

# Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en QUÍMICA

## PREPARACIÓN DE SULFUROS DERIVADOS DE α-AMINOÁCIDOS QUIRALES QUE ACTÚEN COMO CATALIZADORES EN LA SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE ESPIROHETEROCICLOS

Autor: Kristian Peliz Kapellen Tutora: Alicia Maestro Fernández 2023

### RESUMEN

Actualmente la catálisis asimétrica constituye uno de los avances más relevantes en el área de la Química, por se capaz de promover la formación de nuevos enlaces carbono-carbono de manera estereocontrolada. Es por ello que se constituye como una herramienta indispensable para llevar a cabo la síntesis de compuestos enantiopuros especialmente importantes en el ámbito farmacéutico, debido a la preferencia de los organismos vivos por uno de los dos enantiómeros.

Los organocatalizadores, moléculas orgánicas estructuralmente sencillas sin la presencia de átomos de metal, son de gran interés por su uso como catalizadores debido a su eficacia, estabilidad, y selectividad, además de ser de mucha menor toxicidad y no producir residuos metálicos. Por ello, resulta evidente la importancia del estudio de nuevos procesos en los que estén implicados organocatalizadores quirales. Dentro de estos, los sulfuros quirales como precursores de iluros de azufre han sido poco estudiados, por lo que en este Trabajo de Fin de Grado se ha iniciado una investigación en este campo, con el objeto de abordar la síntesis de dos sulfuros derivados de  $\alpha$ -aminoácidos quirales, y estudiar su uso como catalizadores en la reacción de ciclopropanación estereoselectiva de aceptores de Michael para preparar espiroheterociclos enantioenriquecidos.

# ABSTRACT

Currently, asymmetric catalysis is one of the most relevant advances in the area of chemistry, as it is capable of promoting the formation of new carbon-carbon bonds in a stereocontrolled manner. That is why it is an indispensable tool to carry out the synthesis of enantiopure compounds, especially important in the pharmaceutical field, due to the preference of living organisms for one of the two enantiomers.

Organocatalysts, structurally simple organic molecules without the presence of metal atoms, are of great interest for their use as catalysts due to their efficiency, stability, and selectivity, in addition to being of much lower toxicity and not producing metal residues. Therefore, the importance of studying new processes involving chiral organocatalysts is evident. Among these, chiral sulfides as precursors of sulfur illides have been little studied, so in this Final Degree Project we have initiated an investigation in this field, with the aim of approaching the synthesis of two sulfides derived from chiral  $\alpha$ -amino acids, and study their use as catalysts in the stereoselective cyclopropanation reaction of Michael acceptors to prepare enantioenriched spiroheterocycles.

# ABREVIATURAS

Вос	<i>terc</i> -Butoxicarbonilo
Cat	Catalizador
DCM	Diclorometano
Dr	Relación diastereoisomérica
Ee	Exceso enantiomérico
Equiv	Equivalentes
Er	Relación enantiomérica
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
IR	Infrarrojo
RMN	Resonancia magnética nuclear
ta	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin-layer chromatography
tR	Tiempo de retención

# ÍNDICE

RESUMEN	III
ABSTRACT	V
ABREVIATURAS	VII
ÍNDICE	IX
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	1
OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	7
RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN	9
EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS	
CONCLUSIONES	
BIBLIOGRAFÍA	
ÍNDICE DE FIGURAS	
ÍNDICE DE ESQUEMAS	
ANEXO	

# INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Actualmente, la *catálisis asimétrica* se constituye como una herramienta fundamental para llevar a cabo la síntesis enantioselectiva de compuestos quirales. La demanda de estas moléculas sigue siendo una de las dianas indiscutibles para la investigación en síntesis orgánica puesto que son de enorme relevancia en sectores como el farmaceútico, agroquímico o de nuevos materiales.

Los métodos basados en el uso de catalizadores quirales acercan la síntesis química a los principios fundamentales de la química verde que, en definitiva, lo que pretende es hacer de la Química una ciencia más eficaz y sostenible.<sup>1</sup> Otras alternativas que persiguen el mismo fin son, entre otros, el trabajo sin disolventes o la elección de "green solvents" u otros medios de reacción alternativos, síntesis *one-pot*, reacciones multicomponente (MCRs) y procesos en continuo.<sup>2</sup>

La catálisis asimétrica utiliza cantidades subestequiométricas de moléculas quirales que hacen viables procesos rápidos, eficaces y selectivos. Tradicionalmente los catalizadores eran enzimas o complejos de metales de transición. Sin embargo y después de más de dos décadas de investigación, la *organocatálisis*<sup>3</sup> se constituye como el tercer pilar sobre el que se apoya la catálisis asimétrica, en igualdad de condiciones que los otros dos. Evidencia de ello es la concesión del Premio Nobel de Química 2021<sup>4</sup> a Benjamin List y David W. C. MacMillan por desarrollar "*an ingenious tool for building molecules*". En numerosas ocasiones, el uso de estas sencillas moléculas quirales desencadena procesos enantioselectivos con claras ventajas medioambientales y económicas.

En la Figura 1 se muestran algunos de los organocatalizadores quirales más representativos. La Lprolina y las imidazolidinonas de MacMillan son aminocatalizadores que basan su actividad catalítica en interacciones covalentes<sup>5</sup> con el sustrato. También son muy relevantes aquellos otros que lo activan mediante la formación de enlaces de hidrógeno,<sup>6</sup> habiéndose preparado derivados de ácido

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> (a) P. T. Anastas, T. C. Williamson. *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Oxford University Press: Oxford, U.K., 1998. (b) P. T. Anastas, J. C. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> S. Kar, H. Sanderson, K. Roy, E. Benfenati, J. Leszczynski Chem. Rev. 2022, 122, 3637.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Reviews recientes: (a) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390. (b) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (c) J. Liu, L. Wang *Synthesis* **2017**, *49*, 960.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> <u>https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/</u>

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Reviews generales: (a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (b) A. Dondoni, A. Massi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (c) P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748. (d) M. C. Holland, R. Gilmour *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> M. J. Ajitha, K. -W. Huang Synthesis **2016**, 48, 3449.

fosfórico,<sup>7</sup> guanidinas,<sup>8</sup> escuaramidas<sup>9</sup> y ureas/tioureas,<sup>10</sup> capaces de promover transformaciones enantioselectivas con excelente discriminación estérica.



Figura 1. Ejemplos de organocatalizadores quirales.

Además, existen otro grupo de organocatalizadores cuyo modo de activación se recoge con el término general de *catálisis por bases de Lewis*. En este grupo se incluyen las fosfinas quirales<sup>11</sup> y los sulfuros, que han sido mucho menos estudiados.

La mayoría de los ejemplos que utilizan iluros de azufre quirales descritos en la bibliografía requieren cantidades estequiométricas de iluros preformados lo que conlleva la formación de cantidades importantes de sulfuros quirales como subproductos, Figura 2a.<sup>12</sup> Una alternativa muy interesante

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> S. Dong, X. Feng, X. Liu Chem. Soc. Rev. **2018**, 47, 8525.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> (a) P.Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253. (b) B. -L. Zhao, J. -H. Li, D. -M. Du *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> (a) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (b) X. Fanga, C. -J. Wang *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> (a) H. Guo, Y. C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049. (b) H. Ni, W.-L. Chan, Y. Lu *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9344.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> O. Illa, M. Namutebi, C. Saha, M. Ostovar, C. C. Chen, M. F. Haddow, S. Nocquet-Thibault, M. Lusi, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11951.

es la generación de iluros de azufre quirales en cantidades catalíticas por reacción de sulfuros quirales con haluros en presencia de bases, Figura 2b, tal y como Li y col.<sup>13</sup> describen en la ciclopropanación enantioselectiva de dienos electron-deficientes, Figura 2c. De esta manera se consigue reducir la generación de residuos con azufre y adicionalmente, poder incorporar en el catalizador un punto de anclaje a través de enlaces de hidrógeno que abra nuevas vías de activación.



**Figura 2.** Química con sulfuros quirales: a) Iluros de azufre quirales preformados, b) Iluros de azufre quirales generados catalíticamente, c) Ciclopropanación catalítica enantioselectiva utilizando iluros de azufre.

Después de todo lo comentado anteriormente, queda justificado el interés por preparar *sulfuros derivados de α-aminoácidos quirales* de manera que puedan ser usados como organocatalizadores en diferentes procesos. En su estructura se destacan tres parámetros fácilmente modificables que afectarán a la reactividad y selectividad del catalizador y que será necesario evaluar:



**Figura 3.** Estructura general de los sulfuros bifuncionales quirales derivados de  $\alpha$ -aminoácidos.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Q.-Z. Li, X. Zhang, R. Zeng, Q.-S. Dai, Y. Liu, X.-D. Shen, H.-J. Leng, K.-C. Yang, J.-L. Li Org. Lett. **2018**, 20, 3700.

La construcción de ciclos carbonados quirales altamente tensionados es un área de gran interés en síntesis orgánica, de manera que el estudio de la reacción de ciclopropananción estereoselectiva de aceptores de Michael puede ser un proceso apropiado para valorar la actividad de organocatalizadores como los mostrados en la Figura 3. En la bibliografía pueden encontrarse ejemplos que describen ciclopropanaciones asimétricas utilizando iluros de azufre preformados. Sin embargo, en el contexto de la catálisis directa, las referencias son más escasas (Figura 2c<sup>13</sup>). Otro ejemplo interesante, aunque no asimétrico, lo constituye la ciclopropanación de ariliden-pirazolonas utilizando tetrahidrotiofeno como catalizador a través del correspondiente iluro de azufre,<sup>14</sup> Esquema 1.



Esquema 1. Espirociclopropanación diastereoselectiva de ariliden-pirazolonas.

Las pirazol-3-onas como las que se utilizan en el ejemplo del Esquema 1, son heterociclos derivados de pirazol que muestran un amplio espectro de potentes actividades biológicas y farmacológicas.<sup>15</sup> En particular, es interesante la síntesis asimétrica de pirazolonas con un estereocentro espirocíclico en la posición C4 debido a que así las estructuras son más flexibles que cuando están presentes anillos aromáticos planos y como consecuencia con ellas se mejora su adaptación a las moléculas diana<sup>16</sup> (Figura 4).

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Y. Su, H. He, Y. Zhao, Q. Li, Y. Feng, G. Cao, D. Huang, K.-H. Wang, C. Huo, Y. Hu *Asian J. Org. Chem.* 2021, *10*, 1778.
<sup>15</sup> (a) S. R. Mandha, S. Siliveri, M. Alla, V. R. Bommena, M. R.; Bommineni, B. Balasubramanian *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, *22*, 5272. (b) "Dipyrone". Martindale: The Complete Drug Reference, ed. A. Brayfield, Pharmaceutical Press, 2014. (c) G. Varvounis *Adv. Heterocycl. Chem.* 2009, *98*, 143. (d) W. Ji Yuan, T. Yasuhara, T. Shingo, K. Muraoka, T. Agari, M. Kameda, T. Uozumi, N. Tajiri, T. Morimoto, M. Jing, T. Baba, F. Wang, H. Leung, T. Matsui, Y. Miyoshi, I. Date *BMC Neurosci.* 2008, *9*, 75. (e) H. Yoshida, H. Yanai, Y. Namiki, K. Fukatsu-Sasaki, N. Furutani, N. Tada *CNS Drug Rev.* 2006, *12*, 9. (f) T. Watanabe, K. Tanaka, K. Watanabe, Y. Takamatsu, A. Tobe *Yakugaku Zasshi* 2004, *124*, 99.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> (a) Y. Zhang, S. Wu, S. Wang, K. Fang, G. Dong, N. Liu, Z. Miao, J. Yao, J. Li, W. Zhang, C. Sheng, W. Wang *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2030. (b) M. S. Chande, P. A. Barve, V. Suryanarayan *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 49. (c) H. Maruoka, N. Kashige, T. Eishima, F. Okabe, T. Fujioka, F. Miake, K. Yamagata, R. Tanaka *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1883. (d) M. N. Elinson, E. O. Dorofeeva, A. N. Vereshchagin, A. D. Korshunov, M. P. Egorov *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 2191.



Figura 4. Espiro-pirazolonas biológicamente activas con un estereocentro en la posición C4.

Desde hace unos años, nuestro grupo de investigación trabaja en la preparación de derivados de pirazolona espirocíclicos y recientemente hemos descrito la primera síntesis asimétrica de espiropirazolon butenolidas y de  $\gamma$ -butirolactonas (Esquema 2A y 2B, respectivamente) a partir de pirazol-4,5-dionas y enales mediante una anulación [3+2] catalizada por carbenos *N*-heterocíclicos quirales.<sup>17</sup> Además, el empleo de una escuaramida quiral derivada de hidroquinina nos ha dado acceso a espiropirazolon-oxazolidinas con rendimientos excelentes y buenos niveles de diastereo-y enantioselección al hacer reaccionar *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas y  $\gamma$ -hidroxienonas<sup>18</sup> (Esquema 2C).



**Esquema 2.** Síntesis asimétrica de pirazolonas espirocíclicas utilizando como catalizadores carbenos *N*-heterocíclicos y escuaramidas quirales.

 <sup>&</sup>lt;sup>17</sup> (a) M. Gil-Ordóñez, A. Maestro, J. M. Andrés *J. Org. Chem.* 2023, *88*, 6890. (b) M. Gil-Ordóñez, A. Maestro, P. Ortega,
 P. G. Jambrina, J. M. Andrés *Org. Chem. Front.* 2022, *9*, 420.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> M. Gil-Ordóñez, L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés Org. Biomol. Chem. 2023, 21, 2361.

Siguiendo con esta línea de trabajo y dada la relevancia de las espiropirazolonas quirales, en este Trabajo Fin de Grado se plantea la síntesis de nuevos sulfuros derivados de  $\alpha$ -aminoácidos quirales que puedan actuar como organocatalizadores bifuncionales quirales. Después se estudiará su actividad y selectividad en la reacción de ciclopropanación estereoselectiva de bencilidenheterociclos quienes actuarán como aceptores de Michael.

# **OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO**

El GIR SyntACat, donde se enmarca el trabajo realizado en este TFG, dedica parte de su investigación a estudiar el comportamiento de organocatalizadores bifuncionales quirales en procesos estereoselectivos de interés. La necesidad de desarrollar procesos químicos cada vez más sostenibles, ha llevado al grupo a explorar nuevas alternativas catalíticas que den acceso a estructuras altamente funcionalizadas en pocos pasos y con elevada estereoselectividad.

En este contexto, el objetivo principal del Trabajo Fin de Grado recogido en esta memoria es la preparación de sulfuros derivados de  $\alpha$ -aminoácidos quirales que actúen como catalizadores bifuncionales en la síntesis estereoselectiva de espiroheterociclos. Para ello el plan de trabajo tiene tres puntos principales:

**1. Preparación de los catalizadores: sulfuros derivados de α-aminoácidos quirales.** Se prepararán dos catalizadores, partiendo de L-Valina y de L-Fenilglicina.



2. Preparación de aceptores de Michael: Compuestos que se utilizarán para las pruebas catalíticas.



3. Estudio de las reacciones de adición: pruebas catalíticas. Se procederá al estudio de la eficacia y selectividad de ambos catalizadores en la síntesis estereoselectiva de espiroheterociclos.



## **RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN**

# 1. Preparación de los catalizadores: sulfuros derivados de α-aminoácidos quirales.

Se van a preparar dos catalizadores derivados de aminoácidos naturales, L-fenilglicina y L-valina. Para ello se seguirá la misma ruta sintética constituida por varias etapas. La secuencia completa se representa en el Esquema 3.



Esquema 3. Esquema general de preparación de los catalizadores.

La etapa 1.1 consiste en la reducción del α-aminoácido al aminoalcohol mediante el uso de hidruro de litio y aluminio (Esquema 4). Esta etapa solo se realiza con L-valina, R= *i*Pr,<sup>19</sup> ya que en el laboratorio ya se disponía del aminoalcohol derivado de la fenilglicina. La purificación de este compuesto mediante columna de sílica gel no fue posible, probablemente debido a su gran polaridad, por lo que se utiliza directamente en la siguiente etapa. El aminoalcohol **1a** se obtiene como un aceite incoloro con un rendimiento moderado del 58%. El mecanismo de la reducción se detalla en la Figura 5.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> R. R. Mittapalli, S. J. J. Guesné, R. J. Parker, W. T. Klooster, S. J. Coles, J. Skidmore, A. P. Dobbs Org. Lett. **2019**, 21, 350.



Esquema 4. Reducción con LiAlH<sub>4</sub>.



Figura 5. Mecanismo para la reducción con LiAlH<sub>4</sub>.

El siguiente paso, la etapa 1.2 del Esquema 3, consiste en la ciclación de los aminoalcoholes **1a,b** para dar las *N*-Boc-oxazolidin-2-onas, compuestos **2a,b**, Esquema 5. Para ello se lleva a cabo la reacción con dos equivalentes de dicarbonato de di-*terc*-butilo y en presencia de un equivalente de DMAP, según un procedimiento descrito en bibliografía.<sup>20</sup> La reacción para obtener la oxazolidinona derivada de fenilglicina **2b** requiere acetonitrilo como disolvente y es muy rápida puesto que en solo 10 minutos se comprueba por TLC que todo el aminoalcohol de partida ha reaccionado. Tras su purificación en columna cromatográfica de sílica gel se obtiene el compuesto como un sólido blanco, con un rendimiento moderado del 54%, Esquema 5b. En el caso de L-valinol **1a**, la reacción se lleva a cabo en diclorometano y requiere una hora de agitación a temperatura ambiente para completarse, Esquema 5a. Además, conduce a la mezcla de dos productos, la *N*-Boc oxazolidinona **2a** deseada, y el aminoalcohol *N,O*-Boc diprotegido **3a**, como consecuencia de la competencia con la *terc*-butoxicarbonilación del compuesto inicial. Ambos compuestos fueron separados por columna cromatográfica y caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear de Protón, espectroscopía de Infrarrojo y espectrometría de Masas. El producto ciclado deseado **2a** se obtuvo

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> H. -J. Knölker, T. Braxmeier *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9407.

como un sólido blanco con un rendimiento muy bajo del 19%, mientras que el valinol diprotegido fue mayoritario, 44%. Como el rendimiento que se obtuvo para la oxazolidinona deseada fue muy bajo, se llevó a cabo el siguiente paso de la secuencia de síntesis planificada con la mezcla **2a** y **3a**. Sin embargo, se pudo comprobar que **3a** no reacciona.



Esquema 5. Preparación de N-Boc-oxazolidin-2-onas 2a y 2b.

La transformación del aminoalcohol en la oxaolidinona correspondiente transcurre a través de un isocianato intermedio que no se aísla. Un posible mecanismo es el que se muestra en la Figura 6.<sup>21</sup> Esta reacción, que se lleva a cabo con cantidades estequiométricas de DMAP, también puede hacerse utilizando esta amina catalíticamente, aunque en bibliografía se refiere que los rendimientos suelen disminuir.<sup>20</sup> En la Figura 6 se muestra en dos colores diferentes el mecanismo para la formación de los compuestos **2a** y **3a**, camino verde hacia el isocianato requerido y camino azul hacia la formación del carbamato improductivo.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> H. -J. Knölker, T.Braxmeier, G. Schlechtingen Angew. Chem. Int. Ed. **1995**, 34, 2497.



Figura 6. Mecanismo propuesto para la formación de isocianatos intermedios.

La siguiente etapa 1.3 del Esquema 3, consiste en la apertura de las *N*-Boc-oxazolidinonas **2a,b** por reacción con tiofenol en presencia de *tert*-butóxido de potasio,<sup>22</sup> Esquema 6. Primero se añaden el tiofenol y la base al matraz con el disolvente y se deja en agitación en atmósfera inerte durante media hora antes de añadir la oxazolidinona. Este paso previo se realiza para la formación del nucleófilo que abrirá posteriormente la oxazolidinona. La reacción se realiza en atmósfera inerte a reflujo durante 48 h. La masa de reacción se purifica mediante cromatografía flash con gel de sílice, obteniéndose los *N*-Boc 1,2-aminosulfuros quirales **4a,b** con rendimientos de 60 y 65%, respectivamente.



Esquema 6. Preparación de N-Boc 1,2-aminosulfuros quirales.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> J. A. Sehnem, P. Milani, V. Nascimento, L. H. Andrade, L. Dorneles, A. L. Braga *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 997.

A continuación, se procede a la desprotección del grupo amino, etapa 1.4 del Esquema 3. Para ello se lleva a cabo un tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano en proporción 1:4, manteniendo la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, Esquema 7. Posteriormente se elimina el disolvente a vacío. Los restos de ácido se eliminan mediante neutralización con una disolución de NaOH al 10%. En ambos casos se obtiene los 1,2-aminosulfuros **5a,b** como sólidos blancos, con buenos rendimientos del 91 y 86%, respectivamente. Por <sup>1</sup>H RMN se comprueba que su pureza es elevada de manera que se pueden usar en el siguiente paso sin necesidad de purificación adicional.



Esquema 7. Desprotección con ácido trifluoroacético.

El mecanismo para esta reacción se detalla en la Figura 7.



Figura 7. Mecanismo de desprotección de N-Boc aminas con TFA.

El último paso en la síntesis de los catalizadores, la etapa 1.5 del Esquema 3, consiste en la formación de la amida secundaria mediante la reacción entre el grupo amino de los sulfuros quirales ya preparados, compuestos 5a,b, y el ácido 3,5-bis-trifluorometilbenzoico comercial, Esquema 8. Para llevarla а cabo se utiliza el agente de acoplamiento benzotriazol-1yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), en medio básico de trietilamina y en THF seco como disolvente bajo atmósfera inerte. Después de purificar las masas de reacción por cromatografía en columna de gel de sílice se obtienen los productos **6a** y **6b** como sólidos blancos con rendimientos excelentes del 68 y 81%, respectivamente.



Esquema 8. Reacción de acoplamiento mediada por BOP.

BOP es un agente de acoplamiento que da muy buenos resultados en la síntesis de péptidos. El mecanismo mediante el cual se produce la formación de la amida se muestra en la Figura 8.



Figura 8. Mecanismo de formación de amidas mediado por BOP.

#### 2. Preparación de aceptores de Michael.

La reacción que se quiere estudiar consiste en una adición de Michael seguida de un proceso de ciclación. Por ello a continuación se detalla la preparación de los dos sustratos que se utilizarán como aceptores de Michael.

En el Esquema 9 se muestra la síntesis llevada a cabo para preparar la pirazolona 4-benciliden sustituida **7** de acuerdo con el procedimiento descrito por Wang y col.<sup>23</sup> Para ello se hace reaccionar la pirazolona comercial 2-fenil-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona con benzaldehído y acetato de sodio en medio de ácido acético glacial. La reacción necesita 24 horas de agitación a reflujo. El compuesto se obtiene como un sólido rojo, con rendimiento del 40%.



Esquema 9. Síntesis de la benciliden-pirazolona 7.

Además, se ha preparado la oxazolona **9**, cuya síntesis se aborda en dos etapas a partir de glicina, tal y como se indica en el Esquema 10.



**Esquema 10.** Síntesis de la benciliden-oxazolona **9** a partir de glicina.

El ácido hipúrico **8** se prepara<sup>24</sup> por reacción de glicina con cloruro de benzoílo en medio básico. El rendimiento es del 89%. A continuación, el ácido hipúrico se transforma en la oxazolona **9** deseada por reacción con benzaldehído en presencia de acetato de sodio y anhídrido acético,<sup>25</sup> a través de

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Q. Chen, J. Liang, S. Wang, D. Wang, R. Wang Chem. Commun. 2013, 49, 1657.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> K. A. Teegardin, J. D. Weaver *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4771.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> J. Krishnan, A. Jose, B. S. Sasidhar Org. Chem. Front. **2018**, *5*, 1202.

una reacción de Erlenmeyer-Plöchl cuyo mecanismo se detalla en la Figura 8. Se trata de un sólido blanco que se obtiene con un rendimiento excelente del 88%.



Figura 8. Mecanismo para la reacción de Erlenmeyer-Plöchl.

#### 3. Estudio de las reacciones de adición: pruebas catalíticas.

Preparados los sulfuros quirales derivados de L-valina y L-fenilglicina **6a** y **6b**, se estudia su actividad y selectividad como catalizadores bifuncionales en la reacción de ciclopropanación estereoselectiva de las benciliden pirazolona **7** y oxazolona **9**. La determinación de los excesos enantioméricos conseguidos se va a realizar mediante la técnica experimental de HPLC con columna de relleno quiral. Por ello primeramente es necesario llevar a cabo la síntesis de los mismos espiroheterociclos pero en forma racémica ya que estos servirán como patrones de referencia.

#### 3.1. Preparación de rac-10.

Se hace reaccionar la benciliden-pirazolona **7** con 2-bromoacetofenona en presencia de tetrahidrotiofeno<sup>14</sup> que actuará como precursor del correspondiente iluro de azufre aquiral, Esquema 11.



Esquema 11. Preparación de rac-10.

La masa de reacción se somete a cromatografía flash. Como resultado de esta separación se consiguen dos fracciones diferentes que se analizan por <sup>1</sup>H RMN y HPLC quiral. En la primera, aparecen dos diastereoisómeros (**A** y **B**) en proporción 32:1,<sup>26</sup> como se muestra en el cromatograma de la Figura 9a. La segunda fracción corresponde a un solo diastereoisómero (**C**) cuyo cromatograma aparece en la Figura 9b. El primer cromatograma se desarrolla utilizando una columna Chiralcel AD-H, con una mezcla 2-propanol/hexano en proporción 10:90, 254 nm y un flujo de 1 mL/min. Para resolver el tercer diastereoisómero mucho más retenido, se utiliza una mezcla 2-propanol/hexano 15:85. Los tiempos de retención para cada pareja de enantiómeros se muestran en las tablas correspondientes.



<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Relación de diastereoisómeros calculada por HPLC.

	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	12.543	39388	1604.2	0.3761	48.205	1.097
2	14.496	1168.9	43.1	0.3998	1.431	0.854
3	15.719	1343.6	39.6	0.476	1.644	0.686
4	28.811	39808.8	656.2	0.8838	48.720	0.928

Figura 9a. Pareja de diastereoisómeros A/B de rac-10.



	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	28.926	10403.7	178.9	0.829	50.164	0.747
2	37.42	10335.7	113.3	1.0801	49.836	0.401

Figura 9b. Diastereoisómero C de rac-10.

#### 3.2. Ciclopropanación asimétrica.

Se comienza el estudio con el derivado de pirazolona **7**, Esquema 12, que se hace reaccionar con 2bromoacetofenona en presencia de 20 mol% de los catalizadores **6a** o **6b**. La reacción se lleva a cabo en acetonitrilo, a temperatura ambiente y utilizando carbonato de cesio como base. Se mantiene la agitación durante 12 horas y después del procesado de la masa de reacción, esta se analiza por <sup>1</sup>H RMN. Después de la correspondiente purificación por cromatografía en columna, se obtiene el espirociclo **10** con un rendimiento del 92% cuando se emplea **6a** como catalizador, y del 86% en el caso de que se emplee el derivado de fenilglicina **6b**.



Esquema 12. Reacción de ciclopropanación asimétrica de la benziliden-pirazolona 7.

Cuando se emplea el sulfuro derivado de valina **6a**, el análisis de la masa de reacción por RMN de protón muestra la formación de los diastereoisómeros **A/B/C** en proporción relativa 1:2.2:1.3, mientras que con el sulfuro derivado de la fenilglicina **6b** se obtienen en proporción relativa 5:11:1. Es destacable el hecho de que, en ambos casos, el diastereoisómero **B** es mayoritario respecto de los otros dos, mientras que cuando se preparó el racemato, este isómero se formaba de manera muy minoritaria. La separación de los dos diastereoisómeros mayoritarios **A** y **B** no ha sido posible a pesar de llevar a cabo la cromatografía en columna usando diferentes mezclas de eluyentes. El análisis por HPLC quiral indica además que todos los diastereoisómeros se obtienen como mezclas racémicas. Se ponen como ejemplos los cromatogramas correspondientes a la mezcla de diastereoisómeros **A** y **B**, Figura 10, y al diastereoisómero **C**, Figura 11, empleando el catalizador **6a**. En los anexos de esta memoria se encuentran recogidos también los cromatogramas obtenidos cuando se utiliza el catalizador **6b**.



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	10.782	10452.7	349.3	0.4611	26.367	0.943
2	12.483	9383.2	272.2	0.5206	23.669	0.882
3	13.779	9657.4	262	0.5516	24.361	0.828
4	23.316	10149.7	126.8	0.9499	25.603	0.921

Figura 10. Pareja de diastereoisómeros A/B de quiral-10, catalizador 6a.



	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	23.649	24795.2	400.5	0.8855	50.122	0.789
2	28.34	24674.2	252.2	1.1575	49.878	0.449

Figura 11. Diastereoisómero C de quiral-10, catalizador 6a.

En la Figura 12 se muestra un posible mecanismo para la reacción de anulación [2+1]. En primer lugar, se produce la reacción entre 2-bromoacetofenona y el sulfuro quiral **6**. A continuación, la sal de sulfonio I conduce al iluro de azufre II por reacción con la base, quien a su vez reacciona con la benciliden-pirazolona **7** en un proceso de adición conjugada. El intermedio III generado experimenta una ciclación estereoselectiva intramolecular proporcionando el espirociclo **10** y regenerando el sulfuro quiral.



Figura 12. Posible mecanismo para la ciclopropanación de la pirazolona 7.

Por último, se llevó a cabo la ciclopropanación con la oxazolona **9** pero no se consiguió aislar el producto tras la purificación en columna de sílica gel.

# EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS

#### **General remarks**

<sup>1</sup>H (400 MHz or 500 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (100 or 126 MHz) spectra were recorded with Varian AV-400 or Varian 500/54 instruments. The usual solvent was deuterated chloroform. The chemical shifts in the <sup>1</sup>H spectra ( $\delta$ ) were expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethyl silane and coupling constants (*J*) in hertz (Hz). In the case of <sup>13</sup>C NMR, are referenced to the carbon resonance of the solvent. <sup>13</sup>C spectra were recorded with proton decoupling using DEPT 90, DEPT 145 and HSQC experiments to assign the multiplicity of signals.

**Infrared spectra** were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer. The frequencies of the characteristic absorption bands (v) were expressed in cm<sup>-1</sup>.

**Specific rotations** were measured on a Perkin-Elmer 341 digital polarimeter at room temperature and at 589 nm (sodium D line), using a cell with a 1 dm path length and chloroform as usual solvent. The concentrations of the solutions (c) are given in g per 100 mL.

Flash Chromatography was carried out on silica gel (230–240 mesh).

**Chiral HPLC analysis** was performed on Hewett-Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using several chiral columns.

**Thin Layer Chromatography** was performed on aluminum backed plates coated with silica gel 60 and F254 indicator, and visualized by under UV light, I<sub>2</sub> vapor, potassium permanganate solution or by staining with phosphomolybdic acid solution.

**ESI HRMS** for the characterization of new compounds were performed on a QSTAR Pulsar (AB/MDS Sciex) and are reported as mass-per-charge ratio m/z calculated and observed, MALDI-TOF on a Axima CFR+ (Shimadzu) or Bruker autoflex.

Removal of the solvents under reduced pressure was conducted through Büchi Rotavapor R-210.

Anhydrous solvents used in reactions with N<sub>2</sub> have been treated previously on microwave activated molecular sieves 4Å.

Commercial products were purchased from Sigma-Aldrich or Acros.

#### 1. Catalysts preparation: sulfides derived from chiral α-amino acids.

#### 1.1. General procedure for the synthesis of aminoalcohol 1a.<sup>19</sup>

<u>A</u> 100 mL two-necked round bottomed flask was charged with lithium aluminium hydride (2.5 g, 21.34 mmol, 1 equiv.) and was put on an ice bath and under nitrogen atmosphere. The THF is added (42.68 mL, 2mL per valine mmol) and the mixture is stirred. The  $\alpha$ -amino acid is slowly added. The mixture is stirred 1 h. After one hour the mixture is stirred under reflux overnight. The nitrogen atmosphere was removed, and the mixture was cooled to room temperature. The excess lithium aluminium hydride is hydrolyzed, adding slowly 1.67 mL water, 1.67 mL NaOH 15%, and 5 mL water. The mixture is stirred, losing its grey colour and forming a white precipitate, lithium and aluminium hydroxides. The mixture is filtered on glass plate and the precipitate is washed with diethyl ether (5 x 15 mL). The combined organic phases are concentrated *in vacuo*.

#### (S)-2-Amino-3-methylbutan-1-ol, 1a

The product is obtained as a yellow oil (1.29 g, 58% yield).

NH<sub>2</sub>

Chemical Formula: C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>NO Exact Mass: 103,10 Molecular Weight: 103,17

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.63 (dd, *J*= 10.3, 3.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.28 (dd, *J*= 10.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.57-2.53 (m, 1H, CH, C2), 1.60-1.53 (m, 1H, CH, C3), 0.93 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (t, *J*= 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 1.2. General procedure for the synthesis of *N*-Boc-oxazolidin-2-ones 2a,b

On a 100 mL round bottomed flask, the amino alcohol **1a-b** is dissolved in 20 mL of solvent. DMAP (3.64 mmol, 1 equiv) and di-*tert*-butyl dicarbonate (7.65 mmol, 2.1 equiv) were in turn added to the flask. The mixture was stirred at room temperature until the starting material disappeared (TLC).

The solution is concentrated *in vacuo* and purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 5:1).

#### tert-Butyl (S)-4-isopropyl-2-oxooxazolidine-3-carboxylate, 2a

The product was obtained as a yellow oil and purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:4). The product was obtained as a white powder (130 mg, 19% yield)



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> Exact Mass: 229,13 Molecular Weight: 229,28

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.20 (ddd, *J*= 8.9, 8.2, 6.1 Hz, 1H, C3), 4.14 (dd, *J*= 6.1, 2.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.09 (dd, *J*= 8.2, 2.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.31-2.23 (m, 1H, CH, C4), 1.50 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub> Boc), 0.89 (d, *J*= 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (d, *J*= 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.5 (1C, CO Boc), 149.5 (1C, C1), 83.6 (1C, C Boc), 62.8 (1CH<sub>2</sub>, C2), 59.2 (1CH, C3), 29.3 (1CH, C4), 27.9 (3CH<sub>3</sub>, Boc), 17.9 (1CH<sub>3</sub>, C5), 14.8 (1CH<sub>3</sub>, C5).

**IR** v 2965 (C-H), 1797 (C=O), 1710 (C=O), 1371 (C-O), 1308, 1288, 1204, 1155, 1072, 1047, 1036, 799 cm<sup>-1</sup>.

#### tert-Butyl (S)-(1-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-3-methylbutan-2-yl)carbamate, 3a<sup>20</sup>

The product was obtained as yellow oil with white crystals (500 mg, 44% yield).

Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> Exact Mass: 303,20 Molecular Weight: 303,40

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.64 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H, NH), 4.15 (dd, *J*= 11.0, 5.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.06 (dd, *J*= 11.0, 4.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (brs, 1H, CH, C2), 1.86-1.80 (m, 1H, CH, C3) 1.48 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub> Boc), 1.44 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub> Boc), 0.95 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.93 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.7 (1C, CO Boc), 153.6 (1C, CO Boc), 82.2 (2C, C, Boc), 66.9 (1CH<sub>2</sub>, C1), 54.7 (1CH, C2), 29.4 (1CH, C3), 28.3 (3CH<sub>3</sub>, Boc), 27.7 (3CH<sub>3</sub>, Boc), 19.4 (1CH<sub>3</sub>, C4), 18.4 (1CH<sub>3</sub>, C4).

**IR** v 3372 (N-H), 2970 (C-H), 1707 (C=O), 1517, 1371, 1283, 1239, 1151 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI-TOF) m/z: calcd for C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>, 326.1943. Found 326.1938.

#### tert-Butyl (S)-2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carboxylate, 2b

The product was obtained as a slightly orange powder (518 mg, 54% yield).



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> Exact Mass: 263,12 Molecular Weight: 263,29

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.35 (m, 3H, Har), 7.31-7.29 (m, 2H, Har), 5.22 (dd, *J*= 8.9, 4.9 Hz, 1H, CH, C1), 4.65 (t, *J*= 8.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.16 (dd, *J*= 8.9, 4.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.31 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.5 (1C, CO Boc), 148.8 (1C, CO), 139.5 (1C, Car), 129.1 (2CH, Car), 128.7 (CH, Car), 125.8 (2CH, Car), 83.9 (C, Boc), 69.1 (CH<sub>2</sub>, C2), 58.8 (CH, C1), 27.6 (3CH<sub>3</sub>, Boc).

IR v 2976 (C-H), 1798 (C=O), 1713 (C=O), 1476, 1391, 1336 (C-O), 1282, 1254, 1162, 1067, 1024 cm<sup>-</sup> <sup>1</sup>.

HRMS (ESI-TOF) m/z: calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>, 286.1058. Found 286.1050.

#### 1.3. General procedure for the synthesis of *N*-Boc 1,2-aminosulfides 4a,b

Thiophenol (0.70 mmol, 1.33 equiv.), potassium *tert*-butoxide (0.70 mmol, 1.33 equiv.) and 2.5 mL of anhydrous THF were added to a 25 mL two-necked round-bottomed flask. The mixture was stirred for 30 min under nitrogen atmosphere. Over the solution the *N*-Boc-oxazolidinones **2a,b** (1.10 mmol, 1 equiv.) was added slowly through a septum dissolved on 3 mL of THF. The mixture was stirred at reflux and under nitrogen atmosphere for 48 h. The mixture was cooled to room temperature and 5 mL of a saturated solution of ammonium chloride was added. This mixture was stirred for 1 h. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*.

#### tert-Butyl (S)-(3-methyl-1-(phenylthio)butan-2-yl)carbamate, 4a<sup>27</sup>

The product was obtained as a yellow oil and was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:15), obtaining a yellow oil (93 mg, 60% yield).



<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H, Har), 7.28 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H, Har), 7.19 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H, Har), 4.59 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H, NH), 3.66 (brs, 1H, CH), 3.11-3.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.96-1.89 (m, 1H, CH), 1.43 (s, 9H, 3CH<sub>3</sub> Boc), 0.93 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.6 (1C, CO), 136.5 (1C, Car), 129.7 (2CH, Car), 128.9 (2CH, Car), 126.2 (CH, Car), 55.2 (CH, C2), 37.6 (CH<sub>2</sub>, C1), 30.8 (CH, C3), 28.4 (3CH<sub>3</sub>, Boc), 19.5 (CH<sub>3</sub>, C4), 17.9 (CH<sub>3</sub>, C4).
IR v 3347 (N-H), 2964 (C-H), 1694 (C=O), 1499 (C-O), 1365, 1165, 736 cm<sup>-1</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> G. Tabarelli, L. Dornelles, B. A. Iglesias, D. F. Gonçalves, S. T. Stefanello, F. L. A. A. Soares, B. C. Piccoli, F. D'Avila da Silva, J. B. T. da Rocha, E. Schultze, C. B. Bender, T. Collares, F. K. Seixas, M. M. Peterle, A. L. Braga, O. E. D. Rodrigues *Chem. Select.* **2017**, *2*, 8423.
## tert-Butyl (S)-(1-phenyl-2-(phenylthio)ethyl)carbamate, 4b<sup>28</sup>

The yellow oil obtained was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:10). The product was obtained as a white powder (260 mg, 65% yield).



<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.33 (m, 4H, Har), 7.31-7.27 (m, 5H, Har), 7.22 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H, Har), 5.24 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H, NH), 4.89 (s, 1H, CH), 3.32 (d, *J*= 5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.2 (1C, CO Boc), 135.6 (1C, Car S), 130.1 (2CH, Car), 129.1 (2CH, Car), 128.7 (2CH, Car), 127.7 (CH, Car), 126.6 (1C, Car), 126.5 (CH, Car), 126.5 (2CH, Car), 79.7 (C, Boc) 54.2 (CH, C2), 40.8 (CH<sub>2</sub>, C1), 28.4 (3CH<sub>3</sub>, Boc).

IR v 3385 (N-H), 2975 (C-H), 1683 (C=O), 1518, 1363, 1250, 1168, 1019, 881, 733, 699 cm<sup>-1</sup>.

## 1.4. General procedure for the synthesis of 1,2-aminosulfides 5a,b

A 25 mL flask was charged with the *N*-Boc aminosulfides **4a,b** (0.70 mmol, 1 equiv.) and 1.3 mL of dichloromethane. The trifluoroacetic acid (0.32 mL) was added slowly to the mixture, which was then stirred overnight. The mixture was concentrated *in vacuo*. The remaining oil was disolved with 15 mL of dichloromethane and poured on a sepparatory funnel and 10 mL of water and 10 mL of 10% NaOH solution were added. The pH of the mixture is checked, adding more NaOH untill basic. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 5mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> R. Siedlecka, J. Skarzewski Synlett **1996**, 757.

## (S)-3-Methyl-1-(phenylthio)butan-2-amine, 5a

The product was obtained as a white powder (30 mg, 91% yield). Proton RMN shows the product does not need purification for the next step.

NH-

Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NS Exact Mass: 195,11 Molecular Weight: 195,32

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H, Har), 7.27 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H, Har), 7.17 (t, *J*= 7.3 Hz, 1H, Har), 3.16 (dd, *J*= 9.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.71 (dd, *J*= 9.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.70 (brs, 1H, CH, C2), 1.76-1.68 (m, 1H, CH, C3), 1.49 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 0.93 (d, *J*= 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (d, *J*= 7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.3 (1C, Car), 129.4 (2CH, Har), 128.9 (2CH, Har), 126.1 (1CH, Har), 55.4 (1CH, C2), 40.1 (1CH<sub>2</sub>, C1), 33.0 (1CH, C3), 19.2 (CH<sub>3</sub>, C4), 17.6 (CH<sub>3</sub>, C4).

**IR** v 3374 (N-H), 2958 (C-H), 1583, 1480, 1025, 821, 736, 690 cm<sup>-1</sup>.

## (S)-1-Phenyl-2-(phenylthio)ethan-1-amine, 5b<sup>29</sup>

The product was obtained as a white powder (138 mg, 86% yield). <sup>1</sup>H NMR shows the product does not need purification for the next step.



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NS Exact Mass: 229,09 Molecular Weight: 229,34

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.27 (m, 9H, Har), 7.21 (tt, *J*= 6.7, 1.2 Hz, 1H, Har), 4.10 (dd, *J*= 9.5, 3.9 Hz, 1H, CH), 3.31 (dd, *J*= 13.6, 3.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.03 (dd, *J*= 13.4, 9.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.87 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> H. Ishibashi, M. Uegaki, M. Sakai, Y. Takeda *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2115.

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.3 (1C, Car), 135.8 (1C, Car), 129.7 (2CH, Car), 129.0 (2CH, Car), 128.6 (2CH, Car), 127.6 (CH, Car), 126.4 (2CH, Car), 126.3 (CH, Car), 54.7 (CH, C2), 43.9 (CH<sub>2</sub>, C1). IR v 3347 (N-H), 3256 (N-H), 2918 (C-H), 1721, 1684, 1579, 1479, 1454, 1431, 1087, 938, 914, 817, 731, 702, 687 cm<sup>-1</sup>.

#### 1.5. General procedure for the synthesis of secondary 1,2-amidesulfides 6a,b

A 50 mL two-necked round-bottomed flask was charged with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (0.51 mmol, 1 equiv.) and put under nitrogen atmosphere and on an ice bath. Then the flask is charged with anhydrous triethylamine (1.03 mmol, 2 equiv.) and 6 mL of anhydrous THF. On another flask, aminosulfide **5a,b** was disolved with 6 mL of anhydous THF, and then added to the first flask. The BOP reagent (0.67 mmol, 1.3 equiv.) and 4 mL of anhydrous THF were added. The mixture was stirred undernight under nitrogen atmosphere. The mixture was concentrated in vacuo and purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:10).

### (S)-N-(3-Methyl-1-(phenylthio)butan-2-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide, 6a

The product was obtained as a white powder (122 mg, 68% yield). Mp 123-125 °C (from hexane).  $[\alpha]_{D}^{25}$  = + 40.4 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



Molecular Weight: 435,43

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 2H, Har), 7.98 (s, 1H, Har), 7.39 (d, J= 6.8 Hz, 2H, Har), 7.22 (t, J= 7.5 Hz, 2H, Har), 7.12 (t, J= 7.4 Hz, 1H, Har), 6.13 (d, J= 8.8, 1H, NH), 4.26-4.21 (m, 1H, CH, C2), 3.34 (dd, *J*= 14.0, 4.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.23 (dd, *J*= 14.0, 6.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.15-2.08 (m, 1H, CH, C3), 1.04 (d, *J*= 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.02 (d, *J*= 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.3 (1C, C5), 136.5 (1C, Car), 135.8 (1C, Car), 132.1 (q, *J*= 33.9 Hz, 2C, C8), 129.8 (2CH, Car), 129.2 (2CH, Car), 127.1 (d, *J*= 3.7 Hz, 2CH, C7), 126.7 (1CH, Car), 125.0-124.9 (m, 1C, C9), 122.9 (q, *J*= 273 Hz, 2CF<sub>3</sub>), 55.7 (1CH, C2), 36.7 (1CH<sub>2</sub>, C1), 31.0 (1CH, C3), 19.4 (1CH<sub>3</sub>, C4), 18.8 (1CH<sub>3</sub>, C4).

<sup>19</sup>**F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.83 (s, 2CF<sub>3</sub>).

**IR** v 3312 (N-H), 3973 (C-H), 1642 (C=O), 1536, 1280, 1174, 1124, 906, 741, 700, 672 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>NOS [M+Na]<sup>+</sup>, 458.0974. Found 458.0984.

#### (S)-N-(1-Phenyl-2-(phenylthio)ethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide, 6b

The product was obtained as a white powder (197 mg, 81% yield). Mp 125-127 °C (from hexane).  $[\alpha]_D^{25}$  = - 47.7 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).



Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>NOS Exact Mass: 469,09 Molecular Weight: 469,45

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (s, 2H, Har), 7.98 (s, 1H, Har), 7.42-7.25 (m, 9H, Har), 7.20 (tt, *J*= 6.5, 1.2 Hz, 1H, Har), 6.76 (d, *J*= 7.1 Hz, 1H, NH), 5.40 (q, *J*= 6.7 Hz, 1H, CH), 3.51 (d, *J*= 6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.2 (1C, C3), 139.9 (1C, Car), 136.1 (1C, Car), 135.1 (1C, Car), 132.0 (q, J= 33.8 Hz, 2C, C6), 130.1 (2CH, Car), 129.3 (2CH, Car), 128.9 (2CH, Car), 128.1 (1CH, Car), 127.4 (q, J= 3.0 Hz, 2CH, C5), 126.9 (1CH, Car), 126.6 (2CH, Car), 122.8 (q, J= 272.9 Hz, 2CF<sub>3</sub>), 125.1-125.0 (m, 1CH, C7), 54.2 (1CH, C2), 39.6 (CH<sub>2</sub>, C1).

 $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -62.86 (s, 2CF<sub>3</sub>).

**IR** v 3333 (N-H), 3061 (C-H), 2931 (C-H), 1643 (C=O), 1545, 1275, 1130, 911 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (ESI-TOF) m/z: calcd for  $C_{23}H_{17}F_6NOS \ [M+Na]^+$ , 492.0834. Found 492.0827.

### 2. Preparation of Michael acceptors:

### (Z)-4-Benzylidene-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 723

A 100 mL round bottomed flask was charged with benzaldehyde (0.5 mL, 5.2 mmol, 1 equiv.), sodium acetate (860 mg, 10.44 mmol, 2 equiv.) and 35 mL of acetic acid. The 5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one (1 g, 5.74 mmol, 1.1 equiv.) was then slowly added. The mixture was stirred under reflux overnight, acquiring a red colour. Ethyl acetate (55 mL) was added to make the sodium acetate precipitate. To help this process some water was added. The organic layer was washed with water (2 x 15 mL), dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated *in vacuo*. The red oil was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:10). The product was obtained as a red powder (550 mg, 40% yield).



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O Exact Mass: 262,11 Molecular Weight: 262,31

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, *J*= 7.0 Hz, 2H, Har), 7.99 (d, *J*= 9.7 Hz, 2H, Har), 7.56-7.49 (m, 3H, Har), 7.43 (t, *J*= 8 Hz, 2H, Har), 7.36 (s, 1H, CH), 7.20 (t, *J*= 8,8 Hz, 1H, Har), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ 161.8 (1C, C1), 150.8 (1C, C4), 146.9 (1C, C3), 138.4 (1C, Car), 133.7 (2CH, Car), 133.0 (1CH, Car), 132.9 (1CH, Car), 128.8 (2CH, Car), 128.7 (2CH, Car), 127.7 (1C, C2), 124.9 (1CH, Car), 119.1 (2CH, Car), 13.3 (1CH<sub>3</sub>, C5).

**IR** v 3064 (C-H), 2920 (C-H), 1681 (C=O), 1594, 1489, 1453, 1318, 1140, 1101, 941, 843, 748, 685, 665, 507 cm<sup>-1</sup>.

### Benzoylglycine, 8<sup>24</sup>

A 100 mL round bottomed flask was charged with glycine (1.29 g, 17.22 mmol, 2 equiv.), 5 mL of a solution of NaOH 6M (30 mmol, 3.5 equiv.) and 20 mL of water. The mixture was stirred for 1 h. Benzoyl chloride (1 mL, 8.61 mmol, 1 equiv.) was added to the flask and the mixture was stirred overnight. Afterwards, a solution of hydrochloric acid 3M was added until acid pH. The aqueous

solution was extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL), dissolving the salt. To help this process dichloromethane was added to the ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water (1 x 20 mL) and dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The product was obtained as a white powder (749 mg, 50% yield).



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> Exact Mass: 179,06 Molecular Weight: 179,18

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (t, *J*= 5.9 Hz, 1H, NH), 7.86-7.85 (m, 2H, Har), 7.55-7.51 (m, 1H, Har), 7.48-7.45 (<sub>1</sub>2H, Har), 3.91 (d, *J*= 5.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) δ 171.8 (1C, C1), 166.9 (1C, C3), 134.3 (1C, Car), 131.9 (1CH, Car), 128.8 (2CH, Car), 127.7 (2CH, Car), 41.6 (1C, CH<sub>2</sub>).

**IR** v 3337 (N-H), 3037 (O-H), 2938 (C-H), 1740 (C=O), 1600, 1554, 1415, 1177, 999, 846, 721 cm<sup>-1</sup>.

### (Z)-4-Benzylidene-2-phenyloxazol-5(4H)-one, 9<sup>25</sup>

In a 100 mL round bottomed flask, benzoylglycine **8** (1 g, 5.58 mmol, 1 equiv.), benzaldehyde (0.7 mL, 6.7 mmol, 1.2 equiv.), sodium acetate (137 mg, 1.07 mmol, 0.3 equiv.) and acetic anhydride (2.1 mL, 22.33 mmol, 4 equiv.) were dissolved in 20 mL of THF. The mixture was stirred under reflux overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and 40 mL of saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution was added. The THF was removed *in vacuo* and the resultant aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 30 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated *in vacuo*. The product obtained as a white powder (1.22 g, 88% yield).



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> Exact Mass: 249,08 Molecular Weight: 249,27

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23-8.18 (m, 4H, Har), 7.62 (t, *J*= 8.6 Hz, 1H, Har), 7.54 (t, *J*= 8.2 Hz, 2H, Har), 7.51-7.46 (m, 3H, Har), 7.26 (s, 1H, CH).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.6 (1C, C2), 163.6 (1C, C1), 133.5 (1C, Car), 133.4 (1CH, C3), 133.3 (1C, Car), 132.5 (2CH, Car), 131.8 (1CH, C4), 131.2 (1CH, Car), 128.9 (2CH, Car), 128.9 (2CH, Car), 128.4 (2CH, Car), 125.6 (1C, Car).

**IR** v 2923 (C-H), 1790 (C=O), 1651, 1449, 1294, 1163, 983, 866, 767, 685 cm<sup>-1</sup>.

## 3. Catalytic reactions.

In a 5 mL wheaton, the Michael acceptor (0.2 mmol, 1 equiv.) is dissolved in acetonitrile (1 mL). Then 2-bromoacetophenone (0.24 mmol, 1.2 equiv.), the base (0.24 mmol, 1.2 equiv.) and the catalyst (0.04 mmol, 0.2 equiv.) are added. The reaction is stirred at room temperature until the starting Michael acceptor disappears (TLC). The solution is filtered on zeolite and concentrated *in vacuo*.

### 1-Benzoyl-7-methyl-2,5-diphenyl-5,6-diazaspiro[2.4]hept-6-en-4-one, 10

The product was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane 1:20). All diastereomers were obtained as a white powder. The yield using catalyst 6a was 92 %, using catalyst 6b was 86 %.



Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Exact Mass: 380,15 Molecular Weight: 380,45

### Mixture of diastereoisomers A and B:

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ of two diastereoisomers A and B: 8.14-8.12 (m, 2H, Har), 8.03-8.00 (m, 3H, Har), 7.90-7.88 (m, 1H, Har), 7.69-7.63 (m, 2H, Har), 7.58-7.50 (m, 4H, Har), 7.47-7.44 (m, 2H, Har), 7.38-7.35 (m, 4H, Har), 7.29-7.27 (m, 4H, Har), 7.24-7.21 (m, 1H, Har), 7.18-7.15 (m, 3H, Har), 4.29-4.25 (m, 2H, 2CH, A), 3.94 (d, *J*= 10.4 Hz, 1H, CH, B), 3.87 (d, *J*= 10.4 Hz, 1H, CH, B), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, A), 1.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, B).

<sup>13</sup>**C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ of two diastereoisomers A and B: 192.2 (1CO, C7, B), 192.0 (1CO, C7, A), 170.8 (1CO, C1, B), 167.4 (1CO, C1, A), 157.5 (1C, C3, B), 156.4 (1C, C3, A), 138.3 (1C, Car, B), 137.1 (1C, Car, A), 134.4 (1CH, Car, A), 134.1 (1CH, Car, B), 131.4 (1C, Car, A), 131.2 (1CH, Car, B), 129.9 (2CH, Car), 129.4 (1C, Car, A+B), 129.1 (2CH, Car, A), 129.1 (2CH, Car, B), 128.9 (2CH, Car, B), 128.8 (2CH, Car, A), 128.6 (2CH, Car, A), 128.6 (2CH, Car, B), 128.5 (2CH, Car, B), 128.4 (2CH, Car, A),

128.3 (1C, Car, A), 128.2 (1C, Car, B), 125.1 (1CH, Car, B), 124.9 (1CH, Car, A), 118.7 (2CH, Car), 118.5 (CH, Car), 46.7 (1C, C2, A), 43.8 (1C, C2, B) 42.8 (1CH, C5, B), 42.7 (1CH, C6, B), 41.3 (1CH, C5, A), 39.2 (1CH, C6, A), 17.9 (1CH<sub>3</sub>, C4, B), 15.0 (1CH<sub>3</sub>, C4, A).

**HPLC** (Chiralcel AD-H, n-hexane/2-propanol 90:10, λ= 254 nm, 1mL/min): dr (A:B) 52:48; er (A) 1:1, tR (first)= 10.8 min, tR (second)= 23.3 min; er (B) 1:1, tR (first)= 12.5 min, tR (second)= 13.8 min.

### **Diastereoisomer C:**

<sup>1</sup>**H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H, Har), 7.82 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H, Har), 7.56 (t, *J*= 7.9 Hz, 1H, Har), 7.46-7.31 (m, 9H, Har), 7.13 (t, *J*= 6.9 Hz, 1H, Har), 4.18 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, CH), 3.91 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, CH), 1.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 189.9 (1CO, C7), 168.2 (1CO, C1), 156.0 (1C, C3), 138.3 (1C, Car), 136.0 (1C, Car), 133.8 (1CH, Car), 133.0 (1C, Car), 129.2 (2CH, Car), 129.0 (2CH, Car), 128.9 (2CH, Car), 128.7 (2CH, Car), 128.5 (1CH, Car), 128.2 (2CH, Car), 124.9 (1CH, Car), 118.5 (2CH, Car), 44.7 (1C, C2), 39.8 (1CH, C5), 39.6 (1CH, C6), 15.0 (1CH<sub>3</sub>, C4).

**HPLC** (Chiralcel AD-H, n-hexane/2-propanol 85:15,  $\lambda$ = 254 nm, 1mL/min): er 1:1, tR (first)= 23.9 min, tR (second)= 29.3 min.

**IR** v 3064 (C-H), 2920 (C-H), 1695 (C=O), 1676 (C=O), 1595, 1497, 1323, 1310, 1212, 1155, 1008, 964, 749, 720, 685 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI-TOF) m/z: calcd for C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>, 403.1423. Found 403.1417.

## CONCLUSIONES

Del Trabajo de Fin de Grado expuesto en esta memoria se puede concluir:

 El primer objetivo fijado para el trabajo fue la síntesis de dos sulfuros quirales derivados de aminoácidos que pudieran ser utilizados posteriormente como catalizadores bifuncionales. Ambos compuestos se han preparado satisfactoriamente, compuestos **6a** y **6b**, con rendimientos globales para la síntesis completa, de moderados a buenos. Será necesario mejorar algunos pasos de la secuencia de síntesis, especialmente en el caso del derivado de L-valina, con el que se detecta la formación de subproductos que reducen drásticamente el rendimiento final.



La reacción elegida para estudiar la actividad de los catalizadores preparados es la ciclopropanación de heterociclos benciliden sustituidos. Por ello se han sintetizado la pirazolona 7 y la oxazolona 9, ambos con buenos rendimientos siguiendo procedimientos descritos en bibliografía.



 Los dos catalizadores preparados promueven la ciclopropanación de la pirazolona 7 con rendimiento excelente. Sin embargo, la diastereoselectividad del proceso es moderada especialmente cuando se utiliza el catalizador derivado de L-valina. Por otro lado, la relación de enantiómeros conseguida con los dos iluros de fósforo utilizados es mala puesto que siempre se obtienen mezclas casi racémicas para los tres diastereoisómeros formados. Será necesario introducir modificaciones estructurales en el catalizador para mejorar la diastereo- y enantioselectividad de la reacción.

 Finalmente, no ha sido posible preparar el derivado ciclopropánico de la oxazolona 9, de manera que se seguirán estudiando otras condiciones de reacción (base, disolvente, etc.) para conseguir el espiro heterociclo deseado.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Reviews recientes: (a) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390. (b) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (c) J. Liu, L. Wang *Synthesis* **2017**, *49*, 960.

2. https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/

3. Reviews generales: (a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List *Chem. Rev.* 2007, 107, 5471.
(b) A. Dondoni, A. Massi *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 4638. (c) P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, *51*, 9748. (d) M. C. Holland, R. Gilmour *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, *54*, 3862.

4. M. J. Ajitha, K. -W. Huang Synthesis **2016**, 48, 3449.

5. D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping Chem. Rev. 2014, 114, 9047.

<sup>6</sup>S. Dong, X. Feng, X. Liu Chem. Soc. Rev. **2018**, 47, 8525.

7. (a) P.Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253. (b) B. -L. Zhao, J. -H. Li, D. -M. Du *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994.

8. (a) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (b) X. Fanga, C. -J. Wang *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.

<sup>9</sup> J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa Chem. Eur. J. **2008**, 14, 5116.

(a) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* 2010, 75, 5417. (b) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 3364. (c) R. Manzano, J. M. Andrés, R. Álvarez, M. D. Muruzábal, A. Rodríguez de Lera, R. Pedrosa *Chem. Eur. J.* 2011, *17*, 5931.

(a) P. Rodríguez-Ferrer, M. Sanz-Novo, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3645. (b) M. Rodríguez-Rodríguez, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2744. (c) R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217. (d) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5546. (e) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa *ACS Omega* **2018**, *3*, 16591. (f) J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.

12. (a) S. R. Mandha, S. Siliveri, M. Alla, V. R. Bommena, M. R.; Bommineni, B. Balasubramanian *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, *22*, 5272. (b) "Dipyrone". Martindale: The Complete Drug Reference, ed. A. Brayfield, Pharmaceutical Press, 2014. (c) G. Varvounis *Adv. Heterocycl. Chem.* 2009, *98*, 143. (d) W. Ji Yuan, T. Yasuhara, T. Shingo, K. Muraoka, T. Agari, M. Kameda, T. Uozumi, N. Tajiri, T. Morimoto, M. Jing, T. Baba, F. Wang, H. Leung, T. Matsui, Y. Miyoshi, I. Date *BMC Neurosci.* 2008, *9*,

75. (e) H. Yoshida, H. Yanai, Y. Namiki, K. Fukatsu-Sasaki, N. Furutani, N. Tada *CNS Drug Rev.* **2006**, *12*, 9. (f) T. Watanabe, K. Tanaka, K. Watanabe, Y. Takamatsu, A. Tobe *Yakugaku Zasshi* **2004**, *124*, 99.

13. (a) N. S. Stock, A. C. -Y. Chen, Y. M. Bravo, J. D. Jacintho, Y. Truong, US 20180079745A1, 2018.
(b) Y. Zhang, S. Wu, S. Wang, K. Fang, G. Dong, N. Liu, Z. Miao, J. Yao, J. Li, W. Zhang, C. Sheng, W. Wang *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 2030. (c) B. Han, S. Xu, P. Wang, CN Patent CN104610148, 2015. (d) P. S. Silaychev, V. O. Filimonov, A. N. Maslivets, R. R. Makhmudov, Patent, RU2577528, 2014. (e) M. S. Chande, P. A. Barve, V. Suryanarayan *J. Heterocycl. Chem.* 2007, 44, 49.

14. W. Wang, S. Wei, X. Bao, S. Nawaz, J. Qu, B. Wang *Org. Biomol. Chem.* 2021, *19*, 1145.
<sup>15</sup>(a) S. Meninno, A. Roselli, A. Capobianco, J. Overgaard, A. Lattanzi *Org. Lett.* 2017, *19*, 5030. (b) M.
-M. Chu, S. -S. Qi, Y. -F. Wang, B. Wang, Z. -H. Jiang, D. -Q. Xu, Z. -Y. Xu *Org. Chem. Front.* 2019, *6*, 1977. (c) J. Zhou, W. -J. Huang, G. -F. Jiang *Org. Lett.* 2018, *20*, 1158.

16. M. Gil-Ordóñez, A. Maestro, P. Ortega, P. G. Jambrina, J. M. Andrés Org. Chem. Front. 2022, 9, 420

17. C. Parida, B. Mondal, A. Ghosh, S. Pan J. Org. Chem. 2021, 86, 13082.

18. P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders, J. Org. Chem. 2017, 82, 7050.

19. C. D. G. da Silva, R. Katla, B. F. dos Santos, J. M. C. Tavares Junior, T. B. Albuquerque, V. L. Kupfer, A. W. Rinaldi, N. L. C. Domingues, *Synthesis* **2019**, *51*, 4014.

20. F. Medici, S. Resta, P. Presenti, L. Caruso, A. Puglisi, L. Raimondi, S. Rossi, M. Benaglia *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *138*, 4521.

21. Y. Liu, J. Ao, S. Paladhi, C. Eui Song, H. Yan J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 16486.

22. (a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119. (b) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151. (c) J. -L. Zhu, Y. Zhang, C. Liu, A. -M. Zheng, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *77*, 9813.

23. B. W. Greatrex, M. C. Kimber, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekink. J. Org. Chem. 2003, 68, 11, 4239-4246.

# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ejemplos de organocatalizadores quirales 2
Figura 2. Química con sulfuros quirales: a) lluros de azufre quirales preformados, b) lluros de azufre quirales generados catalíticamente, c) Ciclopropanación catalítica enantioselectiva utilizando iluros de azufre 3
Figura 3. Estructura general de los sulfuros bifuncionales quirales derivados de $\alpha$ -aminoácidos
Figura 4. Espiro-pirazolonas biológicamente activas con un estereocentro en la posición C4 5
Figura 5. Mecanismo para la reducción con LiAlH <sub>4</sub> 10
Figura 6. Mecanismo propuesto para la formación de isocianatos intermedios12
Figura 7. Mecanismo de desprotección de N-Boc aminas con TFA
Figura 8. Mecanismo de formación de amidas mediado por BOP14
Figura 8. Mecanismo para la reacción de Erlenmeyer-Plöchl16
Figura 9a. Pareja de diastereoisómeros A/B de rac-10
Figura 9b. Diastereoisómero C de rac-10
Figura 10. Pareja de diastereoisómeros A/B de quiral-10, catalizador 6a
Figura 11. Diastereoisómero C de quiral-10, catalizador 6a
Figura 12. Posible mecanismo para la ciclopropanación de la pirazolona 7

# ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Espirociclopropanación diastereoselectiva de ariliden-pirazolonas
Esquema 2. Síntesis asimétrica de pirazolonas espirocíclicas utilizando como catalizadores carbenos N- neterocíclicos y escuaramidas quirales5
Esquema 3. Esquema general de preparación de los catalizadores
<b>Esquema 4.</b> Reducción con LiAlH₄
E <b>squema 5.</b> Preparación de <i>N</i> -Boc-oxazolidin-2-onas <b>2a</b> y <b>2b</b> 11
Esquema 6. Preparación de N-Boc 1,2-aminosulfuros quirales12
Esquema 7. Desprotección con ácido trifluoroacético
Esquema 8. Reacción de acoplamiento mediada por BOP14
Esquema 9. Síntesis de la benciliden-pirazolona 7 15
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de la benciliden-oxazolona <b>9</b> a partir de glicina15
E <b>squema 11.</b> Preparación de <i>rac</i> - <b>10</b>
Esquema 12. Reacción de ciclopropanación asimétrica de la benziliden-pirazolona 7 19



## (S)-2-Amino-3-methylbutan-1-ol, 1a



<sup>1</sup>HRMN



## tert-Butyl (S)-4-isopropyl-2-oxooxazolidine-3-carboxylate, 2a





## tert-Butyl (S)-(1-((tert-butoxycarbonyl)oxy)-3-methylbutan-2-yl)carbamate, 3a





#### **HRMS ESI-TOF**



### tert-Butyl (S)-2-oxo-4-phenyloxazolidine-3-carboxylate, 2b





50



### **HRMS ESI-TOF**



## tert-Butyl (S)-(3-methyl-1-(phenylthio)butan-2-yl)carbamate, 4a





## tert-Butyl (S)-(1-phenyl-2-(phenylthio)ethyl)carbamate, 4b





## (S)-3-methyl-1-(phenylthio)butan-2-amine, 5a





57



HSQC

## (S)-1-Phenyl-2-(phenylthio)ethan-1-amine, 5b





<sup>13</sup>CRMN





## (S)-N-(3-Methyl-1-(phenylthio)butan-2-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide, 6a



f1 (ppm) Ì 






#### **HRMS ESI-TOF**



# (S)-N-(1-Phenyl-2-(phenylthio)ethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide, 6b





<sup>19</sup>FRMN





#### **HRMS ESI-TOF**



### (Z)-4-Benzylidene-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 7







Benzoylglycine, 8





# (Z)-4-Benzylidene-2-phenyloxazol-5(4H)-one, 9







### 1-Benzoyl-7-methyl-2,5-diphenyl-5,6-diazaspiro[2.4]hept-6-en-4-one, 10



#### HPLC 10-Racemic, diastereoisomers A and B for comparation with 10-Quiral cat 6a.



	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	10.603	66488.3	2159.6	0.4104	48.017	1.084
2	12.256	1891.2	54.7	0.4899	1.366	0.929
3	13.6	2096.8	50.9	0.5667	1.514	0.692
4	22.785	67992.9	864.9	1.0708	49.103	1.012

HPLC 10-Quiral, cat 6a, diastereoisomers A and B.



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	10.782	10452.7	349.3	0.4611	26.367	0.943
2	12.483	9383.2	272.2	0.5206	23.669	0.882
3	13.779	9657.4	262	0.5516	24.361	0.828
4	23.316	10149.7	126.8	0.9499	25.603	0.921

HPLC 10-Racemic, diastereoisomers A and B for comparation with 10-Quiral cat 6b.



#	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	12.543	39388	1604.2	0.3761	48.205	1.097
2	14.496	1168.9	43.1	0.3998	1.431	0.854
3	15.719	1343.6	39.6	0.476	1.644	0.686
4	28.811	39808.8	656.2	0.8838	48.720	0.928

### HPLC 10-Quiral, cat 6b, diastereoisomers A and B



	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	12.519	5217.8	220	0.3695	15.634	0.895
2	14.501	10878.5	391.9	0.423	32.594	0.801
3	15.769	11986.8	372.4	0.4843	35.915	0.699
4	28.793	5292.4	88.1	0.8321	15.857	0.876

 $< \frac{4.20}{4.17}$ 

- 1.55

Diastereoisomer C

<sup>1</sup>HRMN





## 10-Quiral, cat 6a, diastereoisomer C



	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	23.961	7284.9	115.9	0.8002	50.769	0.795
2	29.304	7064.1	77.6	1.0689	49.231	0.653

## 10-Racemic, diastereoisomers C for comparation with 10-Quiral cat 6a



	Time	Area	Height	Width	Area%	Symmetry
1	23.649	24795.2	400.5	0.8855	50.122	0.789
2	28.34	24674.2	252.2	1.1575	49.878	0.449

