



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA: QUÍMICA DE
SÍNTESIS, CATÁLISIS Y MATERIALES AVANZADOS

TESIS DOCTORAL:

**NUEVAS TIUREAS Y ESCUARAMIDAS
BIFUNCIONALES QUIRALES Y SUS
COPOLÍMEROS: ORGANOCATALIZADORES
RECUPERABLES PARA TRANSFORMACIONES
ESTEREOSELECTIVAS**

Presentada por María Valle Álvarez para optar al grado
de
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
José María Andrés García
Rafael Pedrosa Sáez

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Instituto CINQUIMA, en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valladolid (UVa) bajo la dirección del Dr. José María Andrés García y del Dr. Rafael Pedrosa Sáez.

La financiación de este trabajo ha provenido de MINECO (Proyecto FEDER-CTQ2014-59870-P) y de JCyL (Proyecto FEDER-VA115P17 y Proyecto FEDER-VA064U13).

Agradecimientos

Siempre voy a estar agradecida por la suerte que he tenido de trabajar en el grupo del Prof. Rafael Pedrosa. Durante estos tres años y medio, Rafael ha compartido conmigo sabios consejos. Gracias por todo Rafa, por haberme introducido en el campo de la química orgánica en general y de la *síntesis asimétrica* en particular. Me siento muy privilegiada de poder haber sido alumna tuya. Igual de agradecida me siento al Dr. José María Andrés. No solo por su incesante ayuda, sino también por haberme dado la libertad científica que me ha permitido crecer en el ámbito de la investigación y desarrollarme a nivel profesional. Gracias por enseñarme tanto, José María. Contigo he podido analizar e interpretar los resultados que nos han llevado a nuevos retos y es por eso por lo que nunca he dejado de aprender. Muchas gracias a los dos, la manera en la que vivís esta profesión es mi ejemplo a seguir, algo que admiraré siempre y que me llevo conmigo en la nueva etapa que comience.

A mi querida familia: a mi abuelo Justo, a mis tíos y a mis primos. A mis amigos de siempre, a los que han estado en Valladolid y a los que a pesar de vivir lejos, he sentido tan cerca; y a los que he ido conociendo en este tiempo. Gracias por vuestra preocupación por que todo haya ido bien y por vuestra paciencia y cariño.

A mis padres, Quique y Mari, por vuestro constante apoyo, comprensión -que reconozco que la mayoría de las veces no habrá sido nada fácil- y por el amor incondicional que me habéis dado. Pero sobre todo, por haber hecho posible este sueño y compartirlo conmigo. A mi hermana Rut, hemos vivido tantas cosas juntas... y siempre te has mantenido a mi lado, siempre con las palabras precisas cuando más las necesitaba y dando color a los días con tu alegría y vitalidad. Sabed vosotros tres que habéis sido mi verdadera inspiración, mi fuerza, quienes me han hecho recordar que cada día vivimos con un propósito.

A mis padres y a mi hermana

*Chemistry without catalysis, would be a sword without a handle,
a light without brilliance, a bell without sound.*

Alwin Mittasch, 1948.

La numeración de figuras, tablas y citas bibliográficas presentes en esta memoria serán independientes para cada uno de los capítulos en los que se divide. En cambio, los productos llevarán una numeración correlativa a lo largo de toda la memoria.

Los espectros de RMN, de infrarrojo, así como los cromatogramas de los productos generados en las distintas reacciones asimétricas y la caracterización por rayos X de algunos de ellos se encuentran recopilados en el CD adjunto a este manuscrito.

Índice

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción.	1
2. Organocatalizadores soportados.	5
2.1. Organocatalizadores asimétricos inmovilizados covalentemente sobre polímeros.	10
2.1.1. Inmovilización covalente de catalizadores quirales en soportes poliméricos.	11
2.1.2. Inmovilización covalente de catalizadores quirales <i>via</i> copolimerización.	13
3. Objetivos y plan de trabajo.	15

CAPÍTULO 2. PREPARACIÓN DE TIOUREAS Y ESCUARAMIDAS BIFUNCIONALES QUIRALES POLIMÉRICAS.

1. Introducción.	25
2. Antecedentes de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales soportadas.	27
2.1. Catalizadores insolubles derivados de tioureas.	27
2.2. Catalizadores insolubles derivados de escuaramidas.	36
3. Síntesis de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales.	39
3.1. Síntesis de alquiltioureas bifuncionales quirales monoméricas derivadas de N^1 -metil- N^1 -(4-vinilbencil)hexan-1,6-diamina y de 5-(4-vinilbenciloxi)pentan-1-amina.	40
3.2. Síntesis de ariltioureas bifuncionales quirales monoméricas derivadas de 4-(4-vinilbenciloxi)anilina y de 2-(4-vinilbenciloxi)anilina.	43
3.3. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales monoméricas derivadas de 4-(4-vinilbenciloxi)anilina.	46
3.4. Síntesis de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales poliméricas <i>via</i> copolimerización.	47
3.5. Síntesis de tioureas bifuncionales quirales inmovilizadas sobre una resina de Merrifield.	49
3.6. Estudio del grado de hinchamiento de los catalizadores poliméricos.	53

4. Conclusiones.	55
-------------------------------	----

CAPÍTULO 3. REACCIÓN DE AZA-HENRY ASIMÉTRICA CATALÍTICA.

1. Revisión bibliográfica.	61
1.1. Tioureas como organocatalizadores.	62
1.2. Escuaramidas como organocatalizadores.	67
1.3. Ácidos de Brønsted como organocatalizadores.....	69
1.4. Bases de Brønsted como organocatalizadores.....	70
1.5. Catalizadores de transferencia de fase.	71
1.6. Tioureas bifuncionales soportadas como organocatalizadores.....	73
2. Resultados y discusión.	76
2.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos sintetizados.....	76
2.2. Evaluación de los catalizadores poliméricos.....	80
2.3. Estudio con otras Boc-arilaldiminas.	81
2.4. Estudio con otros nitroderivados.....	83
2.5. Reciclado del organocatalizador polimérico.....	84
3. Conclusiones.	85

CAPÍTULO 4. REACCIÓN NITRO-MICHAEL ENANTIOSELECTIVA.

1. Revisión bibliográfica.	91
2. Resultados y discusión.	104
2.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos.	104
2.2. Evaluación de los catalizadores poliméricos.	108
2.3. Estudio con distintas nitroolefinas.	110
2.4. Reacciones de adición conjugada enantioselectiva de otros compuestos β-dicarbonílicos y referibles a nitroolefinas.	111
2.5. Reacciones de adición conjugada enantioselectiva de β-cetoésteres cíclicos a nitroolefinas.	114
2.6. Reciclado de los organocatalizadores poliméricos.....	116

3. Conclusiones.	119
 <u>CAPÍTULO 5. REACCIONES DE α-AMINACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE COMPUESTOS 1,3-DICARBONÍlicos CON AZODICARBOXILATO DE DI-<i>TERC</i>-BUTILO.</u>	
1. Revisión bibliográfica.	125
2. Resultados y discusión.	135
2.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos.	135
2.2. Evaluación de los catalizadores poliméricos.	138
2.3. Estudio del alcance de la reacción.	139
2.4. Reciclado del organocatalizador polimérico.	141
3. Conclusiones.	143
 <u>CAPÍTULO 6. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA ORGANOCATALIZADA DE 4-AMINO-3-NITROCROMANOS Y DE 2-AMINO-4<i>H</i>-CROMENOS 3-FUNCIONALIZADOS VIA PROCESOS EN CASCADA A PARTIR DE <i>N</i>-BOC-AMIDO SULFONAS.</u>	
1. Introducción.	149
2. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 4-amino-3-nitrocromanos 2-sustituídos.	149
2.1. Revisión bibliográfica.	149
2.2. Evaluación de los catalizadores monoméricos.	153
2.3. Estudio del alcance de la reacción.	156
2.4. Evaluación de los organocatalizadores poliméricos.	158
2.5. Reciclado de los organocatalizadores poliméricos.	160
3. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 2-amino-4<i>H</i>-cromenos 3-funcionalizados.	163
3.1. Revisión bibliográfica.	163
3.2. Síntesis de 2-amino-3-carbonitrilo-4 <i>H</i> -cromenos.	164
3.2.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos.	164
3.3. Síntesis de 2-amino-3-fenilsulfonil-4 <i>H</i> -cromenos.	166
3.3.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos.	166

3.3.2. Estudio del alcance de la reacción.....	169
3.3.3. Evaluación de los organocatalizadores poliméricos.....	170
3.3.4. Reciclado de los organocatalizadores poliméricos.....	172
4. Conclusiones.....	175

CAPÍTULO 7. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA ORGANOCATALIZADA DE 3-NITRO-4-NITROMETILCROMANOS Y DE 2-AMINO-3-FENILSULFONIL-4-(NITROMETIL)-4H-CROMENOS VIA REACCIÓN EN CASCADA A PARTIR DE (E)-2-(NITROVINIL)FENOLES.

1. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 3-nitro-4-nitrometilcromanos.....	181
1.1. Revisión bibliográfica.....	181
1.2. Evaluación de los catalizadores monoméricos y optimización de condiciones.	184
1.3. Estudio del alcance de la reacción.....	187
1.4. Evaluación de los organocatalizadores poliméricos.	191
1.5. Reciclado de la escuaramida polimérica <i>sq</i> - XIXb	192
2. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 2-amino-3-fenilsulfonil-4-(nitrometil)-4H-cromenos.	193
2.1. Revisión bibliográfica.	193
2.2. Evaluación de los catalizadores monoméricos.....	197
2.3. Estudio del alcance de la reacción.	199
3. Conclusiones.	201

CAPÍTULO 8. EXPERIMENTAL.

1. General remarks.	207
2. Synthesis of bifunctional monomeric chiral catalysts.	209
2.1. Synthesis of achiral precursors.....	209
2.1.1. Preparation of linear chain's amines (5 and 8) and isothiocyanates (6 and 9).	209
2.1.2. General procedure for the synthesis of differently substituted anilines.	215
2.1.3. Synthesis of achiral aryl isothiocyanates.	218

2.2. Synthesis of bifunctional chiral alkyl thioureas derived from <i>N</i> ¹ -methyl- <i>N</i> ¹ -(4-vinylbenzyl)hexane-1,6-diamine and 5-((4-vinylbenzyl)oxy)pentan-1-amine.....	221
2.3. Synthesis of bifunctional chiral aryl thioureas derived from 4-(4-vinylbenzyloxy)aniline and 2-(4-vinylbenzyloxy)aniline.....	225
2.4. Synthesis of chiral bifunctional aryl squaramides derived from 4-(4-vinylbenzyloxy)aniline.	237
3. Synthesis of bifunctional polymeric chiral thioureas and squaramides following a copolymerization strategy.	241
4. Synthesis of bifunctional thioureas immobilized on a Merrifield resin.	245
4.1. Anchorage of differently substituted <i>p</i> -aminophenols onto a Merrifield resin.....	245
4.2. Transformation of supported anilines into supported aryl isothiocyanates.	247
4.3. Preparation of resin 21	248
4.4. An alternative procedure to achieve 19a	248
4.5. Formation of thioureas.....	249
5. Solvent uptake tests for polymers <i>sq</i>-XIXb, XXIa-b, <i>sq</i>-XXIb and XXIIa-b.	250
6. Stereoselective aza-Henry reaction.....	251
6.1. General procedure for the preparation of <i>N</i> -Boc-imines.	251
6.2. General procedure to enantioselective aza-Henry reaction by using unsupported catalysts.	251
6.3. General procedure to enantio- and diastereoselective aza-Henry reaction by using supported catalysts.	252
7. Stereoselective nitro-Michael reaction.	257
7.1. General procedure for the nitro-Michael reaction using homogeneous and heterogeneous catalysts.	257
8. Enantioselective α-amination reaction of 1,3-dicarbonyl compounds.	265
8.1. General procedure for the α -amination reaction using homogeneous and immobilized catalysts.	265
9. Stereoselective synthesis of functionalized 4-amino-3-nitrobenzopyrans and 2-amino-4<i>H</i>-chromenes.	268

9.1. Stereoselective synthesis of 4-amino-3-nitrobenzopyrans.	268
9.1.1. General procedure for preparation of α -amido sulfones from salicylaldehydes.	268
9.1.2. General procedure for the oxa-Michael-aza-Henry cascade reaction of 2-hydroxyaryl substituted α -amido sulfones with nitroolefins.	269
9.2. Enantioselective synthesis of 2-amino-4 <i>H</i> -chromenes.....	276
9.2.1 General procedure for the Mannich-cyclization–tautomerization cascade reaction of 2-hydroxyaryl substituted α -amido sulfones with acetonitrile derivatives.	276
10. Stereoselective synthesis of 3-nitro-4-nitromethylchromanes and 2-amino-3-phenylsulphonyl-4-(nitromethyl)-4<i>H</i>-chromenes.....	281
10.1. Stereoselective synthesis of 3-nitro-4-nitromethylchromanes.	281
10.1.1. General procedure for preparation of 2-hydroxynitrostyrene derivatives	281
10.1.2. General procedure for preparation of 3-nitro-4-(nitromethyl)-2-chromanes from 2-(2-nitrovinyl)phenol derivatives.....	281
10.2. Stereoselective synthesis of 2-amino-3-phenylsulphonyl-4-(nitromethyl)-4 <i>H</i> -chromenes	293
10.2.1 General procedure for preparation of 2-amino-4-(nitromethyl)-4 <i>H</i> -chromenes using homogeneous catalysts.....	293
10.2.2. General procedure for preparation of 2-amino-4-(nitromethyl)-4 <i>H</i> -chromenes using immobilized catalysts	293

CAPÍTULO 9. ANEXO.

1. Abreviaturas y acrónimos	299
2. Publicaciones	302

1. Introducción

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.

1. Introducción.

2. Organocatalizadores soportados.

2.1. Organocatalizadores asimétricos inmovilizados covalentemente sobre polímeros.

2.1.1. Inmovilización covalente de catalizadores quirales en soportes poliméricos.

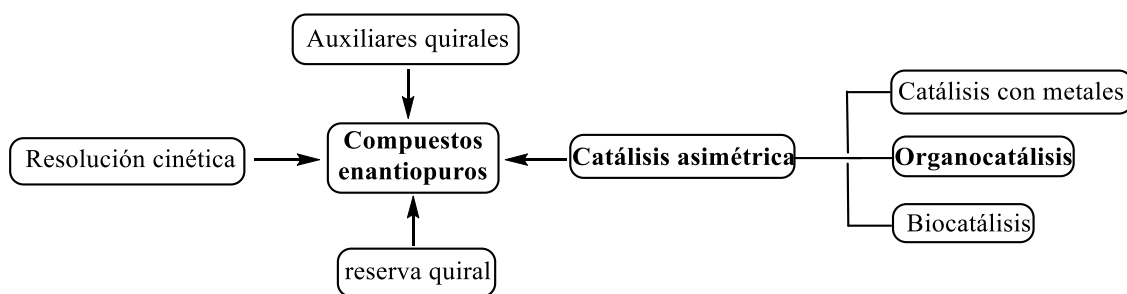
2.1.2. Inmovilización covalente de catalizadores quirales *via* copolimerización.

3. Objetivos y plan de trabajo.

1. Introducción.

Durante los últimos años la demanda de compuestos quirales enantioméricamente puros (EPCs) por parte de diversas industrias como la agroquímica, la farmacéutica o la ciencia de materiales ha crecido extraordinariamente y como consecuencia, el desarrollo de nuevos procedimientos para su preparación ha cobrado gran relevancia.

Históricamente, los compuestos enantioméricamente puros fueron sintetizados bien a partir de fuentes naturales (reserva quiral)¹ o bien por resolución cinética.² Otra alternativa son los auxiliares quirales,³ introducidos por E. J. Corey⁴ en 1978 (8-fenilmentol) y por B. M. Trost⁵ en 1980 (ácido mandélico quiral), que tienen algunos inconvenientes: se requieren cantidades estequiométricas de auxiliar, suponen más etapas de síntesis y los rendimientos globales suelen ser bajos (Esquema 1).



Esquema 1. Diferentes estrategias de síntesis para preparar productos enantioméricamente puros.

Una de las estrategias más utilizadas es la **catálisis asimétrica**, método mediante el cual un compuesto quiral denominado catalizador acelera selectivamente la reacción que conduce a un enantiómero. Durante décadas se han distinguido únicamente dos clases de catálisis asimétrica: la catálisis organometálica⁶ y la catálisis enzimática o

¹ (a) K. C. Nicolau, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods* (Ed. K. C. Nicolau), Wiley-VCH, **1996**. (b) S. Hanessian. *Pure and Applied Chemistry* **1993**, 65, 1189.

² N. G. Anderson. *Org. Proc. Res. Dep.* **2005**, 9, 800.

³ (a) G. Roos, en *Compendium of chiral auxiliary applications* (Ed. G. Roos), Academic Press, New York, **2002**. (b) Y. Gnas, F. Glorius. *Synthesis* **2006**, 12, 1899. (c) J. Seyden-Penne. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, **1995**.

⁴ E. J. Corey, H. E. Ensley. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6908.

⁵ B. M. Trost, D. O'Krongly, J. L. Belletire. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7595.

⁶ Para revisiones generales sobre catálisis organometálica, ver: (a) J. A. Ma, D. Cahard. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566. (b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. I-III, Wiley, **1999**.

biocatálisis.⁷ En la última década, una tercera clase ha ido creciendo en importancia: la **organocatálisis** o empleo de catalizadores orgánicos, también llamados organocatalizadores. Éstos son pequeñas moléculas orgánicas quirales que no contienen un elemento metálico como centro catalítico en su estructura y que pueden, en cantidades subestequiométricas, promover una aceleración en las reacciones químicas.

Además, los organocatalizadores son generalmente compuestos robustos y de bajo coste, no tóxicos, con alta resistencia al aire y a la humedad. Todas estas ventajas contrastan notablemente con las enzimas, que son muy caras, bastante inestables y dependientes de las condiciones, o con los complejos metálicos que a menudo son sensibles a la humedad y al oxígeno y requieren condiciones de reacción exigentes tales como disolventes anhidros, baja temperatura, atmósfera inerte, etc. Todos estos factores anteriores han impulsado el crecimiento exponencial de esta nueva rama de la Química.

La organocatálisis asimétrica⁸ es una de las estrategias más novedosas y versátiles para la preparación de EPCs. Sin embargo, y a pesar de que se conocen ejemplos puntuales de reacciones asimétricas catalizadas por moléculas orgánicas quirales de peso molecular relativamente bajo desde hace 100 años,⁹ hasta el año 2000 no se aplicó la organocatálisis a la síntesis enantioselectiva. En ese año, List¹⁰ redescubrió la reacción aldólica enantioselectiva e intermolecular catalizada por L-prolina y algunos meses más tarde MacMillan describe la reacción de Diels-Alder enantioselectiva de aldehídos α,β -insaturados con dienos catalizada por derivados de imidazolidinona y acuñó el término organocatálisis por primera vez.¹¹ Desde entonces, muchas reacciones orgánicas anteriormente catalizadas con complejos de metales de transición quirales pueden llevarse a cabo, con los mismos niveles de rendimiento

⁷ E. Busto, V. Gotor-Fernández, V. Gotor. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4504.

⁸ Libros generales sobre organocatálisis asimétrica: (a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric organocatalysis: from biomimetic concepts to applications in asymmetric synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. (b) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. Revisiones generales: B. List. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413. (b) D. W. C. MacMillan. *Nature*, **2008**, 455, 304. (c) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138; (d) A. Dondoni, A. Massi. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638. (e) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2178.

⁹ Para ver el desarrollo histórico de la organocatálisis: G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *History and Perspective of Chiral Organic Catalyst* (Cap.11) en *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley, **2007**.

¹⁰ B. List et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

¹¹ K. A. Ahrendt, C.J. Borths, D. W. C. MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.

químico y enantioselectividad, empleando organocatalizadores, lo que ha atraído oleadas de investigadores a la denominada "mina de oro" de la organocatálisis.¹²

En términos generales, los organocatalizadores desarrollan dos tareas principales: por una parte, son responsables de la activación del electrófilo o nucleófilo de la reacción (o de ambos en el caso de catalizadores bifuncionales) y, por otro lado, son responsables de la inducción de la enantioselectividad de la reacción. El organocatalizador se comporta como un escudo al bloquear preferentemente una de las dos caras proquirales del sustrato (que generalmente tiene un centro proquiral C_{sp^2} , al menos en el estado de transición), posibilitando que la reacción con el electrófilo o nucleófilo correspondiente tenga lugar desde el lado no blindado (ver Figura 1).

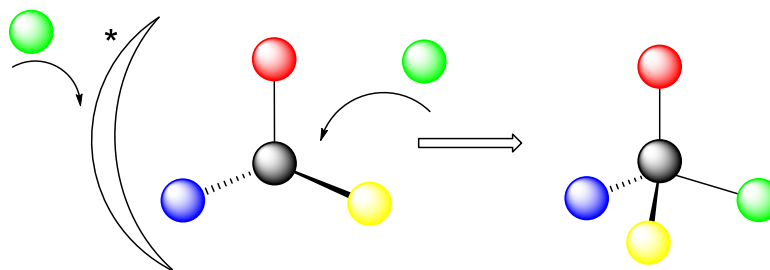


Figura 1. Representación esquemática y simplificada de una reacción organocatalítica.

Se puede establecer una clasificación general de los catalizadores en función de su carácter ácido/base de Lewis o de Brønsted¹³ o atendiendo al tipo de interacciones que establecen con los reactivos, según la propuesta habitualmente aceptada, formulada originalmente por Dalko y Moissan (Esquema 2).¹⁴

- **Organocatálisis covalente**¹⁵ o aquella en la que la interacción entre el sustrato y el catalizador ocurre a través de enlaces covalentes. Dentro de este grupo se incluye la aminocatálisis (*via* enamina, ión iminio, SOMO) y la catálisis nucleofílica mediante carbenos *N*-heterocíclicos y amonio enolatos, entre otros.

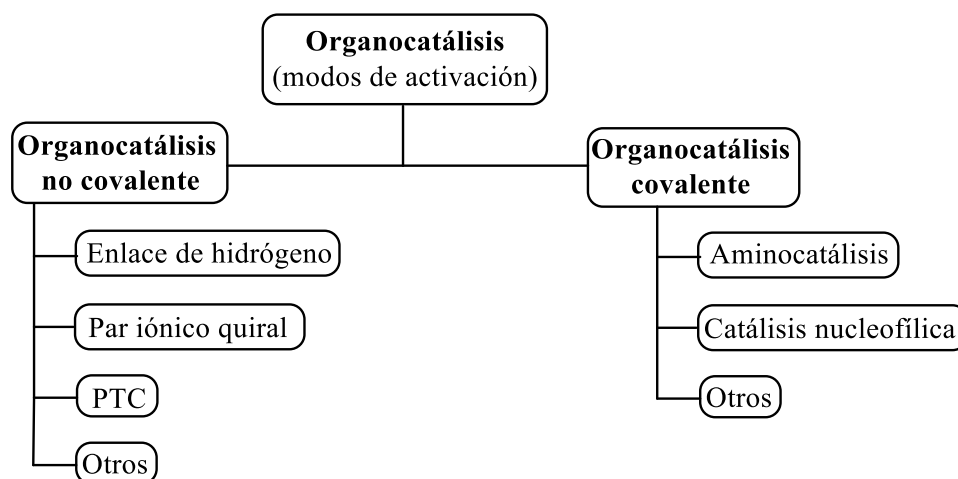
¹² P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138.

¹³ J. Seayad, B. List. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.

¹⁴ (a) P. I. Dalko, L. Moissan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (b) P. I. Dalko, L. Moissan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (c) A. Berkessel, H. Gröger, "Metal-Free Organic Catalysts" in *Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **2004**.

¹⁵ (a) M. E. Abbasov, D. Romo. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1318. (b) M. C. Holland, R. Gilmour. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862.

- **Organocatálisis no-covalente**,¹⁶ donde el catalizador y el sustrato interactúan exclusivamente a través de enlaces no covalentes. Se incluye en este tipo la catálisis *via* enlaces de hidrógeno, la catálisis por formación de pares iónicos quirales y la catálisis por transferencia de fase (PTC).



Esquema 2. Clasificación de la organocatálisis atendiendo al modo de activación de los sustratos.

En la Figura 2 se muestran varios ejemplos de organocatalizadores clasificados por el modo de activación. Dentro de la organocatálisis covalente encontramos aminas secundarias (**1-3**) y precursores de carbenos (**4**). Dentro de la organocatálisis no covalente encontramos ejemplos en los que la activación del sustrato tiene lugar a través de interacciones iónicas, como es el caso del catalizador de transferencia de fase derivado de la Cincona (**5**) o derivados de binaftilo (**6**), o a través de enlaces de hidrógeno como es el caso de los derivados de tiourea (**7**) o de escuaramida (**8**).

No obstante, los catalizadores bifuncionales se podrían clasificar en varios grupos, tanto en la clasificación según el tipo de interacciones como en la clasificación de ácidos y bases. Por ejemplo, las amino-tioureas son catalizadores bifuncionales con un grupo ácido de Brønsted y una base de Brønsted.

¹⁶ T. Hashimoto, K. Maruoka. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656.

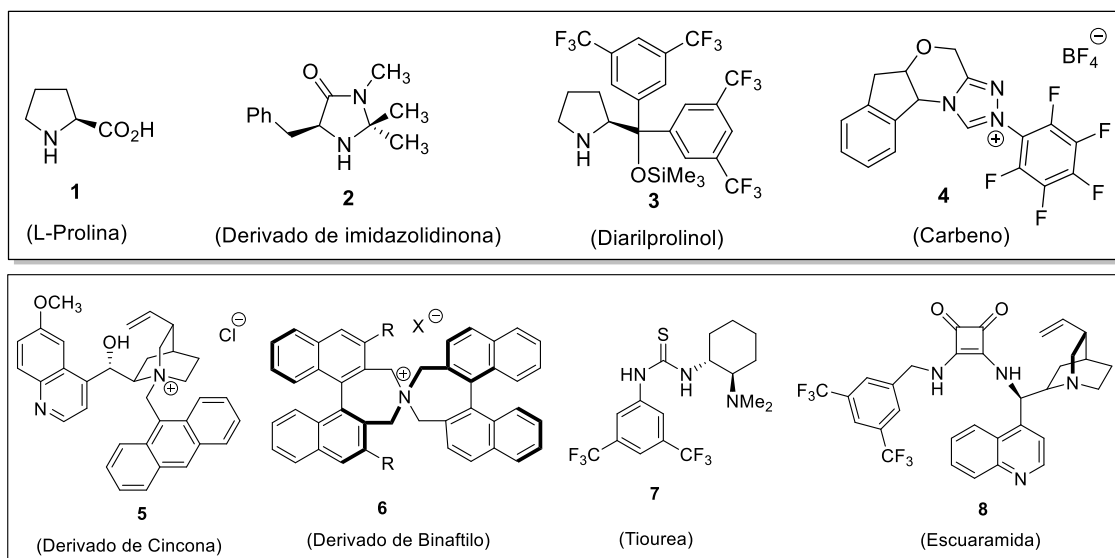


Figura 2. Ejemplos representativos de los organocatalizadores más comúnmente utilizados.

Pocos años después de los primeros estudios en este campo, debido al creciente interés en la organocatálisis asimétrica, comienzan a aparecer en la literatura algunas versiones de organocatalizadores soportados.

2. Organocatalizadores soportados.

La catálisis es uno de los pilares de la industria química y hoy en día se la reconoce como un elemento clave en la producción sostenible. En efecto, el empleo de catalizadores homogéneos y heterogéneos ha desempeñado un papel decisivo en el desarrollo de nuevas estrategias más eficientes para la síntesis orgánica. Durante estos últimos años, se han preparado un gran número de catalizadores homogéneos asimétricos que se han utilizado en la síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos, con el objetivo de satisfacer las necesidades crecientes del sector académico e industrial. No obstante, la creciente demanda de compuestos enantiopuros ha creado problemas en los procesos de síntesis tales como los elevados costes de los ligandos quirales, sensibilidad, lixiviación de metales, o dificultades en la separación y en el reciclado de los catalizadores homogéneos asimétricos. Una solución a estos problemas es el diseño de nuevos catalizadores asimétricos inmovilizados¹⁷ que mantengan los perfiles de

¹⁷ A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 418.

reactividad y selectividad de sus análogos homogéneos. Esto no siempre es fácil debido al incremento del impedimento estérico causado por el soporte (lo que hace menos accesibles los puntos catalíticamente activos) o a las propiedades físicas del catalizador heterogéneo que condicionan la difusión de reactivos y disolventes. No obstante, el progresivo foco existente sobre el reciclado y la reutilización ha provocado un desplazamiento en el interés de las especies catalíticas homogéneas a las inmovilizadas.

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*”.¹⁸ Con la inmovilización de catalizadores quirales sobre soportes sólidos se busca combinar las propiedades positivas de los catalizadores homogéneos con la estabilidad adicional, el reciclado y las propiedades de separación de los catalizadores heterogéneos. Además de su dimensión económica, la inmovilización del catalizador conduce a importantes mejoras en la sostenibilidad de los procesos químicos ya que permite separar y recuperar el catalizador inmovilizado mediante una simple filtración, evitando en muchos casos etapas de procesamiento donde se generan la mayoría de los residuos asociados con los procesos químicos.¹⁹ En los casos más favorables, los catalizadores inmovilizados también deberían permitir la implementación de procesos de flujo continuo enantioselectivos.²⁰ En comparación con los reactores tradicionales donde se llevan a cabo las reacciones, los reactores de flujo (que disponen de una columna rellena del catalizador heterogéneo) presentan entre otras ventajas la optimización de la transferencia de masa. Además, al no ser necesaria la agitación, disminuye el riesgo de degradación mecánica aumentando la vida del catalizador.

Debido al crecimiento expansivo de su uso en la primera década del siglo XXI, los **organocatalizadores** han demostrado ser los candidatos más adecuados para la inmovilización en soportes sólidos,²¹ ya que evitan los problemas asociados con la

¹⁸ M. Heitbaum, F. Glorius, I. Escher. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732.

¹⁹ (a) *Recoverable and Recyclable Catalysts*, Ed. M. Benaglia, Wiley, Chichester, **2009**. (b) *Heterogenized Homogeneous Catalysts for Fine Chemicals Production*, ed. P. Barbaro y F. Liguori, Springer, Heidelberg, **2010**.

²⁰ (a) A. Kirschning, G. Jas. *Applications of Immobilized Catalysts in Continuous Flow Processes, in Immobilized Catalysts*, Ed. A. Kirschning, Springer, Berlin, **2004**, vol. 242, p. 209. (b) R. Munirathinam, J. Huskens, W. Verboom. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1093. (c) C. Rodríguez-Esrich. *Chimica Oggi - Chemistry Today* **2015**, *33*, 12. (d) R. Porta, M. Benaglia, A. Puglisi. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2.

²¹ *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.

lixiviación de metales, tales como la desactivación del catalizador y contaminación del producto. Aunque desde el punto de vista académico todos los organocatalizadores pueden ser “heterogeneizados”, la inmovilización resulta ser especialmente conveniente para catalizadores sofisticados o de síntesis laboriosa que requieren de cargas elevadas (20-30 mol%) y también para catalizadores altamente versátiles y eficientes, capaces de promover diferentes procesos orgánicos con elevados niveles de actividad catalítica y enantioselectividad.

Como las reacciones organocatalizadas se llevan a cabo normalmente en condiciones suaves, el catalizador puede ser compatible con numerosas estrategias de inmovilización, que se aplican dependiendo de la naturaleza del catalizador que va a anclarse y del soporte. La inmovilización de organocatalizadores para su empleo en condiciones heterogéneas puede llevarse a cabo a través de tres aproximaciones diferentes y generales (Figura 3).

(A) Organocatalizadores soportados no covalentemente. El catalizador orgánico es adsorbido (por ejemplo, sobre SiO₂ modificada por líquidos iónicos²²), disuelto (por ejemplo, en polielectrolitos), encapsulado (@-CD, zeolitas, arcilla) o unido por interacciones electrostáticas al soporte. Una mejora de esta última estrategia es el desarrollo de sistemas catalíticos de "liberación y captura" o "boomerang".²³

(B) Organocatalizadores soportados covalentemente. El organocatalizador está unido covalentemente a un soporte soluble (polietilenglicol (PEG), dendrímero), o insoluble (MCM-41, poliestireno, magnetita).

(C) Organocatalizadores bifásicos. El organocatalizador se disuelve y permanece en los líquidos iónicos (ILs) y, después de la reacción, el producto se separa mediante destilación, extracción o cualquier otro procedimiento físico, normalmente empleando un disolvente inmiscible. Los organocatalizadores anclados a líquidos iónicos²⁴ suponen

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 Catalysis*. **2014**, *1*. (g) A. M. Pia Salvo, F. Giacalone, M. Gruttadauria. *Molecules* **2016**, *21*, **1288**.

²² V. Campisciano, F. Giacalone, M. Gruttadauria. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.

²³ M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2608.

²⁴ Y. Qiao, A. D. Headley. *Catalysts* **2013**, *3*, 709.

un desarrollo avanzado de esta aproximación que simplifica el *work-up* y evita la extracción y separación de fase.

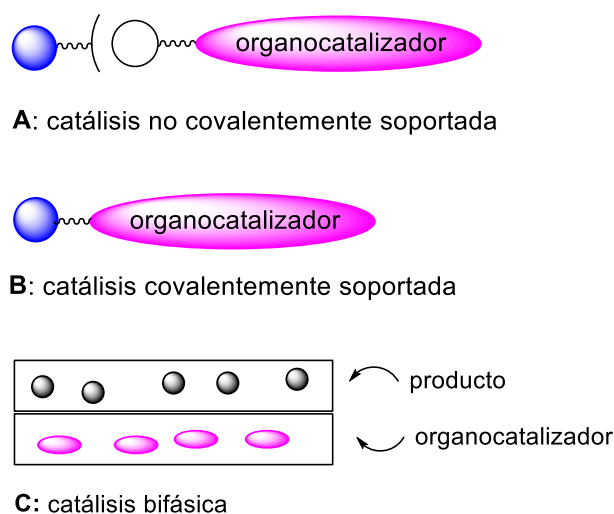


Figura 3. Estrategias de inmovilización de organocatalizadores.

El proceso de inmovilización de los organocatalizadores se debe llevar a cabo sin perturbar la unidad catalítica. El objetivo es que la reacción tenga lugar en un ambiente esencialmente “homogéneo”. El soporte y el catalizador están separados por lo que se conoce como *linker* o espaciador, que tiene como función solucionar los problemas de accesibilidad a la parte catalítica y se elige para que sea inerte en las condiciones de reacción. La elección del soporte es muy importante porque puede condicionar la actividad catalítica. Las propiedades morfológicas de los soportes heterogéneos, como poliestireno o sílice, pueden tener una gran influencia en el resultado de las reacciones, tanto debido a efectos electrónicos o estéricos como a los cambios de polaridad en el entorno de reacción. En consecuencia, estos materiales pueden ser modulados de tal forma que puedan conseguirse elevadas estereoselectividades. La solubilidad, precio, accesibilidad y un grado de funcionalización del soporte adecuado que haga más efectiva su capacidad catalítica también son parámetros a tener en cuenta. Entre los soportes heterogéneos más utilizados se encuentran polímeros orgánicos,²⁵ como las resinas derivadas de poliestireno y polietilenglicol, fibras textiles²⁶ y dendrímeros,²⁷ óxidos inorgánicos

²⁵ J. Lu, P. H. Toy. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815.

²⁶ (a) T. Mayer-Gall, J.-W. Lee, K. Opwis, B. List, J. S. Gutmann. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1. (b) S. J. McNeil, M. R. Sunderland, S. J. Leighs. *Applied Catalysis A: General* **2017**, *541*, 120.

²⁷ A.-M. Caminade, A. Ouali, M. Kellerab, J.-P. Majoral. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4113.

porosos como son la alúmina, sílice (amorfa, mesoporosa, etc.), zirconia, arcilla o zeolita; o nanopartículas magnéticas.²⁸ En la Figura 4 se representan la estructura básica de las especies catalíticas soportadas.

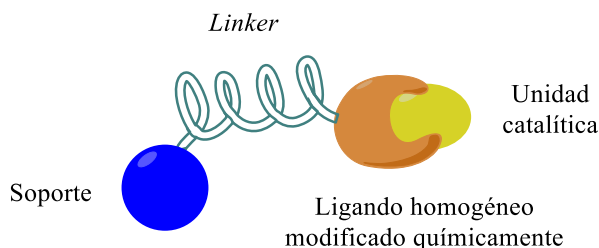


Figura 4. Estructura de los catalizadores soportados.

La inmovilización covalente requiere que los catalizadores y/o los soportes sólidos estén convenientemente modificados con funciones adicionales que permitan su enlace sin perturbar el sitio catalítico. La unión covalente de organocatalizadores a soportes sólidos implica una interacción más estable permitiendo, por tanto, una aplicación de los catalizadores inmovilizados más amplia. No obstante requiere un mayor esfuerzo sintético debido a las modificaciones químicas que hay que realizar sobre el catalizador para poder unirlo al soporte. Por el contrario, la inmovilización no covalente de catalizadores incluye una modificación mínima del catalizador del que procede y un enlace al catalizador de forma fácil, mediante interacciones de naturaleza débil (adsorción, interacciones electrostáticas, métodos de atrapamiento) que presentan el inconveniente de hacer a los catalizadores más lábiles.

Un requisito importante de los catalizadores inmovilizados de cara al desarrollo de procesos con mayor sostenibilidad es su estabilidad química en las condiciones de operación. Si no se produce desactivación (es decir, si la frecuencia de recambio TOF del catalizador permanece constante), se puede lograr un número de recambio TON alto con una muestra dada de catalizador mediante reciclaje repetido (operación por lotes) o mediante operación continua de larga duración (procesamiento de flujo).

La estabilidad química depende también del modo de actuación del organocatalizador. En el campo de la aminocatálisis, se sabe que los intermedios enamina sufren una degradación irreversible que conduce a la desactivación de los

²⁸ (a) S. Shylesh, V. Schünemann, W. R. Thiel. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3428. (b) R. Mrówczyński, A. Nanb, J. Liebscher. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5927. (c) R. Dalpozzo. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3671. (d) V. Angamuthu, D.-F. Tai. *Applied Catalysis A: General* **2015**, *506*, 254.

organocatalizadores originales a través de diferentes procesos.²⁹ Las vías que permiten esta desactivación se previenen completamente cuando se emplean organocatalizadores que activan los sustratos mediante enlaces de hidrógeno, ya que no se establece un enlace covalente entre estos catalizadores y las moléculas reactivas.³⁰ Además, las especies propensas a la agregación como tioureas o escuaramidas generalmente presentan problemas de solubilidad que se vuelven irrelevantes tras la heterogeneización en resinas hinchables. Por este motivo, la inmovilización de los organocatalizadores que actúan mediante enlaces de hidrógeno es un tema de interés actual.

2.1. Organocatalizadores asimétricos inmovilizados covalentemente sobre polímeros.

Existen dos grandes métodos de **inmovilización covalente** de un organocatalizador en un polímero: (a) el anclaje del ligando deseado sobre un polímero preformado que contiene grupos reactivos y (b) su síntesis de abajo hacia arriba mediante copolimerización (o síntesis *bottom-up*) de un monómero funcionalizado con el catalizador con otros monómeros polimerizables y agentes de reticulación o entrecruzamiento.

El primero es normalmente el preferido debido a la disponibilidad de muchas resinas poliméricas funcionalizadas comerciales y proporciona organocatalizadores soportados en polímeros que se aplican con éxito en las reacciones de formación selectiva de enlaces C-C o de enlaces C-heteroátomo. Este tipo de inmovilización es el más directo y conveniente para el anclaje de organocatalizadores sofisticados y de alto coste sobre resinas poliméricas normalmente también caras, aunque la insolubilidad del sistema hace necesaria la necesidad de tecnologías más complejas para su caracterización (en comparación con los catalizadores homogéneos).

Sin embargo, la inmovilización de abajo a arriba donde el catalizador polimérico se prepara por una estrategia de copolimerización de un monómero funcionalizado (catalizador) con otros monómeros y agentes de entrecruzamiento, aunque requiere de mayores esfuerzos sintéticos, ofrece muchas más posibilidades para la generación y el

²⁹ O. V. Maltsev, A. O. Chizhov, S. G. Zlotin, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6109.

³⁰ Para reviews sobre catálisis homogénea mediante enlaces de hidrógeno ver: (a) P. R. Schreiner. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289. (b) X. Yu, W. Wang. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516. (c) L. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358.

control de un entorno específico alrededor del ligando dentro de la matriz polimérica, es más rentable y, por lo tanto, escalable. Esta última estrategia puede permitir que los sitios activos estén distribuidos más homogéneamente, sean más estables y presenten una mejor eficiencia en el transporte de materia que por la otra vía. Además, el grado de incorporación del monómero activo a la matriz polimérica es controlable, y cambiando los monómeros (proporciones o estructuras) se pueden modular la reactividad química y las propiedades físicas, como la solubilidad. No obstante, esta estrategia ha sido mucho menos desarrollada, probablemente debido a que supone un mayor desafío sintético.

2.1.1. Inmovilización covalente de catalizadores quirales en soportes poliméricos.

Existe una amplia variedad de resinas poliméricas comerciales que se pueden utilizar en la inmovilización de catalizadores orgánicos. Con respecto a las **propiedades físicas**, los soportes poliméricos pueden ser de tipo lineal y solubles [siendo el poli(etilenglicol) (PEG) el ejemplo estándar] o de tipo reticulado e insoluble, usualmente en forma de perlas esféricas. Los primeros tienen un uso extenso dentro de la organocatálisis, pero requieren mucha cantidad del disolvente adecuado para su precipitación y diferentes subproductos pueden precipitar a la vez contaminando el producto. Los últimos se pueden filtrar directamente después de su uso.

Las resinas poliméricas reticuladas fueron introducidas por Merrifield en los años sesenta en el área de la síntesis en fase sólida de péptidos³¹ y en 1984 fue galardonado con el Premio Nobel en Química por el desarrollo de la metodología para la síntesis química en matrices sólidas. Las resinas de Merrifield se preparan mediante copolimerización de estireno, divinilbenceno (1-2% agente de entrecruzamiento) y 4-clorometilostireno. El polímero así obtenido está funcionalizado por grupos clorometilo, lo que permite la incorporación de diferentes grupos funcionales mediante sustitución nucleófila del átomo de cloro. Así se han obtenido resinas tipo Wang o se han incorporado diferentes grupos funcionales como tioles, aminas, azidas o alquinos (Figura 5).

³¹ R. B. Merrifield. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.

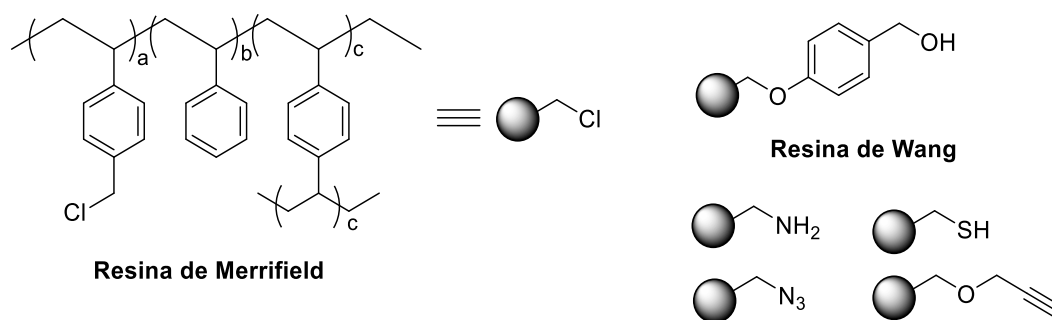


Figura 5. Ejemplos de resinas poliméricas preformadas funcionalizadas.

La porosidad de una resina reticulada depende en gran medida de su grado de entrecruzamiento y está relacionada con una mayor área superficial que favorece la accesibilidad a los sitios catalíticos y facilita el proceso de transferencia de masa. De acuerdo con la porosidad que tengan los polímeros, éstos se pueden dividir en dos categorías: polímeros *macroporosos* en los cuales la porosidad es permanente (>10% DVB) y polímeros *microporosos* que generan una situación dinámica en la que la porosidad depende del disolvente (< 10% DVB). Así pues, con el disolvente adecuado la estructura interna de las resinas microporosadas se expande, produciéndose lo que se conoce como hinchamiento (*swelling*) debido al aumento de tamaño de las partículas.

Como ya se ha indicado, el disolvente elegido es de suma importancia en los polímeros insolubles microporosos (resinas de tipo Merrifield), que son en general los más utilizados. La difusión de los sustratos a través de los poros del soporte polimérico dependerá del grado de hinchamiento de la resina. Estas resinas también son llamadas resinas tipo gel, ya que cuando se hinchan en disolventes no próticos como THF, DMF, halogenados (CH_2Cl_2) e hidrocarburos aromáticos (tolueno) recuerdan a un gel.

También existen alternativas a las resinas pioneras de Merrifield, como la denominada comercialmente JandaJel®³² (JJ) formadas por poliestireno entrecruzado con 1,4-bis(vinilfenoxi)butano en lugar del tradicional divinilbenceno, o la resina de TentaGel®³³ que consiste en una matriz de poliestireno recubierta covalentemente con cadenas de poli(etilenglicol) (PEG) (Figura 6). Estas diferencias en la estructura afectan al hinchamiento de las resinas así como a su reactividad.

³² P. H. Toy, K. D. Kanda. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6329.

³³ W. Li, B. Yan. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4092.

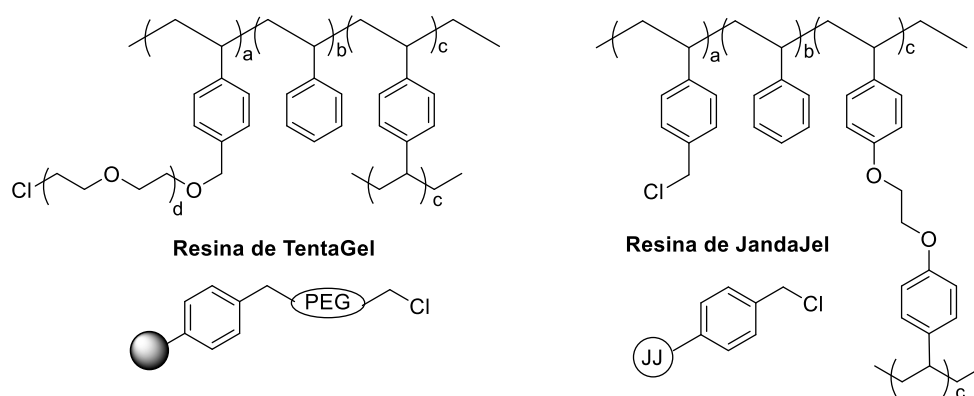


Figura 6. Otras alternativas de resinas preformadas funcionalizadas.

2.1.2. Inmovilización covalente de catalizadores quirales *via* copolimerización.

Otro método de gran importancia para la síntesis de organocatalizadores quirales soportados es la copolimerización de monómeros. Dependiendo de los monómeros utilizados en la síntesis vamos a obtener resinas con características diferentes (porosidad, grado de entrecruzamiento y grado de funcionalización), lo que condicionará su uso.

Existen tres tipos diferentes³⁴ de copolimerización que se pueden llevar a cabo: en masa, por emulsión y por suspensión.

- *Polimerización en masa*: se mezclan los monómeros directamente con el agente iniciador sin disolvente. Esta reacción es altamente exotérmica, llegando a temperaturas de 200 °C, por lo que es importante tener una agitación vigorosa para poder dispersar parte del calor de formación del polímero.

- *Polimerización por emulsión*: se lleva a cabo en dos fases, la dispersante (fase acuosa) y la fase de los monómeros (fase orgánica) y se usa un agente iniciador de radicales que es soluble en agua. En general comienza con una emulsión en agua de los monómeros y el surfactante o emulgente. Se obtienen polímeros de un alto peso molecular.

- *Polimerización por suspensión*³⁵ o *polimerización en perlas*: el monómero y el iniciador son insolubles en el medio dispersante que suele ser agua. En esta técnica, la velocidad de agitación es importante ya que de ello dependerá el tamaño de las perlas

³⁴ R. Arshady. *Colloid Polym. Sci.* **1992**, 270, 717.

³⁵ M. T. Gokmen, F. E. Du Prez. *Prog. Polym. Sci.* **2012**, 37, 365.

finales. Se añaden tensioactivos o polímeros hidrosolubles (PVA–PVOH) a la mezcla de reacción para aumentar la viscosidad del medio con la finalidad de evitar la adhesión de las perlas. No obstante, la incorporación de estos aditivos dificulta la purificación del polímero resultante. La polimerización por suspensión es el método más usado y estudiado para sintetizar resinas cuya estructura principal sea el poliestireno, añadiendo diferentes monómeros funcionales.³⁶ En este método es fácil de controlar la temperatura ya que, al ser el medio de reacción utilizado agua, no se necesitan temperaturas excesivamente altas (aprox. 80 °C).

En la literatura podemos encontrar algunos ejemplos para la preparación de organocatalizadores soportados empleando este método (Figura 7).³⁷⁻⁴¹ Dependiendo de la naturaleza del monómero funcional se puede usar o no un agente entrecruzante. En los casos en que el monómero tiene solo un grupo vinilo en su estructura es necesario añadirlo, como ocurre con los siguientes ejemplos: alcaloides de cincona,³⁷ prolina y prolinamidas,³⁸ 1,2-aminas quirales³⁹ y ésteres de Hantzsch.⁴⁰ Por otra parte, si el monómero funcional tiene dos grupos vinilo polimerizables no es necesario añadir un agente entrecruzante ya que éste puede hacer su papel. Esto es lo que ocurre por ejemplo con los derivados de difenilprolinol empleados por Itsuno y Pericàs.⁴¹

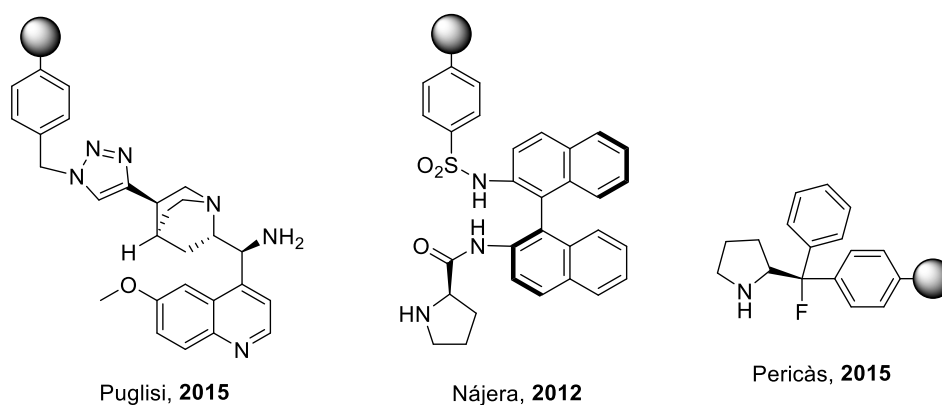


Figura 7. Organocatalizadores soportados por copolimerización.

³⁶ J. Lu, P.H. Toy. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815.

³⁷ (a) K. A. Fredriksen, T. E. Kristensen, T. Hansen. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1126. (b) R. Porta, M. Benaglia, F. Coccia, F. Cozzi, A. Puglisi. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 377.

³⁸ (a) T. E. Kristensen, K. Vestli, M. G. Jakobsen, F. K. Hansen, T. Hansen. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1620; (b) T. E. Kristensen, K. Vestli, K. A. Fredriksen, F. K. Hansen, T. Hansen. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2968. (c) A. Bañón-Caballero, G. Guillena, C. Nájera. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1831.

³⁹ M. Takahashi, N. Haraguchi, S. Itsuno. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 60.

⁴⁰ R. He, P. H. Toy, Y. Lam. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 54.

⁴¹ (a) S. Itsuno, K. Watanabe, T. Koizumi, K. Ito. *React. Polym.* **1995**, *24*, 219. (b) I. Sagamanova, C. Rodríguez-Esrich, I. G. Molnár, S. Sayalero, R. Gilmour, M. A. Pericàs. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6241.

3. Objetivos y plan de trabajo.

La inmovilización covalente de catalizadores orgánicos quirales es un tema de interés relativamente reciente que ha atraído a numerosos investigadores. No obstante, son escasos los ejemplos en los que estos materiales son más eficaces que sus análogos homogéneos y es preciso desarrollar polímeros cuyas propiedades morfológicas puedan modularse para lograr igualar (o en el mejor de los casos superar) tanto la actividad catalítica como la estereoselectividad alcanzada con los catalizadores no soportados.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha desarrollado distintas aproximaciones para la síntesis de tioureas (**I**, **III-IV**) y escuaramidas bifuncionales (**V**) inmovilizadas sobre resinas de poliestireno diferentemente funcionalizadas (poliestireno clorosulfonado, aminoalquil poliestireno) (Figura 8). También hemos llevado a cabo la síntesis de tioureas bifuncionales soportadas (**II**), mediante la copolimerización de monómeros amino-tiourea con estireno y divinilbenceno, que se anclan al polímero mediante un *linker* unido al nitrógeno básico de la tiourea.

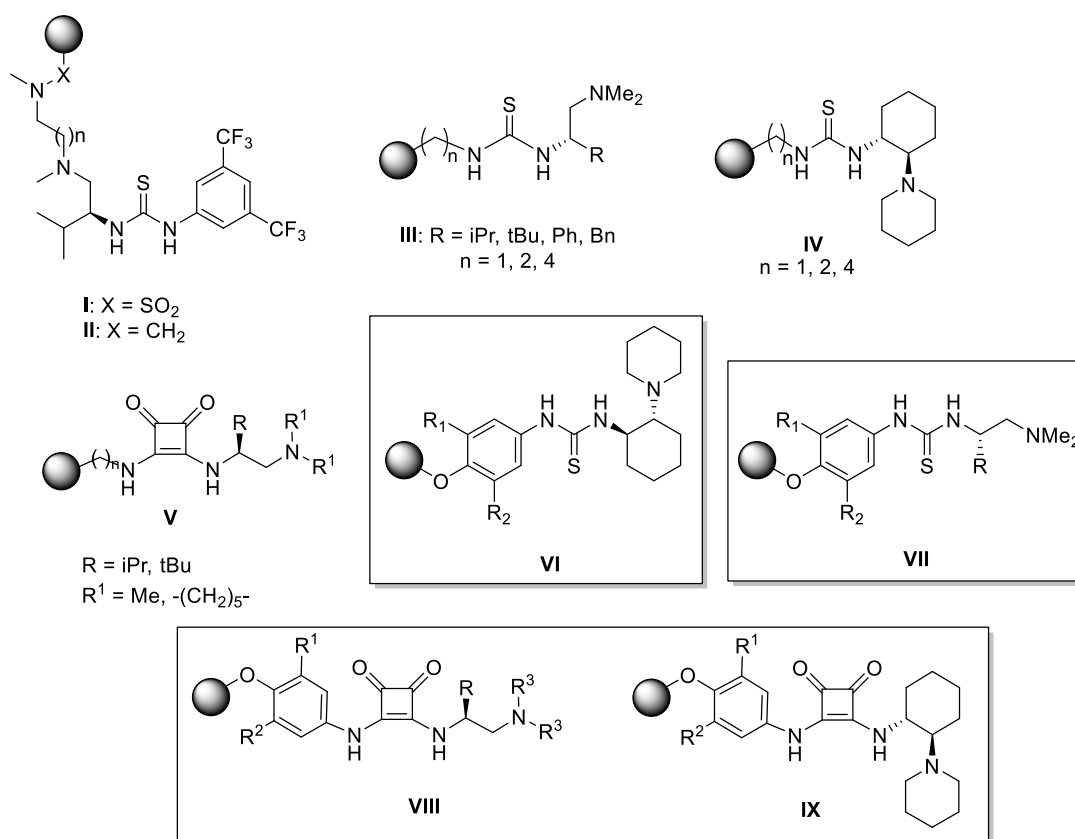


Figura 8. Tioureas y escuaramidas bifuncionales inmovilizadas sobre resinas de poliestireno diferentemente funcionalizadas.

Estos catalizadores presentan como ventaja frente a los homogéneos la fácil separación del catalizador del producto de reacción mediante una simple filtración, lo que hace posible su recuperación y reciclado.

En la presente tesis nos proponemos inicialmente la preparación de una nueva familia de aril tioureas (**VI-VII**) y escuaramidas bifuncionales (**VIII-IX**) soportadas, derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina y de 1,2-diaminas derivadas de α -amino ácidos y de derivados de *p*-aminofenol diversamente sustituidos, mediante la copolimerización de monómeros amino-tiourea y amino-escuaramida con un resto estirilo con estireno y divinilbenceno. Estas tioureas y escuaramidas difieren de las anteriormente sintetizadas mediante copolimerización (**II**) en que el anclaje al polímero tiene lugar a través del anillo aromático de la tiourea o escuaramida, sin necesidad de un *linker* adicional. El control de las condiciones de polimerización y de la estructura y proporción de monómeros y del agente de entrecruzamiento nos permitirán modular la reactividad química y las propiedades físicas, como la solubilidad, de los materiales obtenidos. Esta estrategia presenta como ventaja adicional frente al empleo de resinas funcionalizadas comerciales, que evita la dependencia de las casas suministradoras (diferente funcionalización entre lotes, precio, descatalogación de soportes). No obstante, a efectos comparativos llevaremos a cabo también el anclaje de alguna de las tioureas bifuncionales más eficientes sobre una resina de Merrifield.

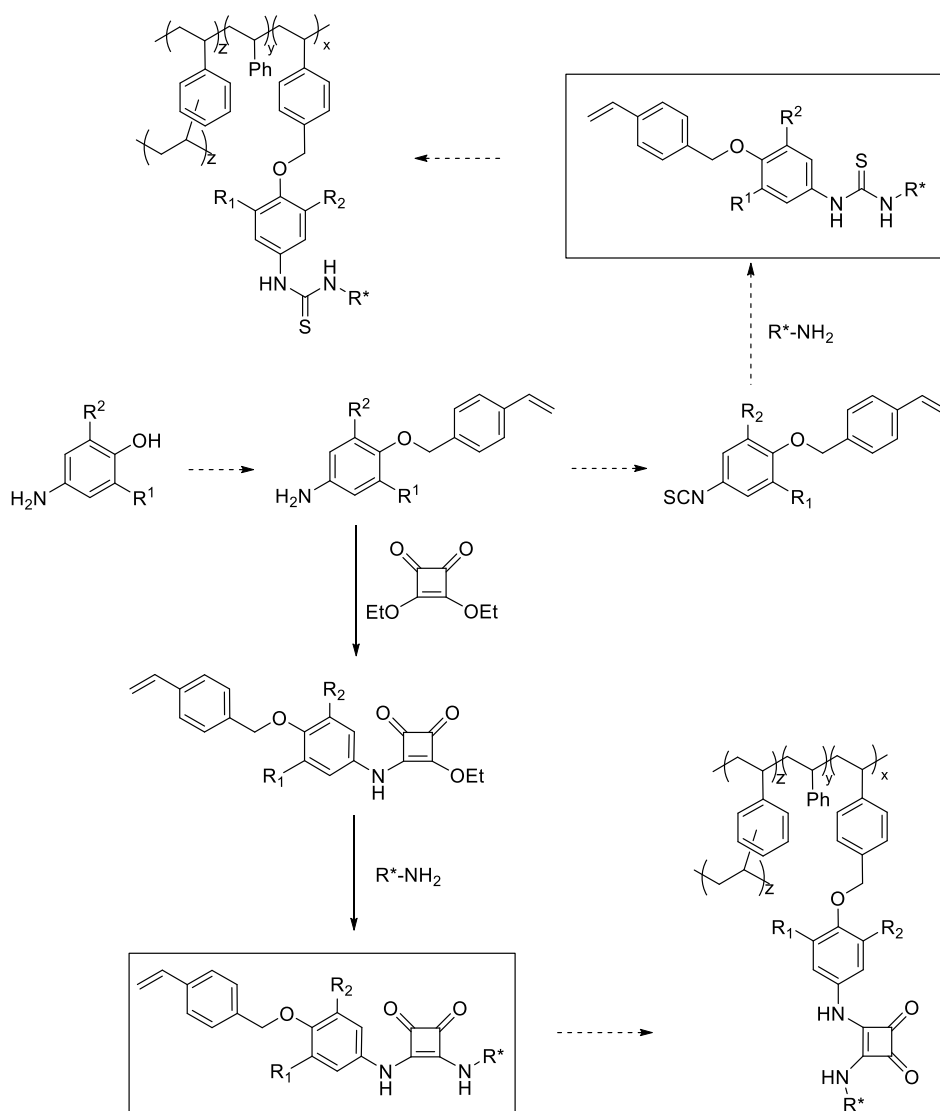
Una vez sintetizados estos compuestos, estudiaremos inicialmente su empleo como organocatalizadores heterogéneos reciclables en reacciones aza-Henry, nitro-Michael y de α -aminación de β -cetoésteres enantioselectivas, para estudiar a continuación su utilización en reacciones en cascada llevadas a cabo con salicil-*N*-Boc-aminas y con derivados de *trans*-2-hidroxinitrostireno, dirigidas a la obtención de cromanos y 4*H*-cromenos diferentemente sustituidos de manera enantioselectiva.

En todas las reacciones estudiadas, realizaremos inicialmente un *screening* con todas las tioureas y escuaramidas homogéneas sintetizadas con el fin de determinar el catalizador más eficaz, para proceder a continuación a la realización de ensayos con su análogo polimérico. Después de optimizar los distintos parámetros de reacción en un proceso modelo (temperatura, carga del catalizador), se estudiarán el alcance y las limitaciones de la reacción. Finalmente se realizarán experimentos de reciclado con el catalizador polimérico más eficiente de todos los ensayados.

A continuación se describen de manera más detallada los objetivos de los capítulos en los que se divide la tesis.

Capítulo 1. Preparación de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales poliméricas mediante copolimerización de monómeros funcionalizados con estireno y divinilbenceno.

La síntesis de los monómeros amino-tiourea se llevará a cabo en 3 etapas: (i) O-alkilación de derivados de *p*-aminofenol diferentemente sustituidos; (ii) transformación de las 4-(4-vinilbenciloxi)anilinas en los correspondientes isotiocyanatos y (iii) reacción final de éstos con cantidades equimolares de las correspondientes 1,2-diaminas quirales. (Esquema 3).

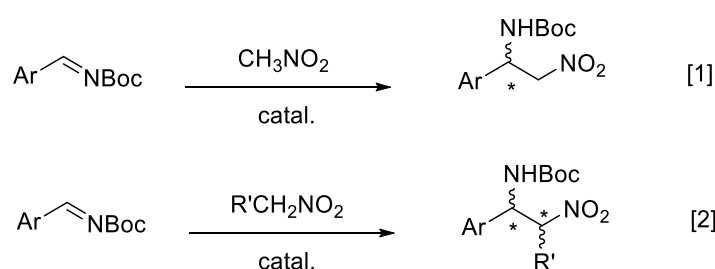


Esquema 3. Etapas de síntesis de monómeros amino-tiourea y amino-escuaramida.

De modo análogo, la síntesis de los monómeros amino-escuaramida se realizará mediante reacción secuencial de las 4-(4-vinilbenciloxi)anilinas con escuarato de dietilo y con las correspondientes 1,2-diaminas quirales. A continuación estudiaremos la copolimerización radicalaria de los monómeros sintetizados con estireno en presencia de divinilbenceno con el objetivo de preparar las correspondientes tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales poliméricas.

Capítulo 2. Estudio de la utilización de tioureas y escuaramidas bifuncionales monoméricas y poliméricas en reacciones aza-Henry estereoselectivas.

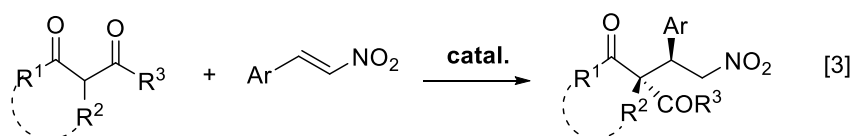
Estudiaremos inicialmente la adición de nitrometano a *N*-Boc-iminas [1], sintetizadas a partir de las correspondientes α -amido sulfonas, para extender posteriormente la reacción a otros nitroderivados, lo que permitirá la creación de dos estereocentros de manera simultánea en un proceso diastereo- y enantioselectivo [2]. (Esquema 4).



Esquema 4. Reacciones de aza-Henry enantio- y diastereoselectivas.

Capítulo 3. Estudio de la utilización de tioureas y escuaramidas bifuncionales monoméricas y poliméricas en reacciones nitro-Michael estereoselectivas.

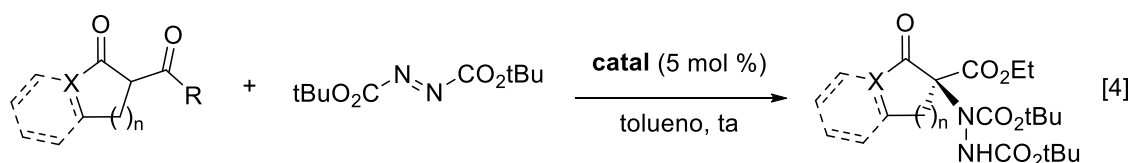
En este apartado estudiaremos inicialmente la utilización de los organocatalizadores en reacciones nitro-Michael enantioselectivas, en concreto en la adición de malonatos y dicetonas a *trans*- β -nitroestireno, para extender a continuación el estudio a cetoésteres acíclicos y cíclicos en procesos diastereo- y enantioselectivos [3] (Esquema 5).



Esquema 5. Reacciones nitro-Michael enantio- y diastereoselectivas.

Capítulo 4. Estudio de la utilización de tioureas y escuaramidas bifuncionales monoméricas y poliméricas en reacciones de α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres.

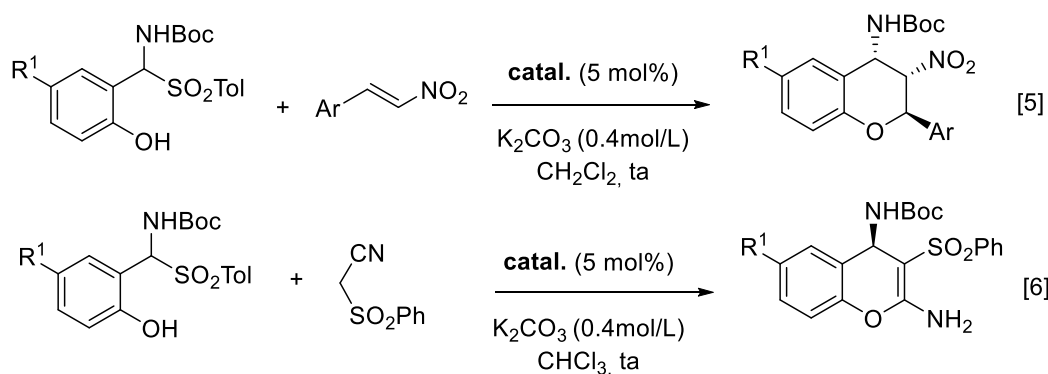
En este apartado estudiaremos la utilización de estos organocatalizadores en la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos proquirales a azodicarboxilato de di-*tert*-butilo [4] (Esquema 6).



Esquema 6. Reacciones de α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres.

Capítulo 5. Síntesis estereoselectiva organocatalizada de 4-amino-3-nitrobenzopiranos y de 2-amino-4*H*-cromenos 3-funcionalizados *via* procesos en cascada a partir de salicil-*N*-Boc-iminas.

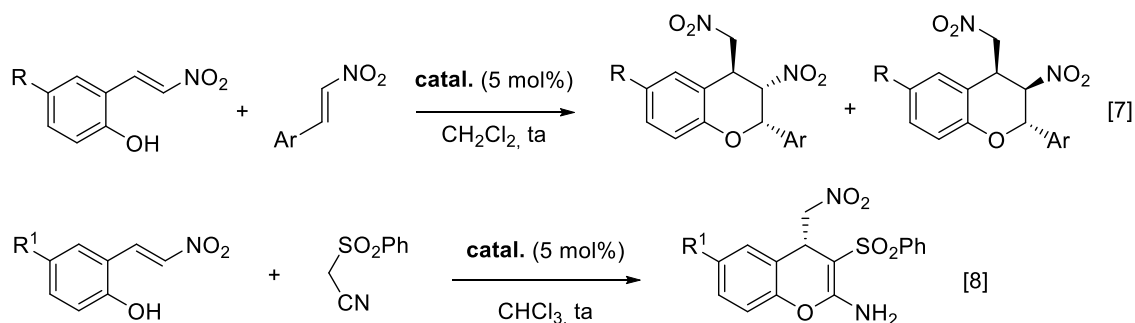
En este capítulo abordaremos la inicialmente la síntesis de 4-amino-3-nitrobenzopiranos mediante reacciones en cascada oxa-Michael-aza-Henry de salicil-*N*-Boc-iminas preparadas *in situ* a partir de *N*-Boc α -amido sulfonas 2-hidroxiaril sustituidas, con nitroolefinas [5] (Esquema 7). Seguidamente, estudiaremos la preparación de 2-amino-3-fenilsulfonil-4*H*-cromenos mediante reacción de las mismas salicil-*N*-Boc-iminas con (fenilsulfonil)acetonitrilo a través de una reacción en cascada Mannich-ciclación intramolecular-tautomerización [6].



Esquema 7. Reacciones en cascada oxa-Michael-aza-Henry y Mannich-ciclación intramolecular-tautomerización.

Capítulo 6. Síntesis estereoselectiva organocatalizada de 3-nitro-4-nitrometilcromanos y de 2-amino-3-fenilsulfonil-4-(nitrometil)-4H-cromenos via reacción en cascada a partir de (*E*)-2-(nitrovinil)fenoles.

En este último capítulo estudiaremos inicialmente la utilización de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales monoméricas y poliméricas sintetizadas en la síntesis de 3-nitro-4-nitrometilcromanos mediante reacción en cascada oxa-Michael/Michael de (*E*)-2-(nitrovinil)fenoles con nitroolefinas [7] (Esquema 8). Finalmente, abordaremos la preparación de 2-amino-3-fenilsulfonil-4-(nitrometil)-4H-cromenos mediante reacción de (*E*)-2-(nitrovinil)fenoles con (fenilsulfonil)acetonitrilo [8].



Esquema 8. Reacciones en cascada oxa-Michael/Michael y Michael-ciclación-tautomerización.

2. Preparación de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales poliméricas

CAPÍTULO 2. PREPARACIÓN DE TIOUREAS Y ESCUARAMIDAS BIFUNCIONALES QUIRALES POLIMÉRICAS.

1. Introducción.

2. Antecedentes de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales soportadas.

2.1. Catalizadores insolubles derivados de tioureas.

2.2. Catalizadores insolubles derivados de escuaramidas.

3. Síntesis de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales.

3.1. Síntesis de alquiltioureas bifuncionales quirales monoméricas derivadas de N^l -metil- N^l -(4-vinilbencil)hexan-1,6-diamina y de 5-(4-vinilbenciloxi)pentan-1-amina.

3.2. Síntesis de ariltioureas bifuncionales quirales monoméricas derivadas de 4-(4-vinilbenciloxi)anilina y de 2-(4-vinilbenciloxi)anilina.

3.3. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales monoméricas derivadas de 4-(4-vinilbenciloxi)anilina.

3.4. Síntesis de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales poliméricas *via* copolimerización.

3.5. Síntesis de tioureas bifuncionales quirales inmovilizadas sobre una resina de Merrifield.

3.6. Estudio del grado de hinchamiento de los catalizadores poliméricos.

4. Conclusiones.

1. Introducción.

El uso de la activación *via* enlaces de hidrógeno en catálisis asimétrica se ha incrementado considerablemente en los últimos años.¹ Entre los catalizadores basados en grupos donadores de enlace de hidrógeno más empleados se encuentran las ureas/tioureas (**A**),² las escuaramidas (**B**)³ y las guanidinas (**C**)⁴ bifuncionales.

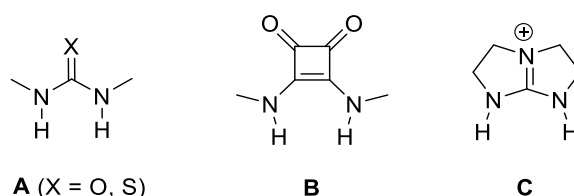


Figura 1. Grupos donadores de enlaces de hidrógeno.

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 p*K*_a. En un campo tan sensible a los pequeños cambios como la catálisis, estas diferencias los hacen específicos para diferentes aplicaciones. (Figura 2).

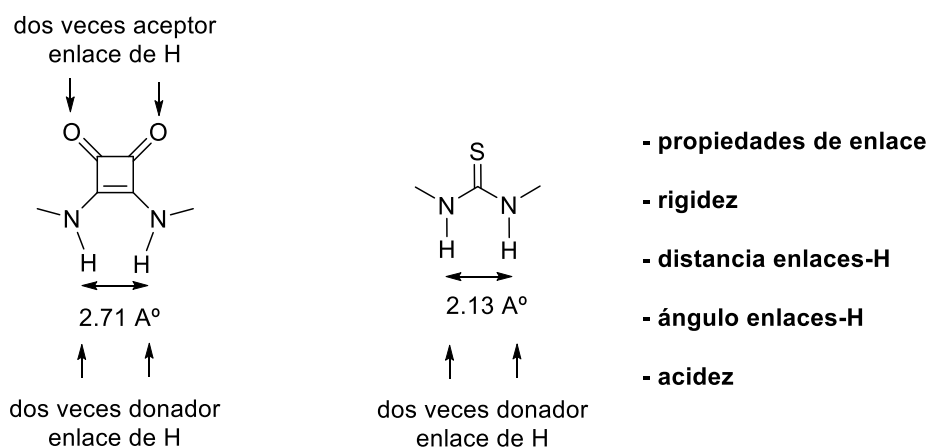


Figura 2. Principales diferencias entre escuaramidas y tioureas.

¹ A. G. Doyle, E. N. Jacobsen. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.

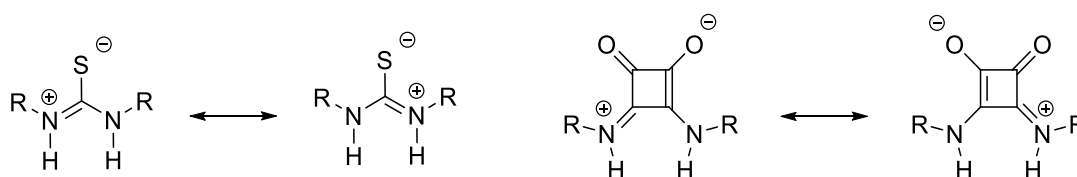
² Reviews: (a) W.-Y. Siau, J. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298. (b) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (c) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.

³ 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.

⁴ Review: D. Leow, C.-H. Tan. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488.

La primera diferencia que se observa entre las tioureas y las escuaramidas es que además de los dos grupos donadores de enlace de hidrógeno (N-H) las escuaramidas poseen dos grupos aceptores (C=O), que hacen que ellas mismas puedan comportarse como catalizadores bifuncionales.

Las escuaramidas, al igual que sus homólogos de urea/tiourea, son estructuralmente rígidas. En todas ellas, el par de electrones del nitrógeno se encuentra deslocalizado, restringiendo la rotación en torno al enlace C-N. No obstante, sólo en las escuaramidas tiene lugar una mayor deslocalización a través del sistema de ciclobutenodiona parcialmente aromática. (Esquema 1).



Esquema 1. Deslocalización en tioureas y escuaramidas.

Otra diferencia significativa entre tioureas y escuaramidas es que en el caso de la tiourea, la distancia entre los dos grupos N-H unidos al mismo carbono tiene un valor de alrededor de 2.13 Å, mientras que en la escuaramida esa distancia es aproximadamente un tercio más larga (2.73 Å) que en la tiourea. Además, la estructura geométrica cuadrada del anillo de ciclobutenodiona induce una orientación convergente de los grupos N-H con un ángulo de aproximadamente 6°. Una convergencia similar no se encuentra en los grupos amido/tioamido de la urea/tiourea.

Por último, la acidez de los protones N-H de la escuaramida es mayor que la de los mismos protones de la tiourea⁵ debido a su naturaleza de amida vinílica. Cheng y col.⁶ han encontrado que los valores de p*K*_a de las escuaramidas son inferiores a los de sus análogos de tiourea en un rango de 0.13-1.97 unidades de p*K*_a. Debido a esto, las escuaramidas forman enlaces de hidrógeno más fuertes que las tioureas con sustratos que llevan grupos nitro, carbonilo, imino y nitrilo, dando lugar a una mejor activación del sustrato. Esta puede ser una de las razones que explican la superior actividad catalítica de las escuaramidas, evidenciada por el hecho de que normalmente se necesita

⁵ G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724.

⁶ X. Ni, X. Li, Z. Wang, J.-P. Cheng. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1786.

una carga del catalizador muy baja para lograr la conversión completa del sustrato en una amplia gama de transformaciones asimétricas.

Las versiones bifuncionales de ambos tipos de organocatalizadores se han mostrado muy eficientes en diferentes tipos de transformaciones, pero su empleo presenta algunos problemas importantes asociados a su recuperación de las mezclas de reacción, que se suele realizar mediante cromatografía *flash*. Sería deseable la preparación de análogos heterogéneos de estos organocatalizadores bifuncionales que pudieran simplificar el procedimiento requerido para la purificación del producto de reacción, y permitir una fácil recuperación del catalizador y su posterior reciclado. Además, tal y como señalamos en el capítulo anterior, el hecho de que la actividad catalítica de tioureas y escuaramidas se base en el establecimiento de enlaces de hidrógeno y no en interacciones covalentes, hace de ellas catalizadores particularmente sólidos frente a la desactivación por procesos secundarios y facilita su posible reutilización. Por estos motivos, el desarrollo de versiones heterogeneizadas de estos tipos de catalizadores ha sido objeto del interés reciente de diferentes investigadores.

2. Antecedentes de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales soportadas.

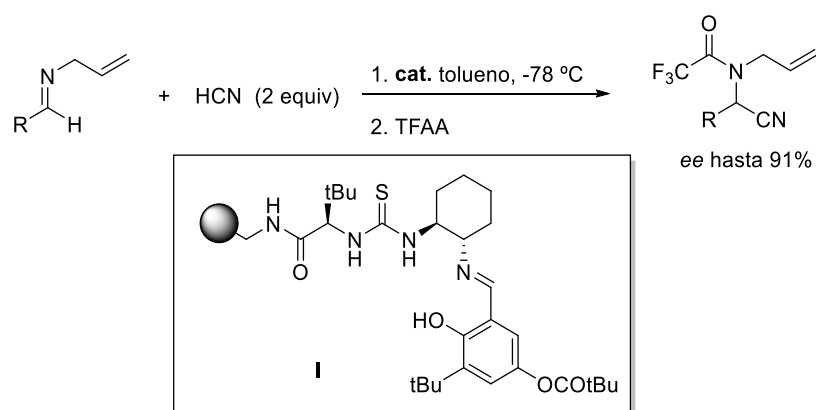
2.1. Catalizadores insolubles derivados de tioureas.

Los soportes más populares para este tipo de catalizadores son los derivados de poliestireno, sílica mesoporosa y nanopartículas magnéticas. La preparación de la mayoría de estos catalizadores se basa en el anclaje de la tiourea en un soporte funcionalizado preformado (generalmente comercialmente disponible).

La primera tiourea inmovilizada (**I**) sobre una resina de poliestireno fue preparada por Jacobsen⁷ en 1998 y utilizada en una reacción de Strecker asimétrica (Esquema 2). La estructura optimizada del catalizador soportado es resultado del anclaje directo del grupo amino ácido al soporte de poliestireno y de la presencia de grupos voluminosos en el amino ácido y en la posición-3 de la salicilimina. Esta tiourea

⁷ M. S. Sigmann, E. N. Jacobsen. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

soportada permite una fácil purificación del producto mediante una simple filtración y evaporación del disolvente. Además, el catalizador puede reciclarse de forma ilimitada sin pérdida alguna de actividad y de enantioselectividad.



Esquema 2. Reacción de Strecker asimétrica catalizada por la primera tiourea soportada.

En el año 2006 el grupo de Takemoto⁸ publica un estudio sobre la inmovilización de una tiourea quiral sobre diferentes soportes poliméricos (carboxi-poliestireno HL, TentaGel carboxi y polietilenglicol) y su utilización en reacciones de Michael a *trans*- β -nitroestireno (Figura 3).

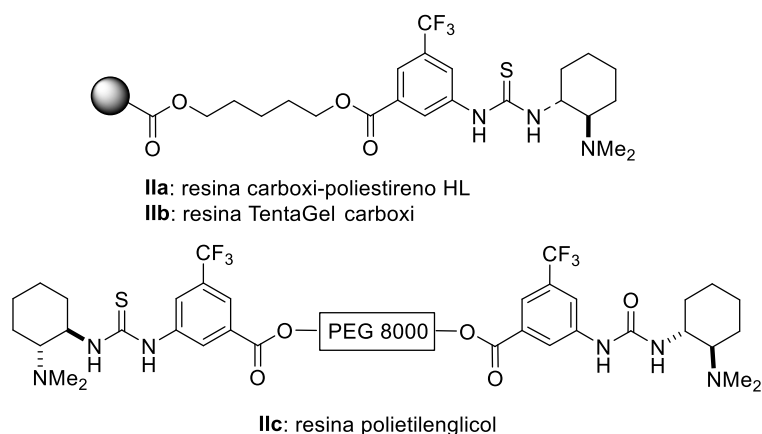


Figura 3. Tioureas quirales inmovilizadas en diferentes resinas.

La estrategia de anclaje diseñada utiliza una función éster para anclar la tiourea a diferentes soportes poliméricos. Al principio, utilizan resinas de poliestireno entrecruzado funcionalizadas con un grupo carboxilo como soporte y pentano-1,5-diol como espaciador (**IIa-b**). No obstante, ambos catalizadores muestran menor actividad

⁸ H. Miyabe, S. Tuchida, M. Yamauchi, Y. Takemoto. *Synthesis* **2006**, 3295.

que la de sus análogos homogéneos, por lo que deciden preparar una tiourea soportada soluble sobre polietilenglicol (PEG) (**IIc**) con la que consiguen buenas enantioselectividades pero baja velocidad de reacción. Este catalizador puede ser reciclado dos veces sin disminución del rendimiento y de la enantioselectividad.

Desde entonces han aparecido algunos otros ejemplos de tioureas quirales (**III**) y tioureas bifuncionales quirales soportadas sobre resinas de poliestireno (PS) (**IV**, **V**, **VII-IX**) y otros polímeros orgánicos diferentemente funcionalizados (**VI**) (Figura 4).

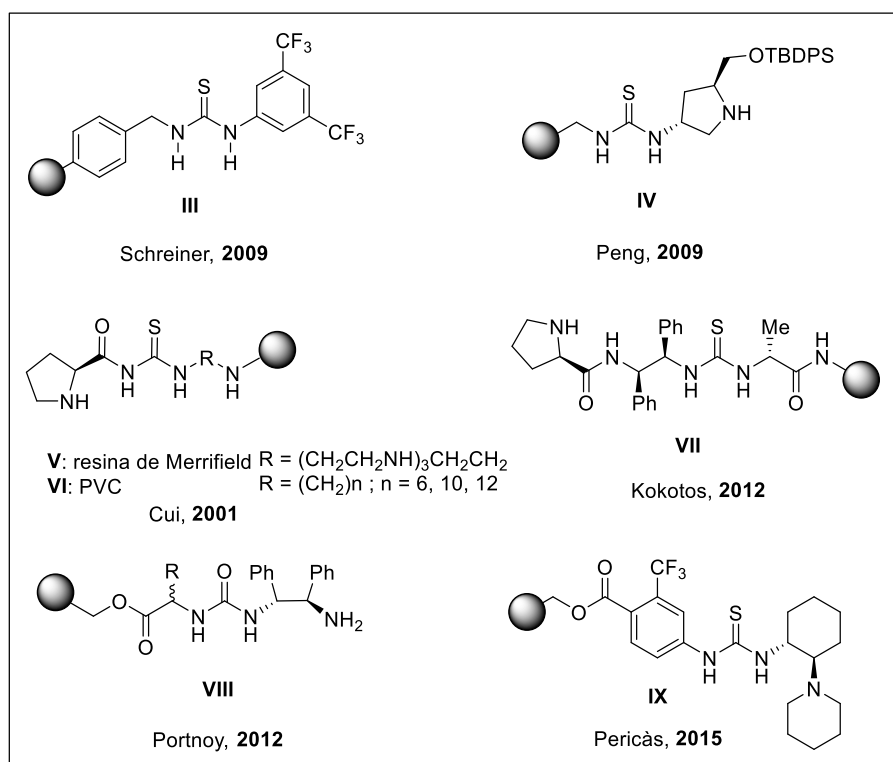


Figura 4. Tioureas soportadas en polímeros orgánicos funcionalizados.

Schneider⁹ y col. preparan tioureas soportadas sobre poliestireno (**III**), mediante reacción de resinas de aminometil poliestireno con isotiocianato de 3,5-bis-(trifluorometil)fenilo, y las utilizan en la tetrahidropirano y 2-metoxipropeno protección de alcoholes y fenoles. El catalizador polimérico se separa mediante filtración y lavado con CH₂Cl₂ y puede ser reutilizado varias veces sin pérdida de actividad.

El grupo de Peng¹⁰ ha sintetizado una pirrolidino-tiourea insoluble y no hinchable, soportada sobre una resina de aminometil poliestireno mesoporoso (**IV**), que

⁹ M. Kotke, P. R. Schreiner. *Synthesis* **2009**, 779.

¹⁰ Y. Chuan, G. Chen, Y. Peng. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3054.

combina las ventajas de los organocatalizadores derivados de la *L*-prolina con las de los organocatalizadores que actúan mediante enlaces de hidrógeno, y que utiliza en la adición de Michael de ciclohexanona a nitroestireno en agua. Cui ha preparado también pirrolidino-tioureas derivadas de la *L*-prolina soportadas, bien sobre una resina de Merrifield (**V**)¹¹ o bien sobre cloruro de polivinilo (PVC) (**VI**),¹² y las ha utilizado con éxito en reacciones aldólicas asimétricas en agua. Kokotos¹³ ha descrito una prolinamido-tiourea (**VII**), parecida a un tripéptido, que contiene (*S*)-prolina, (*1S,2S*)-difeniletildiamina y (*S*)-fenilglicina y soportada sobre diferentes resinas poliméricas (JandaJel, PS o ChemMatrix) que presentan baja actividad catalítica en reacciones aldólicas enantioselectivas.

Portnoy ha sintetizado un catalizador bifuncional urea-amina primaria (**VIII**), basado en la (*1R,2R*)-1,2-difeniletildiamina, soportado sobre poliestireno y con un estereocentro adicional en posición remota mediante la utilización de un *L*-amino ácido como espaciador.¹⁴ Este centro quiral adicional mejora la actividad catalítica y la estereoselectividad en la adición asimétrica de cetonas y aldehídos a nitroolefinas.

Más recientemente, en 2015 Pericàs¹⁵ preparó una tiourea bifuncional soportada, derivada de la (*1R,2R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, sobre una resina de Merrifield (**IX**) en 5 etapas a partir de ácido 4-amino-2-(trifluorometil)benzoico, evitando la utilización de *linkers* o espaciadores, que ha utilizado en reacciones de α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres.

En nuestro grupo de investigación sintetizaron hace años una familia de tioureas bifuncionales quirales, a partir de Boc- α -amino ácidos en cuatro etapas,¹⁶ que se han utilizado con éxito como catalizadores en distintos procesos enantioselectivos, siendo la más eficiente la amino-tiourea **X** derivada de la *L*-valina (Esquema 3).

¹¹ J. Li, G. Yang, Y. Qin, X. Yang, Y. Cui. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 613

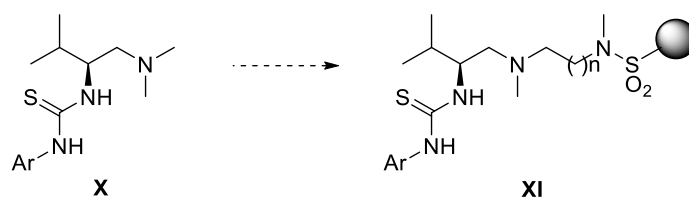
¹² J. Li, G. Yang, Y. Cui. *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, *121*, 1506.

¹³ S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5613.

¹⁴ L. Tuchman-Shukron, S.J. Miller, M. Portnoy. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2290.

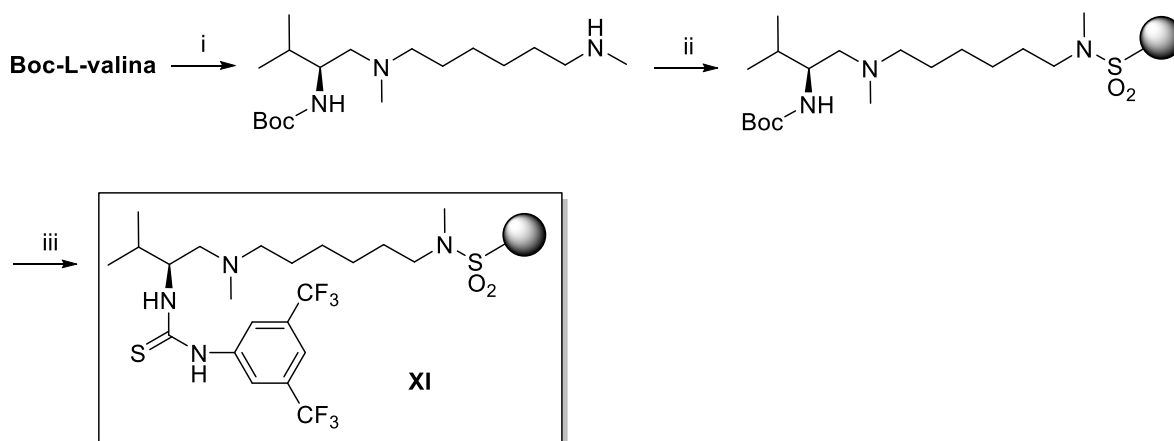
¹⁵ P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Escricha, M. A. Pericàs. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3122.

¹⁶ R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.



Esquema 3. Tiourea bifuncional derivada de la Boc-*L*-valina soportada sobre una resina de poliestireno clorosulfonado.

En el año 2016 llevaron a cabo la inmovilización de esta tiourea sobre una resina comercial de poliestireno clorosulfonado, utilizando como *linkers* 1,2- y 1,6-diaminas comerciales o sintetizadas a partir de Boc-glicina y ácido 6-(*N*-Boc-amino)hexanoico (Esquema 4). Las tioureas preparadas resultaron ser excelentes organocatalizadores reciclables en reacciones aza-Henry¹⁷ y nitro-Michael¹⁸ enantioselectivas en condiciones netas, proporcionando los correspondientes aductos con enantioselectividades similares a las conseguidas con su análoga homogénea. La actividad y enantioselectividad de los catalizadores sintetizados depende de la longitud de la cadena que une la tiourea quiral al polímero, siendo la tiourea **XI**, derivada de la 1,6-hexanodiamina, la más eficiente de todas las sintetizadas.

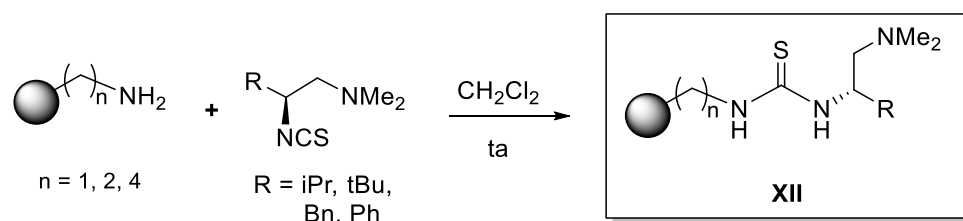


Esquema 4. *Reactivos y condiciones:* (i) 1. ClCO_2Et , NMM, CH_2Cl_2 , $-5\text{ }^\circ\text{C}$. 2. $\text{MeNH}(\text{CH}_2)_6\text{NHMe}$, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a ta. 3. LAH, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1h. (ii) $\text{PS-SO}_2\text{Cl}$, CH_2Cl_2 , Et_3N , ta, 4d. (iii) 1. TFA, CH_2Cl_2 , ta, 24h. 2. 3,5-(CF_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{NCS}$ (3 equiv), CH_2Cl_2 , ta, 24h.

¹⁷ R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado. *Green Chem.*, **2015**, *17*, 2217.

¹⁸ J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 6728.

Posteriormente, han preparado otra serie de tioureas bifuncionales soportadas (**XII**) mediante reacción directa de resinas de aminoalquil poliestireno comerciales con isotiocianatos derivados de diferentes diaminas quirales y utilizado respectivamente en reacciones aza-Henry enantioselectivas (Esquema 5).¹⁹ A diferencia de otras estrategias de inmovilización que a menudo requieren de la selección cuidadosa de un *linker*, en este caso el catalizador quiral se injerta directamente sobre el soporte sólido, de modo que el grupo bencilamino (fenetilamino y homólogos) forma parte de la estructura del catalizador.



Esquema 5. Formación de la tiourea soportada **XII** por reacción de un isotiocianato derivado de un α -amino ácido con una resina de aminoalquil poliestireno.

Adicionalmente, se han sintetizado las primeras tioureas soportadas biodegradables (**XIIIa-b**),²⁰ procedentes de una fuente natural abundante como el quitosán, que se han empleado como excelentes organocatalizadores en reacciones aza-Henry enantioselectivas (Figura 5). En una aproximación diferente, también se han soportado tioureas quirales bifuncionales sobre fullereno (**XIVa-c**) capaces de funcionar en reacciones nitro-Michael enantioselectivas con muy baja carga de catalizador.²¹ En este caso, aprovechando las especiales características de solubilidad de los derivados del fullereno, la reacción puede realizarse en fase heterogénea u homogénea en un disolvente adecuado y recuperar el catalizador por filtración después de un proceso de precipitación por cambio de disolvente.

¹⁹ J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5057.

²⁰ J. M. Andrés, F. González, A. Maestro, R. Pedrosa, M. Valle. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3658.

²¹ J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.

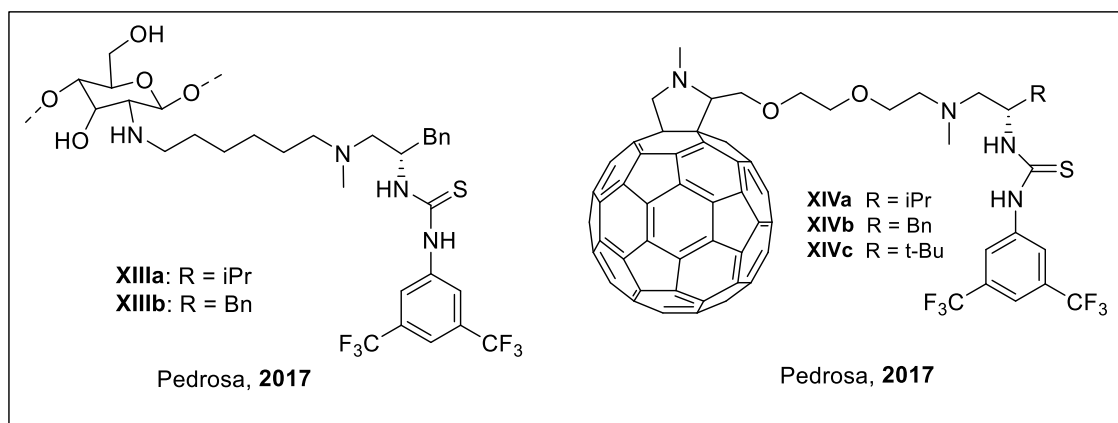


Figura 5. Otros ejemplos de tioureas bifuncionales heterogéneas.

También se encuentran en la literatura ejemplos de catalizadores bifuncionales inmovilizados sobre nanopartículas de sílica mesoporosa (**XV**)²² o sobre nanopartículas magnéticas (**XVI**) (Figura 6).²³ Una ventaja de estos últimos catalizadores es que no requieren de una etapa de filtración y que el catalizador puede separarse de la masa de reacción mediante exposición a un imán externo y subsiguiente decantación.

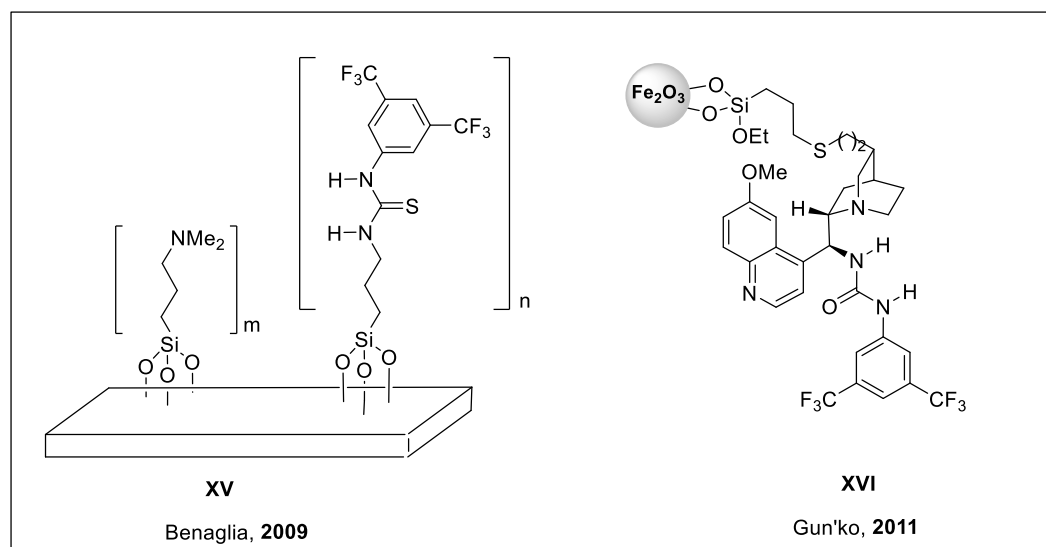


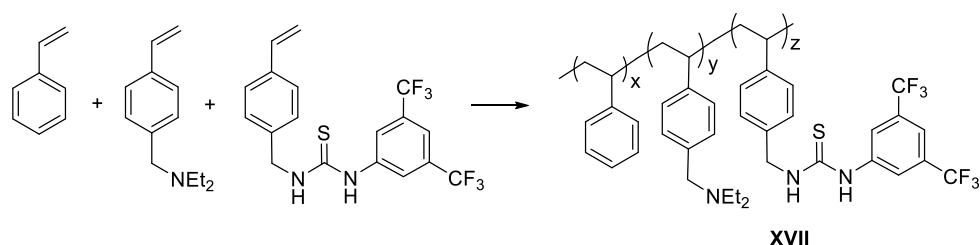
Figura 6. Catalizadores inmovilizados sobre partículas inorgánicas.

²² (a) P. Yu, J. He, C. Guo. *Chem. Commun.* **2008**, 2355. (b) A. Puglisi, R. Annunziata, M. Benaglia, F. Cozzi, A. Gervasini, V. Bertacche, M.C. Sala. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 219.

²³ (a) M. B. Gawande, P. S. Branco, R. S. Varma. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 3371. (b) O. Gleeson, G.-L. Davies, A. Peschiulli, R. Tekoriute, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7929. (c) X. Jiang, H. Zhu, X. Shi, Y. Zhong, Y. Li, R. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 308.

Todos los ejemplos citados hasta ahora se basan en la inmovilización de la urea o tiourea sobre una resina comercial de un polímero funcionalizado. Como hemos comentado anteriormente, otra estrategia alternativa para la preparación de estos catalizadores soportados, mucho menos desarrollada, consiste en la copolimerización de los monómeros funcionalizados adecuados con otros monómeros polimerizables y diferentes agentes de entrecruzamiento.

Toy y colaboradores²⁴ prepararon por vez primera una amino-tiourea aquiral, soluble y lineal (**XVII**), mediante copolimerización de un monómero tiourea y un monómero trialquilamina con estireno (Esquema 6). En el mismo trabajo preparan una versión insoluble de esta tiourea mediante copolimerización por suspensión utilizando como agente de entrecruzamiento 1,4-bis(vinilfenoxi)butano.

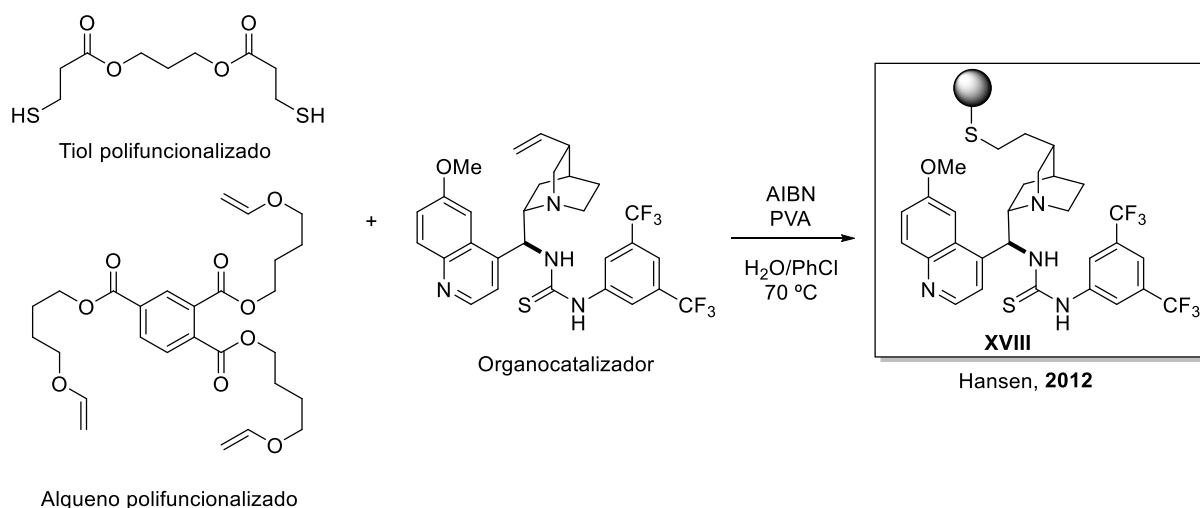


Esquema 6. Preparación de una tiourea aquiral por copolimerización de monómeros tiourea y trialquilamina con estireno.

Hansen²⁵ ha preparado una tiourea bifuncional quiral derivada de la cincona (**XVIII**) mediante copolimerización de un tiol polifuncionalizado, un alqueno polifuncionalizado y el organocatalizador derivado de la cincona que utiliza en reacciones nitro-Michael enantioselectivas (Esquema 7). No obstante, aunque esta tiourea proporciona rendimientos cuantitativos y excelentes enantioselectividades (92% ee) presenta una pobre reciclabilidad que los autores justifican por la baja funcionalización y por la presencia de grupos tiol libres en el polímero.

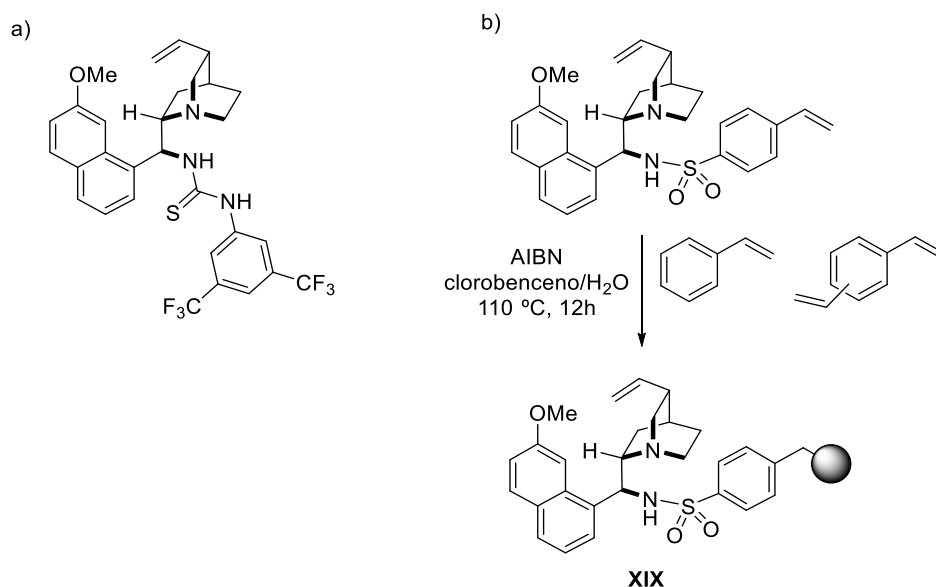
²⁴ J. Lu, P.H. Toy. *Synlett* **2011**, 2985.

²⁵ K. A. Fredriksen, T. E. Kristensen, T. Hansen. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1126.



Esquema 7. Preparación de tiourea bifuncional heterogénea por copolimerización.

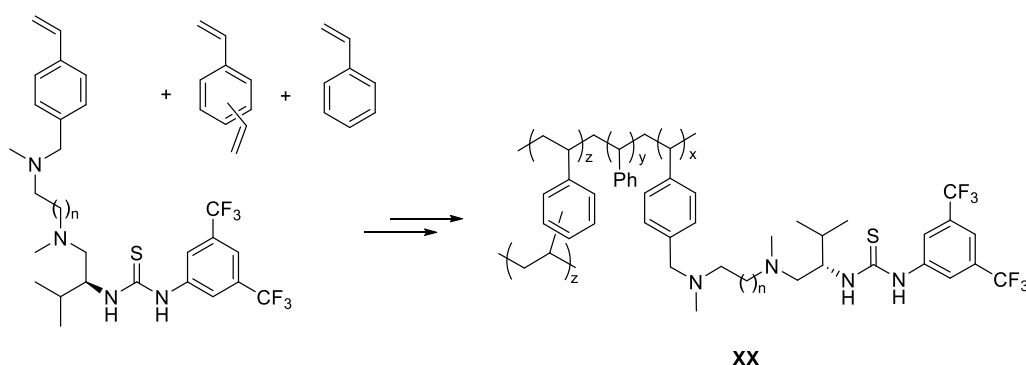
En un trabajo anterior, Song y colaboradores²⁶ habían preparado la misma tiourea bifuncional derivada de la cincona descrita por Hansen (Esquema 8a) que observan descomponerse en las condiciones habituales de polimerización radicalaria (110 °C en clorobenceno). Por ello, deciden preparar un análogo polimérico de sulfonamida **XIX**, térmicamente más estable (Esquema 8b).



Esquema 8. Formación de una sulfonamida soportada por copolimerización.

²⁶ (a) S. H. Youk, S. H. Oh, H. S. Rho, J. E. Lee, J. W. Lee, C. E. Song. *Chem. Comm.* **2009**, 2220. (b) H. Y. Bae, C. E. Song. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2014**, 35, 1590.

Nuestro grupo de investigación, ha preparado también otra familia de tioureas bifuncionales quirales soportadas (**XX**), derivadas de la *L*-valina, mediante copolimerización de monómeros estiril amino-tiourea con estireno y divinilbenceno (Esquema 9).²⁷ Estos organocatalizadores se han utilizado también con éxito como catalizadores reciclables en reacciones aza-Henry y nitro-Michael enantioselectivas, en ausencia de disolvente.



Esquema 9. Catalizador soportado mediante copolimerización de monómeros amino-tiourea con estireno y divinilbenceno.

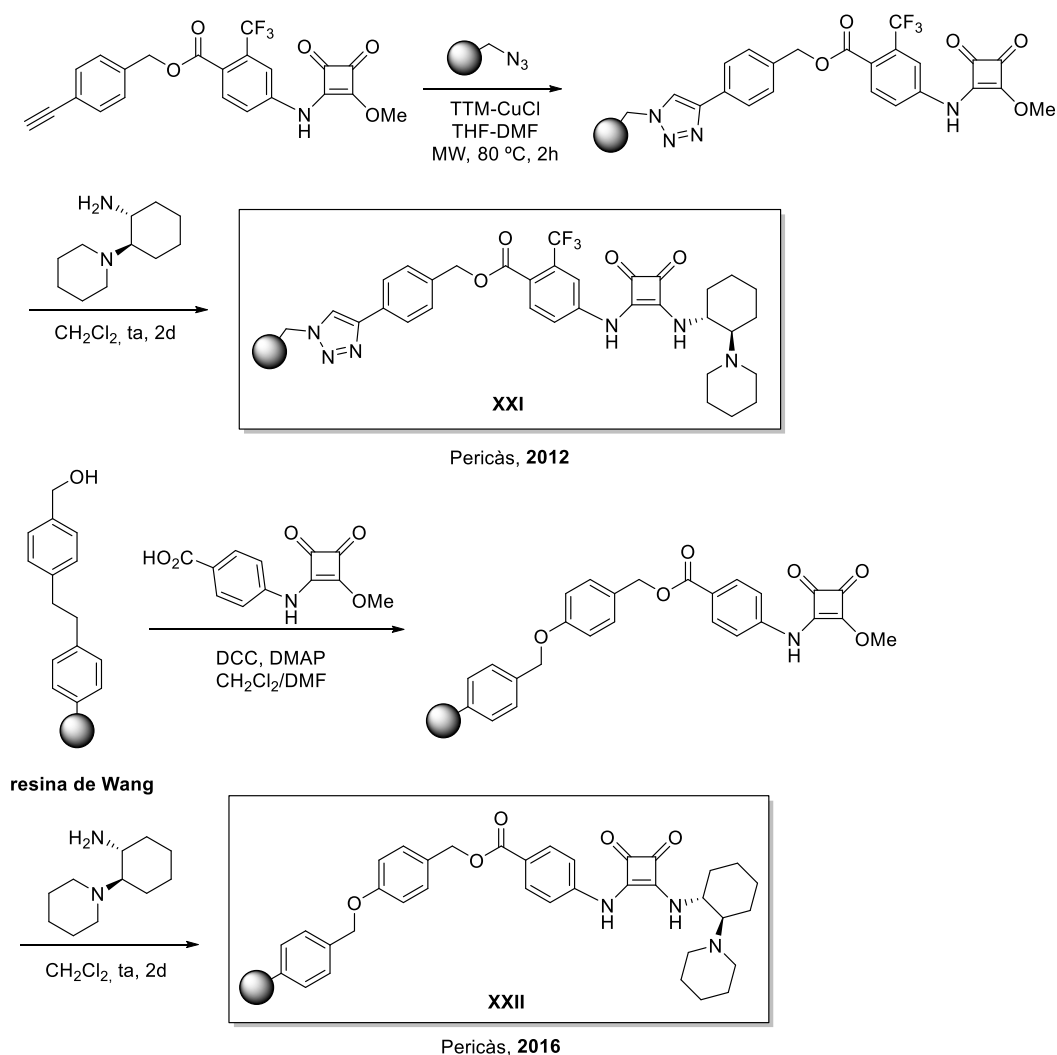
2.2. Catalizadores insolubles derivados de escuaramidas.

Pericàs fue el primero que sintetizó una escuaramida bifuncional, derivada de la (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)ciclohexanamina (**XXI**), soportada sobre una resina de azidometil poliestireno a través de una cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (Esquema 10), y utilizada con éxito en reacciones de adición asimétrica de Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos con cargas de sólo el 2 mol%.²⁸ La unión a través del 1,2,3-triazol proporciona la escuaramida soportada con excelente estabilidad catalítica, pudiendo ser reciclada hasta 10 veces sin pérdida significativa de enantioselectividad e incluso adaptada a procesos en flujo continuo. Años más tarde prepara otra escuaramida soportada (**XXII**) para la síntesis enantioselectiva en flujo continuo de piranonaftoquinonas.²⁹ La estrategia sintética que emplea consiste en la inmovilización de una semiescuaramida sobre una resina de Wang que contiene un resto de bis-fenilmetileno éter, y en el desplazamiento nucleofílico sucesivo con la (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)ciclohexanamina enantiopura.

²⁷ J.M. Andrés, N. de la Cruz, M. Valle, R. Pedrosa. *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 86.

²⁸ P. Kasaplar, P. Riente, C. Hartmann, M. A. Pericàs. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2905.

²⁹ L. Osorio-Planes, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4686.



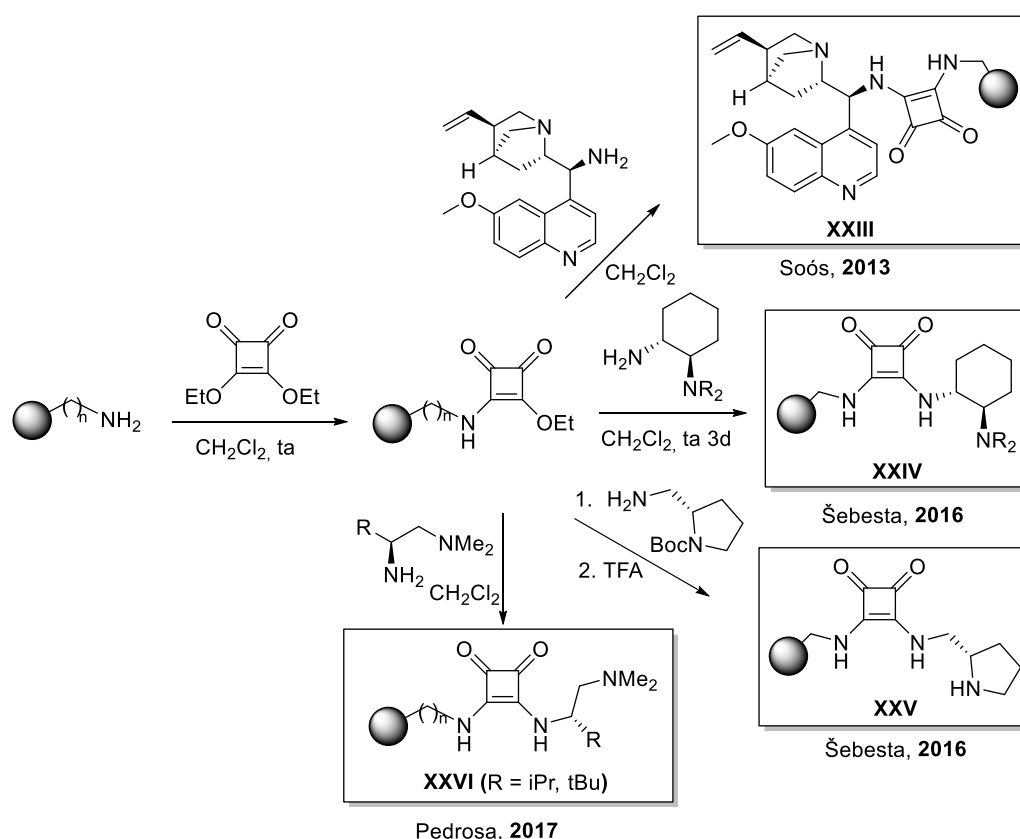
Esquema 10. Primer ejemplo de escuaramida bifuncional soportada sobre una resina de azidometil poliestireno.

Soós³⁰ y Sebesta³¹ han preparado, respectivamente, una escuaramida bifuncional derivada de la quinina (**XXIII**), y escuaramidas bifuncionales derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina (**XXIV**) y de la *L*-prolina (**XXV**), mediante reacción de una resina de aminometil poliestireno con escuarato de dietilo y posterior tratamiento de la resina funcionalizada obtenida con la correspondiente diamina (Esquema 11). No es necesaria la introducción de ningún *linker* en estas escuaramidas soportadas para conseguir elevadas enantio- y diastereoselectividades en las reacciones de Michael estudiadas. La escuaramida de Soós presenta una buena reciclabilidad y se ha podido utilizar en procesos de flujo continuo. No ocurre lo mismo con las sintetizadas por

³⁰ G. Kardos, T. Soós. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4490.

³¹ E. Veverková, S. Bilka, R. Baran, R. Šebesta. *Synthesis* **2016**, 48, 1474.

Sebesta, que aunque proporcionan aductos de Michael con elevadas enantioselectividades, su rendimiento químico sufre un deterioro a lo largo de los diferentes ciclos. Siguiendo esta estrategia simple, eficiente y barata, nuestro grupo ha sintetizado recientemente una serie de escuaramidas bifuncionales soportadas,³² derivadas de diaminas quirales sintetizadas a partir de α -amino ácidos, sobre diferentes resinas de aminoalquil poliestireno (**XXVI**), que se han utilizado con éxito en reacciones nitro-Michael y en la síntesis de 4*H*-cromenos y espirocromanos enantioenriquecidos, pudiendo ser reutilizadas hasta en 6 ciclos consecutivos.



Esquema 11. Escuaramidas soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno.

Por otra parte, Liu ha inmovilizado una escuaramida quiral (**XXVII**),³³ derivada de la cincona, mediante el injerto de 3-mercaptopropiltrimetoxilsilano sobre una sílice híbrida orgánica-inorgánica basada en imidazolío, seguido del anclaje de un organocatalizador de escuaramida mediante una reacción de *click tiol-eno* (TEC). El catalizador heterogéneo obtenido (Figura 7) presenta una extraordinaria actividad catalítica y enantioselectividad en reacciones nitro-Michael en una disolución saturada

³² J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8444.

³³ X. Xu, T. Cheng, X. Liu, R. Jin, G. Liu. *ACS Catal.* **2014**, 4, 2137.

de cloruro sódico que se atribuye al efecto sinérgico del confinamiento espacial de la escuaramida y a la función de transferencia de fase del imidazolio. Esta escuaramida ha sido recuperada y reutilizada hasta 8 veces consecutivas sin disminución significativa de su actividad catalítica.

Este mismo año 2017 Zlotin y col.³⁴ han publicado un trabajo en el que sintetizan una escuaramida/amina terciaria (XXVIII) soportada sobre un líquido iónico que utilizan como catalizador reciclable en reacciones nitro-Michael en agua (Figura 7).

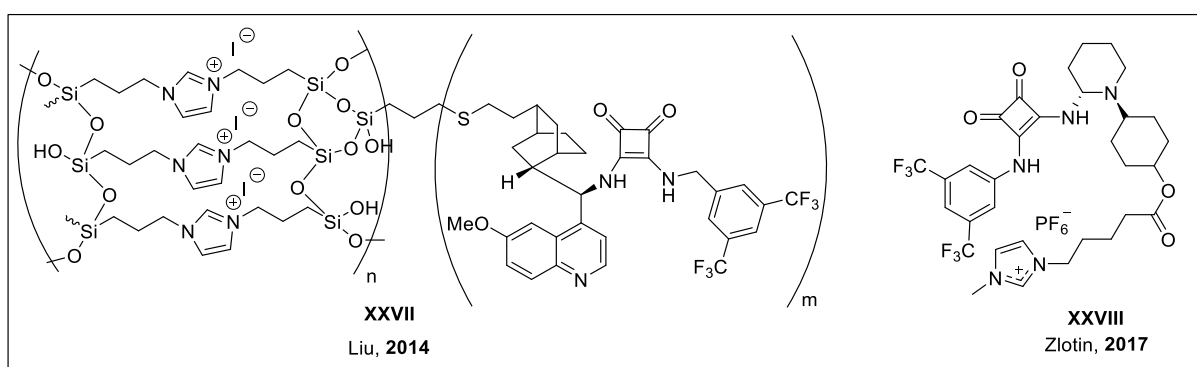


Figura 7. Escuaramidas inmovilizadas en un soporte de sílice híbrida orgánica-inorgánica (XXVII) y sobre un líquido iónico (XXVIII).

No existen en la literatura ejemplos de síntesis *bottom-up* de escuaramidas bifuncionales soportadas mediante copolimerización de monómeros adecuadamente funcionalizados con estireno y divinilbenceno, siendo esta estrategia una alternativa al soporte de estos organocatalizadores sobre polímeros preformados.

3. Síntesis de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales.

En este apartado describimos la preparación de una serie de estilil amino-tioureas y amino-escuaramidas quirales, derivadas de 1,2-diaminas diferentemente sustituidas sintetizadas a partir de α -amino ácidos y de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, con el objetivo de evaluar su actividad catalítica en diferentes procesos enantioselectivos y abordar posteriormente la inmovilización de las más eficientes mediante copolimerización radicalaria con estireno y divinilbenceno.

³⁴ R. S. Tukhvatshin, A. S. Kucherenko, Y. V. Nelyubina, S. G. Zlotin. *ACS Catal.* **2017**, 7, 2981.

La estructura de los monómeros a sintetizar se ha diseñado de acuerdo con las siguientes premisas: (i) El monómero debe incorporar una unidad estructural de tiourea o escuaramida bifuncional. (ii) El sitio de polimerización debe estar situado suficientemente lejos de los centros activos del catalizador (protones ácidos de la tiourea o escuaramida y de la amina terciaria básica) para reducir al mínimo los posibles cambios perjudiciales en la preferencia conformacional del intermedio reactivo-catalizador. (iii) La introducción de un espaciador lineal de mayor o menor longitud o de un anillo aromático diversamente sustituido, que de mayor rigidez al sistema, entre el resto estirilo y el organocatalizador bifuncional permitirá estudiar su influencia en la actividad y en la selectividad del catalizador soportado. (iv) La morfología del polímero quiral sintetizado debe ser de tal manera que no produzca ninguna limitación en la transferencia de masa, con libre acceso a todos sus centros activos.

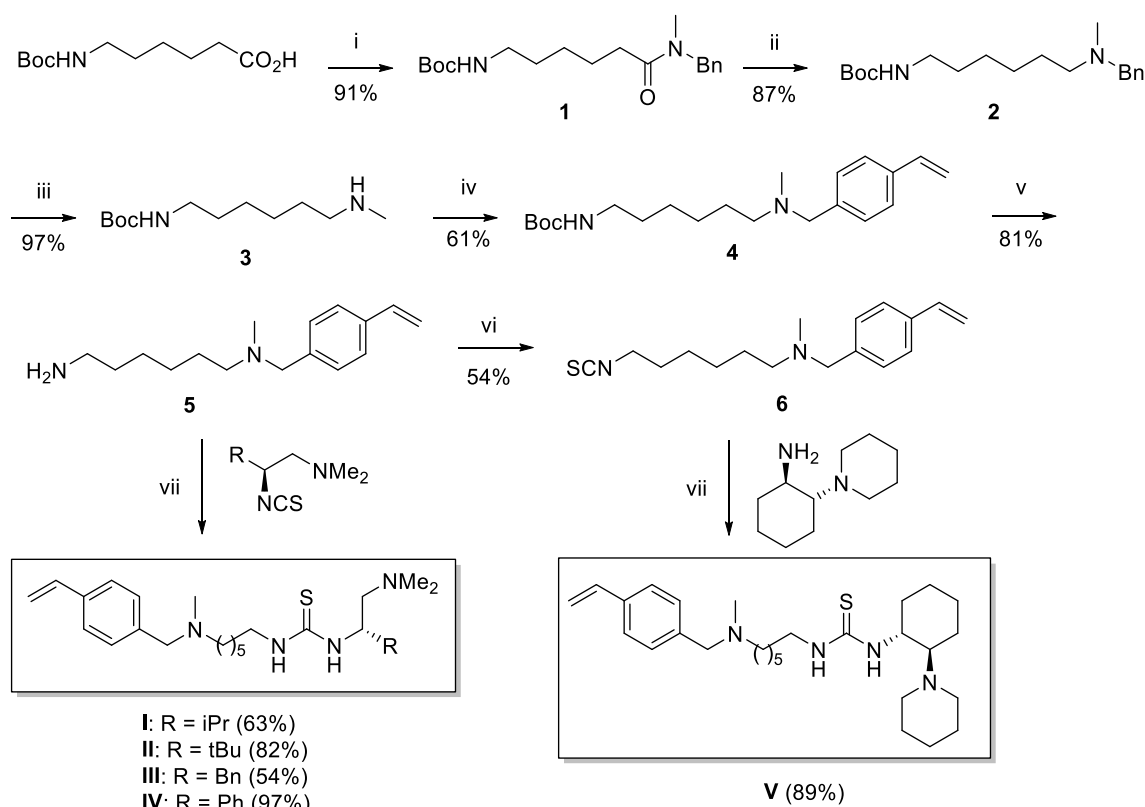
3.1. Síntesis de alquiltioureas bifuncionales quirales monoméricas derivadas de N^1 -metil- N^1 -(4-vinilbencil)hexan-1,6-diamina y de 5-(4-vinilbenciloxi)pentan-1-amina.

La síntesis de las tioureas bifuncionales **I-IV**, derivadas de α -amino ácidos, se ha realizado mediante reacción de la N^1 -metil- N^1 -(4-vinilbencil)hexan-1,6-diamina (**5**) con isotiocianatos quirales,¹⁹ preparados a su vez a partir de 1,2-diaminas sintetizadas a partir de Boc-L-amino ácidos comerciales (Boc-L-valina, Boc-L-*terc*-leucina, Boc-L-fenilglicina y Boc-L-fenilalanina) (Esquema 1). La diamina **5**, no comercial y cuya síntesis no se encontraba descrita en la literatura, se preparó fácilmente a escala multigramo a partir del ácido Boc-6-aminohexanoico, en cinco etapas y con un rendimiento global cercano al 40%.

La reacción del ácido Boc-6-aminohexanoico³⁵ con cloroformiato de etilo en presencia de *N*-metilmorfolina (NMM), seguida de adición de la *N*-bencilmetilamina proporciona la Boc-amida **1** con un rendimiento del 91%. La reducción quimioselectiva del grupo amida en presencia del grupo Boc se consiguió de manera eficiente mediante tratamiento con hidruro de litio y aluminio en éter dietílico a 0 °C, obteniendo la Boc-diamina **2**. Su debencilación mediante hidrogenólisis en presencia de Pd-C, seguida de *N*-alquilación de la amina secundaria resultante con cloruro de 4-vinilbencilo (1.2

³⁵ P. Singh, G. Lamanna, C. Mnard-Moyon, F. M. Toma, E. Magnano, F. Bondino, M. Prato, S. Verma, A. Bianco. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9893.

equiv) en acetonitrilo y en presencia de K_2CO_3 (1.2 equiv), proporciona la Boc-diamina **4** con aceptable rendimiento. Finalmente, la eliminación del grupo Boc mediante acidólisis del carbamato con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente, transcurre con un buen rendimiento químico (81%).



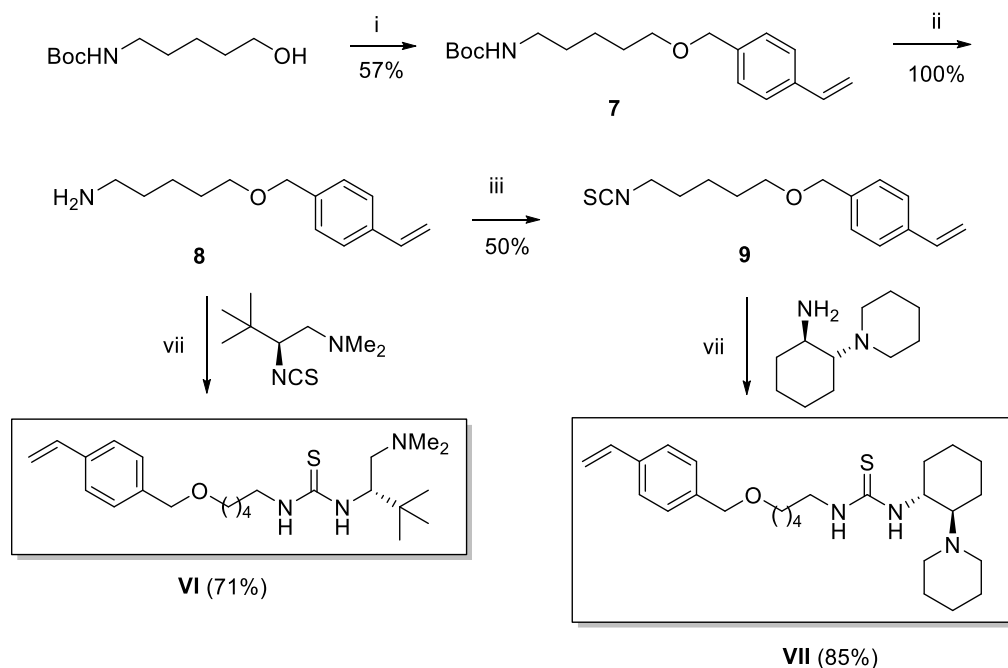
Esquema 1. Reactivos y condiciones: (i) 1. NMM, $ClCO_2Et$, THF, $-15\text{ }^\circ C$. 2. $MeNH_Bn$. (ii) LAH, THF, $0\text{ }^\circ C$. (iii) H_2 , Pd-C al 10%, MeOH. (iv) $4-CH_2=CHC_6H_4CH_2Cl$, K_2CO_3 , CH_3CN . (v) TFA, CH_2Cl_2 . (vi) 1. CS_2 , NEt_3 , EtOH, ta a $0\text{ }^\circ C$. 2. Boc_2O , DMAP (3 mol %), EtOH, 12h. (vii) DCM, $0^\circ C$ a ta, 12h.

De manera alternativa, la síntesis de la tiourea bifuncional **V**, derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, se ha realizado en dos etapas: (i) conversión de la diamina **5** en el correspondiente isotiocianato **6**, mediante reacción con sulfuro de carbono y trietilamina y posterior tratamiento con dicarbonato de di-*terc*-butilo (Boc_2O) en etanol en presencia de cantidades catalíticas de DMAP, según el método descrito por Boas,³⁶ y (ii) reacción final de éste con la (1*R*,2*R*)-2-(1-piperidinil)ciclohexanamina³⁷ en diclorometano a temperatura ambiente.

³⁶ H. Munch, J. S. Hansen, M. Pittelkow, J. B. Christensen, U. Boas. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3117.

³⁷ Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 153.

A continuación, abordamos la preparación de las tioureas bifuncionales quirales **VI** y **VII**, derivadas de la 5-((4-vinilbencil)oxi)pentan-1-amina (**8**) y cuya síntesis puede realizarse a partir del Boc-5-aminopentanol en dos etapas: O-alkilación con cloruro de 4-vinilbencilo y NaH en DMF,³⁸ seguida de eliminación del grupo Boc con TFA en diclorometano (Esquema 2). El rendimiento moderado de la primera etapa se debe a la formación del correspondiente subproducto de N,O-dialquilación, que se aísla por cromatografía *flash* en menor porcentaje de masa (ver Experimental).



Esquema 2. *Condiciones y reactivos:* (i) 4-CH₂=CHC₆H₄CH₂Cl, NaH (60% suspensión), DMF, N₂, de 0 °C a ta, 10h. (ii) TFA, DCM. (iii) 1. CS₂, NEt₃, EtOH, ta a 0 °C. 2. Boc₂O, DMAP (3 mol %), EtOH, 12h. (iii) DCM, 0 °C a ta, 12h.

La reacción de la amina **8** con el amino isotiocianato derivado de la *L-terc*-leucina proporciona la tiourea **VI** con buen rendimiento químico. De nuevo, la síntesis de la tiourea **VII**, derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, se ha realizado mediante transformación de la amina **8** en el isotiocianato **9** seguida de reacción de éste con la (1*R*,2*R*)-2-(1-piperidinil)ciclohexanamina.

³⁸ Siguiendo el procedimiento descrito para la formación de un compuesto O-bencilado análogo. S. Kawamura, Y. Unno, A. Asai, M. Arisawa, S. Shuto. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2726.

3.2. Síntesis de ariltiureas bifuncionales quirales monoméricas derivadas de 4-(4-vinilbenciloxi)anilina y de 2-(4-vinilbenciloxi)anilina.

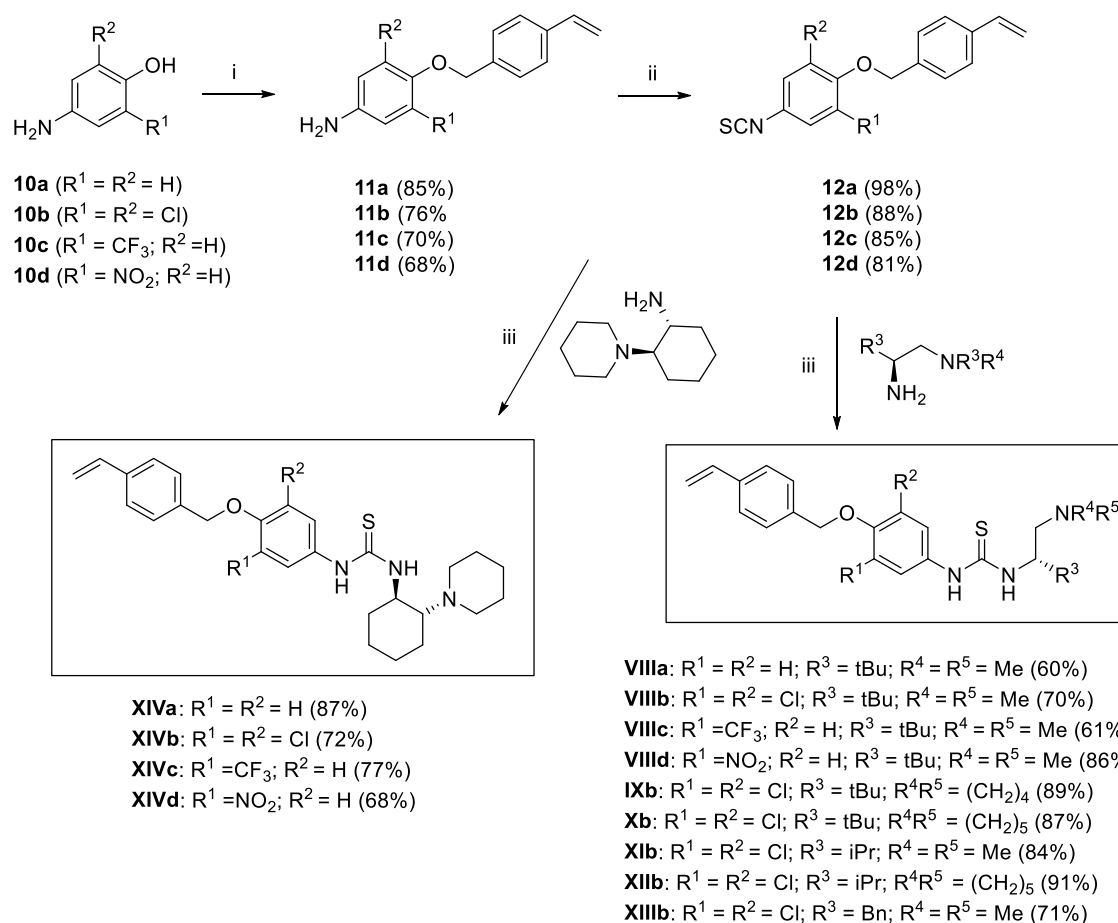
En este apartado describimos la preparación de una nueva familia de tiureas bifuncionales, preparadas a partir derivados de *p*-aminofenol diversamente sustituidos (**10a-d**) y de 1,2-diaminas derivadas de α -amino ácidos y de la (1*R*,2*R*)-2-(1-piperidinil)ciclohexanamina como diaminas quirales (Esquema 3). Se buscó sintetizar tiureas unidas directamente a un anillo aromático en el que pudiéramos introducir sustituyentes electroattractores en *meta* con el fin de aumentar la acidez de los átomos de hidrógeno de la tiourea.

La O-alkilación directa de los derivados de *p*-aminofenol³⁹ (**10a-c**) con cloruro de 4-vinilbencilo y ^tBuOK en DMF a 0 °C conduce a la obtención de 4-(4-vinilbenciloxi)anilinas **11a-c** con buenos rendimientos químicos.⁴⁰ Este protocolo no funciona bien para el caso del 4-amino-2-nitrofenol (**10d**), que en las mismas condiciones de reacción proporciona como producto mayoritario el resultado de la N-alkilación, acompañado de pequeñas cantidades del producto de N,O-dialquilación. Debido a esto, su transformación en **11d** se realizó en tres etapas: N-Boc protección, O-alkilación con cloruro de 4-vinilbencilo y NaH en DMF y eliminación final del grupo Boc.

Dada la baja nucleofilia de algunas de estas arilaminas sustituidas por grupos electroaceptores, su transformación en los correspondientes arilisotiocianatos **12a-d** se realizó por reacción con CCl₂/Et₃N¹⁵ en diclorometano con rendimientos muy elevados. Finalmente, su reacción con cantidades equimolares de las 1,2-diaminas primaria-terciaria derivadas de α -amino ácidos (Boc-L-valina Boc-L-*terc*-leucina y Boc-L-fenilalanina) y diferentemente *N,N*-disustituidas y con la (1*R*,2*R*)-2-(1-piperidinil)ciclohexanamina en diclorometano a temperatura ambiente proporciona las O-estiril amino tiureas **VIIIa-d**, **IXb**, **Xb**, **XIa-b**, **XIIb**, **XIIIb** y **XIVa-d**, también con buenos rendimientos.

³⁹ La síntesis del 4-amino-2-(trifluorometil)fenol, no comercial, se realizó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura (ver Experimental). Y. Wang, T. Yang, From PCT Int. Appl. **2012**, WO 2012100734 A1 20120802.

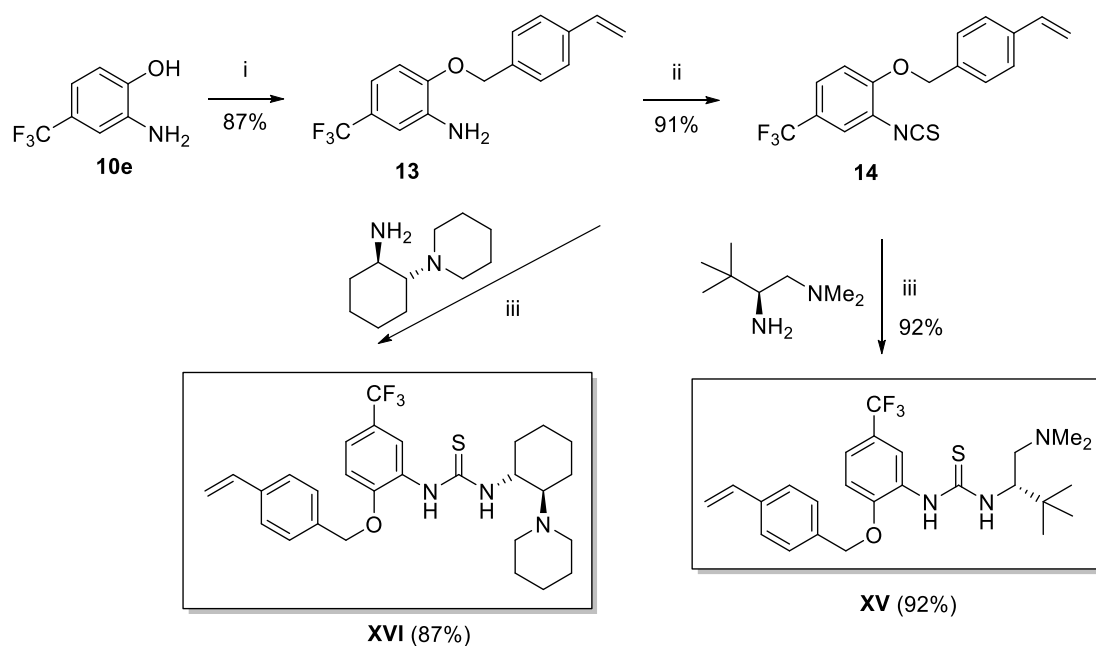
⁴⁰ S. Haftchenary, H. A. Luchman, A. O. Jouk, A. J. Veloso, B. D. G. Page, X. R. Cheng, S.S. Dawson, N. Grinshtein, V. M. Shahani, K. Kerman, D. R. Kaplan, C. Griffin, A. M. Aman, R. Alawar, S. Weiss, P. T. Gunning. *Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 1120.



Esquema 3. *Condiciones y reactivos:* (i) Para **11a-c**: Cloruro de 4-vinilbencilo, $tBuOK$, DMF, 0 °C a ta, 12h. Para **11d**: 1. Boc_2O , THF, 15h, reflujo. 2. Cloruro de 4-vinilbencilo, NaH, DMF, 0 °C a ta, 12h. 3. TFA, DCM (1/4). (ii) $CSCl_2$, Et_3N , DCM, 4h. (iii) DCM, 0 °C a ta, 12h.

Seguidamente, y con el objetivo de estudiar la influencia de la posición relativa de los grupos $-OH$ y $-NH_2$ de los derivados de aminofenol en la actividad catalítica de los organocatalizadores sintetizados, abordamos la preparación de las tioureas **XV** y **XVI**, regioisómeras de **VIIIc** y **XIVc** (Esquema 4) partiendo del 2-amino-4-(trifluorometil)fenol⁴¹ y siguiendo un protocolo análogo al descrito en la preparación de las tioureas derivadas de *p*-aminofenol.

⁴¹ Preparado de acuerdo al procedimiento experimental descrito en literatura para la nitración de derivados del fenol: R. Lok, R. E. Leone, A. J. Williams. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3289.

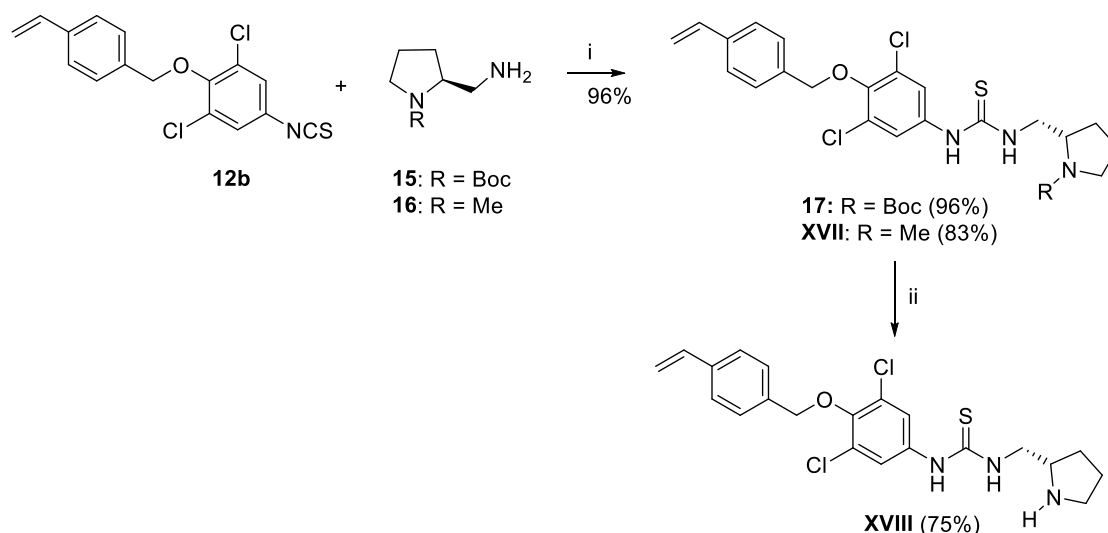


Esquema 4. Condiciones y reactivos: (i) Cloruro de 4-vinilbencilo, t BuOK, DMF, 0 °C a ta, 12h. (ii) CSCl_2 , NEt_3 , DCM, 4h. (iii) DCM, 0 °C a ta, 12h.

Finalmente, realizamos la síntesis de las tioureas bifuncionales **XVII** y **XVIII**, derivadas de la L-prolina, utilizando como productos de partida las diaminas **15** y **16** (Esquema 5). La reacción del arilisotiocianato **12b** con la (*S*)-2-aminometil-1-*N*-Boc-pirrolidina (**15**)⁴² en diclorometano, seguida de eliminación del grupo Boc en condiciones básicas,⁴³ proporciona la tiourea **XVIII**, NH-sustituida, con buen rendimiento químico. La síntesis de la tiourea **XVII**, *N*-metil sustituida, se llevó a cabo mediante reacción directa de la (*S*)-2-aminometil-1-metilpirrolidina **16**, obtenida a partir de **15** mediante reducción con hidruro de litio y aluminio LAH (ver experimental), con el arilisotiocianato **12b**, también con buen rendimiento.

⁴² N. Dahlin, A. Bøgevig, H. Adolfsson. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1101.

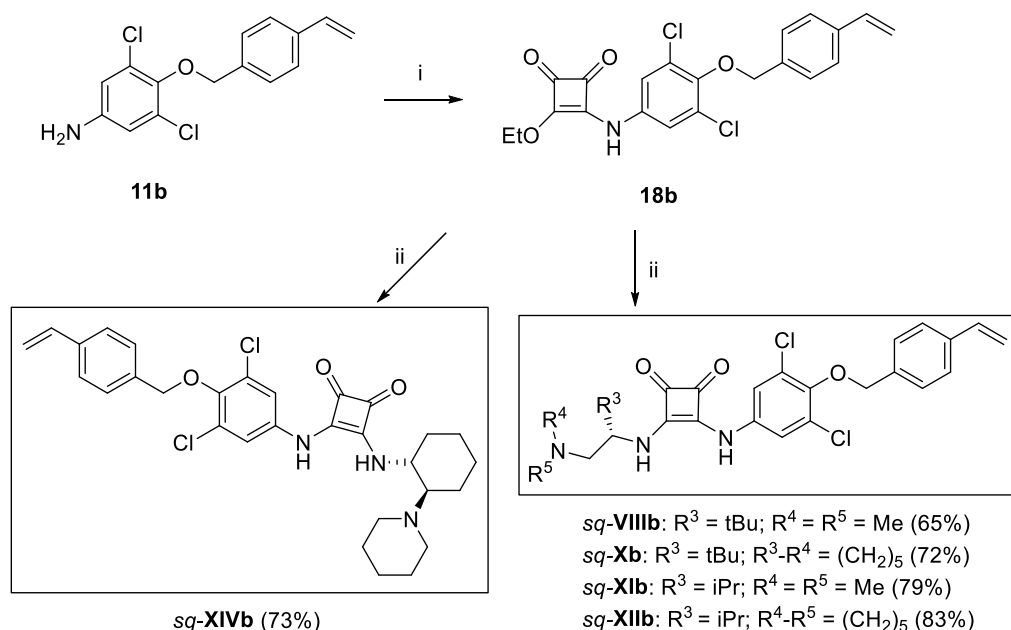
⁴³ De acuerdo al método de desprotección descrito por: H. M. M. Bastiaans, J. L. van der Baan, H. C. J. Ottenheijm. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3880.



Esquema 5. *Condiciones y reactivos:* (i) DCM, 0 °C a ta, 12h. (ii) 2,6-Lutidina, TMSOTf, DCM, 0 °C a ta, 90 min.

3.3. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales monoméricas derivadas de 4-(4-vinilbenciloxi)anilina.

Las escuaramidas bifuncionales, derivadas del 4-amino-2,6-diclorofenol, se preparan con facilidad a través de un protocolo en dos etapas (Esquema 6). La reacción de la 3,5-dicloro-4-(4-vinilbenciloxi)anilina (**11b**) con escuarato de dietilo (1 equiv) en diclorometano a temperatura ambiente proporciona la semiescuaramida **18b**, que se aísla del medio de reacción mediante una simple filtración, no siendo necesaria ninguna purificación adicional. Su reacción posterior con las correspondientes 1,2-diaminas quirales derivadas de la L-valina y de la L-*terc*-leucina y con la (1*R*,2*R*)-2-(1-piperidinil)ciclohexanamina en metanol y a temperatura ambiente, proporciona las correspondientes escuaramidas *sq*-**VIIIb**, *sq*-**Xb**, *sq*-**XIb**, *sq*-**XIIb** y *sq*-**XIVb** con rendimientos de moderados a altos, después de su purificación mediante cromatografía en columna.



Esquema 6. *Reactivos y condiciones:* (i) escuarato de dietilo (1 equiv), DCM, ta, 12h. (ii) 1,2-diamina (1 equiv), MeOH, ta, 72h.

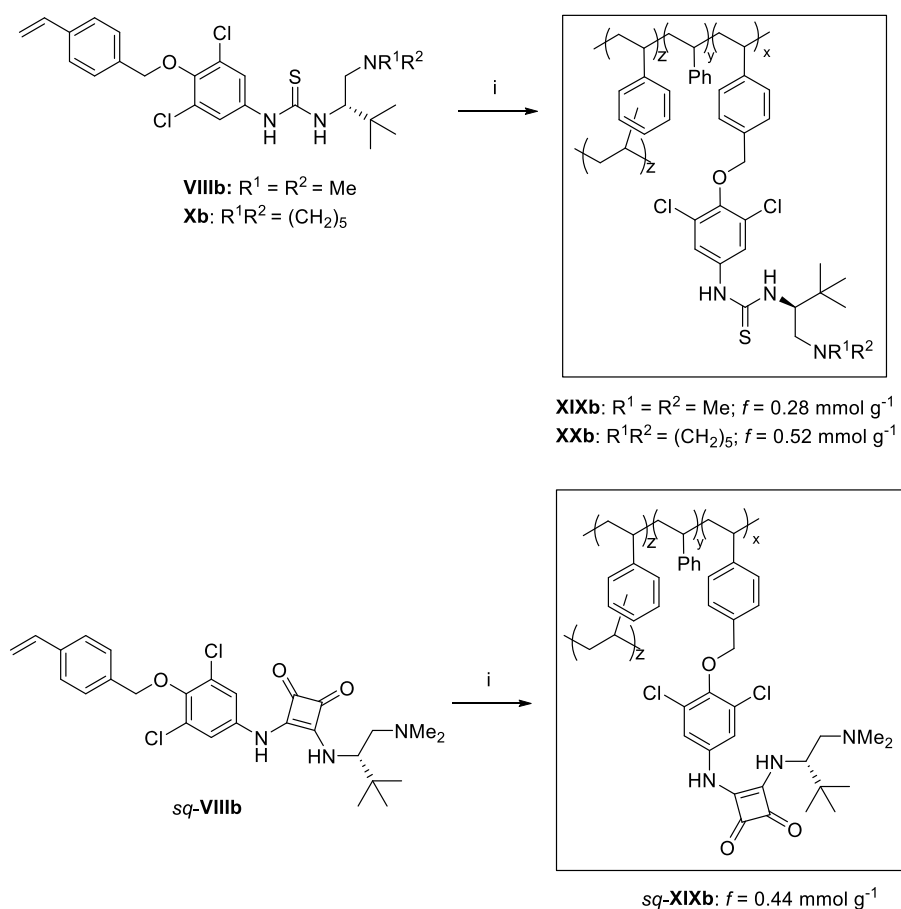
3.4. Síntesis de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales poliméricas *via* copolimerización.

Una vez sintetizados los monómeros amino-tiourea y amino-escuaramida, abordamos el estudio de la copolimerización de los que resultaron más eficientes en los ensayos preliminares realizados con estireno y divinilbenceno, como agente de entrecruzamiento, en presencia de AIBN como iniciador radicalario.

La transformación de la tiourea bifuncional **VIIIb**, derivada de la *L-terc*-leucina, en el catalizador polimérico **XIXb** se realizó aplicando un protocolo de polimerización en suspensión en fase acuosa (clorobenceno-agua) que ya se había utilizado en un trabajo anterior del grupo (Esquema 7).²⁷ La reacción del monómero con estireno y divinilbenceno en una proporción 1:10:0.2, en presencia de AIBN (2 mol%), de goma arábica como tensioactivo y de NaCl a 90 °C durante 24h, proporcionó un polímero quiral que se aisló del medio de reacción mediante filtración, se purificó mediante lavados sucesivos con metanol, agua y metanol y finalmente se secó a vacío.

La síntesis de la tiourea polimérica **XXb** y de la escuaramida polimérica **sq-XIXb**, derivadas de la misma familia de α -amino ácidos, se realizó de manera alternativa utilizando un protocolo de polimerización modificado respecto del descrito

por Puglisi⁴⁴ en presencia de AIBN como iniciador radicalario y una mezcla de tolueno y 1-dodecanol como disolventes porogénicos a 70 °C y manteniendo constante la relación monómero/estireno/divinilbenceno (x/y/z 1:10:0.2). (Esquema 7).

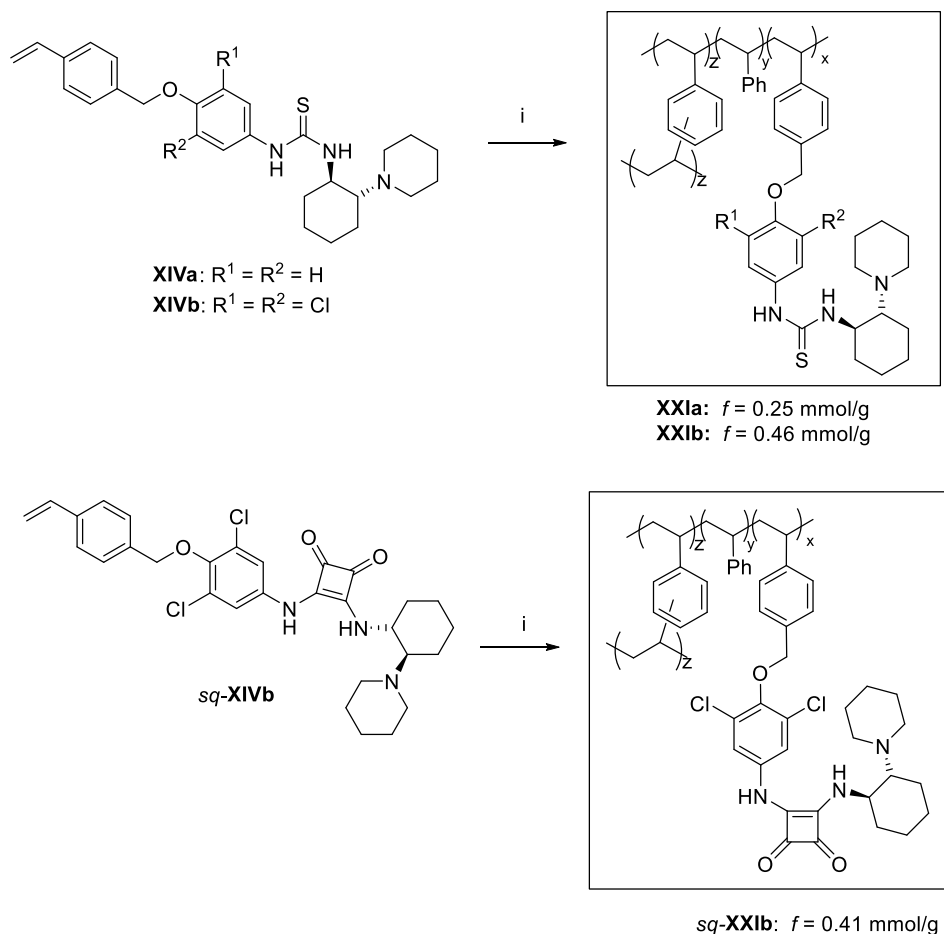


Esquema 7. Reactivos y condiciones. Para **XIXb**: (i) Monómero **VIIIb** (1 equiv), estireno (10 equiv), DVB (0.2 equiv), AIBN (0.4 equiv), clorobenceno- H_2O , goma arábica, NaCl, 90 °C, 24h. Para **XXb** y **sq-XIXb**: (i) Monómero (1 equiv), estireno (10 equiv), DVB (0.2 equiv), AIBN (0.4 equiv), 1-dodecanol (8 equiv), tolueno (15 equiv), 70 °C, 24h.

Los polímeros quirales sintetizados se aislaron del medio de reacción mediante precipitación con metanol, filtración y lavados sucesivos con metanol y finalmente se secaron a vacío. Se caracterizaron mediante espectroscopía de FT-IR y análisis elemental. La funcionalización efectiva f se calculó a partir del contenido de azufre, en el caso de las tioureas, y del contenido de nitrógeno, en el caso de la escuaramida, de los polímeros, determinados ambos mediante análisis elemental (ver Experimental).

⁴⁴ R. Porta, M. Benaglia, F Coccia, A. Puglisi. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 377.

La síntesis de las tioureas poliméricas **XXIa-b** y de la escuaramida polimérica *sq*-**XXIb**, derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, se llevó a cabo también mediante este último protocolo de polimerización⁴⁴ (Esquema 8).

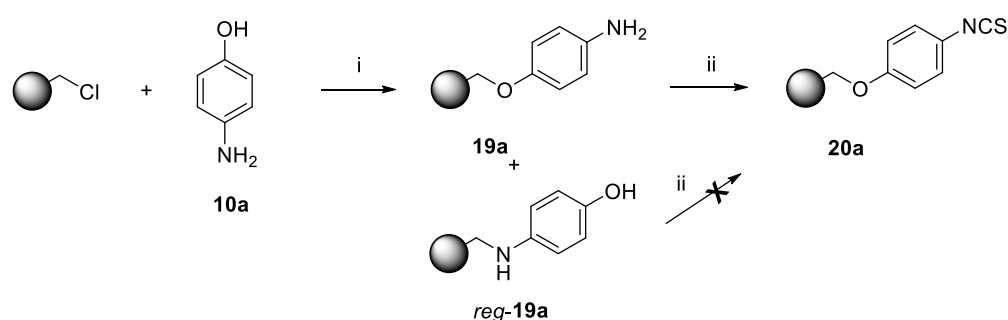


Esquema 8. *Reactivos y condiciones:* (i) Monómero (1 equiv), estireno (10 equiv), DVB (0.2 equiv), AIBN (0.4 equiv), 1-dodecanol (8 equiv), tolueno (15 equiv), 70 °C, 24h.

3.5. Síntesis de tioureas bifuncionales inmovilizadas sobre una resina de Merrifield.

Inicialmente, como reacción modelo estudiamos el anclaje del *p*-aminofenol sobre una resina de clorometilpoliestireno o resina de Merrifield comercial ($f = 1.8 \text{ mmol/g}$). Esta reacción presenta como problema la competencia entre la O-alkilación y la indeseada N-alkilación. Para ello realizamos ensayos con diferentes bases (CsOH.H₂O, CsCO₃, NaH) en DMF y a diferentes temperaturas utilizando procedimientos experimentales descritos en la literatura.⁴⁵⁻⁴⁸ El curso de la reacción se

puede seguir mediante espectroscopía de IR debido a la desaparición de la banda C-Cl a 1268 cm^{-1} . Los resultados obtenidos se recogen en el Esquema 9 y en la Tabla 1. La reacción de los aminoderivados **19a** obtenidos con tiofosgeno/trietilamina en diclorometano a temperatura ambiente conduce a la obtención del isotiocianato soportado **20a** con buenos rendimientos químicos. Éste se caracterizó mediante espectroscopía de IR observándose una banda a 2048 cm^{-1} característica del grupo (-N=C=S). La funcionalización efectiva (*f*) de los derivados **19a** y **20a** obtenidos en las diferentes condiciones ensayadas se calculó a partir del porcentaje de N y de S respectivamente, determinados mediante análisis elemental cuantitativo (ver Tabla 1).



Esquema 9. *Reactivos y condiciones.* Etapa (i):

A: *p*-aminofenol (2 equiv), CsOH.H₂O (2.13 equiv), DMF, 60 °C, 48h.⁴⁵

B: *p*-aminofenol (2 equiv), CsCO₃ (2.5 equiv), TBAI (2.5 equiv), DMF, 60 °C, 48h.⁴⁶

C: *p*-aminofenol (2.7 equiv), NaH (5.36 equiv), DMF, 40 °C, 4h.⁴⁷

D: *p*-aminofenol (4.9 equiv), NaH (4.9 equiv), DMF, ta, 20h.⁴⁸

Etapa (ii): Et₃N, CSCl₂, DCM, 3h.

Tabla 1. Rendimiento químico y funcionalización efectiva de los aminoderivados **19a** e isotiocianatos **20a** sintetizados.

Entrada	Método	I (Rdto)	<i>f</i> (I) ^a	<i>f</i> / <i>f</i> _{máx}	II (Rdto)	<i>f</i> (II) ^b	<i>f</i> / <i>f</i> _{máx}
1	A	19a (80)	1.48	93	20a (85)	0.79	57%
2	B	19a (96)	1.44	90	20a (76)	0.30	22%
3	C	19a (90)	1.70	100	20a (93)	1.27	96%
4	D	19a (96)	1.73	100	20a (83)	1.32	81%

^aDeterminada a partir del porcentaje de nitrógeno. ^bDeterminada a partir del porcentaje de azufre.

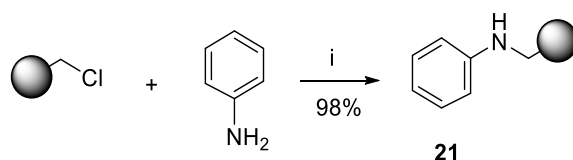
⁴⁵ A. V. Malkov, M. Figlus, P. Kocovský. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3985.

⁴⁶ M. Hurevich, J. Kandasamy, B. M. Ponnappa, M. Collot, D. Kopetzki, D. T. McQuade, P. H. Seeberger. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1794.

⁴⁷ S. Bräse, S. Dahmen, C. Popescu, M. Schroen, F.-J. Wortmann. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5285.

⁴⁸ S. Bräse, S. Dahmen, M. Pfefferkorn. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 710.

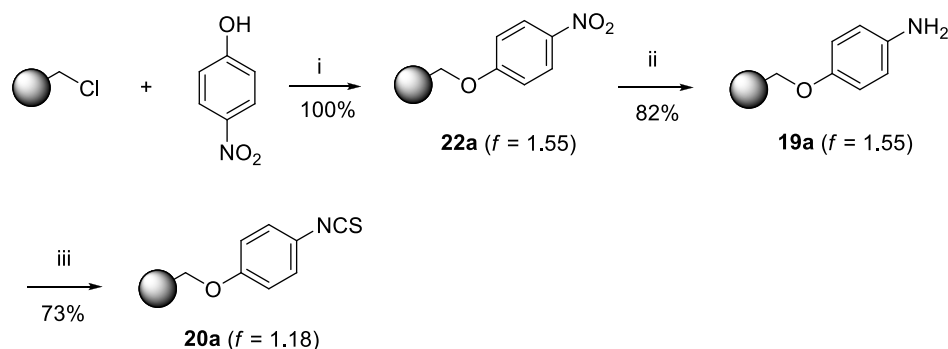
Los mejores resultados obtenidos se corresponden con la utilización de NaH como base en DMF a 40 °C en 4h (Método C) o a temperatura ambiente en 20h (Método D) en la primera etapa. La utilización de CsOH.H₂O o CsCO₃ en DMF a 60 °C (Métodos A y B) proporciona una mezcla de los dos posibles regioisómeros **19a** y *reg-19a*, en la que sólo el primero puede transformarse en el isotiocianato deseado **20a**. Esto se ha confirmado mediante un ensayo paralelo realizado con anilina en lugar de *p*-aminofenol (Esquema 10). La reacción de la resina de Merrifield con anilina (2 equiv) y CsOH.H₂O como base en las condiciones experimentales descritas en el Método A, conducen a la obtención de la anilina anclada (**21**) con una funcionalización efectiva de 0.96 mmol/g ($f/f_{\text{máx}} = 60\%$).



Esquema 10. *Reactivos y condiciones:* (i) Anilina (2 equiv), CsOH.H₂O (2.13 equiv), DMF, 60 °C, 48h.

Con fines comparativos y para evitar los problemas ocasionados con la O- y N-alquilación competitivas del *p*-aminofenol, ensayamos una ruta sintética alternativa en la que preparamos el isotiocianato **20a** utilizando *p*-nitrofenol como producto de partida (Esquema 11). La reacción de la resina de Merrifield con *p*-nitrofenol (2 equiv) y CsCO₃/TBAI en DMF a 60 °C durante 48h conduce a la obtención del nitroareno soportado **22a** como único producto y con rendimiento cuantitativo. La reducción del grupo nitro a amino se llevó a cabo utilizando como reductor SnCl₂ · 2H₂O en DMF a temperatura ambiente según el procedimiento descrito en la literatura.⁴⁹ La transformación final del aminoderivado **19a** en el isotiocianato **20a** se realizó por reacción con CCl₂/Et₃N mediante el procedimiento anteriormente utilizado, obteniendo el producto deseado con una funcionalización ligeramente inferior ($f = 1.18$ mmol/g) a la conseguida mediante los procedimientos C y D.

⁴⁹ J. Rademann, J. Smerdka, G. Jung, P. Grosche, D. Schmid. *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 381.

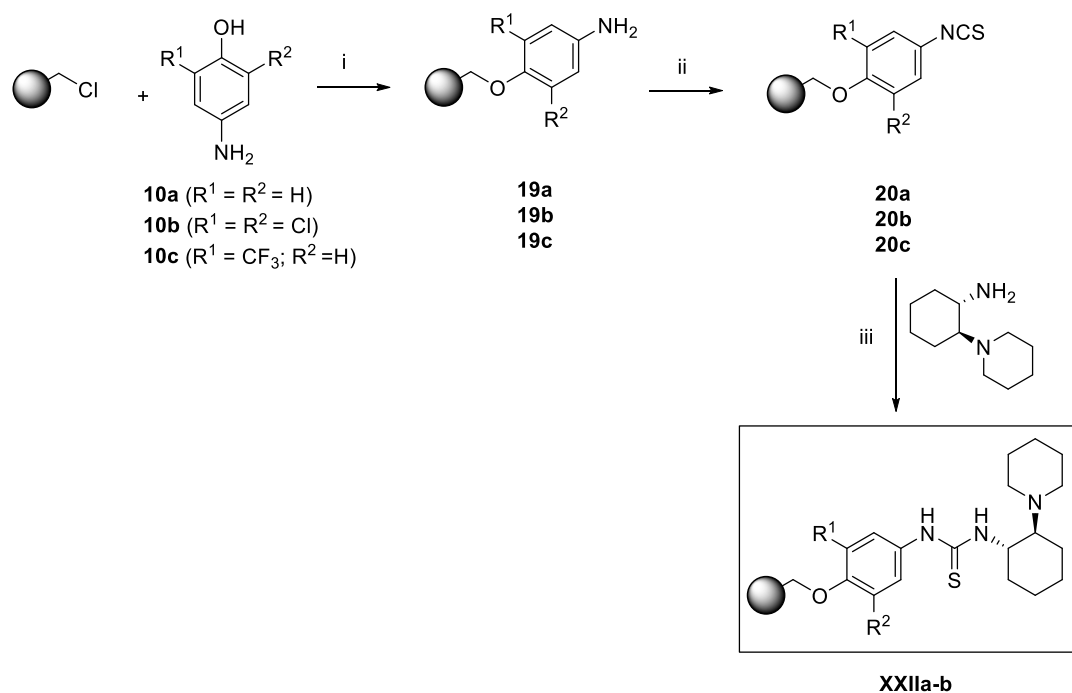


Esquema 11. *Reactivos y condiciones.* (i) *p*-Aminofenol (2 equiv), CsCO₃ (2.5 equiv), TBAI (2.5 equiv), DMF, 60 °C, 48 h. (ii) SnCl₂·2H₂O, DMF, ta, 16h. (iii) Et₃N, CSCI₂, DCM, 3h.

Finalmente abordamos la preparación de diferentes aril isotiocianatos soportados sustituidos por grupos electroaceptores (Cl, CF₃) a partir de *p*-aminofenoles diversamente sustituidos (Esquema 12 y Tabla 2). El anclaje de éstos sobre la resina de Merrifield se realizó utilizando NaH como base en DMF a temperatura ambiente, condiciones establecidas como idóneas en el estudio previo realizado. De este modo obtuvimos los aril isotiocianatos soportados **20b-c** con buenos rendimientos químicos y valores de $f/f_{\text{máx}}$ comprendidos entre el 75-82%, del mismo orden que los obtenidos en la preparación de **20a** (81%). Estos derivados son intermedios sintéticos de gran versatilidad pues pueden reaccionar con una amplia variedad de diaminas primarias/terciarias proporcionando librerías de tioureas bifuncionales soportadas sobre poliestireno.

La reacción de las resinas de aril isotiocianatos **20a-b** con la (1*R*,2*R*)-2-(1-piperidinil)ciclohexanamina en diclorometano a temperatura ambiente, conduce a la obtención de las tioureas poliméricas **XXIIa-b** con buenos rendimientos químicos (Tabla 2).

La diamina en exceso puede recuperarse mediante lavado con diclorometano y reutilizarse en reacciones posteriores. La tioureas bifuncionales poliméricas presentan funcionalizaciones efectivas elevadas (0.86-0.98) y unos valores de $f/f_{\text{máx}}$ entre el 95-100%, lo que indica la transformación total de los grupos isotiocianato en tiourea. Además, en el espectro de IR de las tioureas sintetizadas se observa la desaparición total de la banda característica del grupo isotiocianato.



Esquema 12. *Reactivos y condiciones:* (i) derivado de *p*-aminofenol (4.9 equiv), NaH (4.9 equiv), DMF, ta, 20h. (ii): Et_3N , $CSCl_2$, DCM, 3h. (iii) 1,2-Diamina (2 equiv), DCM, N_2 , 12h, de 0 °C a ta.

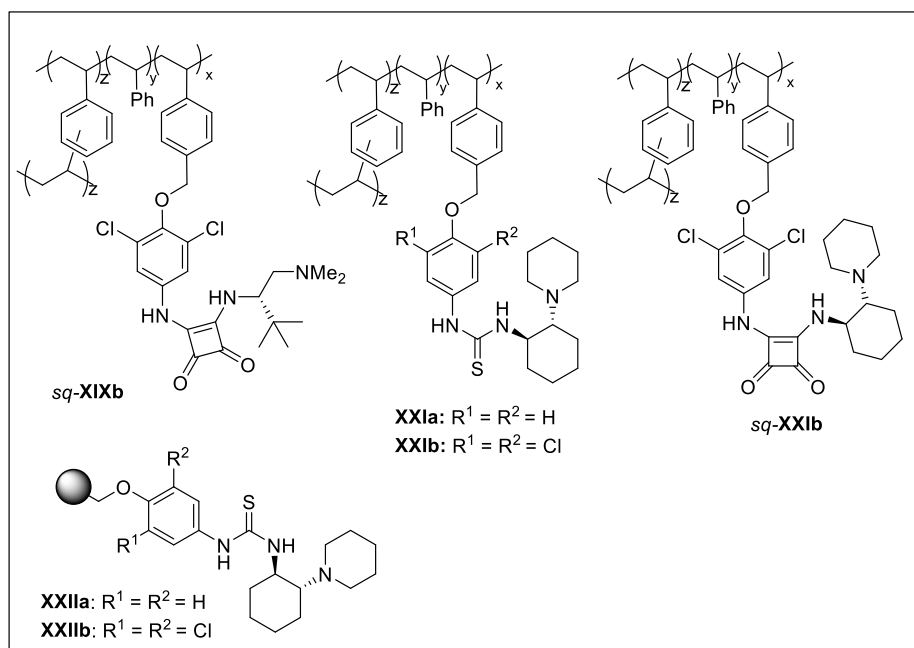
Tabla 2. Rendimientos químicos y funcionalización efectiva de los aminoderivados **19a-c**, isotiocyanatos **20a-c** y tioureas **XXIIa-b** sintetizados.

Compuesto	R^1	R^2	Rdto ^a	f	$f/f_{m\acute{a}x}$
19a	H	H	96	1.73 ^b	100%
19b	Cl	Cl	100	1.68 ^b	100%
19c	H	CF_3	100	1.31 ^b	91%
20a	H	H	83	1.32 ^c	81%
20b	Cl	Cl	100	1.02 ^c	75%
20c	H	CF_3	100	1.01 ^c	82%
XXIIa	H	H	81	0.98 ^c	95%
XXIIb	Cl	Cl	88	0.86 ^c	100%

^aRendimiento aislado. ^bDeterminada a partir del porcentaje de nitrógeno. ^cDeterminada a partir del porcentaje de azufre.

3.6. Estudio del grado de hinchamiento de los catalizadores poliméricos.

Para poder caracterizar el comportamiento de estos polímeros, se han realizado estudios para determinar su grado de hinchamiento en diferentes disolventes, tales como CH_2Cl_2 , $CHCl_3$, tolueno y agua, en las condiciones que se indican en el capítulo 8 (Experimental). Los resultados obtenidos en el estudio realizado figuran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de absorción de disolvente. [$\text{g}_{\text{solv}} \text{g}_{\text{pol}}^{-1}$]^a


Entrada	Polímero quiral	f	Tolueno ^a	CH ₂ Cl ₂ ^a	CHCl ₃ ^a	H ₂ O ^a
1	<i>sq</i> -XIXb	0.44	4.43	7.04	10.04	0.64
2	XXIa	0.25	5.18	7.93	10.63	0.63
3	XXIb	0.46	7.36	13.99	16.66	1.17
4	<i>sq</i> -XXIb	0.41	2.17	5.14	6.94	1.45
5	XXIIa	0.98	2.22	5.50	7.20	1.55
6	XXIIb	0.86	2.16	5.25	7.06	1.53

^aDatos de absorción de disolventes para diferentes polímeros según lo determinado por gravimetría y expresados como gramos de disolvente adsorbido por gramos de polímero seco; absorción de disolvente = (masa hinchada - masa seca) / masa seca.

Como era de esperar para el caso de derivados de poliestireno⁵⁰, se observa para todos los catalizadores poliméricos sintetizados mayor hinchamiento en los disolventes polares no próticos (CH₂Cl₂, CHCl₃) que en agua, mientras que en tolueno conduce a un resultado intermedio. También se observa que las tioureas sintetizadas a partir de la resina de Merrifield (XXIIa-b), que presentan cargas más altas, muestran propiedades de hinchamiento más limitadas que las preparadas mediante copolimerización (XXIa-b) (comparar entradas 2-3 con entradas 5-6). Dado que, en esencia, las propiedades de hinchamiento de las esferas de resina dependen del grado de reticulación, los resultados obtenidos sugieren que las tioureas sintetizadas mediante copolimerización tienen un grado de reticulación inferior que el de las derivadas de resinas de Merrifield.

⁵⁰ I. Sagamanova, C. Rodríguez-Esrich, I. Gábor Molnár, S.Sayalero, R. Gilmour, M A. Pericàs ACS Catal. 2015, 6241.

4. Conclusiones.

1. Se han puesto a punto nuevos métodos de síntesis de estiril amino-tioureas y amino-escuaramidas bifuncionales quirales monoméricas derivadas de N^1 -metil- N^1 -(4-vinilbencil)hexan-1,6-diamina, 5-(4-vinilbenciloxi)pentan-1-amina, 4-(4-vinil-benciloxi)anilina y de 1,2-diaminas derivadas de α -amino ácidos y de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina. Las transformaciones químicas implicadas son sencillas y transcurren en general con elevados rendimientos químicos.
2. La síntesis de las tioureas y escuaramidas bifuncionales poliméricas se ha realizado mediante copolimerización radicalaria de monómeros estiril amino-tiourea o amino-escuaramida con estireno y divinilbenceno, utilizando dos protocolos diferentes: (a) polimerización en suspensión en fase acuosa (clorobenceno-agua) con goma arábiga como tensioactivo; y (b) copolimerización en una mezcla de tolueno y 1-dodecanol como disolventes porogénicos, obteniendo en general con este último protocolo valores de funcionalización efectiva (f) superiores. Los polímeros quirales obtenidos presentan la ventaja de ser sólidos y, por lo tanto fáciles de manejar, y estables, lo que permite su conservación indefinida.
3. La síntesis de tioureas bifuncionales quirales poliméricas se puede llevar a cabo de manera alternativa mediante su inmovilización directa sobre una resina de Merrifield, sin necesidad de la utilización de *linkers* adicionales. El protocolo utilizado transcurre en tres etapas: (i) el anclaje de derivados de *p*-aminofenol diferentemente sustituidos sobre una resina de clorometilpoliestireno con NaH en DMF; (ii) conversión de la anilina soportada en el correspondiente aril isotiocianato y (iii) reacción final con las diaminas primarias/terciarias quirales.
4. Ambos procedimientos de heterogenización (por copolimerización o por anclaje directo a la resina de Merrifield), proporcionan los correspondientes organocatalizadores enlazados covalentemente a un soporte polimérico, facilitando su aislamiento de la masa de reacción -por simple filtración- y su posterior reutilización.

3. Reacción de aza-Henry asimétrica catalítica

CAPÍTULO 3. REACCIÓN DE AZA-HENRY ASIMÉTRICA CATALÍTICA.

1. Revisión bibliográfica.

- 1.1. Tioureas como organocatalizadores.
- 1.2. Escuaramidas como organocatalizadores.
- 1.3. Ácidos de Brønsted como organocatalizadores.
- 1.4. Bases de Brønsted como organocatalizadores.
- 1.5. Catalizadores de transferencia de fase.
- 1.6. Tioureas bifuncionales soportadas como organocatalizadores.

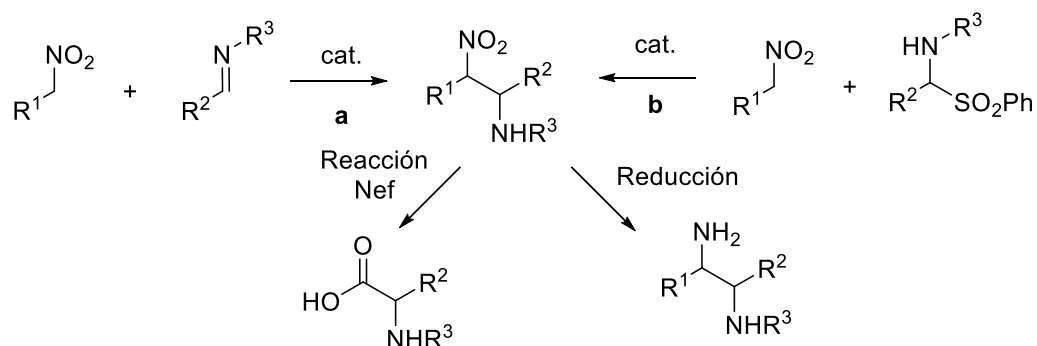
2. Resultados y discusión.

- 2.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos sintetizados.
- 2.2. Evaluación de los catalizadores poliméricos.
- 2.3. Estudio con otras Boc-arilaldiminas.
- 2.4. Estudio con otros nitroderivados.
- 2.5. Reciclado del organocatalizador polimérico.

3. Conclusiones.

1. Revisión bibliográfica.

La reacción aza-Henry (también conocida como nitro-Mannich) o adición nucleofílica de nitroalcanos a iminas para proporcionar derivados de β -nitroaminas, es uno de los procesos más importantes de creación de enlaces carbono-carbono en Síntesis Orgánica. Se puede llevar a cabo de dos maneras diferentes: (a) partiendo de iminas preformadas *N*-protegidas y (b) partiendo de iminas generadas *in situ* a partir de α -amidosulfonas. La diversidad de posibles transformaciones de las β -nitroaminas, tales como la reducción a 1,2-diaminas¹ y la reacción de Nef a derivados de α -amino ácidos² (Esquema 1), proporcionan numerosas aplicaciones a esta reacción.



Esquema 1. Reacción de aza-Henry para la formación de β -nitroaminas, que pueden sufrir transformaciones posteriores.

El elevado potencial sintético de la reacción de aza-Henry contrasta con la escasez de protocolos descritos, tanto para su versión racémica como asimétrica,³ especialmente si se compara con el gran desarrollo experimentado por el resto de procesos de formación de enlaces C-C.

Los primeros ejemplos de reacciones aza-Henry asimétrica catalíticas fueron publicados en 1999 por Shibasaki⁴ que utiliza como catalizador un complejo quiral heterobimetálico de Yb-K-binaftol (**I**) con el que obtiene excesos enantioméricos de

¹ (a) K.-I. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3504. (b) K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5843. (c) C. Tan, X. Liu, L. Wand, J. Wang, X. Feng. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5305. (d) L. Bernardi, B. F. Bonini, G. Dessole, M. Fochi, M. Comes-Franchini, S. Gavioli, A. Ricci. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1418. (d) T. A. Davis, J. N. Johnston. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1076

² (a) C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, S. Laso, R. López. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 117. (b) G. Kumaraswamy, A. Pitchaiah. *Helv. Chim. Acta* **2011**, 94, 1543.

³ Reviews: (a) E. Marqués-López, P. Merino, T. Tejero, R. P. Herrera. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401. (b) A. Noble, J. C. Anderson. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 2887.

⁴ K.-I. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 3504.

hasta el 91% y por Jørgensen⁵ en 2001 utilizando como catalizadores complejos de bisoxazolina-Cu (I) y de bisoxazolina-Cu (II) (II) (Figura 1).

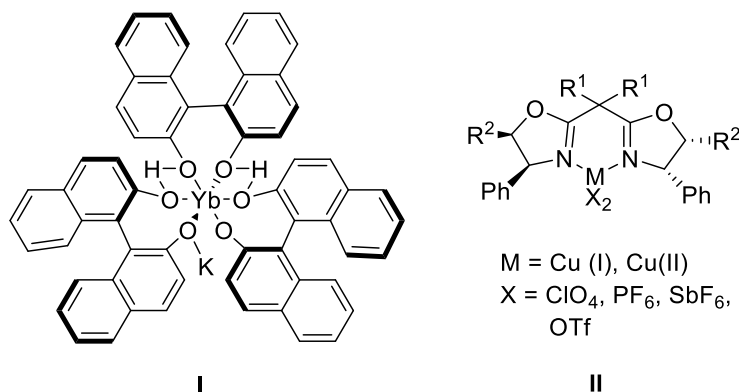


Figura 1. Primeros catalizadores utilizados en las reacciones de aza-Henry.

El desarrollo de sistemas organocatalíticos para la reacción de aza-Henry asimétrica ha sido más reciente y profuso e incluye una amplia variedad de diferentes tioureas y escuaramidas quirales, ácidos de Brønsted y catalizadores de transferencia de fase capaces de catalizar estas reacciones de manera altamente estereoselectiva.

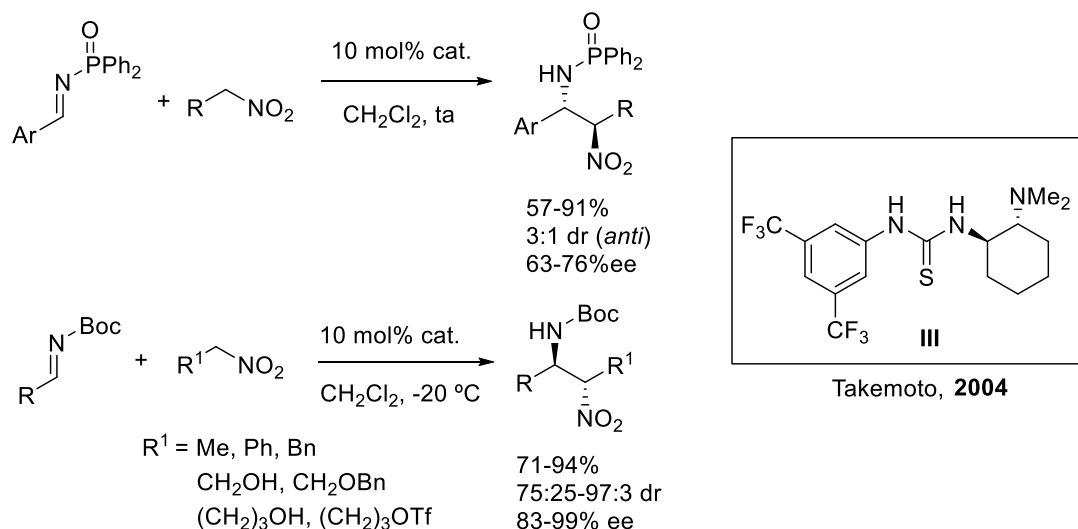
1.1. Tioureas como organocatalizadores.

El primer ejemplo de reacción de aza-Henry enantioselectiva organocatalítica fue descrito en el año 2004 por el grupo de Takemoto que, empleando una dimetilamino-tiourea quiral (III) como catalizador, consigue buenos rendimientos químicos y enantioselectividades moderadas en la reacción de *N*-fosfinoiliminas con nitrometano.⁶ Estudios posteriores en los que utiliza el mismo catalizador y *N*-Boc-ariliminas como sustratos de partida, no sólo se tradujeron en una mejora de los rendimientos y de la enantioselectividad, sino que permitió llevar a cabo la adición de una gran variedad de nitroalcanos dando lugar a β-nitroaminas con una buena relación *anti:sin* (Esquema 2).⁷

⁵ K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5843.

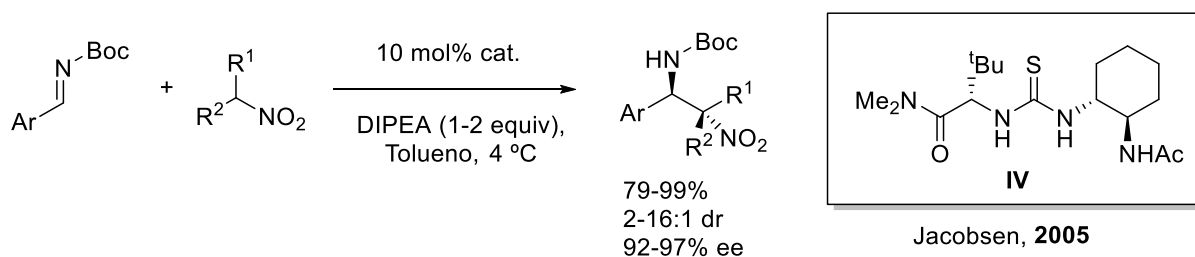
⁶ T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto. *Org. Lett.* **2004**, 6, 625.

⁷ X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto. *Chem.Eur. J.* **2006**, 12, 466.



Esquema 2. Tiourea bifuncional de Takemoto como primer organocatalizador para la reacción de aza-Henry.

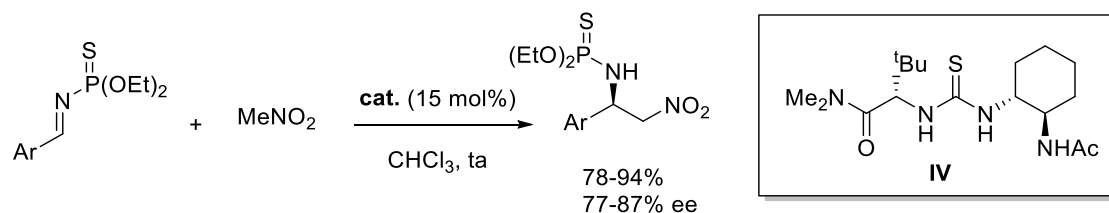
Casi simultáneamente el grupo de Jacobsen empleó también con éxito tioureas quirales (**IV**) que, al carecer de una funcionalidad básica, requieren de cantidades estequiométricas de una base de Brønsted externa (DIPEA)⁸ (Esquema 3). En su trabajo hace reaccionar una serie de Boc-iminas aromáticas con nitroetano obteniendo los correspondientes aductos con excelentes rendimientos y diastereoselectividades de moderadas a buenas. En todos los casos la enantioselectividad obtenida supera el 92%, independientemente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes del anillo aromático.



Esquema 3. Tiourea quiral sin funcionalidad básica como organocatalizador.

⁸ T. P. Yoon, E. N. Jacobsen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466.

En el año 2009 Wang y col. describieron por primera vez el uso de *N*-tiofosforil iminas⁹ en una reacción de nitro-Mannich catalizada por la tiourea de Takemoto, obteniendo las correspondientes β-nitroaminas con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 4). Los autores obtuvieron los aductos (*R*) de configuración contraria a los obtenidos por Takemoto en las reacciones de *N*-fosfinoil iminas catalizadas por la misma tiourea, lo que pone de manifiesto el importante efecto del grupo *N*-protector en el resultado estereoquímico de las reacciones de aza-Henry.



Esquema 4. *N*-tiofosforil iminas en una reacción de aza-Henry organocatalizada.

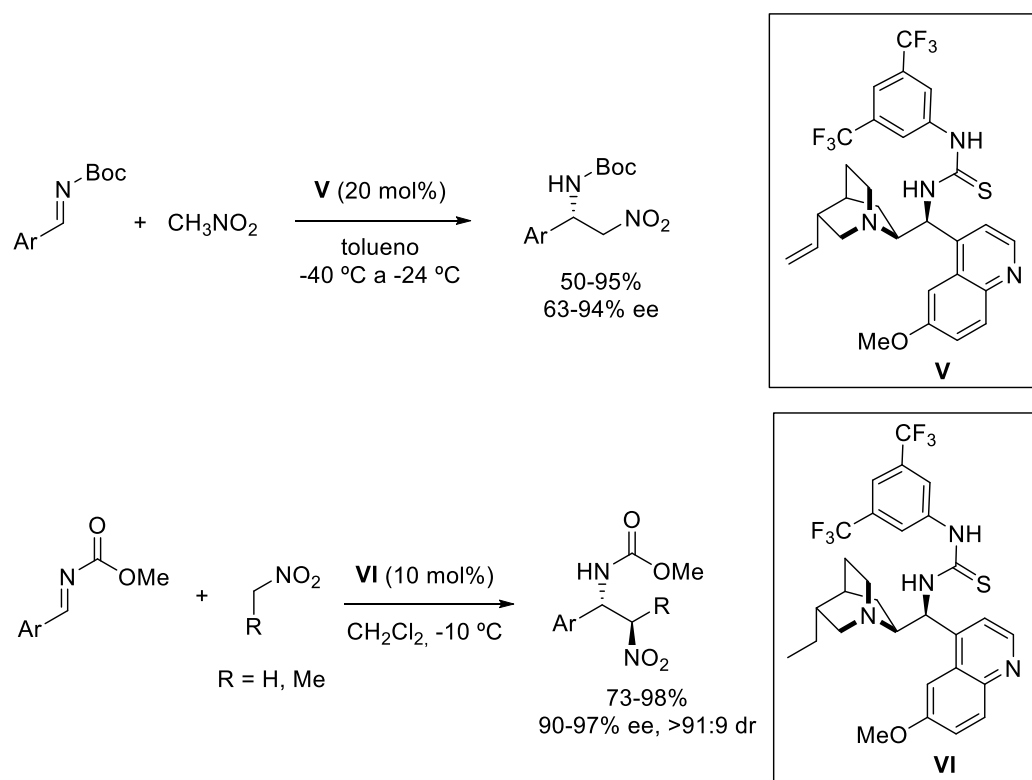
A raíz de estos dos primeros ejemplos surgieron numerosos ejemplos de empleo de tioureas quirales en esta reacción, siendo especialmente destacables las versiones bifuncionales de este tipo de organocatalizadores.

Ricci y colaboradores estudiaron la utilización de una serie de derivados de alcaloides de la Cincona como catalizadores en la reacción aza-Henry asimétrica de *N*-Boc iminas aromáticas con nitrometano, comprobando la necesidad de incluir la función tiourea en la estructura del catalizador para obtener resultados satisfactorios. De todos los organocatalizadores ensayados, los mejores resultados se obtuvieron con la tiourea **V**, derivada de la quinina (Esquema 5).¹⁰ Casi paralelamente, el grupo de Schaus¹¹ demostró cómo variaciones mínimas en la estructura del catalizador podían conducir a una mejora sustancial de los resultados en la misma reacción. Así, la tiourea **VI**, derivada de la hidroquinina, proporciona valores más elevados y homogéneos de enantio- y diastereoselectividad en la reacción de *N*-metilcarbamatos de iminas aromáticas con nitrometano y nitroetano.

⁹ K. Hu, C. Wang, X. Ma, Y. Wang, Z. Zhou, C. Tang. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2178.

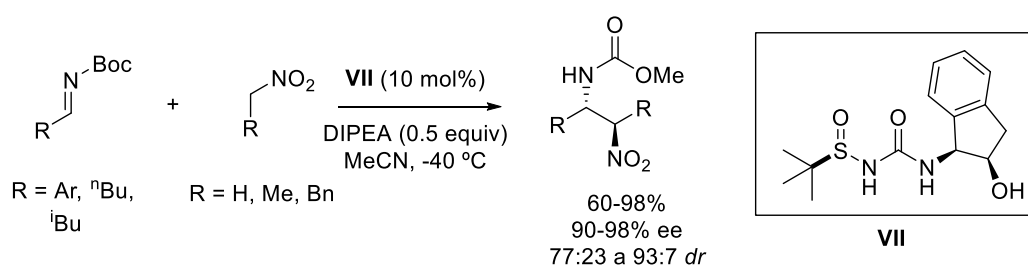
¹⁰ L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, A. Ricci, V. Sgarzani. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 375.

¹¹ C. M. Bode, A. Ting, S. E. Schaus. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11499.



Esquema 5. Tioureas derivadas de Cincona como organocatalizadores.

En el año 2007, el grupo de Ellman¹² incorporó en estructuras de tipo urea (**VII**) un grupo sulfinilo para aportar mayor acidez e incluir quiralidad adicional. De nuevo, en este caso, hubo que adicionar una base de Brønsted (DIPEA) en cantidad subestequiométrica para activar el nucleófilo (Esquema 6). Con este catalizador se pudo extender la reacción a *N*-Boc iminas alifáticas enolizables.



Esquema 6. Urea con grupo sulfinilo como organocatalizador más ácido.

Posteriormente, se han descrito otros ejemplos de tioureas bifuncionales quirales, más o menos sofisticadas, con resultados variables (Figura 2).

¹² M. T. Robak, M. Trincado, J. A. Ellman. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110.

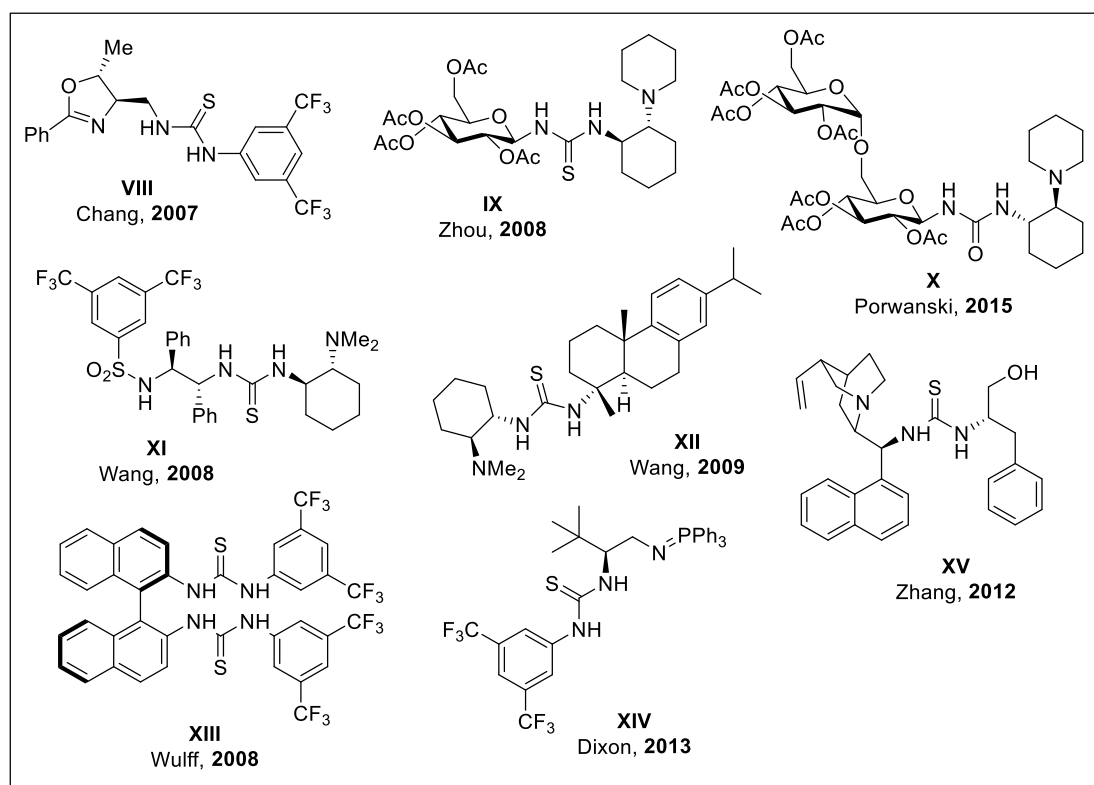


Figura 2. Ejemplos de tioureas bifuncionales quirales.

En este contexto encontramos el derivado de tiourea-oxazolona **VIII** descrito por Chang,¹³ y la tiourea **IX** desarrollada por Zhou¹⁴ o la urea **X** desarrollada por Porwański¹⁵ que incluyen restos glicosídicos quirales, y que no aportan mejoras sustanciales. Sin embargo, la tiourea bifuncional **XI** diseñada por Wang,¹⁶ que incluye un grupo sulfonamido como dador de hidrógeno extra, proporciona en condiciones similares de reacción excelentes diastereo- y enantioselectividades. Este mismo grupo ha desarrollado nuevas tioureas bifuncionales derivadas de la “rosin” (colofonia) (**XII**) y las ha utilizado en la reacción de nitrometano y nitroetano con aril y heteroaril *N*-Boc iminas formadas *in situ* por tratamiento de α -amido sulfonas con K_2CO_3 en un medio bifásico (agua/diclorometano) alcanzando elevadas enantioselectividades.¹⁷ Wulff y colaboradores han empleado una bis-tiourea (**XIII**) en combinación con cantidades subestequiométricas de Et_3N para promover la adición de nitrometano a *N*-Boc iminas aromáticas con rendimientos moderados y enantioselectividades entre moderadas y

¹³ Y.-W. Chang, J.-J. Yang, J.-N. Dang, Y.-X. Xue. *Synlett* **2007**, 2283.

¹⁴ C. Wang, Z. Zhou, C. Tang. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1707.

¹⁵ J. Robak, B. Kryczka, B. Świerczyńska, A. Zawisza, S. Porwański. *Carbohydrate Research* **2015**, *404*, 83.

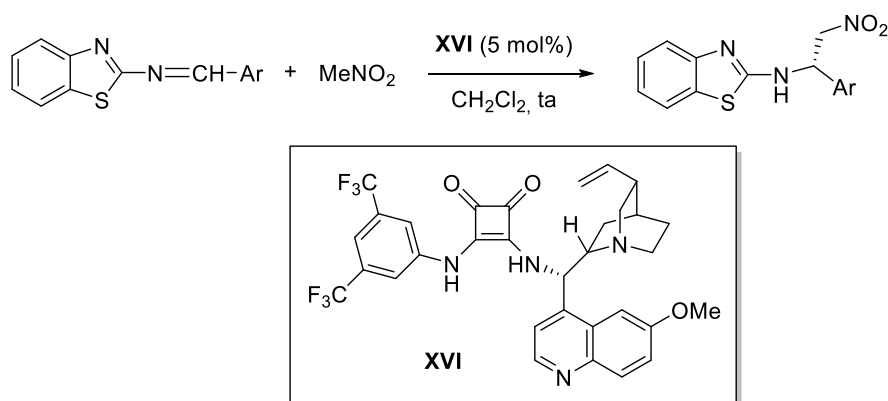
¹⁶ C.-J. Wang, X.-Q. Dong, Z.-H. Zhang, Z.-Y. Xue, H.-L. Teng. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8606.

¹⁷ X. Jiang, Y. Zhang, L. Wu, G. Zhang, X. Liu, H. Zhang, D. Fu, R. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2096.

buenas.¹⁸ En el año 2013, el grupo de Dixon¹⁹ utilizó triariliminofosforano-tioureas (**XIV**) para promover la reacción de aza-Henry de nitrometano con cetiminas, compuestos de menor reactividad que las aldiminas, accediendo a los correspondientes aductos quirales con elevada enantioselectividad, que aumenta después de la recristalización. El grupo de Zhang²⁰ combina en una tiourea bifuncional quiral (**XV**) un alcaloide de la cincona y un amino alcohol sintetizado a partir de un α -amino ácido y la utiliza en la reacción de aza-Henry de iminas con nitrometano y nitroetano, logrando buenas estereoselectividades en ambos casos.

1.2. Escuaramidas como organocatalizadores.

El primer ejemplo de escuaramida bifuncional utilizada como organocatalizador en reacciones aza-Henry, un derivado de quinina (**XVI**), fue publicado por Du²¹ y col. en 2013. Aunque los sustratos con los que trabaja son iminas aromáticas que llevan un resto de benzotiazol, con las que consigue elevados rendimientos y enantioselectividades (hasta > 99% ee), también realiza ensayos con *N*-Boc iminas en las condiciones de reacción optimizadas. No obstante, la enantioselectividad conseguida (31% ee) con estas iminas es muy baja aunque los rendimientos químicos son próximos al 90% (Esquema 7).



Esquema 7. Primer ejemplo de reacción aza-Henry asimétrica catalizada por una escuaramida.

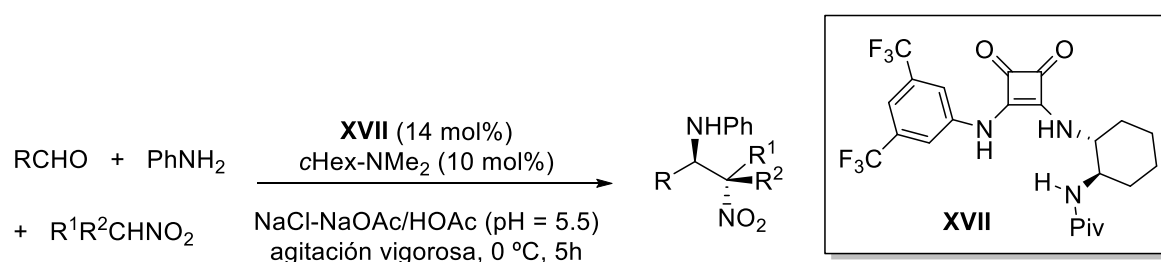
¹⁸ C. Rampalagos, W. Wulff. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785.

¹⁹ M. G. Núñez, A. J. M. Farley, D. J. Dixon. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16348.

²⁰ H. Li, X. Zhang, X. Shi, N. Ji, W. He, S. Zhang, B. Zhang. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2264.

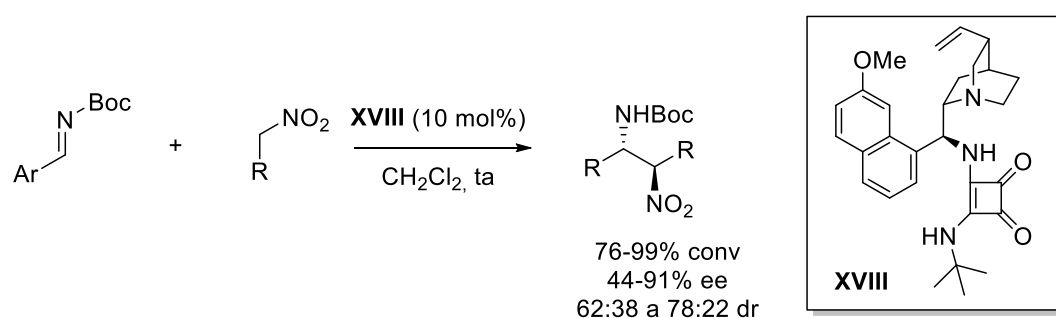
²¹ H. He, W. Yang, D. Du. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1137.

En el mismo año, García Tellado y col.²² describen el primer ejemplo de reacción aza-Henry multicomponente estereoselectiva catalizada por una combinación de una escuaramida quiral (**XVII**) y una base de Lewis (*N,N*-dimetilciclohexilamina) en presencia de agua (Esquema 8). Un gran número de aldehídos aromáticos diversamente sustituidos reaccionan con nitroetano para proporcionar las correspondientes β-nitroaminas con excelentes enantioselectividades y relaciones diastereoméricas que varían entre modestas (4:1) y excelentes (>99.5:0.5). Con aldehídos alifáticos, la eficiencia de la reacción es menor.



Esquema 8. Reacción de aza-Henry multicomponente estereoselectiva catalizada por una escuaramida.

Más recientemente, Tanyeli²³ ha descrito la reacción aza-Henry asimétrica organocatalizada de *N*-Boc iminas con nitroalcanos catalizada por una escuaramida bifuncional derivada de la quinina y con un resto *tert*-butilo (**XVIII**), que transcurre a temperatura ambiente con buenos rendimientos químicos y selectividades (hasta 91% ee con un 10% de catalizador) (Esquema 9).



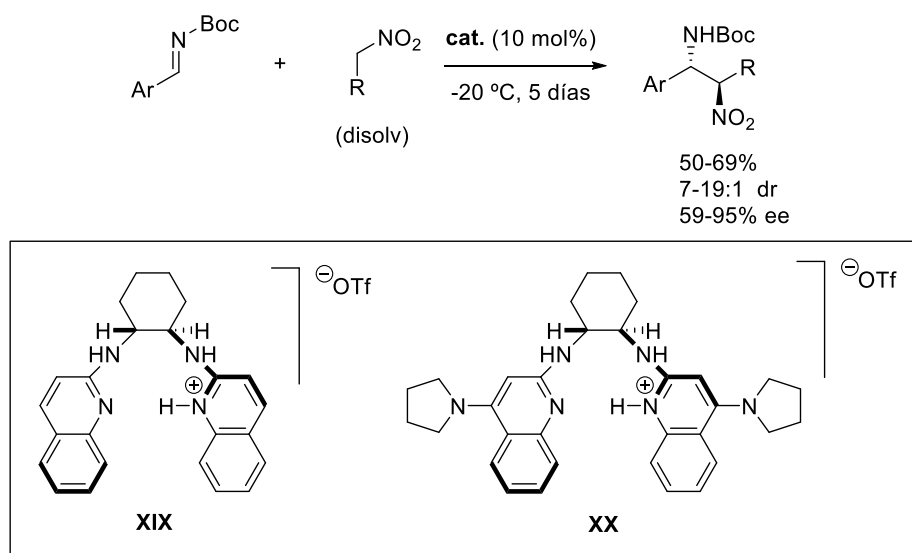
Esquema 9. Escuaramida bifuncional derivada de la quinina como catalizador.

²² F. Cruz-Acosta, P. de Armas, F. García-Tellado. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16550.

²³ D. Susam, C. Tanyeli. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 3555.

1.3. Ácidos de Brønsted como organocatalizadores.

Coincidiendo cronológicamente con el primer trabajo desarrollado por Takemoto, el grupo de Johnston²⁴ utilizó un catalizador quiral protónico (triflato de sales de *bis-amidinas*, **XIX**) en la reacción de aza-Henry entre *N*-Boc iminas aromáticas y nitrometano y nitroetano (Esquema 10).



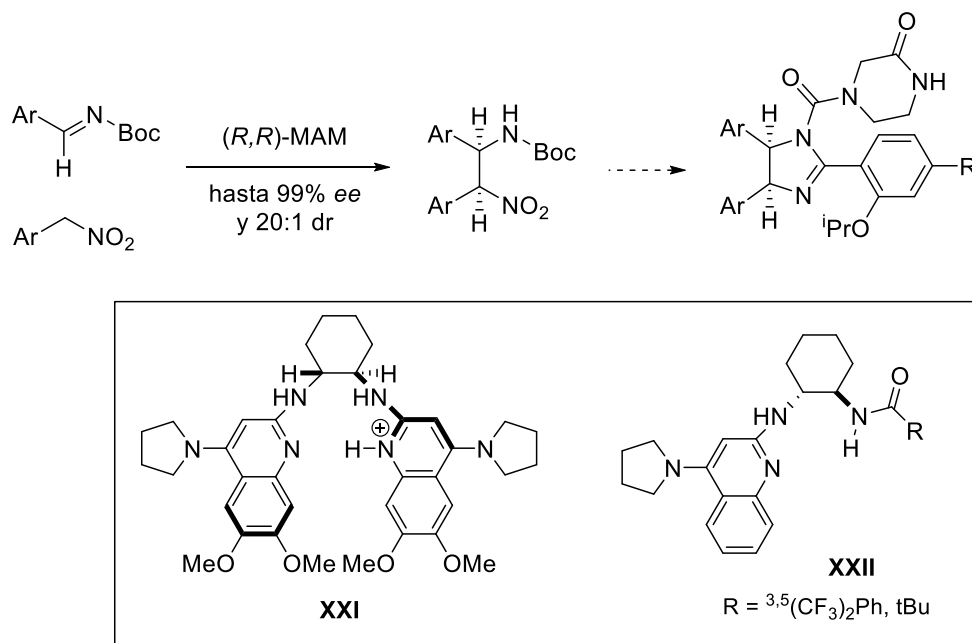
Esquema 10. Catalizadores quirales bis-amidina en la reacción de aza-Henry.

Las β -nitroaminas correspondientes se obtuvieron con rendimientos aceptables tras tiempos largos de reacción, buenas relaciones diastereoméricas y excesos enantioméricos elevados, únicamente para aquellas *N*-Boc iminas con sustituyentes electroaceptores en el anillo aromático. Los autores especulan con que estos ligandos *bis-amidina* secuestran el protón de las interacciones con el disolvente y forman un complejo de coordinación protónico quiral capaz de inducir enantioselectividad. Posteriormente, incrementan la eficiencia de estas reacciones aza-Henry utilizando un nuevo catalizador *bis-amidina* (BAM, **XX**).²⁵ Los autores proponen que el incremento de la basicidad de Brønsted de **XX** comparada con la de la base libre de **XIX** es responsable del incremento de la reactividad del catalizador.

²⁴ B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418.

²⁵ T. A. Davis, J. C. Wilt, J. N. Johnston. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2880.

El grupo de Johnston ha extendido el alcance de la reacción nitro-Mannich a la reacción de *N*-Boc-ariliminias con arilnitrometanos, obteniendo los productos deseados con altos niveles de estereoselectividad en presencia del catalizador **XXI**.²⁶ Posteriormente, han aplicado esta reacción aza-Henry enantioselectiva a la preparación de *cis*-estilbeno diaminas y *cis*-imidazolinias utilizando como organocatalizadores *mono-amidinas* (MAM, **XXII**) que proporcionan elevados niveles de enantioselección con un amplio rango de combinaciones de sustratos (Esquema 11).²⁷



Esquema 11. Catalizadores *bis-amidina* y *mono-amidina*.

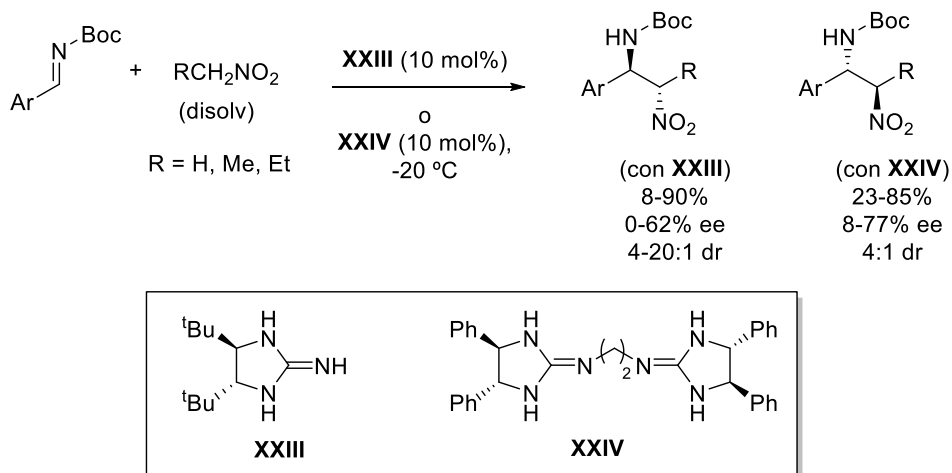
1.4. Bases de Brønsted como organocatalizadores.

En el año 2009, Michael y col. describen la utilización de mono- y bis-guanidinas (**XXIII** y **XXIV**) como organocatalizadores en reacciones aza-Henry enantioselectivas de *N*-Boc aril iminas con diferentes nitroalcanos (Esquema 12).²⁸ Observa un cambio en la enantioselectividad de la reacción al utilizar el catalizador de mono-guanidina o el de bis-guanidina. Aunque las enantioselectividades conseguidas son moderadas (< 77%), las diastereoselectividades varían de moderadas a excelentes (20:1).

²⁶ (a) T. A. Davis, J. N. Johnston. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1076. (b) T. A. Davis, A. E. Vilgelm, A. Richmond, J. N. Johnston. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10605.

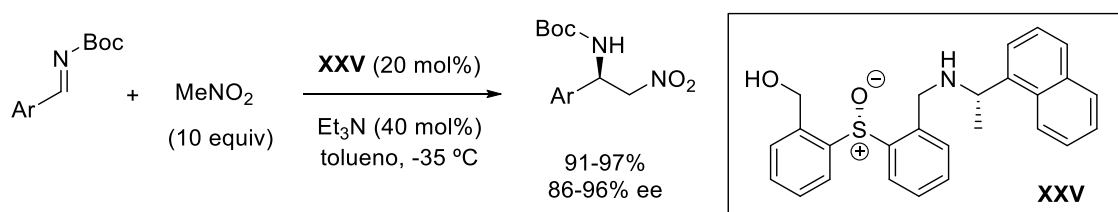
²⁷ B. A. Vara, A. Mayasundari, J. C. Tellis, M. W. Danneman, V. Arredondo, T. A. Davis, J. Min, K. Finch, R. P. Guy, J. N. Johnston. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6913.

²⁸ H. M. Lovick, F. E. Michael. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1016.



Esquema 12. Mono- y bis-guanidinas como catalizadores.

En 2011, Rachwalski y col.²⁹ describen la utilización como organocatalizador de un sulfóxido quiral (**XXV**) en reacciones altamente enantioselectivas de nitrometano con una serie de *N*-Boc aril iminas (Esquema 13).



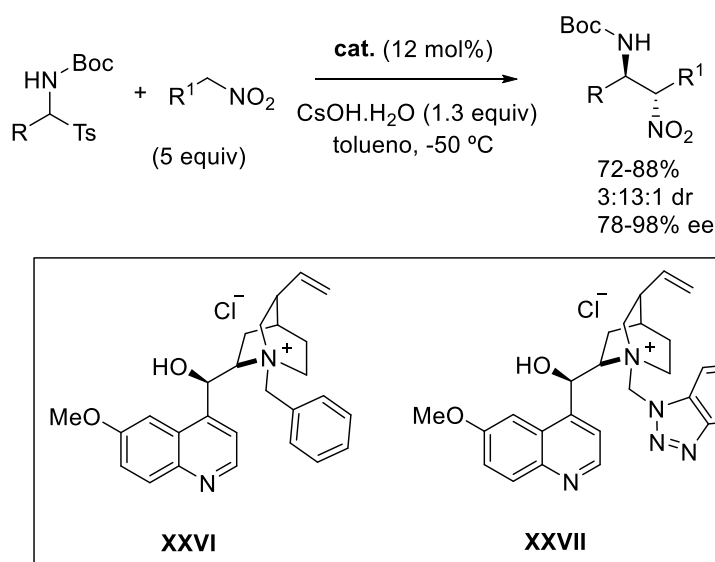
Esquema 13. Sulfóxido quiral para promover la reacción de aza-Henry asimétrica.

1.5. Catalizadores de transferencia de fase.

También se han llevado a cabo reacciones aza-Henry enantioselectivas utilizando *N*-carbamoil iminas generadas *in situ* a partir de α -amido sulfonas por tratamiento con una base inorgánica bajo condiciones de transferencia de fase (PTC) utilizando como catalizadores **sales de amonio cuaternario quirales** derivadas de alcaloides de la Cincona³⁰ como el cloruro de *N*-bencilquininio (**XXVI**) utilizada por primera vez de manera conjunta por los grupos de Herrera y Palomo o la sal de amonio derivada del *N*-benzotriazol **XXVII** desarrollada por He (Esquema 14).

²⁹ M. Rachwalski, S. Lesniak, P. Kielbasiński. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1087.

³⁰ (a) F. Fini, V. Sgarzani, D. Pettersen, R. P. Herrera, L. Bernardi, A. Ricci. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7975. (b) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. López. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17622. (c) E. Gómez-Bengoa, A. Linde, R. López, I. Múgica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7955. (d) Y. Wei, W. He, Y. Liu, P. Liu, S. Zhang. *Org. Lett.* **2012**, 14, 704.



Esquema 14. Reacción de aza-Henry bajo condiciones de transferencia de fase.

Posteriormente han aparecido otros trabajos que emplean catalizadores bifuncionales quirales como sales de amonio con un grupo donador de hidrógeno que puede ser una urea³¹ (**XXVIII**, **XXIX**) o una tiourea³² (**XXX**), sales de fosfonio-tiourea³³ (**XXXI**) y de guanidinio-tiourea³⁴ (**XXXII**) (Figura 3).

³¹ (a) K. M. Johnson, M. S. Rattley, F. Sladojevich, D. M. Barber, M. G. Núñez, A. M. Goldys, D. J. Dixon. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2492. (b) B. Wang, Y. Liu, C. Sun, Z. Wei, J. Cao, D. Liang, Y. Lin, H. Duan. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6432. (c) Y. Liu, Z. Wei, Y. Liu, J. Cao, D. Liang, Y. Lin, H. Duan. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9234.

³² H.-Y. Wang, Z. Chai, G. Zhao. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5104.

³³ D. Cao, Z. Chai, J. Zhang, Z. Ye, H. Xiao, H. Wang, J. Chen, X. Wu, G. Zhao. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5972.

³⁴ (a) W. Huang, C. Peng, L. Guo, R. Hu, B. Han. *Synlett* **2011**, *20*, 2981. (b) K. Takada, K. Nagasawa. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 345.

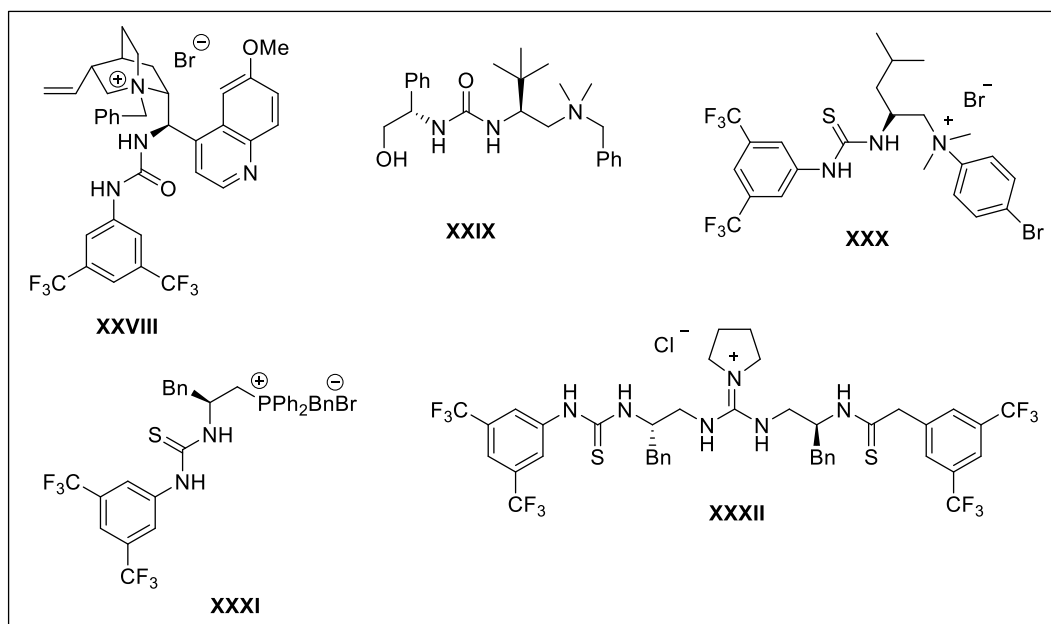
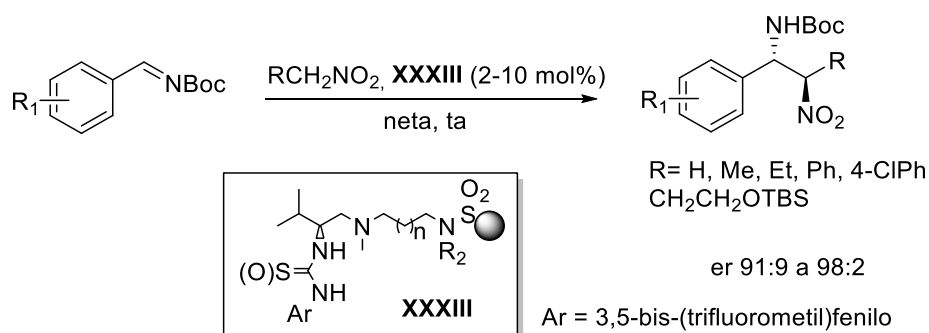


Figura 3. Otros ejemplos de catalizadores de transferencia de fase.

1.6. Tioureas bifuncionales soportadas como organocatalizadores.

El primer ejemplo de este tipo de reacciones catalizada por tioureas soportadas fue publicado por nuestro grupo de investigación en el año 2015, en un trabajo en el que se utilizan una serie de ureas y tioureas bifuncionales derivadas de la L-valina e inmovilizadas sobre sulfonil poliestireno (**XXXIII**) en reacciones aza-Henry enantioselectivas en ausencia de disolvente (Esquema 15).³⁵ La actividad y la estereoselectividad de los catalizadores dependen de la longitud de la alquildiamina utilizada como *linker*, siendo el derivado de la 1,6-hexanodiamina el más eficiente de todos los sintetizados.



Esquema 15. Primer ejemplo de reacción de aza-Henry enantioselectiva empleando una tiourea bifuncional quiral soportada.

³⁵ R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217.

Posteriormente, nuestro grupo ha publicado otros dos trabajos en los que utilizan para la misma reacción, bien tioureas soportadas derivadas de la L-valina y sintetizadas mediante co-polimerización radicalaria de estiril amino-tioureas con estireno y divinilbenceno (**XXXIV**),³⁶ bien tioureas bifuncionales soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno,³⁷ siendo el catalizador más eficiente de todos los ensayados el derivado de la L-*terc*-leucina (**XXXV**) (Figura 4).

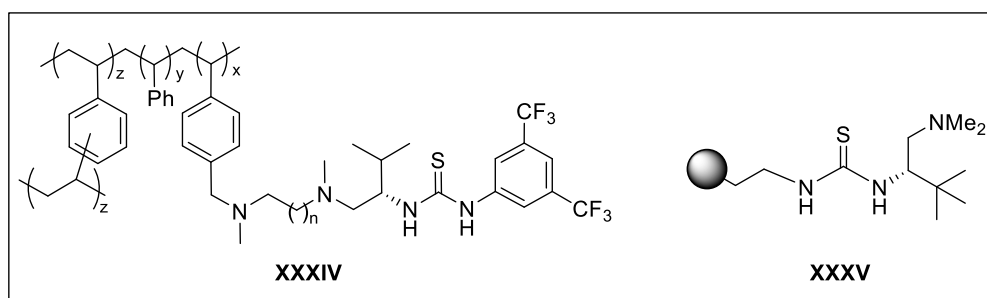


Figura 4. Ejemplos de tioureas soportadas por copolimerización (**XXXIV**) o anclaje sobre una resina comercial (**XXXV**).

El alto grado de enantioselectividad observado en la reacción aza-Henry puede explicarse por la formación de un complejo ternario en el que tiene lugar la activación del grupo nitro por la tiourea seguida de desprotonación por la amina terciaria al correspondiente nitronato y coordinación del correspondiente carbamato. El diastereoisómero mayoritario se forma mediante adición de la cara *si* del nitronato a la cara *re* de la imina. En la Figura 5 se representa el complejo ternario propuesto para el caso de la tiourea soportada **XXXIV**.

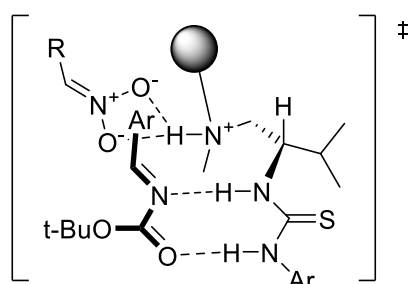
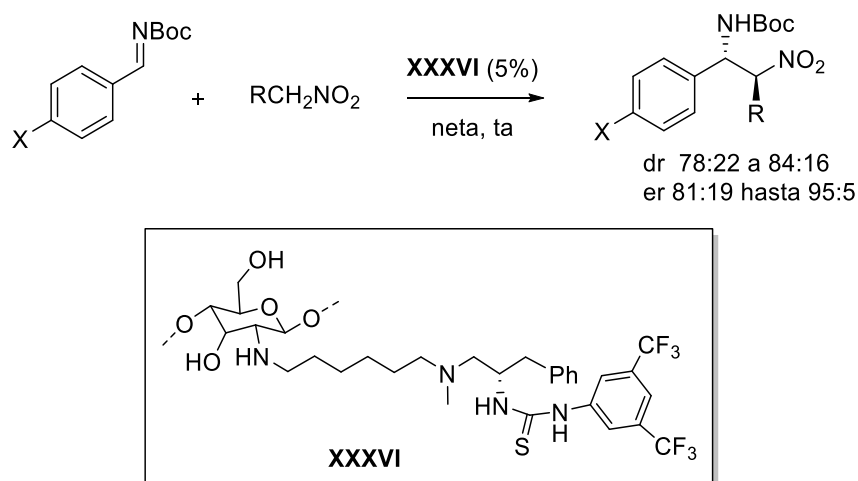


Figura 5. Complejo ternario propuesto.

³⁶ J. M. Andrés, N. de la Cruz, M. Valle, R. Pedrosa. *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 86.

³⁷ J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5057.

Adicionalmente, hemos descrito el primer organocatalizador soportado biodegradable, procedente de una fuente natural abundante (Esquema 16). Se han sintetizado tioureas soportadas sobre quitosán (**XXXVI**) que han resultado ser excelentes organocatalizadores reciclables en reacciones enantioselectivas de aza-Henry.³⁸



Esquema 16. Tiourea soportada sobre quitosán como organocatalizador biodegradable.

³⁸ J. M. Andrés, F. González, A. Maestro, R. Pedrosa, M. Valle. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3658.

2. Resultados y discusión.

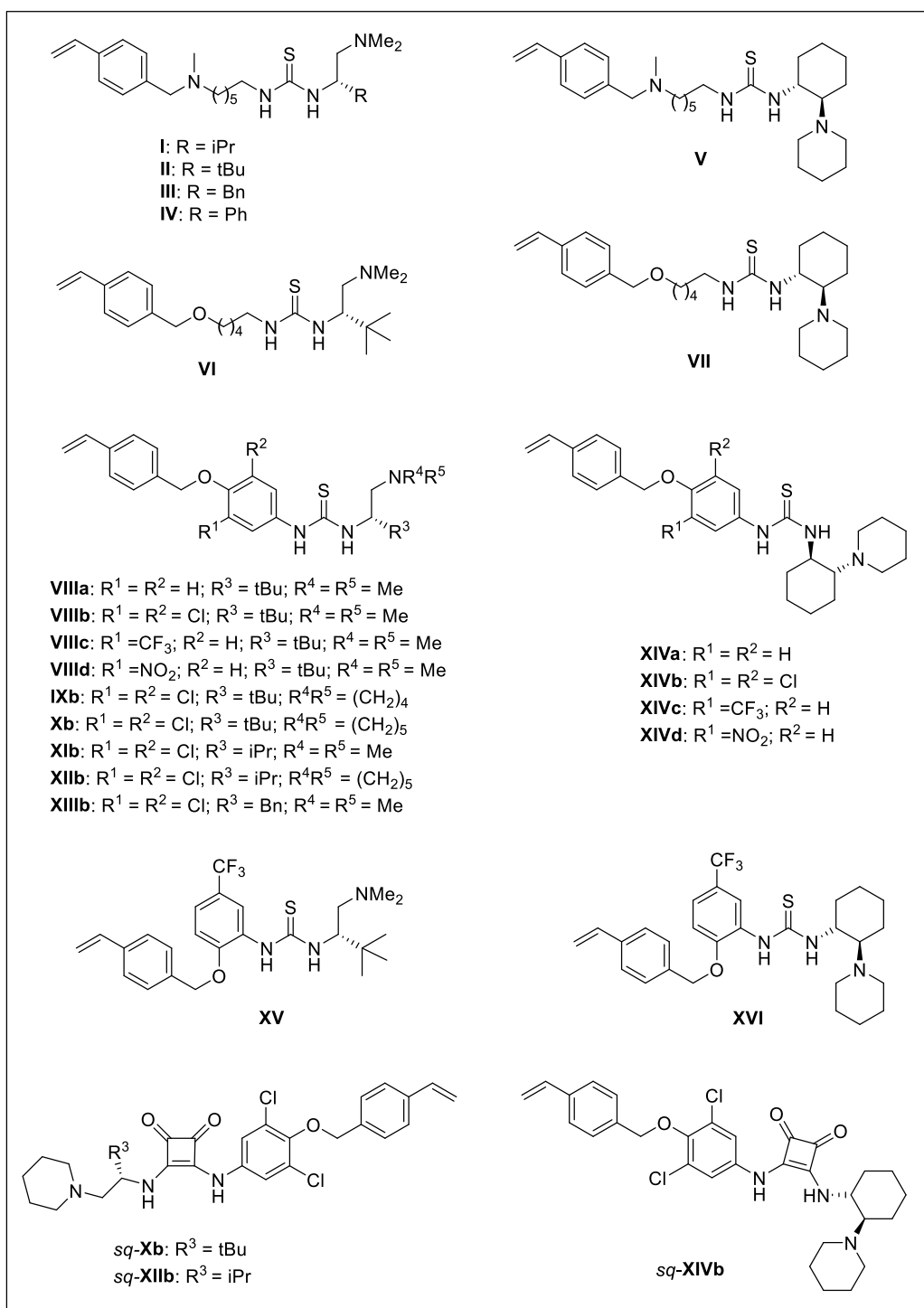
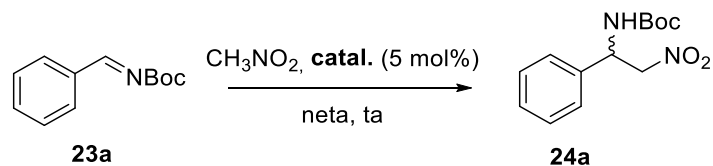
2.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos sintetizados.

La reacción modelo elegida fue la adición de nitrometano a la *N*-Boc-benzaldimina (**23a**) y la primera serie de ensayos se dirigió a determinar el catalizador más adecuado de todos los sintetizados. Para ello se llevaron a cabo inicialmente una serie de experimentos en presencia de un 5 mol% de los catalizadores monoméricos sintetizados, en ausencia de disolvente y a temperatura ambiente. Los catalizadores empleados se diferencian en la naturaleza del espaciador o *linker* entre el resto estirilo y la tiourea bifuncional, en la naturaleza tiourea o escuaramida, en el carácter electrónico del resto arilo, en el resto hidrocarbonado unido al carbono estereogénico y en los sustituyentes del grupo amino terciario. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1.

Los primeros ensayos se realizaron con las alquiltiureas bifuncionales monoméricas **I-IV** sintetizadas a partir de la *N*¹-metil-*N*¹-(4-vinilbencil) hexan-1,6-diamina y derivadas de la L-valina, L-*terc*-leucina, L-fenilalanina y L-fenilglicina (entradas 1-4, Tabla 1). Las tres primeras conducen a la obtención del aducto **24a** en tiempos razonables de reacción y buenos rendimientos químicos, siendo la tiourea **II**, derivada de la L-*terc*-leucina, la que conduce a un aducto de mayor relación enantiomérica (er 92:8, entrada 2). Su configuración absoluta (*S*) se determinó por comparación de los tiempos de retención de HPLC y de su rotación específica con el descrito en la literatura. Por el contrario, la tiourea bifuncional **IV**, derivada de la L-fenilglicina, proporciona también el aducto (*S*) con buen rendimiento pero con baja enantioselectividad (er 73:27, entrada 4). La tiourea **V**, derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, resultó ser un catalizador más eficiente que los anteriores, conduciendo a la obtención del aducto (*R*) en corto tiempo de reacción y con una mayor relación enantiomérica (er 94:6, entrada 5).

La sustitución de la *N*¹-metil-*N*¹-(4-vinilbencil)hexan-1,6-diamina por la 5-(4-vinilbenciloxi)pentan-1-amina como *linker* en la estructura de las alquiltiureas no modifica de manera significativa su actividad catalítica, tal y como se observa cuando comparamos los resultados obtenidos con las tiureas **II** y **V** y los obtenidos con las tiureas **VI** y **VII** (comparar entradas 2-6 y 5-7).

Tabla 1. Estudio comparativo de la actividad catalítica las tioureas y escuaramidas bifuncionales monoméricas en la reacción de la *N*-Boc-imina (**23a**) con nitrometano.



Entrada ^a	Catal.	t (h)	Rdto ^b (%)	er ^c	Config.
1	I	6	91	89:11	<i>S</i>
2	II	5	89	92:8	<i>S</i>
3	III	10	99	90:10	<i>S</i>
4	IV	8	70	73:27	<i>S</i>
5	V	2	92	94:6	<i>R</i>
6	VI	5	92	91:9	<i>S</i>
7	VII	4	90	91:9	<i>R</i>
8	VIIIa	3	78	74:26	<i>S</i>
9	VIIIb	2	97	92:8	<i>S</i>
10	VIIIc	4	85	92:8	<i>S</i>
11	VIII d	2	87	93:7	<i>S</i>
12	IXb	6	90	93:7	<i>S</i>
13	Xb	2	96	96:4	<i>S</i>
14	XIb	2	84	90:10	<i>S</i>
15	XIIb	2	93	96:4	<i>S</i>
16	XIIIb	2	88	87:13	<i>S</i>
17	XIVa	3	87	98:2	<i>R</i>
18	XIVb	2	98	98:2	<i>R</i>
19	XIVc	2	93	96:4	<i>R</i>
20	XIVd	2	97	97:3	<i>R</i>
21	XV	8	79	86:14	<i>S</i>
22	XVI	4	81	90:10	<i>R</i>
23	<i>sq-Xb</i>	1	83	82:18	<i>S</i>
24	<i>sq-XIIIb</i>	1	84	82:18	<i>S</i>
25	<i>sq-XIVb</i>	1	95	91:9	<i>R</i>

^aReacción llevada a cabo con 0.3 mmol de imina y exceso de nitrometano (6 equiv) en ausencia de disolvente adicional, a ta. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

Seguidamente, estudiamos la actividad catalítica de las ariltioureas bifuncionales sintetizadas a partir de derivados de *p*-aminofenol diversamente sustituidos. Los primeros ensayos se realizaron con las tioureas **VIIIa-d**, derivadas de la *L-terc*-leucina (entradas 8-11, Tabla 1). Como puede observarse, la presencia en el anillo aromático de grupos atradores de electrones (Cl, CF₃, NO₂) en *meta* con respecto al grupo tiourea,³⁹ que disminuyen el pK_a de los grupos N-H aumentando su capacidad donadora de enlaces de hidrógeno, conduce a un notable aumento en la enantioselectividad del aducto obtenido (comparar entrada 8 con entradas 9-11).

La sustitución sobre el nitrógeno del grupo amino terciario también influye en la enantioselectividad de la reacción (entradas 12 y 13, Tabla 1). La presencia de un grupo

³⁹ Existen estudios que demuestran que la eficiencia catalítica de las ariltioureas con grupos electroaceptores en las posiciones *meta* aumenta también debido a la rigidez conformacional que se consigue por interacciones intramoleculares S-H entre los hidrógenos en *orto* del anillo aromático, relativamente ácidos, y el heteroátomo de la tiourea.

piperidino (de mayor basicidad) en la estructura de la tiourea **Xb** permite la obtención del aducto **24a** con una relación enantiomérica (96:4, entrada 13) superior a la conseguida con la tiourea **IXb**, sustituida con un grupo pirrolidino (93:7, entrada 12) y con la tiourea *N,N*-dimetilsustituida **VIIIb** (er 92:8, entrada 9). El mismo efecto se observa cuando comparamos la actividad catalítica de las tioureas derivadas de la L-valina **XIb** y **XIIb** (comparar entradas 14 y 15). Sin embargo, la tiourea bifuncional **XIIIb**, derivada de la L-fenilalanina, es un catalizador menos eficiente (er 87:13) que sus análogos **VIIIb** y **XIb**, derivados de la L-*terc*-leucina y de la L-valina (comparar entrada 16 con entradas 9 y 14).

A continuación estudiamos la actividad catalítica de las tioureas bifuncionales **XIVa-d**, todas ellas derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina (entradas 17-20, Tabla 1). Como puede observarse, todas ellas conducen a la obtención del aducto **24a** en cortos tiempos de reacción y buenos rendimientos químicos, siendo las tioureas **XIVa** y **XIVb** las que conducen a aductos de mayor pureza enantiomérica (er 98:2, entradas 17-18). Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que para esta familia de tioureas no es imprescindible la presencia de grupos electroattractores (Cl, CF₃, NO₂) en el anillo aromático unido directamente a la unidad tiourea para la obtención de elevadas relaciones enantioméricas.

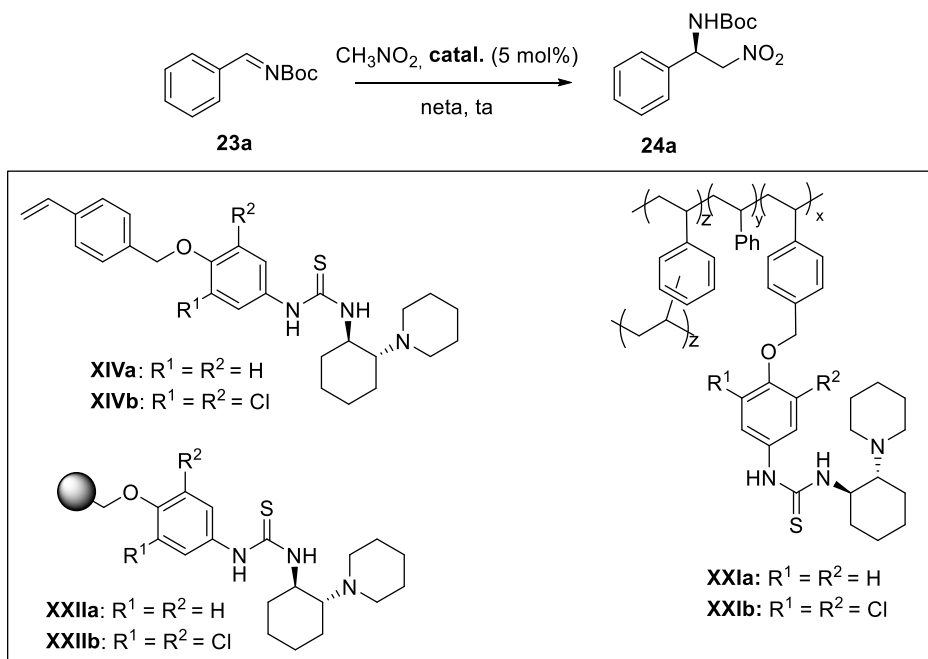
La posición relativa de los grupos tiourea y *p*-vinilbenciloxi influye de manera determinante en la actividad catalítica de las tioureas bifuncionales sintetizadas, tal y como se observa cuando comparamos los resultados obtenidos con tioureas regioisómeras derivadas de *p*-aminofenol y de *o*-aminofenol. Las tioureas CF₃-sustituidas **XV**, derivada de la L-*terc*-leucina, (er 86:14, entrada 21) y **XVI**, derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, (er 90:10, entrada 22) son catalizadores mucho menos eficientes que sus regioisómeras **VIIIc** (er 92:8, entrada 10) y **XIVc** (96:4, entrada 19), probablemente debido a efectos estéricos.

Finalmente, estudiamos la actividad catalítica de las aril escuaramidas bifuncionales *sq*-**Xb**, *sq*-**XIIb** y *sq*-**XIVb** (entradas 23-25, Tabla 1), preparadas a partir del 4-amino-2,6-diclorofenol y de 1,2-diaminas derivadas de la L-*terc*-leucina, L-valina y (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, respectivamente. Todas ellas proporcionan el aducto deseado en el mismo tiempo de reacción que sus análogas tioureas pero con enantioselectividades muy inferiores (comparar entradas 13-23, 15-24 y 18-25).

2.2. Evaluación de los catalizadores poliméricos.

Dado que los mejores resultados en cuanto a enantioselectividad se obtienen con las tioureas **XIVa-b**, derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, estudiamos a continuación la actividad catalítica de sus análogas poliméricas derivadas del *p*-aminofenol y del 2,5-dicloro-4-aminofenol, preparadas mediante copolimerización radicalaria con estireno y divinilbenceno (**XXIa-b**) o mediante anclaje sobre una resina de Merrifield (**XXIIa-b**). Los resultados obtenidos en el estudio realizado se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudio comparativo de la actividad catalítica de las tioureas derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina en la reacción de la *N*-Boc-imina (**23a**) con nitrometano.



Entrada ^a	Catalizador	t (h)	Rdto ^b (%)	er ^c
1	XIVa	2	87	98:2
2	XXIa	4	92	96:4
3	XXIIa	3	91	96:4
4	XIVb	4	98	98:2
5	XXIb	4	96	95:5
6	XXIIb	4	90	92:8

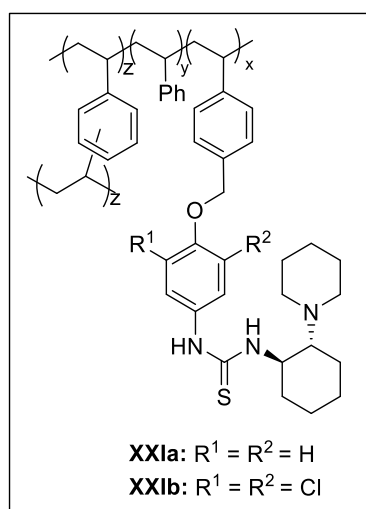
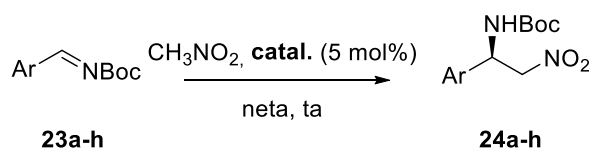
^aReacción llevada a escala de 0.3 mmol de imina en 0.1 mL de nitrometano (6 equiv) a ta. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

De los resultados obtenidos se infiere que la inmovilización de las tioureas sobre una matriz de poliestireno apenas afecta a su actividad catalítica, si comparamos los tiempos de reacción (ver entradas 1-3 y 4-6), pero si provoca una ligera disminución de la enantioselectividad de la reacción (algo más acusada para el caso de la tiourea **XXIIb**). Las tioureas **XXIa-b**, preparadas mediante copolimerización, son organocatalizadores tanto o más eficientes que las tioureas **XXIIa-b**, preparadas mediante anclaje sobre la resina de Merrifield.

2.3. Estudio con otras Boc-arilaldiminas.

A continuación estudiamos la influencia de la naturaleza de la arilaldimina en la reactividad y en la enantioselectividad de la reacción. Para ello hicimos reaccionar una serie de Boc-iminas (**23a-h**) de distintas características electrónicas e impedimento estérico con nitrometano en las condiciones de reacción optimizadas: nitrometano como disolvente y un 5% de las tioureas poliméricas **XXIa-b** como catalizador. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Estudio comparativo de la actividad catalítica de la tioureas **XXIa-b** en la reacción de diferentes Boc-iminas con nitrometano.



Entrada ^a	Ar	Catalizador	Producto	t (h)	Rdto ^b (%)	er ^c
1	C ₆ H ₅	XXIa	24a	4	92	96:4
2	C ₆ H ₅	XXIb	24a	4	96	95:5
3	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	XXIa	24b	2	88	90:10
4	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	XXIb	24b	2	90	93:7
5	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	XXIa	24c	2	89	94:6
6	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	XXIb	24c	2	81	97:3
7	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	XXIa	24d	2	91	96:4
8	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	XXIb	24d	2	89	95:5
9	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	XXIa	24e	8	83	87:13
10	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	XXIb	24e	8	84	86:14
11	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	XXIa	24f	5	92	93:7
12	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	XXIb	24f	5	91	95:5
13	1-naftil	XXIa	24g	3	85	93:7
14	1-naftil	XXIb	24g	3	86	93:7
15	2-naftil	XXIa	24h	3	84	90:10
16	2-naftil	XXIb	24h	3	77	91:9

^aReacción llevada a cabo a escala de 0.3 mmol en 0.1mL de nitrometano (6 equiv) a ta. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

Como puede observarse, ambas tioureas **XXIa** y **XXIb** presentan similar actividad catalítica, no observándose diferencias significativas ni en los rendimientos químicos ni en la enantioselectividad de los aductos obtenidos.

Como era de esperar, las iminas con grupos electroceptores (**23b-d**) son más reactivas y sus reacciones se completan en tiempos más cortos que la imina derivada del benzaldehído (**23a**) y que las iminas sustituidas por grupos electrodonadores (**23e-f**). Las propiedades electrónicas de los sustituyentes de los anillos aromáticos tienen un efecto muy limitado sobre la estereoinducción de estas reacciones. La imina derivada del *p*-metoxibenzaldehído (**23e**) es la menos reactiva de todas las ensayadas y conduce a la obtención de un aducto de menor pureza enantiomérica (entradas 9 y 10). Por el contrario, la mejor relación enantiomérica (97:3, entrada 6) se obtuvo en el caso de la imina **23c**, sustituida por el grupo fuertemente electroceptor NO₂.

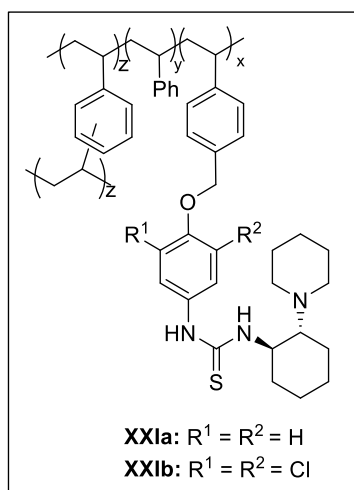
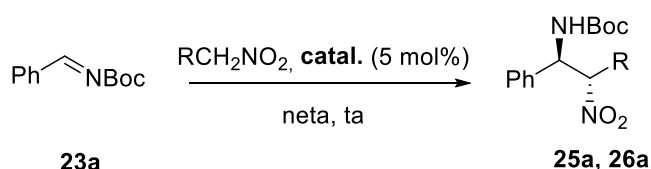
Por otra parte, las iminas **23g-h** que llevan un grupo naftilo como sustituyente proporcionan las correspondientes β-nitroaminas **24g-h** con buenos rendimientos y enantioselectividades que apenas se ven afectadas por la posición α o β del grupo imina (comparar entradas 13-14 con 15-16).

Todos los aductos obtenidos (**24a-h**) se obtienen con buenos rendimientos químicos (77-96%) y su estereoquímica absoluta (*R*) se determinó por comparación de sus datos de HPLC con los descritos en la bibliografía (ver Experimental).

2.4. Estudio con otros nitroderivados.

También hemos estudiado la reacción aza-Henry con otros nitroalcanos diferentes al nitrometano (nitroetano, nitropropano) para comprobar si la reacción transcurre de manera diastereo- y enantioselectiva. La Tabla 4 recoge los resultados obtenidos. En todos los casos estudiados se obtiene como producto mayoritario el aducto *anti* con moderada diastereoselectividad y buen enantiocontrol, superior al conseguido en las reacciones con nitrometano. La configuración absoluta (1*R*,2*S*) del aducto mayoritario se determinó por comparación de sus datos de HPLC con los descritos en la literatura. De nuevo, no se observan diferencias significativas en la pureza enantiomérica de los aductos obtenidos con las tioureas **XXIa** y **XXIb**.

Tabla 4. Reacción aza-Henry diastereoselectiva de la Boc-imina (**23a**) con diferentes nitroalcanos en presencia de las tioureas **XXIa-b**.



Entrada ^a	R	Catalizador	t (h)	Producto (Rdto) ^b	dr	er ^c
1	Me	XXIa	4	25a (96)	81:19	99:1
2	Me	XXIb	4	25a (93)	85:15	99:1
3	Et	XXIa	5	26a (91)	86:14	96:4
4	Et	XXIb	5	26a (98)	95:5	97:3

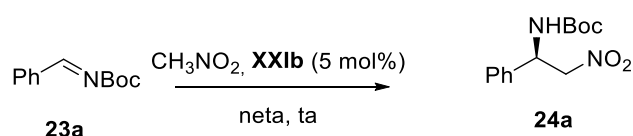
^aReacción llevada a cabo con exceso de nitroalcano (6 equiv) en ausencia de disolvente adicional a ta.

^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

2.5. Reciclado del organocatalizador polimérico.

La utilidad de los catalizadores soportados se asocia con su estabilidad y, en consecuencia, su capacidad para ser recuperados y reutilizados. Por ese motivo, se han llevado a cabo experiencias de reciclado de la tiourea polimérica **XXIb** en la reacción de la Boc-imina (**23a**) con nitrometano en las condiciones de reacción optimizadas. Finalizado cada ciclo, una vez separada del crudo de reacción, la resina fue simplemente lavada con metanol, secada hasta pesada constante y reutilizada. Los resultados se encuentran recogidos en la Tabla 5 y en la Figura 6.

Tabla 5. Reciclado de la tiourea polimérica **XXIb** en la reacción aza-Henry enantioselectiva de la Boc-imina (**23a**) con nitrometano.^a



Ciclo	t (h)	Rdto (%) ^b	er ^c
1	4	96	96:4
2	4	89	95:5
3	4	82	95:5
4	4.5	80	97:3
5	4.5	85	95:5
6	4.5	83	95:5

^a Reacción con 0.3 mmol de la imina (**23a**) y 6 equiv de nitrometano a ta en presencia de un 5% de catalizador. ^b Rendimiento después de columna cromatográfica. ^c Determinado mediante HPLC quiral.

Como puede observarse la tiourea **XXIb** puede ser fácilmente reciclada y reutilizada sin un significativo descenso en el rendimiento de la reacción y con una casi perfecta reproducibilidad de los valores de relación enantiomérica después de 6 ciclos.

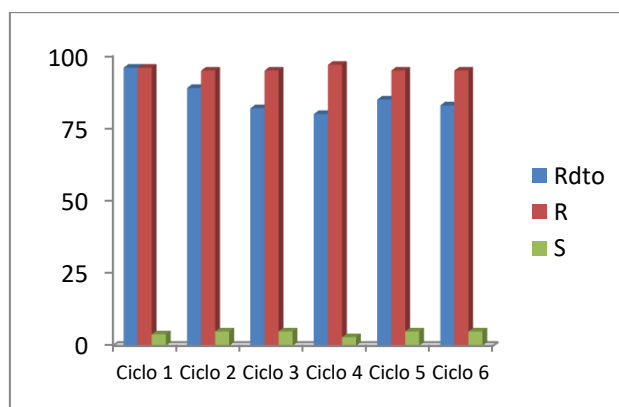


Figura 6. Reciclado del catalizador **XXIb**.

3. Conclusiones.

1. Los ensayos realizados con las estiril amino-tioureas y estiril amino-escuaramidas sintetizadas en la adición de nitrometano a la *N*-Boc-benzaldimina, han puesto de manifiesto la superioridad de las tioureas sobre las escuaramidas en esta reacción, siendo las tioureas **XIVa** y **XIVb** derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina y de derivados de *p*-aminofenol diversamente sustituidos, las más eficientes de todas las ensayadas. La presencia de grupos electroceptores en el anillo de benceno del catalizador no es necesaria para conseguir buenas conversiones y enantioselectividades en esta reacción.
2. La inmovilización de las tioureas bifuncionales **XIVa** y **XIVb** sobre poliestireno apenas afecta a su actividad catalítica, pero si provoca una ligera disminución de la enantioselectividad de la reacción. Las tioureas **XXIa-b**, preparadas mediante copolimerización, son organocatalizadores tanto o más eficientes que las tioureas **XXIIa-b**, preparadas mediante anclaje sobre la resina de Merrifield.
3. Los mejores resultados se han obtenido con los catalizadores heterogéneos **XXIa-b** preparados mediante copolimerización que, en condiciones netas y con baja carga, se pueden utilizar como catalizadores eficientes con una amplia variedad de Boc-arilaldiminas de diferente naturaleza electrónica. El empleo de otros nitroderivados alquílicos, como nitroetano y nitropropano, permite la generación simultánea de dos estereocentros con un buen enantiocontrol aunque con una diastereoselectividad moderada.
4. Se ha comprobado que la inmovilización sobre el material polimérico facilita su recuperación y la reutilización del catalizador en seis ciclos consecutivos sin afectar de manera apreciable a su actividad catalítica y a la enantioselectividad del aducto obtenido en las reacciones de aza-Henry estudiadas.

4. Reacción nitro-Michael enantioselectiva

CAPÍTULO 4. REACCIÓN NITRO-MICHAEL ENANTIOSELECTIVA.

1. Revisión bibliográfica.

2. Resultados y discusión.

2.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos.

2.2. Evaluación de los catalizadores poliméricos.

2.3. Estudio con distintas nitroolefinas.

2.4. Reacciones de adición conjugada enantioselectiva de otros compuestos β -dicarbonílicos y referibles a nitroolefinas.

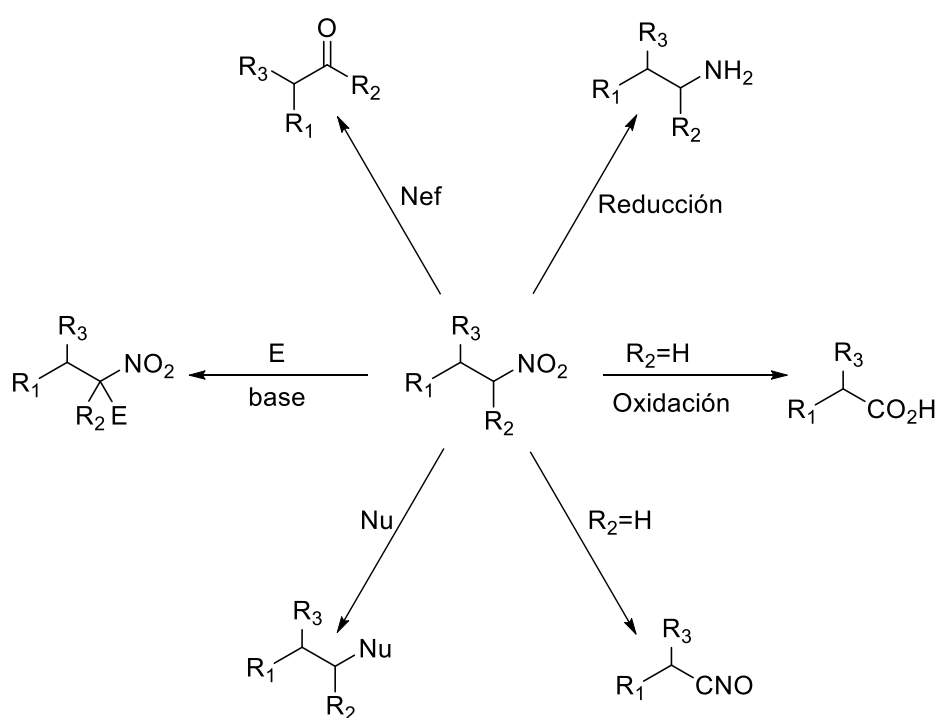
2.5. Reacciones de adición conjugada enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos a nitroolefinas.

2.6. Reciclado de los organocatalizadores poliméricos.

3. Conclusiones.

1. Revisión bibliográfica.

Entre todas las reacciones asimétricas organocatalizadas, la adición conjugada de nucleófilos carbonados a alquenos sustituidos por grupos electroceptores es uno de los métodos de creación de enlaces C-C más importantes.¹ En particular, la adición conjugada asimétrica organocatalizada de nucleófilos carbonados a nitroalquenos α,β -insaturados ha recibido mucha atención porque los γ -nitrocarbonyl derivados obtenidos pueden ser transformados en compuestos de gran interés debido a la amplia variedad de transformaciones asociadas al grupo nitro (Esquema 1).²



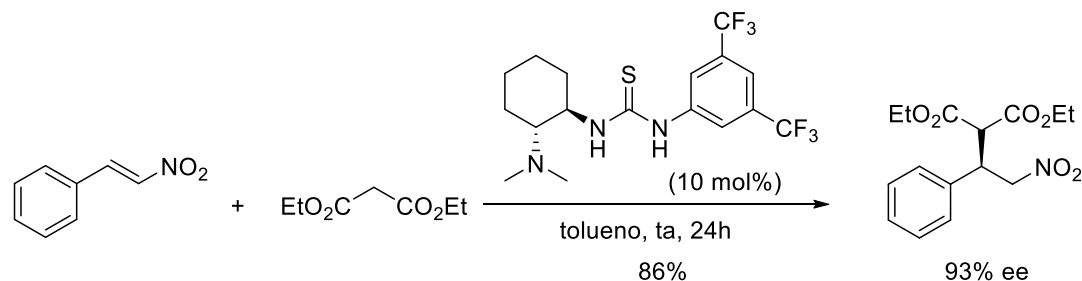
Esquema 1. Transformaciones del grupo nitro.

¹ Reviews: (a) Y. Zhang, W. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 42. (b) M. M. Heravi, P. Hajiabbasi, H. Hamidi. *Curr. Org. Chem.* **2014**, 18, 489. (c) S. Nayak, S. Chakroborty, S. Bhakta, P. Panda, S. Mohapatra. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 2731.

² Reviews: (a) D. Roca-López, D. Sadaba, I. Delso, R. P. Herrera, T. Tejero, P. Merino. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, 21, 2561. (b) R. Somanathan, D. Chavez, F. A. Servin, J. A. Romero, A. Navarrete, M. Parra-Hake, G. Aguirre, D. P. C. Anaya, J. González. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 2440. (c) L. S. Aitken, N. R. Arezki, A. Dell'Isola, A. J. A. Cobb. *Synthesis* **2013**, 45, 2627. (d) D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, C. Gómez, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón. *Molecules* **2017**, 22, 895. (e) A. Mondal, S. Bhowmick, A. Ghosh, T. Chanda, K. C. Bhowmick. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 849. (f) T. Govender, P. I. Arvidsson, G. E. M. Maguire, H. G. Kruger, T. Naicker. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 9375.

Algunas de ellas son la reacción de Nef,³ que supone la transformación del grupo nitro en un grupo carbonilo, la reducción a aminas, mediante distintas condiciones de reacción, y la oxidación de nitroalcanos primarios a ácidos carboxílicos, mediante las condiciones enérgicas de la reacción de Meyer⁴ o las condiciones suaves con nitrito sódico y ácido acético.⁵ Los nitroalcanos, cuando se tratan con una base, son buenos nucleófilos y pueden reaccionar con numerosos electrófilos. Otras posibilidades de reacción son la sustitución nucleófila del grupo nitro⁶ o su transformación en óxido de nitrilo⁷.

La adición asimétrica de **compuestos 1,3-dicarbonílicos** a nitroolefinas ha experimentado un crecimiento exponencial desde principios del siglo XXI que está asociado al desarrollo de la organocatálisis asimétrica basada en la activación mediante enlaces de hidrógeno. Este hecho coincidió con la publicación en 2003 del trabajo pionero de Takemoto⁸ que demuestra la capacidad de una amino-tiourea derivada de (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina para catalizar la adición enantioselectiva de malonatos a nitroolefinas con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 2).



Esquema 2. Primer ejemplo de organocatalizador (tiourea) en la adición asimétrica de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroolefinas.

Inicialmente, Takemoto⁹ propuso un mecanismo de reacción que implica la formación de un complejo ternario en el que la nitroolefina quedaría unida a la agrupación tiourea mediante enlaces de hidrógeno, y el compuesto dicarbonílico

³ (a) J. U. Nef. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 263. (b) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017.

⁴ J. T. Edwardan, P. H. Tremaine. *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 3483.

⁵ C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 234.

⁶ R. Tamura, A. Kaminura, N. Ono. *Synthesis*, **1991**, 423.

⁷ T. Mukuyama, T. Hoshino. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5339.

⁸ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672.

⁹ T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119.

quedaría unido al grupo amonio del catalizador estabilizado también mediante enlace de hidrógeno (Figura 1). Posteriormente, Pápai demostró mediante estudios teóricos¹⁰ que este mecanismo era viable tanto cinética como termodinámicamente. No obstante, indicó que hay otro camino de reacción energéticamente más favorecido, en el que también se forma un complejo ternario, en el que el compuesto dicarbonílico quedaría unido a la tiourea y la nitroolefina al grupo amonio, todo ello estabilizado mediante múltiples enlaces de hidrógeno. Ambos caminos de reacción conducen al mismo enantiómero, y aunque es más favorable el segundo, también es posible una contribución del camino primero.

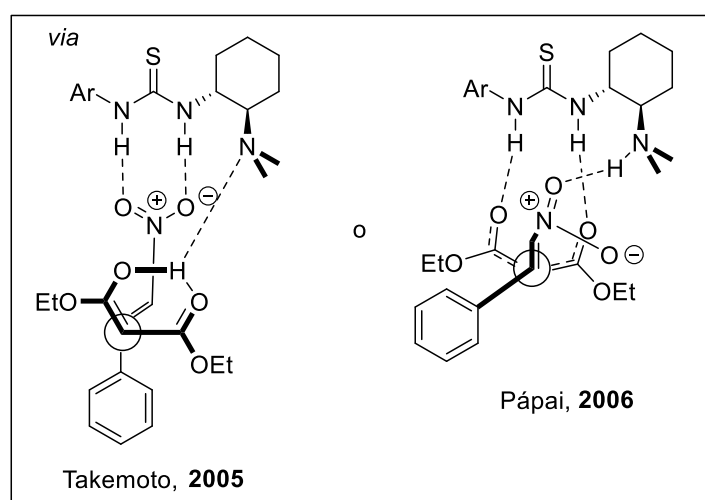


Figura 1. Mecanismo de la reacción asimétrica de Michael.

Los grupos de Connon¹¹ y Dixon¹² pusieron de manifiesto, de forma paralela, la eficiencia de las tioureas derivadas de alcaloides de Cincona, también bifuncionales, en esta reacción. Además, Wang demostró que una amino-tiourea con quiralidad axial, derivada de BINAM, catalizaba la adición de acetilacetona a nitroolefinas, con elevados niveles de enantioselectividad (Figura 2).¹³

¹⁰ (a) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151. (b) T. A. Rokob, A. Hamza, I. Pápai. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4279.

¹¹ S. H. McCooley, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367.

¹² J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes. *Chem. Commun.* **2005**, 4481.

¹³ J. Wang, H. Li, W. Duan, L. Zu, W. Wang. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713.

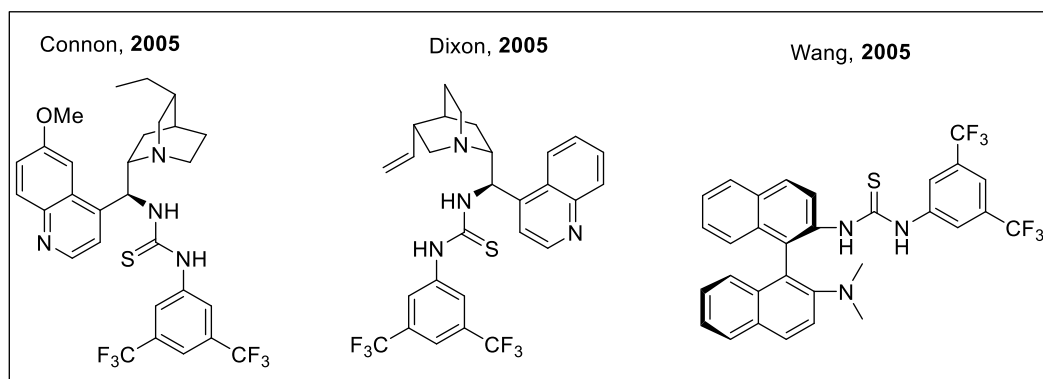


Figura 2. Ejemplos de tioureas derivadas de alcaloides Cincona empleadas en reacciones asimétricas de Michael.

El buen papel desempeñado por este tipo de catalizadores en esta transformación ha impulsado a grupos de investigación de todo el mundo al desarrollo de nuevas entidades orgánicas capaces de catalizar estos procesos así como a ampliar el campo de compuestos dicarbonílicos utilizados. En los últimos años, diferentes organocatalizadores han sido sintetizados y utilizados de manera eficiente en la adición de 1,3-dicetonas y β -cetoésteres a nitroalquenos (Figura 3). Entre ellos se encuentran otras tioureas derivadas de diferentes auxiliares quirales como por ejemplo un derivado de “rosin” (colofonia),¹⁴ un derivado de 1,2-difenil etilendiamina (que también es sulfonamida),¹⁵ un derivado de *terc*-leucina y de (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina (tipo Jacobsen),¹⁶ y derivados de azúcares¹⁷ y de diaminas sintetizadas a partir de amino ácidos¹⁸.

¹⁴ (a) X. Jiang, Y. Zhang, X. Liu, G. Zhang, L. Lai, L. Wu, J. Zhang, R. Wang. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5562. (b) B. V. S. Reddy, M. Swain, S. M. Reddy, J. S. Yadav. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 8756.

¹⁵ C.-J. Wang, Z.-H. Zhang, X.-Q. Dong, X.-J. Wu. *Chem. Commun.* **2008**, 1431.

¹⁶ A. Puglisi, M. Benaglia, R. Annunziata, D. Rossi. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2258.

¹⁷ (a) X.-W. Pu, F.-Z. Peng, H.-B. Zhang, Z.-H. Shao. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3655. (b) X. Pu, P. Li, F. Peng, X. Li, H. Zhang, Z. Shao. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4622. (c) X.-J. Li, K. Liu, H. Ma, J. Nie, J.-A. Ma. *Synlett* **2008**, 3242. (d) P. Gao, C. Wang, Y. Wu, Z. Zhou, C. Tang. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4563.

¹⁸ (a) R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116. (b) R. Manzano, J. M. Andrés, M.-D. Muruzabal, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3364. (c) P. Vinayagam, M. Vishwanath, V. Kesavan. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 568.

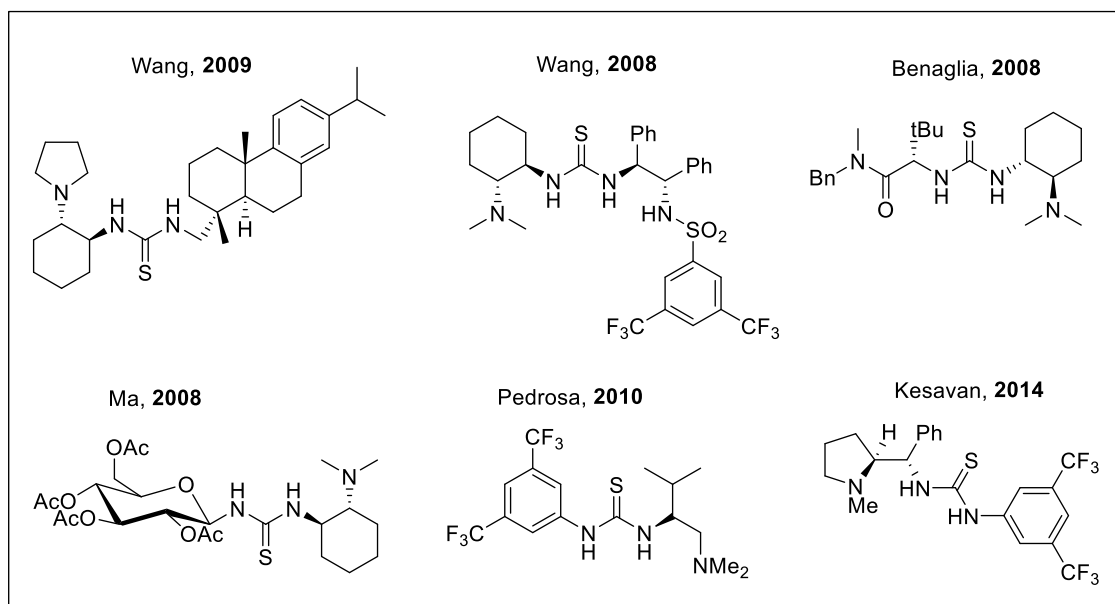


Figura 3. Ejemplos de tioureas bifuncionales quirales como organocatalizadores

También se han empleado otros tipos de organocatalizadores distintos de tioureas en esta reacción, que actúan mediante enlaces de hidrógeno, como los alcaloides de la Cincona y sus derivados,¹⁹ los de tipo guanidina²⁰ y las escuaramidas (Figura 4).²¹

¹⁹ (a) H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906. (b) H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Guo, B. M. Foxman, L. Deng. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 105. (c) J. Luo, L.-W. Xu, R. A. S. Hay, Y. Lu. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 437. (d) Y. Zhao, X.-J. Wang, Y. Lin, C.-X. Cai, J.-T. Liu. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2523.

²⁰ (a) Z. Yu, X. Liu, L. Zhou, L. Lin, X. Feng. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5195. (b) L. Zhang, M.-M. Lee, S.-M. Lee, J. Lee, M. Cheng, B.-S. Jeong, H.-G. Park, S.-S. Jew. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3063. (c) D. Almaşi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoia, C. Nájera. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163. (d) T. Naicker, P. I. Arvidsson, H. G. Kruger, G. E. Maguire, T. Govender. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3331. (e) M. Terada, H. Ube, Y. Yaguchi. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1454.

²¹ (a) J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416. (b) H. Y. Bae, S. Some, J. S. Oh, Y. S. Lee, C. E. Song. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9621. (c) Z. Dong, G. Qiu, H.-B. Zhou, C. Dong. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1550. (d) B. Liu, X. Han, Z. Dong, H. Lv, H.-B. Zhou, C. Dong. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 1276. (e) M. Isik, M. Y. Unver, C. Tanyeli. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 828. (f) H. Y. Bae, C. E. Song. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3613. (g) H. Du, J. Rodriguez, X. Bugaut, T. Constantieux. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8458.

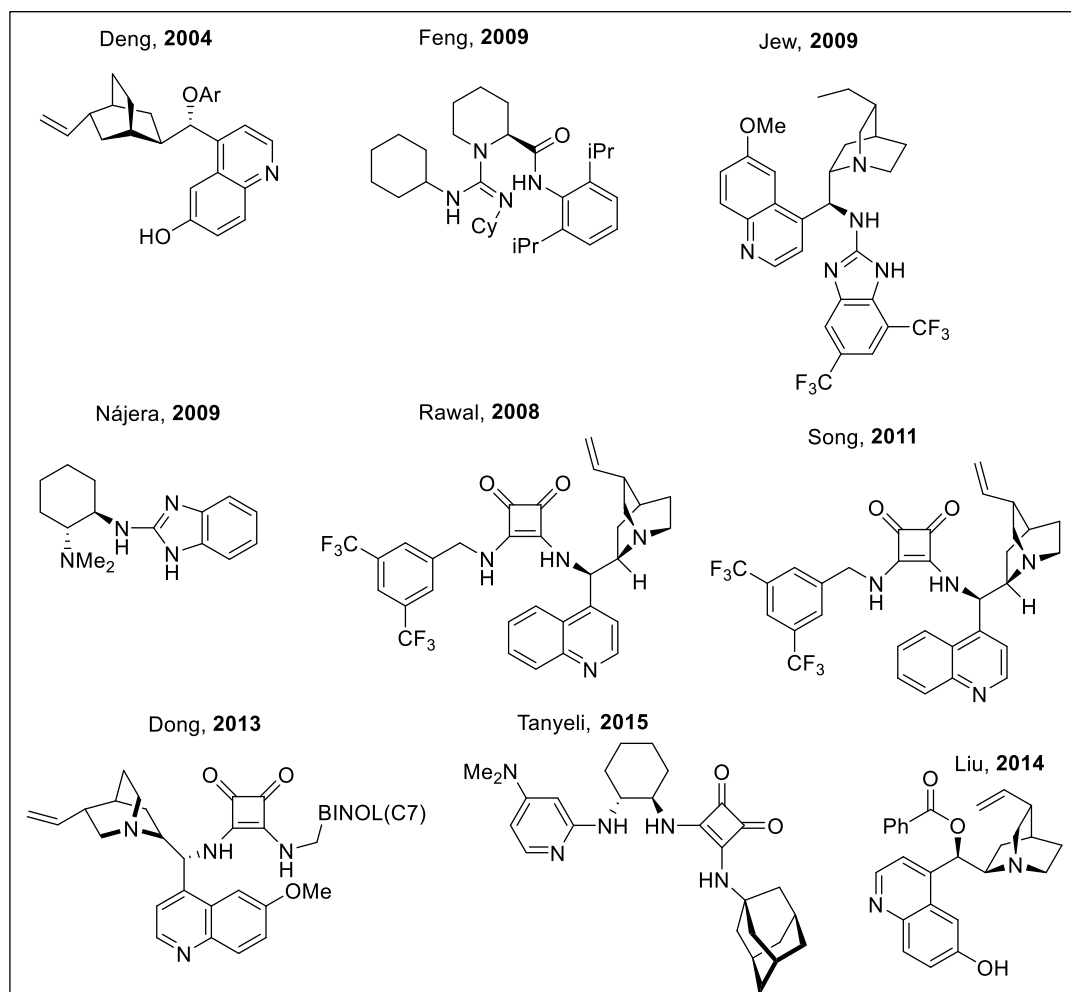
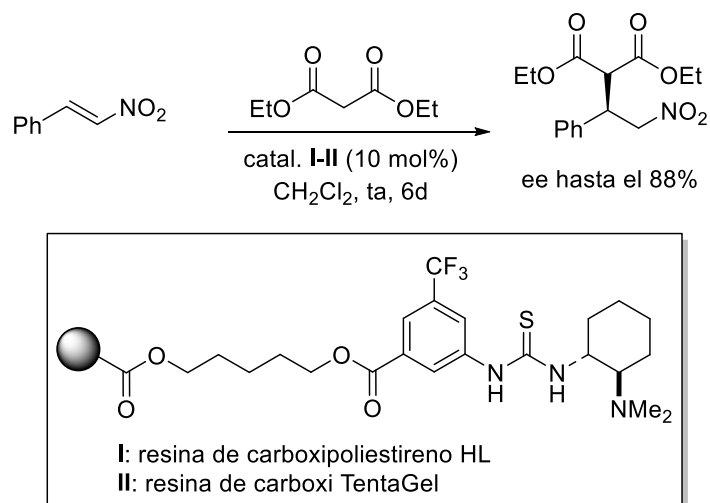


Figura 4. Ejemplos de organocatalizadores bifuncionales que no presentan el grupo tiourea como funcionalidad ácida.

Aunque la química catalítica es hoy en día reconocida como elemento clave en la producción sostenible, el progresivo foco existente sobre el reciclado y la reutilización ha provocado un desplazamiento en el interés de las especies catalíticas homogéneas hacia las inmovilizadas.

El primer ejemplo de utilización de tioureas bifuncionales inmovilizadas sobre soportes poliméricos insolubles en adiciones de Michael se debe a Takemoto que utiliza amino-tioureas derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina soportadas sobre carboxipoliestireno HL (**I**) o TentaGel (poliestireno-polioxi-etileno)carboxi (**II**) en adiciones enantioselectivas de malonato de dietilo a nitroestireno obteniendo excesos enantioméricos de hasta el 88% pero bajas conversiones (37 y 4%, respectivamente)

después de 6 días (Esquema 3).²² El mismo catalizador soportado sobre poli(etilenglicol) (y soluble) es capaz de promover la adición de malonato de dietilo a nitroestireno con mejores rendimientos químicos (67%) y análogo ee (87%), pero adolece de baja funcionalización efectiva ($f = 0.18 \text{ mmol g}^{-1}$) y baja actividad catalítica (tiempos de reacción de 144h).

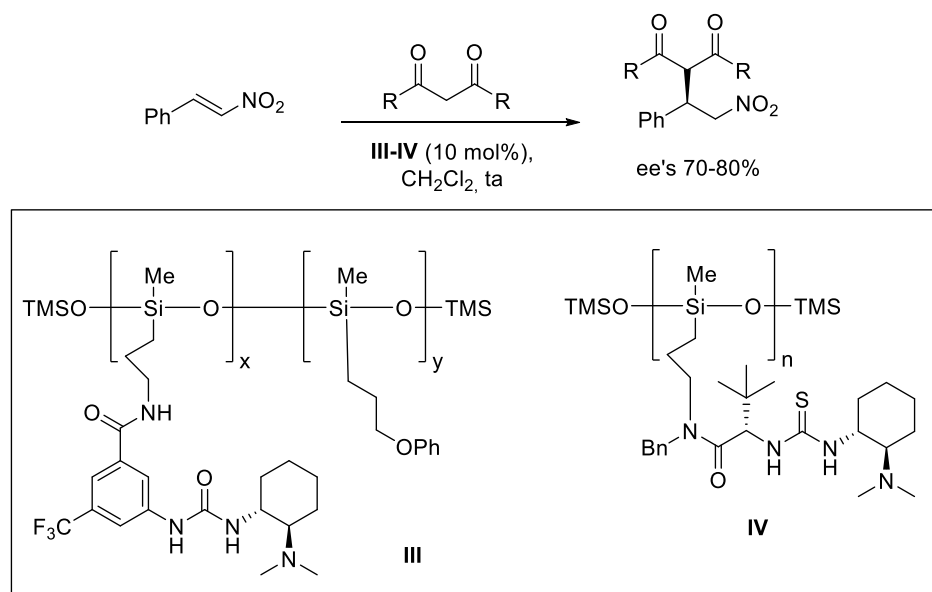


Esquema 3. Primer ejemplo de tioureas bifuncionales inmovilizadas en soportes poliméricos en adiciones de Michael.

Benaglia ha inmovilizado la urea análoga (**III**) sobre poli(metilhidrosiloxano) (PMHS) y estudiado su reactividad en la misma reacción en DCM a temperatura ambiente consiguiendo sólo moderados rendimientos (53%) y enantioselectividades (80% ee).²³ Realiza un ensayo de recuperación del catalizador, observando que mantiene parecidos niveles de reactividad y enantioselectividad. En el mismo trabajo, describe la preparación de una tiourea tipo Jacobsen (**IV**) soportada sobre PMHS y la emplea en la adición de acetilacetona a nitroestireno obteniendo el correspondiente aducto con buen rendimiento (50%) y enantioselectividad (70% ee), comparables a los obtenidos con el catalizador no soportado (Esquema 4).

²² H. Miyabe, S. Tuchida, M. Yamauchi, Y. Takemoto. *Synthesis* **2006**, 3295.

²³ A. Puglisi, M. Benaglia, R. Annunziata, J. S. Siegel. *ChemCatChem* **2012**, 4, 972.



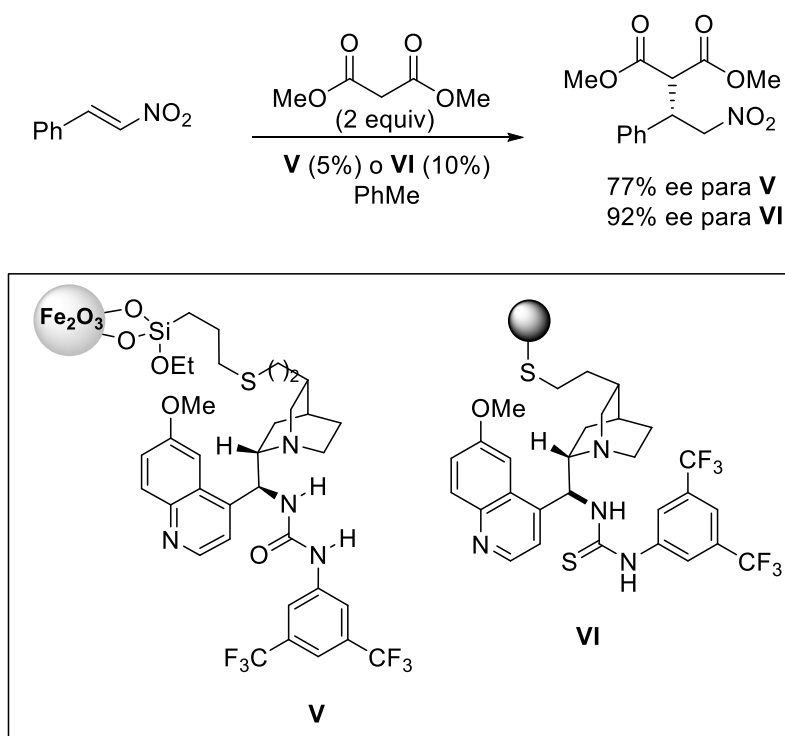
Esquema 4. (Tio)ureas inmovilizadas sobre poli(metilhidrosiloxano) para la reacción de adición de Michael.

Gun'ko y Connon²⁴ han inmovilizado una urea bifuncional derivada del alcaloide Cincona sobre nanopartículas magnéticas (**V**) y estudiado su actividad catalítica en la adición enantioselectiva de malonato de dietilo a nitroestireno (Esquema 5). El catalizador soportado conduce a la obtención del aducto deseado con enantioselectividad moderada (71% ee), comparable a la conseguida con su análogo no soportado, pero en un tiempo de reacción muy superior. Además, en los estudios de reciclado realizados, se observa una disminución acusada de su actividad catalítica a partir del cuarto ciclo.

Hansen²⁵ utiliza una tiourea bifuncional derivada de la Cincona (**VI**), preparada mediante copolimerización de un tiol polifuncionalizado, un alqueno polifuncionalizado y el organocatalizador derivado de la cincona, en la misma reacción. Esta tiourea proporciona rendimientos cuantitativos y excelentes enantioselectividades (92% ee) después de 3-4 días de reacción a -30 °C, pero presenta también una pobre reciclabilidad (sólo 34% de conversión a los 4 días en el 3° ciclo aunque mantiene la enantioselectividad) que puede explicarse por la baja funcionalización y por la presencia de grupos tiol libres en el polímero.

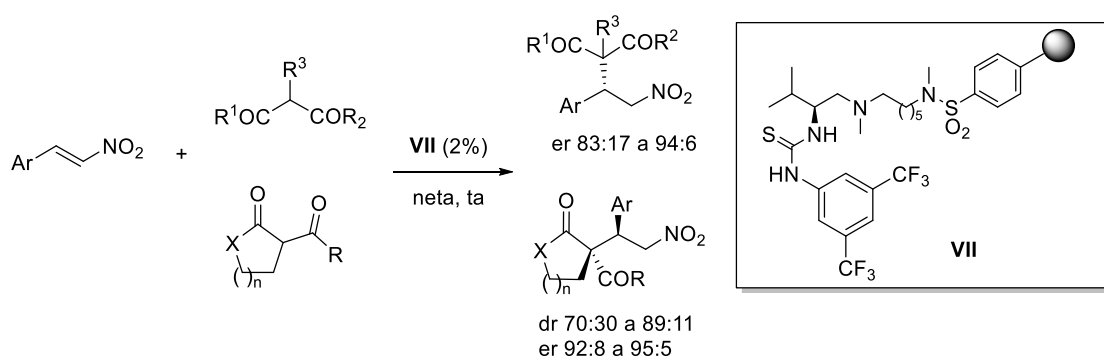
²⁴ O. Gleeson, G.-L. Davies, A. Peschiulli, R. Tekoriute, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7929.

²⁵ K. A. Fredriksen, T. E. Kristensen, T. Hansen. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1126.



Esquema 5. Ejemplos de urea y tiourea bifuncionales derivadas de la cincona diferentemente inmovilizadas.

En el año 2016 nuestro grupo de investigación utilizó por vez primera una familia de tioureas bifuncionales, derivadas de α -amino ácidos, inmovilizadas sobre poliestireno clorosulfonado como organocatalizadores reciclables en reacciones nitro-Michael de diferentes nucleófilos (malonatos, dicetonas, cetoésteres cíclicos y acíclicos) a derivados de *trans*- β -nitroestireno (Esquema 6).²⁶

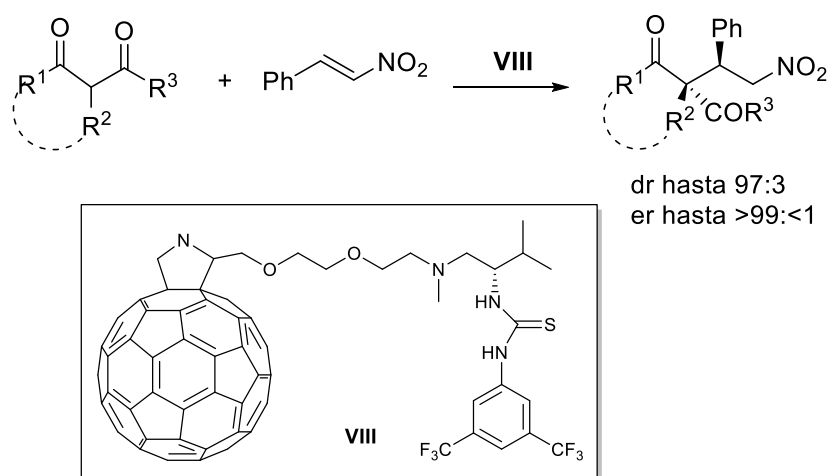


Esquema 6. Tiourea bifuncional derivada de L-valina e inmovilizada sobre poliestireno clorosulfonado para reacciones nitro-Michael.

²⁶J.M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa. *Beilstein J. Org.Chem.* **2016**, *12*, 6728.

La actividad de los catalizadores empleados depende de la longitud de la cadena que une la tiourea quiriral al polímero, obteniendo los mejores resultados con la tiourea **VII** derivada de la L-valina y de la 1,6-hexanodiamina. Este catalizador puede ser utilizado con cargas de sólo el 2% y reutilizado en condiciones netas en cuatro ciclos consecutivos sin disminución significativa de su actividad catalítica.

En una aproximación diferente, nuestro grupo ha soportado también tioureas bifuncionales quirales sobre [60]fullereno capaces de funcionar en adiciones enantioselectivas de Michael con excelente estereoinducción y muy bajas cargas de catalizador (Esquema 7).²⁷ En este caso, aprovechando las especiales características de solubilidad de los derivados del fullereno, la reacción puede realizarse en fase heterogénea u homogénea en un disolvente adecuado y recuperar el catalizador por filtración después de un proceso de precipitación por cambio de disolvente. Los mejores resultados en términos de rendimiento, reactividad y estereoselectividad se obtuvieron para la tiourea derivada de la L-valina **VIII**, usándose con cargas del 0.5 mol% hasta en 5 ciclos consecutivos sin disminución apreciable en su actividad catalítica.



Esquema 7. Tiourea soportada sobre [60]fullereno en adiciones de Michael.

También se encuentran en la literatura ejemplos de escuaramidas bifuncionales soportadas sobre poliestireno que se utilizan en adiciones de Michael a nitroestireno con buenos excesos enantioméricos (Figura 5). Pericàs fue el primero que sintetizó una escuaramida bifuncional, derivada de la (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)ciclohexanamina (**IX**), soportada sobre una resina de azidometil poliestireno (PS) a través de una

²⁷ J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.

cicloaddición azida-alquino catalizada por cobre y utilizada con éxito en reacciones de adición asimétrica de Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos²⁸ y 2-hidroxi-1,4-naftoquinona²⁹ a derivados de nitroestireno con cargas de sólo el 2%. La unión a través del 1,2,3-triazol proporciona la escuaramida soportada con excelente estabilidad catalítica, pudiendo ser reciclada hasta 10 veces sin pérdida significativa de enantioselectividad e incluso adaptada a procesos en flujo continuo.

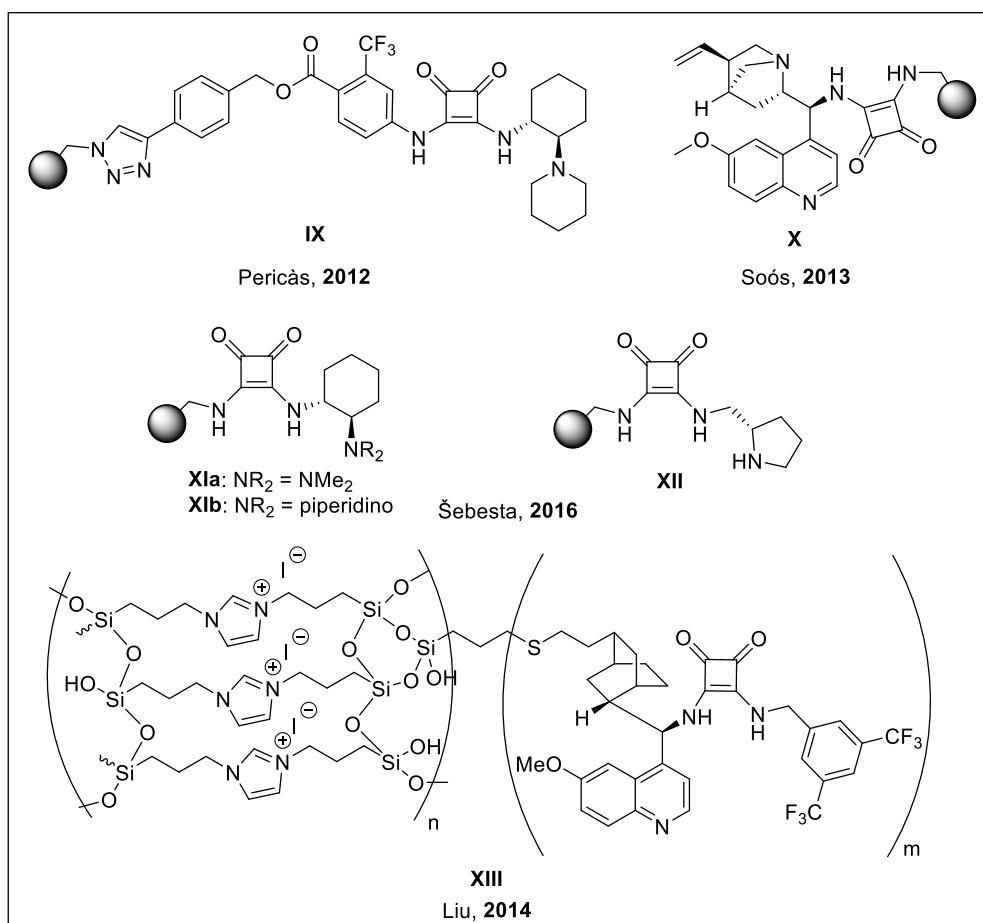


Figura 5. Ejemplos de escuaramidas bifuncionales soportadas sobre poliestireno para su utilización en adiciones de Michael a nitroestireno.

Posteriormente, Soós³⁰ ha utilizado con éxito una escuaramida bifuncional derivada de la quinina (**X**), inmovilizada sobre una resina de aminometil poliestireno (AM-PS), en adiciones de Michael de acetilacetona y otros nucleófilos proquirales a nitroestireno. La heterogenización de la escuaramida no supone ninguna disminución de

²⁸ P. Kasaplar, P. Riente, C. Hartmann, M. A. Pericàs. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2905.

²⁹ P. Kasaplar, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3498.

³⁰ G. Kardos, T. Soós. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4490.

la enantio- ni de la diastereoselectividad de la reacción. Los aductos de Michael se obtienen en tiempos de reacción razonables con la ventaja de un fácil aislamiento del producto de reacción. El catalizador se puede recuperar y reutilizar en 10 ciclos sucesivos, no detectándose ninguna pérdida apreciable de su actividad, siendo posible también su automatización mediante un aparato de química de flujo.

Más recientemente, Sebesta ha sintetizado dos escuaramidas bifuncionales, derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina (**XIa-b**), y otra, derivada de la *L*-prolina (**XII**), y las ha utilizado en adiciones de Michael de dietilmalonato a nitroestireno y de nitrometano a aldehídos α,β -insaturados, respectivamente, y transformado los aductos obtenidos en derivados de ácido γ -aminobutírico 3-sustituídos.³¹ No obstante, ha observado que las dos primeras disminuyen su actividad catalítica cuando hace estudios de reciclado y la última proporciona enantioselectividades inferiores a las conseguidas con su análoga no soportada.

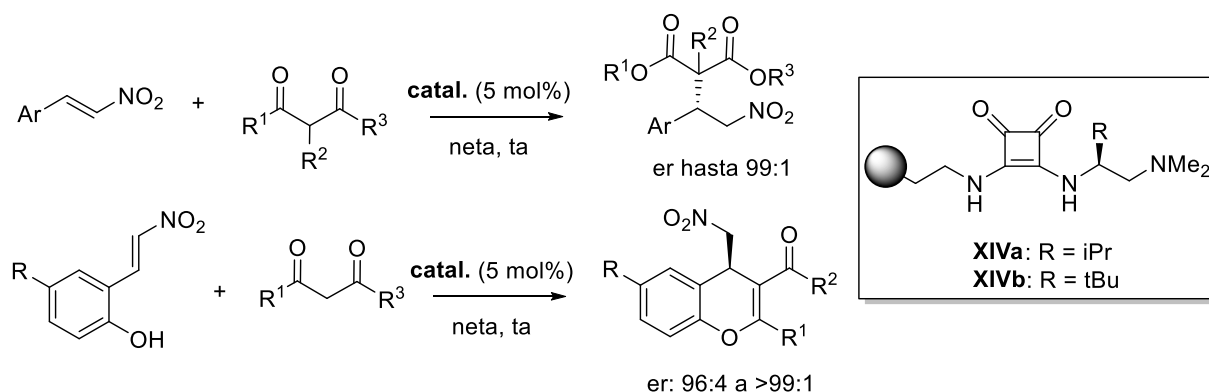
Por otra parte, Liu ha inmovilizado una escuaramida quiral, derivada de la cincona, sobre una sílica híbrida orgánica-inorgánica funcionalizada con grupos imidazolio, obteniendo un catalizador heterogéneo (**XIII**) que presenta una extraordinaria actividad catalítica y enantioselectividad en la adición de Michael asimétrica de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos en una disolución saturada de cloruro sódico.³² Esta escuaramida ha sido recuperada y reutilizada hasta 8 veces consecutivas sin variación significativa de su actividad catalítica.

Recientemente en 2017 nuestro grupo de investigación ha sintetizado una serie de escuaramidas bifuncionales derivadas de la *L*-valina y de la *L-terc*-leucina soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno (**XIVa-b**) que han resultado ser excelentes organocatalizadores en diferentes adiciones de Michael enantioselectivas, en ausencia de disolvente y a temperatura ambiente (Esquema 8).³³ La reacción de derivados 1,3-dicarbonílicos con 2-(2-nitrovinil)fenol como electrófilo, conduce con excelentes rendimientos y enantioselectividades a intermedios que pueden ser fácilmente transformados en 4*H*-cromenos y espirocromanonas enantioenriquecidos. Todos estos materiales, además de haberse mostrado muy activos, pueden recuperarse y reutilizarse sin pérdida de efectividad.

³¹ E. Veverková, S. Bilka, R. Baran, R. Šebesta. *Synthesis* **2016**, 48, 1474.

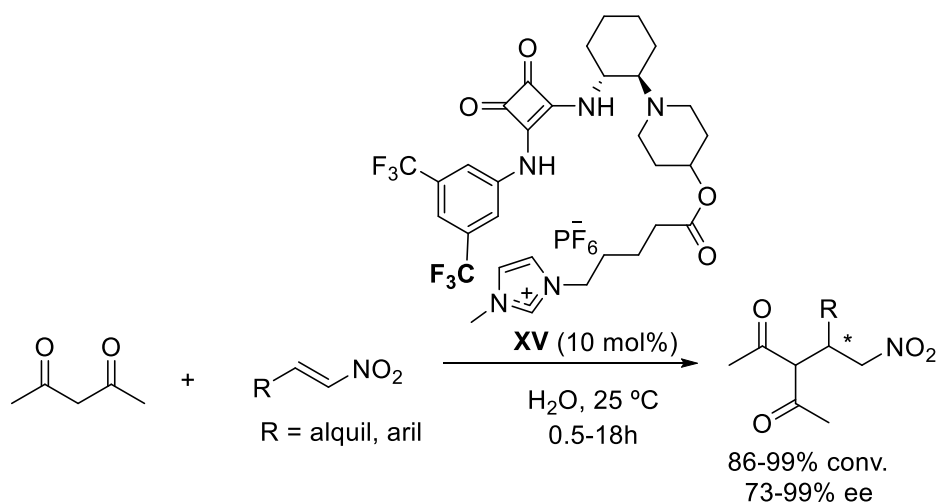
³² X. Xu, T. Cheng, X. Liu, R. Jin, G. Liu. *ACS Catal.* **2014**, 4, 2137.

³³ J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8444.



Esquema 8. Inmovilización de escuaramidas bifuncionales derivadas de α -amino ácidos sobre resinas de aminoalquil poliestireno.

Este mismo año 2017 Zlotin y col.³⁴ han publicado un trabajo en el que utilizan una escuaramida/amina terciaria (**XV**) soportada sobre un líquido iónico en agua pura como disolvente en la adición de acetilacetona a diferentes nitroolefinas debido a su naturaleza anfifílica (Esquema 9). La reacción procede en cortos tiempos de reacción con altos rendimientos y enantioselectividades. La extracción de los aductos de Michael con una mezcla éter/hexano (8:2 v/v) permite el reciclado del catalizador durante 30 ciclos sin pérdida significativa de su actividad.



Esquema 9. Escuaramida bifuncional soportada sobre un líquido iónico en la adición de acetilacetona a nitroolefinas.

³⁴ R. S. Tukhvatshin, A. S. Kucherenko, Y. W. Nelyubina, S. G. Zlotin. *ACS Catal.* **2017**, 7, 2981.

2. Resultados y discusión.

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos, decidimos estudiar la utilidad de los organocatalizadores sintetizados en la adición de derivados β -dicarbonílicos, β -diésteres y β -cetoésteres a nitroolefinas diferentemente sustituidas.

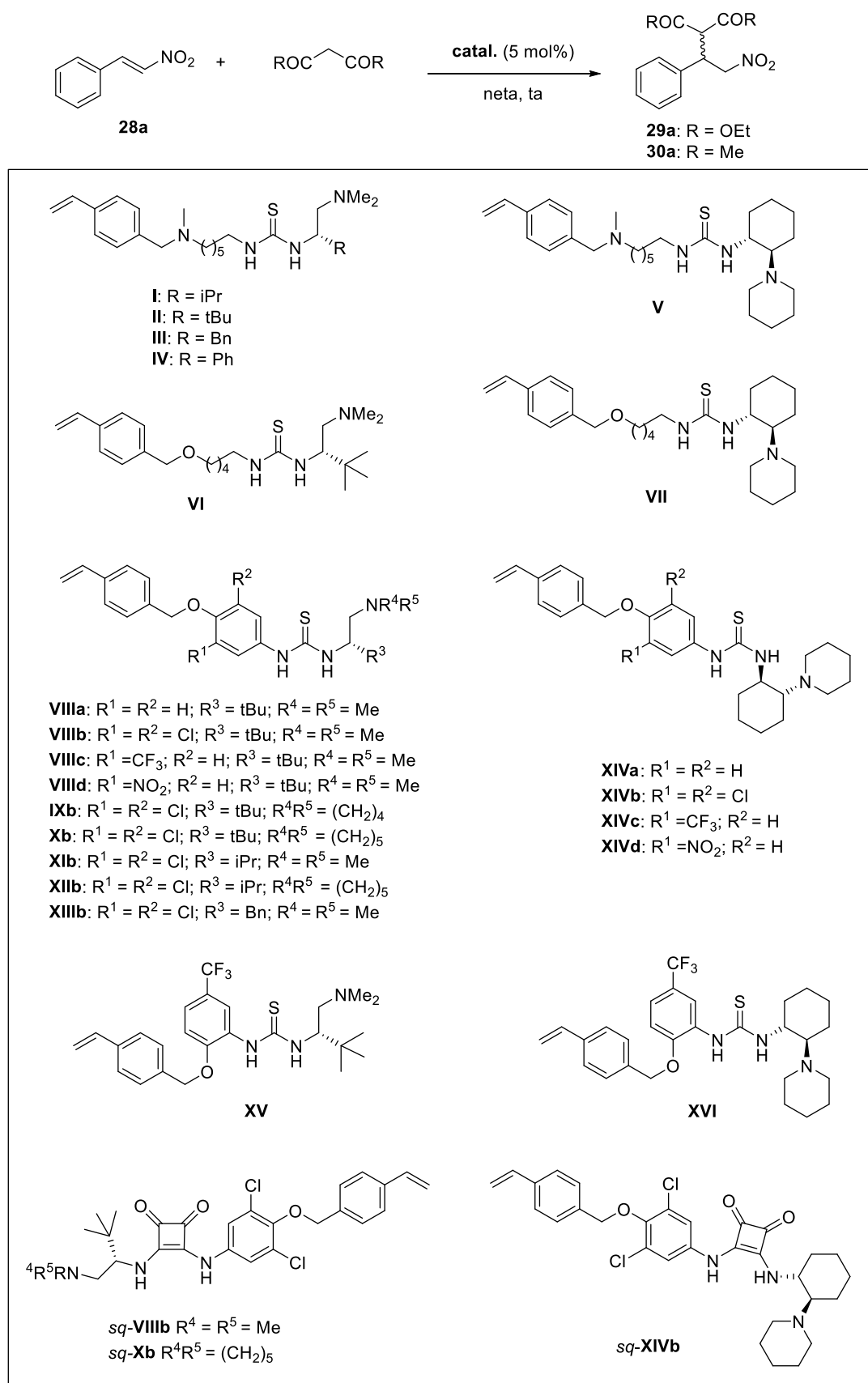
2.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos.

Como reacción modelo elegimos inicialmente la adición de malonato de dietilo ($pK_a = 16.4$) a *trans*- β -nitroestireno (**28a**), y la primera serie de ensayos se dirigió a determinar la naturaleza del catalizador más idóneo para esta reacción. Con ese objetivo se llevó a cabo una serie de experimentos con 5 mol% de cada uno de los catalizadores sintetizados y 2 equivalentes de malonato de dietilo en ausencia de disolvente a temperatura ambiente. Los catalizadores empleados se diferencian en la naturaleza del espaciador o *linker* entre el resto estirilo y la tiourea bifuncional, en la naturaleza tiourea o escuaramida, en el carácter electrónico del resto arilo, en el resto hidrocarbonado unido al carbono estereogénico y en los sustituyentes del grupo amino terciario. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1.

Los primeros ensayos se realizaron con las alquiltioureas bifuncionales monoméricas **I-IV** (entradas 1-4, Tabla 1). Todas ellas condujeron a la obtención del aducto **29a** con buenos rendimientos químicos y enantioselectividades moderadas, con la excepción de nuevo de la tiourea **IV**, derivada de la L-fenilglicina, que proporcionó un aducto de baja relación enantiomérica (er 63:37, entrada 4). Su configuración absoluta (*S*) se determinó por comparación de los tiempos de retención de HPLC y de su rotación específica con el descrito en la literatura. La alquiltiourea **V**, derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, resultó ser un catalizador comparable a los anteriores, conduciendo a la obtención del aducto (*R*) con una análoga enantioselectividad (er 82:18, entrada 5).

Las alquil tioureas **VI** y **VII**, derivadas de la 5-(4-vinilbenciloxi)pentan-1-amina, no muestran diferencias significativas en su actividad catalítica con respecto de sus análogas **II** y **V**, derivadas de la *N*¹-metil-*N*¹-(4-vinilbencil)hexan-1,6-diamina (comparar entradas 2-6 y 5-7).

Tabla 1. Estudio de la actividad catalítica de las tioureas y escuaramidas bifuncionales en la reacción de *trans*- β -nitroestireno (**28a**) con malonato de dietilo y acetilacetona.



Entrada ^a	R	Catal.	t (h)	Rdto ^c (%)	er ^d	Config.
1	OEt	I	22	86	82:18	<i>S</i>
2	OEt	II	24	82	83:17	<i>S</i>
3	OEt	III	25	75	81:19	<i>S</i>
4	OEt	IV	28	69	63:37	<i>S</i>
5	OEt	V	20	61	82:18	<i>R</i>
6	OEt	VI	12	79	84:16	<i>S</i>
7	OEt	VII	15	68	78:24	<i>R</i>
8	OEt	VIIIa	23	69	77:23	<i>S</i>
9	OEt	VIIIb	6	91	92:8	<i>S</i>
10	OEt	VIIIc	7	87	90:10	<i>S</i>
11	OEt	VIII d	7	95	90:10	<i>S</i>
12	OEt	IXb	5	85	96:4	<i>S</i>
13	OEt	Xb	4	90	96:4	<i>S</i>
14	OEt	XIb	5	92	90:10	<i>S</i>
15	OEt	XIIb	4	95	97:3	<i>S</i>
16	OEt	XIIIb	10	84	86:14	<i>S</i>
17	OEt	XIVa	19	73	93:7	<i>R</i>
18	OEt	XIVb	9	93	98:2	<i>R</i>
19	OEt	XIVc	8	91	97:3	<i>R</i>
20	OEt	XIVd	7	91	96:4	<i>R</i>
21 ^b	OEt	XIVb	12	87	98:2	<i>R</i>
22	OEt	XV	12	73	79:21	<i>S</i>
23	OEt	XVI	12	78	83:17	<i>R</i>
24	OEt	<i>sq</i> - VIIIb	5	85	62:40	<i>S</i>
25	OEt	<i>sq</i> - XIVb	8	87	91:9	<i>R</i>
26	Me	XIVb	1	96	90:10	<i>R</i>
27	Me	<i>sq</i> - XIVb	2	94	93:7	<i>R</i>
28	Me	<i>sq</i> - VIIIb	1	99	98:2	<i>S</i>
29	Me	<i>sq</i> - Xb	1	96	94:6	<i>S</i>

^aReacción llevada a cabo con exceso de malonato (2 equiv) en ausencia de disolvente adicional, a ta.

^bReacción conducida en presencia de un 2% de catalizador. ^cRendimiento aislado. ^dDeterminado mediante HPLC quiral.

Por el contrario, las ariltioureas bifuncionales sintetizadas a partir de derivados de *p*-aminofenol diversamente sustituidos, son catalizadores más eficientes que sus alquiltioureas análogas, siempre que dispongan de sustituyentes electroaceptores en el anillo aromático. Los primeros ensayos se realizaron con las tioureas **VIIIa-d**, derivadas de la *L-terc*-leucina (entradas 8-11, Tabla 1). Como puede observarse, la presencia en el anillo aromático de grupos atractores de electrones (Cl, CF₃, NO₂) en *meta* con respecto al grupo tiourea, conduce a un acortamiento de los tiempos de reacción y a un notable aumento en la enantioselectividad de la reacción (comparar entrada 8 con entradas 9-11). La tiourea **VIIIb**, preparada a partir del 2,6-dicloro-4-aminofenol (comercial), fue la que proporcionó un aducto de mayor relación enantiomérica (er 92:8, entrada 9). La sustitución en la estructura de **VIIIb** del grupo dimetilamino por un grupo pirrolidino o

piperidino, conduce las tioureas **IXb** y **Xb** que proporcionaron un nuevo aumento en la enantioselectividad de la reacción (er 96:4) (comparar entrada 9 con entradas 12-13). El mismo efecto se observa cuando sustituimos el grupo dimetilamino por un grupo piperidino en las tioureas derivadas de la L-valina **XIb** y **XIIb** (ver entradas 14 y 15). De nuevo, la tiourea bifuncional **XIIIb**, derivada de la L-fenilalanina, vuelve a ser un catalizador algo menos eficiente (er 86:14) que sus análogos **VIIIb** y **XIb**, derivados de la L-*terc*-leucina y de la L-valina (comparar entrada 16 con entradas 9 y 14).

Con las tioureas bifuncionales **XIVa-d**, derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, se observa cómo la presencia de sustituyentes electroaceptores en posición *meta* acortan los tiempos de reacción y, en general, conducen a un aumento en la enantioselectividad de la reacción (entradas 17-20), siendo la tiourea **XIVb** la que proporciona un aducto de mayor relación enantiomérica (er 98:2, entrada 18). La carga de esta tiourea puede reducirse al 2% sin afectar a la enantioselectividad de la reacción, aunque a costa de un incremento en el tiempo de reacción (entrada 21).

La posición relativa de los grupos tiourea y *p*-vinilbenciloxi influye de manera determinante en la actividad catalítica de las tioureas bifuncionales. Las tioureas CF₃-sustituidas **XV**, derivada de la L-*terc*-leucina, (er 79:21, entrada 22) y **XVI**, derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, (er 83:17, entrada 23) son catalizadores mucho menos eficientes que sus regioisómeras **VIIIc** (er 90:10, entrada 10) y **XIVc** (er 97:3, entrada 19), probablemente debido a efectos estéricos.

Los ensayos realizados con las escuaramidas *sq*-**VIIIb** y *sq*-**XIVb** ponen de manifiesto la superioridad de las tioureas sobre las escuaramidas en esta reacción, pues estas últimas conducen a la obtención del aducto **29a** con inferior enantioselectividad (comparar entradas 24 y 25 con entradas 9 y 18).

Finalmente, estudiamos la actividad catalítica de algunos de los organocatalizadores sintetizados en la adición de acetilacetona ($pK_a = 13.3$) a *trans*- β -nitroestireno (entradas 26-29, Tabla 1). La tiourea bifuncional **XIVb** proporciona en esta reacción el correspondiente aducto **30a** con una relación enantiomérica (er 90:10, entrada 26) muy inferior a la conseguida en la reacción con malonato de dietilo (er 98:2, entrada 18) después de 1h de reacción. El ensayo paralelo realizado con su escuaramida análoga, *sq*-**XIVb**, pone de manifiesto la superioridad de las escuaramidas sobre las tioureas en esta reacción (er 93:7, entrada 27). Alentados por este resultado, realizamos

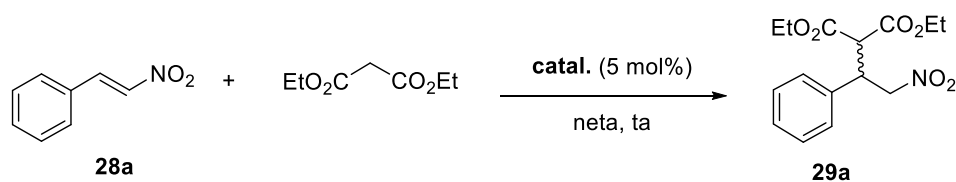
ensayos adicionales con las escuaramidas derivadas de la *L-terc*-leucina, que proporcionaron el aducto **30a** con rendimientos químicos cuantitativos y elevadas enantioselectividades siendo superior la relación enantiomérica conseguida con la escuaramida *N,N*-dimetil sustituida *sq*-**VIIIb** (er 98:2, entrada 28) que con la escuaramida piperidino sustituida *sq*-**Xb** (er 94:6, entrada 29).

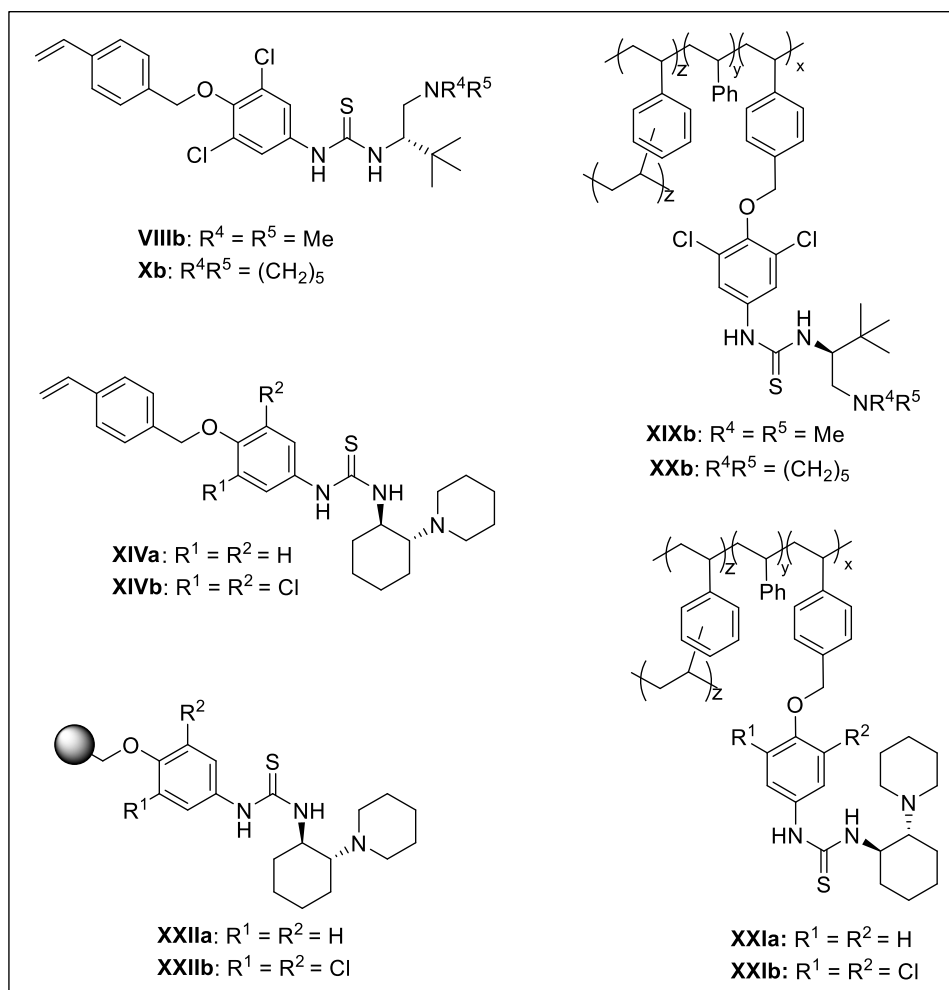
2.2. Evaluación de los catalizadores poliméricos.

La siguiente etapa de nuestro trabajo ha sido comparar la actividad catalítica de los monómeros amino-tiourea **VIIIb**, **Xb** y **XIVa-b** con sus análogas poliméricas, obtenidas mediante copolimerización radicalaria o mediante anclaje sobre una resina de Merrifield, con el objetivo de estudiar cómo influye la inmovilización del organocatalizador en su actividad catalítica. Los resultados obtenidos en el estudio realizado sobre la reacción modelo de adición de malonato de dietilo a *trans*- β -nitroestireno (**28a**) se recogen en la Tabla 2.

Los primeros ensayos los realizamos con las tioureas poliméricas **XIXb** y **XXb**, derivadas de la *L-terc*-leucina, y preparadas mediante copolimerización radicalaria de los monómeros amino-tiourea **VIIIb** y **Xb** con estireno y divinilbenceno (entradas 1-4, Tabla 2). Ambas tioureas proporcionan el aducto deseado con la misma enantioselectividad que sus análogas monoméricas en tiempos razonables de reacción.

Tabla 2. Estudio de la actividad catalítica de las tioureas bifuncionales poliméricas en la reacción de *trans*- β -nitroestireno (**28a**) con malonato de dietilo.





Entrada ^a	Catal.	t (h)	Rdto ^b	er ^c	Config.
1	VIIIb	6	91	92:8	<i>S</i>
2	XIXb	8	93	91:9	<i>S</i>
3	Xb	14	95	97:3	<i>S</i>
4	XXb	21	90	97:3	<i>S</i>
5	XIVa	19	73	93:7	<i>R</i>
6	XXIa	24	85	92:8	<i>R</i>
7	XIVb	9	93	98:2	<i>R</i>
8	XXIb	13	92	97:3	<i>R</i>
9	XXIIa	36	89	87:13	<i>R</i>
10	XXIIb	19	92	91:9	<i>R</i>

^aReacción llevada a cabo con exceso de malonato (2 equiv) en ausencia de disolvente adicional, a ta.
^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

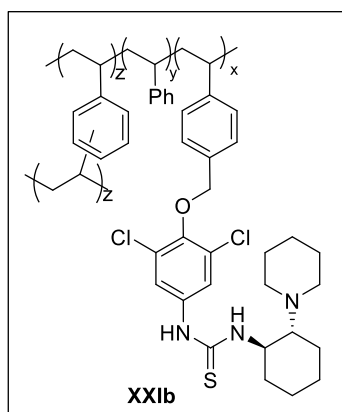
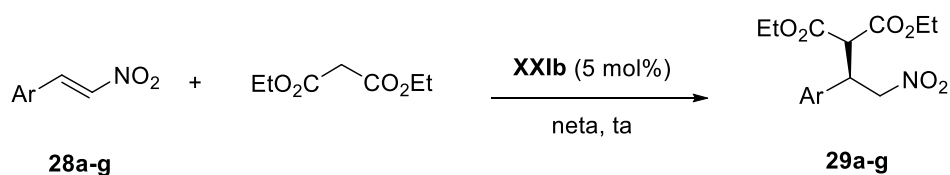
La inmovilización de las tioureas **XIVa-b**, derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, sobre poliestireno apenas afecta a la actividad catalítica de los organocatalizadores poliméricos y provoca una ligera disminución de la pureza enantiomérica de los aductos obtenidos, siendo más acusada esta disminución para las tioureas ancladas sobre la resina de Merrifield **XXIIa-b** (entradas 9-10) que para las preparadas mediante polimerización **XXIa-b** (entradas 6 y 8). El catalizador más

eficiente de todas las tioureas poliméricas sintetizadas, es la tiourea **XXIb**, derivada del 2,5-dicloro-4-aminofenol, que conduce al aducto **29a** con una relación enantiomérica (er 97:3) ligeramente inferior a la conseguida con la tiourea homogénea análoga **XIVb** (comparar entrada 7 con entrada 8).

2.3. Estudio con distintas nitroolefinas.

El siguiente paso para la evaluación del alcance de la reacción fue el estudio de la influencia de la naturaleza de la nitroolefina en la reacción. Para ello se hicieron reaccionar β -nitroolefinas de distintas características electrónicas con malonato de dietilo en presencia de la tiourea polimérica **XXIb**, la más eficiente de todas las sintetizadas, y los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Adición enantioselectiva de malonato de dietilo a derivados de nitrostireno (**28a-g**) en presencia de la tiourea bifuncional polimérica **XXIb**.



Entrada ^a	Ar	t (h)	Producto	Rdto ^b (%)	er ^c	Config
1	Ph	13	29a	92	97:3	<i>R</i>
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	7	29b	92	97:3	<i>R</i>
3	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	8	29c	90	95:5	<i>R</i>
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	28	29d	96	98:2	<i>R</i>
5	1-naftil	5	29e	80	94:6	<i>R</i>
6	2-naftil	4	29f	94	94:6	<i>R</i>
7	2-furil	6	29g	88	98:2	<i>S</i>

^aReacción llevada a cabo con 0.3 mmol de nitrostireno y exceso de malonato (2 equiv) en ausencia de disolvente adicional a ta. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

Los resultados obtenidos con 4-cloro- β -nitroestireno (entrada 2) son iguales a los obtenidos con *trans*- β -nitroestireno (entrada 1), transcurriendo la reacción con rendimiento químico y enantioselectividad elevada. La utilización de 2, β -dinitroestireno (entrada 3) con un grupo electroceptor en *orto*, provoca una ligera disminución de la enantioselectividad, probablemente debido al impedimento estérico. Por otro lado, en la reacción con 4-metoxi- β -nitroestireno (entrada 4) la enantioselectividad se mantiene en los mismos valores, pero la velocidad disminuye sensiblemente, debido a las características electrónicas de la nitroolefina.

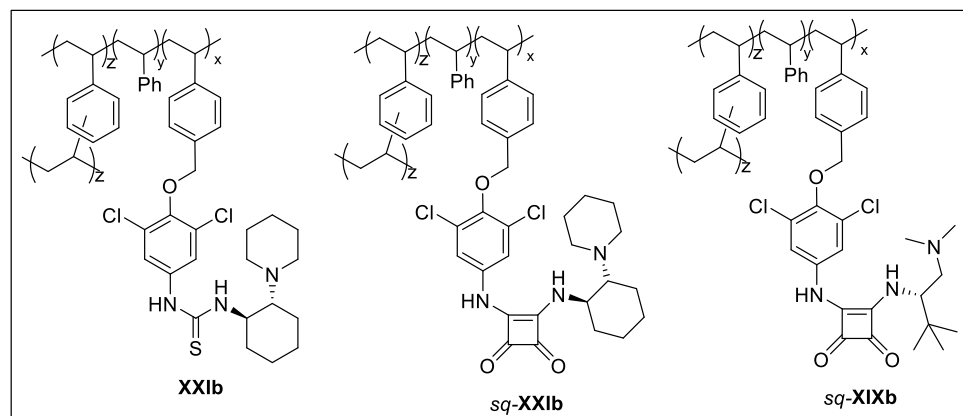
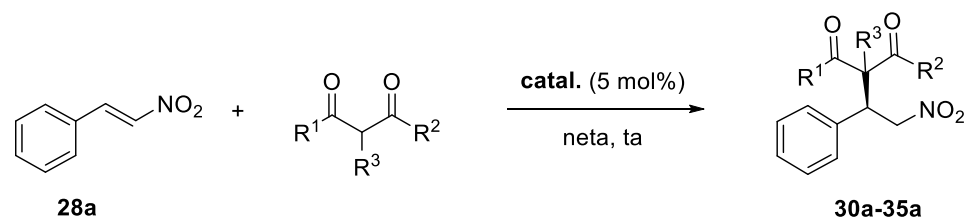
También hemos estudiado la reactividad de nitroolefinas aromáticas con grupos distintos a fenilo (1- y 2-naftilo, 2-furilo). La enantioselectividad más elevada (er 98:2) se ha obtenido con el 2-nitrovinilfurano, nitroolefina heterocíclica (entrada 7). En cambio, la enantioselectividad de la reacción no se ve afectada por la posición α o β del grupo naftilo (comparar entradas 5 y 6).

La configuración absoluta de todos los aductos obtenidos se determinó como *R* (*S* en el caso de **29g**) por comparación de los tiempos de retención de HPLC con los descritos en la literatura (ver Experimental).

2.4. Reacciones de adición conjugada enantioselectiva de otros compuestos β -dicarbonílicos y referibles a nitroolefinas.

A continuación estudiamos el efecto de la variación de la estructura del nucleófilo en estas reacciones de adición conjugada a nitroolefinas. Para ello hicimos reaccionar *trans*- β -nitroestireno (**28a**) con distintos malonatos 2-sustituídos, así como con derivados de la acetil acetona y del éster acetilacético, en las condiciones determinadas como óptimas, es decir, en ausencia de disolvente a temperatura ambiente y en presencia de la tiourea polimérica **XXIb**. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Reacción de *trans*-β-nitroestireno (**28a**) con diferentes malonatos, dicetonas y cetoésteres en presencia de los catalizadores poliméricos **XXIb**, *sq*-**XIXb** y *sq*-**XXIb**.



Entrada ^a	R ¹	R ²	R ³	Catal.	t (h)	Producto (Rdto) ^b	<i>anti/syn</i> ^c	er ^c (config)
1	OEt	OEt	Me	XXIb	72	31a (95)	-	97:3 (<i>S</i>)
2	OMe	OMe	Me	XXIb	48	32a (98)	-	98:2 (<i>S</i>)
3	OMe	OMe	Cl	XXIb	2	33a (87)	-	87:13 (<i>R</i>)
4	Me	Me	H	XXIb	2	30a (91)	-	88:12 (<i>R</i>)
5	Me	Me	H	<i>sq</i> - XXIb	2	30a (98)	-	93:7 (<i>R</i>)
6	Me	Me	H	<i>sq</i> - XIXb	1	30a (94)	-	98:2 (<i>S</i>)
7	Me	Me	Me	XXIb	5	34a (87)	-	93:7 (<i>S</i>)
8	Me	OEt	Me	XXIb	7	35a (84)	88:12	92:8 (<i>S,S</i>)
9	Me	OEt	Me	<i>sq</i> - XXIb	7	35a (78)	74:26	93:7 (<i>S,S</i>)

^aReacción llevada a cabo a escala de 0.3 mmol con 2 equiv de compuesto 1,3-difuncionalizado y un 5% de catalizador. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante ¹H-RMN. ^dDeterminado mediante HPLC quiral.

Las reacciones con malonatos sustituidos son de gran interés porque conducen a aductos con un estereocentro cuaternario. Así, el 2-metilmalonato de dimetilo conduce al aducto **32a** con un rendimiento casi cuantitativo y una enantioselectividad (er 98:2, entrada 2) ligeramente superior a la conseguida con metilmalonato de dietilo en presencia de la misma tiourea polimérica **XXIb** (er 97:3, entrada 1) después de 2 y 3 días de reacción, respectivamente. En cambio, la reacción con 2-cloromalonato de dimetilo ($pK_a = 9.06$) y acetilacetona ($pK_a = 13.3$) en presencia de la misma tiourea, se completa a las 2h proporcionando los correspondientes aductos **33a** (er 87:13, entrada

3) y **30a** (er 88:12, entrada 4) con buenos rendimientos y una enantioselectividad inferior a la conseguida malonato de dietilo ($pK_a = 16.4$). La relación enantiomérica del aducto obtenido en la reacción con acetilacetona puede aumentar hasta un valor de er 93:7 utilizando como catalizador, de manera alternativa, la escuaramida polimérica análoga *sq*-**XXIb** (entrada 5). Una enantioselectividad aún mayor (er 98:2, entrada 6) se puede conseguir en esta reacción con la escuaramida polimérica derivada de la *L*-terc-leucina *sq*-**XIXb**, la misma que la conseguida con su análoga monomérica (*sq*-**VIIIb**).

La reacción de nitroestireno con la 3-metil-2,5-pentanodiona ($pK_a = 15.1$) en presencia de la tiourea polimérica **XXIb** proporciona a las 5h de reacción el aducto **34a** con una relación enantiomérica (er 93:7), superior a la conseguida con la acetilacetona en las mismas condiciones de reacción (comparar entradas 4 y 7).

Finalmente, la reacción con 2-metil acetoacetato de etilo como nucleófilo, con un pK_a intermedio ($pK_a = 14.2$) entre las β -dicetonas y los malonatos, en presencia de la tiourea polimérica **XXIb** (entrada 8), conduce a la obtención del producto de adición **35a** con una diastereoselectividad moderada (88:12) a favor del aducto *anti*, y con buena enantioselectividad (er 92:8). La escuaramida polimérica derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-ciclohexano-1,2-diamina *sq*-**XXIb** proporciona en esta reacción sólo un ligero aumento en la enantioselectividad y un notable descenso en la relación diastereomérica (entrada 9).

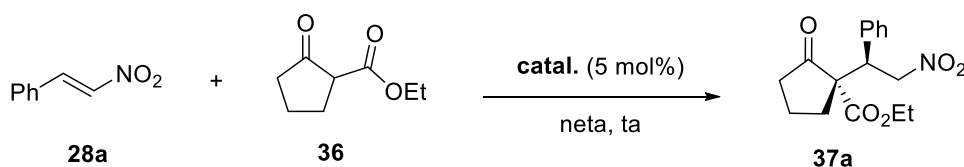
A la vista de los resultados obtenidos parece ser que el pK_a del nucleófilo influye de manera determinante en el tiempo y en la enantioselectividad de la reacción, observándose que, en general, las escuaramidas catalizadores más adecuados para nucleófilos de menor pK_a , mientras que las tioureas lo son para los nucleófilos de mayor pK_a .

La estereoquímica de los aductos obtenidos en estas reacciones se determinó por comparación de los valores de rotación específica y de sus tiempos de retención en HPLC con los descritos en la bibliografía.

2.5. Reacciones de adición conjugada enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos a nitroolefinas.

Dado que en trabajos anteriores llevados a cabo con tioureas bifuncionales observamos que la utilización de β -cetoésteres cíclicos como nucleófilos conducía a la obtención de aductos con mucho mayor diastereocontrol, procedimos a continuación a estudiar la actividad catalítica de nuestros catalizadores poliméricos y monoméricos en la reacción de *trans*- β -nitroestireno con 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo. Los resultados de este estudio se recogen en la Tabla 5.

Tabla 5. Estudio comparativo de la actividad catalítica de tioureas y escuaramidas bifuncionales en la adición conjugada de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**36**) a *trans*- β -nitroestireno (**28a**).



Inicialmente, hicimos un *screening* con algunas de las tioureas y escuaramidas monoméricas en la reacción de *trans*- β -nitroestireno con 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (2 equiv) a temperatura ambiente y en ausencia de disolvente (entradas 1-10). Todas ellas conducen a la obtención del aducto **37a** con elevados rendimientos químicos en cortos tiempos de reacción. De los resultados obtenidos se infiere que las escuaramidas son catalizadores más eficientes que las tioureas en esta reacción, proporcionando el aducto **37a** prácticamente como único diastereoisómero y con superior enantioselectividad (comparar entradas 1-2, 3-4, 5-6, 7-8 y 9-10). De todas ellas destaca la escuaramida *sq*-**XIIb**, derivada de la L-valina, que proporciona el aducto deseado como único diastereoisómero y enantiómero (entrada 8). No obstante, se obtienen resultados comparables con las escuaramidas *sq*-**VIIIb** y *sq*-**Xb**, derivadas de la L-*terc*-leucina (entradas 2 y 4), y con la escuaramida *sq*-**XIVb**, derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-ciclohexano-1,2-diamina (entrada 10).

La inmovilización de la tiourea **XIVb** y de las escuaramidas *sq*-**XIVb** y *sq*-**VIIIb** provoca en general una ligera disminución de la relación diastereomérica y en el caso de los catalizadores derivados de la (1*R*,2*R*)-*trans*-ciclohexano-1,2-diamina, de la enantiomérica (comparar entradas 9 y 11, 10 y 12 y 2 y 13).

La configuración absoluta de los aductos mayoritarios obtenidos depende de la familia de catalizadores quirales utilizada, siendo (2*S*,3*R*) cuando se utilizan derivados de α -amino ácidos como catalizadores, y (2*R*,3*S*) cuando en su lugar se usan derivados de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina.

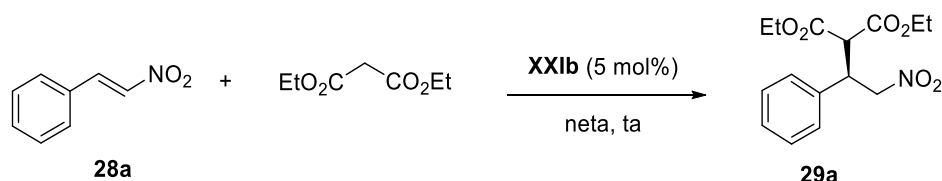
2.6. Reciclado de los organocatalizadores poliméricos.

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 llevado a cabo experiencias de reciclado de la tiourea polimérica **XXIb** en la reacción de *trans*- β -nitroestireno **28a** con malonato de dietilo en las condiciones de reacción optimizadas. Finalizado cada ciclo, una vez separada del crudo de reacción, la resina fue simplemente lavada con metanol, secada hasta pesada

constante y reutilizada. Los resultados se encuentran recogidos en la Tabla 6 y en la Figura 6.

Tabla 6. Reciclado de la tiourea polimérica **XXIb** en la reacción de *trans*- β -nitroestireno (**28a**) con malonato de dietilo.^a



Ciclo	t (h)	Rdto (%) ^b	er ^c
1	13	92	97:3
2	15	90	97:3
3	15	88	97:3
4	16	85	97:3
5	15	87	97:3
6	15	84	97:3

^aReacción llevada a cabo con exceso de malonato (2 equiv) en ausencia de disolvente adicional, a ta.

^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la tiourea polimérica **XXIb** puede ser fácilmente reciclada y reutilizada sin un significativo descenso en el rendimiento de la reacción y con una perfecta reproducibilidad de los valores de relación enantiomérica después de 6 ciclos. El espectro de infrarrojo y el análisis elemental realizado de la tiourea **XXIb** recuperada después del 6^o ciclo no muestran ninguna variación significativa respecto del espectro y el análisis original.

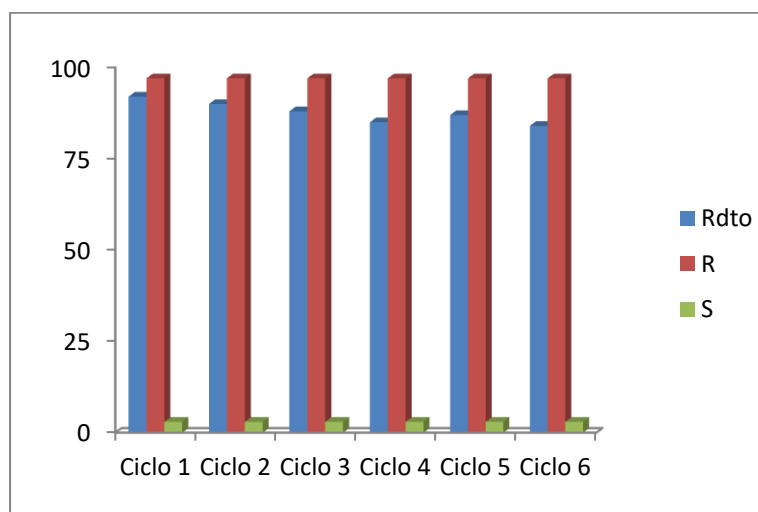
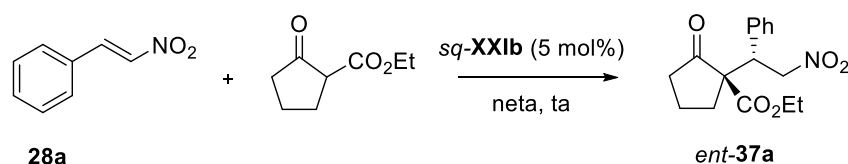


Figura 6. Reciclado del catalizador **XXIb** en la reacción de *trans*- β -nitroestireno (**28a**) con malonato de dietilo.

También hemos realizado experimentos de reciclado de la escuaramida *sq-XXIb* en la reacción de *trans*- β -nitroestireno (**28a**) con 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo. Los resultados del estudio realizado se encuentran recogidos en la Tabla 7 y la Figura 7.

Tabla 7. Reciclado de la escuaramida polimérica *sq-XXIb* en la adición enantioselectiva de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo a *trans*- β -nitroestireno (**28a**).



Entrada ^a	t (h)	Rdto ^b (%)	dr ^c	er ^d
1	4	82	96:4	98:2
2	4	75	93:7	97:3
3	5	78	95:5	98:2
4	6	73	96:4	96:4
5	6	80	94:6	97:3

^aReacción llevada a cabo con exceso de cetoéster (2 equiv) en ausencia de disolvente adicional, a ta.

^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante ¹H-RMN. ^dDeterminado mediante HPLC quiral.

Como en la reacción anterior, la escuaramida polimérica, puede ser fácilmente reciclada y reutilizada sin un significativo descenso en el rendimiento de la reacción y con una casi perfecta reproducibilidad de los valores de relación enantiomérica después de 5 ciclos. El espectro de infrarrojo realizado de la escuaramida *sq-XXIb* recuperada después del 5º ciclo no muestra ninguna variación significativa respecto del espectro original.

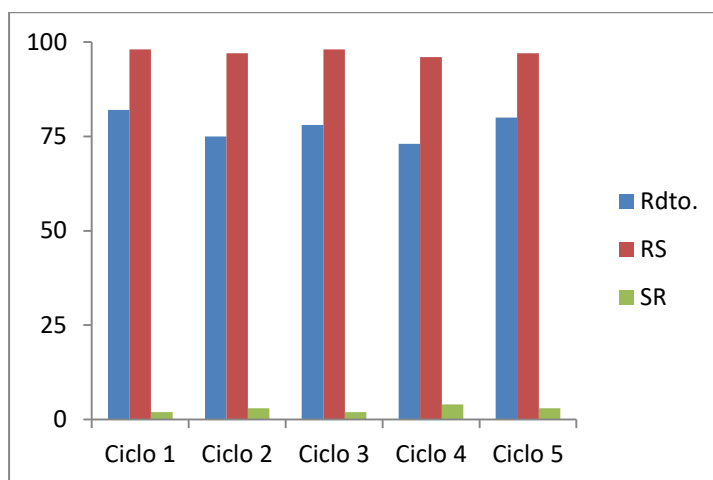


Figura 7. Reciclado del catalizador *sq-XXIb* en la reacción de *trans*- β -nitroestireno (**28a**) con 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo.

3. Conclusiones.

1. Las ariltioureas bifuncionales, sintetizadas a partir de derivados de *p*-aminofenol diversamente sustituidos, son catalizadores más eficientes que sus alquiltioureas análogas en la adición de malonato de dietilo a *trans*- β -nitroestireno, siempre que dispongan de sustituyentes electroceptores (Cl, CF₃, NO₂) en el anillo aromático. La tiourea **XXIb**, derivada de la (1*R*,2*R*)-2-(1-piperidinil)ciclohexanamina, es el organocatalizador más eficiente de todos los ensayados, proporcionando el aducto correspondiente con excelente rendimiento químico y enantioselectividad.
2. Por el contrario, los mayores valores de enantioselectividad conseguidas en la adición de la acetilacetona a nitroestireno catalizada por escuaramidas bifuncionales pone de manifiesto la mayor eficacia de éstas sobre las tioureas análogas en esta reacción, y en general en la adición de nucleófilos de menor p*K*_a.
3. La inmovilización de las tioureas y escuaramidas bifuncionales sobre poliestireno apenas afecta la actividad catalítica de los organocatalizadores poliméricos y provoca un ligero descenso de la pureza enantiomérica de los aductos obtenidos, siendo más acusado éste para las tioureas ancladas sobre la resina de Merrifield (**XXIIa-b**) que para las preparadas mediante copolimerización (**XXIa-b**).
4. La tiourea polimérica **XXIb**, la más eficiente de todas las sintetizadas, proporciona elevadas enantioselectividades en la reacciones llevadas a cabo con una amplia variedad de nitroolefinas aromáticas, de diferente naturaleza electrónica, así como con otros malonatos, dicetonas y β -cetoésteres que no tengan un p*K*_a elevado.
5. La adición enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos a nitroestireno en presencia de la escuaramida polimérica *sq*-**XXIb** permite creación simultánea de dos estereocentros con elevada enantio- y diastereoselectividad.
6. La heterogeneización del catalizador facilita su recuperación y reutilización en 5 o 6 ciclos consecutivos sin afectar de manera apreciable al rendimiento químico y a la enantioselectividad en las reacciones tal y como se ha comprobado en los ensayos realizados con la tiourea **XXIb** y la escuaramida *sq*-**XXIb**.

**5. Reacciones de α -aminación
enantioselectiva de compuestos
1,3-dicarbonílicos con
azodicarboxilato de di-*terc*-butilo**

CAPÍTULO 5. REACCIONES DE α -AMINACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE COMPUESTOS 1,3-DICARBONÍLICOS CON AZODICARBOXILATO DE DI-*TERC*-BUTILO.

1. Revisión bibliográfica.

2. Resultados y discusión.

2.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos.

2.2. Evaluación de los catalizadores poliméricos.

2.3. Estudio del alcance de la reacción.

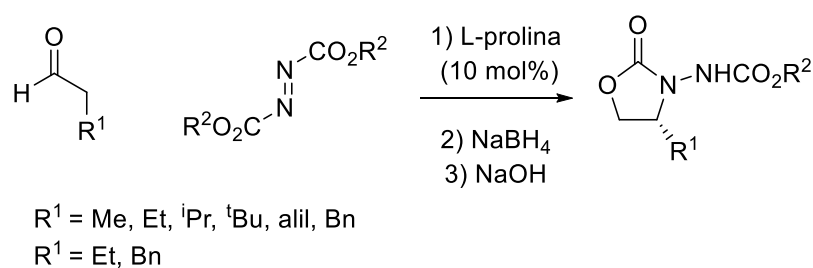
2.4. Reciclado del organocatalizador polimérico.

3. Conclusiones.

1. Revisión bibliográfica.

La aminación electrofílica enantioselectiva de compuestos carbonílicos representa un método simple y eficiente para generar un carbono estereogénico unido a un átomo de nitrógeno, empleando diazocarboxilatos como fuente de nitrógeno ya que son compuestos estables y se puede disponer de ellos fácilmente. Las estructuras formadas en la α -aminación asimétrica de compuestos 1,3-dicarbonílicos proquirales se encuentran altamente funcionalizadas y pueden experimentar transformaciones posteriores por las que se transforman en β -amino alcoholes quirales o en α -amino ácidos cuaternarios, constituyentes fundamentales de numerosos productos naturales y farmacéuticos.¹

La α -aminación organocatalítica de compuestos carbonílicos con azodicarboxilatos (α -hidrazinación) fue introducida independientemente en 2002 por List² y Jørgensen,³ utilizando L-prolina como organocatalizador. En el protocolo establecido los aldehídos reaccionan con azodicarboxilatos proporcionando los aductos correspondientes con elevados rendimientos químicos y enantioselectividades (hasta un 95% de ee). Estos aldehídos α -aminados pueden reducirse a β -amino alcoholes, que a su vez pueden ser convertidos en las correspondientes N-amino oxazolidinonas (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción de α -aminación de compuestos carbonílicos con azodicarboxilatos catalizada con L-prolina.

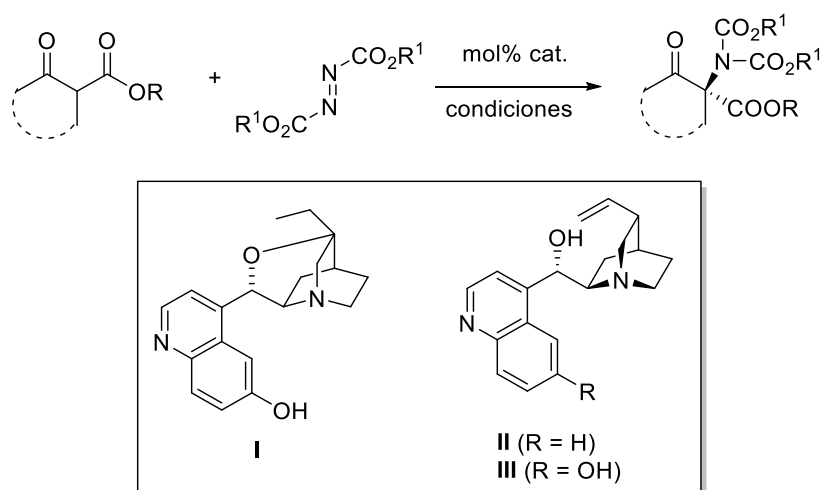
¹ a) J. Gante. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699. (b) J. Venkatraman, S. C. Shankaramma, P. Balaram. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3131.

² B. List. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656.

³ A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790.

Desde entonces, muchos grupos han desarrollado diferentes métodos de aminación enantioselectiva directa de compuestos 1,3-dicarbonílicos proquirales promovidos por organocatalizadores bifuncionales que combinan grupos amino terciario y diferentes donadores de hidrógeno que activan a nucleófilos y electrófilos.

El primer ejemplo de α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo organocatalizada fue publicado por Jørgensen⁴ en el año 2004, en un trabajo en el que utilizan como catalizador β -isocupreidina (**I**), un alcaloide derivado de la quinina (Esquema 2). La reacción se lleva a cabo con β -cetoésteres acíclicos y cíclicos en tolueno a $-52\text{ }^{\circ}\text{C}$ proporcionando los productos aminados con excelentes rendimientos (86-99%) y excesos enantioméricos (83-90%). Ese mismo año, Pihko y Pohjakallio publican otro trabajo en el que utilizan los alcaloides de la Cincona (cinconina, cinconidina, quinina y quinidina) como organocatalizadores en la α -aminación de β -cetoésteres con azodicarboxilato de dibencilo.⁵ Los cetoésteres cíclicos muestran mayor reactividad que los acíclicos con enantioselectividades que oscilan entre 77-90% ee. El catalizador más eficiente, cinconina (**II**), proporciona los aductos enantiómeros de los conseguidos con la cinconidina y con mejores enantioselectividades.



Esquema 2. Alcaloides como organocatalizadores en la α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo.

⁴ S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8120.

⁵ P. M. Pihko, A. Pohjakallio. *Synlett* **2004**, 2115.

Unos años más tarde, Deng⁶ utiliza el alcaloide bifuncional de la cincona **III** en la misma reacción con excelentes resultados, con la excepción de los derivados acíclicos en los que la conversión no supera el 20%. Los autores asocian esta diferencia a la dimerización u oligomerización del catalizador debido a interacciones de enlace de hidrógeno entre el 6'-OH y el nitrógeno de la quinuclidina que probablemente active el anillo de quinolina frente a la aminación de Friedel-Crafts que conduce a su descomposición. Aunque el equilibrio entre el β -cetoéster acíclico y su enol correspondiente existe, para su análogo cíclico este equilibrio está mucho más desplazado hacia el enol, favoreciendo la formación de complejos sustrato-catalizador que evitan la formación de dímeros u oligómeros.

El intento inicial de Takemoto en 2006 de utilización de su tiourea arquetípica como organocatalizador en la α -hidrazinación de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos fue infructuoso.⁷ El fallo fue atribuido a la desactivación del catalizador por reacción del azufre nucleofílico de la tiourea con las especies azodicarboxilato electrofílicas. No obstante, consigue llevar a cabo la aminación enantioselectiva de β -cetoésteres monocíclicos de cinco, seis y siete eslabones y derivados bicíclicos con grupos éster voluminosos con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo en tolueno a -78 °C en presencia de su urea bifuncional análoga (**IV**), habitualmente menos eficiente, con elevado enantiocontrol (Figura 1).

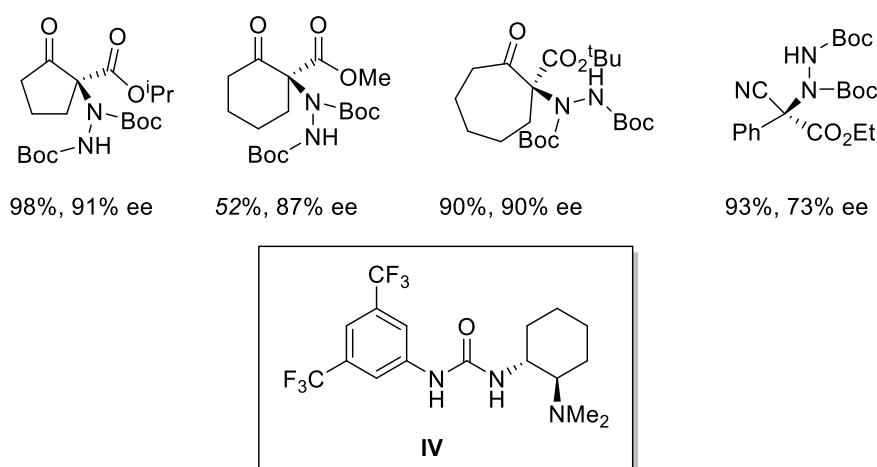
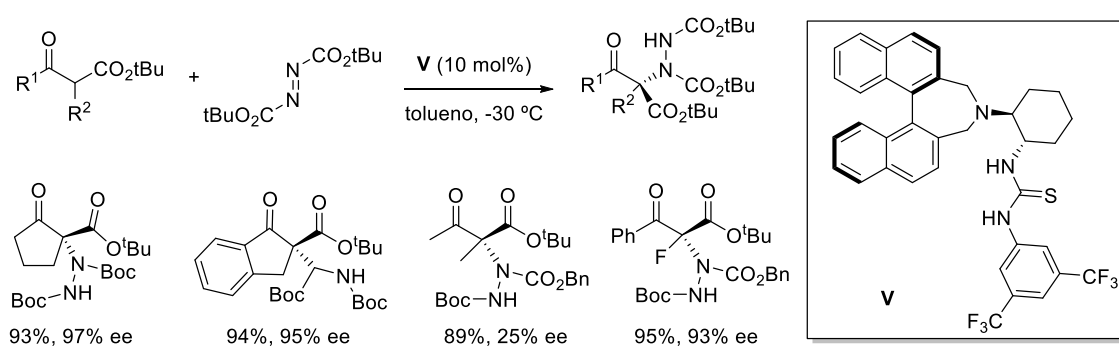


Figura 1. Urea bifuncional y aductos procedentes de la α -aminación asimétrica.

⁶ X. Liu, B. Sun, L. Deng. *Synlett* **2009**, 1685.

⁷ X. Xu, T. Yabuta, P. Yuan, Y. Takemoto. *Synlett* **2006**, 137.

El primer ejemplo de α -aminación enantioselectiva catalizada por una tiourea bifuncional fue publicado por Kim y col.⁸ que utilizan la amino tiourea **V** derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina con un resto de (*R*)-binaftilo. Los β -cetoésteres cíclicos reaccionan con el azodicarboxilato de di-*tert*-butilo en tolueno a -30 °C para dar los correspondientes β -cetoésteres α -aminados con elevados rendimientos y enantioselectividades (93-99% ee). No ocurre lo mismo para la reacción de β -cetoésteres acíclicos que proporcionan los aductos correspondientes con muy baja enantioselectividad, a excepción de β -cetoésteres α -fluorados de cadena abierta (Esquema 3).



Esquema 3. Tiourea bifuncional para proporcionar β -cetoésteres α -aminados.

En el mecanismo propuesto por Kim para estas reacciones catalizadas por amino-tioureas (Figura 2), un grupo carbonilo del azodicarboxilato es activado por la tiourea mediante enlace de hidrógeno y el β -cetoéster por el nitrógeno básico de la amina terciaria.

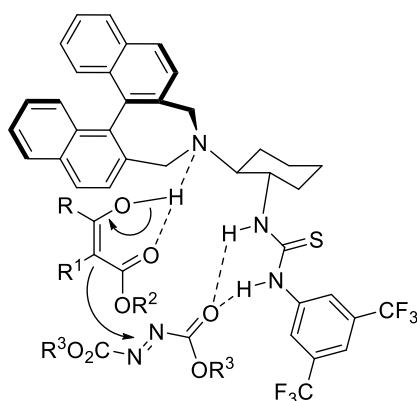


Figura 2. Mecanismo de reacción propuesto para reacciones de α -aminación catalizadas por tioureas bifuncionales.

⁸ S. H. Jung, D. Y. Kim. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5527.

En un trabajo posterior, los mismos autores utilizan la tiourea **V** como catalizador en la α -aminación de α -cianocetonas α -sustituidas, acíclicas y cíclicas, con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo consiguiendo también elevadas enantioselectividades.⁹

Wang y col.¹⁰ han empleado posteriormente una amino tiourea derivada de la 1,2-difeniletildiamina con un grupo donador adicional de enlace de hidrógeno (**VI**) en la aminación de β -cetoésteres cíclicos con azodicarboxilatos de alquilo consiguiendo excesos enantioméricos de hasta el 95% en EtOAc a -78 °C (Figura 3). Con sustratos de 6 y 7 eslabones la enantioselectividad disminuye y lo mismo ocurre con los benzoderivados análogos.

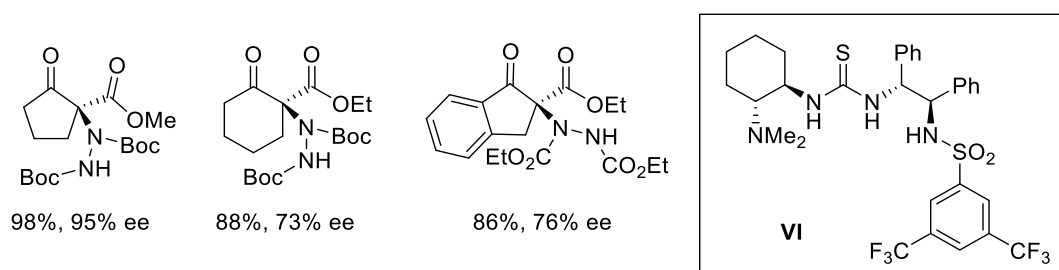


Figura 3. Tiourea bifuncional con un grupo sulfonamida que proporciona un enlace de hidrógeno adicional.

En 2008 Rawal y col. mostraron la efectividad de la escuaramida bifuncional **VII**, derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, en la α -hidrazinación enantioselectiva de una gran variedad de β -cetoésteres cíclicos (de anillos de 5, 6 y 7 miembros), lactonas y β -cianocetonas cíclicas con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (Figura 4). Consiguen elevados rendimientos y enantioselectividades (88-98% ee) empleando entre 0.1-2 mol% de catalizador y en cortos tiempos de reacción.¹¹

⁹ S. M. Kim, J. H. Lee, D. Y. Kim. *Synlett*, **2008**, 2659.

¹⁰ Z.-H. Zhang, X.-Q. Dong, H.-Y. Tao, C.-J. Wang. *ARKIVOC*, **2011**, 2, 137.

¹¹ H. Konishi, T. Y. Lam, J. P. Malerich, V. H. Rawal. *Org. Lett.* **2010**,12, 2028

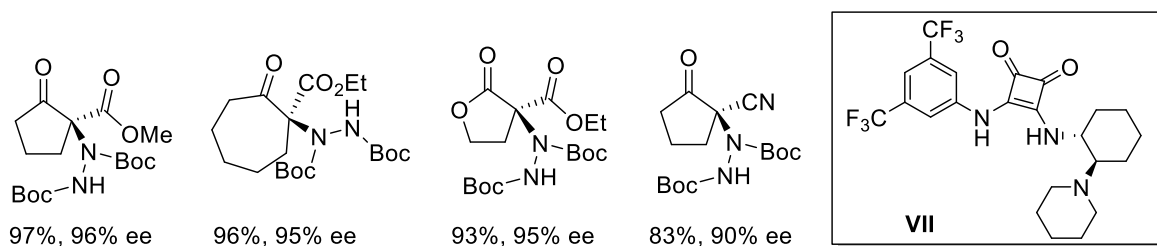
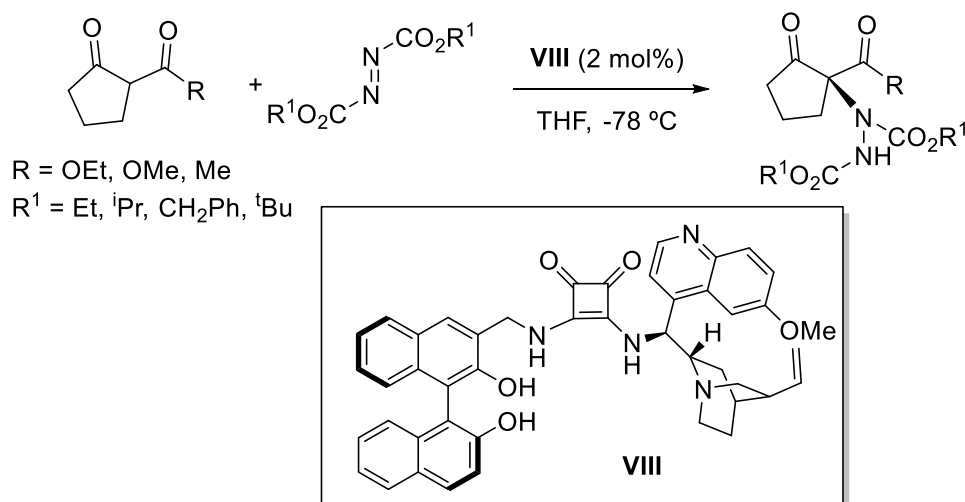


Figura 4. Primer ejemplo de utilización de una escuaramida bifuncional en la reacción de α -aminación.

Más recientemente, en 2015 el grupo de Dong¹² utiliza una BINOL-quinina-escuaramida (**VIII**) en la α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres y α -cianoacetatos α -sustituidos con azodicarboxilatos obteniendo las mejores enantioselectividades conseguidas hasta la fecha (superiores a 99% ee). Además, dada la baja solubilidad del catalizador en disolventes orgánicos, se puede recuperar de forma fácil mediante precipitación y reutilizar hasta en 5 ciclos catalíticos consecutivos sin disminución de la actividad catalítica y de la enantioselectividad (Esquema 4).



Esquema 4. Escuaramida bifuncional con grupos BINOL y quinina.

¹² Y. Gao, Bin Liu, H.-B. Zhou, W. Wang, C. Dong. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 24392.

En el estado de transición propuesto, la escuaramida y la cinchonina interaccionan a través de múltiples enlaces de hidrógeno con el β -cetoéster, mientras que los grupos -OH del BINOL interaccionan con el azodicarboxilato. La amina terciaria de la cinchonina actúa como base, formando el enolato que ataca al electrófilo y que conduce a la formación del producto de reacción (Figura 5).

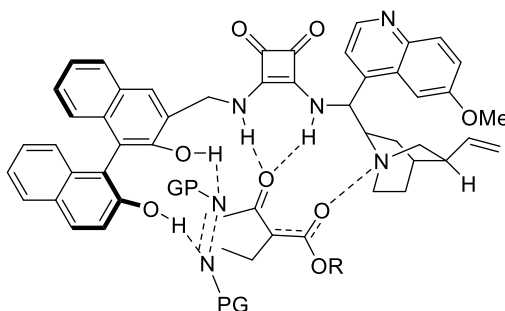
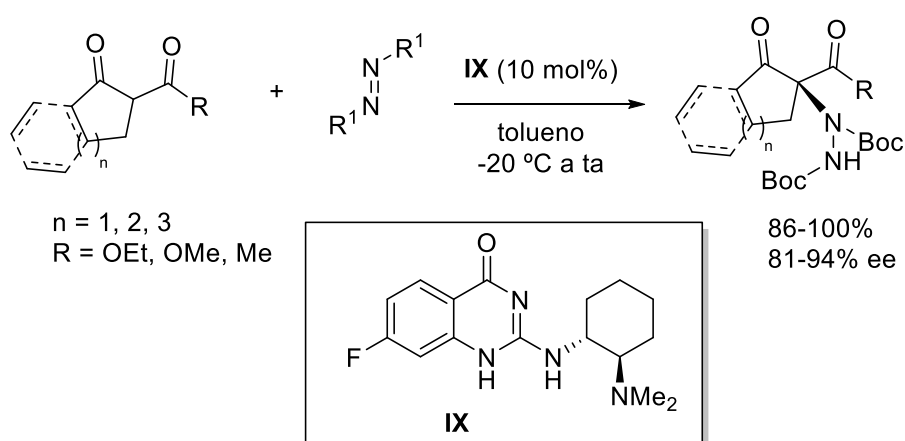


Figura 5. Propuesta del estado de transición de Dong y col.

En el año 2011, Takemoto diseña un nuevo tipo de catalizador bifuncional, una 2-aminoquinazolin-4-(1*H*)-ona derivada de (1*R*,2*R*)-diaminociclohexano (**IX**),¹³ con la que lleva a cabo reacciones de α -hidrazinación altamente enantioselectivas de compuestos 1,3-dicarbonílicos consiguiendo elevados excesos enantioméricos (de hasta el 94%) incluso a temperatura ambiente (Esquema 5). Este catalizador resulta ser mucho más eficiente que las correspondientes urea y tiourea y esto puede explicarse por el menor valor de pK_a de los protones N-H debido a la presencia del carbonilo electroceptor.



Esquema 5. Organocatalizador con carácter ácido incrementado.

¹³ T. Inokuma, M. Furukawa, T. Uno, Y. Suzuki, K. Yoshida, Y. Yano, K. Matsuzaki, Y. Takemoto. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10470.

Terada y col.¹⁴ desarrollaron en 2006 otro tipo de organocatalizador, una guanidina derivada de binaftilo con un ciclo de 7 eslabones en su estructura (**X**), que utilizan con éxito en la aminación electrofílica de compuestos 1,3-dicarbonílicos asimétricamente sustituidos (Figura 6). Después de su protonación, el correspondiente ion guanidinio presenta simetría C₂ y además establece múltiples enlaces de hidrógeno a través de los grupos NH con el enolato del β-cetoéster, permitiendo la discriminación entre sus dos caras enantiotópicas. Con este catalizador, consigue los correspondientes productos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (hasta 98% ee), incluso cuando la carga del catalizador disminuye del 2 al 0.05%. Simón y Goodman han realizado cálculos computacionales que demuestran que el catalizador actúa simultáneamente como base y ácido de Brønsted.¹⁵

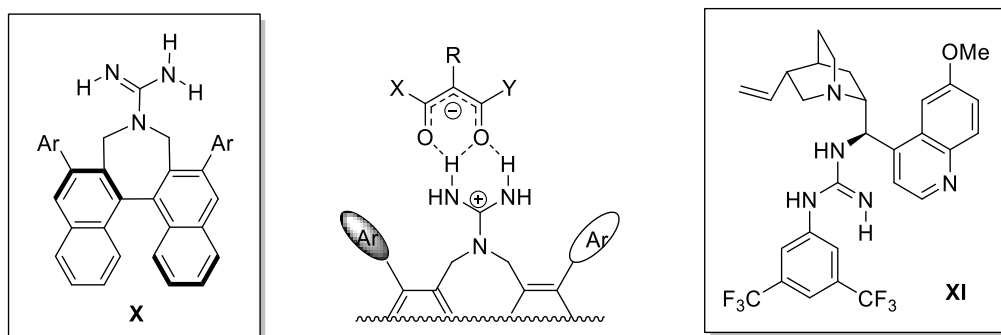


Figura 6. Guanidinas derivadas de binaftilo (**X**) y de alcaloides de Cincona (**XI**).

Posteriormente, Lu y col.¹⁶ han realizado aminaciones estereoselectivas de β-cetoésteres fluorados utilizando como catalizador una guanidina bifuncional derivada de un alcaloide de la cincona (**XI**).

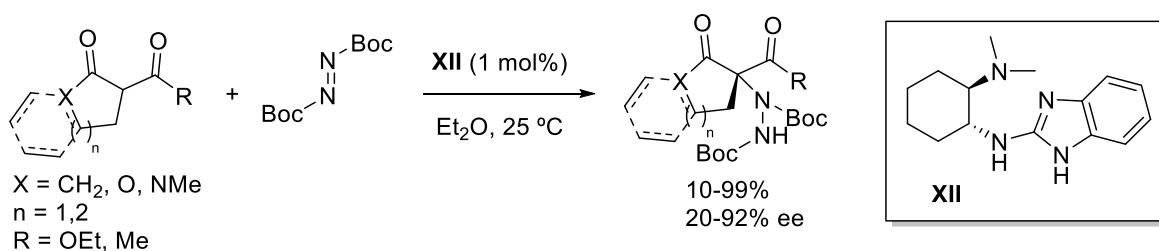
Más recientemente, el grupo de Baeza¹⁷ ha preparado 2-aminobenzimidazoles derivados de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina^{17a} y de diferentes aminas quirales^{17b} que han utilizado como organocatalizadores en la aminación electrofílica de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos (Esquema 6). El derivado **XII** ha resultado ser el catalizador más eficiente, conduciendo a la obtención de los aductos correspondientes con elevados rendimientos y enantioselectividades de moderadas a altas en éter dietílico a temperatura ambiente y cargas del catalizador de hasta el 1%.

¹⁴ M. Terada, M. Nakano, H. Ube. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16044.

¹⁵ I. Simón, J. M. Goodman. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16869.

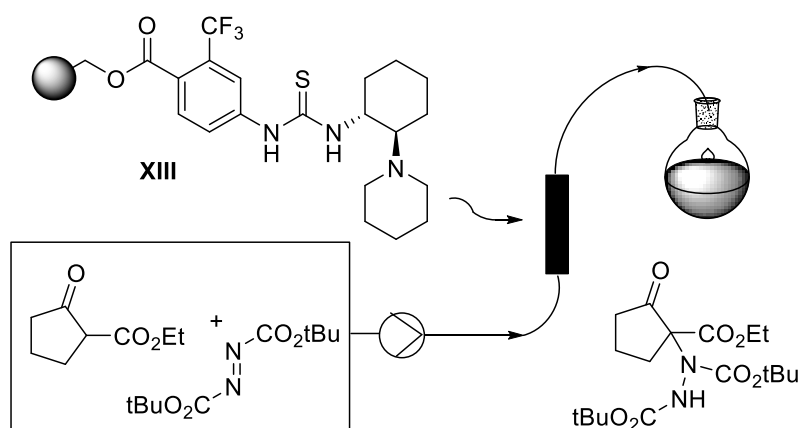
¹⁶ X. Han, F. Zhong, Y. Lu. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2778.

¹⁷ (a) P. Trillo, M. Gómez-Martínez, D. A. Alonso, A. Baeza. *Synlett* **2015**, *26*, 95. (b) L. Benavent, F. Puccetti, A. Baeza, M. Gómez-Martínez. *Molecules* **2017**, *22*, 1333.



Esquema 6. 2-Aminobenzimidazoles como catalizadores en la aminación electrofílica de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos.

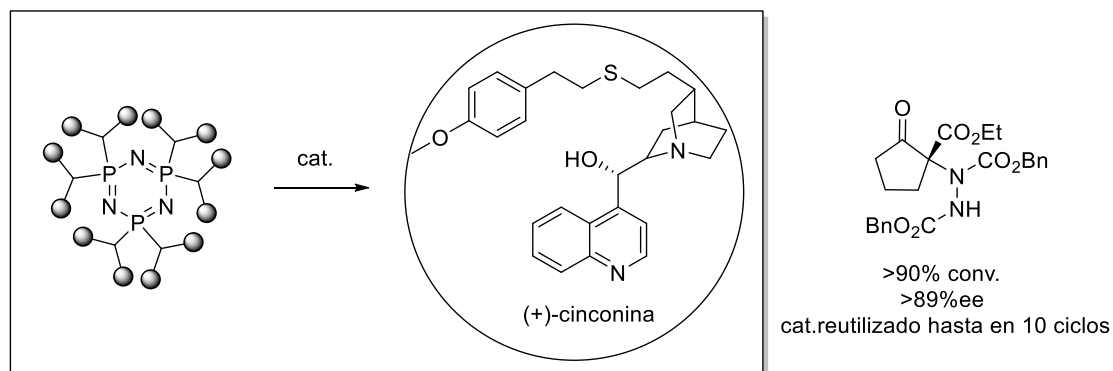
Apenas existen en la literatura ejemplos de reacciones de α -aminación enantioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos que utilicen organocatalizadores reciclables. Pericàs¹⁸ fue el primero en utilizar una tiourea bifuncional (**XIII**) soportada sobre una resina de Merrifield en reacciones de aminación enantioselectiva de β -cetoésteres en tolueno a temperatura ambiente, consiguiendo buenos excesos enantioméricos (Esquema 7). Comparado con sus análogos homogéneos, esta tiourea proporciona buenos excesos enantioméricos incluso a temperatura ambiente. Además, este catalizador puede ser reciclado hasta en 9 ciclos consecutivos sin pérdida de su actividad catalítica, siendo necesario un tratamiento con trietilamina entre ciclo y ciclo para evitar su desactivación debido a la protonación de la amina terciaria. La menor nucleofilia de esta tiourea soportada sobre poliestireno, debido a la proximidad del esqueleto del polímero, explica que no sea desactivada de manera irreversible por el azodicarboxilato. Estos resultados han permitido su implementación en procesos de flujo continuo.



Esquema 7. Primer ejemplo de esta reacción con un organocatalizador soportado y su aplicación en procesos de flujo continuo.

¹⁸ P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3122.

Más recientemente, Vallribera y col.¹⁹ han preparado unos dendrímeros de fósforo funcionalizados en su superficie con restos de (+)-cinconina que muestran una elevada actividad catalítica y enantioselectividad en la α -hidrazinación de compuestos carbonílicos (Esquema 8). Estos dendrímeros pueden recuperarse y reutilizarse hasta 10 veces consecutivas sin disminución significativa de su actividad catalítica.



Esquema 8. Dendrímeros funcionalizados con cinconina empleados en la α -hidrazinación de compuestos β -dicarbonílicos.

A la vista de estos antecedentes que han puesto de manifiesto que este tipo de catalizadores son herramientas poderosas para la formación de enlaces carbono-heteroátomo, sigue siendo un reto el diseño de nuevos organocatalizadores, a ser posible fácilmente reciclables, que sean altamente activos y enantioselectivos con una amplia variedad de sustratos.

¹⁹ J. Rull, M. Casals, R. M. Sebastián, A. Vallribera, J.-P. Majoral, A.-M. Caminade. *ChemCatChem* **2015**, 7, 2698.

2. Resultados y discusión.

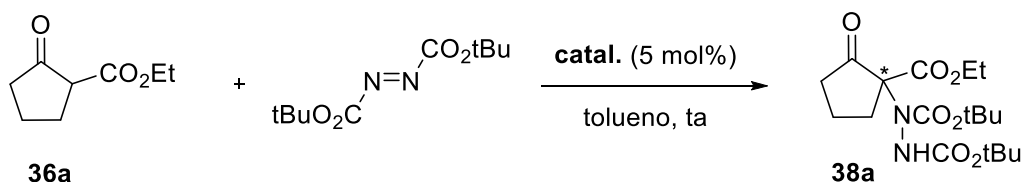
La α -aminación catalítica asimétrica de compuestos carbonílicos proquirales empleando azodicarboxilatos como fuente de nitrógeno es uno de los métodos más directos de acceso a derivados α -aminados. Debido a esto y a la vista de los antecedentes bibliográficos, decidimos estudiar la actividad catalítica de los organocatalizadores monoméricos y poliméricos sintetizados en la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos proquirales a azodicarboxilato de di-*terc*-butilo.

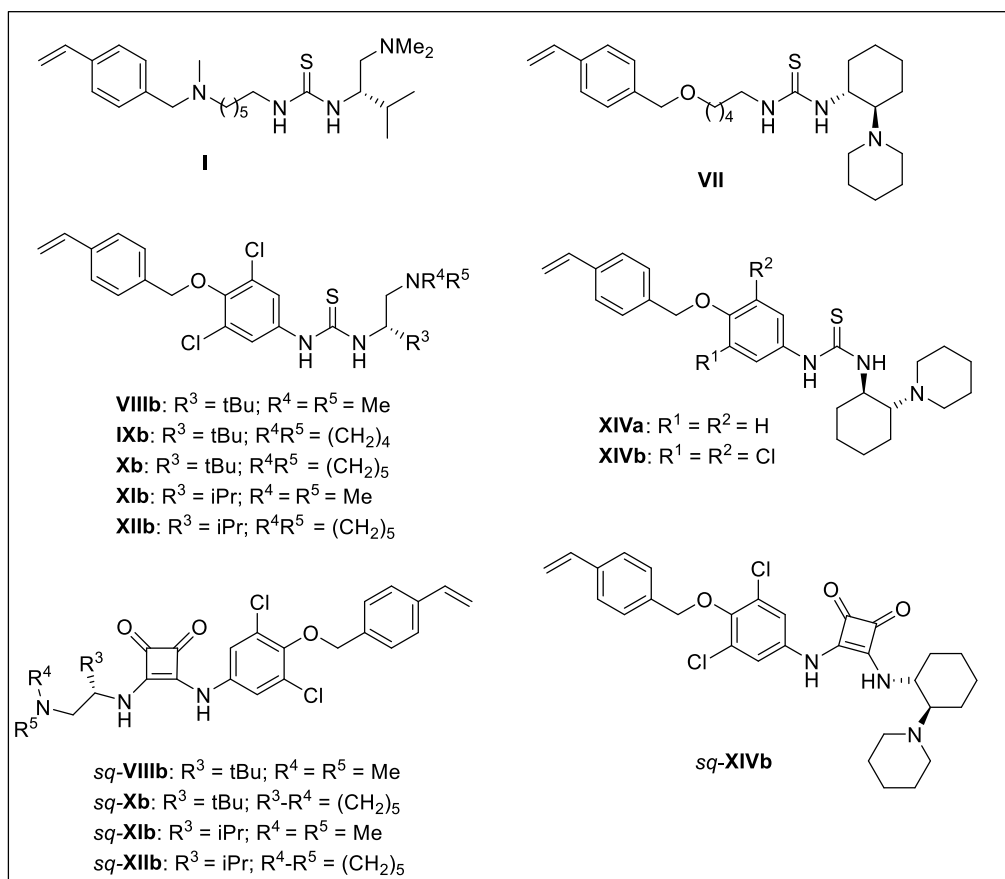
En este sentido, después de optimizar los distintos parámetros de reacción en un proceso modelo, se estudiaron el alcance y las limitaciones de la reacción en la creación de un único estereocentro variando la naturaleza del nucleófilo.

2.1. Evaluación de los organocatalizadores monoméricos.

La reacción modelo elegida fue la adición de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**36a**) a azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. Para determinar el catalizador más adecuado se llevaron a cabo una serie de experimentos a temperatura ambiente en presencia de un 5 mol% de cada una de las amino tioureas y escuaramidas sintetizadas, en tolueno como disolvente y utilizando un exceso (2 equiv) del cetoéster. Los resultados del estudio realizado se recogen en la Tabla 1. Los catalizadores utilizados se diferencian en la sustitución del anillo aromático, en la fuente de quiralidad ((*1R,2R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina o α -amino ácidos) y en los sustituyentes del grupo amino terciario.

Tabla 1. Evaluación de los organocatalizadores sintetizados en la α -aminación del β -cetoéster (**36a**) con azodicarboxilato de di-*terc*-butilo.





Entrada ^a	Catal.	t (h)	Rdto ^b (%)	er ^c	Config.
1	I	6	79	85:15	<i>R</i>
2	XIb	4	87	95:5	<i>R</i>
3	XIIb	3	90	96:4	<i>R</i>
4	VIIIb	4	78	60:40	<i>R</i>
5	IXb	3	89	91:9	<i>R</i>
6	Xb	2	96	96:4	<i>R</i>
7	<i>sq-XIb</i>	3	91	97:3	<i>R</i>
8	<i>sq-XIIb</i>	2	88	96:4	<i>R</i>
9	<i>sq-VIIIb</i>	3	87	84:16	<i>R</i>
10	<i>sq-Xb</i>	2	92	96:4	<i>R</i>
11	VII	3.5	95	94:6	<i>S</i>
12	XIVa	4	93	94:6	<i>S</i>
13	XIVb	4	88	98:2	<i>S</i>
14 ^d	XIVb	8	89	97:3	<i>S</i>
15 ^e	XIVb	12	89	93:7	<i>S</i>
16 ^f	XIVa	3	88	92:8	<i>S</i>
17 ^f	XIVb	3.5	94	95:5	<i>S</i>
18 ^g	XIVb	5	86	95:5	<i>S</i>
19	<i>sq-XIVb</i>	1	92	99:1	<i>S</i>

^aReacción llevada a cabo con 0.3 mmol de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo y 2 equiv del cetoéster (**36a**) en tolueno a ta en presencia de un 5% de catalizador. ^bRendimiento después de columna cromatográfica. ^cDeterminado mediante HPLC quiral. ^dReacción llevada a cabo en presencia de un 2% de catalizador. ^eReacción llevada a cabo a 0 °C. ^fReacción realizada en ausencia de disolvente. ^gReacción realizada en CH₂Cl₂.

En primer lugar estudiamos la actividad catalítica de la tioureas bifuncionales derivadas de la L-valina **I**, **XIb** y **XIIb** (entradas 1-3, Tabla 1). De los resultados obtenidos se observa que las ariltioureas **XIb** y **XIIb** son catalizadores más eficientes que la alquiltiourea **I**, completándose en la reacción en 3-4h a temperatura ambiente y conduciendo a la obtención de aductos con mayor enantioselectividad. La tiourea **XIIb**, *N*-piperidino sustituida, proporciona el aducto **38a** con una relación enantiomérica (er 96:4, entrada 3) algo superior que la tiourea **XIb**, *N,N*-dimetilsustituida (er 95:5, entrada 2). El mismo efecto, pero más acusado, se observa con las ariltioureas **VIIIb**, **IXb** y **Xb**, derivadas de la *L-terc*-leucina (entradas 4-6). Los ensayos posteriores realizados con las escuaramidas *sq*-**VIIIb**, *sq*-**Xb**, *sq*-**XIb** y *sq*-**XIIb**, ponen de manifiesto la superioridad de las escuaramidas sobre las tioureas. Todas ellas proporcionan relaciones enantioméricas iguales o superiores a las conseguidas con las correspondientes tioureas en igual o menor tiempo de reacción (comparar entradas 2 y 7, 3 y 8, 4 y 9 y 6 y 10). La configuración absoluta del aducto obtenido con estos organocatalizadores derivados de α -amino ácidos se determinó como *R* por comparación de los tiempos de retención de HPLC con los descritos en la literatura.

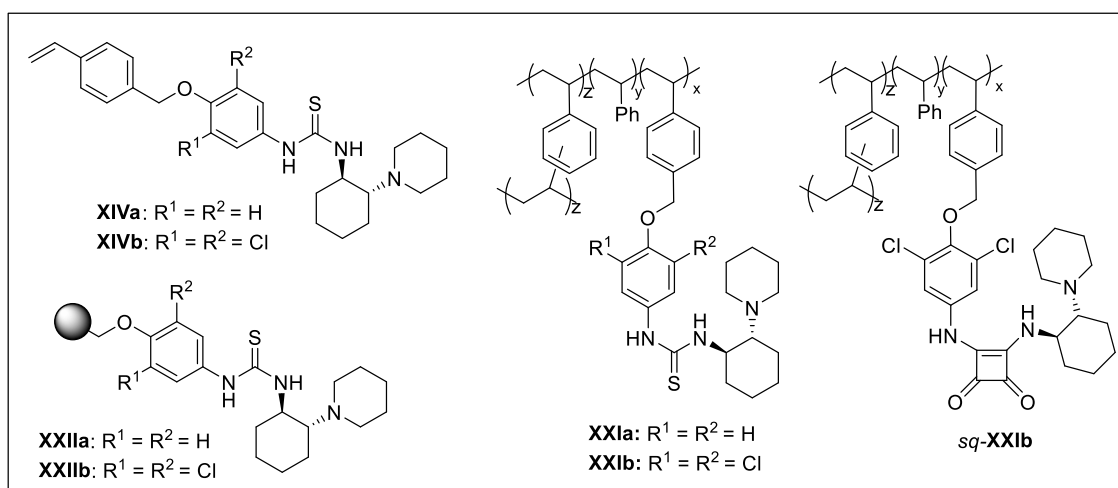
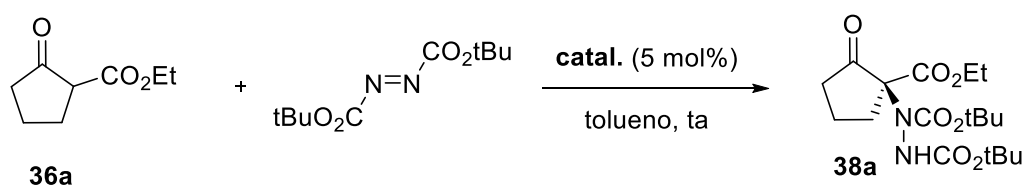
La alquiltiourea **VII** (entrada 11) y las ariltioureas **XIVa-b** (entradas 12-13), derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, proporcionan aductos con relaciones enantioméricas superiores a las conseguidas con las tioureas derivadas de α -amino ácidos. De nuevo, la tiourea **XIVb**, derivada del 2,5-dicloro-4-aminofenol, es la que conduce a aductos de mayor pureza enantiomérica (er 98:2, entrada 13). Esto puede deberse a que los sustituyentes -Cl del anillo aumentan la acidez de los hidrógenos de la tiourea, que son los que activan por enlace de hidrógeno al electrófilo. La carga de la tiourea **XIVb** puede reducirse el 2% sin apenas afectar a la relación enantiomérica (er 97:3, entrada 14) pero a costa de duplicar el tiempo de reacción. Un descenso más acusado de la enantioselectividad (er 93:7, entrada 15) se observa cuando se realiza la reacción a 0 °C. También hemos realizados ensayos en ausencia de disolvente con las tioureas **XIVa-b** (entradas 16 y 17) y en diclorometano (entrada 18) que han puesto de manifiesto que la utilización de tolueno como disolvente favorece la obtención de mejores relaciones enantioméricas y apenas afecta a la velocidad de reacción.

Un incremento adicional en la enantioselectividad se consigue finalmente con la escuaramida *sq*-**XIVb** que proporciona el aducto **38a** con una relación enantiomérica er 99:1 en sólo 1h de reacción (entrada 19).

2.2. Evaluación de los catalizadores poliméricos.

En este apartado estudiamos la actividad catalítica de las tioureas poliméricas **XXIa-b** y **XXIIa-b** y de la escuaramida polimérica *sq*-**XXb**, todas ellas derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina y obtenidas mediante inmovilización sobre poliestireno de sus análogas homogéneas, determinadas como las más eficientes en la reacción elegida como modelo. Los resultados del estudio realizado se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Evaluación de los organocatalizadores poliméricos en la reacción de α -aminación del β -cetoéster (**36a**) con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo.



Entrada ^a	Catal.	t (h)	Rdto ^b (%)	er ^c
1	XIVa	4	93	94:6
2	XXIIa	3	85	90:10
3	XXIa	5	95	93:7
4	XIVb	4	88	98:2
5	XXIIb	3	81	92:8
6	XXIb	5	95	96:4
7	<i>sq</i> - XIVb	1	92	99:1
8	<i>sq</i> - XXIb	1	93	92:8

^a Reacción llevada a cabo con 0.3 mmol de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo y 2 equiv del cetoéster (**36a**) en tolueno a ta en presencia de un 5% de catalizador. ^b Rendimiento después de columna cromatográfica. ^c Determinado mediante HPLC quiral.

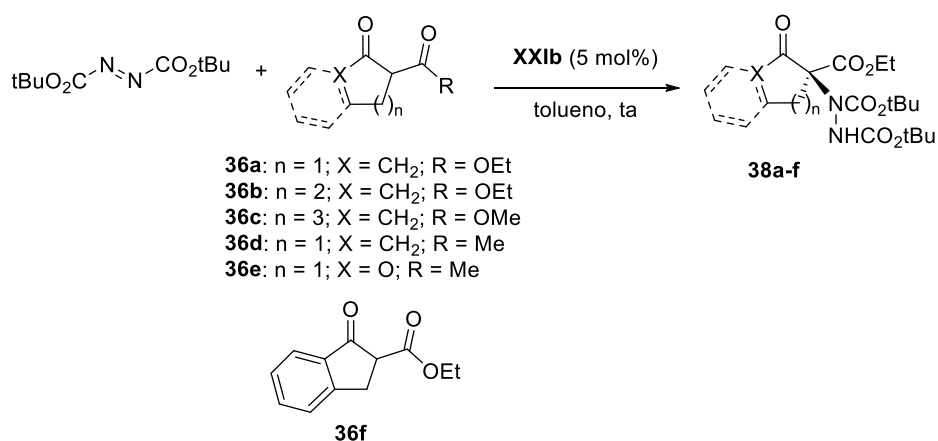
La inmovilización de las tioureas sobre poliestireno provoca una disminución de la pureza enantiomérica de los aductos obtenidos, siendo más acusada esta disminución para las tioureas ancladas sobre la resina de Merrifield **XXIIa-b** (entradas 2 y 5) que para las preparadas mediante polimerización **XXIa-b** (entradas 3 y 6). De todas las tioureas poliméricas sintetizadas, de nuevo la tiourea **XXIb**, derivada del 2,5-dicloro-4-aminofenol, es la que conduce a un aducto de mayor relación enantiomérica er 96:4 (entrada 6). Un descenso más acusado en la enantioselectividad (er 92:8) se observa en la reacción catalizada por la escuaramida polimérica *sq*-**XXIb** (comparar entradas 7 y 8)

Por otra parte, la inmovilización de los organocatalizadores sobre poliestireno apenas afecta a la velocidad de la reacción (comparar tiempos de reacción en entradas 1-3, 4-6 y 7-8). Estos resultados son de gran interés pues confirman la idoneidad de las tioureas poliméricas como catalizadores adecuados para la reacción de α -aminación, proporcionando elevadas relaciones enantioméricas incluso a temperatura ambiente.

2.3. Estudio del alcance de la reacción.

A continuación estudiamos el efecto de la variación de la estructura del nucleófilo para evaluar el alcance de estas reacciones de α -aminación. Para ello, hicimos reaccionar azodicarboxilato de di-*tert*-butilo con diferentes compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos (cetoésteres, dicetonas o cetolactonas) en las condiciones de reacción optimizadas, es decir, en tolueno, a temperatura ambiente y con un 5 mol% del catalizador polimérico más idóneo, la tiourea **XXIb**. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacción de compuestos β -dicarbonílicos cíclicos (**36a-e**) con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo en presencia de la tiourea polimérica **XXIb**.



Entrada ^a	36	t (h)	Producto (Rdto)	er ^c	Config.
1	36a	5	38a (95)	96:4	<i>S</i>
2	36b	72	38b (-)	-	-
3	36c	12	38c (75)	75:25	<i>S</i>
4	36d	1	38d (89)	82:18	<i>R</i>
5	36e	1	38e (88)	69:31	<i>R</i>
6	36f	3	38f (81)	88:12	<i>S</i>

^a Reacción llevada a cabo con 0.3 mmol de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo y 2 equiv del compuesto β -dicarbonílico en tolueno a T_a en presencia de un 5% de la tiourea **XXIb**. ^b Rendimiento después de columna cromatográfica. ^c Determinado mediante HPLC quiral.

En primer lugar estudiamos la reactividad de β -cetoésteres cíclicos de diferente tamaño (entradas 1-3, Tabla 3). El β -cetoéster **36c**, con un anillo de 7 eslabones, es un sustrato adecuado para la reacción, conduciendo después de 12h al producto de α -aminación **38c** con una enantioselección muy inferior (er 75:25, entrada 3) a la conseguida con el cetoéster de 5 eslabones (er 96:4, entrada 1). Sorprendentemente, el derivado de seis eslabones (**36b**), no proporcionó el producto deseado en las mismas condiciones después de tiempos prolongados de reacción (entrada 2). El derivado de indanona (**36f**) proporciona el correspondiente producto **38f** en 3h de reacción con buen rendimiento químico y enantioselectividad (er 88:12, entrada 6).

A continuación realizamos ensayos con las 1,3-dicetonas cíclicas. La 2-acetilciclopentanona (**36d**) reacciona con el azodicarboxilato de di-*tert*-butilo proporcionando a las 12h de reacción el aducto **38d** con una enantioselectividad moderada (er 82:18, entrada 4), superior a la conseguida con la 2-acetil- γ -butirolactona (**36e**) en 1h (er 69:31, entrada 5).

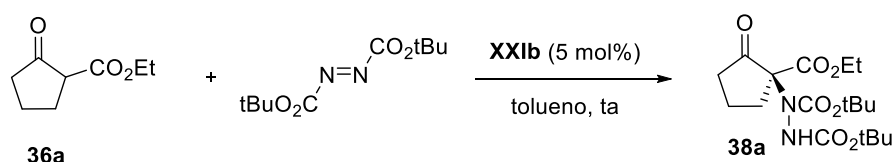
De los resultados obtenidos podemos concluir que la enantioselectividad de esta reacción depende de manera decisiva del tamaño del anillo y de que el sustituyente en α sea una cetona o un éster, consiguiendo elevadas enantioselectividades sólo con cetoésteres de 5 eslabones.

La configuración absoluta de todos los aductos obtenidos con la tiourea (*R,R*)-**XXIb** se determinó como *S* para los aductos **38a,c,f** y *R* para los aductos **38d-e** mediante comparación de los valores de rotación específica y de los tiempos de retención de HPLC con los descritos en la literatura (ver Experimental).

2.4. Reciclado del organocatalizador polimérico.

Finalmente se han llevado a cabo experiencias de reciclado de la tiourea polimérica **XXIb** en la reacción del β -cetoéster (**36a**) con azo-dicarboxilato de di-*terc*-butilo en las condiciones de reacción optimizadas. Finalizado cada ciclo, una vez separada del crudo de reacción, la resina fue lavada con metanol, secada hasta pesada constante y reutilizada. Los resultados se encuentran recogidos en la Tabla 4 y en la Figura 7.

Tabla 4. Reciclado de la tiourea polimérica **XXIb** en la reacción de aminación enantioselectiva de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**36a**) con azodicarboxilato de di-*terc*-butilo.^a



Ciclo	t (h)	Rdto ^b (%)	er ^c
1	4	95	96:4
2	5	94	96:4
3	5	92	98:2
4	4.5	95	96:4
5	4.5	98	96:4
6	4.5	96	96:4

^a Reacción inicial con 0.5 mmol de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo con 2 equiv del cetoéster (**36a**) en tolueno a ta en presencia de un 5% de la tiourea **XXIb**. ^b Rendimiento después de columna cromatográfica. ^c Determinado mediante HPLC quiral.

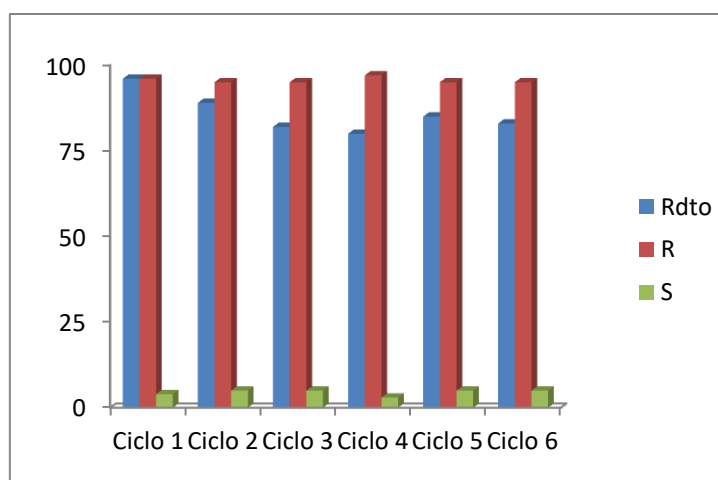


Figura 7. Reciclado de la tiourea **XXIb**.

Como puede observarse la tiourea **XXIb** puede ser fácilmente recuperada y reutilizada hasta 5 veces consecutivas manteniendo los elevados rendimientos químicos en cada ciclo y con una casi perfecta reproducibilidad de los valores de relación enantiomérica. La ausencia de variaciones significativas en los tiempos de reacción es una prueba a favor del mantenimiento de la actividad catalítica del catalizador polimérico y de la inexistencia de procesos de desactivación nucleofílica de la tiourea por el azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. Estos resultados hacen de la tiourea polimérica **XXIb** un posible candidato para su utilización como catalizador en procesos de flujo continuo.

3. Conclusiones.

1. Las tioureas y escuaramidas homogéneas sintetizadas han demostrado ser excelentes organocatalizadores para la reacción de la α -aminación del 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo con azodicarboxilato de di-*terc*-butilo en tolueno a temperatura ambiente presentando todas ellas una elevada actividad catalítica. Los mejores resultados en cuanto a enantiocontrol se han conseguido con la tiourea **XIVb** y con la escuaramida *sq*-**XIVb**, derivadas ambas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina.
2. La inmovilización de las tioureas sobre poliestireno apenas afecta a su actividad catalítica aunque provoca una disminución de la pureza enantiomérica de los aductos obtenidos, siendo más acusada esta disminución para las tioureas ancladas sobre la resina de Merrifield **XXIIa-b** que para las preparadas mediante polimerización **XXIa-b**. De todas las tioureas poliméricas sintetizadas, la tiourea **XXIb**, derivada del 2,5-dicloro-4-aminofenol, es la que conduce a un aducto de mayor relación enantiomérica.
3. La tiourea bifuncional polimérica **XXIb** es un catalizador eficiente para la α -aminación de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos presentando una elevada actividad catalítica a temperatura ambiente. La enantioselectividad de esta reacción depende de manera decisiva del tamaño del anillo y de que el sustituyente en β sea una cetona o un éster, consiguiendo elevadas enantioselectividades sólo con cetoésteres de 5 eslabones.
4. Los estudios de reciclado realizados han puesto de manifiesto que la tiourea **XXIb** puede ser fácilmente recuperada y reutilizada hasta 5 veces consecutivas manteniendo los elevados rendimientos químicos en cada ciclo y con una casi perfecta reproducibilidad de los valores de relación enantiomérica, no observándose procesos de desactivación nucleofílica de la tiourea por el azodicarboxilato de di-*terc*-butilo.

**6. Síntesis enantioselectiva
organocatalizada de 4-amino-3-
nitrocromanos y de 2-amino-4*H*-
cromenos 3-funcionalizados *via*
procesos en cascada a partir de *N*-
Boc-amido sulfonas**

CAPÍTULO 6. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA ORGANOCATALIZADA DE 4-AMINO-3-NITROCROMANOS Y DE 2-AMINO-4H-CROMENOS 3-FUNCIONALIZADOS VIA PROCESOS EN CASCADA A PARTIR DE N-BOC-AMIDO SULFONAS.

1. Introducción.

2. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 4-amino-3-nitrocromanos 2-sustituidos.

2.1. Revisión bibliográfica.

2.2. Evaluación de los catalizadores monoméricos.

2.3. Estudio del alcance de la reacción.

2.4. Evaluación de los organocatalizadores poliméricos.

2.5. Reciclado de los organocatalizadores poliméricos.

3. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 2-amino-4H-cromenos 3-funcionalizados.

3.1. Revisión bibliográfica.

3.2. Síntesis de 2-amino-3-carbonitrilo-4H-cromenos.

3.2.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos.

3.3. Síntesis de 2-amino-3-fenilsulfonyl-4H-cromenos.

3.3.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos.

3.3.2. Estudio del alcance de la reacción.

3.3.3. Evaluación de los organocatalizadores poliméricos.

3.3.4. Reciclado de los organocatalizadores poliméricos.

4. Conclusiones.

1. Introducción.

Las reacciones en cascada iniciadas mediante adiciones conjugadas organocatalizadas proporcionan métodos altamente eficientes para la construcción de compuestos cíclicos quirales con múltiples estereocentros de manera altamente estereoselectiva.¹ Entre los diferentes organocatalizadores, las tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales han emergido como poderosos organocatalizadores con activación por formación de enlaces de hidrógeno para promover estas secuencias de reacciones en cascada organocatalizadas.

2. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 4-amino-3-nitrocromanos 2-sustituidos.

2.1. Revisión bibliográfica.

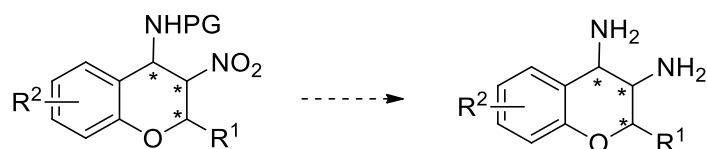
Los cromanos quirales son compuestos que forman parte de la estructura de numerosos productos naturales y compuestos sintéticos que presentan interesantes actividades biológicas,² tales como agentes vasodilatadores³ y anti-HIV, entre otras. Debido a esto se han realizado considerables esfuerzos para la preparación de cromanos quirales polisustituidos, siendo, no obstante, escasos los ejemplos de síntesis de 4-amino-3-nitrocromanos quirales que pueden ser posteriormente reducidos a 3,4-diaminocromanos no simétricos (Esquema 1).⁴ Las diaminas obtenidas pueden utilizarse a su vez en síntesis asimétrica como organocatalizadores o como ligandos en catálisis metálica.

¹ *Reviews recientes sobre reacciones en cascada organocatalizadas:* (a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253. (b) Y. Wang, H. Lu, P.-F. Xu. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1832. (c) S. Nayak, P. Panda, S. Bhakta, S. K. Mishra, S. Mohapatra. *RSC Adv.* **2016**, 6, 96154. (d) T. Chanda, J. C.-G. Zhao. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2.

² H. C. Shen. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3931.

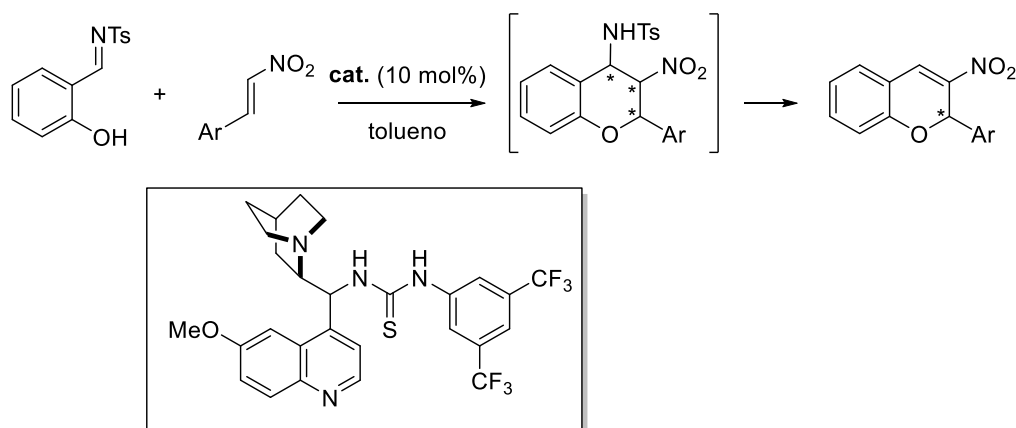
³ A. Van de Water, W. Janssen, J. Van Nueten, R. Xhonneux, J. De Cree, H. Verhaegen, R. S. Reneman, P. A. J. Janssen. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1988**, 11, 552.

⁴ (a) W.-D. Hou, B. Zheng, J. Chen, Y.-G. Peng. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2378. (b) X.-F. Wang, J. An, X.-X. Zhang, F. Tan, J.-R. Chen, W.-J. Xiao. *Org. Lett.* **2011**, 13, 808.



Esquema 1. 4-Amino-3-nitrobenzopiranos precursores de 3,4-diaminocromanos.

Schreiner y col.⁵ fueron los primeros que estudiaron la reacción asimétrica dominó oxa-Michael-aza-Henry de *N*-Ts-salicilaldiminas con nitroestireno catalizada por una tiourea bifuncional derivada de la quinina, obteniendo como producto 3-nitro-2*H*-cromenos con un único estereocentro formado a través de una desulfonamidación-eliminación del intermedio inicialmente formado (Esquema 2).

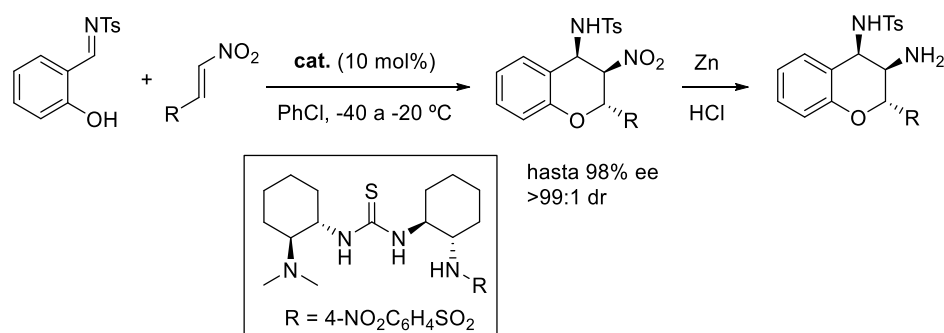


Esquema 2. Reacción asimétrica dominó oxa-Michael-aza-Henry-desulfonamidación catalizada por una tiourea bifuncional derivada de la quinina.

Posteriormente Peng,^{4a} ha llevado a cabo la misma reacción, en presencia de una tiourea bifuncional con dos unidades de 1,2-diaminociclohexano y un grupo sulfonamido adicional en clorobenceno a baja temperatura, obteniendo 4-amino-3-nitrocromanos con elevados rendimientos y estereoselectividad (Esquema 3).

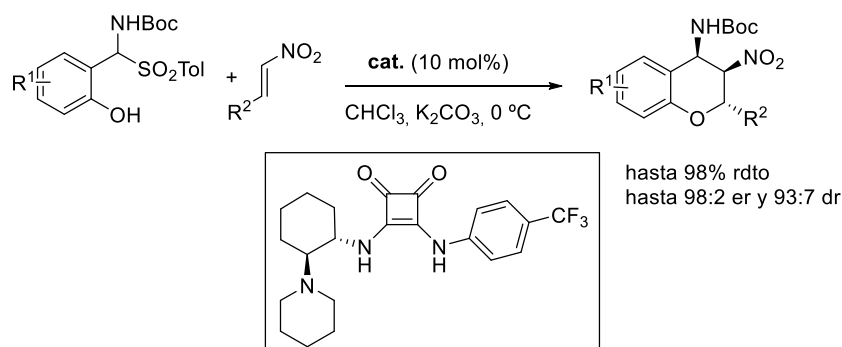
Los 4-amino-3-nitrocromanos obtenidos pueden reducirse con rendimientos casi cuantitativos a los correspondientes 3,4-diaminocromanos mediante tratamiento con Zn/HCl a temperatura ambiente. Esta metodología tiene como limitación la eliminación del grupo sulfonilo en las diaminas que requiere condiciones drásticas que limitan su aplicación práctica.

⁵ Z. G. Zhang, G. Jakab, P. R. Schreiner. *Synlett* **2011**, 9, 1262.



Esquema 3. Síntesis asimétrica de 4-amino y 3,4-diaminocromanos polisustituidos con un catalizador quiral multifuncional.

Los mismos autores en un trabajo más reciente utilizan salicil-*N*-Boc-iminas en la síntesis de 4-amino-3-nitrobenzopiranos protegidos con un grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc), más lábil, que se elimina en condiciones suaves (Esquema 4).⁶ Dado que la preparación de las salicil-*N*-Boc-iminas no es posible por los métodos tradicionales, desarrollan un procedimiento para la generación *in situ* de las *N*-carbamoiliminas salicílicas. Así, la reacción de α -amido sulfonas 2-hidroxiaril sustituidas con nitroestireno en CHCl_3 a 0°C en presencia de una escuaramida quiral derivada del 1,2-diaminociclohexano y K_2CO_3 , proporciona los aductos deseados con excelentes rendimientos (hasta 98%) y estereoselectividades (hasta 98:2 er y 93:7 dr).



Esquema 4. Escuaramida bifuncional como organocatalizador eficiente.

Los autores proponen un complejo ternario que explica el curso estereoquímico de la reacción (Figura 1) en el que los dos protones de la escuaramida activan el nitroestireno y la imina a través de enlace de hidrógeno. La amina terciaria activa el hidroxilo fenólico para el ataque a la posición- β del nitroestireno por la cara *si*. El carbanión generado ataca a la cara *si* de la imina para generar los productos observados.

⁶ B. Zheng, W. Hou, Y. Peng. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2527.

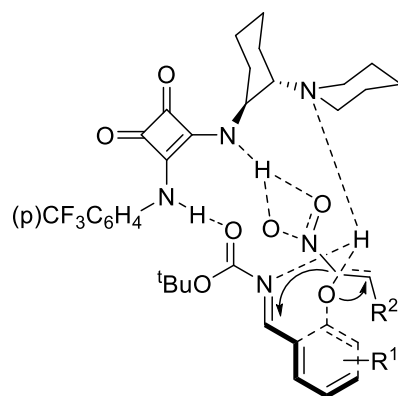
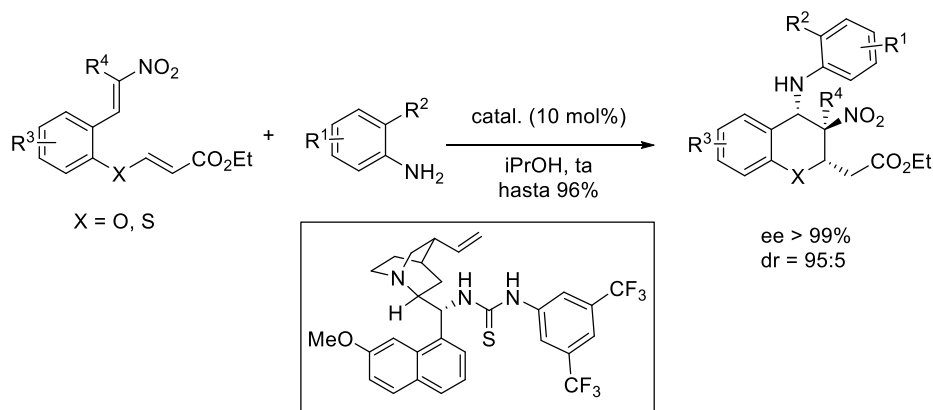


Figura 1. Complejo ternario propuesto que explica la estereoquímica del aducto formado.

Siguiendo una estrategia diferente, Xiao^{4b} ha preparado también 4-aminobenzopiranos polisustituidos quirales, con tres estereocentros consecutivos, mediante una adición en cascada aza-Michael-Michael de anilinas a nitroolefin enoatos catalizada por una amino-tiourea quiral derivada de un alcaloide de la Cincona (Esquema 5).



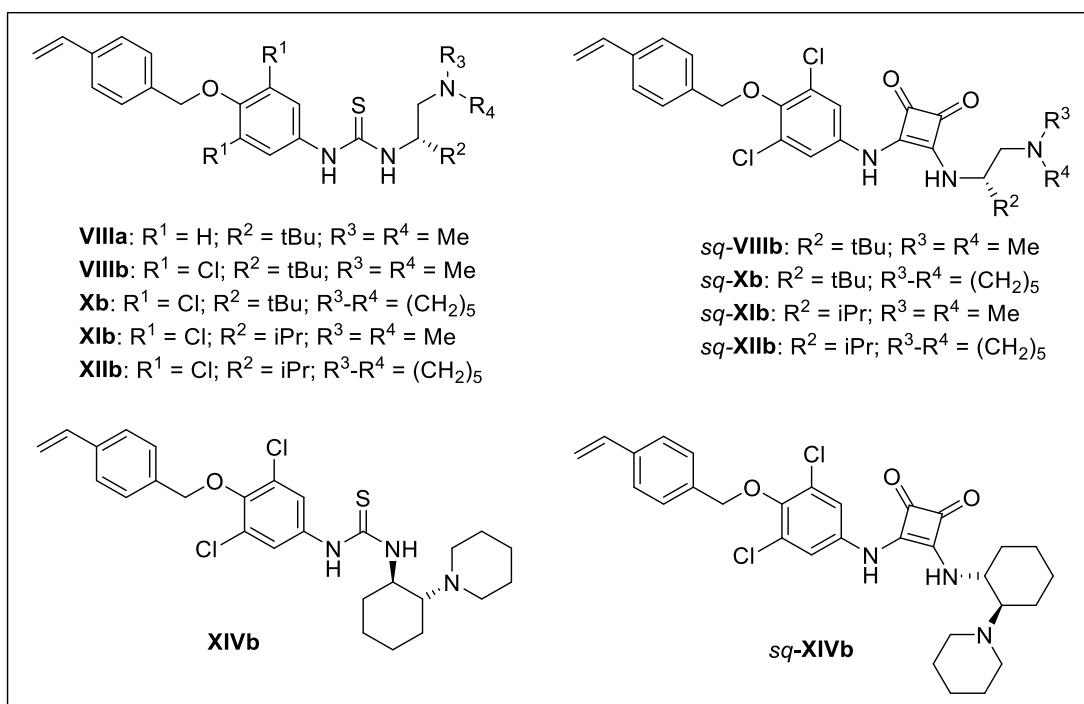
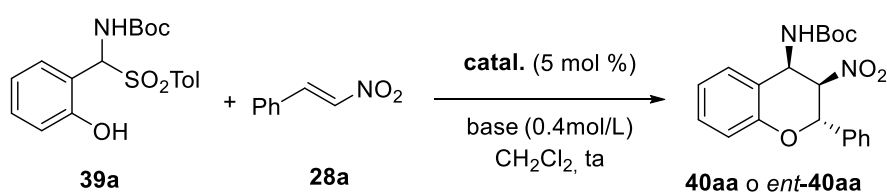
Esquema 5. Adición en cascada aza-Michael-Michael para la formación de 4-aminobenzopiranos polisustituidos quirales.

A continuación describimos los resultados obtenidos mediante el empleo de las tioureas y escuaramidas bifuncionales sintetizadas como organocatalizadores en la síntesis de 4-amino-3-nitrobenzopiranos a través de reacciones en cascada oxa-Michael-aza-Henry de *N*-Boc α -amido sulfonas 2-hidroxiaril sustituidas con nitroolefinas.

2.2. Evaluación de los organocatalizadores monoméricos.

Como reacción modelo elegimos la reacción de la α -amido sulfona (**39a**), derivada del salicilaldehído, con *trans*- β -nitroestireno (**28a**) y los resultados obtenidos en presencia de diferentes tioureas y escuaramidas monoméricas se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacción catalítica asimétrica oxa-Michael-aza-Henry de la α -amido sulfona 2-hidroxifenil-sustituída (**39a**) con *trans*- β -nitroestireno (**28a**) bajo diferentes condiciones.



Entr. ^a	Catal.	Base	t (h)	Rdto ^b (%)	dr ^c	er ^c	Config.
1	VIIIa	K ₂ CO ₃	6	78	96:4	83:17	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)
2	VIIIb	K ₂ CO ₃	6	90	95:5	93:7	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)
3	Xb	K ₂ CO ₃	12	83	94:6	94:6	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)
4	XIb	K ₂ CO ₃	12	75	91:9	90:10	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)
5	XIIb	K ₂ CO ₃	12	86	92:8	95:5	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)
6	<i>sq</i> - VIIIb	K ₂ CO ₃	16	67	59:41	88:12	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)
7	<i>sq</i> - Xb	K ₂ CO ₃	16	74	60:40	95:5	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)
8	<i>sq</i> - XIb	K ₂ CO ₃	14	68	64:36	87:13	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)
9	<i>sq</i> - XIIb	K ₂ CO ₃	14	71	67:36	93:7	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)
10	XIVb	K ₂ CO ₃	12	88	98:2 (100:0) ^f	3:97 (100:0) ^f	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)
11	<i>sq</i> - XIVb	K ₂ CO ₃	12	91	82:18	2:98	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)
12	XIVb	CsCO ₃	12	70	57:43	8:92	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)
13	XIVb	LiOH.H ₂ O	12	84	92:8	1:99	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)
14	XIVb	Na ₂ CO ₃	12	87	86:14	1:99	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)
15 ^d	XIVb	K ₂ CO ₃	12	91	99:1	1:99	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)
16 ^e	XIVb	K ₂ CO ₃	18	85	94:6	6:94	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)

^aReacción llevada a cabo con **39a** (0.2 mmol), **28a** (0.24 mmol), catal. (5 mol%) y base (0.24 mmol) disuelta en 0.6 mL de agua (0.4 mol/L) y en CH₂Cl₂ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado tras la purificación en columna. ^cDeterminado por HPLC quiral. ^dReacción a 0 °C. ^eReacción realizada con 2 mol% de catalizador. ^fDespués de recristalización.

Los primeros ensayos se realizaron con las tioureas bifuncionales **VIIIa-b** y **Xb** derivadas de la *L-terc*-leucina (entradas 1-3, Tabla 1). Todas ellas conducen a la obtención del 4-amino-3-nitrobenzopirano **40aa** con buenos rendimientos químicos y diastereoselectividad, siendo las tioureas **VIIIb** y **Xb**, derivadas del 2,5-dicloro-4-aminofenol, las que conducen a aductos de mayor pureza enantiomérica (er 93:7 y er 94:6). Su configuración absoluta (2*S*,3*R*,4*R*) se determinó por comparación de los tiempos de retención en HPLC con los descritos en la literatura. Como puede observarse, la sustitución en el anillo aromático influye de manera determinante en la enantioselectividad de la reacción, mientras que el cambio del grupo dimetilamino por el grupo piperidino sólo provoca un aumento ligero de la misma. El mismo efecto se observa cuando comparamos la actividad catalítica de las tioureas **XIb** y **XIIb**, derivadas de la *L*-valina (entradas 4 y 5), siendo **XIIb** un catalizador tan eficiente como **Xb**, derivado de la *L-terc*-leucina (comparar entradas 3 y 5).

La comparación de la actividad catalítica de las tioureas derivadas de la *L-terc*-leucina **VIIIb** y **Xb** y de la *L*-valina **XIb** y **XIIb** con la de sus escuaramidas análogas *sq*-**VIIIb** y *sq*-**Xb** y *sq*-**XIb** y *sq*-**XIIb** (comparar entradas 2-3 y 4-5 con entradas 6-7 y

8-9) muestran una disminución clara de la diastereoselectividad de la reacción cuando se emplean estas últimas. De nuevo, las escuaramidas *sq-Xb* y *sq-XIb*, con un grupo piperidino, conducen a la obtención de aductos de mayor relación enantiomérica que los conseguidos con las escuaramidas *sq-VIIIb* y *sq-XIb*, sustituidas por un grupo dimetilamino (comparar entradas 6-7 y 8-9).

La sustitución del fragmento quiral de la 1,2-diamina por la (1*R*,2*R*)-2-(1-piperidinil)ciclohexanamina conduce a la tiourea **XIVb** con la que se han conseguido los niveles más elevados de diastereo- y enantioselectividad (dr 98:2, er 3:97, entrada 10). La recristalización del aducto obtenido con esta tiourea de hexano-acetato de etilo permite el aislamiento de un único diastereoisómero con una relación enantiomérica de 100:0. Su escuaramida análoga *sq-XIVb* proporciona un aducto de mayor pureza enantiomérica (er 2:98) pero de nuevo con inferior diastereoselectividad (entrada 11). En ambos casos se obtiene el 4-amino-3-nitrobenzopirano *ent-40aa* de configuración (2*R*,3*S*,4*S*), enantiómero del obtenido con los catalizadores derivados de L-amino ácidos.

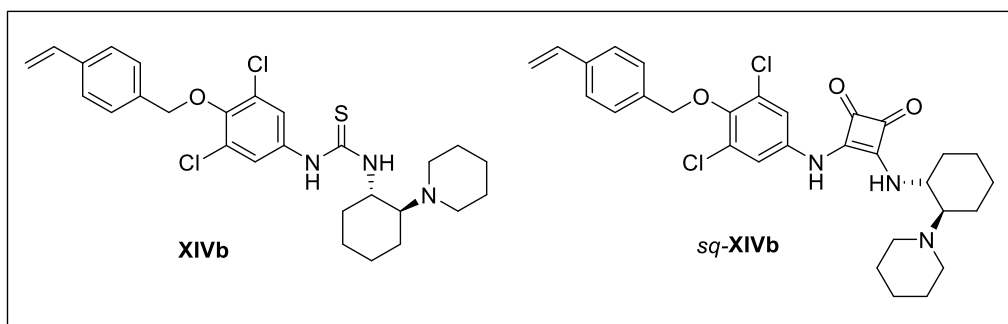
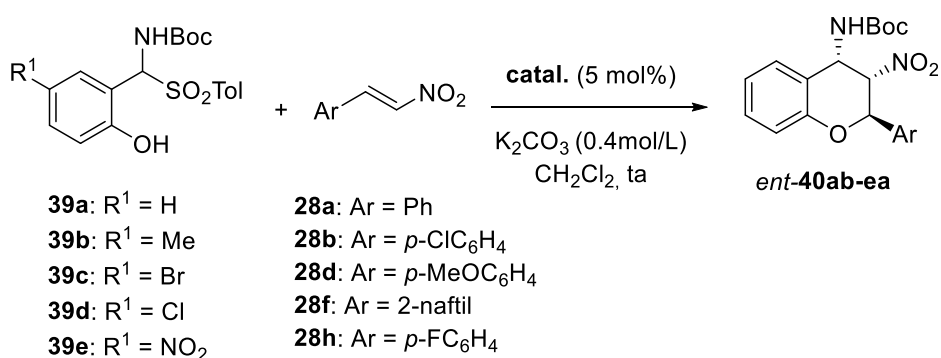
A continuación realizamos un estudio con la tiourea **XIVb** para la optimización de las condiciones de reacción, considerando en primer lugar la influencia de la base utilizada. Con ese objetivo se realizaron ensayos con otras bases acuosas como CsCO₃, LiOH.H₂O y Na₂CO₃ (ver entradas 12-14). La utilización de CsCO₃ origina una disminución del rendimiento y un descenso acusado en la diastereo- y enantioselectividad de la reacción (entrada 12). En cambio, el LiOH.H₂O y el Na₂CO₃ aunque conducen a mejoras en la enantioselectividad (er 99:1) provocan un descenso en la diastereoselectividad (entradas 12 y 13). Por lo tanto, del estudio realizado podemos concluir que el K₂CO₃ es la base que proporciona los mejores resultados en cuanto a rendimiento químico y estereoselectividad.

También hemos estudiado la influencia de la temperatura de reacción y de la carga del catalizador. El ensayo realizado con la tiourea **XIVb** a 0 °C (entrada 15) condujo a un incremento de la diastereo- y enantioselectividad (de 99:1, er 99:1) de la reacción. Sin embargo, se observa un incremento en el tiempo de reacción y un descenso en la diastereo- (dr 94:6) y en la enantioselectividad (er 94:6) cuando disminuimos la carga de la tiourea **XIVb** al 2% (entrada 16).

2.3. Estudio del alcance de la reacción.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los catalizadores **XIVb** y *sq*-**XIVb** fueron identificados como los más eficientes para la transformación estudiada y con ellos se realizó un estudio sobre el alcance de esta reacción en cascada cuyos resultados se encuentran recogidos en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacción asimétrica oxa-Michael-aza-Henry de las α -amido sulfonas 2-hidroxifenil-sustituidas **39a-e** con las nitroolefinas **28a-h** en presencia de los catalizadores **XIVb** y *sq*-**XIVb**.



Entrada ^a	R ¹	Ar	Catal.	t (h)	Producto (%) ^b	dr ^c	er ^c
1	CH ₃	Ph	XIVb	16	<i>ent-40ba</i> (90)	92:8	100:0
2 ^d	CH ₃	Ph	XIVb	16	<i>ent-40ba</i> (88)	94:6	94:6
3	CH ₃	Ph	<i>sq-XIVb</i>	16	<i>ent-40ba</i> (84)	89:11	97:3
4	Br	Ph	XIVb	8	<i>ent-40ca</i> (79)	89:11	90:10
5 ^d	Br	Ph	XIVb	12	<i>ent-40ca</i> (81)	81:19	89:11
6	Br	Ph	<i>sq-XIVb</i>	12	<i>ent-40ca</i> (82)	68:32	99:1
7	Cl	Ph	XIVb	6	<i>ent-40da</i> (87)	100:0	98:2
8 ^d	Cl	Ph	XIVb	14	<i>ent-40da</i> (71)	95:5	93:7
9	NO ₂	Ph	XIVb	6	<i>ent-40ea</i> (88)	90:10	85:15
10 ^d	NO ₂	Ph	XIVb	6	<i>ent-40ea</i> (88)	85:15	82:18
11	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	XIVb	6	<i>ent-40ab</i> (91)	95:5	95:5
12 ^d	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	XIVb	12	<i>ent-40ab</i> (93)	93:7	97:3
13	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>sq-XIVb</i>	12	<i>ent-40ab</i> (86)	92:8	85:15
14	CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	XIVb	12	<i>ent-40bb</i> (95)	81:19	98:2
15	CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>sq-XIVb</i>	12	<i>ent-40bb</i> (79)	82:18	96:4
16	H	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	XIVb	12	<i>ent-40ah</i> (93)	97:3	95:5
17 ^d	H	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	XIVb	16	<i>ent-40ah</i> (86)	96:4	95:5
18	H	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	<i>sq-XIVb</i>	12	<i>ent-40ah</i> (87)	93:7	98:2
19	CH ₃	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	XIVb	12	<i>ent-40bh</i> (88)	96:4	96:4
20	CH ₃	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	<i>sq-XIVb</i>	12	<i>ent-40bh</i> (83)	86:14	97:3
21	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	XIVb	20	<i>ent-40ad</i> (96)	96:4	94:6
22 ^d	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	XIVb	24	<i>ent-40ad</i> (80)	92:8	95:5
23	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>sq-XIVb</i>	16	<i>ent-40ad</i> (95)	99:1	92:8
24	CH ₃	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	XIVb	24	<i>ent-40bd</i> (88)	99:1	98:2
25	CH ₃	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>sq-XIVb</i>	16	<i>ent-40bd</i> (88)	99:1	92:8
26	H	2-naftil	XIVb	12	<i>ent-40af</i> (94)	99:1	100:0
27 ^d	H	2-naftil	XIVb	16	<i>ent-40af</i> (97)	99:1	100:0
28	H	2-naftil	<i>sq-XIVb</i>	24	<i>ent-40af</i> (72)	100:0	93:7

^aReacción llevada a cabo con **39a-c** (0.2 mmol), **28a-h** (0.24 mmol), catal. (5 mol%) y K₂CO₃ (0.24 mmol) disuelto en 0.6 mL de agua (0.4 mol/L) y en CH₂Cl₂ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado tras la purificación en columna. ^cDeterminado por HPLC quiral. ^dReacción a 0 °C.

Las amido sulfonas con grupos sustituyentes en C-5 donadores (R¹ = CH₃, **39b**) o extractores (R¹ = Br y Cl, **39c-d**) reaccionan con *trans*-β-nitroestireno a temperatura ambiente proporcionando los correspondientes aductos con buenos rendimientos químicos y enantioselectividades (ver entradas 1-8). La mejor estereoselección se obtuvo con el derivado clorado **39d** (dr 100:0 y er 98:2, entrada 7), pero la presencia de un grupo fuertemente electroceptor (R¹ = NO₂, **39e**), incrementa la velocidad de reacción a expensas de un descenso en la enantioselectividad (entradas 9-10). El empleo de la escuaramida *sq-XIVb* con estos sustratos sustituidos en C-5, mejora en algún caso la enantioselectividad, pero a expensas de un descenso en la diastereo-selectividad (ver entradas 3 y 6). Por otra parte, los ensayos realizados a 0 °C no

supusieron en estos casos mejora alguna en la enantioselectividad (comparar entradas 1-2, 4-5, 7-8 y 9-10).

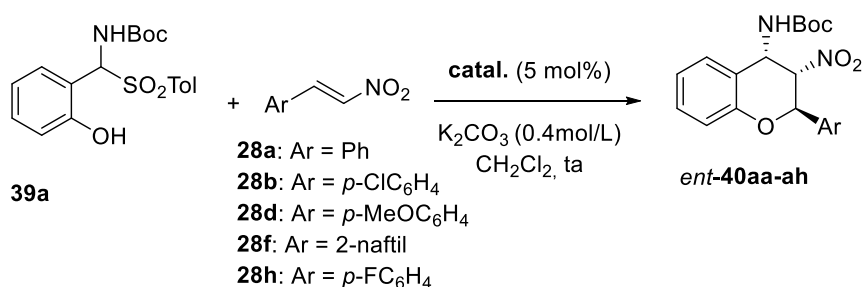
Las nitroolefinas sustituidas por grupos electroaceptores (Cl, F) y electrodonadores (MeO) reaccionan también con las amido sulfonas **39a-b** proporcionando los correspondientes aductos con excelentes enantioselectividades (entradas 11-25), siendo superiores los excesos enantioméricos conseguidos con la tiourea **XIVb** que con la escuaramida *sq*-**XIVb**, excepto en las reacciones con *p*-F-nitroestireno (**28h**) (entradas 16-20) en las que la escuaramida *sq*-**XIVb** es el catalizador más eficaz. La nitroolefina **28d** con un grupo electrodonador (MeO) proporciona aductos con un valor superior de diastereoselectividad (hasta 99:1) que las nitroolefinas **28b,h** aunque en tiempos más prolongados de reacción (entradas 21-25). En algún caso, el descenso de la temperatura de reacción permite un aumento de la relación enantiomérica del diastereoisómero mayoritario pero a expensas de una disminución de la diastereoselectividad (ver entradas 11-12 y 21-22).

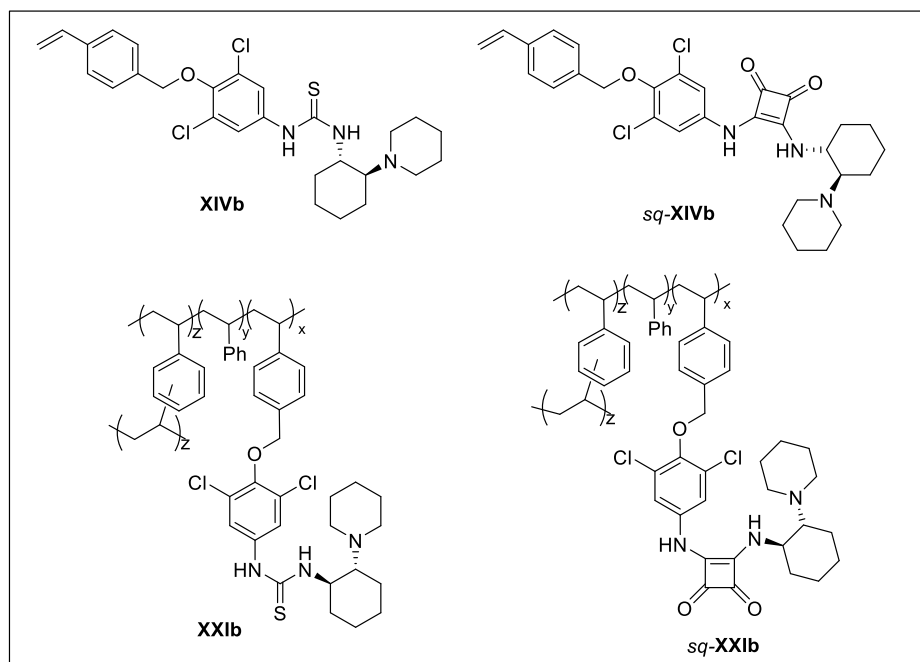
La nitroolefina **28f** con un sustituyente 2-naftilo reacciona con la amido sulfona **39a** en presencia de la tiourea **XIVb** proporcionando el correspondiente aducto *ent*-**40ad** con excelente rendimiento químico y prácticamente como único diastereoisómero (dr 99:1) y enantiómero (er 100:0) (entrada 26).

2.4. Evaluación de los organocatalizadores poliméricos.

A continuación, estudiamos la actividad catalítica de los organocatalizadores **XXIb** y *sq*-**XXIb**, obtenidos mediante copolimerización de la tiourea **XIVb** y de la escuaramida *sq*-**XIVb**, respectivamente. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacción asimétrica de la α -amido sulfona 2-hidroxifenil-sustituida (**39a**) con las nitroolefinas **28a-h** en presencia de los catalizadores poliméricos **XXIb** y *sq*-**XXIb**.





Entrada ^a	Ar	Catal.	t (h)	Producto (%) ^b	dr ^c	er ^c
1	Ph	XIVb	12	<i>ent</i> - 40aa (88)	98:2	97:3
2	Ph	XXIb	12	<i>ent</i> - 40aa (87)	87:13	97:3
3 ^d	Ph	XXIb	20	<i>ent</i> - 40aa (81)	84:16	97:3
4 ^e	Ph	XXIb	48	<i>ent</i> - 40aa (70)	76:24	99:1
5	Ph	<i>sq</i> - XIVb	12	<i>ent</i> - 40aa (91)	82:18	98:2
6	Ph	<i>sq</i> - XXIb	12	<i>ent</i> - 40aa (84)	84:16	95:5
7	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	XIVb	6	<i>ent</i> - 40ab (91)	95:5	95:5
8	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	XXIb	12	<i>ent</i> - 40ab (96)	92:8	95:5
9	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	XIVb	12	<i>ent</i> - 40ah (93)	97:3	95:5
10	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	XXIb	12	<i>ent</i> - 40ah (92)	82:18	96:3
11	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	XIVb	24	<i>ent</i> - 40ad (96)	96:4	94:6
12	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	XXIb	24	<i>ent</i> - 40ad (91)	95:5	93:7
13	2-naftil	XIVb	12	<i>ent</i> - 40af (94)	99:1	100:0
14	2-naftil	XXIb	12	<i>ent</i> - 40af (91)	99:1	100:0

^aReacción llevada a cabo con **39a** (0.2 mmol), **28a-h** (0.24 mmol), catal. (5 mol%) y K₂CO₃ (0.24 mmol) disuelta en 0.6 mL de agua (0.4 mol/L) y en CH₂Cl₂ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado tras la purificación en columna. ^cDeterminado por HPLC quiral. ^dReacción realizada con 2 mol% catal. ^eReacción a 0 °C.

Inicialmente, estudiamos la actividad catalítica de los organocatalizadores poliméricos **XXIb** y *sq*-**XXIb** en la reacción de la amido sulfona **39a** con *trans*-β-nitroestireno (**28a**), no observándose aumento alguno del tiempo de reacción como consecuencia de la inmovilización de ambos catalizadores (comparar entradas 1-2 y 5-6). La tiourea polimérica **XXIb** proporciona el aducto *ent*-**40aa** con la misma enantioselectividad que la conseguida con su análoga homogénea (er 97:3) aunque con diastereoselectividad más baja (entrada 2). Su carga se puede rebajar a sólo un 2% a costa de un tiempo mayor de reacción y de una inferior diastereoselectividad (entrada

3). Un pequeño descenso en la enantioselectividad se observa cuando comparamos la actividad catalítica de la escuaramida polimérica *sq-XXIb* (entrada 6) con la de su análoga monomérica (entrada 5).

También hemos estudiado la posibilidad de trabajar a temperatura más baja con los organocatalizadores poliméricos. En el único ensayo realizado con la tiourea **XXIb** a 0 °C (entrada 4) se observa un incremento considerable del tiempo de reacción (a las 48h todavía quedaba algo de producto de partida), además de una disminución grande de la diastereoselectividad (dr 76:24), aunque mejora notablemente la relación enantiomérica (er 99:1).

Finalmente, estudiamos el alcance de la reacción realizando ensayos con la tiourea polimérica **XXIb** en la reacción de la amino sulfona **39a** con nitroolefinas con diferentes propiedades electrónicas (**28b,d,h**) o anillo aromático (**28f**). Como puede observarse, se mantienen en todos los casos estudiados los elevados niveles de enantioselectividad que se habían conseguido en los ensayos realizados con la tiourea homogénea **XIVb** (comparar entradas 7-8, 9-10, 11-12 y 13-14). De nuevo, la reacción con la nitroolefina 2-naftil sustituida (**28f**) proporciona el aducto *ent-40af* como único estereoisómero de los cuatro posibles.

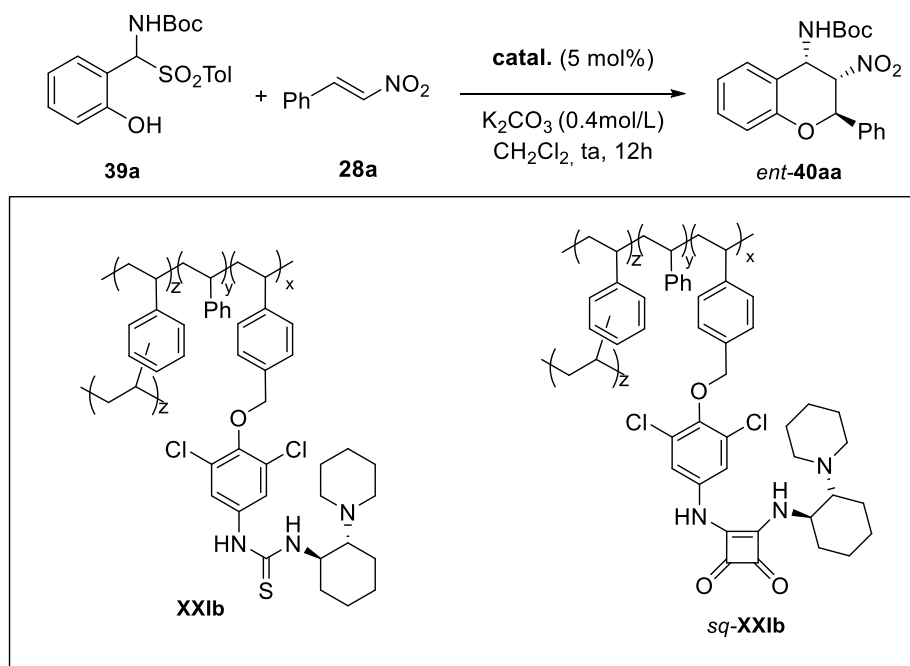
2.5. Reciclado de los organocatalizadores poliméricos **XXIb** y *sq-XXIb*.

La razón última de la inmovilización de catalizadores homogéneos es facilitar su recuperación y su reutilización, mejorando así la sostenibilidad de los procesos en los que actúan los catalizadores considerados. Además son escasos los ejemplos encontrados en la literatura de utilización de organocatalizadores soportados en reacciones en cascada.⁷ Con ese objetivo hemos estudiado el reciclado de los organocatalizadores poliméricos **XXIb** y *sq-XXIb* en la reacción de la α -amido sulfona **39a** con *trans*- β -nitroestireno (**28a**) (Tabla 4). Para ello, se han llevado a cabo 5 ciclos en las condiciones de reacción optimizadas (2 equiv de amido sulfona y un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente). Después de cada ciclo, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y se secó hasta pesada constante antes de ser reutilizado.

⁷ (a) E. Alza, S. Sayalero, X. C. Cambeiro, R. Martín-Rapún, P. O. Miranda, M. A. Pericàs. *Synlett* **2011**, 464. (b) X. Jiang, H. Zhu, X. Shi, Y. Zhong, Y. Li, R. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 308. (c) L. Osorio-Planes, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 4686. (d) P. Llanes, C. Rodríguez-Esrich, S. Sayalero, M. A. Pericàs. *Org. Lett.* **2016**, 18, 6292.

A partir de la masa de catalizador recuperado se calcula el nº de mmoles de nitroestireno utilizados como producto de partida en el siguiente ciclo.

Tabla 4. Reciclado de los organocatalizadores poliméricos **XXIb** y *sq*-**XXIb** en la reacción de la α -amido sulfona **39a** con *trans*- β -nitroestireno (**28a**).



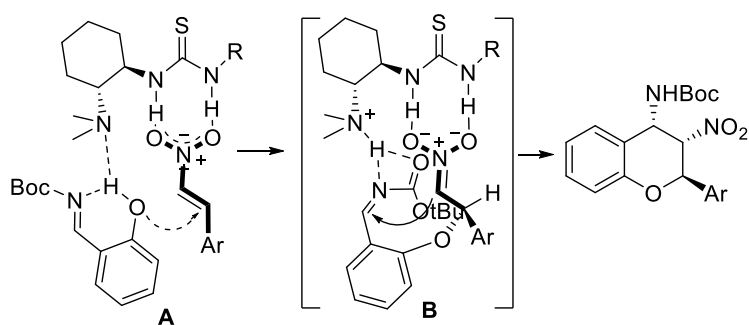
Ciclo	Catalizador	Rdto ^b (%)	dr ^c	er ^c
1	XXIb	87	87:13	97:3
2	XXIb	91	81:19	97:3
3	XXIb	86	83:17	98:2
4	XXIb	84	81:19	98:2
5	XXIb	80	82:18	97:3
1	<i>sq</i> - XXIb	84	84:16	95:5
2	<i>sq</i> - XXIb	87	91:9	95:5
3	<i>sq</i> - XXIb	81	93:7	94:6
4	<i>sq</i> - XXIb	85	97:3	96:3
5	<i>sq</i> - XXIb	83	93:7	93:7

^aReacción llevada a cabo con **39a** (0.2 mmol), **28a** (0.24 mmol), catal. (5 mol%) y K₂CO₃ (0.24 mmol) disuelto en 0.6 mL de agua (0.4 mol/L) y en CH₂Cl₂ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado tras la purificación en columna. ^cDeterminado por HPLC quiral.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que tanto la tiourea **XXIb** como la escuaramida *sq*-**XXIb** poliméricas pueden ser fácilmente recuperadas y reutilizadas en 4 ciclos consecutivos con una casi perfecta reproducibilidad de los tiempos de reacción y de los valores de relación enantiomérica (ver entradas 2-5 en ambos estudios). Sólo se

observa unas pequeñas fluctuaciones en los valores de diastereoselectividad. Los espectros de infrarrojo y el análisis elemental realizado de ambos organocatalizadores poliméricos recuperados después del 5º ciclo no muestran variaciones significativas respecto de los espectros y de los análisis originales.

La estereoquímica absoluta de los productos finales y la excelente estereoselectividad obtenida en los procesos en cascada descritos podrían explicarse como se muestra en el Esquema 6. La 2-hidroxi benzaldimina intermediaria se formaría a través de un proceso de eliminación que transcurre en la 2-hidroxi *N*-Boc- α -amido sulfona, promovido por K_2CO_3 . La tiourea bifuncional, que es el mejor catalizador para esta reacción oxa-Michael-aza-Henry, formaría el complejo ternario **A**, donde el nitroalqueno electrofílico se activaría mediante enlaces de hidrógeno, y la amina terciaria ayudaría en la deprotonación del grupo fenólico, incrementando su nucleofilia. El ataque a la posición- β del nitroalqueno ocurre por la cara *re*, conduciendo a la formación del nitronato **B**, que ciclaría de inmediato mediante la adición de su cara *si* a la cara *re* del doble enlace de la Boc-imina.

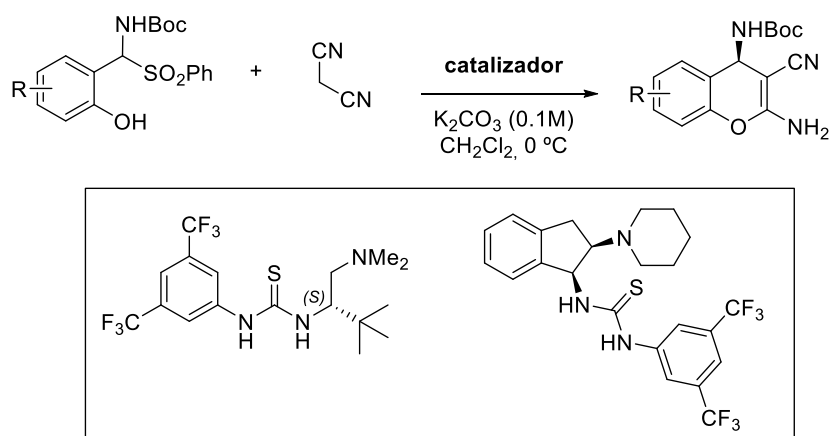


Esquema 6. Mecanismo propuesto para explicar la estereoquímica.

3. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 2-amino-4H-cromenos 3-funcionalizados.

3.1. Revisión bibliográfica.

Los cromenos son derivados de benzopirano que presentan interesantes propiedades biológicas,⁸ siendo en concreto los 2-amino-3-carbonitrilo-4H-cromenos de especial interés para la Química Médica y Combinatoria.⁹ Su síntesis organocatalizada se ha llevado a cabo mediante reacción de salicil-*N*-Boc-iminas, generadas *in situ* a partir de las correspondientes amido sulfonas, con malononitrilo en presencia de tioureas bifuncionales quirales a través de un proceso en cascada Mannich-ciclación intramolecular-tautomerización (Esquema 7).¹⁰



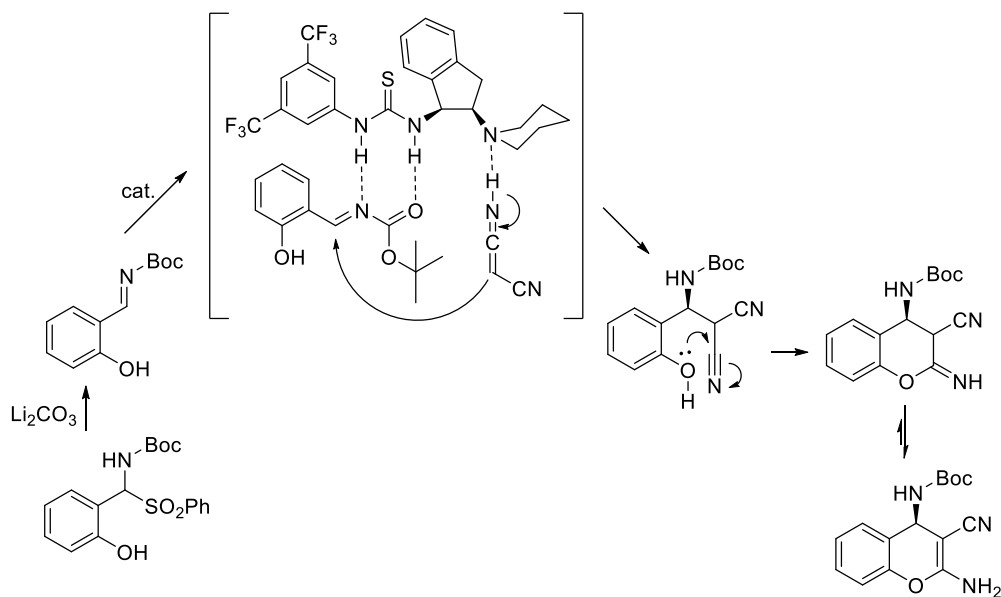
Esquema 7. Formación de 4H-cromenos en presencia de tioureas quirales bifuncionales.

Wang y col. proponen un ciclo catalítico para esta reacción (Esquema 8).

⁸ (a) D. R. Anderson, S. Hegde, E. Reinhard, L. Gomez, W. F. Vernier, L. Lee, S. Liu, A. Sambandam, P. A. Snider, L. Masih. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1587. (b) W. Kemnitzer, S. Kasibhatla, S. Jiang, H. Zhang, J. Zhao, S. Jia, L. Xu, C. Crogan-Grundy, R. Denis, N. Barriault, L. Vaillancourt, S. Charron, J. Dodd, G. Attardo, D. Labrecque, S. Lamothe, H. Gourdeau, B. Tseng, J. Drewe, S. X. Cai. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4745. (c) W. Kemnitzer, J. Drewe, S. Jiang, H. Zhang, Y. Wang, J. Zhao, S. Jia, J. Herich, D. Labrecque, R. Storer, K. Meerovitch, D. Bouffard, R. Rej, R. Denis, C. Blais, S. Lamothe, Attardo, H. Gourdeau, B. Tseng, S. Kasibhatla, S. X. Cai. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6299.

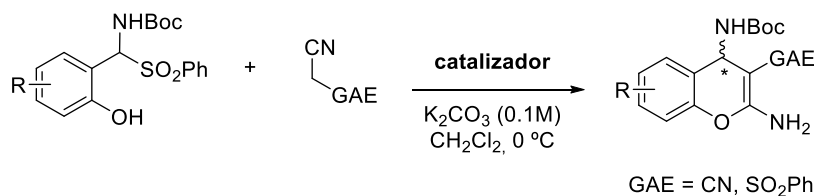
⁹ (a) L. A. Thompson. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 324. (b) A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449.

¹⁰ (a) Z. Dua, W.-Y. Siau, J. Wang. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6137. (b) Q. Ren, W.-Y. Siau, Z. Du, K. Zhang, J. Wang. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7781.



Esquema 8. Proceso en cascada Mannich-ciclación intramolecular-tautomerización.

Nuestro objetivo en este apartado será el estudio de la utilización de nuestros organocatalizadores poliméricos en la preparación de estos compuestos y su extensión a otros derivados funcionalizados en C-3 por un grupo fenilsulfonilo (SO_2Ph), que todavía no se encuentran descritos en la literatura (Esquema 9).



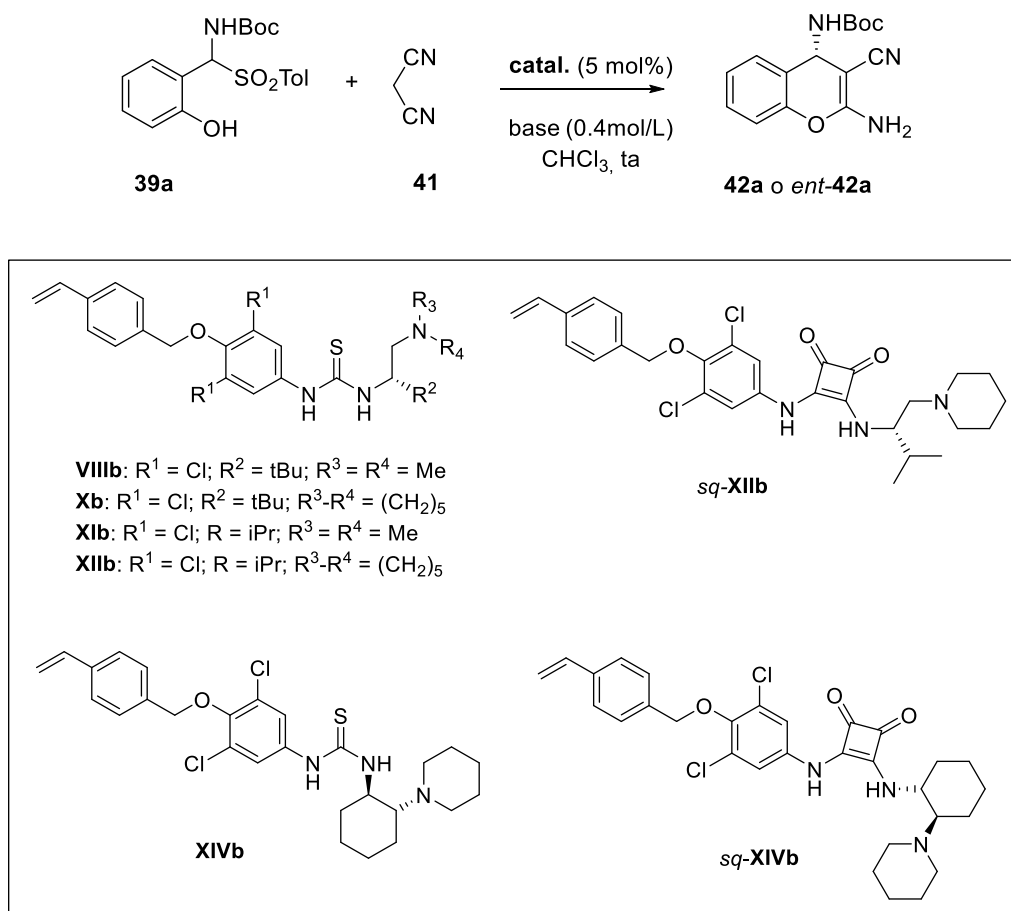
Esquema 9. Preparación de 2-amino-4H-chromeno 3-funcionalizados.

3.2. Síntesis de 2-amino-3-carbonitrilo-4H-cromenos.

3.2.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos.

Inicialmente estudiamos la reactividad de la *N*-Boc α -amido sulfona **39a** con malononitrilo (**41**) en presencia de los organocatalizadores sintetizados en cloroformo y en presencia de K_2CO_3 como base. Los resultados del estudio realizado se recogen en la Tabla 5.

Tabla 5. Evaluación de diferentes organocatalizadores bifuncionales quirales en la reacción de la α -amido sulfona **39a** con malononitrilo (**41**).



Entrada ^a	Catal.	t (h)	Rdto (%) ^b	er ^c
1	VIIIb	9	68	61:39
2	Xb	9	85	77:23
3	XIb	9	82	65:35
4	XIIb	9	91	77:23
5	<i>sq</i> - XIIb	12	78	78:22
6	XIVb	6	83	30:70
7 ^d	XIVb	12	77	28:72
8	<i>sq</i> - XIVb	12	80	38:62

^aReacción llevada a cabo con **39a** (0.2 mmol), malononitrilo (**41**) (0.24 mmol), catalizador (5 mol%) y K₂CO₃ (0.24 mmol) disueltos en 0.6 mL de agua (0.4 mol/L) en CHCl₃ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado tras la purificación mediante cromatografía en columna. ^cDeterminado por HPLC quiral. ^dReacción a 0 °C.

Los ensayos iniciales se realizaron en presencia de las tioureas bifuncionales **VIIIb-XIIb**, derivadas de diaminas sintetizadas a partir de α -amino ácidos (entradas 1-4), obteniendo en todos los casos el (*S*)-2-amino-3-carbonitrilo-4*H*-cromeno **42a** con buen rendimiento químico y moderadas relaciones enantioméricas (er 61:39 a 77:23).

Su configuración absoluta se determinó por comparación de su rotación específica con la descrita en la literatura. No existen diferencias significativas entre las tioureas derivadas de la *L-terc*-leucina y de la *L*-valina pero si se observa un aumento de la enantioselectividad al sustituir en ambas el grupo básico dimetilamino por un grupo piperidino (comparar entradas 1-2 y 3-4). La escuaramida *sq*-**XIIb**, referible a la tiourea **XIIb**, proporciona el aducto **42a** con análogo rendimiento y enantioselectividad en mayor tiempo de reacción (comparar entradas 4-5).

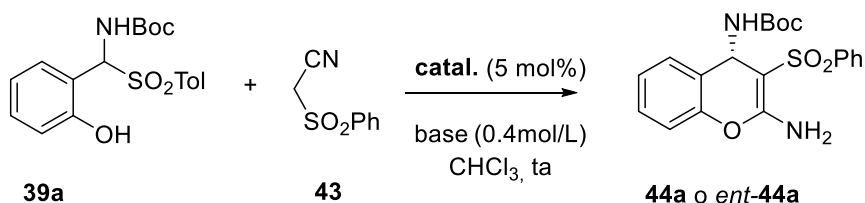
Los organocatalizadores derivados de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina (entradas 6 y 8), aunque conducen a la obtención del aducto enantiómero (*R*)-**42a** con buenos rendimientos, no mejoran los resultados anteriores, siendo en este caso la tiourea **XIVb** un catalizador más eficiente que su escuaramida análoga *sq*-**XIVb**. No obstante, se consigue una ligera mejora en la enantioselectividad con la tiourea **XIVb** cuando se disminuye la temperatura de reacción a 0 °C (er 72:28, comparar entradas 6-7).

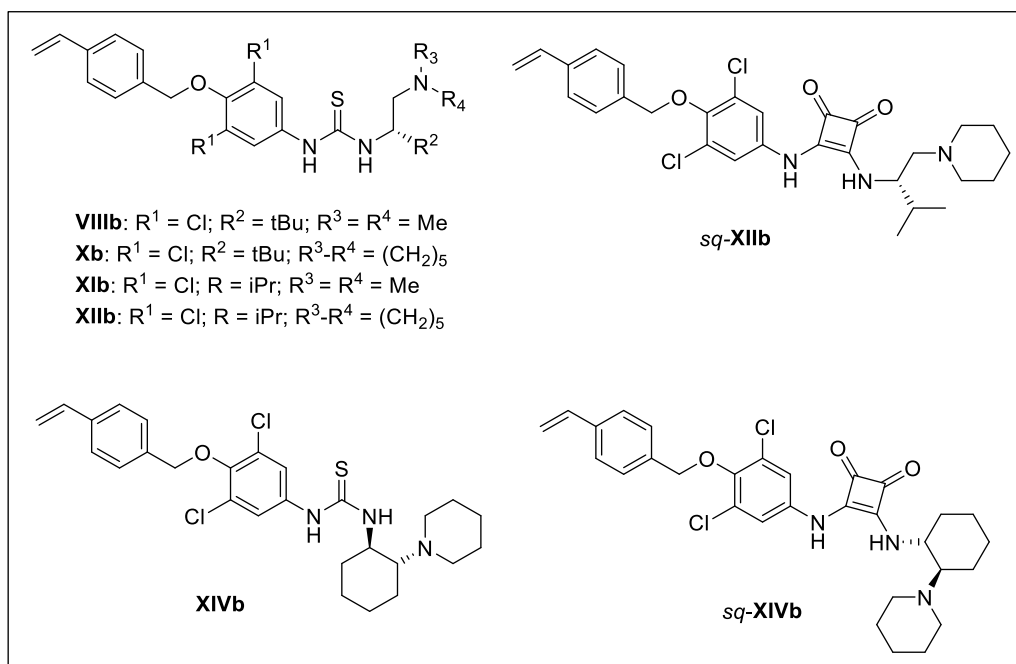
3.3. Síntesis de 2-amino-3-fenilsulfonyl-4*H*-cromenos.

3.3.1. Evaluación de los catalizadores monoméricos.

Dadas las moderadas enantioselectividades conseguidas con malononitrilo, ampliamos nuestro estudio a la reacción de las *N*-Boc α -amido sulfonas **39a-e** con (fenilsulfonyl)acetonitrilo (**43**) con el objetivo de preparar 2-amino-4*H*-cromenos funcionalizados en la posición C-3 por un grupo fenilsulfona. De nuevo, realizamos ensayos preliminares con la *N*-Boc α -amido sulfona **39a** con diferentes organocatalizadores en CHCl₃ en presencia de diferentes bases. Los resultados de este estudio se recogen en la Tabla 6.

Tabla 6. Evaluación de diferentes organocatalizadores bifuncionales quirales y bases en la reacción de la α -amido sulfona **39a** con (fenilsulfonyl)acetonitrilo (**43**).





Entrada ^a	Catal.	Base	t (h)	Rdto (%) ^b	er ^c
1	VIIIb	K_2CO_3	6	74	66:34
2	Xb	K_2CO_3	6	76	74:26
3	XIb	K_2CO_3	6	82	74:26
4	XIIb	K_2CO_3	6	90	82:18
5	<i>sq</i> - XIIb	K_2CO_3	12	88	93:7 (99:1) ^d
6	XIVb	K_2CO_3	6	85	20:80
7	<i>sq</i> - XIVb	K_2CO_3	8	83	9:91
8	<i>sq</i> - XIIb	Cs_2CO_3	12	76	91:9
9	<i>sq</i> - XIIb	$\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	12	82	60:40
10	<i>sq</i> - XIIb	Na_2CO_3	12	90	93:7
11 ^e	<i>sq</i> - XIIb	K_2CO_3	16	88	96:4
12 ^e	<i>sq</i> - XIVb	K_2CO_3	12	87	7:93

^aReacción llevada a cabo con **39a** (0.2 mmol), (fenilsulfonyl)acetoniitrilo (**43**) (0.24 mmol), catal. (5 mol%) y base (0.24 mmol) disuelta en 0.6 mL de agua (0.4 mol/L) y en CHCl_3 (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado tras la purificación en columna. ^cDeterminado por HPLC quirál. ^dDespués de recristalización. ^eReacción a 0 °C.

Inicialmente realizamos ensayos en presencia de las tioureas bifuncionales **VIIIb-XIIb** (entradas 1-4), obteniendo en todos los casos el (*S*)-2-amino-3-fenilsulfonyl-4*H*-cromeno **44a** con buenos rendimientos químicos y moderadas relaciones enantioméricas, siendo la tiourea **XIIb**, derivada de la L-valina y con un grupo piperidino, la que permite conseguir una mayor relación enantiomérica (er 82:18, entrada 4). Su configuración absoluta se asignó inicialmente como (*S*) suponiendo que el curso estereoquímico de esta reacción es el mismo que el de las reacciones con malononitrilo en presencia de las mismas tioureas. Un incremento notable de la enantioselectividad (er 93:7) se consigue con la escuaramida análoga *sq*-**XIIb** aunque

en mayor tiempo de reacción (entrada 5). La relación enantiomérica del aducto **44a** obtenido con ésta puede aumentar a 99:1 mediante una simple recristalización. Su configuración absoluta se confirmó como (*S*) mediante difracción de rayos X (ver Figura 2).

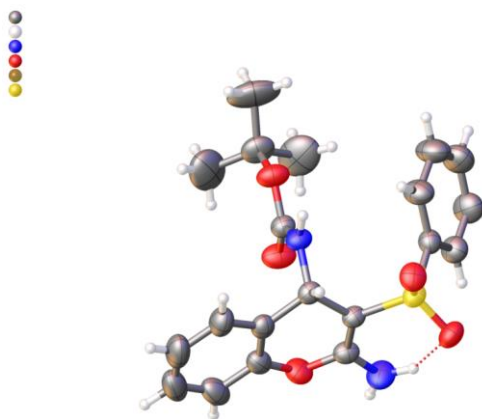


Figura 2. Estructura de rayos-X de **44a**.

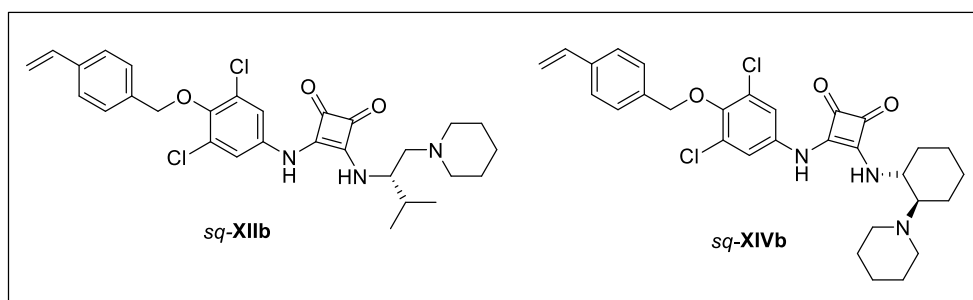
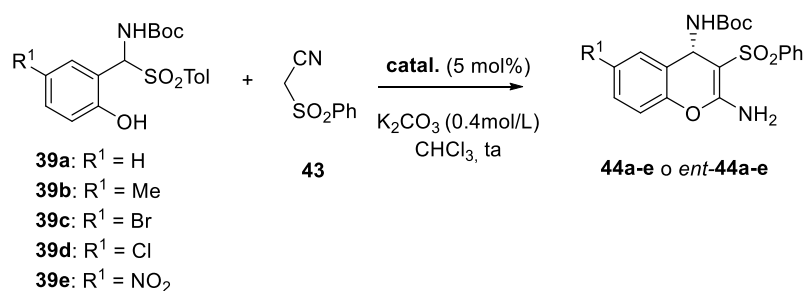
Los organocatalizadores derivados de la (*1R,2R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina (entradas 6 y 7) no mejoran los resultados anteriores, siendo de nuevo, la escuaramida *sq*-**XIVb** (er 9:91) un catalizador más eficiente que su tiourea análoga **XIVb** (er 20:80), aunque en mayor tiempo de reacción. Con ambos catalizadores se obtiene el aducto (*R*), enantiómero del que se consigue con la otra familia de tioureas y escuaramidas derivadas de L-amino ácidos.

De acuerdo con los resultados obtenidos, las escuaramidas *sq*-**XIIIb** y *sq*-**XIVb** se identificaron como los organocatalizadores más eficientes para esta transformación, y con la escuaramida *sq*-**XIIIb** intentamos optimizar las condiciones de reacción realizando ensayos en presencia de otras bases acuosas como Cs₂CO₃, LiOH.H₂O y Na₂CO₃ (entradas 8-10). Exceptuando el carbonato sódico (entrada 10), que proporciona resultados comparables al carbonato potásico en cuanto a rendimiento químico y enantioselectividad, las restantes bases utilizadas proporcionan inferiores relaciones enantioméricas, sobre todo el hidróxido de litio (er 60:40, entrada 9). En cambio, los ensayos realizados a 0 °C con las escuaramidas *sq*-**XIIIb** y *sq*-**XIVb** condujeron a mejoras notables en la enantioselectividad (comparar entradas 5-11 y 7-12), siendo de nuevo la escuaramida *sq*-**XIIIb** la que proporciona la relación enantiomérica más elevada (er 96:4, entrada 11).

3.3.2. Estudio del alcance de la reacción.

A continuación estudiamos el alcance de la reacción en presencia de las escuaramidas *sq*-**XIIb** y *sq*-**XIVb** utilizando como producto de partida diferentes α -amido sulfonas sustituidas por grupos electrodonadores (**39b**, R¹ = Me) o grupos electroaceptores (**39c-d**, R¹ = Br, Cl, NO₂). Los resultados obtenidos en el estudio se recogen en la Tabla 7.

Tabla 7. Alcance de la reacción en las condiciones de reacción optimizadas.



Entrada ^a	R ¹	Catal.	t (h)	Producto (%) ^b	er ^c
1	CH ₃	<i>sq</i> - XIIb	16	44b (90)	90:10
2 ^d	CH ₃	<i>sq</i> - XIIb	21	44b (91)	94:6
3	CH ₃	<i>sq</i> - XIVb	16	44b (89)	6:94
4 ^d	CH ₃	<i>sq</i> - XIVb	22	44b (81)	5:95
5	Br	<i>sq</i> - XIIb	6	44c (95)	91:9
6 ^d	Br	<i>sq</i> - XIIb	12	44c (89)	93:7
7	Br	<i>sq</i> - XIVb	12	44c (89)	7:93
8 ^d	Br	<i>sq</i> - XIVb	16	44c (85)	5:95
9	Cl	<i>sq</i> - XIIb	6	44d (91)	95:5
10 ^d	Cl	<i>sq</i> - XIIb	12	44d (96)	97:3
11	Cl	<i>sq</i> - XIVb	12	44d (84)	6:94
12 ^d	Cl	<i>sq</i> - XIVb	16	44d (82)	6:94
13	NO ₂	<i>sq</i> - XIIb	8	44e (84)	57:43
14 ^d	NO ₂	<i>sq</i> - XIIb	12	44e (87)	66:34
15	NO ₂	<i>sq</i> - XIVb	12	44e (70)	40:60
16 ^d	NO ₂	<i>sq</i> - XIVb	20	44e (66)	34:66

^aReacción llevada a cabo con **39a-e** (0.2 mmol), (fenilsulfonyl)acetoniitrilo (0.24 mmol), catal. (5 mol%) y K₂CO₃ (0.24 mmol) disuelta en 0.6 mL de agua (0.4 mol/L) en CHCl₃ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado tras la purificación en columna. ^cDeterminado por HPLC quiral. ^dReacción realizada a 0 °C.

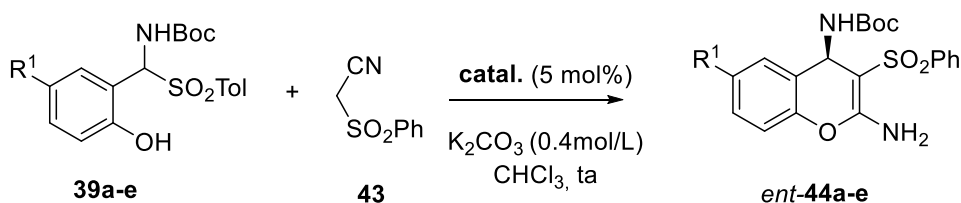
La presencia de sustituyentes R¹ distintos a hidrógeno es bien tolerada en la reacción y no afecta de manera significativa a los tiempos de reacción. Tampoco se observa un efecto claro sobre la influencia de la naturaleza electrónica del sustituyente R¹ en la enantioselectividad, exceptuando el caso de la amido sulfona **39e**, sustituida por un grupo NO₂ fuertemente electroceptor, en el que se observa un descenso acusado de la relación enantiomérica en todos los ensayos realizados con los diferentes organocatalizadores (entradas 13-16).

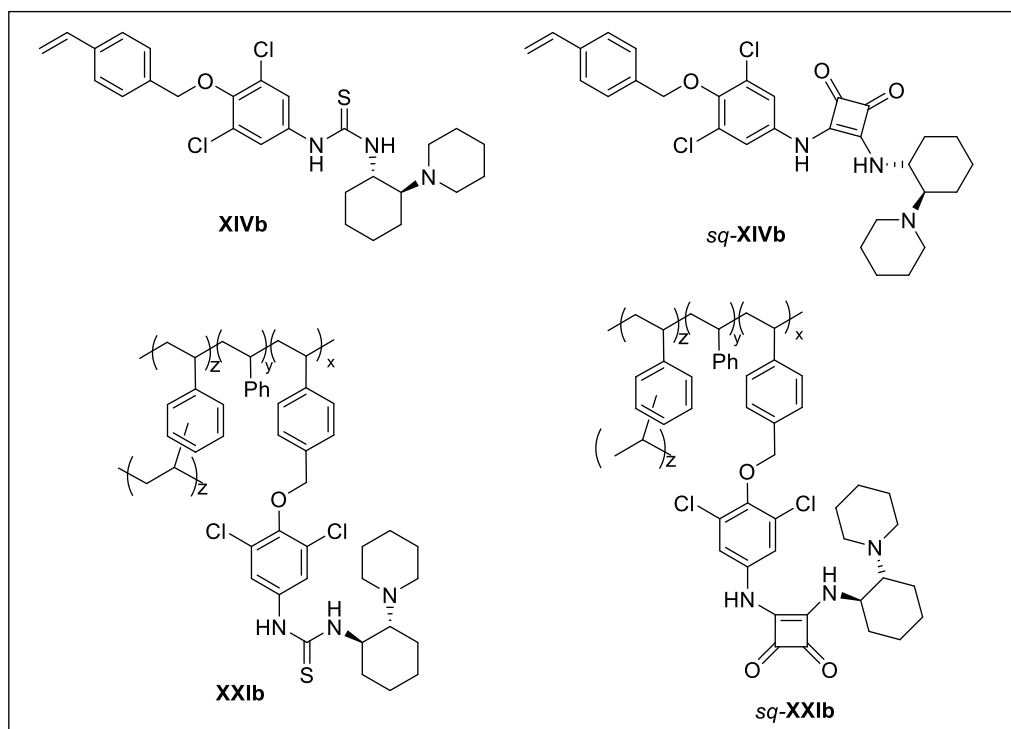
En todos los casos estudiados, se observa una mejora en la enantioselectividad cuando se lleva a cabo la reacción a 0 °C. Las mejores relaciones enantioméricas se han conseguido con la escuaramida derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina *sq*-**XIVb**: 95:5 para (*R*)- **44b** (entrada 4); 95:5 para (*R*)- **44c** (entrada 8); 66:34 para (*R*)- **44e** (entrada 16). La única excepción ha ocurrido con la amido sulfona cloro-sustituida **39d** en la que el mejor resultado se ha conseguido con la escuaramida *sq*-**XIIb** (er 97:3 entrada 10).

3.3.3. Evaluación de los organocatalizadores poliméricos.

El siguiente paso en nuestro estudio fue considerar el efecto que tiene la heterogenización del catalizador en su actividad catalítica y en la enantioselectividad de la reacción. Con ese objetivo hemos realizado ensayos con la tiourea polimérica **XXIb** y su escuaramida polimérica análoga *sq*-**XXIb** en la reacción de *N*-Boc α-amido sulfonas **39a-e** con (fenilsulfonil)acetonitrilo (**43**). Los resultados obtenidos en el estudio realizado se recogen en la Tabla 8.

Tabla 8. Evaluación de los organocatalizadores quirales poliméricos **XXIb** y *sq*-**XXIb** y de sus análogos homogéneos en la reacción de las α-amido sulfonas **39a-e** con (fenilsulfonil)acetonitrilo (**43**).





Entrada ^a	R ¹	Catal.	t (h)	Producto (%) ^b	er ^c
1	H	XIVb	6	44a (85)	80:20
2	H	XXIb	12	44a (87)	79:21
3	H	<i>sq</i> - XIVb	8	44a (83)	91:9
4	H	<i>sq</i> - XXIb	12	44a (84)	90:10
5 ^d	H	<i>sq</i> - XXIb	50	44a (68)	92:8
6 ^e	H	<i>sq</i> - XXIb	20	44a (79)	87:13
7	CH ₃	<i>sq</i> - XIVb	16	44b (89)	94:6
8	CH ₃	<i>sq</i> - XXIb	16	44b (82)	89:11
9	Br	<i>sq</i> - XIVb	12	44c (89)	93:7
10	Br	<i>sq</i> - XXIb	12	44c (78)	91:9
11	Cl	<i>sq</i> - XIVb	12	44d (84)	94:6
12	Cl	<i>sq</i> - XXIb	12	44d (80)	94:6
13	NO ₂	<i>sq</i> - XIVb	12	44e (70)	60:40
14	NO ₂	<i>sq</i> - XXIb	12	44e (66)	66:34

^aReacción llevada a cabo con **39a** (0.2 mmol), (fenilsulfonil)acetoniitrilo (**43**) (0.24 mmol), catal. (5 mol%) y K₂CO₃ (0.24 mmol) disuelto en 0.6 mL de agua (0.4 mol/L) en CHCl₃ (0.6 mL) a ta.

^bRendimiento aislado tras la purificación en columna. ^cDeterminado por HPLC quiral. ^dReacción realizada a 0 °C. ^eReacción realizada con 2 mol% catal.

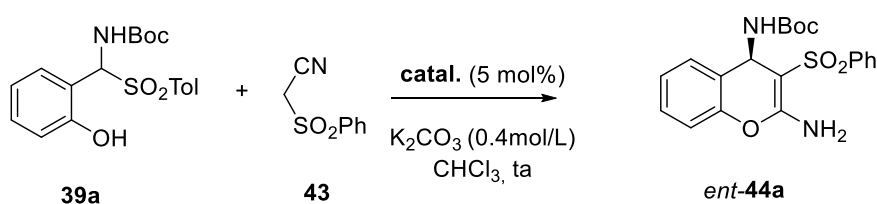
Como puede observarse, se mantienen prácticamente en todos los casos estudiados los niveles de enantioselectividad que se habían conseguido con la tiourea **XIVb** y con la escuaramida *sq*-**XIVb** monómera, no observándose cambios significativos en los tiempos de reacción como consecuencia de la inmovilización de los organocatalizadores sobre poliestireno.

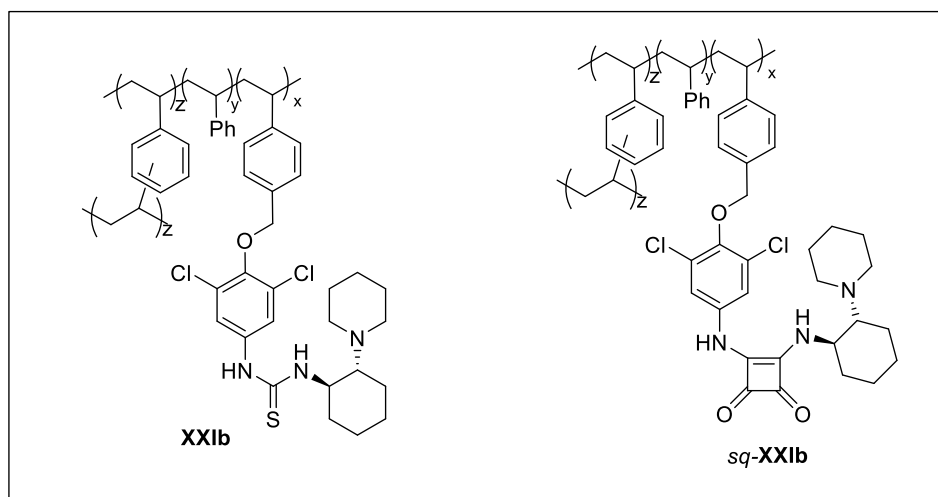
Con la escuaramida *sq*-**XXIb**, el organocatalizador polimérico más eficiente de los utilizados, se estudió la influencia de la temperatura de reacción y de la carga del catalizador. En el ensayo realizado con la amido sulfona **39a** a 0 °C (entrada 5) se observa un ligero aumento de la relación enantiomérica (er 92:8) pero a costa de un incremento considerable del tiempo de reacción (a las 50h quedaba un 11% de producto de partida sin reaccionar). La disminución de la carga de la escuaramida polimérica *sq*-**XXIb** al 2% provoca un incremento del tiempo de reacción hasta las 20h y una disminución de la relación enantiomérica (er 87:13, entrada 6).

3.3.4. Reciclado de los organocatalizadores poliméricos.

Finalmente hemos estudiado el reciclado de la tiourea polimérica **XXIb** y de la escuaramida polimérica *sq*-**XXIb** en la reacción de la amido sulfona **39a** con (fenilsulfonil)acetonitrilo (**43**) (Tabla 9). Se han llevado a cabo 5 ciclos consecutivos con cada uno de los organocatalizadores en las condiciones de reacción optimizadas (2 equiv de amido sulfona y un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente). Después de cada ciclo, el catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y se secó hasta pesada constante antes de ser reutilizado. A partir de la masa de catalizador recuperado se calcula el nº de mmoles de amido sulfona utilizados como producto de partida en el siguiente ciclo.

Tabla 9. Reciclado de los organocatalizadores poliméricos **XXIb** y *sq*-**XXIb** en la reacción de **39a** con (fenilsulfonil)acetonitrilo (**43**).





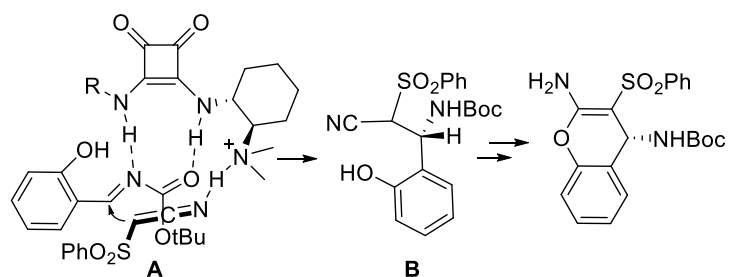
Ciclo	Catal.	t (h)	Rdto (%) ^b	er ^c
1	XXIIb	12	87	79:21
2	XXIIb	12	77	80:20
3	XXIIb	12	71	80:20
4	XXIIb	12	74	80:20
5	XXIIb	12	76	81:19
1	<i>sq-XXIIb</i>	12	84	90:10
2	<i>sq-XXIIb</i>	12	89	90:10
3	<i>sq-XXIIb</i>	12	80	90:10
4	<i>sq-XXIIb</i>	12	91	87:13
5	<i>sq-XXIIb</i>	12	80	87:13

^aReacción llevada a cabo con **39a** (0.2 mmol), (fenilsulfonil)acetonitrilo (**43**) (0.24 mmol), catal. (5 mol%) y K₂CO₃ (0.24 mmol) disueltos en 0.6 mL de agua (0.4 mol/L) y en CHCl₃ (1 mL) a ta.
^bRendimiento aislado tras la purificación en columna. ^cDeterminado por HPLC quiral.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que tanto la tiourea polimérica **XXIIb** como la escuaramida polimérica *sq-XXIIb* pueden ser fácilmente recuperadas y reutilizadas en 4 ciclos consecutivos con una perfecta reproducibilidad de los tiempos de reacción y de los valores de relación enantiomérica, aunque para el caso de la escuaramida *sq-XXIIb* se observa una pequeña disminución de la relación enantiomérica a partir del tercer ciclo.

El Esquema 10 resume la formación verosímil del complejo ternario **A** responsable de la estereoquímica absoluta (*R*) observada para el aducto obtenido en las reacciones catalizadas por la escuaramida polimérica *sq-XXIIb*. Para ello, la N-Boc imina previamente formada sería activada por la escuaramida mediante enlaces de hidrógeno, y la amina terciaria deprotonaría el hidrógeno ácido del pronucleófilo. La adición de Mannich de la cara *re* del nucleófilo a la cara *si* del doble enlace de la imina

generaría el compuesto **B**. Este intermedio, que en ningún caso ha sido aislado, conduciría a los *4H*-cromenos mediante adición nucleófila al grupo nitrilo y posterior tautomerización.



Esquema 10. Mecanismo propuesto para explicar la estereoquímica.

4. Conclusiones.

1. La tiourea monómera bifuncional derivada de la (1*R*,2*R*)-2-(1-piperidinil)ciclohexanamina **XIVb** y su análoga polimérica **XXIb** se han utilizado con éxito como organocatalizadores en reacciones en cascada oxa-Michael-aza-Henry de α -amido sulfonas con nitroolefinas a temperatura ambiente que conducen a la obtención de *N*-Boc 4-amino-3-nitrobenzopiranos 2-sustituidos, con buenos rendimientos químicos y elevadas diastereo- y enantioselectividades. Se trata del primer ejemplo de utilización de un organocatalizador soportado en esta reacción.
2. La inmovilización de la tiourea bifuncional **XIVb** permite la recuperación y reutilización de la tiourea polimérica **XXIb** hasta 4 veces consecutivas en la reacción de la α -amido sulfona derivada del salicilaldehído con *trans*- β -nitroestireno sin afectar de manera significativa a su actividad catalítica ni a la diastereo- y enantioselectividad del aducto obtenido.
3. La reacción de las *N*-Boc α -amido sulfonas con (fenilsulfonyl)acetonitrilo en presencia de la escuaramida bifuncional *sq*-**XIVb**, derivada de la (1*R*,2*R*)-2-(1-piperidinil)ciclohexanamina, en cloroformo y a 0 °C permite la preparación de (*R*)-2-amino-3-fenilsulfonyl-4*H*-cromenos con buenos rendimientos químicos y elevadas enantioselectividades.
4. La escuaramida polimérica *sq*-**XXIb** mantiene los mismos niveles de actividad catalítica y de enantioselectividad que su análoga monómera en la preparación de 2-amino-3-fenilsulfonyl-4*H*-cromenos, pudiendo ser recuperada y reutilizada en cinco ciclos consecutivos sin una alteración significativa en el rendimiento químico y en la relación enantiomérica del aducto obtenido.

**7. Síntesis enantioselectiva
organocatalizada de 3-nitro-4-
nitrometilcromanos y de 2-amino-
3-fenilsulfonil-4-(nitrometil)-4*H*-
cromenos *via* reacción en cascada
a partir de (*E*)-2-nitrovinil)fenoles**

CAPÍTULO 7. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA ORGANOCATALIZADA DE 3-NITRO-4-NITROMETILCROMANOS Y DE 2-AMINO-3-FENILSULFONIL-4-(NITROMETIL)-4H-CROMENOS VIA REACCIÓN EN CASCADA A PARTIR DE (E)-2-(NITROVINIL)FENOLES.

1. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 3-nitro-4-nitrometilcromanos.

1.1. Revisión bibliográfica.

1.2. Evaluación de los catalizadores monoméricos y optimización de condiciones.

1.3. Estudio del alcance de la reacción.

1.4. Evaluación de los organocatalizadores poliméricos.

1.5. Reciclado de la escuaramida polimérica *sq*-**XIXb**.

2. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 2-amino-3-fenilsulfonil-4-(nitrometil)-4H-cromenos.

2.1. Revisión bibliográfica.

2.2. Evaluación de los catalizadores monoméricos.

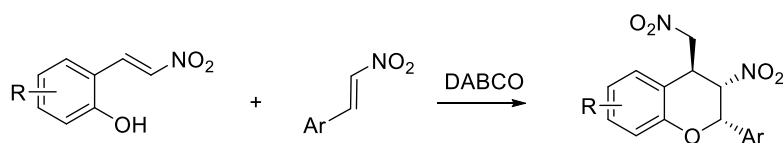
2.3. Estudio del alcance de la reacción.

3. Conclusiones.

1. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 3-nitro-4-nitrometilcromanos.

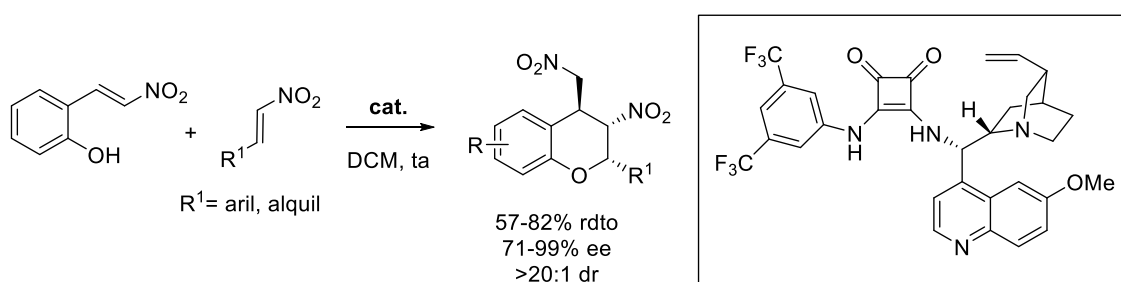
1.1. Revisión bibliográfica.

La reacción de nitroolefinas con 2-hidroxinitrostireno, un derivado del salicilaldehído, en presencia de DABCO proporciona 3-nitro-4-nitrometilcromanos racémicos con tres nuevos estereocentros y una elevada diastereoselectividad a través de un proceso en cascada oxa-Michael-nitro-Michael (Esquema 1).¹



Esquema 1. Formación de 3-nitro-4-nitrometilcromanos racémicos.

Durante la elaboración del manuscrito de esta tesis, Xu ha publicado en un artículo la versión enantioselectiva de esta reacción, catalizada por una escuaramida bifuncional quiral derivada de la quinina, obteniendo rendimientos moderados y excelentes diastereo- y enantioselectividades en las reacciones con *trans*- β -nitroolefinas alifáticas y aromáticas (Esquema 2).²



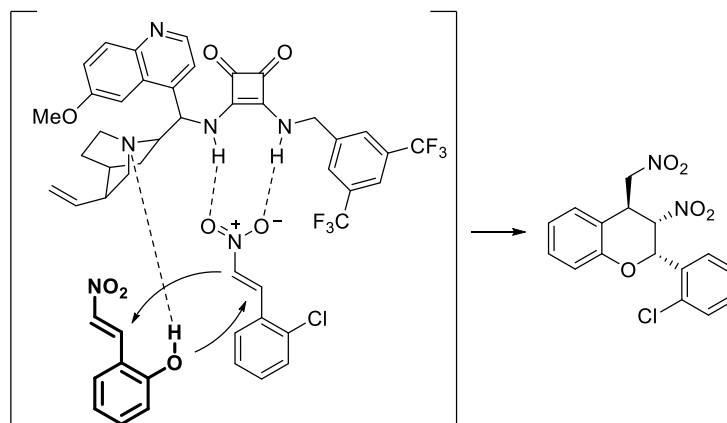
Esquema 2. Primer ejemplo de síntesis enantioselectiva de 3-nitro-4-nitrometilcromanos utilizando una escuaramida bifuncional como catalizador.

Los autores proponen un modelo de estado de transición (Esquema 3) en el que la nitroolefina está activada a través de enlaces de hidrógeno establecidos entre el grupo nitro y los grupos N-H de la escuaramida, mientras que el 2-hidroxinitrostireno está

¹ C.-F. Yao, Y.-J. Jang, M.-C. Yan. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3813.

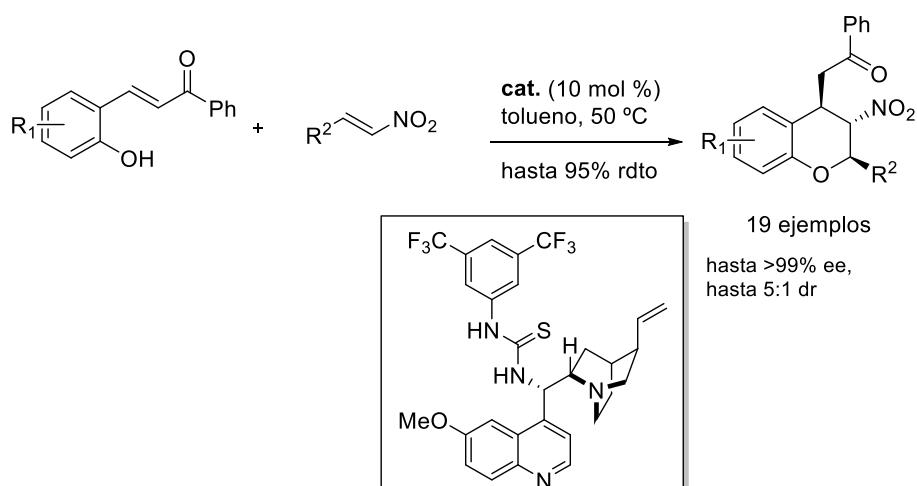
² C.-K. Tang, K.-X. Feng, A.-B. Xia, C. Li, Y.-Y. Zheng, Z.-Y. Xu and D.-Q. Xu. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 3095.

activado a través de una interacción de enlace de hidrógeno establecida entre el grupo hidroxilo y el nitrógeno básico del catalizador bifuncional. El ataque del grupo hidroxilo al carbono-β de la nitroolefina activada por la cara *si* seguida del ataque del carbono-α de ésta al carbono-β del hidroxinitrostireno, también por la cara *si*, conduce a la obtención del cromano quiral de configuración (2*S*,3*S*,4*S*).



Esquema 3. Estado de transición propuesto para esta reacción.

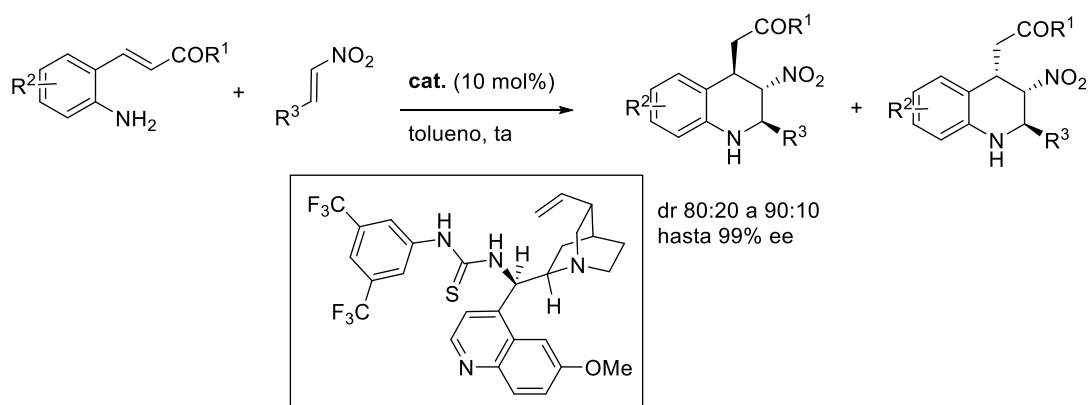
Singh describe, en una reacción parecida, la preparación altamente enantioselectiva de 4-fenacil-3-nitrocromanos a través de una reacción en cascada oxa-Michael-Michael de chalconas *o*-hidroxi-sustituidas con nitroolefinas catalizada por una tiourea bifuncional quiral (Esquema 4).³



Esquema 4. Reacción en cascada oxa-Michael-Michael para la síntesis enantioselectiva de 4-fenacil-3-nitrocromanos catalizada por una tiourea bifuncional.

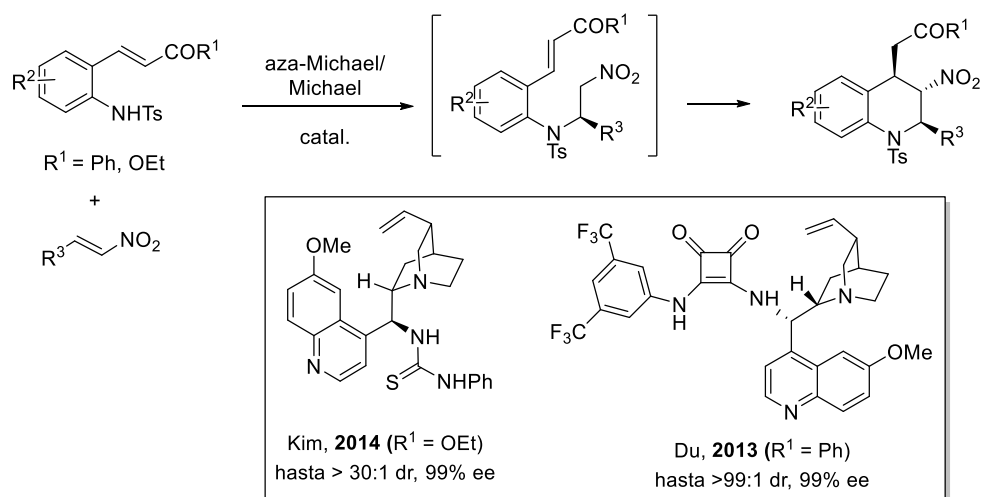
³ P. Saha, A. Biswas, N. Molleti, V. K. Singh. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11115.

También encontramos en la literatura ejemplos de síntesis enantioselectiva de las tetrahydroquinolinas 2,3,4-trisustituidas análogas, a través de una reacción en cascada aza-Michael-Michael, en la que cetonas α,β -insaturadas *orto*-amino-sustituidas reaccionan con nitroalquenos en presencia de una tiourea bifuncional derivada de la quinidina (Esquema 5).⁴ La reacción transcurre con buenas diastereoselectividades (hasta 90:10) y generalmente elevada enantioselectividad (hasta 99% ee).



Esquema 5. Síntesis enantioselectiva de tetrahydroquinolinas 2,3,4-trisustituidas.

La síntesis de tetrahydroquinolinas N-tosiladas se ha llevado a cabo de modo análogo mediante la reacción de (2-tosilamino)fenil cetonas⁵ o ésteres⁶ α,β -insaturados con nitroolefinas en presencia de tioureas o escuaramidas bifuncionales (Esquema 6).



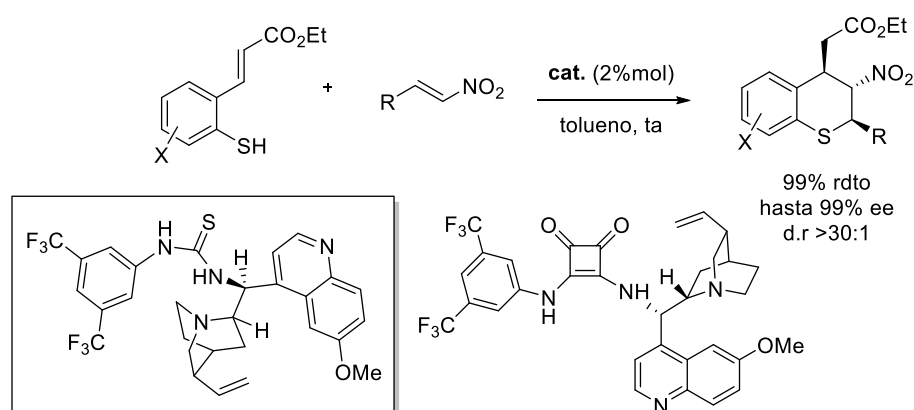
Esquema 6. Síntesis enantioselectiva de tetrahydroquinolinas N-tosiladas.

⁴ Z.-X. Jia, Y.-C. Luo, Y. Wang, L. Chen, P.-F. Xu, B. H. Wang. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12958.

⁵ W. Yang, H.-X. He, Y. Gao, D.-M. Du. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3670.

⁶ K.-T. Kang, S.-G. Kim. *Synthesis* **2014**, *46*, 3365.

De modo análogo, Wang ha abordado la síntesis enantioselectiva de 3-nitro-4-nitrometilcromanos, a través de una secuencia en cascada sulfa-Michael-Michael, mediante la reacción de *trans*-3-(2-mercaptofenil)-2-propenoatos con nitroalquenos, catalizada por una tiourea bifuncional derivada de un alcaloide de la Cincona.⁷ La elevada estereoselectividad observada se ha explicado a través de un proceso de resolución cinética dinámica (DKR) catalizado por la amino tiourea. Más recientemente, Du⁸ ha publicado otro trabajo en el que la misma reacción está catalizada por una escuaramida bifuncional (Esquema 7).



Esquema 7. Reacción en cascada sulfa-Michael-Michael promovida por tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales.

A la vista de estos antecedentes, describimos a continuación los resultados obtenidos en la utilización de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales poliméricas y monoméricas, derivadas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina y de 1,2-diaminas sintetizadas a partir de α -amino ácidos, como organocatalizadores en reacciones en cascada enantioselectivas orientadas a la preparación de 3-nitro-4-nitrometilcromanos quirales a través de una reacción oxa-Michael-Michael.

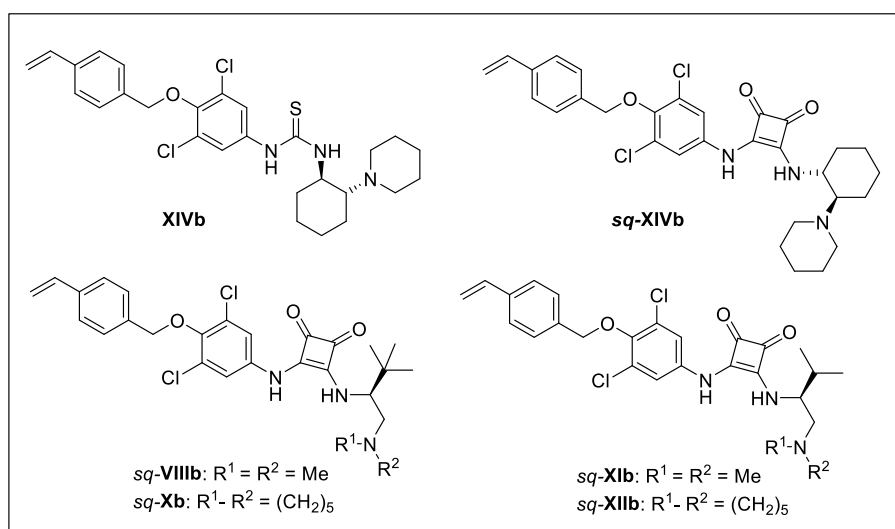
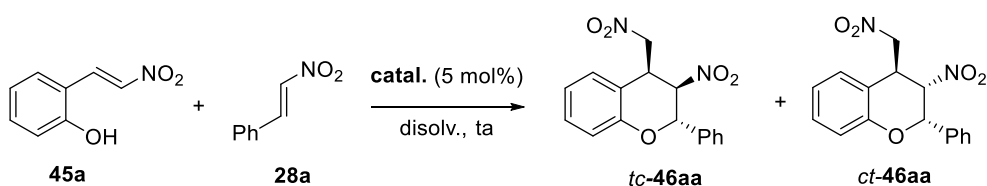
1.2. Evaluación de los organocatalizadores monoméricos y optimización de las condiciones de reacción.

Los estudios preliminares, encaminados a la búsqueda del organocatalizador más adecuado, se realizaron sobre la reacción del *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno (**45a**) con 2 equiv de *trans*- β -nitroestireno (**28a**) y 0.05 equiv del catalizador (Tabla 1).

⁷ J. Wang, H. Xie, H. Li, L. Zu, W. Wang. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4177.

⁸ Y. Yang, D. Du. *Chin J. Chem.* **2014**, *32*, 853.

Tabla 1. Reacción catalítica asimétrica oxa-Michael-Michael de *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno (**45a**) con *trans*- β -nitroestireno (**28a**) bajo diferentes condiciones.



Entrada ^a	Catal.	Disolv.	t (h)	Rdto (%) ^b	dr ^c	er ^c	er ^c
					ct:tc	ct-46aa	tc-46aa
1	XIVb	CH ₂ Cl ₂	12	77	15:85	48:52	40:60
2	<i>sq</i> - XIVb	CH ₂ Cl ₂	8	75	20:80	26:74	28:72
3	<i>sq</i> - VIIIb	CH ₂ Cl ₂	24	81	80:20	88:12	80:20
4	<i>sq</i> - Xb	CH ₂ Cl ₂	24	79	53:47	61:39	83:17
5	<i>sq</i> - XIb	CH ₂ Cl ₂	24	80	83:17	84:16	100:0
6	<i>sq</i> - XIIb	CH ₂ Cl ₂	24	66	60:40	60:40	76:24
7	<i>sq</i> - VIIIb	CHCl ₃	24	75	67:33	87:13	83:17
8	<i>sq</i> - VIIIb	PhCH ₃	28	76	76:24	86:14	87:13
9	<i>sq</i> - VIIIb	THF	30	67	61:49	65:45	66:44
10	<i>sq</i> - VIIIb	MeOH	32	65	55:45	60:40	61:39

^aReacciones llevadas a cabo con **45a** (0.2 mmol), **28a** (0.4 mmol), catalizador (5 mol%) en CH₂Cl₂ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado después de purificación mediante cromatografía en columna.

^cDeterminada mediante HPLC quiral.

Los ensayos iniciales realizados en diclorometano a temperatura ambiente y en presencia de un 5% de la tiourea monómera **XIVb** y de su escuramida análoga *sq*-**XIVb**, derivadas ambas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, proporcionaron el cromano quiral trisustituido **46aa** con buenos rendimientos químicos y una relación diastereomérica moderada a favor del diastereoisómero *trans*-*cis* (*tc*-**46aa**). La comparación de las relaciones enantioméricas conseguidas con la tiourea y la escuramida, pone de manifiesto la superioridad de esta última sobre la tiourea

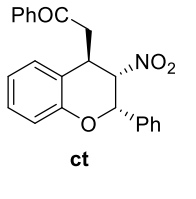
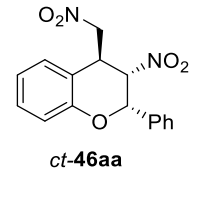
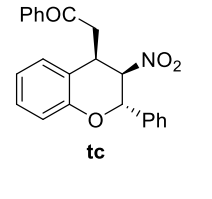
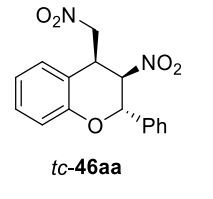
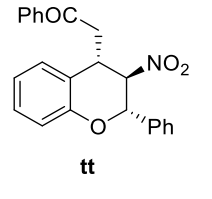
(comparar entradas 1 y 2). Animados por este resultado, ampliamos nuestro estudio a las escuaramidas bifuncionales derivadas de la *L-terc*-leucina (*sq-VIIIb*) y de la *L*-valina (*sq-XIb*) con las que se invirtió la relación de diastereoisómeros (ahora el isómero *cis-trans* (*ct-46aa*) es el mayoritario) y se consiguieron mejoras notables en la enantioselectividad en ambos diastereoisómeros (comparar entrada 2 con entradas 3 y 5). La sustitución en ambas escuaramidas del grupo dimetilamino por un grupo piperidino (*sq-Xb* y *sq-XIIb*), condujo a una disminución de la diastereo- y de la enantioselectividad (comparar entradas 3-4 y 5-6). Hay que señalar que la configuración absoluta de los aductos obtenidos con los organocatalizadores derivados de *L*-amino ácidos es la contraria a la conseguida con los organocatalizadores derivados de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, como se deduce de los cromatogramas de HPLC quiral.

A raíz de estos resultados realizamos ensayos en diferentes disolventes para la reacción catalizada por la escuaramida *sq-VIIIb*, derivada de la *L-terc*-leucina (comparar entrada 3 con entradas 7-10 en Tabla 1). De todos los disolventes empleados (CHCl₂, CHCl₃, tolueno, THF y metanol), el diclorometano resultó ser el medio de reacción más idóneo si atendemos al rendimiento químico y a la diastereo- y enantioselectividad con que se aísla el aducto mayoritario [81% rdto, 80:20 dr, 88:12 er (entrada 3)]. No obstante, un disolvente apolar y aromático como el tolueno, condujo a unos resultados comparables a los conseguidos en diclorometano (entrada 8). Los peores resultados se obtienen en THF (entrada 9) y metanol (entrada 10). En este último caso, la disminución de la enantioselectividad puede deberse a la competencia en el establecimiento de enlaces de hidrógeno entre el metanol y los sustratos con el catalizador.

La estereoquímica relativa de los diastereoisómeros *cis-trans* (*ct-46aa*) y *trans-cis* (*tc-46aa*) se estableció por comparación de sus espectros de ¹H-RMN de protón con el del aducto mayoritario obtenido en la reacción catalizada por DABCO descrito en la literatura como *cis-trans*.¹ Además, esta estereoquímica relativa se pudo confirmar mediante comparación de las constantes de acoplamiento vecinal de los protones de las

posiciones C-2, C-3 y C-4 medidas en *ct*-**46aa** y *tc*-**46aa** con las de los 4-fenacil cromanos análogos⁹ descritos en la literatura (ver Tabla 2).

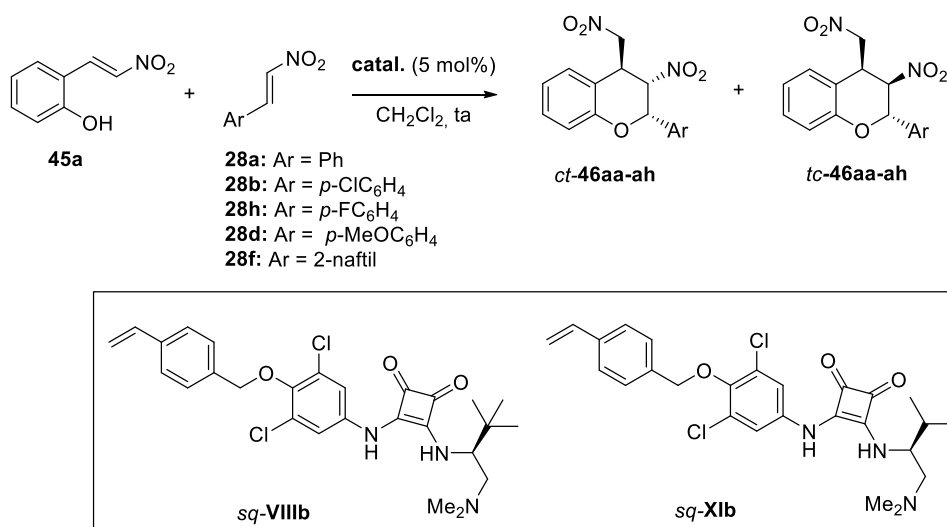
Tabla 2. Comparación de las constantes de acoplamiento protón-protón vecinales.

				
$J_{H_2,H_3} = 2.2$ Hz	$J_{H_2,H_3} = 2.5$ Hz	$J_{H_2,H_3} = 6.4$ Hz	$J_{H_2,H_3} = 6.6$ Hz	$J_{H_2,H_3} = 8.7$ Hz
$J_{H_3,H_4} = 1.7$ Hz	$J_{H_3,H_4} = 1.8$ Hz	$J_{H_3,H_4} = 4.9$ Hz	$J_{H_3,H_4} = 4.6$ Hz	$J_{H_3,H_4} = 8.9$ Hz

1.3. Estudio del alcance de la reacción.

A continuación estudiamos la reacción de *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno (**45a**) con diferentes nitroolefinas (**28a,b,d,f,h**) en presencia de las escuaramidas derivadas de la L-*terc*-leucina (*sq*-**VIIIb**) y de la L-valina (*sq*-**XIb**), organocatalizadores que habían proporcionado las mejores relaciones enantioméricas en los ensayos preliminares con *trans*- β -nitroestireno, para determinar el alcance de la reacción y el catalizador más eficaz. Los resultados obtenidos en los ensayos realizados se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Alcance de la reacción de *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno (**45a**) con diferentes nitroolefinas (**28a-f**).



⁹ V. Y. Korotaev, I. V. Kotovich, A. Y. Barkov, I. B. Kutyashev, M. I. Kodess, V. Y. Sosnovskikh. *Tetrahedron* **2016**, 72, 216.

Entrada ^a	Ar	Catal.	t (h)	Producto (%Rdto) ^b	dr ^c ct/tc	er ^c ct-46	er ^c tc-46
1	Ph	<i>sq</i> -VIIIb	24	46aa (81)	80:20	88:12	80:20
2	Ph	<i>sq</i> -XIb	24	46aa (80)	83:17	84:16	100:0
3	<i>p</i> -FC ₆ H ₅	<i>sq</i> -VIIIb	16	46ah (88)	100:0	98:2	-
4	<i>p</i> -FC ₆ H ₅	<i>sq</i> -XIb	16	46ah (79)	99:1	97:3	-
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>sq</i> -VIIIb	16	46ab (84)	95:5	97:3	74:26
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>sq</i> -XIb	16	46ab (68)	67:33	97:3	93:7
7	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>sq</i> -XIVb	24	46ab (75)	22:78	10:90	8:92
8	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>sq</i> -VIIIb	72	46ad (73)	91:9	100:0	100:0
9	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>sq</i> -XIb	72	46ad (70)	83:17	100:0	88:12
10	2-naftil	<i>sq</i> -VIIIb	48	46af (85)	64:36	93:7	92:8
11	2-naftil	<i>sq</i> -XIb	48	46af (77)	66:34	84:16	99:1

^aReacciones llevadas a cabo con **45a** (0.2 mmol), nitroolefina (0.4 mmol), catalizador (5 mol%) en CH₂Cl₂ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado después de purificación mediante cromatografía *flash*. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

De los resultados obtenidos se concluye que la escuaramida *sq*-VIIIb es un catalizador algo más eficiente que la escuaramida *sq*-XIb, conduciendo en general a la obtención de los correspondientes aductos con mayor o igual diastereo- y enantioselectividad (comparar entradas 3-4, 5-6, 8-9 y 10-11). Tanto las nitroolefinas **28b,h** *p*-sustituidas por grupos electroaceptores (Cl, F) como la **28d**, *p*-sustituida por un grupo electrodonador (MeO), conducen al aducto *cis-trans* con elevadas relaciones diastereoméricas (en el caso de la nitroolefina *p*-fluorada como único diastereoisómero) y enantioméricas (comparar entradas 3, 5 y 8 con entrada 1), observándose en las dos primeras una disminución del tiempo de reacción. Un comportamiento diferente se observa con la nitroolefina **28f**, sustituida por un grupo 2-naftilo (entrada 10), que proporciona el diastereoisómero *ct*-**46af** también con elevada enantioselectividad (er 93:7) pero con moderada diastereoselectividad (dr aprox. 2:1).

La configuración absoluta del aducto *ct*-**46ah** se determinó como (2*S*,3*S*,4*S*) mediante difracción de rayos X de un monocristal obtenido mediante recristalización del producto en una mezcla de hexano y diclorometano (ver Figura 1).

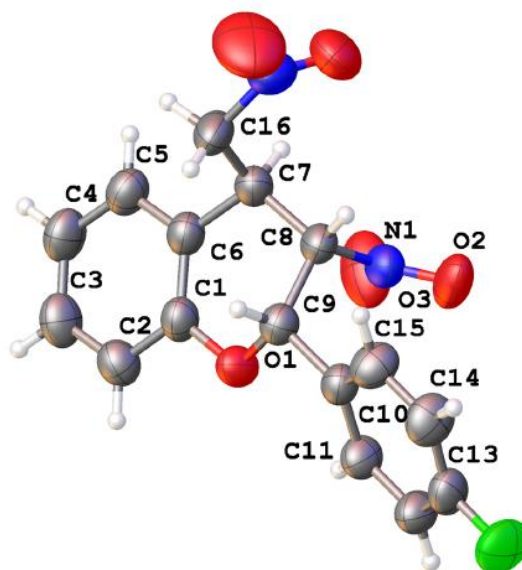


Figura 1. Estructura de rayos X de *ct-46ah*.

La comparación de los valores de rotación óptica obtenidos con los descritos en la literatura² y los análisis de HPLC quiral nos permite proponer la misma configuración absoluta para los restantes aductos *ct-46aa*, *ct-46ab*, *ct-46ad* y *ct-46af*, sintetizados mediante catálisis con la escuaramida monómera *sq-VIIIb*, derivada de la *L-terc*-leucina o con la escuaramida monomérica *sq-XIb*, derivada de la *L-valina*.

Por el contrario, la tiourea **XIVb** y su escuaramida análoga *sq-XIVb*, derivadas ambas de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, proporcionan el aducto *ct-46* de configuración absoluta opuesta (2*R*,3*R*,4*R*). Esto último se ha podido corroborar a partir de la estructura de rayos X obtenida a partir del aducto *tc-46ab*. La reacción de *trans*-2-hidroxinitroestireno (**45a**) con *p*-cloronitroestireno (**28b**) en presencia de la escuaramida bifuncional *sq-XIVb*, proporciona como producto mayoritario el estereoisómero *ent-46ab* con una dr 78:22 y una er para el diastereoisómero mayoritario *ent-tc-46ab* de 92:8 (ver Tabla 3, entrada 7). La relación enantiomérica del diastereoisómero mayoritario obtenido, separado mediante cromatografía en columna, puede incrementarse hasta 100:0 mediante una simple recristalización en hexano-diclorometano. Su configuración absoluta se confirmó también como (2*R*,3*S*,4*R*) mediante difracción de rayos X (ver Figura 2).

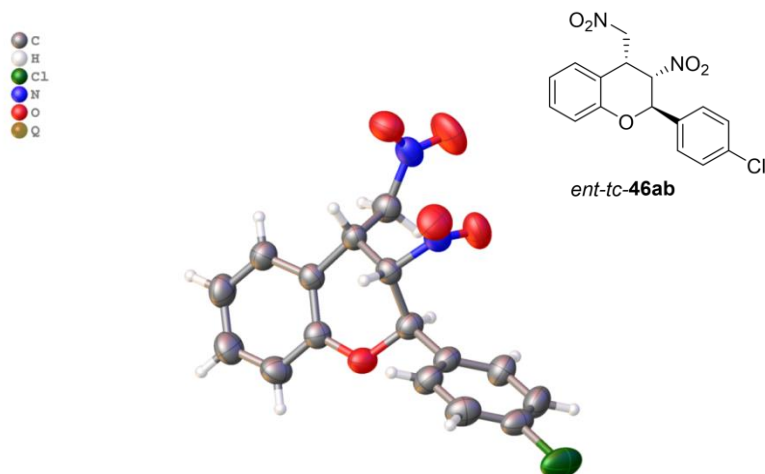
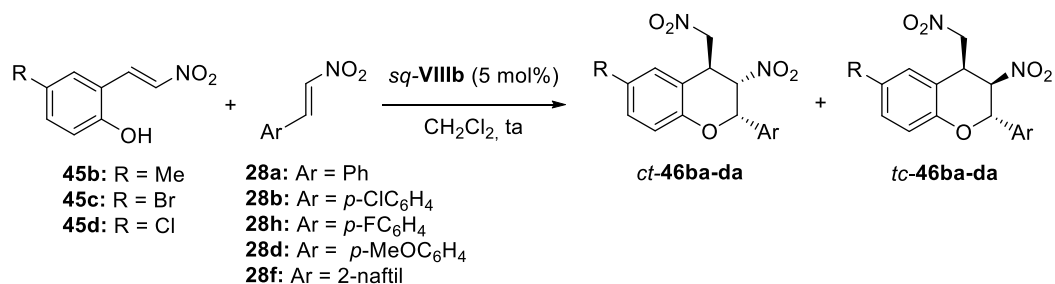
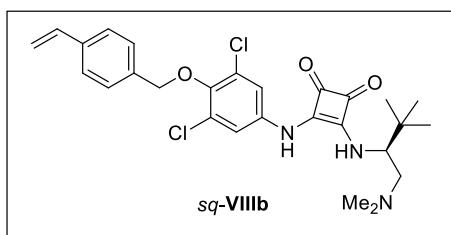


Figura 2. Estructura de rayos X de *ent-tc-46ab*.

Para completar el estudio sobre la versatilidad de nuestro sistema catalítico, hemos estudiado a continuación el efecto del sustituyente R en el anillo aromático del *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno (Tabla 4). Los derivados de 2-hidroxinitroestireno sustituidos en C-5 por grupos electrodonadores (Me) o electroaceptores (Br, Cl) reaccionan con nitroolefinas diferentemente sustituidas en presencia de la escuaramida *sq-VIIIb* proporcionando los correspondientes aductos con buenos rendimientos químicos pero con diastereo- y enantioselectividades ligeramente inferiores a las conseguidas con *trans*-2-hidroxinitroestireno. El derivado 5-bromo sustituido (**45c**) es el que conduce a los mejores resultados en su reacción con *p*-fluronitroestireno (**28h**) proporcionando el aducto **46ch** con buen rendimiento químico (85%), diastereoselectividad (86:14) y elevadas relaciones enantioméricas en ambos diastereoisómeros (er 97:3 y er 100:0) (entrada 6). Resultados comparables se obtienen en el ensayo realizado con *p*-cloronitroestireno (entrada 7).

Tabla 4. Influencia del sustituyente en C-5 del derivado de 2-hidroxinitroestireno.





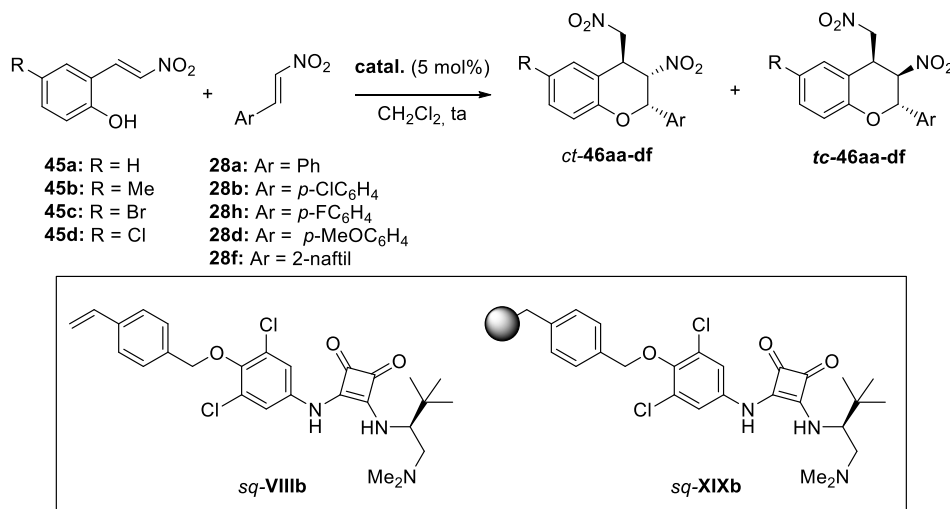
Entrada ^a	R	Ar	t (h)	Producto (Rdto) ^b	dr ^c <i>ct/tc</i>	er ^c <i>ct-46</i>	er ^c <i>tc-46</i>
1	Me	Ph	72	46ba (81)	73:27	90:10	82:18
2	Me	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	18	46bh (81)	80:20	88:12	100:0
3	Me	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	20	46bb (85)	68:32	95:5	97:3
4	Me	2-naftil	48	46bf (64)	62:38	88:12	88:12
5	Br	Ph	16	46ca (74)	79:21	96:4	100:0
6	Br	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	24	46ch (83)	86:14	97:3	100:0
7	Br	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	24	46cb (79)	88:12	93:7	100:0
8	Br	2-naftil	48	46cf (76)	78:22	88:12	93:7
9	Cl	Ph	12	46da (65)	74:26	85:15	89:11

^aReacciones llevadas a cabo con **45b-d** (0.2 mmol), nitroolefina (0.4 mmol), catalizador (5 mol%) en CH₂Cl₂ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado después de purificación mediante cromatografía *flash*. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

1.4. Evaluación de los organocatalizadores poliméricos.

La siguiente etapa de nuestro trabajo ha sido comparar la actividad catalítica de la escuaramida monomérica *sq-VIIIb* con la de su análoga polimérica *sq-XIXb*, con el objetivo de estudiar cómo influye la inmovilización del organocatalizador en su actividad catalítica. Los resultados obtenidos en el estudio comparativo realizado se recogen en la Tabla 5.

Tabla 5. Comparación de la actividad catalítica de la escuaramida *sq-VIIIb* con la de su análoga polimérica *sq-XIXb* en la reacción de **45a-d** con diferentes nitroolefinas.



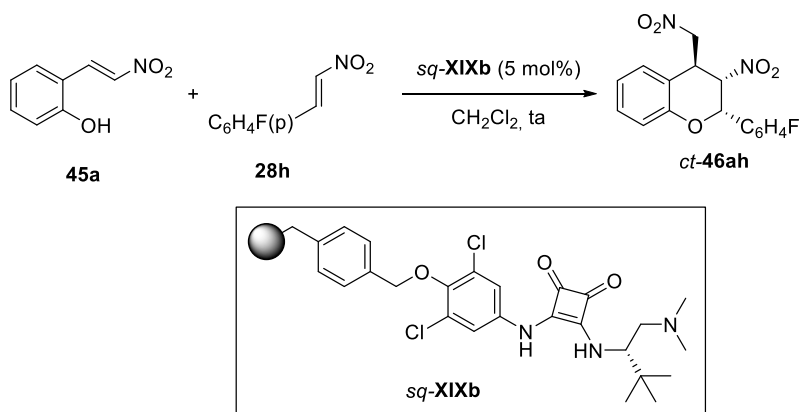
Entrada ^a	R	Ar	Catal.	t (h)	Producto (Rdto) ^b	ct:tc ^c	er ^c ct-46	er ^c tc-46
1	H	Ph	<i>sq</i> -VIIIb	24	46aa (81)	80:20	88:12	80:20
2 ^d	H	Ph	<i>sq</i> -VIIIb	30	46aa (81)	79:21	88:12	78:22
3	H	Ph	<i>sq</i> -XIXb	24	46aa (70)	66:34	78:22	85:15
4 ^d	H	Ph	<i>sq</i> -XIXb	36	46aa (65)	63:27	81:19	81:19
5	H	<i>p</i> -FC ₆ H ₅	<i>sq</i> -VIIIb	16	46ah (88)	100:0	98:2	-
6	H	<i>p</i> -FC ₆ H ₅	<i>sq</i> -XIXb	16	46ah (86)	100:0	87:13	-
7	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>sq</i> -VIIIb	16	46ab (84)	95:5	97:3	74:26
8	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>sq</i> -XIXb	16	46ab (72)	90:10	84:16	96:4
9	H	2-naftil	<i>sq</i> -VIIIb	48	46af (76)	64:36	93:7	92:8
10	H	2-naftil	<i>sq</i> -XIXb	48	46af (85)	63:37	78:22	78:22
11	Me	Ph	<i>sq</i> -VIIIb	72	46ba (81)	73:27	90:10	82:18
12	Me	Ph	<i>sq</i> -XIXb	72	46ba (70)	58:42	83:17	80:20
13	Br	Ph	<i>sq</i> -VIIIb	16	46ca (74)	79:21	96:4	99:1
14	Br	Ph	<i>sq</i> -XIXb	24	46ca (72)	77:23	82:18	85:15
15	Cl	Ph	<i>sq</i> -VIIIb	12	46da (65)	74:26	85:15	89:11
16	Cl	Ph	<i>sq</i> -XIXb	20	46da (67)	67:33	83:17	87:13

^aReacciones llevadas a cabo con **45b-d** (0.2 mmol), nitroolefina (0.4 mmol), catalizador (5 mol%) en CH₂Cl₂ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado después de purificación mediante cromatografía *flash*. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dReacción llevada a cabo con un 2% de catalizador.

Los estudios comparativos realizados con derivados de *trans*-2-hidroxitroestireno y nitroolefinas diferentemente sustituidos en el anillo aromático ponen de manifiesto que en general se produce un descenso en la enantioselectividad con la que se obtienen los diferentes aductos como consecuencia de la inmovilización, pero no se observan cambios significativos en la actividad catalítica cuando comparamos los tiempos de reacción. La reacción puede realizarse también en presencia de sólo un 2% de la escuaramida monomérica *sq*-VIIIb (entrada 2) y de su análoga polimérica *sq*-XIXb (entrada 4) en un tiempo de reacción algo mayor sin afectar de manera significativa a la diastereo- y a la enantioselectividad.

1.5. Reciclado de la escuaramida polimérica *sq*-XIXb.

Finalmente, estudiamos el reciclado de la escuaramida *sq*-XIXb en la reacción de *trans*-2-hidroxi-nitroestireno (**45a**) con *p*-fluoronitroestireno (**28h**), por ser ésta una de las reacciones estudiadas en la que se obtiene el aducto *ct*-**46ah** como único diastereoisómero (Tabla 6).

Tabla 6. Reciclado de la escuaramida polimérica *sq-XIXb*.

Ciclo ^a	t (h)	Rdto (%) ^b	ct:tc	er ^c
1	16	86	100:0	87:13
2	16	81	100:0	84:16
3	16	83	100:0	85:15
4	18	78	100:0	81:19
5	18	84	100:0	86:14

^aReacciones llevadas a cabo con **45a** (0.2 mmol), nitroolefina **28h** (0.4 mmol), escuaramida *sq-XIXb* (5 mol%) en CH₂Cl₂ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado después de purificación mediante cromatografía *flash*. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

El estudio realizado pone de manifiesto que la escuaramida polimérica *sq-XIXb* puede recuperarse y reutilizarse hasta cuatro veces consecutivas sin cambios significativos en su actividad catalítica (comparar los tiempos de reacción) y en la diastereoselectividad, observándose pequeñas fluctuaciones en la enantioselectividad de la reacción.

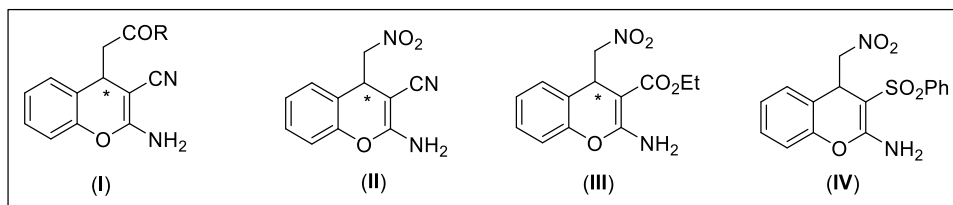
2. Síntesis enantioselectiva organocatalizada de 2-amino-3-fenilsulfonil-4-(nitrometil)-4*H*-cromenos.

2.1. Revisión bibliográfica.

Entre los diferentes miembros de la familia de cromenos, los 2-amino-4*H*-cromenos son de gran interés por sus aplicaciones en medicina, habiendo sido ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias como el reuma y la artritis y en la terapia del cáncer (Esquema 8).¹⁰ La síntesis enantioselectiva

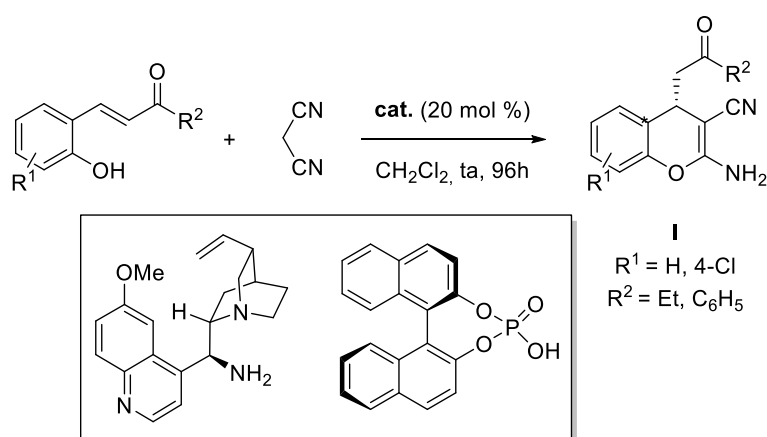
¹⁰ (a) J. Skommer, D. Wlodkowic, M. Matto, M. Eray, J. Pelkonen. *Leuk. Res.* **2006**, *30*, 322. (b) W. Kemnitzer, S. Kasibhatla, S. Jiang, H. Zhang, J. Zhao, S. Jia, L. Xu, C. Grogan-Grundy, R. Denis, N.

organocatalizada de 2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos (**I-II**) se ha llevado a cabo utilizando diferentes aproximaciones,¹¹ entre las que destaca la adición de malononitrilo y derivados a *o*-vinilfenoles sustituidos.



Esquema 8. Familia de los 2-amino-4*H*-cromenos.

En el año 2009, Xie describió la síntesis asimétrica de derivados de 2-amino-4-β-cetoalquil/aril-4*H*-cromenos (**I**) con elevadas enantioselectividades *via* reacción *tándem one-pot* de β-aril-enonas *o*-hidroxisustituidas con malononitrilo catalizada por 9-amino-9-deoxiepiquinina en combinación con (*R*)-1,1'-binaft-2,2'-diil hidrógeno fosfato (Esquema 9).¹²



Esquema 9. Síntesis asimétrica de derivados de 2-amino-4-β-cetoalquil/aril-4*H*-cromenos y catalizadores empleados.

El primer ejemplo de síntesis de 4-nitrometilderivados (**II**) fue publicado por el grupo de Wang¹³ que los prepara con excelentes rendimientos y moderadas enantioselectividades mediante reacción de (*E*)-2-(nitrovinil)fenol con malononitrilo en

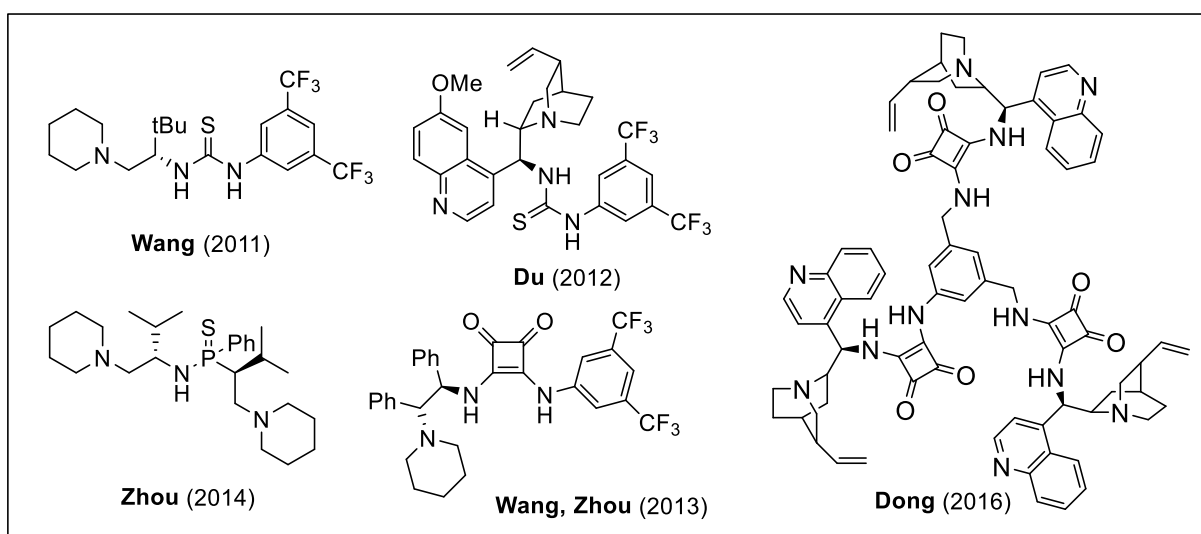
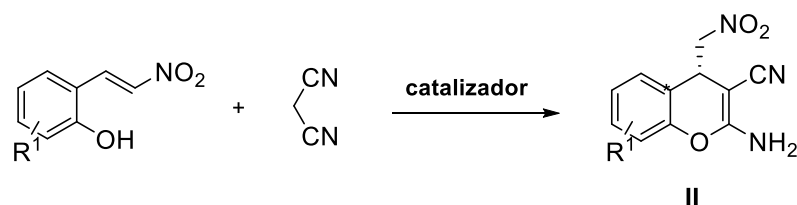
Barriault, L. Vaillancourt, S. Charron, J. Dodd, G. Attardo, D. Labrecque, S. Lamothe, H. Gourdeau, B. Tseng, J. Drewe, S. X. Cai. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4745. (c) H. Gourdeau, L. Leblond, B. Hamelin, C. Desputeau, K. Dong, S. Kianicka, B. Tseng. *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 1375.

¹¹ Review: I.G. Sonsona, E. Marqués-López, R.P. Herrera. *Symmetry* **2015**, *7*, 1519.

¹² J.-W. Xie, X. Huang, L.-P. Fan, D.-C. Xu, X.-S. Li, H. Su, Y.-H. Wen. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3077.

¹³ Z. Du, W.-Y. Siau, J. Wang. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6137.

presencia de una amino tiourea derivada de la *L-terc*-leucina (Esquema 10). La reacción transcurre a través de un proceso en cascada Michael-ciclación-tautomerización. Casi simultáneamente al trabajo de Wang, aparece un trabajo del grupo de Du que utiliza como organocatalizador una tiourea bifuncional derivada de la Cincona, obteniendo una mejor estereoselectividad.¹⁴ En ambos trabajos los autores proponen un modo de activación bifuncional en el que ambos reactivos son activados y coordinados al catalizador mediante enlaces de hidrógeno, tal y como se muestra en la Figura 3. Posteriormente, Wang, Zhou y colaboradores desarrollan nuevos catalizadores para la preparación de estos compuestos tales como escuaramidas¹⁵ y tiofosfonodiamidas¹⁶. Más recientemente, en 2016 Dong consigue una mejora drástica en la enantioselectividad de esta reacción (hasta 98% ee) utilizando como organocatalizador una escuaramida derivada de la cinconina con un eje C₃.¹⁷



Esquema 10. Reacción de (*E*)-2-(nitrovinil)fenol con malononitrilo en presencia de distintos organocatalizadores para formar 2-amino-3-ciano-4*H*-cromenos.

¹⁴ Y. Gao, W. Yang, D.-M. Du. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 339.

¹⁵ K. Hu, A. Lu, Y. Wang, Z. Zhou, C. Tang. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 953.

¹⁶ K. Hu, Y. Wang, Z. Zhou, C. Tang. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 181.

¹⁷ W. Lv, C. Guo, Z. Dong, S. Tang, B. Liu, C. Dong. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 670.

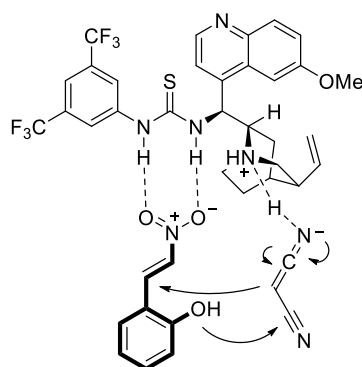
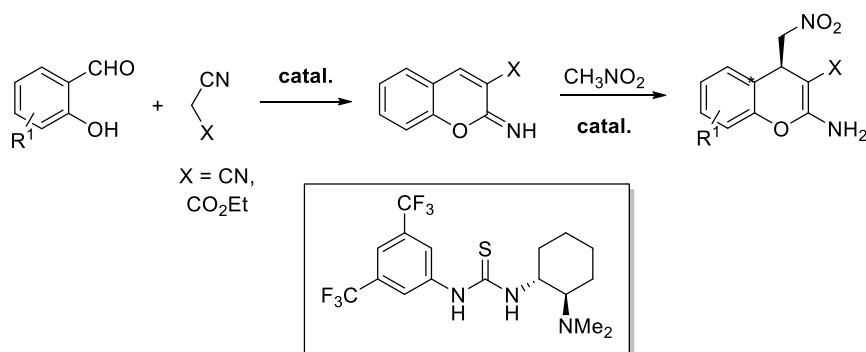


Figura 3. Modo de activación bifuncional para la reacción tándem adición de Michael-ciclación catalizada por una tiourea bifuncional quiral.

De manera alternativa, Liu y col. han desarrollado una nueva síntesis de estos compuestos (**II**, **III**) basada en una reacción en cascada de tres componentes, aldehído salicílico, malononitrilo/cianoacetato y nitrometano catalizada por una amino-tiourea terciaria quiral (Esquema 11).¹⁸ El mecanismo que proponen se inicia con una secuencia condensación de Knoevenagel-ciclación para formar un 2-iminocromeno que experimenta una adición de Michael del nitrometano. En un trabajo posterior preparan los mismos compuestos mediante adición conjugada organocatalizada de nitroalcanos a 2-iminocromenos previamente sintetizados.¹⁹



Esquema 11. Reacción en cascada de tres componentes catalizada por la amino-tiourea de Takemoto.

No se encuentran en la literatura antecedentes de preparación de 2-amino-3-alcóxicarbonil-4-(nitrometil)-4*H*-cromenos (**III**) mediante reacción de (*E*)-2-(nitrovinil)fenol con cianoacetatos. Tampoco se encuentran descritos en la literatura ejemplos de preparación de los 3-fenilsulfonil derivados (**IV**). (Esquema 8).

¹⁸ G. S. Yang, C. R. Luo, X. L. Mu, T. T. Wang, X. Y. Liu, X. Y. *Chem. Commun.* **2012**, 5880.

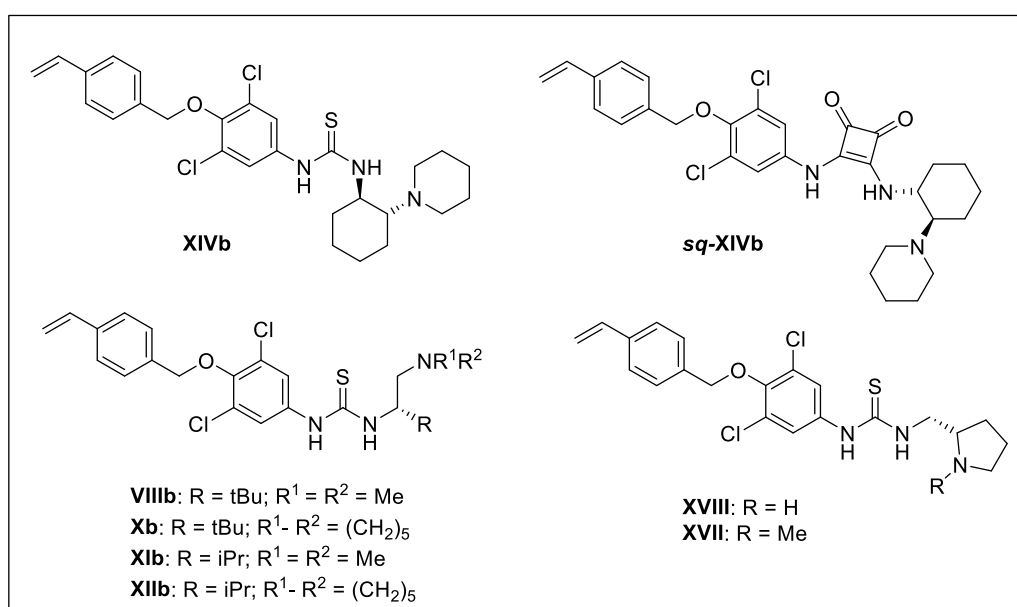
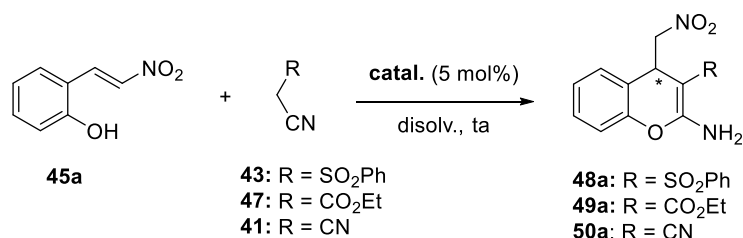
¹⁹ W. Li, H. Liu, X. Jiang, J. Wang. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1534.

Por lo tanto, el desarrollo de protocolos eficientes para la preparación de nuevos derivados de 2-amino-4*H*-cromenos diferentemente funcionalizados en C-3 y enantio-enriquecidos, para la posterior investigación de su actividad farmacéutica, es de gran interés. En este apartado describimos la síntesis enantioselectiva de derivados de 2-amino-3-fenilsulfonyl-4-(nitrometil)-4*H*-cromeno y de 2-amino-3-etoxicarbonil-4-(nitrometil)-4*H*-cromeno mediante reacción de (*E*)-2-(nitrovinil)fenol (**45a**) con (fenilsulfonyl)acetonitrilo (**43**) y 2-cianoacetato de etilo (**47**).

2.2. Evaluación de los organocatalizadores monoméricos.

En primer lugar realizamos un *screening* de catalizadores para seleccionar el más idóneo y las condiciones experimentales más adecuadas para la reacción de (*E*)-2-(nitrovinil)fenol (**45a**) con (fenilsulfonyl)acetonitrilo (**43**). Los resultados de los ensayos iniciales realizados en cloroformo a temperatura ambiente en presencia de un 5% de catalizador se recogen en la Tabla 7.

Tabla 7. *Screening* de catalizadores en la reacción de (*E*)-2-(nitrovinil)fenol (**45a**) con (fenilsulfonyl)acetonitrilo (**43**) y otros derivados de acetonitrilo.



Entr. ^a	R	Catal.	Disolv.	t(h)	Producto (Rdto) ^b	er ^c	Config
1	SO ₂ Ph	XIVb	CHCl ₃	4	48a (89)	69:31	<i>R</i>
2 ^d	SO ₂ Ph	XIVb	CHCl ₃	12	48a (74)	76:24	<i>R</i>
3	SO ₂ Ph	<i>sq</i> - XIVb	CHCl ₃	18	48a (60)	51:49	<i>R</i>
4	SO ₂ Ph	VIIIb	CHCl ₃	5	48a (73)	64:36	<i>S</i>
5	SO ₂ Ph	Xb	CHCl ₃	4	48a (68)	63:37	<i>S</i>
6	SO ₂ Ph	XIb	CHCl ₃	5	48a (63)	54:46	<i>S</i>
7	SO ₂ Ph	XIIb	CHCl ₃	4	48a (69)	60:40	<i>S</i>
8	SO ₂ Ph	XVIII	CHCl ₃	6	48a (82)	91:9	<i>R</i>
9	SO ₂ Ph	XVIII	CH ₂ Cl ₂	6	48a (71)	85:15	<i>R</i>
10	SO ₂ Ph	XVIII	PhMe	7	48a (74)	87:13	<i>R</i>
11	SO ₂ Ph	XVIII	THF	9	48a (62)	80:20	<i>R</i>
12	SO ₂ Ph	XVIII	MeOH	12	48a (59)	79:21	<i>R</i>
13 ^d	SO ₂ Ph	XVIII	CHCl ₃	6	48a (88)	97:3 (100:0) ^e	<i>R</i>
14 ^{d,f}	SO ₂ Ph	XVIII	CHCl ₃	8	48a (85)	96:4	<i>R</i>
15	SO ₂ Ph	XVII	CHCl ₃	8	48a (68)	55:45	<i>R</i>
16 ^d	SO ₂ Ph	XVII	CHCl ₃	12	48a (71)	56:44	<i>R</i>
17 ^d	CO ₂ Et	XVIII	CHCl ₃	8	49a (65)	64:36	<i>R</i>
18	CN	XVIII	CHCl ₃	8	50a (61)	55:45	<i>R</i>

^aReacciones llevadas a cabo con **45a** (0.2 mmol), derivado de acetonitrilo (0.3 mmol), catalizador (5 mol%) en CHCl₃ (0.6 mL) a ta. ^bRendimiento aislado después de purificación mediante *flash* cromatografía. ^cDeterminado mediante HPLC quiral. ^dReacción llevada a cabo a 0 °C. ^eDespués de recrystalización. ^fReacción llevada a cabo con un 2 mol% de catalizador.

Los primeros ensayos se realizaron con los organocatalizadores derivados de la (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina **XIVb** y *sq*-**XIVb** (entradas 1-3). La tiourea **XIVb** proporciona a las 4h el aducto **48a** con elevado rendimiento químico y moderada enantioselectividad (er 69:31, entrada 1). Un ligero aumento de la relación enantiomérica (er 76:24) se consigue disminuyendo la temperatura de reacción a 0 °C (entrada 2), aunque a costa de un incremento notable del tiempo de reacción. Por el contrario, cuando se lleva a cabo la misma reacción en presencia de la escuaramida *sq*-**XIVb** se obtiene un producto de reacción casi racémico (er 51:49, entrada 3). Tampoco se consigue mejora alguna con las tioureas **VIIIb** y **Xb**, derivadas de la L-*terc*-leucina, y con las tioureas **XIb**-**XIIb**, derivadas de la L-valina (entradas 4-7).

Un notable aumento de la enantioselectividad se consigue con la tiourea bifuncional **XVIII**, derivada de la (*S*)-2-aminometilpirrolidina, que proporcionó la mejor relación enantiomérica conseguida hasta el momento (er 91:9, entrada 8). Con ella estudiamos la influencia del disolvente en esta reacción, realizando nuevos ensayos en disolventes apróticos (CH₂Cl₂, PhMe y THF) y próticos (MeOH), no mejorando con ninguno de ellos la enantioselectividad conseguida en cloroformo (comparar entrada 8 con entradas 9-12).

La relación enantiomérica del aducto **48a** puede incrementarse hasta 97:3 disminuyendo la temperatura de reacción a 0 °C (entrada 13). El aducto así obtenido puede obtenerse enantioméricamente puro (er 100:0) mediante una simple recristalización de hexano-acetato. Una ligera disminución de la enantioselectividad (er 96:4) se observa cuando se realiza la reacción a 0 °C en presencia de sólo un 2% de catalizador (entrada 14).

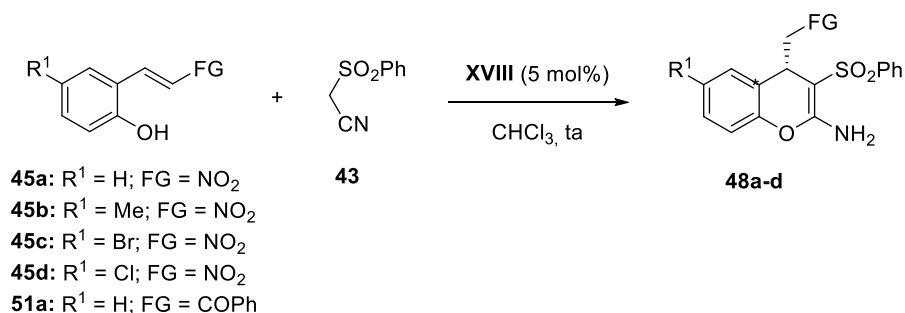
Sorprendentemente cuando llevamos a cabo la reacción de **45a** con (fenilsulfonil)acetonitrilo (**43**) en presencia de la tiourea bifuncional **XVII**, derivado N-metilado de **XVIII**, se observa un brusco descenso de la relación enantiomérica, tanto en la reacción realizada a temperatura ambiente como a 0 °C (comparar entrada 8 con entradas 15 y 16).

La configuración absoluta del aducto **48a** se ha determinado como (*R*) por correlación con la configuración absoluta del aducto **49a** obtenido mediante reacción con cianoacetato de etilo a 0 °C en presencia de la misma tiourea **XVIII**, reacción que transcurre con mucha menor enantioselectividad (er 64:36, entrada 17). La configuración absoluta de este aducto había sido determinada mediante difracción de rayos X en un trabajo anterior.¹⁸ Una enantioselectividad aún más baja (er 55:45, entrada 18) se obtiene en la reacción con malononitrilo en presencia del mismo organocatalizador.

2.3. Estudio del alcance de la reacción.

A continuación, hemos estudiado el alcance de la reacción haciendo reaccionar (*E*)-2-(nitrovinil)fenoles diferentemente sustituidos en el anillo aromático (**45b-d**) con (fenilsulfonil)acetonitrilo (**43**) en presencia de la tiourea bifuncional **XVIII**. Los resultados de los ensayos realizados se recogen en la Tabla 8.

Tabla 8. Alcance de la reacción de (*E*)-2-(nitrovinil)fenoles con (fenilsulfonil)acetonitrilo.



Entrada ^a	FG	R ¹	t(h)	Producto (Rdto) ^b	er ^c	Config
1	NO ₂	H	6	48a (82)	91:9	<i>R</i>
2 ^d	NO ₂	H	12	48a (88)	97:3	<i>R</i>
3	NO ₂	Me	12	48b (75)	55:45	<i>R</i>
4 ^d	NO ₂	Me	15	48b (69)	56:44	<i>R</i>
5	NO ₂	Br	5	48c (85)	96:4	<i>R</i>
6 ^d	NO ₂	Br	9	48c (90)	97:3	<i>R</i>
7	NO ₂	Cl	4	48d (78)	87:13	<i>R</i>
8 ^d	NO ₂	Cl	8	48d (70)	89:11	<i>R</i>
9	COPh	H	72	-	-	-

^aReacciones llevadas a cabo a escala de 0.2 mmol de **45a-d** en CHCl₃ (0.6 mL) a ta empleando 1.5 equiv de (fenilsulfonil)acetonitrilo (**43**) y 0.05 equiv de catalizador. ^bRendimiento aislado después de purificación mediante cromatografía *flash*. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dReacción llevada a cabo a 0 °C.

A partir de los resultados obtenidos puede concluirse que la presencia de sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático (**45b**, R¹ = Me) provoca un descenso brusco en la enantioselectividad de la reacción, así como un incremento considerable en el tiempo de reacción (comparar entradas 3-4 con entradas 1-2). Por el contrario, la presencia de sustituyentes electroaceptores en el anillo aromático (**45c-d**, R¹ = Br, Cl) permite mantener los niveles de enantioselectividad conseguidos con el (*E*)-2-(nitrovinil)fenol, siendo de nuevo ligeramente superiores los conseguidos en las reacciones realizadas a 0 °C (ver entradas 5-6 y 7-8).

Finalmente, intentamos extender la reacción a chalconas *o*-hidroxi-sustituidas con el objetivo de preparar 2-amino-4-fenacil-4*H*-cromenos. Desafortunadamente, el ensayo realizado con la chalcona *o*-hidroxi-sustituida **51a** en presencia de la tiourea bifuncional **XVIII** no proporcionó el aducto deseado después de 72h de reacción a temperatura ambiente (entrada 9). Este resultado puede explicarse por la menor reactividad de las enonas frente a los nitroalquenos en las adiciones de Michael.

3. Conclusiones.

1. Se ha desarrollado un nuevo método de síntesis enantioselectiva de 4-nitrometil-3-nitrocromanos 2-arilsustituídos a través de una reacción en cascada oxa-Michael-Michael organocatalizada. La reacción de (*E*)-2-(nitrovinil)fenol con trans- β -nitroolefinas catalizada por la escuaramida bifuncional quiral derivada de la *L*-terc-leucina *sq*-**VIIIb** proporciona los correspondientes cromanos quirales con buenos rendimientos químicos (hasta del 88%) y excelentes estereoselectividades (hasta 98:2 er y 100:0 dr) en condiciones suaves.
2. La inmovilización de la escuaramida monomérica *sq*-**VIIIb** sobre poliestireno conduce a una nueva escuaramida polimérica *sq*-**XIXb** que mantiene la actividad catalítica de la anterior aunque conduce a la obtención de aductos de enantioselectividad inferior a la conseguida con su análoga monomérica. Esta escuaramida polimérica puede ser recuperada y reutilizada hasta cuatro veces consecutivas sin cambios significativos en su actividad catalítica.
3. La reacción de (*E*)-2-(nitrovinil)fenoles con (fenilsulfonil)acetonitrilo conduce a la obtención de 2-amino-3-fenilsulfonil-4-(nitrometil)-4*H*-cromenos, compuestos no descritos en la literatura, a través de un proceso en cascada Michael-ciclación-tautomerización. La tiourea bifuncional **XVIII**, derivada de la *L*-prolina, es de todos los organocatalizadores que proporciona aductos de mayor pureza enantiomérica cuando la reacción se lleva a cabo en cloroformo a 0 °C. La reacción no es extensiva a chalconas *o*-hidroxi-sustituídas (no reactivas) ni a otros derivados de acetonitrilo (cianoacetato de etilo y malononitrilo) pues conduce a aductos con baja enantioselectividad.

8. Experimental

CAPÍTULO 8. EXPERIMENTAL.

1. General remarks.

2. Synthesis of bifunctional monomeric chiral catalysts.

2.1. Synthesis of achiral precursors.

2.1.1. Preparation of linear chain's amines (**5** and **8**) and isothiocyanates (**6** and **9**).

2.1.2 General procedure for the synthesis of differently substituted anilines.

2.1.3. Synthesis of achiral aryl isothiocyanates.

2.2. Synthesis of bifunctional chiral alkyl thioureas derived from *N*^l-methyl-*N*^l-(4-vinylbenzyl)hexane-1,6-diamine and 5-((4-vinylbenzyl)oxy)pentan-1-amine.

2.3. Synthesis of bifunctional chiral aryl thioureas derived from 4-(4-vinylbenzyloxy)aniline and 2-(4-vinylbenzyloxy)aniline.

2.4. Synthesis of chiral bifunctional aryl squaramides derived from 4-(4-vinylbenzyloxy)aniline.

3. Synthesis of bifunctional polymeric chiral thioureas and squaramides following a copolymerization strategy.

4. Synthesis of bifunctional thioureas immobilized on a Merrifield resin.

4.1. Anchorage of differently substituted *p*-aminophenols onto a Merrifield resin.

4.2. Transformation of supported anilines into supported aryl isothiocyanates.

4.3. Preparation of resin **21**.

4.4. An alternative procedure to achieve **19a**.

4.5. Formation of thioureas.

5. Solvent uptake tests for polymers *sq*-XIXb, XXIa-b, *sq*-XXIb and XXIIa-b.

6. Stereoselective aza-Henry reaction.

6.1. General procedure for the preparation of *N*-Boc-imines.

6.2. General procedure to enantioselective aza-Henry reaction by using unsupported catalysts.

6.3. General procedure to enantio- and diastereoselective aza-Henry reaction by using supported catalysts.

7. Stereoselective nitro-Michael reaction.

7.1. General procedure for the nitro-Michael reaction using homogeneous and heterogeneous catalysts.

8. Enantioselective α -amination reaction of 1,3-dicarbonyl compounds.

8.1. General procedure for the α -amination reaction using homogeneous and immobilized catalysts.

9. Stereoselective synthesis of functionalized 4-amino-3-nitrobenzopyrans and 2-amino-4*H*-chromenes.

9.1. Stereoselective synthesis of 4-amino-3-nitrobenzopyrans.

9.1.1. General procedure for preparation of α -amido sulfones from salicylaldehydes.

9.1.2. General procedure for the oxa-Michael-aza-Henry cascade reaction of 2-hydroxyaryl substituted α -amido sulfones with nitroolefins.

9.2. Enantioselective synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes.

9.2.1 General procedure for the Mannich-cyclization–tautomerization cascade reaction of 2-hydroxyaryl substituted α -amido sulfones with acetonitrile derivatives.

10. Stereoselective synthesis of 3-nitro-4-nitromethylchromanes and 2-amino-3-phenylsulphonyl-4-(nitromethyl)-4*H*-chromenes.

10.1. Stereoselective synthesis of 3-nitro-4-nitromethylchromanes.

10.1.1. General procedure for preparation of 2-hydroxynitrostyrene derivatives.

10.1.2. General procedure for preparation of 3-nitro-4-(nitromethyl)-2-chromanes from 2-(2-nitrovinyl)phenol derivatives.

10.2. Stereoselective synthesis of 2-amino-3-phenylsulphonyl-4-(nitromethyl)-4*H*-chromenes.

10.2.1 General procedure for preparation of 2-amino-4-(nitromethyl)-4*H*-chromenes using homogeneous catalysts.

10.2.2. General procedure for preparation of 2-amino-4-(nitromethyl)-4*H*-chromenes using immobilized catalysts.

1. General remarks.

^1H NMR (500 MHz) and **^{13}C NMR** (126 MHz) spectra were recorded in CDCl_3 as solvent. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual 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 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 Daicel Chiralcel OD Column (250 x 4.6 mm), Chiralcel OJ (250 x 4.6 mm), Chiralpak AD-H Column (250 x 4.6 mm), Chiralpak AS-H Column (250 x 4.6 mm) Chiralpak IA (250 x 4.6 mm), Lux Amylose-1 (250 x 4.6 mm) or Lux i-Cellulose-5 (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 210, 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 an Agilent 5973 inert GC/MS system.

Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Merrifield resin (cross-linking: 1% DVB, particle size: 200-400 mesh, loading: 1.8 mmol/g) was purchased from TCI. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves. 1-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexyl)piperidine,¹ chiral diamines² and chiral isothiocyanates³ derived from L-valine, L-*tert*-leucine, L-phenylalaline and L-phenylglycine were prepared as described in the literature. Racemic reference samples were prepared using achiral bifunctional thiourea⁴ derived from *N*¹,*N*¹-dimethylethane-1,2-diamine (5 mol%) or DABCO following the same conditions that as the asymmetric reaction. For recyclability studies, the supported catalysts were recovered from the asymmetric reaction mixtures by filtration, thoroughly washed with methanol, dried and directly reused in the next cycle, without further purification.

¹ Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 153.

² J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

³ J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5057.

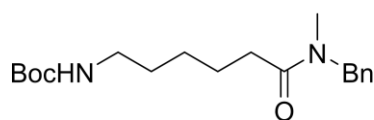
⁴ S. M. Opalka; J. L. Steinbacher; B. A. Lambiris; D. T. McQuade. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6503.

2. Synthesis of bifunctional monomeric chiral catalysts.

2.1. Synthesis of achiral precursors.

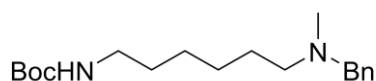
2.1.1. Preparation of linear chain's amines (5 and 8) and isothiocyanates (6 and 9).

tert-Butyl (6-(benzyl(methyl)amino)-6-oxohexyl)carbamate (1).

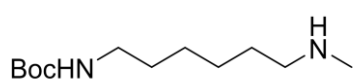


To a cold solution (at -15°C) of 6-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)hexanoic acid⁵ (925 mg, 4 mmol, 1 equiv) and 4-methylmorpholine (0.44 mL, 4 mmol, 1 equiv) in dry THF (15 mL), ethyl chloroformate (0.38 mL, 4 mmol, 1 equiv) in dry THF (2 mL) was added dropwise in 15 min. After stirring for another 15 min, *N*-benzylmethylamine (0.53 mL, 4 mmol, 1 equiv) was added in one portion. Then the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After evaporation of the solvent *in vacuo*, the residue was diluted with EtOAc and the organic phase was washed with 10% Na_2CO_3 , 0.1 M HCl, brine and dried over anhydrous MgSO_4 . Removal of the solvent *in vacuo* gave crude product which was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ ethyl acetate: 1/1) to afford 1.21 g of compound **1** (3.63 mmol, 91%). Colorless oil. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (m, 2H, CH_2); 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.51 (m, 2H, CH_2); 1.67 (m, 2H, CH_2); 2.37 (m, 2H, CH_2CO); 2.90 (s, 1.8H, CH_3N); 2.94 (s, 1.2H, CH_3N); 3.12 (m, 2H, CH_2N); 4.53 (s, 0.8 H, CH_2Ar); 4.58 (s, 1.2 H, CH_2Ar); 4.62 (br s, 1H, NH); 7.15 (m, 1H, Har); 7.23 (m, 1H, Har); 7.26 (m, 1H, Har); 7.31 (m, 1H, Har); 7.35 (m, 1H, Har). **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 24.7, 24.9 (CH_2); 26.6 (CH_2); 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 29.9 (CH_2); 32.9, 33.3 (CH_2CO); 33.9, 34.8 (CH_3N); 40.3 (CH_2N); 50.7, 53.3 (CH_2Ar); 78.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 126.2, 127.2 (CHar); 127.5, 128.5 (CHar); 127.9, 128.9 (CHar); 136.7, 137.5 (Car); 155.9 (NCO_2^tBu); 172.9 (CONMeBn). **IR**: 3337, 2934, 1698 (C=O), 1633 (C=O), 1515, 1450, 1247, 1165, 730, 698 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}$: 335.2379; found: 335.2329.

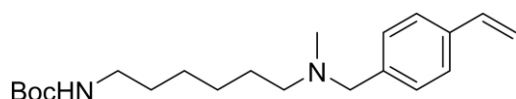
⁵ P. Singh, G. Lamanna, C. Mnard-Moyon, F. M. Toma, E. Magnano, F. Bondino, M. Prato, S. Verma, A. Bianco. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9893.

***tert*-Butyl (6-(benzyl(methyl)amino)hexyl)carbamate (2).**

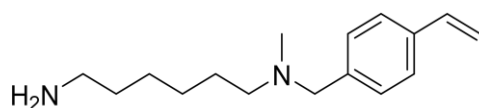
A solution of compound **1** (7.02 g, 20.97 mmol) in anhydrous THF (35 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (1.59 g, 41.95 mmol, 2 equiv) in THF (40 mL) at 0 °C and the mixture was stirred at under nitrogen atmosphere for 1h. Then, the suspension was sequentially treated at 0 °C with water (1.6 mL), 15% NaOH solution (1.6 mL) and water (4.8 mL) and stirred for 2h. The colorless solids were removed by filtration, the solvent of the filtrate was evaporated on the rotavapor and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ ethyl acetate: 1/1) to yield **2** as colorless oil (5.80 g, 18.1mmol, 87%). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (m, 4H, CH₂); 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.50 (m, 4H, CH₂); 2.17 (s, 3H, CH₃N); 2.34 (m, 2H, CH₂N); 3.09 (m, 2H, CH₂N); 3.46 (s, 2H, CH₂Ar); 4.51 (br s, 1H, NH); 7.23-7.30 (m, 5H, H_{Ar}). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 26.7 (CH₂); 27.0 (CH₂); 27.3 (CH₂); 28.4 (C(CH₃)₃); 30.0 (CH₂); 40.5 (CH₂N); 42.2 (CH₃N); 57.3 (CH₂N); 62.3 (CH₂Ar); 78.9 (C(CH₃)₃); 126.8 (CH_{Ar}); 128.1 (CH_{Ar}); 129.0 (CH_{Ar}); 139.2 (C_{Ar}); 155.9 (NCO₂^tBu). **IR**: 3347, 2932, 1693 (C=O) 1513, 1363, 1244, 1167, 753, 698 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₁₉H₃₂N₂O₂ + H: 321.4775; found: 321.2537.

***tert*-Butyl (6-(methylamino)hexyl)carbamate (3).**

To a solution of *tert*-Butyl (6-(benzyl(methyl)amino)hexyl)carbamate (compound **2**, 4.25 g, 13.24 mmol) in MeOH (135 mL), palladium on carbon 10 wt. % (1.06 g, 25%) was added and the reaction was carried out in the presence of hydrogen until the consumption of the starting material (TLC, 5h). The catalyst was isolated by filtration and the filtrate was concentrated in the rotavapor. The desired product **3** was obtained pure as colorless oil (3.07 g, 13.32 mmol, 97%). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (m, 4H, CH₂); 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.43 (m, 2H, CH₂); 1.79 (m, 2H, CH₂); 2.62 (s, 3H, CH₃N); 2.87 (t, J = 7.9 Hz, 2H, CH₂N); 3.08 (m, 2H, CH₂N); 4.70 (br s, 1H, NH). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 25.7 (CH₂); 26.0 (CH₂); 26.1 (CH₂); 28.4 (C(CH₃)₃); 29.6 (CH₂); 32.9 (CH₃N); 40.2 (CH₂N); 49.1 (CH₂N); 78.9 (C(CH₃)₃); 156.0 (NCO₂^tBu). **IR**: 3356, 2928, 1689 (C=O), 1526, 1363, 1269, 1244, 1171 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₁₂H₂₆N₂O₂ + H: 231.2543; found: 231.2069.

tert-Butyl (6-(methyl(4-vinylbenzyl)amino)hexyl)carbamate (4).

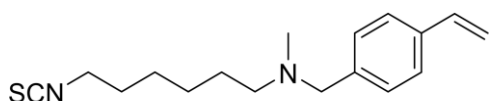
A solution of 4-vinylbenzyl chloride (2.25 mL, 16 mmol) in acetonitrile (25 mL) was added dropwise to a stirred solution of compound 3 (3.07 g, 13.32 mmol) in acetonitrile (75 mL). To this solution was successively added sodium carbonate (2.05 g, 16 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18h. The solids were removed by filtration, the solvent of the filtrate was evaporated on the rotavapor and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: hexane/acetate: 1:1) to give **4** as a colorless oil: 2.01 g (5.94 mmol, 50%). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (m, 4H, CH₂); 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.49 (m, 4H, CH₂); 2.17 (s, 3H, CH₃N); 2.34 (m, 2H, CH₂N); 3.09 (m, 2H, CH₂N); 3.45 (s, 2H, CH₂Ar); 4.50 (br s, 1H, NH); 5.20 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.72 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.70 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Har); 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 26.7 (CH₂); 27.0 (CH₂); 27.2 (CH₂); 28.4 (C(CH₃)₃); 30.0 (CH₂); 40.5 (CH₂N); 42.2 (CH₃N); 57.3 (CH₂N); 62.0 (CH₂Ar); 79.1 (C(CH₃)₃); 113.3 (CH=CH₂); 126.0 (CHar); 129.2 (CHar); 136.3 (Car); 136.6 (CH=CH₂); 138.2 (Car); 156.1 (NCO^tBu). **IR**: 3347, 2932, 1693 (C=O), 1509, 1363, 1248, 1171, 988, 820 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₂₁H₃₄N₂O₂ + H: 347.2670; found: 347.2693.

N¹-Methyl-N¹-(4-vinylbenzyl)hexane-1,6-diamine (5).

Compound **4** (2.01g, 5.94 mmol) was dissolved in a 1:4 mixture of trifluoroacetic acid/ dichloromethane (12 mL) and stirred at room temperature until the disappearance of starting material (TLC). Volatile solvents were removed under reduced pressure; the mixture was basified with ammonia 2M solution and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent was evaporated in vacuo. Yield: 1.18 g (4.78 mmol, 81%). Colorless oil. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (m, 4H, CH₂); 1.43 (m, 2H, CH₂); 1.51 (m, 2H, CH₂); 2.18 (s, 3H, CH₃N); 2.35 (m, 2H, CH₂N); 2.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂N); 3.46 (s, 2H, CH₂Ar); 3.71 (br s, 2H, NH₂); 5.21 (dd, J = 10.9, 0.8 Hz, 1H, CH=CHH); 5.72 (dd, J = 17.6, 0.8 Hz, 1H, CH=CHH); 6.70 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har); 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har).

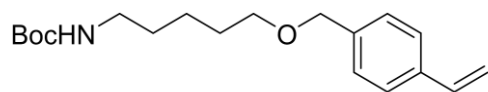
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 26.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 27.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 27.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 31.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 41.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$); 42.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{N}$); 57.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$); 61.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 113.3 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 126.0 ($\underline{\text{C}}\text{Har}$); 129.2 ($\underline{\text{C}}\text{Har}$); 136.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$); 136.6 ($\underline{\text{C}}\text{ar}$); 138.7 ($\underline{\text{C}}\text{ar}$). **IR**: 2930, 2853, 1629, 1568, 1462, 1312, 986, 901, 820, 722 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2 + \text{H}$: 247.2179; found: 247.2149.

6-Isothiocyanto-*N*-methyl-*N*-(4-vinylbenzyl)hexan-1-amine⁶ (6).

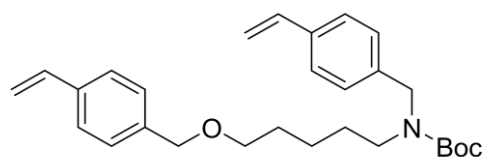


Absolute ethanol (1 mL) was added to the amine **5** (161 mg, 0.65 mmol, 1 equiv). CS_2 (0.39 mL, 6.5 mmol, 10 equiv) and Et_3N (0.09 mL, 0.65 mmol, 1 equiv) were added while stirring, resulting in the precipitation of the dithiocarbamate. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and then cooled on an ice bath. Boc_2O (139 mg, 0.64 mmol, 0.99 equiv), dissolved in absolute ethanol (1 mL), was added followed by the immediate addition of a catalytic amount of DMAP (2 mg, 0.019 mmol, 3 mol %) in absolute ethanol (1 mL). The reaction mixture was kept in the ice bath for 5 min, and was then allowed to reach room temperature. After evolution of gas from the reaction mixture had ceased (approximately 10 min), the reaction mixture was stirred for a further 5 min at rt and evaporated thoroughly *in vacuo*. The corresponding product **6** was obtained as colorless oil after column chromatography (silica gel, eluent hexane /EtOAc: 8/1). Yield: 101 mg (0.35 mmol, 54%). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.34 (m, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 1.49 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 1.65 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 2.16 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{N}$); 2.32 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$); 3.44 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 3.45 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NCS}$); 5.19 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}\text{H}$); 5.70 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}\text{H}$); 6.68 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$); 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$); 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 26.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 26.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 27.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 29.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 42.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{N}$); 44.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{NCS}$); 57.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$); 62.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ar}$); 113.3 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 126.0 ($\underline{\text{C}}\text{Har}$); 129.2 ($\underline{\text{C}}\text{Har}$); 129.6 (NCS); 136.2 ($\underline{\text{C}}\text{ar}$); 136.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$); 138.9 ($\underline{\text{C}}\text{ar}$). **IR**: 2938, 2792, 2092, 1629, 1450, 1348, 986, 909, 824, 726 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S} + \text{H}$: 289.1739; found: 289.1733.

⁶ H. Munch, J. S. Hansen, M. Pittelkow, J. B. Christensen, U. Boas. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3117.

***tert*-Butyl (5-((4-vinylbenzyl)oxy)pentyl)carbamate (7).**

To a solution of *tert*-butyl (5-hydroxypentyl)carbamate⁷ (205 mg, 1 mmol, 1 equiv) in anhydrous DMF (2 mL), NaH was added (86 mg, 2 mmol, 2 equiv, 60% oil suspension) at 0 °C. After 30 min at 0 °C, *p*-CIVB (0.21 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv) was added and the reaction mixture was warmed to rt and stirred for 10 h. The reaction was quenched with HOAc (0.2 mL, 3 mmol, 3.0 equiv) at 0 °C, and the resulting mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc, washed with water and brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ EtOAc: 15/1) to yield the final product **7** (183 mg, 0.57 mmol, 57 %) as a colorless oil. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (m, 2H, CH₂); 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.49 (m, 2H, CH₂); 1.62 (m, 2H, CH₂); 3.11 (m, 2H, CH₂N); 3.45 (m, 2H, CH₂O); 4.48 (s, 2H, CH₂Ar); 4.52 (br s, 1H, NH); 5.23 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.74 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.72 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har); 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 23.5 (CH₂); 28.4 (C(CH₃)₃); 29.4 (CH₂); 29.8 (CH₂); 40.5 (CH₂N); 70.1 (CH₂O); 72.6 (CH₂Ar); 78.9 (C(CH₃)₃); 113.7 (CH=CH₂); 126.2 (CHar); 126.3 (CHar); 127.8 (CHar); 136.5 (CH=CH₂); 136.9 (Car); 138.2 (Car); 155.9 (NCO₂^tBu). IR: 3353, 2930, 2861, 1690, 1507, 1365, 1247, 1169, 1096, 986, 828 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₁₉H₂₉NO₃ + H: 320.2177; found:320.2222.

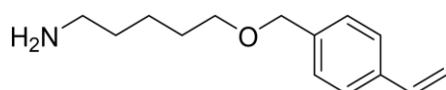
***tert*-Butyl 4-vinylbenzyl(5-(4-vinylbenzyloxy)pentyl)carbamate (7-subproduct).**

This compound was isolated as subproduct in the reaction of *tert*-butyl (5-hydroxypentyl) carbamate with *p*-CIVB. Yield: 55 mg (0.12 mmol, 12 %). Colorless oil. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (m, 2H, CH₂); 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.58 (m, 4H, CH₂); 3.09-3.18 (m, 2H, CH₂N); 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂O); 4.38 (s, 2H, NCH₂Ar); 4.45 (s, 2H, OCH₂Ar); 5.22 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.72 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.67 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.15 (m 2H, Har); 7.24-7.37 (m,

⁷ R. Mori, A. Kato, K. Komenoi, H. Kurasaki, T. Iijima, M. Kawagoshi, Y.B. Kiran, S. Takeda, N. Sakai, T. Konakahara. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 82, 16.

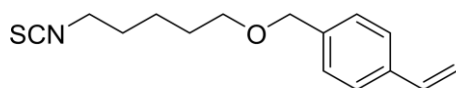
6H, Har). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 23.5 (CH₂); 27.7, 28.0 (CH₂); 28.5 (C(CH₃)₃); 29.5 (CH₂); 46.4, 46.6 (CH₂N); 49.6, 50.2 (NCH₂Ar); 70.2 (CH₂O); 72.6 (OCH₂Ar); 79.5 (C(CH₃)₃); 113.6, 113.7 (CH=CH₂); 126.2, 126.3 (CHar); 127.2 (Car); 127.8 (CHar); 127.9 (Car); 136.5, 136.6 (CH=CH₂); 136.9 (Car); 138.2 (Car); 155.9 (NCO₂^tBu). **IR**: 2932, 2854, 1685, 1403, 1363, 1244, 1163, 1094, 992, 906, 820 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_3 + \text{H}$: 436.2879; found:436.2843.

5-((4-Vinylbenzyl)oxy)pentan-1-amine (**8**).



Compound **7** (260 mg, 0.8 mmol) was dissolved in a 1:4 mixture of trifluoroacetic acid/dichloromethane (1.5 mL), and stirred at room temperature until the disappearance of starting material (TLC). Volatile solvents were removed under reduced pressure; the mixture was basified with ammonia 2 M solution and extracted with dichloromethane (4 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and the solvent was evaporated in vacuo to yield 190 mg of **8** (0.79 mmol, 100 %). Colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (m, 2H, CH₂); 1.60 (m, 4H, CH₂); 2.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂N); 3.45 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH₂O); 3.75 (br s, 2H, NH₂); 4.46 (s, 2H, CH₂Ar); 5.22 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH=CHH); 5.74 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CHH); 6.70 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, CH=CH₂); 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har); 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 23.5 (CH₂); 29.2 (CH₂); 29.9 (CH₂); 40.5 (CH₂N); 70.0 (CH₂O); 72.6 (CH₂Ar); 113.6 (CH=CH₂); 126.2 (CHar); 127.8 (CHar); 136.5 (CH=CH₂); 136.9 (Car); 138.1 (Car). **IR**: 2926, 2857, 1678, 1198, 1096, 905, 824, 718 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO} + \text{H}$: 220.1679; found:220.1698.

1-(5-Isothiocyantopentyl)oxy)methyl)-4-vinylbenzene (**9**).



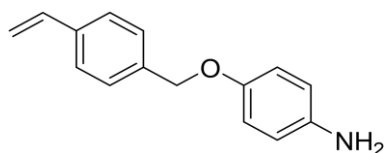
Isothiocyanate **9** was prepared from amine **8** (122 mg, 0.55 mmol) by reaction with CS_2 (0.33 mL, 5.5 mmol), triethylamine (0.08 mL, 0.55 mmol), Boc_2O (117 mg, 0.54 mmol) and DMAP (2 mg, 0.0179 mmol) in absolute ethanol (1 mL) as described for the preparation of isothiocyanate **6** and was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 8/1). Yield: 72 mg (0.27 mmol, 50%). Brownish oil. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.51 (m, 2H, CH₂); 1.62-1.69 (m, 4H, CH₂); 3.48-3.51 (m, 4H, CH₂N and CH₂O); 4.49 (s, 2H, CH₂Ar);

5.24 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH=CHH); 5.75 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CHH); 6.72 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, CH=CH₂); 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har); 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 23.4 (CH₂); 28.9 (CH₂); 29.8 (CH₂); 44.9 (CH₂N); 69.8 (CH₂O); 72.7 (CH₂Ar); 113.7 (CH=CH₂); 126.2 (CHar); 127.8 (CHar); 129.7 (NCS); 136.5 (CH=CH₂); 136.9 (Car); 138.1 (Car). IR: 2932, 2854, 2092, 1717, 1448, 1346, 1094, 992, 906, 829 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₁₅H₁₉NOS + Na 284.1084; found: 284.1063.

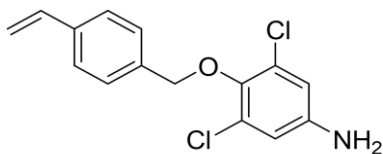
2.1.2. General procedure for the synthesis of 4-(4-vinylbenzyloxy)anilines.

To a stirred solution of the differently substituted *para*-aminophenol (5 mmol) in dry DMF (50 mL) at 0 °C, KO^tBu was added (600 mg, 5.5 mmol, 1.1 equiv). After 15 min, 4-vinylbenzyl chloride (0.8 mL, 5.5 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise and the reaction left to stir over night before quenching with H₂O (40 mL). The solution was then repeatedly extracted with EtOAc (3 x 10 mL) and the organics were combined. The organics were then washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄ and concentrated in *vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel.

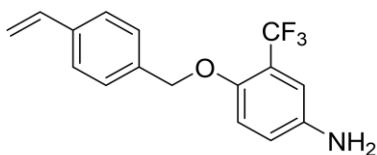
4-(4-Vinylbenzyloxy)aniline (11a).



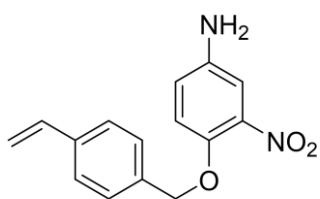
This compound was obtained from 4-aminophenol (546 mg, 5 mmol) by reaction with KO^tBu (600 mg, 5.5 mmol) and 4-vinylbenzyl chloride (0.8 mL, 5.5 mmol) in dry DMF (50 mL) as described for general procedure. The crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 10/1) to yield **11a**: 1.06 g (4.25 mmol, 85%). Brownish solid, mp 65-67 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.37 (br s, 1H, NH₂); 4.96 (s, 2H, CH₂O); 5.23 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH=CHH); 5.74 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CHH); 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Har); 6.71 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, CH=CH₂); 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Har); 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Har); 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Har). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 70.5 (CH₂O); 113.9 (CH=CH₂); 116.0 (CHar); 116.3 (CHar); 126.3 (CHar); 127.6 (CHar); 136.4 (CH=CH₂); 137.1 (Car); 140.3 (Car); 151.8 (Car); 162.5 (Car). IR (ATR): 3449, 3367, 2926, 1672, 1625, 1503, 1381, 1224, 1016, 909, 823 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₁₅H₁₅NO + H: 226.1279; found: 226.1228.

3,5-Dichloro-4-(4-vinylbenzyloxy)aniline (11b).

This compound was obtained from 4-amino-2,6-dichlorophenol (890 mg, 5 mmol) by reaction with KO^tBu (600 mg, 5.5 mmol) and 4-vinylbenzyl chloride (0.8 mL, 5.5 mmol) in dry DMF (50 mL) as described for general procedure. The crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ EtOAc: 10/1) to yield **11b**: 1.12 g (3.8 mmol, 76%). Brownish solid, **mp** 73-74 °C. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.65 (br s, 2H, NH_2); 4.94 (s, 2H, CH_2O); 5.28 (dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 5.79 (dd, $J = 17.6, 0.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 6.58 (m, 2H, Har); 6.75 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har); 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 74.9 (CH_2O); 114.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 115.0 (CHar); 126.3 (CHar); 128.7 (CHar); 129.7 (Car); 136.3 (Car); 136.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 137.6 (Car); 142.8 (Car); 143.7 (Car). **IR** (ATR): 3469, 3375, 2926, 1621, 1480, 1373, 1224, 988, 906, 827, 799, 733 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO} + \text{H}$: 294.0479; found: 294.0448.

3-(Trifluoromethyl)-4-(4-vinylbenzyloxy)aniline (11c).

This compound was obtained from 4-amino-2-(trifluoromethyl)phenol (870 mg, 4.9 mmol) by reaction with KO^tBu (605 mg, 5.4 mmol) and 4-vinylbenzyl chloride (0.76 mL, 5.4 mmol) in dry DMF (49 mL) as described for general procedure. The crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ EtOAc: 10/1) to yield **11c**: 1.0 g (3.43 mmol, 70%). Yellow solid, **mp** 103-105 °C. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.55 (br s, 2H, NH_2); 5.07 (s, 2H, CH_2O); 5.25 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 5.75 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 6.71-6.74 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ and Har); 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Har); 6.92 (s, 1H, Har); 7.40 (m, 4H, Har). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 71.0 (CH_2O); 113.9 (CCF_3); 114.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 115.6 (CHar); 119.2 (CHar); 123.6 (q, $J = 272.7$ Hz, CF_3); 126.3 (CHar); 127.2 (CHar); 136.4 (Car); 136.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 137.1 (Car); 140.0 (Car); 149.1 (Car). **IR** (ATR): 3465, 3378, 2926, 1668, 1499, 1334, 1256, 1232, 1122, 1047, 1012, 909, 831 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO} - \text{H}$: 292.0951; found: 292.0944.

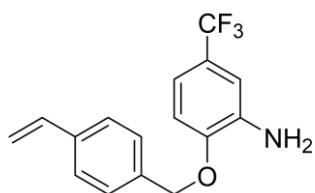
3-Nitro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)aniline (11d).

tert-Butoxycarbonylamino-2-nitrophenol⁸ (1.5 g, 4.0 mmol) was reacted with KO^tBu (493 mg, 4.4 mmol) as described for general procedure. The crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ EtOAc: 10:1) to yield *N*-Boc-**11d**:

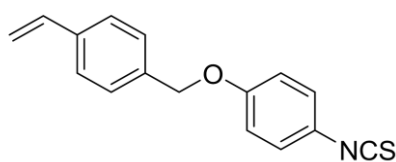
958 mg (3.5 mmol, 89%). Reddish oil. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃); 5.18 (s, 2H, CH₂O); 5.26 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.76 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.50 (br s, 1H, NH); 6.73 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H, Har); 7.40 (m, 4H, Har); 7.49 (m, 1H, Har); 7.92 (s, 1H, Har). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 28.2 (C(CH₃)₃); 71.5 (CH₂O); 81.3 (C(CH₃)₃); 114.3 (CH=CH₂); 115.9 (CHar); 116.3 (CHar); 124.2 (CHar); 125.2 (Car); 126.5 (CHar); 127.3 (CHar); 131.9 (Car); 135.1 (Car); 136.3 (CH=CH₂); 137.5 (Car); 147.5 (Car); 152.6 (NCO₂^tBu). IR: 3363, 1706, 1514, 1459, 1412, 1365, 1227, 1156, 1039, 1011, 913, 827, 622 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₂₀H₂₂N₂O₅ + Na: 393.1428; found: 393.1421.

Compound Boc-**11d** (958 mg, 2.58 mmol) was deprotected with a 1:4 mixture of TFA/CH₂Cl₂ (6.5 mL) and purified by flash column chromatography (eluent: hexane/ ethyl acetate: 4/1) to yield **11d** as an orange solid: 578 mg (2.14 mmol, 83%). Mp 159-161 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.65 (br s, 2H, NH₂); 5.10 (s, 2H, CH₂O); 5.26 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.75 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.71 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Har); 6.91 (d, J = 8.8, 1H, Har); 7.15 (s, 1H, Har); 7.40 (m, 4H, Har). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 72.2 (CH₂O); 111.2 (CHar); 114.2 (CH=CH₂); 118.0 (CHar); 120.7 (CHar); 126.4 (CHar); 127.5 (CHar); 135.7 (Car); 136.4 (CH=CH₂); 137.4 (Car); 140.6 (Car); 140.8 (Car); 144.5 (Car). IR: 3405, 3311, 2920, 1746, 1627, 1522, 1318, 1265, 1228, 988, 906, 829 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₁₅H₁₄N₂O₃ + H: 271.1079; found: 271.1075.

⁸ C. Chhun, J. Richard-Daniel, J. Kempf, A.R Schmitzer. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6023.

5-(Trifluoromethyl)-2-((4-vinylbenzyl)oxy)aniline (13).

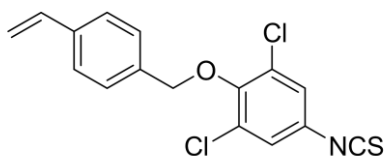
This compound was obtained from 2-amino-4-(trifluoromethyl)phenol (960 mg, 5.41 mmol) by reaction with KO^tBu (661 mg, 5.96 mmol) and 4-vinylbenzyl chloride (0.84 mL, 5.96 mmol) in dry DMF (40 mL) as described for general procedure. The crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ EtOAc: 20/1) to yield: 1.38 g (4.71 mmol, 87%). Yellow solid. **Mp** 109-112 °C **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 3.99 (br s, 2H, NH₂); 5.11 (s, 2H, CH₂O); 5.29 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.79 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.76 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{Ar}); 6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H_{Ar}); 6.97 (s, 1H, H_{Ar}); 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}); 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 70.2 (CH₂O); 111.2 (CH_{Ar}); 111.3 (CH_{Ar}); 114.4 (CH=CH₂); 115.5 (CH_{Ar}); 123.4 (CF₃); 123.7 (C_{Ar}); 126.5 (CH_{Ar}); 127.8 (CH_{Ar}); 135.8 (C_{Ar}); 136.3 (CH=CH₂); 136.7 (C_{Ar}); 137.6 (C_{Ar}); 148.4 (C_{Ar}). **IR**: 3388, 1619, 1517, 1448, 1326, 1142, 1098, 992, 865, 808, 629 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₁₆H₁₄F₃NO + H: 294.1109; found: 294.1100.

2.1.3. Synthesis of achiral aryl isothiocyanates.**4-Isothiocyanto-1-(4-vinylbenzyloxy)benzene (12a).**

Isothiocyanate **12a** was prepared from amine **11a** (273 mg, 1.21 mmol) by reaction with CS₂ (0.73 mL, 12.1 mmol), triethylamine (0.17 mL, 1.21 mmol), Boc₂O (262 mg, 1.20 mmol) and DMAP (3 mol %) in absolute ethanol (2 mL) as described for the preparation of isothiocyanate **6** and was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 8/1). Yield: 316 mg (1.18 mmol, 98%). Brownish solid, **mp** 99-101 °C. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 5.04 (s, 2H, CH₂O); 5.28 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.77 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.73 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}); 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}); 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}); 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{Ar}). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 70.1 (CH₂O); 114.4 (CH=CH₂); 115.8 (CH_{Ar}); 123.8 (C_{Ar}); 126.5 (CH_{Ar}); 127.0 (CH_{Ar}); 127.7 (CH_{Ar}); 135.8 (C_{Ar}); 136.4 (CH=CH₂); 137.6 (NCS); 157.7 (C_{Ar}). **IR** (ATR): 3367, 2926, 2109, 1700, 1499, 1236,

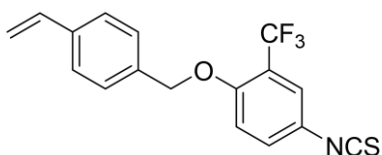
1165, 988, 906, 823 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS} + \text{H}$: 268.0799; found: 268.0791.

4-Isothiocyanato-2,6-(dichloro)-1-(4-vinylbenzyloxy)benzene (**12b**).



To a solution of amine **11b** (882 mg, 3 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL), triethylamine (1.7 mL, 12 mmol, 4 equiv) and thiophosgene (0.28 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv) were added dropwise at rt. After 3 h, the reaction mixture was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 20/1) to obtain isothiocyanate **12b**: 888 mg (2.64 mmol 88%). Brownish solid. **Mp** 126-128 °C. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 5.03 (s, 2H, CH_2O); 5.28 (dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 5.78 (dd, $J = 17.6, 0.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 6.74 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.19 (s, 2H, Har); 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har); 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har). **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 75.0 (CH_2O); 114.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 126.0 (CHar); 126.4 (CHar); 128.3 (Car); 128.8 (CHar); 130.5 (Car); 135.2 (Car); 136.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 137.9 (Car); 138.8 (NCS); 150.3 (Car). **IR** (ATR): 2977, 2934, 2050, 1507, 1452, 1279, 1200, 1079, 902, 811 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NOS} + \text{Na}$: 357.9837; found: 357.9830.

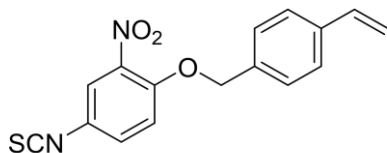
4-Isothiocyanato-2-(trifluoromethyl)-1-(4-vinylbenzyloxy)benzene (**12c**).



Isothiocyanate **12c** was prepared from amine **11c** (647 mg, 2.21 mmol) by reaction with triethylamine (1.22 mL, 8.84 mmol, 4 equiv) and thiophosgene (0.21 mL, 2.65 mmol) in dichloromethane as described for the preparation of **12b** and was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 10/1). Yield: 630 mg (1.88 mmol, 85%). Brownish solid, **mp** 164-165 °C. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): 5.17 (s, 2H, CH_2O); 5.28 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 5.77 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 6.72 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Har); 7.30 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.7 Hz, 1H, Har); 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Har); 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Har); 7.46 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, Har). **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 70.5 (CH_2O); 114.4 (CHar and $\text{CH}=\text{CH}_2$); 120.3 (q, $J = 31.9$ Hz, CF_3); 121.6 (Car); 123.7 (Car); 123.9 (Car); 124.8 (q, $J = 5.4$ Hz, CH); 126.5 (CHar); 127.1 (CHar); 130.2 (CHar); 135.0 (Car); 136.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 136.4 (Car); 137.6 (NCS); 155.0 (Car). **IR** (ATR): 2922, 2073, 1617, 1499, 1432, 1322, 1256, 1122,

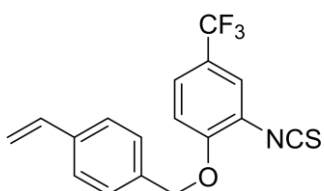
1051, 890, 827, 678 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS} + \text{H}$: 336.0669; found: 336.0664.

4-Isothiocyanato-2-nitro-1-((4-vinylbenzyl)oxy)benzene (**12d**).



Isothiocyanate **12d** was prepared from amine **11d** (147 mg, 0.54 mmol) by reaction with triethylamine (0.30 mL, 2.17 mmol, 4 equiv) and thiophosgene (0.05 mL, 0.65 mmol) in dichloromethane as described for the preparation of **12b** and was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 10/1). Yield: 143 mg (0.46 mmol, 81%). Reddish solid, **mp** 206-208 °C. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 5.22 (s, 2H, CH_2O); 5.28 (d, $J = 10.9$, 0.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 5.76 (d, $J = 17.6$, 0.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 6.71 (dd, $J = 17.6$, 10.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Har); 7.33 (dd, $J = 9.0$, 2.6 Hz, 1H, Har); 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Har); 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Har); 7.71 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 71.4 (CH_2O); 114.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 116.2 (CHar); 122.8 (CHar); 124.4 (Car); 126.6 (CHar); 127.3 (CHar); 130.9 (CHar); 134.3 (Car); 136.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 137.8 (Car); 138.1 (NCS); 140.0 (Car); 150.5 (Car). **IR**: 3085, 2922, 2105, 1621, 1527, 1340, 1255, 1153, 986, 824 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$: 313.0648; found: 313.0646.

2-Isothiocyanato-4-(trifluoromethyl)-1-((4-vinylbenzyl)oxy)benzene (**14**).

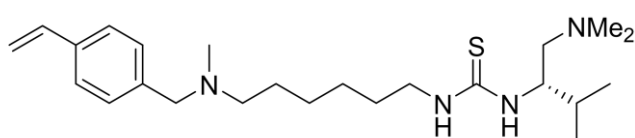


Isothiocyanate **14** was prepared from amine **11e** (242 mg, 0.82 mmol) by reaction with triethylamine (0.46 mL, 3.29 mmol, 4 equiv) and thiophosgene (0.08 mL, 0.98 mmol) in dichloromethane as described for the preparation of **12b** and was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 10/1). Yield: 250 mg (0.75 mmol, 91%). Brownish solid, **mp** 176-178 °C. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 5.20 (s, 2H, CH_2O); 5.29 (dd, $J = 10.9$, 0.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 5.79 (dd, $J = 17.6$, 0.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 6.73 (dd, $J = 17.6$, 10.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Har); 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Har); 7.45 (m, 5H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 70.8 (CH_2O); 112.6 (CHar); 114.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 122.3 (CHar); 123.4 (q, $J = 33.5$ Hz, CF_3); 124.6 (Car); 124.9 (CHar); 126.5 (CHar); 127.5 (CHar); 134.5 (Car); 136.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 136.7 (Car); 137.8 (NCS); 142.7 (Car); 157.2 (Car). **IR**: 2023, 1615, 1513, 1432, 1326, 1224, 1114, 992, 894, 824,

694 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS}^+ \text{H}$: 336.0669; found: 336.0664. **HRMS** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS}^+ \text{Na}$: 358.0487; found: 358.0484.

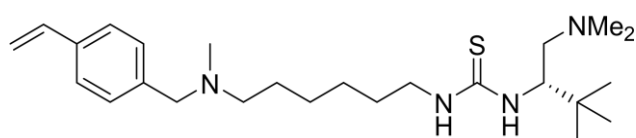
2.2. Synthesis of bifunctional chiral alkyl thioureas derived from *N*^l-methyl-*N*^l-(4-vinylbenzyl)hexane-1,6-diamine and 5-((4-vinylbenzyl)oxy)pentan-1-amine.

(*S*)-1-(1-(Dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)-3-(6-(methyl(4-vinylbenzyl)amino)hexyl) thiourea (**I**).



To a solution of amino derivative *N*^l-methyl-*N*^l-(4-vinylbenzyl)hexane -1,6-diamine **5** (0.123 g, 0.5 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (2 mL) was added (*S*)-2-isothiocyanato-*N,N*,3-trimethylbutan-1-amine³ (0.094 g, 0.55 mmol, 1.1 equiv), dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (0.5 mL), at 0 °C, under nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred for overnight at room temperature. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: dichloromethane/methanol 20:1 to 8:1) to afford **I** as a colorless oil: 0.133 g (0.31 mmol, 63 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -33.2$ ($c = 1.1$, CHCl_3). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (s, 3H, CH_3); 0.93 (s, 3H, CH_3); 1.22 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1.24 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 1.31 (m, 4H, CH_2); 1.53 (m, 4H, CH_2); 1.85 (m, 1H, CH); 2.00 (m, 1H, CHN); 2.23 (s, 3H, CH_3N); 2.43(m, 4H, CH_2N); 3.46 (m, 2H, CH_2N); 3.56 (s, 2H, CH_2Ar); 5.19 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 5.70 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 6.68 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Har); 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 18.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 25.3 (CH); 26.9 (CH_2); 26.9 (CH_2); 28.9 (CH_2); 29.6 (CHN); 31.6 (CH_2); 31.8 (CH_2N); 33.8 (CH_2N); 41.6 (CH_3N), 44.8 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 56.9 (CH_2N); 61.5 (CH_2Ar); 113.7 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 126.2 (CHar); 129.6 (CHar); 136.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 136.8 (Car); 139.2 (Car); 182.9 ($\text{C}=\text{S}$). **IR**: 3258, 2928, 1672, 1546, 1464, 1350 (ArN), 1200, 1130 ($\text{C}=\text{S}$), 820, 719 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{S} + \text{H}$: 419.3170; found: 419.3203.

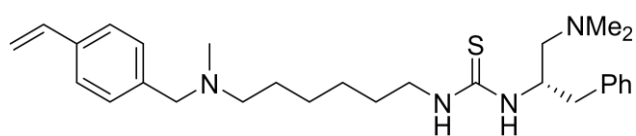
(S)-1-(1-(Dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-(6-(methyl(4-vinylbenzyl)amino) hexyl)thiourea (II).



Obtained from amine **5** (196 mg, 0.80 mmol) by reaction with (*S*)-2-isothiocyanato-*N,N*,3,3-tetramethylbutan-1-amine³ (163 mg,

0.87 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 284 mg (0.66 mmol, 82%). Yellow oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -21.8$ ($c = 0.6$, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (s, 9H, C(CH₃)); 1.25 (s, 6H, (CH₃)₂N); 1.28 (s, 3H, CH₃N); 1.38 (m, 6H, CH₂); 1.60 (m, 2H, CH₂); 1.71 (m, 2H, CH₂); 2.50 (m, 3H, CH₃N); 2.81 (m, 1H, CH); 2.97 (s, 4H, CH₂Ar and CH₂N); 3.47 (m, 2H, CH₂N); 3.96 (br s, 1H, NH); 5.28 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH=CHH); 5.78 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CHH); 6.70 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, CH=CH₂); 7.40 (m, 4H, H_{Ar}); 7.98 (br s, 1H, NH). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 22.6 (CH₂); 24.7 (CH₂); 26.0 (CHN); 26.4 (C(CH₃)₃); 29.3 (CH₂); 29.6 (CH₂); 35.7 (C(CH₃)₃); 40.0 (CH₃N); 43.9 ((CH₃)₂N); 44.3 (CH₂N); 55.7 (CH₂N); 56.4 (CHN); 57.9 (CH₂N); 60.1 (CH₂Ar); 114.0 (CH=CH₂); 126.6 (CH_{Ar}); 130.6 (CH_{Ar}); 136.0 (CH=CH₂); 138.3 (C_{Ar}); 139.2 (C_{Ar}); 183.9 (C=S). IR: 3258, 2928, 1676, 1554, 1200, 1175, 1130, 910, 824, 719 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₂₅H₄₄N₄S + H: 433.3379; found: 433.3359.

(S)-1-(1-(Dimethylamino)-3-phenylpropan-2-yl)-3-(6-(methyl(4-vinylbenzyl)amino) hexyl) thiourea (III).

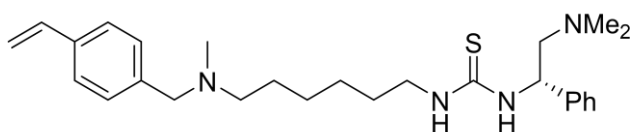


Obtained from amine **5** (247 mg, 1 mmol) by reaction with (*S*)-2-isothiocyanato-*N,N*-dimethyl-3-phenylpropan-1-amine³ (243 mg, 1.1 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) as described for **I** and

purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 290 mg (0.54 mmol, 54%). Yellow oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -29.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (m, 6H, CH₂); 1.51 (m, 4H, CH₂); 2.13 (s, 3H, (CH₃)₂N); 2.15 (s, 6H, (CH₃)₂N); 2.16 (s, 3H, CH₃N); 2.33 (m, 3H, CH₂N and CHN); 2.51 (m, 1H, CHHN); 2.97 (m, 1H, CHHN); 3.39 (m, 2H, CH₂N); 3.43 (s, 2H, CH₂NAr); 3.93 (br s, 1H, NH); 5.18 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH=CHH); 5.70 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CHH); 6.36 (br s, 1H, NH); 6.67 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, CH=CH₂); 7.19-7.32 (m, 9H, H_{Ar}). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ

26.9 ($\underline{\text{CH}}_2$); 27.15 ($\underline{\text{CH}}_2$); 27.3 ($\underline{\text{CH}}_2$); 29.7 ($\underline{\text{CH}}_2$); 31.7 ($\underline{\text{CH}}$); 33.8 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 39.7 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 42.2 ($\underline{\text{CH}}_3\text{N}$); 45.1 ($(\underline{\text{CH}}_3)_2\text{N}$); 57.3 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 61.9 ($\underline{\text{CH}}_2\text{NAr}$); 113.4 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 126.0 ($\underline{\text{CHar}}$); 126.9 ($\underline{\text{CHar}}$); 127.9 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.7 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.2 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.3 ($\underline{\text{CHar}}$); 136.6 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 137.0 ($\underline{\text{Car}}$); 138.7 ($\underline{\text{Car}}$); 182.3 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$). **IR**: 3217, 2928, 1542, 1456, 1350, 1253, 1028, 906, 727, 702 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{S} + \text{H}$: 467.3179; found: 467.3203.

(S)-1-(2-(Dimethylamino)-1-phenylethyl)-3-(6-(methyl(4-vinylbenzyl)amino)hexyl)thiourea (IV).

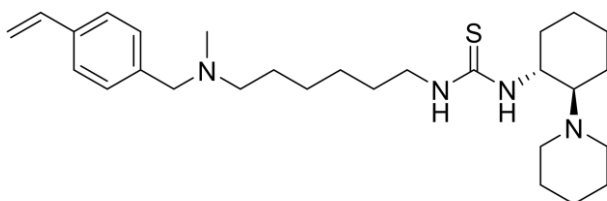


This compound was obtained from the amine **5** (0.123 g, 0.5 mmol, 1 equiv) by reaction with

(S)-2-isothiocyanato-N,N-

dimethyl-2-phenylethan-1-amine³ (0.113 g, 0.55 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (8 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol 20:1 to 5:1) Yield: 0.22 g (0.48 mmol, 97%). Yellow oil. $[\alpha]_D^{23} = -30.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (s, 3H, $(\underline{\text{CH}}_3)_2\text{N}$); 1.26 (s, 5H, $(\underline{\text{CH}}_3)_2\text{N}$ and $\underline{\text{CH}}_2$); 1.46 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2$); 1.60 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2$); 2.05 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 2.37 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{N}$); 2.48 (m, 4H, $\underline{\text{CH}}_2$ and $\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 2.61 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 3.43-3.53 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 3.75 (s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{Ar}$); 5.26 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CHH}}$); 5.76 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CHH}}$); 6.70 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$); 7.26-7.39 (m, 9H, $\underline{\text{Har}}$). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 22.7 ($\underline{\text{CH}}_2$); 26.2 ($\underline{\text{CH}}_2$); 29.3 ($\underline{\text{CH}}_2$); 29.6 ($\underline{\text{CHN}}$); 29.7 ($\underline{\text{CH}}_2$); 31.9 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 33.8 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 40.6 ($\underline{\text{CH}}_3\text{N}$); 44.5 ($(\underline{\text{CH}}_3)_2\text{N}$); 56.1 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 60.6 ($\underline{\text{CH}}_2\text{Ar}$); 114.1 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 115.9 ($\underline{\text{CHar}}$); 125.9 ($\underline{\text{CHar}}$); 126.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 126.6 ($\underline{\text{CHar}}$); 126.7 ($\underline{\text{CHar}}$); 127.9 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.3 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.1 ($\underline{\text{CHar}}$); 130.3 ($\underline{\text{CHar}}$); 136.1 ($\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$); 137.8 ($\underline{\text{Car}}$); 139.2 ($\underline{\text{Car}}$); 182.3 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$). **IR**: 3274, 2924, 2850, 1672, 1542, 1460, 1195, 1179, 1130 ($\text{C}=\text{S}$), 910, 824, 719, 698 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{S} + \text{H}$: 453.3079; found: 453.3046.

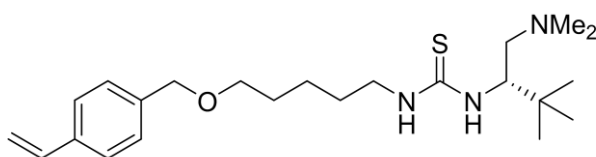
1-(6-(Methyl(4-vinylbenzyl)amino)hexyl)-3-((1R,2R)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)thiourea (V).



This compound was obtained from the isothiocyanate **6** (0.269 g, 0.94 mmol) by reaction with 1-((1R,2R)-

2-aminociclohexyl)piperidine¹ (150 mg, 0.85 mmol, 1 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (8 mL) and purified by flash chromatography (dichloromethane/methanol 20:1 to 5:1) Yield: 0.356 g (0.75 mmol, 89%). Brownish oil. $[\alpha]_D^{23} = -17.5$ (c = 0.4, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.34-1.93 (m, 22H, CH₂ and CH₂N); 2.23 (m, 1H, CH); 2.89 (m, 3H, CH₃N); 3.24-3.48 (m, 7H, CH₂N and CH); 4.08 (s, 2H, CH₂Ar); 4.55 (br s, 1H, NH), 5.16 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.66 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.63 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.27 (m, 4H, Har), 8.10 (br s, 1H, NH). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 22.3 (CH₂); 23.4 (CH₂); 23.8 (CH₂); 23.9 (CH₂); 24.1 (CH₂); 26.3 (CH₂); 26.5 (CH₂); 28.8 (CH₂); 28.9 (CH₂); 29.6 (CH₂N); 32.8 (CH₂N); 34.5 (CH₂N); 34.7 (CH₃N); 44.5 (CH₂N); 53.3 (CH); 67.9 (CH); 68.1 (CH₂Ar); 113.6 (CH=CH₂); 126.3 (CHar); 129.1 (CHar); 136.3 (Car); 136.4 (CH=CH₂); 137.9 (Car); 182.0 (C=S). IR: 3265, 2928, 2853, 1541, 1451, 1349, 1109, 988, 858, 823, 720 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₂₈H₄₆N₄S + H: 431.3522; found: 431.3525.

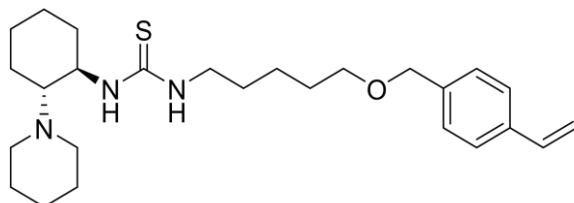
(S)-1-(1-(Dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-(5-((4-vinylbenzyl)oxy)pentyl)thiourea (VI).



Obtained from amine **8** (160 mg, 0.73 mmol) by reaction with (S)-2-isothiocyanato-*N,N*,3,3-tetramethylbutan-1-amine³ (150 mg, 0.80

mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (CH₂Cl₂/MeOH: 20/1): 210 mg (0.51 mmol, 71%). Yellow oil. $[\alpha]_D^{23} = -50.7$ (c = 1.0, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.38 (m, 2H, CH₂); 1.53 (m, 4H, CH₂); 2.20 (br s, 2H, CH); 2.83 (s, 6H, (CH₃)₂N); 2.96 (m, 2H, CH₂N); 3.24 (br s, 1H, NH); 3.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂O); 3.48 (m, 2H, CH₂N); 4.42 (s, 2H, CH₂Ar); 5.18 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.69 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.67 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har); 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har); 8.09 (br s, 1H, NH). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 23.5 (CH₂); 26.4 (C(CH₃)₃); 28.8 (CH₂); 29.3 (CH₂); 35.8 (C(CH₃)); 44.0 (CH₂N); 45.9 (CH₃N); 60.1 (CH₂N); 67.1 (CH); 70.8 (CH₂O); 72.4 (CH₂Ar); 113.6 (CH=CH₂); 126.1 (CHar); 127.7 (CHar); 136.4 (CH=CH₂); 136.7 (Car); 138.1 (Car); 183.6 (C=S). IR: 3266, 2940, 1672, 1550, 1350, 1200, 1094, 910, 829, 719 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₂₃H₃₉N₃OS + H: 406.2879; found:406.2887.

1-((1*S*,2*S*)-2-(Piperidin-1-yl)cyclohexyl)-3-(5-((4-vinylbenzyl)oxy)pentyl)thiourea (VII).

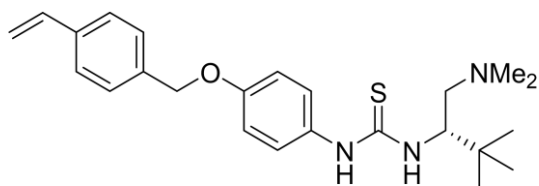


Obtained from isothiocyanate **9** (80 mg, 0.31 mmol) by reaction with 1-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)piperidine¹ (51 mg, 0.28 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) as described for **V**

and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 106 mg (0.24 mmol, 85%). Brownish oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -10.5$ ($c = 0.8$, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.23-1.75 (m, 24H, CH₂); 2.3 (m, 2H, CH); 3.12 (m, 1H, CH); 3.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH₂O); 3.49 (m, 2H, CH₂N); 4.40 (br s, 1H, NH); 4.45 (s, 2H, CH₂Ar); 5.20 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH=CHH); 5.71 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CHH); 6.68 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, CH=CH₂); 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har); 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Har). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 22.7 (CH₂); 22.9 (CH₂); 23.8 (CH₂); 24.2 (CH₂); 24.8 (CH₂); 28.9 (CH₂); 29.4 (CH₂N); 29.6 (CH₂N); 32.9 (CH₂N); 67.9 (CH); 68.1 (CH); 70.1 (CH₂O); 72.5 (CH₂Ar); 113.6 (CH=CH₂); 126.2 (CHar); 127.8 (CHar); 136.5 (CH=CH₂); 136.8 (Car); 138.2 (Car); 182.2 (C=S). IR: 3250, 2932, 2858, 1546, 1448, 1358, 1277, 1098, 983, 910, 824, 727 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₂₆H₄₁N₃OS + H:444.3049; found:444.3043.

2.3. Synthesis of bifunctional chiral aryl thioureas derived from 4-(4-vinylbenzyloxy)aniline and 2-(4-vinylbenzyloxy)aniline.

(*S*)-1-(1-(Dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-(4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)thiourea (VIIIa).

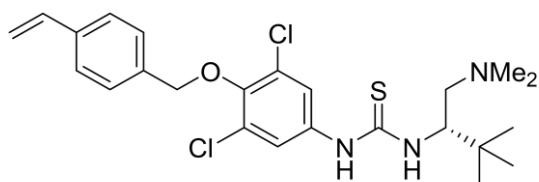


This compound was obtained from isothiocyanate **12a** (183 mg, 0.55 mmol) by reaction with (*S*)-*N*^{*l*},*N*^{*l*},3,3-tetramethylbutane-1,2-diamine² (72 mg, 0.5 mmol) in CH₂Cl₂(10 mL) as

described for **I** and purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate:2/1):124 mg (0.3 mmol, 60%). Brownish oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -61.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.31 (s, 6H, (CH₃)₂N); 2.46 (m, 1H, CHHN); 2.52 (m, 1H, CHHN); 3.47 (m, 1H, CHN); 4.97 (s, 2H, CH₂O); 5.25 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH=CHH); 5.75 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CHH); 6.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, CHar); 6.72

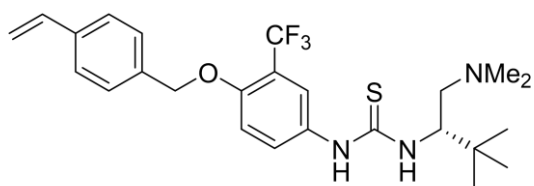
(dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 26.4 ($\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$); 35.0 ($\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$); 45.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2\underline{\text{N}}$); 60.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{N}}$); 66.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{N}}$); 70.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{O}}$); 113.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 116.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 116.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 126.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 127.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 136.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 136.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 137.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 140.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 151.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 180.9 ($\underline{\text{C}}=\underline{\text{S}}$). **IR**: 2952, 1693, 1570, 1461, 1298, 1204, 1012, 923, 878, 812, 751, 584 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{OS} + \text{H}$: 412.2379; found:412.2416.

(S)-1-(3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)-3-(1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)thiourea (VIIIb).



This compound was obtained from isothiocyanate **12b** (407 mg, 1.21 mmol) by reaction with (*S*)-*N*¹,*N*¹,3,3-tetramethylbutane-1,2-diamine² (159 mg, 1.10 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1):370 mg (0.77 mmol, 70%). Brownish oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -56.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.02 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$); 2.40 (s, 6H, $(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2\underline{\text{N}}$); 2.61 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{N}}$); 3.31 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{N}}$); 4.99 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{O}}$); 5.25 (dd, $J = 10.9, 3.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$); 5.77 (dd, $J = 17.6, 3.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$); 6.17 (br s, 1H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$); 6.73 (ddd, $J = 17.6, 10.9, 3.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 7.43 (m, 2H, $\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 7.51 (m, 4H, $\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 12.77 (br s, 1H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 26.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 33.5 ($\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$); 45.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{N}}$); 63.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{N}}$); 63.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{N}}$); 74.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{O}}$); 114.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 123.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 126.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 128.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 129.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 135.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 136.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 137.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 137.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 147.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{a}}\underline{\text{r}}$); 182.9 ($\underline{\text{C}}=\underline{\text{S}}$). **IR**: 2931, 1470, 1372, 1229, 960, 772, 670 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS} + \text{H}$: 480.1644; found:480.1714.

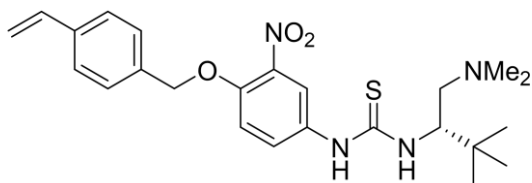
(S)-1-(1-(Dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)thiourea (VIIIc).



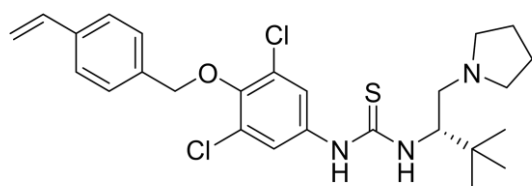
Obtained from isothiocyanate **12c** (300 mg, 0.89 mmol) by reaction with (*S*)-*N*¹,*N*¹,3,3-tetramethylbutane-1,2-diamine² (117 mg, 0.81 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 237 mg

(0.49 mmol, 61%). Brownish oil. $[\alpha]_D^{23} = -47.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$); 2.40 (s, 6H, $(\underline{\text{CH}}_3)_2\text{N}$); 2.64 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2$); 3.36 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 5.16 (s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{O}$); 5.27 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 5.78 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 6.17 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$); 6.74 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$); 7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.44 (m, 4H, $\underline{\text{Har}}$); 7.60 (s, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.75 (m, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 12.66 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 26.7 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$); 33.6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 45.2 ($(\underline{\text{CH}}_3)_2\text{N}$); 63.3 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 63.9 ($\underline{\text{CH}}$); 70.4 ($\underline{\text{CH}}_2\text{O}$); 113.4 ($\underline{\text{CHar}}$); 114.1 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 118.9 ($\underline{\text{Car}}$); 122.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 124.6 ($\underline{\text{CF}}_3$); 126.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 126.9 ($\underline{\text{CHar}}$); 127.2 ($\underline{\text{CHar}}$); 133.5 ($\underline{\text{Car}}$); 135.9 ($\underline{\text{Car}}$); 136.4 ($\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$); 137.3 ($\underline{\text{Car}}$); 153.4 ($\underline{\text{Car}}$); 183.0 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$). **IR**: 3213, 2956, 1538, 1436, 1326, 1236, 1130, 1053, 824 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS} + \text{H}$: 480.2299; found: 480.2291.

(S)-1-(1-(Dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-(3-nitro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)thiourea (VIIIId).

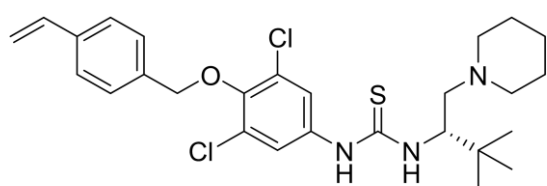


Obtained from isothiocyanate **12d** (128 mg, 0.40 mmol) by reaction with (*S*)-*N*¹,*N*¹,3,3-tetramethylbutane-1,2-diamine² (65 mg, 0.45 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 157 mg (0.34 mmol, 86%). Reddish oil. $[\alpha]_D^{23} = -39.2$ ($c = 0.4$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$); 2.37 (s, 6H, $(\underline{\text{CH}}_3)_2\text{N}$); 2.60 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 3.32 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 5.16 (s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{O}$); 5.23 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 5.73 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 6.18 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$); 6.68 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$); 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.39 (m, 4H, $\underline{\text{Har}}$); 7.74 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.92 (s, 1H, $\underline{\text{Har}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 26.6 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$); 33.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 45.1 ($(\underline{\text{CH}}_3)_2\text{N}$); 63.2 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 63.8 ($\underline{\text{CH}}$); 71.3 ($\underline{\text{CH}}_2\text{O}$); 114.3 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 115.4 ($\underline{\text{CHar}}$); 120.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 126.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 127.3 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 133.9 ($\underline{\text{Car}}$); 135.2 ($\underline{\text{Car}}$); 136.3 ($\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$); 137.5 ($\underline{\text{Car}}$); 139.3 ($\underline{\text{Car}}$); 148.9 ($\underline{\text{Car}}$); 183.0 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$). **IR**: 2957, 1619, 1529, 1337, 1272, 1235, 989, 826 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}$: 457.2279; found: 457.2277.

(S)-1-(3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)-3-(3,3-dimethyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-2-yl)thiourea (IXb).

Obtained from isothiocyanate **12b** (329 mg, 0.98 mmol) by reaction with (*S*)-3,3-dimethyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-2-amine⁹ (184 mg, 1.07 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) as described for **I** and purified by

flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 442 mg (0.87 mmol, 89%). Brownish oil. $[\alpha]_D^{23} = -44.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.81 (m, 4H, CH₂); 2.56-3.10 (m, 6H, CH₂N); 3.31 (m, 1H, CH); 4.95 (s, 2H, CH₂O); 5.19 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH=CHH); 5.21 (s, 2H, Har); 5.73 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CHH); 6.15 (br s, 1H, NH); 6.70 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, CH=CH₂); 7.40 (m, 2H, Har); 7.46 (m, 4H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 23.6 (CH₂); 26.6 (C(CH₃)₃); 35.5 (C(CH₃)₃); 53.5 (CH₂); 54.0 (CH₂); 59.8 (CH₂N); 64.5 (CH); 74.7 (CH₂O); 114.1 (CH=CH₂); 123.6 (CHar); 126.2 (CHar); 128.6 (CHar); 129.0 (Car); 135.9 (Car); 135.9 (CH=CH₂); 137.6 (Car); 137.6 (Car); 147.6 (Car); 182.8 (C=S). **IR**: 2960, 1530, 1473, 1371, 1224, 1114, 983, 824, 808, 723 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₂₆H₃₃Cl₂N₃OS + H: 506.1799; found:506.1794.

(S)-1-(3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)-3-(3,3-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-yl)thiourea (Xb).

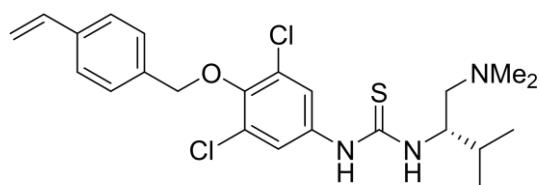
This compound was obtained from isothiocyanate **12b** (361 mg, 1.07 mmol) by reaction with (*S*)-3,3-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-amine⁹ (180 mg, 0.97 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) as

described for **I** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 439 mg (0.84 mmol, 87%). Brownish oil. $[\alpha]_D^{23} = -87.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (s, 9H, CH₃); 1.46 (m, 6H, CH₂); 2.35-2.81 (m, 6H, CH₂N); 3.31 (m, 1H, CHN); 4.98 (s, 2H, CH₂O); 5.22 (br s, 1H, NH); 5.23 (dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz, 1H, CH=CHH); 5.73 (dd, $J = 17.6, 0.9$ Hz, 1H, CH=CHH); 6.26 (br s, 1H, NH); 6.69 (dd, J

⁹ E. Badiola, B. Fiser, E. Gómez-Bengoia, A. Mielgo, I. Olaizola, I. Urruzuno, J. M. García, J. M. Odriozola, J. Razkin, M. Oiarbide, C. Palomo. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17869.

= 17.6, 10.9 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$); 7.40 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$); 7.46 (m, 4H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 23.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 25.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 26.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 33.6 ($\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$); 54.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{N}$); 62.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{N}$); 63.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{N}$); 74.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}$); 114.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 125.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$); 126.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$); 128.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$); 128.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 135.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 136.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 137.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 137.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 148.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 183.5 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$). **IR**: 2959, 1527, 1470, 1368, 1217, 988, 821 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS} + \text{H}$: 520.1956; found: 520.1951.

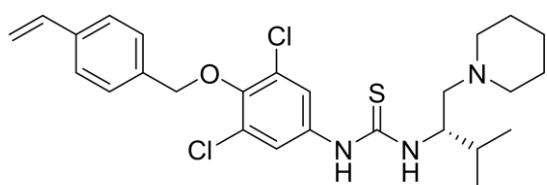
(S)-1-(3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)-3-(1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)thiourea (XIb).



This compound was obtained from isothiocyanate **12b** (406 mg, 1.2 mmol) by reaction with (*S*)-*N*¹,*N*¹,3-trimethylbutane-1,2-diamine² (143 mg, 1.09 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) as

described for **I** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 429 mg (0.92 mmol, 84%). Brownish oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -45.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (m, 6H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 1.90 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$); 2.35 (s, 6H, ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)₃N); 2.43 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{HN}$); 2.61 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{HN}$); 3.46 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{N}$); 4.98 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}$); 5.25 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$); 5.77 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$); 6.32 (br s, 1H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$); 6.73 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 7.36-7.52 (m, 6H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$); 8.95 (br s, 1H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 18.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 19.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 31.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$); 45.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\text{N}$); 59.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{N}$); 64.0 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{N}$); 74.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{O}$); 114.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 123.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$); 124.5 (C_{ar}); 126.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$); 128.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$); 135.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 136.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 136.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 137.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 147.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$); 182.5 ($\underline{\text{C}}=\text{S}$). **IR**: 2935, 1474, 1371, 907, 719 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS} + \text{H}$: 466.1489; found: 466.1482.

(S)-1-(3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)-3-(3-methyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-yl)thiourea (XIIb).

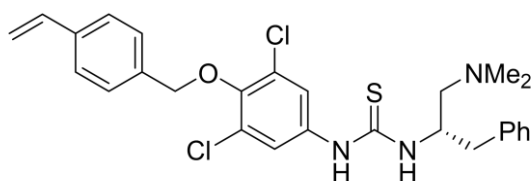


This compound was obtained from isothiocyanate **12b** (336 mg, 1 mmol) by reaction with (*S*)-3-methyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-amine⁹ (155 mg, 0.91

mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 420 mg (0.83 mmol, 91%). Brownish oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -32.3$ ($c = 1.0$,

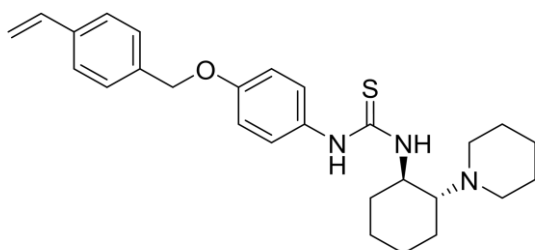
CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH₃); 1.46-1.53 (m, 6H, CH₂); 1.90 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 2.32-2.60 (m, 4H, CH₂N); 2.67 (m, 2H, CH₂N); 3.52 (m, 1H, CHN); 5.02 (s, 2H, CH₂O); 5.26 (dd, J = 10.9, 0.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.76 (dd, J = 17.6, 0.9 Hz, 1H, CH=CHH); 6.19 (br s, 1H, NH); 6.73 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har); 7.46 (s, 2H, Har); 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har); 12.51 (br s, 1H, NH). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 18.2 (CH₃); 18.3 (CH₃); 23.6 (CH₂); 25.7 (CH₂); 31.7 (CH(CH₃)₂); 54.7 (CH₂N); 59.4 (CHN); 63.4 (CH₂N); 74.7 (CH₂O); 114.2 (CH=CH₂); 126.0 (CHar); 126.2 (CHar); 128.6 (CHar); 129.1 (Car); 135.9 (Car); 136.5 (CH=CH₂); 137.0 (Car); 137.6 (Car); 148.4 (Car); 183.5 (C=S). IR: 2959, 1527, 1474, 1225, 988, 829 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₂₆H₃₃Cl₂N₃OS + H: 506.1799; found:506.1794.

(S)-1-(3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)-3-(1-(dimethylamino)-3-phenylpropan-2-yl)thiourea (XIIIb).



Obtained from isothiocyanate **12b** (230 mg, 0.68 mmol) by reaction with (*S*)-*N,N'*-dimethyl-3-phenylpropane-1,2-diamine² (110 mg, 0.62 mmol) in CH₂Cl₂ (9 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 226 mg (0.44 mmol, 71%). Brownish oil. $[\alpha]_D^{23} = -36.9$ (c = 1.0, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (s, 6H, CH₃N); 2.37 (m, 1H, CHH); 2.61 (m, 1H, CHH); 2.74 (m, 1H, CH₂N); 3.04 (m, 1H, CH); 3.23 (m, 1H, CH); 4.99 (s, 2H, CH₂O); 5.28 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.79 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.74 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.00 (br s, 1H, NH); 7.23-7.32 (m, 6H, Har); 7.44 (m, 3H, Har); 7.50 (m, 2H, Har); 12.99 (br s, 1H, NH). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 39.4 (CH₂); 45.2 ((CH₃)₂N); 60.8 (CHN); 65.5 (CH₂N); 74.8 (CH₂O); 114.3 (CH=CH₂); 124.2 (CHar); 124.7 (CHar); 126.3 (CHar); 126.7 (CHar); 128.7 (CHar); 129.3 (CHar); 129.9 (Car); 135.7 (Car); 136.5 (CH=CH₂); 137.7 (Car); 137.7 (Car); 148.9 (Car); 179.9 (C=S). IR: 3278, 2940, 1526, 1473, 1452, 1371, 1220, 1028, 988, 824, 804, 698 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₂₇H₂₉Cl₂N₃OS + H: 514.1489; found: 514.1482.

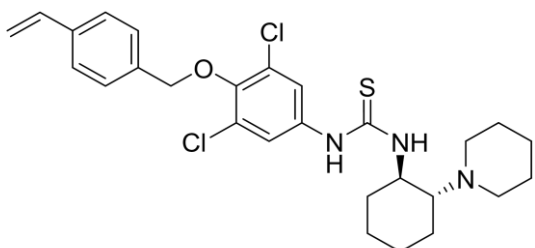
1-((1R,2R)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)-3-(4-(4-vinylbenzyloxy)phenyl)thiourea (XIVa).



To a solution of isothiocyanate **12a** (140 mg, 0.52 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) was added 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)piperidine¹ (87 mg, 0.48 mmol, 1 equiv) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The reaction

mixture was allowed to warm slowly to room temperature over a period of 3 h and then was stirred for a further 12 h at room temperature. The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1) to afford **XIVa**: 204 mg (0.45 mmol, 87%). Brownish oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -37.0$ (c = 1.0, MeOH). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.04-1.54 (m, 12H, CH_2); 2.33 (m, 2H, CH_2); 2.46 (m, 1H, CH); 2.71 (m, 3H, CH_2 and CH); 3.97 (br s, 1H, NH); 5.01 (s, 2H, CH_2O); 5.23 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.72 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.68 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Har); 7.23 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Har); 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har); 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har); 8.52 (br s, 1H, NH). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 23.2 (CH_2); 24.1 (CH_2); 24.4 (CH_2); 25.3 (CH_2); 25.8 (CH_2); 32.6 (CH_2); 55.1 (CHN); 68.1 (CHN); 70.0 (CH_2O); 114.2 (CH=CH₂); 115.6 (CHar); 126.4 (CHar); 127.1 (CHar); 127.6 (CHar); 130.1 (Car); 129.1 (Car); 136.3 (CH=CH₂); 137.4 (Car); 157.3 (Car); 180.4 (C=S). IR (ATR): 2928, 2850, 1505, 1228, 1167, 1106, 1004, 824 cm^{-1} . HRMS calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{OS} + \text{H}$: 450.2579; found: 450.2579.

1-(3,5-Dichloro-4-(4-vinylbenzyloxy)phenyl)-3-((1R,2R)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)thiourea (XIVb).

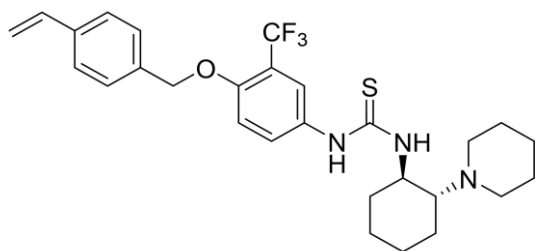


This compound was obtained from isothiocyanate **12b** (70 mg, 0.21 mmol) by reaction with 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)piperidine¹ (34 mg, 0.19 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) as described for **I** and purified by flash

chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 71 mg (0.13 mmol, 72%). Brownish oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} =$

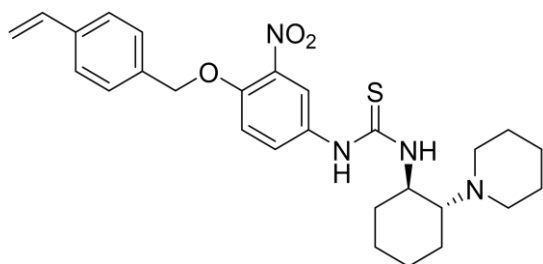
-9.8 (c = 0.4, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.23-1.40 (m, 6H, CH_2); 1.56 (m, 2H, CH_2); 1.78 (m, 3H); 1.93 (m, 1H); 2.03 (m, 2H, CH_2); 2.41 (m, 1H, CHN); 2.80 (m, 2H, CH_2N); 3.11 (m, 3H, CH_2N and CHN); 4.48 (br s, 1H, NH); 4.96 (s, 2H, CH_2O); 5.24 (dd, J = 10.9, 0.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 5.74 (dd, J = 17.6, 0.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 6.71 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har); 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har); 7.59 (s, 2H, Har); 9.22 (br s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 22.4 (CH_2); 23.6 (CH_2); 24.0 (CH_2); 24.6 (CH_2); 32.4 (CH_2); 53.2 (CH_2N); 68.9 (CHN); 74.7 (CH_2O); 114.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 123.4 (CHar); 126.2 (CHar); 128.7 (CHar); 129.0 (Car); 135.9 (Car); 136.1 (Car); 136.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 137.6 (Car); 147.7 (Car); 180.5 ($\text{C}=\text{S}$). **IR** (ATR): 2931, 1535, 1474, 1306, 1225, 988, 862, 747 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS} + \text{H}$: 518.1800; found: 518.1793.

1-((1R,2R)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)-3-(3-(trifluoromethyl)-4-(4-vinylbenzyloxy)phenyl)thiourea (XIVc).



This compound was obtained from isothiocyanate **12c** (200 mg, 0.59 mmol) by reaction with 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl) piperidine¹ (120 mg, 0.65 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 235 mg (0.45 mmol, 77%). Brownish oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -10.3$ (c = 1.0, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.09-1.88 (m, 14H, CH_2); 2.32-2.81 (m, 6H, CH_2 and CH); 3.91 (br s, 1H, NH); 5.18 (s, 2H, CH_2O); 5.27 (d, J = 10.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 5.77 (d, J = 17.6 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 6.73 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H, Har); 7.40 (d, J = 2.0, 2H, Har); 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 2H, Har); 7.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H, Har); 7.57 (s, 1H, Har); 8.46 (br s, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 23.2 (CH_2); 24.1 (CH_2); 24.4 (CH_2); 25.4 (CH_2); 25.9 (CH_2); 32.6 (CH_2); 49.3 (CH_2); 55.3 (CHN); 68.2 (CHN); 70.5 (CH_2O); 114.2 (CHar); 114.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 122.0 (Car); 124.2 (CF_3); 125.2 (CHar); 126.5 (CHar); 127.1 (CHar); 129.8 (Car); 131.0 (CHar); 135.4 (Car); 136.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 137.5 (Car); 154.9 (Car); 181.1 ($\text{C}=\text{S}$). **IR** (ATR): 2930, 2856, 1503, 1322, 1256, 1224, 1126, 1051, 1008, 987, 823 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS} + \text{H}$: 518.2449; found: 518.2447.

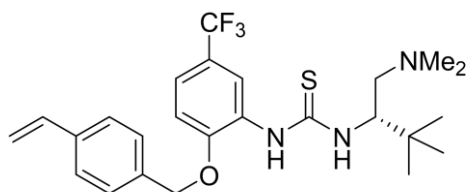
1-(3-Nitro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)-3-((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)thiourea (XIVd).



Obtained from isothiocyanate **12d** (128 mg, 0.40 mmol) by reaction with 1-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)piperidine¹ (82 mg, 0.45 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1):

135 mg (0.27 mmol, 68%). Brownish oil. $[\alpha]_D^{23} = -11.1$ ($c = 1.0$, MeOH). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.23-1.89 (m, 14H, CH₂); 2.46 (m, 1H, CH); 2.72 (m, 2H, CH₂); 3.03 (m, 3H, CH₂ and CH); 4.37 (br s, 1H, NH); 5.17 (s, 2H, CH₂O); 5.27 (dd, $J = 10.9$, 0.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 5.74 (dd, $J = 17.6$, 0.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 6.70 (dd, $J = 17.6$, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Har); 7.39 (m, 4H, Har); 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, Har); 8.05 (s, 1H, Har); 9.27 (br s, 1H, NH). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 23.0 (CH₂); 23.6 (CH₂); 24.2 (CH₂); 24.3 (CH₂); 24.8 (CH₂); 29.7 (CH₂); 32.5 (CH₂); 54.0 (CHN); 68.1 (CHN); 71.3 (CH₂O); 114.3 (CH=CH₂); 115.4 (CHar); 121.6 (CHar); 126.5 (CHar); 127.3 (CHar); 130.3 (CHar); 131.9 (Car); 135.0 (Car); 136.3 (CH=CH₂); 137.6 (Car); 139.5 (Car); 149.3 (Car); 172.7 (C=S). **IR**: 2924, 2850, 1530, 1342, 1265, 1228, 988, 829 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₂₇H₃₄N₄O₃S + H:695.2429; found:695.2418.

(*S*)-1-(1-(Dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-(5-(trifluoromethyl)-2-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)thiourea (XV).

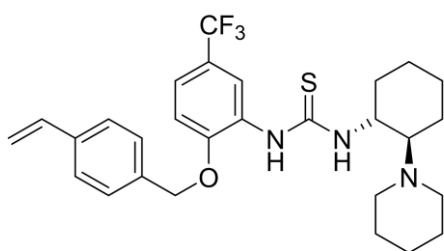


Obtained from isothiocyanate **14** (174 mg, 0.51 mmol) by reaction with (*S*)-2-isothiocyanato-*N,N*,3,3-tetramethylbutan-1-amine² (67 mg, 0.47 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) as described for **I** and purified by flash

chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 207 mg (0.43 mmol, 92%). Brownish oil. $[\alpha]_D^{23} = -22.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.12 (s, 6H, (CH₃)₂N); 2.47 (m, 2H, CH₂N); 3.31 (m, 1H, CH); 5.16 (s, 2H, CH₂O); 5.28 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH=CH₂); 5.76 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CH₂); 6.22 (br s, 1H, NH); 6.70 (dd, $J = 17.6$, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 6.98 (m, 1H, Har); 7.37-7.40 (m, 5H, Har); 8.12 (s, 1H, Har); 11.87 (br s, 1H, NH). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 26.57

(C(CH₃)₃); 33.48 (C(CH₃)₃); 45.30 ((CH₃)₂N); 62.78(CH₂N); 64.42 (CHN); 70.70 (CH₂O); 112.48 (CHar); 114.35 (CH=CH₂); (Car); 122.81 (CHar); 123.55 (CF₃); 124.59 (Car); 124.43 (CHar); 126.47 (CHar); 127.72 (CHar); 130.14 (Car); 135.42 (Car); 136.20 (CH=CH₂); 137.61 (Car); 153.87 (Car); 184.33 (C=S). **IR**: 3233, 2960, 1542, 1440, 1330, 1261, 1114, 988, 824 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₂₅H₃₂F₃N₃OS + H: 480.2299; found:480.2293.

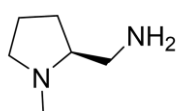
1-((1R,2R)-2-(Piperidin-1-yl)cyclohexyl)-3-(5-(trifluoromethyl)-2-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)thiourea (XVI).



Obtained from isothiocyanate **14** (155 mg, 0.46 mmol) by reaction with 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)piperidine¹ (77 mg, 0.42 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 189 mg (0.26 mmol, 87%). Brownish oil.

[α]_D²³ = -11.0 (c = 1.0, CHCl₃). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.24-1.93 (m, 16H, CH₂); 2.49-2.78 (m, 4H, CH₂ and CH); 4.13 (br s, 1H, NH); 5.14 (s, 2H, CH₂O); 5.24 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.73 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.68 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 6.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H, Har); 7.32-40 (m, 5H, Har); 8.18 (s, 1H, Har); 8.16 (br s, 1H, NH). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 23.36 (CH₂); 24.27 (CH₂); 25.09 (CH₂); 29.66(CH₂); 32.32 (CH₂); 50.57 (CH₂); 55.73 (CHN); 67.80 (CHN); 70.61 (CH₂O); 112.34 (CHar); 114.32 (CH=CH₂); 121.72 (CHar); 122.81 (Car); 122.84 (CHar); 122.94 (CF₃); 126.47 (CHar); 127.77 (CHar); 135.11 (Car); 136.24 (CH=CH₂); 137.61 (Car); 152.84 (Car); 180.83 (C=S). **IR**: 3243, 2934, 1613, 1543, 1442, 1328, 1263, 1116, 990, 909, 828, 730cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₂₈H₃₄F₃N₃OS + H: 518.2449; found:518.2447.

(S)-(1-Methylpyrrolidin-2-yl)methanamine (16).

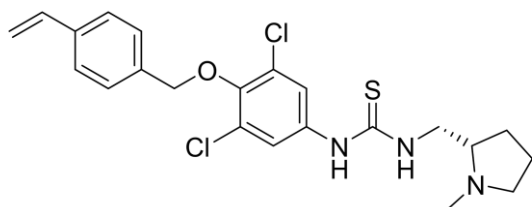


This compound was formed from the reaction of (S)-2-aminomethyl-1-N-Boc-pyrrolidine¹⁰ **15** (121 mg, 0.6 mmol, 1 equiv) with LiAlH₄ (46 mg, 1.2 mmol, 2 equiv). The desired product was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 2/1) to yield 51 mg of **16** (0.4 mmol, 75%). Brownish oil. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.61-1.84 (m, 3H, CH₂);

¹⁰ N. Dahlin, A. Bøgevig, H. Adolfsson. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1101.

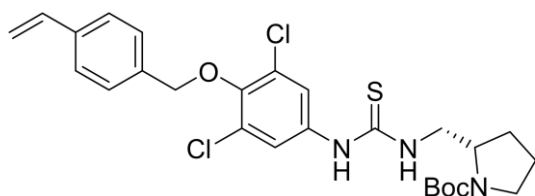
1.95 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}_2$); 2.24 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2$); 2.38 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$); 3.10 (m, 1H, $\underline{\text{CHN}}$); 3.31 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2$); 4.26 (br s, 2H, $\underline{\text{NH}}_2$).

(S)-1-(3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)-3-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thiourea (XVII).



This compound was obtained from diamine **16** (34 mg, 0.30 mmol) by reaction with aryl isothiocyanate **12b** (0.110 g, 0.33 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (8 mL) and purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate 2:1) Yield: 0.112 g (0.25 mmol, 83%). Brownish oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -18.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.84-2.08 (m, 4H, $\underline{\text{CH}}_2$); 2.48 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{N}$); 3.29 (m, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$); 3.50 (m, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$); 3.71 ($\underline{\text{CH}}$); 4.22-4.39 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 4.99 (s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{O}$); 5.25 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CHH}}$); 5.79 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CHH}}$); 6.72 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$); 7.37 (s, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 7.43 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 7.52 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 12.83 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 24.4 ($\underline{\text{CH}}_2$); 29.2 ($\underline{\text{CH}}_2$); 43.3 ($\underline{\text{CH}}_3\text{N}$); 51.4 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 56.8 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 67.2 ($\underline{\text{CH}}$); 74.7 ($\underline{\text{CH}}_2\text{O}$); 114.1 ($\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$); 123.9 ($\underline{\text{CHar}}$); 126.2 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.7 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.9 ($\underline{\text{Car}}$); 136.1 ($\underline{\text{Car}}$); 136.5 ($\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$); 137.6 ($\underline{\text{Car}}$); 138.6 ($\underline{\text{Car}}$); 147.2 ($\underline{\text{Car}}$); 184.3 ($\underline{\text{C}}=\underline{\text{S}}$). **IR**: 2958, 2926, 1593, 1515, 1474, 1368, 1253, 1220, 987, 909, 802 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS} + \text{H}$: 450.1174; found:450.1168.

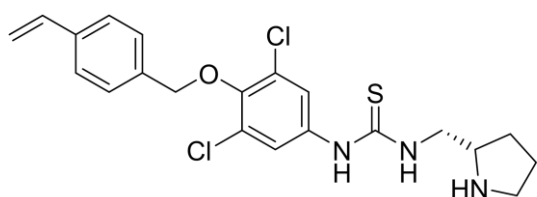
tert-Butyl (S)-2-((3-(3,5-dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)thioureido)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (17).



Obtained from isothiocyanate **12b** (151 mg, 0.45 mmol) by reaction with *N*-Boc-(*S*)-2-aminomethylpyrrolidine¹⁰ (82 mg, 0.41 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) as described for **I** and purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 4/1): 211 mg (0.39 mmol, 96%). Orange oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -61.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$); 1.67-1.81(m, 4H, $\underline{\text{CH}}_2$); 3.24 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{N}$); 3.42 (m, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$); 3.82 (m, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$); 4.09 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 4.97 (s, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{O}$); 5.27 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CHH}}$); 5.74 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CHH}}$); 6.70 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$); 7.28

(s, 2H, Har); 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har); 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Har). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 23.9 (CH₂); 28.2 (C(CH₃)₃); 29.8 (CH₂); 49.2 (CH₂N); 52.8 (CH₂N); 56.1 (CH); 74.7 (CH₂O); 80.3 (C(CH₃)₃); 114.2 (CH=CH₂); 125.9 (Car); 126.2 (CHar); 126.4 (CHar); 128.6 (CHar); 130.0 (Car); 135.7 (Car); 136.4 (CH=CH₂); 137.7 (Car); 149.5 (Car); 156.7 (NCO₂^tBu); 180.2 (C=S). **IR**: 3233, 2977, 1660, 1534, 1477, 1403, 1367, 1220, 1159, 1110, 971, 751 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$: 536.1579; found: 536.1536.

(S)-1-(3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)thiourea (XVIII).

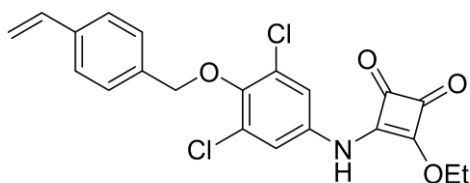


To a solution of the Boc-protected compound **17** (150 mg, 0.28 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (15 mL) at 0 °C, 2,6-lutidine (0.07 mL, 0.56 mmol, 2 equiv) and TMSOTf (0.08 mL, 0.42 mmol, 1.5

equiv) were sequentially added and the resulting mixture was allowed to reach room temperature, and the stirring continued for 90 minutes more. A saturated aqueous solution of NH_4Cl was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were washed with H_2O and brine, dried (MgSO_4), filtered and concentrated under reduced pressure to give thiourea **XVIII** (91 mg, 0.21 mmol, 75%). Orange oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -10.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.97-2.04 (m, 4H, CH₂); 3.25-3.75 (m, 2H, CH₂N); 3.79 (m, 2H, CH₂N); 3.98 (m, 1H, CH); 4.95 (s, 2H, CH₂O); 5.26 (dd, J = 10.9, 0.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 5.76 (dd, J = 17.6, 0.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 6.72 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.11 (br s, 1H, NH); 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Har); 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Har); 7.56 (s, 2H, Har). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 22.7 (CH₂); 27.9 (CH₂); 49.2 (CH₂N); 49.7 (CH₂N); 61.6 (CH); 74.8 (CH₂O); 114.3 (CH=CH₂); 123.1 (Car); 124.4 (CHar); 126.3 (CHar); 128.7 (CHar); 129.2 (Car); 135.7 (Car); 136.4 (CH=CH₂); 137.6 (Car); 148.2 (Car); 182.5 (C=S). **IR**: 2920, 2850, 1538, 1473, 1371, 1220, 1028, 808, 731, 637 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OS} + \text{H}$: 436.1019; found: 436.0517.

2.4. Synthesis of chiral bifunctional aryl squaramides derived from 4-(4-vinylbenzyloxy)aniline.

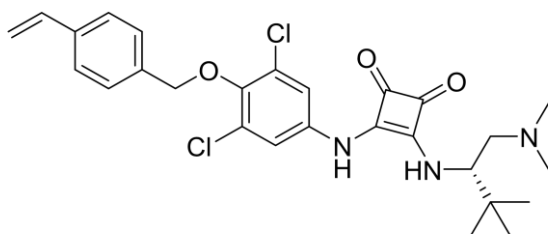
3-((3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (**18b**).



To a solution of 3,4-diethoxy-3-cyclobutene-1,2-dione (0.13 mL, 0.88 mmol, 1 equiv) in MeOH (2.2 mL) amine **11b** (260 mg, 0.88 mmol, 1 equiv) was added at room temperature and the reaction mixture stirred

overnight. The formed yellow precipitate was filtered and dried *in vacuo* to give desired product as a yellow solid: 355 mg (0.85 mmol, 97%). **Mp**: 161-163 °C. **¹H-NMR** (500 MHz, (CD₃)₂SO): δ 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃); 2.74 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃); 4.93 (s, 2H, CH₂O); 5.25 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.83 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.72 (dd, J = 17.7, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.42-7.48 (m, 6H, Har); 10.83 (s, 1H, NH). **¹³C-NMR** (126 MHz, (CD₃)₂SO): δ 15.9 (CH₃); 70.3 (CH₂CH₃); 75.0 (CH₂O); 115.2 (CH=CH₂); 120.1 (CHar); 123.7 (Car); 123.7 (CHar); 129.2 (CHar); 135.9 (Car); 136.0 (Car); 136.7 (CH=CH₂); 137.6 (Car); 169.6 (CN); 179.2 (COEt); 184.4 (CO); 187.8 (CO). **IR** (ATR): 3232, 3163, 3073, 2984, 1796 (CO), 1720, 1596, 1551, 1409, 1286, 1245, 1156, 1078, 939, 800, 751, 609 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₂₁H₁₇Cl₂NO₄ + H: 418.0614; found:418.0613.

(*S*)-3-((3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)amino)-4-((1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (*sq*-**VIIIb**).

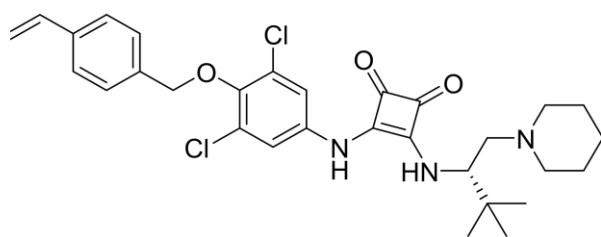


To a solution of squaric ester monoamide **18b** (549 mg, 1.31 mmol, 1 equiv) in MeOH (9 mL) was added (*S*)-*N,N'*,3,3-tetramethylbutane-1,2-diamine² (189 mg, 1.31 mmol, 1 equiv) and then was stirred 72 h at room

temperature. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1) to afford *sq*-**VIIIb**: 440 mg (0.85 mmol, 65%). Yellow oil. [α]_D²³ = -15.5 (c = 1.0, CHCl₃). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 0.99

(s, 9H, C(CH₃)₃); 2.51 (s, 7H, CH₃N y CHHN); 2.64 (m, 1H, CHHN); 3.04 (m, 1H, CHN); 4.23 (br s, 1H, NH); 4.85 (s, 2H, CH₂O); 5.25 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.74 (dd, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.70 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.35-7.43 (m, 6H, Har). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 26.3 (C(CH₃)₃); 34.7 (C(CH₃)₃); 45.4 (CH₃N); 59.2 (CHN); 61.2 (CH₂N); 74.8 (CH₂O); 114.1 (CH=CH₂); 118.8 (CHar); 126.2 (CHar); 128.6 (CHar); 129.9 (Car); 135.8 (Car); 136.5 (Car); 137.6 (CH=CH₂); 162.5 (C=C); 170.5 (C=C); 180.9 (C=O). IR (ATR): 3172 (NH), 2930, 1794 (CO), 1696 (C=C), 1597, 1524, 1425, 991, 798, cm⁻¹. HRMS calcd. for C₂₇H₃₁Cl₂N₃O₃+ H: 516.1821; found: 516.1822. HRMS calcd. for C₂₇H₃₁Cl₂N₃O₃+ Na: 538.1639 ; found: 538.1642.

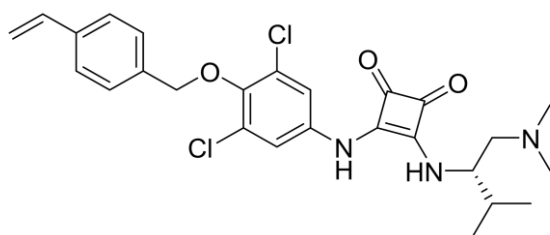
(S)-3-((3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)amino)-4-((3,3-dimethyl-1-piperidin-1-yl)butan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (sq-Xb).



This compound was obtained from squaric ester monoamide **18b** (90 mg, 0.21 mmol) by reaction with (S)-3,3-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-amine⁹ (43 mg, 0.21

mmol) in MeOH (1.5 mL) as described for *sq-VIIIb* and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 83 mg (0.15 mmol, 72%). Yellow oil. $[\alpha]_D^{23} = -13.1$ (c = 1.0, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (m, 9H, CH₃); 1.49 (m, 2H, CH₂); 1.69 (m, 4H, CH₂); 2.80 (m, 4H, CH₂); 2.98 (m, 3H, CH₂ and CHN); 4.31 (br s, 1H, NH); 4.88 (s, 2H, CH₂O); 5.23 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CH=CHH); 5.73 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH=CHH); 6.70 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.32-7.50 (m, 6H, Har). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 22.9 (CH₂); 24.2 (CH₂); 26.2 (CH₃); 34.9 (C(CH₃)₃); 54.8 (CH₂N); 58.2 (CH₂N); 59.6 (CHN); 74.8 (CH₂O); 114.1 (CH=CH₂); 118.7 (CHar); 126.2 (CHar); 128.6 (CHar); 130.0 (Car); 135.8 (Car); 135.9 (Car); 136.5 (CH=CH₂); 137.6 (Car); 146.7 (Car); 163.2 (C=C); 170.2 (C=C); 180.7 (CO); 183.2 (CO). IR (ATR): 3159 (NH), 2962, 1790 (CO), 1675 (C=C), 1610, 1577, 1524, 1425, 1241, 937, 802, 663 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₃₀H₃₃Cl₂N₃O₃+ H: 556.2134; found: 556.2142.

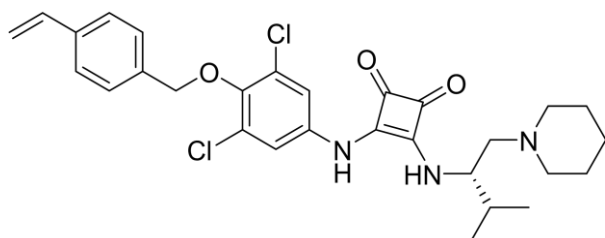
(S)-3-((3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)amino)-4-((1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (sq-XIb).



This compound was obtained from squaric ester monoamide **18b** (3.12 g, 7.45 mmol, 1 equiv) by reaction with (*S*)-*N*¹,*N*¹,3-trimethylbutane-1,2-diamine² (970 mg, 7.45 mmol) in

MeOH (50 mL) as described for *sq*-**VIIIb** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 2.96 g (5.88 mmol, 79%). Yellow oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -51.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, CH_3); 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, CH_3); 1.90 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.22 (m, 1H, CHHN); 2.43 (s, 6H, CH_3N); 2.52 (m, 1H, CHHN); 2.94 (m, 1H, CHN); 4.29 (br s, 1H, NH); 4.84 (s, 2H, CH_2O); 5.23 (dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 5.72 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHH}$); 6.68 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.33-7.43 (m, 6H, Har); 8.42 (br s, 1H, NH). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 17.4 (CH_3); 19.4 (CH_3); 31.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 45.3 (CH_3N); 58.4 (CHN); 61.3 (CH_2N); 74.7 (CH_2O); 114.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 119.2 (CHar); 126.2 (CHar); 128.5 (CHar); 129.8 (Car); 135.6 (Car); 135.9 (Car); 136.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$); 137.6 (Car); 146.8 (Car); 162.4 ($\text{C}=\text{C}$); 170.5 ($\text{C}=\text{C}$); 180.7 ($\text{C}=\text{O}$); 183.2 ($\text{C}=\text{O}$). IR (ATR): 2959 (NH), 2767, 1792 (CO), 1678 (C=C), 1568, 1531, 1437, 1290, 1233, 988, 825, 670, 596 cm^{-1} . HRMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$: 502.1665; found: 502.1659. HRMS calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{Na}$: 524.1483; found: 524.1482.

(S)-3-((3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)amino)-4-((3-methyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (sq-XIIb)

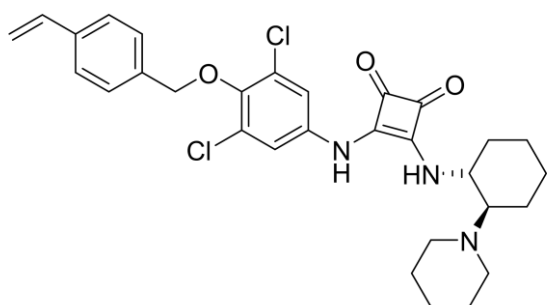


This compound was obtained from squaric ester monoamide **18b** (655 mg, 1.57 mmol, 1 equiv) by reaction with (*S*)-3-methyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-amine⁹ (266

mg, 1.57 mmol) in MeOH (4 mL) as described for *sq*-**4a** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): 707 mg (1.30 mmol, 83%). Yellow oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -25.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3); 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3); 1.58 (m, 2H, CH_2); 1.84 (m, 2H, CH_2); 1.93 (m, 3H, CH_2

and $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$); 2.95 (m, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$); 3.00-3.30 (m, 5H, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}$); 3.85 (m, 1H, $\underline{\text{CHN}}$); 4.36 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$); 4.94 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{O}}$); 5.24 (dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH=CHH}}$); 5.74 (dd, $J = 17.6, 0.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH=CHH}}$); 6.70 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH=CH}_2}$); 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 7.56 (s, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 8.72 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 17.7 ($\underline{\text{CH}_3}$); 19.0 ($\underline{\text{CH}_3}$); 22.1 ($\underline{\text{CH}_2}$); 23.1 ($\underline{\text{CH}_2}$); 32.6 ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$); 54.6 ($\underline{\text{CH}_2\text{N}}$); 55.4 ($\underline{\text{CH}_2\text{N}}$); 59.4 ($\underline{\text{CHN}}$); 74.8 ($\underline{\text{CH}_2\text{O}}$); 114.1 ($\underline{\text{CH=CH}_2}$); 118.3 ($\underline{\text{CHar}}$); 126.2 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.7 ($\underline{\text{CHar}}$); 130.0 ($\underline{\text{Car}}$); 135.8 ($\underline{\text{Car}}$); 136.1 ($\underline{\text{Car}}$); 136.5 ($\underline{\text{CH=CH}_2}$); 137.5 ($\underline{\text{Car}}$); 146.6 ($\underline{\text{Car}}$); 164.2 ($\underline{\text{C=C}}$); 169.6 ($\underline{\text{C=C}}$); 180.5 ($\underline{\text{C=O}}$); 183.0 ($\underline{\text{C=O}}$). **IR** (ATR): 2935 (NH), 1796 (CO), 1690 (C=C), 1600, 1523, 1425, 1339, 1241, 1094, 996, 800, 670, 596 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$: 542.1948; found: 542.1946. **HRMS** calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{Na}$: 564.1796; found: 564.1792.

3-((3,5-Dichloro-4-((4-vinylbenzyl)oxy)phenyl)amino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (*sq*-XIVb).



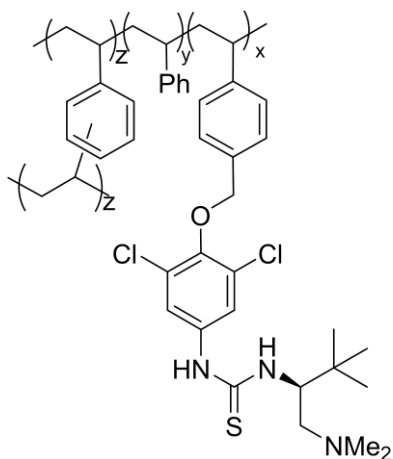
This compound was obtained from squaric ester monoamide **18b** (486 mg, 1.16 mmol, 1 equiv) by reaction with 1-((1R,2R)-2-aminocyclohexyl)piperidine¹ (212 mg, 1.16 mmol) in MeOH (8 mL) as described for *sq*-VIIIb and purified

by flash chromatography (DCM/MeOH: 20/1): to afford *sq*-XIVb: 470 mg (0.85 mmol, 73%). Brownish oil. $[\alpha]_D^{23} = -31.0$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$); 1.35 (m, 3H); 1.55 (m, 3H); 1.78 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2}$); 2.01 (m, 3H); 2.18 (m, 1H); 2.91 (m, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}$); 3.20 (m, 3H, $\underline{\text{CH}_2\text{N}}$ and $\underline{\text{CHN}}$); 4.21 (m, 1H, $\underline{\text{CHN}}$); 4.95 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{O}}$); 5.24 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH=CHH}}$); 5.73 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH=CHH}}$); 6.68 (dd, $J = 17.7, 10.8$, 1H, $\underline{\text{CH=CH}_2}$); 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 7.55 (s, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 9.20 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$); 10.27 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 23.6 ($\underline{\text{CH}_2}$); 23.7 ($\underline{\text{CH}_2}$); 24.1 ($\underline{\text{CH}_2}$); 24.4 ($\underline{\text{CH}_2}$); 24.8 ($\underline{\text{CH}_2}$); 34.7 ($\underline{\text{CH}_2}$); 53.6 ($\underline{\text{CH}_2\text{N}}$); 60.3 ($\underline{\text{CHN}}$); 67.9 ($\underline{\text{CH}}$); 74.8 ($\underline{\text{CH}_2\text{O}}$); 114.0 ($\underline{\text{CH=CH}_2}$); 118.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 126.2 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.6 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.8 ($\underline{\text{Car}}$); 136.1 ($\underline{\text{Car}}$); 136.5 ($\underline{\text{CH=CH}_2}$); 137.5 ($\underline{\text{Car}}$); 146.5 ($\underline{\text{Car}}$); 164.8 ($\underline{\text{C=C}}$); 168.9 ($\underline{\text{C=C}}$); 180.7 ($\underline{\text{C=O}}$); 183.5 ($\underline{\text{C=O}}$). **IR** (ATR): 2931 (NH), 2861, 1788 (CO), 1682 (C=C), 1576, 1531, 1437, 1290, 1253, 1139, 984, 858, 800, 723, 666 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$:

554.1979; found: 554.1985. **HRMS** calcd. for $C_{30}H_{33}Cl_2N_3O_3+ Na$: 576.1797; found: 576.1804.

3. Synthesis of bifunctional polymeric chiral thioureas and squaramides following a copolymerization strategy.

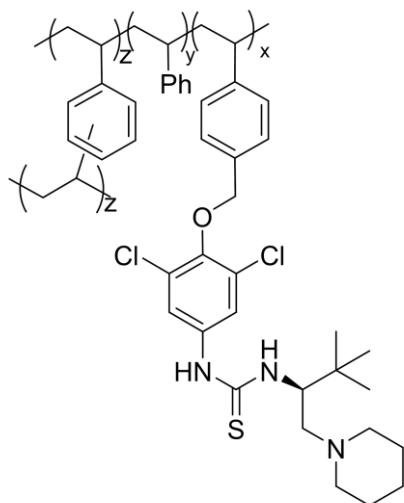
Preparation of polymer XIXb.



A solution of acacia gum (1.25 g) and sodium chloride (0.85 g) in warm deionized water (45 °C, 25 mL) was placed in a 50 mL two necked round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and deoxygenated by purging with N_2 for 2h. To this solution was successively added styrene¹¹ (0.85 mL, 7.7 mmol, 10 equiv), divinylbenzene (23 μ L, 0.15 mmol, 0.2 equiv), monomer **VIIIb** (370 mg, 0.77 mmol, 1 equiv) dissolved in chlorobenzene (2.8 mL) and azobisisobutyronitrile (AIBN) (42 mg, 0.26

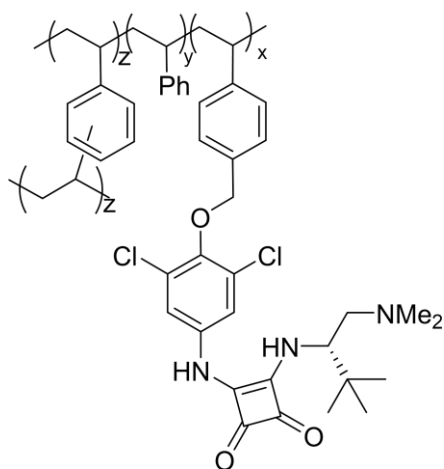
mmol). The resulting mixture was deoxygenated by purging with nitrogen atmosphere for at least 15 min at room temperature. Then, the vessel was heated at 90°C and stirred for 24 hours under N_2 atmosphere. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered and washed with methanol. The polymeric residue was suspended in water (70 mL) and stirred for 1 hour at 40 °C and then filtered. The filtered residue was suspended in methanol (90 mL) and stirred for 1 hour and then filtered. After washing with methanol (3 x 10 mL), the polymer was dried over reduced pressure to afford 1.053 g of polymer **XIXb** as a yellow solid. **IR** (ATR): 3029, 2918, 1598, 1452, 1370 (Ar-N), 1220 (C-F), 1020, 1067, 752, 697 cm^{-1} . **Elemental analysis**: C: 59.72 %; H: 6.57 %; N: 1.35 %; S: 0.91 %, corresponding to a loading level of 0.28 $mmol\ g^{-1}$.

¹¹ The stabilizer (t-butylcatechol) was first removed from styrene and 1,4-divinylbenzene by washing samples with an excess of sodium hydroxide (1 %) and twice with water.

Preparation of polymer **XXb**.

Polymer-supported catalyst **XXb** was prepared by radical copolymerization. For this, compound **Xb** (651 mg, 1.25 mmol, 1 equiv) was placed in a sealed tube and dissolved in a mixture of 1-dodecanol/dry toluene 3:1 (3.5 mL), which work as porogens. To this solution was successively added styrene (1.41 mL, 12.5 mmol, 10 equiv), divinylbenzene (39 μL , 0.25 mmol, 0.2 equiv) and azobisisobutyronitrile (81 mg, 0.5 mmol, 0.4 equiv) as radical initiator. The resulting mixture was deoxygenated by purging with nitrogen atmosphere

for at least 15 minutes at room temperature. Then, the tube was heated with an oil bath at 70 $^{\circ}\text{C}$ and stirred for 24 hours. After reaction time the polymer was cooled to rt, removed from the tube, crushed, suspended in methanol (15 mL) and stirred for 10 minutes at room temperature. Then the resin was filtered and washed with methanol (3 x 15 mL). The solid was recovered and dried under vacuum to give 1.79 g of polymer **XXb** as a yellow solid (92% yield). **IR** (ATR): 2922, 2848, 1598, 1491, 1452, 1370, 1220, 1028, 803, 756, 697 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.52 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 83.04, H: 7.55, N: 2.19, S: 1.67).

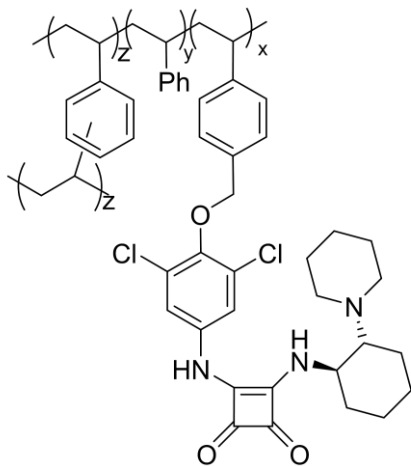
Preparation of polymer *sq*-**XIXb**.

Compound *sq*-**VIIIb** (676 mg, 1.31 mmol) was placed in a sealed tube and dissolved in a mixture of 1-dodecanol/dry toluene 3:1 (2.5 mL). To this solution were successively added styrene (1.5 mL, 13.1 mmol), divinylbenzene (40 μL , 0.26 mmol) and azobisisobutyronitrile (85 mg, 0.52 mmol). The resulting mixture was deoxygenated by purging with nitrogen atmosphere for at least 15 minutes at room temperature. Then, the tube was heated with an oil bath at 70 $^{\circ}\text{C}$ and stirred

for 24 hours followed by the same work-up procedures as for **XXb** to afford 1.58 g of

functionalization, $f = 0.46 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 80.40, H: 7.98, N: 2.15, S: 1.47).

Preparation of polymer *sq-XXIb*.



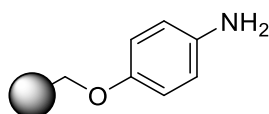
Compound *sq-XIV* (319 mg, 0.58 mmol) was placed in a sealed tube and dissolved in a mixture of 1-dodecanol/dry toluene 3:1 (2.2 mL). To this solution were successively added styrene (0.65 mL, 5.8 mmol), divinylbenzene (18 μL , 0.11 mmol) and azobisisobutyronitrile (17 mg, 0.23 mmol). The resulting mixture was deoxygenated by purging with nitrogen atmosphere for at least 15 minutes at room

temperature. Then, the tube was heated with an oil bath at 70 °C and stirred for 24 hours followed by the same work-up procedures as for **XXIa** to afford 824 mg of polymer *sq-XXIb* as a brown solid (89% yield). IR (ATR): 3028, 2926, 1796, 1600, 1494, 1445, 1025, 756, 698 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.41 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 85.21, H: 7.36, N: 1.73).

4. Synthesis of bifunctional thioureas immobilized on a Merrifield resin.

4.1. Anchorage of differently substituted *p*-aminophenols onto a Merrifield resin.

Preparation of resin 19a: procedures used for attachment of *p*-aminophenol to Merrifield resin.



Method A

Cesium hydroxide monohydrate (32 mg, 1.92 mmol, 2.13 equiv) was added to a reaction tube with a solution of 4-aminophenol (196 mg, 1.80 mmol, 2 equiv) in DMF (17 mL), followed by shaking at 60 °C for 30 min. After that, chloromethyl polystyrene [1.8 mmol/g (500 mg, 0.90 mmol, 1 equiv)] was placed into the reaction tube, and the shaking was continued at 60 °C for 48 h. The resin was collected by filtration and successively washed with DMF (2 × 50 mL) and then alternately with MeOH and CH₂Cl₂ (4 × 50 mL of each solvent) and diethyl ether (50 mL). Vacuum drying afforded **19a** as a brownish solid (452 mg, 80% yield). An effective functionalization, $f = 1.48$ mmol g⁻¹, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 75.37, H: 6.78, N: 2.07).

Method B

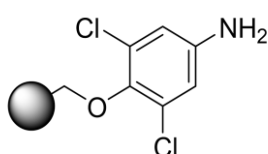
A suspension of chloromethyl polystyrene [1.8 mmol/g (380 mg, 0.685 mmol, 1 equiv)] in DMF (40 mL) was placed in the reaction tube. Then a solution of 4-aminophenol (150 mg, 1.37 mmol, 2 equiv) in DMF (10 mL) was added, followed by Cs₂CO₃ (1.12 g, 3.42 mmol, 2.5 equiv) and tetrabutylammonium iodide (TBAI) (1.27 g, 3.42 mmol, 2.5 equiv). The mixture was stirred for 48 h at 60 °C. The resin was filtered and washed successively with DMF/Water (1/1), DMF, MeOH, CH₂Cl₂, MeOH, CH₂Cl₂ and dried under vacuum to give polymer **19a** as a brownish solid (422 mg, 96% yield). An effective functionalization, $f = 1.44$ mmol g⁻¹, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 84.77, H: 6.88, N: 2.01).

Method C

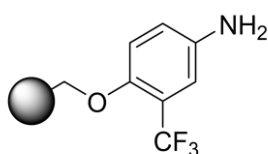
A round-bottom flask was purged with nitrogen and charged with dry DMF (20 mL) and sodium hydride (95 mg, 2.36 mmol, 60% in paraffin, 2.6 equiv). After addition of chloromethyl polystyrene [1.8 mmol/g (500 mg, 0.9 mmol, 1 equiv)], 4-aminophenol (258 mg, 2.36 mmol, 2.6 equiv) was added portion wise (caution: H₂ evolution). After a reaction time of 4 h at 40 °C, the solid was washed with THF (10 mL), Et₂O (10 mL) and MeOH (10 mL). Subsequently the resin was dried in vacuo and a brownish solid was obtained (565 mg, 90% yield). An effective functionalization, $f = 1.7 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 86.32, H: 7.11, N: 2.38).

Method D

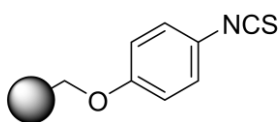
A round-bottom flask was purged with nitrogen and charged with 20 mL of dry DMF and 177 mg (4.43 mmol, 4.9 equiv, 60% in paraffin) of sodium hydride. After addition of 500 mg (0.9 mmol, 1 equiv, 1.8 mmol/g loading) of chloromethyl polystyrene, 4-aminophenol (483 mg, 4.43 mmol, 4.9 equiv) was added portion-wise (caution: H₂ evolution). After a reaction time of 20 h, the resin was collected by filtration and purified by washing with THF (10 mL), Et₂O (10 mL) and MeOH (10 mL). Finally, the resin was dried in vacuo and a brownish solid was obtained (545 mg, 96%). **IR** (ATR): 2920, 1599, 1509, 1493, 1452, 1370, 1227, 1018, 756, 699 cm⁻¹. An effective functionalization, $f = 1.73 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 85.75, H: 7.09, N: 2.42).

Preparation of resin 19b.

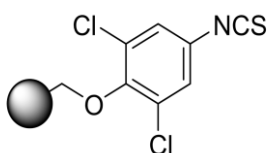
This compound was obtained from chloromethyl polystyrene resin (3.0 g, 5.4 mmol, 1 equiv) by reaction with 4-amino-2,6-dichlorophenol (4.7 g, 26.46 mmol, 4.9 equiv) and NaH (1.06 g, 26.46 mmol, 4.9 equiv, 60% dispersion in mineral oil) in dry DMF as described in procedure D for resin **19a** to give 3.76 g of polymer **19b** (100% yield) as a brownish solid. **IR** (ATR): 2920, 1603, 1476, 1452, 1370, 1223, 961, 932, 818, 801, 756, 699 cm⁻¹. An effective functionalization, $f = 1.68 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 75.77, H: 6.14, N: 2.36).

Preparation of resin 19c.

This compound was obtained from chloromethyl polystyrene resin (4.02 g, 7.24 mmol, 1 equiv) by reaction with 4-amino-2-(trifluoromethyl)phenol (6.3 g, 35.5 mmol, 4.9 equiv) and NaH (1.42 g, 35.5 mmol, 4.9 equiv, 60% dispersion in mineral oil) in dry DMF as described in procedure D for resin **19a** to give 5.04 g of polymer **19c** (97% yield) as a brownish solid. **IR** (ATR): 2920, 1603, 1493, 1448, 1333, 1255, 1129, 1047, 818, 756, 699 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 1.31 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 69.59, H: 5.7, N: 1.8).

4.2. Transformation of supported anilines into supported aryl isothiocyanates.**Preparation of resin 20a.**

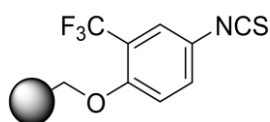
Resin **19a** (545 mg, 0.86 mmol, 1 equiv.) was swollen for 30 min in CH_2Cl_2 (25 mL) and triethylamine (0.48 mL, 3.44 mmol, 4 equiv) and thiophosgene (0.08 mL, 1.03 mmol, 1.2 equiv) were added dropwise to this suspension at rt. After 3 h, the reaction mixture was filtered and the resin was washed with dichloromethane (30 mL), THF (30 mL), CH_2Cl_2 (30 mL), THF (30 mL), CH_2Cl_2 (30 mL), and finally, the dark brown resin was dried under vacuum (612 mg, 83%). **IR** (ATR): 2920, 2081, 1599, 1501, 1452, 1288, 1239, 1063, 1014, 924, 826, 756, 699 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 1.32 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 81.15, H: 6.56, N: 2.15, S: 4.23).

Preparation of resin 20b.

This compound was obtained from resin **19b** (1.2 g, 1.72 mmol, 1 equiv) by reaction with triethylamine (0.96 mL, 6.88 mmol, 4 equiv) and thiophosgene (0.16 mL, 2.06 mmol, 1.2 equiv) as described for resin **20a** to afford 1.32 g of polymer **20b** as a dark brown solid (100% yield). **IR** (ATR): 2920, 2045, 1599, 1493, 1452, 1366, 1284, 1214, 961, 936, 809, 752, 699 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 1.02$

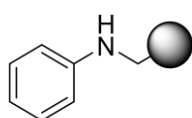
mmol g⁻¹, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 71.62, H: 5.64, N: 2.07, S: 3.27).

Preparation of resin 20c.



This compound was obtained from resin **19c** (1.2 g, 1.73 mmol, 1 equiv) by reaction with triethylamine (0.96 mL, 6.88 mmol, 4 equiv) and thiophosgene (0.16 mL, 2.06 mmol, 1.2 equiv) as described for resin **20a** to afford 1.51 g of polymer **20c** as a dark brown solid (100% yield). **IR** (ATR): 2924, 2086, 1599, 1493, 1448, 1321, 1276, 1255, 1137, 1055, 908, 822, 756 cm⁻¹. An effective functionalization, $f = 1.01$ mmol g⁻¹, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 74.17, H: 6.12, N: 2.20, S: 3.24).

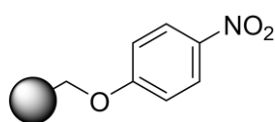
4.3. Preparation of resin 21.



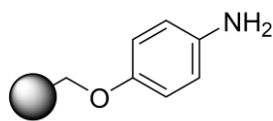
Obtained according to *Method A* described in the synthesis of **19a**, using chloromethyl polystyrene [1.8 mmol/g loading, (50 mg, 0.09 mmol, 1 equiv)], aniline (17 μL, 0.18 mmol, 2 equiv), and CsOH.H₂O (32 mg, 0.19 mmol, 2.13 equiv) in DMF (5 mL). The resin was collected by filtration, washed and dried under vacuum to give 54 mg of polymer **III** (98% yield). **IR**: 2915, 1601, 1492, 1448, 1370, 1173, 1071, 1028, 906, 815, 756, 698 cm⁻¹. An effective functionalization, $f = 0.96$ mmol g⁻¹, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 86.39, H: 7.38, N: 1.34).

4.4. An alternative procedure to achieve 19a.

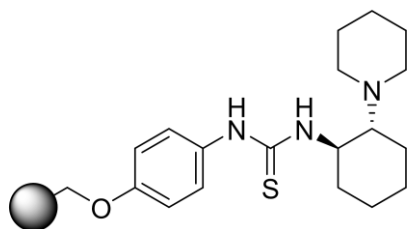
Preparation of resin 22a.



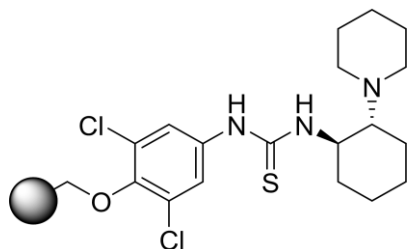
Obtained according to *Method B* described in the synthesis of **19a**, using 4-nitrophenol (250 mg, 1.8 mmol, 2 equiv), CsCO₃ (733 mg, 2.25 mmol, 2.5 equiv), TBAI (831 mg, 2.25 mmol, 2.5 equiv) and chloromethyl polystyrene (500 mg, 0.9 mmol, 1 equiv., 1.8 mmol/g loading) in DMF (50 mL) and stirring at 60 °C for 48 hours. The resin was collected by filtration, washed and dried under vacuum to give 657 mg of polymer **22a** (90% yield). **IR** (ATR): 2920, 1595, 1513, 1497, 1341, 1263, 1174, 1112, 998, 838, 748, 699 cm⁻¹. An effective functionalization, $f = 1.55$ mmol g⁻¹, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 78.48, H: 6.40, N: 2.17).

Preparation of resin 19a (from resin 22a).

Resin **22a** (328 mg, 0.5 mmol) was treated with a 2M solution of $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in DMF (1.3 mL) for 16 h at rt. The reaction mixture was filtered and the resin was washed with DMF (5 x 10mL), DCM (5x 10mL), and MeOH (5x 10mL) to furnish resin **1a** with a loading of 1.55 mmol g^{-1} calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 77.66, H: 6.87, N: 2.17).

4.5. Formation of thioureas.**Thiourea XXIIa.**

Resin **20a** (540 mg, 0.8 mmol, 1equiv) was swollen for 30 min in CH_2Cl_2 (10 mL) and 1-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)piperidine¹ (291 mg, 1.6 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added dropwise to this suspension at rt. After shaking for 16 h, the reaction mixture was filtered and the resin was washed with CH_2Cl_2 (30 mL), THF (30 mL), CH_2Cl_2 (30mL), THF (30 mL), CH_2Cl_2 (30 mL), and finally, the dark brown resin was dried under vacuum (771 mg, 81% yield). **IR** (ATR): 2924, 1599, 1505, 1493, 1452, 1223, 1169, 1104, 1010, 830, 752, 699 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.98 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 79.29, H:7.45, N:4.35, S:3.12).

Thiourea XXIIb.

This compound was obtained from resin **20b** (200 mg, 0.14 mmol, 1equiv) by reaction with 1-((1*R*,2*R*)-2-aminocyclohexyl)piperidine⁹ (51 mg, 0.28 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) as described for thiourea **XXIIa** to give 220 mg of polymer **XXIIb** (88% yield). **IR** (ATR): 2920, 1599, 1497, 1452, 1374, 1214, 1108, 1071, 961, 858, 805, 756, 699 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.86 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 82.33, H: 7.36, N: 2.21, S: 1.50).

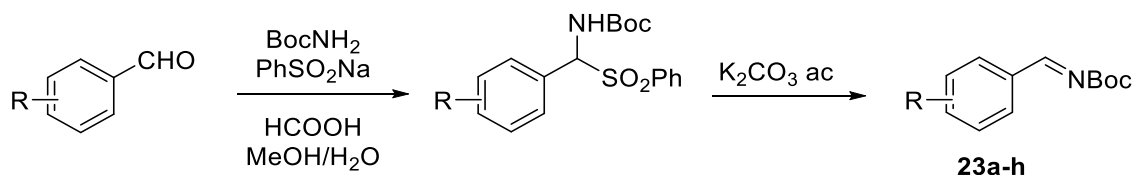
5. Solvent uptake tests for polymers *sq*-XIXb, XXIa-b, *sq*-XXIb and XXIIa-b.

Uptake data for each solvent were determined gravimetrically and expressed as grams of solvent per grams of dry polymer.¹² Polymer (60 mg) was weighted into a tared 5 mL Wheaton vial and solvent (0.3 mL) was added. The vial were then closed and shaken for 3h. After centrifugation (30 min at 4000 rpm) a syringe was used to remove excess solvent and the vial with the swollen polymer was immediately weighed to obtain the weight of solvent absorbed.

¹² R. P. Washington, O. Steinbock. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7933

6. Stereoselective aza-Henry reaction.

6.1. General procedure for the preparation of *N*-Boc-imines.



Preparation of α -sulfonyl amines: A mixture of a differently substituted benzaldehyde (20.0 mmol, 2 equiv), *tert*-butyl carbamate (10.0 mmol, 1 equiv), benzenesulfinic acid sodium salt (25.0 mmol, 2.5 equiv) and formic acid (20.0 mmol, 2 equiv) in methanol (10 mL) and water (20 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The resulting precipitate was filtered and washed well with diethyl ether. After drying under vacuum, the product was obtained as a colorless solid.

*Preparation of *N*-Boc imines **23a-h**:* To a solution of the α -amido sulfone (1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (16 mL) was added aqueous 1.4 M K_2CO_3 solution (16 mL). The resulting mixture was stirred at rt vigorously for 5 hours. The aqueous layer was separated and extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 20 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4), filtered and concentrated to give the corresponding imine as a colorless oil or colorless solid.

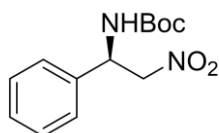
6.2. General procedure to enantioselective aza-Henry reaction by using unsupported catalysts.

To a mixture of *N*-Boc-imine **23a-h** (0.3 mmol) and the catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv) was added the nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol, 6 equiv), and the reaction mixture was stirred at room temperature in a Wheaton vial until the starting material was consumed (progress of reaction monitored by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The enantiomeric ratio was determined by chiral phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

6.3. General procedure to enantio- and diastereoselective aza-Henry reaction by using supported catalysts.

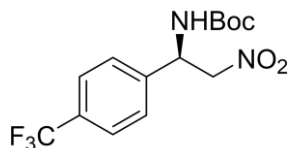
To a mixture of *N*-Boc-imine **23a-h** (0.3 mmol) and the catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv) was added the nitroalkane (1.8 mmol, 6 equiv), and the reaction mixture was stirred at room temperature in a Wheaton vial until the starting material was consumed (progress of reaction monitored by TLC). The catalyst was filtered off and rinsed with methanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The enantiomeric and diastereomeric ratios were determined by chiral phase HPLC analysis (hexane/2-propanol).

tert-Butyl (*R*)-(1-phenyl) 2-nitroethylcarbamate (**24a**).¹³



Obtained according to general procedure, using Boc-imine **23a** (62 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol) and thiourea **XIVb** (8 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1) to yield compound **24a** (74 mg, 0.26 mmol, 87%). Colorless solid. $[\alpha]_D^{23} = -30.5$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , er 98:2). [Lit.¹⁴ $[\alpha]_D^{25} = +20.5$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , 92% ee) for *S* enantiomer]. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H, CH_3), 4.71 (m, 1H, CHHN), 4.85 (m, 1H, CHHN), 5.29 (m, 1H, CHN), 5.35 (br s, 1H, NH), 7.31-7.39 (m, 5H, Har). HPLC (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min): $t_R = 30.3$ min (minor, *S*), 32.5 min (major, *R*). (er 98:2).

tert-Butyl (*R*)-1-(4-trifluoromethylphenyl)-2-nitroethylcarbamate (**24b**).¹⁵



Obtained according to general procedure, using Boc-imine **23b** (82 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol) and thiourea **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1) to yield compound **24b** (90 mg, 0.27 mmol, 90 %). Colorless solid. $[\alpha]_D^{23} = -9.8$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , er 93:7). [Lit.¹³ $[\alpha]_D^{25} = +12.3$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , 89% ee) for *S* enantiomer]. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H, CH_3), 4.74 (d, $J =$

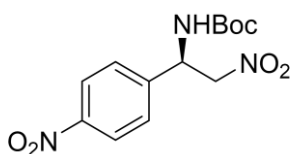
¹³ H. M. Lovick, F. E. Michael *Tetrahedron*, **2009**, 50, 1016.

¹⁴ B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418.

¹⁵ H.-Y. Wang, Z. Chai and G. Zhao, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 5104.

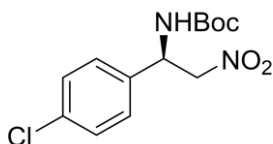
11.8 Hz, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 4.86 (m, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 5.43 (m, 1H, $\underline{\text{CHN}}$), 5.43 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\underline{\text{Har}}$), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\underline{\text{Har}}$). **HPLC** (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 12.4$ min (minor, *S*), 19.8 min (major, *R*). (er 93:7).

***tert*-Butyl (*R*)-1-(4-nitrophenyl)-2-nitroethylcarbamate (**24c**).**¹³



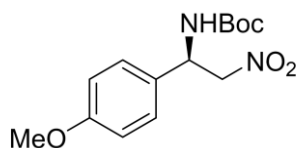
Obtained according to general procedure, using Boc-imine **23c** (75 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol) and thiourea **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1) to yield compound **24c** (76 mg, 0.24 mmol, 81%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -16.0$ ($c = 1.0$, acetone, er 97:3). [Lit.¹³ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14.5$ ($c = 1.0$, acetone, 82% ee) for *R* enantiomer]. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H), 4.79 (m, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 4.89 (m, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 5.50 (m, 1H, $\underline{\text{CHN}}$), 5.70 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\underline{\text{Har}}$), 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\underline{\text{Har}}$). **HPLC** (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 29.5$ min (minor, *S*), 64.0 min (major, *R*). (er 97:3).

***tert*-Butyl (*R*)-1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethylcarbamate (**24d**).**¹⁶

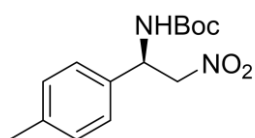


Obtained according to general procedure, using Boc-imine **23d** (72 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol) and thiourea **XXIa** (60 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1) to yield compound **24d** (82 mg, 0.27 mmol, 91%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -27.1$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , er 96:4). [Lit.¹⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.0$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , 80% ee) for *R* enantiomer]. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 9H, $\underline{\text{CH}_3}$), 4.66 (dd, $J = 5.0, 12.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 4.79 (m, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 5.30 (m, 1H, $\underline{\text{CHN}}$), 5.38 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\underline{\text{Har}}$), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\underline{\text{Har}}$). **HPLC** (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 31.9$ min (minor, *S*), 42.9 min (major, *R*). (er 96:4).

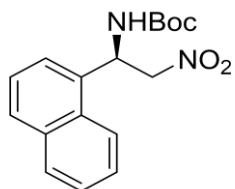
¹⁶ C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. López. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (50), 17622

tert-Butyl (R)-1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethylcarbamate (24e).¹⁵

Obtained according to general procedure, using Boc-imine **23e** (70 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol) and thiourea **XXIa** (60 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1) to yield compound **24e** (74 mg, 0.25 mmol, 83 %). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -7.3$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , er 87:13). [Lit.¹⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.3$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , 91% ee) for *R* enantiomer]. ¹H-NMR (500 MHz, CHCl_3): δ 1.45 (s, 9H, CH_3), 3.81 (s, 3H, CH_3), 4.68 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H, CHHN), 4.85 (m, 1H, CHHN), 5.19 (m, 1H, CHN), 5.32 (br s, 1H, NH), 6.90 (m, 2H, Har), 7.23 (m, 2H, Har). HPLC (Chiralpak OJ-H, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, $\lambda = 220\text{nm}$, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 46.4$ min (minor, *S*), 51.6 min (major, *R*). (er 87:13).

tert-Butyl (R)-1-(*p*-tolyl)-2-nitroethylcarbamate (24f).¹⁷

Obtained according to general procedure, using Boc-imine **23f** (62 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol) and thiourea **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1) to yield compound **24f** (76 mg, 0.28mmol, 91 %). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -5.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 95:5). [Lit.¹⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 90% ee) for *S* enantiomer]. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (s, 9H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.70 (m, 1H, CHHN), 4.84 (m, 1H, CHHN), 5.23 (m, 1H, CHN), 5.34 (br s, 1H, NH), 7.19 (s, 4H, Har). HPLC (Chiralcel OJ, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, $\lambda = 220\text{nm}$, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 17.1$ min (minor, *S*), 21.8 min (major, *R*). (er 95:5).

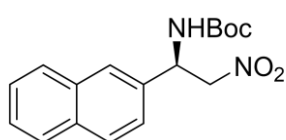
tert-Butyl (R)-1-(naphthalen-1-yl)-2-nitroethylcarbamate (24g).¹⁵

Obtained according to general procedure, using Boc-imine **23g** (77 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol) and thiourea **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1) to yield compound **24g** (82 mg, 0.26 mmol, 86%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -5.1$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , er 93:7). [Lit.¹⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9.3$ ($c = 0.5$,

¹⁷ K. Takada, K. Nagasawa. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 345.

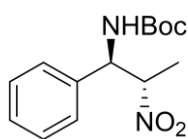
CHCl₃, 94% ee) for *R* enantiomer]. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H, CH₃), 4.81 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1H, CHHN), 4.95 (m, 1H, CHHN), 5.42 (m, 1H, CHN), 5.56 (br s, 1H, NH), 7.41 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, Har), 7.50-7.53 (m, 2H, Har), 7.78 (s, 1H, Har), 7.83-7.85 (m, 2H, Har), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Har). **HPLC** (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, λ = 214nm, 1.0 mL/min): t_R = 23.2 min (minor, *S*), 39.3 min (major, *R*). (er 93:7).

***tert*-Butyl (*R*)-1-(naphthalene-2-yl)-2-nitroethylcarbamate (24h).**¹⁸



Obtained according to general procedure, using Boc-imine **23h** (77 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol) and thiourea **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1) to yield compound **24h** (73 mg, 0.23 mmol, 77%). Colorless solid. [α]_D²³ = +29.0 (c = 1.0, CHCl₃, er 91:9). [Lit.¹⁷ [α]_D²⁵ = +38.0 (c = 0.5, CHCl₃, 94% ee) for *S* enantiomer]. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H, CH₃), 4.91 (m, 2H, CHHN), 5.31 (m, 1H, CHN), 6.28 (br s, 1H, NH), 7.47 (m, 2H, Har), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Har), 7.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Har), 7.86 (dd, J = 5.7, 3.5 Hz, 1H, Har), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Har), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Har). **HPLC** (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, λ = 254nm, 1.0 mL/min): t_R = 43.7 min (minor, *S*), 54.4 min (major, *R*). (er 91:9).

***tert*-Butyl [(1*R*, 2*S*)-2-nitro-1-phenylpropyl]carbamate (25a).**¹⁶

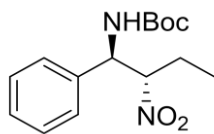


Obtained according to general procedure, using Boc-imine **23a** (62 mg, 0.3 mmol), nitroethane (0.13 mL, 1.8 mmol) and thiourea **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 15:1) to yield compound **25a** as a mixture of *anti/syn* (85:15) diastereomers (78 mg, 0.27 mmol, 93 %). Colorless solid. [α]_D²³ = -13.9 (c = 1.0, CHCl₃, er 86:14). [Lit.¹⁶ [α]_D²⁵ = +29.2 (c = 1.1, CHCl₃, 99% ee) for (1*S*, 2*R*) stereoisomer]. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (d, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.44 (s, 9H, CH₃), 1.82-2.11 (m, 2H), 5.16 (br s, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H, Har), 7.29-7.40 (m, 3H, Har). **HPLC** (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol

¹⁸ L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, Alfredo Ricci, V. Sgarzani Tetrahedron 2006, 62,375

= 96:4, $\lambda = 220$ nm, 0.8 mL/min): *major (anti)*: t_R (minor) = 37.3 min, t_R (major) = 40.2 min, (er 99:1); *minor (syn)*: t_R (major) = 44.7 min, t_R (minor) = 57.9 min, (er 93:7).

***tert*-Butyl [(1*R*, 2*S*)-2-nitro-1-phenylbutyl]carbamate (**26a**).¹⁶**



Obtained according to general procedure, using Boc-imine **23a** (62 mg, 0.3 mmol), 1-nitropropane (0.16 mL, 1.8 mmol) and thiourea **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate:

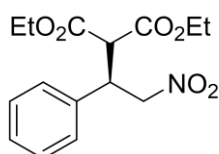
15:1) to yield compound **26a** as a mixture of *anti/syn* (95:5) diastereomers (87 mg, 0.29 mmol, 98 %). Colorless solid. $[\alpha]_D^{23} = -18.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 93:7). [Lit.¹⁶ $[\alpha]_D^{25} = +24.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 99% ee) for (1*S*, 2*R*) stereoisomer]. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.42 (s, 9H, CH_3), 1.85-1.90 (m, 1H, CHH), 2.04 (m, 1H, CHH), 4.73 (br s, 1H, NH), 5.13 (m, 2H, CHHN), 7.22 (m, 2H, Har), 7.34 (m, 3H, Har). HPLC (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 0.5 mL/min): *major (anti)*: t_R (minor) = 19.6 min, t_R (major) = 22.0 min, (er 97:3); *minor (syn)*: t_R (minor) = 16.7 min, t_R (major) = 25.1 min, (er 93:7).

7. Stereoselective nitro-Michael reaction.

7.1. General procedure for the nitro-Michael reaction using homogeneous and heterogeneous catalysts.

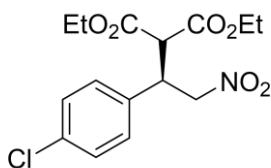
To a mixture of nitrostyrene (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv), 1,3-dicarbonyl compound (0.6 mmol, 2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at rt in wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). In case of using homogeneous catalysts, the reaction mixture was directly purified by column chromatography to afford the Michael product. In case of using heterogeneous catalysts, they were filtered off and washed with MeOH (3 x 1 mL). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by column chromatography to afford the Michael product. The *anti*- and *syn*-isomers of the Michael products were not separated by column chromatography. The diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR spectroscopy of the purified product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

(*R*)-Diethyl 2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate (**29a**).¹⁹

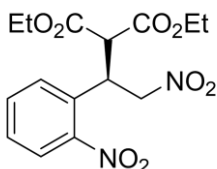


Obtained according to general procedure, using nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol, 1 equiv), diethyl malonate (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XIVb** (8 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: DCM/MeOH 20:1) to yield compound **29a** (85 mg, 0.28 mmol, 93%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -6.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 98:2). [Lit.¹⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -6.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 93% ee) for *R* enantiomer]. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.82 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, CHCO_2Et), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2O), 4.23 (m, 3H, CH_2O and CH), 4.86 (dd, $J = 13.1, 9.2$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.92 (dd, $J = 13.1, 4.8$ Hz, 1H, CHHNO_2), 7.23-7.33 (m, 5H, Har). HPLC (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 80:20, 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm); $t_{\text{R}} = 10.4$ min (major, *R*), 27.3 min (minor, *S*). (er 98:2).

¹⁹ Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.

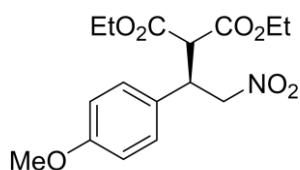
(R)-Diethyl 2-(1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethyl)malonate (29b).¹⁸

Obtained according to general procedure, using *trans*-4-Chloro- β -nitrostyrene (55 mg, 0.3 mmol), diethyl malonate (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound **29b** (103 mg, 0.28 mmol, 92%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -6.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 97:3). [Lit.¹⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 99% ee) for *R* enantiomer]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, CHCO_2Et), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2O), 4.20 (m, 3H, CH_2O and CH), 4.81 (dd, $J = 13.2, 9.3$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.89 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H, CHHNO_2), 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Har), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Har). **HPLC** (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 70:30, 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm); $t_{\text{R}} = 10.9$ min (major, *R*), 34.3 min (minor, *S*). (er 97:3).

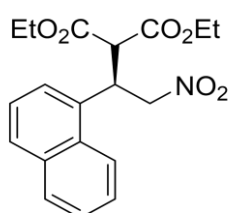
(R)-Diethyl 2-(1-(2-nitro)-2-nitroethyl)malonate (29c).²⁰

Obtained according to general procedure, using 1-nitro-3-(2-nitrovinyl)-benzene (58 mg, 0.3 mmol), diethyl malonate (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound **29c** (96 mg, 0.27 mmol, 90%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 95:5). [Lit.¹⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1.6$ ($c = 0.8$, CHCl_3 , 87% ee) for *S* enantiomer]. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.18-4.29 (m, 3H, CH_2 and CH), 4.75 (td, $J = 8.1, 4.3$ Hz, 1H, CH), 5.05 (dd, $J = 13.9, 4.3$ Hz, 1H, CHHNO_2), 5.17 (dd, $J = 13.7, 7.9$ Hz, 1H, CHHNO_2), 7.42-7.46 (m, 1H, Har), 7.50 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, Har), 7.59 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, Har), 7.94 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H, Har). **HPLC** (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm); $t_{\text{R}} = 33.0$ min (major, *R*), 36.4 min (minor, *S*). (er 95:5).

²⁰ R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

(R)-Diethyl 2-(1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl)malonate (29d).¹⁸

Obtained according to general procedure, using *trans*-4-methoxy- β -nitrostyrene (54 mg, 0.3 mmol), diethyl malonate (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20/1) to yield compound **29d** (98 mg, 0.29 mmol, 96%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -6.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 98:2). [Lit.¹⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 91% ee) for *R* enantiomer]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3O), 3.79 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, CHCO_2Et), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2O), 4.22 (m, 3H, CH_2O and CH), 4.82 (dd, $J = 12.9, 9.3$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.89 (dd, $J = 12.9, 4.8$ Hz, 1H, CHHNO_2), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Har), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Har). **HPLC** (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 70:30, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm); $t_{\text{R}} = 11.7$ min (major, *R*), 43.3 min (minor, *S*). (er 98:2).

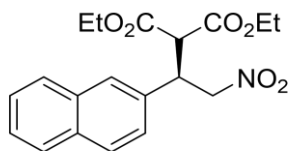
(R)-Diethyl 2-(1-(naphthalen-1-yl)-2-nitroethyl)malonate (29e).¹⁸

Obtained according to general procedure, using (*E*)-1-(2-nitrovinyl)naphthalene²¹ (48 mg, 0.3 mmol), diethyl malonate (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound **29e** (86 mg, 0.24 mmol, 80%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -1.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 94:6). [Lit.¹⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.6$ ($c = 1.1$, CHCl_3 , 92% ee) for *R* enantiomer]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 3.88-4.01 (m, 2H, CH_2), 4.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH), 4.12-4.28 (m, 2H, CH_2), 5.06 (dd, $J = 13.3, 4.7$ Hz, 1H, CH_2), 5.18-5.18 (m, 1H, CH_2), 5.18-5.29 (m, 1H, CH), 7.34-7.47 (m, 2H, Har), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Har), 7.56-7.65 (m, 1H, Har), 7.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, Har), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Har), 8.19 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Har) ppm. **HPLC** (Chiralpak OD, *n*-hexane/isopropanol =

²¹ H.-Y. Chen, M. Gou, J.-B. Wang. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 3524.

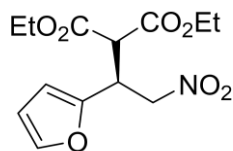
70:30, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm); $t_R = 19.7$ min (minor, *S*), 22.9 min (major, *R*). (er 94:6).

(*R*)-Diethyl 2-(1-(naphthalen-2-yl)-2-nitroethyl)malonate (29f).²²



Obtained according to general procedure, using (*E*)-2-(2-nitrovinyl)naphthalene²³ (48 mg, 0.3 mmol), diethyl malonate (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound **29f** (101 mg, 0.28 mmol, 94%). Colorless solid. $[\alpha]_D^{23} = -6.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 94:6). [Lit.²¹ $[\alpha]_D^{20} = -7.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 91% ee) for *R* enantiomer]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.89-3.99 (m, 3H, CH_2 and CH), 4.16-4.26 (m, 2H, CH_2), 4.4 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH), 4.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2), 7.32-7.35 (m, 1H, Har), 7.43-7.47 (m, 2H, Har), 7.69 (s, 1H, Har), 7.75-7.81 (m, 3H, Har) ppm. **HPLC** (Chiralcel OD, *n*-hexane/isopropanol = 70:30, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm); $t_R = 11.0$ min (major, *R*), 25.3 min (minor, *S*) (er 94:6).

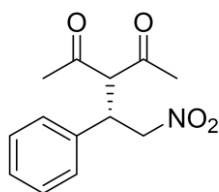
(*S*)-Diethyl 2-(1-(fur-2-yl)-2-nitroethyl)malonate (29g).¹⁹



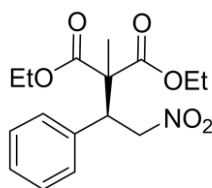
Obtained according to general procedure, using 2-(2-nitrovinyl)furan (42 mg, 0.3 mmol), diethyl malonate (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound **29g** (79 mg, 0.26 mmol, 88%). Colorless solid. $[\alpha]_D^{23} = -1.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 98:2). [Lit.¹⁹ $[\alpha]_D^{20} = -3.1$ ($c = 1.3$, CHCl_3 , 95% ee) for *R* enantiomer]. ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.38 (td, $J = 7.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.91 (m, 2H), 6.22 (dd, $J = 2.8, 0.7$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.35 (m, 1H). **HPLC** (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 0.8 mL/min, $\lambda = 210$ nm); $t_R = 14.1$ min (major, *S*), 17.2 min (minor, *R*). (er 98:2).

²² M. Lee, L. Zhang, Y. Park, H.-G. Park, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1452.

²³ P. Huang, Y. Li, X. Fu, R. Zhang, K. Jin, W. Wang, C. Duan, *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 4705.

(S)-3-(2-Nitro-1-phenylethyl)pentane-2,4-dione (30a).²⁴

Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol), pentane-2,4-dione (0.06 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **sq-VIIIb** (8 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 **30a** (75 mg, 0.29 mmol, 99%). Colorless solid. Recrystallized product (from hexane-ethyl acetate): $[\alpha]_D^{23} = +211.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 98:2). [Lit.²⁵ $[\alpha]_D^{23} = +196.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 94:6) for *S* enantiomer]. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.92 (s, 3H, CH_3); 2.27 (s, 3H, CH_3); 4.22 (m, 1H, CHPh); 4.35 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{COMe})_2$); 4.62 (m, 2H, CH_2NO_2); 7.15-7.17 (m, 2H, Har); 7.22-7.35 (m, 3H, Har). **HPLC** (Lux Amylose-1, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min): $t_R = 13.4$ min (major, *S*), 18.2 min (minor, *R*). (er 98:2).

Diethyl (S)-2-methyl-2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate (31a).²⁶

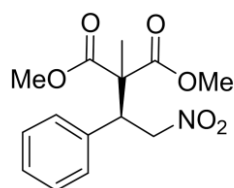
Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol), diethyl methylmalonate (0.1 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield compound **31a** (90 mg, 0.28 mmol, 95%). Colorless solid. $[\alpha]_D^{23} = +34.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 97:3). [Lit.²⁷ $[\alpha]_D^{23} = +29.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 93% ee) for *S* enantiomer]. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2); 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.34 (s, 3H, CH_3), 4.18 (m, 3H, CH_2 and CH), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 5.05 (m, 2H, CH_2NO_2), 7.17-7.21 (m, 2H, Har), 7.28-7.34 (m, 3H, Har). **HPLC** (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 98:2, 0.5 mL/min, $\lambda = 220$ nm); $t_R = 19.3$ min (major, *S*), 21.5 min (minor, *R*). (er 97:3).

²⁴ K. S. Rao, R. Trivedi, M. L. Kantam. *Synlett* **2015**, 26, 221.

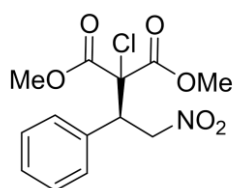
²⁵ D.A. Evans, S. Mito, D. Seidel. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11583.

²⁶ J.M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 6728.

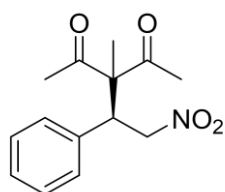
²⁷ P. J. Nichols, J. A. DeMattei, B. R. Barnett, N. A. LeFur, T.-H. Chuang, A. D. Piscopio, K. Koch. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1495.

Dimethyl (*S*)-2-methyl-2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate (32a).²⁵

Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol), dimethyl methylmalonate (0.08 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XXIb** (33 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 **32a** (86 mg, 0.29 mmol, 98%). Colorless solid. $[\alpha]_D^{23} = -34.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 98:2). [Lit.¹⁸ $[\alpha]_D^{32} = +32.3$ ($c = 1.06$, CHCl_3 , 93% ee) for *R* enantiomer]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 3H, CH_3O), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 4.19 (dd, $J = 9.9, 4.4$ Hz, 1H, CH), 5.05 (m, 2H, CHHNO_2), 7.15-7.18 (m, 2H, Har), 7.27-7.32 (m, 3H, Har). HPLC (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, 0.8 mL/min, $\lambda = 220$ nm); $t_R = 14.4$ min (minor, *R*), 16.1 min (major, *S*). (98:2).

Dimethyl (*R*)-2-chloro-2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate (33a).¹⁸

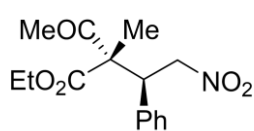
Obtained according to general procedure, using nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol), dimethyl 2-chloromalonate (0.08 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound **33a** (83 mg, 0.27 mmol, 87%). Colorless solid. $[\alpha]_D^{23} = -4.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 87:13). [Lit.¹⁸ $[\alpha]_D^{20} = -6.1$ ($c = 0.8$, CHCl_3 , 99% ee) for *R* enantiomer]. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.60 (s, 3H, CH_3); 3.85 (s, 3H, CH_3); 4.64 (dd, $J = 10.4, 3.4$ Hz, 1H, CHPh); 5.00 (dd, $J = 13.6, 10.4$ Hz, 1H, CHHNO_2); 5.22 (dd, $J = 13.6, 3.4$ Hz, 1H, CHHNO_2); 7.30-7.38 (m, 5H, Har). HPLC (Chiralcel OD, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min): $t_R = 11.2$ min (minor, *S*), 20.1 min (major, *R*). (er 87:13).

3-Methyl-3-((*S*)-2-nitro-1-phenylethyl)pentane-2,4-dione (34a).²⁵

Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol), 3-methyl-2,4-pentanedione (0.07 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column

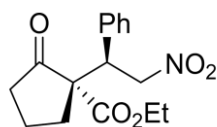
chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 8:1) to yield compound **34a** (68 mg, 0.26 mmol, 87%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -30.5$ ($c = 0.7$, CHCl_3 , er 93:7). [Lit.²⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +29.0$ ($c = 0.6$, CHCl_3 , er 93:7) for *R* enantiomer]. Colorless solid. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (s, 3H, CH_3), 2.00 (s, 3H, CH_3CO), 2.06 (s, 3H, CH_3CO), 4.19 (dd, $J = 11.0, 3.6$ Hz, 1H, CH), 4.75 (dd, $J = 13.4, 3.6$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.85 (dd, $J = 13.4, 11.0$ Hz, 1H, CHHNO_2), 7.14-7.16 (m, 2H, Har), 7.24-7.30 (m, 3H, Har). **HPLC** (Lux Amylose-1, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 16.8$ min (major, *S*), 18.4 min (minor, *R*). (er 93:7).

Ethyl (2*S*,3*S*)-2-acetyl-2-methyl-4-nitro-3-phenylbutanoate (**35a**).¹⁸



Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol), ethyl 2-methylacetoacetate (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst **XXIb** (33 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 **31a** (73 mg, 0.25 mmol, 84%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -33.5$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , er 92:8). [Lit.¹⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -41.0$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , 91% ee)]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.44 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3CO), 3.98–4.17 (m, 2H, CH_2CH_3), 4.23 (m, 1H, CHPh), 4.94–4.97 (m, 2H, CHHNO_2), 7.20–7.24 (m, 2H, Har), 7.26–7.31 (m, 3H, Har). **HPLC** (Chiralcel OD, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 0.8 mL/min, $\lambda = 220$ nm): t_{R} (major diastereoisomer) = 13.0 min (minor, 2*R*,3*R*), 19.5 min (major, 2*S*,3*S*). (er 92:8).

(*S*)-Ethyl 1-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxocyclopentanecarboxylate (**37a**).²⁸



Obtained according to general procedure, using nitrostyrene (46 mg, 0.3 mmol), ethyl 2-oxocyclopentane-1-carboxylate (0.1 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIIb** (8 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1 to hexane/ethyl acetate 8:1) to yield **37a** (83 mg, 0.28 mmol, 91 %). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +38.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , er 100:0). [Lit.²⁷ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 92% ee)]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, $J = 7.2$

²⁸ R.Manzano, J.M. Andrés, M. D. Muruzábal, and R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3364

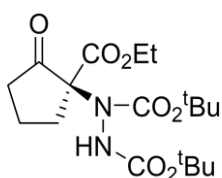
Hz, 3H, CH_3); 1.81-2.06 (m, 4H, CH_2); 2.36 (m, 2H, CH_2CO); 4.07 (dd, $J = 10.9, 3.8$ Hz, 1H, CHPh); 4.21 (m, 2H, CH_3CH_2); 5.01 (dd, $J = 13.6, 11.0$ Hz, 1H, CHHNO_2); 5.17 (dd, $J = 13.6, 3.8$ Hz, 1H, CHHNO_2); 7.25-7.32 (m, 5H, Har). **HPLC** (Chiralcel OD, *n*-hexane/isopropanol = 80:20, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min.): t_R (major diastereoisomer) = 8.5 min (major, *2S,2R*), 11.1 min (minor, *2R,2S*). (er > 99:1).

8. Enantioselective α -amination reaction of 1,3-dicarbonyl compounds.

8.1. General procedure for the α -amination reaction using homogeneous and immobilized catalysts.

To a solution of di-*tert*-butyl-azodicarboxylate (69 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) and 1,3-dicarbonyl compound (0.6 mmol, 2 equiv). in toluene (0.5 mL) were added the supported catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv) The mixture was stirred at room temperature until TLC analysis showed that the limiting reagent was completely consumed. In case of using homogeneous catalysts the mixture was purified via flash chromatography (silicagel; hexanes/ethyl acetate mixtures) to afford the corresponding product. When supported catalysts were employed, they were separated from the reaction mixture by filtration and washed with MeOH (2 x 1 mL). The combined organic phase was concentrated under vacuum, and the residue was purified by flash chromatography. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

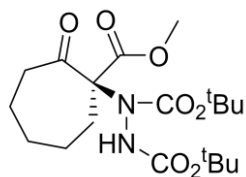
(*S*)-Di-*tert*-butyl-1-(1-(ethoxycarbonyl)-2oxocyclopentyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (**38a**).²⁹



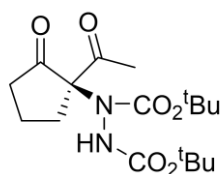
Obtained according to general procedure, using di-*tert*-butyl-azodicarboxylate (69 mg, 0.3 mmol) ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and squaramide **sq-XIVb** (8 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1 to 4:1) to yield compound **38a** (107 mg, 0.27 mmol, 92%) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +3.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3). [Lit.³⁰ $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -3.5$ ($c = 1.1$, CHCl_3 , 97% ee) for *R* enantiomer]. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.27 (m, 3H, CH_2CH_3); 1.44 (m, 18H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1.80-2.79 (m, 6H, CH_2); 4.22 (m, 2H, CH_2CH_3); 6.51 (br s, 1H, NH). **HPLC**: (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 12.3$ min (minor, *R*), $t_{\text{R}} = 21.6$ min (major, *S*). (er 99:1).

²⁹ P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Escrich, M. A. Pericàs. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3122.

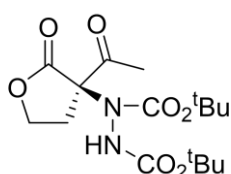
³⁰ M. Terada, M. Nakano, H. Ube. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *126*, 16044.

(S)-Di-tert-butyl-1-(1-(methoxycarbonyl)-2-oxocycloheptyl)-hydrazine-1,2-dicarboxylate (38c).³¹

Obtained according to general procedure, using di-*tert*-butylazodicarboxylate (69 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) methyl 2-oxo-1-cycloheptanecarboxylate (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and thiourea **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate 8:1 to 4:1) to yield compound **38c** (90 mg, 0.23 mmol, 75%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +3.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3). [Lit.³⁰ $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = +11.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 94% ee) for *S* enantiomer]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.45 (m, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.60-2.64 (m, 10H, CH_2); 3.79 (s, 3H, CH_3); 6.13 (br s, 1H, NH). **HPLC**: (Chiralpak OD-H, *n*-hexane/isopropanol = 97:3, 0.5 mL/min, $\lambda = 220$ nm) $t_{\text{R}} = 12.2$ min (major, *S*), $t_{\text{R}} = 15.2$ min (minor, *R*). (er 75:25).

(R)-Di-tert-butyl 1-(1-acetyl-2-oxocyclopentyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (38d).²⁸

Obtained according to general procedure, using di-*tert*-butylazodicarboxylate (69 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) methyl 2-oxo-1-cyclopentanecarboxylate (0.07 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and thiourea **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol) as a colorless oil. The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate 20:1 to 8:1) to yield compound **38d** (95 mg, 0.27 mmol, 89%). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -7.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3). [Lit.³⁰ $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +11.5$ ($c = 1.4$, CHCl_3 , 96% ee) for *S* enantiomer]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.47 (m, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.75-2.08 (m, 2H, CH_2); 2.15-2.50 (m, 5H, CH_3 and CH_2); 2.60-2.90 (m, 2H, CH_2); 6.39 (br s, 1H, NH). **HPLC**: (Lux Amylose 1, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 14.6$ min (minor, *S*), $t_{\text{R}} = 32.8$ min (major, *R*). (er 82:18).

(R)-Di-tert-butyl-1-(3-acetyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (38e).³²

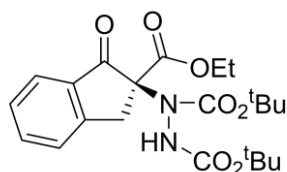
Obtained according to general procedure, using di-*tert*-butylazodicarboxylate (69 mg, 0.3 mmol, 1 equiv) α -acetylbutyrolactone (0.06 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and thiourea

³¹ H. Konishi, T. Y. Lam, J. P. Malerich, V. H. Rawal. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2028.

³² L. Benavent, F. Puccetti, A. Baeza, M. Gómez-Martínez. *Molecules* **2017**, *22*, 1333.

XXIb (33 mg, 0.015 mmol) as a colorless oil. The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate 20:1 to 8:1) to yield compound **38e** (94 mg, 0.26 mmol, 88%). Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +1.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3). [Lit.³¹ $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +2.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 50% ee) for *R* enantiomer]. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ : 1.47 (d, 18H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 2.28–2.44 (m, 2H, CH_2), 4.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2), 6.79 (br s, 1H, NH) ppm **HPLC**: (Lux Amylose-1, *n*-hexane/isopropanol = 96:4, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 33.6$ min (minor, *S*), $t_{\text{R}} = 39.0$ min (major, *R*). (er 69:31)

(S)-Di-tert-butyl-1-(2-(ethoxycarbonyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (38f).³¹



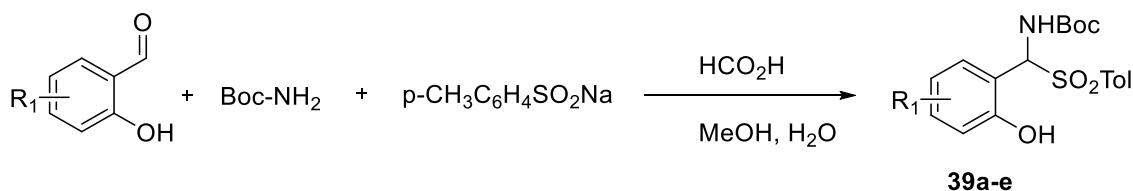
Obtained according to general procedure, using di-*tert*-butylazodicarboxylate (69 mg, 0.3 mmol, 1 equiv), ethyl 1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indene-2-carboxylate³³ (122 mg, 0.6 mmol, 2 equiv) and thiourea **XXIb** (33 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate 20:1 to 8:1) to yield compound **38f** (105 mg, 0.24 mmol, 81%). Colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +51.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3). [Lit.³¹ $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -57.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 60% ee) for *R* enantiomer]. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) = 1.14–1.55 (m, 21H, CH_3), 3.82–3.96 (m, 4H, CH_2), 6.31 (br s, 1H, NH), 7.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Har), 7.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, Har), 7.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, Har), 7.76 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, Har) ppm. **HPLC**: (Chiralcel IA, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm) $t_{\text{R}} = 22.4$ min (minor, *R*), $t_{\text{R}} = 25.0$ min (major, *S*). (er 88:12)

³³ X. Gu, Y. Zhang, Z.-J. Xu, C.-M. Che. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 7870.

9. Stereoselective synthesis of functionalized 4-amino-3-nitrobenzopyrans and 2-amino-4*H*-chromenes

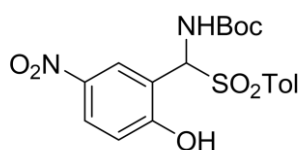
9.1. Stereoselective synthesis of 4-amino-3-nitrobenzopyrans.

9.1.1. General procedure for preparation of α -amido sulfones from salicylaldehydes.



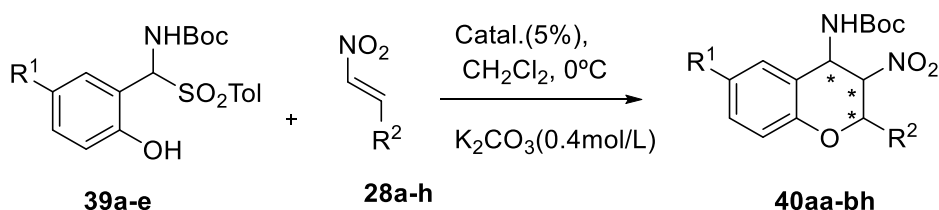
A 100 mL flask was charged with *tert*-butyl carbamate (2.9 g, 25 mmol, 1 equiv) and sodium *p*-tolylsulfinate (8.9 g, 50 mmol, 2 equiv) were suspended in a solution of MeOH (20 mL) in water (40 ml), salicylaldehyde derivative (37.5 mmol, 1.5 equiv) was then added in one portion, followed by HCO₂H (2.1 mL). The reaction was allowed to stir for 48 h at 23 °C, during which time the product precipitate as a colorless solid. Then the solid was isolated via filtration and then washed with a mixture of MeOH and water (1:2). After drying in vacuum, the final compound was obtained as a colorless solid.

tert-Butyl ((2-hydroxy-5-nitrophenyl)(tosyl)methyl)carbamate (**39e**).



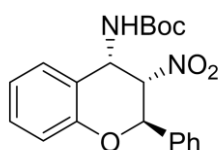
Obtained according to general procedure, using *tert*-butyl carbamate (2.9 g, 25 mmol, 1 equiv) sodium *p*-tolylsulfinate (8.9 g, 50 mmol, 2equiv) and 5-nitrosalicylaldehyde (6.26 g, 37.5 mmol, 1.5 equiv) to yield compound **39e** (4.78 g, 17.9 mmol, 72%). Colorless solid, **mp** 240-242. ¹H-NMR (500 MHz, acetone-d): δ 1.25 (s, 9H, CH₃); 2.42 (s, 3H, CH₃); 6.60 (d, J = 10.5 Hz, 1H, CHN); 7.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H, Har); 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Har); 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Har); 8.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H, Har); 8.64 (s, 1H, Har). ¹³C-NMR (126 MHz, acetone-d): δ 20.6 (CH₃); 27.3 ((C(CH₃)); 67.7 (CHN); 79.6 (C(CH₃)); 115.7 (CHar); 119.3 (Car); 126.3 (CHar); 126.6 (CHar); 129.4 (CHar); 129.5 (CHar); 134.8 (Car); 140.5 (Car); 144.8 (Car); 154.1 (NCO₂tBu); 161.8 (Car). **HRMS** calcd. for C₁₂H₁₅N₂O₅+ Na: 290.0877; found: 290.0879.

9.1.2. General procedure for the oxa-Michael-aza-Henry cascade reaction of 2-hydroxyaryl substituted α -amido sulfones with nitroolefins.



α -Amido sulfone **39a-e** (0.2 mmol, 1 equiv) and bifunctional catalyst (0.01 mmol, 0.05 equiv) were dissolved in CH_2Cl_2 (0.6 mL), and the resulting solution was stirred for 15 min at room temperature. A 0.4 mol/L aqueous solution of K_2CO_3 (0.6 mL) was then added to the reaction followed by nitroolefin **28a-h** (0.24 mmol, 1.2 equiv), and the resulting mixture was stirred at room temperature and monitored by $^1\text{H-NMR}$ until the α -amido sulfone had completely disappeared. If the reaction was catalyzed by supported materials, the catalyst was filtered off and washed with MeOH. A saturated aqueous NH_4Cl solution was then added to the reaction, and the resulting mixture was extracted with DCM. The organic layer was dried (MgSO_4) and evaporated *in vacuo* to give a residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate mixtures) to give the desired product. The diastereomeric and enantiomeric ratio were determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

tert-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-3-nitro-2-phenylchroman-4-yl)carbamate (*ent*-**40aa**).³⁴

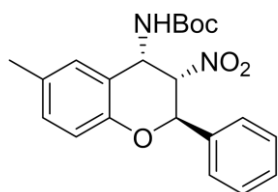


Obtained according to general procedure, using α -amido sulfone **39a** (74 mg, 0.2 mmol), *trans*- β -nitrostyrene (36 mg, 0.24 mmol) and catalyst **XIVb** (5 mg, 0.01 mmol) at 0 °C. When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40aa** (67 mg, 0.18 mmol, 91%). Colorless solid. **Mp** 144-145 °C. [Lit.³³ mp 143-146 °C]. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +9.7$ ($c = 0.5$, CHCl_3). [Lit.³³ $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -13.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , dr 91:9, er 97:3) for (2*S*,3*R*,4*R*) stereoisomer]. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H, CH_3); 5.22 (m, 2H, CH); 5.34 (m, 1H, CH); 5.83 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, NH); 7.02 (m, 2H, Har); 7.37 (m, 7H, Har) ppm.

³⁴ B. Zheng, W. Hou, Y. Peng. *Chem. Cat. Chem.* **2014**, 6, 2527.

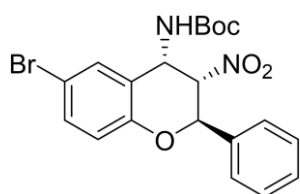
HPLC: (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, 0.8 mL/min, λ = 210 nm) *major* (2*R*,3*S*,4*S*): t_R = 18.6 min (major), t_R = 30.4 min (minor). (dr 98:2; er 99:1).

tert-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-6-methyl-3-nitro-2-phenylchroman-4-yl)carbamate (ent-40ba).³³



Obtained according to general procedure using α -amido sulfone **39b** (78 mg, 0.2 mmol), *trans*- β -nitrostyrene (36 mg, 0.24 mmol) and catalyst **XIVb** (5 mg, 0.01 mmol). When the reaction finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40ba** (69 mg, 0.18 mmol, 90%). Colorless solid. **Mp** 68-71 °C. [Lit.³³ mp 66-69 °C]. $[\alpha]_D^{23}$ = +6.1 (*c* = 0.3, CHCl₃). [Lit.³³ $[\alpha]_D^{23}$ = -6.4 (*c* = 1.0, CHCl₃), *dr* = 91:9, *er* = 97.5:2.5 for (2*S*,3*R*,4*R*) stereoisomer]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H, CH₃); 2.34 (s, 3H, CH₃); 5.18 (m, 2H, CH); 5.27 (s, 1H, CH); 5.77 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, NH); 6.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Har); 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Har); 7.37 (m, 5H, Har) ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA, *n*-hexane/isopropanol = 96:4, 0.5 mL/min, λ = 254 nm) *major* (2*R*,3*S*,4*S*): t_R = 26.4 min (major), t_R = 46.1 min (minor). (dr 98:2; er 96:4).

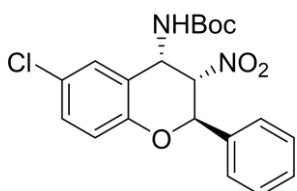
tert-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-6-bromo-3-nitro-2-phenylchroman-4-yl)carbamate (ent-40ca).



Obtained according to general procedure using α -amido sulfone **39c** (91 mg, 0.2 mmol), *trans*- β -nitrostyrene (36 mg, 0.24 mmol) and catalyst **XIVb** (5 mg, 0.01 mmol). When the reaction was finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40ca** (71 mg, 0.16 mmol, 79%). Colorless solid. **Mp** 83-84 °C. $[\alpha]_D^{23}$ = +13.2 (*c* = 0.3, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H, CH₃); 5.12 (m, 1H, CH); 5.19 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH); 5.31 (m, 1H, CH); 5.90 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, NH); 6.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, Har); 7.30-7.41 (m, 7H, Har). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 28.2 (CH₃); 44.2 (CHN); 77.2 (CHO); 81.2 (C(CH₃)₃); 84.5 (CHNO₂); 114.3 (Car); 118.7 (CHar); 122.1 (Car); 125.3 (CHar); 127.2 (Car); 129.2 (CHar); 129.3 (CHar); 129.5 (CHar); 133.7 (CHar); 135.5 (Car); 151.7 (Car); 155.1 (NCO₂^tBu). **IR** (ATR): 2924, 2854, 1701, 1554, 1477, 1367, 1236, 1155, 1020, 816, 755, 694, 549 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for

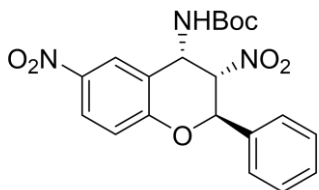
$C_{20}H_{21}BrN_2O_5 + Na$: 471.0531; found: 471.0536. **HPLC**: (Chiralpak AS-H, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm) *major* (2*R*,3*S*,4*S*): $t_R = 17.3$ min (major), $t_R = 21.7$ min (minor). (dr 89:11; er 90:10).

***tert*-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-6-chloro-3-nitro-2-phenylchroman-4-yl)carbamate (ent-40da).**



Obtained according to general procedure using α -amido sulfone **39d** (84 mg, 0.2 mmol), *trans*- β -nitrostyrene (36 mg, 0.24 mmol) and catalyst **XIVb** (5 mg, 0.01 mmol). When the reaction was finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40da** (69 mg, 0.17mmol, 87%). Colorless solid. **Mp** 233-235 °C. $[\alpha]_D^{23} = +26.0$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$). **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.46 (s, 9H, CH_3); 5.14 (m, 1H, CH); 5.21 (m, 1H, CH); 5.34 (m, 1H, CH); 5.91 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, NH); 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Har); 7.25 (m, 2H, Har); 7.32-7.42 (m, 5H, Har). **^{13}C -NMR** (126 MHz, $CDCl_3$): δ 28.2 (CH_3); 44.3 (CHN); 77.1 (CHO); 81.1 ($C(CH_3)_3$); 84.5 ($CHNO_2$); 118.3 ($CHar$); 121.7 (Car); 125.3 ($CHar$); 126.6 ($CHar$); 127.0 (Car); 129.2 ($CHar$); 129.3 ($CHar$); 129.8 ($CHar$); 135.5 (Car); 151.1 (Car); 155.1 (NCO_2^tBu). **IR** (ATR): 3449, 3290, 2920, 1668, 1554, 1477, 1367, 1216, 1016, 763, 694 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $C_{20}H_{21}ClN_2O_5 + Na$: 427.1036; found: 427.1035. **HPLC**: (Lux Amylose-1, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, 0.8 mL/min, $\lambda = 254$ nm). *major* (2*R*,3*S*,4*S*): $t_R = 16.8$ min (major), $t_R = 25.8$ min (minor). (dr 100:0; er 98:2).

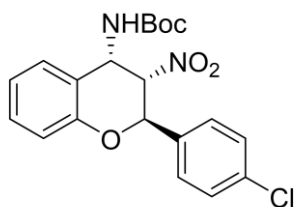
***tert*-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-3,6-dinitro-2-phenylchroman-4-yl)carbamate (ent-40ea).**



Obtained according to general procedure using *tert*-butyl α -amido sulfone **39e** (82 mg, 0.2 mmol), *trans*- β -nitrostyrene (36 mg 0.24 mmol) and catalyst **XIVb** (5 mg, 0.01 mmol). When the reaction was finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40ea** (71 mg, 0.17mmol, 88%). Colorless solid. **Mp** 275-278 °C. $[\alpha]_D^{23} = +7.6$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$). **1H -NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 1.48 (s, 9H, CH_3); 5.18 (m, 1H, CH); 5.29 (m, 1H, CH); 5.40 (m, 1H, CH); 6.11 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, NH); 7.28-7.44 (m, 6H, Har); 8.20 (m, 2H, Har). **^{13}C -NMR**

(126 MHz, CDCl_3): δ 28.2 ($\underline{\text{CH}_3}$); 43.8 ($\underline{\text{CHN}}$); 78.2 ($\underline{\text{CHO}}$); 81.6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 83.9 ($\underline{\text{CHNO}_2}$); 117.6 ($\underline{\text{CHar}}$); 123.0 ($\underline{\text{CHar}}$); 124.8 ($\underline{\text{CHar}}$); 125.6 ($\underline{\text{CHar}}$); 127.2 ($\underline{\text{Car}}$); 129.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.6 ($\underline{\text{CHar}}$); 134.8 ($\underline{\text{Car}}$); 142.5 ($\underline{\text{Car}}$); 157.5 ($\underline{\text{NCO}_2^t\text{Bu}}$); 159.0 ($\underline{\text{Car}}$). **IR** (ATR): 3417, 3319, 2975, 1704, 1556, 1515, 1343, 1237, 1155, 1089, 1019, 909, 732, 700 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7 + \text{Na}$: 438.1277; found: 438.1279. **HPLC**: (Lux Amylose-1, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, 0.5 mL/min, λ = 254 nm). *major* (2*R*,3*S*,4*S*): t_R = 47.3 min (major), t_R = 60.0 min (minor). (dr 90:10; er 88:12).

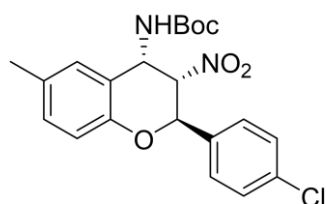
***tert*-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-2-(4-Chlorophenyl)-3-nitrochroman-4-yl)carbamate (*ent*-40ab).**



Obtained according to general procedure using α -amido sulfone **39a** (74 mg, 0.2 mmol), *trans*-4-chloro- β -nitrostyrene (44 mg, 0.24 mmol) and catalyst **XIVb** (5 mg, 0.01 mmol) at 0 °C. When the reaction was finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent:

hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40ab** (75 mg, 0.18 mmol, 93%). **Mp** 119-122 °C. $[\alpha]_D^{23} = +4.7$ ($c = 0.5$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (s, 9H, $\underline{\text{CH}_3}$); 5.22 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}$); 5.28 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 5.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, $\underline{\text{NH}}$); 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.27-7.40 (m, 6H, $\underline{\text{Har}}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 28.2 ($\underline{\text{CH}_3}$); 45.1 ($\underline{\text{CHN}}$); 75.7 ($\underline{\text{CHO}}$); 81.0 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 85.0 ($\underline{\text{CHNO}_2}$); 116.9 ($\underline{\text{CHar}}$); 122.3 ($\underline{\text{CHar}}$); 127.1 ($\underline{\text{Car}}$); 127.4 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.4 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.9 ($\underline{\text{CHar}}$); 134.3 ($\underline{\text{Car}}$); 135.1 ($\underline{\text{Car}}$); 152.3 ($\underline{\text{Car}}$); 155.1 ($\underline{\text{NCO}_2^t\text{Bu}}$). **IR** (ATR): 3326, 2971, 1670, 1555, 1519, 1367, 1339, 1278, 1151, 1090, 1009, 833, 760, 613, 552, 458 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5 + \text{Na}$: 427.1037; found: 427.1031. **HPLC**: (Chiralpak IA, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, 0.5 mL/min, λ = 210 nm). *major* (2*R*,3*S*,4*S*): t_R = 34.1 min (major), t_R = 53.0 min (minor). (dr 93:7; er 97:3).

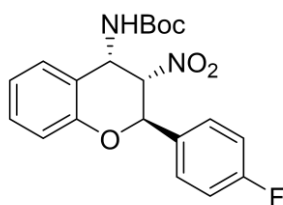
***tert*-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-2-(4-chlorophenyl)-6-methyl-3-nitrochroman-4-yl)carbamate (*ent*-40bb).**



Obtained according to general procedure using α -amido sulfone **39b** (78 mg, 0.2 mmol), *trans*-4-chloro- β -nitrostyrene (44 mg, 0.24 mmol) and catalyst **XIVb** (5 mg, 0.01 mmol). When the reaction was finished, was

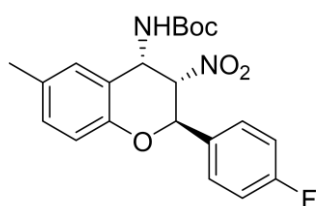
purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40bb** (79 mg, 0.19mmol, 95%). Colorless solid. **Mp** 88-90 °C. $[\alpha]_D^{23} = +7.0$ (c = 0.4, CHCl₃). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H, CH₃); 2.31 (s, 3H, CH₃); 5.17 (m, 2H, CH); 5.27 (m, 1H, CH); 5.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H, NH); 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Har); 7.08 (m, 2H, Har); 7.33 (m, 4H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 20.6 (CH₃); 28.2 (C(CH₃)₃); 45.2 (CHN); 75.6 (CHO); 80.9 (C(CH₃)₃); 85.0 (CHNO₂); 116.7 (CHar); 119.1 (Car); 127.4 (CHar); 127.5 (CHar); 129.4 (CHar); 130.7 (CHar); 131.8 (Car); 134.5 (Car); 135.1 (Car); 150.2 (Car); 155.2 (NCO₂^tBu). **IR** (ATR): 3299, 2981, 1701, 1672, 1554, 1493, 1367, 1236, 1159, 1089, 1053, 866 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₂₁H₂₃ClN₂O₅+ Na: 441.1192; found: 441.1196. **HPLC**: (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm). *major* (2*R*,3*S*,4*S*): t_R = 19.0 min (major), t_R = 37.8 min (minor). (dr 81:19; er 99:1).

***tert*-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-2-(4-fluorophenyl)-3-nitrochroman-4-yl)carbamate (*ent*-**40ah**).**³³



Obtained according to general procedure using α-amido sulfone **39a** (74 mg, 0.2 mmol), 4-fluoro-β-nitrostyrene (40 mg, 0.24 mmol) and catalyst *sq*-**XIVb** (5 mg, 0.01 mmol). When the reaction was finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40ah** (73 mg, 0.17 mmol, 87%). Colorless solid. **Mp** 54-56 °C. [Lit.³³ mp 50-55 °C]. $[\alpha]_D^{23} = +15.9$ (c = 0.9, CHCl₃). [Lit.³³ $[\alpha]_D^{23} = -18.3$ (c = 1.0, CHCl₃, dr 84:16, er 96.5: 3.5) for (2*S*,3*R*,4*R*) stereoisomer]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H, CH₃); 5.27 (m, 3H, CH); 5.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H, NH); 7.06 (m, 4H, Har); 7.32 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Har); 7.41 (m, 2H, Har) ppm. **HPLC**: (Lux Amylose-1, *n*-hexane/isopropanol = 96:4, 0.5 mL/min, λ = 254 nm). *major* (2*R*,3*S*,4*S*): t_R = 29.9 min (minor), t_R = 40.0 min (major). (dr 93:7; er 99:1).

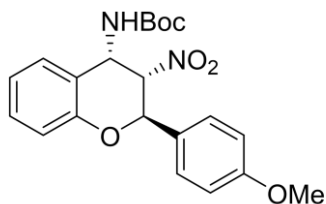
***tert*-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-2-(4-fluorophenyl)-6-methyl-3-nitrochroman-4-yl)carbamate (*ent*-**40bh**).**



Obtained according to general procedure using α-amido sulfone **39b** (78 mg, 0.2 mmol), 4-fluoro-β-nitrostyrene (40 mg, 0.24 mmol) and catalyst **XIVb** (5 mg, 0.01

mmol). When the reaction was finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40bh** (76 mg, 0.17mmol, 88%). Colorless solid. **Mp** 65-67 °C. $[\alpha]_D^{23} = +30.7$ ($c = 0.4$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.31 (s, 3H, CH_3); 5.17 (m, 1H, CH); 5.21 (m, 1H, CH); 5.26 (m, 1H, CH); 5.72 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, NH); 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Har); 7.03-7.09 (m, 4H, Har); 7.37 (m, 2H, Har). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 20.6 (CH_3); 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 45.3 (CHN); 75.5 (CH); 80.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 85.2 (CHNO_2); 110.0 (CHar); 116.1 (d, $J = 21.7$ Hz, CHar); 116.7 (CHar); 119.3 (Car); 127.7 (CHar); 128.0 (d, $J = 8.7$ Hz, CHar); 130.7 (CHar); 131.7 (Car); 150.3 (Car); 155.2 (NCO_2^tBu); 162.9 (d, $J = 248.5$ Hz, Car). **IR** (ATR): 3278, 2981, 1672, 1554, 1497, 1367, 1228, 1159, 1024, 837, 816, 551 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5 + \text{Na}$: 425.1488; found: 425.1493. **HPLC**: (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm). *major* (2*R*,3*S*,4*S*): $t_R = 17.8$ min (major), $t_R = 37.4$ min (minor). (dr 96:4; er 95:5).

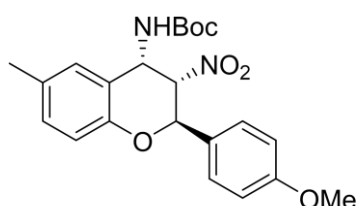
***tert*-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-3-nitrochroman-4-yl)carbamate (*ent*-**40ad**).**³³



Obtained according to general procedure using α -amido sulfone **39a** (75 mg, 0.2 mmol), *trans*-4-methoxy- β -nitrostyrene (43 mg, 0.24 mmol) and catalyst **XIVb** (5 mg, 0.01 mmol). When the reaction was finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent:

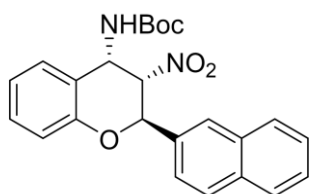
hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40ad** (77 mg, 0.19 mmol, 96%). Colorless solid, **mp** 117-120 °C. [Lit.³³ mp 116-119 °C]. $[\alpha]_D^{23} = +31.1$ ($c = 0.3$, CHCl_3). [Lit.³³ $[\alpha]_D^{23} = -35.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , dr 93:7, er 96.5: 3.5) for (2*S*,3*R*,4*R*) stereoisomer]. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H, CH_3); 3.78 (s, 3H, CH_3O); 5.19 (m, 1H, CH); 5.28 (m, 2H, CH); 5.74 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, NH); 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Har); 7.29 (m, 4H, Har) ppm. **HPLC**: (Chiralpak IA, *n*-hexane/isopropanol = 85:15, 0.3 mL/min, $\lambda = 254$ nm). *major* (2*R*,3*S*,4*S*): $t_R = 38.9$ min (major), $t_R = 42.1$ min (minor). (dr 96:4; er 94:6).

tert-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-3-nitrochroman-4-yl) carbamate (*ent*-40bd).³³



Obtained according to general procedure using α -amido sulfone **39b** (78 mg, 0.2 mmol), *trans*-4-methoxy- β -nitrostyrene (43 mg, 0.24 mmol) and catalyst **XIVb** (5 mg, 0.01 mmol). When the reaction was finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40bd** (76 mg, 0.17 mmol, 88%). **Mp** 111-113 °C. [Lit.³³ mp 110-113 °C]. $[\alpha]_D^{23} = +37.8$ ($c = 0.8$, CHCl₃). [Lit.³³ $[\alpha]_D^{23} = -35.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃, dr 88:12, er 98:2) for (2*S*,3*R*,4*R*) stereoisomer]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H, CH₃); 2.29 (s, 3H, CH₃O); 5.24 (m, 2H, CH); 5.31 (m, 1H, CH); 5.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, NH); 6.86 (m, 3H, Har); 7.05 (m, 2H, Har), 7.31 (m, 2H, Har) ppm. **HPLC**: (Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm). *major* (2*R*,3*S*,4*S*): $t_R = 27.6$ min (major), $t_R = 45.1$ min (minor). (dr 99:1; er 97:3).

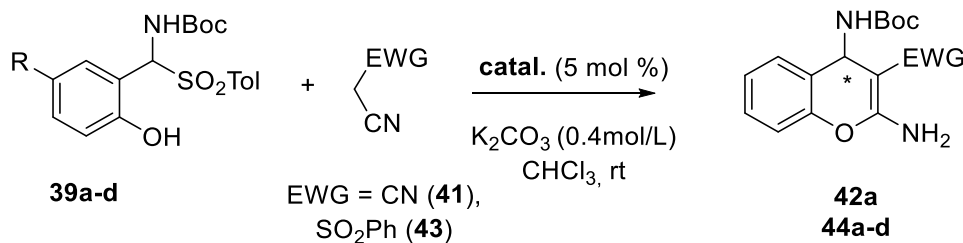
tert-Butyl ((2*R*,3*S*,4*S*)-2-(naphthalen-2-yl)-3-nitrochroman-4-yl)carbamate (*ent*-40af).



Obtained according to general procedure using α -amido sulfone **39a** (75 mg, 0.2 mmol), 2-(2-nitroethenyl)-naphthalene²² (48 mg, 0.24 mmol) and catalyst **XIVb** (5 mg, 0.01 mmol). When the reaction was finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 20:1) to yield compound *ent*-**40af** (79 mg, 0.19 mmol, 94%). Colorless solid, **mp** 160-161 °C. [Lit.³³ mp 150-154 °C]. $[\alpha]_D^{23} = +33.4$ ($c = 0.5$, CHCl₃). [Lit.³³ $[\alpha]_D^{23} = -32.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃, dr 88:12, er 96.5:3.5) for (2*S*,3*R*,4*R*) stereoisomer]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H, CH₃); 5.24 (m, 2H, CH); 5.45 (m, 1H, CH); 5.99 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, NH); 7.06 (m, 2H, Har); 7.31 (m, 2H, Har); 7.49 (m, 3H, Har); 7.83-7.89 (m, 4H, Har) ppm. **HPLC**: (Chiralcel OD, *n*-hexane/isopropanol = 98:2, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm). *major* (2*R*,3*S*,4*S*): $t_R = 14.9$ min (minor), $t_R = 19.9$ min (major). (dr 99:1; er 100:0).

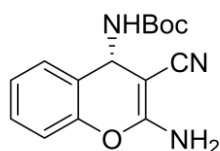
9.2. Enantioselective synthesis of 2-amino-4*H*-chromenes.

9.2.1 General procedure for the Mannich-cyclization–tautomerization cascade reaction of 2-hydroxyaryl substituted α -amido sulfones with acetonitrile derivatives.



α -Amido sulfone **39a-d** (0.2 mmol, 1 equiv) and bifunctional catalyst (0.01 mmol, 0.05 equiv) were dissolved in CHCl₃ (0.6 mL), and the resulting solution was stirred for 15 min at room temperature. A 0.4 mol/L aqueous solution of K₂CO₃ (0.6 mL) was then added to the reaction followed by malononitrile (**41**) or (phenylsulphonyl)acetonitrile (**43**) (0.24 mmol, 1.2 equiv), and the resulting mixture was stirred at room temperature and monitored by ¹H-NMR until the α -amido sulfone had completely disappeared. If the reaction was catalyzed by supported materials, the catalyst was filtered off and washed with MeOH. A saturated aqueous NH₄Cl solution was then added to the reaction, and the resulting mixture was extracted with DCM. The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo* to give a residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate 4:1) to give the desired product. The enantiomeric ratio were determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

(*S*)-*tert*-Butyl 2-amino-3-cyano-4*H*-chromen-4-ylcarbamate (**42a**).

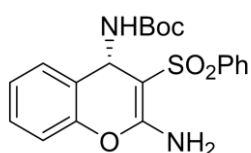


Obtained according to general procedure using α -amido sulfone **39a** (75 mg, 0.2 mmol), malononitrile (16 mg, 0.24 mmol) and catalyst *sq*-**XIIb** (5 mg, 0.01 mmol) in CHCl₃ and the 0.4 M aqueous solution of K₂CO₃. When the reaction was finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield compound **42a** (46 mg, 0.16 mmol, 78%). Colorless solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +53.7$ (*c* = 1.0, acetone). [Lit.³⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -63.2$ (*c* = 0.8, acetone, er 94:6) for (4*R*) enantiomer]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9H, CH₃); 4.87 (br s, 2H,

³⁵ Q. Ren, W.-Y. Siau, Z. Du, K. Zhang, J. Wang. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7781.

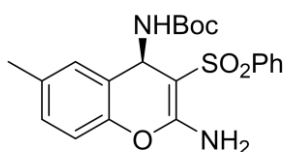
NH₂); 4.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH); 5.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH); 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Har); 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Har); 7.22-7.33 (m, 1H, Har); 7.49 (s, 1H, Har) ppm. **HPLC**: (Chiralpak IA, *n*-hexane/isopropanol = 80:20, 1.0 mL/min, λ = 254 nm) t_R = 8.4 min (major, *S*), t_R = 16.3 min (minor, *R*). (er 78:22).

***tert*-Butyl (*S*)-(2-amino-3-(phenylsulfonyl)-4*H*-chromen-4-yl)carbamate (44a).**



α-amido sulfone **39a** (74 mg, 0.2 mmol) and catalyst *sq*-**XIIIb** (5 mg, 0.01 mmol) were dissolved in CHCl₃ (0.6 mL), and the resulting solution was stirred for 15 min at 0 °C. A 0.4 mol/L aqueous solution of K₂CO₃ (0.6 mL) was then added to the reaction followed by (phenylsulfonyl)acetonitrile (43 mg, 0.24 mmol), and the resulting mixture was stirred at 0 °C and monitoring by ¹H-NMR. When the reaction was finished, was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield compound **44a** (71 mg, 0.17 mmol, 87%). Colorless solid. **Mp** 83-85 °C. [α]_D²³ = +21.3 (c = 1.0, (CH₃)₂CO). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (s, 9H, CH₃); 4.77 (m, 1H, CHN); 5.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH); 6.04 (br s, 2H, NH₂); 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Har); 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Har); 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Har); 7.46-7.55 (m, 4H, Har); 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 28.3 (CH₃); 44.1 (CHN); 79.5 (C(CH₃)); 83.1 (CSO₂Ph); 115.6 (CHar); 123.5 (Car); 125.1 (CHar); 126.6 (CHar); 128.7 (CHar); 129.0 (CHar); 132.6 (CHar); 143.2 (Car); 148.6 (CNH₂); 154.7 (Car); 158.3 (NCO₂^tBu). **IR** (ATR): 3441, 3331, 2977, 1697, 1632, 1489, 1395, 1253, 1134, 1085, 906, 723, 633 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₂₀H₂₂N₂O₅S+ Na: 425.1146; found: 425.1153. **HPLC**: (Chiralpak OD, *n*-hexane/isopropanol = 80:20, 1.0 mL/min, λ = 254 nm) t_R = 10.4 min (major, *S*), t_R = 15.6 min (minor, *R*). (er 96:4).

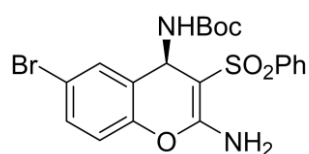
***tert*-Butyl (*R*)-(2-amino-6-methyl-3-(phenylsulfonyl)-4*H*-chromen-4-yl) carbamate (*ent*-**44b**).**



This compound was obtained from α-amido sulfone **39b** (75 mg, 0.2 mmol), (phenylsulfonyl)acetonitrile (43 mg, 0.24 mmol) and catalyst *sq*-**XIVb** (5 mg, 0.01 mmol) as described for **44a**. The product was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield *ent*-**44b** (46 mg, 0.16 mmol, 81%). Colorless solid. **Mp** 97-100 °C. [α]_D²³ = -86.5 (c = 1.0, (CH₃)₂CO).

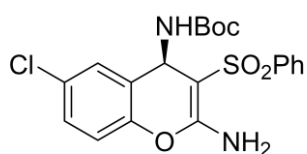
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2.26 (s, 3H, CH₃); 4.75 (m, 1H, CHN); 5.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH); 5.98 (br s, 2H, NH₂); 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Har); 7.00 (dd, J = 8.3 Hz, 2.2 Hz, 1H, Har); 7.22 (m, 1H, Har); 7.46-7.53 (m, 3H, Har); 7.95 (m, 2H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 20.7 (CH₃); 28.4 (C(CH₃)₃); 44.2 (CHN); 79.5 (C(CH₃)); 81.1 (CSO₂Ph); 115.3 (CHar); 123.1 (Car); 126.6 (CHar); 129.0 (CHar); 129.1 (CHar); 129.4 (CHar); 132.6 (CHar); 134.8 (Car); 143.1 (Car); 146.6 (CNH₂); 154.8 (Car); 158.3 (NCO₂^tBu). **IR** (ATR): 3449, 3335, 2977, 1693, 1636, 1497, 1387, 1224, 1155, 1134, 1089, 723, 617 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₂₁H₂₄N₂O₅S + Na: 439.1303; found: 439.1303. **HPLC**: (Lux Amylose-1, *n*-hexane/isopropanol = 80:20, 1.0 mL/min, λ = 254 nm) t_R = 30.4 min (minor, *S*), t_R = 34.5 min (major, *R*). (er 95:5).

tert-Butyl (R)-(2-amino-6-bromo-3-(phenylsulfonyl)-4H-chromen-4-yl)carbamate (ent-44c).



This compound was obtained from α-amido sulfone **39c** (91 mg, 0.2 mmol), (phenylsulfonyl)acetonitrile (43 mg, 0.24 mmol) and catalyst *sq*-**XIVb** (5 mg, 0.01 mmol) as described for **44a**. The product was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield *ent*-**44c** (85 mg, 0.18 mmol, 85%). Colorless solid. **Mp** 139-141 °C. [α]_D²³ = -11.8 (c = 1.0, (CH₃)₂CO). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (s, 9H, CH₃); 4.77 (m, 1H, CHN); 5.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH); 5.98 (br s, 2H, NH₂); 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Har); 7.30 (dd, J = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H, Har); 7.45-7.60 (m, 4H, Har); 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 28.3 (CH₃); 44.0 (CHN); 79.9 (C(CH₃)); 83.0 (CSO₂Ph); 117.4 (CHar); 125.3 (Car); 126.6 (CHar); 129.1 (CHar); 131.7 (Car); 131.8 (CHar); 132.8 (CHar); 142.9 (Car); 147.8 (CNH₂); 154.6 (Car); 158.0 (NCO₂^tBu). **HRMS** calcd. for C₂₀H₂₁BrN₂O₅S + Na: 503.0252; found: 503.0258. **HPLC**: (Chiralpak IA, *n*-hexane/isopropanol = 80:20, 1.0 mL/min, λ = 254 nm) t_R = 18.2 min (minor, *S*), t_R = 23.1 min (major, *R*). (er 94:6).

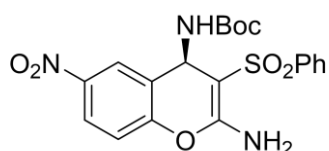
tert-Butyl (R)-(2-amino-6-chloro-3-(phenylsulfonyl)-4H-chromen-4-yl)carbamate (ent-44d).



Obtained from α -amido sulfone **39d** (84 mg, 0.2 mmol), (phenylsulfonyl)acetonitrile (43 mg, 0.24 mmol) and catalyst *sq*-**XIVb** (5 mg, 0.01 mmol) as described for **44a**.

The product was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield compound *ent*-**44d** (81 mg, 0.17 mmol, 82%). Colorless solid. **Mp** 175-177 °C. $[\alpha]_D^{23} = -45.1$ ($c = 1.0$, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (s, 9H, CH_3); 4.78 (br s, 1H, CHN); 5.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH); 5.98 (br s, 2H, NH_2); 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{ar}); 7.18 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, H_{ar}); 7.44 (br s, 1H, H_{ar}); 7.50 (m, 2H, H_{ar}); 7.56 (m, 1H, H_{ar}); 7.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{ar}). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 44.1 (CHN); 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)$); 83.0 ($\text{C}_{\text{SO}_2\text{Ph}}$); 117.1 (CH_{ar}); 124.9 (C_{ar}); 126.6 (CH_{ar}); 128.7 (CH_{ar}); 128.9 (CH_{ar}); 129.1 (CH_{ar}); 130.0 (C_{ar}); 132.8 (CH_{ar}); 142.9 (C_{ar}); 147.2 (CNH_2); 154.6 (C_{ar}); 158.0 (NCO_2^tBu). **HRMS** calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S} + \text{Na}$: 459.0757; found: 459.0754. **HPLC**: (Chiralpak IA, *n*-hexane/isopropanol = 80:20, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm) $t_R = 16.9$ min (minor, *S*), $t_R = 21.9$ min (major, *R*). (er 94:6).

tert-Butyl (R)-(2-amino-6-nitro-3-(phenylsulfonyl)-4H-chromen-4-yl)carbamate (ent-44e).



Obtained from α -amido sulfone **39e** (82 mg, 0.2 mmol), (phenylsulfonyl)acetonitrile (43 mg, 0.24 mmol) and catalyst *sq*-**XIVb** (5 mg, 0.01 mmol) as described for **44a**.

The product was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/ethyl acetate 4:1) to yield compound *ent*-**44e** (58 mg, 0.13 mmol, 66%). Colorless solid. **Mp** 122-126 °C. $[\alpha]_D^{23} = -57.6$ ($c = 1.0$, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 1.36 (s, 9H, CH_3); 5.02 (m, 1H, CH); 5.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH); 6.09 (br s, 2H, NH_2); 7.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_{ar}); 7.49-7.65 (m, 4H, H_{ar}); 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{ar}); 8.35 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_{ar}). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 28.3 (CH_3); 34.6 (CH); 63.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)$); 81.1 (C); 116.8 (CH_{ar}); 117.4 (C_{ar}); 124.4 (CH_{ar}); 126.6 (CH_{ar}); 128.9 (CH_{ar}); 129.2 (CH_{ar}); 133.0 (CH_{ar}); 133.6 (C_{ar}); 135.3 (C_{ar}); 144.6 (C_{ar}); 152.3 (C); 157.6 (NCO_2^tBu). **IR** (ATR): 3441, 3339, 2924, 1697, 1640, 1526, 1342, 1253, 1134, 1089, 727 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} +$

Na: 470.0997; found: 470.0991. **HPLC**: (Chiralpak IA, *n*-hexane/isopropanol = 80:20, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm) $t_R = 16.8$ min (minor, *S*), $t_R = 25.6$ min (major, *R*). (er 66:34).

10. Stereoselective synthesis of 3-nitro-4-nitromethylchromanes and 2-amino-3-phenylsulphonyl-4-(nitromethyl)-4*H*-chromenes.

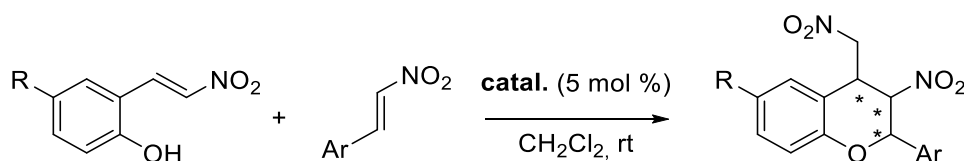
10.1. Stereoselective synthesis of 3-nitro-4-nitromethylchromanes.

10.1.1. General procedure for the synthesis of 2-hydroxynitrostyrene derivatives.

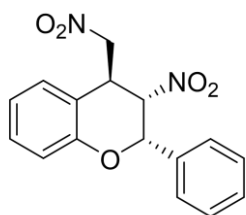


To a solution of differently 5-substituted 2-hydroxybenzaldehydes (190 mmol, 1 equiv) in acetic acid (115 mL), ammonium acetate (17 g, 220 mmol, 1.15 equiv) and nitromethane (39.5 mL, 730 mmol, 3.8 equiv) were added. The mixture was heated at 110 °C for 4.5h and then cooled at rt. The solvent was removed in vacuo, diluted in 50 mL of CH₂Cl₂, washed with brine (3 x 10 mL), dried over MgSO₄, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 20:1) to afford **45a-d** as final products.

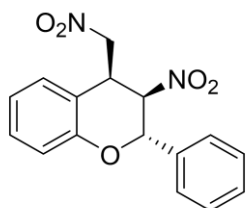
10.1.2. General procedure for preparation of 3-nitro-4-(nitromethyl)-2-chromanes from 2-(2-nitrovinyl)phenol derivatives.



To a mixture of nitroolefin (0.4 mmol, 1 equiv) and catalyst (0.010 mmol, 0.05 equiv) in CH₂Cl₂ (0.6 mL), 2-(2-nitrovinyl)phenol derivative (0.2 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). If the reaction was catalyzed by supported materials, the catalyst was filtered off and washed with MeOH. The reaction mixture was purified by column chromatography to afford the desired product. The diastereomeric and enantiomeric ratio were determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

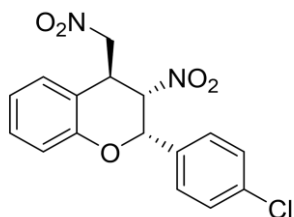
(2S,3S,4S)-3-Nitro-4-(nitromethyl)-2-phenylchromane (ct-46aa).³⁶

Obtained as a major diastereomer in the reaction of *trans*- β -nitrostyrene (60 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**XIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a** (33 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **46aa** (51 mg, 0.16 mmol, 80% combined yield). Yellow solid. **Mp** 133-135 °C. [Lit.³⁵ mp 165-168 °C]. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +95.0$ (c = 0.5, CH₂Cl₂). [Lit.³⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +103.1$ (c = 0.3, CH₂Cl₂, 94% ee, >20:1 dr)]. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 4.25 (m, 1H, CH); 4.79 (dd, J = 13.6, 10.4 Hz, 1H, CH₂); 4.91 (dd, J = 13.6, 4.1 Hz, 1H, CH₂); 5.23 (dd, J = 2.5, 1.8 Hz, 1H, CH); 5.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H, CH); 7.10 (m, 2H, Har); 7.28 (d, J = 0.7 Hz, 1H, Har); 7.32 (dd, J = 7.4, 0.7 Hz, 1H, Har); 7.41-7.46 (m, 5H, Har). **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 17.1$ min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), $t_{\text{R}} = 19.7$ (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 83:17; er 84:16).

(2S,3R,4S)-3-Nitro-4-(nitromethyl)-2-phenylchromane (tc-46aa).

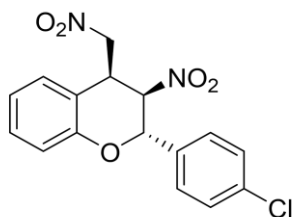
Obtained as a minor diastereomer in the reaction of *trans*- β -nitrostyrene, catalyst *sq*-**VIIIb** and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a**. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 4.25 (m, 1H, CH); 4.94 (dd, J = 14.5, 6.1 Hz, 1H, CH₂); 5.00 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H, CH₂); 5.28 (dd, J = 6.6, 4.6 Hz, 1H, CH); 5.75 (d, J = 6.6 Hz, 1H, CH); 7.05 (m, 2H, Har); 7.09 (m, 1H, Har); 7.31 (m, 1H, Har); 7.36-7.43 (m, 5H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 34.5 (CH); 75.6 (CH); 75.6 (CH₂); 84.4 (CH); 117.1 (C); 117.5 (CHar); 122.4 (CHar); 126.2 (CHar); 129.1 (CHar); 129.4 (CHar); 132.1 (CHar); 135.6 (Car); 152.5 (Car). **IR** (ATR): 2930, 1716, 1552, 1487, 1372, 1233, 1122, 1052, 757, 700, 581 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₁₆H₁₄N₂O₅ + Na: 337.0797; found: 337.0796. **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 22.5$ (major, 2*S*,3*R*,4*S*), $t_{\text{R}} = 55.2$ (minor, 2*R*,3*S*,4*R*). (er >99:1).

³⁶ C.-K. Tang, K.-X. Feng, A.-B. Xia, C. Li, Y.-Y. Zheng, Z.-Y. Xu, D.-Q. Xu. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 3095.

(2*S*,3*S*,4*S*)-2-(4-Chlorophenyl)-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (*ct*-46ab).³⁵

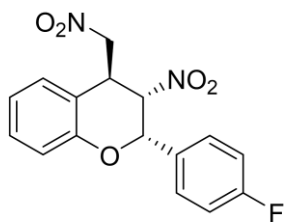
Obtained as a major diastereomer in the reaction of (*E*)-1-chloro-4-(2-nitrovinyl) benzene (73 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a** (33 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound *ct*-**46ab** (58 mg, 0.16 mmol, 84%). Yellow solid.

Mp 122-124 °C. [Lit.³⁵ mp 139-141 °C]. $[\alpha]_D^{23} = +71.6$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂). [Lit.³⁵ $[\alpha]_D^{22} = +98.2$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂, 92% ee, >20:1 dr)]. **¹H-NMR** (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 4.26 (m, 1H, CH); 4.78 (dd, $J = 13.5, 10.4$ Hz, 1H, CH₂); 4.91 (m, 1H, CH₂); 5.20 (m, 1H, CH); 5.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH); 7.08 (m, 1H, Har); 7.11 (m, 1H, Har); 7.28 (m, 1H, Har); 7.31-7.37 (m, 3H, Har); 7.42 (m, 2H, Har). **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_R = 27.3$ min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), $t_R = 31.7$ min (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 95:5; er 97:3).

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4-Chlorophenyl)-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (*tc*-46ab).

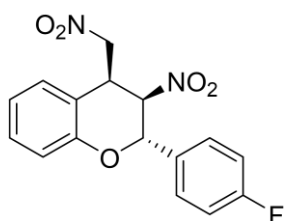
Obtained as a minor diastereomer in the reaction of (*E*)-1-chloro-4-(2-nitrovinyl) benzene, catalyst *sq*-**VIIIb** and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a**. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 4.27 (m, 1H, CH); 4.93 (dd, $J = 14.5, 6.0$ Hz, 1H, CH₂); 4.99 (dd, $J = 14.5, 7.5$ Hz 1H, CH₂); 5.24 (dd, $J = 7.0, 4.7$ Hz 1H, CH); 5.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH); 7.03 (m, 2H, Har); 7.32 (m, 3H, Har); 7.39 (m, 3H, Har).

¹³C-NMR (126 MHz, (CDCl₃): δ 34.7 (CH); 74.9 (CH); 75.6 (CH₂); 84.3 (CH); 116.9 (Car); 117.6 (CHar); 122.7 (CHar); 127.4 (CHar); 127.8 (CHar); 129.5 (CHar); 130.3 (CHar); 134.0 (Car); 135.9 (Car); 152.3 (Car). **IR** (ATR): 1546, 1489, 1375, 1232, 1089, 1016, 820, 755 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₁₆H₁₃ClN₂O₅ + Na: 371.0408; found 371.0406. **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 95:5, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_R = 13.6$ min (major, 2*S*,3*R*,4*S*), $t_R = 38.0$ min (minor, 2*R*,3*S*,4*R*). (er 74:26).

(2*S*,3*S*,4*S*)-2-(4-Fluorophenyl)-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (*ct*-46ah).³⁵

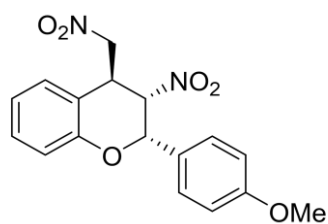
Obtained as a major diastereomer in the reaction of (*E*)-1-fluoro-4-(2-nitrovinyl)benzene (67 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a** (33 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound *ct*-**46ah** (58 mg, 0.17 mmol, 88%). Yellow solid.

Mp 88-91 °C. [Lit.³⁵ mp 135-137 °C]. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +110.0$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). [Lit.³⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +114.513$ ($c = 0.6$, CH_2Cl_2 , 93% ee, 13:1 dr)]. **¹H-NMR** (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 4.46 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 5.17 (dd, $J = 15.7, 3.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$); 5.30 (dd, $J = 15.7, 10.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$); 5.66 (dd, $J = 3.3, 2.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 5.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 7.06-7.12 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 7.20-7.24 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 7.31 (m, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.57-7.59 (m, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.62-7.65 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$). **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 31.9$ min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), $t_{\text{R}} = 35.9$ min (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 100:0; er 98:2).

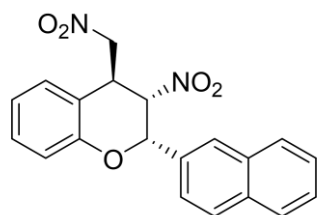
(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4-Fluorophenyl)-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (*tc*-46ah).

Obtained as a minor diastereomer in the reaction of (*E*)-1-fluoro-4-(2-nitrovinyl)benzene, catalyst *sq*-**VIIIb** and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a**. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 4.31 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 4.90 (dd, $J = 14.6, 6.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$); 5.01 (dd, $J = 14.6, 7.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$); 5.24 (dd, $J = 7.3, 4.7$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 5.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 7.03 (m, 3H, $\underline{\text{Har}}$); 7.11

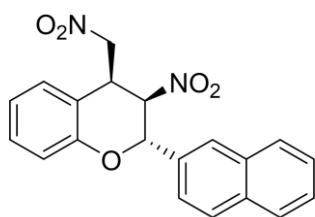
(m, 3H, $\underline{\text{Har}}$); 7.37 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 34.9 ($\underline{\text{CH}}$); 74.8 ($\underline{\text{CH}}$); 75.7 ($\underline{\text{CH}_2}$); 84.5 ($\underline{\text{CH}}$); 116.2 ($\underline{\text{CHar}}$); 116.4 ($\underline{\text{Car}}$); 117.6 ($\underline{\text{CHar}}$); 122.6 ($\underline{\text{CHar}}$); 127.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.4 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.5 ($\underline{\text{Car}}$); 130.3 ($\underline{\text{CHar}}$); 131.3 ($\underline{\text{Car}}$); 152.4 ($\underline{\text{Car}}$). **IR** (ATR): 1545, 1487, 1372, 1237, 1089, 1015, 823, 755 cm^{-1} . **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 20.4$ min (major, 2*S*,3*R*,4*S*), $t_{\text{R}} = 22.2$ min (minor, 2*R*,3*S*,4*R*).

(2*S*,3*S*,4*S*)-2-(4-Methoxyphenyl)-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (*ct*-46ad).³⁵

Obtained as a major diastereomer in the reaction of (*E*)-1-methoxy-4-(2-nitrovinyl) benzene (72 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a** (33 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound *ct*-**46ad** (50 mg, 0.15 mmol, 73%). Yellow solid. **Mp** 176-178 °C. [Lit.³⁵ mp 198-199 °C]. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +109.1$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). [Lit.³⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +147.5$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2 , >99% ee, >20:1 dr)]. **¹H-NMR** (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 3.82 (s, 3H, CH_3); 4.40 (m, 1H, CH); 5.17 (m, 1H, CH_2); 5.28 (m, 1H, CH_2); 5.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, CH); 5.67 (m, 1H, CH); 6.99 (m, 2H, Har); 7.06 (m, 2H, Har); 7.31 (m, 1H, Har); 7.47 (m, 2H, Har); 7.55 (m, 1H, Har). **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 34.6$ min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), $t_{\text{R}} = 37.2$ min (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 91:9; er 100:0).

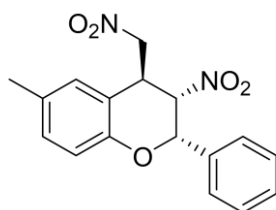
(2*S*,3*S*,4*S*)-2-(Naphthalen-2-yl)-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (*ct*-46af).³⁵

Obtained as a major diastereomer in the reaction of (*E*)-2-(2-nitrovinyl)naphthalene²² (80 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a** (33 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound *ct*-**46af** (61 mg, 0.17 mmol, 85%). Yellow solid. **Mp** 107-110 °C. [Lit.³⁵ mp 172-175 °C]. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +115.1$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). [Lit.³⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +125.0$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2 , >99% ee, >20:1 dr)]. **¹H-NMR** (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 4.51 (dd, $J = 10.2, 3.8$ Hz, 1H, CH); 5.22 (dd, $J = 15.6, 3.8$ Hz, 1H, CH_2); 5.39 (dd, $J = 15.6, 10.1$ Hz, 1H, CH_2); 5.79 (dd, $J = 2.4, 1.0$ Hz, 1H, CH); 5.94 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, CH); 7.13 (m, 2H, Har); 7.35 (m, 1H, Har); 7.56 (m, 2H, Har); 7.60-7.62 (m, H, Har); 7.71 (m, H, Har); 7.94-7.99 (m, 3H, Har); 8.13 (m, 1H, Har). **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 24.7$ min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), $t_{\text{R}} = 31.4$ min (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 64:36; er 93:7).

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(Naphthalen-2-yl)-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (tc-46af).

Obtained as a minor diastereomer in the reaction of (*E*)-2-(2-nitrovinyl)naphthalene, catalyst *sq*-**VIIIb** and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a**. **¹H-NMR** (500 MHz, (CD₃)₂CO): δ 4.47 (dt, *J* = 7.3, 4.8, 4.8 Hz, 1H, CH); 5.25 (dd, *J* = 15.7, 5.2 Hz, 1H, CH₂); 5.40 (dd, *J* = 15.7, 7.5 Hz, 1H, CH₂);

5.91 (dd, *J* = 6.7, 4.6 Hz, 1H, CH); 6.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, CH); 7.07 (m, 2H, Har); 7.33-7.37 (m, 2H, Har); 7.54-7.58 (m, 2H, Har); 7.70 (m, H, Har); 7.71-7.96 (m, 2H, Har); 8.00 (m, 1H, Har); 8.07 (m, 1H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, (CD₃)₂CO) : δ 34.4 (CH); 75.5 (CH); 75.5 (CH₂); 84.2 (CH); 116.9 (CHar); 118.2 (Car); 121.9 (CHar); 123.7 (CHar); 126.6 (CHar); 126.7 (CHar); 126.8 (CHar); 127.7 (CHar); 128.1 (CHar); 128.8 (CHar); 129.5 (CHar); 133.10 (Car); 133.6 (Car); 133.9 (Car); 153.0 (Car). **IR** (ATR): 1554, 1485, 1375, 1232, 1045, 829, 747 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₂₀H₁₆N₂O₅ + Na: 387.0958; found: 387.0953. **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, λ = 210 nm) t_R = 34.0 min (major, 2*S*,3*R*,4*S*), t_R = 82.5 min (minor, 2*R*,3*S*,4*R*). (er 92:8).

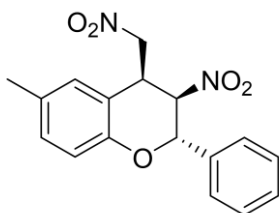
(2*S*,3*S*,4*S*)-6-Methyl-3-nitro-4-(nitromethyl)-2-phenylchromane (ct-46ba).

Obtained as a major diastereomer in the reaction of *trans*-β-nitrostyrene (60 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and (*E*)-4-methyl-2-(2-nitrovinyl)phenol **45b** (36 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **ct-46ba** (53 mg, 0.16 mmol, 81%). Yellow solid.

Mp 125-127 °C. [α]_D²³ = +119.3 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 2.34 (s, 3H, CH₃); 4.22 (m, 1H, CH); 4.76 (dd, *J* = 13.6, 10.6 Hz, 1H, CH₂); 4.90 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 1H, CH₂); 5.19 (m, 1H, CH); 5.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH); 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Har); 7.06 (m, 1H, Har); 7.12 (m, 1H, Har); 7.40-7.45 (m, 5H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 20.7 (CH₃); 37.1 (CH); 73.26 (CH); 78.4 (CH₂); 84.1 (CH); 115.4 (Car); 117.7 (CHar); 125.6 (CHar); 128.6 (CHar); 128.9 (CHar); 129.2 (CHar); 130.6 (CHar); 132.3 (Car); 134.6 (Car); 151.9 (Car). **IR** (ATR): 1552, 1503, 1372, 1228, 1048, 818, 757, 704 cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₁₇H₁₆N₂O₅ + Na: 351.0997; found: 351.0958. **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, λ =

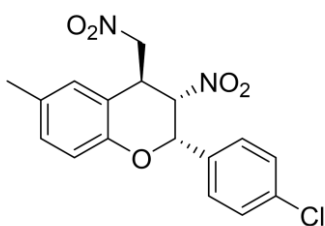
210 nm) t_R = 14.1 min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), t_R = 18.1 min (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 73:27; er 90:10).

(2*S*,3*R*,4*S*)-6-Methyl-3-nitro-4-(nitromethyl)-2-phenylchromane (tc-46ba).



Obtained as a minor diastereomer in the reaction of *trans*- β -nitrostyrene, catalyst *sq*-**VIIIb** and (*E*)-4-methyl-2-(2-nitrovinyl)phenol **45b**. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.30 (s, 3H, CH_3); 4.20 (m, 1H, CH); 4.93 (dd, J = 14.5, 5.9 Hz, 1H, CH_2); 5.00 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H, CH_2); 5.26 (dd, J = 6.6, 4.6 Hz, 1H, CH); 5.71 (d, J = 6.7 Hz, 1H, CH); 6.87 (s, 1H, Har); 6.92 (d, 1H, J = 8.3 Hz, Har); 7.10 (m, 1H, Har); 7.35-7.42 (m, 5H, Har). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 20.6 (CH_3); 34.5 (CH); 75.6 (CH); 75.7 (CH_2); 84.6 (CH); 116.7 (Car); 117.3 (CHar); 126.2 (CHar); 127.3 (CHar); 129.2 (CHar); 129.5 (CHar); 130.8 (CHar); 131.9 (Car); 135.7 (Car); 150.3 (Car). **HRMS** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{Na}$: 351.0997; found: 351.0959. **IR** (ATR): 1554, 1497, 1371, 1232, 1037, 816, 751, 694 cm^{-1} . **HPLC**: Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, λ = 210 nm) t_R = 23.9 min (major, 2*S*,3*R*,4*S*), t_R = 54.7 min (minor, 2*R*,3*S*,4*R*). (er 82:18).

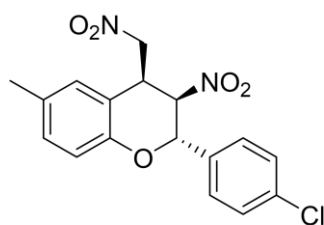
(2*S*,3*S*,4*S*)-2-(4-Chlorophenyl)-6-methyl-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (ct-46bb).



Obtained as a major diastereomer in the reaction of *trans*-4-chloro- β -nitrostyrene (73 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and (*E*)-4-methyl-2-(2-nitrovinyl)phenol **45b** (36 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **ct-46bb** (62 mg, 0.17 mmol, 85%). Yellow solid. **Mp** 137-139 °C. $[\alpha]_D^{23}$ = +154.1 (c = 1.0, CH_2Cl_2). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.34 (s, 3H, CH_3); 4.21 (m, 1H, CH); 4.76 (dd, J = 13.5, 10.5 Hz, 1H, CH_2); 4.8 (dd, J = 913.5, 4.0 Hz, 1H, CH_2); 5.17 (m, 1H, CH); 5.28 (m, 1H, CH); 6.96 (d, 1H, J = 8.4 Hz, Har); 7.07 (m, 1H, Har); 7.12 (m, 1H, Har); 7.36 (m, 2H, Har); 7.41 (m, 2H, Har). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 20.6 (CH_3); 36.9 (CH); 72.7 (CH); 78.4 (CH_2); 83.9 (CH); 115.3 (Car); 117.7 (CHar); 126.9 (CHar); 128.6 (CHar); 129.1 (CHar); 130.6 (CHar); 132.5 (Car); 133.1 (Car); 135.1 (Car); 151.6 (Car). **IR** (ATR): 1554, 1493, 1371, 1236, 1089, 853, 812, 690, 515 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5 + \text{Na}$: 385.0597; found: 385.0562. **HPLC**: (Lux i-

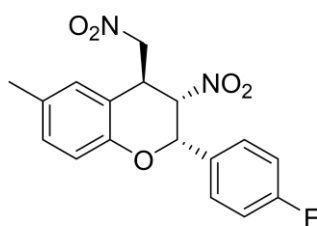
Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_R = 13.9$ min (major, *2S,3S,4S*), $t_R = 19.7$ min (minor, *2R,3R,4R*). (dr 68:32; er 95:5).

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(4-Chlorophenyl)-6-methyl-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (tc-46bb).



Obtained as a minor diastereomer in the reaction of *trans*-4-chloro- β -nitrostyrene, catalyst *sq*-**VIIIb** and (*E*)-4-methyl-2-(2-nitrovinyl)phenol **45b**. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.30 (s, 3H, CH_3); 4.22 (m, 1H, CH); 4.91 (dd, $J = 14.6, 5.8$ Hz, 1H, CH_2); 5.00 (dd, $J = 14.6, 7.6$ Hz, 1H, CH_2); 5.21 (dd, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 1H, CH); 5.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH); 6.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Har); 7.32-7.37 (m, 6H, Har). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 20.6 (CH_3); 34.7 (CH); 74.8 (CH); 75.6 (CH_2); 84.5 (CH); 116.6 (Car); 117.3 (CHar); 127.5 (CHar); 127.8 (CHar); 129.4 (CHar); 130.9 (CHar); 132.2 (Car); 134.1 (Car); 135.6 (Car); 150.1 (Car). **HRMS** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5 + \text{Na}$: 385.0597; found: 385.0562. **IR** (ATR): 1554, 1497, 1371, 1234, 1038, 817, 754, 696 cm^{-1} . **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm). $t_R = 25.5$ min (major, *2S,3R,4S*), $t_R = 64.7$ min (minor, *2R,3S,4R*). (er 97:3).

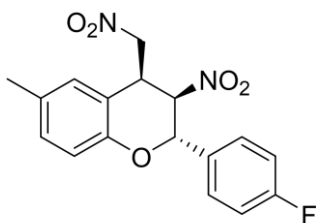
(2*S*,3*S*,4*S*)-2-(4-Fluorophenyl)-6-methyl-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (ct-46bh).



Obtained as a major diastereomer in the reaction of *trans*-4-fluoro- β -nitrostyrene (67 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and (*E*)-4-methyl-2-(2-nitrovinyl)phenol (**45b**) (36 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **ct-46bh** (55 mg, 0.16 mmol, 81%). Yellow solid. **Mp** 99-101 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{23} = +137.5$ ($c = 1.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 2.32 (s, 3H, CH_3); 4.20 (m, 1H, CH); 4.72 (dd, $J = 14.5, 5.9$ Hz, 1H, CH_2); 4.86 (dd, $J = 14.5, 7.5$ Hz, 1H, CH_2); 5.14 (m, 1H, CH); 5.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH); 6.95 (m, 1H, Har); 7.10 (m, 4H, Har); 7.38 (m, 2H, Har). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 20.6 (CH_3); 36.9 (CH); 72.7 (CH); 78.4 (CH_2); 84.1 (CH); 115.3 (Car); 115.8 (CHar); 116.0 (CHar); 117.7 (CHar); 127.4 (CHar); 127.5 (CHar); 128.6 (CHar); 130.6 (CHar); 132.4 (Car); 151.7 (Car); 161.7 (Car); 164.2 (Car). **IR** (ATR): 2920, 1603, 1554, 1513, 1460, 1375, 1248, 1171, 1130, 1024, 829, 751 cm^{-1} .

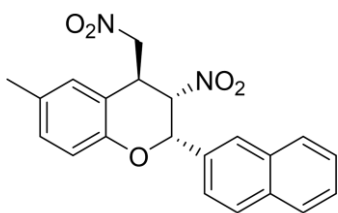
HPLC: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_R = 12.5$ min (major, *2S,3S,4S*), $t_R = 15.5$ min (minor, *2R,3R,4R*). (dr 80:20; er 88:12).

(2*S,3R,4S*)-2-(4-Fluorophenyl)-6-methyl-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (tc-46bh).



Obtained as a minor diastereomer in the reaction of *trans*-4-fluoro- β -nitrostyrene, catalyst *sq*-**VIIIb** and (*E*)-4-methyl-2-(2-nitrovinyl)phenol **45b**. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 2.30 (s, 3H, CH₃); 4.25 (m, 1H, CH); 4.90 (dd, J = 14.7, 5.8 Hz, 1H, CH₂); 5.01 (dd, J = 14.6, 7.6 Hz, 1H, CH₂); 5.21 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H, CH); 5.63 (d, J = 6.7 Hz, 1H, CH); 6.91 (m, 2H, Har); 7.09 (m, 3H, Har); 7.36 (m, 2H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 20.6 (CH₃); 34.9 (CH); 74.8 (CH); 75.7 (CH₂); 84.7 (CH); 116.2 (CHar); 116.3 (CHar); 116.6 (Car); 117.3 (CHar); 124.5 (Car); 127.6 (CHar); 128.4 (CHar); 128.5 (CHar); 128.8 (Car); 130.9 (CHar); 132.2 (Car); 150.2 (Car). **HRMS** calcd. for C₁₇H₁₅FN₂O₅ + Na: 369.0863; found: 369.0861. **IR** (ATR): 1605, 1556, 1497, 1371, 1232, 1037, 819, 751, 694 cm⁻¹. **HPLC:** (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm). $t_R = 21.7$ min (major, *2S,3R,4S*), $t_R = 60.7$ min (minor, *2R,3S,4R*). (er 100:0).

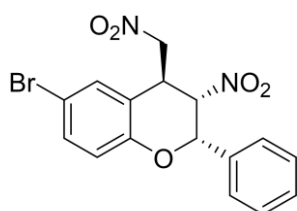
(2*S,3S,4S*)-6-Methyl-2-(naphthalen-2-yl)-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (ct-46bf).



Obtained as a major diastereomer in the reaction of (*E*)-2-(2-nitroethenyl)-naphthalene²² (80 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and (*E*)-4-methyl-2-(2-nitrovinyl)phenol **45b** (36 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **ct-46bf** (48 mg, 0.13 mmol, 64%). Yellow solid. **Mp** 98-100 °C. [α]_D²³ = +126.7 (c = 1.0, CH₂Cl₂). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (s, 3H, CH₃); 4.26 (m, 1H, CH); 4.82 (m, 1H, CH₂); 4.93 (m, 1H, CH₂); 5.31 (m, 1H, CH); 5.47 (m, 1H, CH); 7.05 (m, 1H, Har); 7.09 (m, 1H, Har); 7.14 (m, 1H, Har); 7.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Har); 7.53 (m, 2H, Har); 7.86-7.94 (m, 4H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 20.7 (CH₃); 37.1 (CH); 73.4 (CH); 78.6 (CH₂); 84.0 (CH); 115.5 (Car); 117.8 (CHar); 122.6 (CHar); 125.2 (CHar); 126.6 (CHar); 126.7 (CHar); 127.8 (CHar); 128.7 (CHar); 128.8 (CHar); 130.6 (CHar); 131.9 (Car); 132.3

(Car); 133.1 (Car); 133.5 (Car); 151.9 (Car). **IR** (ATR): 2924, 1603, 1550, 1509, 1481, 1371, 1277, 1224, 1126, 1077, 812 cm^{-1} . **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_R = 18.7$ min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), $t_R = 28.4$ min (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 62:38; er 88:12).

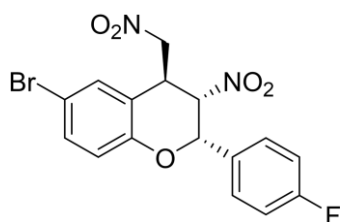
(2*S*,3*S*,4*S*)-6-Bromo-3-nitro-4-(nitromethyl)-2-phenylchromane (ct-46ca).



Obtained as a major diastereomer in the reaction of *trans*- β -nitrostyrene (60 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and (*E*)-4-bromo-2-(2-nitrovinyl)phenol **45c** (49 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **ct-46ca** (58 mg, 0.15 mmol, 74%). Yellow solid.

Mp 93-96 °C. $[\alpha]_D^{23} = +109.6$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 4.23 (m, 1H, CH); 4.77 (dd, $J = 13.7, 4.0$ Hz, 1H, CH₂); 4.89 (dd, $J = 13.7, 10.4$ Hz, 1H, CH₂); 5.19 (m, 1H, CH); 5.32 (m, 1H, CH); 6.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, Har); 7.38-7.45 (m, 7H, Har). **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 36.70 (CH); 73.40 (CH); 78.07 (CH₂); 83.60 (CH); 114.81 (Car); 117.89 (Car); 119.84 (CHar); 125.50 (CHar); 128.98 (CHar); 129.41 (CHar); 131.12 (CHar); 132.86 (CHar); 133.91 (Car); 153.13 (Car). **IR** (ATR): 1550, 1481, 1371, 1232, 816 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_5 + \text{Na}$: 414.9897; found: 414.9904. **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_R = 18.7$ min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), $t_R = 21.7$ min (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 79:21; er 96:4).

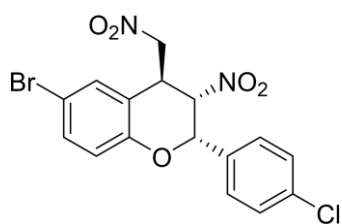
(2*S*,3*S*,4*S*)-6-Bromo-2-(4-fluorophenyl)-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (ct-46ch).



Obtained as a major diastereomer in the reaction of *trans*-4-fluoro- β -nitrostyrene (67 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and (*E*)-4-bromo-2-(2-nitrovinyl)phenol **45c** (49 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **ct-46ch** (68 mg, 0.17 mmol, 83%). Yellow solid. **Mp** 138-141 °C. $[\alpha]_D^{23} = +112.5$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 4.50 (m, 1H, CH); 5.22 (dd, $J = 16.0, 3.6$ Hz, 1H, CH₂); 5.33 (dd, $J = 16.0, 10.2$ Hz, 1H, CH₂); 5.69 (m, 1H, CH); 5.81 (m, 1H, CH); 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Har); 7.22 (m, 2H, Har); 7.47 (m, 1H, Har); 7.63 (m, 2H, Har); 7.83 (m, 1H, Har). **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 36.1 (CH); 72.4 (CH); 76.8 (CH₂); 84.7 (CH); 113.7 (Car); 115.3 (d, $J = 21.9$ Hz, CHar); 119.2 (Car); 119.9 (CHar); 128.1 (d, J

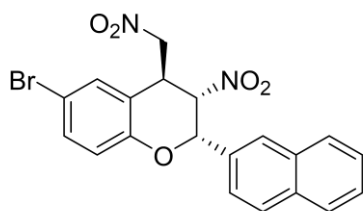
= 8.5 Hz, $\underline{\text{CHar}}$); 131.8 ($\underline{\text{CHar}}$); 131.7 ($\underline{\text{Car}}$); 131.8 ($\underline{\text{CHar}}$); 132.1 ($\underline{\text{CHar}}$); 153.6 ($\underline{\text{Car}}$); 161.8 (d, $J = 245.5$ Hz, $\underline{\text{Car}}$). **IR** (ATR): 2920, 1550, 1513, 1481, 1375, 1277, 1228, 1159, 1077, 816, 661 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2\text{O}_5 + \text{Na}$: 432.9797; found: 432.9810. **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 15.2$ min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), $t_{\text{R}} = 16.7$ min (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 86:14; er 97:3).

(2*S*,3*S*,4*S*)-6-Bromo-2-(4-chlorophenyl)-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (ct-46cb).



Obtained according to general procedure, using *trans*-4-chloro- β -nitrostyrene (0.4 mmol, 73 mg, 2 equiv.), catalyst *sq*-**VIIIb** (0.01 mmol, 0.05 eq) and (*E*)-4-bromo-2-(2-nitrovinyl)phenol compound (49 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **ct-46cb** (68 mg, 0.16 mmol, 79%). **Mp** 226-228 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +9.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 4.50 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 5.21 (dd, $J = 3.6, 16.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$); 5.33 (dd, $J = 10.1, 16.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$); 5.71 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 5.82 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.45-7.49 (m, 3H, $\underline{\text{Har}}$); 7.60 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 7.82 (m, 1H, $\underline{\text{Har}}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 36.08 ($\underline{\text{CH}}$); 72.38 ($\underline{\text{CH}}$); 76.76 ($\underline{\text{CH}_2}$); 84.52 ($\underline{\text{CH}}$); 113.80 ($\underline{\text{Car}}$); 119.24 ($\underline{\text{CHar}}$); 120.00 ($\underline{\text{Car}}$); 127.67 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.57 ($\underline{\text{CHar}}$); 131.85 ($\underline{\text{CHar}}$); 132.05 ($\underline{\text{CHar}}$); 134.08 ($\underline{\text{Car}}$); 134.50 ($\underline{\text{Car}}$); 153.45 ($\underline{\text{Car}}$). **IR** (ATR): 1697, 1550, 1481, 1371, 1232, 1077, 1012, 808, 641 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}_5 + \text{Na}$: 448.9497; found: 448.9516. **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 17.1$ min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), $t_{\text{R}} = 19.7$ min (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 88:12; er 93:7).

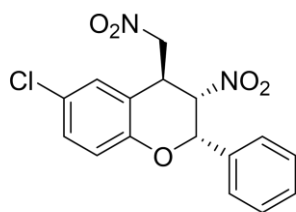
(2*S*,3*S*,4*S*)-6-Bromo-2-(naphthalen-2-yl)-3-nitro-4-(nitromethyl)chromane (ct-46cf).



Obtained as a major diastereomer in the reaction of (*E*)-2-(2-nitroethenyl)-naphthalene²² (80 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and (*E*)-4-bromo-2-(2-nitrovinyl)phenol **45c** (49 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **ct-46cf** (67 mg, 0.15 mmol, 76%). Yellow solid. **Mp** 129-131 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +98.9$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 4.54 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 5.27 (dd, $J = 3.6, 15.9$

Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2$); 5.40 (dd, $J = 15.9, 10.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2$); 5.82 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 5.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.50 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.56 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 7.71 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.94-7.99 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 8.12 (s, 1H, $\underline{\text{Har}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 36.2 ($\underline{\text{CH}}$); 73.1 ($\underline{\text{CH}}$); 76.9 ($\underline{\text{CH}}_2$); 84.7 ($\underline{\text{CH}}$); 113.7 ($\underline{\text{Car}}$); 119.3 ($\underline{\text{CHar}}$); 120.1 ($\underline{\text{Car}}$); 123.4 ($\underline{\text{CHar}}$); 125.1 (CHar); 126.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 126.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 127.7 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.1 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.2 ($\underline{\text{CHar}}$); 131.8 ($\underline{\text{CHar}}$); 132.1 ($\underline{\text{CHar}}$); 133.0 ($\underline{\text{Car}}$); 133.1 ($\underline{\text{Car}}$); 133.5 ($\underline{\text{Car}}$); 153.7 ($\underline{\text{Car}}$). **IR** (ATR): 1697, 1550, 1481, 1371, 6, 1073, 816, 747, 478 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_5 + \text{Na}$: 465.0099; found: 465.0068. **HPLC**: (Lux i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 24.0$ min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), $t_{\text{R}} = 30.9$ min (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 78:22; er 88:12).

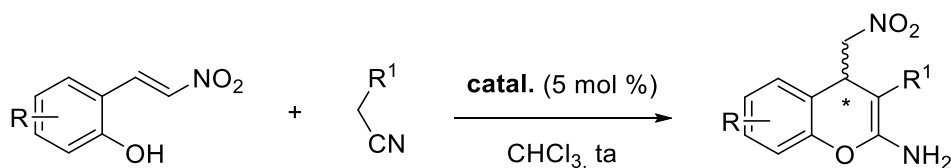
(2*S*,3*S*,4*S*)-6-Chloro-3-nitro-4-(nitromethyl)-2-phenylchromane (ct-46da).



Obtained as a major diastereomer in the reaction of *trans*- β -nitrostyrene (60 mg, 0.4 mmol, 2 equiv), catalyst *sq*-**VIIIb** (5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and (*E*)-4-chloro-2-(2-nitrovinyl)phenol **45d** (40 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **ct-46da** (45 mg, 0.13 mmol, 65%). Yellow solid.

Mp 71-73 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +115.0$ ($c = 1.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 4.20-4.22 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 4.77 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}_2$); 4.90 (dd, $J = 13.7, 4.1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}_2$); 5.19 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 5.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 7.05 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.06-7.46 (m, 7H, $\underline{\text{Har}}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 36.0 ($\underline{\text{CH}}$); 73.5 ($\underline{\text{CH}}$); 78.1 ($\underline{\text{CH}}_2$); 83.6 ($\underline{\text{CH}}$); 119.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 125.5 ($\underline{\text{CHar}}$); 127.7 ($\underline{\text{Car}}$); 128.1 ($\underline{\text{CHar}}$); 128.9 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.4 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.9 ($\underline{\text{CHar}}$); 131.8 ($\underline{\text{Car}}$); 133.9 ($\underline{\text{Car}}$); 152.6 ($\underline{\text{Car}}$). **IR** (ATR): 2924, 1550, 1477, 1236, 1089, 1041, 816, 755, 698 cm^{-1} . **HPLC**: (Lux-i-Cellulose-5, *n*-hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_{\text{R}} = 16.8$ min (major, 2*S*,3*S*,4*S*), $t_{\text{R}} = 18.6$ min (minor, 2*R*,3*R*,4*R*). (dr 74:26; er 85:15).

10.2. Stereoselective synthesis of 2-amino-3-phenylsulfonyl-4-(nitromethyl)-4*H*-chromenes.



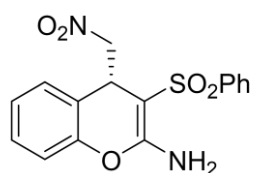
10.2.1. General procedure for preparation of 2-amino-4-(nitromethyl)-4*H*-chromenes using homogeneous catalysts.

To a stirred mixture of catalyst (0.01 mmol), 2-(2-nitrovinyl)phenol derivative (0.2 mmol, 1 equiv) in chloroform (0.6 mL) was added acetonitrile derivative (0.3 mmol, 1.5 equiv) at rt. After the reaction was complete (monitored by TLC), the crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate 4:1) to afford the desired 2-amino-4*H*-chromene.

10.2.2. General procedure for preparation of 2-amino-4-(nitromethyl)-4*H*-chromenes using immobilized catalysts.

To a mixture of acetonitrile derivative (0.3 mmol) and catalyst (0.01 mmol) in CHCl₃ (0.6 mL), 2-(2-nitrovinyl)phenol (0.2 mmol) 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 CH₂Cl₂ (2 x 1 mL) and MeOH (3 x 1 mL). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by column chromatography to afford the final product. The diastereomeric and enantiomeric ratio were determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

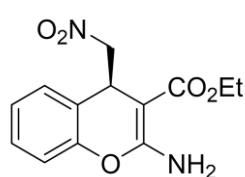
(*R*)-4-(Nitromethyl)-3-(phenylsulfonyl)-4*H*-chromen-2-amine (**48a**).



Obtained according to general procedure, using (phenylsulfonyl)acetonitrile (54 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv), catalyst **XVIII** (4 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a** (33 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **48a** (69 mg, 0.17 mmol, 88%). Colorless solid. **Mp** 150-151 °C. $[\alpha]_D^{23} = -25.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 4.27 (dd, $J = 9.3, 3.7$ Hz, 1H, CH); 4.45 (dd, $J = 12.1, 9.3$ Hz, 1H, CH₂); 4.93 (dd, $J = 12.1, 3.7$ Hz, 1H, CH₂); 6.07 (br

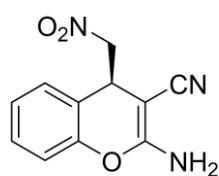
s, 2H, NH₂); 7.03 (m, 3H, Har); 7.23 (m, 1H, Har); 7.48 (m, 2H, Har); 7.55 (m, 1H, Har); 7.91 (m, 2H, Har). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 34.8 (CH); 78.6 (CSO₂Ph); 81.0 (CH₂); 116.5 (CHar); 121.4 (Car); 125.4 (CHar); 126.2 (CHar); 127.9 (CHar); 129.6 (CHar); 133.0 (CHar); 142.3 (Car); 149.5 (CNH₂); 159.2 (Car). IR 3453, 3347, 1729, 1636, 1542, 1395, 1224, 1138, 1089, 1041, 751, 723 cm⁻¹. HRMS calcd. for C₁₆H₁₄N₂O₅S + H: 347.0702; found: 347.0705. HPLC: (Lux Amylose-1, *n*-hexane/isopropanol = 85:15, 1.0 mL/min, λ = 210 nm) t_R = 26.0 min (minor, *S*), t_R = 27.8 (major, *R*). (er 97:3).

Ethyl (*R*)-2-amino-4-(nitromethyl)-4*H*-chromene-3-carboxylate (**49a**).³⁷



Obtained according to general procedure, using ethyl 2-cyanoacetate (34 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv), catalyst **XVIII** (4 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a** (33 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **49a** (36 mg, 0.13 mmol, 64%). Colorless oil. **Mp** 87-89 °C. [Lit.³⁶ mp 109-110 °C]. [α]_D²³ = -35.0 (c = 1.0, EtOAc). [Lit.³⁶ [α]_D²⁰ = +87.7 (c = 0.9, EtOAc, 87%ee for 4*S* enantiomer)]. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ(ppm) 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 4.06-4.19 (m, 2H, CH₂), 4.48 (m, 1H, CH), 4.53-4.59 (m, 1H, CH₂), 4.65-4.71 (m, 1H, CH₂), 7.05 (m, 1H, Har), 7.13-7.83 (m, 1H, Har), 7.28-7.34 (m, 2H, Har), 7.77 (br, 2H NH₂). HPLC: (Chiralpak OJ-H, *n*-hexane/isopropanol = 60:40, 1.0 mL/min, λ = 254 nm) t_R = 13.5 min (major, *R*), t_R = 21.4 (minor, *S*). (er 64:36).

(*R*)-2-Amino-4-(nitromethyl)-4*H*-chromene-3-carbonitrile (**50a**).³⁸



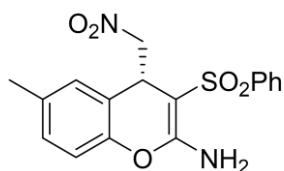
Obtained according to general procedure, using malononitrile (20 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv), catalyst **XVIII** (4 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and 2-(2-nitrovinyl)phenol **45a** (33 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **50a** (42 mg, 0.18 mmol, 96%). Colorless solid. **Mp** 133-135 °C. [Lit.³⁷ mp 142-143 °C]. [α]_D²³ = -15.3 (c = 1.0, CHCl₃). [Lit.³⁷ [α]_D²³ = +24.0 (c = 1.0, CHCl₃, 84%ee for 4*S* enantiomer)]. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H, CH), 4.66 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H, CH₂), 4.79 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H, CH₂), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Har), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H, Har), 7.18 (br s, 2H, NH₂), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 2H, Har). HPLC: (Chiralpak AD-H, *n*-

³⁷ G. Yang, C. Luo, X. Mu, T. Wang and X.-Y. Liu. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 5880–5882.

³⁸ K. Hu, Y. Wang, Z. Zhou, C. Tang. *Tetrahedron* **2014**, 70, 181-185

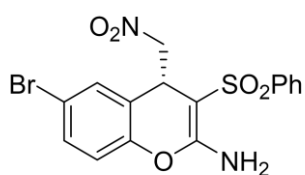
hexane/isopropanol = 80:20, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm) $t_R = 10.9$ min (minor, *S*), $t_R = 12.4$ (major, *R*). (er 55:45).

(*R*)-6-Methyl-4-(nitromethyl)-3-(phenylsulfonyl)-4*H*-chromen-2-amine (48b).



Obtained according to general procedure, using (phenylsulfonyl)acetonitrile (54 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv), catalyst **XVIII** (4 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and (*E*)-4-methyl-2-(2-nitrovinyl)phenol **45b** (36 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **48b** (54 mg, 0.15 mmol, 76%). Colorless solid. **Mp** 106-108 °C. $[\alpha]_D^{23} = -10.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 2.21 (s, 3H, CH_3); 4.20 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H, CH); 4.44 (dd, $J = 12.1, 9.2$ Hz, 1H, CH_2); 4.91 (dd, $J = 12.1, 3.6$ Hz, 1H, CH_2); 6.02 (br s, 2H, NH_2); 6.80 (s, 1H, Har); 6.89 (m, 1H, Har); 7.01 (m, 1H, Har); 7.48 (m, 2H, Har); 7.55 (m, 1H, Har); 7.90 (m, 2H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 20.7 (CH_3); 34.7 (CH); 78.6 (CSO_2Ph); 81.0 (CH_2); 116.1 (CHar); 121.0 (Car); 126.2 (CHar); 128.1 (CHar); 128.9 (Car); 129.2 (CHar); 129.8 (CHar); 132.93 (CHar); 142.4 (Car); 147.5 (CNH_2); 159.2 (Car). **IR** 3467, 3352, 1634, 1544, 1392, 1282, 1216, 1134, 1089, 909, 818, 724 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}$: 361.0859; found: 361.0858. **HPLC**: (Lux Amylose-1, *n*-hexane/isopropanol = 85:15, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_R = 22.0$ min (minor, *S*), $t_R = 24.7$ (major, *R*). (er 56:44).

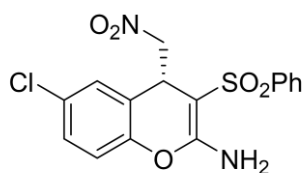
(*R*)-6-Bromo-4-(nitromethyl)-3-(phenylsulfonyl)-4*H*-chromen-2-amine (48c).



Obtained according to general procedure, using (phenylsulfonyl)acetonitrile (54 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv), catalyst **XVIII** (4 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and (*E*)-4-bromo-2-(2-nitrovinyl)phenol **45c** (49 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **48c** (76 mg, 0.18 mmol, 90%). Colorless solid. **Mp** 191-193 °C. $[\alpha]_D^{23} = -32.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 4.20 (dd, $J = 9.1, 3.5$ Hz, 1H, CH); 4.48 (dd, $J = 12.1, 9.1$ Hz, 1H, CH_2); 4.88 (dd, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1H, CH_2); 6.03 (br s, 2H, NH_2); 6.90 (m, 1H, Har); 7.17 (s, 1H, Har); 7.33 (m, 1H, Har); 7.50 (m, 2H, Har); 7.58 (m, 1H, Har); 7.89 (m, 2H, Har). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 34.4 (CH); 78.6 (CSO_2Ph); 80.5 (CH_2); 118.1 (CHar); 123.5 (Car); 126.3 (CHar); 128.9 (Car); 129.3 (CHar); 142.0 (Car); 130.6 (CHar); 132.3 (CHar); 133.2 (CHar); 148.7 (CNH_2); 158.8 (Car). **IR** 3453, 3352, 1636, 1546, 1387, 1281, 1228, 1130, 1089, 820, 723 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}$:

424.9808; found: 347.0705. **HPLC**: (Lux Amylose-1, *n*-hexane/isopropanol = 85:15, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_R = 27.4$ min (minor, *S*), $t_R = 33.4$ (major, *R*). (er 97:3).

(*R*)-6-Chloro-4-(nitromethyl)-3-(phenylsulfonyl)-4H-chromen-2-amine (48d).



Obtained according to general procedure, using (phenylsulfonyl)acetonitrile (54 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv), catalyst **XVIII** (4 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) and (*E*)-4-chloro-2-(2-nitrovinyl)phenol **45d** (40 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) to yield compound **48d** (53 mg, 0.14 mmol, 70%).

Colorless solid. **Mp** 182-185 °C. $[\alpha]_D^{23} = -30.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3). **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 4.20 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}$); 4.48 (dd, $J = 12.1, 9.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$); 4.88 (dd, $J = 12.1, 3.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_2}$); 6.04 (br s, 2H, $\underline{\text{NH}_2}$); 6.95 (m, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.03 (s, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.19 (m, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.50 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$); 7.58 (m, 1H, $\underline{\text{Har}}$); 7.89 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 34.5 ($\underline{\text{CH}}$); 78.5 ($\underline{\text{CSO}_2\text{Ph}}$); 80.5 ($\underline{\text{CH}_2}$); 117.8 ($\underline{\text{CHar}}$); 123.1 ($\underline{\text{Car}}$); 126.3 ($\underline{\text{CHar}}$); 127.7 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.3 ($\underline{\text{CHar}}$); 129.4 ($\underline{\text{Car}}$); 130.4 ($\underline{\text{Car}}$); 133.2 ($\underline{\text{CHar}}$); 142.1 ($\underline{\text{CHar}}$); 148.2 ($\underline{\text{CNH}_2}$); 158.9 ($\underline{\text{Car}}$). **IR** 3458, 3347, 1632, 1546, 1481, 1387, 1282, 1130, 1085, 816, 723 cm^{-1} . **HRMS** calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}$: 381.0313; found: 381.0315. **HPLC**: (Lux Amylose-1, *n*-hexane/isopropanol = 85:15, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm) $t_R = 25.7$ min (minor, *S*), $t_R = 31.7$ (major, *R*). (er 89:11).

9. Anexo

1. Abreviaturas y acrónimos.

* centro de asimetría

Ac acetilo

AcOH ácido acético

AIBN azobisisobutironitrilo

AM-PS aminometil poliestireno

aprox. aproximadamente

Ar arilo

BAM bis-amidina

BINAM 2,2'-Diamino-1,1'-binaftilo

BINOL 1,1'-bi-2-naftol

Bn bencilo

Boc *terc*butoxicarbonilo

Bu butilo

Catal. o **cat.** Catalizador

Cbz benciloxicarbonilo

Config. Configuración absoluta

DABCO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

DCC *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida

DCE 1,2-dicloroetano

DCM diclorometano

CD ciclodextrina

DIPEA *N,N*-diisopropiletilamina

DKR resolución cinética dinámica, *Dynamic Kinetic Resolution*

DMAP *N,N*-dimetilaminopiridina

DMF *N,N*-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

DVB divinilbenceno

dr relación diastereomérica, *diastereomeric ratio*

E electrófilo

ee exceso enantiomérico, *enantiomeric excess*

ent- enantiómero

equiv equivalente químico

er relación enantiomérica, *enantiomeric ratio*

ESI-MS espectrometría de masas con ionización por electrospray, *electrospray ionization-mass spectroscopy*

Et etilo

EtOAc acetato de etilo

GAE grupo atractor de electrones, *EWG electron withdrawing group*

f funcionalización efectiva

FT-IR infrarrojo por transformada de Fourier, *Fourier transform-infrared*

HBTU *O*-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfate

Hex hexilo

HIV virus de la inmunodeficiencia humana, *Human Immunodeficiency Virus*

HOMO orbital molecular ocupado de mayor energía, *highest occupied molecular orbital*

HPLC cromatografía líquida de alta resolución, *high performance liquid chromatography*

HRMS espectrometría de masas de alta resolución, *high resolution mass spectrometry*

IL líquido iónico, *ionic liquid*

iPr isopropilo

JJ JandaJel

LAH hidruro de litio y aluminio, *lithium aluminium hydride*

MAM *mono-amidina*

MCM-41 sílica mesoestructurada o material mesoporoso-41

Me metil

mp punto de fusión, *melting point*

NMM *N*-metilmorfolina

NMR resonancia magnética nuclear, *nuclear magnetic resonance*

Nu nucleófilo

p-CIVB cloruro de 4-vinilbencilo

PEG polietilenglicol

PG grupo protector, *protecting group*

Ph fenilo

PMHS poli(metilhidroxilosano)

ppm partes por millón

Prod producto

- PS** poliestireno
- PTC** catálisis por transferencia de fase, *phase-transfer catalysis*
- p-TsOH** ácido toluensulfónico
- PVA o PVOH** polivinil alcohol
- PVC** cloruro de polivinilo, *polyvinyl chloride*
- R** sustituyente
- rac* racémico
- Rdto** Rendimiento
- sBu** *sec*-butilo
- SOMO** orbital molecular ocupado por un electrón, *singly occupied molecular orbital*
- T** temperatura
- t** tiempo
- ta** temperatura ambiente
- TBAI** yoduro de tetrabutilamonio, *tetrabutylammonium iodide*
- tBu** *terc*-butilo
- TEC** click tiol-eno, *thiol-ene click*
- TFA** ácido trifluoroacético, *trifluoroacetic acid*
- TFAA** anhídrido trifluoroacético, *trifluoroacetic anhydride*
- TfO** triflato, trifluorometanosulfonato, *triflate, trifluoromethanesulfonate*
- THF** tetrahidrofurano, *tetrahydrofurane*
- TLC** cromatografía en capa fina, *thin layer chromatography*
- TMM** tetratiomolibdato
- TMSOTf** triflato de trimetilsililo
- TMS** tetrametilsilano
- TOF** frecuencia de recambio, *turnover frequency*
- Tol** *para*-tolilo
- TON** número de recambio, *turnover number*
- Ts** tosilo, *para*-toluensulfonilo
- UV** ultravioleta
- X** heteroátomo o grupo atractor de electrones

2. Publicaciones.

1. *Bottom-up Synthesis of Novel Supported Thioureas and Their Use in Enantioselective Solvent-free Aza-Henry and Michael Additions.* J.M. Andrés, N. de la Cruz, M. Valle, R. Pedrosa. *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 86-92.

2. *Biodegradable Chitosan-Derived Thioureas as Recoverable Supported Organocatalysts -Application to the Stereoselective Aza-Henry Reaction.* J. M. Andrés, F. González, A. Maestro, R. Pedrosa, M. Valle. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3658–3665.

3. *Chiral Bifunctional Thioureas and Squaramides and their Copolymers as Recoverable Organocatalysts. Stereoselective Synthesis of 2-Substituted-4-amino-3-nitro-Benzopyrans and 3-Functionalized-3,4-diamino-4H-Chromenes.* J.M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa. *Enviada*

Comunicaciones en congresos:

1. XXVI Reunión Bienal en Química Orgánica de la Real Sociedad Española de la Química (RSEQ), Punta Umbría (Huelva), junio de **2016**. Comunicación Flash y Póster tituladas: *New Supported Bifunctional Thioureas and their use in Enantioselective nitro-Michael addition.*

2. 11º Simposio Hispano-Italiano en Química Orgánica- SISOC XI, San Sebastián, julio de **2016**. Comunicación Oral titulada: *Application of New Bifunctional Thioureas in Enantioselective and Diastereoselective aza-Henry Reactions.*

3. XXXVI Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de la Química (RSEQ), Sitges, junio de **2017**. Comunicación Flash titulada: *Application of New Supported Bifunctional Thioureas and Squaramides in Tandem Reactions.*

Bottom-Up Synthesis of Supported Thioureas and Their Use in Enantioselective Solvent-Free Aza-Henry and Michael Additions

José M. Andrés,* Noelia de La Cruz, María Valle, and Rafael Pedrosa*^[a]

Two sets of supported chiral thioureas, which differ in the length of the tether that connects the chiral appendage to the polymer structure and the effective functionalization, have been prepared by copolymerization of styrene, novel styryl thioureas derived from L-valine, and divinylbenzene. The efficiency of these polymeric thioureas has been tested in two differ-

ent enantioselective transformations, namely, aza-Henry and nitro-Michael reactions, in neat reaction conditions. The obtained results show that it is possible to recycle the thiourea, and they are able to promote the reactions with good enantioselectivity at a low catalyst loading.

Introduction

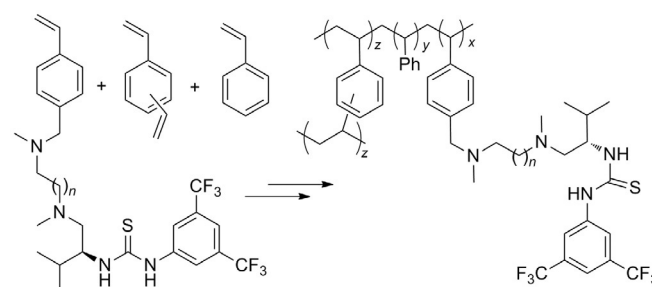
One of the most important problems that organocatalytic processes suffer from is recovery of the catalysts from the final reaction mixtures. In general, they can be recovered by flash chromatography, but isolation remains difficult. The anchoring of a chiral catalyst onto polymeric materials has recently flourished as a solution to problems of recovery and recycling of the catalysts,^[1] and an additional advantage of polymer-supported organocatalysts is related to their use in continuous-flow enantioselective procedures.^[2]

The support of proline derivatives on different solid materials has been extensively developed, but other privileged catalysts, such as bifunctional thioureas, have attracted less attention. The most popular supports for these kind of catalysts are polystyrene derivatives,^[3] although mesoporous silica^[4] and magnetic nanoparticles^[5] have been used as solid supports for bifunctional thioureas. The preparation of all of these catalysts is based on the grafting of the thiourea onto a functionalized preformed support (generally commercially available).

More interesting, although synthetically demanding, is the bottom-up synthesis of the supported catalyst by copolymerization of two monomers, one of them functionalized with the thiourea, with or without a cross-linker. This method allows control of the degree of functionalization of the polymer and its physical properties, although only a few examples have been previously described.^[6–8,11–13] Thus, achiral polymeric

amino thioureas have been prepared by copolymerization of styrene-derived tertiary amines and thioureas,^[6] whereas attempts to prepare copolymers derived from cinchona thioureas failed because extensive decomposition of the monomer occurred under radical polymerization conditions.^[7] On the contrary, cinchona-derived thiourea copolymers have been obtained by immobilization through the use of thiol-ene chemistry.^[8]

Our interest in the synthesis of novel supported^[9] and unsupported^[10] bifunctional organocatalysts and their use in different enantioselective transformations, led us to consider the bottom-up synthesis of chiral bifunctional thioureas by copolymerization of styrene, 4-vinyl benzylamine derivatives, and divinylbenzene as a cross-linker (Scheme 1). This approach has



Scheme 1. Proposed bottom-up synthesis of supported thioureas by copolymerization.

previously been used for the immobilization of different chiral ligands,^[11] and organocatalysts, such as 4-hydroxyproline^[12] and prolinamides.^[13] Because our previous results indicated that the best results were obtained with thioureas prepared from 1,2-diamines derived from L-valine,^[14] we decided to incorporate that chiral appendage into the monomer, and study the best conditions for polymerization and the effect of the

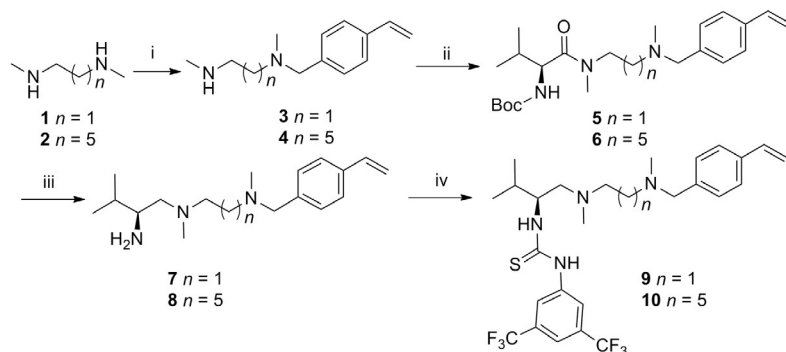
[a] Dr. J. M. Andrés, N. de La Cruz, M. Valle, Prof. Dr. R. Pedrosa
Instituto CINQUIMA and Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias, Universidad de Valladolid
Paseo de Belén 7, 47011 Valladolid (Spain)
E-mail: pedrosa@qo.uva.es
Homepage: <http://sintesisasimetrica.blogs.uva.es>

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/cplu.201500476>. It contains experimental procedures for the synthesis of supported catalysts, physical and spectral data for all compounds, copies of ¹H and ¹³C NMR spectra for all new compounds, and copies of the HPLC chromatograms.

length of the tether connecting the thiourea group and the polymer chain on the activity of the catalysts.

Results and Discussion

Styryl thioureas **9** and **10** were easily prepared^[15] from commercially available *N,N'*-dimethylethylenediamine (**1**) and *N,N'*-dimethyl-1,6-hexanediamine (**2**) (Scheme 2). Amines **1** and **2** were alkylated, as previously described for the benzylation of ethylenediamine,^[16] through a reaction with 4-vinylbenzyl chloride in CH₂Cl₂ at RT, leading to monoalkylated amines **3** and **4**, respectively, with good yields.



Scheme 2. Reagents and conditions: i) 4-CH₂=CHC₆H₄CH₂Cl, CH₂Cl₂, RT, 4 h; ii) Boc-L-valine (Boc = *tert*-butyloxycarbonyl), dicyclohexylcarbodiimide (DCC), CH₂Cl₂, 0 °C to RT; iii) 1) lithium aluminum hydride (LAH), THF, 0 °C, 1 h; 2) trifluoroacetic acid (TFA), CH₂Cl₂, RT; iv) 3,5-(CF₃)₂C₆H₃NCS, CH₂Cl₂, RT.

These amines were coupled with Boc-L-valine activated with DCC to give amides **5** and **6**, which, after chemoselective reduction of the amide group with LAH in THF at 0 °C and removal of the protecting group by treatment with TFA in CH₂Cl₂, yielded triamines **7** and **8**. Thioureas **9** and **10** were obtained in excellent yields from **7** and **8** through the reaction with 3,5-(bis)trifluoromethyl isothiocyanate in CH₂Cl₂ at RT.

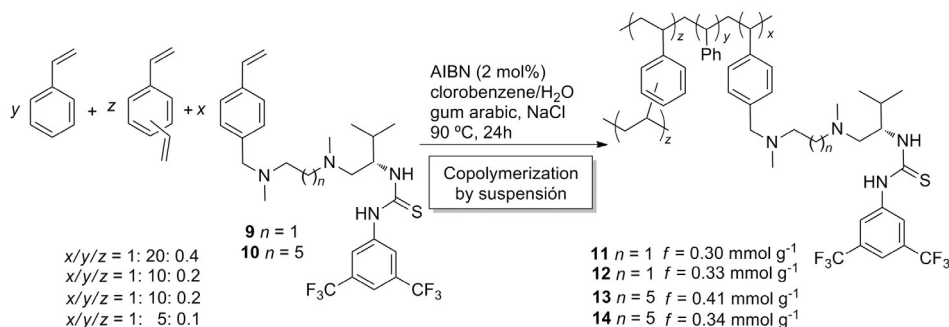
With the styryl thioureas in hand, we studied copolymerization with styrene and divinylbenzene as a cross-linker in the aqueous phase, with 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) as an initiator (Scheme 3). Initially, a mixture of thiourea **9** (x), styrene (y), and divinylbenzene (z) in a ratio 1:20:0.4 with arabic gum was heated in a mixture of chlorobenzene/water at 90 °C for

24 h in the presence of 2 mol% of AIBN. The formed polymer, **11**, was separated by filtration; thoroughly washed successively with methanol, water, and methanol; and dried under vacuum. This material was characterized by IR absorption bands at $\tilde{\nu}$ = 1131, 1386, and 1276 cm⁻¹, which corresponded to the thiourea group, Ar–N bonds, and C–F bonds, respectively. The analytical data for the nitrogen and sulfur atoms allowed the degree of incorporation of the thiourea into the polymer to be calculated as 17–18% with an effective functionalization (*f*) of 0.30 mmol g⁻¹. With the aim of increasing the effective functionalization, the polymerization procedure was repeated by using twice the thiourea content in the initial mixture (x/y/z = 1:10:0.2). The analytical data showed that the obtained material (**12**) increased the effective functionalization to *f* = 0.33 mmol g⁻¹.

By using the described methodology, two polymerization experiments were performed for thiourea **10**. In the first one, with a ratio of monomers of x/y/z = 1:10:0.2, polymer **13** incorporated 24–26% of the thiourea (*f* = 0.41), whereas an increase in the ratio of thiourea to x/y/z = 1:5:0.1 gave polymer **14** with a lower effective functionalization (*f* = 0.34 mmol g⁻¹); this indicated that, under the conditions studied, the maximum degree of incorporation of the thiourea into the final catalysts was approximately 25%.

The ability of the novel prepared catalysts to promote stereoselective transformations was first tested for the aza-Henry reaction.^[17] The reaction of *N*-Boc-benzaldimine **15a** with nitromethane **16a** was taken as a model to find the best catalyst and reaction conditions (Table 1, entries 1–8). The reactions were performed by stirring a mixture of imine and nitroalkane (6 equiv) in the presence of the corresponding catalyst (5 mol%) at RT.

When the reaction of **15a** and **16a** was performed in two different apolar solvents, such as CH₂Cl₂ and toluene, the addition product **17aa** was obtained in good yield (68–70%) and very good enantiomeric ratio (92/8 e.r.; Table 1, entries 1 and 2), but the reaction was quicker in solvent-free conditions, decreasing the reaction time to 2 h, and increasing both the yield (94%) and enantioselectivity (94/6 e.r.; Table 1, entry 3). Under these conditions, the same results were obtained by using supported thiourea **14** as an organocatalyst (Table 1, entry 4). The influence of the effective functionalization of the



Scheme 3. Bottom-up synthesis of a supported catalyst through copolymerization.

Table 1. Enantioselective aza-Henry reactions organocatalyzed by **9–14**.

$$\text{Ar-CH=N-Boc} + \text{RCH}_2\text{NO}_2 \xrightarrow[\text{solvent, RT}]{\text{catalyst (5\%)}} \text{Ar-CH(NH-Boc)-CH}_2\text{-NO}_2$$

	15 a-i	16 a-c	17aa-17ia-17ac							
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	
Ar (15)	Ph	4-NO ₂ Ph	4-CF ₃ Ph	4-CIPh	4-MeOPh	4-MePh	1-Naphtyl	2-Naphtyl	2-Furyl	
R (16)	H	Me	Et							

Entry ^[a]	Solvent	Cat.	Reagents	t [h]	Prod.	Yield [%] ^[b]	d.r. ^[c] <i>anti/syn</i>	e.r. ^[c]
1	CH ₂ Cl ₂	13	15 a/16 a	7	17 aa	68	–	92:8
2	toluene	13	15 a/16 a	8	17 aa	70	–	92:8
3	neat	13	15 a/16 a	2	17 aa	94	–	94:6
4	neat	14	15 a/16 a	2	17 aa	95	–	94:6
5	neat	11	15 a/16 a	8	17 aa	67	–	92:8
6	neat	12	15 a/16 a	2	17 aa	98	–	91:9
7	neat	9	15 a/16 a	5	17 aa	80	–	93:7
8	neat	10	15 a/16 a	3	17 aa	95	–	96:4
9	neat	13	15 b/16 a	2	17 ba	52	–	94:6
10	neat	13	15 c/16 a	2	17 ca	78	–	93:7
11	neat	13	15 d/16 a	2	17 da	66	–	93:7
12	neat	13	15 e/16 a	8	17 ea	51	–	92:8
13	neat	13	15 f/16 a	4	17 fa	84	–	93:7
14	neat	13	15 g/16 a	3	17 ga	60	–	91:9
15	neat	13	15 h/16 a	2	17 ha	57	–	94:6
16	neat	13	15 i/16 a	1	17 ia	53	–	86:14
17	neat	13	15 a/16 b	2	17 ab	84	76:24	94:6 ^[d]
18	neat	13	15 a/16 c	2	17 ac	75	91:9	94:6 ^[d]
19 ^[e]	2nd cycle	13	15 a/16 a	2	17 aa	90	–	94:6
20 ^[f]	3rd cycle	13	15 a/16 a	4	17 aa	95	–	94:6

[a] The reaction was conducted on the 0.3 mmol scale in 0.1 mL of nitroalkane (6 equiv). [b] Yield of product isolated. [c] Diastereomeric (d.r.) and enantiomeric ratios (e.r.) were determined by chiral HPLC analysis and the absolute configuration was determined by comparison of the HPLC retention time with that of data reported in the literature. [d] The e.r. refers to the major *anti*-diastereomer. [e] 2nd cycle of entry 3. [f] 3rd cycle of entry 3.

polymeric thioureas was tested in the reactions catalyzed by **11** ($f=0.30 \text{ mmol g}^{-1}$) and **12** ($f=0.33 \text{ mmol g}^{-1}$). The results showed that the higher functionalization of **12** allowed the reaction to proceed more easily and in higher yield, although with almost the same enantioselectivity (Table 1, entries 5 and 6). It is also interesting to note that, contrary to results previously reported for thioureas supported on sulfonypolystyrene,^[9a] the length of the tether connecting the catalyst and polymer played a marginal role in both the yield and enantioselectivity of the process (compare entry 6 with entries 3 or 4 in Table 1).

For comparative purposes, reactions catalyzed by monomeric thioureas **9** and **10** were also studied. Only small differences were observed in the reaction catalyzed by supported (**13**) and unsupported (**10**) 1,6-hexanediamine-derived thioureas (com-

pare entries 3 and 8 in Table 1), whereas better yield was obtained with the supported (**12**) than unsupported (**9**) ethylene diamine-derived thioureas (entries 6 and 7 in Table 1).

The best reaction conditions found for the reaction catalyzed by **13** were used to extend the aza-Henry reaction to *N*-Boc-aldimines derived from different aromatic aldehydes and nitroalkanes (Table 1, entries 9–18).

The reaction of nitromethane **16 a** with imines derived from activated and nonactivated benzaldehydes (**1 a–f**) proceeded with excellent enantioselectivities, which were independent of the electronic character of the substituent at the *para* position (Table 1, entries 9–13). On the contrary, the yields of the α -nitroamines were very good for *p*-trifluoromethyl (**15 c**), *p*-methyl (**15 f**), and *p*-chloro (**15 d**) derivatives (Table 1, entries 10, 11, and 13), but only moderate for *p*-nitrobenzaldehyde **15 b** (Table 1, entry 9), probably as a consequence of a competing hydrolytic reaction. As expected, the less reactive aldimine derived from *p*-methoxybenzaldehyde (**15 e**) reacted more slowly, leading to the addition product **17 ea** in moderate yield (Table 1, entry 12). A modest yield and enantioselectivity were achieved in the reaction of nitromethane and 2-furylaldehyde (Table 1, entry 16).

To obtain α -nitroamines with two contiguous stereocenters, we tested the reaction of *N*-Boc-benzaldimine **15 a** with nitroethane **16 b** and nitropropane **16 c**. In both cases, the reactions were complete after 2 h of stirring at RT, leading to the *anti*-addition products **17 ab** and **17 ac** in good yields and enantioselectivity, but with only moderate diastereoselectivity for the reaction with nitroethane (Table 1, entries 17 and 18).

Finally, we focused our attention on the recovery and reuse of the supported catalyst **13**. To this end, the crude reaction mixture of **15 a** and **16 a** was filtered to separate the insoluble catalyst, the solid was thoroughly washed with methanol, dried under vacuum to constant weight, and reused in the next cycle. The yield of the recovered catalyst was in the range of 80–90%. After 3 consecutive cycles, both the yield and enantioselectivity remained nearly constant, but the reaction time increased to 4 h in the third cycle (Table 1, entries 3, 19, and 20).

In a different approach, we extended the use of the polymeric thioureas to the enantioselective Michael addition of different, easily enolizable, substrates to nitroalkenes. Interest in this reaction is based on the possibility of obtaining highly functionalized enantioenriched products with one or two contiguous stereocenters, especially if one of them is quaternary.^[18] Bifunctional thioureas derived from *trans*-1,2-diaminocyclohexane,^[19] *Cinchona* alkaloids,^[20] and diamines derived from amino acids^[21] have been used to achieve this goal.

In the search for a green process,^[22] we first investigated the nitro-Michael reaction at RT, with 5 mol% of catalyst in solvent-free conditions by using a twofold excess of the nucleophile. Two different sets of reactions were proposed to search for the best catalyst. In the first one, we studied the addition of diethylmalonate (**19**) to *trans*-nitrostyrene (**18 a**) in the presence of mono- (**9**, **10**) and polymeric (**11**, **13**) thioureas to search for the most effective organocatalysts. In the second, the addition of 2-ethoxycarbonylcyclopentanone (**21 a**) to the

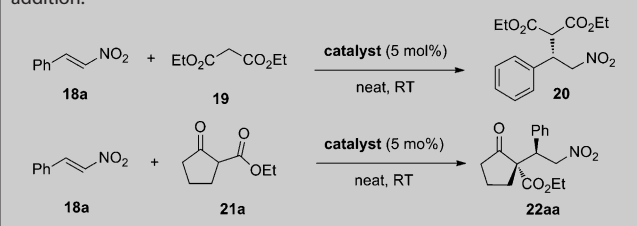
same nitroalkene, in the presence of catalysts **9–14**, was used to establish the enantio- and diastereoselectivity for the formation of two contiguous tertiary–quaternary stereocenters.

The reaction of *trans*- β -nitrostyrene with ethyl malonate led to diethyl (5*S*)-2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate^[23] (**20**) as the major enantiomer in good to excellent yield, but the reactivity and enantioselectivity were highly dependent on the catalyst used. Unsupported and supported catalysts **10** and **13**, respectively, derived from 1,6-hexanediamine, behaved in a similar way with respect to their activity, but they were able to promote a more enantioselective transformation than those derived from ethylenediamine (**9** and **11**; compare entries 2 and 4 with 1 and 3 in Table 2). Additionally, no differences were ob-

note that the diastereoselectivity was nearly independent of the nature of the catalyst, but, once again, the best enantioselectivity was obtained for reactions catalyzed by polymeric 1,6-hexanediamine-derived thioureas **13** and **14**. The loading of catalyst **13** could be decreased to only 2 mol% without affecting the yield or stereoselectivity (Table 2, entry 12), and catalyst **13** was also recycled 3 times with only a slight variation of the yield, but maintaining the level of stereocontrol (Table 2, entries 9 and 11).

The excellent catalytic activity shown by the polymeric thioureas led us to extend the reaction to different nitroolefins (**18a–d**) and nucleophiles (**21a–f**), which differed in both the size of the cyclic structure and the nature of the activating groups. The reactions were performed at room temperature, with only 2 mol% of catalyst **13** (5 mol% in entries 5 and 6 in Table 3) in solvent-free conditions by using a twofold excess of the nucleophile, and the results are summarized in Table 3.

Table 2. Screening of the catalysts for the stereoselective nitro-Michael addition.



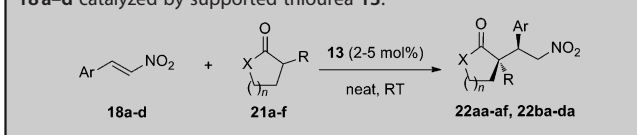
Entry ^[a]	Cat.	Prod.	t [h]	Yield [%] ^[b]	d.r. ^[c]	e.r. ^[d]
1	9	20	14	90	–	70:30
2	10	20	5	93	–	90:10
3	11	20	96	78	–	82:18
4	13	20	6	98	–	90:10
5	9	22aa	3	85	86:14	86:14
6	10	22aa	0.5	90	87:13	90:10
7	11	22aa	0.5	80	89:11	88:12
8	12	22aa	0.5	95	87:13	88:12
9	13 (1st cycle)	22aa	0.5	89	89:11	93:7
10	13 (2nd cycle)	22aa	0.5	83	88:12	93:7
11	13 (3th cycle)	22aa	0.5	84	87:13	93:7
12	13 ^[e]	22aa	0.5	90	89:11	93:7
13	14	22aa	0.5	94	89:11	93:7

[a] Unless otherwise specified, the reaction was performed with two equivalents of nucleophile in the presence of 5 mol% of catalyst at room temperature. [b] Yield of product isolated. [c] Determined by ¹H NMR spectroscopy analysis. [d] Determined by chiral HPLC. [e] Only 2 mol% of catalyst was used.

served when using monomeric thiourea **10** and its polymeric counterpart **13** (compare entries 2 and 4 in Table 2), whereas the reaction promoted by polymeric ethylene derived thiourea **11** was much slower, giving the addition product in low yield, although with better enantioselectivity (compare entries 1 and 3 in Table 2).

Different behavior with respect to the catalyst was observed in the reaction of *trans*- β -nitrostyrene with **21a**, leading to ethyl (2*S*,3*R*)-ethyl 1-(2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxocyclopentanecarboxylate^[24] (**22aa**; Table 2, entries 5–13). In those cases, the reactions were complete after 0.5 h of stirring, leading to the addition product with excellent yield, good diastereoselectivity, and good to very good enantioselectivity. It is interesting to

Table 3. Stereoselective nitro-Michael addition of **21a–f** to nitroolefins **18a–d** catalyzed by supported thiourea **13**.



Entry ^[a]	n	X	R	Ar	t [h]	Prod.	Yield [%] ^[b]	d.r. ^[c]	e.r. ^[d]
1	1	CH ₂	CO ₂ Et	Ph	0.5	22aa	89	89:11	93:7
2	1	CH ₂	CO ₂ Et	<i>p</i> -ClPh	0.5	22ba	84	89:11	94:6
3	1	CH ₂	CO ₂ Et	<i>p</i> -FPh	3	22ca	80	91:9	93:7
4	1	CH ₂	CO ₂ Et	<i>p</i> -MeOPh	10	22da	79	88:12	93:7
5 ^[e]	2	CH ₂	CO ₂ Et	Ph	5	22ab	81	90:10	96:4
6 ^[e]	3	CH ₂	CO ₂ Me	Ph	7	22ac	91	78:22	95:5
7	1	CH ₂	COMe	Ph	1	22ad	90	80:20	87:13
8	1	O	COMe	Ph	5	22ae	95	75:25	95:5
9 ^[f]	2	CH ₂	NO ₂	Ph	12	22af	70	>98:<2 ^[g]	85:15

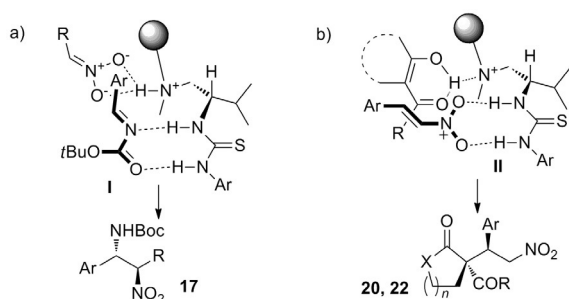
[a] The reaction was performed with two equivalents of dicarbonyl compound in the presence of 2 mol% of catalyst at room temperature. [b] Yield of product isolated. [c] Determined by ¹H NMR spectroscopy analysis. [d] Determined by chiral HPLC. [e] 5 mol% of catalyst was used. [f] The reaction was performed in CH₃CN. [g] The given value means that only one diastereoisomer was detected in the ¹H NMR spectrum of the mixture.

The electronic nature of the aryl ring in the nitrostyrene derivative was studied by reacting **18a–d** with cyclopentanone derivative **21a** (Table 3, entries 1–4). Addition products **22aa–22da** were formed with uniform good yields and diastereoselectivities and very good enantioselectivities. The only difference refers to the longer reaction time observed for the reaction of the styrene derivative bearing a methoxy group with high donating character (Table 3, entry 4).

The reaction was extended to different α -substituted cycloalkanones and related compounds to test the generality of the process. To this end, compounds **21a–f** were reacted with *trans*- β -nitrostyrene **18a** under the abovementioned conditions (Table 3, entries 5–9). 2-Ethoxycarbonylcyclohexanone

(**21 b**) behaved in a similar way to its homologue derived from cyclopentanone **21 a**, leading to **22 ab** in good yield and diastereoselectivity and excellent enantioselectivity (compare entries 1 and 5 in Table 3). On the contrary, the reaction of α -substituted cycloheptanone **21 c** was much less diastereoselective, although the enantioselectivity was maintained (Table 3, entry 6). 2-Acetylcyclopentanone (**21 d**) quickly reacted with the nitroolefin, yielding the addition product **22 ad** with moderate stereoselection, and the reaction of α -acetyl- γ -lactone (**21 e**) occurred with excellent yield and enantioselectivity, but moderate diastereoselectivity (Table 3, entry 8). Interestingly, the reaction of the more acidic α -nitrocyclohexanone with **18 a** was slow (12 h), leading to **22 af** as a single diastereoisomer, but in moderate yield and enantioselectivity.

The sense of the stereoselection observed in both the aza-Henry and nitro-Michael reactions can be explained by accepting the formation of the ternary complexes depicted in Scheme 4a and b, respectively. It is well known that thioureas



Scheme 4. Plausible ternary complexes that explain the stereoselection for the aza-Henry (a) and nitro-Michael (b) reactions.

behave as bifunctional catalysts able to activate both the electrophile and nucleophile. The high degree of enantioselectivity observed in the aza-Henry reaction could be explained by accepting the formation of highly coordinated ternary complex I (Scheme 4a) through thiourea activation of the nitro group, followed by deprotonation by the tertiary amine to the corresponding nitronate, and subsequent coordination of the imine carbamate.^[25] The major diastereomers **17** should be formed through the addition of the *si* face of the nitronate to the *re* face of the imine.

The mechanism and stereochemical outcome of the nitro-Michael addition is also well known.^[23,26] In that case, the tertiary amine will be responsible for deprotonation of the acidic hydrogen and the thiourea will activate the nitroalkene through hydrogen bonding, leading to the ternary complex shown in Scheme 4b. Addition of the *re* face of the enolate to the *si* face of the nitroolefin yielded compounds **20** and **22** as major diastereomers.

Conclusion

We have prepared two different styryl thioureas derived from L-valine and commercially available diamines. The copolymerization of these thioureas with styrene and divinylbenzene,

under different conditions, allowed the synthesis of four different polymeric materials, which were used as chiral organocatalysts in enantioselective aza-Henry and nitro-Michael additions. The best results were obtained with catalyst **13**, derived from 1,6-hexanediamine, which was able to promote both reactions with high stereoselectivity and excellent enantioselectivity in solvent-free conditions. The catalyst could be recycled without modification of the catalytic activity.

Experimental Section

General

¹³C (126 MHz) and ¹H NMR (500 MHz) spectra were recorded in CDCl₃ as the solvent. Chemical shifts for carbon atoms are reported in ppm from tetramethylsilane (TMS) and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl₃ resonance as an internal reference. 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.

IR spectra were recorded on a FTIR spectrometer and are reported in frequency of absorption (only the structurally most important bands are given). Melting points were obtained with open capillary tubes and are uncorrected. Flash chromatography was performed by using silica gel (230–240 mesh). TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and an F₂₅₄ indicator, and visualized by either UV irradiation or by staining with a solution of phosphomolybdic acid. Specific rotations were measured on a digital polarimeter by using a 5 mL cell with a 1 dm path length, and a sodium lamp, and concentration was given in gram per 100 mL. Chiral HPLC analysis was performed by using Daicel Chiralcel OD, Chiralcel OJ, Chiralpak AD-H, Chiralpak AS-H, or Chiralpak IA analytical columns (250×4.6 mm). UV detection was monitored at $\lambda = 220$ or 254 nm. Elemental analyses were performed at the Elemental Analysis Center of the Complutense University of Madrid.

ESI mass spectra were obtained on an 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. Boc-imines **15 a–i** were prepared according to reported procedures.^[27]

General procedure for the enantioselective aza-Henry reaction with immobilized catalysts (11–14)

Nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol, 6 equiv) was added to a mixture of Boc-imine (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv), and the reaction mixture was stirred at RT in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitored by ¹H NMR spectroscopy). The catalyst was filtered off and washed with MeOH (3× 1 mL). After removal of the solvent under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis by using mixtures of hexanes/isopropanol as the eluent.

General procedure for the enantioselective aza-Henry reaction with homogeneous catalysts (9 and 10)

Nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol, 6 equiv) was added to a mixture of Boc-imine (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv), and the reaction mixture was stirred at RT in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitored by ¹H NMR spectroscopy). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis by using mixtures of hexanes/isopropanol as the eluent.

Recyclability of the supported thiourea catalysts in aza-Henry reaction

At the end of the aza-Henry reaction between Boc-imine and nitromethane, the catalysts were filtered under vacuum and washed with MeOH. After being dried under vacuum, the supported catalysts could be reused directly without further purification.

General procedure for the nitro-Michael reaction with immobilized catalysts (11–14)

1,3-Dicarbonyl compound (0.6 mmol, 2 equiv) was added to a mixture of nitrostyrene (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv), and the reaction mixture was stirred at RT in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitored by TLC). The catalyst was filtered off and washed with MeOH (3 × 1 mL). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by column chromatography to afford the Michael product. The *anti* and *syn* isomers of the Michael products were not separated by column chromatography. The d.r. was determined by ¹H NMR spectroscopy of the purified product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis by using mixtures of hexanes/isopropanol as the eluent.

General procedure for the nitro-Michael reaction with homogeneous catalysts (9 and 10)

1,3-Dicarbonyl compound (0.6 mmol, 2 equiv) was added to a mixture of nitrostyrene (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv), and the reaction mixture was stirred at RT in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitored by TLC). The reaction mixture was purified by column chromatography to afford the Michael product. The *anti* and *syn* isomers of the Michael products were not separated by column chromatography. The d.r. was determined by ¹H NMR spectroscopy of the purified product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis by using mixtures of hexanes/isopropanol as the eluent.

Recyclability of the supported thiourea catalysts in the nitro-Michael reaction

At the end of the previous reaction between the ketoester and nitrostyrene, the catalysts were filtered under vacuum and washed with MeOH. After being dried, the supported catalysts could be reused directly without further purification.

Acknowledgements

We acknowledge financial support provided by the Spanish MINECO (Projects CTQ2011-28487, and CTQ2014-59870-P) and Junta de Castilla y León (Project VA064U13).

Keywords: enantioselectivity · Michael addition · organocatalysis · supported catalysts · thioureas

- [1] a) T. E. Kristensen, T. Hansen in *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques and Applications* (Eds.: M. Gruttadauria, F. Giacalone), Wiley, New York, **2011**, p. 209; b) T. E. Kristensen, T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179; c) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1666; d) F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1367.
- [2] For a recent review, see: R. Munirathinam, J. Huskens, W. Verboom, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1093.
- [3] a) P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Escrich, M. A. Pericàs, *Green Chem.* **2015**, 17, 3122; b) A. Puglisi, M. Benaglia, R. Annunziata, J. S. Siegel, *ChemCatChem* **2012**, 4, 972; c) S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5613; d) L. Tuchman-Shukron, S. J. Miller, M. Portnoy, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 2290; e) J. Li, G. Yang, Y. Cui, *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, 121, 1506; f) J. Li, G. Yang, Y. Qin, X. Yang, Y. Cui, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 613; g) H. Miyabe, S. Tuchida, M. Yamachi, Y. Takemoto, *Synthesis* **2006**, 3295.
- [4] a) A. Puglisi, R. Annunziata, M. Benaglia, F. Cozzi, A. Gervasini, V. Bertacche, M. C. Sala, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 219; b) P. Yu, J. He, C. Guo, *Chem. Commun.* **2008**, 2355.
- [5] a) X. Jiang, H. Zhu, X. Shi, Y. Zhong, Y. Li, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 308; b) O. Gleeson, G.-L. Davies, A. Pesciulli, R. Tekoriute, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7929.
- [6] J. Lu, P. H. Toy, *Synlett* **2011**, 2985.
- [7] S. H. Youk, S. H. Oh, H. S. Rho, J. E. Lee, J. W. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2009**, 2220.
- [8] K. A. Fredriksen, T. E. Kristensen, T. Hansen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1126.
- [9] a) R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado, *Green Chem.* **2015**, 17, 2217; b) R. Pedrosa, J. M. Andrés, A. Gamarra, R. Manzano, C. Pérez-López, *Tetrahedron* **2013**, 69, 10811; c) R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano, C. Pérez-López, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3101.
- [10] a) R. Manzano, J. M. Andrés, R. Álvarez, M. D. Muruzábal, A. Rodríguez de Lera, R. Pedrosa, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5931; b) R. Manzano, J. M. Andrés, R. Pedrosa, *Synlett* **2011**, 2203; c) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5417.
- [11] a) R. Porta, F. Coccia, R. Annunziata, A. Puglisi, *ChemCatChem* **2015**, 7, 1490; b) R. Porta, M. Benaglia, F. Coccia, F. Cozzi, A. Puglisi, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 377; c) V. J. Forrat, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2054; d) H. Sellner, P. B. Rheiner, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 352; e) T. Sekiguti, Y. Iizuka, S. Takizawa, D. Jayaprakash, T. Arai, H. Sasai, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2647; f) C. Halm, M. J. Kurth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 510; *Angew. Chem.* **1998**, 110, 523; g) A. Mandoli, D. Pini, S. Orlandi, F. Mazzini, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1479.
- [12] a) A. C. Evans, A. Lu, C. Ondeck, D. A. Longbottom, R. K. O. Oreilly, *Macromolecules* **2010**, 43, 6374; b) T. E. Kristensen, K. Vestli, M. G. Jakobsen, F. K. Hansen, T. Hansen, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1620; c) T. E. Kristensen, K. Vestli, K. A. Fredriksen, F. K. Hansen, T. Hansen, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2968.
- [13] A. Bañón-Caballero, G. Guillena, C. Nájera, *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 1831.
- [14] J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5116.
- [15] For details on the preparation of all of these compounds, see the Supporting Information.
- [16] Q. Lu, A. Singh, J. R. Deschamps, E. L. Chang, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 309, 82.
- [17] E. Marqués-López, P. Merino, T. Tejero, R. P. Herrera, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401.

- [18] a) C. G. Kokotos, G. Kokotos, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1355; b) X. Han, J. Kwiatkowski, F. Xue, K.-W. Huang, Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7604; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7740; c) R. Somanathan, D. Chavez, F. A. Servin, J. A. Romero, A. Navarrete, M. Parra-Hake, G. Aguirre, C. Anaya de Parrodi, J. González, *Current Org. Chem.* **2012**, *16*, 2440.
- [19] a) Y. Oh, S. M. Kim, D. Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4674; b) X. Jiang, Y. Zhang, X. Liu, G. Zhang, L. Lai, L. Wu, J. Zhang, R. Wang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5562; c) P. Acosta, D. Becerra, S. Gouedranche, J. Quiroga, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez, *Synlett* **2015**, *26*, 1591.
- [20] a) Y.-H. Liao, W.-B. Chen, Z.-J. Wu, X.-L. Du, L.-F. Cun, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 827; b) X. Han, J. Luo, C. Liu, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 2044; c) H. Li, S. Zhang, C. Yu, X. Song, W. Wang, *Chem. Commun.* **2009**, 2136; d) J. Luo, L.-W. Xu, R. A. S. Hay, Y. Lu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 437; e) T. Bui, S. Syed, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8758; f) D. Tan, P. J. Chua, X. Zeng, M. Lu, G. Zhong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3489; g) B. Tan, P. J. Chua, Y. Li, G. Zhong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2437; h) P. S. Hynes, D. Stranges, P. A. Stupple, A. Guarna, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2107.
- [21] a) R. Manzano, J. M. Andrés, M.-D. Muruzábal, R. Pedrosa, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3364; b) P. Vinayagam, M. Vishwanath, V. Kesavan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 568.
- [22] R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437.
- [23] T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
- [24] H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Guo, B. M. Foxman, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 107.
- [25] a) X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466; b) C. M. Bode, A. Ting, S. E. Schaus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11499; c) for a recent review see: A. Noble, J. C. Anderson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887.
- [26] a) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160; b) T. A. Rokob, A. Hamza, I. Pápai, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4279–4282; c) Z.-H. Zhang, X.-Q. Dong, D. Chen, C.-J. Wang, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8780–8783.
- [27] a) M. T. Robak, M. Trincado, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110; b) H. M. Lovick, F. E. Michael, *Tetrahedron* **2009**, *50*, 1016; c) C. Rampalagos, W. Wulff, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785.

 Manuscript received: October 15, 2015

Accepted Article published: October 23, 2015

Final Article published: November 2, 2015

Supported Organocatalysts

Biodegradable Chitosan-Derived Thioureas as Recoverable Supported Organocatalysts – Application to the Stereoselective Aza-Henry Reaction

José M. Andrés,^{*[a]} Fernando González,^[a] Alicia Maestro,^[a] Rafael Pedrosa,^{*[a]} and María Valle^[a]

Abstract: Eight different biodegradable chitosan-supported bifunctional chiral thioureas have been prepared as a greener and more sustainable alternative to those supported on petrochemical-derived polymers. These organocatalysts promoted an enantioselective aza-Henry reaction, which afforded good product yields with moderate to high enantioselectivity. The activity

and stereodirecting ability of these materials were dependent on the accessibility of the reactants to the active site and increased with the length of the tether that connected the thiourea to the biopolymer. The best performing catalyst was able to be recovered and recycled five times without a loss of activity.

Introduction

The recovery and reuse of catalysts constitute some of the main challenges of organocatalyzed reactions. An effective solution involves supporting the active molecule on different solid materials, which allows for the catalyst to be easily recycled.^[1] Inorganic compounds^[2] and commercially available polystyrene resins^[3] have been used as supports. In a different approach, some of these catalysts have been bottom-up synthesized by copolymerization of functionalized monomers.^[4]

With regard to increasing concerns about environment impact, recent efforts have been made to substitute petrochemical-derived materials with natural polymers, thereby increasing the greenness of the chemical processes.^[5] In relation to this approach, chitosan, which is a natural polysaccharide obtained by partial deacetylation of chitin,^[6] has attracted particular attention. Chitosan is a copolymer that is composed of β -2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose and 2-acetamido-2-deoxy-D-glucopyranose units. Consequently, it is insoluble in organic solvents and has many easily functionalizable amino groups to allow for its chemical modification,^[7] including the formation of some thioureas, which have been used as a source of chitosan isothiocyanates,^[8] or macromolecular fluorophores for different applications.^[9]

Chitosan has been used as a recyclable catalyst for a series of organic transformations, including Knoevenagel, Henry, and aldol reactions,^[10] and to enhance copper adsorption.^[11]

Grafted chitosan with ammonium halides has been used to catalyze the cycloaddition of CO₂ with epoxides to lead to cyclic carbonates,^[12] whereas pyridine derivatives^[13] or chitosan-grafted sulfonic acid^[14] have been used to promote the synthesis of different heterocycles. Supported metal species on chitosan have also been used as catalysts in different transformations.^[15]

Recently, it has been shown that aerogel and hydrogel chitosan are able to transfer their inherent chirality in stereoselective aldol reactions,^[16] but chiral molecules supported on chitosan and their study as catalysts in stereoselective transformations have attracted less attention.^[17] Similarly, anchored chiral dihydronicotinamide derivatives have been used in the enantioselective reduction of α -keto esters to give products with low enantiomeric excess values.^[18] Chitosan grafted with L-proline catalyzed enantioselective direct aldol^[19] and Henry^[20] reactions, whereas asymmetric Michael additions have been promoted by chitosan functionalized by quinine and cinchonine.^[21]

The interest of chitosan as a biodegradable natural polymer led us to consider the synthesis of chiral bifunctional thioureas supported on this polysaccharide as a greener alternative to that supported on synthetic resins, which we have previously described.^[22] We herein report the synthesis of a series of chiral bifunctional thioureas supported by chitosan, and their use as catalysts in the stereoselective aza-Henry reaction.^[23]

Results and Discussion

It is well known that the effectiveness of a supported catalyst is dependent not only on the activity of the catalytic structure but also on the accessibility of the reactants to the active site. For the present study, we have prepared eight supported cata-

[a] Instituto CINQUIMA and Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Valladolid, Paseo de Belén 7, 47011 Valladolid, Spain
E-mail: jmandres@qo.uva.es
pedrosa@qo.uva.es

<http://sintesisasimetrica.blogs.uva.es>

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700582>.

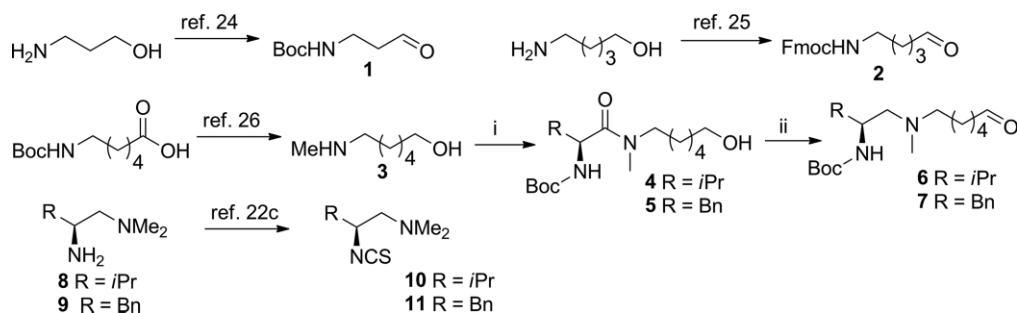
lysts (i.e., **16–23**), which differ in the length of the tether linking the biopolymer to the thiourea, the substituent at the stereogenic carbon of the thiourea unit, and the position of the stereocenter in the chain.

The elongation of the carbon chain was carried out by reductive amination, and protected amino aldehydes **1**, **2**, **6**, and **7** were prepared from inexpensive and commercially available amino alcohols as summarized in Scheme 1. *N*-Boc 3-amino propanal^[24] (**1**, Boc = *tert*-butoxycarbonyl), and Fmoc 5-amino pentanal^[25] (**2**, Fmoc = 9-fluorenylmethoxycarbonyl) were obtained in two steps from 3-aminopropanol and 5-aminopentanol, respectively. 6-(*N*-methylamino)hexanol (**3**) was prepared by the total lithium aluminum hydride (LAH) reduction^[26] of Boc-6-amino hexanoic acid. The treatment of **3** with Boc-*L*-valine or Boc-*L*-phenylalanine yielded hydroxyamides **4** and **5**, respectively, in excellent yields. The chemoselective reduction of these compounds gave the corresponding Boc-protected diamino alcohols followed by a Swern oxidation to yield the chiral

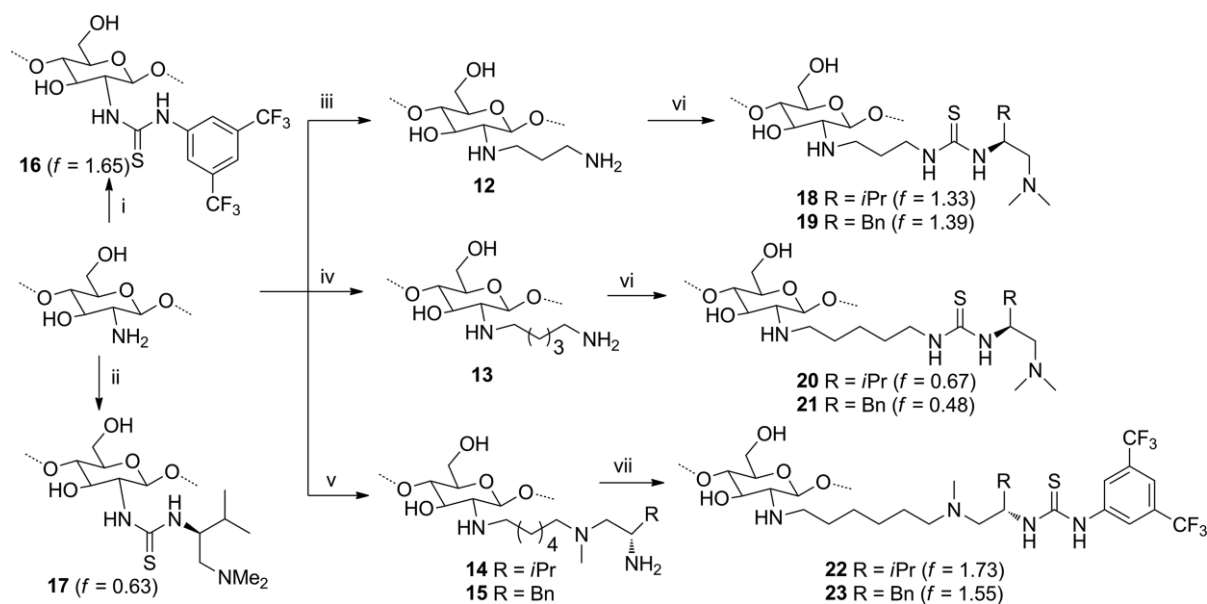
protected amino aldehydes **6** and **7**, which maintained the stereochemical integrity.^[27]

Chiral isothiocyanates **10** and **11**^[22c] were used to obtain thioureas **18–21**, which differ in the position of the stereogenic center in the chain relative to **22** and **23**. These isothiocyanates were obtained by the treatment of diamines **8** and **9**^[28] with carbon disulfide in triethylamine followed by treatment with di-*tert*-butyl dicarbonate and catalytic 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridine (DMAP) in ethanol.^[29]

Anchoring the thioureas on the biopolymer was done by taking into account the reactivity of the amino group of the pyranose unit in commercially available chitosan,^[30] which has a 94.5 % degree of deacetylation.^[31] The simplest supported thiourea **16** was directly prepared by treating a solution of chitosan with an excess amount of 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate in a 5 % aqueous AcOH/methanol mixture (1:4, v/v) at 36 °C for 24 h. Thiourea **17**, which has an additional stereocenter, was obtained by a 73 h treatment of chitosan with



Scheme 1. Synthesis of starting aminoaldehydes and isothiocyanates. Reagents and conditions: (i) Boc-*L*-valine or Boc-*L*-phenylalanine, *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), CH₂Cl₂, 0 °C to room temp. (ii) (1) LiAlH₄ (3 equiv.), tetrahydrofuran (THF), 0 °C, 3 h; (2) (COCl)₂, dimethyl sulfoxide (DMSO), Et₃N, CH₂Cl₂, –78 °C.



Scheme 2. Reagents and conditions: (i) 3,5-(CF₃)₂C₆H₃NCS (3 equiv.), 5 % AcOH/MeOH (1:4 v/v); (ii) **10** (3 equiv.), 5 % AcOH/MeOH (1:4, v/v); (iii) (1) **1** (1.5 equiv.), 0.33 % HOAc/MeOH, 1 h; then NaCNBH₃ (5 equiv.), 24 h; (2) trifluoroacetic acid (TFA), CH₂Cl₂, room temp., 24 h; (iv) (1) **2** (1.5 equiv.), 0.33 % AcOH/MeOH, 1 h; then NaCNBH₃ (5 equiv.), 24 h; (v) (1) **6** or **7**, AcOH/MeOH, 1 h; then NaCNBH₃, 24 h; (vi) isothiocyanate **10** or **11** (2 equiv.), MeCN, microwave (MW, 65 °C, 6 × 3 min, 150 W); (vii) 3,5-(CF₃)₂C₆H₃NCS, MeCN, MW (65 °C, 4 × 3 min, 150 W).

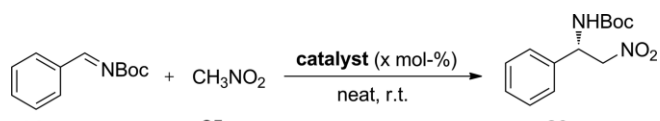
isothiocyanate **10**, derived from L-valine, under the same reaction conditions (Scheme 2).

Thioureas **18–23** were prepared from chitosan as summarized in Scheme 2. First, the installation of the chain into the chitosan structure was achieved by treating amino aldehydes **1**, **2**, **6**, and **7** (1.5 equiv.) with a solution of chitosan in AcOH/MeOH at room temp. for 1 h followed by the addition of NaCNBH₃ and stirring for 24 h. The intermediates were isolated from the reaction mixture by precipitation with EtOH and then thoroughly washing with dichloromethane (DCM). The hydrolysis of the Boc derivatives by treatment with TFA in DCM led to supported amines **12**, **14**, and **15**, whereas **13** was obtained after deprotection of the Fmoc intermediate by using an aqueous solution of NH₃. Thioureas **18** and **19** were obtained from **12** by heating under MW irradiation in the presence of an excess amount of chiral isothiocyanates **10** and **11**, respectively. Compounds **20** and **21** were prepared in the same manner but by starting from amine **13**. Thioureas **22** and **23** were synthesized by the reaction of amines **14** and **15** with 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate. Characterization of the structures of the final thioureas was achieved by examining their IR absorption bands, and the effective functionalization (*f*) was calculated from analytical data of the sulfur atom in the final products.

The activity of each catalyst was screened in the aza-Henry reaction of *N*-Boc benzalimine (**24a**) with nitromethane (**25a**) as the model reaction. The reactions were performed under heterogeneous conditions (i.e., without solvent) in the presence of a 6-fold excess amount of nitromethane and 10 mol-% of the catalyst at room temperature. Under the described experimental conditions, the reactants were recovered unchanged after the mixture was stirred for 40 h in the presence of chitosan, which indicates that this biopolymer was inactive as a catalyst in the transformation. Interestingly, thioureas **16** and **17** were also unable to promote the aza-Henry reaction under the same conditions, which is most likely because it was difficult for the reactants to approach the encumbered backbone of either grafted catalyst. In both cases, only benzaldehyde, which results from the hydrolysis of the imine, was isolated from the reaction mixture in 60–80 % yield after 20 h of reaction time.

Fortunately, a greater distance between the thiourea and the backbone of the biopolymer facilitated the accessibility of the reagents to the active site and increased the activity of the catalyst. Catalysts **18–21** worked well in the addition of **25a** to **24a** to lead to **26aa** in good yields, although with moderate enantioselectivities (Table 1, Entries 1–4). The best results, however, were obtained by using catalysts **22** and **23**. These catalysts with a longer spacer chain and higher activity, provided by the 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl substituent attached to the thiourea, yielded the addition product in higher yields and much better enantioselectivities (Table 1, Entries 5 and 6). Additionally, the catalyst loading of **23** was able to be reduced to 5 mol-% and maintain the yield and enantioselectivity without a significant decrease to the reaction rate (Table 1, Entry 7). These results are very similar to those previously obtained for the reaction catalyzed by polystyrene-supported thioureas.^[40,22a]

Table 1. Screening of different catalysts in the aza-Henry reaction of **24a** and **25a**.^[a]

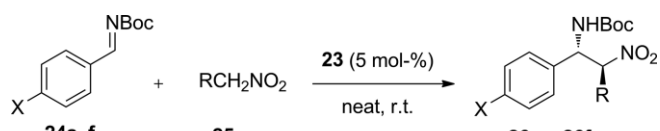


Entry	Catalyst [mol-%]	Time [h]	Yield [%] ^[b]	<i>er</i> ^[c]
1	18 (10)	22	65	86:14
2	19 (10)	20	62	88:12
3	20 (10)	22	72	82:18
4	21 (10)	30	65	82:18
5	22 (10)	30	70	92:8
6	23 (10)	10	72	93:7
7	23 (5)	14	70	93:7

[a] Reactions were conducted on a 0.3 mmol scale in nitromethane (0.1 mL, 6 equiv.). [b] Isolated yields are provided. [c] Enantiomeric ratio (*er*) determined by HPLC analysis using a chiral column. Absolute configuration was determined by comparing the HPLC retention time with that of literature data.

Catalyst **23** (5 mol-%) was selected to investigate the stereoselectivity of the reactions of substituted aryl aldimines **24b–24f** with nitroalkanes **25a–25c** under the described reaction conditions (Table 2). All of these reactions readily occurred and led to the corresponding addition products in good yields. Substrates that contain electron-withdrawing groups underwent the reaction faster than those that contain electron-donor substituents (Table 2, Entries 2–4 vs. 5 and 6). A good level of enantioselection was maintained with the exception of the *p*-nitro- and *p*-methoxy-substituted aldimines, which led to **26da** and **26fa**, respectively, with only moderate enantioselectivity.

Table 2. Aza-Henry reaction of different aldimines and nitroalkanes catalyzed by **23**.^[a]



Entry	X/R	Time [h]	Product [% yield] ^[b]	<i>er</i> ^[c]	<i>dr</i> ^[c]
1	H/H	14	26aa (70)	93:7	–
2	CF ₃ /H	6	26ba (72)	94:6	–
3	Cl/H	9	26ca (74)	92:8	–
4	NO ₂ /H	7	26da (68)	87:13	–
5	CH ₃ /H	20	26ea (66)	92:8	–
6	MeO/H	36	26fa (76)	81:19	–
7	H/Me	14	26ab (71)	89:11 ^[d]	78:22
8	H/Et	18	26ac (82)	95:5 ^[d]	84:16

[a] The reactions were carried out with imines **24a–24f** (0.3 mmol) and nitroalkanes **25a–25c** (6 equiv.) at room temperature in the presence of catalyst **23** (0.05 equiv.). [b] Isolated yields after chromatography are provided. [c] Enantiomeric and diastereomeric ratio (*dr*) determined by HPLC analysis using a chiral column. Absolute configuration was determined by comparing the HPLC retention time with that of literature data. [d] Values refer to the major *anti* diastereomers.

The level of stereoselection was only moderate as well for the reaction between parent benzalimine **24a** and nitroethane (**25b**), which led to **26ab** with 89:11 *er* and 78:22 *dr*. Much better results were obtained when nitropropane (**25c**) was used

as the nucleophile, as **26ac** was produced with very good enantioselectivity and good diastereoselectivity (Table 2, Entry 8). This result had been previously observed in aza-Henry reactions promoted by supported thioureas.^[22a]

The recovery and recyclability of catalyst **23** were examined in the model addition reaction of nitromethane (**25a**) to *N*-Boc-benzaldimine (**24a**). The reaction was carried out in the presence of 5 mol-% of catalyst without any solvent at room temperature for a set time of 14 h. After each cycle, the catalyst was isolated by filtration, washed with DCM, dried under vacuum, and reused in the next cycle. The results collected in Table 3 show that the enantioselectivity was maintained, and the yield only slightly decreased throughout the five cycles. These results confirm that the catalyst is very stable, as it does not suffer significant deterioration during the set of examined cycles.

Table 3. Recyclability of thiourea **23** in the addition of **25a** to **24a**.

Entry	Catalyst [mol-%]	Cycle	<i>t</i> [h]	Yield [%] ^[a]	<i>er</i> ^[b]
1	23 (5)	1	14	74	92:8
2	23 (5)	2	14	68	93:7
3	23 (5)	3	14	70	93:7
4	23 (5)	4	14	66	92:8
5	23 (5)	5	14	64	92:8

[a] Isolated yields after column chromatography are provided. [b] Enantiomeric ratio determined by chiral HPLC analysis.

Conclusions

We have demonstrated that the green biodegradable biopolymer chitosan can be used as an alternative to petrochemical-derived polymers to support chiral bifunctional thioureas. The activity of the grafted material was found to be dependent on the length of the spacer group that links the polymer to the active thiourea. Thus, the organocatalysts that have the chitosan and thiourea moieties directly attached are inactive in the enantioselective aza-Henry reaction, but this activity increases with the length of the tether. The best performing catalyst **23** contains a 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate derived thiourea that has a chain of six carbon atoms to connect the active site to the polymer. That catalyst can be reused for five cycles without any apparent loss of activity.

Experimental Section

General Methods: The ¹H (500 MHz) and ¹³C NMR (126 MHz) spectroscopic data were recorded in CDCl₃ as the solvent. Chemical shifts for ¹H NMR are reported in ppm relative to TMS with the residual CHCl₃ resonance as the internal reference. Chemical shifts for ¹³C NMR are reported in ppm relative to TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent ($\delta = 7.26$ ppm for ¹H NMR, and $\delta = 77.0$ ppm for ¹³C NMR). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity [s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), and br. (broad)], coupling constants in Hertz, and integration. Infrared spectra were recorded on a Perkin–Elmer Spectrum One FTIR spectrometer, and the frequency of absorption is reported in wavenumbers. Specific rotations were measured on a Perkin–Elmer 341 digital polarimeter by using a cell with a 1 dm

path length and a sodium lamp. The concentration is reported in g per 100 mL. Flash chromatography was carried out on a silica gel (230–240 mesh) column. Chemical yields refer to pure isolated compounds. TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and F254 indicator. The developed plates were visualized by staining with a solution of phosphomolybdic acid or under UV irradiation. Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) by using a Daicel Chiralpak AD-H or Chiralcel OJ analytical column (250 × 4.6 mm). UV detection was monitored at 210, 220, or 254 nm. Elemental analysis was carried out with a Perkin–Elmer 2400 CHN at the Elemental Analysis Center of the Complutense University of Madrid. ESI mass spectrometry data were obtained on an Agilent 5973 inert GC–MS system. Commercially available compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave-activated molecular sieves (4 Å). Chitosan (molecular weight: 600,000–800,000 Da) was purchased from ACROS Organics. Protected amino aldehydes **1**^[24] and **2**,^[25] amino alcohol **3**,^[26] isothiocyanates **10**^[22c] and **11**,^[22c] and Boc-protected imines **24a–24f**^[22a] were prepared according to literature procedures. Racemic reference samples were prepared by using 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO, 5 mol-%) according to the procedure described below.

tert-Butyl (S)-[1-[(6-Hydroxyhexyl)(methylamino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate (4): Boc-L-valine (2.69 g, 12.4 mmol, 1.25 equiv.) and DCC (2.5 g, 12.4 mmol, 1.25 equiv.) were dissolved in dichloromethane (30 mL), and the mixture was then cooled to 0 °C. After the solution was stirred for 30 min, a solution of 6-(methylamino)hexan-1-ol (**3**, 1.3 g, 9.9 mmol, 1 equiv.) in anhydrous DCM (5 mL) was added. After the addition was complete, the mixture was warmed to room temperature and then stirred for an additional 10 h. After filtration and removal of solvent under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate, 4:1) to yield amide **4** (4.0 g, 9.7 mmol, 98 % yield) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = +15.4$ (*c* = 1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.28$ (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H, NH), 4.39 (m, 1 H, CHN), 3.57 (m, 2 H, CH₂OH), 3.43 (m, 1 H, CHHN), 3.22 (m, 1 H, CHHN), 3.03 (s, 1.7 H, CH₃N), 2.89 (s, 1.3 H, CH₃N), 1.90 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 1.51 (m, 4 H, CH₂), 1.38 [s, 9 H, (CH₃)₃C], 1.44–1.20 (m, 2 H, CH₂), 0.93–0.85 (m, 6 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.1$ and 172.0 (CON), 155.9 and 155.7 (CO₂tBu), 79.4 and 79.3 [C(CH₃)₃], 62.5 and 62.4 (CH₂OH), 55.0 and 54.8 (CHN), 49.6 and 47.6 (CH₂N), 35.3 (CH₃N), 32.5 (CH₂CH₂OH), 32.0 and 31.3 [CH(CH₃)₂], 28.3 [(CH₃)₃C], 26.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 25.1 (CH₂), 19.6 and 19.5 (CH₃), 17.3 and 17.2 (CH₃) ppm. IR [attenuated total reflectance (ATR)]: $\tilde{\nu} = 3435$, 3321, 2967, 2931, 2861, 1703, 1633, 1491, 1369, 1243, 1170, 1084, 1043, 1015, 881, 637 cm⁻¹. HRMS: calcd. for C₁₇H₃₅N₂O₄ [M + H]⁺ 331.2591; found 331.2596.

tert-Butyl (S)-[1-[(6-Hydroxyhexyl)(methylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]carbamate (5): The reaction of **3** (1.50 g, 11.5 mmol) with Boc-L-phenylalanine (3.80 g, 14.3 mmol) in the presence of DCC was carried out by following the procedure described above for the preparation of **4**. Purification by flash column chromatography on silica gel (hexane/EtOAc, 2:1) afforded **5** (4.1 g, 10.9 mmol, 95 % yield) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = +22.9$ (*c* = 1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.24$ –7.16 (m, 5 H, H_{ar}), 5.40 (br. s, 1 H, NH), 4.75 (m, 1 H, CHN), 3.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, CH₂OH), 3.23 (m, 2 H, CH₂Ph), 2.92 (m, 2 H, CH₂N), 2.81 (s, 1.2 H, CH₃N), 2.60 (s, 1.8 H, CH₃N), 2.33 (br. s, 1 H, OH), 1.50 (m, 2 H, CH₂), 1.38 and 1.37 (s, 9 H, CH₃), 1.43–1.29 (m, 4 H, CH₂), 1.20 (m, 2 H, CH₂) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): $\delta = 171.4$ (CON), 155.1 and 154.9 (CO₂tBu), 136.4 (C_{ar}), 129.4, 128.3, 126.8, 126.8 (CH_{ar}), 79.6 and 79.5 [C(CH₃)₃], 62.5 and 62.4 (CH₂OH), 51.5 and 51.1 (CHN), 49.2 and 47.8 (CH₂N), 40.6

and 40.1 (CH₂Ph), 34.9 (CH₃N), 32.4 (CH₂), 28.3 (CH₃), 26.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 25.2 (CH₂) ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3429, 3319, 2973, 2932, 2854, 1701, 1632, 1493, 1452, 1363, 1249, 1163, 1053, 1020, 731, 698 cm⁻¹. HRMS: calcd. for C₂₁H₃₅N₂O₄ [M + H]⁺ 379.2592; found 379.2591.

tert-Butyl (S)-{3-Methyl-1-[methyl(6-oxohexyl)amino]butan-2-yl}carbamate (6): A solution of amide **4** (2.3 g, 6.96 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (0.79 g, 20.9 mmol, 3 equiv.) in anhydrous THF (30 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred under nitrogen for 1 h. The suspension was treated sequentially at 0 °C with water (0.8 mL), aqueous 15 % NaOH solution (0.8 mL), and water (3 × 0.8 mL) and then stirred for 2 h. The white solid was isolated by filtration and then washed with Et₂O. The filtrate was concentrated on a rotary evaporator, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH, 5:1) to yield the corresponding Boc-protected diamino alcohol (1.45 g, 4.6 mmol, 66 % yield) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = +4.4 (c = 1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 4.60 (br. s, 1 H), 3.60 (m, 2 H, CH₂OH), 3.55 (m, 1 H, CHN), 2.35 (m, CHHN), 2.27 (m, 3 H, CHHN and CH₂N), 2.18 (s, 3 H, CH₃N), 1.89 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 1.54 (m, 2 H, CH₂), 1.42 [s, 9 H, (CH₃)₃C], 1.39–1.20 (m, 6 H, CH₂), 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, CH₃), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 156.2 (CO₂tBu), 78.9 [C(CH₃)₃], 62.7 (CH₂OH), 58.7 (CHN), 57.5 (CH₂N), 52.9 (CH₂N), 42.4 (CH₃N), 32.6 (CH₂), 29.9 [CH(CH₃)₂], 28.4 [(CH₃)₃C], 26.9 (2 CH₂), 25.6 (CH₂), 18.9 (CH₃), 17.1 (CH₃) ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3325, 2930, 2857, 2800, 1690, 1527, 1503, 1463, 1389, 1365, 1247, 1170, 1052, 865, 735 cm⁻¹. HRMS: calcd. for C₁₇H₃₇N₂O₃ [M + H]⁺ 317.2799; found 317.2804. To a stirred solution of oxalyl chloride (0.25 mL, 3.0 mmol, 1.35 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (6 mL) cooled to –78 °C under nitrogen was added DMSO (0.44 mL, 6.2 mmol, 2.8 equiv.). After the mixture was stirred for 15 min, a solution of the prepared Boc-protected diamino alcohol (0.71 g, 2.2 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (6 mL) was added portionwise, and the mixture was stirred at –78 °C for 1 h followed by the addition of triethylamine (0.9 mL, 6.3 mmol, 3.0 equiv.). The reaction was warmed to room temp. as it stirred for 1 h and then was quenched by the addition of water (6 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL), and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and brine. The organic phase was dried with MgSO₄. After filtration, the mixture was concentrated to give **6** (0.68 g, 2.16 mmol, 98 % yield) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = +4.2 (c = 1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.74 (t, J = 1.9 Hz, 1 H, CHO), 4.55 (br. s, 1 H, NH), 3.56 (m, 1 H, CHN), 2.41 (m, 2 H, CH₂CHO), 2.35 (m, 1 H, CHHN), 2.29 (m, 3 H, CHHN and CH₂), 2.19 (s, 3 H, CH₃N), 1.90 [m, 1 H, CH(CH₃)₂], 1.62 (quintuplet, J = 7.5 Hz, 2 H, CH₂), 1.44 (m, 2 H, CH₂), 1.42 [s, 9 H, (CH₃)₃C], 1.31 (m, 2 H, CH₂), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₃), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 202.6 (CHO), 156.1 (CO₂tBu), 78.9 [C(CH₃)₃], 58.8 (CHN), 57.5 (CH₂N), 52.9 (CH₂N), 43.8 (CH₂CO), 42.4 (CH₃N), 29.9 [CH(CH₃)₂], 28.4 [(CH₃)₃C], 26.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 21.9 (CH₂), 18.9 (CH₃), 17.1 (CH₃) ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3325, 2930, 2849, 2796, 1698, 1519, 1459, 1389, 1365, 1243, 1170, 1088, 1043, 865, 779, 735, 641 cm⁻¹. HRMS: calcd. for C₁₇H₃₅N₂O₃ [M + H]⁺ 315.2645; found 315.2642.

tert-Butyl (S)-{1-[Methyl(6-oxohexyl)amino]-3-phenylpropan-2-yl}carbamate (7): Boc-protected amide **5** (1.94 g, 5.15 mmol) was treated with lithium aluminum hydride (LAH, 0.59 g, 15.45 mmol) in THF at 0 °C for 1 h as described above for compound **4**. The residue was purified by flash chromatography (EtOAc/MeOH, 7:1) to afford the corresponding Boc-protected diamino alcohol (1.2 g, 3.3 mmol, 64 % yield) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = +8.7 (c = 1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.30–7.18 (m, 5 H, H_{ar}), 4.73 (br. s, 1

H, NH), 3.85 (m, 1 H, CHN), 3.62 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, CH₂OH), 2.89 (m, 1 H, CHHPh), 2.83 (m, 1 H, CHHPh), 2.40–2.22 (m, 4 H, CH₂N), 2.19 (s, 3 H, CH₃N), 1.55 (m, 2 H, CH₂), 1.41 [s, 9 H, (CH₃)₃C], 1.34 (m, 4 H, CH₂) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 155.8 (CO₂tBu), 138.1 (C_{ar}), 129.6, 128.2, 126.2 (CH_{ar}), 79.2 [C(CH₃)₃], 62.7 (CH₂OH), 60.2 (CHN), 57.5 (2 CH₂N), 42.2 (CH₃N), 39.2 (CH₂Ph), 32.6 (CH₂), 28.4 [(CH₃)₃C], 27.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 25.5 (CH₂) ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3356, 2973, 2932, 2855, 2798, 1689, 1498, 1453, 1363, 1249, 1167, 1049, 743, 699 cm⁻¹. HRMS: calcd. for C₂₁H₃₇N₂O₃ [M + H]⁺ 365.2799; found 365.2795. The Boc-protected diamino alcohol (0.5 g, 1.37 mmol) was submitted to a Swern oxidation, as described above for the preparation **6**, to yield **7** (0.47 g, 1.3 mmol, 95 % yield) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = +4.3 (c = 1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 9.73 (t, J = 1.8 Hz, 1 H, CHO), 7.31–7.25 (m, 2 H, H_{ar}), 7.22–7.15 (m, 3 H, H_{ar}), 4.66 (br. s, 1 H, NH), 3.84 (m, 1 H, CHN), 2.90 (m, 1 H, CHHPh), 2.82 (dd, J = 13.5, 6.4 Hz, 1 H, CHHPh), 2.42 (td, J = 7.5, 2.0 Hz, 2 H, CH₂CHO), 2.36–2.21 (m, 4 H, CH₂N), 2.18 (s, 3 H, CH₃N), 1.63 (quintuplet, J = 7.5 Hz, 2 H, CH₂), 1.48–1.38 (m, 2 H, CH₂), 1.42 [s, 9 H, (CH₃)₃C], 1.33 (m, 2 H, CH₂) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 202.6 (CHO), 155.7 (CO₂tBu), 138.1 (C_{ar}), 129.6, 128.2, 126.2 (CH_{ar}), 79.0 [C(CH₃)₃], 60.3 (CHN), 57.4 (CH₂N), 53.4 (CH₂N), 43.8 (CH₂), 42.2 (CH₃N), 28.4 [(CH₃)₃C], 26.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 22.0 (CH₂) ppm. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2977, 2932, 2854, 2801, 1705, 1498, 1452, 1363, 1249, 1167, 1049, 1024, 735, 702 cm⁻¹. HRMS: calcd. for C₂₁H₃₅N₂O₃ [M + H]⁺ 363.2642; found 363.2643.

Compound Boc-12: A solution of chitosan (209 mg, 1.30 mmol) in aqueous AcOH (0.33 % v/v, 24 mL) was diluted with MeOH (24 mL), and Boc-amino aldehyde **1** (366 mg, 1.82 mmol, 1.4 equiv.) in MeOH (4 mL) was added. After stirring at room temperature for 1 h, NaCNBH₃ (408 mg, 6.5 mmol, 5 equiv.) was added, and the mixture was stirred for 24 h. The reaction was stopped by precipitation upon the addition of EtOH, and the mixture was stirred for an additional 1 h. The product was isolated by filtration, thoroughly washed with ethanol and DCM, and then dried under vacuum to give Boc-**12** (393 mg, 95 % yield) as a yellow solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3344, 2973, 2932, 2875, 2321, 1685, 1518, 1453, 1391, 1363, 1253, 1277, 1163, 1061, 1025, 862, 780, 564 cm⁻¹.

Compound 12: Boc-**12** (120 mg, 0.38 mmol) was suspended in DCM/TFA (4:1, 2.0 mL) and then stirred at room temp. for 24 h. After this period of time, the solid was isolated by filtration and washed with EtOH/Et₃N (80:20, 10 mL) and DCM (10 mL). The solid was dried under vacuum to give **12** (58 mg, 70 % yield) as a yellow solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3270, 2924, 2863, 1673, 1469, 1432, 1375, 1184, 1127, 1061, 1029, 837, 796, 719 cm⁻¹.

Compound Fmoc-13: A solution of chitosan (107 mg, 0.66 mmol) was dissolved in aqueous HOAc (0.33 % v/v, 13 mL), and the resulting solution was diluted with MeOH (13 mL). Fmoc-protected amino aldehyde **2** (320 mg, 1.0 mmol, 1.5 equiv.) in MeOH (4 mL) was added. After stirring at room temperature for 1 h, NaCNBH₃ (210 mg, 3.3 mmol, 5 equiv.) was added, and the mixture was stirred for 24 h. The reaction was stopped by precipitation upon the addition of EtOH, and the mixture was stirred for an additional 1 h. The product was isolated by filtration, thoroughly washed with water and methanol, and then dried under vacuum to give Fmoc-**13** (272 mg, 88 % yield) as a colorless solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3414, 3333, 2935, 2866, 1698, 1524, 1450, 1247, 1137, 1101, 1068, 1032, 759, 739, 666, 621 cm⁻¹.

Compound 13: Fmoc-**13** (0.270 g, 0.58 mmol) was stirred in an aqueous 35 % NH₃ solution (4 mL) for 24 h. EtOH (3 mL) was then added, and the precipitate was isolated by filtration and washed repeatedly with water and acetone. The orange solid was dried under vacuum until the weight remained constant (113 mg, 79 %

yield). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3362, 2927, 2861, 1658, 1572, 1467, 1369, 1316, 1145, 1060, 1027, 901, 666 cm^{-1} .

Compound Boc-14: This compound was prepared according to the procedure above for Boc-12. Chitosan (183 mg, 1.14 mmol) and aldehyde **6** (500 mg, 1.59 mmol, 1.4 equiv.) were employed to give Boc-14 (471 mg, 90 % yield) as a light yellow solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3337, 2972, 2936, 2866, 2324, 1698, 1581, 1518, 1459, 1367, 1102, 862, 774, 733, 637, 612 cm^{-1} .

Compound 14: This compound was prepared according to the procedure above for Boc-14. Boc-14 (700 mg, 1.52 mmol) was used in the process to give **14** (520 mg, 95 % yield) as a yellow solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3392, 2936, 2866, 1673, 1559, 1470, 1422, 1393, 1198, 1105, 829, 799, 719, 638, 612 cm^{-1} .

Compound Boc-15: This compound was prepared according to the procedure above for Boc-14. Chitosan (100 mg, 0.62 mmol) and aldehyde **7** (315 mg, 0.87 mmol, 1.4 equiv.) were employed to give Boc-15 (220 mg, 70 % yield) as a yellow solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3336, 2936, 2863, 2325, 2166, 1693, 1452, 1367, 1249, 1159, 1118, 1049, 1025, 752, 699 cm^{-1} .

Compound 15: This compound was prepared according to the procedure above for Boc-15. Boc-15 (160 mg, 0.32 mmol) was treated with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (4:1, 3 mL) to give **15** (110 mg, 84 % yield) as a yellow solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3299, 2932, 2855, 1677, 1563, 1453, 1375, 1318, 1200, 1131, 1098, 1065, 1028, 902, 833, 800, 748, 699 cm^{-1} .

Thiourea 16: Chitosan (100 mg, 0.62 mmol) was dissolved in an aqueous solution of HOAc (5 % v/v, 2.5 mL). The resulting solution was diluted with MeOH (10 mL), and 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (0.34 mL, 1.86 mmol, 3 equiv.) was added. After stirring at 36 °C for 24 h, the product was isolated by filtration, thoroughly washed with methanol, and dried under vacuum to give thiourea **16** (147 mg, 75 % yield). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3302, 2941, 2876, 1541, 1468, 1379, 1278, 1123, 1062, 1026, 953, 888, 681 cm^{-1} . The effective functionalization, $f = 1.65 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated by elemental analysis of the sulfur content (C 38.70, H 3.98, N 6.30, S 5.28).

Thiourea 17: Chitosan (50 mg, 0.31 mmol) was dissolved in an aqueous solution HOAc (5 % v/v, 1.25 mL). The resulting solution was diluted with MeOH (5 mL), and isothiocyanate **10** (0.16 mL, 0.93 mmol, 3 equiv.) was added. After stirring at 36 °C for 72 h, the product was isolated by filtration, thoroughly washed with methanol, and dried under vacuum to give thiourea **17** (73 mg, 71 % yield). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3361, 3286, 2872, 2324, 1657, 1554, 1377, 1061, 1029, 734, 667 cm^{-1} . The effective functionalization, $f = 0.63 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated by elemental analysis of the sulfur content (C 36.39, H 6.19, N 7.35, S 2.00).

Thiourea 18: To a suspension of **12** (120 mg, 0.55 mmol) in MeCN (2 mL) was added isothiocyanate **10** (197 mg, 1.1 mmol, 2 equiv.), and the mixture was heated under MW irradiation (65 °C, 8 × 3 min, 150 W). The solid was then collected by filtration, washed, and dried under vacuum to give **18** (142 mg, 66 % yield) as a pale orange solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3280, 3081, 2930, 2874, 1710, 1674, 1548, 1467, 1373, 1304, 1182, 1149, 1064, 1023, 893, 799, 722 cm^{-1} . The effective functionalization, $f = 1.33 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated by elemental analysis of the sulfur content (C 41.35, H 6.49, N 9.06, S 4.24).

Thiourea 19: The same procedure for that was used for the preparation of thiourea **18** was followed. Compound **12** (72 mg, 0.33 mmol) and isothiocyanate **11** (145 mg, 0.66 mmol, 2 equiv.) were employed as reactants to give **19** (82 mg, 57 % yield) as a yellow solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3287, 3067, 3026, 2928, 2863, 1673, 1542, 1497, 1457, 1355, 1200, 1175, 1127, 1029, 833, 800, 719, 699 cm^{-1} .

The effective functionalization, $f = 1.39 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated by elemental analysis of the sulfur content (C 42.43, H 5.70, N 8.58, S 4.44).

Thiourea 20: To a suspension of **13** (50 mg, 0.2 mmol) in MeCN (2 mL) was added isothiocyanate **10** (71 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.), and the mixture was heated under MW irradiation (65 °C, 8 × 3 min, 150 W). The solid was collected by filtration, washed, and dried under vacuum to give **20** (43 mg, 51 % yield) as an orange solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3280, 2927, 2853, 1544, 1463, 1369, 1145, 1060, 1027, 901, 816, 792, 674 cm^{-1} . The effective functionalization, $f = 0.67 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated by elemental analysis of the sulfur content (C 40.47, H 6.72, N 8.53, S 2.14).

Thiourea 21: The same procedure that was used for the preparation of thiourea **20** was followed. Compound **13** (200 mg, 0.81 mmol) and isothiocyanate **11** (357 mg, 1.6 mmol, 2 equiv.) were employed as reactants to give **21** (250 mg, 74 % yield) as an orange solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3311, 2925, 2862, 1540, 1452, 1371, 1304, 1150, 1061, 1025, 748, 726, 700, 564 cm^{-1} . The effective functionalization, $f = 0.48 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated by elemental analysis of the sulfur content (C 55.98, H 6.96, N 6.66, S 1.55).

Thiourea 22: To a suspension of **14** (359 mg, 1.0 mmol) in MeCN (2 mL) was added 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (0.55 mL, 3.0 mmol, 3 equiv.), and the mixture was heated under MW irradiation (65 °C, 4 × 3 min, 150 W). The solid was collected by filtration, washed, and dried under vacuum to give **22** (385 mg, 61 % yield) as a yellow solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3297, 2939, 2877, 1713, 1676, 1544, 1474, 1378, 1278, 1105, 885, 848, 799, 723, 700, 682, 634, 616 cm^{-1} . The effective functionalization, $f = 1.73 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated by elemental analysis of the sulfur content (C 40.31, H 4.13, N 3.14, S 5.55).

Thiourea 23: The same procedure that was used for the preparation of thiourea **22** was followed. Compound **15** (116 mg, 0.28 mmol) and 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (0.16 mL, 0.85 mmol, 3 equiv.) were employed as reactants to give **23** (176 mg, 91 % yield) as a yellow solid. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3287, 2940, 2867, 1714, 1530, 1473, 1375, 1273, 1167, 1123, 1065, 1029, 882, 845, 735, 699, 678 cm^{-1} . The effective functionalization, $f = 1.55 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated by elemental analysis of the sulfur content (C 41.29, H 3.90, N 6.06, S 4.95).

General Procedure to Enantioselective Aza-Henry Reaction by Using Chitosan-Supported Thioureas as Catalysts: To a mixture of Boc-imine **24a–24f** (0.3 mmol) and the catalyst (0.015–0.03 mmol, 0.05–0.1 equiv.) was added the nitroalkane (1.8 mmol, 6 equiv.), and the reaction mixture was stirred at room temp. in a Wheaton vial until the starting material was consumed (progress of reaction monitored by TLC). The catalyst was removed by filtration and rinsed. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the crude residue was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The enantiomeric ratio was determined by chiral phase HPLC analysis (hexane/2-propanol).

Recyclability of the Supported Thiourea Catalysts in Aza-Henry Reaction: During the workup of the aza-Henry reaction between a Boc-protected imine and nitromethane, the catalyst was isolated by filtration and then washed. The supported catalyst was dried under vacuum and then was reused directly without further purification.

tert-Butyl (S)-(2-Nitro-1-phenylethyl)carbamate (26aa):^[32] Boc-imine **24a** (62 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol), and thiourea **23** (10 mg, 0.015 mmol) were employed in the general procedure above. The crude reaction residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate, 8:1) to yield compound **26aa** (56 mg, 0.21 mmol, 70 % yield) as a colorless solid. ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9 H, CH₃), 4.71 (m, 1 H, CHHN), 4.85 (m, 1 H, CHHN), 5.29 (m, 1 H, CHN), 5.35 (br. s, 1 H, NH), 7.31–7.39 (m, 5 H, H_{ar}) ppm. HPLC (Chiralpak AD-H; hexano/2-propanol, 95:5; 1 mL min⁻¹; λ = 210 nm): t_R = 27.9 (major, S) and 29.7 min (minor, R); 93:7 *er*.

tert-Butyl (S)-[2-Nitro-1-(4-trifluoromethylphenyl)ethyl]carbamate (26ba):^[33] Boc-imine **24b** (82 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol), and thiourea **23** (10 mg, 0.015 mmol) were employed in the general procedure above. The crude reaction residue was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate, 8:1) to yield compound **26ba** (72 mg, 0.22 mmol, 72 % yield) as a colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9 H, CH₃), 4.74 (d, J = 11.8 Hz, 1 H, CHHN), 4.86 (m, 1 H, CHHN), 5.43 (m, 1 H, CHN), 5.43 (br. s, 1 H, NH), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. HPLC (Chiralpak AD-H; hexane/isopropanol, 90:10; 1.0 mL min⁻¹; λ = 210 nm): t_R = 11.2 (major, S) and 17.2 min (minor, R); 94:6 *er*.

tert-Butyl (S)-[1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl]carbamate (26ca):^[32] Boc-imine **24c** (72 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol), and thiourea **23** (10 mg, 0.015 mmol) were employed in the general procedure above. The crude reaction was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate, 8:1) to yield compound **26ca** (67 mg, 0.22 mmol, 74 % yield) as a colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9 H, CH₃), 4.66 (dd, J = 5.0, 12.6 Hz, 1 H, CHHN), 4.79 (m, 1 H, CHHN), 5.30 (m, 1 H, CHN), 5.38 (br. s, 1 H, NH), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_{ar}), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. HPLC (Chiralpak AD-H column; hexane/isopropanol, 95:5; 1.0 mL min⁻¹; λ = 220 nm): t_R = 27.2 (major, S) and 35.7 min (minor, R); 92:8 *er*.

tert-Butyl (S)-[2-Nitro-1-(4-nitrophenyl)ethyl]carbamate (26da):^[32] Boc-imine **24d** (75 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol), and thiourea **23** (10 mg, 0.015 mmol) were employed in the general procedure above. The crude reaction was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate, 8:1) to yield compound **26da** (64 mg, 0.20 mmol, 68 % yield) as a colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (s, 9 H), 4.79 (m, 1 H, CHHN), 4.89 (m, 1 H, CHHN), 5.50 (m, 1 H, CHN), 5.70 (br. s, 1 H, NH), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar}), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, H_{ar}) ppm. HPLC (Chiralpak AD-H; hexane/isopropanol, 90:10; 1.0 mL min⁻¹; λ = 254 nm): t_R = 26.6 (major, S) and 55.4 min (minor, R); 87:13 *er*.

tert-Butyl (S)-[2-Nitro-1-(*p*-tolyl)ethyl]carbamate (26ea):^[34] Boc-imine **24e** (62 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol), and thiourea **23** (10 mg, 0.015 mmol) were employed in the general procedure above. The crude reaction was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate, 8:1) to yield compound **26ea** (56 mg, 0.20 mmol, 66 % yield) as a colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (s, 9 H, CH₃), 2.35 (s, 3 H, CH₃), 4.70 (m, 1 H, CHHN), 4.84 (m, 1 H, CHHN), 5.23 (m, 1 H, CHN), 5.34 (br. s, 1 H, NH), 7.19 (s, 4 H, H_{ar}) ppm. HPLC (Chiralcel OJ; hexane/isopropanol, 90:10; 1.0 mL min⁻¹; λ = 220 nm): t_R = 21.3 (major, S) and 23.5 min (minor, R); 92:8 *er*.

tert-Butyl (S)-[1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl]carbamate (26fa):^[32] Boc-imine **24f** (70 mg, 0.3 mmol), nitromethane (0.1 mL, 1.8 mmol), and thiourea **23** (10 mg, 0.015 mmol) were employed in the general procedure above. The crude reaction was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate, 8:1) to yield compound **26fa** (68 mg, 0.23 mmol, 76 % yield) as a colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CHCl₃): δ = 1.45 (s, 9 H, CH₃), 3.81 (s, 3 H, CH₃), 4.68 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1 H, CHHN), 4.85 (m, 1 H, CHHN), 5.19 (m, 1 H, CHN), 5.32 (br. s, 1 H, NH), 6.90 (m, 2 H, H_{ar}), 7.23 (m, 2 H, H_{ar}) ppm. HPLC (Chiralcel AD-H; hexane/isopropanol, 90:10;

1 mL min⁻¹; λ = 220 nm): t_R = 37.5 (minor, R) and 44.5 min (major, S); 81:19 *er*.

tert-Butyl [(1*R*,2*S*)-2-Nitro-1-phenylpropyl]carbamate (26ab):^[34] Boc-imine **24a** (62 mg, 0.3 mmol), nitroethane (0.13 mL, 1.8 mmol), and thiourea **23** (10 mg, 0.015 mmol) were employed in the general procedure above. The crude reaction was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate, 15:1) to yield compound **26ab** (60 mg, 0.21 mmol, 71 % yield; diastereomeric mixture *anti/syn*, 78:22) as a colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9 H, CH₃), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 4.92 (br. s, 1 H, NH), 5.11 (m, 0.2 H, CHHN), 5.19 (t, J = 7.5 Hz, 0.8 H, CHHN), 5.34 (br. s, 0.8 H, CHHN), 5.58 (m, 0.2 H, CHHN), 7.22–7.27 (m, 2 H, H_{ar}), 7.32–7.37 (m, 3 H, H_{ar}) ppm. HPLC (Chiralpak AD-H; hexane/isopropanol, 95:5; 0.8 mL min⁻¹; λ = 220 nm): t_R = 25.3 (*anti*, major) and 27.5 min (*anti*, minor); 89:11 *er* and t_R = 40.1 (*syn*, major) and 31.3 min (*syn*, minor); 78:22 *er*.

tert-Butyl [(1*R*,2*S*)-2-Nitro-1-phenylbutyl]carbamate (26ac):^[34] Boc-imine **24a** (62 mg, 0.3 mmol), 1-nitropropane (0.16 mL, 1.8 mmol), and thiourea **23** (10 mg, 0.015 mmol) were employed in the general procedure above. The crude reaction was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate, 15:1) to yield compound **26ac** (72 mg, 0.25 mmol, 82 % yield; diastereomeric mixture *anti/syn*, 84:16) as a colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.42 (s, 9 H, CH₃), 1.85–1.90 (m, 1 H, CHH), 2.04 (m, 1 H, CHH), 4.73 (br. s, 1 H, NH), 5.13 (m, 2 H, CHHN), 7.22 (m, 2 H, H_{ar}), 7.34 (m, 3 H, H_{ar}) ppm. HPLC (Chiralpak AD-H; hexane/isopropanol, 95:5; 0.5 mL min⁻¹; λ = 220 nm): t_R = 17.2 (*anti*, major) and 19.0 min (*anti*, minor); 95:5 *er* and t_R = 14.8 (*syn*, major) and 21.8 min (*syn*, minor); 79:21 *er*.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Copies of ¹H and ¹³C NMR spectra for all new compounds, IR traces for chitosan-supported derivatives, and HPLC chromatograms of the reaction mixtures.

Acknowledgments

The authors thank the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (MINECO) (Project CTQ 2014-59870-P) for the financial support.

Keywords: Asymmetric catalysis · Organocatalysis · Aza-Henry reaction · Enantioselectivity · Supported catalysts

- [1] a) A. Corma, H. García, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1391; b) F. Cozzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367; c) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666; d) A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 418; e) T. E. Kristensen, T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179.
- [2] a) P. Yu, J. He, C. Guo, *Chem. Commun.* **2008**, 2355; b) A. Puglisi, R. Annunziata, M. Benaglia, F. Cozzi, A. Gervasini, V. Bertacche, M. C. Sala, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 219; c) O. Gleeson, G.-L. Davies, A. Peschiulli, R. Tekoriute, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7929; d) X. Jiang, H. Zhu, X. Shi, Y. Zhong, Y. Li, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 308; e) M. B. Gawande, P. S. Branco, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3371.
- [3] a) H. Miyabe, S. Tsuchida, M. Yamauchi, Y. Takemoto, *Synthesis* **2006**, 3295; b) J. Li, G. Yang, Y. Cui, *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, *121*, 1506; c) J. Li, G. Yang, Y. Qin, X. Yang, Y. Cui, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 613; d) A. Puglisi, M. Benaglia, R. Annunziata, J. S. Siegel, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 972; e) S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5613; f) L. Tuchman-Shukron, S. J. Miller, M. Portnoy, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2290; g) K. A. Fredriksen, T. E. Kristensen, T. Hansen, *Beilstein*

- J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1126; h) P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3122; i) E. Machuca, G. Granados, B. Hinojosa, E. Juaristi, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6047.
- [4] a) C. Halm, M. J. Kurth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 510; *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 523; b) A. Mandoli, D. Pini, S. Orlandi, F. Mazzini, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1479; c) H. Sallner, P. B. Rheiner, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 352; d) T. Sekiguti, Y. Iizuka, S. Takizawa, D. Jayaprakash, T. Arai, H. Sasai, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2647; e) V. J. Forrat, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2054; f) S. H. Youk, S. H. Oh, H. S. Rho, J. E. Lee, J. W. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2009**, 2220; g) T. E. Kristensen, K. Vestli, K. A. Frediksen, F. K. Hansen, T. Hansen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2968; h) A. C. Evans, A. Lu, C. Ondeck, D. A. Longbottom, R. K. O. O'Reilly, *Macromolecules* **2010**, *43*, 6374; i) T. E. Kristensen, K. Vestli, M. G. Jakobsen, F. K. Hansen, T. Hansen, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1620; j) J. Lu, P. H. Toy, *Synlett* **2011**, 2985; k) see ref.^[39]; l) A. Bañón-Caballero, G. Guillena, C. Nájera, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1831; m) R. Porta, F. Coccia, R. Annunziata, A. Puglisi, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1490; n) R. Porta, M. Benaglia, F. Coccia, F. Cozzi, A. Puglisi, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 377; o) J. M. Andrés, N. de la Cruz, M. Valle, R. Pedrosa, *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 86.
- [5] For a recent review see: R. H. Vekariya, H. D. Patel, *ARKIVOC (Gainesville, FL, U.S.)* **2015**, *1*, 136.
- [6] M. Rhazi, J. Desbrières, A. Tolaimate, A. Alaegui, P. Vottero, *Polym. Int.* **2000**, *49*, 337.
- [7] a) K. Kurita, *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 1921; b) M. N. V. Ravi Kumar, R. A. A. Muzzaralli, C. Muzzarelli, H. Sashiwa, A. J. Domb, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6017; c) E. Guibal, *J. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 71.
- [8] M. Shibano, S. Nishida, Y. Saito, H. Kamitakahara, T. Takano, *Carbohydr. Polym.* **2014**, *113*, 279.
- [9] a) R. B. Qaqish, M. M. Amiji, *Carbohydr. Polym.* **1999**, *38*, 99; b) O. Ma, M. Lavertu, J. Sun, S. Nguyen, M. D. Buchmann, F. M. Winnik, C. D. Hoemann, *Carbohydr. Polym.* **2008**, *72*, 616; c) S. C. Fernandes, C. S. R. Freire, A. J. D. Silvestre, C. P. Neto, A. Gandini, J. Desbrières, S. Blanc, R. A. S. Ferreira, L. D. Carlos, *Carbohydr. Polym.* **2009**, *78*, 760.
- [10] a) K. R. Reddy, K. Rajgopal, C. U. Maheswari, M. L. Kantam, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1549; b) A. Ricci, L. Bernardi, C. Gioia, S. Vierucci, M. Robitzer, F. Quignard, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6288; c) Y. Cui, H. Zhang, R. Li, Y. Liu, C. Xu, *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 707; d) N. Sudheesh, S. K. Sharma, R. S. Shukla, *J. Mol. Catal. A* **2010**, *321*, 77; e) D. Kühbeck, G. Saidulu, K. R. Reddy, D. Díaz, *Green Chem.* **2012**, *14*, 378; f) N. T. S. Phan, K. K. A. Le, T. V. Nguyen, N. T. H. Le, *ISRN Org. Chem.* **2012**, 928484; g) H. Kayser, C. R. Muller, C. A. Garcia-Gonzalez, I. Smirnova, W. Leitner, P. D. de Maria, *Appl. Catal., A* **2012**, *445*, 180; h) C. Gioia, A. Ricci, L. Bernardi, K. Bourahla, N. Tanchoux, M. Robitzer, F. Quignard, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 588; i) H. Dong, J. Liu, L. Ma, L. Ouyang, *Catalysts* **2016**, *6*, 186.
- [11] a) Y. Koyama, A. Taniguchi, *J. Appl. Polym. Sci.* **1986**, *31*, 1951; b) M. Gómez-Guillén, A. Gómez Sánchez, M. E. Martín-Zamora, *Carbohydr. Res.* **1994**, *258*, 313.
- [12] a) T. Takahashi, T. Watahiki, S. Kitazume, H. Yausda, T. Sakakura, *Chem. Commun.* **2006**, 1664; b) Y. Zhao, J. S. Tian, X. H. Qi, Z. N. Han, Y. Y. Zhuang, L. N. He, *J. Mol. Catal. A* **2007**, *271*, 284; c) J. Sun, J. Wang, W. Cheng, J. Zhang, X. Li, S. Zhang, Y. She, *Green Chem.* **2012**, *14*, 654; d) J. Tharun, Y. Hwang, R. Roshan, S. Ahn, A. C. Kathalikkattil, D. W. Park, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1674; e) J. Tharun, D. W. Kim, R. Roshan, Y. Hwang, D. W. Park, *Catal. Commun.* **2013**, *31*, 62; f) V. Besse, N. Illy, G. David, S. Caillol, B. Boutevin, *ChemSusChem* **2016**, *9*, 2167.
- [13] K. D. Khalil, H. M. Al-Matar, *Molecules* **2013**, *18*, 5288.
- [14] B. V. S. Reddy, A. Venkateswarlu, G. N. Reddy, Y. V. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5767.
- [15] a) T. Vincent, E. Guibal, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2002**, *41*, 5158; b) W. Sun, C. G. Sia, H. V. Wang, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 755; c) Y. Chang, Y. Wang, Z. Su, *J. Appl. Polym. Sci.* **2002**, *83*, 2188; d) H. Wang, W. Sun, C. Xia, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *206*, 199; e) Y. Chang, Y. Wang, F. Zha, R. Wang, *Polym. Adv. Technol.* **2004**, *15*, 284; f) Y. C. Cui, L. Zhang, Y. Li, *Polym. Adv. Technol.* **2005**, *16*, 633; g) M. Chtchigrovsky, A. Primo, P. González, K. Molvinger, M. Robitzer, F. Quignard, F. Taran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5916; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6030; h) N. Viswanathan, S. Meenakshi, *J. Hazard. Mater.* **2010**, *176*, 459; i) A. R. Hajipour, P. Abolfathi, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 2386.
- [16] a) See ref.^[10b]; b) see ref.^[10h].
- [17] For recent reviews, see: a) A. El Kadib, *ChemSusChem* **2015**, *8*, 217; b) O. Mahé, J.-F. Brière, I. Dez, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2559.
- [18] a) Y. Nishiyama, T. Yoshida, T. Mori, S. Ishii, K. Kurita, *React. Funct. Polym.* **1998**, *37*, 83; b) K. Kurita, M. Hayakawa, Y. Nishiyama, M. Harata, *Carbohydr. Polym.* **2002**, *47*, 7; c) K. Kurita, T. Nishibori, M. Harata, *Biomacromolecules* **2002**, *3*, 705.
- [19] H. Zhang, W. Zhao, J. Zou, Y. Liu, R. Li, Y. Cui, *Chirality* **2009**, *21*, 492.
- [20] See ref.^[10c].
- [21] a) Y. Qin, W. Zhao, L. Yang, X. Zhang, Y. Cui, *Chirality* **2012**, *24*, 640; b) W. Zhao, C. Qu, L. Yang, Y. Cui, *Chin. J. Catal.* **2015**, *36*, 367.
- [22] a) R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217; b) J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 628; c) J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5057.
- [23] For a recent review, see: A. Noble, J. C. Anderson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887.
- [24] M. Kitajima, Y. Murakami, N. Takhashi, Y. Wu, N. Kogure, R.-P. Zhang, H. Takayama, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5000.
- [25] M. Nasopoulou, D. Georgiadis, M. Matziari, V. Dive, A. Yiokatis, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7222.
- [26] R. Lazny, A. Nodzevska, K. Wolosewicz, *Synthesis* **2003**, 2858.
- [27] a) J. M. Andrés, R. Pedrosa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2493; b) J. M. Andrés, R. Pedrosa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5607; c) J. M. Andrés, N. de Elena, R. Pedrosa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1523; d) J. M. Andrés, N. de Elena, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1503.
- [28] J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.
- [29] H. Munch, J. S. Hansen, M. Pittelkow, J. B. Christensen, U. Boas, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3117.
- [30] High molecular weight chitosan was used in this work.
- [31] a) X. Jiang, L. Chen, W. Zhong, *Carbohydr. Polym.* **2003**, *54*, 457; b) Z. M. Dos Santos, A. L. P. F. Caroni, M. R. Pereira, D. R. Da Silva, J. L. Fonseca, *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2591.
- [32] H. M. Lovick, F. E. Michael, *Tetrahedron* **2009**, *50*, 1016.
- [33] H.-Y. Wang, Z. Chai, G. Zhao, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5104.
- [34] K. Takada, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 345.

Received: April 26, 2017