



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Grado en Química

**Síntesis de nuevas tioescuaramidas bifuncionales quirales y estudio de su utilización en adiciones de Michael estereoselectivas.**

*Autor: Roberto de la Torre García*

*Tutor: José María Andrés García*

*Julio 2018*



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>Ar</b>	Arilo-aromático
<b>ATR</b>	Attenuated Total Reflectance
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
<b>Bu</b>	Butilo
<b>Cat.</b>	Catalizador
<b>Col</b>	Colaboradores
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>ee</b>	Exceso enantiomérico
<b>Equiv</b>	Equivalente(s)
<b>er</b>	Relación de enantiómeros
<b>Et</b>	Etilo
<b>f</b>	Funcionalización efectiva
<b>f<sub>max</sub></b>	Funcionalización máxima
<b>HPLC</b>	Cromatografía líquida de alta resolución
<b>HRMS</b>	Espectrometría de masas de alta resolución
<b><i>i</i>Pr</b>	Isopropilo
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>Ka</b>	Constante de acidez
<b>Me</b>	Metilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>min</b>	Minutos
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>pKa</b>	-log Ka
<b>PS</b>	Poliestireno
<b>rd/dr</b>	Relación diastereomérica/diastereomeric ratio
<b>Rdto</b>	Rendimiento
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>t</b>	Tiempo
<b>ta/rt</b>	Temperatura ambiente/ room temperature
<b><i>t</i>Bu</b>	<i>tert</i> -Butilo
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TLC</b>	Cromatografía en capa fina (Thin Layer Chromatography)
<b>t<sub>R</sub></b>	Tiempo de retención



## RESUMEN

Se han sintetizado nuevas tioescuaramidas bifuncionales quirales y sus análogas soportadas mediante reacción de ditioescuarato de dicitopentilo con bencilamina o una resina de aminoetil poliestireno y 1,2- diaminas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos vía dos reacciones de adición-eliminación con buenos rendimientos químicos. Estas tioescuaramidas se han utilizado con éxito como organocatalizadores en reacciones nitro-Michael que transcurren con elevados rendimientos químicos y enantioselectividades que igualan o superan a las obtenidas con las escuaramidas homólogas en menor tiempo de reacción. La inmovilización de las tioescuaramidas bifuncionales sobre una resina de aminoetil poliestireno conduce a un aumento considerable de los tiempos de reacción y una disminución de la relación enantiomérica de los aductos obtenidos. Los estudios de reciclado llevados a cabo con las tioescuaramidas soportadas muestran una fuerte disminución de su actividad catalítica al pasar de un ciclo a otro, así como fluctuaciones en los valores de las relaciones enantioméricas con tendencia a la baja.

## ABSTRACT

Novel chiral bifunctional thiosquaramides and their supported homologous have been easily prepared by reaction of dicyclopentyl dithiosquarate with benzylamine or aminoethyl polystyrene resin and diamines derived from natural amino acids via two addition-elimination reactions with good yields. These thiosquaramides behave as excellent organocatalysts in different nitro-Michael reactions, leading to the addition products with high chemical yields and equal or higher enantioselectivities that those achieved with the homologous squaramides in a shorter reaction time. The immobilization of bifunctional thiosquaramides onto aminoethyl polystyrene resin leads to a considerable increase in the reaction times accompanied by a decrease in the enantiomeric ratio of the adducts obtained. Recycling studies performed with supported thiosquaramides show a clear decrease in the catalytic activity from one cycle to another with a slight decrease in the enantioselectivity.



# ÍNDICE

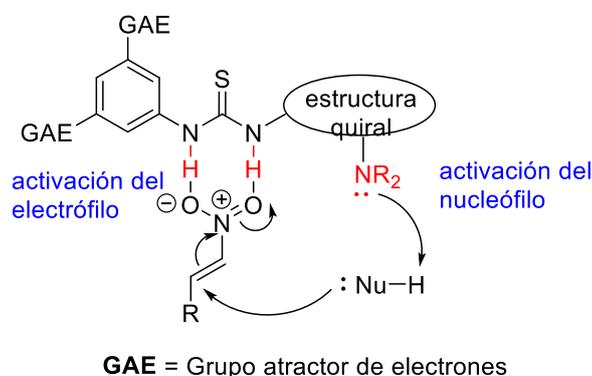
1. INTRODUCCIÓN .....	3
2. PLAN DE TRABAJO .....	15
2.1. Síntesis de diaminas primarias/terciarias quirales a partir de Boc-aminoácidos.....	15
2.2. Síntesis de tioesquaramidas bifuncionales quirales homogéneas y soportadas a partir de 1,2-diaminas quirales.....	15
2.3. Estudio de la actividad catalítica de las tioesquaramidas bifuncionales quirales homogéneas y soportadas en reacciones nitro-Michael enantioselectivas.....	17
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	19
3.1. Síntesis de tioesquaramidas bifuncionales quirales no soportadas.....	19
3.3. Ruta alternativa para la síntesis de tioesquaramidas bifuncionales quirales no soportadas y soportadas.....	22
3.4. Reacciones de adición conjugada enantioselectiva de compuestos $\beta$ -difuncionalizados a nitroolefinas.....	24
3.5. Reciclado de las tioesquaramidas soportadas.....	29
4. CONCLUSIONES.....	33
5. EXPERIMENTAL.....	35
6. BIBLIOGRAFÍA.....	51
7. SUPPORTING INFORMATION .....	53



# 1. INTRODUCCIÓN

Entre las diferentes metodologías para la preparación de compuestos quirales enantiopuros, la **catálisis asimétrica** se puede visualizar como la metodología ideal en la que una pequeña cantidad de un catalizador quiral (ligandos quirales o sus complejos con metales de transición) es capaz de transformar estereoselectivamente sustratos aquirales en compuestos quirales enantioenriquecidos en grandes cantidades.<sup>1</sup>

En las últimas dos décadas, los químicos han sido testigos del crecimiento sin precedentes del número de reacciones enantioselectivas promovidas por catalizadores orgánicos quirales, como bases, aminas secundarias y donadores de enlaces de hidrógeno.<sup>2</sup> En esta última categoría, los primeros ejemplos de enantioselectión a través de la activación de sustratos mediante enlaces de hidrógeno abrieron el camino para una aplicación más amplia de esta modalidad de catálisis asimétrica con el desarrollo de **catalizadores bifuncionales** que han impulsado este tipo de activación y promovido el descubrimiento de nuevos procesos enantioselectivos. Entre los catalizadores bifuncionales pioneros sobresalen los derivados de **tiourea**, que organizan los estados de transición y activan los sustratos en la reacción mediante una interacción rígida con los dos grupos donadores de enlace de hidrógeno, a la vez que el grupo funcional básico activa el nucleófilo (Figura 1).<sup>3</sup>



**Figura 1.** Doble activación mediante tiourea bifuncional

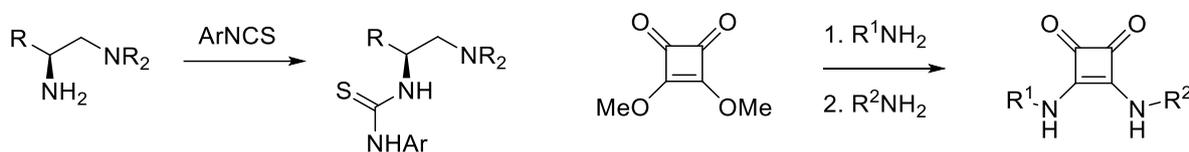
Posteriormente, con la intención de expandir el número de reacciones que pueden convertirse en enantioselectivas, se introdujeron para la catálisis bifuncional nuevas estructuras como las

<sup>1</sup> E. N. Jacobsen, A. Pfaltz and H. Yamamoto. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin, **1999**.

<sup>2</sup> *Review reciente sobre catálisis dual mediante enlaces de hidrógeno*: Y. Nishikawa. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 216.

<sup>3</sup> *Reviews recientes*: (a) W.-Y. Siau, J. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298. (b) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (c) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.

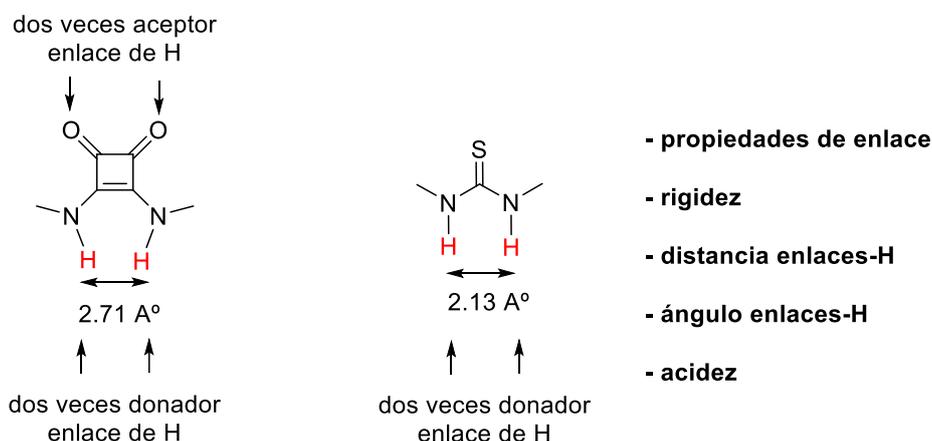
**escuaramidas**,<sup>4</sup> en las que la distancia entre los hidrógenos donadores es significativamente mayor que la encontrada en las tioureas. Las tioureas se preparan en una única etapa mediante reacción de una amina con un isotiocianato adecuado, mientras que las escuaramidas se preparan en dos etapas a partir de escuarato de dimetilo y dos aminas, a través de dos reacciones de adición-eliminación (Esquema 1).



**Esquema 1**

La simplicidad de su síntesis ha favorecido la preparación de un gran número de tioureas y escuaramidas bifuncionales utilizando diferentes 1,2-diaminas quirales, que han demostrado ser excelentes catalizadores en diferentes reacciones orgánicas.

Las escuaramidas difieren de sus análogos más cercanos, ureas y tioureas, en cinco aspectos: (i) la posibilidad de activación por doble unión, (ii) su rigidez, (iii) la distancia entre los enlaces de hidrógeno, (iv) el ángulo entre los enlaces de hidrógeno y (v) el pKa.<sup>5</sup> En un campo tan sensible a los pequeños cambios como la catálisis, estas diferencias los hacen específicos para diferentes aplicaciones. (Figura 2).

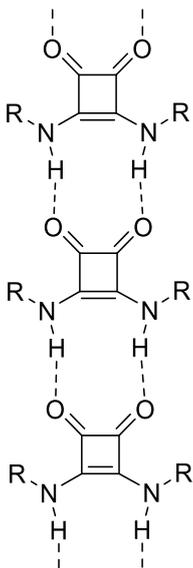


**Figura 2.** Principales diferencias entre escuaramidas y tioureas

<sup>4</sup> Reviews: (a) R. I. Storer, C. Aciroa, L. H. Jones. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330. (b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (c) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253.

<sup>5</sup> M. Žabka, R. Šebesta. *Molecules* **2015**, *20*, 15500.

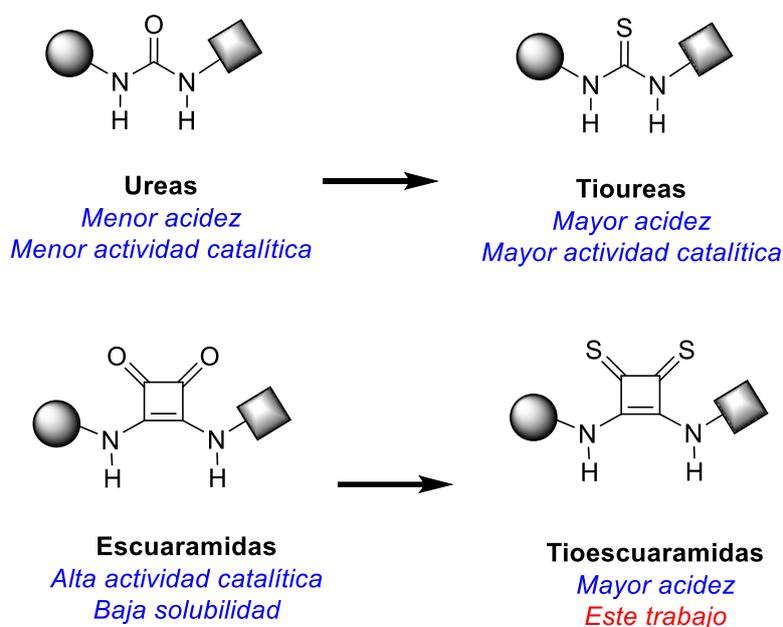
A pesar de su amplio uso, las propiedades de las escuaramidas, tales como su baja solubilidad en disolventes no polares, que son los normalmente utilizados en las reacciones mediadas por enlaces de hidrógeno, y una limitada capacidad para modular el pKa de los hidrógenos donadores, restringen su utilización en algunas reacciones. La baja solubilidad de las escuaramidas se debe a la formación de auto-agregados en forma de escalera, a través de dobles enlaces de hidrógeno cabeza-cola, que precipitan (Figura 3).<sup>6</sup>



**Figura 3.** Patrón de unión mediante enlace de hidrógeno típico para las escuaramidas secundarias.

Entre las posibles modificaciones estructurales para evitar este problema se encuentra la sustitución de los grupos carbonilo por grupos tiocarbonilo, que evite la formación de estos agregados y, como resultado, aumente su solubilidad. Además, es de esperar que esta interconversión aumente también la acidez de los enlaces N-H (4-5 unidades de pKa más ácidas que las correspondientes escuaramidas), tal y como se observa al pasar de una amida a una tioamida o de una urea a una tiourea (Figura 4).

<sup>6</sup> (a) A. Portell, R. Barbas, D. Braga, M. Polito, C. Puigjaner, R. Prohens. *CrystEngComm* **2009**, *11*, 52. (b) R. Prohens, A. Portell, X. Alcobé. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 4548. (c) A. Portell, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera, R. Prohens. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 2578. (d) R. Prohens, A. Portell, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera. *CrystEngComm* **2017**, *19*, 3071. (e) R. Prohens, A. Portell, O. Vallcorba, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera. *CrystEngComm* **2018**, *20*, 237.



**Figura 4.** Comparación entre ureas/tioureas y escuaramidas/tioescuaramidas.

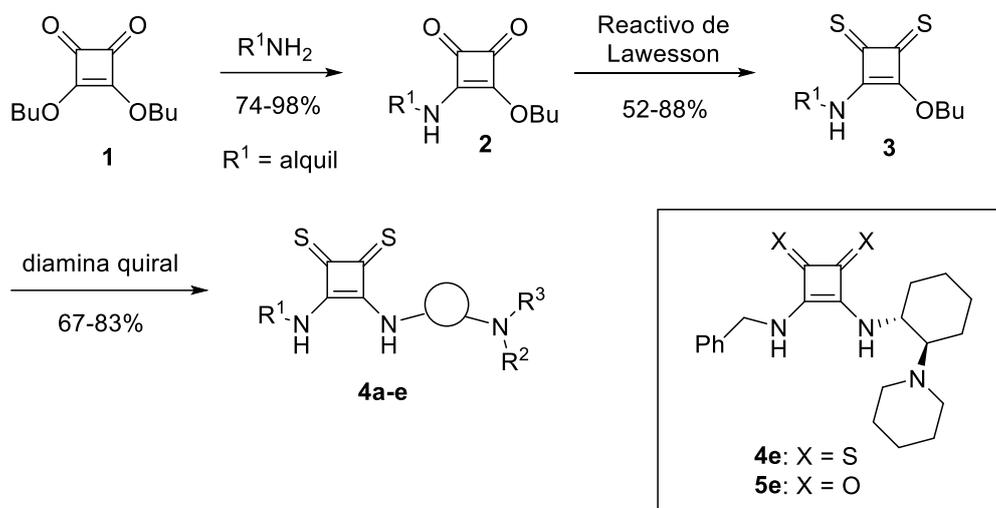
La síntesis directa de toesquaramidas bifuncionales quirales, mediante la ditionación de las "oxo"-escuaramidas correspondientes ha sido eludida durante muchos años.<sup>7</sup> Incluso en los casos en que el producto deseado se forma, el aislamiento de la tioescuaramida bifuncional pura se complica por su descomposición durante su purificación mediante cromatografía de gel de sílice y por la presencia de diferentes subproductos.

Rawal publicó en 2017 un trabajo en el que describe un procedimiento de preparación de alquil tioescuaramidas bifuncionales quirales que parte del escurato de di-*n*-butilo, en lugar del más habitual derivado dimetilado (Esquema 2).<sup>8</sup> El tratamiento de la semiescuaramida **2** con 1 equivalente del reactivo de Lawesson proporciona el producto de ditionación **3**, que es moderadamente estable a temperatura ambiente. La misma reacción realizada con el derivado metílico proporciona una pequeña cantidad de producto o ningún producto, dependiendo del sustrato. El acoplamiento de **3** con diaminas quirales conduce a la obtención de los catalizadores bifuncionales **4a-e** como sólidos estables que se purifican mediante trituración con éter dietílico o pentano. No obstante, este método

<sup>7</sup> Ejemplos de ditionación de derivados de ácido escuárico: (a) D. Eggerding, R. West. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3904. (b) G. R. Fraunhoff, F. Takusagawa, D. H. Busch. *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 4002. (c) M. Müller, M. J. Heileman, H. W. Moore, E. Schaumann, G. Adiwidjaja. *Synthesis* **1997**, 1997, 50.

<sup>8</sup> M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5297.

presenta como limitación su ineficacia para la preparación de aril tioescuaramidas bifuncionales y, en general, de aril tioescuaramidas.

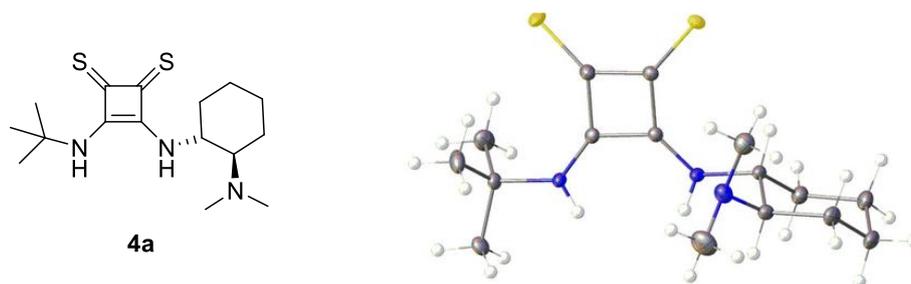


**Esquema 2**

A diferencia sus análogos oxigenados, que en el mejor de los casos son escasamente solubles en la mayoría de disolventes orgánicos habituales, las tioescuaramidas son significativamente más solubles en una gran variedad de disolventes. A temperatura ambiente, la escuaramida **5e** tiene una solubilidad de <0.1 g/L en tolueno, mientras que tioescuaramida **4e** tiene una solubilidad de >3 g/L. También se ha determinado el pKa de algunas escuaramidas y tioescuaramidas utilizando diferentes métodos (computacional, valoración mediante RMN y Bordwell) encontrando que las tioescuaramidas son 4-5 unidades de pKa más ácidas que las oxoescuaramidas correspondientes. Es de esperar, por lo tanto, que este incremento de la acidez confiera a los enlaces N-H de la tioescuaramida mayor capacidad de formación de enlaces de hidrógeno.

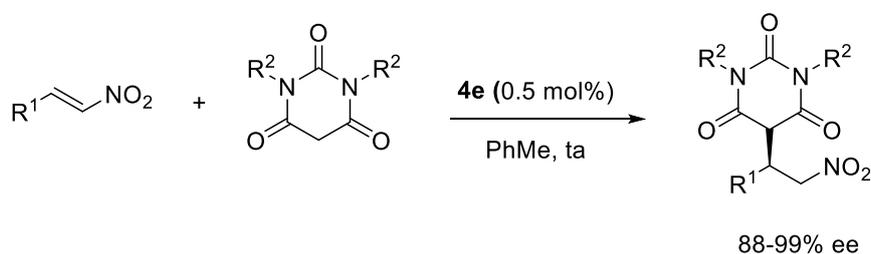
Para obtener una idea de los cambios estructurales producidos por la sustitución de los dos oxígenos por átomos de azufre, los autores han estudiado la estructura de la tioescuaramida bifuncional **4a** mediante difracción de rayos X (Figura 4). Observan dos formas rotámeras del compuesto en la estructura, de los cuales se muestra la que tiene el grupo dimetilamino apuntando hacia adelante. La geometría plana sobre los dos nitrógenos del escuarato es consistente con la hibridación  $sp^2$  esperada para estos átomos, y la conformación *anti/anti*, con los enlaces N-H *syn* entre sí, tal y como se observan en la mayoría de las escuaramidas. En las dos formas rotámeras de **4a**, los dos átomos de hidrógeno N-H están separados en 2.43 y 2.64 Å aparte, en comparación con ~2.1 Å para las tioureas y ~2.7 Å para las escuaramidas. Los enlaces de hidrógeno intermoleculares

que originan estructuras de escalera, como los que se encuentran en las oxosescuaramidas análogas, no se observan en las tioescuaramidas.



**Figura 5.** Estructura de rayos-X de la tioescuaramida bifuncional **4a**.

La tioescuaramida **4e** ha resultado ser un excelente catalizador para la adición conjugada enantioselectiva del farmacóforo ácido barbitúrico a nitroalquenos, que proporciona los correspondientes derivados de barbitúrico quirales con elevados rendimientos y enantioselectividades, incluso con cargas de catalizador tan bajas como 0.5% en moles (Esquema 3). La escuaramida **5e**, el análogo-oxo de **4e**, es también un catalizador eficiente para esta reacción, aunque proporciona una enantioselectividad un poco inferior.

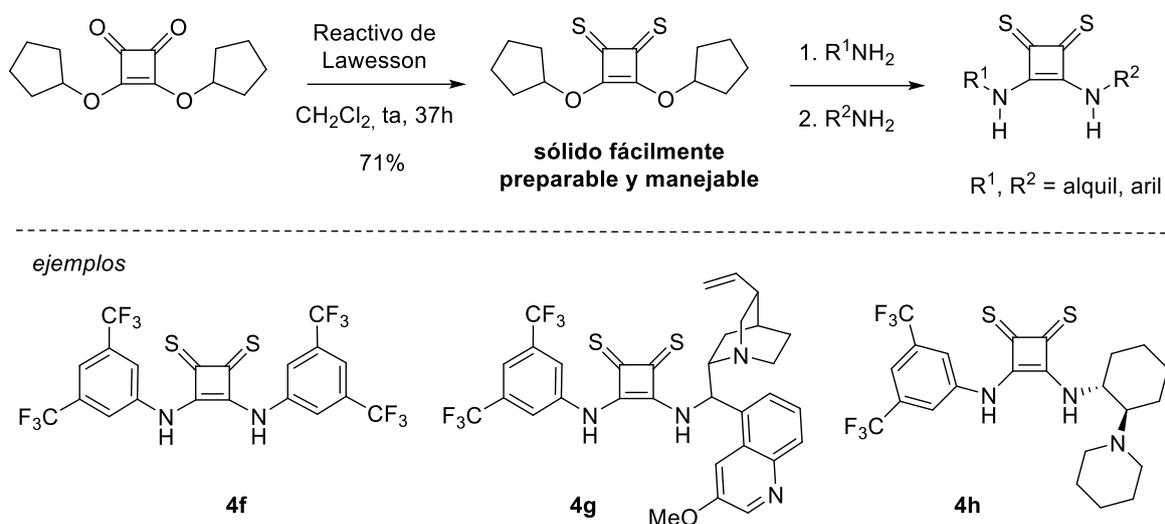


**Esquema 3**

Este mismo año 2018, Rawal ha publicado un nuevo trabajo en el que soluciona la preparación de las aril tiosquaramidas bifuncionales, los miembros más ácidos de esta familia de catalizadores bifuncionales derivados de escuaramida.<sup>9</sup> El problema principal a la hora de desarrollar una ruta general de síntesis de estos catalizadores es la inestabilidad de muchos tioescuaramatos intermedios. El tamaño del grupo alquilo en el tioescuaramato precursor afecta a su estabilidad y su reactividad frente a las aminas. A través de extensos estudios, Rawal y col. han determinado que los tioésteres

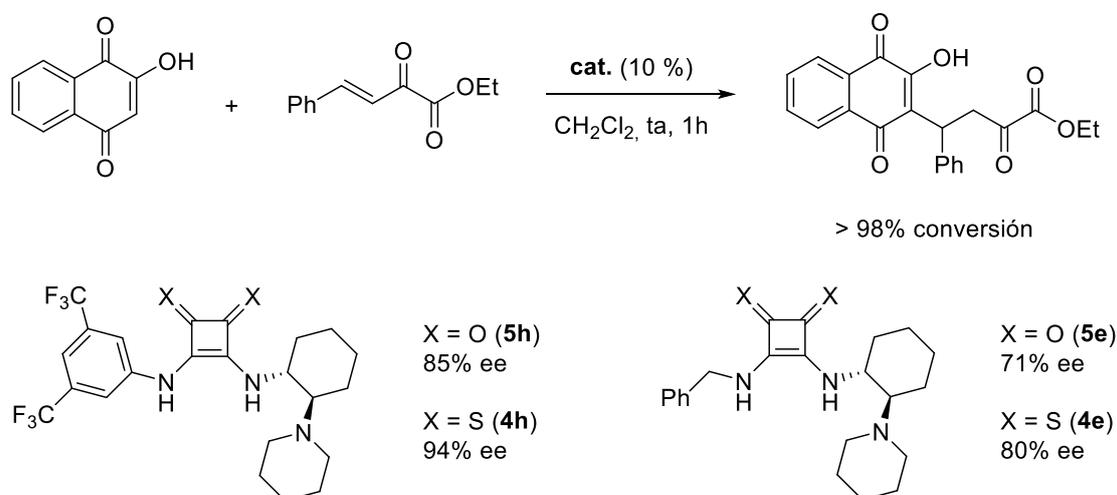
<sup>9</sup> M. Rombola, V. H. Rawal. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 514.

secundarios, más voluminosos, como el ditioescuarato de dicitopentilo, muestran la estabilidad y reactividad necesaria para servir como intermedios comunes a la preparación de una amplia gama de tioescuaramidas, incluidas las aril tioescuaramidas bifuncionales (Esquema 4).



**Esquema 4**

En este mismo trabajo los autores han estudiado la actividad catalítica comparada de diferentes aril tioescuaramidas y de sus aril escuaramidas análogas en la reacción de adición conjugada de la lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) a  $\alpha$ -cetoésteres  $\beta,\gamma$ -insaturados (Esquema 5). Todas las tioescuaramidas ensayadas proporcionaron enantioselectividades más elevadas que sus correspondientes oxoescuaramidas. Por otra parte, la aril tioescuaramida bifuncional **4h** proporcionó el producto de adición con un 94% ee, considerablemente superior al conseguido con la alquil tioescuaramida **5h**.



**Esquema 5**

Desde el inicio de la catálisis asimétrica homogénea, la inmovilización de los catalizadores en soportes inorgánicos u orgánicos ha sido objeto de interés. La inmovilización de un catalizador se define como “la conversión de un catalizador homogéneo en otro heterogéneo susceptible de ser separado de la masa de reacción y que preferiblemente pueda ser reutilizado múltiples veces”.<sup>10</sup> Debido al crecimiento expansivo de su uso en la primera década del siglo XXI, los **organocatalizadores** y dentro ellos los que activan los sustratos mediante enlaces de hidrógeno, han demostrado ser los candidatos más adecuados para la inmovilización en soportes sólidos, ya que no se establece un enlace covalente entre ellos y las moléculas reactivas, evitando procesos de desactivación.<sup>11</sup>

Las versiones soportadas de los organocatalizadores presentan, idealmente, varias ventajas distintas en términos de su uso práctico, con respecto a sus análogos homogéneos.<sup>12</sup> Entre ellas, debemos mencionar la simplificación del *work-up*, beneficiosa desde el punto de vista económico y sostenible, la posibilidad de una fácil separación y recuperación de los catalizadores soportados de la mezcla de reacción y su posible reciclado y utilización en procesos de flujo continuo. Estas ventajas son aún más pronunciadas cuando los organocatalizadores considerados son enantioselectivos. En estos casos, la posibilidad de recuperar y reutilizar el componente quiral, generalmente el más caro del sistema, puede ser un factor crítico para evaluar su utilidad práctica. Como inconvenientes presentan a veces menores velocidades de reacción (asociadas con la transferencia de masa y con el impedimento estérico causado por el soporte que hace menos accesibles los puntos catalíticamente activos), el requerimiento de una etapa de filtración (un inconveniente en procesos a gran escala), la degradación física del soporte (particularmente en el caso de soportes basados en poliestireno) y, en ocasiones, un descenso en la actividad y selectividad del catalizador.

Por lo general, la inmovilización se lleva a cabo sobre soportes poliméricos disponibles comercialmente, que no siempre están optimizados para la inmovilización, lo que conduce a veces a catalizadores no muy eficientes. A menudo ocurre que los resultados obtenidos con los organocatalizadores soportados, aun realizando con éxito la separación y la recuperación de los

---

<sup>10</sup> M. Heitbaum, F. Glorius, I. Escher. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732.

<sup>11</sup> *Reviews sobre organocatalizadores inmovilizados*: (a) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401. (b) F. Cozzi. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367. (c) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666. (d) T. E. Kristensen, T. Hansen. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179. (e) G. Rajesh Krishnan, K. Sreekumar. “Supported and Reusable Organocatalyst” from *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*. Ed. Peter I. Dalko, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**. (f) I. R. Shaikh. *Journal of Catalysts*. **2014**, *1*. (g) A. M. Pia Salvo, F. Giacalone, M. Gruttadauria. *Molecules* **2016**, *21*, **1288**.

<sup>12</sup> (a) T. Frenzel, W. Solodenko and A. Kirschning, in *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, ed. M. R. Buchmeiser, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, ch. 4. (b) T. J. Dickerson, N. N. Reed and K. D. Janda, in *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, ed. M. R. Buchmeiser, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, ch. 5.

mismos, son bastante diferentes de los esperados a partir de los estudios en solución, observándose un descenso en su actividad y selectividad. Por otra parte, en general se acepta, la idea no necesariamente correcta, de que "el mejor catalizador homogéneo seguirá siendo el mejor después de la inmovilización", asumiendo que la matriz polimérica no tiene ningún efecto, en el mejor de los casos, o tiene uno negativo, conduciendo a catalizadores menos eficientes después de la inmovilización.

Afortunadamente, esto no siempre es cierto. Muchos resultados revelan claramente cómo la presencia de la matriz se puede utilizar ventajosamente para aumentar la eficiencia de las especies soportadas respecto de sus análogas homogéneas.<sup>13</sup> Claramente, el soporte determina, en buena medida, no sólo la difusión de los reactivos y productos hacia y desde los puntos activos, sino también las condiciones reales y el microambiente en el que la reacción que tiene lugar. Por lo tanto, la selección de la naturaleza del soporte polimérico, su morfología y la manera en la que el catalizador es inmovilizado son factores clave para el desarrollo de catalizadores asimétricos soportados sobre polímeros eficientes.

En el grupo de investigación en el que he realizado este TFG llevan tiempo interesados en el desarrollo de nuevos métodos de inmovilización de ureas, tioureas y escuaramidas bifuncionales, derivadas de 1,2-diaminas quirales sintetizadas a partir de  $\alpha$ -aminoácidos, sobre resinas de poliestireno diferentemente funcionalizadas.

En un primer trabajo llevaron a cabo la inmovilización de una familia de ureas y tioureas bifuncionales (**6a-b**) derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos sobre una resina comercial de poliestireno clorosulfonado (Esquema 6) y estudiado su utilización como organocatalizadores reciclables en reacciones aza-Henry enantioselectivas<sup>14</sup> y en reacciones nitro-Michael.<sup>15</sup> Posteriormente han sintetizado otras familias de tioureas bifuncionales quirales soportadas derivadas de la *L*-valina (**7**),<sup>16</sup> y de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina<sup>17</sup> (**8**) mediante una estrategia distinta, consistente en la copolimerización de monómeros amino-tiourea con estireno y divinilbenceno, y utilizadas en reacciones aza-Henry y en procesos tándem orientados a la preparación de cromanos y 4*H*-cromenos quirales. Más recientemente, han preparado una serie de tioureas bifuncionales soportadas (**9** y **10**) mediante reacción de resinas de aminoalquil poliestireno comerciales con isotiocianatos derivados de

---

<sup>13</sup> B. Altava, M. I. Burguete, E. García-Verdugo, S. V. Luis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2722.

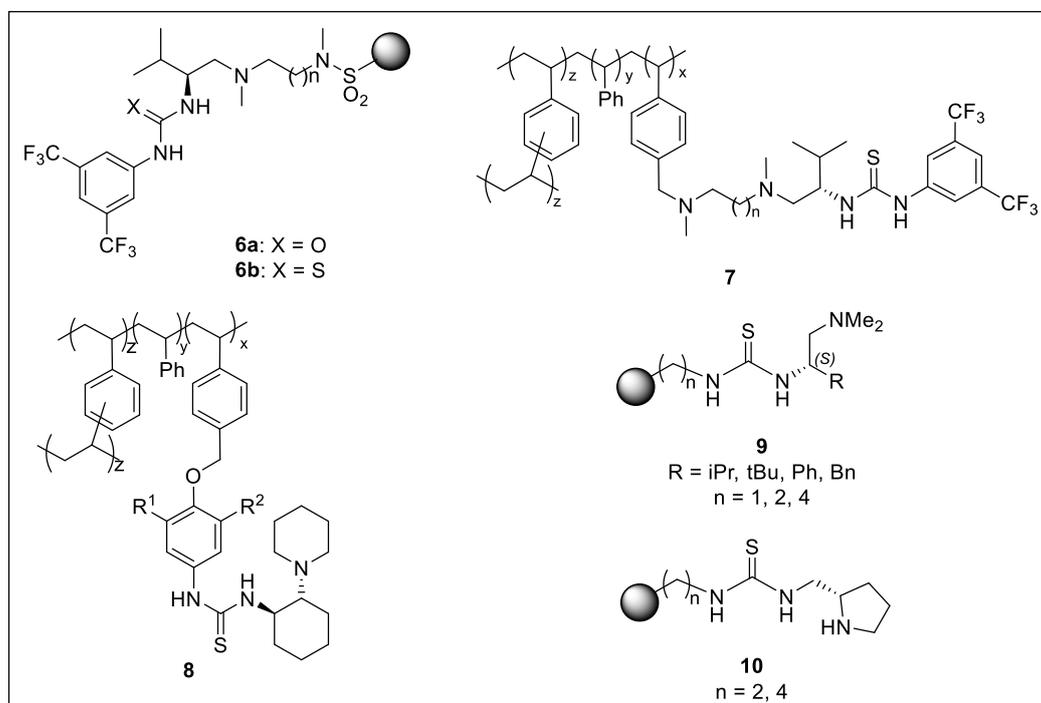
<sup>14</sup> R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado. *Green Chem.*, **2015**, *17*, 2217.

<sup>15</sup> J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 6728.

<sup>16</sup> J. M. Andrés, N. de la Cruz, M. Valle, R. Pedrosa. *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 86.

<sup>17</sup> J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5446.

diferentes diaminas quirales y utilizado respectivamente en reacciones aza-Henry enantioselectivas y en la adición de Michael enantioselectiva de ciclohexanona a derivados de nitroestireno.<sup>18</sup>

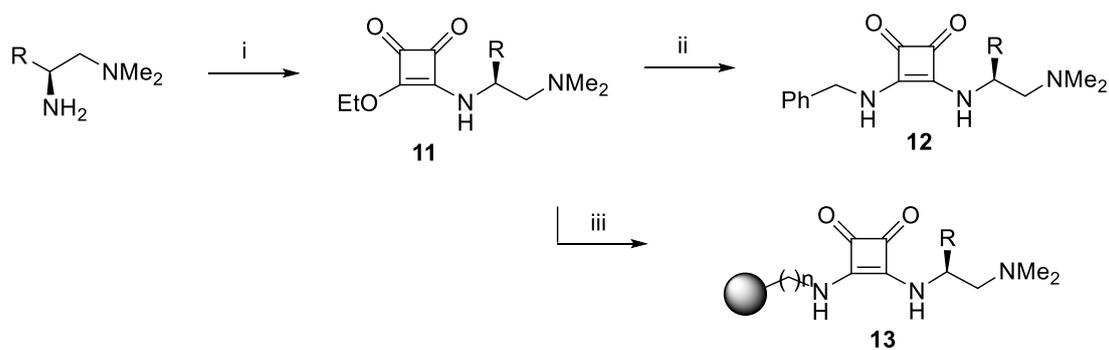


Esquema 6

En un trabajo publicado en 2017, han descrito la preparación a través de una ruta sintética sencilla de una nueva familia de escuaramidas bifuncionales quirales (**12**) y de sus análogas soportadas (**13**) mediante reacción de bencilamina o resinas de aminoalquil poliestireno con semiescuaramidas quirales (**11**), preparadas a partir de escuarato de dietilo y diaminas primarias/terciarias quirales derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos (Esquema 7) y el estudio de su actividad catalítica en reacciones nitro-Michael enantioselectivas y en la síntesis de cromenos y espirocromanos enantiopuros.<sup>19</sup>

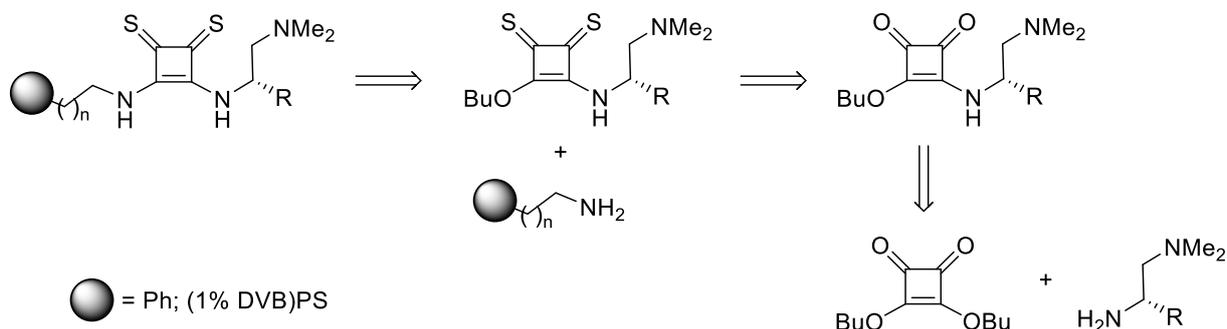
<sup>18</sup> J. M. Andrés; A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa. *ChemistrySelect* **2016**, 5057.

<sup>19</sup> J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8444.



**Esquema 7.** *Reactivos y condiciones:* (i) Escuarato de dietilo (0.95 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta. (ii) Bencilamina (1.1 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta. (iii)  $\text{PS}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta.

Como continuación de estos trabajos anteriores, nos propusimos como objetivo inicial de este TFG la preparación de una nueva familia de tioescuaramidas bifuncionales quirales y de sus análogos soportadas sobre poliestireno, utilizando como auxiliar quiral 1,2-diaminas primarias/terciarias derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos y el estudio de su actividad como organocatalizadores en adiciones de Michael enantioselectivas. La estrategia sintética a seguir se resume en el Esquema siguiente.



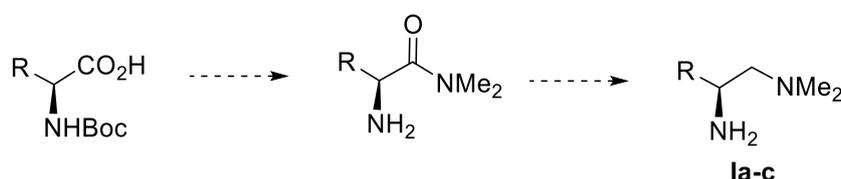
**Esquema 8.** Retrosíntesis de las tioescuaramidas bifuncionales soportadas y no soportadas.



## 2. PLAN DE TRABAJO

### 2.1. Síntesis de diaminas primarias/terciarias quirales a partir de Boc-aminoácidos.

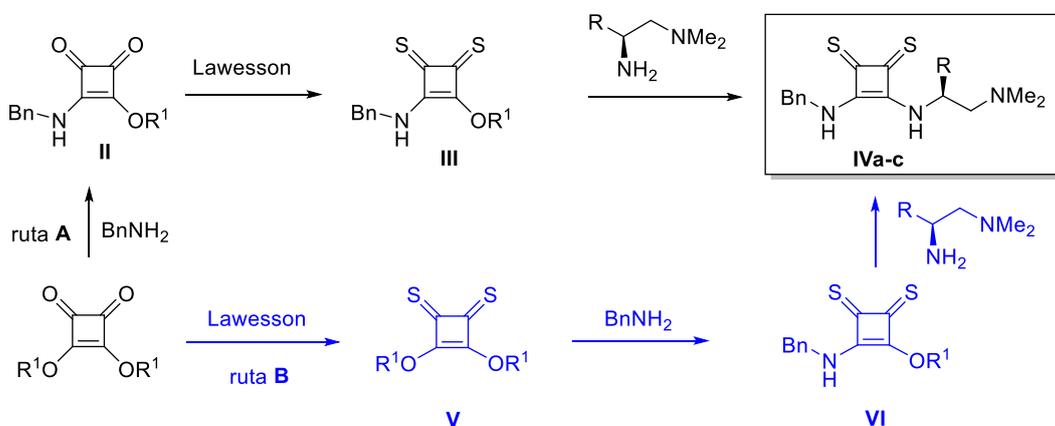
Partiendo de diferentes Boc-aminoácidos comerciales (Boc-*L*-valina, Boc-*L-terc*-leucina y Boc-*L*-fenilalanina), se accederá a diaminas con una estructura general **Ia-c** por activación del aminoácido, formación de una *N,N*-dimetilamida, posterior reducción a la amina correspondiente y eliminación del grupo Boc. Esta metodología, desarrollada por nuestro grupo permitirá obtener una serie de diaminas donde puede variarse la naturaleza del sustituyente R, dependiendo del aminoácido de partida.



Esquema 1

### 2.2. Síntesis de toesquaramidas bifuncionales quirales homogéneas y soportadas a partir de 1,2-diaminas quirales.

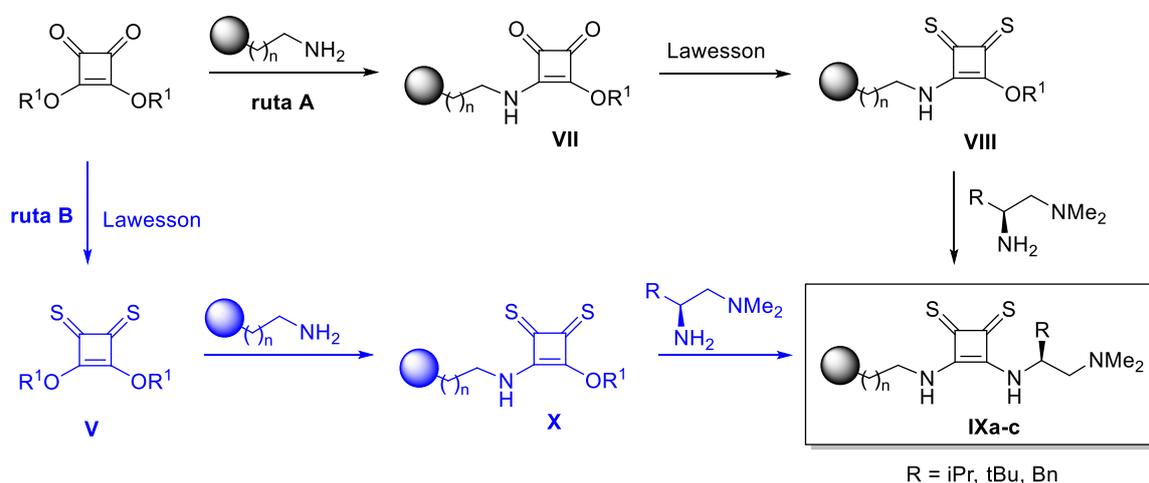
Se estudiará la preparación de toesquaramidas bifuncionales quirales (**IVa-c**) a partir de escuaratos de dialquilo y 1,2-diaminas quirales siguiendo las dos estrategias sintéticas (**A** y **B**) recogidas en el Esquema 2.



Esquema 2

La ditionación de la semiescuaramida **II**, preparada mediante reacción de un escurato de dialquilo con bencilamina, seguida de reacción posterior con las 1,2-diaminas quirales **Ia-c**, conducirá a la obtención de una nueva familia de tioescuaramidas bifuncionales quirales con estructura general **IVa-c** (ruta **A**). De manera alternativa (ruta **B**), la preparación de las tioescuaramidas bifuncionales quirales se puede llevar a cabo mediante ditionación de un escurato de dialquilo, convenientemente sustituido, al correspondiente ditioescurato (**V**), seguida de reacción secuencial de éste con bencilamina y con las 1,2-diaminas quirales **Ia-c**.

De modo paralelo se prepararán las tioescuaramidas bifuncionales quirales soportadas (**IXa-c**) mediante dos estrategias sintéticas referibles a las anteriores (Esquema 3). En la primera (ruta **A**), la síntesis se realizará mediante reacción de un escurato de dialquilo con una resina de 2-aminoetil poliestireno, seguida de la ditionación del semiescurato soportado resultante (**VII**) y de la reacción final de **VIII** con la correspondiente 1,2-diamina quiral. De manera alternativa, la reacción del ditioescurato de dialquilo (**V**) con una resina de aminoetil poliestireno, seguida de reacción de la semitioescuaramida soportada (**X**) con las 1,2-diaminas quirales, permitiría la preparación de las tioescuaramidas soportadas **IXa-c**.

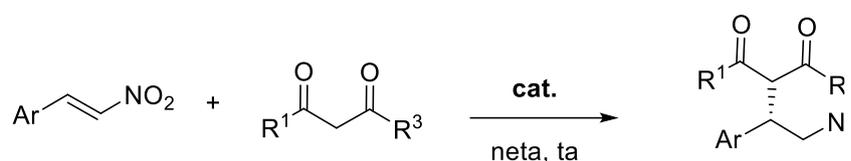


Esquema 3

## 2.3. Estudio de la actividad catalítica de las tioescuaramidas bifuncionales

### quirales homogéneas y soportadas en reacciones nitro-Michael enantioselectivas.

En este último apartado estudiaremos la utilización de los organocatalizadores sintetizados en la adición de diferentes compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos ( $\beta$ -dicetonas,  $\beta$ -cetoésteres, malonatos) a derivados de *trans*- $\beta$ -nitroestireno en reacciones diastéreo- y enantioselectivas (Esquema 4).



**Esquema 4**

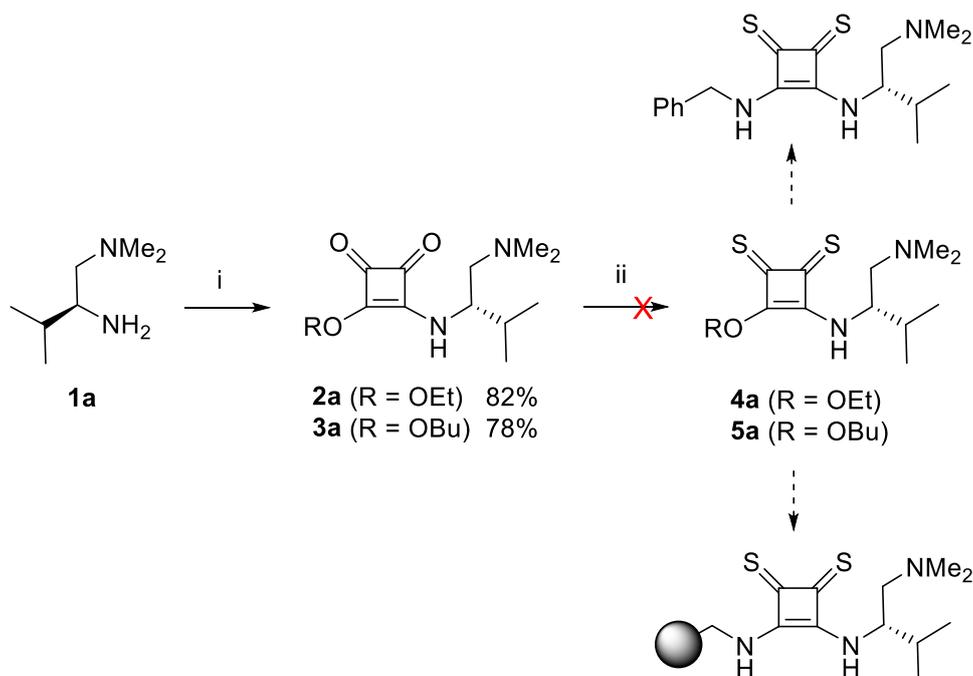
Se realizarán estudios preliminares para determinar el catalizador más eficaz y las condiciones óptimas de reacción, comparando su actividad catalítica con la de su escuaramida análoga, para estudiar a continuación el alcance y limitaciones sintéticas de este tipo de reacciones. También se realizarán experimentos de reciclado con el catalizador soportado más eficaz de todos los ensayados. Como hemos comentado en la introducción, la utilidad de estos organocatalizadores soportados se asocia con su capacidad de ser fácilmente separados y reutilizados sin pérdida de su actividad catalítica.



### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales no soportadas.

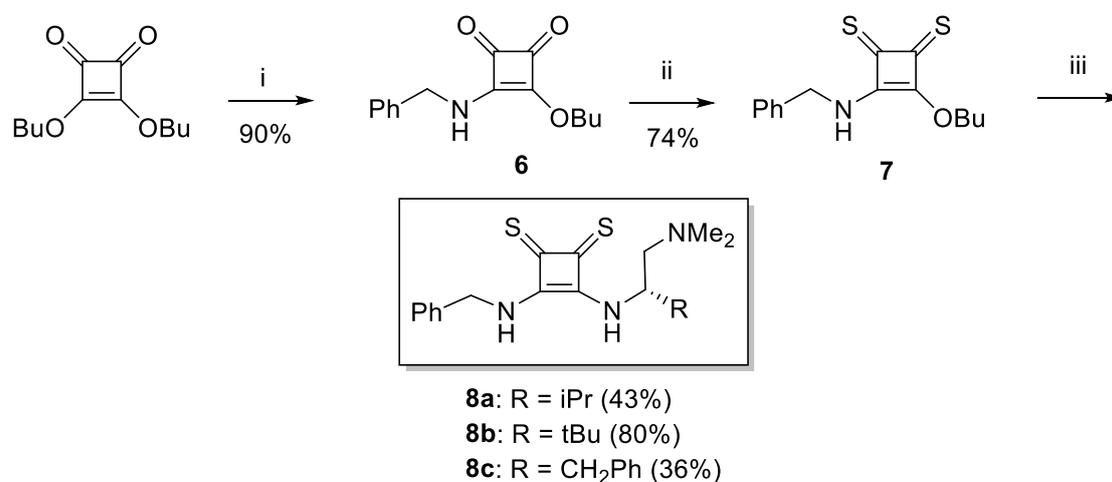
La estrategia inicialmente estudiada se encuentra recogida en el Esquema 1 y consistió en la preparación de las semitioescuaramidas bifuncionales **4a** y **5a**, intermediarios a priori versátiles para la preparación tanto de tioescuaramidas no soportadas como soportadas, mediante tionación de las “oxo”-semiescuaramidas **2a** y **3a**. La reacción de la diamina **1a**, derivada de la L-valina, con escuarato de dietilo o de di-*n*-butilo en diclorometano a temperatura ambiente, proporcionó las correspondientes semiescuaramidas **1a** y **3a** con elevados rendimientos químicos. Desgraciadamente, los ensayos de tionación de ambas semiescuaramidas con el reactivo de Lawesson en diclorometano a temperatura ambiente condujeron a masas de reacción complejas, de las que no pudimos aislar las deseadas semitioescuaramidas **4a** y **5a**.



**Esquema 1.** *Reactivos y condiciones:* (i) Escuarato de dietilo o de di-*n*-butilo (0.95 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta. (ii) reactivo de Lawesson (1 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a ta.

En el inicio de la realización de este TFG, apareció publicado un trabajo de Rawal<sup>8</sup> que describía la tionación de la semiescuaramida preparada a partir de escuarato de di-*n*-butilo y bencilamina, que resulta ser moderadamente estable, mucho más que sus análogas metílica o etílica. Animados por este resultado, nos planteamos una nueva estrategia de síntesis de las tioescuaramidas **8a-c** a través de un protocolo en tres etapas (Esquema 2). La reacción de escuarato de di-*n*-butilo con

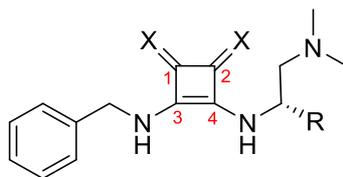
bencilamina en diclorometano proporciona la semiescuaramida **6** con elevado rendimiento químico (90%) después de su purificación mediante cromatografía en columna. Su tratamiento con 1 equiv del reactivo de Lawesson en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente conduce a la obtención del producto de ditionación **7**, moderadamente estable a temperatura ambiente, con moderado rendimiento químico (40%), inferior al descrito por Rawal. Nosotros conseguimos optimizar el rendimiento de esta etapa (hasta un 74%), realizando la tionación en THF. El espectro de <sup>13</sup>C-RMN de **7** presenta señales características a 208.3 y 216.5 ppm de los grupos C=S de la semitioescuaramida, muy superiores a los valores de 182.4 y 189.4 ppm descritos en la bibliografía<sup>8</sup> para los grupos C=O de la semiescuaramida **6**. El acoplamiento de **7** con las 1,2-diaminas quirales **1a-c**, derivadas de la L-valina, L-*terc*-leucina y L-fenilalanina, proporciona las tioescuaramidas **8a-c** con rendimientos químicos que oscilan entre moderados y buenos. Aprovechando la mayor solubilidad que presentan las tioescuaramidas bifuncionales sintetizadas, su purificación se pudo realizar mediante cromatografía en columna de gel de sílice en mezclas de diclorometano/metanol. Dada la sensibilidad a la sílica gel que presentan algunas tioescuaramidas, se intentó su aislamiento directo mediante precipitación a partir de la masa de reacción con *n*-pentano o éter dietílico, pero todos los intentos realizados resultaron fallidos.



**Esquema 2.** *Reactivos y condiciones:* (i) BnNH<sub>2</sub> (1.05 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a ta. (ii) reactivo de Lawesson (1 equiv), THF, 0 °C a ta. (iii) 1,2-diaminas **1a-c** (1.05 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta.

Ninguna de las tioescuaramidas bifuncionales quirales sintetizadas en este apartado estaban descritas en la literatura, por lo que se caracterizaron mediante RMN, IR, espectrometría de masas y medida de su rotación específica (ver Experimental). De nuevo se observa un aumento del desplazamiento químico de los carbonos C=S de las tioescuaramidas frente al desplazamiento químico de los C=O de las escuaramidas análogas<sup>19</sup> (ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Comparación desplazamientos de tioescuaramidas vs escuaramidas.

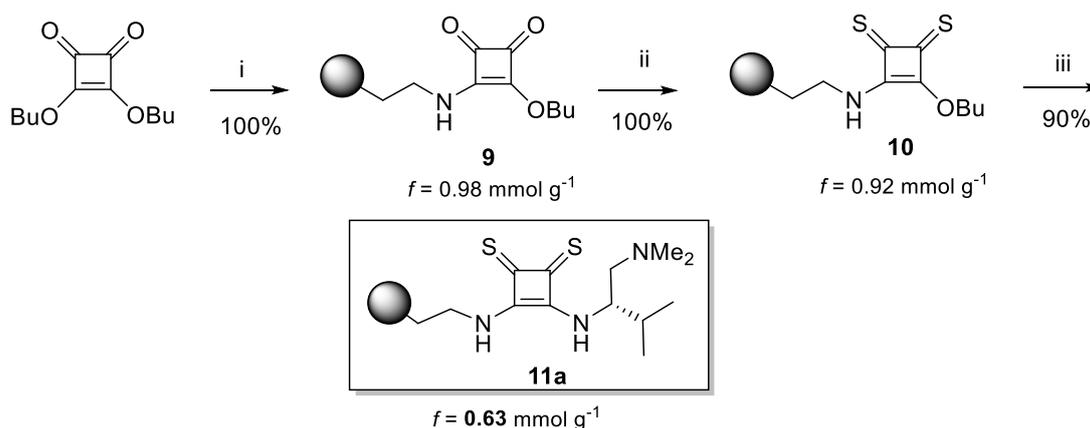


Compuesto	X	R	$\delta_{C1}$ (ppm) <sup>a</sup>	$\delta_{C2}$ (ppm) <sup>a</sup>
8a	S	<sup>i</sup> Pr	204.0	204.3
<i>sq</i> -8a	O	<sup>i</sup> Pr	182.6	182.6
8b	S	<sup>t</sup> Bu	203.9	204.5
<i>sq</i> -8b	O	<sup>t</sup> Bu	182.5	182.7

<sup>a</sup>Espectros de <sup>13</sup>C-RMN realizados en DMSO-d<sub>6</sub>.

### 3.2. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales soportadas.

El siguiente paso en nuestro estudio consistió en la preparación de la tioescuaramida **11a**, derivada de la L-valina y soportada sobre una resina de 2-aminoetil poliestireno, empleando una estrategia sintética referible a la utilizada en la preparación de la tioescuaramida homogénea **8a**, que se muestra en el Esquema 3.



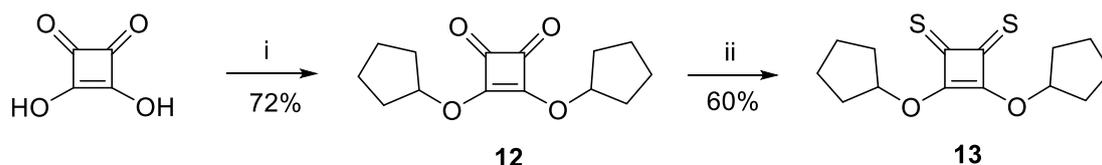
**Esquema 3.** *Reactivos y condiciones:* (i) PSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (0.5 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 48h. (ii) Reactivo de Lawesson (1.2 equiv), THF, 0 °C a ta, 16h. (iii) 1,2-diamina L-valina (2.2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 48 h.

La reacción de la resina de 2-aminoetil poliestireno con 2 equiv de escuarato de di-*n*-butilo en diclorometano a temperatura ambiente proporciona, después de 2 días de reacción, la

semiescuaramida soportada **9** con rendimiento cuantitativo y una funcionalización efectiva ( $f$ ) de  $0.98 \text{ mmol g}^{-1}$ , calculada a partir del contenido en nitrógeno determinado mediante análisis elemental, y un valor de  $f/f_{\text{máx}} = 1$  (ver Supporting Information). Su espectro de IR presenta una banda característica a  $1804 \text{ cm}^{-1}$  (CO). La tiónación de **9** con el reactivo de Lawesson en THF, en las mismas condiciones que las utilizadas en la preparación de **7**, condujo también con rendimiento cuantitativo a la resina **10**, que se separó del medio de reacción mediante filtración y se lavó cuidadosamente con tolueno y THF. El valor de su funcionalización efectiva se determinó a partir del contenido en azufre, determinado mediante análisis elemental, y resultó ser de  $0.92 \text{ mmol g}^{-1}$  ( $f/f_{\text{máx}} = 0.97$ ). El análisis de su espectro de IR muestra la desaparición de la banda de  $1804 \text{ cm}^{-1}$  y la aparición de nuevas bandas a  $1691$  y a  $1291 \text{ cm}^{-1}$  que tentativamente asignamos (C=C) y a (C=S), respectivamente. Finalmente, su reacción con 2.2 equivalentes de la 1,2-diamina **1a**, derivada de la L-valina, en diclorometano a temperatura ambiente condujo a la obtención de la tioescuaramida bifuncional soportada **11a** con un rendimiento del 90% y una funcionalización  $f = 0.63 \text{ mmol g}^{-1}$  determinada a partir del contenido en azufre ( $f/f_{\text{máx}} = 0.73$ ). Su espectro de IR mantiene las bandas características a  $1701$  y a  $1247 \text{ cm}^{-1}$ .

### 3.3. Ruta alternativa para la síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales no soportadas y soportadas.

De manera alternativa, hemos estudiado una nueva ruta de preparación tanto de tioescuaramidas bifuncionales quirales no soportadas como soportadas que utiliza como intermediario el ditioescurato de dicitlopentilo (**13**). A diferencia de los ditioescuratos de dimetilo, dietilo y di-*n*-butilo (inestables), el ditioescurato de dicitlopentilo es un sólido naranja estable: una muestra abandonada a temperatura ambiente durante una semana no muestra señales de descomposición. Su síntesis en 2 etapas a partir del ácido escuárico (comercial), utilizando un procedimiento modificado respecto del descrito en la bibliografía<sup>9</sup> se encuentra recogida en el Esquema 4.

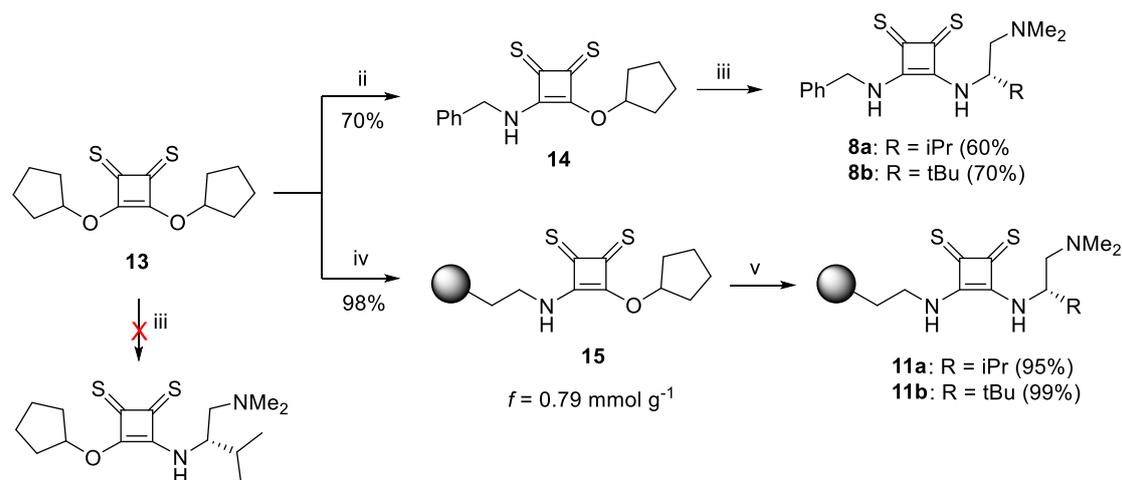


**Esquema 4.** *Reactivos y condiciones:* (i) Ciclopentanol (6.5 equiv), tolueno, reflujo, 7h. (ii) Reactivo de Lawesson (1 equiv), THF, ta, 48h.

La esterificación de ácido escuárico con ciclopentanol en tolueno a reflujo utilizando un Dean-Stark seguida de tionación del escuarato de diciticloentilo (**12**) con 1 equivalente del reactivo de Lawesson en THF a temperatura ambiente durante 48h, proporciona el ditioescuarato de diciticloentilo con un rendimiento del 60% después de su purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Si el tiempo de reacción es menor de 48h se obtienen mezclas de los productos de monotiónación y de ditionación.

La síntesis de las tioescuaramidas no soportadas (**8a-b**) y soportadas (**11a-b**) a partir del ditioescuarato de diciticloentilo (**13**) se llevó a cabo mediante dos reacciones consecutivas de adición-eliminación (Esquema 5).

La reacción de **13** con 0.95 equiv de bencilamina (para evitar la disustitución) en diclorometano a temperatura ambiente proporcionó la semitioescuaramida **14** con buen rendimiento químico (70%). Su reacción posterior con 1.1 equiv de las diaminas quirales derivadas de la L-valina y de la L-*terc*-leucina condujo a la obtención de las tioescuaramidas **8a-b** con buenos rendimientos químicos (60-70%) después de su purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice.



**Esquema 5.** Reactivos y condiciones: (ii)  $\text{BnNH}_2$  (0.95 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 48h. (iii) 1,2-diaminas **1a-b** (1.1 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 36 h. (iv)  $\text{PSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$  (0.5 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 72h. (v) 1,2-diaminas **1a-b** (2 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 72 h.

La reacción del ditioescuarato de diciticloentilo (**13**) con 0.5 equivalentes de la resina de aminoetil poliestireno en diclorometano a temperatura ambiente durante 72h proporcionó la semitioescuaramida soportada **15** con rendimiento casi cuantitativo y una funcionalización efectiva  $f = 0.79$  ( $f/f_{\text{máx}} = 0.91$ ), calculada a partir del porcentaje de azufre determinado mediante análisis elemental (ver experimental). Su espectro de IR muestra bandas características a 1687, 1510 y 1288  $\text{cm}^{-1}$ , referibles a las observadas en su análogo no soportada **14** (1686, 1508 y 1283  $\text{cm}^{-1}$ ). La síntesis

de las tioescuaramidas soportadas **11a-b** se realizó mediante reacción de **15** con exceso de las correspondientes diaminas (2 equiv) en diclorometano a temperatura ambiente y con rendimientos casi cuantitativos. Las funcionalizaciones efectivas de las tioescuaramidas poliméricas **11a** ( $f = 0.49$ ;  $f/f_{\text{máx}} = 0.64$ ) y de **11b** ( $f = 0.62$ ;  $f/f_{\text{máx}} = 0.82$ ) se calcularon a partir del contenido en azufre determinado mediante análisis elemental. Los espectros de IR de las tioescuaramidas soportadas **11a** y **11b** muestran bandas características a 1701, 1571, 1247 y a 1706, 1578 y 1248  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, referibles a las observadas en sus análogas no soportadas **8a** (1703, 1569 y 1231  $\text{cm}^{-1}$ ) y **8b** (1704, 1569 y 1232  $\text{cm}^{-1}$ ).

Los intentos de preparación alternativa de ambas tioescuaramidas bifuncionales mediante reacción secuencial del ditioescuarato de dicitlopentilo (**13**) con las diaminas quirales seguida de reacción con bencilamina o con la resina de aminoetil poliestireno resultaron fallidos (Esquema 5). La reacción de **13** con 2 equiv de **1a** o **1b** no proporcionó después de 72 horas las deseadas semitioescuaramidas quirales.

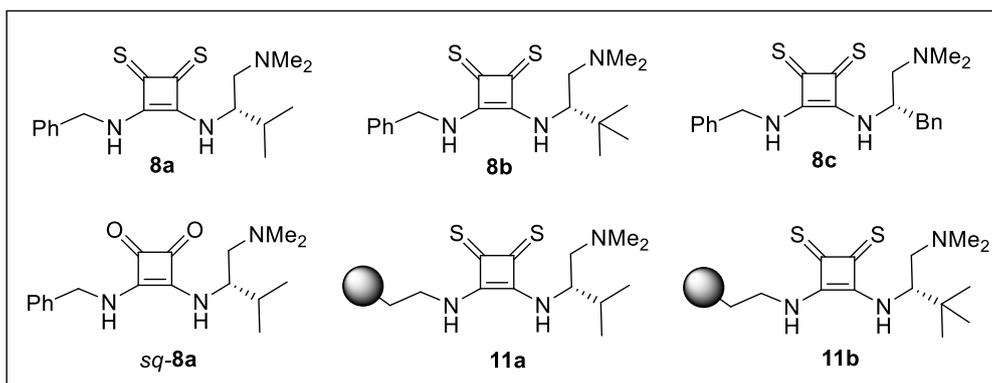
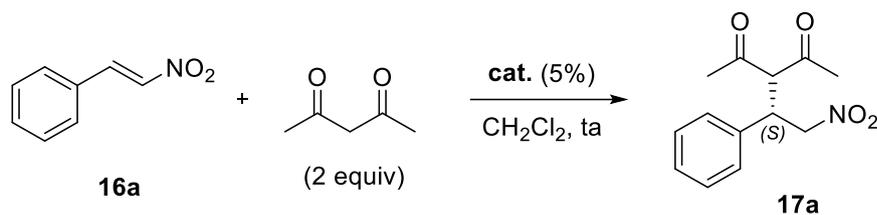
### 3.4. Reacciones de adición conjugada enantioselectiva de compuestos $\beta$ -difuncionalizados a nitroolefinas.

En este apartado hemos evaluado la actividad catalítica de las nuevas tioescuaramidas sintetizadas y comparado su actividad con la de sus escuaramidas análogas en reacciones nitro-Michael enantioselectivas. Estas reacciones son de gran interés debido a las numerosas transformaciones posteriores que se pueden llevar a cabo sobre el grupo nitro de los aductos obtenidos. Como reacción modelo elegimos inicialmente la adición de acetilacetona ( $\text{pK}_a = 13.3$ )<sup>20</sup> a *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**16a**). Con este objetivo realizamos una serie de experimentos con cada uno de los catalizadores sintetizados (5 mol%) y 2 equivalentes de acetilacetona en diclorometano a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se resumen en la Tabla 2.

---

<sup>20</sup> Tabla de pKa de Bordwell (acidez en DMSO): <https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>

**Tabla 2.** Estudio de la actividad catalítica de las tioescuaramidas sintetizadas **8a-c**, **11a-b** y de la escuaramida *sq-8a* en la reacción de *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**16a**) con acetilacetona.



Entrada <sup>a</sup>	cat. (%)	t (h)	Rdto <sup>b</sup> (%)	er <sup>c</sup>
1	<b>8a</b>	0.5	90	> <b>99:1</b>
2	<i>sq-8a</i>	2	80	97:3
3	<b>8b</b>	2	78	> <b>99:1</b>
4	<b>8c</b>	4	75	92:8
5	<b>11a</b>	10	92	97:3
6	<b>11b</b>	10	95	99:1

<sup>a</sup>Las reacciones se han llevado a cabo a escala de 0.3 mmol de nitroestireno y exceso de acetilacetona (2 equiv) en diclorometano a ta. <sup>b</sup>Rendimiento aislado después de la purificación mediante columna cromatográfica. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC quiral.

La reacción de *trans*- $\beta$ -nitroestireno con acetilacetona en presencia de la tioescuaramida **8a**, derivada de la L-valina, se completa al cabo de 0.5h de reacción proporcionando el aducto **17a** con rendimiento químico elevado y una relación enantiomérica >99:1 (entrada 1), superior a la conseguida con la escuaramida análoga *sq-8a* (er 97:3, entrada 2) en 2h de reacción. Este resultado pone de manifiesto la superioridad de la tioescuaramida frente a la escuaramida en esta reacción, tanto en la

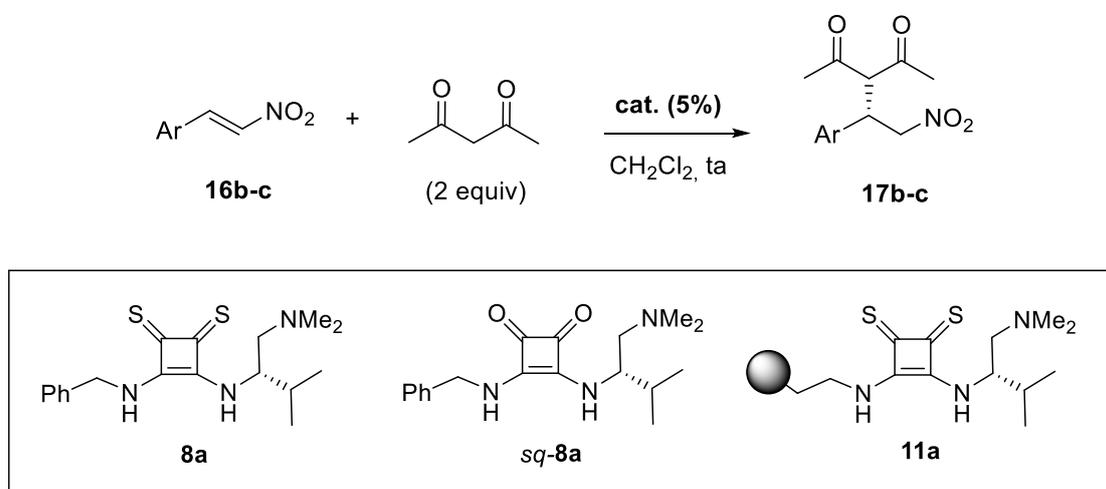
actividad catalítica como en la enantioselección. La configuración absoluta de **17a** se determinó como (*S*) por comparación de los tiempos de retención en HPLC quiral con los descritos en la bibliografía.

A continuación, realizamos ensayos con las tioescuaramidas **8b-c**, derivadas de la *L-terc*-leucina y de la *L*-fenilalanina con el fin de determinar la naturaleza del auxiliar quiral más idóneo (entradas 3 y 4). Ambos catalizadores proporcionan el aducto **17a** con buenos rendimientos químicos en cortos tiempos de reacción, siendo la tioescuaramida **8b**, derivada de la *L-terc*-leucina, la que permite la obtención de un aducto de mayor pureza enantiomérica (er >99:1 frente a 92:8), igual a la conseguida con la tioescuaramida **8a**, derivada de la *L*-valina. Dado el menor coste de la *L*-valina frente al de la *L-terc*-leucina, seleccionamos la tioescuaramida **8a** para realizar los estudios del alcance de la reacción.

También hemos estudiado la actividad catalítica de la tioescuaramidas soportadas **11a-b**, derivadas de la *L*-valina y de la *L-terc*-leucina en la misma reacción (entradas 5-6), observando en ambos ensayos un incremento considerable del tiempo de reacción y una disminución de la relación enantiomérica del aducto obtenido, más acusado para la tioescuaramida derivada de la *L*-valina (er 97:3, entrada 5) que para la derivada de la *L-terc*-leucina (er 99:1, entrada 6).

Seguidamente estudiamos la **influencia de la naturaleza del resto aromático de la nitroolefina** en la reacción. Para ello hicimos reaccionar  $\beta$ -nitroolefinas de distintas características electrónicas con acetilacetona en presencia de un 5% mol de la tioescuaramida **8a**, de su análoga soportada **11a**, y de la escuaramida *sq*-**8a**. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se resumen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Reacción de Michael enantioselectiva de nitroolefinas **16b-c** con acetilacetona en presencia de las tioescuaramidas **8a**, **11a** y de la escuaramida *sq*-**8a**.



Entrada <sup>a</sup>	Ar	cat.	t(h)	Producto (%) <sup>b</sup>	er <sup>c</sup>
1	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8a</b>	1	<b>17b</b> (87)	<b>99:1</b>
2	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>sq</i> - <b>8a</b>	3	<b>17b</b> (81)	99:1
3	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11a</b>	5	<b>17b</b> (90)	98:2
4	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>8a</b>	2	<b>17c</b> (77)	<b>97:3</b>
5	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>sq</i> - <b>8a</b>	4	<b>17c</b> (75)	97:3
6	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>11a</b>	24	<b>17c</b> (70)	90:10

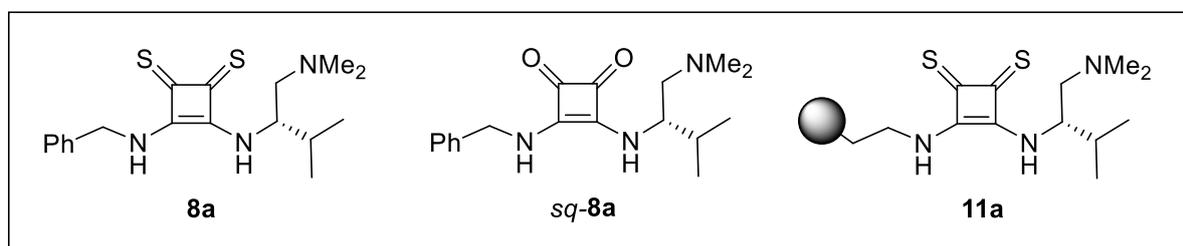
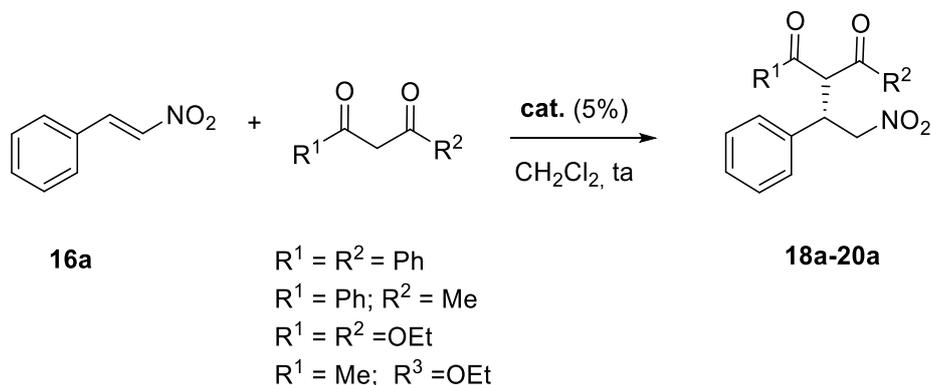
<sup>a</sup>Todas las reacciones se han llevado a cabo a escala de 0.3 mmol de nitroolefina con exceso de acetilacetona (2 equiv) en diclorometano a ta. <sup>b</sup>Rendimiento aislado después de purificación mediante cromatografía en columna. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC quiral.

Como puede observarse en las reacciones catalizadas por la tioescuaramida **8a**, tanto las nitroolefinas sustituidas en *para* por grupos electroaceptores (**16b**) como por grupos electrodonadores (**16c**) proporcionan los correspondientes aductos de Michael con buenos rendimientos químicos y enantioselectividades que apenas se ven afectadas por la naturaleza electrónica de dicho sustituyente (comparar entradas 1 y 4). En ambas reacciones estudiadas, tanto la tioescuaramida **8a** como la escuaramida *sq*-**8a** proporcionan la misma relación enantiomérica (comparar entradas 1-2 y 4-5) aunque esta última en mayor tiempo de reacción.

Los ensayos realizados en presencia de las tioescuaramidas bifuncionales soportadas **11a-b** (entradas 3 y 6) muestran de nuevo, como consecuencia de la inmovilización, una disminución de la relación enantiomérica y un aumento considerable de los tiempos de reacción, efectos mucho más acusados para el caso de la nitroolefina sustituida por un grupo electrodonador **16c**, menos reactiva.

También hemos estudiado el alcance de la **naturaleza del nucleófilo** en estas reacciones de adición conjugada. Para ello, estudiamos la actividad catalítica de la tioescuaramida **8a**, de su análoga soportada **11a** y de la escuaramida *sq*-**8a** en la reacción de Michael enantioselectiva de *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**16a**) con diferentes compuestos 1,3-difuncionalizados (dibenzoilmetano, benzoilacetona, éster acetilacético y malonato de dietilo). Los resultados obtenidos en los diferentes ensayos realizados se encuentran recogidos en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Reacción de Michael enantioselectiva de *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**16a**) con compuestos 1,3-difuncionalizados en presencia de las tioescuaramidas **8a**, **11a** y de la escuaramida *sq*-**8a**.



Entrada <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	cat.	t (h)	Producto (%) <sup>b</sup>	dr <sup>c</sup>	er (config) <sup>d</sup>
1	Ph	Ph	<b>8a</b>	18	<b>18a</b> (80)	-	97:3 ( <i>S</i> )
2	Ph	Ph	<i>sq</i> - <b>8a</b>	23	<b>18a</b> (70)	-	97:3 ( <i>S</i> )
3	Ph	Ph	<b>11a</b>	96	<b>18a</b> (80)	-	97:3 ( <i>S</i> )
4	Ph	Me	<b>8a</b>	2	<b>19a</b> (85)	62:38	99:1 ( <i>S,S</i> ) 99:1 ( <i>R,S</i> )
5	Ph	Me	<i>sq</i> - <b>8a</b>	8	<b>19a</b> (86)	66:34	98:2 ( <i>S,S</i> ) 96:4 ( <i>R,S</i> )
6	OEt	OEt	<b>8a</b>	96	-	-	-
7	CH <sub>3</sub>	OEt	<b>8a</b>	1	<b>20a</b> (95)	40:60	99:1 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ) >99:1 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )
8	CH <sub>3</sub>	OEt	<i>sq</i> - <b>8a</b>	4	<b>20a</b> (81)	58:42	97:3 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ) 97:3 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )

<sup>a</sup>Reacción llevada a cabo a escala de 0.3 mmol con 2 equiv de compuesto 1,3-difuncionalizado y un 5% de catalizador. <sup>b</sup>Rendimientos aislados. <sup>c</sup>Determinada mediante HPLC quiral. <sup>d</sup>Determinado mediante HPLC quiral; relación enantiomérica del diastereoisómero minoritario entre paréntesis.

Las reacciones de *trans*- $\beta$ -nitroestireno con dibenzoilmetano (pK<sub>a</sub> = 13.4)<sup>20</sup>, catalizadas tanto por la tioescuaramida **8a** como por la escuaramida *sq*-**8a**, se completan en un tiempo mayor que las

realizadas con acetilacetona (18-23h), conduciendo a la obtención del aducto **18a** con buen rendimiento químico y la misma relación enantiomérica (er 97:3, entradas 1 y 2). La misma enantioselectividad, aunque en una reacción mucho más lenta (96h), se obtuvo en el único ensayo realizado con la tioescuaramida soportada **11a** (entrada 3).

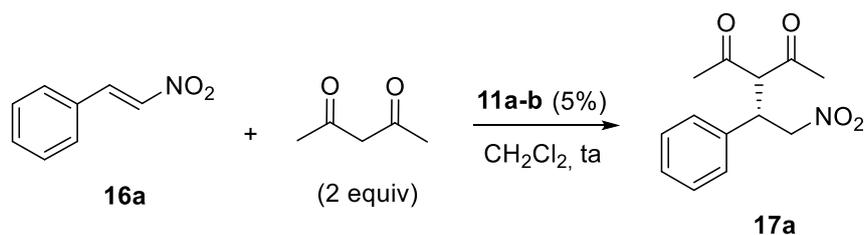
La reacción con benzoilacetona ( $pK_a = 14.2$ )<sup>20</sup>, en presencia tanto de la tioescuaramida **8a** como de la escuaramida *sq*-**8a**, transcurre con baja diastereoselectividad (aprox. 2/1 en ambas reacciones) pero con buenas relaciones enantioméricas para cada uno de los diastereoisómeros de **19a**, siendo de nuevo algo superiores las conseguidas con la tioescuaramida (comparar entradas 4-5) y en menor tiempo de reacción.

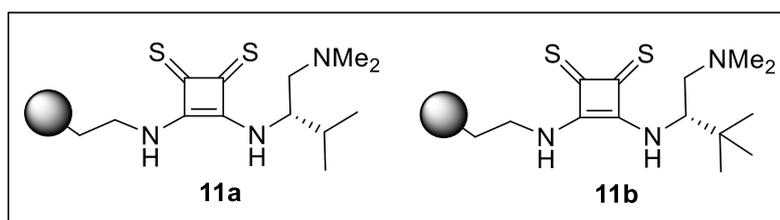
Finalmente, la reacción de *trans*- $\beta$ -nitroestireno con malonato de dietilo ( $pK_a = 16.4$ )<sup>20</sup> en presencia de la tioescuaramida **8a** no proporcionó el aducto deseado después de 4 días de reacción. Por el contrario, la reacción con acetoacetato de etilo ( $pK_a = 14.2$ )<sup>20</sup> transcurre más rápidamente tanto en presencia de la tioescuaramida (1h, entrada 7) como de la escuaramida (4h, entrada 8). La diastereoselectividad conseguida en ambas reacciones es baja (aprox. 1:1) pero ambos diastereoisómeros se obtienen con elevada enantioselectividad, siendo de nuevo superiores las conseguidas con la tioescuaramida (er >99:1 y 99:1).

### 3.5. Reciclado de las tioescuaramidas soportadas.

Como hemos mencionado anteriormente, la razón última de la inmovilización de catalizadores homogéneos es facilitar su recuperación (mediante simple filtración) y reutilización, mejorando así la sostenibilidad de los procesos en los que actúan los catalizadores considerados. Con ese objetivo hemos estudiado el reciclado de las tioescuaramidas soportadas **11a** y **11b** en la adición de acetilacetona a *trans*- $\beta$ -nitroestireno (Tabla 5).

**Tabla 5.** Estudio del reciclado de las tioescuaramidas soportadas **11a-b** en la adición enantioselectiva de acetilacetona a *trans*- $\beta$ -nitroestireno.<sup>a</sup>



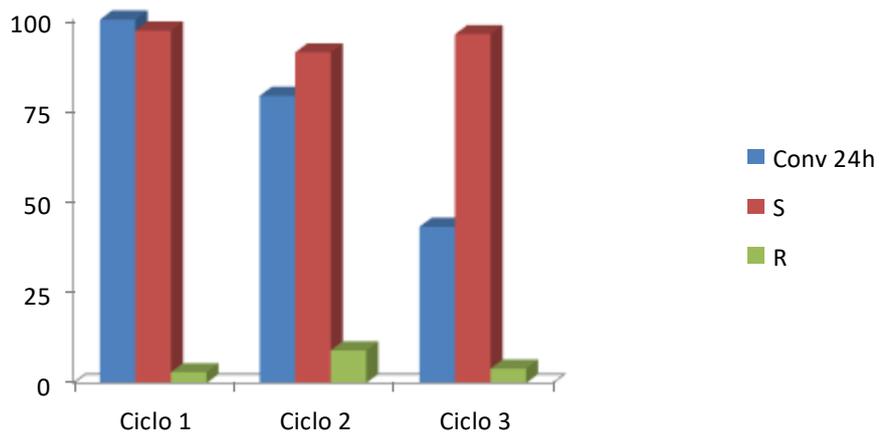


Ciclo	cat.	Conversión (7h) (%) <sup>b</sup>	Conversión (10h) (%) <sup>b</sup>	Conversión (24h) (%) <sup>b</sup>	er <sup>c</sup>
1	<b>11a</b>	84	90	100	97:3
2	<b>11a</b>	47	57	79	91:9
3	<b>11a</b>	32	-	43	96:4
1	<b>11b</b>	93	96	100	99:1
2	<b>11b</b>	48	60	69	93:7
3	<b>11b</b>	24	-	33	97:3

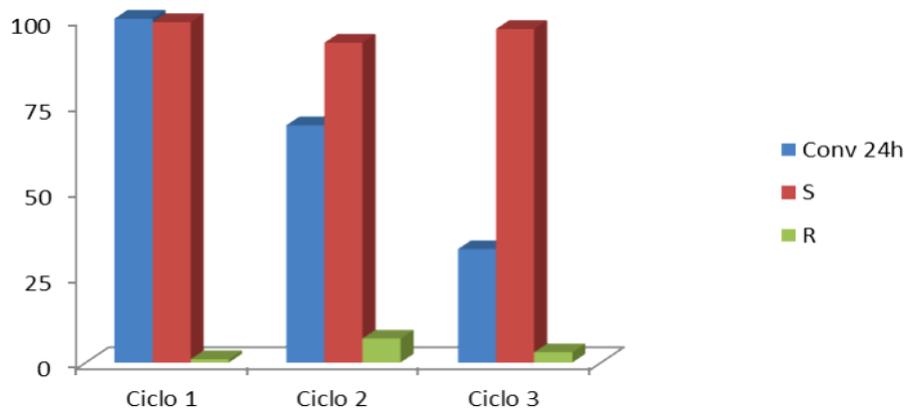
<sup>a</sup> Reacción inicial con 0.4 mmol de trans- $\beta$ -nitroestireno y 2 equiv de acetilacetona a ta en presencia de un 5% de catalizador. <sup>b</sup> Determinada mediante <sup>1</sup>H-RMN. <sup>c</sup> Determinada por HPLC quiral.

Se han llevado a cabo 3 ciclos con cada una de las tioescuaramidas soportadas en las condiciones de reacción optimizadas (2 equiv de acetilacetona y un 5 % mol de catalizador a temperatura ambiente). Se realizaron controles a diferentes tiempos de reacción y la conversión se determinó mediante análisis de <sup>1</sup>H-RMN. Después de cada ciclo, el catalizador se separó por filtración, se lavó con diclorometano y metanol y se secó hasta pesada constante antes de ser reutilizado. A partir de la masa de catalizador recuperado se calcula el n° de mmoles de nitroestireno utilizados como producto de partida en el siguiente ciclo. Los resultados de este estudio se recogen también de manera gráfica en las Figuras 1 y 2.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que ambas tioescuaramidas soportadas **6b** experimentan una clara disminución de su actividad catalítica al pasar de un ciclo a otro, tal y como se puede comprobar fácilmente si comparamos las conversiones a 24h (ver entradas 1-3 y 4-6). Además, se observan fluctuaciones en los valores de las relaciones enantioméricas con tendencia a la baja.

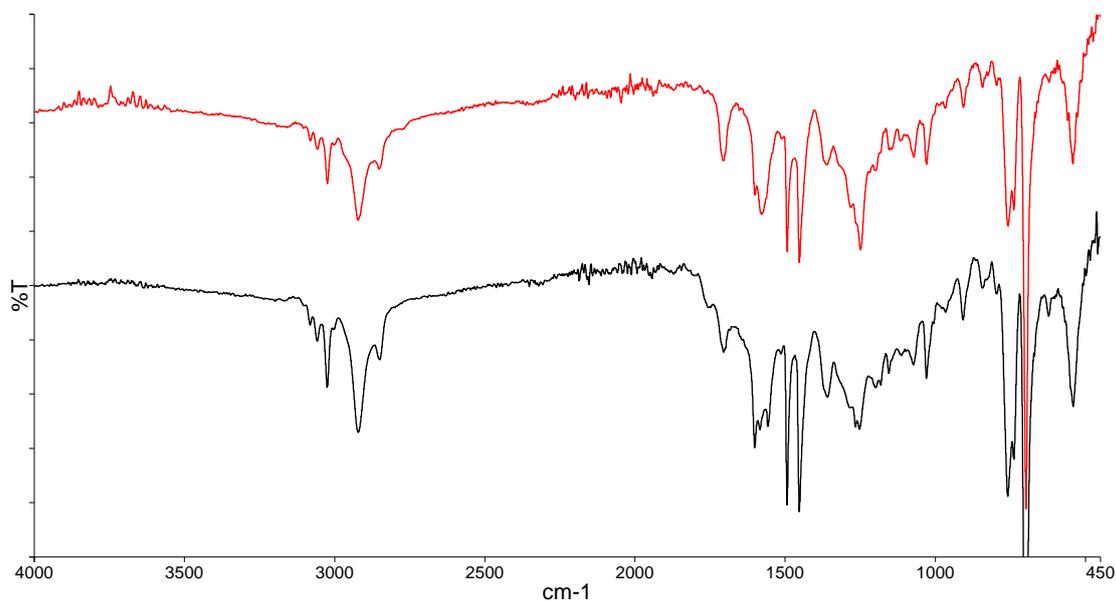


**Figura 1.** Reciclado del catalizador **11a** en la reacción de adición enantioselectiva de acetilacetona a *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**16a**).



**Figura 2.** Reciclado del catalizador **11b** en la reacción de adición enantioselectiva de acetilacetona a *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**16a**).

El espectro de infrarrojo de la tioescuaramida soportada **11a** recuperada después del 3° ciclo muestra una disminución significativa de la intensidad de las bandas características observadas a 1701 y a 1248  $\text{cm}^{-1}$  con respecto de las observadas en espectro original (Figura 3).



**Figura 3.** Comparación de los espectros de IR de **11a** inicial (rojo) y después del 3<sup>er</sup> reciclado (negro).

La desactivación observada no es frecuente en organocatalizadores que interaccionan con el sustrato a través de enlaces de hidrógeno y no había sido detectada nunca en los estudios anteriores realizados con tioureas y escuaramidas soportadas análogas, no encontrando por el momento ninguna explicación a este comportamiento anómalo.

## 4. CONCLUSIONES.

1. Se ha desarrollado un método simple de preparación de una nueva familia de tioescuaramidas bifuncionales quirales mediante reacción secuencial de ditioescuarato de dicitlopentilo con bencilamina y con 1,2- diaminas derivadas de diferentes aminoácidos en dos etapas y con buenos rendimientos químicos.
2. Las tioescuaramidas bifuncionales sintetizadas se han utilizado con éxito como organocatalizadores en la adición de acetilacetona a nitroestireno en diclorometano y con baja carga de catalizador, proporcionando el correspondiente aducto con elevados rendimientos químicos y enantioselectividades que igualan o superan a las obtenidas con las escuaramidas análogas en menor tiempo de reacción. Las tioescuaramidas **8a**, derivadas de la L-valina y **8b**, derivada de la L-*terc*-leucina, han resultado ser las eficaces de las ensayadas.
3. Se ha estudiado el alcance de la reacción, en presencia de la tioescuaramida derivada de la L-valina (**8a**), utilizando nitroolefinas de diferentes propiedades electrónicas y diferentes compuestos 1,3-difuncionalizados como nucleófilos, obteniendo en todos los casos elevadas enantioselectividades y bajas diastereoselectividades (para el caso de nucleófilos no simétricos) superiores a las conseguidas con la escuaramida análoga *sq*-**8a**.
4. Se ha logrado sintetizar por primera vez dos tioescuaramidas bifuncionales soportadas derivadas de la L-valina (**11a**) y de la L-*terc*-leucina (**11b**) y estudiado su actividad catalítica en reacciones nitro-Michael observando, como consecuencia de la inmovilización, un aumento considerable de los tiempos de reacción y una disminución de la relación enantiomérica de los aductos obtenidos.
5. Los estudios de reciclado llevados a cabo con las tioescuaramidas soportadas **11a-b** muestran una fuerte disminución de su actividad catalítica al pasar de un ciclo a otro, así como fluctuaciones en los valores de las relaciones enantioméricas con tendencia a la baja.



## 5. EXPERIMENTAL

### *General.*

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz) and  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz) spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3$  or  $\text{DMSO-d}_6$  as solvent. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual  $\text{CHCl}_3$  resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad), coupling constants in Hertz, and integration.

Specific rotations were measured on a Perkin–Elmer 341 digital polarimeter using a 5-mL cell with a 1-dm path length, and a sodium lamp, and concentration is given in g per 100 mL.

Infrared spectra were recorded on a Perkin–Elmer Spectrum One FT–IR spectrometer and are reported in frequency of absorption (only the structurally most important peaks are given).

Melting points were obtained with open capillary tubes and are uncorrected.

Flash chromatography was carried out using silica gel (230–240 mesh). Chemical yields refer to pure isolated substances.

TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and an  $\text{F}_{254}$  indicator and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution.

Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) and on Hewlett–Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using a Lux-amylose-1 analytical column (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 220 or at 254 nm.

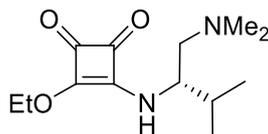
Elemental analyses were carried out at the Elemental Analysis Center of the Complutense University of Madrid, using a Perkin Elmer 2400 CHN.

ESI mass spectra were obtained on a Agilent 5973 inert GC/MS system.

Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves. Aminoethyl

polystyrene resin (particle size: 160-200  $\mu\text{m}$ , loading: 1.05 mmol/g.) was purchased from Rapp Polymere. Diamines **1a-c**,<sup>21</sup> and squaramide *sq-8a*<sup>19</sup> were prepared according to literature procedures.

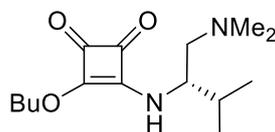
**(S)-3-((1-(Dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (2a).**<sup>18</sup>



To a solution of 3,4-diethoxy-3-cyclobutane-1,2-dione (0.44 mL, 3 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) was added diamine **1a** (0.41 mg, 3.15 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature until complete disappearance of diethyl squarate as monitored by TLC (18h). The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was purified by flash chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 9:1) to afford **2a**: 623 mg (2.45 mmol, 82%).

Colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 0.92 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1.43 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 1.87 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2.20 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 2.27 (dd, 1H,  $J = 12.9, 4.2$  Hz,  $\text{CHHN}$ ); 2.49 (dd, 1H,  $J = 12.9, 9.9$  Hz,  $\text{CHHN}$ ); 3.59 (m, 1H,  $\text{CHN}$ ); 4.77 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 6.73 (br s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.8 ( $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 17.1 ( $\text{CH}_3$ ); 18.9 ( $\text{CH}_3$ ), 31.4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 45.7 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ); 58.6 ( $\text{CHN}$ ); 61.1 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ); 69.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 172.8 ( $\text{CN}$ ); 176.6 ( $\text{COEt}$ ); 182.6 (CO); 189.7 (CO). IR (ATR): 3481; 3224 (NH); 2943; 1802 (CO); 1702 (C=C); 1591; 1426; 1341; 1138; 1026; 865; 827; 730  $\text{cm}^{-1}$ .

**(S)-3-((1-(Dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)-4-butoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (3a).**



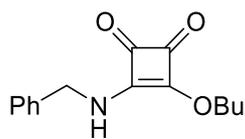
To a solution of 3,4-dibutoxy-3-cyclobutane-1,2-dione (0.65 mL, 3.0 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) was added diamine **1a** (430 mg, 3.3 mmol, 1.1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL). The reaction mixture was stirred

<sup>21</sup> R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

at room temperature until complete disappearance of dibutyl squarate as monitored by TLC (18h). The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (10% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford **3a**: 661 mg (2.34 mmol, 78%).

Colorless oil.  $[\alpha]_D^{23} = 20.1$  ( $c = 1.1$ , CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.91 (d, 3H,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>3</sub>); 0.92 (d, 3H,  $J = 8.5$  Hz, CH<sub>3</sub>); 0.95 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1.43 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.91 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 2.20 (s, 6H, CH<sub>3</sub>N); 2.27 (dd, 1H,  $J = 12.9, 4.2$  Hz, CHHN); 2.51 (dd, 1H,  $J = 12.9, 9.7$  Hz, CHHN); 3.59 (m, 1H, CHN); 4.74 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>); 6.64 (br s, 1H, NH). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 17.0 (CH<sub>3</sub>); 18.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 19.0 (CH<sub>3</sub>); 31.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 31.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 45.4 (CH<sub>3</sub>N); 58.5 (CHN); 61.0 (CH<sub>2</sub>N); 73.3 (CH<sub>2</sub>O); 172.7 (CN); 176.5 (COBu); 182.5 (CO); 189.6 (CO). **IR** 3226, 2959, 1800, 1702, 1592, 1341, 1031, 827, 701 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + H: 283.2016; found: 283.2013.

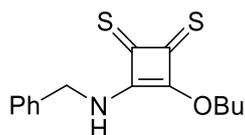
### 3-(Benzylamino)-4-butoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (**6**).<sup>8</sup>



To a solution of di-*n*-butylsquarate (1.13 g, 5.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) was added benzylamine (0.57 mL, 5.25 mmol, 1.05 equiv) dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min then at room temperature until complete disappearance of the squarate as monitored by TLC (6h). The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was chromatographed on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 10% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product **6**: 1.17 g (4.5 mmol, 90%)

White solid. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.94 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1.40 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.59 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>); 4.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 7.06 (br s, 1H, NH); 7.31 (m, 5H, Har). **<sup>13</sup>C-NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 18.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 31.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 48.4 (NCH<sub>2</sub>); 73.6 (CH<sub>2</sub>O); 127.6 - 128.8 (CHar); 137.2 (Car); 172.4 (CN); 177.7 (COBu); 182.9 (CO); 189.4 (CO). **IR** (ATR): 3218; 2956; 2870; 1798; 1703; 1581; 1494; 1454; 1340; 1054; 814; 735; 695 cm<sup>-1</sup>

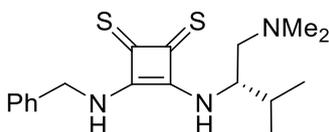
### 3-(Benzylamino)-4-butoxycyclobut-3-ene-1,2-dithione (**7**).<sup>8</sup>



To a solution of Lawesson's reagent (1.21 g, 3.0 mmol) in dry THF (7 mL) was added a solution of **6** (778 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (7 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 3h. The reaction mixture was then concentrated in *vacuo* and the residue chromatographed on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product **7**: 647 mg (2.22 mmol, 74%).

Orange solid. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (t, 3H, J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1.43 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4.68 (d, 2H, J = 6.3 Hz, CH<sub>2</sub>Ph); 5.20 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>O); 6.69 (br s, 1H, NH); 7.36 (m, 5H, Har). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 18.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 32.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 49.1 (NCH<sub>2</sub>); 74.4 (CH<sub>2</sub>O); 127.7 - 129.2 (CHar); 135.5 (Car); 174.6 (CN); 181.3 (COBu); 208.3 (CS); 216.5 (CS). IR (ATR): 3230; 2956; 2872; 1688; 1660; 1517; 1453; 1321; 1286; 1106; 1018; 907; 729; 696 cm<sup>-1</sup>

### (S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (**8a**).

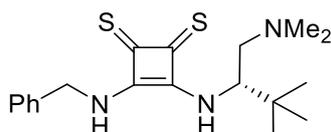


To a solution of **7** (184 mg, 0.63 mmol, 1.05 equiv) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) at 0 °C was added **1a** (78 mg, 0.60 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 5 min, then allowed to warm to room temperature and stirred until complete disappearance of the semi-squarate monitored by TLC. The reaction mixture was then concentrated and the solid was chromatographed on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 5% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product **8a**: (149 mg, 0.43 mmol, 43%).

Red solid. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -94.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 0.86 (d, 3H, J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 1.85 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 2.25 (s, 6H, CH<sub>3</sub>N); 2.38 (m, 1H, CHHN); 2.57 (m, 1H, CHHN); 5.18 (m, 1H, CHN); 5.27 (d, 1H, J = 14.2 Hz, PhCHH); 5.37 (d, 1H, J = 14.3 Hz, PhCHH); 8.60 (br s, 1H, NH); 7.32-7.41 (m, 5H, Har); 7.57 (br s, 1H, NH); 8.02 (br s,

<sup>1</sup>H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO) δ 17.1 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>); 31.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 45.5 (CH<sub>3</sub>N), 46.5 (PhCH<sub>2</sub>N); 55.5 (CHN); 61.1 (CH<sub>2</sub>N); 128.2, 128.6, 129.3 (CHar); 137.8 (Car); 170.5, 171.3 (CN); 204.0, 204.3 (CS). IR (ATR): 3170; 2958; 1703; 1569; 1453; 1356; 1231; 1142; 1072; 1029; 732; 696 cm<sup>-1</sup>. HRMS calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> + H: 348.1563; found: 348.1559.

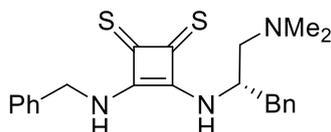
**(S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (8b).**



This compound was prepared from **7** (150 mg, 0.51 mmol) by reaction with **1b** (78 mg, 0.54 mmol, 1.05 equiv) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) as described for compound **8a**. The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was chromatographed on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 10% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product **8b**: 148 mg (0.41 mmol, 80%)

Red solid. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +90.6 (c = 1.0, MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 0.91 (s, 9H, CH<sub>3</sub>); 2.23 (s, 6H, CH<sub>3</sub>N); 2.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 5.05 (m, 1H, CHN); 5.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 7.34-7.42 (m, 5H, Har); 8.55 (br s, 1H, NH); 8.91 (br s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, DMSO) δ 26.3 (CH<sub>3</sub>); 34.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 45.6 (CH<sub>3</sub>N); 46.5 (CH<sub>2</sub>Ph); 59.2 (CHN); 61.15 (CH<sub>2</sub>N); 128.3; 128.6; 129.3 (CHar); 137.8 (Car); 170.3, 171.4 (CN); 203.9, 204.5 (CS). IR (ATR): 3172; 2958; 1704; 1569; 1477; 1365; 1232; 1143; 1086; 727; 696 cm<sup>-1</sup> HRMS calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub> + H: 362.1719; found: 362.1721.

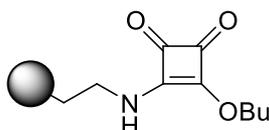
**(S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3-phenylpropan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (8c).**



This compound was prepared from **7** (218 mg, 0.75 mmol) by reaction with **1c** (141 mg, 0.79 mmol, 1.05 equiv) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) as described for compound **8a**. The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was chromatographed on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 10% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product **8c**: 107 mg (0.27 mmol, 36%).

Red solid.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 2.43 (m, 1H,  $\text{CHHN}$ ); 2.69 (m, 1H,  $\text{CHHN}$ ); 5.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5.54 (1H,  $\text{CHN}$ ); 8.67 (br s, 1H,  $\text{NH}$ ); 7.24-7.32 (m, 10H,  $\text{Har}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  40.84 ( $\text{PhCH}_2\text{CH}$ ); 45.50, 47.48 ( $\text{CH}_3\text{N}$ ); 53.44 ( $\text{PhCH}_2\text{N}$ ); 53.7 ( $\text{CHN}$ ); 62.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ); 126.8 - 129.5 ( $\text{CHar}$ ); 136.4, 136.7 ( $\text{Car}$ ); 169.8, 170.1 ( $\text{CN}$ ); 202.2, 202.6 (CS). **IR** (ATR): 3168; 2936; 2771; 1703; 1568; 1453; 1240; 1145; 1087; 1029; 907; 728; 697  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}_2 + \text{H}$ : 396,1563; found: 396,1563.

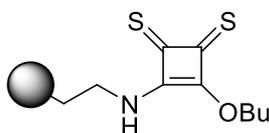
### Preparation of resin 9.



To a suspension of (aminoethyl)polystyrene (500 mg, 0.503 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL) was added the dibutylsquarate (0.23 mL, 1.05 mmol, 2 equiv) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred at room temperature for two days. The resin was collected by filtration, washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and dried under vacuum to give 600 mg of polymer **9** (100 % yield).

**IR** (ATR): 3026; 2924; 1804; 1714; 1600; 1492; 1451; 1341; 1027; 909; 756; 697; 540  $\text{cm}^{-1}$ . An effective functionalization,  $f = 0.98 \text{ mmol g}^{-1}$  (quantitative anchoring,  $f_{\text{max}} = 0.91 \text{ mmol g}^{-1}$ ), was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 84.37, H: 7.52, N: 1.37).

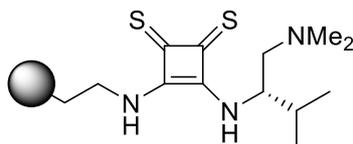
### Preparation of resin 10.



A solution of Lawesson's reagent (95 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous THF (2 mL) was added at 0 °C to a suspension of resin **9** (200 mg, 0.2 mmol) in anhydrous THF (2 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 16h. After that it was filtered and washed 3 times with toluene and 3 times with THF then was dried under vacuum to give 211 mg of resin **10** (100% yield).

**IR** (ATR): 3026; 2920; 2849; 1691; 1600; 1510; 1493; 1451; 1321; 1290; 1255; 1027; 968; 756; 697; 536  $\text{cm}^{-1}$ . An effective functionalization,  $f = 0.92 \text{ mmol g}^{-1}$ , was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 80.86, H: 7.06, N: 1.47, S: 5.92).

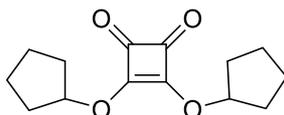
### Preparation of resin **11a**.



To a suspension of resin **10** (190 mg, 0.18 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) at 0 °C was added a solution of **1a** (52 mg, 0.4 mmol, 2.2 equiv) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). It was stirred for 48h. The resin was collected by filtration, washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 2 mL), and dried under vacuum to give 178 mg of polymer **11a** (90% yield).

**IR** (ATR): 3023; 2924; 1701; 1571; 1492; 1449; 1247; 1070; 904; 758; 694; 540  $\text{cm}^{-1}$ . An effective functionalization,  $f = 0.63 \text{ mmol g}^{-1}$ , was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 70.58, H: 6.40, N: 2.32, S: 4.02).

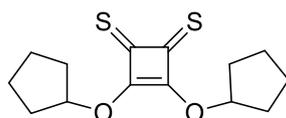
### 3-4-bis(cyclopentyloxy)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**12**).<sup>9</sup>



A suspension of squaric acid (5.15 g, 45 mmol, 1.0 equiv) in PhMe (33 mL) was treated with cyclopentanol (26.7 mL, 293 mmol, 6.5 equiv) and the resulting mixture was refluxed with Dean-Stark apparatus. After 7h, the reaction mixture was concentrated. Purification by flash column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 1\% \text{ MeOH in } \text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\% \text{ MeOH in } \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) gave a brown solid, which was washed with ice-cold hexanes to afford **12** (8.11 g, 32.4 mmol, 72%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.68$  (m, 4H); 1.81 (m, 4H); 1.96 (m, 8H); 5.54 (m,  $J = 5.3, 2.5$  Hz, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.8$ ; 33.9; 88.1; 184.3; 189.8.

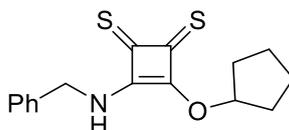
### 3-4-bis(cyclopentyloxy)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (**13**).<sup>9</sup>



To a solution of Lawesson's reagent (10.35 g, 25.58 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (115 mL) was added **12** (6.40 g, 25.58 mmol, 1.0 equiv). The reaction was stirred for 48h. The reaction mixture was concentrated to roughly half the original volume, and immediately loaded onto column (Hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5:1 to Hexane:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1) affording **13** (4.33 g, 15.35 mmol, 60%) as an amorphous orange solid.

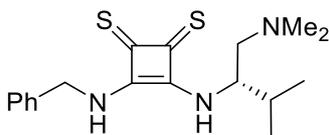
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.70 (m, 4H); 1.86 (m, 4H); 2.02 (m, 8H); 6.06 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 34.4; 88.9; 186.3; 218.8.

### 3-(Benzylamino)-4-(cyclopentyloxy)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (**14**).<sup>9</sup>



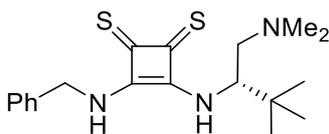
To a solution of **13** (1.20 g, 4.25 mmol, 1.0 equiv) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added benzylamine (0.44 mL, 4.04 mmol, 0.95 equiv) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 15 min at that temperature, then 15 min at room temperature. The solution was then loaded directly onto column and quickly eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to afford **14** (858 mg, 2.83 mmol, 70%) as an amorphous yellow solid. The compound exists as two rotamers in DMSO at room temperature in a ratio of 0.55:0.33. Major rotamer: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.53-1.81 (m, 4H); 1.81- 2.08 (m, 4H); 4.56 (d, J = 6.5 Hz, 2H); 6.37 (m, 1H); 7.35 (m, 5H); 10.26 (t, J = 6.2 Hz, 1H). Minor rotamer: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.53-1.81 (m, S6 4H); 1.81-2.08 (m, 4H); 5.19 (d, J = 6.5 Hz, 1H); 6.32 (m, 1H); 7.35 (m, 5H); 10.15 (t, J = 6.3 Hz, 1H). IR (ATR): 3126; 2959; 2871; 1686; 1508; 1452; 1413; 1283; 1231; 1111; 949; 696; 516 cm<sup>-1</sup>.

**(S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (8a).**



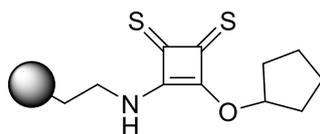
To a solution of **14** (300 mg, 0.99 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) was added a solution of **1a** (142 mg, 1.09 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) at rt and the resulting solution was stirred for 36 h. The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was chromatographed on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 10% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product **8a** (206 mg, 0.59 mmol, 60%). Analytical data matched previously reported values.

**(S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (8b).**



To a solution of **14** (300 mg, 0.99 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) was added a solution of **1b** (157 mg, 1.09 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) at rt and the resulting solution was stirred for 36 h. The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was chromatographed on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 10% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to afford the desired product **8b** (250 mg, 0.69 mmol, 70%). Analytical data matched previously reported values.

**Resin 15.**



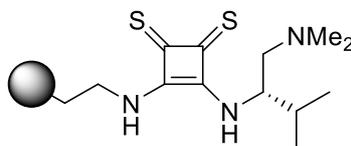
To a suspension of (aminoethyl)polystyrene (500 mg, 0.503 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was added a solution of **13** (297 mg, 1.05 mmol, 2 equiv) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred for 3 days, at room temperature. The resin

was collected by filtration, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and dried under vacuum to give 600 mg of polymer **15** (98% yield).

**IR** (ATR): 3025; 2922; 2851; 1687; 1601; 1510; 1493; 1451; 1288; 967; 756; 697 cm<sup>-1</sup>.

An effective functionalization,  $f = 0.79 \text{ mmol g}^{-1}$ , was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 83.61, H: 7.28, N: 1.42, S: 5.08).

### Resin 11a.

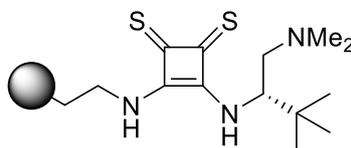


To a suspension of resin **15** (300 mg, 0.24 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) at 0 °C was added a solution of **1a** (63 mg, 0.48 mmol, 2 equiv) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 72h. The resin was collected by filtration, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 2 mL), and dried under vacuum to give 290 mg of polymer **11a** (95% yield).

**IR** (ATR): 3027; 2919; 2853; 1701; 1578; 1571; 1493; 1451; 1247; 757; 695; 540.

An effective functionalization,  $f = 0.49 \text{ mmol g}^{-1}$ , was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 83.31, H: 7.59, N: 2.76, S: 3.16).

### Resin 11b.



To a suspension of resin **15** (300 mg, 0.24 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) at 0 °C was added a solution of **1b** (70 mg, 0.48 mmol, 2 equiv) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 72h. The resin was collected by filtration, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 2 mL), and dried under vacuum to give 308 mg of polymer **11b** (99% yield).

**IR** (ATR): 3024; 2924; 2853; 1706; 1578; 1493; 1451; 1366; 1248; 756; 697; 537  $\text{cm}^{-1}$ .

An effective functionalization,  $f = 0.62 \text{ mmol g}^{-1}$ , was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 82.11, H: 7.61, N: 2.98, S: 3.94).

#### **General procedure for the nitro-Michael reaction using homogeneous catalysts.**

To a solution of *trans*- $\beta$ -nitrostyrene (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL), 1,3-dicarbonyl compound (0.6 mmol, 2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at rt in wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). The reaction mixture was purified by column chromatography to afford the Michael product. The diastereomeric ratio and the enantiomeric excess were determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

#### **General procedure for the nitro-Michael reaction using immobilized catalysts.**

To a mixture of *trans*- $\beta$ -nitrostyrene (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL), 1,3-dicarbonyl compound (0.6 mmol, 2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at rt in wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). The catalyst was filtered off and washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and MeOH. After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by column chromatography to afford the Michael product. The diastereomeric ratio and the enantiomeric excess were determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

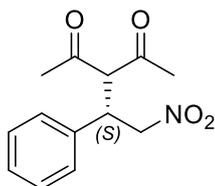
#### **Recyclability of the supported thiosquaramide catalysts in Nitro Michael reaction.**

At the end of the previous reaction between dicarbonyl compound and nitrostyrene, the catalysts was filtered in vacuum and washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and MeOH. After being dried, the supported catalysts could be reused directly without further purification.

### Synthesis of (±)-Nitro-Michael products.

Racemic mixture of the enantiomers was synthesized according to general procedure using 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) (2 mg, 0.015 mmol) as catalyst.

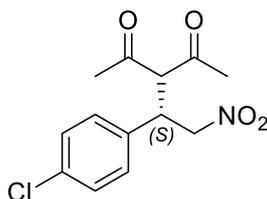
#### (S)-3-(2-Nitro-1-phenylethyl)pentane-2,4-dione (17a).<sup>22</sup>



Obtained according to general procedure, using *trans*-β-nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol), pentane-2,4-dione (62 μL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **8a** (5 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield compound **17a** (67 mg, 0.27 mmol, 90%).

Colorless solid. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.22 (m, 1H, CHPh); 4.35 (d, J = 10.8 Hz, 1H, CH(COMe)<sub>2</sub>); 4.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 7.15-7.17 (m, 2H, Har); 7.22-7.35 (m, 3H, Har). HPLC (Lux-amylose-1, hexane/isopropanol 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t<sub>R</sub> = 11.5 min (mayor, S), 15.3 min (minor, R). (er 100:0).

#### (S)-3-(1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (17b).<sup>22</sup>



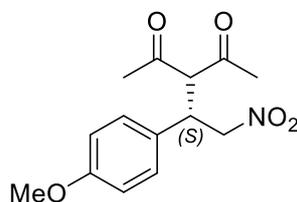
Obtained according to general procedure, using 4-chloro-β-nitrostyrene (55 mg, 0.3 mmol, 1 equiv), pentane-2,4-dione (62 μL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **8a** (5 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When

<sup>22</sup> K. S. Rao, R. Trivedi, M. L. Kantam. *Synlett* **2015**, 26, 221.

the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield compound **17b** (74 mg, 0.26 mmol, 87%).

Colorless solid.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.23 (ddd,  $J = 10.7, 7.6, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{CHPh}$ ); 4.33 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{CH}(\text{COMe}_2)$ ); 4.59 (dd,  $J = 12.5, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{CHHNO}_2$ ); 4.62 (dd,  $J = 12.5, 7.6$  Hz, 1H,  $\text{CHHNO}_2$ ); 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{Har}$ ); 7.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H,  $\text{Har}$ ). **HPLC** (Lux-amylose-1, hexane/isopropanol 90:10,  $\lambda = 210$  nm, 1.0 mL/min):  $t_R = 17.4$  min (mayor, *S*), 46.2 min (minor, *R*). (er 99:1).

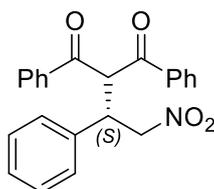
### (*S*)-3-(1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (**17c**).<sup>22</sup>



Obtained according to general procedure, using 4-methoxy- $\beta$ -nitrostyrene (54 mg, 0.3 mmol), pentane-2,4-dione (62  $\mu\text{L}$ , 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **8a** (5 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield compound **17c** (65 mg, 0.23 mmol, 77%).

Colorless solid.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 4.19 (ddd,  $J = 10.9, 7.4, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{CHPh}$ ); 4.33 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{COMe}_2)$ ); 4.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ); 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{Har}$ ); 7.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{Har}$ ). **HPLC** (Lux-amylose-1, hexane/isopropanol 90:10,  $\lambda = 210\text{nm}$ , 1.0 mL/min):  $t_R = 17.0$  min (mayor, *S*), 25.6 min (minor, *R*). (er 97:3).

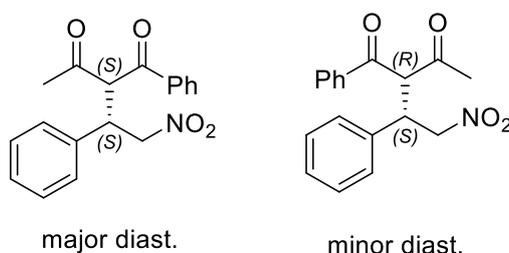
### (*S*)-2-(2-Nitro-1-phenylethyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (**18a**).<sup>22</sup>



Obtained according to general procedure, using *trans*- $\beta$ -nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol, 1 equiv), 1,3-diphenylpropane-1,3-dione (135 mg, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **8a** (5 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield compound **18a** (90 mg, 0.24 mmol, 80 %).

Colorless solid. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>,)  $\delta$  4.63 (m, 1H, CHPh); 4.99 (d, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>); 5.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH(COPh)<sub>2</sub>); 7.16-7.24 (m, 5H, Har), 7.34-7.41 (m, 4H, Har); 7.49-7.56 (m, 2H, Har); 7.77-7.79 (m, 2H, Har), 7.85-7.87 (m, 2H, Har). HPLC (Lux-amylose-1, hexane/isopropanol 75:25,  $\lambda$  = 210 nm, 1.0 mL/min): t<sub>R</sub> = 10.0 min (mayor, S), 24.2 min (minor, R). (er 97:3).

**(S)-2-((S)-2-Nitro-1-phenylethyl)-1-phenylbutane-1,3-dione (19a).**<sup>23,24</sup>



Obtained according to general procedure, using nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol), 1-phenylbutane-1,3-dione (97 mg, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **8a** (5 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield compound **19a** as a mixture (62:38) of diastereomers (79 mg, 0.26 mmol, 85%).

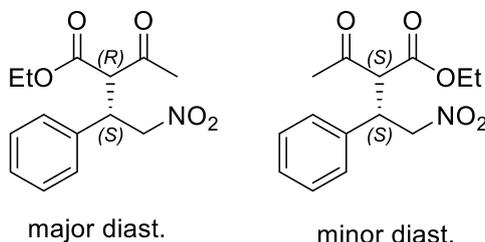
Colorless solid. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major diast.):  $\delta$  1.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.53 (ddd, J = 10.0, 8.6, 4.6 Hz, 1H, CHPh); 4.67 (dd, J = 12.6, 8.5 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>); 4.72 (dd, J = 12.6, 4.6 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>); 5.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CHCO); 7.25-7.35 (m, 5H, Har); 7.51 (m, 2H, Har); 7.64 (m, 1H, Har); 8.03 (m, 2H, Har). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, minor diast.):  $\delta$  2.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.43 (ddd, J = 10.1, 8.6, 4.3 Hz, 1H, CHPh); 4.76 (dd, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>); 4.85 (dd, J = 12.8, 8.6 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>); 5.19 (d, J = 10.2 Hz, 1H, CHCO); 7.13-7.21 (m, 5H, Har); 7.43 (m, 2H, Har); 7.57 (m, 1H, Har); 7.81 (m, 2H, Har). HPLC (Lux-amylose-1, hexane/isopropanol 97:3,  $\lambda$  = 210 nm,

<sup>23</sup> P. Kasaplar, P. Riente, C. Hartmann, M. A. Pericàs. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2905.

<sup>24</sup> D. Almasi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6163.

1.0 mL/min):  $t_R$  (major diast.) = 33.4 min (major, *S,S*), 47.2 min (minor, *R,R*). (er 99:1).  $t_R$  (minor diast.) = 29.0 min (major, *R,S*), 42.6 min (minor, *S,R*). (er 99:1).

**(2*S*,3*S*)-Ethyl 2-acetyl-4-nitro-3-phenylbutanoate (20a).**<sup>22</sup>



Obtained according to general procedure, using nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol), ethyl acetoacetate (76  $\mu$ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **8a** (5 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield compound **20a** as a mixture (60:40) of diastereomers (80 mg, 0.29 mmol, 95%).

Colorless solid. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.8H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1.2H), 2.03 (s, 1.2H), 2.28 (s, 1.8H), 3.94 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1.2H), 4.02 (d,  $J = 9.7$  Hz, 0.4H), 4.10 (d,  $J = 10.0$  Hz, 0.6H), 4.22 (m, 1.8H), 4.73 (m, 1.2H), 4.78 (dd,  $J = 12.9$  Hz,  $J = 8.9$  Hz, 0.4H), 4.83 (dd,  $J = 12.9$  Hz,  $J = 4.9$  Hz, 0.4H), 7.17 – 7.19 (m, 2H), 7.24–7.30 (m, 3H); **HPLC** (Lux-amylose-1, hexane/isopropanol 75:15,  $\lambda = 220$  nm, 0.8 mL/min):  $t_R$  (major diast.) = 47.9 min (major, 2*R*,3*S*), 26.2 min (minor, 2*S*,3*R*). (er 100:0).  $t_R$  (minor diast.) = 24.7 min (minor, 2*R*,3*R*), 16.6 min (major, 2*S*,3*S*). (er 99:1).



## 6. BIBLIOGRAFÍA.

1. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz and H. Yamamoto. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin, **1999**.
2. *Review reciente sobre catálisis dual mediante enlaces de hidrógeno*: Y. Nishikawa. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 216.
3. *Reviews recientes*: (a) W.-Y. Siau, J. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 1298. (b) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7051. (c) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1185.
4. *Reviews*: (a) R. I. Storer, C. Aciroa, L. H. Jones. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2330. (b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890. (c) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253.
5. M. Žabka, R. Šebesta. *Molecules* **2015**, 20, 15500.
6. (a) A. Portell, R. Barbas, D. Braga, M. Polito, C. Puigjaner, R. Prohens. *CrystEngComm* **2009**, 11, 52. (b) R. Prohens, A. Portell, X. Alcobe. *Cryst. Growth Des.* **2012**, 12, 4548. (c) A. Portell, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera, R. Prohens. *Cryst. Growth Des.* **2014**, 14, 2578. (d) R. Prohens, A. Portell, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera. *CrystEngComm* **2017**, 19, 3071. (e) R. Prohens, A. Portell, O. Vallcorba, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera. *CrystEngComm* **2018**, 20, 237.
7. *Ejemplos de ditionación de derivados de ácido escuárico*: (a) D. Eggerding, R. West. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3904. (b) G. R. Frauenhoff, F. Takusagawa, D. H. Busch. *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 4002. (c) M. Müller, M. J. Heileman, H. W. Moore, E. Schaumann, G. Adiwidjaja. *Synthesis* **1997**, 1997, 50.
8. M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5297.
9. M. Rombola, V. H. Rawal. *Org. Lett.* **2018**, 20, 514.
10. M. Heitbaum, F. Glorius, I. Escher. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4732.

11. *Reviews sobre organocatalizadores inmovilizados*: (a) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401. (b) F. Cozzi. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367. (c) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666. (d) T. E. Kristensen, T. Hansen. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179. (e) G. Rajesh Krishnan, K. Sreekumar. "Supported and Reusable Organocatalyst" from *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*. Ed. Peter I. Dalko, Wiley-VCH. Weinheim, **2013**. (f) I. R. Shaikh. *Journal of Catalysts.* **2014**, 1. (g) A. M. Pia Salvo, F. Giacalone, M. Gruttadauria. *Molecules* **2016**, *21*, **1288**.
12. (a) T. Frenzel, W. Solodenko and A. Kirschning, in *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, ed. M. R. Buchmeiser, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, ch. 4. (b) T. J. Dickerson, N. N. Reed and K. D. Janda, in *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, ed. M. R. Buchmeiser, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, ch. 5.
13. B. Altava, M. I. Burguete, E. García-Verdugo, S.V. Luis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2722.
14. R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado. *Green Chem.*, **2015**, *17*, 2217.
15. J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 6728.
16. J. M. Andrés, N. de la Cruz, M. Valle, R. Pedrosa. *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 86.
17. J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5446.
18. J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa. *ChemistrySelect* **2016**, 5057.
19. J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8444.
20. Tabla de pKa de Bordwell (acidez en DMSO): <https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>
21. R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.
22. K. S. Rao, R. Trivedi, M. L. Kantam. *Synlett* **2015**, *26*, 221.
23. P. Kasaplar, P. Riente, C. Hartmann, M. A. Pericàs. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2905.
24. D. Almasi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoá, C. Nájera. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163.

## 7. SUPPORTING INFORMATION

### Contents:

7.1. Calculation of the functionalization of resins by elemental analysis .....	55
7.2. NMR Spectra for New Compounds. ....	56
7.3. IR (ATR) of Selected Compounds .....	60
7.4. HPLC Profiles of the Nitro-Michael products .....	66



## 7.1. Calculation of the functionalization of resins by elemental analysis.

The degree of functionalization of a resin ( $f$ ) can be calculated from the results of elemental analysis with the formulas:

$$f_N = \left( \frac{0.714}{nN} \right) \%N$$

, where  $nN$  is the number of nitrogen atoms in the functional unit and  $\%N$  is the percent of nitrogen provided by the elemental analysis.

$$f_S = \left( \frac{0.3125}{nS} \right) \%S$$

, where  $nS$  is the number of sulfur atoms in the functional unit and  $\%S$  is the percent of sulfur provided by the elemental analysis.

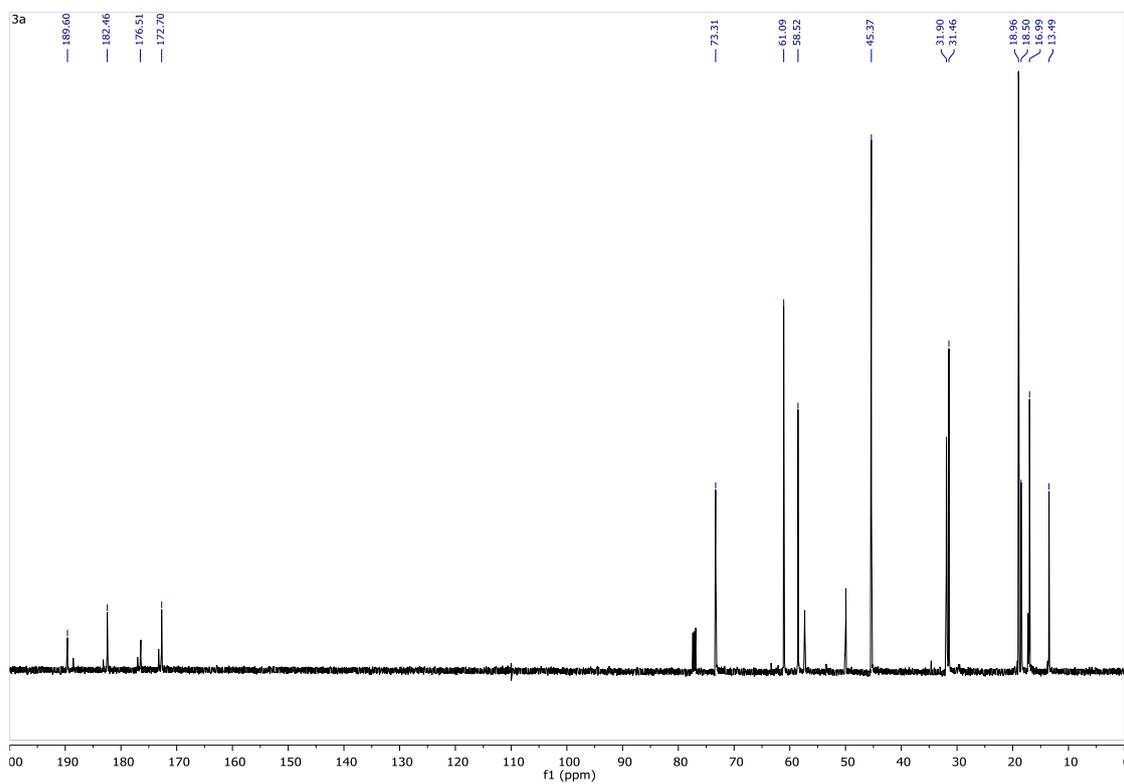
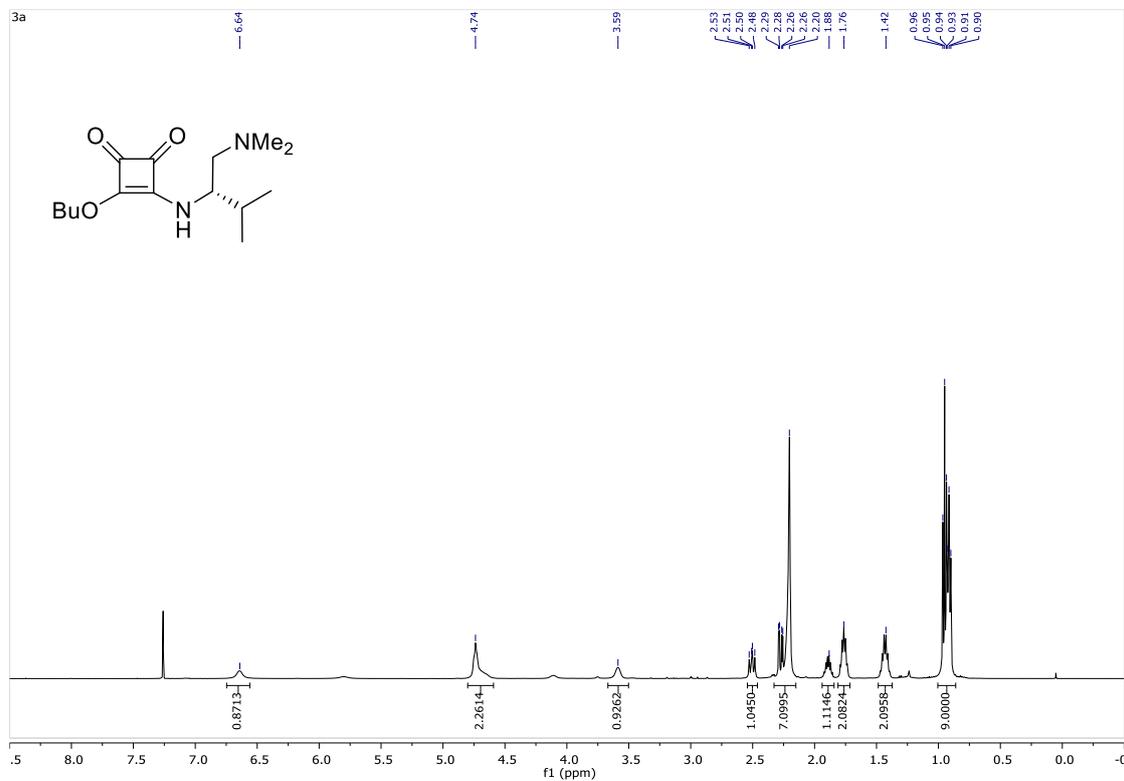
$$f_{max} = \frac{f_{initial}}{1 + f_{initial} (\Delta M_W) 10^{-3}}$$

, where  $f$  ( $\text{mmol g}^{-1}$ ) and  $\Delta M_W$  represents the difference in molecular weight between the final and initial functional fragments.

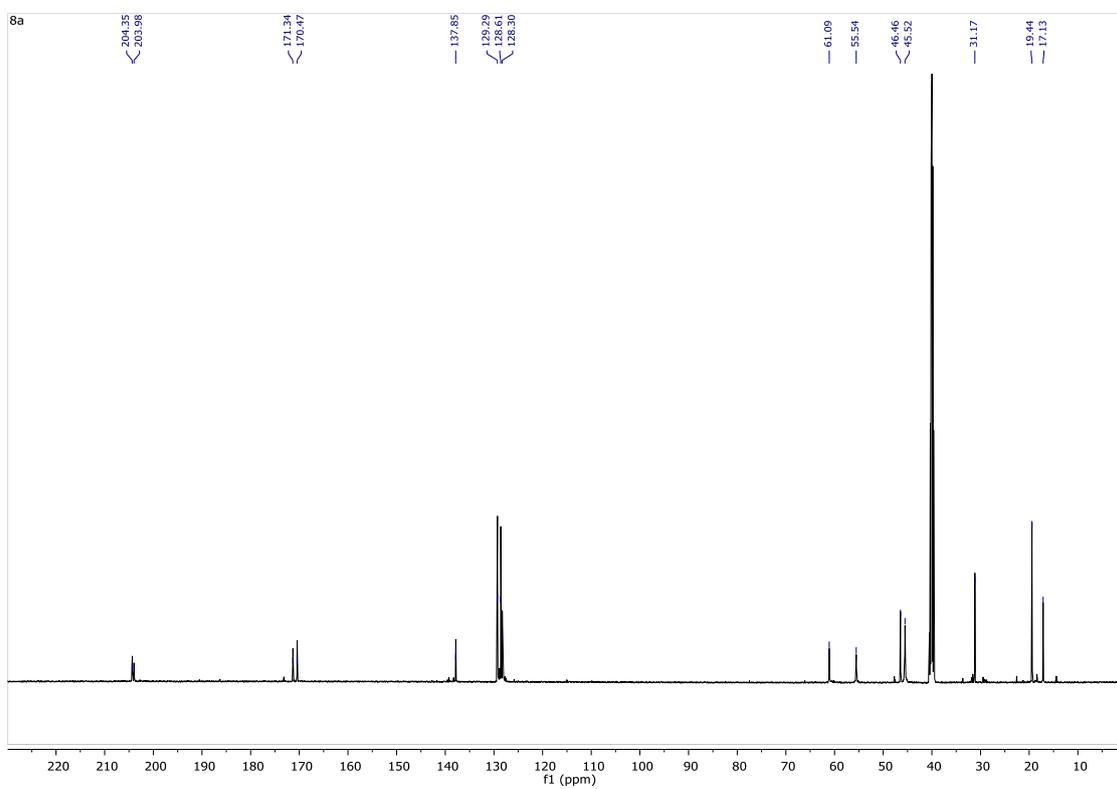
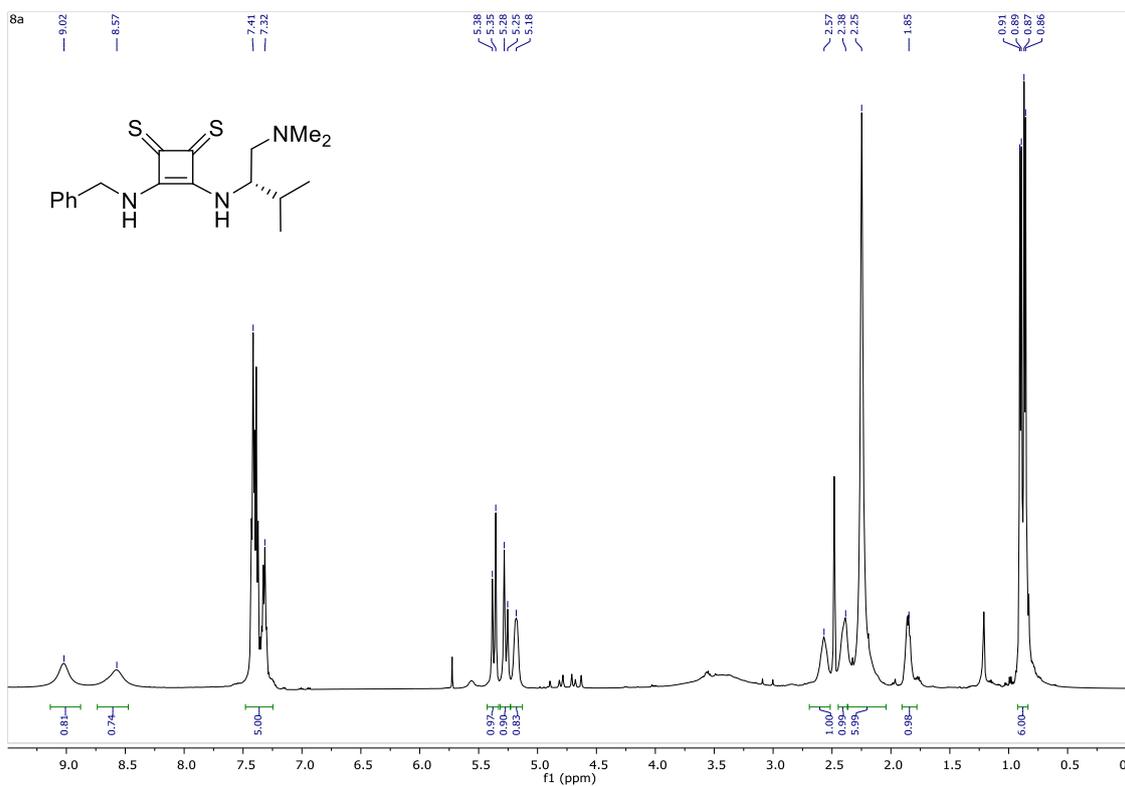
Resin	%N	%S	$f$	$f_{max}$	$f/f_{max}$
9	1.37	-	$f_N = 0.98$	0.91	1
10	1.47	5.92	$f_S = 0.92$	0.95	0.97
11a	2.32	4.02	$f_S = 0.63$	0.87	0.73
15	1.42	5.08	$f_S = 0.79$	0.89	0.89
11a	2.76	3.16	$f_S = 0.49$	0.76	0.65
11b	2.98	3.94	$f_S = 0.62$	0.76	0.82

## 7.2. NMR Spectra for New Compounds.

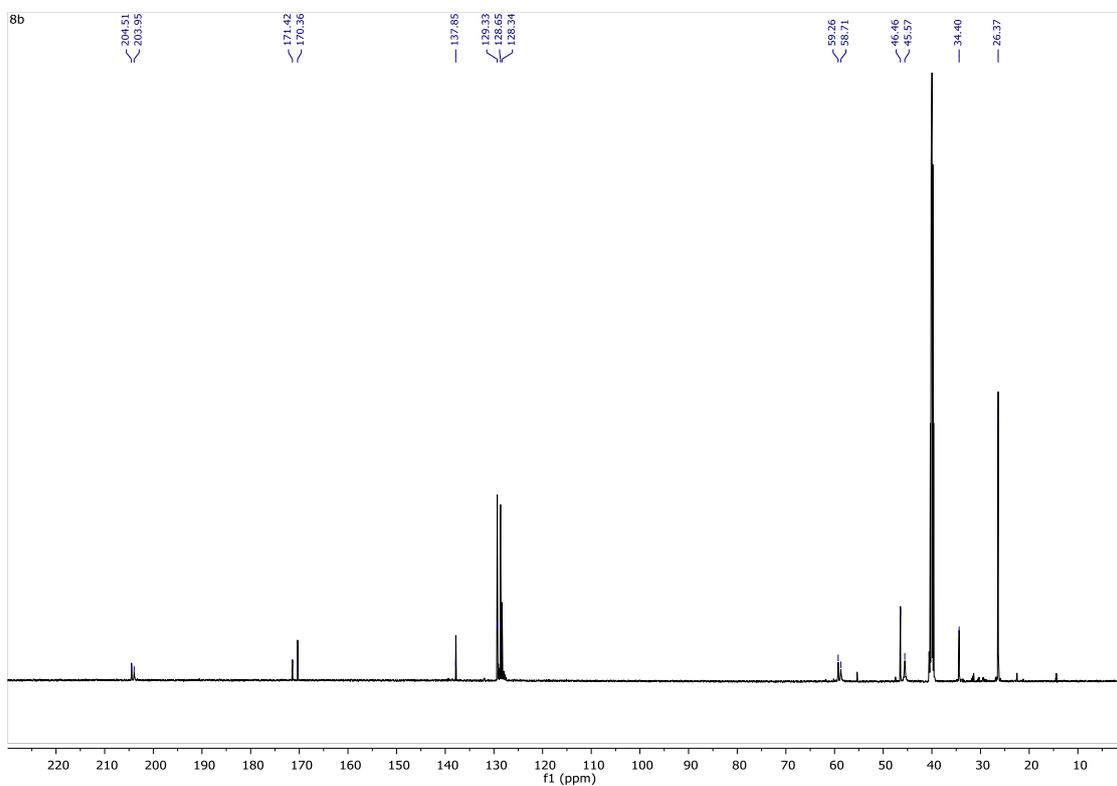
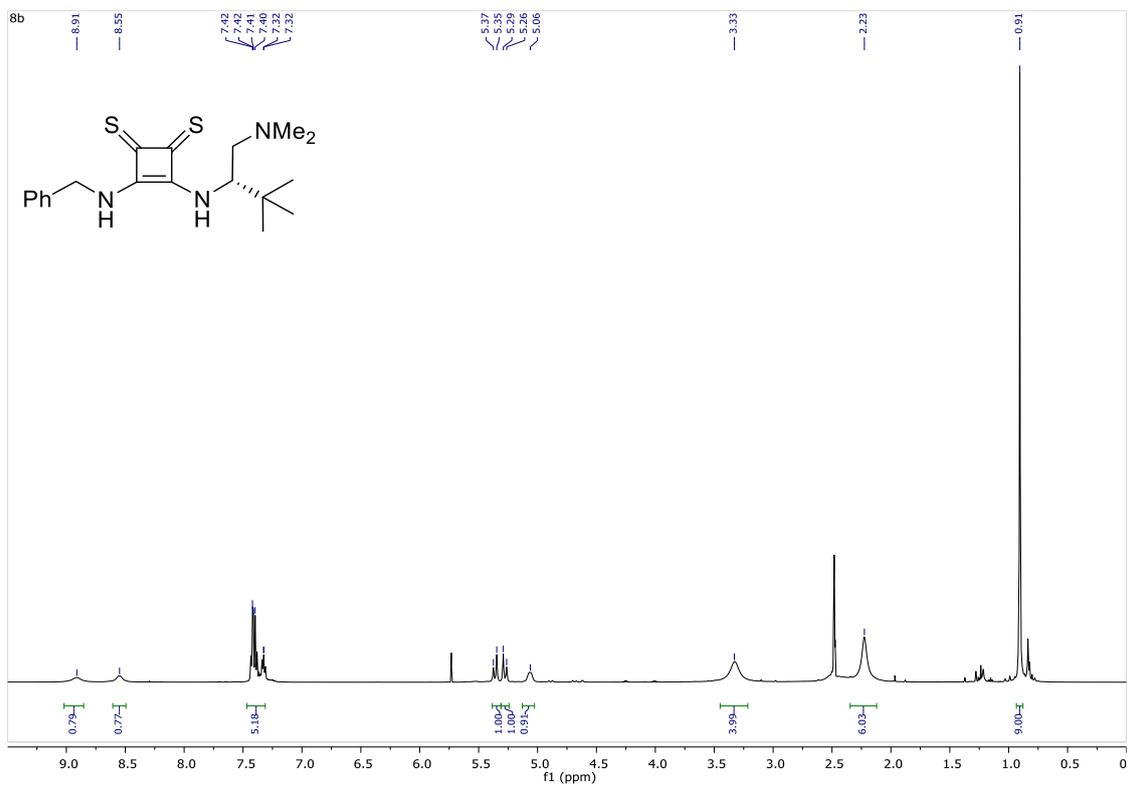
### (S)-3-((1-(Dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)-4-butoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (3a).



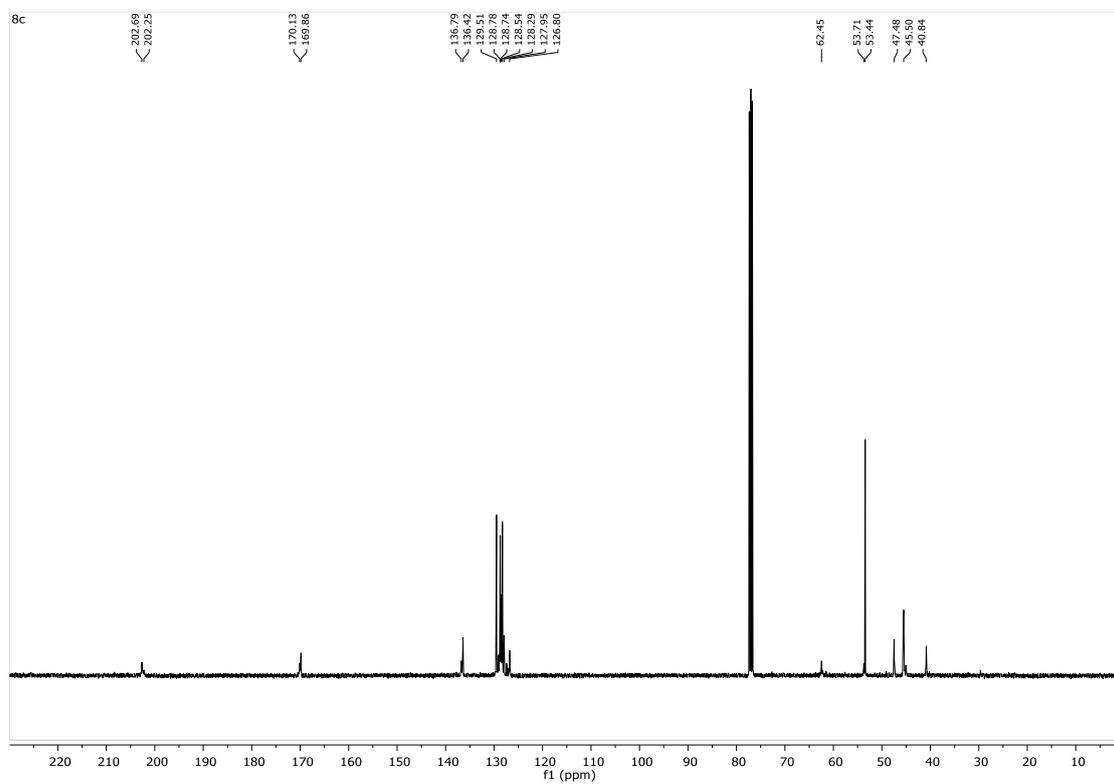
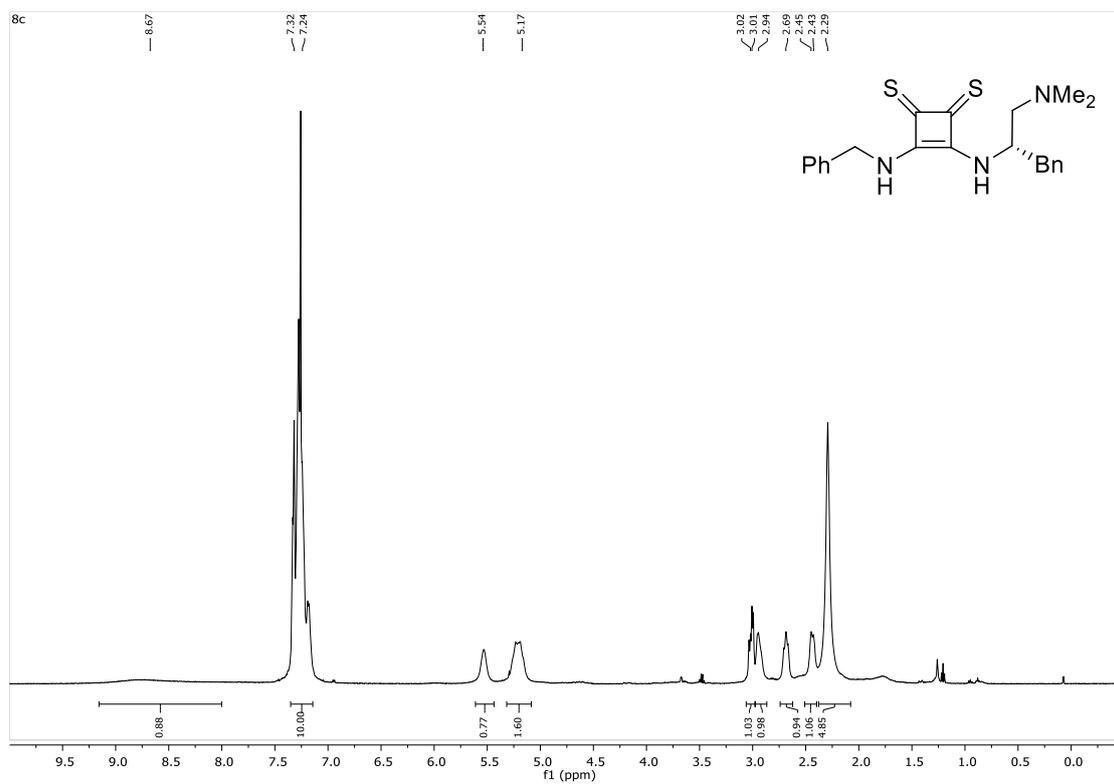
**(S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (8a).**



**(S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (8b).**

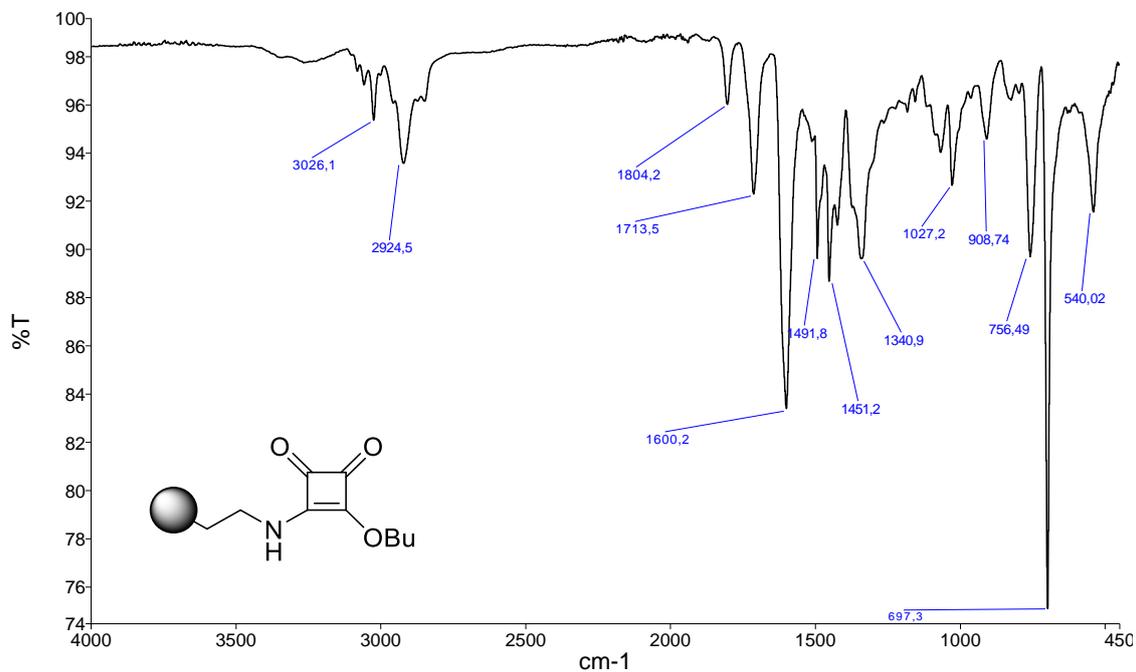


**(S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3-phenylpropan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (8c).**

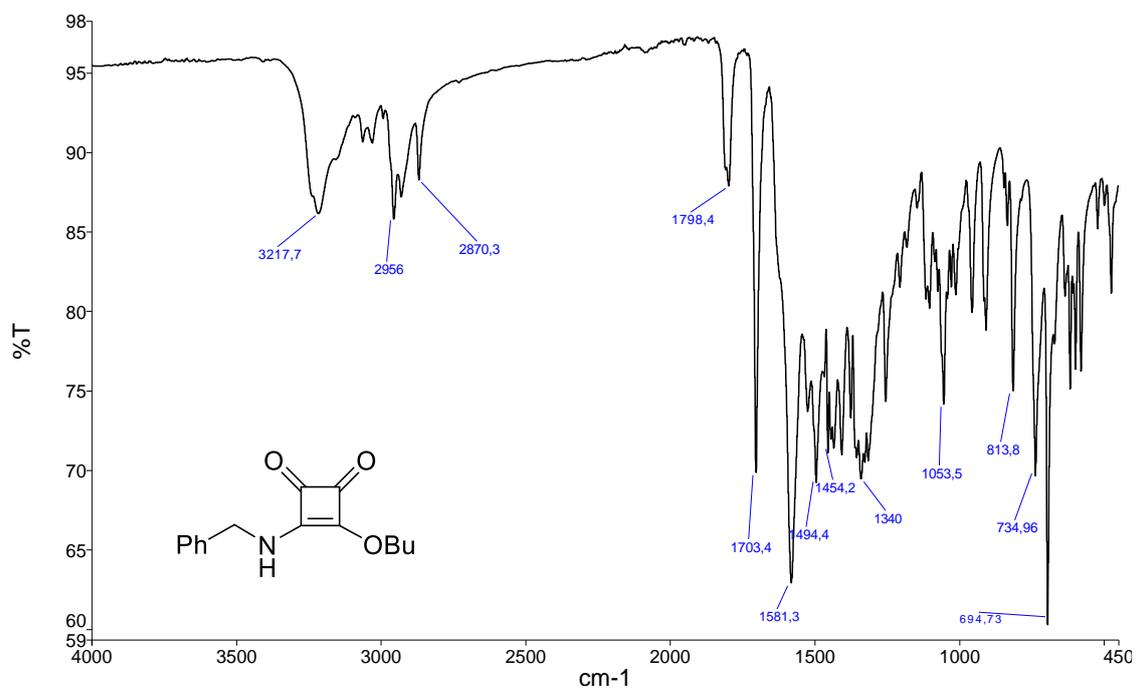


### 7.3. IR (ATR) of Selected Compounds.

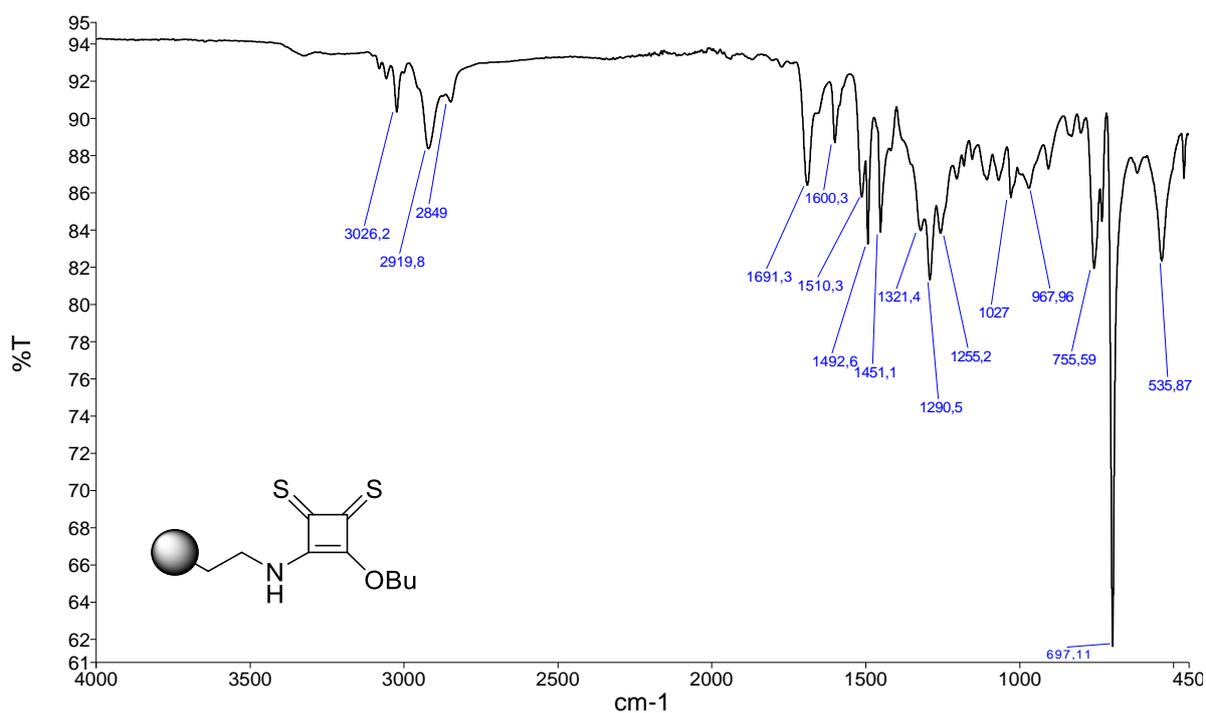
#### Resin 9.



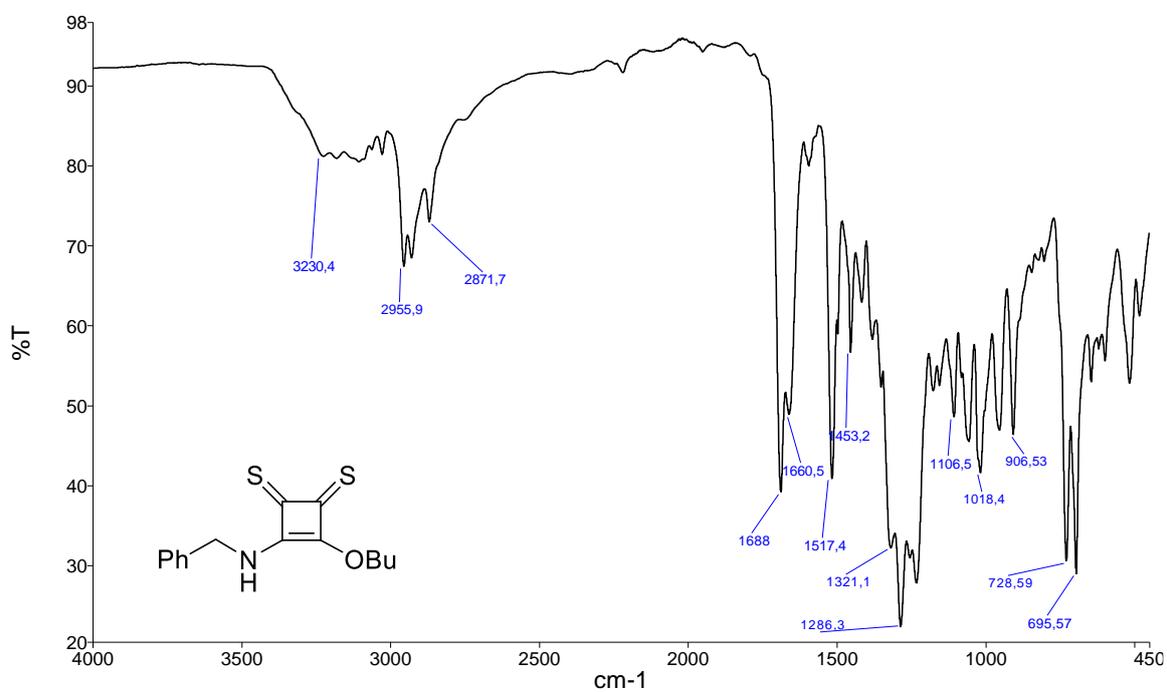
#### 3-(Benzylamino)-4-butoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (6).



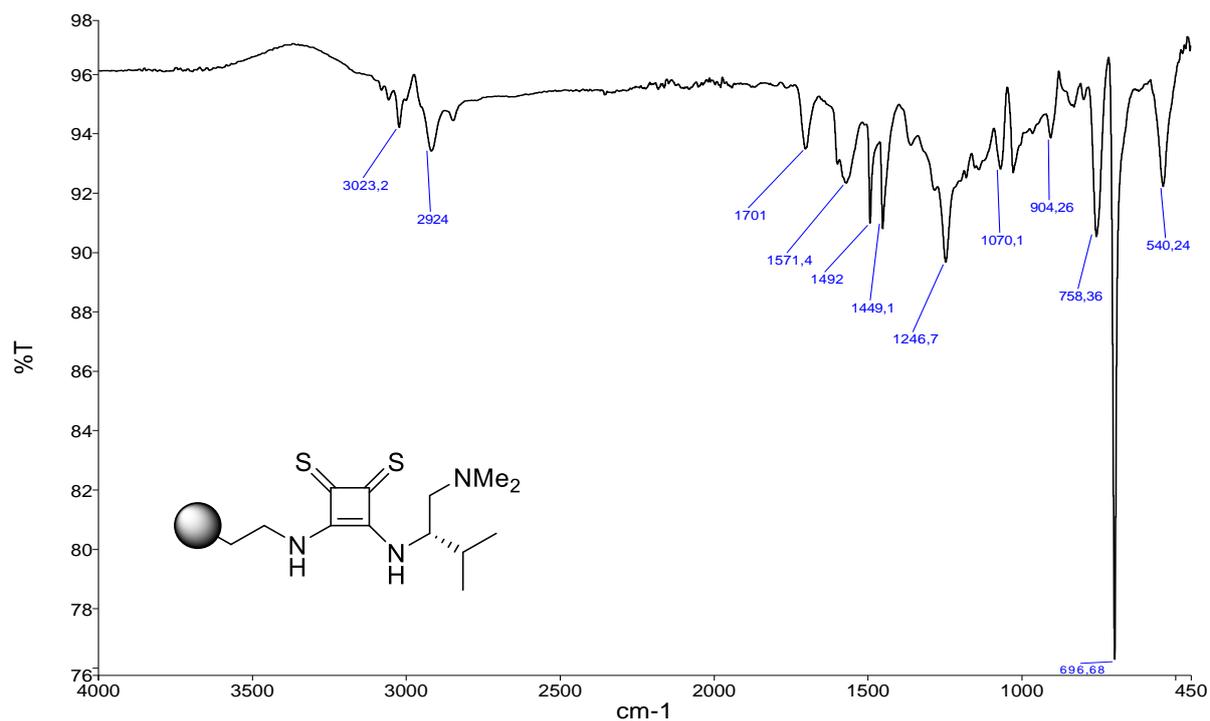
### Resin 10.



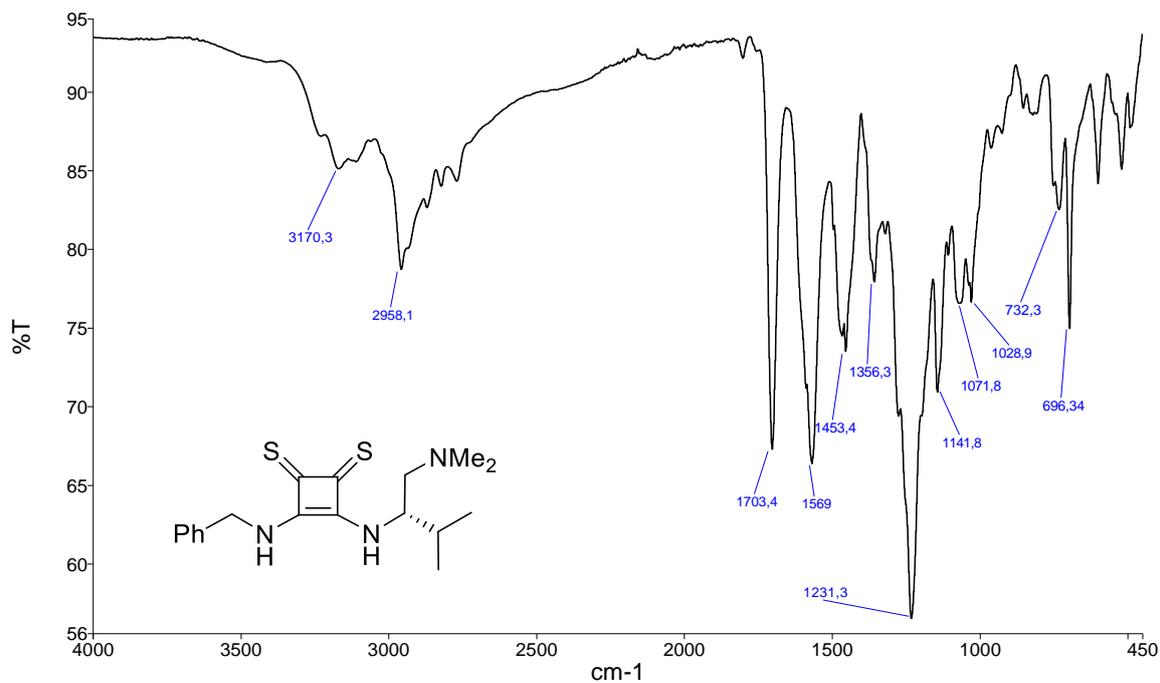
### 3-(Benzylamino)-4-butoxycyclobut-3-ene-1,2-dithione (7).



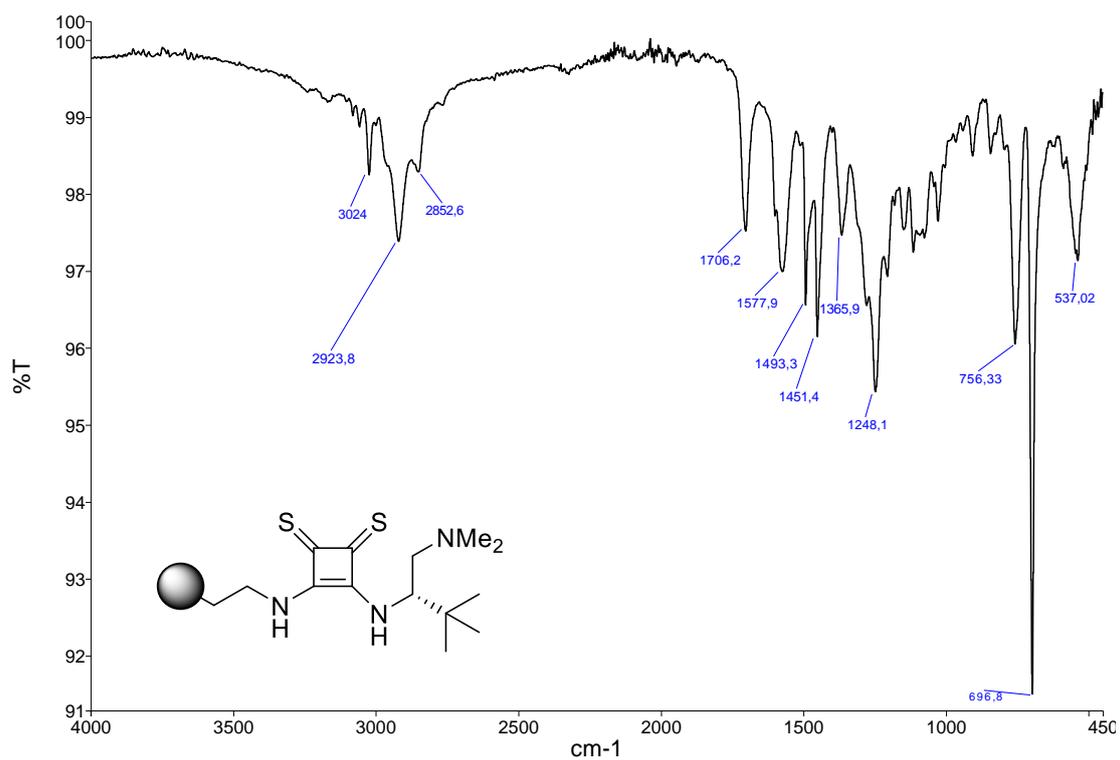
## Resin 11a.



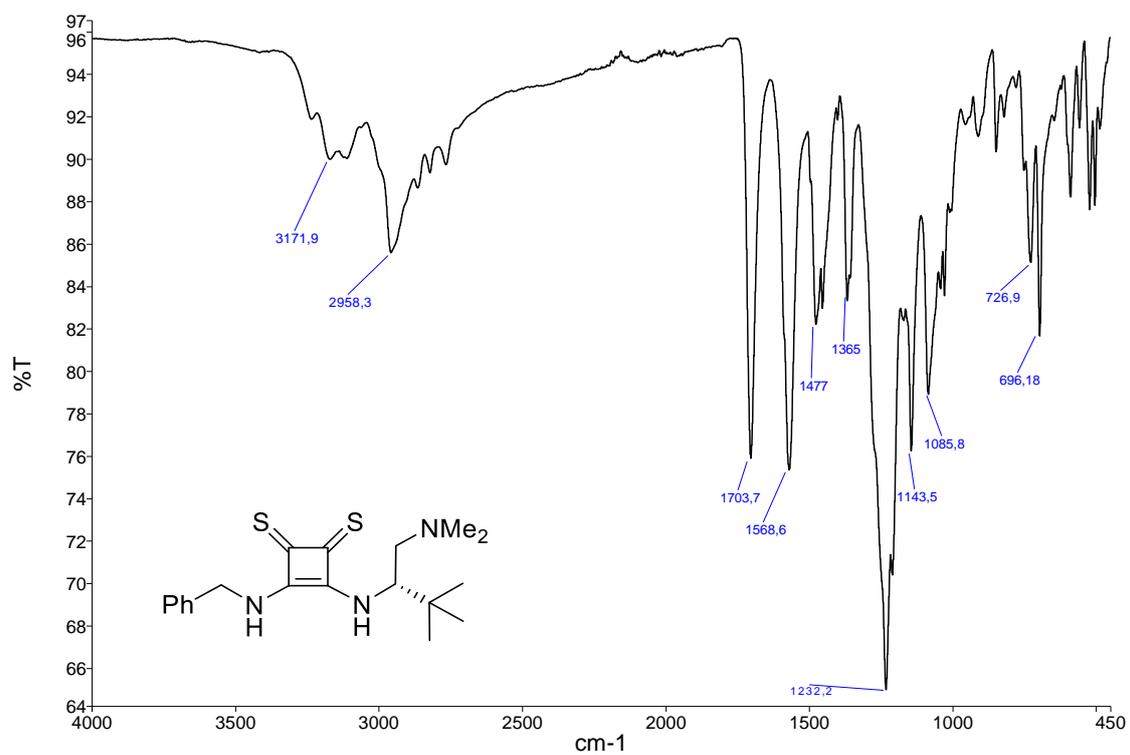
## (*S*)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (**8a**).



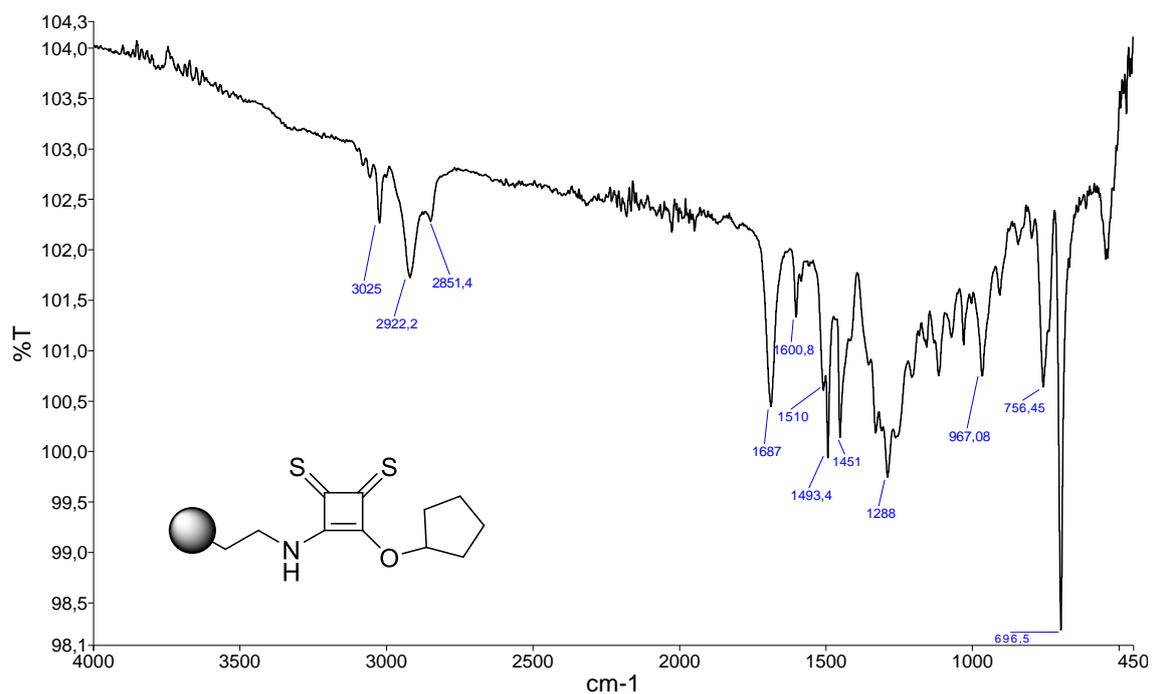
## Resin 11b.



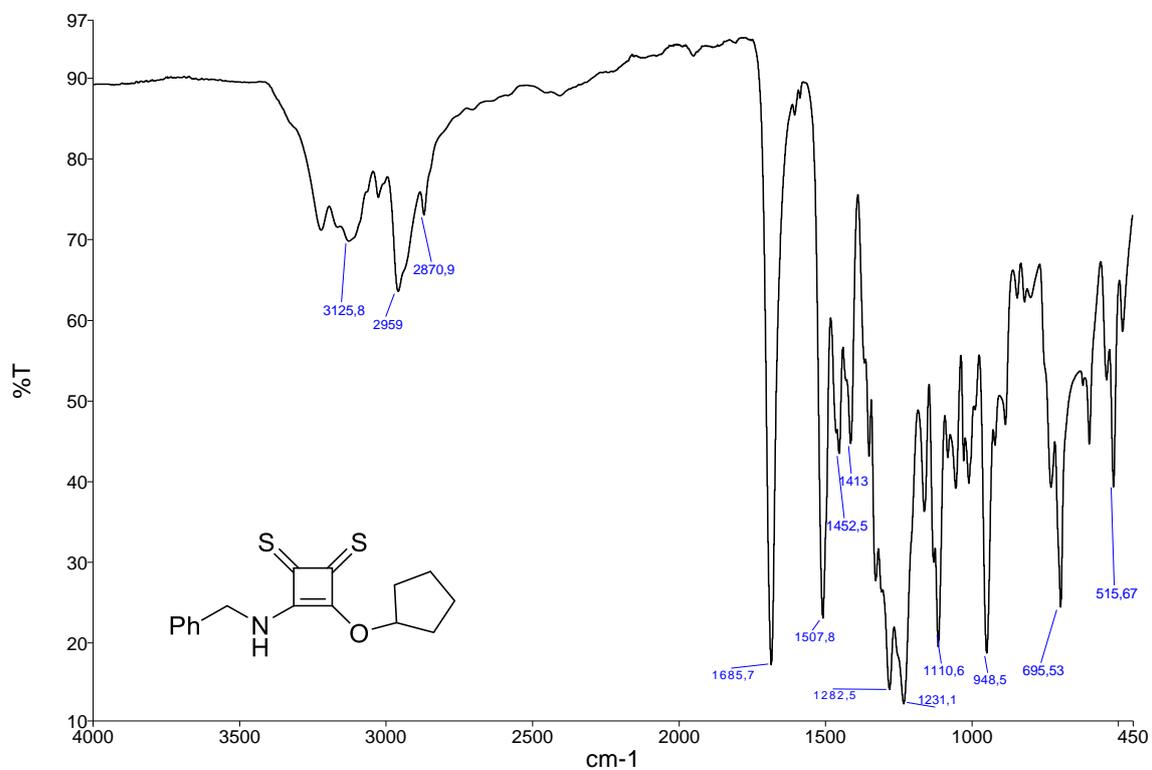
## (S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (8b).



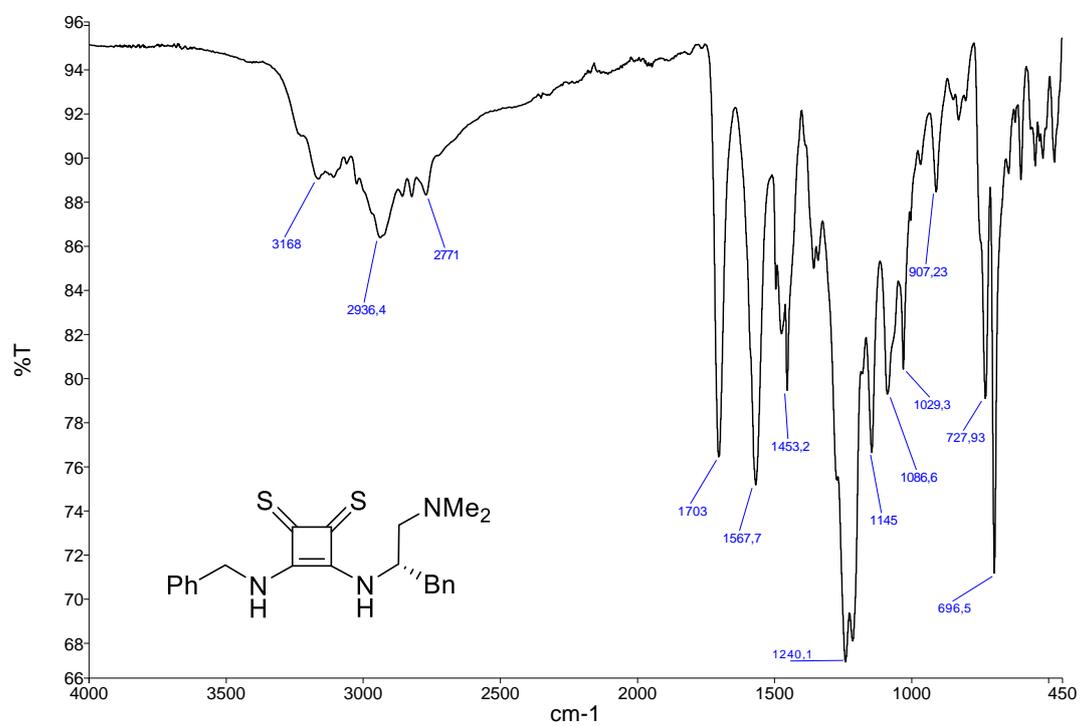
## Resin 15.



## 3-(Benzylamino)-4-(cyclopentyloxy)cyclobut-3ene-1,2-dithione (14).

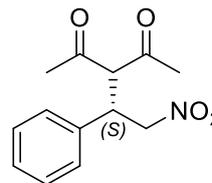


**(S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3-phenylpropan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (8c).**

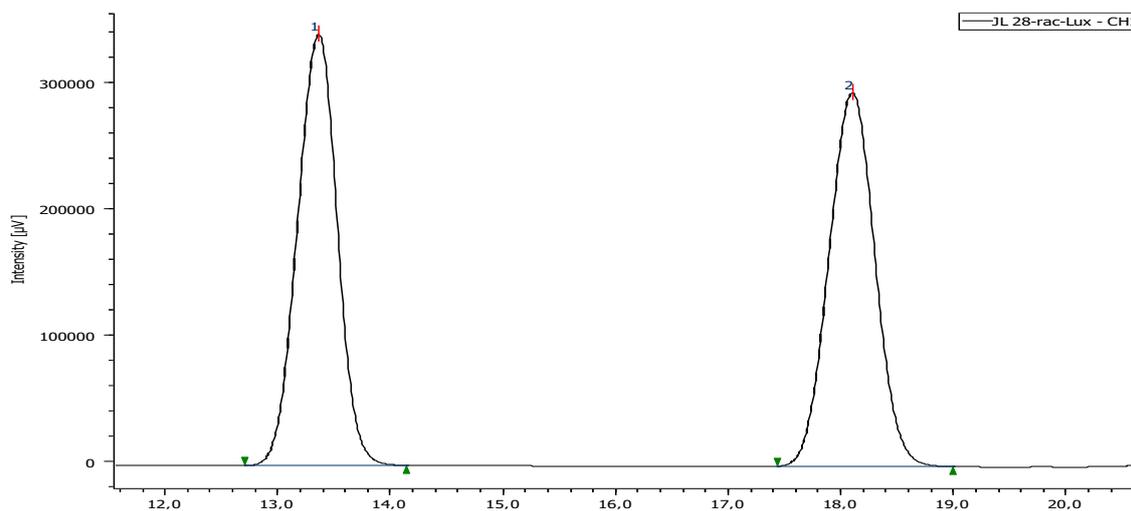


## 7.4. HPLC Profiles of the Nitro-Michael products.

(S)-3-(2-Nitro-1-phenylethyl)pentane-2,4-dione (17a).

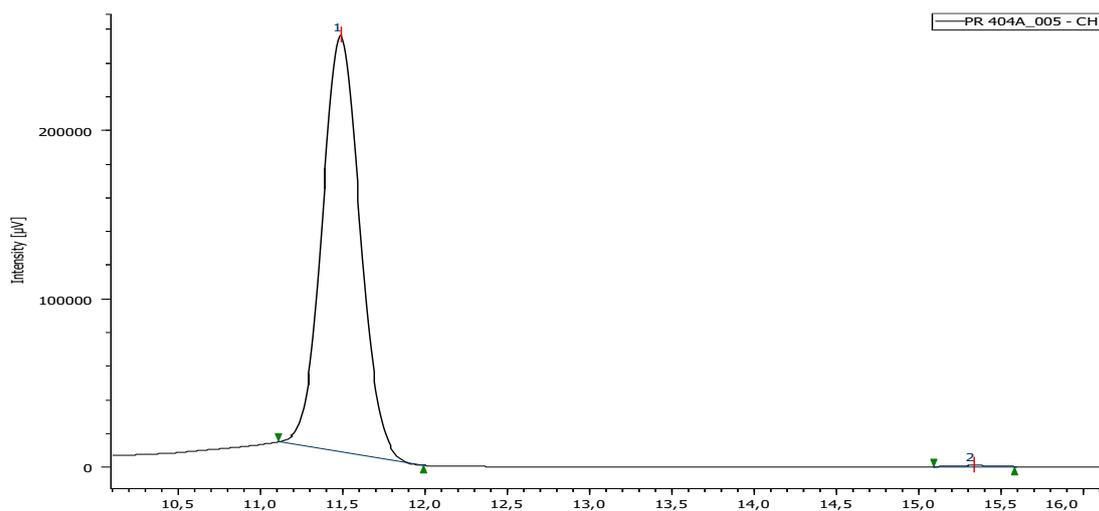


Racemic molecule.



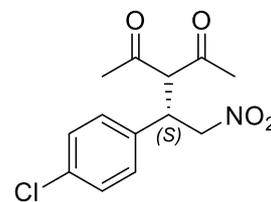
Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	13,358	8391541	340752	49,931	53,568	0,983
2	18,092	8414827	295358	50,069	46,432	1,024

HPLC profile for entry 1, table 2. >99:1 er.

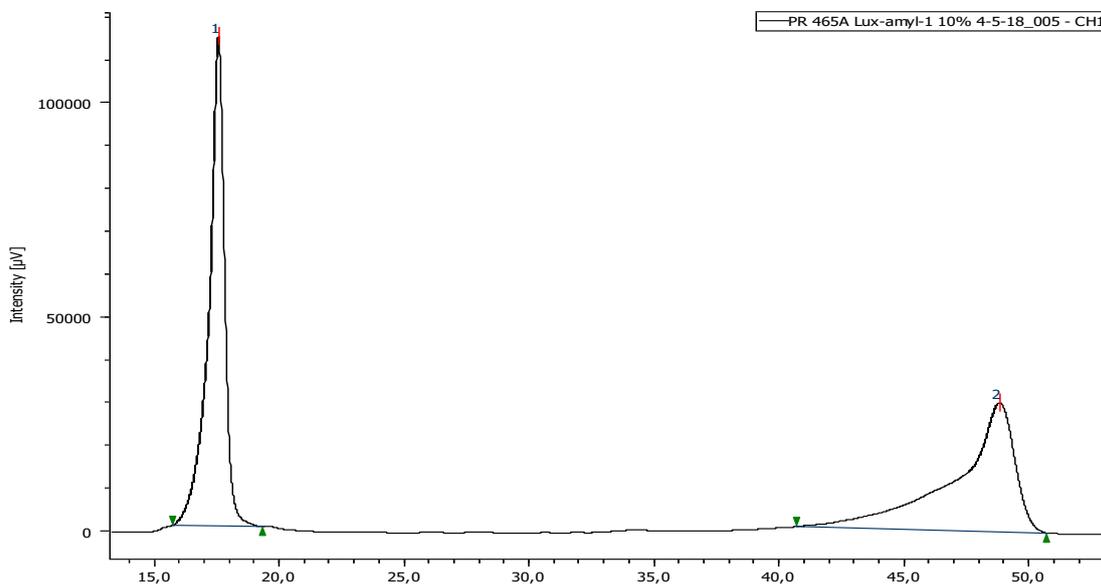


Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	11,483	3982210	247097	99,717	99,725	1,056
2	15,333	11291	681	0,283	0,275	0,991

**(S)-3-(1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (17b).**

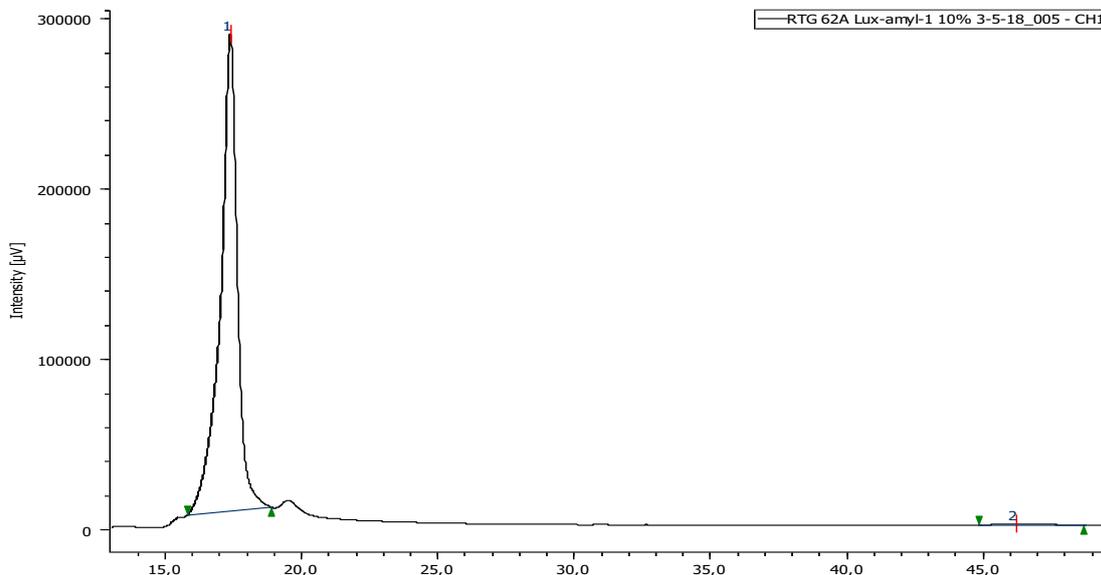


**Racemic molecule.**



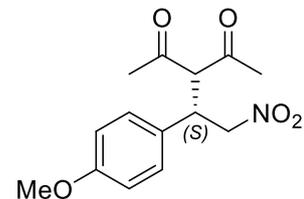
Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	17,575	5029529	114092	50,656	79,144	0,757
2	48,792	4899209	30066	49,344	20,856	0,608

**HPLC profile for entry 1, table 3. 99:1 er.**

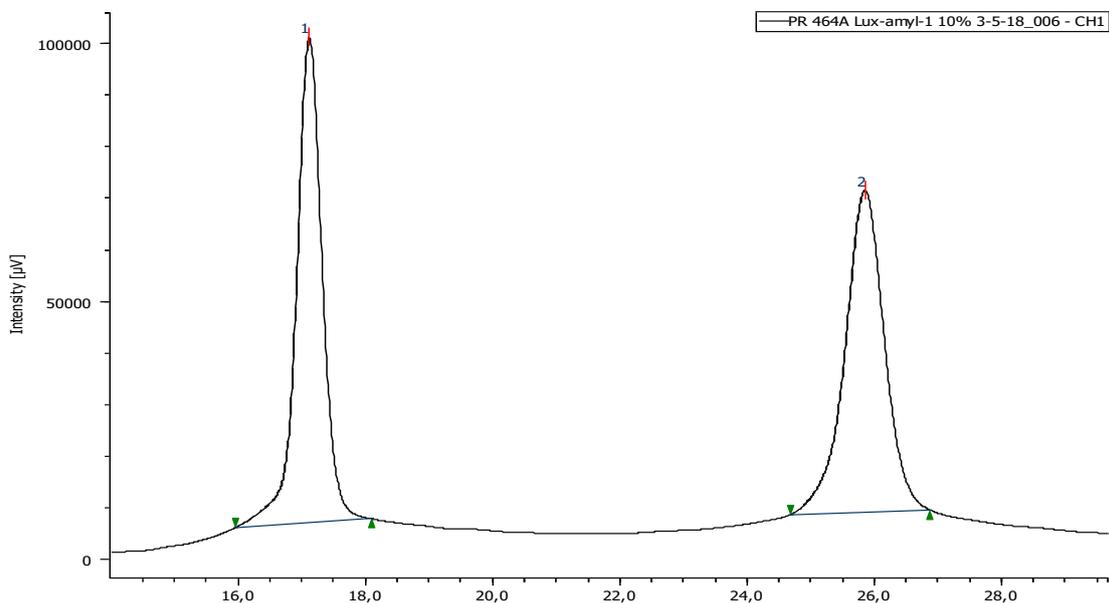


Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	17,383	12205592	279368	99,164	99,713	0,818
2	46,183	102897	805	0,836	0,287	1,427

**(S)-3-(1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (17c).**

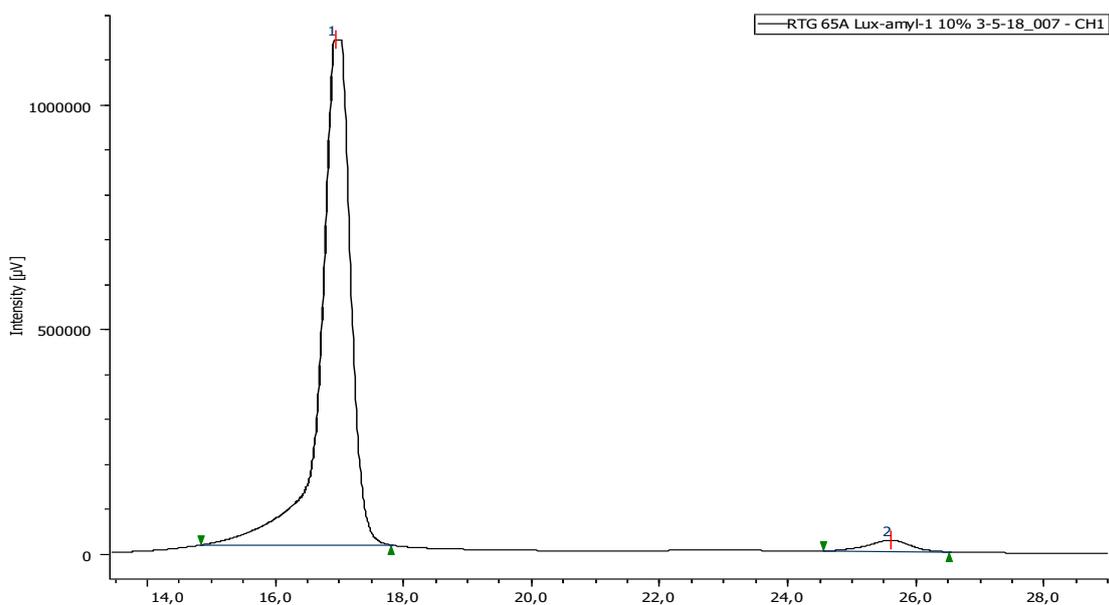


**Racemic molecule.**



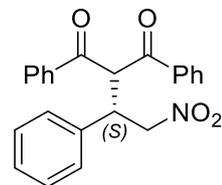
Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	17,117	2658569	93816	49,771	60,138	0,931
2	25,842	2683060	62186	50,229	39,862	0,935

**HPLC profile for entry 4, table 3. 97:3 er.**

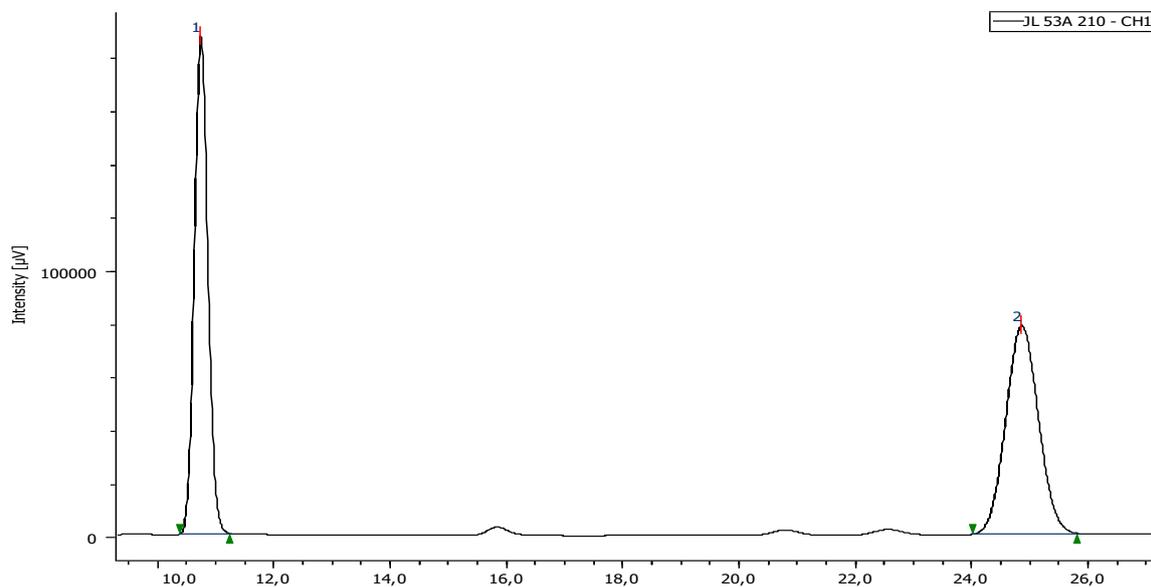


Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	<b>16,950</b>	36846260	1122703	<b>96,886</b>	97,789	0,744
2	<b>25,583</b>	1184282	25387	<b>3,114</b>	2,211	0,910

**(S)-2-(2-Nitro-1-phenylethyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (18a).**

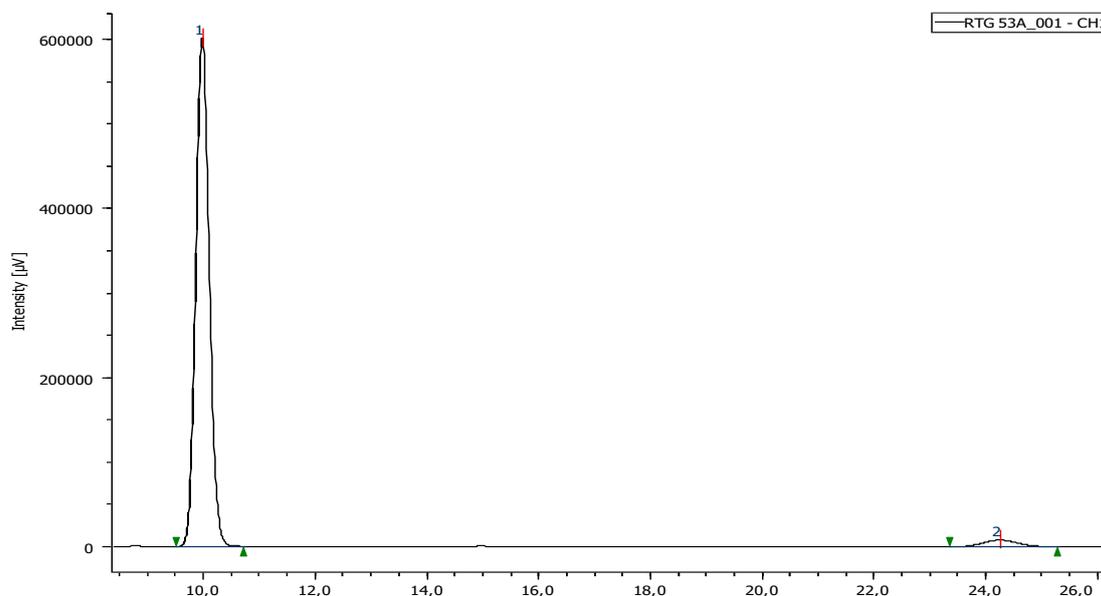


**Racemic molecule.**



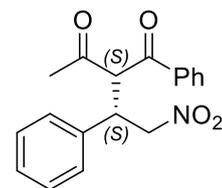
Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	10,742	3049506	186397	50,054	70,505	1,093
2	24,842	3042884	77978	49,946	29,495	1,050

**HPLC profile for entry 1, table 4. 97:3 er.**

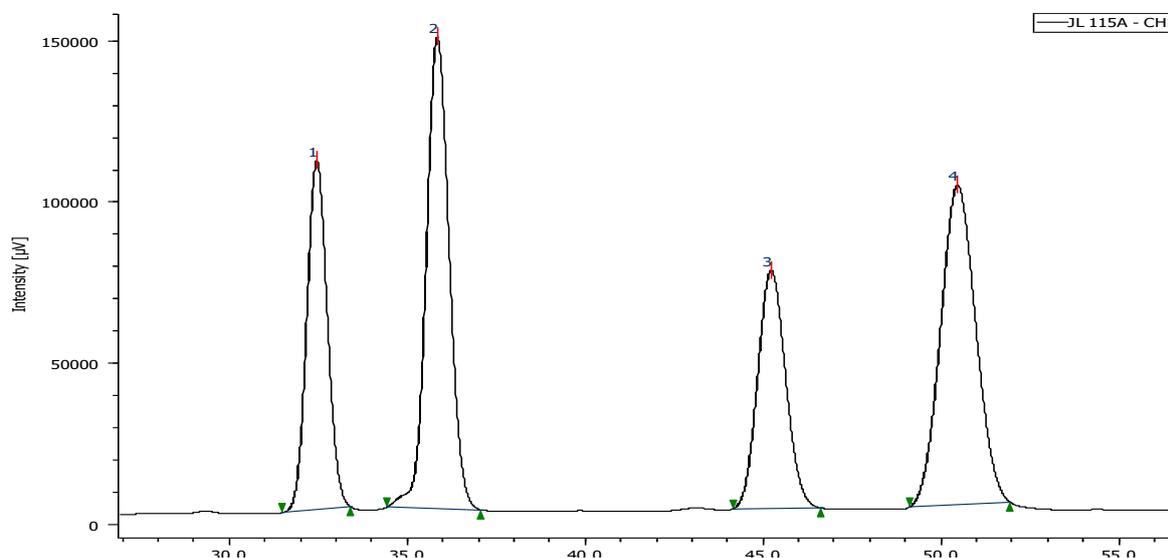


Peak Name	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	9,983	10087219	599862	96,776	98,727	1,069
2	24,233	336001	7735	3,224	1,273	1,063

**(S)-2-((S)-2-Nitro-1-phenylethyl)-1-phenylbutane-1,3-dione (19a).**

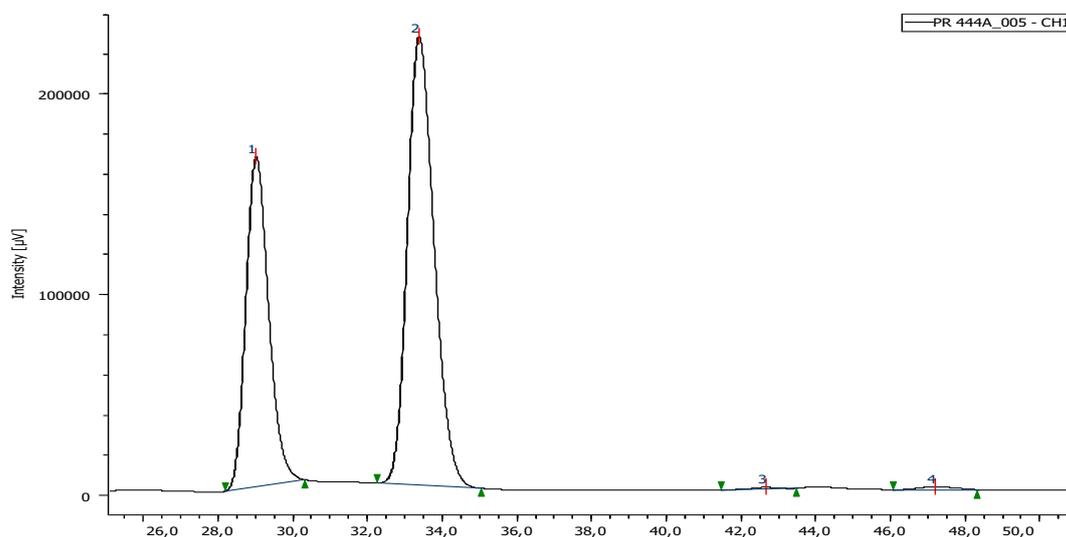


**Racemic molecule.**



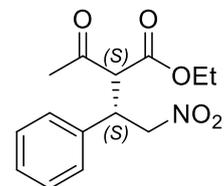
Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	32,450	4309658	108222	19,945	25,345	1,066
2	35,833	6517057	146057	30,161	34,206	1,067
3	45,208	4005959	73776	18,539	17,278	1,081
4	50,433	6775209	98940	31,355	23,171	1,058

**HPLC profile for entry 4, table 4. 99:1 er. ( both diast. ).**

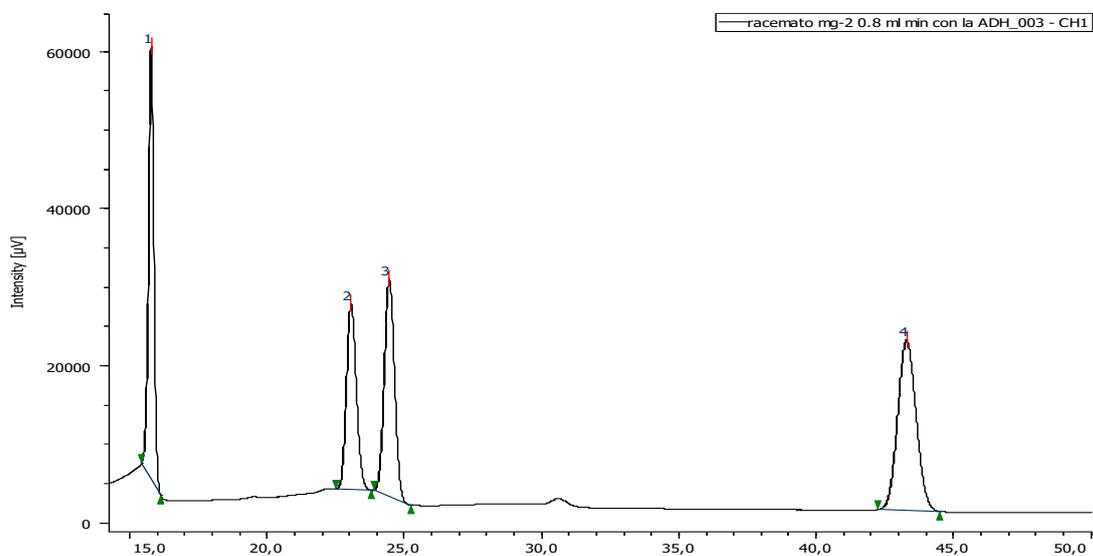


Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	29,017	6941862	163925	38,298	42,136	1,215
2	33,375	11056138	222904	60,997	57,296	1,215
3	42,625	31836	812	0,176	0,209	0,922
4	47,158	95929	1399	0,529	0,360	1,088

**(2*S*,3*S*)-Ethyl 2-acetyl-4-nitro-3-phenylbutanoate (20a).**

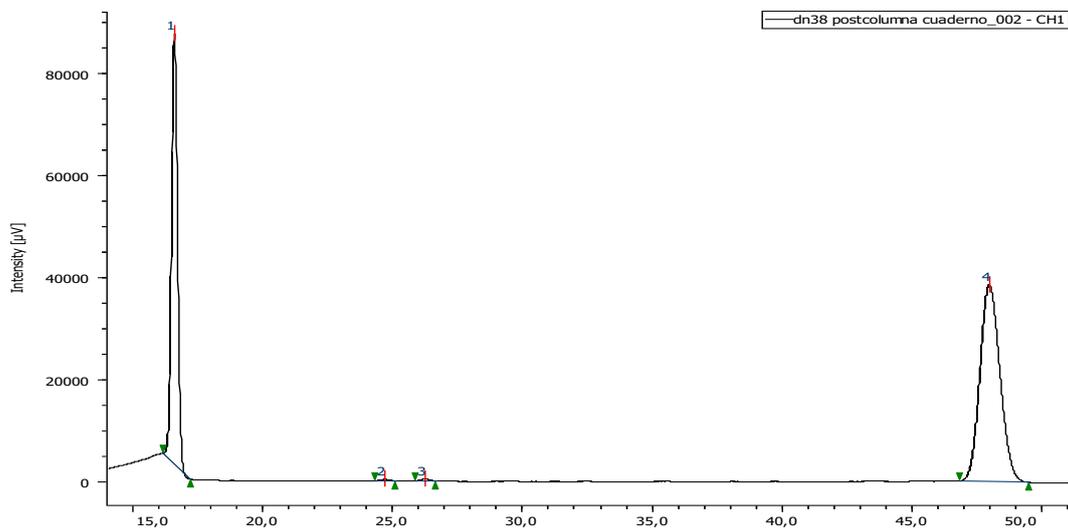


**Racemic molecule.**



Peak Name	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	15,775	753676	54998	22,323	43,051	0,973
2	23,05	595247	23591	20,592	18,467	1,115
3	24,442	715429	27533	27,114	21,553	1,03
4	43,25	1011927	21627	29,972	16,929	1,072

**HPLC profile for entry 7, table 4. >99:1 er. (major diast.).**



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	16,600	1348276	84087	39,282	68,163	1,044
2	24,675	8266	337	0,241	0,273	1,037
3	26,217	9244	375	0,269	0,304	1,040
4	47,933	2066482	38563	60,207	31,260	1,110