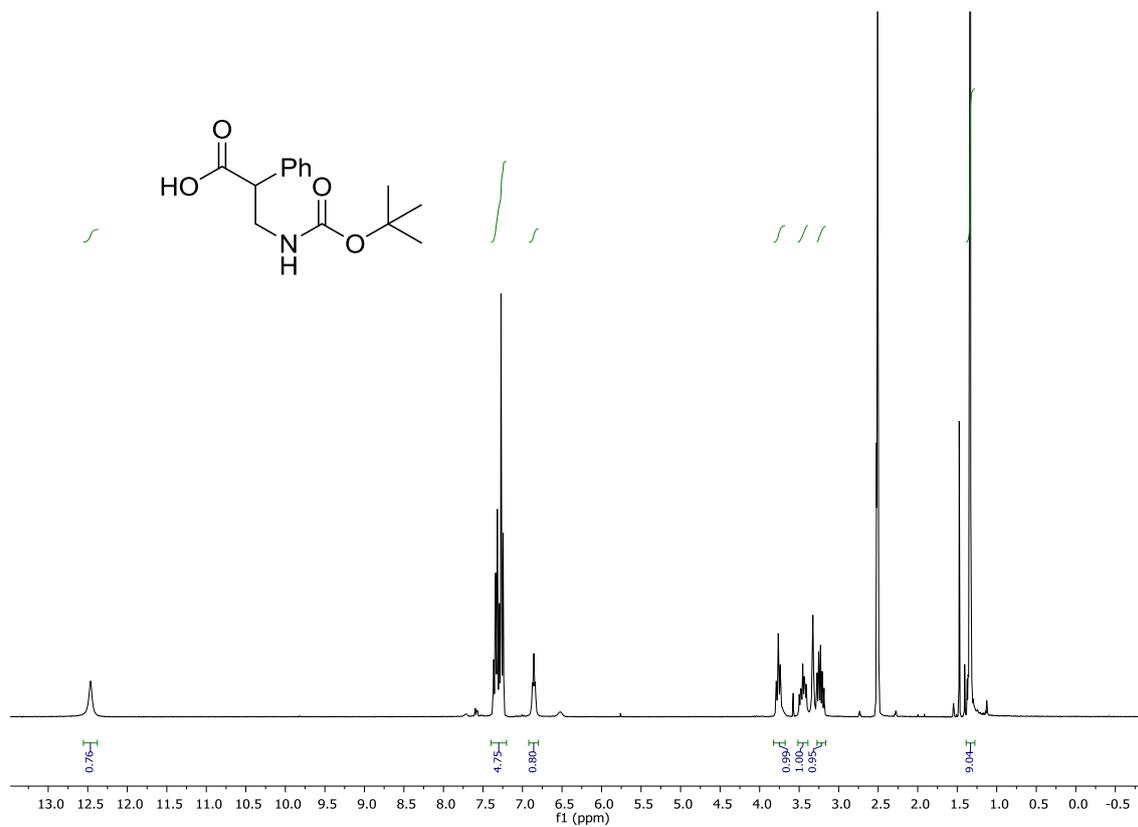


$^{13}\text{CRMN}(\text{CDCl}_3)$:

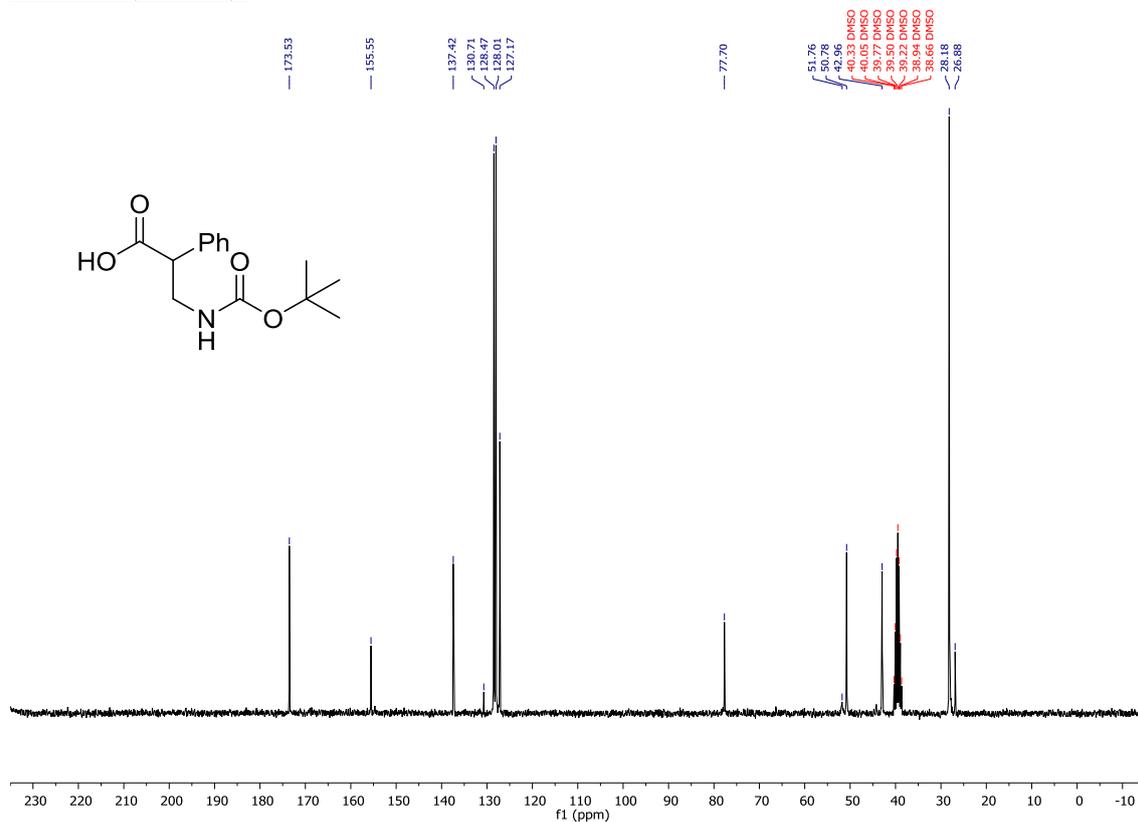


Ácido-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanoico

¹HRMN (DMSO):

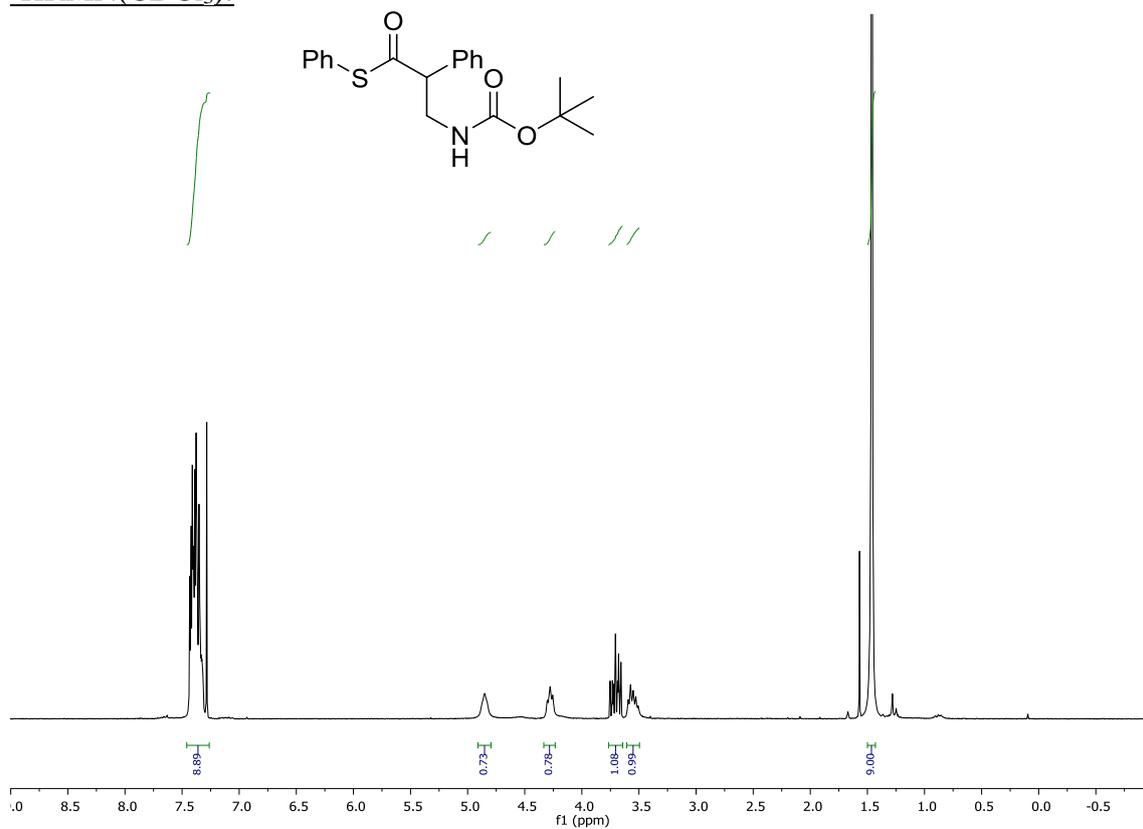


¹³CRMN(DMSO):

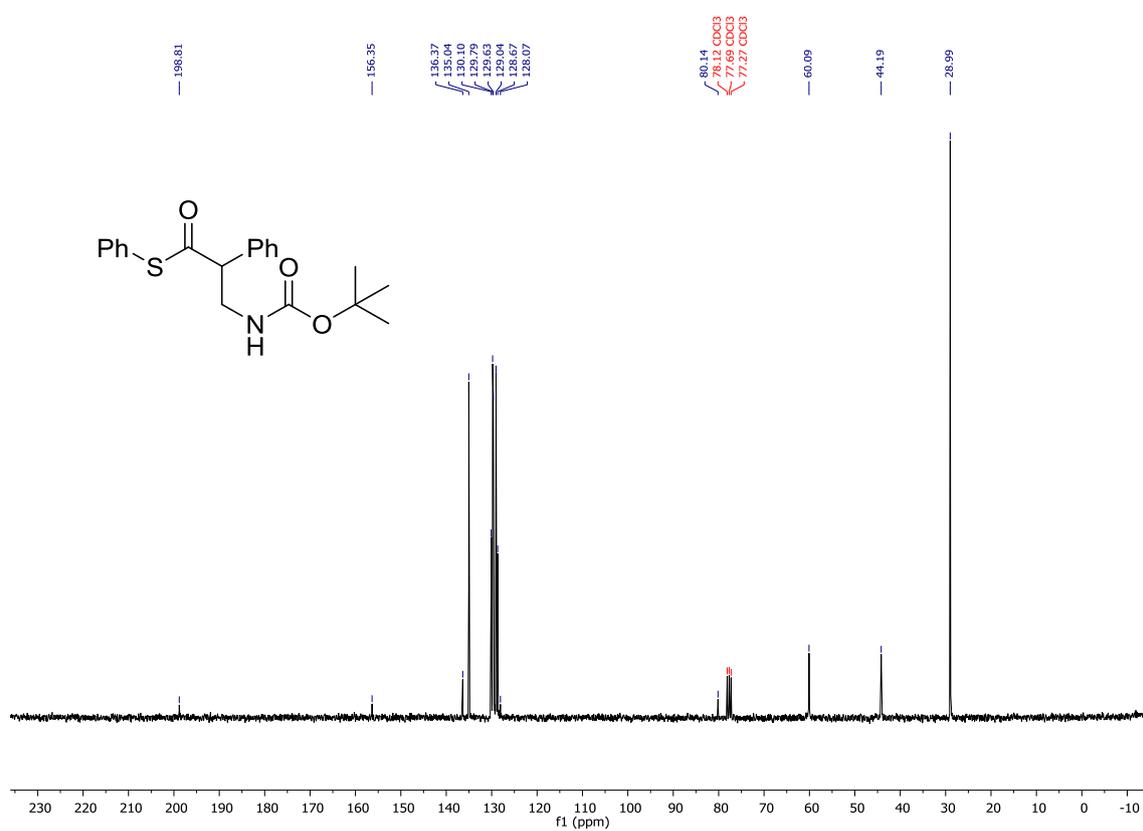


S-fenil-3-((tert-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanoato

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$:

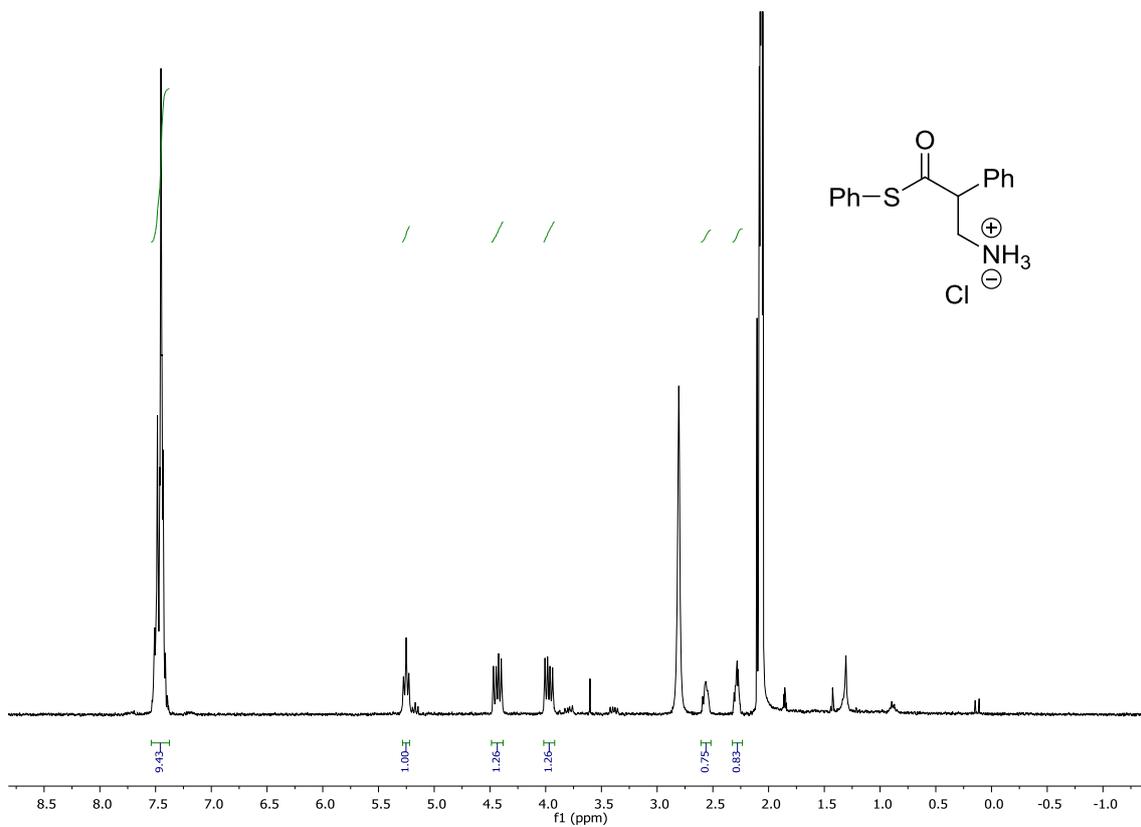


$^{13}\text{CRMN}(\text{CDCl}_3)$:

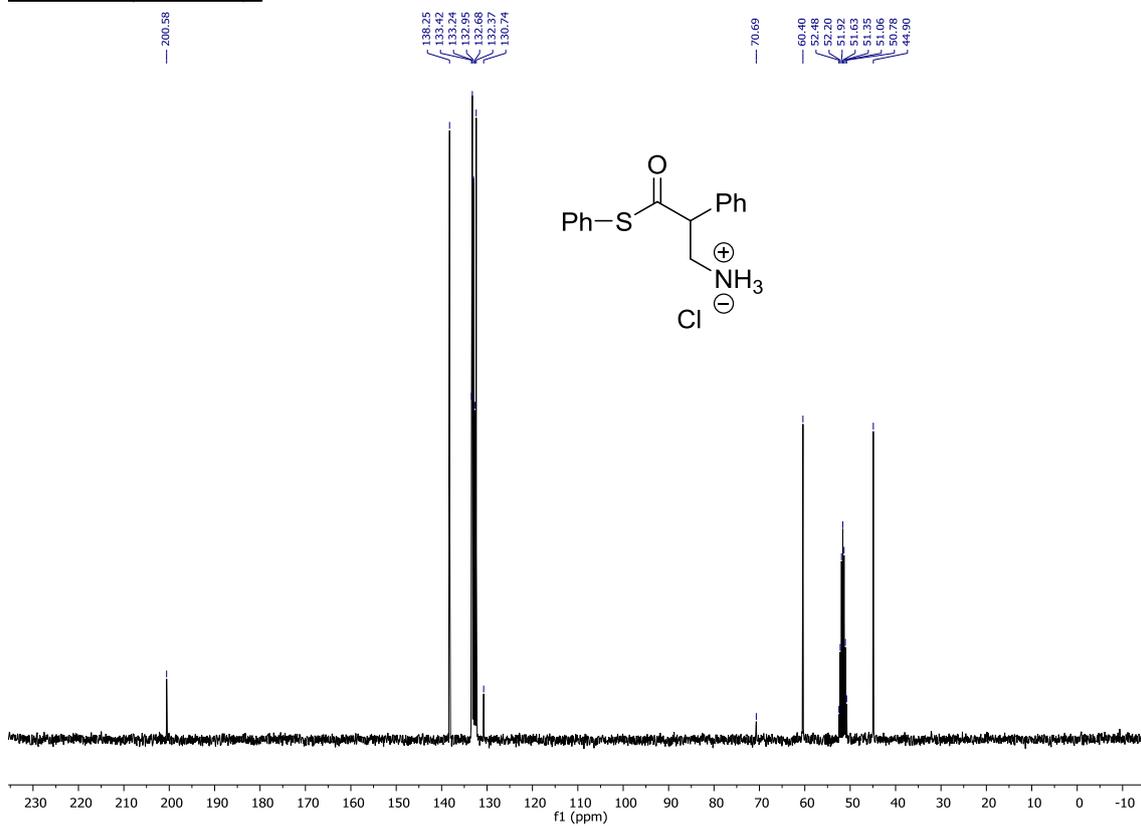


Cloruro de 3-oxo-2-fenil-3-(tiofenil)propan-1-amonio

¹HRMN(Acetona):

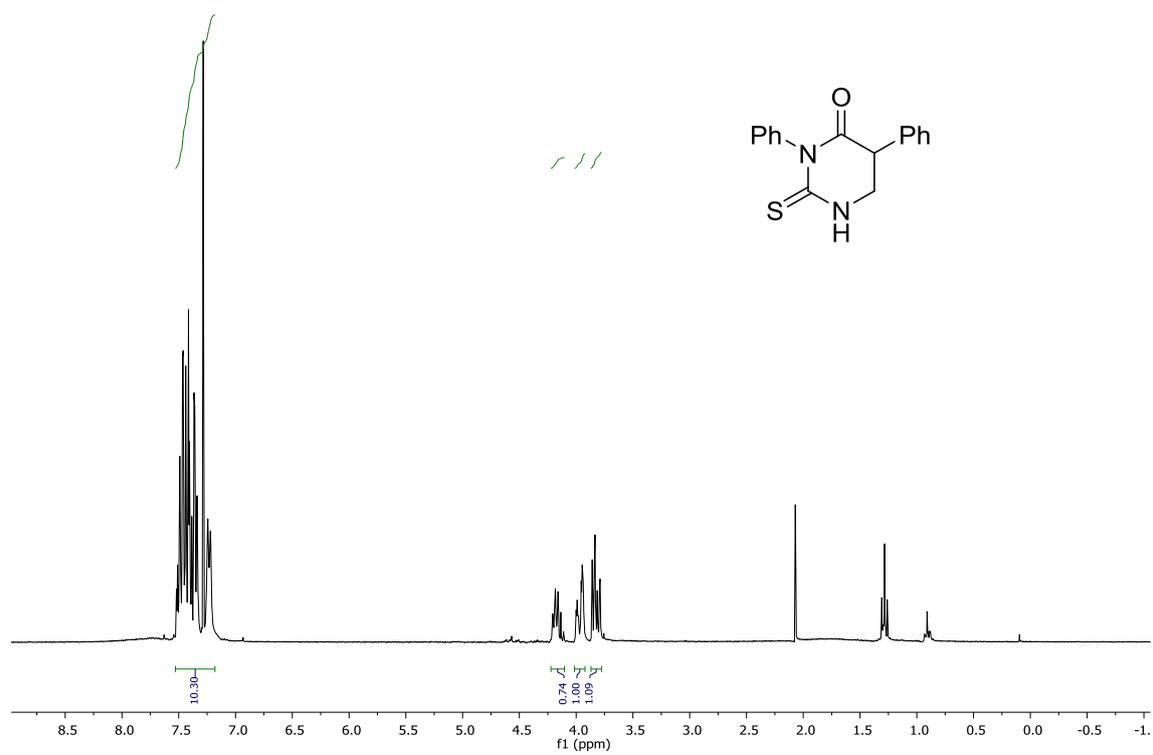


¹³CRMN(Acetona):



3,5-difenil-2-tioxotetrahidropirimidin-4(1H)-ona

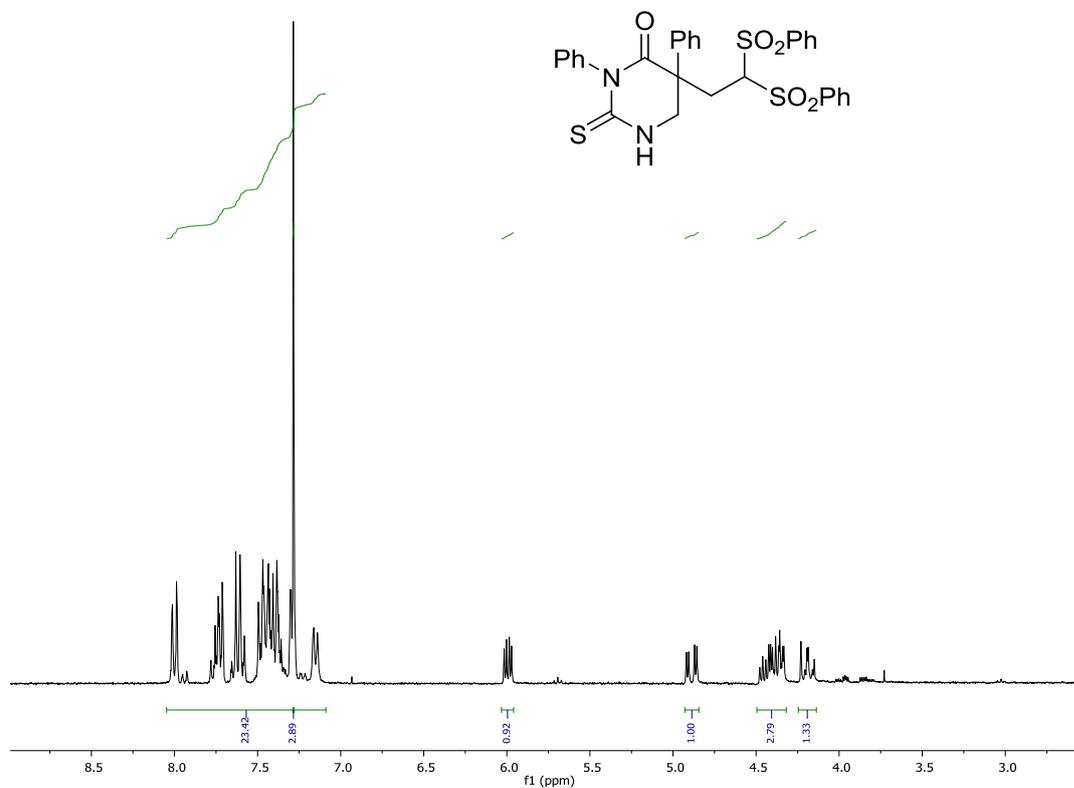
¹HRMN(CDCl₃):



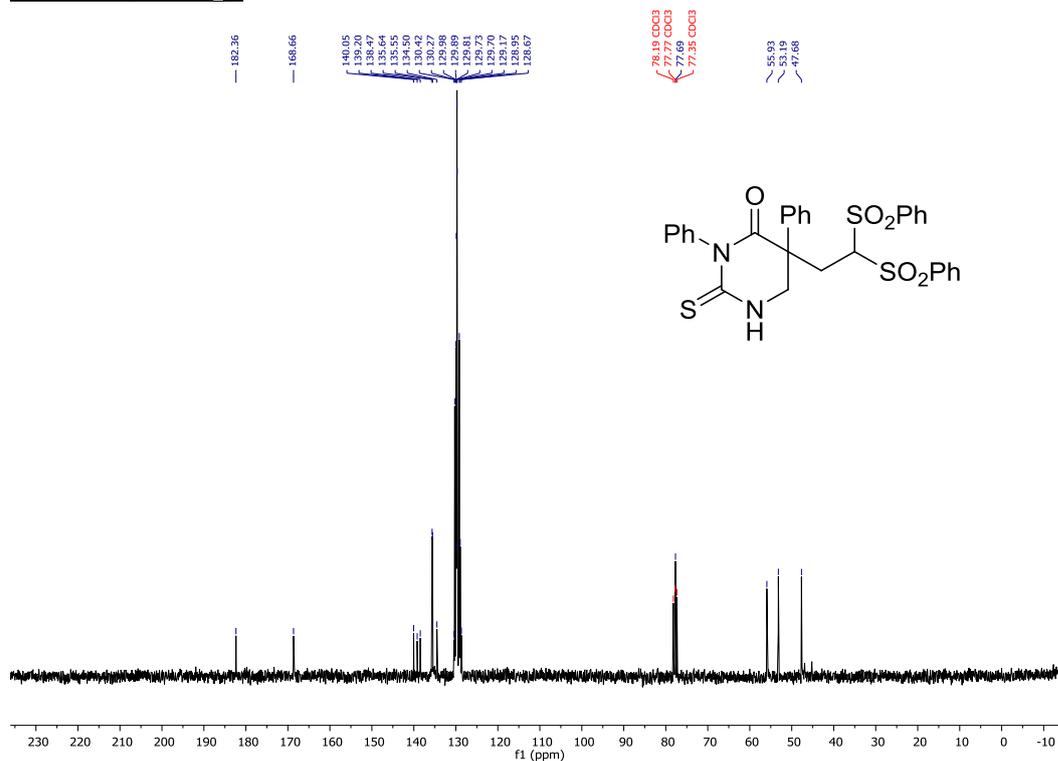
6.2. Adición de Michael de la 3,5-difenil-2-tioxohidropirimidin-4(1H)-ona 5b y la vinil bis(sulfona) 15

5-(2,2-bis(fenilsulfonil)etil)-3,5-difenil-2-tioxotetrahidropirimidin-4(1H)-ona

$^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$:



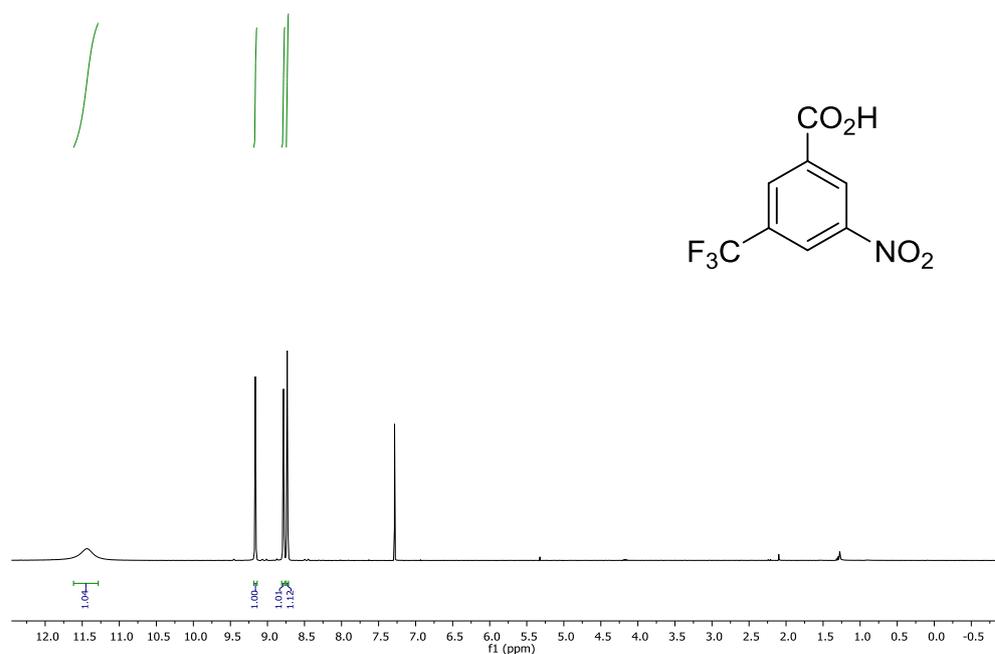
$^{13}\text{CRMN}(\text{CDCl}_3)$:



6.3. Catalizador C1

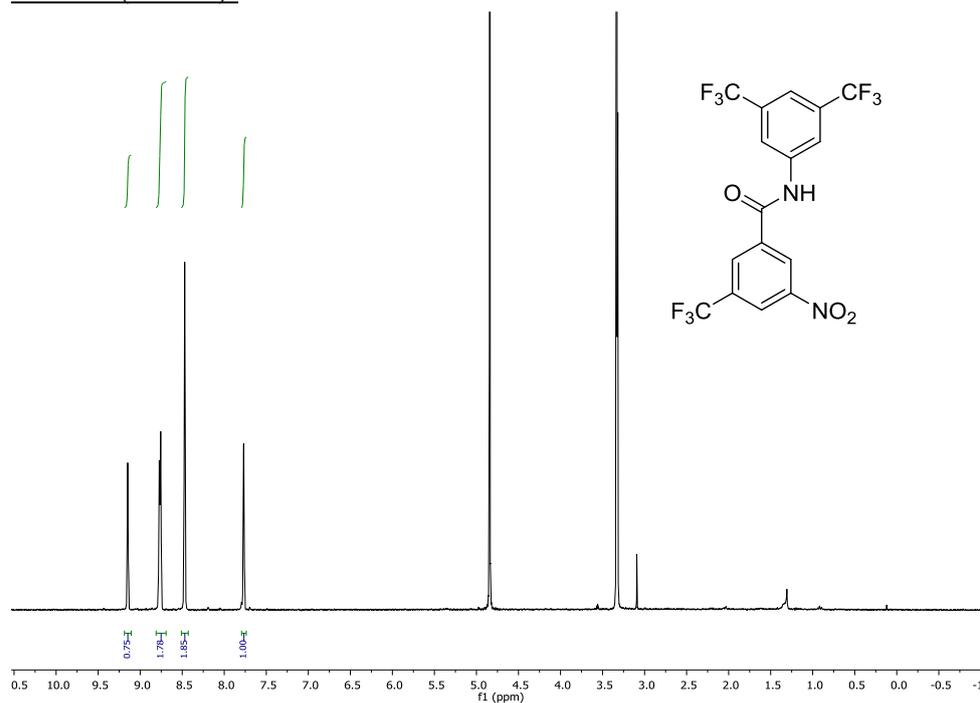
Ácido 3-nitro-5-(trifluorometil) benzoico

¹HRMN(CDCl₃):



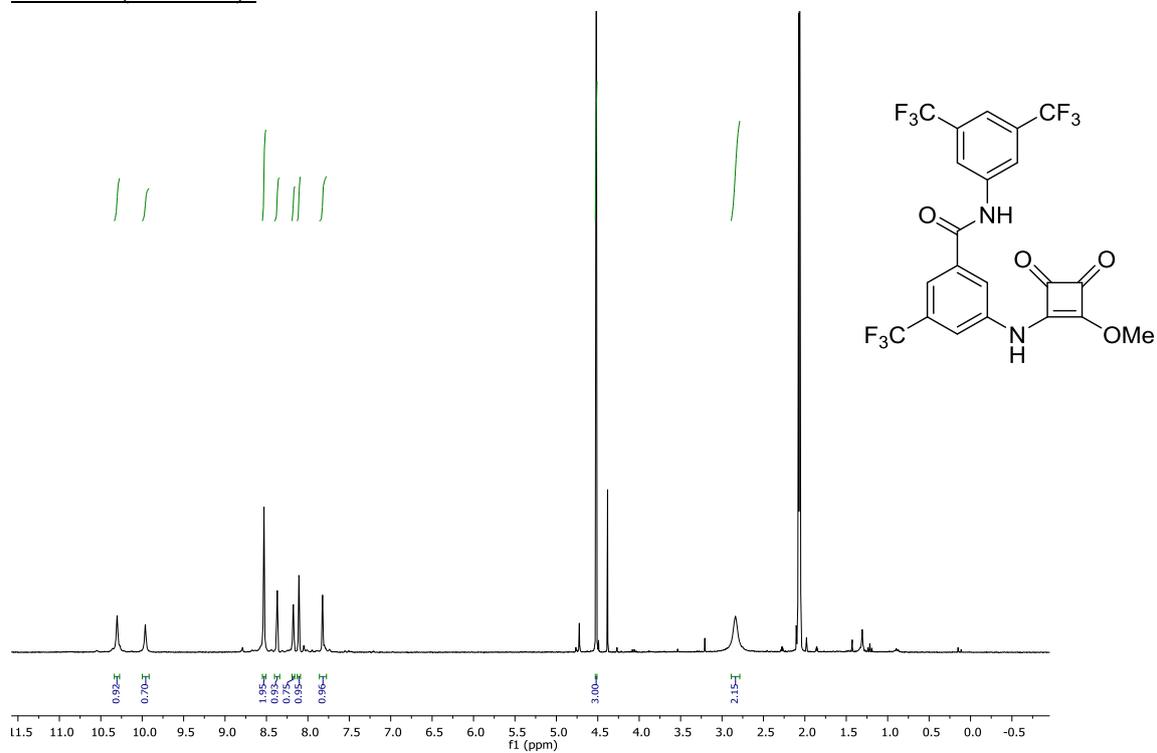
N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-nitro-5-(trifluorometil)benzamid

¹HRMN(MeOD):



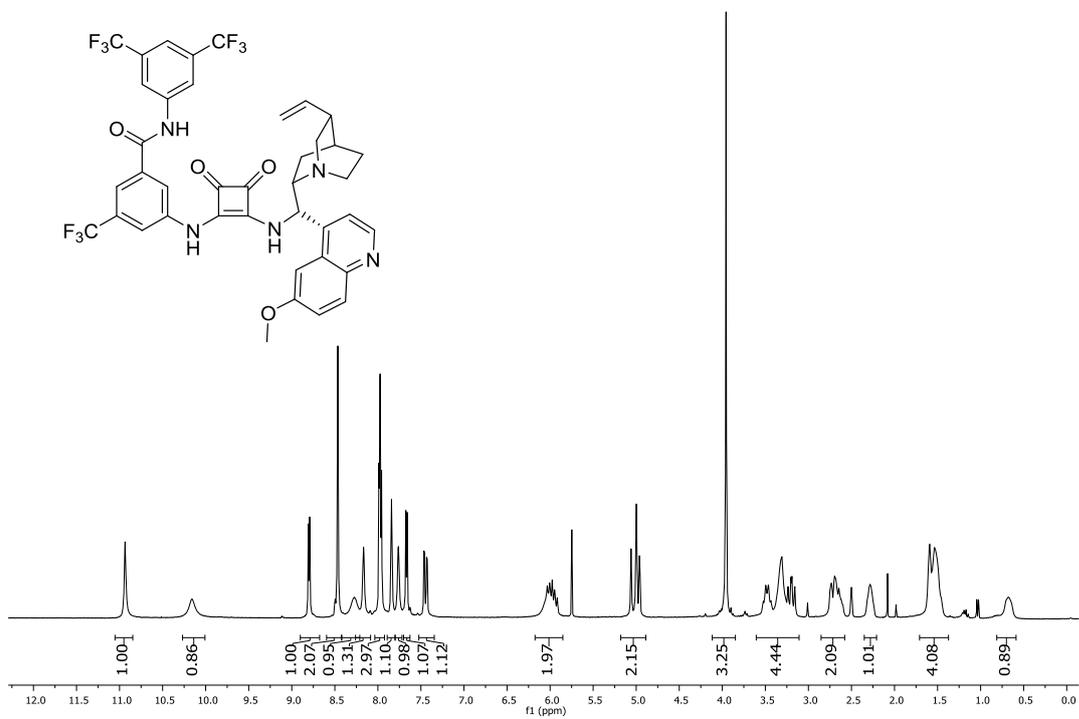
N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)-5-(trifluorometil)benzamida

¹HRMN(Acetona):



Catalizador C1

¹HRMN(DMSO):



¹³CRMN(DMSO):

