



Universidad del País Vasco  
Euskal Herriko Unibertsitatea

KIMIKA FAKULTATEA

FACULTAD DE QUÍMICA

**Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea**  
**Facultad de Ciencias Químicas/Kimika Zientzien Fakultatea**

***Grado en Química***

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Bis(sulfonil)etilenos cíclicos como aceptores efectivos en reacciones  
asimétricas de Michael**

**Autora:** Laura García Azcune

**Director:** Aitor Landa Álvarez

San Sebastián/Donostia, Julio 2022

CAMPUS DE GUIPUZKOA

GIPUZKOAKO KANPUSA

Pº. Manuel de Lardizabal, 3

20018 DONOSTIA-SAN SEBASTIAN

GIPUZKOA

## Abreviaturas y acrónimos

Listado de símbolos, abreviaturas y acrónimos empleados en este trabajo.

*	Quiral / Centro de simetría
Ar	Arilo / Aromático
AB	Ácido de Brønsted
AB*	Ácido de Brønsted quiral
BB	Base de Brønsted
BB*	Base de Brønsted quiral
Bn	Bencilo
Bz	Benzoilo
Cat.	Catalizador
dr	Relación diastereomérica
DMF	N, N-dimetilformamida
E	Electrófilo
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
Equiv.	Equivalente químico
Et	Etilo
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
Et <sub>2</sub> O	Éter de dietilo
AcOEt	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
EWG	Grupo electroatrayente

h	Horas
Hex	Hexano
HOMO	Orbital molecular ocupado de más energía
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
<i>i</i> Bu	Isobutilo
<i>i</i> Pr	Isopropilo
<i>i</i> PrOH	Isopropanol
LUMO	Orbital molecular no ocupado de más baja energía
Me	Metilo
MeOH	Metanol
min	Minutos
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenilo
Py	Piridina
R	Radical (grupo)
Rac.	Racémico
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMSCl	Trimetilclorosilano

## Resumen

El trabajo de fin de grado aquí presentado se ha realizado en el departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Química de San Sebastián bajo la supervisión del Dr. Aitor Landa Álvarez. En este trabajo se estudia el alcance de las reacciones asimétricas de Michael entre las  $N^1$ -acil-*1H*-imidazol-4(5*H*)-onas y las diferentes vinil bis(sulfonas) promovidas por catalizadores orgánicos bifuncionales. Hemos observado que las vinil bis(sulfonas) abiertas  $\beta$ -sustituidas no son eficaces para llevar a cabo las adiciones. Por el contrario, los bis(sulfonil)etilenos cíclicos han resultado ser unos excelentes aceptores de Michael, proporcionando los correspondientes aductos con excelentes rendimientos y diastereo- y enantioselectividades.

## Summary

The end of degree work presented here has been carried out in the Department of Organic Chemistry I of the Faculty of Chemistry of San Sebastian under the supervision of Dr. Aitor Landa Álvarez. This work describes some Michael additions between  $N^1$ -acyl-imidazole-4(5*H*)-ones and different vinyl bis(sulfones) promoted by a bifunctional organic catalyst. We have observed that open  $\beta$ -substituted vinyl bis(sulfones) are not effective Michael acceptors in that kind of reactions, in contrast to bis(sulfonyl)ethylenes, which have proved to be so effective, providing excellent yields as well as diastereo- enantioselectivities.

# Índice

1. Introducción .....	7
2. Objetivos y plan de trabajo.....	19
3. Resultados y discusión .....	20
4. Conclusión.....	28
5. Desarrollo experimental .....	29
5.1. Técnicas y materiales .....	29
5.1.1. Reactivos químicos y disolventes.....	29
5.1.2. Destilaciones y secado de reactivos y disolventes .....	29
5.1.3. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) .....	29
5.1.4. Cromatografía.....	30
5.1.5. Rotación óptica.....	30
5.1.6. Espectrometría de masas .....	30
5.1.7. Pesada.....	31
5.1.8. Varios .....	31
5.2. Procedimientos.....	31
5.2.1. Procedimiento general para la síntesis del nucleófilo .....	31
5.2.1.1. Síntesis de la 2-tiohidantoína <b>12</b> .....	31
5.2.1.2. Síntesis de la 1H-imidazol-4(5H)-ona <b>4a</b> .....	32
5.2.2. Procedimiento general para la síntesis de las vinil bis(sulfonas) .....	33
5.2.2.1. Síntesis del (2-feniletileno-1,1-diildisulfonil)dibenceno ( <b>2</b> ) .....	33
5.2.2.2. Síntesis del 2H-benzo[d][1,3]ditiol 1,1,3,3-tetraóxido ( <b>3</b> ) .....	33
5.2.3. Procedimiento general para la síntesis de catalizadores.....	35
5.2.3.1. Síntesis del catalizador quiral <b>C1</b> .....	35
5.2.3.2. Síntesis del catalizador aquiral.....	37
5.2.4. Procedimiento general para las reacciones asimétricas.....	37
5.2.4.1. Procedimiento general para las reacciones asimétricas entre las imidazolonas <b>4e</b> , <b>4f</b> y la sulfona <b>1</b> .....	37
5.2.4.2. Procedimiento general para las reacciones asimétricas entre las imidazolonas <b>4a</b> , <b>4b</b> , <b>4c</b> , <b>4e</b> y la sulfona cíclica <b>3</b> .....	39
5.2.5. Procedimiento general para las reacciones racémicas.....	41

6. Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .....	42
7. Cromatogramas HPLC .....	52

# 1. Introducción

Desde el surgimiento de la síntesis orgánica en el siglo XIX, los químicos han sido capaces de sintetizar moléculas simples y de alta complejidad presentes en la naturaleza. Como resultado, la síntesis orgánica se ha convertido en un área muy importante en la sociedad moderna, formando parte de nuestra vida cotidiana. Ha contribuido en gran medida al desarrollo de la ciencia y la sociedad, permitiendo grandes avances en áreas como la farmacéutica, la química agrícola o la nanotecnología. Desde su comienzo, ha estado evolucionado continuamente, cambiando el enfoque sintético objetivo inicial hacia la búsqueda de síntesis más "ideales". Hoy en día, factores como la eficiencia, la selectividad, la economía del átomo y la química sostenible reciben una atención cada vez mayor.

La química orgánica va más allá de ser una disciplina meramente científica, podríamos considerarla también como algo artístico. La combinación del conocimiento fundamental de los átomos y las moléculas con la creatividad brinda la oportunidad de ensamblar moléculas simples en estructuras intrincadas y hermosas. Uno de los objetivos que tiene actualmente la química orgánica es poder satisfacer gratamente la necesidad de formar nuevos enlaces carbono-carbono de una forma estereocontrolada dado que la pureza óptica de una molécula es ahora un requisito indispensable para la comercialización de nuevos productos farmacéuticos.<sup>1</sup>

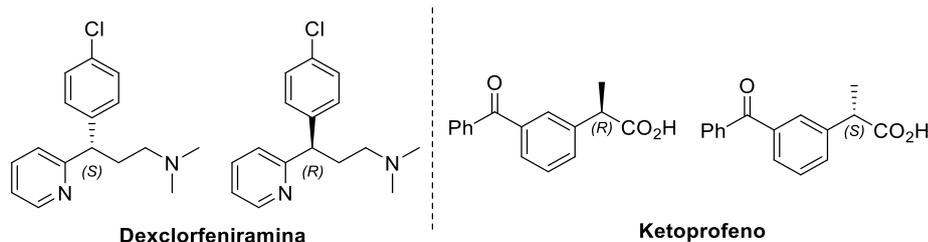
Este requisito surge por el hecho de que algunas moléculas presentan una propiedad denominada quiralidad, por la cual un objeto no es superponible con su imagen especular. Los pares de isómeros que guardan entre sí una relación de imagen especular no superponible se conocen como enantiómeros.<sup>2</sup> Cabe destacar que cada enantiómero puede poseer diferentes actividades biológicas, siendo en algunos casos de interés solo uno de ellos. Por ejemplo, la dexclorfeniramina es un fármaco antihistamínico donde el enantiómero de configuración S tiene 200 veces más actividad que el enantiómero R, o en el caso del ketoprofeno, el enantiómero S es un antiinflamatorio/analgésico mientras que el enantiómero R presenta actividad contra la pérdida ósea en la enfermedad periodontal (Figura 1).<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Por ejemplo, de las 164 moléculas pequeñas aprobadas por la FDA entre los años 2015 y 2020, el 63% eran quirales. Para más información, ver: a) Serafini, M.; Cargnin, S.; Massarotti, A.; Pirali, T.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 10170–10187. b) Coelho, M. M.; Fernandes, C.; Remião, F.; Tiritan, M. E. *Molecules* **2021**, *26*, 3113. c) Bhutani, P.; Joshi, G.; Raja, N.; Bachhav, N.; Rajanna, P. K.; Bhutani, H.; Paul, A. T.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2339–2381.

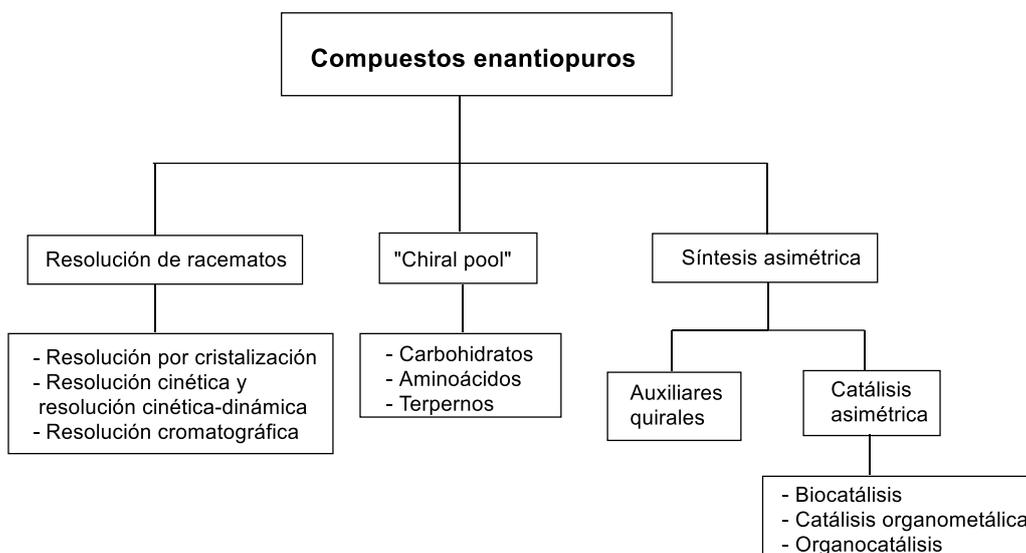
<sup>2</sup> Vogel, P.; Houk, K. N. *Organic Chemistry: Theory, Reactivity and Mechanisms in Modern Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2019.

<sup>3</sup> Silverman, R. B.; Holladay, M. W. Receptors. In *the Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 3rd ed.; Elsevier: Amsterdam, 2014.



**Figura 1:** Fármacos quirales

Hoy en día son tres los métodos principales empleados para la obtención de compuestos enantioméricamente enriquecidos:<sup>4</sup> la resolución de racematos, los métodos basados en “chiral pool” (fuentes quirales naturales) y la síntesis asimétrica (Esquema 1).<sup>5</sup>



**Esquema 1:** Métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros

La resolución de una mezcla racémica es una estrategia ampliamente utilizada a escala industrial en la que se comprenden la resolución por cristalización, resolución cinética/resolución cinética-dinámica y la resolución cromatográfica.<sup>6</sup> El primero de los casos se basa en separar el enantiómero de interés mediante cristalización. La resolución cinética se define como el proceso en el que los dos enantiómeros de una mezcla racémica son separados en base a las diferentes velocidades de reacción que muestran con el agente quiral. Si esta estrategia se combina con una racemización, se presenta el método de resolución cinética-dinámica. Finalmente, mediante el empleo de un soporte quiral aplicado a diferentes técnicas cromatográficas (cromatografía líquida,

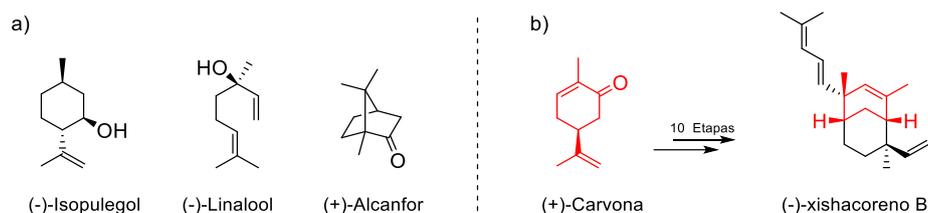
<sup>4</sup> Christmann, M.; Bräse, S. *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, 2nd ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008.

<sup>5</sup> Para las ventajas y desventajas de las distintas estrategias, ver Anexo I

<sup>6</sup> Para revisiones generales sobre la resolución de racematos, ver: a) Matute, B. M. *An. Quim.* **2006**, *102*, 46–52. b) Wang, Y.; Chen, A. M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 282–290.

cromatografía de gases o la cromatografía de membrana líquida) es posible separar los dos enantiómeros presentes en una mezcla racémica.

El “chiral pool” se basa en emplear como sustancias de partida compuestos de origen natural fácilmente accesibles y enantioméricamente puros (carbohidratos, aminoácidos, terpenos), cuya quiralidad generalmente se retiene en los productos finales (Figura 2, apartado a).<sup>7</sup> Estos compuestos han servido durante muchos años como el punto de partida para la síntesis química de productos naturales complejos (Figura 2, apartado b).<sup>8</sup>



**Figura 2:** a) Terpenos empleados en el “chiral pool”. b) Síntesis del (-)-xishacoreno B

La síntesis asimétrica podríamos definirla como el procedimiento donde la asimetría es controlada por un catalizador quiral, permitiendo la obtención de productos enantioméricamente puros a partir de un sustrato y un reactivo aquiral.<sup>4</sup> Encontramos dos tipos: auxiliares quirales y catálisis asimétrica.

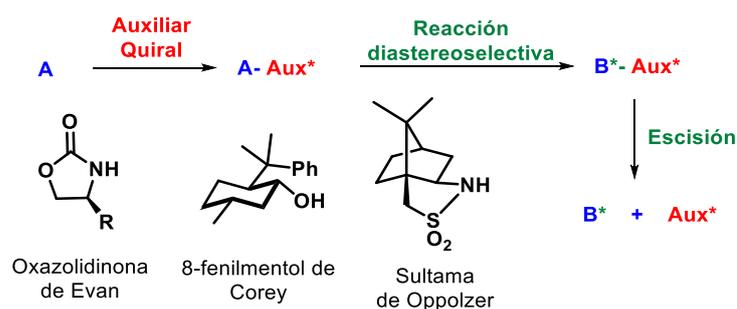
Los auxiliares quirales (Aux\*) son compuestos enantioméricamente puros que inducen a la diastereoselectividad<sup>9</sup> de la reacción una vez unido al sustrato.<sup>10</sup> Una vez finalizada la reacción, el auxiliar debe ser eliminado por lo que su uso implica etapas adicionales de adición y eliminación, haciéndolos poco atractivos (Esquema 2).

<sup>7</sup> Hanessian, S. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1189-1204. b) Fu, S.; Liu, B. *Chin. J. Chem.* **2021**, *40*, 407–418.

<sup>8</sup> Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11753–11795.

<sup>9</sup> Una reacción es diastereoselectiva cuando produce predominantemente un diastereoisómero de los varios posibles.

<sup>10</sup> Para una revisión más profunda, ver: a) Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, *12*, 1899–1930. b) Diaz-Muñoz, G.; Miranda, I. L.; Sartori, S. K.; Rezende, D. C.; Alves Nogueira Diaz, M. *Chirality* **2019**, *31*, 776–812.



**Esquema 2:** Esquema general de reacción con auxiliares quirales y ejemplos representativos

En el caso de la catálisis asimétrica, cantidades subestequiométricas de catalizador quiral (Cat.\*), generalmente  $\leq 10$  mol %, controlan la estereoquímica de la reacción (Esquema 3).<sup>11</sup>



**Esquema 3:** Esquema general de reacción empleando catalizadores quirales

A partir de esta estrategia se pueden obtener grandes cantidades de productos quirales partiendo simplemente de una molécula enantioméricamente pura, con lo que es altamente comprensible que la catálisis asimétrica sea actualmente la estrategia sintética de mayor interés. Dentro de la catálisis asimétrica podemos encontrar la biocatálisis,<sup>12</sup> la catálisis organometálica<sup>13</sup> y la organocatálisis.<sup>14</sup> En el campo de la biocatálisis destacan las enzimas, las cuales se conocen desde mediados del siglo XIX gracias a los trabajos realizados por Pasteur. En la catálisis organometálica se trabaja con aquellos catalizadores que contienen un metal en su estructura. Por otro lado, si se hace uso de catalizadores de composición exclusivamente orgánica, se habla de la organocatálisis.

Uno de los grandes aspectos positivos que tiene trabajar con organocatalizadores es la accesibilidad de estos, dado que se pueden sintetizar a partir de sustancias presentes en la naturaleza, como los aminoácidos y los alcaloides. Por otro lado, desde el punto de vista de la

<sup>11</sup> Akiyama, T.; Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 4th ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Hoboken, NJ, 2022.

<sup>12</sup> Para una revisión más profunda, ver: a) Bornscheuer, U. T.; Huisman, G. W.; Kazlauskas, R. J.; Lutz, S.; Moore, J. C.; Robins, K. *Nature* **2012**, *485*, 185–194. b) Xue, Y.-P.; Cao, C.-H.; Zheng, Y.-G. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1516–1561. c) Yi, D.; Bayer, T.; Badenhurst, C. P. S.; Wu, S.; Doerr, M.; Höhne, M.; Bornscheuer, U. T. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 8003–8049. d) Winkler, Christoph K.; Schrittwieser, J. H.; Kroutil, W. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 55–71.

<sup>13</sup> Steinborn, D. *Fundamentals of Organometallic Catalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2012.

<sup>14</sup> Para una revisión más profunda, ver: a) Dalgo, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175. b) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. c) Juaristi, E. *Educación Química* **2011**, *22*, 12–14. d) Han, B.; He, X.-H.; Liu, Y.-Q.; He, G.; Peng, C.; Li, J.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 1522–1586.

química verde, en comparación con la catálisis metálica, trabajar con organocatalizadores es menos contaminante, por el simple hecho de que se evita el uso de metales que pueden ser perjudiciales para el medioambiente.<sup>15</sup> Otra de las grandes ventajas que tiene el uso de estos compuestos es que la mayoría de las reacciones organocatalíticas son tolerantes al agua y al aire y suelen ser fáciles de llevar a cabo, a diferencia de las reacciones catalizadas por metales.<sup>16</sup> Una demostración palpable de la importancia actual de la organocatálisis es el premio nobel de química otorgado en el año 2021 a Benjamin List y David MacMillan por su trabajo realizado en este campo de la química.

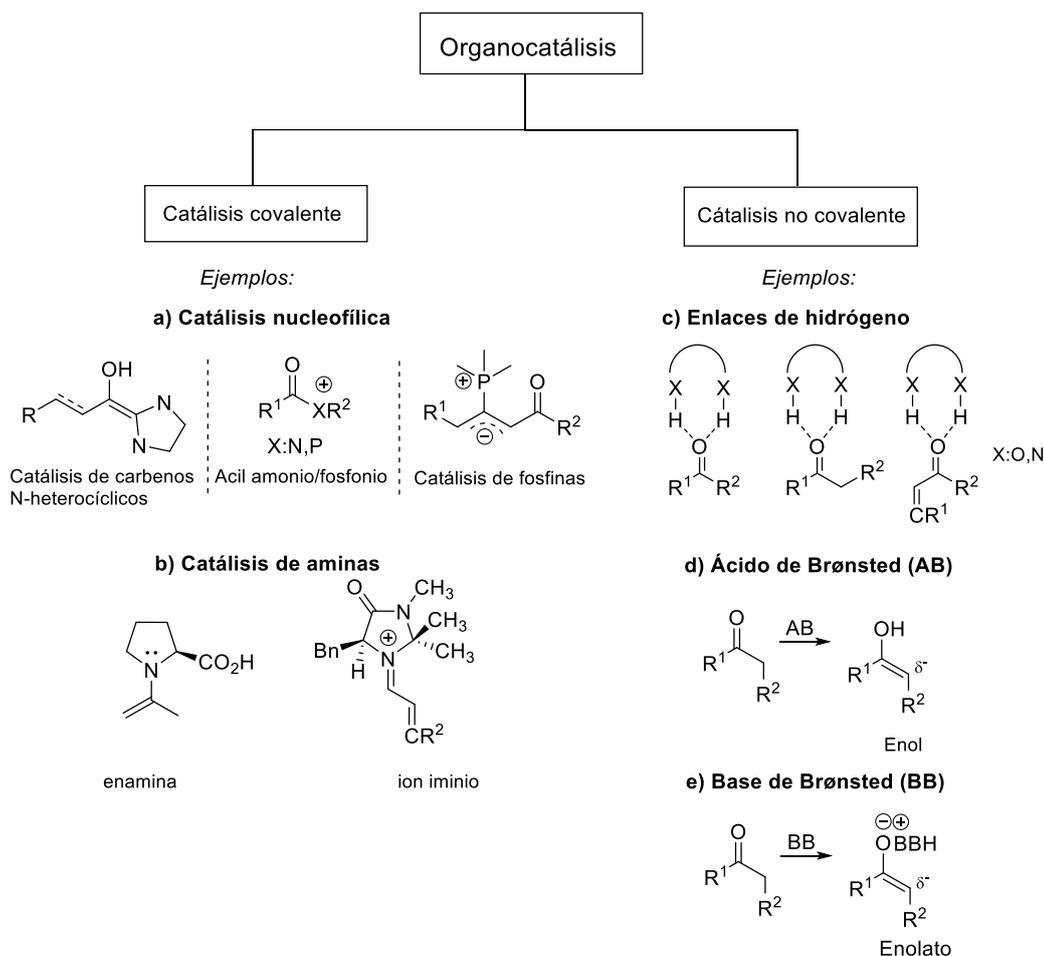
Para comprender el modo de acción de la organocatálisis, esta puede ser considerada como la “versión minimalista” de enzimas libres de metales. Por consiguiente, los mecanismos y categorías aplicados a la catálisis enzimática pueden también ser aplicados al modo de acción de los organocatalizadores. Se puede hacer una distinción general entre los procesos que implican la formación de aductos covalentes entre el catalizador y el sustrato, denominada catálisis covalente y los procesos que se basan en interacciones no covalentes, tales como enlaces de hidrógeno o la formación de pares iónicos (Esquema 4).<sup>17</sup>

---

<sup>15</sup> Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150–12162.

<sup>16</sup> Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discovery Today* **2007**, *12*, 8–27.

<sup>17</sup> Berkessel, A.; H,Gröger. On the Structure of the Book, and a Few General Mechanistic Considerations. In *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2005.



**Esquema 4:** Modo de acción de los organocatalizadores

Como ejemplo de catálisis covalente podemos encontrar la catálisis nucleofílica promovida por carbenos N-heterocíclicos,<sup>18</sup> la transferencia del grupo acilo empleando una amina o un fosfano, dando lugar a intermedios de amonio<sup>19</sup> y fosfonio<sup>20</sup> respectivamente, o la promovida por fosfinas (Esquema 4, apartado a). También podemos encontrar la catálisis de aminas tanto en reacciones aldólicas como en adiciones de Michael en la que se van a producir enaminas o iones iminio a partir de aldehídos y aminas secundarias (Esquema 4, apartado b).<sup>21</sup>

Un claro ejemplo de catálisis no covalente se puede encontrar en la activación de compuestos carbonílicos por enlace de hidrógeno con ácidos de Brønsted<sup>22</sup> (AB) (dioles, ácidos

<sup>18</sup> Liu, J.; Xing, X. N.; Huang, J. H.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. *Chem.Sci.* **2020**, *11*, 10605–10613.

<sup>19</sup> Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412–420.

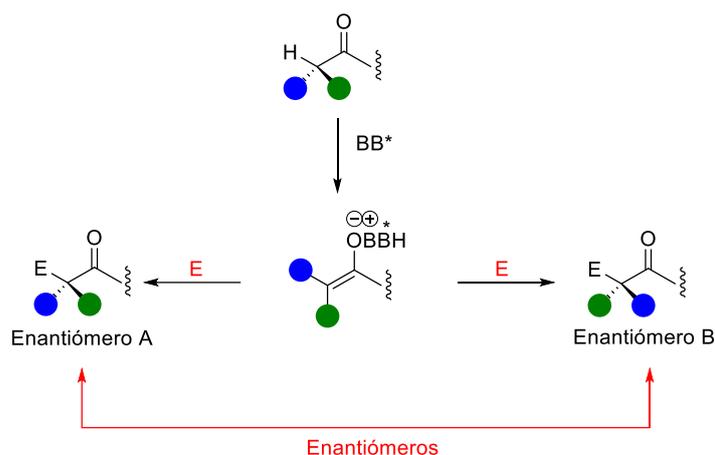
<sup>20</sup> Khong, S.; Venkatesh, T.; Kwon, O. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2699–2708.

<sup>21</sup> Akiyama, T.; Ojima, I. *Asymmetric enamine and iminium ion catalysis*. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 4th ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Hoboken, NJ, 2022.

<sup>22</sup> Ácido Brønsted: Especie capaz de ceder protones. Para una revisión más profunda, ver: Min, C.; Seidel, D. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5889–5902.

carboxílicos, ácidos fosfóricos, etc.) (Esquema 4, apartado d) o promovidas por bases de Brønsted<sup>23</sup> (Esquema 4, apartado e).

Las reacciones asimétricas catalizadas por BB\* (bases de Brønsted quirales) se han establecido como una de las herramientas más poderosas para la construcción de compuestos ópticamente enriquecidos. Estos catalizadores, compuestos por bases de Brønsted orgánicas quirales neutras (generalmente aminas terciarias, guanidinas o amidinas), son capaces de abstraer un protón de la especie nucleofílica, formando un par iónico quiral y favoreciendo la formación de uno de los enantiómeros (Esquema 5).

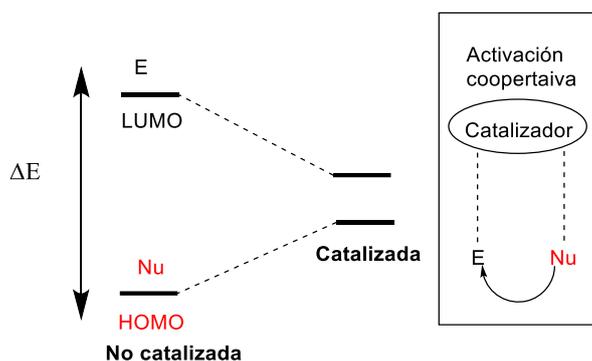


Esquema 5: Obtención de enantiómeros

En la última década han sido ampliamente estudiados los organocatalizadores bifuncionales, capaces de potenciar de una manera simultánea la nucleofilia y la electrofília en los reactivos de partida. Consecuentemente, esta activación cooperativa disminuye la diferencia energética entre los orbitales HUMO y LUMO del nucleófilo y electrófilo respectivamente, reduciendo así la energía de activación y aumentando la eficacia de la reacción (Figura 3).<sup>24</sup>

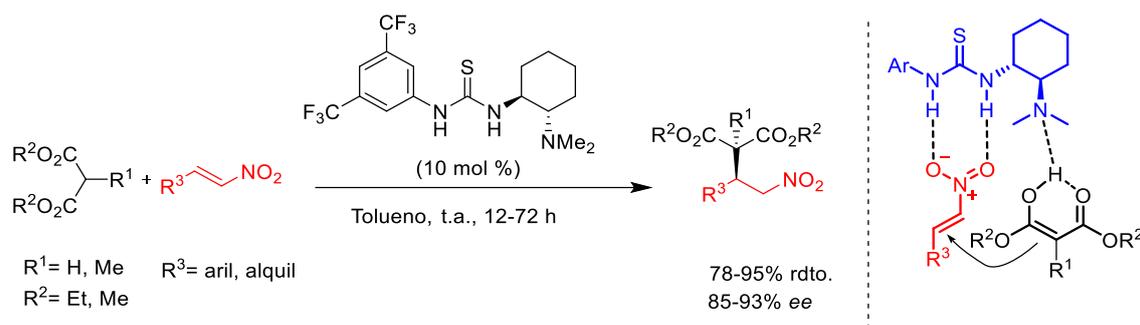
<sup>23</sup> Base de Brønsted: Especie capaz de aceptar protones. Para una revisión más profunda, ver: Tan, C.-H.; Teng, B.; Lim, W. *Synlett* **2017**, 28, 1272–1277.

<sup>24</sup> a) Lu, L.-Q.; An, X.-L.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Synlett* **2012**, 490–508. b) Peters R. *Cooperative Catalysis Designing Efficient Catalysts for Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2015.



**Figura 3:** Activación cooperativa

En el año 2003, Takemoto y colaboradores<sup>25</sup> describieron el primer organocatalizador bifuncional de tipo base de Brønsted/donor de enlaces de H y lo aplicaron en la adición de Michael altamente enantioselectiva entre malonatos y nitroolefinas (Esquema 6). En el mecanismo de acción se observa como el nitroalqueno es activado por el grupo tiourea del catalizador mientras que el nucleófilo se activa tras la desprotonación promovida por la BB\*.



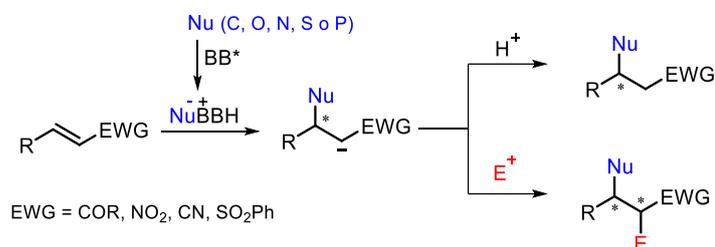
**Esquema 6:** Reacción de Michael empleando catalizador de Takemoto

Las reacciones de Michael están consideradas como una de las herramientas sintéticas más valiosas en cuanto a la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo en condiciones suaves de reacción (Esquema 7). La reacción de Michael "asimétrica" implica una adición de un nucleófilo (dador de Michael), generalmente formado por abstracción de un protón mediante una BB\*, al carbono  $\beta$  de un sistema conjugado, formado por un doble enlace sustituido con un grupo aceptor de electrones (EWG).<sup>26</sup> La reacción de adición 1,4 funciona mejor con

<sup>25</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673. Para una revisión reciente sobre catalizadores bifuncionales base de Brønsted/tiourea, ver: Fang, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185–1197.

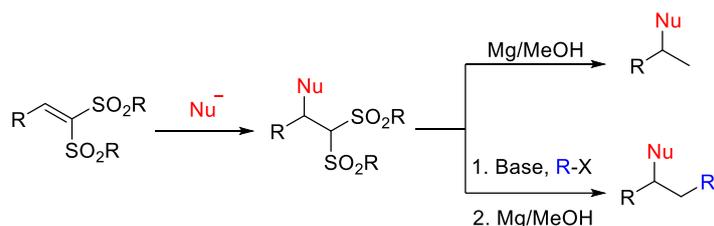
<sup>26</sup> Michael, A.; *Prakt. J. Chem.* **1887**, *36*, 349. Para revisiones y libros sobre reacciones de Michael inter e intramoleculares, ver: a) Vicario, J.L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions*; RSC Publishing: Cambridge, 2010. b) Marson, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7712-7722. c) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237. d) Gouedranche, S.; Raimondi, W.; Bugaut, X.; Constantieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez J. *Synthesis* **2013**, *45*, 1909. e) Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3670–3708.

enolatos particularmente ácidos (nucleófilos blandos) ( $\beta$ -cetoésteres, malonatos, etc.). Como aceptores de Michael se pueden emplear compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados (aldehídos y cetonas principalmente) y otras olefinas con grupos activantes como el nitro, nitrilo o sulfonas.



**Esquema 7:** Esquema general de la reacción de Michael

Entre los aceptores de Michael, las vinil bis(sulfonas) son altamente interesantes, ya que en estas, a diferencia de otros grupos electroatrayentes, el aducto de adición correspondiente, por un lado, puede sufrir la correspondiente desulfonación reductora en presencia de Mg/MeOH y, por otro lado, una alquilación y la desulfonación correspondiente (Esquema 8).



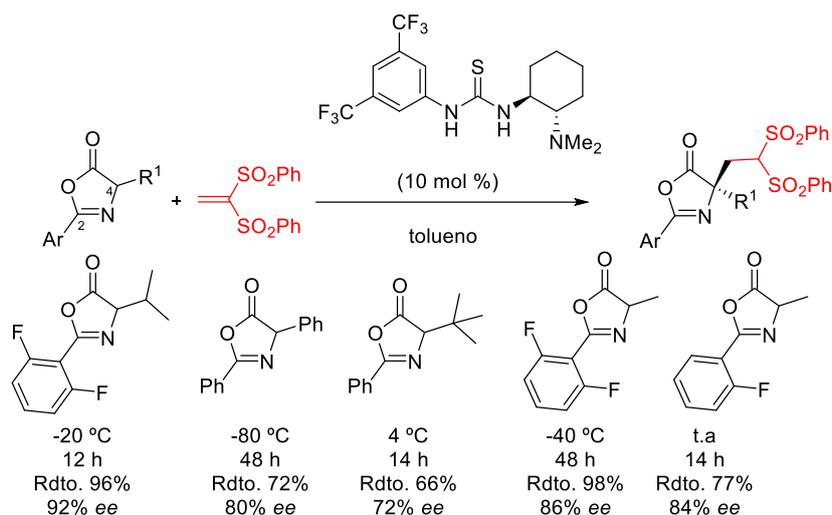
**Esquema 8:** Reacción de Michael y posterior alquilación y desulfonación

Los trabajos pioneros sobre el empleo de vinil bis(sulfonas) como aceptores de Michael se han basado principalmente en adiciones de aldehídos enolizables vía enamina.<sup>27</sup>

La primera adición enantioselectiva de Michael entre azlactonas y vinil bis(sulfonas) promovidas por el catalizador bifuncional de Takemoto (Esquema 9) fue descrita en el año 2010 por Ríos, Moyano y colaboradores.<sup>28</sup> Los excesos enantioméricos obtenidos fueron muy variables y dependen de la temperatura de reacción y de los sustituyentes presentes en la posición C2 y C4 de la azlactona.

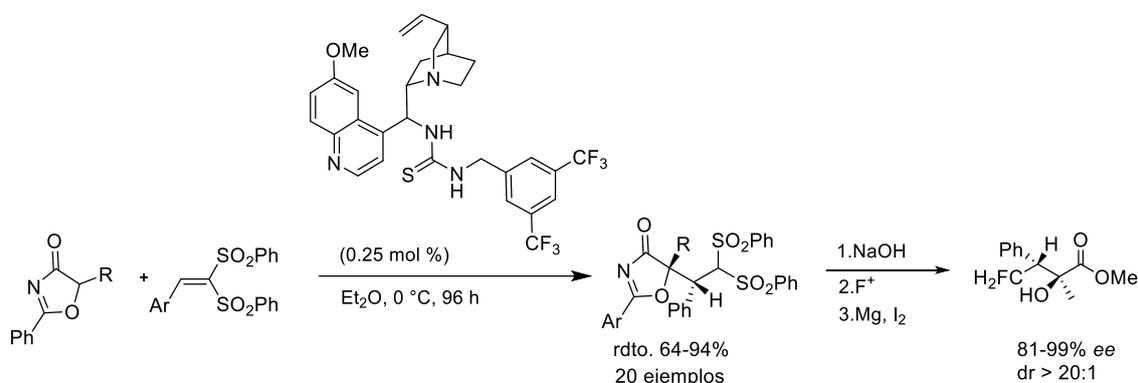
<sup>27</sup> Mossé, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4361–4364.

<sup>28</sup> R. Alba, A.; Company, X...; Valero, G.; Moyano, A.; Ríos, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5354–5361.



**Esquema 9:** Adición enantioselectiva de Michael entre azlactonas y vinil bis(sulfona)

Cuatro años más tarde, Jiang y colaboradores realizaron eficazmente la reacción de adición entre oxazolonas y vinil bis(sulfonas)  $\beta$ -aril sustituidas. La posterior apertura de uno de los heterociclos (en medio básico), fluoración y desulfonación de uno de los aductos rindió el correspondiente aducto, con un buen rendimiento y sin pérdida aparente de la enantioselectividad (Esquema 10).<sup>29</sup>

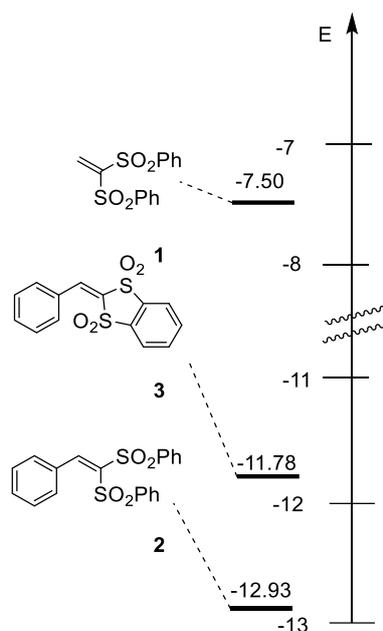


**Esquema 10:** Adición de Michael entre la oxazolona y vinil sulfona sustituida

Por un lado, Mayr y colaboradores del año 2012 demostraron que la vinil bis(sulfona) no sustituida **1** muestra un carácter electrofílico 5 órdenes de magnitud superior que su análogo sustituido **2** y, el carácter electrofílico de la fenil(bis)sulfona cíclica **3**, es casi un orden de magnitud mayor que el correspondiente a la sulfona abierta **2**. Esto se debe a las conformaciones de los grupos sulfonilo, dado que, en la forma acíclica, cada grupo S=O se dispone de manera coplanar con respecto al doble enlace carbono-carbono (Esquema 11).<sup>30</sup>

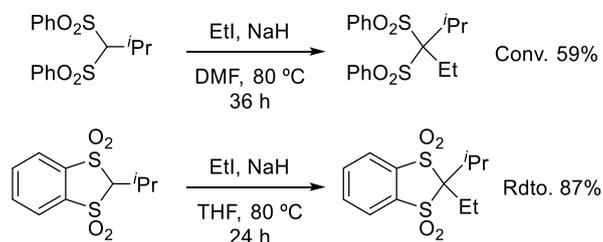
<sup>29</sup> Liu, Q.; Qiao, B.; Chin, K. F.; Tan, C.-H.; Jiang, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3777–3783.

<sup>30</sup> Asahara, H.; Mayr, H. *Chem. Asian. J.* **2012**, 7, 1401–1407.



**Esquema 11:** Carácter electrofílico de las diferentes vinil bis(sulfonas)

Por otro lado, un trabajo de Kundig y colaboradores del año 1984, demostró que las bis(sulfonas) cíclicas por motivos estéricos se alquilaron más fácilmente que las bis(sulfonas) abiertas (Esquema 12).<sup>31</sup>

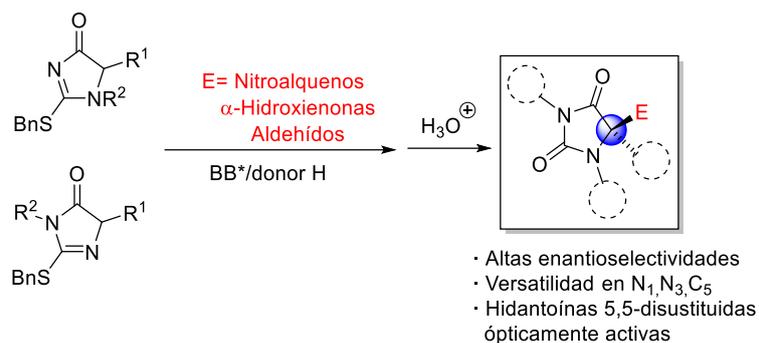


**Esquema 12:** Alquilaciones a alquilsulfonas cíclicas y acíclica.

En nuestro grupo de trabajo hemos introducido las imidazolonas como heterociclos nucleófilos, fáciles de desprotonar por una base de Brønsted quirral/donor de enlaces de hidrógeno bifuncional, y ser adicionados a distintos electrófilos (Nitroalquenos,  $\alpha$ -Hidroxi-enonas y Aldehídos aromáticos) para obtener hidantoínas con estereocentros cuaternarios en la posición  $\alpha$  al grupo carbonilo (Esquema 13).<sup>32</sup>

<sup>31</sup> Kundig, E.; Cuaningham, A. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6855–6860.

<sup>32</sup> a) Etxabe, J.; Izquierdo, J.; Landa, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6883–6886. b) Izquierdo, J.; Etxabe, J.; Duñabeitia, E.; Landa, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7217–7227. c) Izquierdo, J.; Demurget, N.; Landa, A.; Brinck, T.; Mercero, J. M.; Dinér, P.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12431–12438.

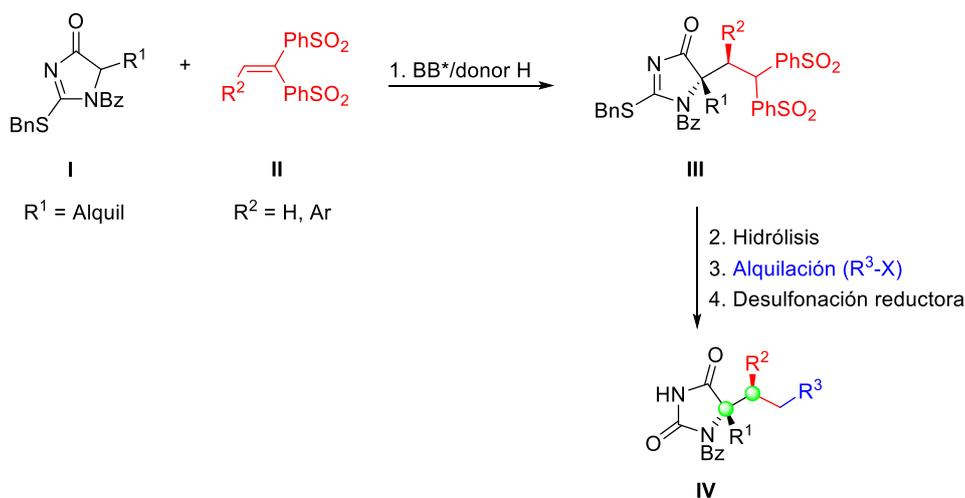


**Esquema 13:** Adición de diferentes electrófilos a las imidazolonas

Debido al hecho de que solamente Ríos y colaboradores han realizado la adición asimétrica de heterociclos  $\alpha$ -sustituidos (azlactonas) a vinil bis(sulfonas) no sustituidas con resultados moderados, con objeto de mejorarlos y poder acceder a las hidantoínas correspondientes, hemos decidido realizar la adición de nuestras imidazolonas  $\alpha$ -sustituidas a las vinil bis(sulfonas).

## 2. Objetivos y plan de trabajo

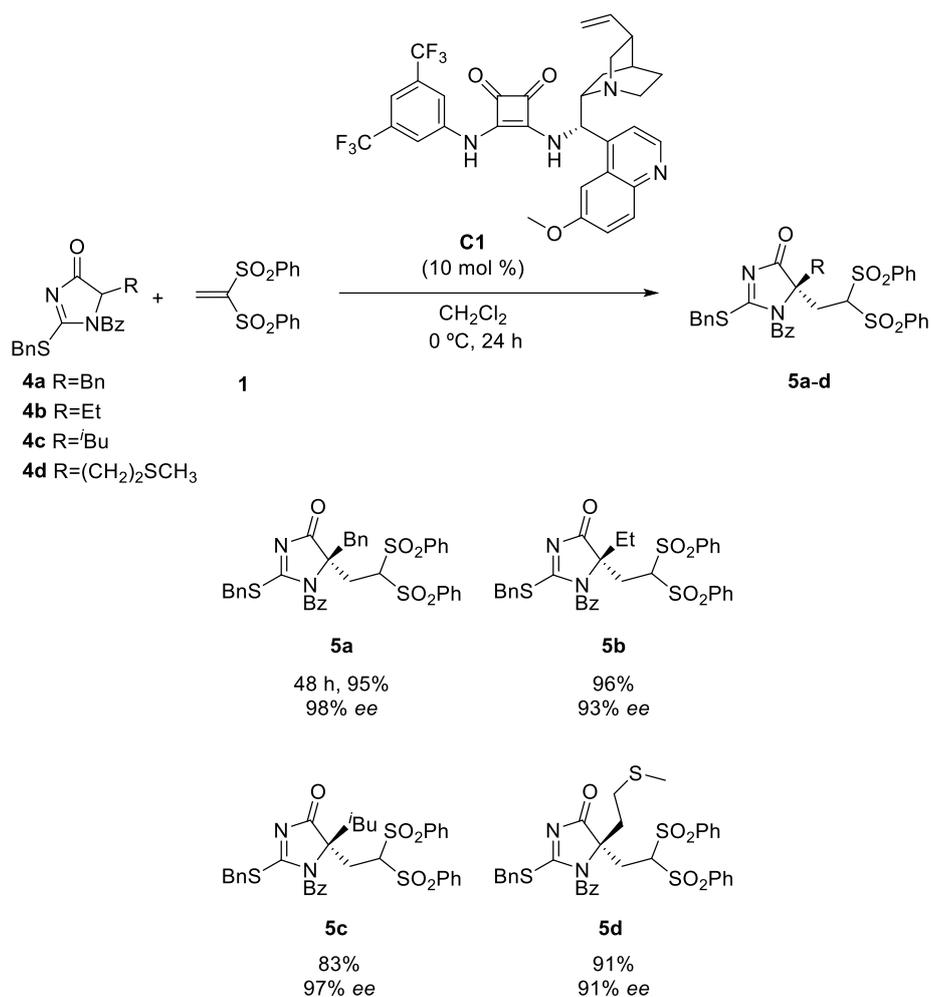
En base a los trabajos realizados anteriormente en nuestro grupo sobre las diferentes adiciones asimétricas de las imidazolonas de tipo **I** a las bis(sulfonas) abiertas **1**, con el fin de ampliar los estudios realizados, el objetivo principal de este trabajo de fin de grado es estudiar la efectividad de las vinil bis(sulfonas) abiertas  $\beta$ -sustituidas **II** como aceptores de Michael. Por consiguiente, tras la hidrólisis, alquilación y desulfonación reductora, las sulfonas obtenidas **III** podrían ser transformadas en hidantoínas **IV** con dos centros estereogénicos contiguos (uno cuaternario y otro terciario) en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  respecto al grupo carbonílico.



**Esquema 14:** Obtención de hidantoínas de dos centros estereogénicos en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  respecto al grupo carbonílico

### 3. Resultados y discusión

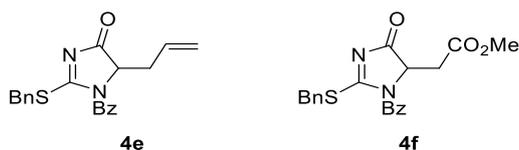
De acuerdo con los objetivos planteados, en el año 2021 Ainhoa Rudi en el transcurso de su trabajo de fin de grado estudió la reacción de adición conjugada entre las imidazolonas **4a-d** y la bis(sulfona) **1** no sustituida en la posición  $\beta$ . La reacción se llevó a cabo a 0 °C empleando el catalizador bifuncional de tipo base de Brønsted/donor de enlaces de hidrógeno **C1**. En todos los casos se obtuvieron los correspondientes aductos de Michael con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 15).



**Esquema 15:** Adición de distintas imidazolonas **4a-d** a la bis(sulfona) **1**

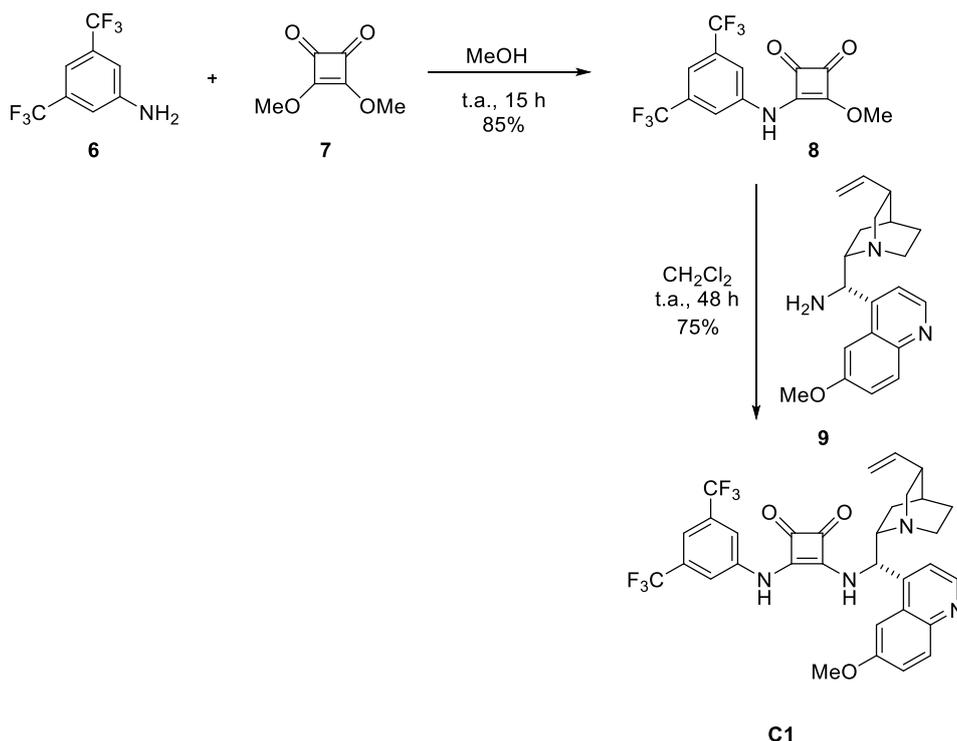
Con el fin de completar los resultados, el primer objetivo de mi trabajo de fin de grado consistió en adicionar las imidazolonas **4e** y **4f** (Figura 4) que estaban disponibles en el laboratorio, bajo las mismas condiciones de reacción, a la sulfona **1**.<sup>33</sup>

<sup>33</sup> Todas las imidazolonas excepto la 4a se encontraban disponibles en el laboratorio.



**Figura 4:** Imidazolonas **4e** y **4f**

Para llevar a cabo la reacción, primero se preparó cantidad suficiente del catalizador **C1**. Para ello, tal y como se había realizado anteriormente en nuestro laboratorio, se siguió la ruta sintética descrita por Yang y colaboradores (Esquema 16).<sup>34</sup> En primera instancia, sobre una disolución de 3,5 bis(trifluorometil)anilina **6** se añadió una disolución de 3,4-dimetoxi-3-ciclobutano-1,2-diona **7** en MeOH y la reacción se mantuvo en agitación durante 15 h a temperatura ambiente. El sólido blanco obtenido se filtró y fue utilizado en la siguiente etapa sin más purificación. En la segunda etapa, el acoplamiento del escuaramato **8** con la 9-amino(9-deoxi)epiquinina **9** se llevó a cabo a temperatura ambiente y durante 48 h. El sólido obtenido se filtró y se trituró con Et<sub>2</sub>O obteniéndose el catalizador **C1** como un sólido blanco y con un rendimiento del 75%.

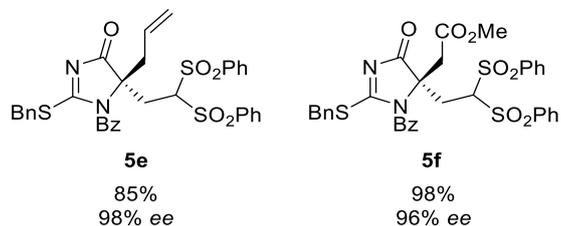


**Esquema 16:** Ruta sintética del catalizador quiral **C1**

Una vez sintetizado el catalizador **C1**, se realizó el procedimiento previamente descrito (ver Esquema 15) y en ambos casos las conversiones obtenidas fueron completas una vez

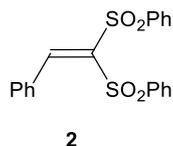
<sup>34</sup> Yang, W.; Du, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450–5453

transcurridas 24 h de reacción a 0 °C. Como era de esperar, los resultados obtenidos fueron excelentes; se obtuvieron muy buenos rendimientos y los excesos enantioméricos obtenidos fueron superiores al 90%, destacando el 98% de exceso enantiomérico obtenido para el aducto **5e** (Figura 5).



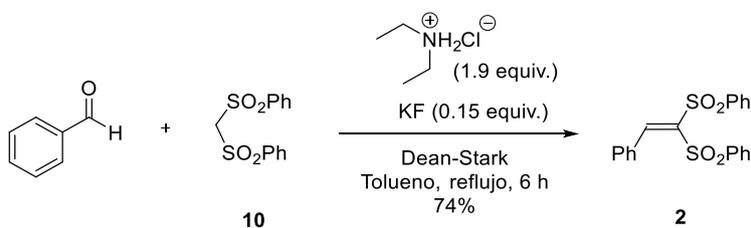
**Figura 5:** Aductos de Michael **5e** y **5f**

En este punto, con el objetivo de ampliar el alcance de la reacción, decidimos estudiar la adición empleando la vinil bis(sulfona)  $\beta$ -sustituida **2** (Figura 6). De funcionar, en esta reacción se generarán dos centros estereogénicos (uno cuaternario y otro terciario) en posiciones  $\alpha$  y  $\beta$  respecto al grupo electroatrayente, por lo que es clave el control de la configuración absoluta y relativa de los dos nuevos centros creados.



**Figura 6:** vinil bis(sulfona)  $\beta$ -sustituida **2**

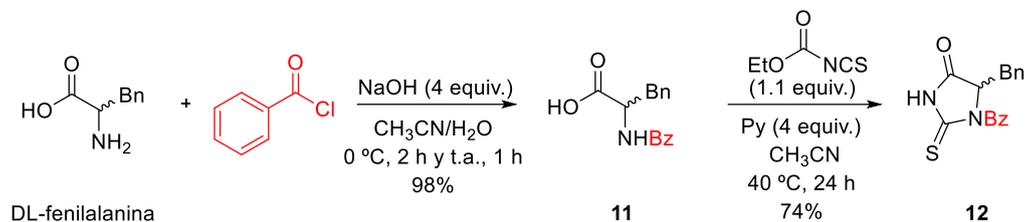
Para la síntesis de la sulfona **2**, se siguió el procedimiento experimental descrito por Mayr y colaboradores.<sup>30</sup> Así, la reacción de Knoevenagel entre la sulfona comercial **10** y el benzaldehído utilizando hidrocloreto de dietilamina y KF a 150 °C durante 6 h, dio lugar después del tratamiento acuoso correspondiente, a la sulfona **2** como un sólido blanco y con un rendimiento global del 74% (Esquema 17).



**Esquema 17:** Síntesis de 1,1-bis(fenilsulfonil)etileno

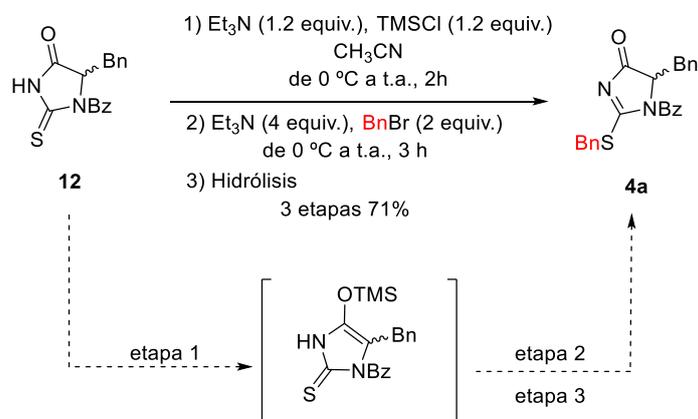
Por otro lado, también tuvimos que preparar suficiente cantidad de la  $N^1$ -benzoi-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona **4a**. Para ello, la reacción de Schotten-Baumann empleando como reactivos

de partida la DL-fenilalanina y el cloruro de benzoilo dio lugar al aminoácido benzoilado **11** con un rendimiento casi cuantitativo. A continuación, la ciclación del aminoácido benzoilado **11** empleando etoxicarbonilisotiocianato condujo a la correspondiente tiohidantoina **12** con un rendimiento del 74% (Esquema 18).



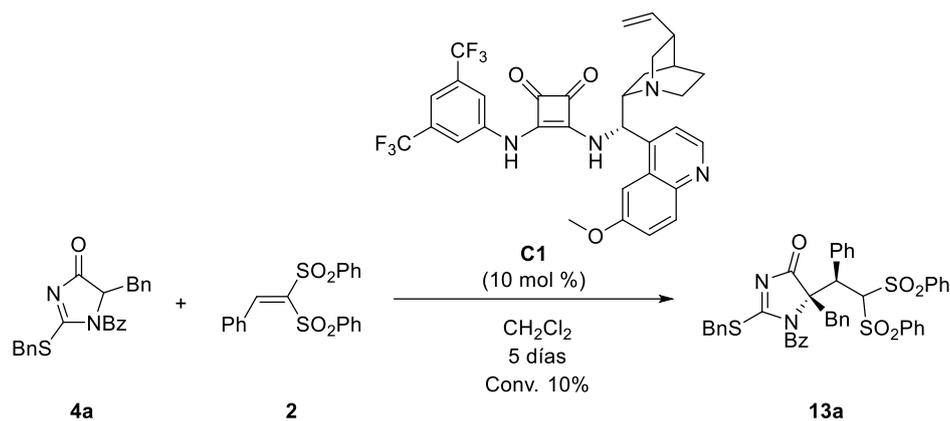
**Esquema 18:** Síntesis de la N<sup>1</sup>-benzoil-tiohidantoina **12**

Por último, con el objeto de evitar la *O*-alquilación de la tiohidantoina **12**, la síntesis de la imidazolona **4a** se realizó en tres etapas. En primer lugar, la formación del silil enol éter se llevó a cabo utilizando TMSCl y Et<sub>3</sub>N como base. En segundo lugar, la alquilación del azufre se realizó utilizando BnBr y Et<sub>3</sub>N y, considerando también la etapa de hidrólisis “in situ” del silil enol éter, el rendimiento global después de tres etapas fue de un 71% (Esquema 19).



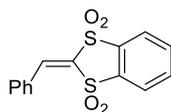
**Esquema 19:** Obtención de la N<sup>1</sup>-benzoil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona **4a**

Una vez obtenidos los reactivos de partida, se estudió el alcance de la reacción entre **4a** y la sulfona **2** en presencia del catalizador **C1** (Esquema 20). El resultado obtenido no fue el deseado, dado que, tras 5 días de reacción, la conversión obtenida no superó el 10%. Esta baja reactividad se puede atribuir a la menor electrofilia del carbono β y/o al mayor impedimento estérico ejercido por el alqueno trisustituido.



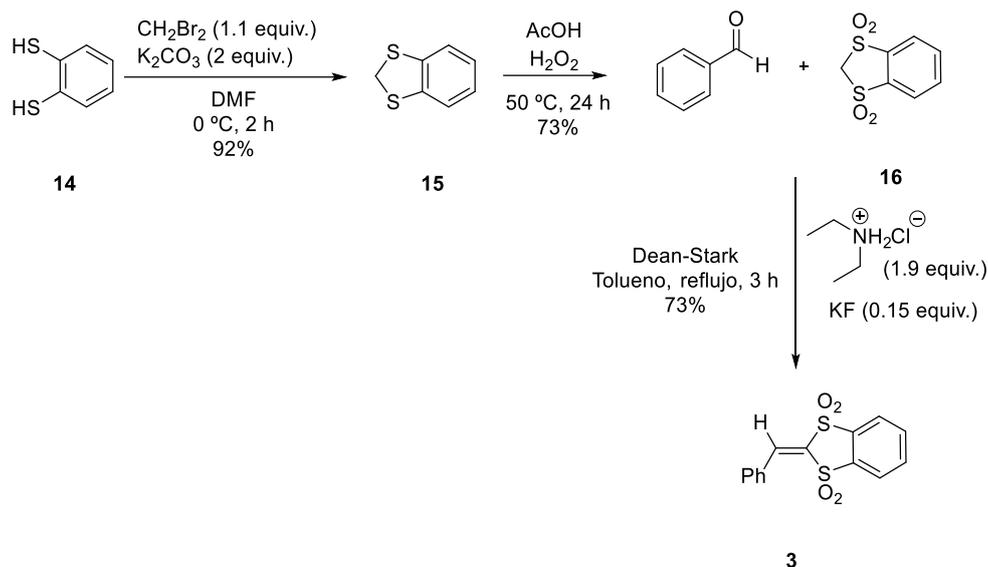
**Esquema 20:** Adición de la **4a** al 1,1-bis(fenilsulfonyl)etileno **2**

Llegados a este punto y en base a las tablas de electrofilicidad de los bis(sulfonyl) etilenos de Mayr<sup>30</sup> (ver Esquema 11) decidimos sintetizar la sulfona cíclica **3** (Figura 7) ya que esta muestra una mayor electrofilia en comparación con la sulfona **2**. Hay que mencionar que la sulfona cíclica **3** nunca antes ha sido utilizada en reacciones de Michael asimétricas.



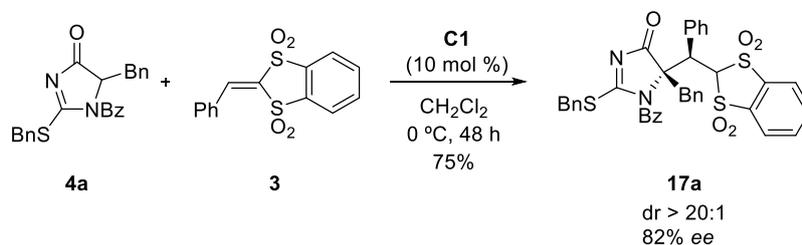
**Figura 7:** Bis(sulfona) cíclica **3**

La síntesis fue iniciada con la preparación de la gen-bis(sulfona) **16** a partir del benceno-1,2-ditio **14** comercialmente accesible. En una primera etapa, se procedió a la dialquilación intramolecular de **14** empleando dibromometano y  $K_2CO_3$  como base. La oxidación del 1,3-benzoditio **15** utilizando  $H_2O_2$  y AcOH permitió obtener la sulfona **16** con un rendimiento del 73%. Por último, para la condensación entre la sulfona **16** y el benzaldehído se siguió el mismo procedimiento utilizado para la síntesis de la sulfona abierta **2** (Esquema 21).



**Esquema 21:** Síntesis de sulfona cíclica **3**

Una vez obtenida la sulfona **3**, se estudió nuevamente la reacción con la imidazolona **4a** en presencia del catalizador **C1** (Esquema 22). Afortunadamente, en este caso se pudo obtener el producto de adición con un 75% de rendimiento, una excelente relación diastereomérica (> 20:1) y un buen exceso enantiomérico (82%).

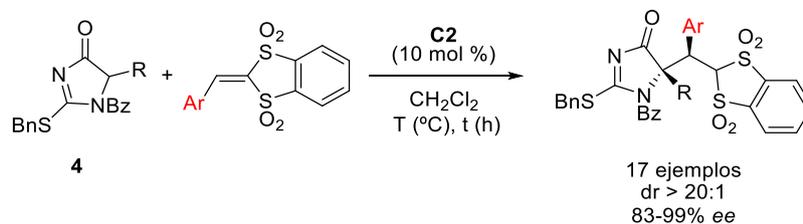


**Esquema 22:** Adición de la **4a** a la sulfona **3** utilizando **C1**

A la vista del resultado, con el objeto de mejorar el *ee*, decidimos utilizar el catalizador **C2** (Figura 8, apartado a) previamente sintetizado y eficazmente utilizado en nuestro laboratorio en reacciones entre la imidazolona **4a** y distintos electrófilos.<sup>32</sup> Bajo las mismas condiciones de reacción se obtuvo el producto de adición **17a** deseado (Figura 8, apartado b) con un rendimiento del 80% y excelentes diastereo- y enantioselectividades (dr > 20:1 y 99% *ee* respectivamente).

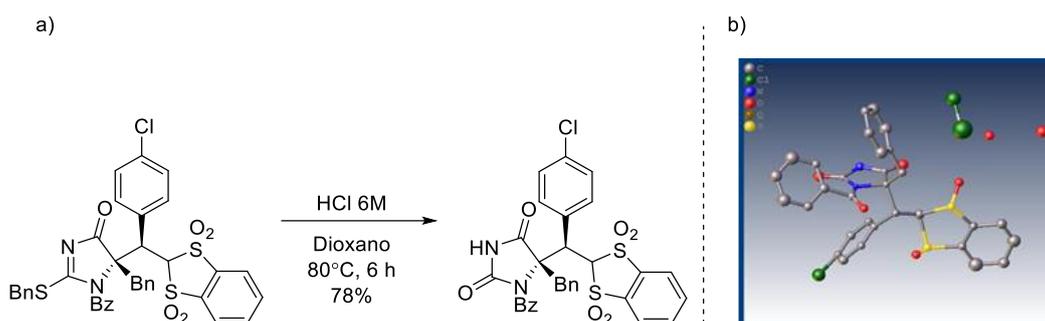


Mi trabajo fue realizado desde septiembre hasta diciembre del año 2021. Desde entonces, los estudiantes de doctorado Leire Villaescusa e Iker Hernández han continuado con el estudio, obteniendo así 17 diferentes aductos de Michael con diastereoselectividades superiores a 20:1 y excesos enantioméricos superiores al 83% (Esquema 23).



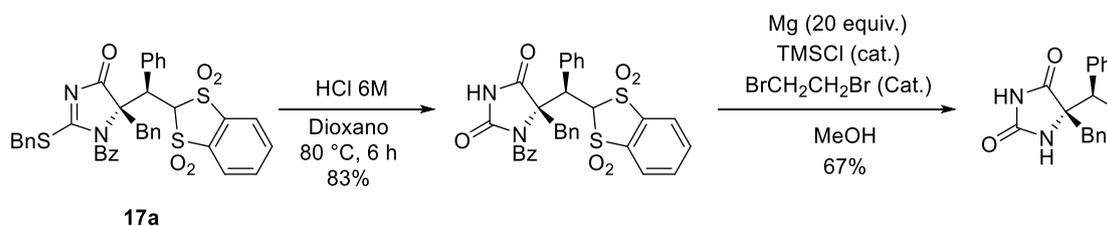
**Esquema 23:** Adición conjugada entre diferentes imidazolonas y la vinil bis(sulfona) cíclica β sustituida

Por su parte, Leire Villaescusa tras llevar a cabo la hidrólisis de uno de los aductos de Michael obtenidos (Esquema 24, apartado a), determinó su configuración absoluta y relativa mediante difracción rayos X (Esquema 24, apartado b).



**Esquema 24:** a) Hidrólisis del aducto de Michael. b) Diagrama de difracción de Rayos X

Por otro lado, Iker Hernandez ha llevado a cabo la correspondiente hidrólisis ácida y desulfonación reductora de una de las sulfonas sintetizadas **17a** en presencia de Mg/MeOH obteniendo el aducto desulfonado con un rendimiento del 67% (Esquema 25).



**Esquema 25:** Desulfonación reductora del aducto **17a**

## 4. Conclusión

Hemos empleado por primera vez las vinil bis(sulfonas) cíclicas **3** como aceptores de Michael. La adición de diferentes N<sup>1</sup>-acil-*1H*-imidazol-4(5*H*)-onas ha resultado ser altamente enantioselectiva en presencia de un catalizador bifuncional de tipo base de Brønsted/donor de enlaces de hidrógeno.

También hemos podido observar que, la vinil bis(sulfona) abierta β-sustituida **2**, debido a problemas estéricos y/o electrónicos, no es un aceptor de Michael eficaz.

## Conclusions

On the one hand, the asymmetric Michael reaction between N<sup>1</sup>-acyl-*1H*-imidazole-4(5*H*)-ones and cyclic vinyl sulfone **3** promoted by a chiral bifunctional Brønsted base/H bond donor has been developed for the first time with excellent yields and enantioselectivities.

On the other hand, we have also observed that due to steric hindrance or electronic reasons open β-substituted bis(sulfone) **2** is not an effective Michael acceptor.

## 5. Desarrollo experimental

### 5.1. Técnicas y materiales

#### 5.1.1. Reactivos químicos y disolventes

Tanto los reactivos químicos de partida como los disolventes empleados fueron adquiridos de las siguientes casas comerciales: *Merck-Aldrich*, *Alfa Aesar*, *ABCR*, *TCI*, etc. y fueron empleados sin ninguna purificación previa. Se almacenaron siguiendo las instrucciones indicadas por cada casa comercial.

#### 5.1.2. Destilaciones y secado de reactivos y disolventes

Los disolventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{CH}_3\text{CN}$  se secaron por destilación sobre  $\text{CaH}_2$ . El resto de disolventes (Hexano,  $\text{AcOEt}$ , etc.) se adquirieron con calidad HPLC y se emplearon directamente sin previo secado.

Las fases orgánicas se secaron por tratamiento con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y su posterior filtración. La eliminación de los disolventes de reacción y/o extracción/cromatografía se llevó a cabo mediante el uso de rotavapores *Büchi R-200* y *R-210* a presión reducida de trompa de agua o con bomba de control de vacío *V-700*. Los aductos obtenidos se secaron con bombas de alto vacío (Edwards 6iC) (0.5 mm Hg aproximadamente) con el objetivo de eliminar completamente el disolvente.

#### 5.1.3. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN fueron registrados en un espectrómetro *Bruker advance DPX 300 MHz* (75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). El disolvente empleado fue cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) cuando no se especifique lo contrario. Los valores de los desplazamientos químicos aparecen expresados en unidades  $\delta$  (ppm) respecto a una referencia interna de  $\text{CHCl}_3$  residual del disolvente ( $\delta=7.26$  ppm para  $^1\text{H}$  y  $\delta = 77.0$  para  $^{13}\text{C}$ ). Las constantes de acoplamiento  $J$  vienen dadas en Hz. Para la descripción de las señales se han utilizado las siguientes abreviaturas: d (doblete), dd (doble doblete), m (multiplete), s (singlete) y t (triplete).

El programa empleado para procesar y editar los espectros registrados ha sido *MestRenova 5.1.0*.

#### 5.1.4. Cromatografía

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en capa fina realizadas sobre placas de gel de sílice (*Merck, Kiesegel 60 F-254*). El revelado de las placas se realizó con luz ultravioleta ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) y/o por calefacción después de que la placa hubiera estado en contacto con una disolución de permanganato potásico. Los componentes de dicha disolución son los siguientes:  $\text{H}_2\text{O}$  (300 mL),  $\text{KMnO}_4$  (3.0 g),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20.0 g) y una disolución acuosa de  $\text{NaOH}$  al 5% (5 mL).

La purificación de los productos se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna. Como fase estacionaria se empleó gel de sílice (*Rocc*, 0.040-0.063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230-240 mesh) y y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas ( $\text{AcOEt}$  y hex) como fase móvil.

Para la medida del exceso enantiomérico y 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). Las columnas de fase estacionaria quiral empleadas fueron de la marca *Daicel Chiralpak* de tipo IA e IC de 25 cm de longitud. Como fase móvil se emplearon los disolventes (hex,  $^i\text{PrOH}$ ) de pureza válida para HPLC. Para inyectar las muestras en la columna se disolvieron 2.0 mg del producto obtenido en 2 mL de  $^i\text{PrOH}$  y se filtraron previamente a la inyección con filtros de 0.20  $\mu\text{m}$  de porosidad.

#### 5.1.5. Rotación óptica

Las rotaciones ópticas se registraron con un polarímetro Jasco P-2000; las rotaciones específicas (SR) ( $[\alpha]_D$ ) se indican en  $10^{-1} \text{ deg.cm}^2 \text{ g}^{-1}$ ; las concentraciones (c) se indican en g/100 mL; D corresponde a la línea- D del sodio (589 nm); las temperaturas (T) se indican en grados Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ).

#### 5.1.6. Espectrometría de masas

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas con trampa de iones ESI (LC/MSD de la serie Agilent 1100, modelo SL) en un UPLC-DAD-QTOF, cromatografía líquida de ultra alto rendimiento-espectrómetro de masas, Waters UPLC ACQUITY, detector PDA de Waters, Waters Sunapt G2 o en un espectrómetro Agilent Thermoquest LCT. Los análisis de espectrometría de masas se realizaron en el Servicio General de Investigación (SGIker) de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU).

### 5.1.7. Pesada

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

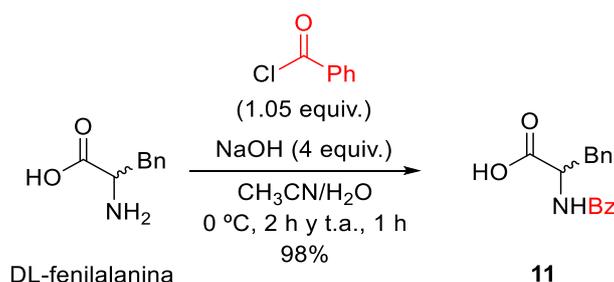
### 5.1.8. Varios

Las reacciones que requieren condiciones anhidras se llevaron a cabo bajo atmósfera de Argón en matraces previamente secados con ayuda de un decapador. Para la determinación del exceso enantiomérico (*ee*) realizada por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) se utilizó como patrón la correspondiente muestra racémica.

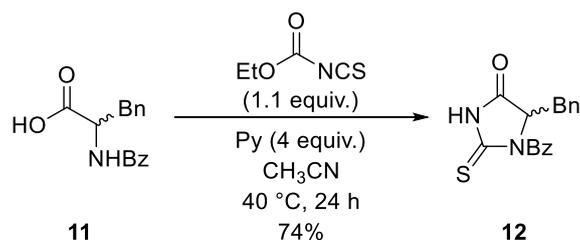
## 5.2. Procedimientos

### 5.2.1. Procedimiento general para la síntesis del nucleófilo

#### 5.2.1.1. Síntesis de la 2-tiohidantoína 12

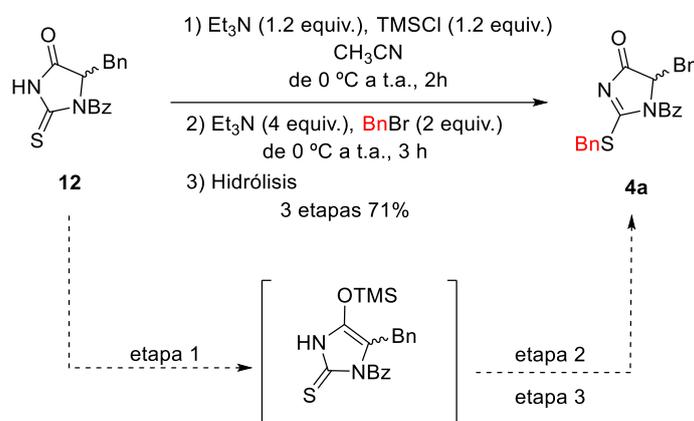


1ª Etapa: Sobre una disolución de DL-fenilalanina (5 g, 30.3 mmol, 1 equiv.) y NaOH (4.84 g, 121.2 mmol, 4 equiv.) en una mezcla de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (25/75 0.3M) a 0 °C, se añadió gota a gota el cloruro de benzoilo (3.69 mL, 31.8 mmol, 1.05 equiv.). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Transcurrido ese tiempo, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1h adicional. A continuación, se evaporaron todos los compuestos volátiles bajo presión reducida y seguidamente se añadió HCl concentrado para provocar la precipitación del aminoácido benzoilado **11**. El sólido blanco formado por la acidificación se filtró y se lavó con agua.



2<sup>a</sup> Etapa: Se añadieron la piridina (4.2 mL, 52 mmol, 4 equiv.) y el etoxicarbonilisotiocianato (1.7 mL, 14.3 mmol, 1.1 equiv.) a una solución del correspondiente N-benzoil aminoácido **11** (3.5 g, 13 mmol, 1 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN (5 mL/mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 24 h. Transcurrido ese tiempo, el disolvente fue evaporado bajo presión reducida y el crudo de reacción fue purificado directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con Hex/AcOEt de 5:1 a 1:1) obteniendo la tiohidantoina **12** deseada como un sólido viscoso amarillo. Rendimiento: 2.97 g, 9.6 mmol, 74%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.07 (s, 1H), 7.53 – 7.12 (m, 10H), 7.05 (m, 2H), 5.21 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 3.45 – 3.38 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.2, 171.7, 169.8, 133.8, 133.3, 133.0, 129.8, 129.8, 129.0, 127.9, 127.9, 64.2, 34.0.

### 5.2.1.2. Síntesis de la 1H-imidazol-4(5H)-ona **4a**<sup>32</sup>



Procedimiento general:

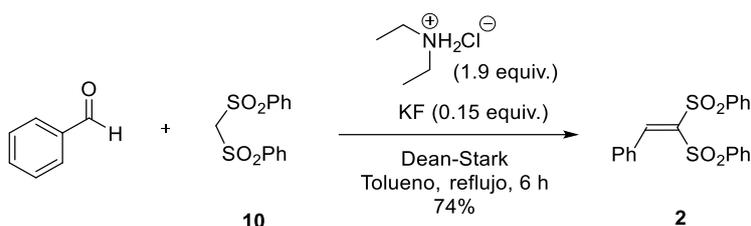
La tiohidantoina **12** (2.14 g, 6.9 mmol, 1 equiv.) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN anhidro recién destilado (25 mL) y la disolución se enfrió a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se trató con Et<sub>3</sub>N recién destilada (1.15 mL, 8.3 mmol, 1.2 equiv.) y, tras 5 min, se añadió el TMSCl (1.05 mL, 8.3 mmol, 1.2 equiv.) provocando la precipitación instantánea del clorhidrato de trietilamina. A continuación, la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 2 horas. Transcurridas las 2 h, el crudo de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron sucesivamente la Et<sub>3</sub>N (3.84 mL, 27.6 mmol, 4 equiv.) recién destilada y el bromuro de bencilo (1.63 mL, 13.8 mmol, 2 equiv.). A continuación, la mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se mantuvo, en agitación durante 3 h a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido fue purificado directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con Hex/AcOEt 3:1 y 1:1), obteniendo la imidazolona **4a** deseada. Sólido blanco. Rendimiento: 1.95 g, 4.9 mmol, 71%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 – 7.51 (m, 5H), 7.32 (m, 8H), 7.08 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 6.1, 2.8 Hz, 1H),

4.37 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.92 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185.4, 184.6, 166.9, 135.0, 133.3, 133.1, 132.8, 129.3, 129.2, 128.9, 128.6, 128.0, 127.7, 127.5, 65.2, 38.0, 35.7.

De todas las imidazolonas solo se sintetizó la **4a**, las demás estaban disponibles en el laboratorio.

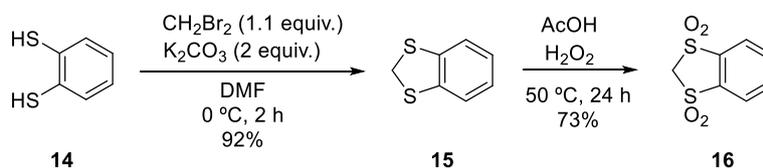
## 5.2.2. Procedimiento general para la síntesis de las vinil bis(sulfonas)

### 5.2.2.1. Síntesis del (2-feniletieno-1,1-diildisulfonyl)dibenceno (**2**)



En un matraz de 250 mL provisto de un aparato de Dean-Stark se disolvió el bis(fenilsulfonyl)metano **10** (592 mg, 2 mmol, 1 equiv.) en 200 mL de tolueno, se añadieron el benzaldehído (1.02 mL 10 mmol, 5 equiv.), hidrocloreto de dietilamina (416 mg, 3.8 mmol, 1.9 equiv.) y 0.15 equiv. de KF (17.4 mg, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h y después se añadieron 5 equiv. adicionales del benzaldehído (1.02 mL, 10 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo (150 °C) hasta que se consumió todo el bis(fenilsulfonyl)metano (aproximadamente 3 h, monitorizado por  $^1\text{H}$  RMN). El crudo de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano, se lavó tres veces con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El sólido amarillo obtenido se trituroó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se filtró para obtener la sulfona **2** pura deseada como un sólido blanco cristalino. Rendimiento: 0.57 g, 1.5 mmol, 74%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.11 – 8.00 (m, 2H), 7.76 – 7.24 (m, 14H).

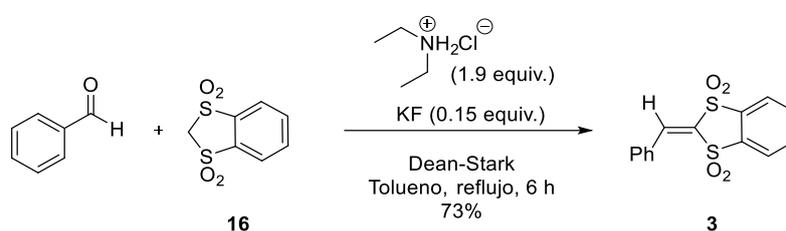
### 5.2.2.2. Síntesis del 2H-benzo[d][1,3]ditiol 1,1,3,3-tetraoxido (**3**)



1ª Etapa: Sobre una disolución del benceno-1,2-ditiol **14** (5 g, 35 mmol, 1 equiv.) en DMF enfriado a 0 °C, se añadió el  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9.67 g, 70 mmol, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió gota a gota durante 10 minutos el  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  (2.67 mL, 38.5 mmol, 1.1 equiv.) a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas y a continuación, se añadió agua y se extrajo con AcOEt tres veces. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y una solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron bajo presión reducida. El crudo obtenido fue purificado directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con Hex/AcOEt 5:1).

2<sup>a</sup> Etapa: Sobre una disolución del 1,3-benzoditiol puro **15** (2.21 g, 14.3 mmol, 1 equiv.) en ácido acético (30 mL) se goteó H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (16 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. A continuación, se elevó la temperatura de la reacción a 50 °C y se mantuvo en agitación durante toda la noche. Al día siguiente, en la mezcla de reacción se observó un precipitado incoloro que fue filtrado, lavado 3 veces con H<sub>2</sub>O y recristalizado en EtOH para rendir la sulfona deseada **16** como un sólido blanco con un rendimiento del 73%.

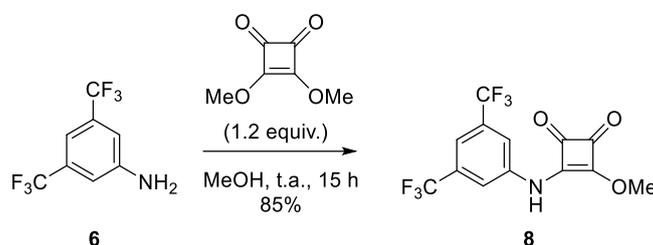


En un matraz de 250 mL provisto de un aparato de Dean-Stark se disolvió el 2H-benzo[d][1,3]ditiol 1,1,3,3 tetraoxido **16** (872 mg, 4 mmol, 1 equiv.) en 100 mL de tolueno, se añadieron 5 equivalentes de benzaldehído (2.04 mL, 20 mmol), 1.9 equiv. de hidrocloreuro de dietilamina (833 mg, 7.6 mmol) y 0.15 equiv. de KF (34 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h y después se añadieron 5 equiv. adicionales del benzaldehído. La mezcla de reacción se agitó a reflujo (150 °C) hasta que se consumió todo el 2H-benzo[d][1,3]ditiol 1,1,3,3 tetraoxido (aproximadamente 3 h, monitorizado por <sup>1</sup>H RMN). El crudo de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano, se lavó tres veces con agua y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El sólido amarillo obtenido se trituró con Et<sub>2</sub>O y se filtró para obtener el producto puro deseado como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.89 g, 2.92 mmol, 73%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.10 – 8.01 (m, 3H), 7.97 – 7.88 (m, 4H), 7.67 – 7.51 (m, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.9, 137.5, 137.1, 135.3, 135.2, 134.0, 133.9, 132.6, 129.4, 129.4, 122.5, 122.2.

### 5.2.3. Procedimiento general para la síntesis de catalizadores

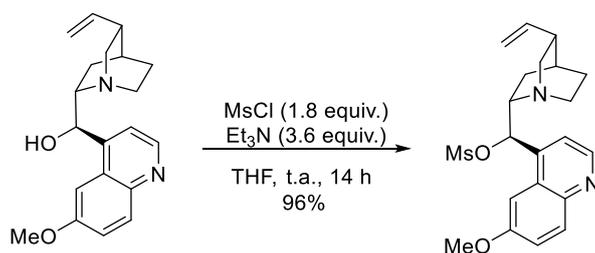
#### 5.2.3.1. Síntesis del catalizador quiral C1<sup>34</sup>

##### Síntesis del escuaramato

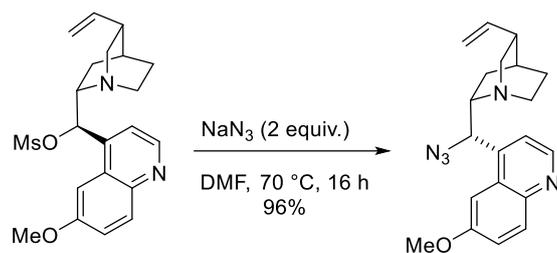


En un matraz de 100 mL se añadieron sucesivamente la 3,5-bis(trifluorometil)anilina **6** (4 g, 17.4 mmol, 1 equiv.) y una disolución de 3,4-dimetoxi-3-ciclobutano-1,2-diona (2.7 mL, 20.9 mmol, 1.2 equiv.) en MeOH a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 15 horas. Transcurrido ese tiempo se obtuvo el escuaramato **8** como un sólido blanco y con un rendimiento del 85% después de ser filtrado.

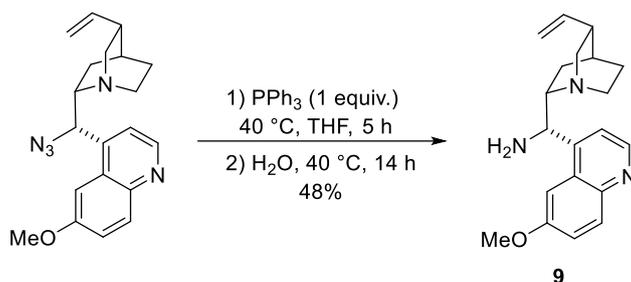
##### Síntesis de la 9-amino(9-deoxi)epiquinina



1<sup>a</sup> Etapa: En un matraz de 500 mL se añadieron sucesivamente la quinina (16.2 g, 50 mmol, 1 equiv.) y el THF recién destilado (250 mL). La disolución se enfrió a 0 °C y posteriormente se añadió la Et<sub>3</sub>N (25.1 mL, 180 mmol, 3.6 equiv.) y gota a gota el cloruro de metanosulfonilo (7.0 mL, 90 mmol, 1.8 equiv.). La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Una vez terminada la reacción, se añadieron 40 mL de agua y posteriormente se evaporó el THF bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) y se lavó empleando agua (30 mL) y una disolución saturada de bicarbonato sódico (30 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente bajo presión reducida.

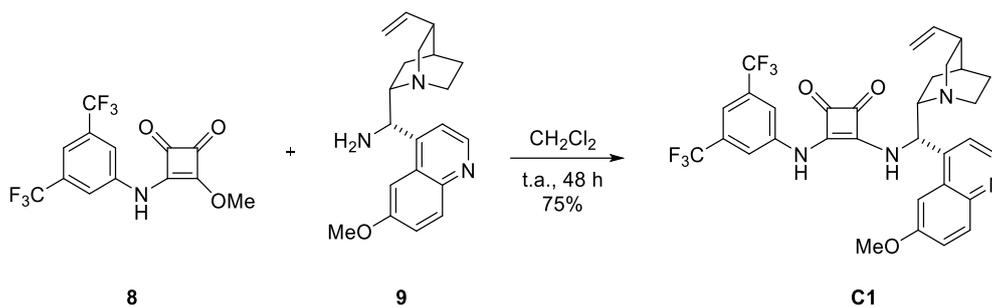


2<sup>a</sup> Etapa: El crudo obtenido (19.3 g, 48 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DMF (150 mL). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota el NaN<sub>3</sub> (6.2 g, 96 mmol, 2 equiv.). La solución obtenida se llevó a 70 °C en un baño de aceite durante 16 h y pasado este tiempo la reacción se detuvo añadiendo agua (80 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (150 mL) y la fase orgánica se lavó empleando una disolución saturada de NaCl (5 x 60 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida obteniendo una disolución viscosa naranja.



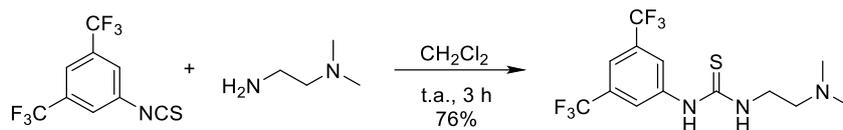
3<sup>a</sup> Etapa: Para la obtención de la amina **9** se llevó a cabo la reducción de Staudinger. Para ello, a una disolución de la azida obtenida (16.1 g, 46.1 mmol, 1 equiv.) en THF (250 mL) se le añadió la PPh<sub>3</sub> (12.1 g, 46.1 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 5 h. Después, se añadió agua (8 mL) y se dejó la solución a 40 °C en agitación durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL). Seguidamente se añadió HCl 6M (250 mL) y la fase acuosa se separó y se lavó empleando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL). A continuación, la fase acuosa se enfrió a 0 °C y se añadió NaOH (40%) hasta conseguir un pH superior a 10. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 mL) y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida para así obtener la 9-amino(9-deoxi)epiquinina **9** como un aceite amarillo.

## Síntesis del catalizador C1



Se disolvieron el escuaramato **8** (1.68 g, 4.9 mmol, 1 equiv.) y la 9-amino(9-deoxy)epiquinina **9** (1.61 g, 5 mmol, 1.02 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 48 h a temperatura ambiente precipitando así un sólido blanco. El sólido se filtró y lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  rindiendo el aducto **C1** deseado con un rendimiento del 75% (2.3 g, 3.7 mmol). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.

### 5.2.3.2. Síntesis del catalizador aquiral<sup>35</sup>

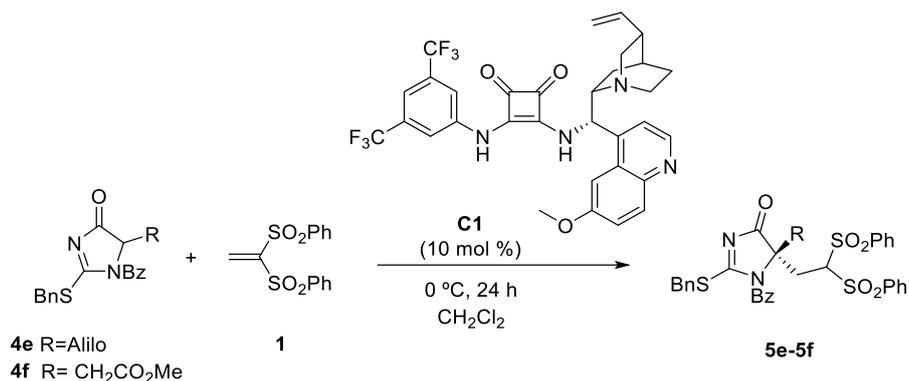


En un matraz de 100 mL se preparó una disolución de 1-isotiocianato-3,5-bis(trifluorometil)benceno (1.08 g, 5 mmol, 1.66 equiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) y N,N dimetiletano-1,2-diamina (264 mg, 3 mmol, 1 equiv.) la cual se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido blanco obtenido se filtró y se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$  obteniendo así el catalizador aquiral con un rendimiento del 76% (0.82 g, 2.28 mmol). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.

## 5.2.4. Procedimiento general para las reacciones asimétricas

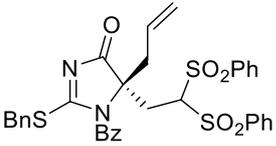
### 5.2.4.1. Procedimiento general para las reacciones asimétricas entre las imidazolonas **4e**, **4f** y la sulfona **1**

<sup>35</sup> a) Opalka, S. M.; Steinbacher, J. L.; Lambiris, B. A.; McQuade D. T. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 6503–6517. b) Datos espectroscópicos: Varga, S.; Jakab, G.; Drahos, L.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Soos, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5416-5419.



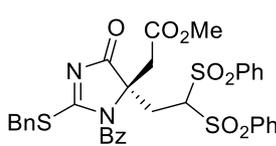
En un tubo de ensayo de 5 mL, se disolvió la imidazolona correspondiente **4e-4f** (0.1 mmol, 1 equiv.) en 1mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. A continuación, se enfrió la reacción a 0 °C y se añadió primero la bis(sulfona) **1** (37 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) y en segundo lugar 10 mol % del catalizador **C1** (6.3 mg, 0.01 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C hasta la finalización de la reacción (la reacción se monitorizó por <sup>1</sup>H-RMN). El crudo de reacción obtenido se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con Hex/AcOEt de 3:1 a 1:1).

**5-alil-1-benzoil-2-(benciltio)-5-(2,2-bis(fenilsulfonil)etil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (5e)**



El producto **5e** se obtuvo a partir de la 5-alil-1-benzoil-2-(benciltio)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (35.1 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento general. Sólido amarillo. Rendimiento: 55.9 mg, 0.085 mmol, 85%.  $[\alpha]_D^{20} = +27.3$  (c=1, 98 % *ee*, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 – 7.15 (m, 20H), 5.56 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.19 – 5.04 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.57 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.1, 184.9, 168.2, 138.3, 137.1, 135.1, 134.9, 133.5, 133.3, 130.6, 130.3, 130.2, 129.5, 129.3, 129.2, 129.0, 129.0, 128.8, 128.3, 121.9, 77.7, 71.8, 39.9, 39.6, 31.3. UPLC-DAD-QTOF: C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd.: 659.1344 found: 659.1346. IR (cm<sup>-1</sup>) = 3061, 2923, 1728, 1683.

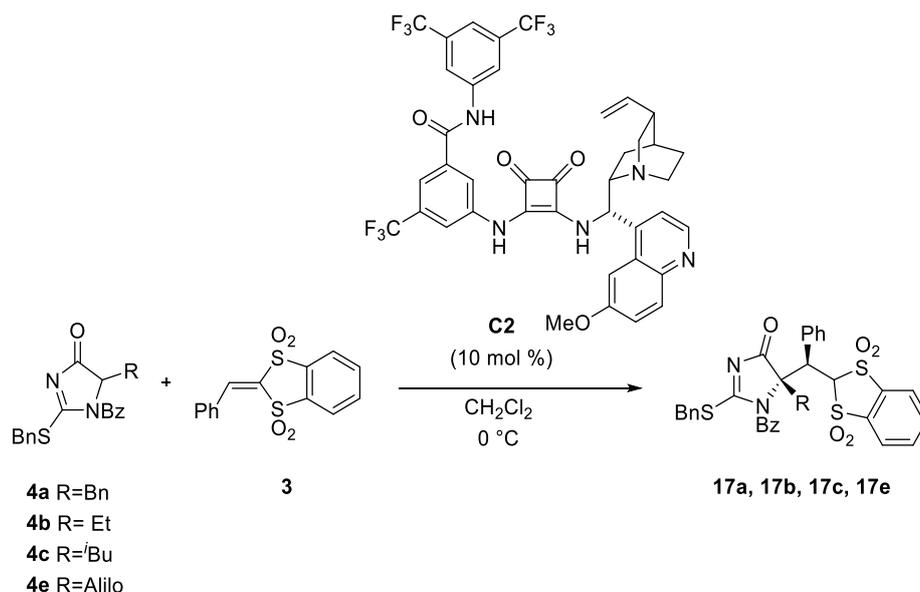
**Metil-2-(1-benzoil-2-(benciltio)-5-(2,2-bis(fenilsulfonil)etil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-5-il)acetato (5f)**



El producto **5f** se obtuvo a partir del metil 2-(1-benzoil-2-(benciltio)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-5-il)acetato (38.2 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento general. Sólido amarillo. Rendimiento: 67.7 mg, 0.098 mmol, 98%.  $[\alpha]_D^{20} = -17.9$  (c=1, 96% *ee*, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 – 7.98 (m, 4H), 7.96 – 7.88 (m, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 3H), 7.64 – 7.49 (m, 8H), 7.41 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 4H), 5.50 (m, 1H), 4.53 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.11 (d, *J* =

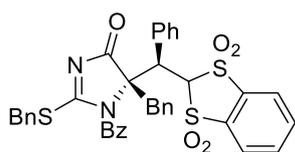
17.8 Hz, 1H), 2.88 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  185.4, 184.7, 169.8, 168.23, 137.9, 136.6, 135.1, 135.0, 134.7, 134.7, 133.2, 133.2, 130.6, 130.1, 129.9, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.1, 77.1, 68.3, 52.3, 39.8, 36.6, 31.6. UPLC-DAD-QTOF:  $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd.: 691.1237, found: 691.1240. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3063, 2951, 1731, 1680.

#### 5.2.4.2. Procedimiento general para las reacciones asimétricas entre las imidazolonas **4a**, **4b**, **4c**, **4e** y la sulfona cíclica **3**



En un tubo de ensayo de 5 mL, se disolvió la imidazolona correspondiente **4a-4c**, **4e** (0.1 mmol, 1 equiv.) en 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente. A continuación, se enfrió la reacción a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió primero la bis(sulfona) **3** (36.7 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) y en segundo lugar 10 mol % del catalizador **C2** (8.17 mg, 0.01 mmol, 0.1 equiv.). La mezcla se agitó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  hasta la finalización de la reacción (la reacción se monitorizó por  $^1\text{H}$ -RMN). El crudo de reacción obtenido se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt de 5:1 a 1:1).

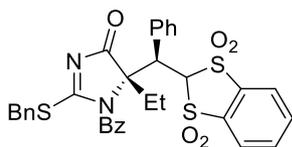
#### 1-benzoil-5-bencil-2-(benciltio)-5-((fenil(1,1,3,3-tetraoxido-2H-benzo[d][1,3]ditiol-2-il)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (**17a**)



El compuesto **17a** se preparó a partir de la 1-benzoil-5-bencil-2-(benciltio)-1H-imidazol-4(5H)-ona (38.4 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rendimiento: 56 mg, 0.08 mmol, 80%.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.1$  ( $c=1$ , 99% *ee*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.24 – 7.18 (m, 27H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 6.32 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.08 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.77 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.7, 185.2, 167.3, 137.9, 136.5, 135.2,

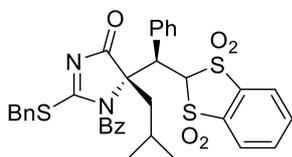
135.1, 135.0, 134.4, 133.8, 133.1, 132.8, 132.6, 132.6, 130.9, 130.0, 129.5, 129.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.6, 128.4, 128.2, 128.2, 128.0, 127.6, 123.0, 122.2, 77.7, 73.9, 46.6, 41.9, 40.0. UPLC-DAD-QTOF: C<sub>38</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd.: 701.1344, found: 701.1339. IR (cm<sup>-1</sup>) = 3060, 3025, 2968, 1697, 1652.

**1-benzoil-2-(benciltio)-5-etil-5-((-fenil(1,1,3,3-tetraoxido-2H-benzo[d][1,3]ditiol-2-il)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (17b)**



El compuesto **17b** se preparó a partir de la 1-benzoil-2-(benciltio)-5-etil-1H-imidazol-4(5H)-ona (33.8 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rendimiento: 49 mg, 0.077 mmol, 77%.  $[\alpha]_D^{20} = +24.1$  (c=1, 97% *ee*, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (m, 1H), 7.98 – 7.75 (m, 3H), 7.51 – 7.04 (m, 14H), 6.15 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.95 – 2.77 (m, 2H), 0.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 186.9, 184.8, 166.9, 138.0, 136.7, 135.2, 135.0, 134.6, 133.1, 133.1, 132.6, 131.3, 129.5, 129.3, 128.9, 128.9, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 123.0, 122.2, 77.8, 73.9, 46.4, 39.7, 30.0, 8.7. UPLC-DAD-QTOF: C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd.: 645.1182, found: 645.1192. IR (cm<sup>-1</sup>) = 3022, 2850, 1724, 1681.

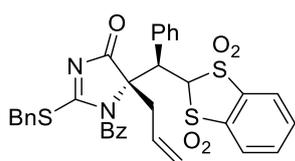
**1-benzoil-2-(benciltio)-5-isobutil-5-((-fenil(1,1,3,3-tetraoxido-2H-benzo[d][1,3]ditiol-2-il)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (17c)**



El compuesto **17c** se preparó a partir de la 1-benzoil-2-(benciltio)-5-isobutil-1H-imidazol-4(5H)-ona (36.68 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rendimiento: 58.5 mg, 0.087 mmol, 87%.  $[\alpha]_D^{20} = +14.3$  (c=1, 91% *ee*, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 – 8.06 (m, 1H), 7.97 – 7.73 (m, 4H), 7.52 – 7.21 (m, 13H), 7.13 (m, 2H), 6.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.47 – 1.38 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.2, 184.7, 167.0, 138.2, 136.8, 135.1, 135.0, 134.6, 133.3, 133.0, 132.9, 130.7, 129.6, 129.4, 128.8, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 123.0, 122.3, 76.3, 73.9, 47.7, 44.3, 39.8, 25.8, 24.4, 23.2. UPLC-DAD-QTOF: C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd.: 673.1501, found: 673.1492. IR (cm<sup>-1</sup>) = 2868, 1720, 1683.

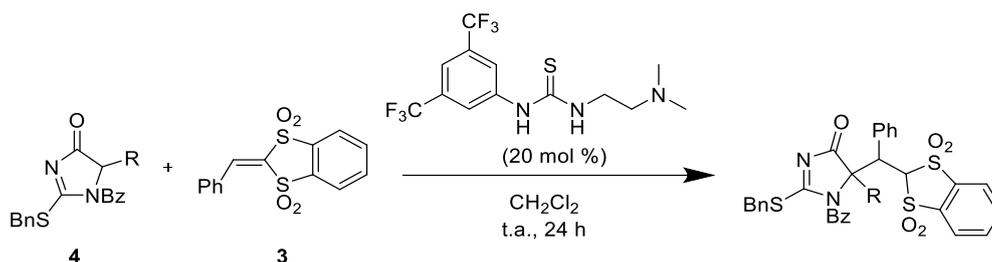
**5-alil-1-benzoil-2-(benciltio)-5-((-fenil(1,1,3,3-tetraoxido-2H-benzo[d][1,3]ditiol-2-yl)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (17e)**

El compuesto **17e** se preparó a partir de la 5-alil-1-benzoil-2-(benciltio)-1H-imidazol-4(5H)-ona (35.04 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rendimiento:



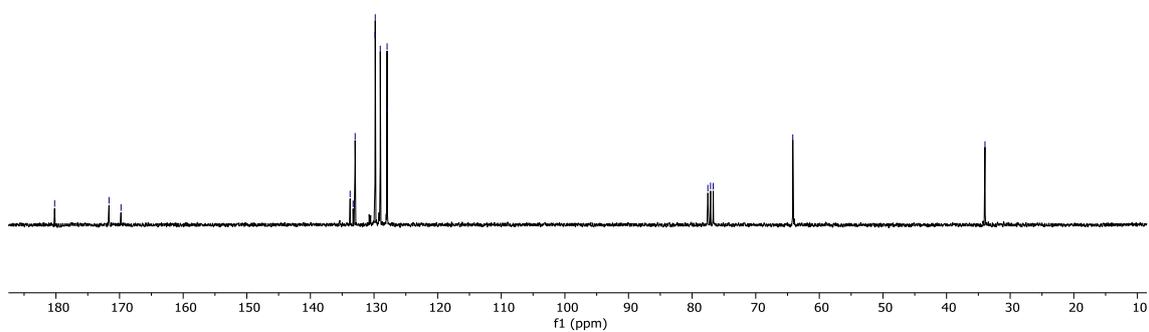
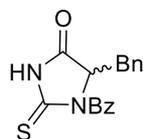
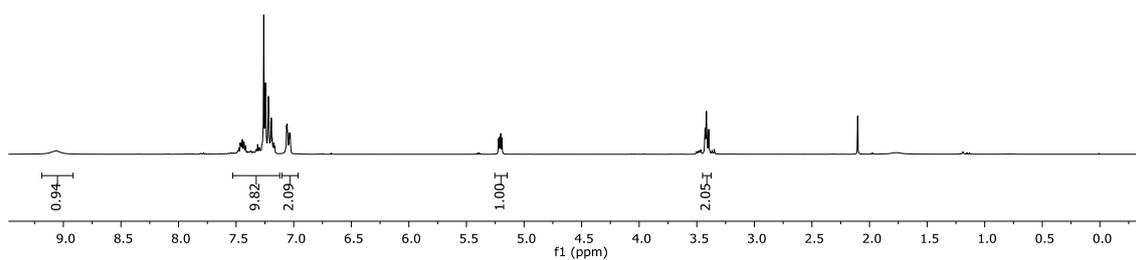
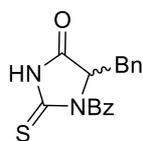
53 mg, 0.08 mmol, 80%.  $[\alpha]_D^{20} = +54.9$  ( $c=1$ , 95% *ee*,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 – 6.99 (m, 18H), 6.18 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.12 – 4.95 (m, 2H), 4.26 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 3.68 – 3.49 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  186.3, 184.8, 166.9, 142.7, 137.9, 136.5, 135.3, 135.2, 135.2, 135.1, 134.6, 133.8, 132.9, 132.8, 132.7, 132.6, 130.9, 130.1, 129.5, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.0, 122.9, 122.4, 122.2, 122.1, 121.5, 76.3, 73.7, 46.0, 40.4, 39.5. UPLC-DAD-QTOF:  $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd.: 657.1188, found: 657.1179. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1714, 1694.

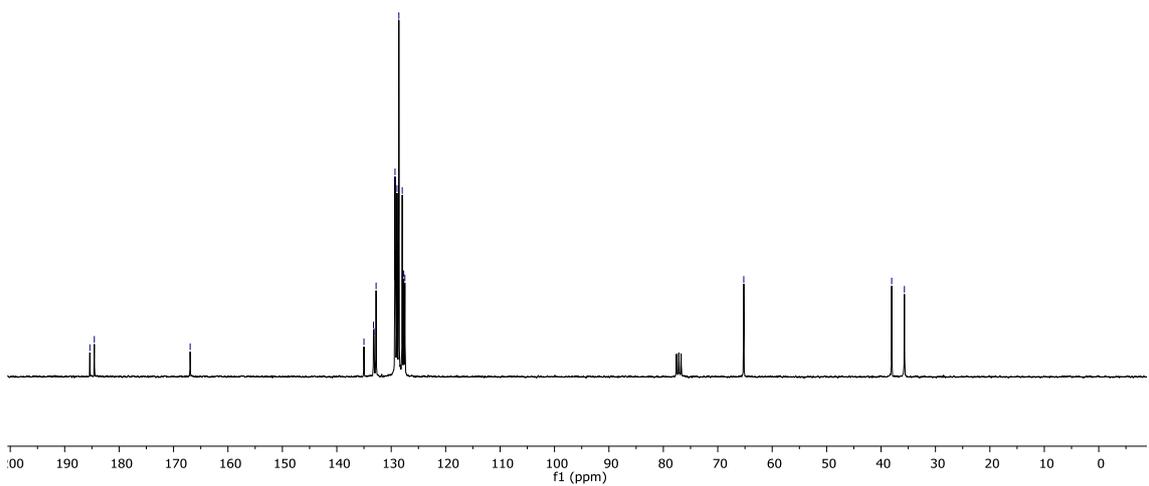
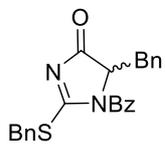
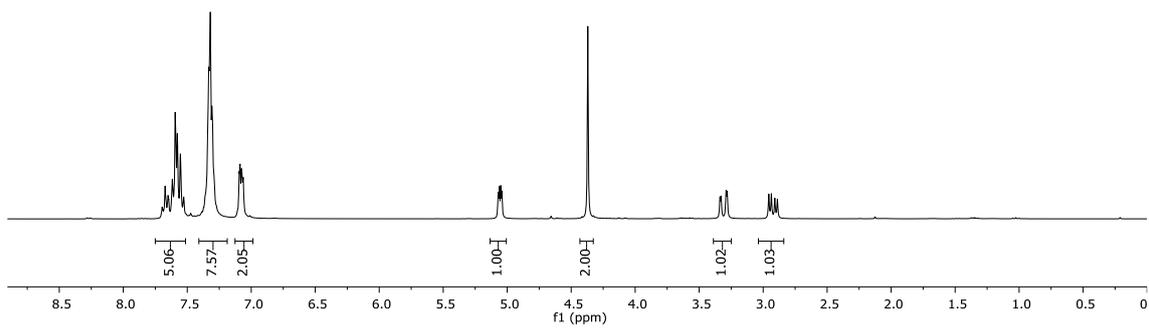
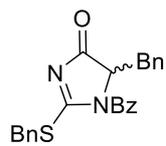
### 5.2.5. Procedimiento general para las reacciones racémicas

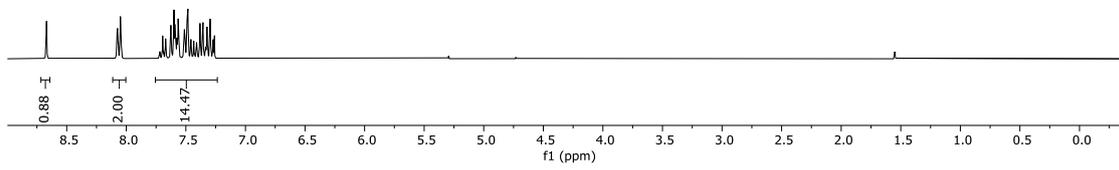
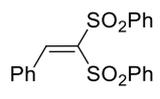


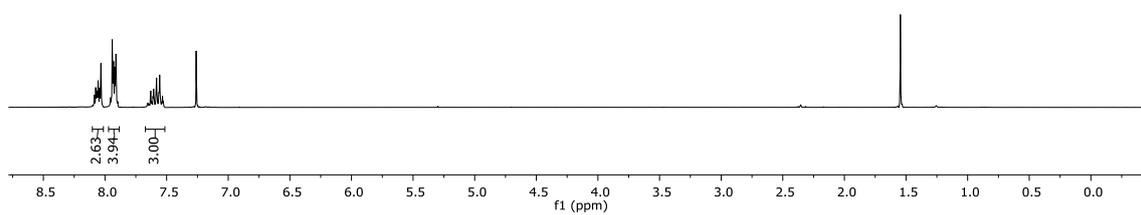
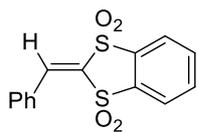
En un tubo de ensayo de 5 mL, se disolvió la imidazolona correspondiente (0.1 mmol, 1 equiv.) en 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente. A continuación, se añadió primero la bis(sulfona) **3** (36.7 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) y en segundo lugar 20 mol % del catalizador aquiral (7.2 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la finalización de la reacción (la reacción se monitorizó por  $^1\text{H}$ -RMN). El crudo de reacción obtenido se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/ $\text{AcOEt}$  de 5:1 a 1:1).

## 6. Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$

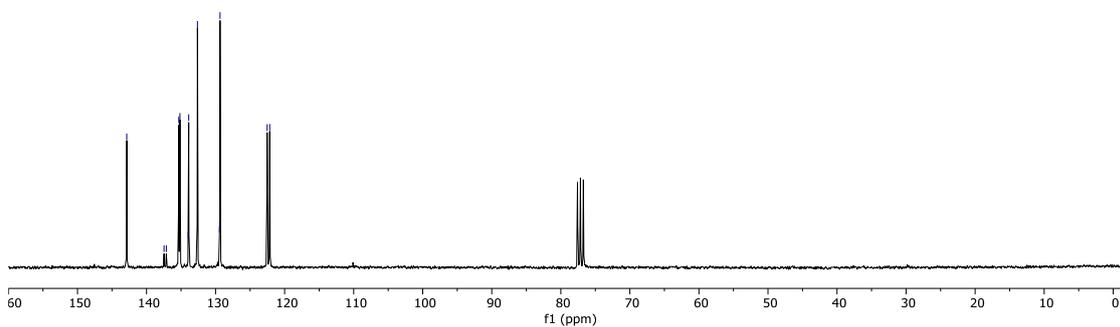
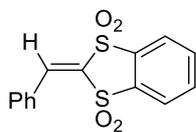


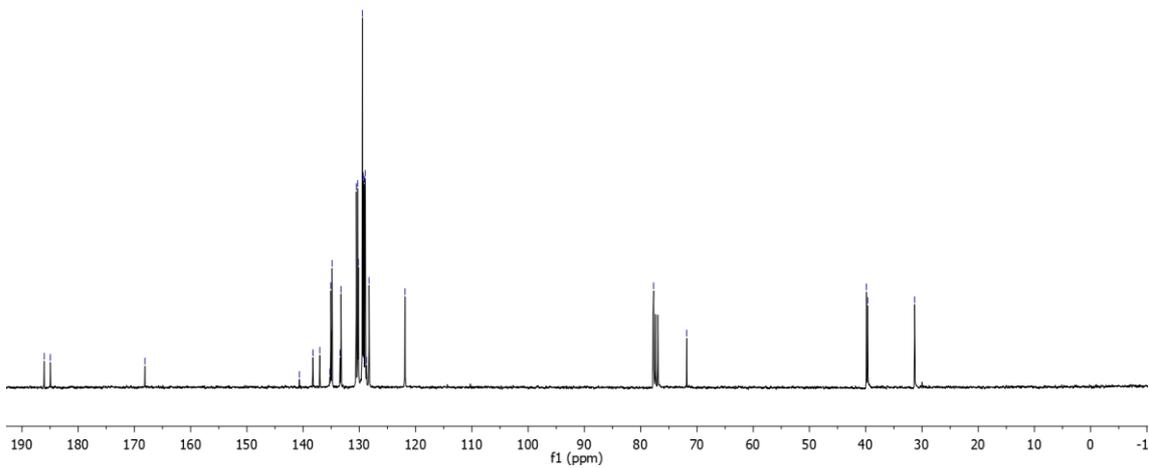
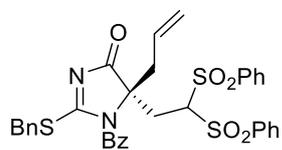
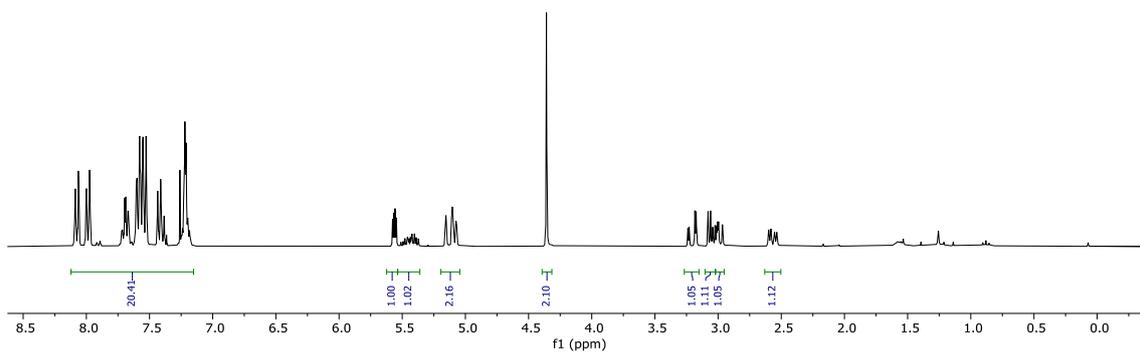
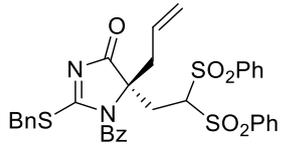


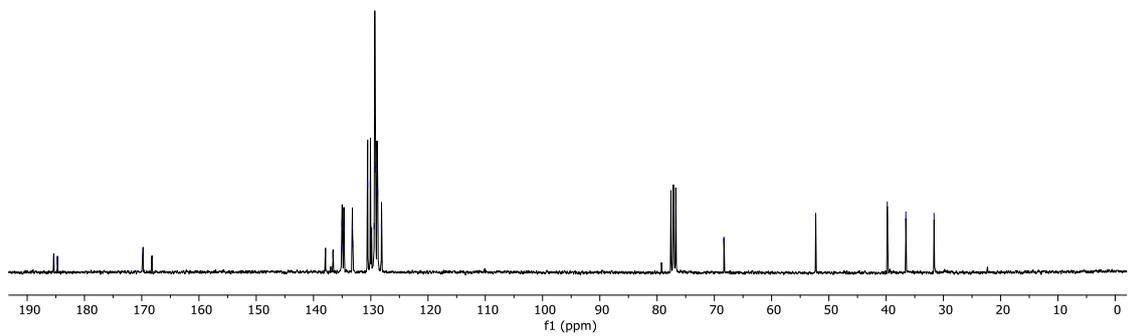
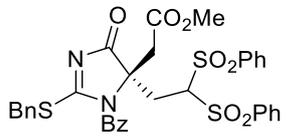
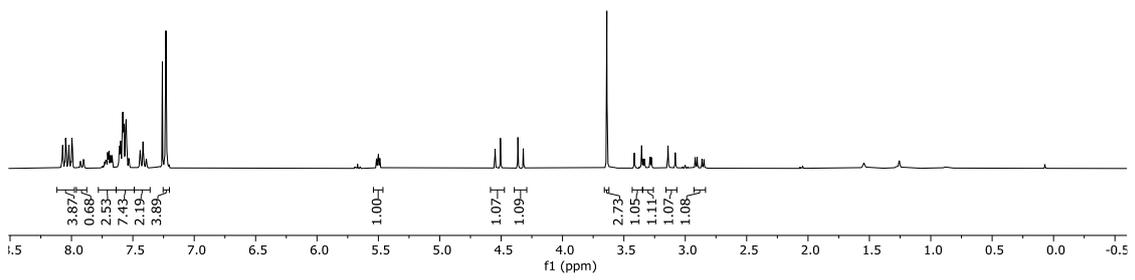
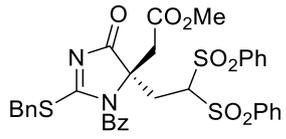


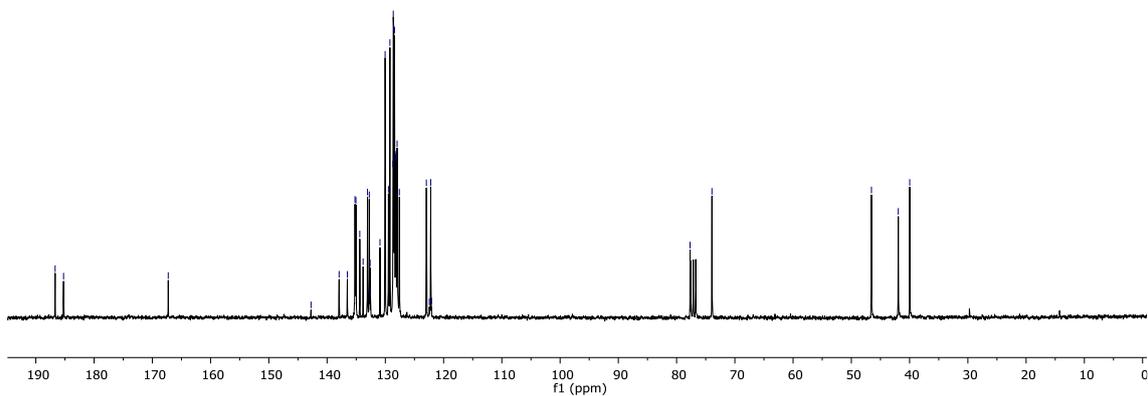
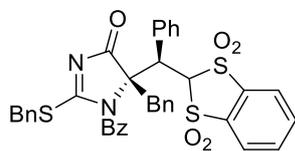
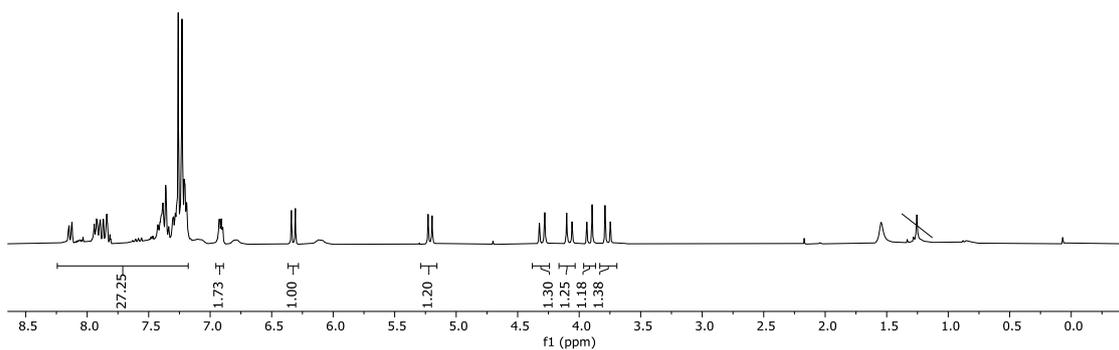
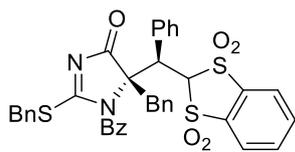


142.87  
137.47  
137.14  
135.33  
135.13  
133.95  
133.89  
132.63  
129.95  
129.85  
122.53  
122.16

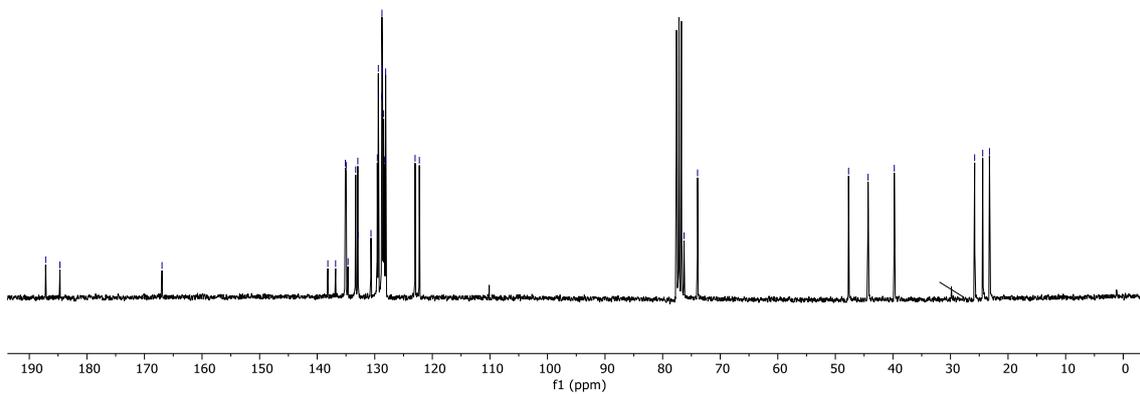
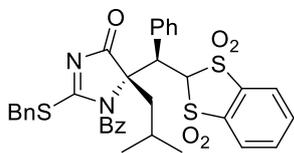
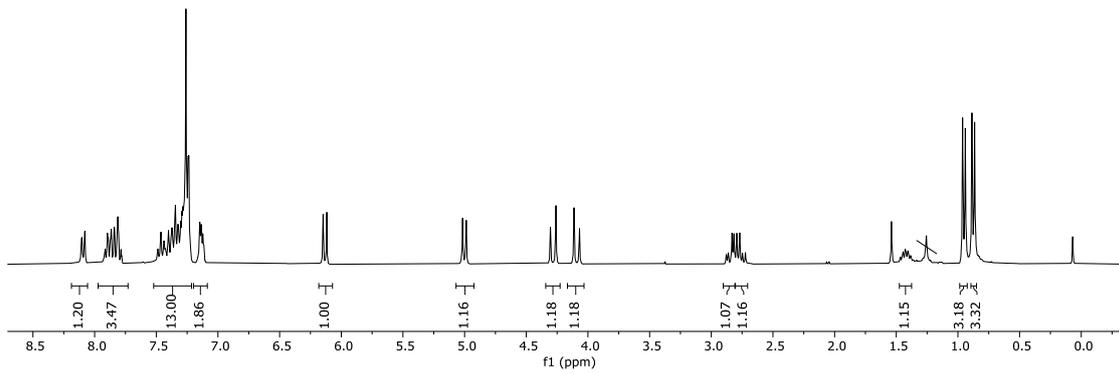
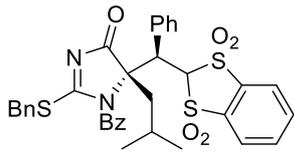


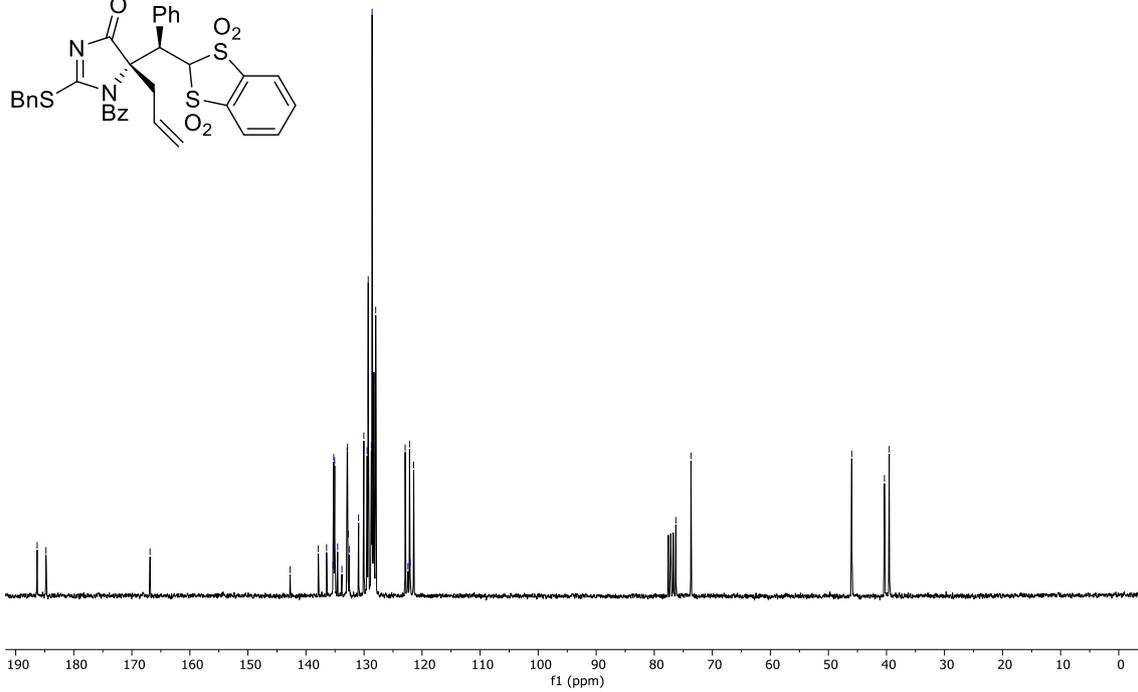
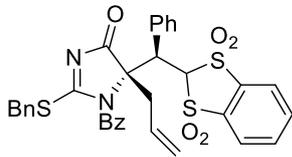
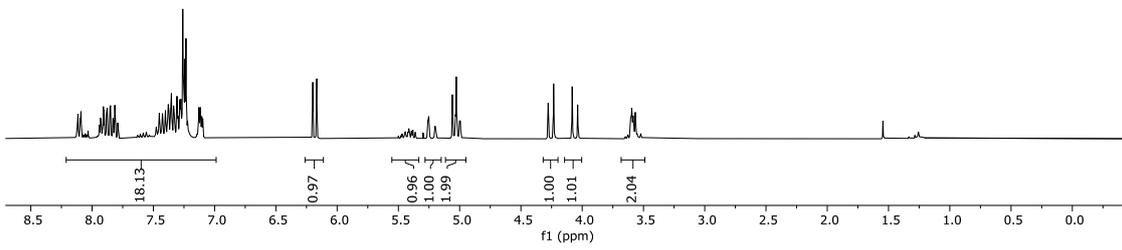
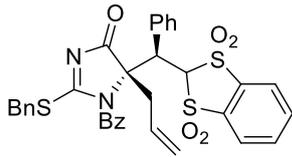






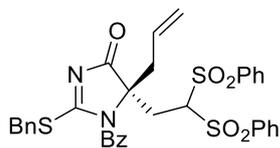




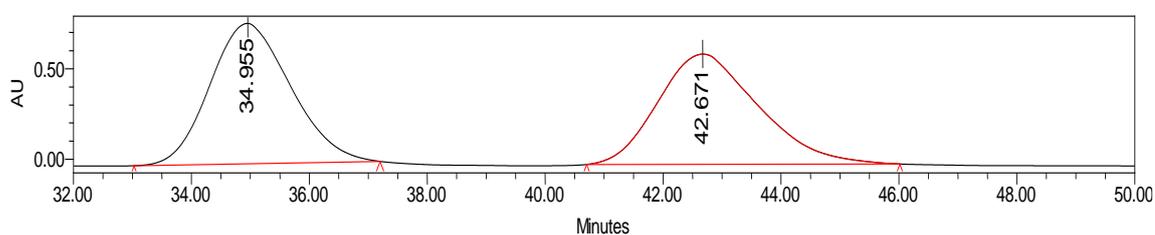


## 7. Cromatogramas HPLC

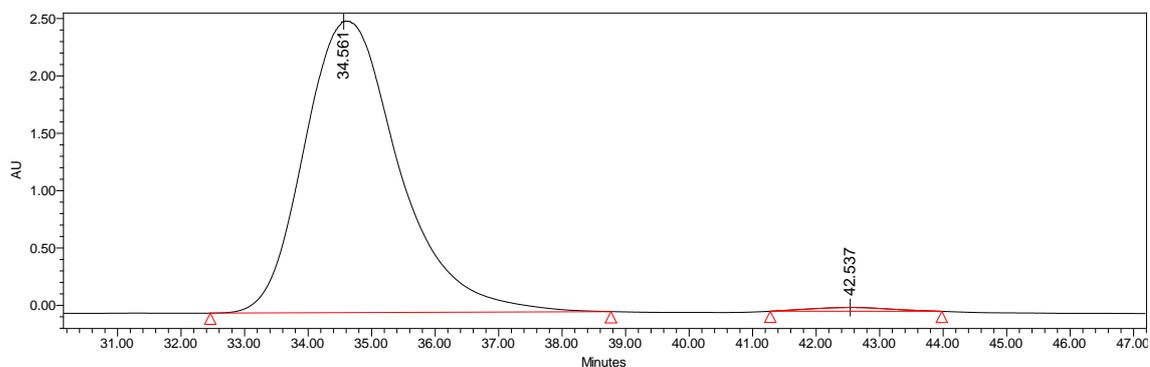
### 5-alil-1-benzoil-2-(benciltio)-5-(2,2-bis(fenilsulfonil)etil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (5e)



Columna IC, Hex/*i*PrOH 30:70, caudal= 0.5 mL/min)

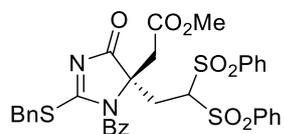


	Tiempo de retención	% Area
1	34.955	50.59
2	42.671	49.41

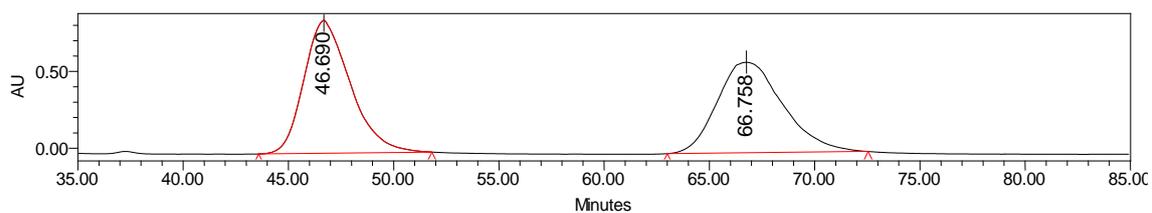


	Tiempo de retención	% Area
1	34.561	98.89
2	42.537	1.11

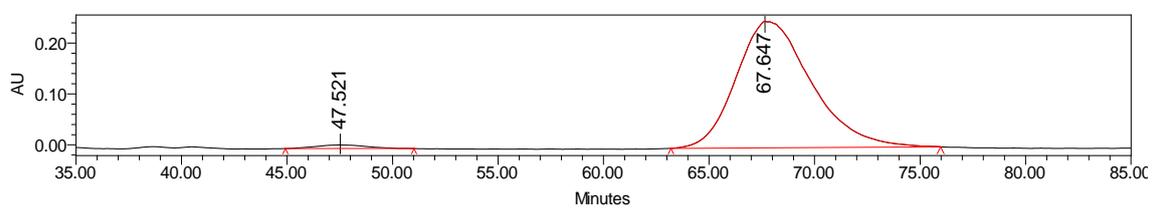
**Metil-2-(1-benzoil-2-(benciltio)-5-(2,2-bis(fenilsulfonil)etil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-5-il)acetato (5f)**



Columna IC, Hex/*i*PrOH 30:70, caudal= 0.5 mL/min)

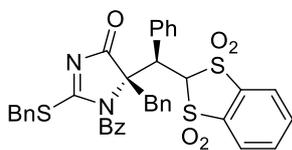


	Tiempo de retención	% Area
1	46.690	50.73
2	66.758	49.27

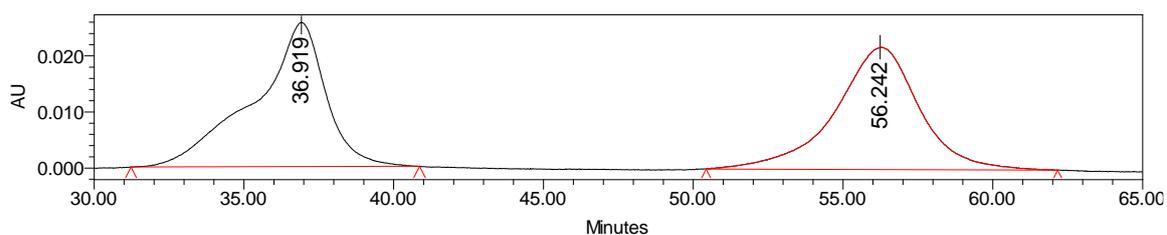


	Tiempo de retención	% Area
1	47.521	1.90
2	67.647	98.10

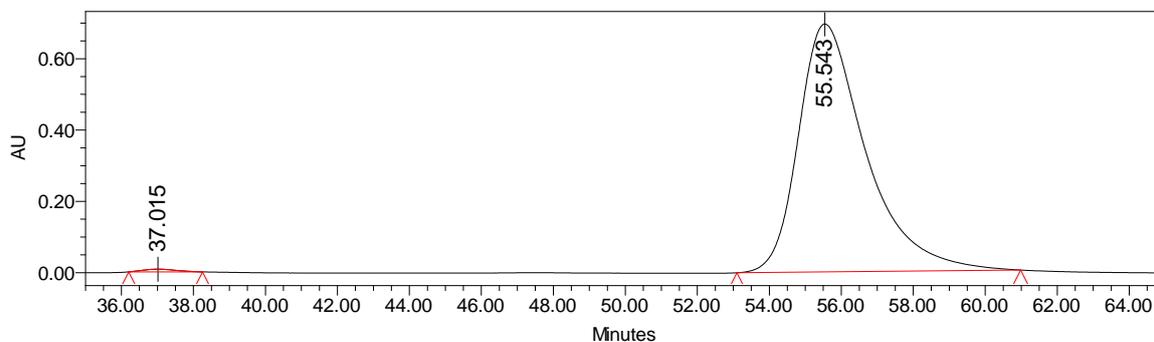
**1-benzoil-5-bencil-2-(benciltio)-5-((fenil(1,1,3,3-tetraoxido-2H-benzo[d][1,3]ditiol-2-il)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (17a)**



Columna IA, Hex/*i*PrOH 30:70, caudal= 0.5 mL/min).

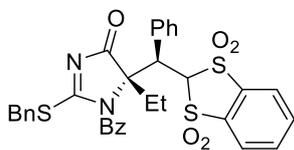


	Tiempo de retención	% Area
1	36.919	49.98
2	56.242	50.02

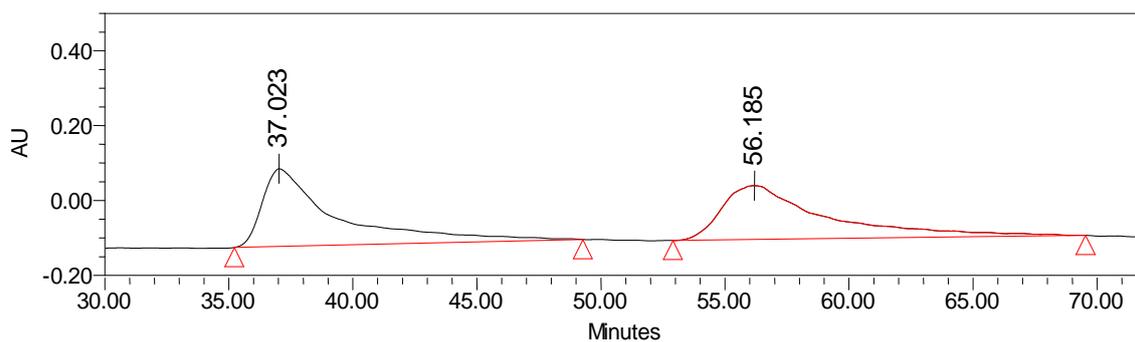


	Tiempo de retención	% Area
1	37.015	0.54
2	55.543	99.46

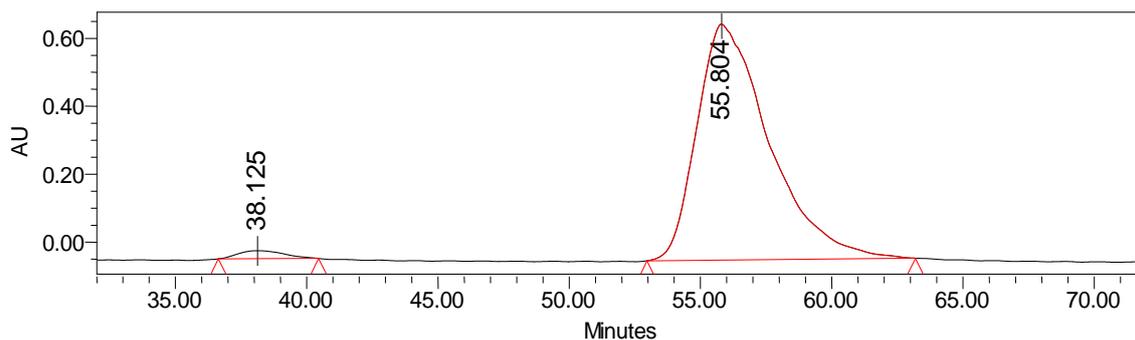
**1-benzoil-2-(benciltio)-5-etil-5-((-fenil(1,1,3,3-tetraoxido-2H-benzo[d][1,3]ditiol-2-il)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (17b)**



Columna IC, Hex/*i*PrOH 30:70, caudal= 0.5 mL/min)

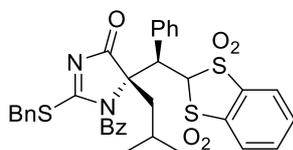


	Tiempo de retención	% Area
1	37.023	50.99
2	56.185	49.01

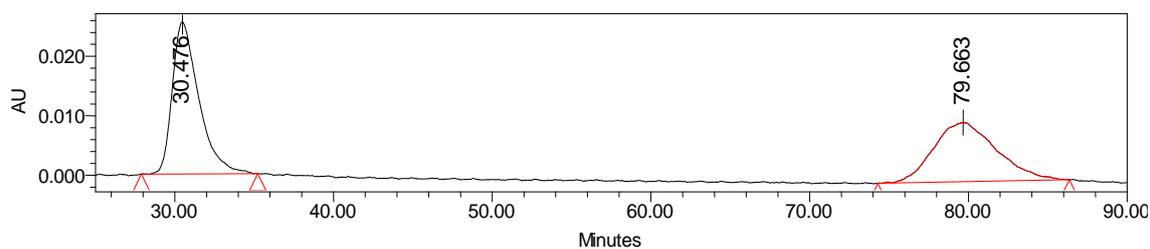


	Tiempo de retención	% Area
1	38.125	2.12
2	55.804	97.88

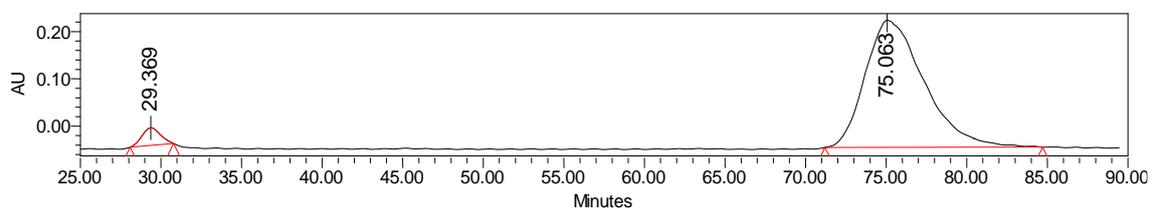
**1-benzoil-2-(benciltio)-5-isobutil-5-(fenil(1,1,3,3-tetraoxido-2H-benzo[d][1,3]ditiol-2-il)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (17c)**



Columna IC, Hex/<sup>i</sup>PrOH 30:70, caudal= 0.5 mL/min)

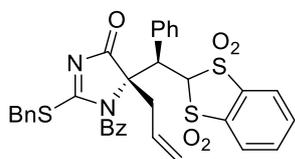


	Tiempo de retención	% Area
1	30.476	52.06
2	79.663	47.94

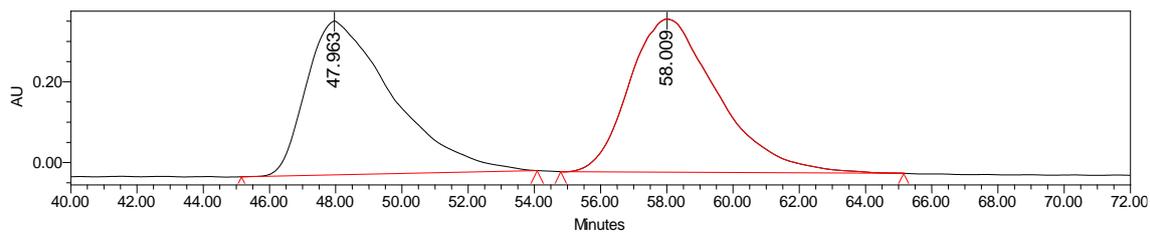


	Tiempo de retención	% Area
1	29.369	4.14
2	75.063	95.86

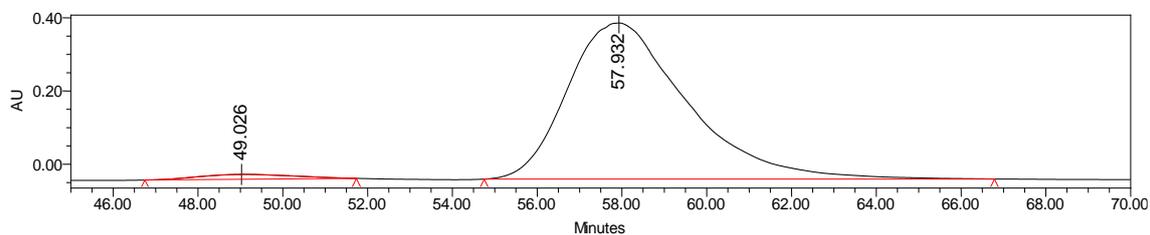
**5-alil-1-benzoil-2-(benciltio)-5-(-fenil(1,1,3,3-tetraoxido-2H-benzo[d][1,3]ditiol-2-yl)metil)-1,5-dihidro-4H-imidazol-4-ona (17e)**



Columna IC, Hex/*i*PrOH 30:70, caudal= 0.5 mL/min)



	Tiempo de retención	% Area
1	47.963	49.42
2	58.009	50.58



	Tiempo de retención	% Area
1	49.026	2.42
2	57.932	97.58

## Anexo I

**Tabla.1:** Ventajas y desventajas de las estrategias más empleadas

<b>Método</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Resolución por cristalización</b>	Barato, Reproducible	Pureza enantiomérica máxima 50%, poco práctico, formación de desechos, poco elegante
<b>Resolución cinética</b>	Reproducible	Pureza enantiomérica máxima 50%, formación de desechos, poco elegante
<b>Resolución cinética dinámica</b>	Pureza enantiomérica máxima 100%	Dificultad de encontrar condiciones de reacción para que la resolución cinética y racemización sean compatibles y eficaces.
<b>Resolución cromatográfica</b>	Eficaz, capacidad de proporcionar los dos enantiómeros	Pureza enantiomérica máxima 50%, limitado por la escala
<b>Quiral-pool</b>	Barato, Renovabilidad	Dificultad de encontrar los productos de partida, Ruta sintética larga
<b>Auxiliares quirales</b>	Generalidad (muchos ejemplos realizados con este método), Separabilidad sencilla	Poco eficaz, proceso costoso
<b>Catálisis asimétrica</b>	Elegante, alta eficacia	Poca disponibilidad