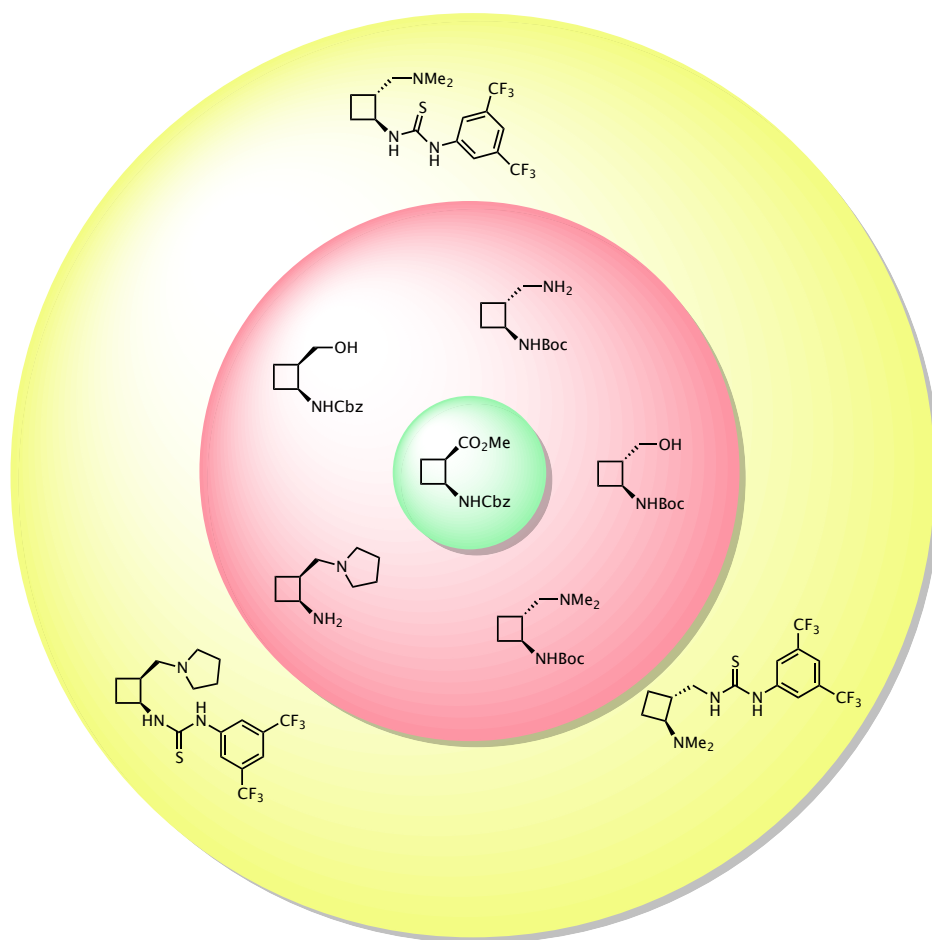




Universitat Autònoma  
de Barcelona

# SÍNTESI ESTEREOSELECTIVA DE COMPOSTOS CICLOBUTÀNICS 1,3-FUNCIONALITZATS I LA SEVA APLICACIÓ A L'ORGANOCATÀLISI



**Enric Mayans Tayadella**

Màster en Experimentació Química

Dirigit per la Dra. Rosa M. Ortuño Mingarro

i Dra. Ona Illa Soler

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Ciències, Departament de Química

Bellaterra, Juny 2012





Universitat Autònoma  
de Barcelona

**DEPARTAMENT DE QUÍMICA**

**SÍNTESI ESTEREOSELECTIVA DE COMPOSTOS CICLOBUTÀNICS  
1,3-FUNCIONALITZATS I LA SEVA APLICACIÓ A L'ORGANOCATÀLISI**

Memòria presentada per aspirar al títol de  
Màster en Experimentació en Química  
per la Universitat Autònoma de Barcelona,  
per Enric Mayans Tayadella

Dirigit per:  
la Dra. Rosa Maria Ortuño Mingarro  
i la Dra. Ona Illa Soler

Enric Mayans Tayadella,  
*Bellaterra, 1 de Juny de 2012*





Universitat Autònoma  
de Barcelona

## DEPARTAMENT DE QUÍMICA

Dra. Rosa M. Ortuño Mingarro, Catedràtica del Departament de Química Orgànica i Dra. Ona Illa Soler, Professora Lectora del Departament de Química Orgànica, ambdues de la Universitat Autònoma de Barcelona.

CERTIFIQUEN:

Que aquesta memòria amb el títol "Síntesi estereoselectiva de compostos 1,3-funcionalitzats i la seva aplicació a l'organocatàlisi", presentada per Enric Mayans Tayadella ha estat realitzada sota la nostra direcció en els laboratoris de la Unitat de Química Orgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Així mateix, considerant que constitueix treball de Màster en Experimentació Química, autoritzem la seva presentació.

Bellaterra, 1 de juny de 2012.

Dra. Rosa Maria Ortuño Mingarro

Dra. Ona Illa Soler



## AGRAÏMENTS

Primerament voldria agrair a la Dra. Rosa M. Ortuño per haver-me donat l'oportunitat d'entrar en aquest grup de recerca i l'oportunitat de posar a prova els coneixements en química apresos durant la carrera en aquest Màster en Experimentació Química. A la Dra. Ona Illa, per la seva inestimable ajuda i el suport rebuts. També moltes gràcies a totes dues per totes les correccions que han fet d'aquest màster.

Als meus companys de laboratori Sergi, Raquel, Marta, Esther, Juanan, Jimena, Àlex, Èric, Albert i Alessandro, gràcies a tots els que m'heu ajudat en algun moment, però sobretot pels bons moments compartits!

Als meus companys i companyes de la Unitat de Química Física i de Química Orgànica, companys de la carrera, amics de Barcelona i companys de pis, per tots i cadascun dels moments viscuts.

A tota la meva família i, sobretot als meus pares que sense el seu ajut no podria fer realitat cap dels meus propòsits a la vida.

I finalment, als meus cosins de Formentera, als quals els hi dedico aquest treball.





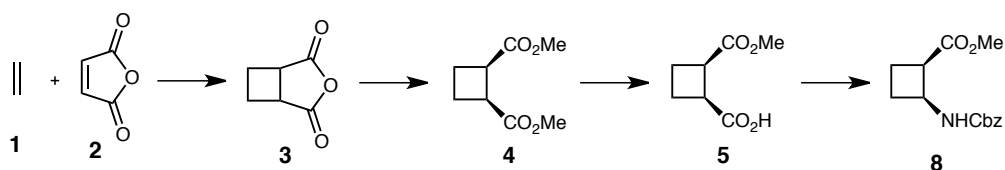
## ABREVIATURES

SAQ	Servei d'Anàlisi Química
RMN	Ressonància Magnètica Nuclear
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
EMAR	Espectrometria de masses
ESI	<i>Electrospray ionization</i>
TOF	<i>Time-of-flight</i>
IR	Espectroscòpia d'infraroig
CLAR	Cromatografia líquida d'alta pressió
CG	Cromatografia de gasos
DIF	Detector d'ionització en flama
CCP	Cromatografia de capa prima
T <sub>fus</sub>	Temperatura de fusió
PLE	Pig Liver Esterase (Esterasa del fetge de porc)
Cbz	Benziloxicarbonil
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
Pd/C	Pal·ladi sobre carboni
t. amb.	Temperatura ambient
anh.	Anhidre
atm.	Atmosferes
rend.	Rendiment
eq.	Equivalents
e.e.	Excés enantiomèric
r.e.	Relació enantiomèrica
cat.	catalitzador
AcOEt	Acetat d'etil
MeOH	Metanol
THF	Tetrahidrofurà
DMF	Dimetilformamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina

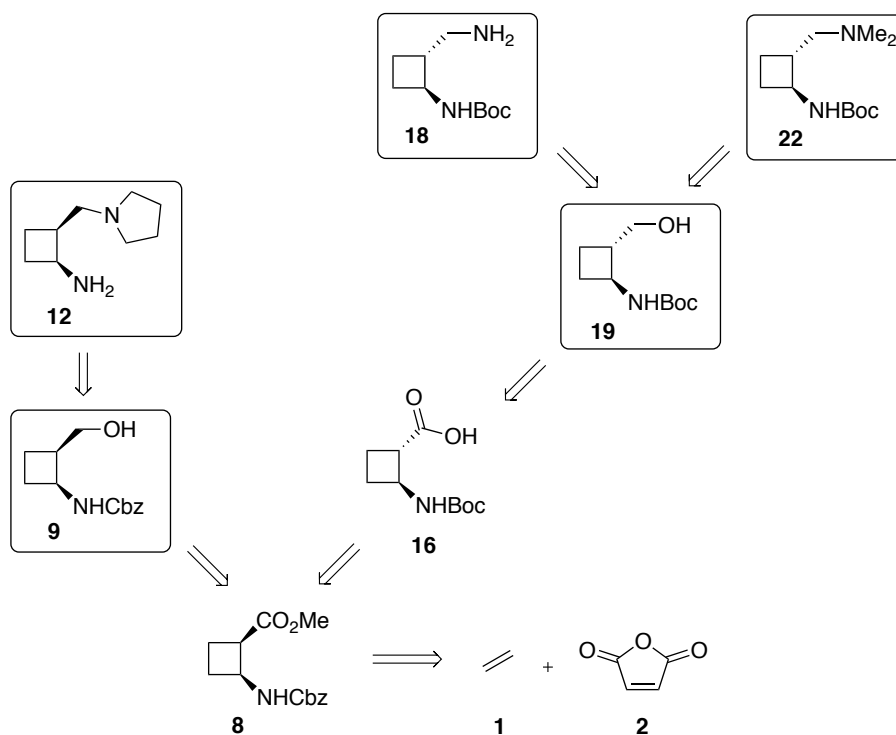


## RESUM

En el present treball de màster s'ha dut a terme la síntesi estereoselectiva de 1,3-aminoalcohols i 1,3-diamines ciclobutàniques. S'han preparat els diastereoisòmers *cis* i *trans* d'aquests compostos a partir d'un intermedi comú, el (1*R*,2*S*)-2-benziloxi-carbonilamino ciclobutan-carboxilat de metil **8**, del qual es disposen metodologies en el nostre grup de recerca per efectuar la síntesi de manera enantioselectiva.



A partir de **8**, es van sintetitzar dos 1,3-aminoalcohols i tres 1,3-diamines.



Posteriorment, les diamines **12**, **18** i **22** van ser desprotegides i/o funcionalitzades per tal de ser usades com a organocatalitzadors, que es van provar en les reaccions de Michael i Henry.



## ÍNDEX

1.	INTRODUCCIÓ	1
1.1	1,3-Aminoalcohols	1
1.2	1,3-Diamines	4
1.3	Tiourees i la seva aplicació a l'organocatàlisi	6
1.3	Precedents de compostos ciclobutànics i actuals estudis amb ciclobutans 1,3-funcionalitzats	9
2.	OBJECTIUS	12
3.	RESULTATS I DISCUSSIÓ	13
3.1	Síntesi de l'intermedi clau <b>8</b>	14
3.2	Millora de la síntesi de compostos 1,3-funcionalitzats <i>cis</i> -ciclobutànics	16
3.3	Síntesi de compostos 1,3-funcionalitzats <i>trans</i> -ciclobutànics	17
3.3.1	Síntesi de la diamina <b>18</b>	19
3.3.1.1	Primera estratègia de síntesi de <b>18</b>	19
3.3.1.2	Segona estratègia de síntesi de <b>18</b>	21
3.3.2	Síntesi de la diamina <b>22</b>	23
3.4	Síntesi de 1,3-aminotiourees	23
3.4.1	Optimització de la síntesi de l'aminotiourea <i>cis</i> -ciclobutànica <b>24</b>	23
3.4.2	Síntesi d'aminotiourees <i>trans</i> -ciclobutàniques	25
3.4.2.1	Síntesi de l'aminotiourea <b>27</b>	25
3.4.2.2	Síntesi de l'aminotiourea <b>28</b>	26
3.4.2.3	Síntesi de l'aminotiourea <b>30</b>	26
3.5	Proves d'organocatàlisi usant 1,3-aminotiourees	27
4.	CONCLUSIONS	32
5.	PART EXPERIMENTAL	34
5.1	Metodologia general	34
5.1.1	Espectroscòpia i espectrometria	34
5.1.2	Cromatografia	35
5.1.3	Reaccions fotoquímiques	35
5.1.4	Difracció de raigs-X	35

5.1.5	Utilitatges generals de laboratori	36
5.2	Descripció dels processos experimentals i dels productes	36
5.2.1	Descripció de la ruta per a obtenir l'intermedi clau <b>8</b>	37
5.2.2	Descripció de la ruta per a l'obtenció de compostos 1,3-funcionalitzats <i>cis</i> -ciclobutànics	40
5.2.3	Descripció de la ruta per a l'obtenció de compostos 1,3-funcionalitzats <i>trans</i> -ciclobutànics	43
5.2.4	Descripció de la ruta per a l'obtenció de 1,3-aminotiourees ciclobutàniques	50
5.2.5	Descripció dels procediments per a la catàlisi enantioselectiva	55
6.	ANNEXES	57
6.1	Espectres de RMN	57
6.2	Dades cristal·logràfiques de la tiourea <b>24</b>	69

# **1. INTRODUCCIÓ**



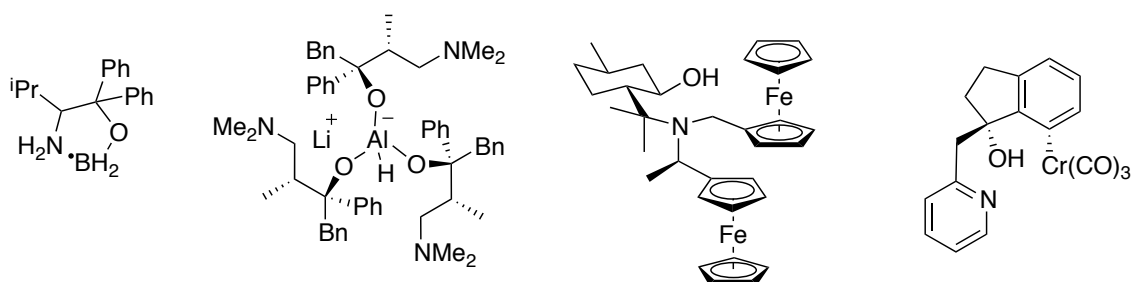


1. INTRODUCCIÓ

En aquest treball de recerca s'ha dut a terme la síntesi enantioselectiva de 1,3-aminoalcohols i 1,3-diamines ciclobutàniques. Aquests compostos tenen nombroses aplicacions, les quals s'introdueixen a continuació. En aquest màster també s'ha treballat amb una possible utilitat de les 1,3-diamines, que es presenta al final.

1.1 1,3-Aminoalcohols

Els aminoalcohols han estat àmpliament usats en molts camps atesa la seva funcionalitat. Trobem la seva estructura en lligands o auxiliars quirals per a ser emprats en síntesi asimètrica, agents de resolució o catalitzadors de transferència de fase.<sup>1</sup> Els 1,3-aminoalcohols, d'entre les múltiples aplicacions que han tingut, destaquen com a additius o lligands metàl·lics, participant en multitud de transformacions orgàniques com addicions a carbonils, reaccions pericíclics o radicalàries. A l'actualitat es troben una gran quantitat de catalitzadors que presenten 1,3-aminoalcohols en la seva estructura. Un bon exemple d'aquest fet és la gamma de compostos organometàl·lics que s'han descrit, tan sols, per a la reducció estereoselectiva de cetones (**Figura 1**).<sup>2</sup>

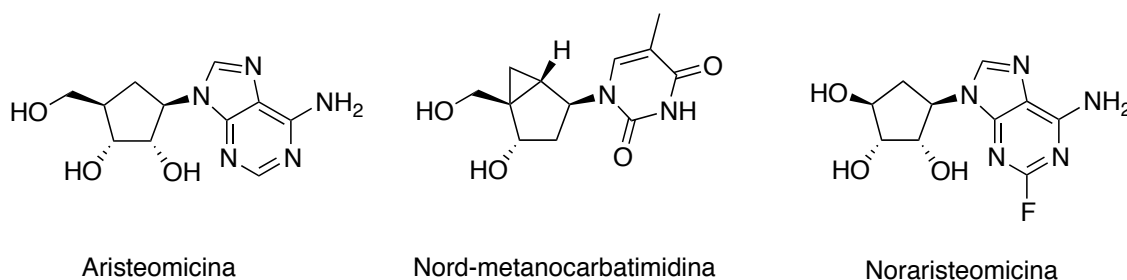


**Figura 1**

<sup>1</sup> (a) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835. (b) F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159–2231. (c) S. M. Lait, D. A. Rankic, B. A. Keay, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767.

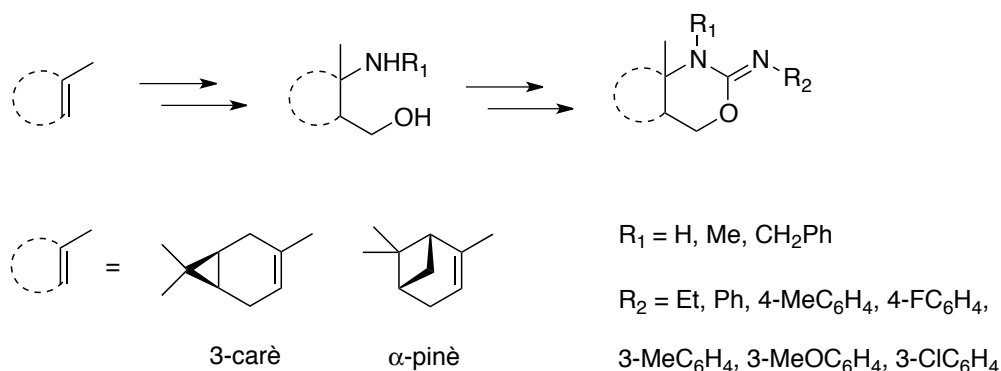
<sup>2</sup> (a) N. Cohen, R. J. Lopresti, C. Neukom, G. Saucy, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 582. (b) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 555. (c) S. Malfait, L. Pelinski, J. Brocard, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 653. (d) M. J. Vilaplana, P. Molina, A. Arques, C. Andres, R. Pedrosa, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 5.

Un grup particular d'1,3-aminoalcohols són aquells els grups funcionals dels quals es troben units a un anell carbonat, essent, el ciclohexà i el ciclopentà els més freqüents. Aquestes unitats estructurals són presents en un gran rang de compostos biològicament actius. Nucleòsids com l'aristeomicina, la noraristeomicina i la nord-metanocarbatimidina (N-MCT) són alguns exemples d'aquests compostos, que compleixen la seva funció com a agents antivirals, antibiòtics i antitumorals (**Figura 2**).<sup>3</sup>



**Figura 2**

També podem trobar 1,3-aminoalcohols cíclics com a intermedis per a la síntesi de fàrmacs. Els 1,3-aminoalcohols derivats de d' $\alpha$ -pinè i del carè són intermedis clau en la síntesi d'una família d'urees amb les quals s'estan duent a terme teràpies experimentals contra el creixement cancerígen (**Esquema 1**).<sup>4</sup>

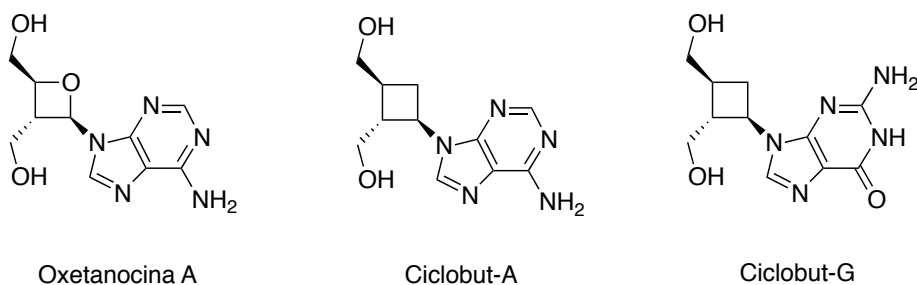


**Esquema 1**

<sup>3</sup> (a) Z. Szakonyi, F. Fülöp, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 831 (b) L. Kiss, E. Forró, R. Sillanpää, F. Fülöp, *Synthesis*, **2010**, 1, 153.

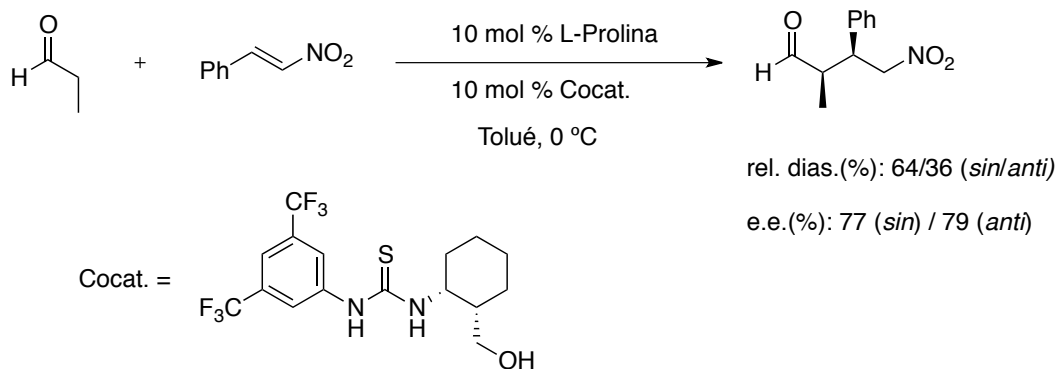
<sup>4</sup> Z. Szakonyi, F. Fülöp, *Amino Acids*, **2011**, 41, 597.

Els 1,3-aminoalcohols ciclobutànics també són exemples molt rellevants de compostos que exhibeixen propietats antitumorals. Entre aquests es troben els anàlegs carbocíclics d'oxetanocina,<sup>5</sup> tals com els compostos ciclobut-A i el ciclobut-G (Lobucavir®) (**Figura 3**).



**Figura 3**

Una altra aplicació on trobem 1,3-aminoalcohols cíclics és en el camp de l'organocatàlisi. En el següent exemple es troba un aminoalcohol ciclohexànic funcionalitzat com a cocatalitzador en una addició de Michael d'aldehids a nitroolefines obtenint bons excessos enantiomèrics i relacions diastereotòpiques acceptables (**Esquema 2**).<sup>6</sup>



**Esquema 2**

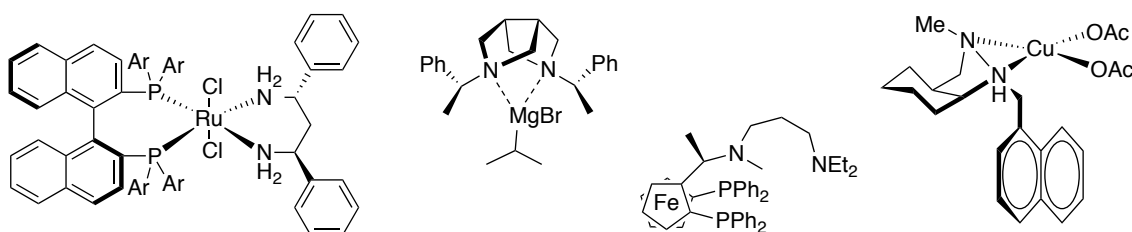
<sup>5</sup> (a) N. Katagiri, H. Sato, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 288. b) A. Rustullet, R. Alibés, P. de March, M. Figueredo, J. Font, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2827. c) B. Darses, A. E. Greene, S. C. Coote, and J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2008**, *9*, 821. d) A. Ebead, R. Fournier, E. Lee-Ruff, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2011**, *30*, 391–404.

<sup>6</sup> W. Wang, T. Abe, X.-B. Wang, K. Kodama, T. Hirose, G.-Y. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 2925.

1.2 1,3-Diamines

Les diamines han estat estudiades en moltes àrees de la química i atesa la seva polivalència han estat emprades com a lligands bidentats, *building blocks* en la síntesi de productes farmacèutics i monòmers de polímers quirals, d'entre d'altres aplicacions.<sup>7</sup>

Tal com succeeix amb els aminoalcohols, les 1,3-diamines han estat emprades amb menys freqüència que les 1,2-diamines, tanmateix, abracen les mateixes aplicacions.<sup>8</sup> En síntesi asimètrica es troben una gran nombre de lligands metàl·lics amb funcionalitat 1,3-diamina que contribueixen a l'obtenció de productes òpticament purs. Igual que els aminoalcohols, la reducció estereoselectiva de cetones ha estat àmpliament explorada, com també les addicions a cetones, la condensació aldòlica entre aldehids i isocianoacetats o la reacció de Henry. Aquest fet es pot constatar per la gran quantitat de catalitzadors que s'han dissenyat (**Figura 4**).<sup>9</sup>



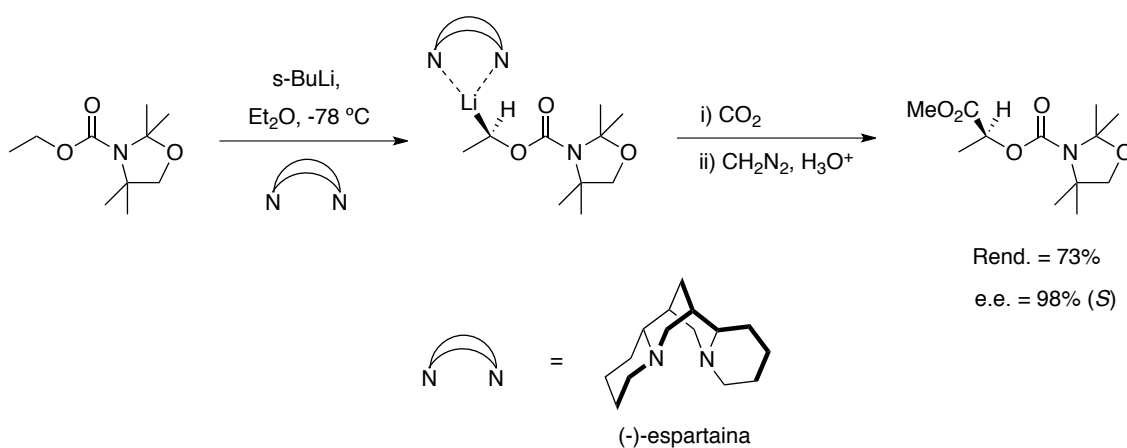
**Figura 4**

<sup>7</sup> (a) Y. L. Bennani, S. Hanessian, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 3161. (b) D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580. (c) S. R. S. Kotti, C. Timmons, G. Li, *Chem Biol Drug Des* **2006**, 67, 101. (d) J. González-Sabín, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1916. (e) M. Nonn, L. Kiss, R. Sillanpää, F. Fülöp, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 100.

<sup>8</sup> (a) W. P. Hems, M. Groarke, A. Zanotti-Gerosa, G. A. Grasa, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1340. (b) J.-C. Kizirian, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 140.

<sup>9</sup> (a) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6405. (b) I. E. Marko, A. Chesney, D. M. Hollinshead, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 569. (c) G. A. Grasa, A. Zanotti-Gerosa, W. A. Hems, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 2332. (d) K. Kodama, K. Sugawara, T. Hirose, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 13584.

També existeix una extensa biblioteca d'organolitiats com a lligands bidentats o auxiliars contenint 1,3-diamines. Una aplicació novedosa ha estat la desprotonació enantioselectiva de protons relativament poc àcids, principalment protons  $\alpha$  de carbamat. El sistema bàsic s'aconsegueix mitjançant l'addició d'un alquil-liti i d'una base quiral com a auxiliar. La base quiral és suficientment efectiva com per diferenciar els dos protons d'un metilè proquiral i s'ha provat la seva utilitat en la desimetrització de borans i sulfurs d'arildimetilfosfina. Les diamines proposades com a base quiral són simètriques respecte a un eix de rotació propi. Entre aquestes hi ha la (-)-espartaina, la (-)- $\alpha$ -isoespartaina i diamines alicíclics derivades de la L-prolina (**Esquema 3**).<sup>10</sup>



**Esquema 3**

Trobem la funcionalitat 1,3-diamina en un grup important de compostos amb activitat biològica. Derivats de l'àcid neuramínic han mostrat una forta interacció amb els receptors dels enzims neuraminidasa, responsables de la propagació cel·lular dels virus de la grip A i B. Diamines ciclopentàniques com el compost comercial Peramivir<sup>®</sup> s'han mostrat efectives en la inhibició d'aquests enzims, que ha donat peu a la síntesi d'anàlegs exògens (**Figura 5**).<sup>7e, 11</sup>

<sup>10</sup> (a) D. Hoppe, M. Paetow, F. Hintze, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 29, 394. (b) T. Heinl, S. Retzow, D. Hoppe, G. Fraenkel, A. Chow, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3464.

<sup>11</sup> (a) P. Chand, P. L. Kotian, A. Dehghani, Y. El-Kattan, T.-H. Lin, T. L. Hutchison, Y. S. Babu, S. Bantia, A. J. Elliott, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4379.

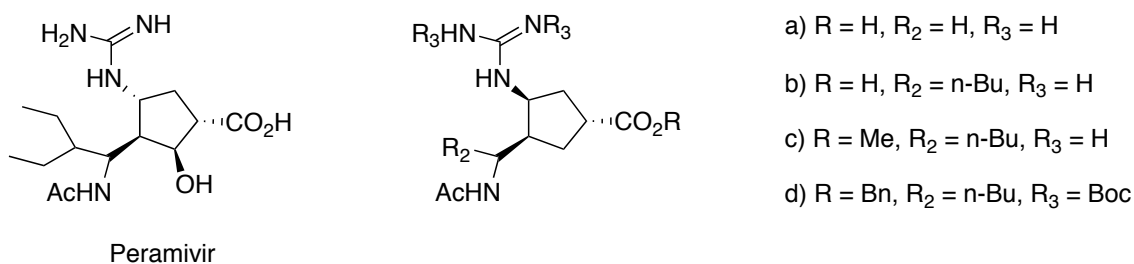
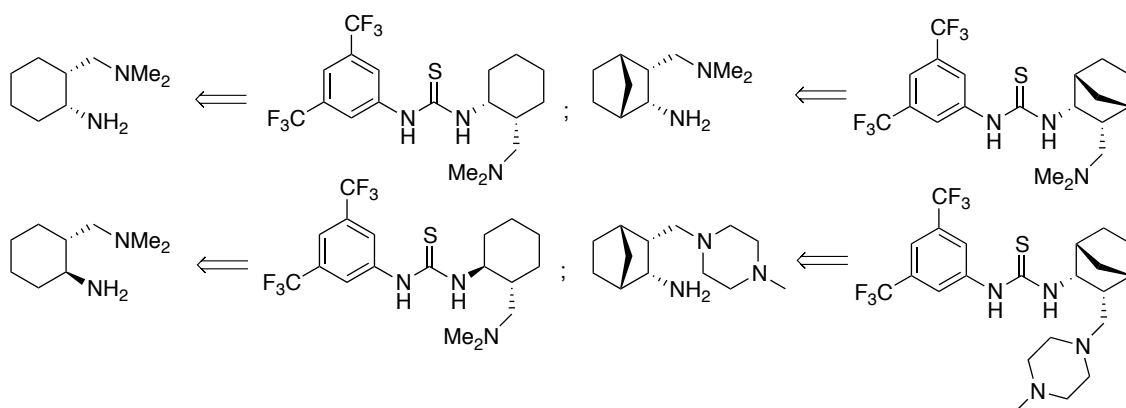


Figura 5

Finalment, en el camp de l'organocatàlisi es fa ús de 1,3-diamines per a la preparació de 1,3-aminotiourees capaces de cocatalitzar estereoselectivament l'addició de Michael d'aldehids a nitroolefines juntament amb L-prolina, obtenint molt bons excessos enantiomèrics (**Esquema 4**).<sup>6</sup>



Esquema 4

### 1.3 Tiourees i la seva aplicació en organocatàlisi

El desenvolupament de nous processos estereoselectius constitueix un camp de repercussió enorme en la preparació de compostos enantiomèricament purs amb aplicacions comercials. Encara que fins fa molt poc els catalitzadors emprats per a la síntesi asimètrica es dividien en metalls de transició i enzims, d'entre aquests n'ha sorgit un tercer tipus, l'organocatàlisi, que proporciona una acceleració de les reaccions químiques amb una quantitat sub-estequiomètrica de molècules orgàniques que no contenen cap àtom metàl·lic.

<sup>6</sup> W. Wang, T. Abe, X.-B. Wang, K. Kodama, T. Hirose, G.-Y. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2925.

Encara que els catalitzadors organometàl·lics presenten una major diversitat estructural, i poden ser emprats amb quantitats catalítiques inferiors a l'1% amb un elevat *turnover*, aquests també presenten desavantatges respecte l'organocatàlisi, convertint aquesta en una eficient alternativa als procediments més clàssics de catàlisi mitjançant metalls. En general, no sol ser necessari un medi anhidre ni atmosfera inert. La síntesi d'organocatalitzadors és menys costosa que la dels seus anàlegs metàl·lics i són més estables que els enzims i altres catalitzadors bioorgànics. A més poden ser immobilitzats sobre un suport sòlid, podent-se reutilitzar fàcilment.<sup>12</sup>

Un altre aspecte atractiu, des del punt de vista mediambiental, és que els organocatalitzadors no presenten inconvenients respecte la toxicitat, la contaminació i tractaments especials. A més, facilita la preparació de compostos que no toleren contaminació metàl·lica, com els fàrmacs, evitant-ne la possible inhibició.

Els grups urea i tiourea són grups àmpliament estudiats en el reconeixement molecular i biològic<sup>13</sup> i han contribuït notablement en els camps de la biomimètica i la química supramolecular.<sup>14</sup> Aquests grups funcionals han tingut una gran repercussió en organocatàlisi,<sup>15</sup> ja que tenen la capacitat d'activar grups acceptors de protons, tals com carbonils, èters, grups nitro i òxids de sofre i fòsfor, actuant com a àcids de Lewis i formant ponts d'hidrogen.<sup>16</sup> En aquests grups es pot estudiar el reconeixement molecular i els mecanismes d'activació per tècniques com la difracció de raigs-X<sup>17</sup> o ressonància magnètica nuclear<sup>18</sup> (determinació de coeficients de temperatura, NOESY, RMN dinàmica, etc.) per enumerar-ne algunes.

Els enllaços d'hidrogen només representen una contribució energètica de 1-6 kcal/mol, tanmateix, influeixen en l'obtenció d'una conformació permanent d'una estructura tridimensional fixa, així com en l'afinitat i selectivitat en el reconeixement

---

<sup>12</sup> P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, New York, Wiley-VCH, **2007**.

<sup>13</sup> Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1187

<sup>14</sup> E. Fan, S. A. Vanarman, S. Kincaid, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 369.

<sup>15</sup> Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 4299.

<sup>16</sup> (a) M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120 (b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, 43, 5138

<sup>17</sup> S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 570.

<sup>18</sup> Z. Zhang, K. Lippert, H. Hausmann, M. Kotke, P. R. Schreiner, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9764

molecular i poden actuar estabilitzant els intemedis de reacció i modulant-ne la reactivitat, d'una manera similar a la catàlisi metàl·lica.<sup>19</sup>

Globalment, les tiourees han estat més emprades com a organocatalitzadors que les urees, ja que tenen una major solubilitat en dissolvents orgànics i posseeixen una major capacitat donadora d'hidrogen, a la vegada que una menor tendència a l'autoassociació, com a conseqüència de la seva major acidesa ( $pK_a$  tiourea = 21.0,  $pK_a$  urea = 26.9).<sup>20</sup>

En organocatàlisi estereoselectiva<sup>21</sup> s'ha fet èmfasi en aquests grups per la capacitat de portar a terme una gran gamma de transformacions orgàniques amb inducció d'asimetria,<sup>22</sup> que han portat al desenvolupament d'un nou tipus d'organocatalitzador estereoselectiu anomenat bifuncional per la seva capacitat d'activar tant l'electròfil i com el nucleòfil en una reacció. Des del 2001, grups d'arreu del món (per exemple: Berkessel, Connon, Jacobsen, Nagaswa, Takemoto) han emprat aquest tipus d'organocatalitzadors, obtenint excel·lents rendiments i excessos enantiomèrics, en reaccions organocatalitzades. Concretament, amb la tiourea de Takemoto (**Figura 6**), s'ha aconseguit la inducció asimètrica en reaccions tals com la reacció de Michael, Henry, Mannich, Morita-Baylis-Hillman, l'addició de malononitrils o, fins i tot, la polimerització "viva" de lactides.<sup>23</sup>

Els organocatalitzadors bifuncionals contenen una amina terciària com a base dèbil, que activa el nucleòfil en una reacció bimolecular, i una tiourea com a element

---

<sup>19</sup> M. Schwellnus, P. M. Pihko, "(Thio)urea Organocatalysts", *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2009**.

<sup>20</sup> F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Jr. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903.

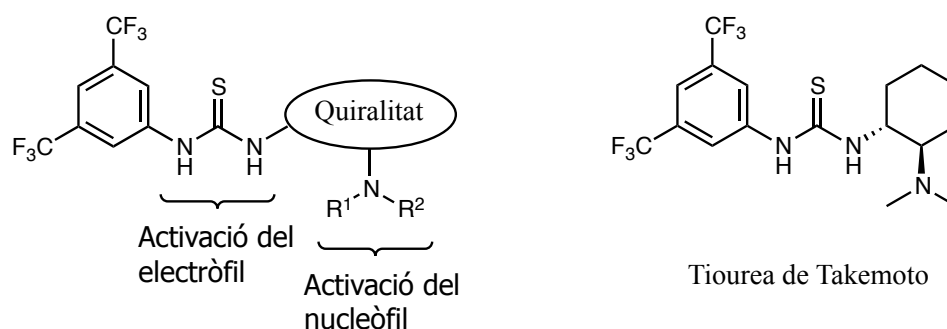
<sup>21</sup> (a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726 (b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Weinheim, Wiley-VCH, **2005**. (c) B. List, *Chem. Commun.*, **2005**, 719. (d) M. J. Gaunt, C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Dis. Today*, **2007**, *12*, 8.

<sup>22</sup> E. Marqués-López, R. P. Herrera, *An. Quím.* **2009**, *105*(1), 05.

<sup>23</sup> (a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672. (b) D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8964. (c) R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13798. (d) W. Wang, *et al*, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4293 (e) J. Song, Yi Wang, Li Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048. (f) A. Massi, A. Dondoni, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4638. (g) M. Yan, *et al*, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 3797.



acceptor d'electrons, que activa l'electròfil. Estudis fisico-químics amb tiourees de Takemoto situen l'element *N*-3,5-bis(trifluorometil)fenil tiourea com el millor acceptor d'electrons atesa a la seva major acidesa ( $pK_a = 13.8$ ), obtenint-ne els millors resultats emprant com a model la reacció de Michael.<sup>24</sup> Finalment, contenen un motiu quiral com a element de restricció conformacional que promou la reacció d'una forma estereoselectiva (**Figura 6**).



**Figura 6** Concepte d'organocatalitzador bifuncional i la tiourea de Takemoto

#### 1.4 Precedents de compostos ciclobutànics al grup de recerca i actuals estudis amb ciclobutans 1,3-difuncionalitzats

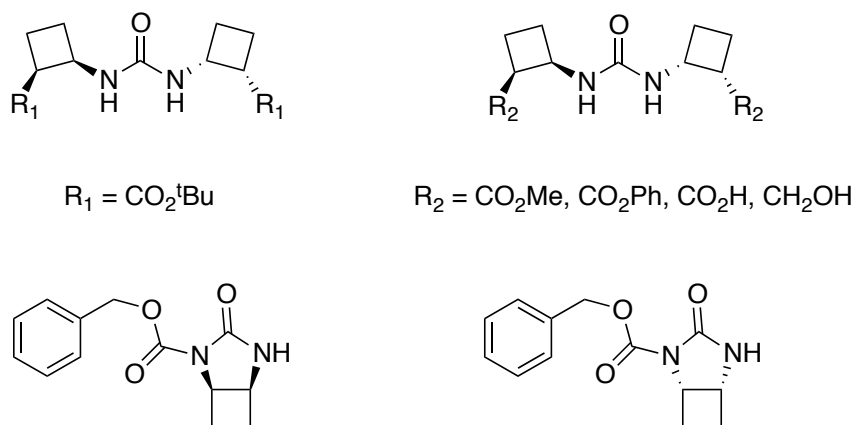
En el nostre grup de recerca s'utilitza el ciclobutà com a element de restricció conformacional. L'anell ciclobutànic s'aconsegueix substituït en les posicions 1,2 amb configuració absoluta determinada i aporta rigidesa en els seus derivats.

L'ús del compost proquiral 1,2-ciclobutandicarboxilat de dimetil i les seves posteriors transformacions en aminoàcids ha portat al grup de recerca a la síntesi de  $\beta$ -pèptids amb monòmers d'igual o diferent quiralitat, així com amb combinacions altres fragments lineals.<sup>25</sup>

<sup>24</sup> J.-P. Cheng, *et al*, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 450.

<sup>25</sup> (a) F. Rúa, S. Bousset, I. Díez-Pérez, V. Branchadell, E. Giralt, R. M. Ortuño, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3643. (b) E. Torres, E. Gorrea, E. Da Silva, P. Nolis, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2301. (c) E. Torres, E. Gorrea, K. Burusco, E. Da Silva, P. Nolis, F. Rúa, S. Bousset, I. Díez-Pérez, S. Dannenberg, S. Izquierdo, E. Giralt, C. Jaime, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 564.

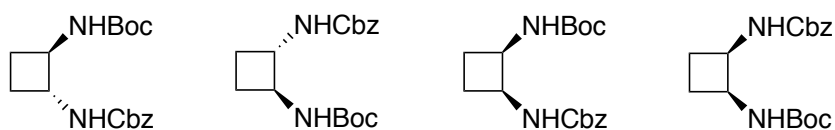
En el nostre grup d'investigació, s'han posat a punt mètodes sintètics per a la preparació de diferents tipus d'urees ciclobutàniques substituïdes en les posicions 1,2, així com urees cícliques, estudiant-ne el mode d'agregació, tant en solució com en fase cristal·lina (**Figura 7**).<sup>26</sup>



**Figura 7**

A més a més, utilitzant com a precursor un derivat de (-)-verbenona s'han sintetitzat ciclobutans substituïts en posicions 1,3 per donar lloc a gamma-peptids<sup>27</sup> o dendrimers.<sup>28</sup>

Recentment també s'ha descrit la ruta d'obtenció de ciclobutan-1,2-diamines protegides ortogonalment (**Figura 8**).<sup>29</sup>



**Figura 8**

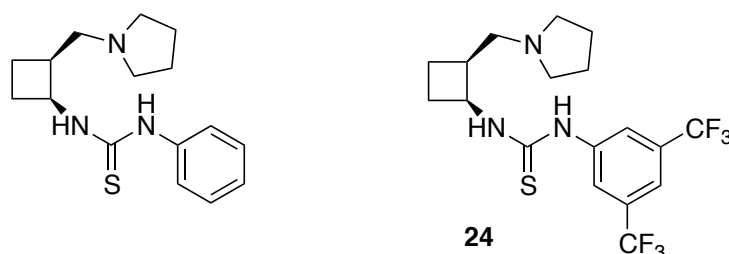
<sup>26</sup> (a) S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Alvarez-Larena, V. Branchadell, R.M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7963. (b) E. Gorrea, P. Nolis, Á. Álvarez-Larena, E. Da Silva, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 339.

<sup>27</sup> J. Aguilera, A. G. Moglioni, G. Y. Moltrasio, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 302.

<sup>28</sup> R. Gutiérrez-Abad, O. Illa, R.M. Ortuño, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3148.

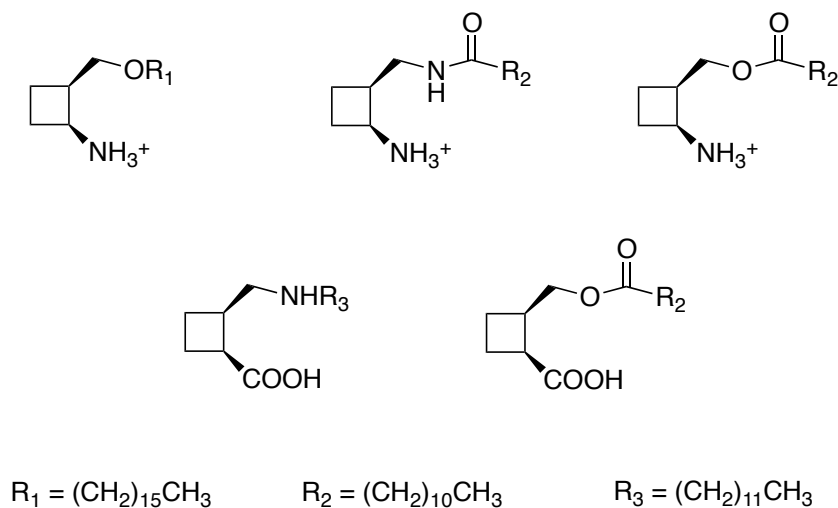
<sup>29</sup> M. Sans, O. Illa, R. M. Ortuño, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2431.

Al 2010, en un màster d'experimentació química defensat per Albert Gargallo, es van sintetitzar dos organocatalitzadors bifuncionals per a la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael. Amb l'aminotiourea **24** es torna a reprendre en aquest treball i se n'exploren les condicions de catàlisi (**Figura 9**).



**Figura 9**

A partir de 1,3-aminoalcohols i 1,3-diamines *cis*-ciclobutàniques s'estan sintetitzant una sèrie d'agents surfactants quirals que contenen una cadena alquílica per tal d'estudiar-ne les propietats d'agregació (**Figura 10**).



**Figura 10**

<sup>30</sup> A. Gargallo Garriga, *Màster en Experimentació Química*, UAB, 2010.

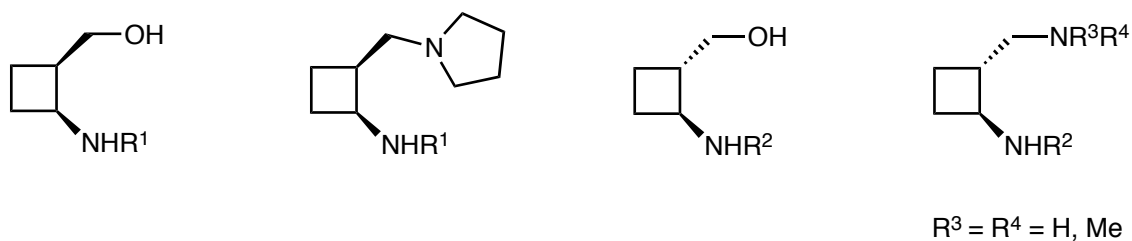


## **2. OBJECTIUS**



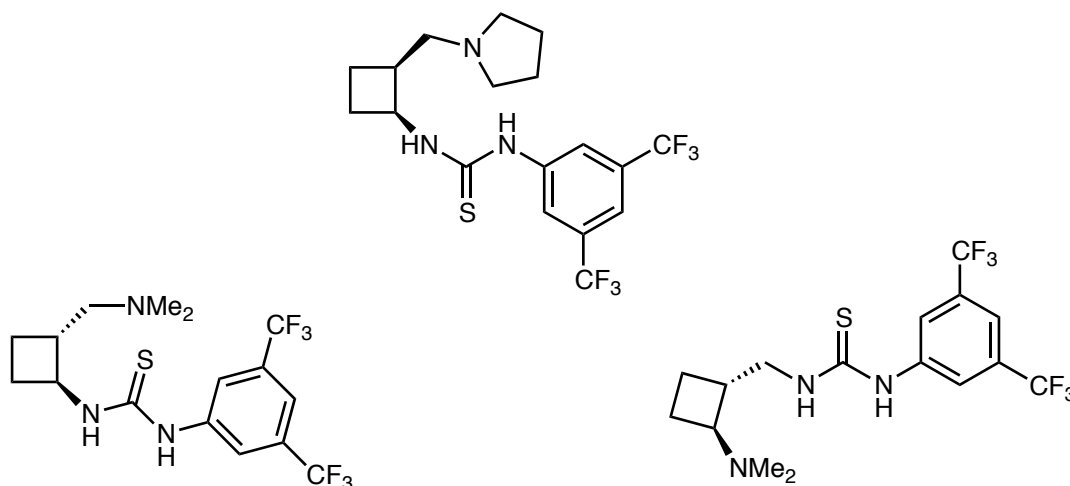
2. OBJECTIUS

El primer objectiu d'aquest Màster és la síntesi estereoselectiva de 1,3-aminoalcohols i 1,3-diamines ciclobutàniques per tal d'ampliar la nostra biblioteca de compostos ciclobutànics 1,2-difuncionalitzats (**Figura 11**).



**Figura 11** Compostos objectiu, on  $R^1$  i  $R^2$  són diferents grups protectors.

En segon terme, els compostos 1,3-diamines s'han funcionalitzat amb grups tiourea, presentant una possible aplicació d'aquests en el camp de l'organocatàlisi (**Figura 12**).



**Figura 12** 1,3-aminotiourees ciclobutàniques com a possibles organocatalitzadors.





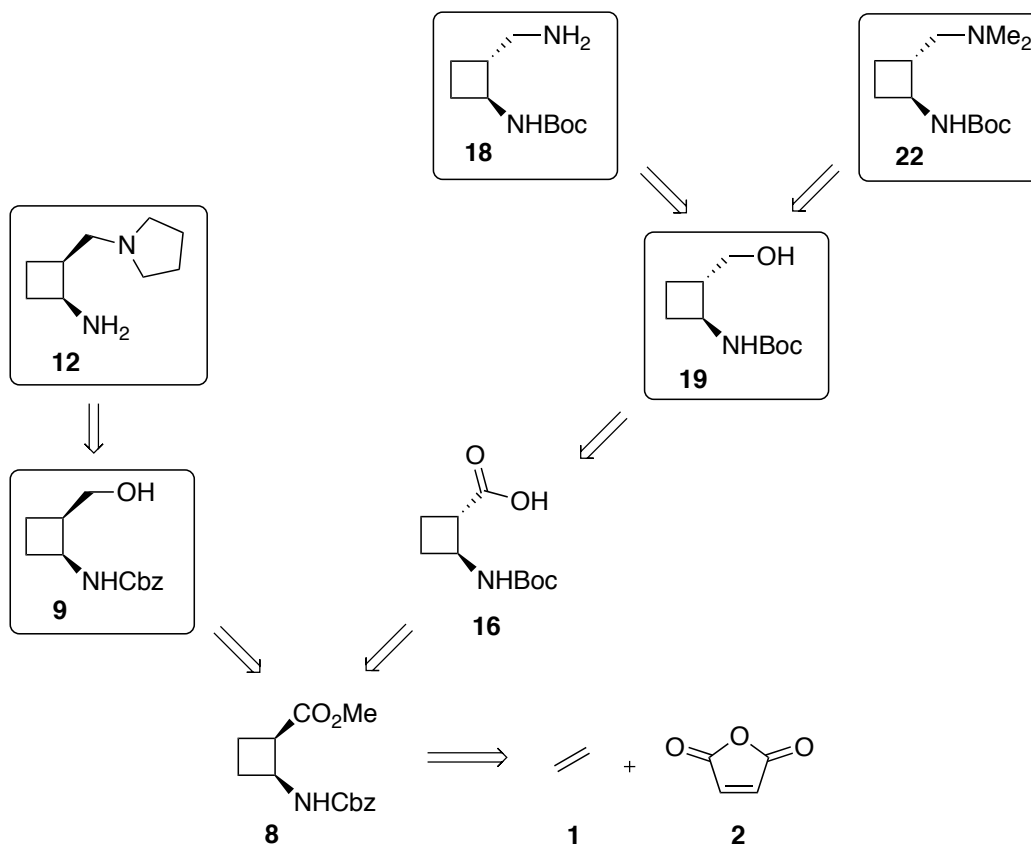
### **3. RESULTATS I DISCUSSIÓ**



## 3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

En aquest Màster es van realitzar diverses aproximacions per a obtenir enantioselectivament 1,3-aminoalcohols i 1,3-diamines ciclobutàniques. Per tal de sintetitzar-los, es va partir del compost (1*R*,2*S*)-2-benziloxicarbonilamino ciclobutan-carboxilat de metil **8**, que és l'intermedi clau.

A partir de **8** es va millorar la ruta sintètica per tal d'obtenir els compostos 1,3-funcionalitzats *cis*-ciclobutànics **9** i **12**, que anteriorment ja s'havien sintetitzat al grup de recerca i es va obrir una ruta per a obtenir una sèrie de compostos 1,3-funcionalitzats *trans*-ciclobutànics com l'aminoalcohol **19** i les diamines **18** i **22** (**Esquema 5**).

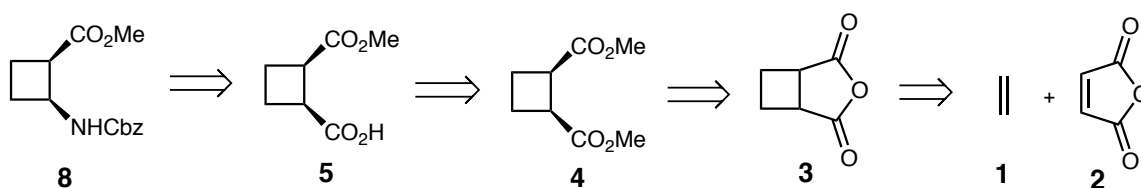


Esquema 5

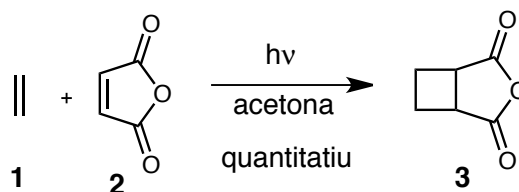
Dins les múltiples aplicacions que poden tenir les diamines **12**, **18** i **22**, en aquests estudis de màster s'ha buscat la seva funcionalització com a tiourees bifuncionals, prenent-ne el seu assaig en reaccions organocatalitzades.

3.1 Síntesi de l'intermedi clau **8**

Per tal d'obtenir l'intermedi clau **8**, el primer pas és la creació de l'anell ciclobutànic. Hi ha diferents mètodes sintètics descrits per a la preparació de ciclobutans.<sup>31</sup> En el nostre grup de recerca se segueix una metodologia comuna que permet aconseguir l'hemièster **5** d'una manera enantioselectiva i que es pot transformar per obtenir l'aminoèster **8** (**Esquema 6**).

**Esquema 6**

En el nostre grup de recerca s'ha optimitzat la metodologia descrita per Huet i col·laboradors i l'anell ciclobutànic es prepara seguint una reacció de cicloaddició [2+2] entre l'etilè i l'anhídrid maleic.<sup>32</sup> (**Esquema 7**)

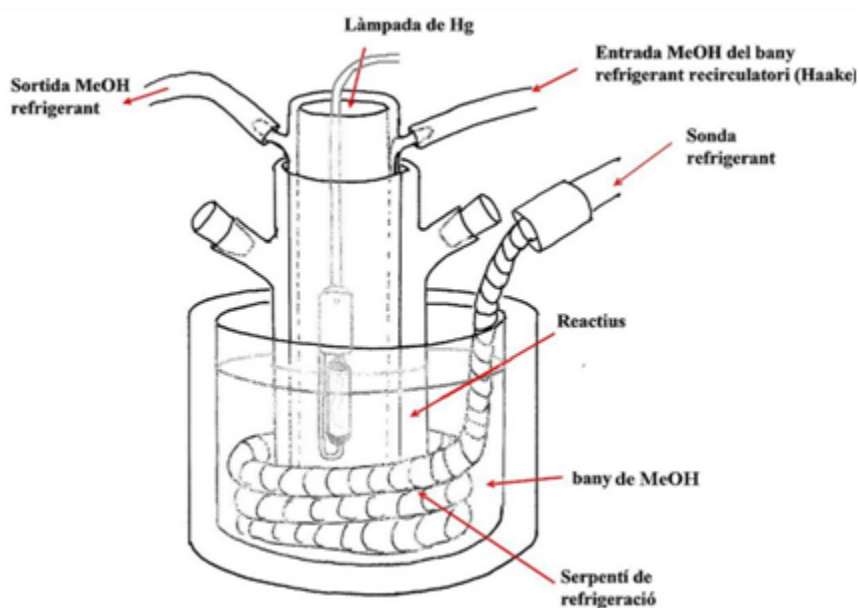
**Esquema 7**

La reacció es duu a terme en un reactor de vidre pyrex en el qual hi ha dissolt l'anhídrid maleic en acetona. La solució es refreda utilitzant una camisa per on es fa circular un flux de metanol a -35 °C i un bany de metanol a -50 °C. El sistema se satura amb etilè i es deixa agitant i irradiant durant 5 hores amb una làmpada de 400 W de mitja pressió de mercuri.

<sup>31</sup> (a) N. Gauvry, C. Comoy, C. Lescop, F. Huet, *Synthesis* **1999**, 4, 574. (b) R. Alibés, P. de March, M. Figueredo, J. Font, M. Rocamonde, A. Rustullet, A. Alvarez-Larena, J. F. Piniella, T. Parella, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 69. (c) R. Alibés, A. Álvarez-Larena, P. de March, M. Figueredo, J. Font, T. Parella, A. Rustullet, *Org. Lett.* **2006**, 8, 491.

<sup>32</sup> E. Gorrea, *Tesi doctoral*, UAB, **2012**.

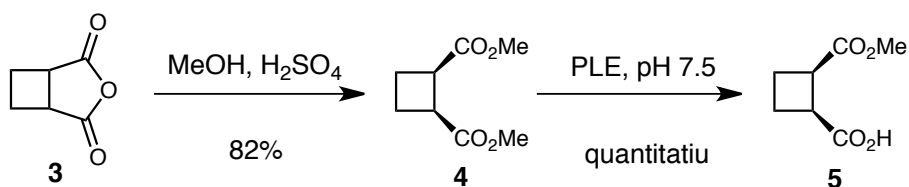
La reacció es controla per ressonància magnètica nuclear de protó (RMN  $^1\text{H}$ ) i també per cromatografia de gasos (**Figura 13**).



**Figura 13** Representació del muntatge de la reacció fotoquímica

Un cop s'ha consumit tot l'anhídrid maleic, es procedeix a l'esterificació de l'adducte **3** mitjançant una reacció de Fisher, en presència d'àcid sulfúric i metanol, per a obtenir el dièster **4** amb un rendiment del 82% després de purificar-lo per destil·lació de curt pas.

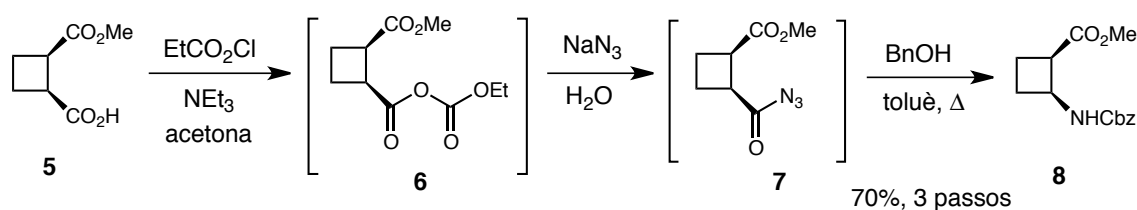
A continuació, s'hidrolitza enantioselectivament el dièster mitjançant la utilització de l'enzim *Pig Liver Esterase*. Aquest enzim actua sobre el dièster meso produint la hidròlisi de l'èster lligat al centre proquiral *S*, de manera que s'obté l'hemièster **5** amb un rendiment quantitatiu i amb un 97% d'excés enantiomèric (**Esquema 8**).<sup>33</sup>



**Esquema 8**

<sup>33</sup> M. Martí-Vilà, C. Minguillón, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4291.

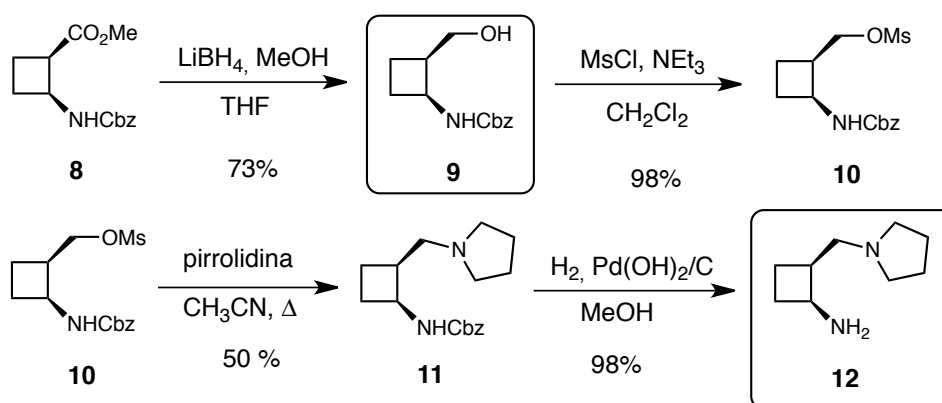
Finalment, per a obtenir l'intermedi clau **8** es duu a terme una degradació de Curtius sobre l'acilazida **7** obtinguda a partir de l'hemièster **5**. L'àcid carboxílic **5** es fa reaccionar amb cloroformiat d'etil i trietilamina per donar lloc a l'anhídrid mixt **6**, que està activat per a reaccionar amb azida sòdica conduïnt a l'acilazida **7**, que atesa a la seva inestabilitat intrínseca no s'aïlla i es fa reaccionar *in situ* escalfant a reflux de toluè en presència d'alcohol benzílic tota una nit per donar lloc a l'amina protegida com a carbamat de benzil **8** amb un 70% de rendiment (**Esquema 9**).<sup>26</sup>



Esquema 9

### 3.2 Millora de la síntesi de compostos 1,3-funcionalitzats *cis*-ciclobutànics

Aquest apartat es centra en la síntesi de l'1,3-aminoalcohol **9** i de la 1,3-diamina **12** *cis*-ciclobutànics. Aquests compostos ja havien estat sintetitzats.<sup>30</sup> Així, la síntesi d'aquests compostos ha estat repetida d'acord amb el següent esquema sintètic, on s'han millorat alguns rendiments, partint de l'intermedi clau **8** (**Esquema 10**).



Esquema 10

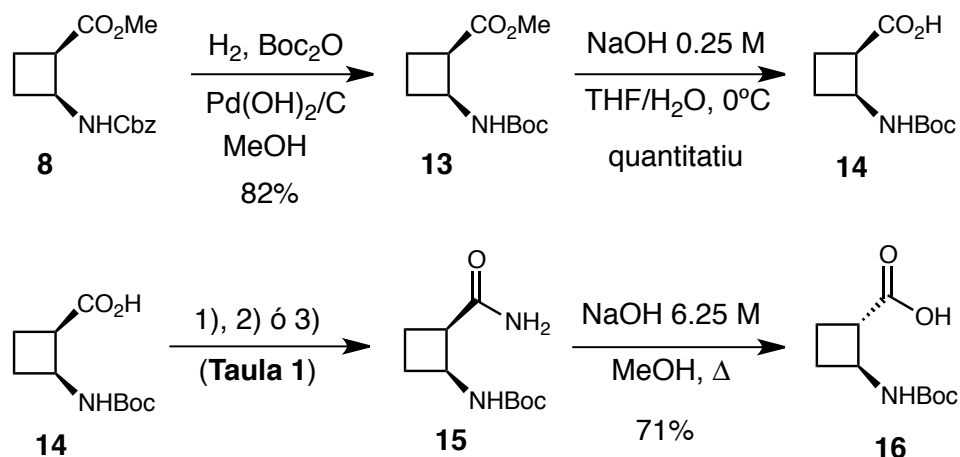
A partir de **8** s'obté l'aminoalcohol **9** reduint l'èster amb  $\text{LiBH}_4$  i quantitats estequiomètriques de metanol en el si de THF anhidre a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . El rendiment d'aquesta reacció s'ha millorat respecte estudis anteriors d'un 65% a un 73%. La diamina **11** s'obté a partir de l'alcohol **9**, activant-lo amb clorur de mesil en presència de trietilamina i duent a terme una substitució nucleòfila bimolecular amb pirrolidina.

Finalment, es pot aconseguir l'amina lliure **12**, reduint el carbamat **11** en atmosfera d'hidrogen i catalisi per pal·ladi sobre carboni.

### 3.3 Síntesi de compostos 1,3-funcionalitzats *trans*-ciclobutànics

Per a l'obtenció de compostos *trans*-ciclobutànics, s'ha de seguir una ruta sintètica que porti a poder epimeritzar el carboni  $\alpha$ -carboxílic (**Esquema 11**).<sup>34</sup>

En aquesta ruta, es parteix de l'intermedi clau **8** i es treballa amb el grup amino protegit amb un grup carbamat de *tert*-butil per tal que pugui suportar les condicions d'epimerització. La degradació de Curtius anterior no es realitza amb alcohol *tert*-butílic, a partir de l'acilazida **7**, per obtenir directament l'aminoèster **13**, ja que el rendiment és molt inferior, tal com s'ha demostrat en treballs precedents al grup de recerca.<sup>32</sup>

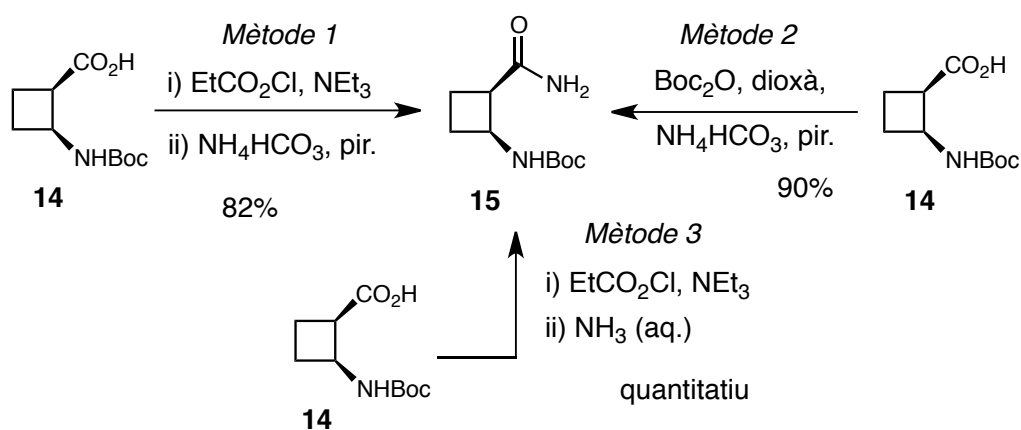


**Esquema 11**

<sup>34</sup> C. Fernandes, E. Pereira, S. Faure, D. J. Aitken, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3217.

El grup amino de l'aminoèster **8** es desprotegeix en atmosfera d'hidrogen i pal·ladi sobre carboni, que en presència de di-*tert*-butil dicarbonat per donar l'aminoèster **13**, que en condicions bàsiques suaus s'hidrolitza per a obtenir l'aminoàcid **14**.

En aquests estudis de màster s'ha treballat amb tres metodologies diferents per tal de formar l'aminoamida **15** (**Esquema 12**). Una d'elles ha estat publicada per Aitken i col·laboradors<sup>34</sup> i les altres han estat dissenyades en el grup de recerca. En aquest estudi, es posen en comú i es comparen (**Taula 1**). En tots els casos hi ha una activació de l'àcid carboxílic i seguidament es fa reaccionar amb una font de nitrogen com a nucleòfil.



**Esquema 12**

La metodologia escollida per formar l'amida **15** un cop realitzat l'estudi ha estat el mètode 3, on s'activa el carboxil a través d'un anhidrid mixt i posteriorment s'addiciona una solució aquosa d'amoniac al 32%.

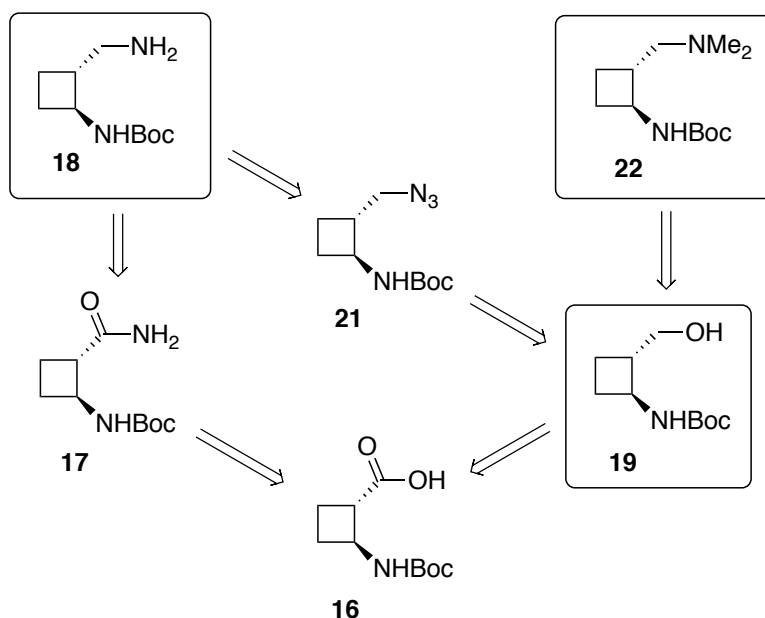
**Taula 1** Comparació dels mètodes per a l'obtenció de l'amida **15**

Mètode	Grup activant	Base	Font de nitrogen	Dissolvent	Temps (h.)	Purificació	Rendiment (%)
1	$\text{EtCO}_2\text{Cl}$	$\text{NEt}_3$ , pir.	$\text{NH}_4\text{HCO}_3$	acetona	16	extracció	82
2	$\text{Boc}_2\text{O}$	piridina	$\text{NH}_4\text{HCO}_3$	dioxà	16	cromatografia	90
3	$\text{EtCO}_2\text{Cl}$	$\text{NEt}_3$	$\text{NH}_3$ (aq.)	acetona	4.5	extracció	quantitatiu



Finalment l'aminoamida s'epimeritza sota condicions bàsiques fortes en reflux de metanol per a obtenir l'aminoàcid **16** (**Esquema 11**). En aquest màster s'ha aconseguit una purificació addicional en cristal·litzar-lo en calent en metil-*tert*-butil èter.

L'aminoàcid **16** és el precursor per a l'obtenció de les 1,3-diamines i el 1,3-aminoalcohol *trans*-ciclobutànics. A banda d'obtenir l'amina lliure **18**, com a compost versàtil, també s'ha obtingut la diamina *N,N*-disubstituída **22** per a demostrar que també es poden obtenir aquest tipus de compostos a través d'una via més directa (**Esquema 13**).

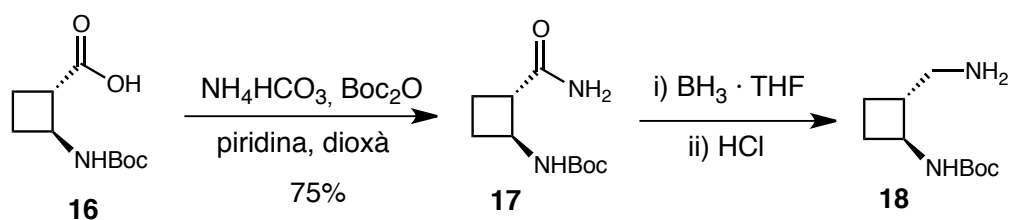


**Esquema 13**

### 3.3.1 Síntesi de la diamina **18**

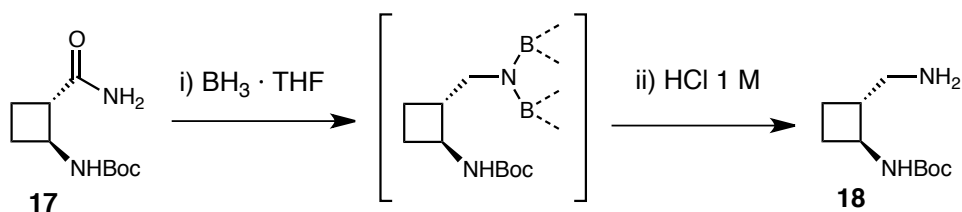
#### 3.3.1.1 Primera estratègia de síntesi de **18**

Per tal de sintetitzar la diamina **18** es va proposar una ruta directa a través de l'aminoamida **17** en dos passos sintètics. L'aminoamida **17** es va sintetitzar a partir de l'aminoàcid **16** en presència de di-*tert*-butil dicarbonat i bicarbonat d'amoni. Es va assajar la reducció d'aquesta amb diborà i el posterior tractament àcid (**Esquema 14**).



Els grups amida es poden reduir amb diborà en el si de THF, tanmateix la cinètica de les amides primàries en aquesta reacció és lenta, per això es va dur a terme a reflux de THF anhidre.<sup>35</sup> Aquesta etapa sintètica es va controlar per RMN <sup>1</sup>H observant l'aparició d'un nou metilè (es va comprovar que es tractava d'un carboni disubstituint per DEPT-135 i HSQC editat) a 2.61 ppm i per IR observant la desaparició del carbonil de l'amida (1651 cm<sup>-1</sup>).

Un cop l'amida va ser reduïda, l'amina s'alliberà del complex amb borà obtingut amb una solució aquosa d'àcid clorhídric 1 M. Després de diversos intents per portar a terme aquesta transformació, es va aconseguir aïllar la diamina **18** amb un rendiment del 17% una vegada purificada per cromatografia (**Esquema 15**). També es va intentar sense èxit desfer el complex amb borà amb una quantitat estequiomètrica de HCl/èter 2 N, identificant principalment el compost resultant de la desprotecció de la diamina.



Per dur a terme la reducció també es va intentar afegir estequiomètricament LiB(Et)<sub>3</sub>H en THF però no va donar resultats significatius.

Donada la baixa reproductibilitat i el baix rendiment obtingut es va decidir explorar altres vies per tal de sintetitzar **18**.

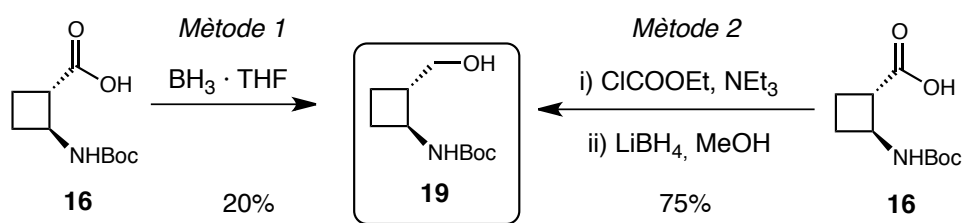
<sup>35</sup> (a) H. C. Brown, Y. M. Choi, and S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3153. (b) K. Kodama, K. Sugawara, and T. Hirose, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13584.

3.3.1.2 Segona estratègia de síntesi de **18**

Es va proposar una segona metodologia per tal d'obtenir la diamina **18**. Aquesta consistia a reduir el grup carboxil a alcohol primari, activar l'alcohol i substituir-lo per un grup azido que permetria la posterior reducció a amina lliure. D'aquesta manera, s'aconseguiria també obtenir l'aminoalcohol **19** com a intermedi en la síntesi.

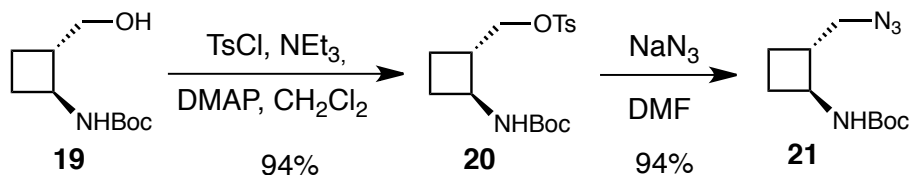
L'àcid **16** es va intentar reduir amb diborà a reflux de THF, però l'alcohol només es va obtenir en un 20% de rendiment després del tractament apropiat.

L'alcohol **19** es va poder obtenir amb un 75% de rendiment reduint el carbonil amb  $\text{LiBH}_4$  i quantitats estequiomètriques de metanol, un cop activat l'àcid **16** com a anhídrid mitx per reacció amb cloroformat d'etil (**Esquema 16**).



Esquema 16

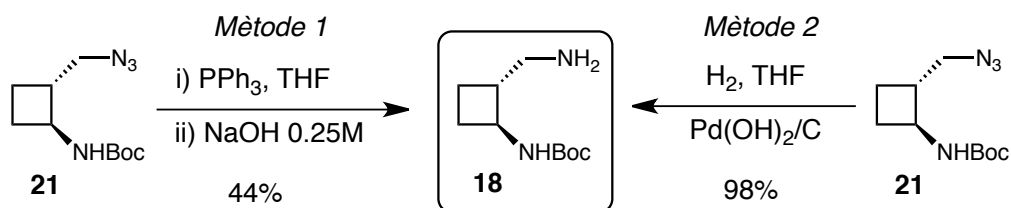
L'alcohol **19** es va activar formant un tosilat amb clorur de tosíl i catàlisi per DMAP. Una vegada format el tosilat, es va substituir per un grup azido emprant azida sòdica i DMF, obtenint bons rendiments sense necessitat d'afegir agents de transferència de fase, com s'ha descrit en alguns articles<sup>36</sup> (**Esquema 17**).



Esquema 17

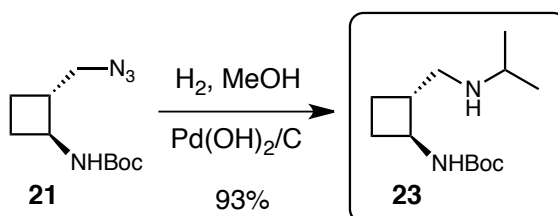
<sup>36</sup> Z. Zuo, W. Xie, D. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13226

Finalment, l'alquilazida **21** es va reduir mitjançant la reacció d'Staudinger. A l'azida dissolta en THF destil·lat es va afegir trifenilfosfina per obtenir l'iminofosforà, que es va hidrolitzar en condicions bàsiques per a obtenir d'una forma neta la diamina **18** en un 44%. Tanmateix, la reducció de l'azida en atmosfera d'hidrogen i hidròxid de pal·ladi sobre carboni en THF va donar un rendiment pràcticament quantitatiu (**Esquema 17**).



**Esquema 17**

En la reacció d'hidrogenació (*Mètode 2*, **Esquema 17**) es va observar, quan es duu a terme amb l'azida **21** dissolta en MeOH, la completa alquilació de l'amina lliure degut a una reacció d'aminació reductora en presència d'acetona, obtenint amb un 93% l'amina **23** (**Esquema 18**).

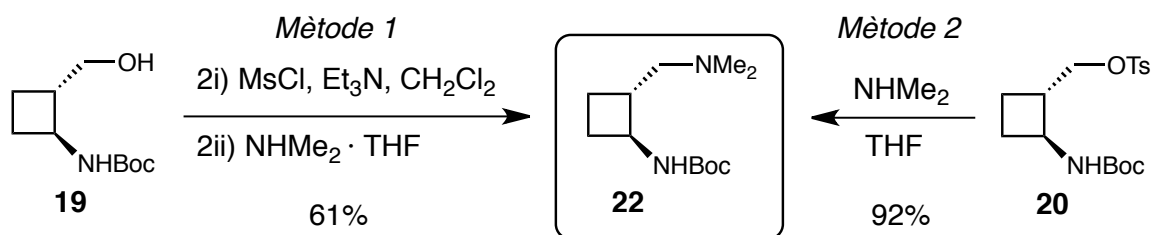


**Esquema 18**

Els motius d'aquest fet poden ser que el MeOH emprat fos contaminat o deguda a l'atmosfera d'acetona que es genera dins l'estufa on s'asseca el material. Tanmateix, aquesta reacció no desitjada va ser molt difícil d'evitar, ja que la quantitat necessària per alquilar l'amina lliure és mínima, fins i tot quan es rentava repetidament tot el material amb aigua i s'assecava a alta temperatura amb decapador, s'observava per RMN  $^1\text{H}$  petites quantitats de l'amina alquilada **23** fent servir THF com a dissolvent.

3.3.2 Síntesi de la diamina **22**

Per a sintetitzar la diamina **22** es va partir de l'aminoalcohol **19** que, una vegada activat amb un grup mesil, es va deixar reaccionar amb dimetilamina 2 M en THF durant 70 hores per donar lloc a la diamina amb un 61% de rendiment. Paral·lelament, també es va deixar reaccionar el tosilat **20** amb dimetilamina durant el mateix temps de reacció, obtenint la diamina amb un rendiment superior (**Esquema 19**).

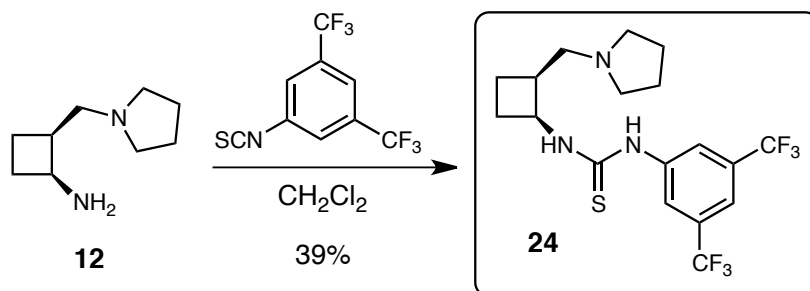


Esquema 19

## 3.4 Síntesi de 1,3-aminotiourees

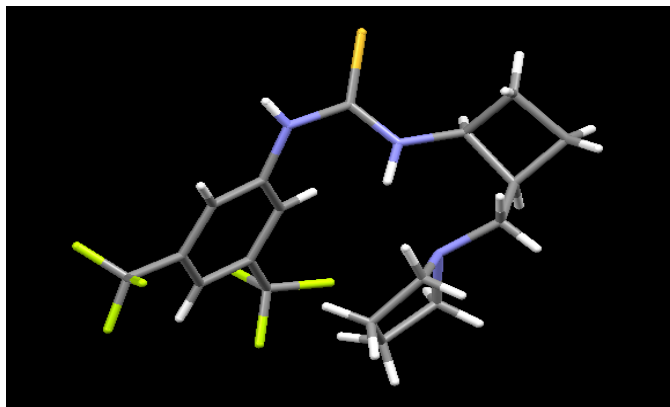
3.4.1 Optimització de la síntesi de l'aminotiourea *cis*-ciclobutànica **24**

Per a sintetitzar l'aminotiourea *cis*-ciclobutànica es va partir directament de l'amina lliure **12**. Aquest compost, com s'ha comentat anteriorment, ja ha estat sintetitzat.<sup>30</sup> L'amina lliure **12** dissolta en clorur de metilè es fa reaccionar amb 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianat obtenint la tiourea amb un 39% de rendiment, més elevat a l'anteriorment descrit que era d'un 9% (**Esquema 20**).



Esquema 20

Aquesta tiourea es va cristal·litzar per difusió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentà i d'un cristall es va realitzar una difracció de raigs-X per conèixer la seva estructura en estat sòlid (**Figura 14**). Tot i que no és un estudi en solució, aquesta imatge dóna una idea de la conformació que adopta la tiourea envoltada de dissolvent i de si és accessible per a la catàlisi.



**Figura 14**

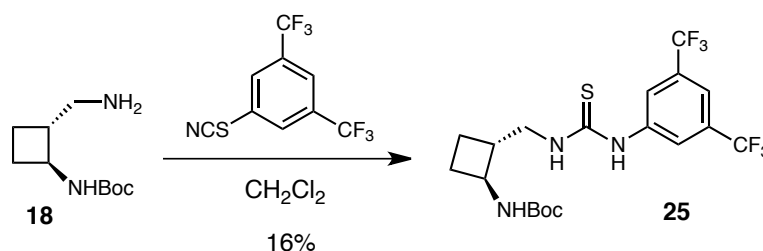
La imatge obtinguda per raigs-X de la tiourea **24** està centrada sobre el grup tiourea. Primerament, es pot observar que els protons dels nitrògens de la tiourea no estan encarats cap a la mateixa direcció, formant la típica conformació bidentada de les tiourees, com normalment succeeix en aquests catalitzadors. Aquest fet podria indicar que és difícil la doble activació de l'electròfil a través dels dos punts d'hidrogen de la tiourea.

En segon lloc, es pot observar que els protons aromàtics en posició *orto* a la tiourea no són pròxims al sofre. Dades computacionals amb tiourees amb substituents *N*-3,5-bis(trifluorometil)fenil proposen l'existència d'una alta barrera de rotació per als enllaços N-C(Ar) ates a interaccions atractives entre els protons *orto* de l'anell i l'àtom de sofre. Aquests protons són relativament àcids degut als grups trifluorometil de l'anell i formarien una interacció rígida segons el model de Schreiner.<sup>37</sup> Que els protons en posició *orto* no siguin pròxims al sofre significaria que no existeix aquesta interacció favorable, que minimitzaria la pèrdua entròpica que es dóna quan la tiourea s'uneix als substrats en l'estat de transició, facilitant-ne la catàlisi. Cal remarcar que tan sols estem observant l'empaquetament cristal·lí i que en solució pot variar aquesta disposició.

<sup>37</sup> M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.

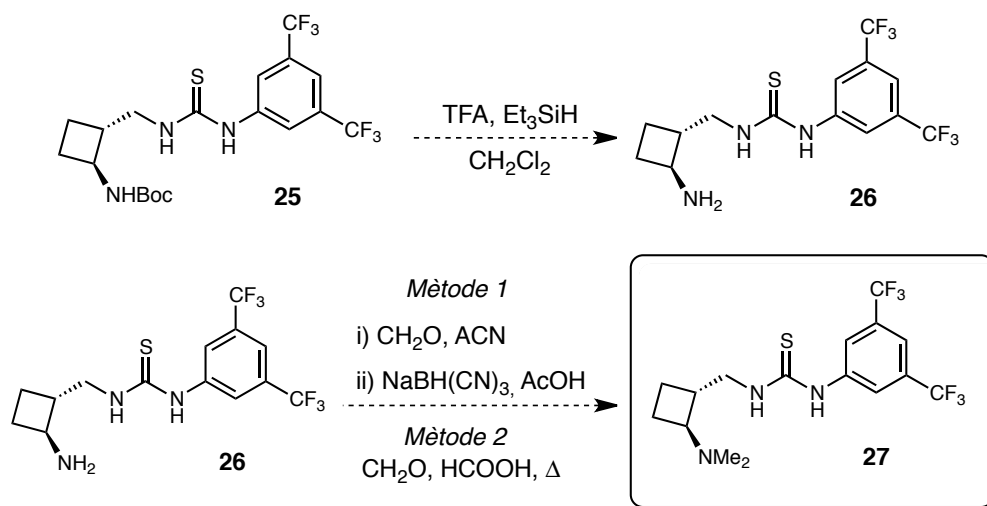
3.4.2 Síntesi d'aminotiourees *trans*-ciclobutàniques3.4.2.1 Síntesi de l'aminotiourea **27**

Per tal de sintetitzar l'aminotiourea **27** es va partir de la diamina **18**, que es va fer reaccionar amb 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianat en diclorometà per a obtenir l'aminotiourea **25** (**Esquema 21**). Particularment, la purificació d'aquest compost va resultar molt difícil s'aconseguir. En una primera purificació per cromatografia, només es va aconseguir separar **25** de les impureses menys retengudes emprant un eluent que retingués molt el producte i fent servir relacions de càrrega de sílica per massa de cru elevades, és a dir, fent servir columnes més gruixudes de l'habitual. Tanmateix, el producte eluït estava molt contaminat per impureses que es retenien d'una forma similar i no es van aconseguir separar, tot i emprant diferents mescles de Hexà/AcOEt/NEt<sub>3</sub>, Hexà/CHCl<sub>3</sub>, Hexà/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH i Hexà/Et<sub>2</sub>O.

**Esquema 21**

El producte purificat per cromatografia es va intentar cristal·litzar per eliminar-ne les impureses. Després d'intentar cristal·litzar-lo en calent amb AcOEt, Et<sub>2</sub>O, CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, <sup>t</sup>BuOMe i THF i per difusió amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentà en fred, aquest només va cristal·litzar per difusió en fred fent servir una mescla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentà per dissoldre'l, amb pentà a fora i amb la tapa del cristal·litzador oberta. Es creu que la humitat pot jugar un paper important en el procés de cristal·lització.

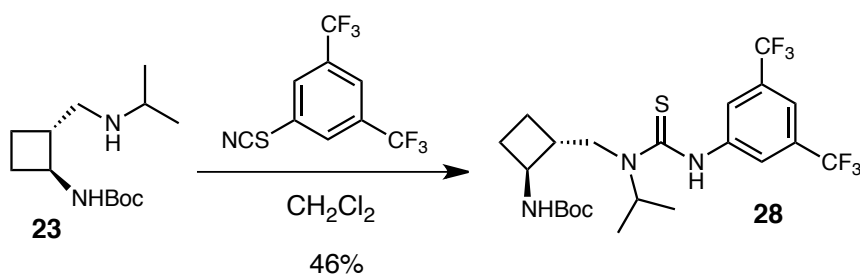
Per falta de temps i al baix rendiment en les cristal·litzacions, no es va poder continuar amb la síntesi per a l'obtenció de l'aminotiourea per tal d'incloure-la en aquests estudis de màster, però es confia que es podrà obtenir properament, desprotegint d'amina de **25** amb TFA i Et<sub>3</sub>SiH, i dimetilant l'amina lliure amb formaldehid, AcOH i NaBH(CN)<sub>3</sub> duent a terme una aminació reductora, o amb formaldehid i àcid fòrmic (Reacció de Eschweiler-Clarke) (**Esquema 22**).



Esquema 22

3.4.2.2 Síntesi de l'aminotiourea **28**

L'amina alquilada **23** es va fer reaccionar amb 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianat per a formar la tiourea **28**. Amb aquesta tiourea no es pretenia realitzar proves d'organocatàlisi ja que no contenia la tiourea amb ambdós protons lliures per a formar enllaços. Una vegada purificada, es va verificar l'obtenció de la tiourea amb un isopropil per les tècniques de determinació estructural habituals (**Esquema 23**).

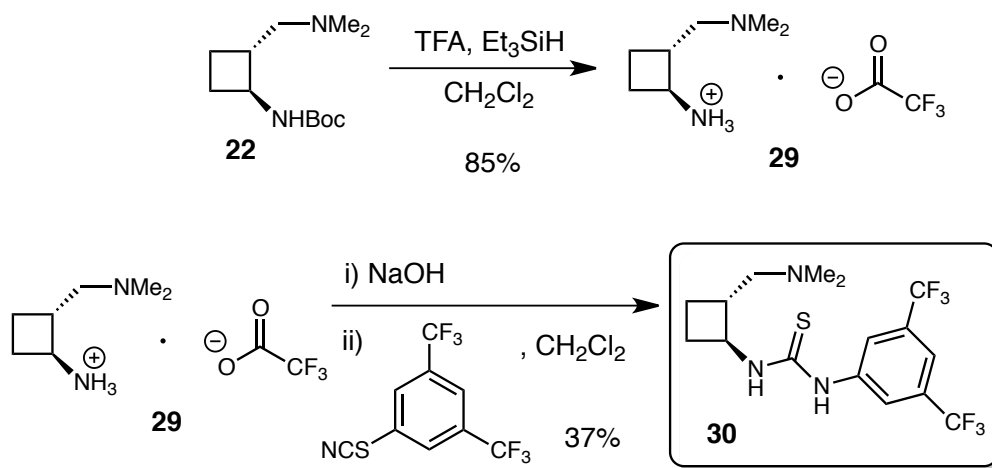


Esquema 23

3.4.2.3 Síntesi de l'aminotiourea **30**

La tiourea **30** es va aconseguir a partir de la diamina **22**. Aquesta diamina es va desprotegir amb un excés de TFA i trietilsilà formant la sal d'amoni **29**, que es va rentar amb NaOH 1 M. La posterior extracció amb diclorometà va proporcionar l'amina lliure que es va fer reaccionar amb 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianat per obtenir l'aminotiourea **30** amb un 37% de rendiment (**Esquema 24**).



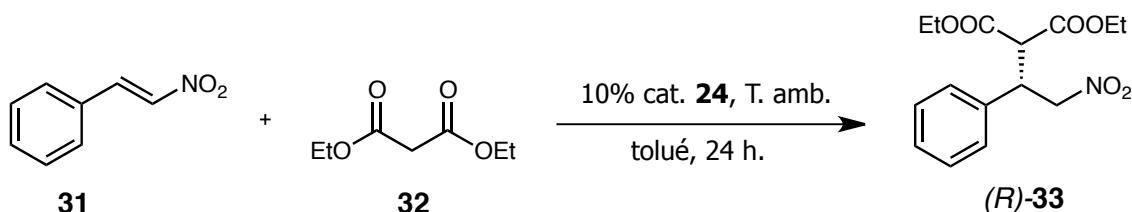


Esquema 24

## 3.5 Proves d'organocatàlisi usant 1,3-aminotiourees

En aquests estudis de Màster, a més de la síntesi d'aminoalcohols i diamines per a ser usats com a lligands quirals i auxiliars o com a recurs sintètic per a la obtenció de productes de la indústria farmacèutica, s'ha buscat la seva aplicació directa en el camp de l'organocatàlisi. En concret, es volien desenvolupar organocatalitzadors amb capacitat per a induir estereoselectivitat en reaccions orgàniques genèriques. Les 1,3-aminotiourees sintetitzades **24** i **30** s'han provat com a organocatalitzadors.

La tiourea **24** va ser provada anteriorment<sup>30</sup> catalitzant l'addició del dietil malonat (2.1 eq) al *trans*- $\beta$ -nitroestirè (1 eq), a una concentració 0.47 M, en una reacció de Michael, emprant un 10% de catalitzador en 0.5 ml de toluè anhidre a temperatura ambient obtenint un rendiment 68-75% de l'adducte **33** amb un excés enantiomèric del 42% (**Esquema 25**).



Esquema 25

En aquest màster se n'ha repetit l'experiència en les mateixes condicions i reactius i s'han optimitzat les condicions de catàlisi per a dur a terme aquest reacció. Les variables que se solen estudiar en una reacció organocatalitzada solen ser, en ordre d'importància: dissolvent, temperatura, percentatge de catalitzador i concentració dels substrats. El tipus de substrats també és una variable important, però si hi ha similitut entre ells no hi han grans diferències (p. ex.: emprar malonat de dimetil, en lloc de dietil malonat), així que es van mantenir els substans per ser genèrics en aquest tipus de reacció.

A la taula següent es mostren els resultats de la reacció de Michael (veure **Esquema 25**) catalitzada per les tiourees **24** i **30** (**Taula 2**). Els rendiments que es donen, un és estimat a partir de les anàlisis per cromatografia de gasos (CG-DIF), i l'altre és el rendiment un cop s'ha aïllat l'adducte **34** per cromatografia en columna.

**Taula 2** Proves de catàlisi en la reacció de Michael amb les tiourees **24** i **30**

Entrada	Cat.	% cat.	Dissolvent <sup>a</sup>	Temp. (°C)	Temps (h.)	Rend. CG <sup>b</sup>	Rend. <sup>c</sup>	% r.e. <sup>d</sup> (R/S)
<b>1</b>	<b>24</b>	<b>10</b>	<b>toluè</b>	<b>25</b>	<b>24</b>	<b>82</b>	<b>85</b>	<b>75:25</b>
2	<b>24</b>	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	24	86	42	68:32
3	<b>24</b>	10	CH <sub>3</sub> CN	25	24	88	42	60:40
4	<b>24</b>	10	(CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	25	24	70	68	68:32
5	<b>24</b>	10	dioxà	25	24	43	65	62:38
6	<b>24</b>	10	THF	25	24	63	65	63:37
7	<b>24</b>	10	toluè	0	48	78	60	73:27
8	<b>24</b>	10	toluè	-25	48	77	61	75:25
9	<b>24</b>	5	toluè	25	24	59	45	71:29
10	<b>24</b>	15	toluè	25	24	92	59	69:31
12	<b>30</b>	10	toluè	25	24	74	75	60:40
13	<b>30</b>	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	24	91	88	52:48
14	<b>30<sup>e</sup></b>	10	toluè	25	72	3	-	-

<sup>a</sup> Tots els dissolvents van ser emprats anhidres excepte l'èter dimetílic i el dioxà.

<sup>b</sup> Rendiment estimat per CG-DIF (%).

<sup>c</sup> Rendiment del producte aïllat per cromatografia (%).

<sup>d</sup> Determinat per CLAR amb fase estacionària quiral (veure secció 5.2.5.)

<sup>e</sup> Es va afegir un 10% de TFA com a cocatalitzador

En aquestes proves es va conèixer que l'enantiòmer majoritari va ser l'enantiòmer *R* per comparació amb dades a la bibliografia.<sup>38</sup> Es van provar diversos dissolvents per a optimitzar la reacció (veure entrades 1-6, **Taula 2**). En general els dissolvents pròtics i els polars no permeten la reacció, emmascarant el catalitzador. Un cop triat el millor dissolvent es va portar a terme la reacció a dues temperatures diferents (veure entrades 7 i 8, **Taula 2**). En general, una disminució de la temperatura resulta en millors excessos enantiomèrics.<sup>39</sup> Finalment, també s'han provat tres percentatges de catalitzador (veure entrades 9 i 10, **Taula 2**). El percentage de catalitzador afecta directament a l'entorn molecular dels substrats i un augment d'aquest pot ser beneficiós o tot el contrari.

En l'optimització de les condicions de catàlisi es pot observar que amb dissolvents polars no s'obté el producte amb una bona puresa òptica i es va obtenir el millor excés enantiomèric amb toluè. Les dues temperatures que es van provar, 0 °C i -25 °C, van donar resultats molt similars a quan es va dur la reacció a temperatura ambient. En les proves amb diferents percentatges de catalitzador es va poder observar una disminució de l'excés enantiomèric. Es va concloure que les millors condicions aconseguides van ser les condicions inicials amb tolué, a temperatura ambient i amb un 10% de catalitzador (entrada 1, **Taula 2**).

Amb les millors condicions aconseguides amb la tiourea **24** es va provar de catalitzar aquesta reacció amb la tiourea **30**. També es va provar amb diclorometà per ser un dissolvent apolar generalment emprat i perquè també es va obtenir un rendiment acceptable amb la tiourea **24** (veure entrades 12 i 13, **Taula 2**). Amb aquesta tiourea també es va provar d'afegir un cocatalitzador (veure entrada 14, **Taula 2**). A la bibliografia es troben molts exemples de reaccions cocatalitzades.<sup>40</sup> L'addició d'un cocatalitzador altera l'entorn del catalitzador, formant complexos amb aquest o canviant-ne el mecanisme l'activació dels substrats. S'ha escollit àcid trifluoroacètic per ser emprat per molts autors.

---

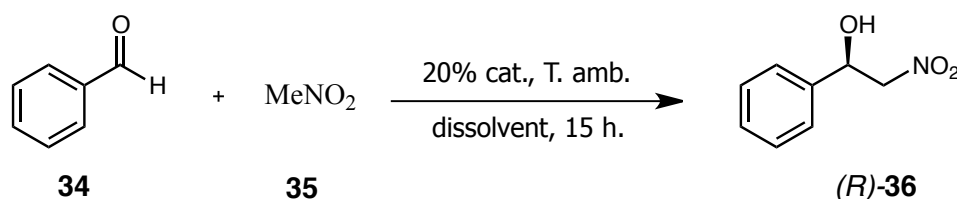
<sup>38</sup> T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12672

<sup>39</sup> H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, P. Esser, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, 30, 477

<sup>40</sup> (a) Y. Tang, *et al*, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2901. (b) C. Nájera, *et al*, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 6163. (c) H. Luo, *et al*, *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2009**, 20, 2818. (d) Y. Takemoto, *et al*, *Molecules* **2010**, 15, 8305.

En les proves amb la tiourea **30** es van obtenir bons rendiments (75% i 88%), però els excessos enantiomèrics van resultar molt inferiors (20% i 4%). Hem pogut observar que els excessos enantiomèrics de la tiourea amb la configuració *cis* (**24**) donen resultats molt superiors a la tiourea amb la configuració *trans* (**30**). També podem observar que els rendiments de la reacció en presència d'aquestes tiourees en les mateixes condicions són similars i concloem que, tant fent servir la dimetilamina de la tiourea **30** com la pirrolidina de la tiourea **24**, que són bases amb diferent impediment estèric, obtenim rendiments similars. Finalment es va observar que l'addició d'un cocatalitzador inutilitzava completament l'organocatalitzador i que la reacció no va transcórrer.

Amb les tiourees **24** i **30**, també es va provar de catalitzar la reacció de Henry (**Esquema 26**). El benzaldehyd i el nitrometà es van triar per ser substrats típics en aquest tipus de reacció. Els dissolvents habituals, però, són polars o pròtics com la DMF, THF, CH<sub>3</sub>CN o MeOH, ja que en dissolvents apolars com el tolué o el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> s'obtenen productes amb poca puresa òptica.<sup>41</sup> A la taula següent se'n mostren els resultats (**Taula 3**).



**Taula 3** Proves de catàlisi en la reacció de Michael

Entrada	Catalitzador	Dissolvent <sup>a</sup>	% Rendiment <sup>b</sup>	% excés enantiomèric <sup>c</sup>
1	<b>24</b>	THF	50	~0
2	<b>24</b>	CH <sub>3</sub> CN	51	~0
3	<b>30</b>	THF	93 <sup>d</sup>	~0

<sup>a</sup> Tots els dissolvents van ser emprats anhidres.

<sup>b</sup> Rendiment del producte aïllat per cromatografia.

<sup>c</sup> Determinat per CLAR amb fase estacionària quiral (veure secció 5.2.5.).

<sup>d</sup> Rendiment estimat per RMN <sup>1</sup>H.

<sup>41</sup> T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 929.

Amb la tiourea **24** es va provar de catalitzar la reacció de Henry utilitzant THF i CH<sub>3</sub>CN (veure entrades 1 i 2, **taula 3**) com a dissolvents típics en aquesta reacció però no es va aconseguir estereoselectivitat. La tiourea **30** també va ser provada en aquesta reacció utilitzant THF com a dissolvent (veure entrada 3, **taula 3**) sense obtenir un producte amb excés enantiomèric. En aquest cas s'ha preferit donar el rendiment obtingut a través de l'estimació per RMN <sup>1</sup>H degut a la possible deshidratació del producte.

Concloem que només s'obté estereoselectivitat en la reacció de Michael emprant les tiourees **24** i **30**.



## **4. CONCLUSIONS**





4. CONCLUSIONS

Durant aquest treball de Màster s'han aconseguit sintetitzar estereoselectivament l'1,3-aminoalcohol **9** i la 1,3-diamina **12** *cis*-ciclobutànics millorant una ruta de 7 i 10 passos sintètics, prèviament descrita, amb un 52% i un 25% de rendiment global respectivament. A continuació s'ha obert una nova ruta per tal d'obtenir estereoselectivament l'1,3-aminoalcohol *trans*-ciclobutànic **19**, a partir de l'aminoèster **8** com a intermedi comú, i s'han obtingut les 1,3-diamines **18** i **22** *trans*-ciclobutàniques a partir de posteriors transformacions de l'aminoalcohol **19** (Figura 15).

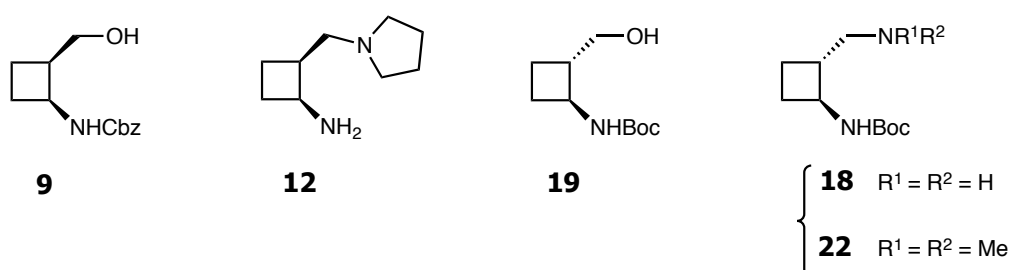


Figura 15

L'1,3-aminoalcohol **19** s'ha obtingut amb un 25% de rendiment total, a través d'una ruta d'11 passos sintètics, i les 1,3-diamines **18** i **22** s'han obtingut amb un 18% i un 22% de rendiment global respectivament, mitjançant rutes de 14 i 13 passos sintètics respectivament.

També s'ha estudiat l'amina secundària **23**, obtinguda amb un 21% de rendiment, com a producte secundari de l'hydrogenació de l'azida, així com l'aminotiourea **28** derivat funcionalitzat de **23**, obtinguda amb un 9% de rendiment total (Figura 16).

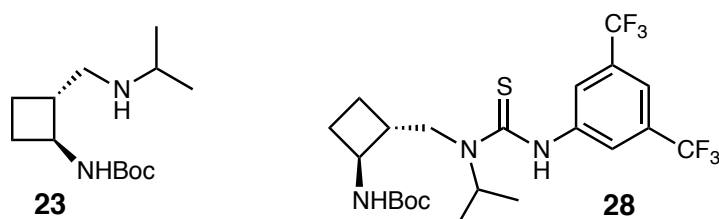
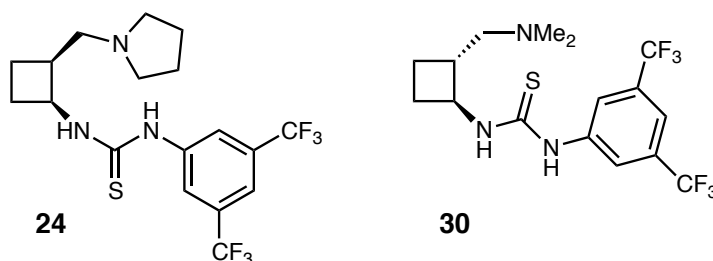


Figura 16

Les diamines **12** i **22** s'han funcionalitzat amb un grup *N*-3,5-bis(trifluorometil)-fenil tiourea per a fer la funció d'organocatalitzadors. Així s'han aconseguit les 1,3-aminotiourees **24** i **30**, obtingudes amb un rendiment total d'un 10% i un 7% respectivament, al final de rutes amb 11 i 15 passos sintètics (**Figura 17**).

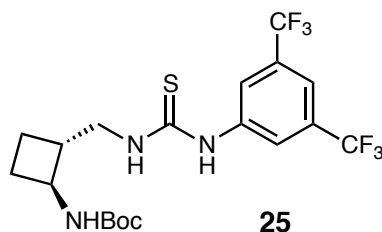


**Figura 17**

Amb l'aminotiourea **24** s'han optimitzat les condicions de catàlisi en la reacció de Michael, amb les quals s'han fet proves de catàlisi amb l'aminotiourea **30**. També s'ha assajat l'addició d'un cocatalitzador en aquesta reacció juntament amb el catalitzador **30**. Amb els resultats d'aquestes catàlisis s'ha comparat l'efecte del dissolvent, la temperatura i la proporció de catalitzador, així com l'efecte dels substituents en el ciclobutà, siguent la configuració *cis* més favorable per a la catàlisi asimètrica de la reacció de Michael.

Amb els compostos **24** i **30** també s'ha provat de catalitzar la reacció de Henry però el producte obtingut no ha mostrat ser més ric en un dels enantiòmers.

Finalment, s'ha procedit a l'obtenció de l'organocatalitzador **27** però, donat que en l'etapa de formació de la tiourea **25**, s'obtenia poc producte ateses les difícils condicions de purificació, no s'ha pogut continuar amb la síntesi (**Figura 18**).



**Figura 18**

## **5. PART EXPERIMENTAL**



## 5.1 Metodologia general

### 5.1.1 Espectroscòpia i espectrometria

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear de  $^1\text{H}$  a 250 MHz / 360 MHz i  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz / 90 MHz han estat enregistrats al Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Els desplaçaments químics determinats per a cada senyal es donen en ppm, i les constants d'acoblament en Hz. S'utilitzen els valors dels desplaçaments químics dels següents materials de referència respecte el TMS:

$\text{CDCl}_3$   $\delta = 7.26$  i  $77.16$  per a RMN  $^1\text{H}$  i RMN  $^{13}\text{C}$ , respectivament.

$\text{MeOH-}d_4$   $\delta = 3.31$  i  $49.00$  per RMN  $^1\text{H}$  i RMN  $^{13}\text{C}$ , respectivament.

Les abreviatures següents designen la multiplicitat dels senyals:

s	singlet
d	doblet
dd	doblet de doblets
t	triplet
q	quartet
sep	septuplet
m	multiplet
s. a.	singlet ample
a. c.	absorció complexa

Les anàlisis de masses d'alta resolució han estat efectuades al Servei d'Anàlisi Química (SAQ) de la Universitat Autònoma de Barcelona. S'han realitzat en un aparell Bruker model SQUIRE 3000 i les anàlisis de masses d'alta resolució (EMAR) s'han efectuat pel mètode ionització d'*electrospray* positiu amb analitzador *time-of-flight* (ESI-TOF).

Els espectres d'infraroig (IR) s'han enregistrat amb un espectrofotòmetre model Bruker Tensor 27 amb mòdul d'ATR del Servei d'Anàlisi Química tipus Golden Gate. El valor dels senyals es donen en  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.1.2 Cromatografia

La tècnica de cromatografia líquida en columna s'ha realitzat utilitzant com a fase estacionària gel de sílice neutre Baker® amb mida de partícula 0.04-0.06 µm, 230-400 mesh ASTM.

Les anàlisis per cromatografia en capa prima (CCP) s'han realitzat sobre cromatofolis Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de gruix. Els següents mètodes de revelat han estat emprats:

Físics: Irradiació amb làmpada d'UVC a 254 nm

Químics: Revelatge en una solució àcida de vainillina en etanol.

Les anàlisis per cromatografia de gasos (CG) s'han realitzat en un equip model 6850 de Agilent Technologies amb detector d'ionització en flama (DIF) i utilitzant una columna capil·lar Agilent HP-5MS de 30 m x 250 µm x 0.25µm.

Els excessos enantiomèrics s'han determinat per cromatografia líquida d'alta resolució (CLAR) amb un equip model Waters 2690 amb fotodetector de diodes model Waters 996 i utilitzant columnes Daicel® AD-H i OD de 25 x 0.46 cm com a fases estacionàries quirals.

### 5.1.3 Reaccions Fotoquímiques

Aquestes s'han dut a terme en un reactor fotoquímic amb camisa de refrigeració de pyrex, de la marca Trallero & Schlee. La irradiació s'ha realitzat amb una làmpada de mercuri de mitja pressió de 400 W de la marca Photochemical Reactors LTD. Per la camisa de refrigeració s'ha fet circular metanol a -35 °C i s'ha refrigerat amb un bany a -50 °C.

### 5.1.4 Difracció de raigs-X

Els anàlisis per difracció s'han dut a terme al Servei de difracció de Raigs-X s'aquesta universitat. S'han realitzat en un equip Bruker SMART APEX CCD amb un

difractòmetre corrector d'àrea amb correcció d'absorció multi-scan. El refinament va ser realitzat el programa SHELXL 97.

#### 5.1.5 Utilitats generals de laboratori

Les rotacions òptiques específiques,  $[\alpha]_D$ , s'han mesurat a temperatura ambient en un polarímetre Propol Automates, model Dr Kermchen, utilitzant una cubeta de 1.0 cm de longitud per a cada mesura. Les concentracions amb les que s'ha obtingut el valor de la rotació òptica específica es donen en decagramms/dm<sup>3</sup>.

Els punts de fusió han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reicher i no han estat corregits.

La liofilització de les mostres s'ha realitzat en un liofilitzador o serpentí refrigerant, model Telstar al nostre laboratori.

Les destil·lacions de pas curt han estat realitzades amb un destil·lador Buchi, model KRV65/30.

En la purificació dels dissolvents van ser utilitzats els procediments estàndard descrits a "*Vogel's, Textbook of practical Organic Chemistry*", Ed. Logman Scientific and Technical, UK, 1989 i a "*Purification of Laboratory Chemicals*", Ed. Butterworth Heinemann, UK, 1999.

Les hidrogenacions a pressió han estat realitzades amb un hidrogenador model Chemipress 80, dissenyat per Trallero & Schlee.

#### 5.2 Descripció dels processos experimentals i dels productes

**NOTA:** Degut a la repetició dels processos sintètics durant el treball experimental, s'han resumit en un únic procediment comú tots els productes que s'obtenen de la mateixa manera. La descripció experimental es fa amb les quantitats del primer producte descrit i tots els altres s'obtenen en proporció a aquestes.

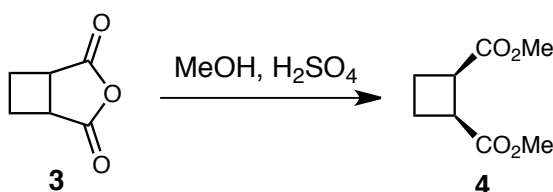
5.2.1 Descripció de la ruta per a obtenir l'intermedi clau **8****Anhídrid ciclobutan-1,2-dicarboxilic (3)**

En un reactor de vidre pyrex de 1000 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 1.5 g (15.3 mmols) d'anhídrid maleic en 500 ml d'acetona. Es refreda la solució fent circular metanol refrigerat, per un sistema Haake a  $-25\text{ }^\circ\text{C}$ , per la camisa de pyrex i usant un bany de metanol a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . La fase gasosa del reactor se satura amb etilè, bombollejant durant 10 minuts i el sistema es deixa irradiant durant 4 hores amb una làmpada de mercuri. Transcorregut el temps de reacció, s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 1.93 g d'un sòlid blanc que s'identifica com l'adducte **3** amb un rendiment quantitatiu.

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (m, 2H,  $\text{H}_{3S}$ ,  $\text{H}_{4R}$ ), 2.74 (m, 2H,  $\text{H}_{3R}$ ,  $\text{H}_{4S}$ ), 3.52 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{H}_2$ )

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7963.

**Ciclobutan-1,2-dicarboxilat de dimetil (4)**

En un baló de 250 ml de capacitat es dissolen 2.14 g (17.0 mmols) de **3** en 85 ml de metanol. A continuació s'afegeix 1.7 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  i es deixa la solució agitant a



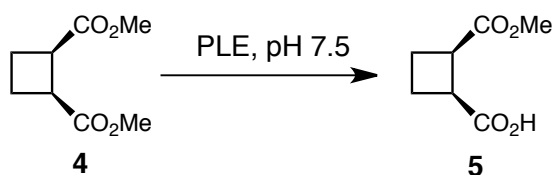
temperatura ambient durant 16 hores. S'addicionen 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es fan rentats amb una solució aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 50 ml) i amb una solució aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (2 x 50 ml). La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru de reacció es purifica per destil·lació de curt pas a 150 °C i 30 mmHg obtenint 2.20 g d'un oli incolor amb un 82 % de rendiment.

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.19 (m, 2H,  $\text{H}_{3S}$ ,  $\text{H}_{4R}$ ), 2.10 (m, 2H,  $\text{H}_{3R}$ ,  $\text{H}_{4S}$ ), 3.31 (m, 2H,  $\text{H}_{1,2}$ ), 3.58 (s, 6H, Me)

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7963.

### Àcid 2-metoxicarbonil-(1*S*, 2*R*)-ciclobutan-1-carboxílic (**5**)

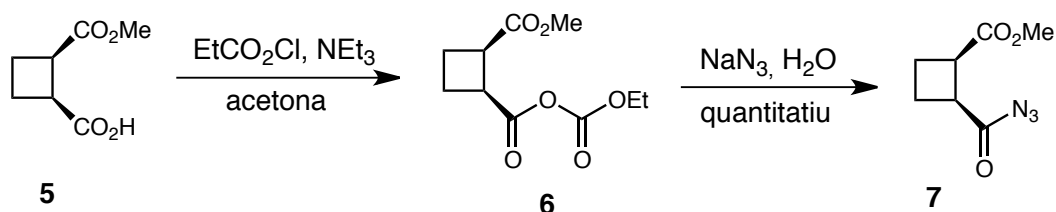


En un erlenmeyer de 250 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 3.6 g (21 mmols) de **4**, en 250 ml d'una solució tampó preparada a partir de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.1 M a  $\text{pH} = 7.5$  i s'addicionen 98 mg de *Pig Liver Esterase*. Es deixa la solució agitant a temperatura ambient durant 7 hores i es van controlant el pH de la solució amb un pH-metre mantenint-ho neutre mitjançant l'addició d'una solució aquosa bàsica de  $\text{NaOH}$  1M. Un cop transcorregut el temps de reacció s'acidifica la fase aquosa amb  $\text{HCl}$  2 M fins a  $\text{pH}=2$  i es fan extraccions amb acetat d'etil (4 x 100 ml). La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra i s'evapora al rotavapor obtenint així 3.2 g de l'hemièster **5** amb rendiment quantitatiu.

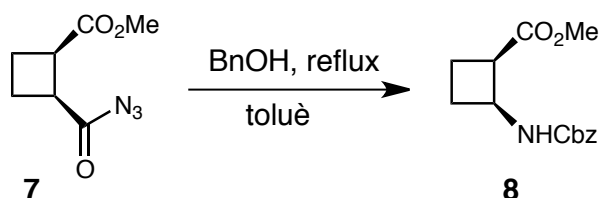
**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.23 (m, 2H,  $\text{H}_{3S}$ ,  $\text{H}_{4R}$ ), 2.41 (m, 2H,  $\text{H}_{3R}$ ,  $\text{H}_{4S}$ ), 3.43 (m, 2H,  $\text{H}_{1,2}$ ), 3.69 (s, 3H, Me)

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7963.

Transposició de Curtius (obtenció de l'aminoèster **8**)

En un baló de 50 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 0.50 g (3.2 mmols) de **5** en 30 ml d'acetona anhidre. A continuació, s'hi addicionen 0.39 ml (1.3 eq, 4.1 mmols) de cloroformat d'etil i 0.6 ml (2.6 eq, 8.2 mmols) de trietilamina recentment destil·lada. El sistema es deixa agitant a uns 0 °C durant 30 minuts. Posteriorment, s'hi addicionen 0.330 g (1.6 eq, 5.12 mmols) de  $\text{NaN}_3$  dissolts prèviament en 7.5 ml d'aigua. El sistema es deixa agitant a temperatura ambient durant dues hores. Finalment, s'afegeixen 10 ml d'aigua i es realitzen tres extraccions de 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  anhidre i s'evapora al rotavapor per a obtenir l'acilazida **7** com a un oli groguenc que s'utilitza sense més purificació. (Precaució: les acilazides són productes potencialment explosius i no cal evaporar el dissolvent a sequedat)



A continuació, en un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissol l'acilazida obtinguda al pas anterior en 8 ml de toluè anhidre i s'hi addiciona 0.92 ml (2.6 eq, 8.2 mmols) d'alcohol benzílic. El sistema s'escalfa fins a deixar-lo en reflux i es manté tota una nit. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent al buit i es destil·la a pressió reduïda l'excés d'alcohol benzílic a 120 °C i 30 mmHg. També es pot liofilitzar per tal d'eliminar les restes d'alcohol benzílic. El cru es purifica per cromatografia en columna  $\text{AcOEt}/\text{Hexà}$  1:6, obtenint 0.580 g d'un oli incolor que s'identifica com a **8** amb un 70% de rendiment total.

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.97 (m, 2H, H<sub>4R</sub>, H<sub>3S</sub>), 2.18-2.43 (m, 2H, H<sub>4S</sub>, H<sub>3R</sub>), 3.39 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.66 (s, 3H, Me), 4.46 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 5.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.64 (s. a., 1H, NH), 7.34 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>)

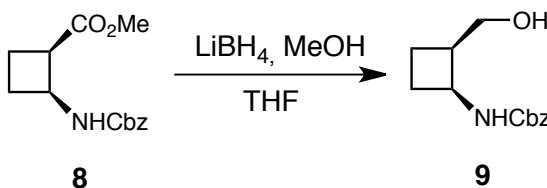
Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

M. Martín-Vilà, E. Muray, G. P. Aguado, A. Alvarez-Larena, V. Branchadell, C. Minguillón, E. Giralt, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3569.

### 5.2.2 Descripció de la ruta per a l'obtenció de compostos 1,3-funcionalitzats *cis*-ciclobutànics

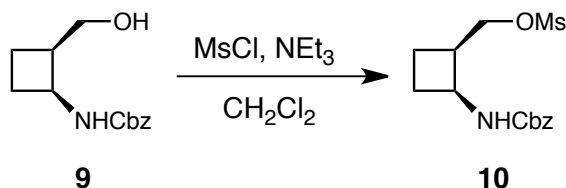
**NOTA:** La *cis*-aminotiourea és un producte que ja ha estat sintetitzat, totes les dades espectroscòpiques d'aquesta i dels intermedis per a sintetitzar-la concorden amb les descrites a: A. Gargallo Garriga, *Màster en Experimentació Química*, UAB, **2010**.

#### Reducció de l'èster metílic (obtenció de l'aminoalcohol **9**)



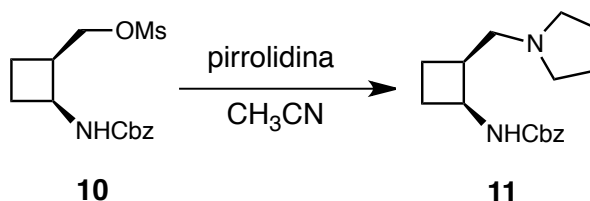
Es dissolen 465 mg (1.8 mmols) de l'aminoèster **8** amb 23 ml de THF anhidre en un baló de 50 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, bany de gel i sota atmòsfera inert. S'addicionen 0,88 ml (1.0 eq, 1.8 mmols) de LiBH<sub>4</sub> · THF 2M i 0.25 ml (3.5 eq, 6.2 mmols) de MeOH. Al cap de 4 hores, es retira el bany de gel i s'addicionen 0.13 ml (0.3 eq, 0.5 mmols) de LiBH<sub>4</sub> · THF 2M i 0.04 ml (0.6 eq, 1.0 mmols) de MeOH. Finalment, 2 hores després s'afegeixen 30 ml de MeOH, fins que s'atura la formació d'hidrogen gas i 100 ml d'aigua. S'extreuen els compostos orgànics amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml), la fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> i s'evapora al buit. El cru de reacció es cromatografia amb AcOEt/Hexà 1:3 per a obtenir 303 mg de l'alcohol **9** (R<sub>f</sub> = 0.3) com a un sòlid blanc amb un rendiment de 73%.

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.75 (m, 1H, H<sub>4R</sub>), 1.97 (m, 2H, H<sub>4S</sub>, H<sub>3R</sub>), 2.31 (m, 1H, H<sub>3S</sub>), 2.71 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.35 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 5.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.65 (s. a., 1H, NH), 7.32 (m, 5H, H<sub>arom</sub>)

**Mesilació de l'aminoalcohol 9 (obtenció del mesilat 10)**

Es dissolen 303 mg (1.3 mmols) de l'aminoalcohol **9** en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre en un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica, bany de gel i sota atmosfera inert. S'addicionen 0,3 ml (1.6 eq., 2.1 mmols) de  $\text{Et}_3\text{N}$  i 0.2 ml (1.3 eq., 1.7 mmols) de  $\text{MsCl}$  i el sistema es deixa agitant durant 1 hora. Un cop transcorregut el temps de reacció s'addicionen 100 ml d'aigua i es fan extraccions amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml). S'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent al rotavapor. S'obtenen 397 mg d'un sòlid blanc amb un rendiment del 98% que s'identifica com el mesilat **9**, que degut a la seva puresa es continua amb la síntesi sense més purificació.

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.75 (m, 1H,  $\text{H}_{4R}$ ), 1.97 (m, 2H,  $\text{H}_{4S}$ ,  $\text{H}_{3R}$ ), 2.31 (m, 1H,  $\text{H}_{3S}$ ), 2.71 (m, 4H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 4.35 (m, 3H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 5.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.25 (s. a., 1H, NH), 7.32 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

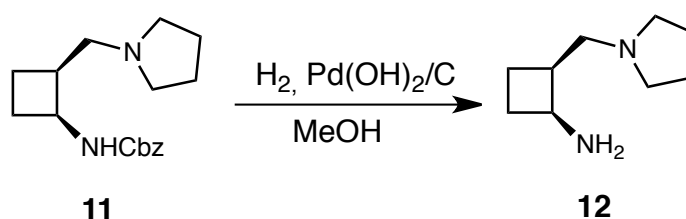
**Síntesi de la diamina 11**

En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 397 mg (1.3 mmols) del mesilat **10** en 10 ml de acetonitril anhidre i s'hi addicionen 1.7 ml (16 eq., 20.7 mmols) de pirrolidina. El sistema s'escalfa fins a reflux i es deixa agitant durant 14 hores. Un cop transcorregut el temps de reacció, s'evaporen els compostos volàtils al buit i s'addicionen 100 ml d'una solució aquosa saturada de bicarbonat de sodi i es fan

extraccions amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml). S'asseca la fase orgànica amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra a través d'un filtre de plecs i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El cru de reacció obtingut es purifica mitjançant cromatografia amb  $\text{AcOEt/Hexà}$  1:2. S'obtenen 179 mg d'un oli incolor amb un 50% de rendiment que s'identifica com la diamina **11**.

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.45 (m, 1H,  $\text{H}_{4R}$ ), 1.75 (m, 4H,  $\text{H}_{2''}$ ), 2.01 (m, 2H,  $\text{H}_{4S}$ ,  $\text{H}_{3R}$ ), 2.57 (m, 6H,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{1''}$ ,  $\text{H}_{3S}$ ), 2.71 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.25 (m, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 4.19 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.32 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

### Desprotecció de la diamina **11**

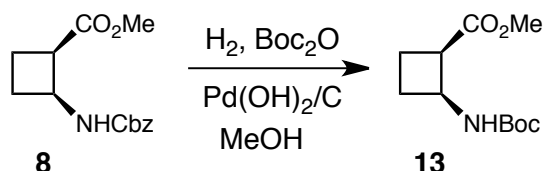


En un vas d'hidrogenació proveït d'agitació magnètica es dissolen 179 mg (0.62 mmols) del producte **11** en 5 ml de metanol i s'hi afegixen 71 mg (40%) de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  al 40%. L'autoclau d'hidrogenació es carrega amb 7  $\text{Kg}/\text{cm}^2$  (6.7 atm) i es deixa agitant durant 6 hores. El cru de reacció es filtra a través de Celite® i es renta amb 10 ml de metanol. Seguidament s'evapora el dissolvent al buit i s'obtenen 94 mg d'un oli incolor amb un rendiment del 98% que s'identifica com el producte **12**. Donada la inestabilitat intrínseca del producte, es continua la seqüència sintètica amb el cru de la reacció sense purificar-lo.

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.01 (a. c., 6H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_{2''}$ ), 2.38 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ), 2.89 (a. c., 2H,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_{1'}$ ), 3.11 (a. c., 4H,  $\text{H}_{1''}$ ), 3.85 (m, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 3.99 (a. c., 1H,  $\text{H}_1$ ), 6.11 (a. c., 2H,  $\text{NH}_2$ )

### 5.2.3 Descripció de la ruta per a l'obtenció de compostos 1,3-funcionalitzats *trans*-ciclobutànics

#### Canvi de grup protector d'amina



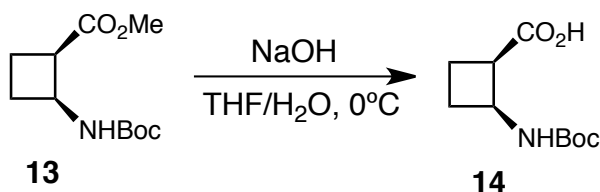
En un vas d'hidrogenació proveït d'agitació magnètica es dissolen 1.16 g (4.4 mmols) del producte **8** en 4 ml de metanol i s'hi afegeixen 1.1 ml de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.1 eq, 4.8 mmols) i 465 mg (40%) de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  al 20%. L'autoclau d'hidrogenació es carrega amb 8  $\text{Kg}/\text{cm}^2$  (7.7 atm) i es deixa agitant durant 16 hores. El cru de reacció es filtra a través de celite® i es renta amb abundant MeOH. Els volàtils s'evaporen al buit i el cru es purifica per cromatografia amb AcOEt/Hexà 1:6 obtenint 820 mg d'un sòlid blanc amb un rendiment del 82% que s'identifica com **13**.

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ), 1.87-1.97 (m, 2H,  $\text{H}_{3R}$ ,  $\text{H}_{4S}$ ), 2.25 (m, 2H,  $\text{H}_{3S}$ ,  $\text{H}_{4R}$ ), 3.35 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.67 (s, 3H, Me), 4.41 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.33 (m, 1H, NH)

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7963.

#### Saponificació de l'èster metílic



En un baló de 250 ml de capacitat i proveït d'agitació magnètica es dissolen 1.40 g (6.1 mmols) de **13** en 153 ml d'una mescla de THF- $\text{H}_2\text{O}$  en proporció 1:2 i s'hi addicionen 60 ml (2.5 eq, 15.2 mmols) d'una solució aquosa bàsica de NaOH 0.25 M. La solució es deixa agitant durant 16 hores. Es redueix el volum de THF al buit,

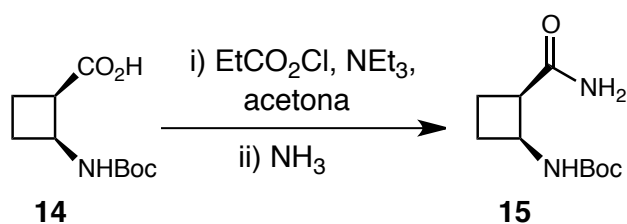
s'acidifica la fase aquosa fins a pH=2 afegint una solució d'HCl 1 M i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x50 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora el solvent a pressió reduïda obtenint 1.38 g de l'aminoàcid **14** com un sòlid blanc amb rendiment quantitatiu. Aquest producte s'utilitza sense purificació prèvia per a la següent reacció.

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.70-2.35 (m, 4H, H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>), 3.36 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.35 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 5.57 (s. a., 1H, NH)

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

S. Izquierdo, F. Rúa, A. Sbai, T. Parella, A. Álvarez-Larena, V. Branchadell, R. M. Ortuño, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7963.

### Síntesi de l'aminoamida **16**

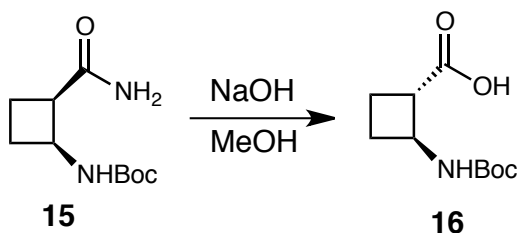


En un baló de 250 ml de capacitat i sota una atmosfera de nitrogen es dissolen 2.66 g (12.4 mmols) de **14** en 120 ml d'acetona anhidra i s'afegeixen 1.44 ml (1.2 eq, 15.1 mmols) de cloroformiat d'etil i 1.94 ml (1.2 eq, 14.9 mmols) de Et<sub>3</sub>N recentment destil·lada. La reacció transcorre a 0 °C durant 50 min i seguidament s'afegeixen 4.43 ml d'una solució aquosa de NH<sub>3</sub> al 32% (6 eq, 74.4 mmols) i la reacció es deixa evolucionar a temperatura ambient durant 3.5 hores. S'afegeixen 150 ml d'aigua i s'extreuen els compostos orgànics amb 3x100 ml de AcOEt. la fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora el dissolvent al buit per a obtenir 2.65 g de l'amida **15** amb rendiment quantitatiu. L'amida **15** es pot purificar per cromatografia en columna amb AcOEt (R<sub>f</sub> = 0.45) però s'utilitza sense purificar degut a la seva puresa.

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.83-2.41 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 3.49 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.41 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 5.33 (s. a., 2H, NH<sub>2</sub>), 5.53 (s. a., 1H, NHBoc)

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

C. Fernandes, E. Pereira, S. Faure, D. J. Aitken, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3217.

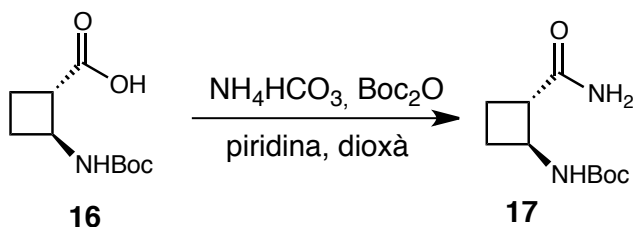
Epimerització de l'aminoamida **15** (formació de l'àcid **16**)

En un baló de 250 ml de capacitat es dissolen 1.30 g (6.1 mmols) de **15** en 95 ml de metanol i s'afegeixen 10.2 ml (10.4 eq, 63.4 mmols) d'una solució bàsica de NaOH 6.25 M. La reacció s'escalfa a reflux i es deixa agitant durant 16 hores. S'addicionen 100 ml d'aigua i es redueix el volum de MeOH evaporant el cru al buit. S'acidifica la fase aquosa fins a pH=2 afegint una solució de HCl 1 M. S'extreuen els compostos orgànics amb 3x50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, que s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora a pressió reduïda per a obtenir un oli groguenc. El cru de la reacció es purifica per cromatografia en columna amb AcOEt/Hexà 3:7 al 0.5% en HOAc (R<sub>f</sub> = 0.40) per a obtenir 930 mg d'un sòlid blanc que s'identifica com l'aminoàcid **16** amb un rendiment del 71%. Addicionalment, es cristal·litza en metil-*tert*-butil éter.

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.44 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.88 (m, 2H, H<sub>3S</sub>, H<sub>4R</sub>), 2.22 (m, 2H, H<sub>3R</sub>, H<sub>4S</sub>), 3.10 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.14 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 6.28 (s. a., 1H, NH)

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

C. Fernandes, E. Pereira, S. Faure, D. J. Aitken, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3217.

Síntesi de l'aminoamida **17**

En un baló de 100 ml de capacitat es dissolen 269 mg (1.2 mmols) de **16** en 26 ml de dioxà i s'addicionen 417 mg de Boc<sub>2</sub>O (1.6 eq, 1.9 mmols), 270 mg de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (2.8 eq, 3.4 mmols) i 0.19 ml de piridina (2 eq, 2.4 mmols) i es deixen reaccionar



durant 24 hores. S'addicionen 20 ml d'aigua i el cru s'evapora a sequedat al buit. L'amida **17** es cromatografia amb AcOEt ( $R_f = 0.31$ ) per a obtenir 195 mg d'un sòlid blanc amb un rendiment del 75%.

**T<sub>fus</sub>**: 159-160 °C (AcOEt)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +35.6 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

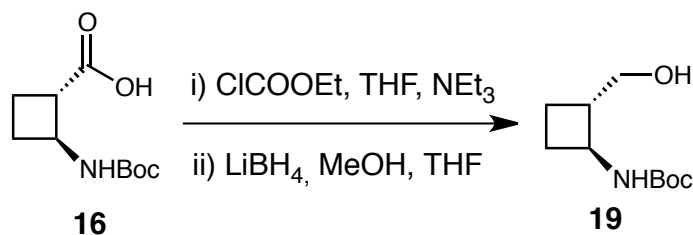
**IR**: 3323, 3191, 2982, 1682, 1651, 1529, 1275, 1164

**RMN <sup>1</sup>H** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.43 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.76 (m, 1H, H<sub>3R</sub>), 1.95 (m, 1H, H<sub>3S</sub>), 2.18 (a. c., 2H, H<sub>4</sub>), 2.92 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.14 (a. c., 1H, H<sub>1</sub>), 5.17 (s. a., 1H, NH<sub>Boc</sub>) 5.67 (s. a., 1H, NH<sub>2</sub>), 7.97 (s. a., 1H, NH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  18.4 (C<sub>3</sub>), 24.6 (C<sub>4</sub>), 28.3 (C<sub>Boc</sub>), 49.0 (C<sub>2</sub>), 49.4 (C<sub>1</sub>), 80.4 (C<sub>7</sub>), 156.3 (C<sub>6</sub>), 176.0 (C<sub>5</sub>)

**EMAR**: [C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>] Calculat: 237.1210, Experimental: 237.1209

### Reducció de l'àcid **16** (obtenció de l'aminoalcohol **19**)



En un baló de 100 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica i atmosfera inert, es dissolen 830 mg (3.8 mmols) de **16** en 36 ml de THF anhidre i s'addicionen 385  $\mu$ l de cloroformat d'etil (1.05 eq, 4.05 mmols) i 0.89 ml de NEt<sub>3</sub> (1.7 eq, 6.4 mmols) recentment destil·lada, i es deixen reaccionar durant 40 minuts. Transcorregut aquest temps es filtren les sals i es renten amb 10 ml de THF anhidre. La solució filtrada i el THF del rentat s'ajunten i s'hi afegeixen 3.87 ml de LiBH<sub>4</sub>·THF 2 M (2.0 eq, 7.74 mmols) i 0.5 ml de MeOH (3.2 eq, 12.4 mmols). Al cap de 2 hores s'afegeixen 0.93 ml de MeOH més (6 eq, 23.0 mmols). Finalment, 5 hores després, s'afegeixen 30 ml de MeOH, fins que s'atura la formació d'hidrogen gas, i 100 ml d'aigua i s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x50 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> es filtra i s'evapora. El cru es cromatografia amb AcOEt/Hexà 1:2 ( $R_f=0.39$ ) per a obtenir 583 mg d'un sòlid blanc amb un 75% de rendiment que s'identifica com l'alcohol **19**.

**T<sub>fus</sub>**: 58-59 °C (AcOEt)

**[α]<sub>D</sub>**: -105 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

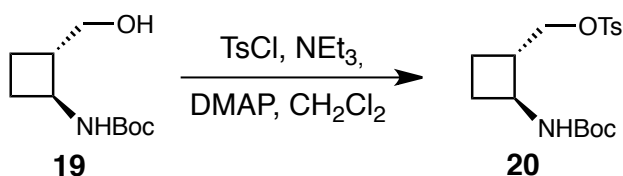
**IR**: 3364, 2977, 1674, 1519, 1364, 1277, 1161, 1050, 870

**RMN <sup>1</sup>H** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.35-1.44 (a. c., 10H, H<sub>3R</sub>, <sup>t</sup>Bu), 1.79 (a. c., 2H, H<sub>4R</sub>, H<sub>3S</sub>), 2.18 (m, 1H, H<sub>4S</sub>), 2.31 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.51 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>5</sub>), 5.00 (s. a., 1H, NH<sub>Boc</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 17.2 (C<sub>3</sub>), 25.2 (C<sub>4</sub>), 28.3 (C<sub>Boc</sub>), 48.7 (C<sub>2</sub>), 50.9 (C<sub>1</sub>), 65.7 (C<sub>5</sub>), 80.2 (C<sub>7</sub>), 156.4 (C<sub>6</sub>)

**EMAR**: [C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>] Calculat: 224.1257, Experimental: 224.1258

### Formació del tosilat **20**



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 283 mg (1.4 mmols) de l'alcohol **19** en 5.7 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i s'addicionen 548 mg de TsCl (2 eq, 2.9 mmols), 24.4 mg de DMAP (14 mol%, 0.2 mmols) i 0.56 ml de NEt<sub>3</sub> (2.8 eq, 4.0 mmols) recentment destil·lada i es deixen reaccionar durant 5 hores en atmosfera inert i a temperatura ambient. La reacció s'atura afegint 50 ml d'una dissolució saturada de NH<sub>4</sub>Cl i el tosilat s'extreu amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> es filtra i s'evapora. El tosilat **20** es pot purificar mitjançant cromatografia amb AcOEt/Hexà 1:4 (R<sub>f</sub>=0.24) per a obtenir 468 mg d'un sòlid blanc (94% rendiment), no obstant, es pot continuar la síntesi sense purificació.

**T<sub>fus</sub>**: 74-75 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

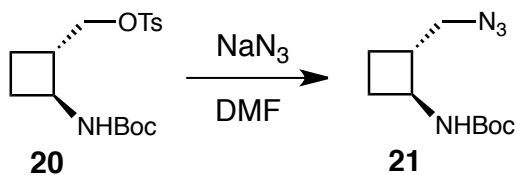
**[α]<sub>D</sub>**: +11.9 (c 0.83, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR**: 3337, 2975, 1695, 1514, 1362, 1174, 946

**RMN <sup>1</sup>H** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 (a. c., 10H, H<sub>4R</sub>, <sup>t</sup>Bu), 1.75 (m, 2H, H<sub>4R</sub>, H<sub>3S</sub>), 2.15 (m, 1H, H<sub>3S</sub>), 2.43 (a. c., 4H, H<sub>1</sub>, H<sub>7</sub>'), 3.73 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.01 (a. c., 2H, H<sub>5</sub>), 4.80 (s. a., 1H, NH<sub>Boc</sub>), 7.34 (d, J=11.7, 2H, H<sub>3</sub>', H<sub>5</sub>'), 7.75 (d, J=11.7, 2H, H<sub>2</sub>', H<sub>6</sub>')

**RMN <sup>13</sup>C** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.5 (C<sub>4</sub>), 22.0 (C<sub>7</sub>'), 27.6 (C<sub>3</sub>), 28.7 (C<sub>Boc</sub>), 44.0 (C<sub>1</sub>), 48.2 (C<sub>2</sub>), 72.1 (C<sub>5</sub>), 79.4 (C<sub>7</sub>), 128.3 (C<sub>2</sub>', C<sub>6</sub>'), 130.2 (C<sub>3</sub>', C<sub>5</sub>'), 133.4 (C<sub>4</sub>'), 145.1 (C<sub>1</sub>'), 155.2 (C<sub>6</sub>)

**EMAR**: [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S + Na<sup>+</sup>] Calculat: 378.1346, Experimental: 378.1345

Síntesi de l'azida **21**

En un baló de 25 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica amb 968 mg (2.72 mmols) del tosilat **20** s'addicionen 565 mg de  $\text{NaN}_3$  (3.2 eq, 8.7 mmols) en 12.5 ml de DMF anhidre i es deixen reaccionar durant 3 hores en atmosfera inert i a 75 °C. S'afageixen 60 ml de AcOEt i es renten amb aigua (5x50 ml). Les aigües dels rentats es reextreuen afegint 100 ml AcOEt que es tornen a rentar amb aigua (5x50 ml). Tota la fase orgànica s'ajunta, s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$ , es filtra i s'evapora al buit. El cru es purifica mitjançant cromatografia amb AcOEt/Hexà 1:9 ( $R_f=0.34$ ) per a obtenir 580 mg d'un sòlid blanc amb un 94% rendiment que s'identifica com l'azida **21**.

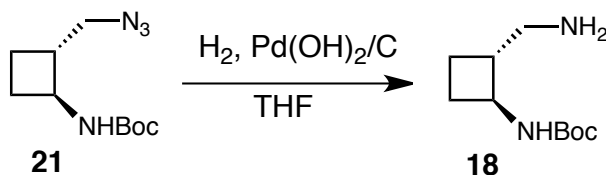
**T<sub>fus</sub>**: 27-29 °C (AcOEt)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +14.3 (c 1.01,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR**: 3338, 2978, 2091, 1683, 1511, 1365, 1251, 1013

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (a. c., 10H,  $\text{H}_{3R}$ ,  $\text{H}_{\text{Boc}}$ ), 1.61-1.87 (a. c., 2H,  $\text{H}_{4R}$ ,  $\text{H}_{3S}$ ), 2.12-2.39 (a. c., 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_{4S}$ ), 3.31 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 3.78 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.98 (s. a., 1H)

**RMN <sup>13</sup>C** (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.4 ( $\text{C}_3$ ), 27.7 ( $\text{C}_4$ ), 28.7 ( $\text{C}_{\text{Boc}}$ ), 45.0 ( $\text{C}_2$ ), 49.2 ( $\text{C}_1$ ), 54.6 ( $\text{C}_5$ ), 79.6 ( $\text{C}_7$ ), 155.3 ( $\text{C}_6$ )

Reducció de l'azida **21** (obtenció de l'amina lliure **18**)

En un vas d'hidrogenació proveït d'agitació magnètica es dissolen 291 mg (1.28 mmols) de l'azida en 5 ml de THF i s'hi afegixen 116 mg (40%) de  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  al 20%. L'autoclau d'hidrogenació es carrega amb 7  $\text{Kg}/\text{cm}^2$  (6.7 atm) i es deixa agitant durant 5 hores. El cru de reacció es filtra a través de Celite® i es renta amb 20 ml de

THF. Seguidament s'evapora el dissolvent al buit i s'obtenen 251 mg d'un sòlid blanc amb un rendiment del 98% que s'identifica com el producte **18**. Donada la inestabilitat intrínseca del producte, es continua la seqüència sintètica amb el cru de la reacció sense purificar-lo.

**T<sub>fus</sub>**: 59-60 °C (THF)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: - 30,3 (*c* 1.28, CHCl<sub>3</sub>)

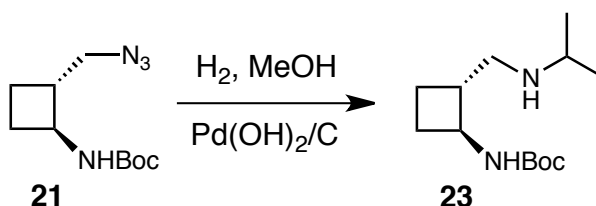
**IR**: 3360, 3340, 3170, 2977, 1680, 1537, 1291, 1170, 875

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.27-1.43 (a.c., 10H, H<sub>3R</sub>, H<sub>Boc</sub>), 1.59-1.89 (a. c., 2H, H<sub>3S</sub>, H<sub>4R</sub>), 2.20 (a. c., 4H, H<sub>4S</sub>, H<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>), 2.75 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 3.72 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.84 (s. a., 1H, NH<sub>Boc</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  19.0 (C<sub>3</sub>), 27.3 (C<sub>4</sub>), 28.8 (C<sub>Boc</sub>), 46.2 (C<sub>5</sub>), 49.0 (C<sub>2</sub>), 50.3 (C<sub>1</sub>), 80.0 (C<sub>7</sub>), 155.6 (C<sub>6</sub>)

**EMAR**: [C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>] Calculat: 201.1601, Experimental: 201.1598

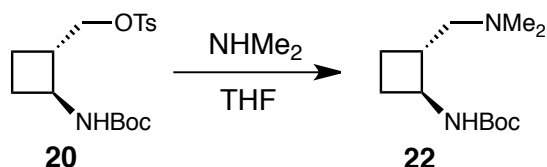
### Obtenció de l'amina alquilada **23**



En un vas d'hidrogenació proveït d'agitació magnètica es dissolen 104 mg (0.46 mmols) de l'azida en 3 ml de MeOH (contaminat) i s'hi afegixen 42 mg (40%) de Pd(OH)<sub>2</sub>/C al 20%. L'autoclau d'hidrogenació es carrega amb 7 Kg/cm<sup>2</sup> (6.7 atm) i es deixa agitant durant 14 hores. El cru de reacció es filtra a través de Celite® i es renta amb 10 ml de MeOH. Seguidament s'evapora el dissolvent al buit per a obtenir 86 mg d'un sòlid blanc amb un rendiment del 93% que s'identifica com el producte **23**. Donada la inestabilitat intrínseca del producte, es continua la seqüència sintètica amb el cru de la reacció sense purificar-lo.

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.03 (m, 6H, H<sub>2</sub>'), 1.23-1.32 (a.c., 10H, H<sub>3R</sub>, H<sub>Boc</sub>), 1.60-1.78 (a. c., 2H, H<sub>3S</sub>, H<sub>4R</sub>), 2.09 (m, 1H, H<sub>4S</sub>), 2.31 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.53-2.80 (a. c., 3H, H<sub>5</sub>, H<sub>1</sub>'), 3.57 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.23 (s. a., 1H, NH), 5.24 (s. a., 1H, NH<sub>Boc</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  19.2 (C<sub>3</sub>), 21.44 (C<sub>2</sub>'), 21.71 (C<sub>2</sub>'), 26.3 (C<sub>4</sub>), 28.3 (C<sub>Boc</sub>), 45.0 (C<sub>5</sub>), 49.1 (C<sub>2</sub>), 50.6 (C<sub>1</sub>), 50.8 (C<sub>1</sub>'), 79.6 (C<sub>7</sub>), 155.7 (C<sub>6</sub>)

Síntesi de la diamina **22**

En un baló de 5 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica amb 83 mg (0.23 mmols) del tosilat **20** s'addicionen 2.33 ml de  $\text{NHMe}_2 \cdot \text{THF}$  2M (20 eq, 4.67 mmols) i es deixen reaccionar durant 70 hores en atmosfera inert i a temperatura ambient. Els compostos volàtils s'evaporen al buit, s'afegeixen 10 ml d'una solució de NaOH 1M i s'extreu amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x10 ml). La fase orgànica s'asseca amb  $\text{MgSO}_4$  es filtra i s'evapora. El cru es purifica mitjançant cromatografia amb AcOEt al 3% en  $\text{Et}_3\text{N}$  ( $R_f=0.20$ ) per a obtenir 49 mg d'un sòlid blanc amb un 92% rendiment que s'identifica com la diamina **22**.

**T<sub>fus</sub>**: 42-43 °C (AcOEt)

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: +19.9 (c 1.04,  $\text{CHCl}_3$ )

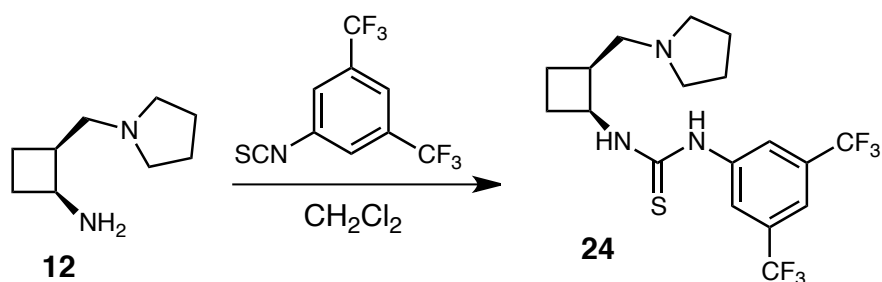
**IR**: 3356, 2968, 2945, 2766, 1683, 1530, 1278, 1166

**RMN <sup>1</sup>H** (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (a. c., 10H,  $\text{H}_{3R}$ ,  $\text{H}_{\text{Boc}}$ ), 1.68 (m, 1H,  $\text{H}_{3S}$ ), 1.93 (m, 1H,  $\text{H}_{4R}$ ), 2.28 (a. c., 9H,  $\text{H}_{4S}$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{NMe}_2$ ), 2.52 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 3.72 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.77 (s. a., 1H,  $\text{NH}_{\text{Boc}}$ )

**RMN <sup>13</sup>C** (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.8 ( $\text{C}_3$ ), 28.5 ( $\text{C}_4$ ), 28.7 ( $\text{C}_{\text{Boc}}$ ), 44.6 ( $\text{C}_2$ ), 46.1 ( $\text{NMe}_2$ ), 50.2 ( $\text{C}_1$ ), 64.5 ( $\text{C}_5$ ), 79.3 ( $\text{C}_7$ ), 155.3 ( $\text{C}_6$ )

**EMAR**: [ $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ ] Calculat: 229.1911, Experimental: 229.1909

## 5.2.4 Descripció de la ruta per a l'obtenció de 1,3-aminotiourees ciclobutàniques

Síntesi de l'aminotiourea **24**

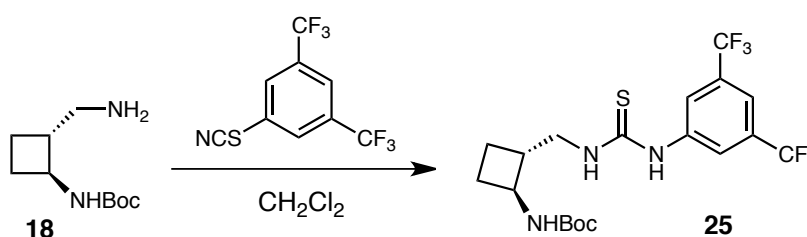
En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 132 mg (0.85 mmols) de la diamina **12** en 7 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i s'hi addicionen 150 µl (1 eq., 0.85 mmols) de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianat. El sistema s'escalfa fins a reflux i es deixa agitant durant 24 hores. Un cop transcorregut el temps de reacció s'evaporen els compostos volàtils al buit. El cru de reacció es purifica per cromatografia amb AcOEt al 2% de NEt<sub>3</sub> (R<sub>f</sub>=0.31) per a obtenir-ne 143 mg (39% de rendiment) d'un sòlid groguenc que s'identifica com l'aminotiourea **24**. Adicionalment el sòlid es cristal·litza per difusió amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentà per a obtenir 71 mg de l'aminotiourea cristal·lina amb un 19% de rendiment que s'utilitzen per a duu a terme les reaccions de catàlisi. D'un cristall es realitza una difracció de raigs-X de monocristall per a generar una imatge de l'estructura en estat sòlid.

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 1.74 (a. c., 5H, H<sub>2'''</sub>, H<sub>4'R</sub>), 2.03-2.17 (a. c., 2H, H<sub>3'R</sub>, H<sub>4'S</sub>), 2.57 (a. c., 6H, H<sub>3'S</sub>, H<sub>1'''</sub>, H<sub>1''</sub>), 2.91 (a. c., 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>1''</sub>), 4.83 (a. c., 1H, H<sub>1'</sub>), 7.66 (s, 1H, H<sup>P</sup>), 8.15 (s, 2H, H<sup>O</sup>)

Les dades espectroscòpiques concorden amb les prèviament descrites en:

A. Gargallo Garriga, *Màster en Experimentació Química*, UAB, **2010**.

### Síntesi de l'aminotiourea 25



En un baló de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 264 mg (1.32 mmols) de la diamina **18** en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i s'hi addicionen 600 µl (3.1 eq., 4.09 mmols) de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianat. El sistema s'escalfa fins a reflux i es deixa agitant durant 24 hores. Un cop transcorregut el temps de reacció s'evaporen els compostos volàtils al buit. El cru de reacció es purifica per cromatografia amb Hexà/AcOEt/NEt<sub>3</sub> 8:1:0.4 (R<sub>f</sub>=0.12) per a obtenir-ne 607 mg d'un sòlid marronós. El sòlid es cristal·litza

en fred per difusió, dissolent el sòlid amb una mescla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentà 1:1, i pentà per a obtenir 123 mg de l'aminotiourea cristal·lina **25** amb un 16% de rendiment.

**T<sub>fus</sub>**: 61-63 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>**: -27.5 (*c* 1.2,  $\text{CHCl}_3$ )

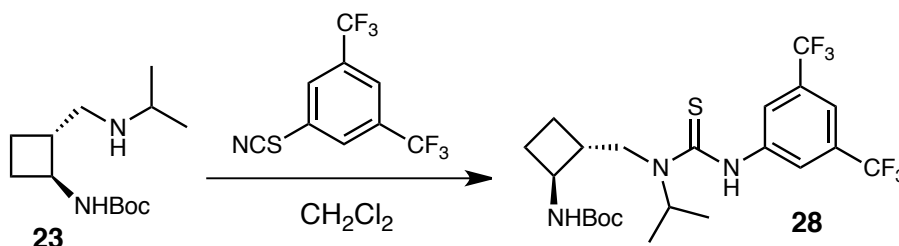
**IR**: 3215, 2934, 1675, 1502, 1471, 1369, 1274, 1166, 1126, 1019, 884, 700, 680

**RMN <sup>1</sup>H** (360 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  1.38 (a. c., 11H,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_{\text{Boc}}$ ), 1.85 (m, 2H,  $\text{H}_4$ ), 2.18 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.50 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.57 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.75 (a. c., 2H,  $\text{H}_5$ ,  $\text{NH}_{\text{Boc}}$ ), 7.62 (s, 1H,  $\text{H}_4''$ ), 8.17 (s, 2H,  $\text{H}_2''$ ,  $\text{H}_6''$ )

**RMN <sup>13</sup>C** (90 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  18.3 ( $\text{C}_3$ ), 25.6 ( $\text{C}_4$ ), 27.4 ( $\text{C}_{\text{Boc}}$ ), 29.3 ( $\text{C}_2$ ), 43.9 ( $\text{C}_1$ ), 49.4 ( $\text{C}_5$ ), 78.7 ( $\text{C}_7$ ), 116.2 ( $\text{C}_4''$ ), 121.8 ( $\text{C}_3''$ ,  $\text{C}_5''$ ), 124.8 ( $\text{C}_2''$ ,  $\text{C}_6''$ ), 131.1 (q,  $\text{C}_7''$ ), 141.8 ( $\text{C}_1''$ ), 156.4 ( $\text{C}_6$ ), 181.3 ( $\text{C}_2'$ )

**EMAR**: [ $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{Na}^+$ ] Calculat: 494.1307, Experimental: 494.1305

### Síntesi de l'aminotiourea **28**



En un baló de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 86 mg (0.36 mmols) de la diamina **12** en 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i s'hi addicionen 86  $\mu\text{l}$  (1.3 eq., 0.47 mmols) de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianat i es deixa agitant durant 28 hores. Un cop transcorregut el temps de reacció s'evaporen els compostos volàtils al buit i el cru de reacció es purifica per cromatografia amb  $\text{AcOEt}$ /Hexà 1:5 ( $R_f=0.30$ ) per a obtenir-ne 85 mg (46% de rendiment) d'un sòlid groguenc que s'identifica com l'aminotiourea **28**.

**T<sub>fus</sub>**: 73-75 °C (AcOEt)

**[α]<sub>D</sub>**: -11.5 (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>)

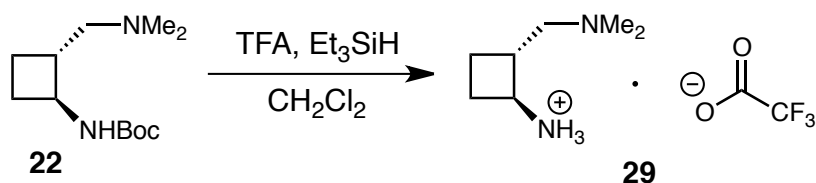
**IR**: 3260, 2977, 1679, 1510, 1367, 1273, 1165, 1127, 1043, 780, 700, 680

**RMN <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.17-1.21 (a. c., 15H, H<sub>2</sub>'', H<sub>Boc</sub>), 1.69 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 2.20 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.62 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.41 (dd, J<sub>1</sub>=8.7, J<sub>2</sub>=15.9, 1H, H<sub>5</sub>), 3.65 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.14 (d, J=15.9, 1H, H<sub>5</sub>), 4.84 (s. a., 1H, NH<sub>Boc</sub>), 5.80 (sep, J=6.8, 1H, H<sub>1</sub>'''), 7.66 (s, 1H, H<sub>4</sub>''), 7.88 (s, 2H, H<sub>2</sub>'', H<sub>6</sub>''), 8.80 (s. a., 1H, NH<sub>tiourea</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.0 (C<sub>3</sub>), 21.7 (C<sub>4</sub>), 24.3 (C<sub>2</sub>''), 24.8 (C<sub>2</sub>''), 28.3 (C<sub>Boc</sub>), 42.6 (C<sub>2</sub>), 48.7 (C<sub>5</sub>), 49.9 (C<sub>1</sub>), 52.1 (C<sub>1</sub>''), 80.8 (C<sub>7</sub>), 119.6 (C<sub>4</sub>''), 125.8 (C<sub>3</sub>'', H<sub>5</sub>''), 128.5 (C<sub>2</sub>'', C<sub>6</sub>''), 131.9 (q, C<sub>7</sub>''), 142.5 (C<sub>1</sub>''), 156.6 (C<sub>6</sub>), 181.4 (C<sub>2</sub>)

**EMAR**: [ C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S + Na<sup>+</sup> ] Calculat: 536.1777, Experimental: 536.1785

### Desprotecció de la diamina **22**



En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 146 mg (0.64 mmols) de la diamina **22** en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i s'addicionen 0.64 ml de TFA (13 eq, 8.32 mmols) i 0.26 ml de Et<sub>3</sub>SiH (2.5 eq, 1.6 mmols) i es deixen reaccionar durant 3 hores en atmosfera inert i a temperatura ambient. Els compostos volàtils s'evaporen al buit i el cru es liofilitza durant tota una nit per a obtenir 131 mg d'un oli incolor que s'identifica com el compost **29** amb un rendiment del 85%.

**[α]<sub>D</sub>**: +18.1 (c 1.11, MeOH)

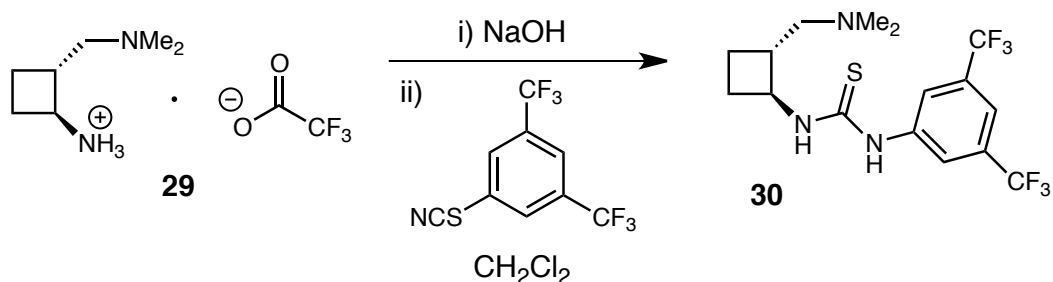
**IR**: 3421, 3001, 1680, 1204, 1132, 892, 836, 799, 723

**RMN <sup>1</sup>H** (360 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 1.66 (m, 1H, H<sub>3R</sub>), 1.93-2.26 (a. c., 3H, H<sub>3S</sub>, H<sub>4</sub>), 2.76 (a. c., 7H, H<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub>), 3.14 (dd, J<sub>1</sub>=12.9, J<sub>2</sub>=18.7, 1H, H<sub>5</sub>), 3.31 (dd, J<sub>1</sub>=6.8, J<sub>2</sub>=18.7, 1H, H<sub>5</sub>), 3.50 (m, 1H, H<sub>1</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (90 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 21.9 (C<sub>3</sub>), 25.1 (C<sub>4</sub>), 37.4 (C<sub>2</sub>), 43.6 (NMe<sub>2</sub>), 49.2 (sota la senyal del MeOH-d<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>), 61.0 (C<sub>5</sub>)

**EMAR**: [C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>] Calculat: 129.1386, Experimental: 129.1386



Síntesi de la aminotiourea **30**

En un baló de 10 ml de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissolen 131 mg (0.55 mmols) de la diamina **29** en 7 ml d'una dissolució aquosa de NaOH 1 M i s'extreu CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x10 ml). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub>, es filtra i s'evapora per a obtenir 70 mg de l'amina lliure com un sòlid blanquinós. Es dissol en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre en un baló de 10 ml proveït d'atmosfera inert, s'afegeixen 0.398 ml de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianat (4 eq, 2.20 mmols) i es deixen reaccionar durant 16 hores a reflux. El cru s'evapora a sequedat i es cromatografia amb una solució de CHCl<sub>3</sub> saturada amb un 0.5% de NH<sub>3</sub> aquós al 32% (R<sub>f</sub>=0.19) per a obtenir 82 mg d'un sòlid blanquinós que s'identifica com el compost **30** amb un rendiment del 37%. Addicionalment el sòlid es cristal·litza per difusió amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentà per a obtenir 40 mg de l'aminotiourea cristal·lina amb un 18% de rendiment que s'utilitzen per a duu a terme les reaccions de catàlisi.

**T<sub>fus</sub>**: 159-161 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**[α]<sub>D</sub>**: -60.7 (c 1.02, MeOH)

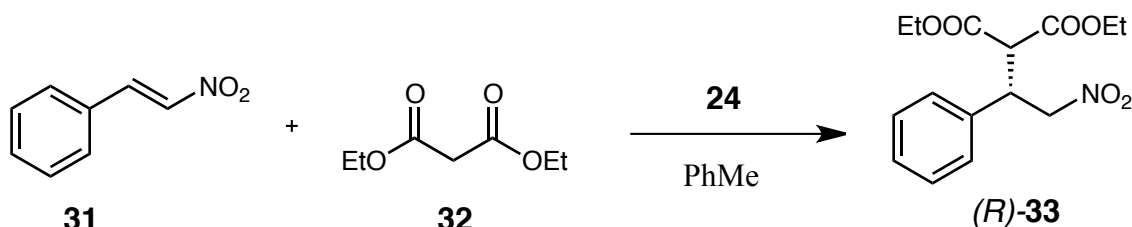
**IR**: 3206, 2920, 1375, 1274, 1161, 1120, 879, 678

**RMN <sup>1</sup>H** (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.27-1.39 (a. c., 2H, H<sub>3</sub>), 2.01 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 2.29-2.57 (a. c., 10H, H<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>, NMe<sub>2</sub>, NH<sub>tiourea</sub>), 3.71 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 6.61 (s. a., 1H, NH<sub>tiourea</sub>), 7.64 (s, 1H, H<sub>4''</sub>), 7.93 (s, 2H, H<sub>2''</sub>, H<sub>6''</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C** (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 19.0 (C<sub>3</sub>), 26.4 (C<sub>4</sub>), 43.2 (C<sub>2</sub>), 45.7 (NMe<sub>2</sub>), 54.6 (C<sub>1</sub>), 64.1 (C<sub>5</sub>), 118.3 (C<sub>4''</sub>), 121.8 (C<sub>3''</sub>, C<sub>5''</sub>), 124.6 (C<sub>2''</sub>, C<sub>6''</sub>), 131.9 (q, C<sub>7''</sub>), 142.5 (C<sub>1''</sub>), 182.3 (C<sub>2'</sub>)

**EMAR**: [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>S + H<sup>+</sup>] Calculat: 400.1277, Experimental: 400.1282

## 5.2.5 Descripció dels procediments per a la catàlisi enantioselectiva

**Addició de Michael de malonats a nitroolefines**

Sota atmosfera de nitrogen, a una solució de 35.1 mg (0.24 mmols) de *trans*- $\beta$ -nitroestirè **31** en 0.5 ml de toluè anhidre s'afegeixen 10 mg (0.1 eq, 0.024 mmols) de l'aminotiourea **24** i 75  $\mu$ l (2.1 eq, 0.49 mmols) de malonat de dietil **32**. La solució es manté agitada 24 hores a temperatura ambient.

Finalitzat aquest temps, el cru es pot analitzar per cromatografia de gasos. El mètode utilitzat en la cromatografia: 70 °C (3 min), rampa de 25 °C/min fins a 300 °C, 300 °C (5 min). Temps de retenció: **32** 7.0 min, **31** 9.2 min, **33** 11.8 min.

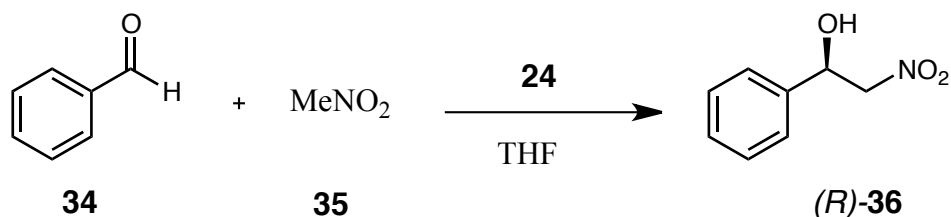
El cru es purifica per cromatografia en columna amb AcOEt/Hexà 1:9 ( $R_f=0.25$ ) per a obtenir-ne 62 mg (85% de rendiment) d'un sòlid blanquinós que s'identifica com l'adducte **33**. Eluïnt amb AcOEt al 2% de  $\text{NEt}_3$  ( $R_f=0.31$ ) es recuperen 9.8 mg de la tiourea **24** (98% de recuperació).

La mescla d'enantiòmers de **33** es resol per CLAR amb una fase estacionària Daicel AD-H i eluïnt amb un mètode isocràtic isopropanol/hexà 20:80 a 1 ml/min, els isòmers es detecten amb un fotodetector a 254 nm: (*S*) (minoritari) 10.0 min, (*R*) (majoritari) 28.0 min.

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.06 (t,  $J_1=7.1$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.28 (t,  $J_2=6.9$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.86 (d,  $J_3=9.33$ , 1H,  $\text{H}_3$ ), 4.04 (q,  $J_1=7.1$ , 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.26 (a. c., 3H,  $\text{H}_1$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.26 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ), 7.31 (m, 5H, Ar-H)

Les dades espectroscòpiques i els temps de retenció concorden amb els prèviament descrites en:  
T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12672

## Addició de Henry de nitrometà a benzaldehyds



Sota atmosfera de nitrogen, a una solució de 12  $\mu\text{l}$  (0.12 mmols) de benzaldehyd recentment destil·lat **34** en 100  $\mu\text{l}$  de THF anhidre s'afegeixen 10 mg (0.2 eq, 0.024 mmols) de l'aminotiourea **24** i 93  $\mu\text{l}$  (10 eq, 1.2 mmols) de nitrometà **35**. La solució es manté agitada 15 hores a temperatura ambient.

Finalitzat aquest temps, els compostos volàtils s'evaporen al buit i a baixa temperatura ja que el aducte **36** pot deshidratar i el cru s'analitza per RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). El protó del carboni benzílic de **36** apareix a 5.52 ppm i el protó de l'aldehyd **34** a 10.02 ppm.

El cru es purifica per cromatografia en columna amb AcOEt/Hexà 1:6 ( $R_f=0.32$ ) per a obtenir-ne 9.8 mg (50% de rendiment) d'un sòlid blanquinós que s'identifica com l'aducte **36**. Eluïnt amb AcOEt al 2% de  $\text{NEt}_3$  ( $R_f=0.31$ ) es recuperen 9.7 mg de la tiourea **24** (97% de recuperació).

La mescla d'enantiòmers de **36** es resol per CLAR amb una fase estacionària Daicel OD i eluïnt amb un mètode isocràtic isopropanol/hexà 5:95 a 1.2 ml/min, els isòmers es detecten amb un fotodetector a 215 nm: (*R*) 22.0 min, (*S*) 28.0 min.

**RMN  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.00 (s. a., 1H, OH), 4.58 (dd,  $J_1=3.3$ ,  $J_2=13.2$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 4.67 (dd,  $J_3=9.3$ ,  $J_2=13.2$ , 1H,  $\text{H}_2$ ), 5.52 (dd,  $J_1=3.3$ ,  $J_3=9.3$ , 1H,  $\text{H}_1$ ), 7.45 (m, 5H, Ar-H)

Les dades espectroscòpiques i els temps de retenció concorden amb els prèviament descrites en:  
W. Jin, X. Li, B. Wan, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 484



## **6. ANNEXES**



## 6. ANNEXES

## 6.1 Espectres de RMN

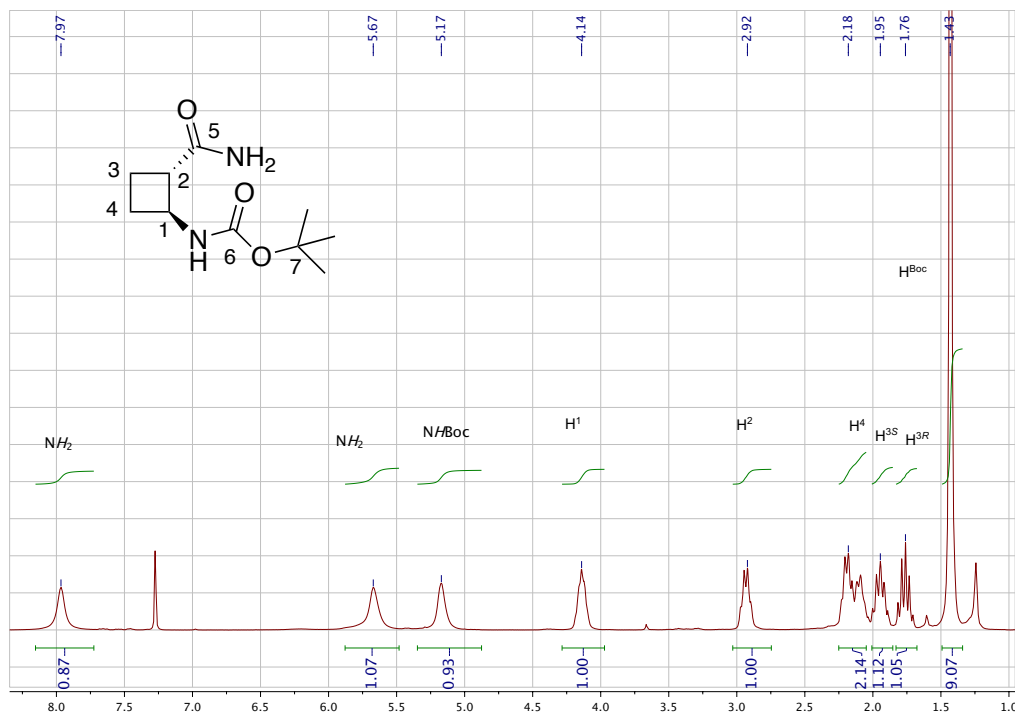


Figura 19: Spectre de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz de **17** en  $\text{CDCl}_3$

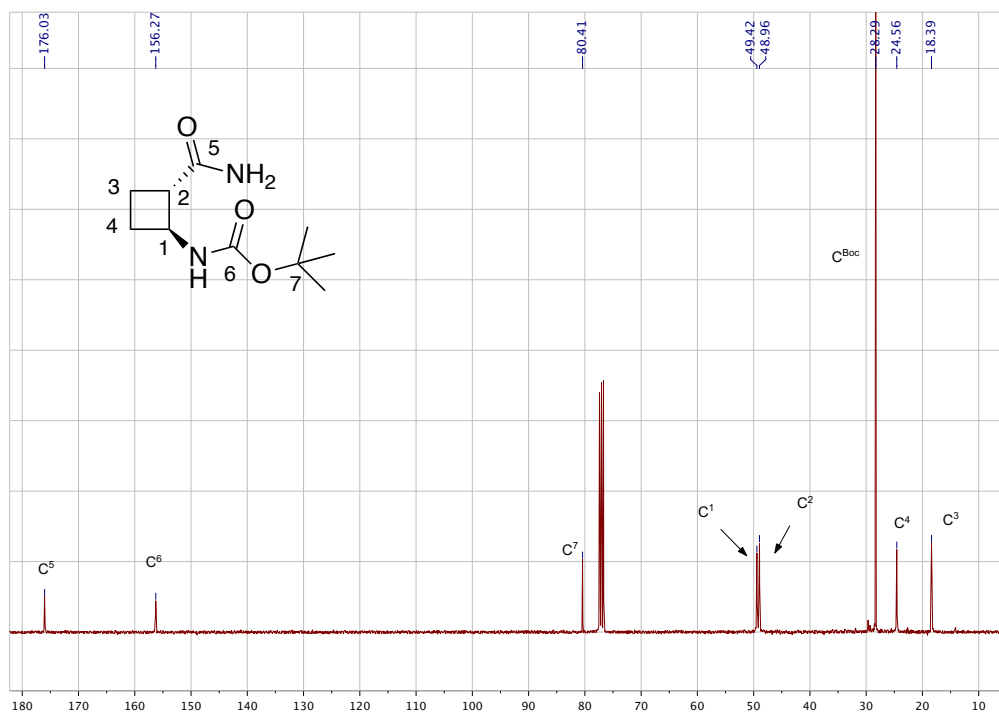


Figura 20: Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 90 MHz de **17** en  $\text{CDCl}_3$

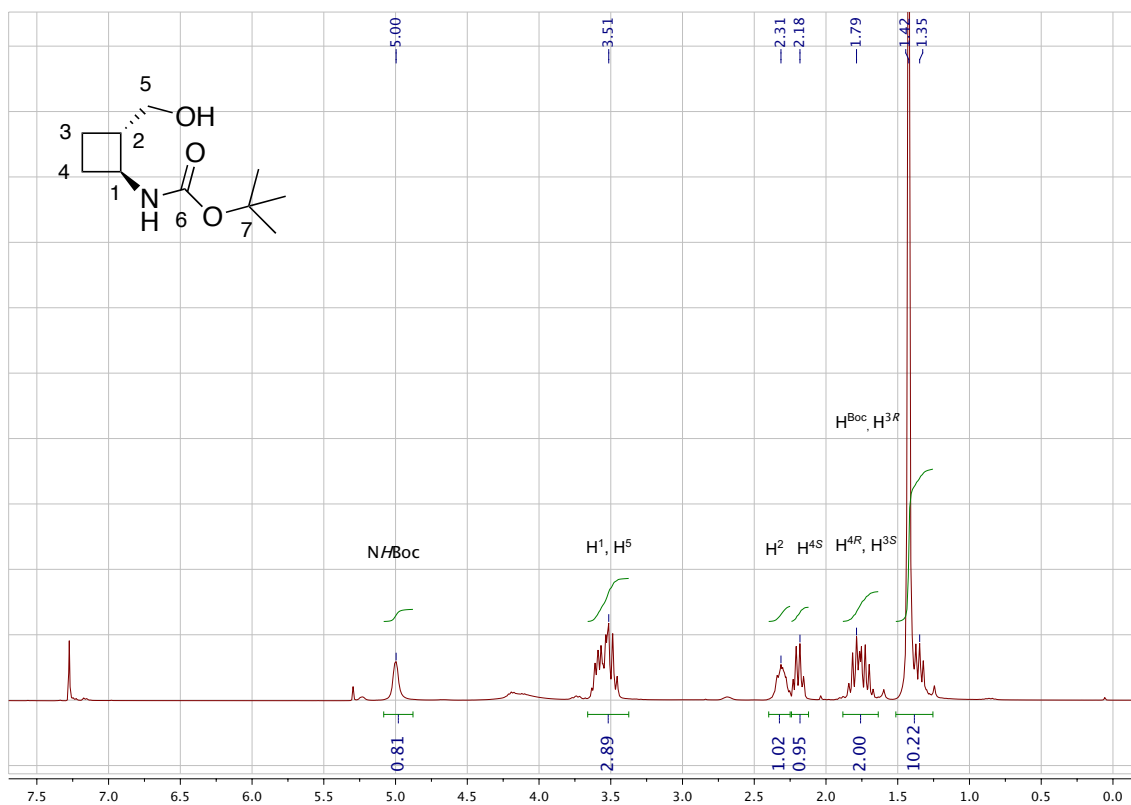


Figura 21: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz de **19** en  $\text{CDCl}_3$

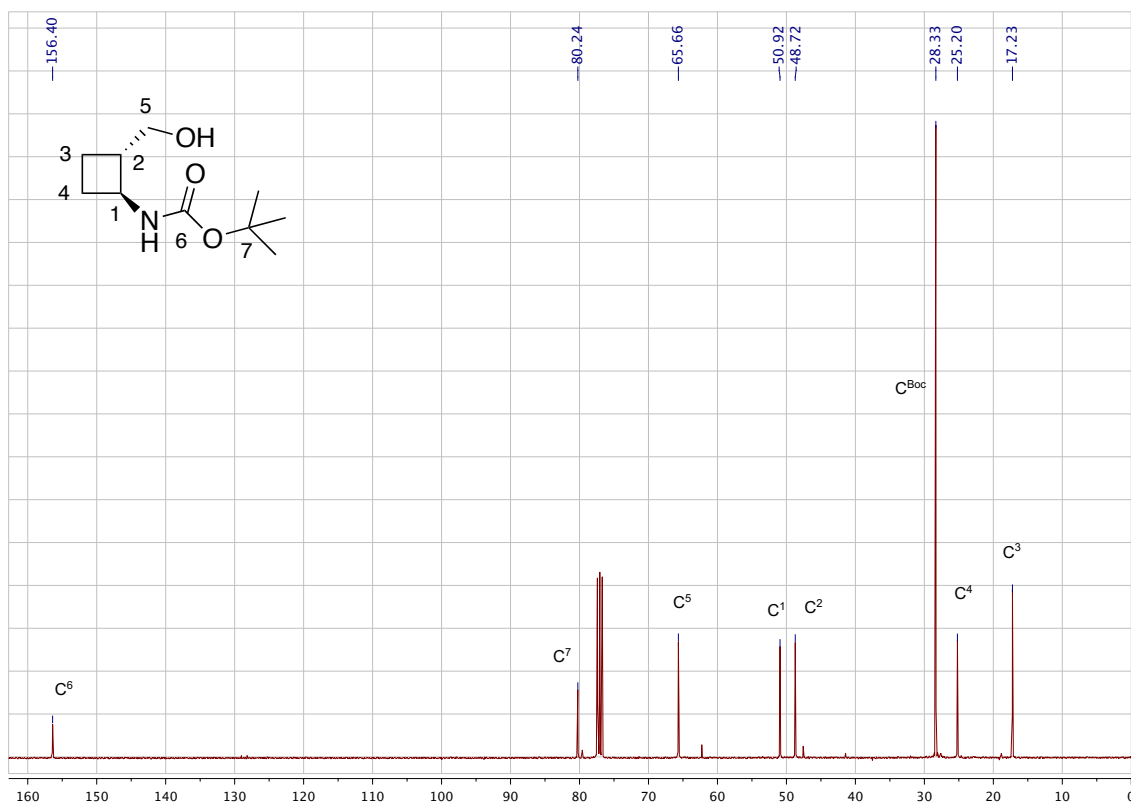


Figura 22: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 90 MHz de **19** en  $\text{CDCl}_3$



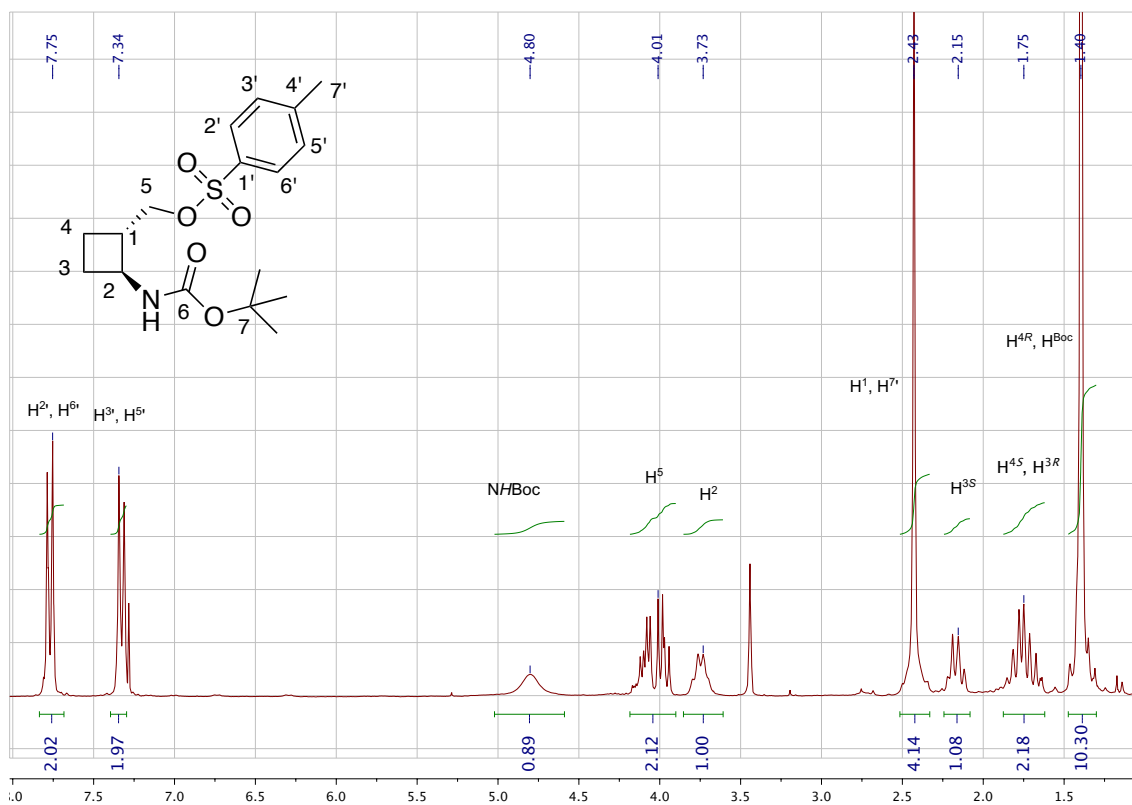


Figura 23: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz de **20** en  $\text{CDCl}_3$

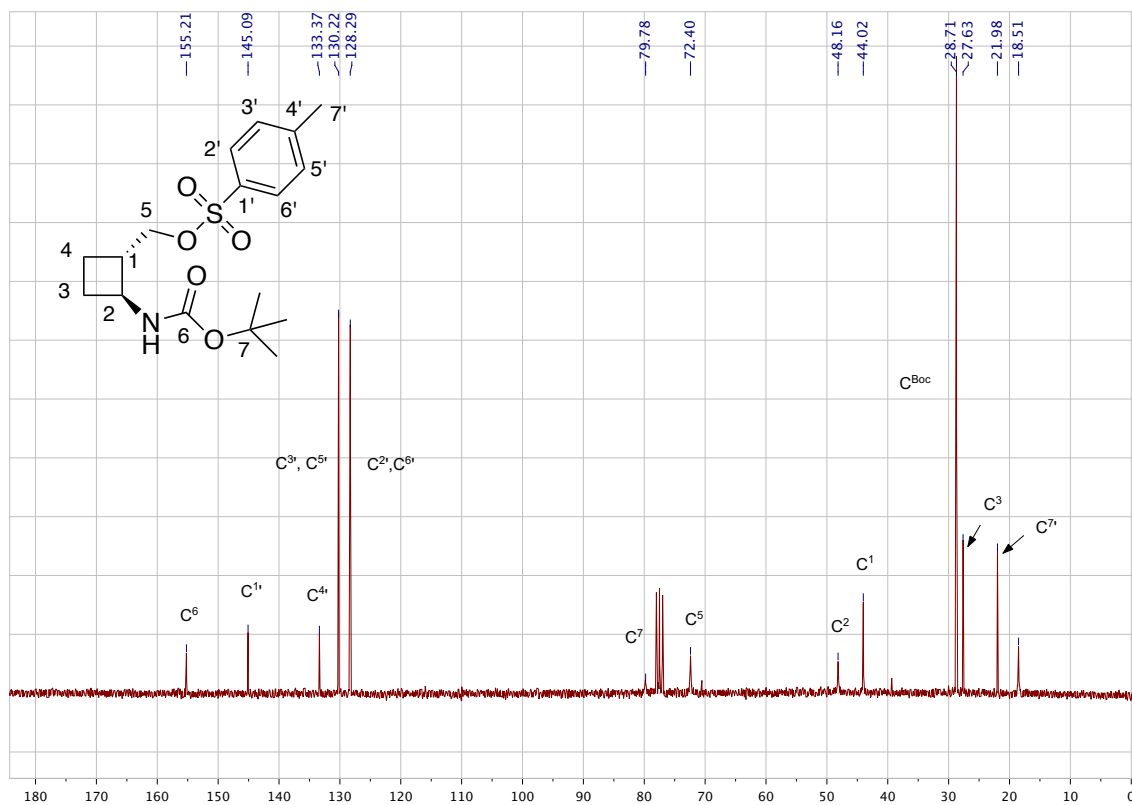


Figura 24: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 90 MHz de **20** en  $\text{CDCl}_3$

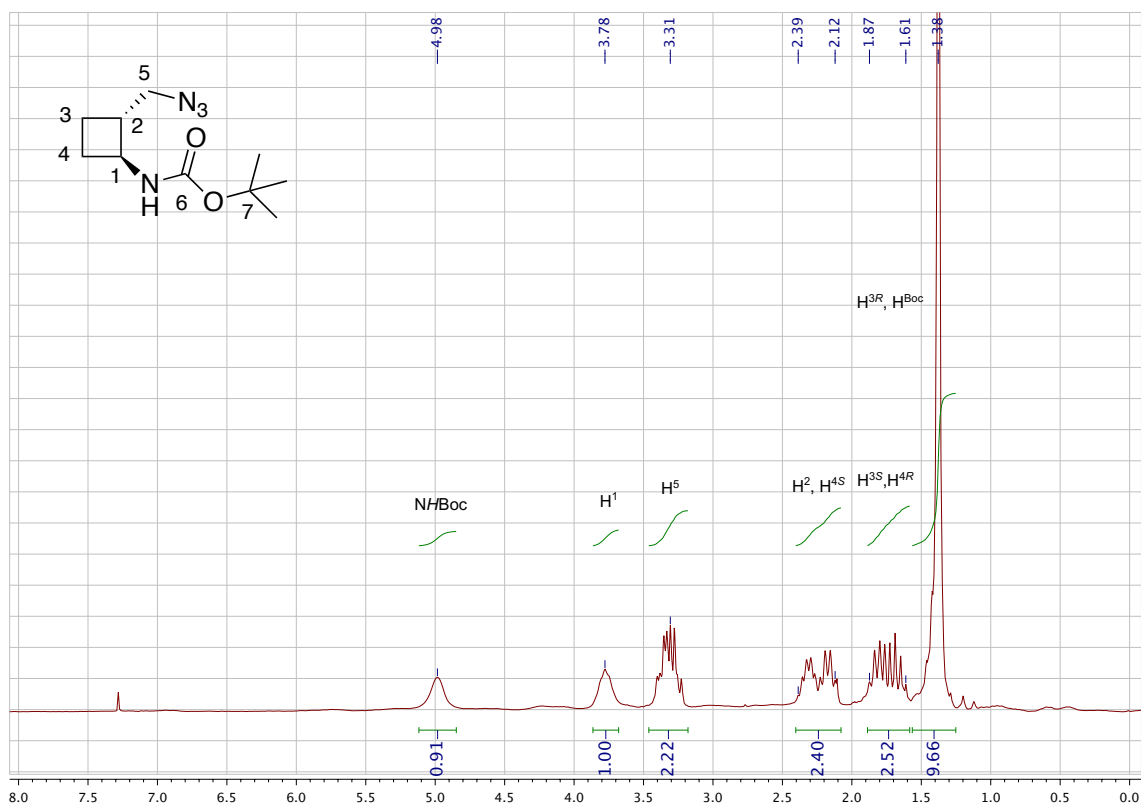


Figura 25: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **21** en  $\text{CDCl}_3$

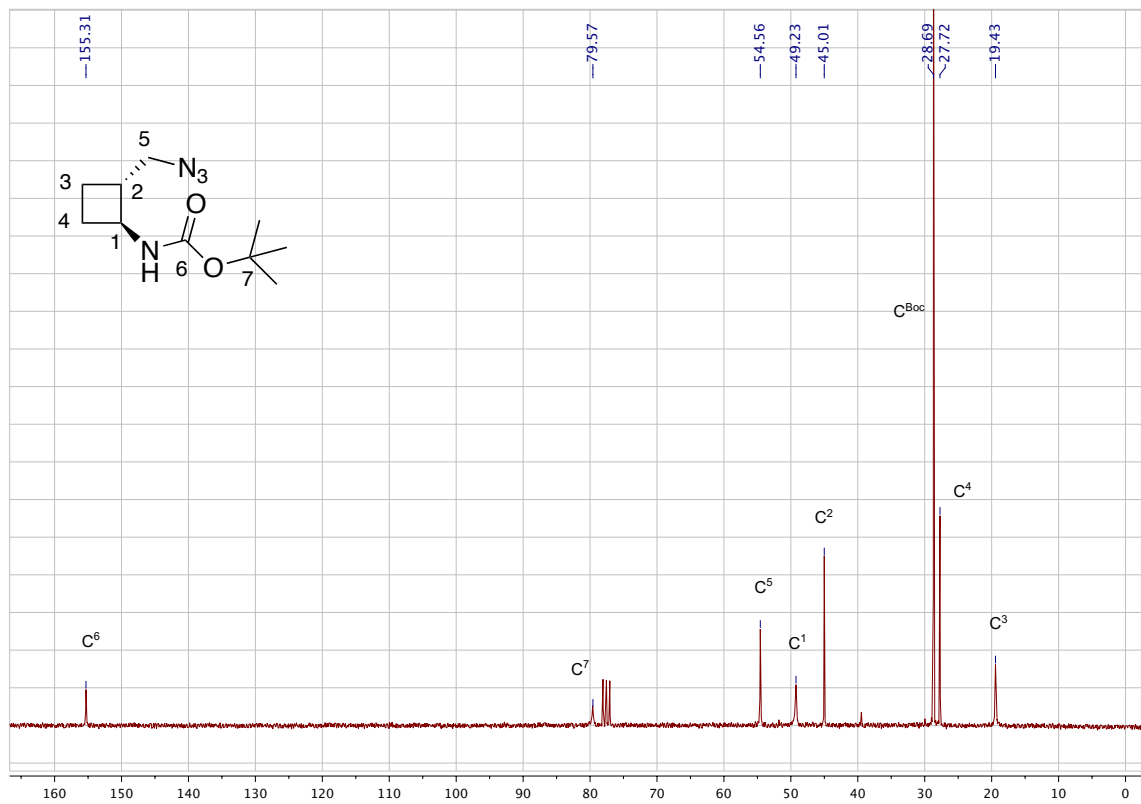


Figura 26: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz de **21** en  $\text{CDCl}_3$

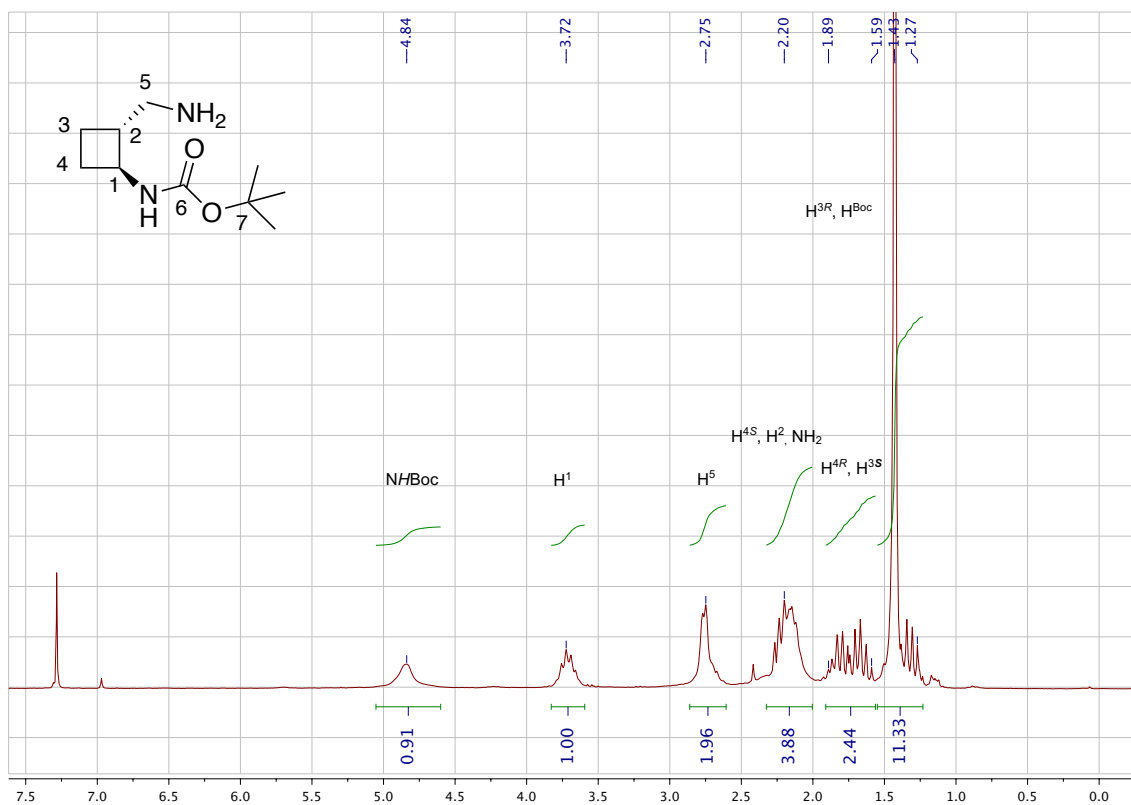


Figura 27: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **18** en  $\text{CDCl}_3$

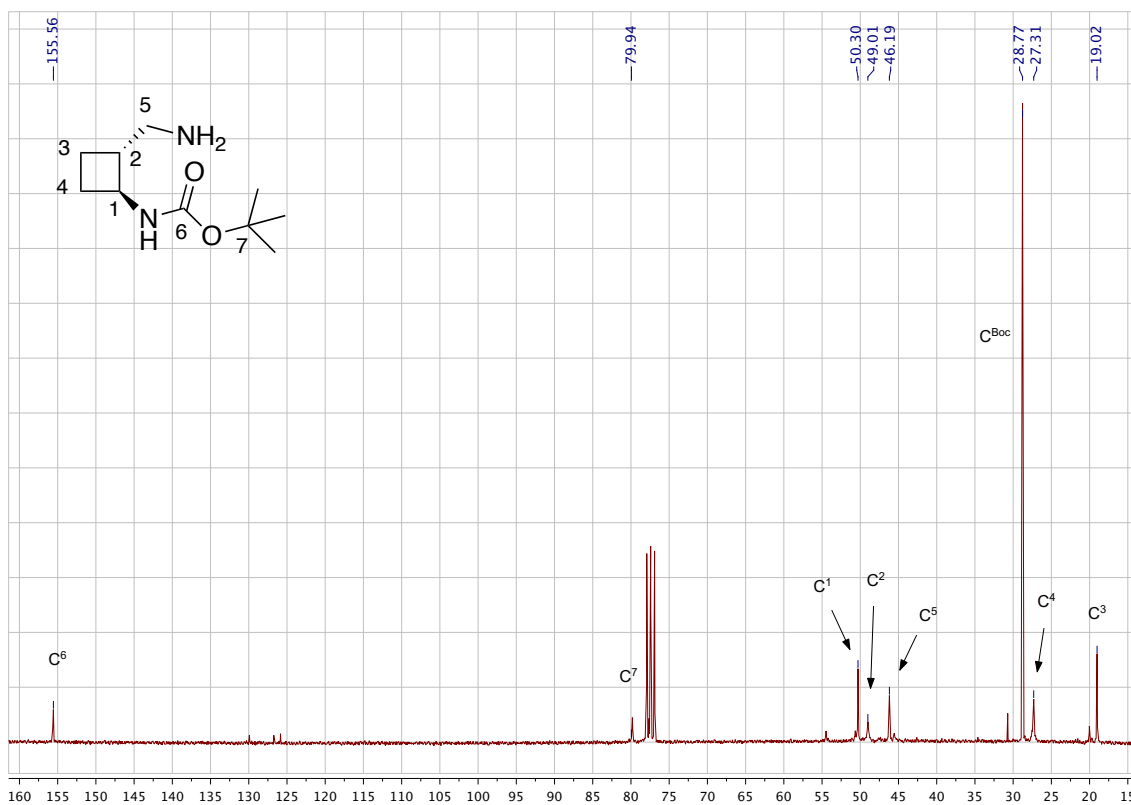


Figura 28: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz de **18** en  $\text{CDCl}_3$

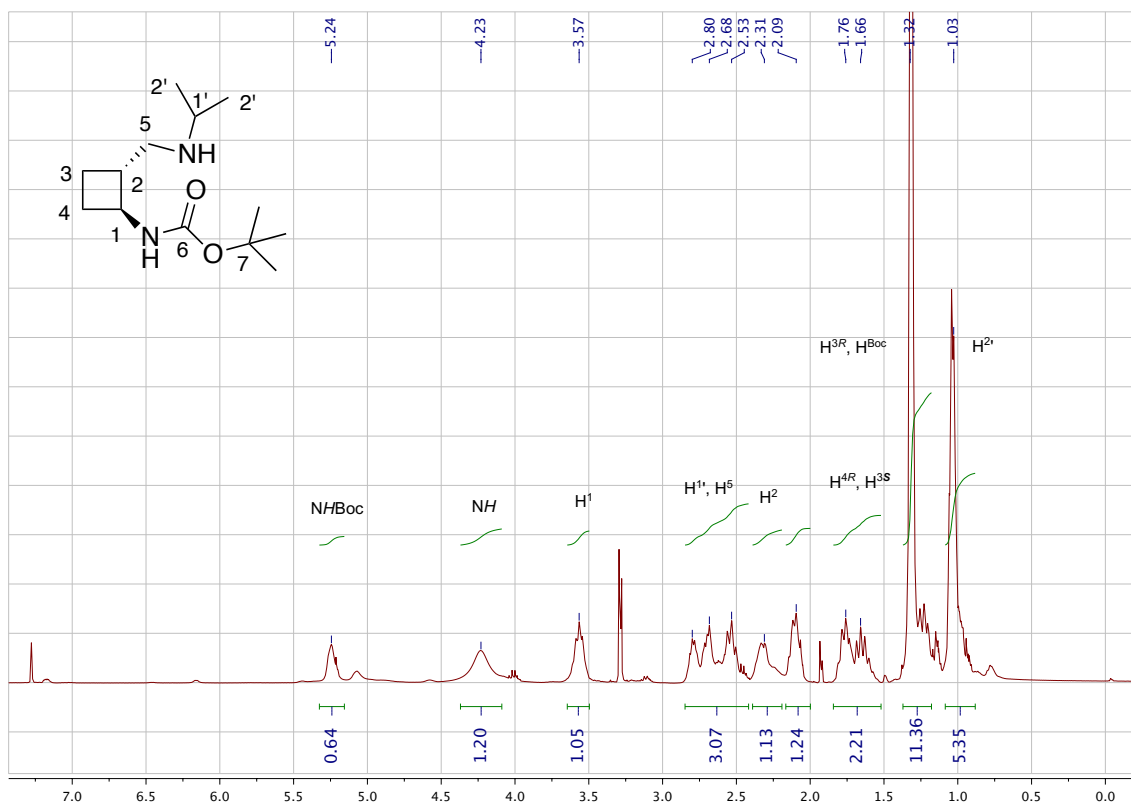


Figure 29: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **23** en  $\text{CDCl}_3$

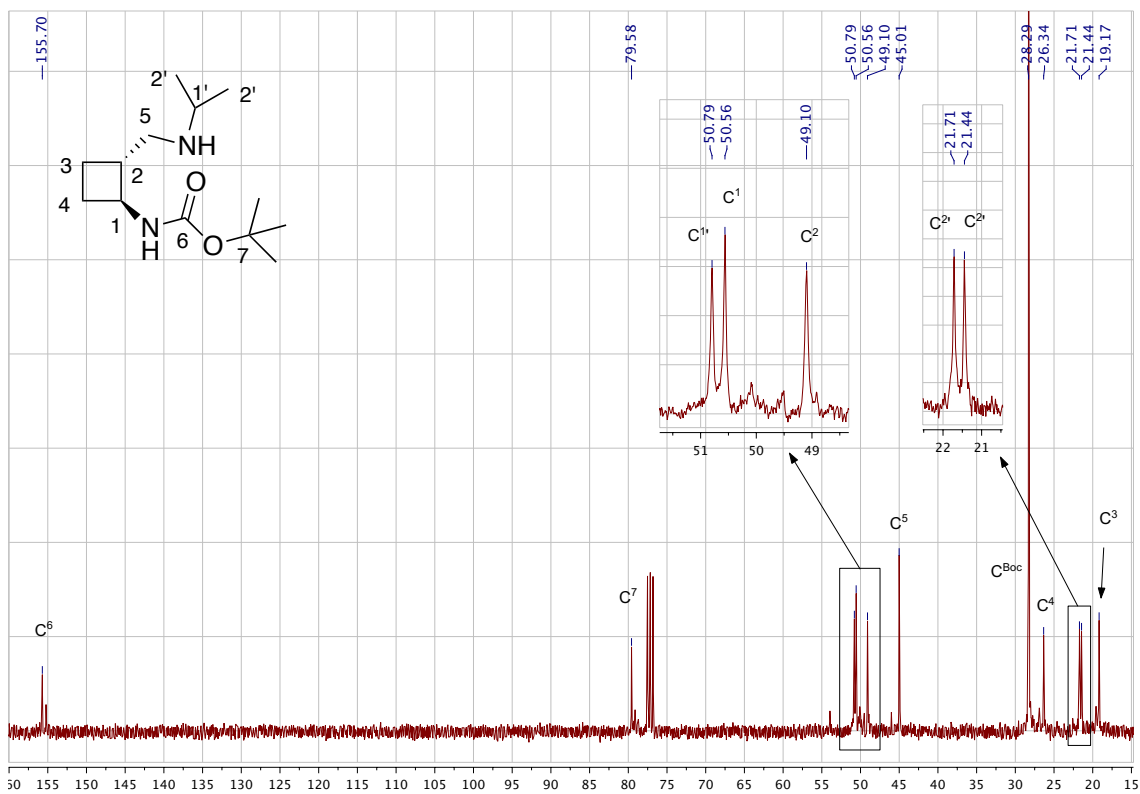


Figure 30: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz de **23** en  $\text{CDCl}_3$

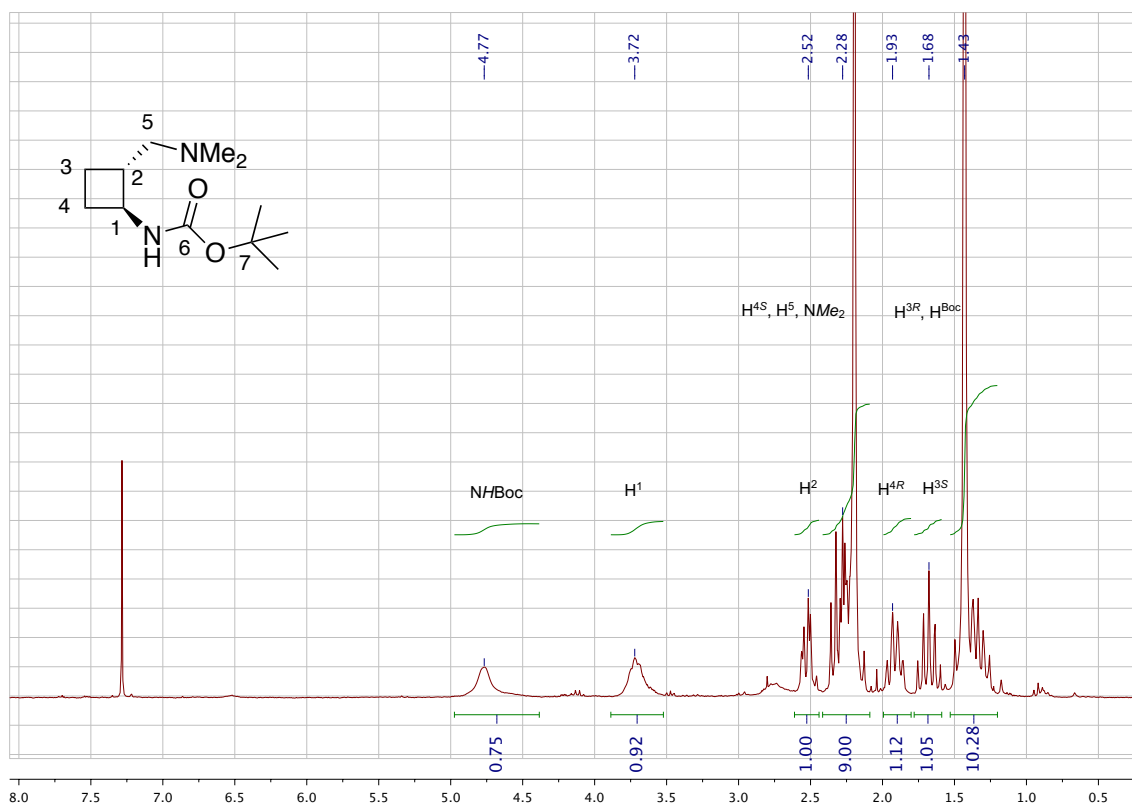


Figura 31: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz de **22** en  $\text{CDCl}_3$

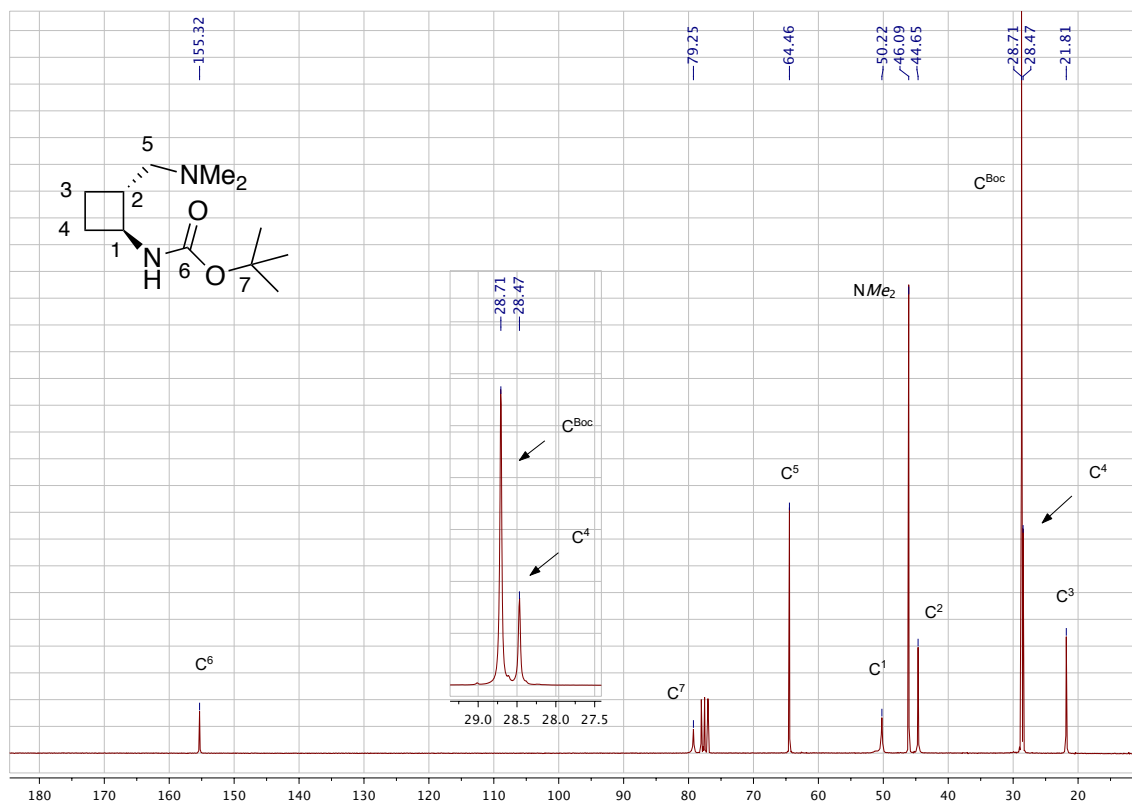
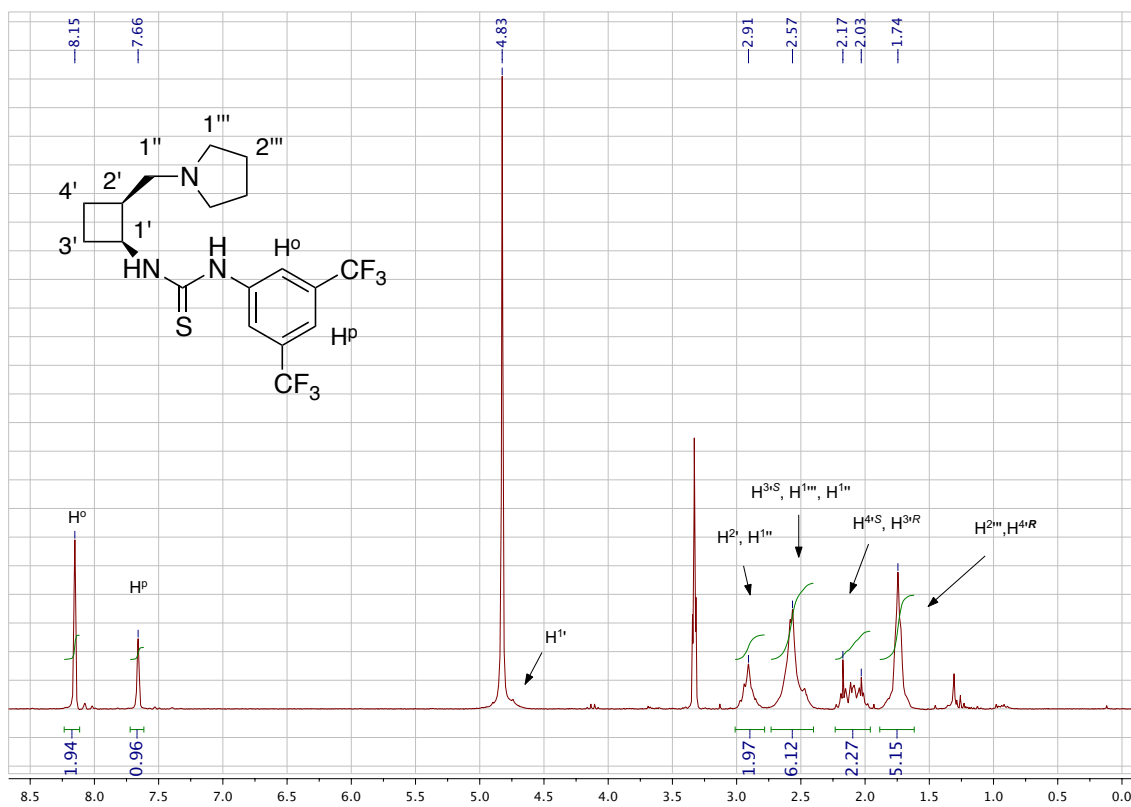


Figura 32: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz de **22** en  $\text{CDCl}_3$



**Figura 33:** Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **24** en  $\text{MeOH-}d_4$

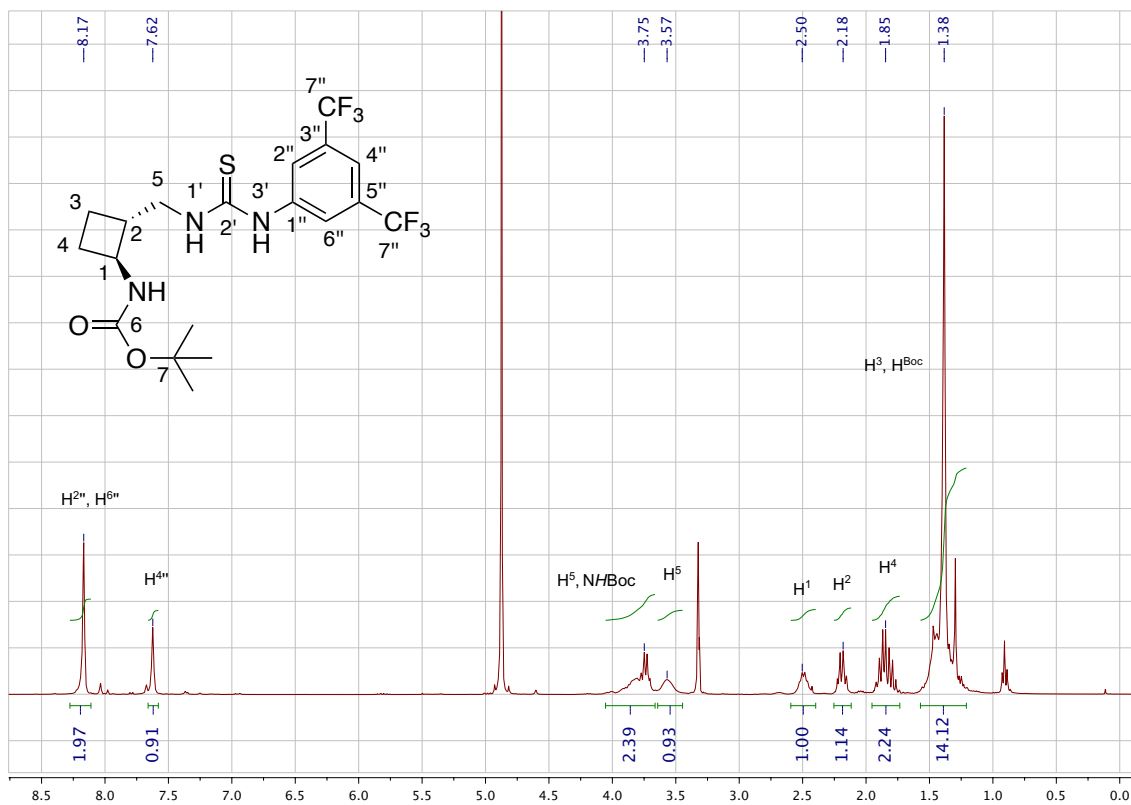


Figure 34: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz de **25** en  $\text{MeOH-}d_4$

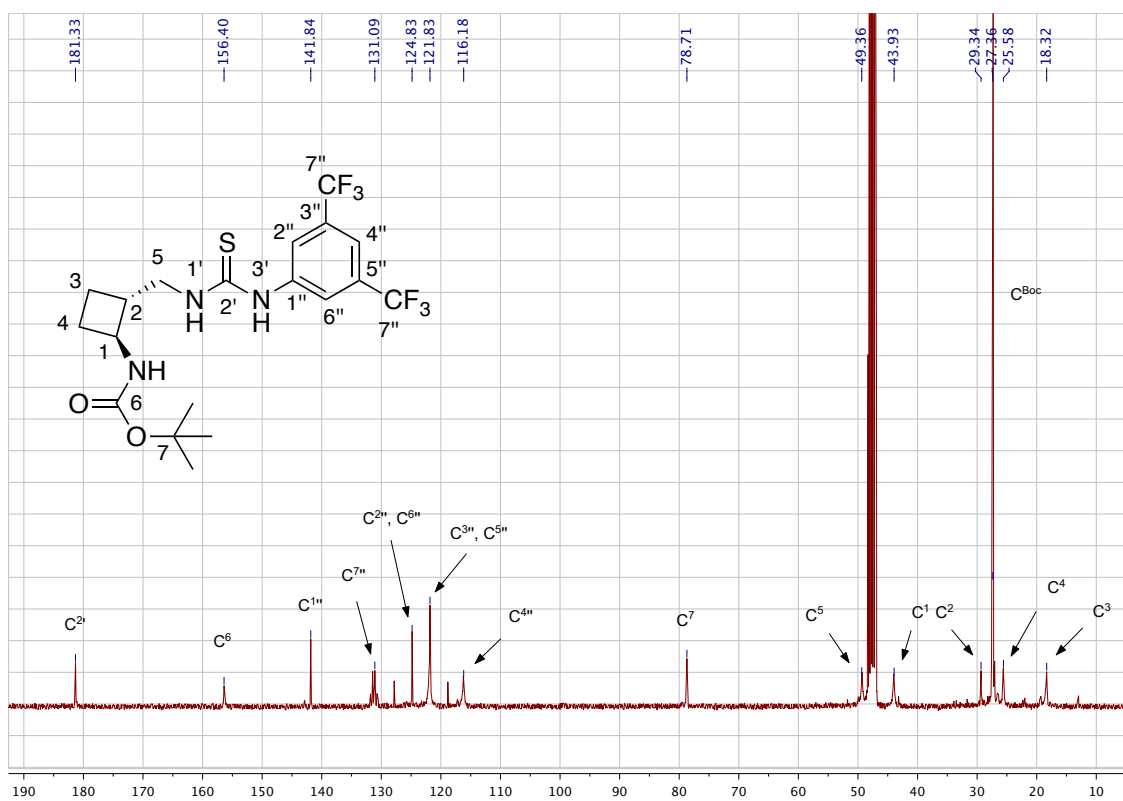


Figure 35: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 90 MHz de **25** en  $\text{MeOH-}d_4$

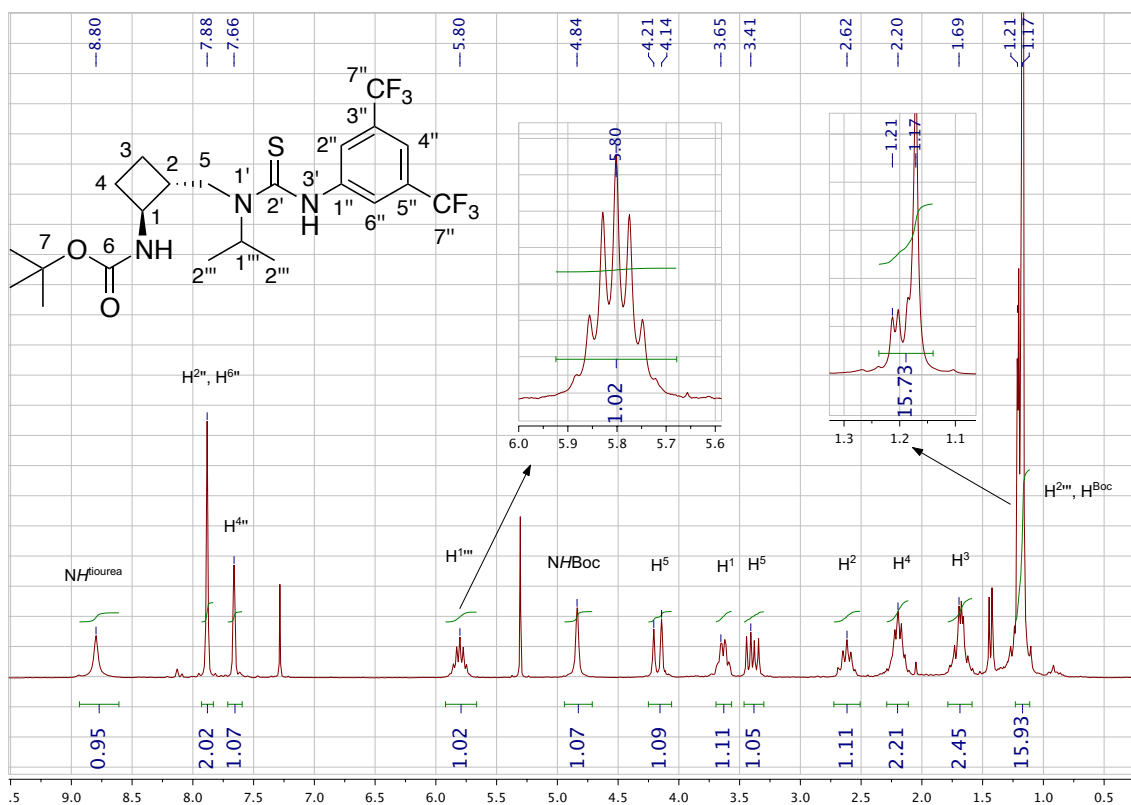


Figura 36: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **28** en  $\text{CDCl}_3$

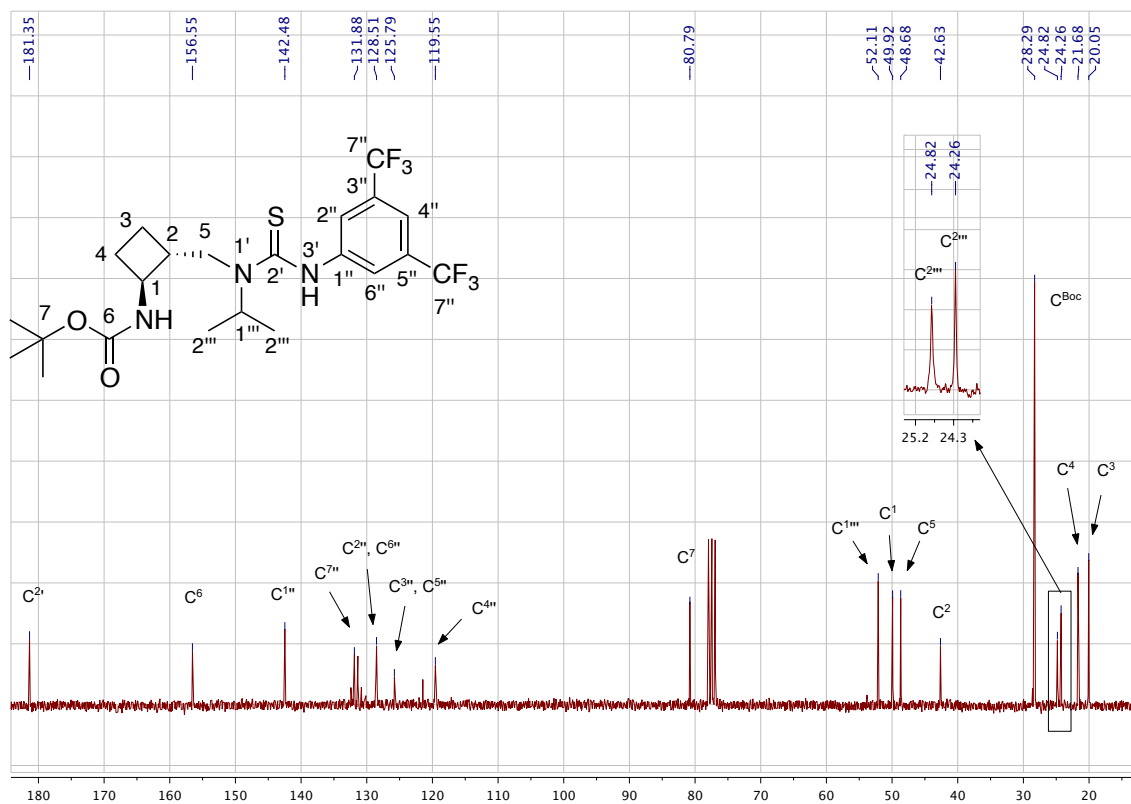


Figura 37: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz de **28** en  $\text{CDCl}_3$



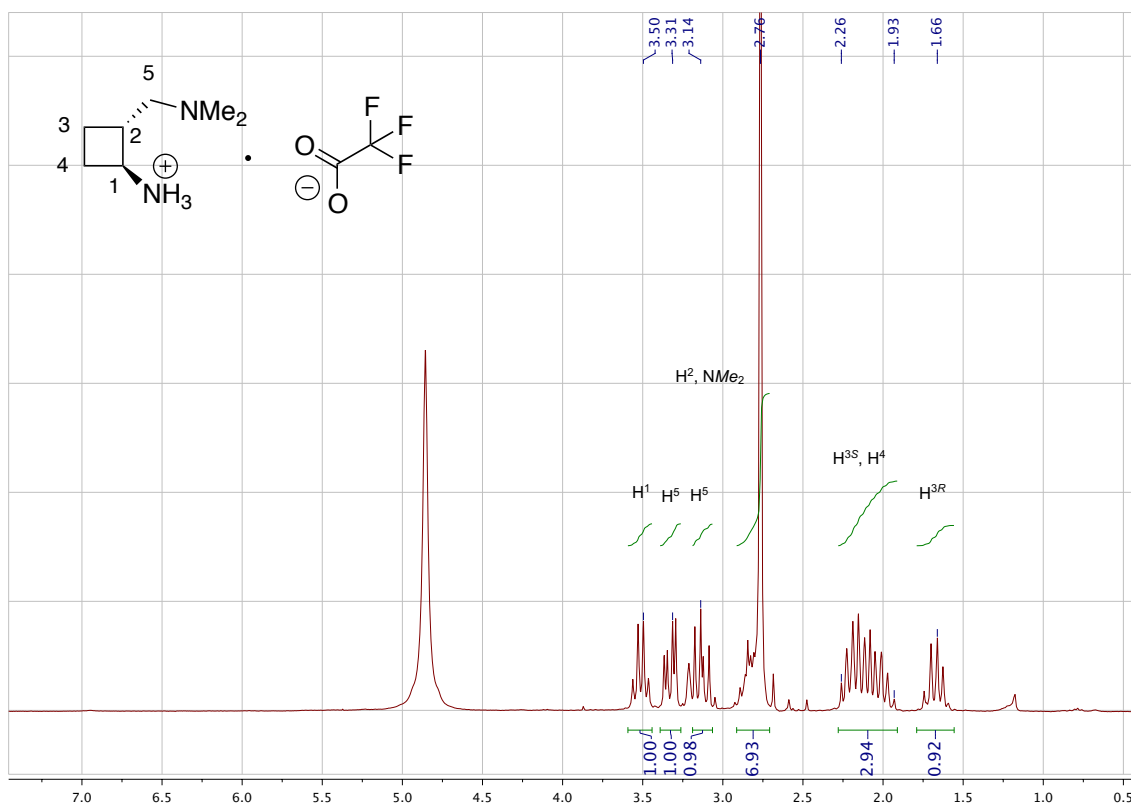


Figura 38: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz de **22** en  $\text{MeOH-}d_4$

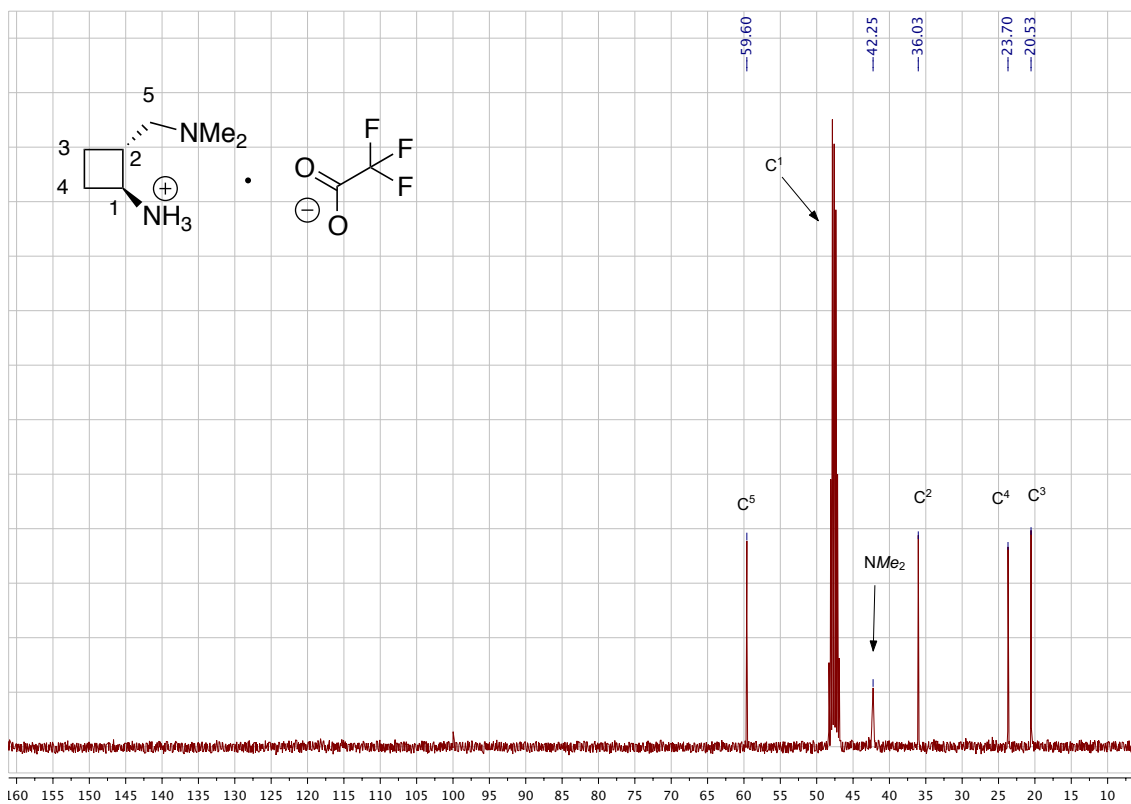


Figura 39: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 62.5 MHz de **22** en  $\text{MeOH-}d_4$

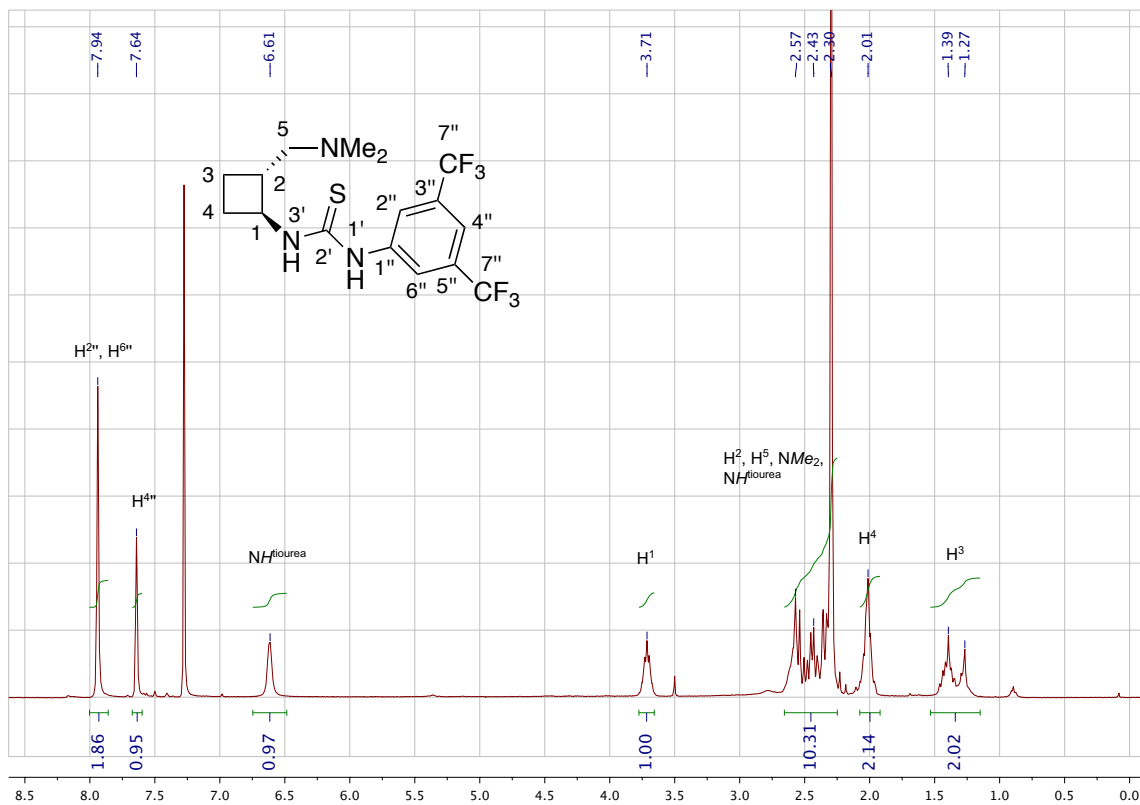


Figura 40: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 360 MHz de **30** en  $\text{CDCl}_3$

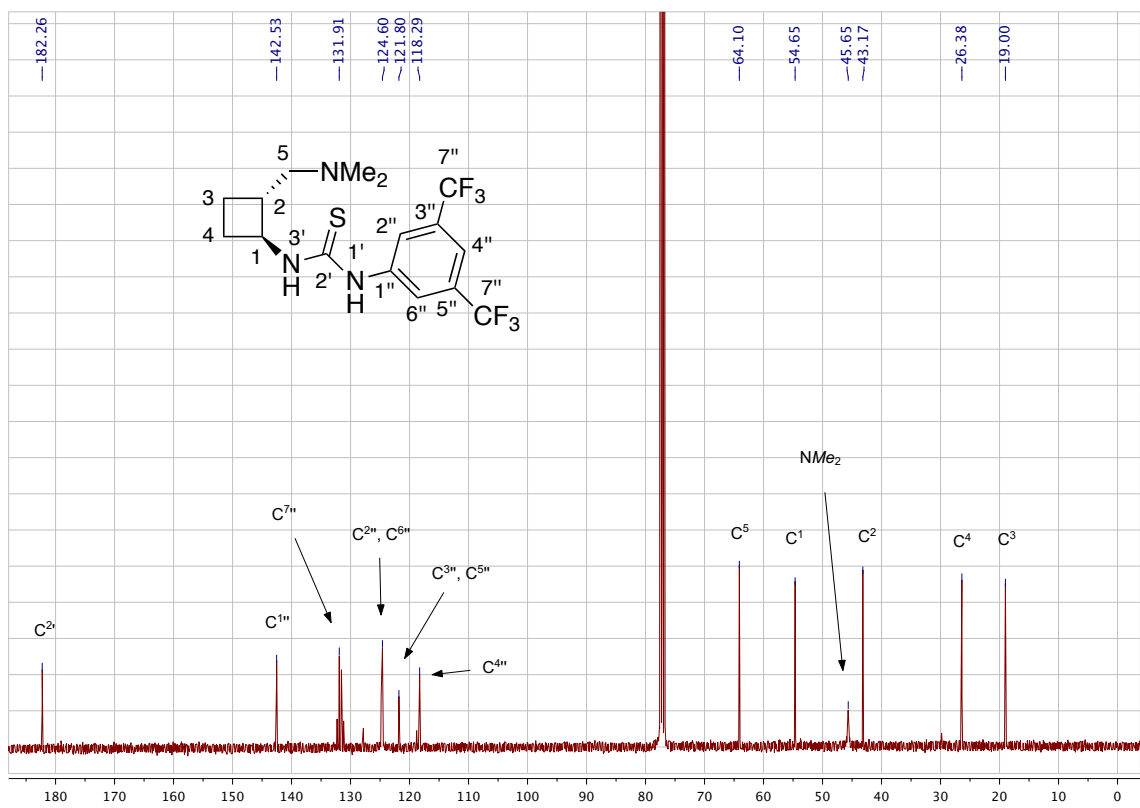


Figura 41: Espectre de RMN  $^{13}\text{C}$  a 90 MHz de **30** en  $\text{CDCl}_3$

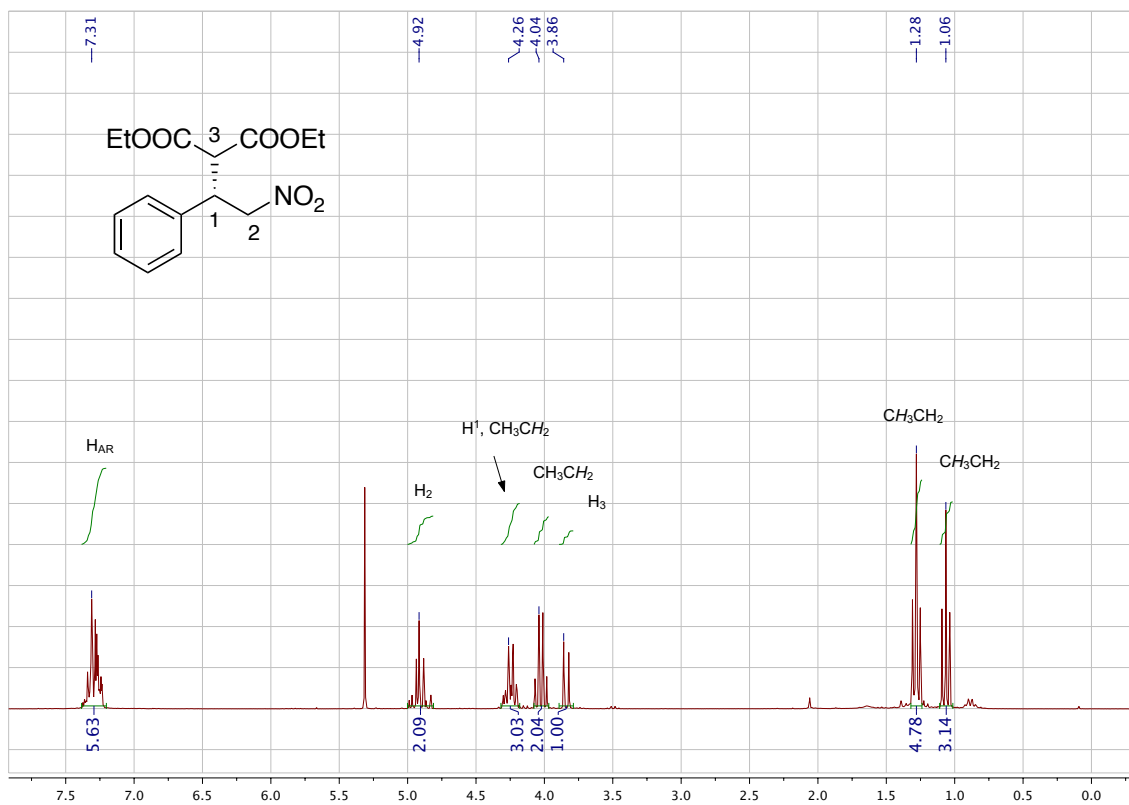


Figura 42: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **34** en  $\text{CDCl}_3$

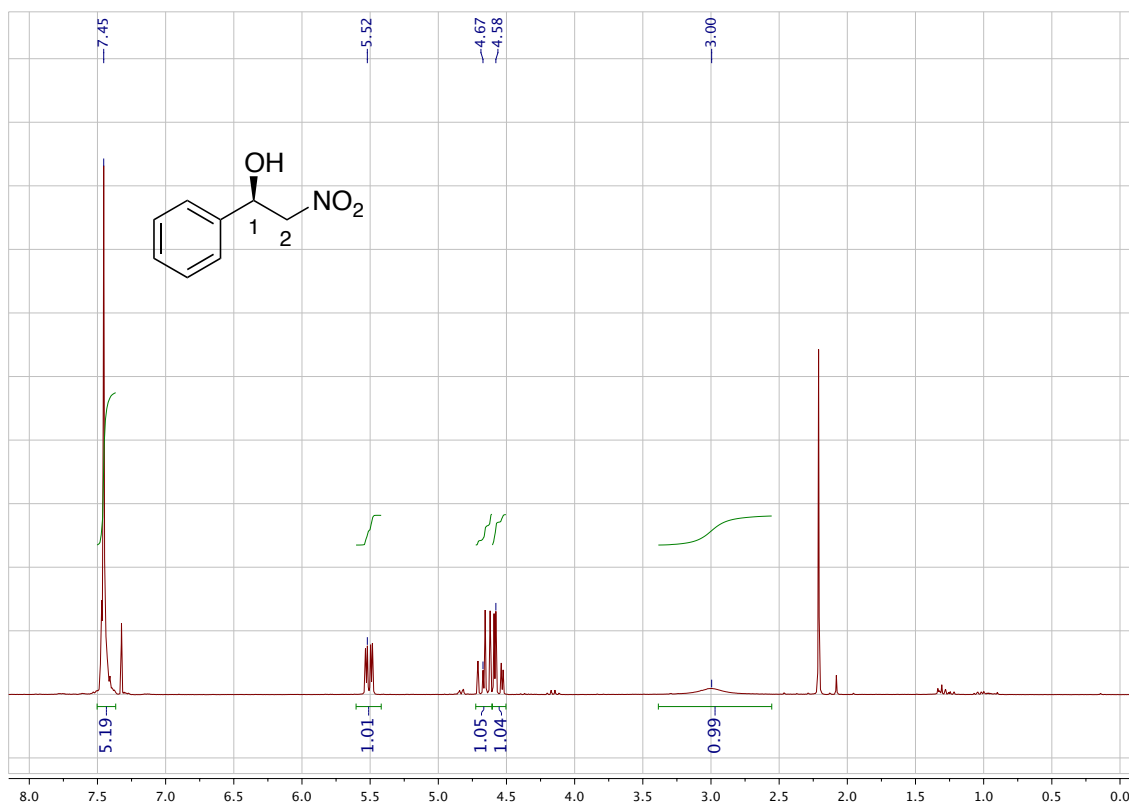


Figura 43: Espectre de RMN  $^1\text{H}$  a 250 MHz de **37** en  $\text{CDCl}_3$

6.2 Dades Cristal·logràfiques de la tiourea 24

Cel·la unitària:  $(C_{18}H_{21}F_6N_3S)_8$ ,  $Z=8$

Xarxa de Bravais: Ortoròmbic

Grup Espacial: P212121

Dimensions de la cel·la unitària:

$$a = 8.8174(\pm 5) \text{ \AA} \quad \alpha = 90^\circ$$

$$b = 16.1078(\pm 8) \text{ \AA} \quad \beta = 90^\circ$$

$$c = 29.5937(\pm 15) \text{ \AA} \quad \gamma = 90^\circ$$

Volum de la cel·la unitària:  $4203.2(4) \text{ \AA}^3$

Densitat calculada:  $1.345 \text{ Mg/m}^3$

Dades Experimentals de la difracció de Raigs-X:

Temperatura:	293( $\pm$ 2) K
Longitud d'ona:	0.71073 \AA
Coeficient d'absorció:	0.213 mm <sup>-1</sup>
Tamany del cristall	0.52 x 0.30 x 0.13 mm <sup>3</sup>
Escombrat de l'angle $\theta$	1.38 a 28.69°
Rang dels Índex de Miller	-9 $\leq$ h $\leq$ 11, -21 $\leq$ k $\leq$ 20, -38 $\leq$ l $\leq$ 39
Total de reflaccions	26623 (de les quals, independents 9836)
Adequació a $F^2$	1.028
F(000)	1760

**Taula 4:** Coordenades atòmiques ( $\text{\AA} \times 10^4$ , error absolut en parèntesi) i paràmetre de desplaçament isotròpic ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) pel cristall de la tiourea **24**.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	499(1)	1141(1)	10416(1)	53(1)
N(2)	843(3)	2149(2)	9711(1)	50(1)
C(9)	759(4)	1367(2)	9864(1)	46(1)
N(1)	857(4)	739(2)	9559(1)	60(1)
N(3)	540(4)	3248(2)	8960(1)	68(1)
C(6)	417(5)	327(2)	8789(1)	58(1)
C(5)	1275(4)	774(2)	9103(1)	52(1)
C(4)	2579(4)	1175(2)	8957(1)	60(1)
C(14)	1080(5)	3812(2)	9310(2)	77(1)
C(10)	549(4)	2858(2)	10002(1)	52(1)
C(3)	3027(5)	1128(3)	8510(1)	65(1)
C(1)	890(5)	278(3)	8345(1)	66(1)
C(13)	286(5)	3710(2)	9763(2)	66(1)
F(5)	4901(4)	2147(3)	8625(1)	133(1)
F(4)	5572(5)	996(3)	8350(2)	199(3)
C(7)	-27(8)	-219(4)	8020(2)	98(2)
F(1)	-306(7)	-970(3)	8162(1)	172(2)
C(11)	1840(5)	3260(2)	10276(2)	69(1)
C(2)	2183(5)	684(3)	8200(1)	68(1)
C(12)	1148(6)	4114(2)	10160(2)	81(1)
C(18)	1377(7)	3342(4)	8534(2)	106(2)
C(8)	4492(7)	1523(4)	8362(2)	94(2)
F(2)	-1434(6)	68(5)	7980(2)	203(3)
C(15)	-1049(6)	3365(4)	8824(2)	93(2)
C(16)	-1197(9)	2878(5)	8384(2)	127(2)
C(17)	424(9)	2915(5)	8179(2)	117(2)
F(3)	435(7)	-257(4)	7625(1)	192(3)
F(6)	4404(6)	1836(4)	7954(1)	181(2)
S(2)	4048(1)	6137(1)	10329(1)	61(1)
N(5)	3819(4)	7159(2)	9630(1)	57(1)
N(4)	4258(5)	5795(2)	9464(1)	64(1)
C(27)	4025(4)	6388(2)	9779(1)	50(1)
C(22)	3764(5)	5780(2)	9011(1)	52(1)

C(23)	4606(5)	5345(2)	8697(1)	59(1)
C(21)	2386(4)	6131(2)	8880(1)	59(1)
N(6)	4545(5)	8224(2)	8918(1)	79(1)
C(20)	1898(5)	6050(3)	8437(1)	69(1)
C(24)	4082(5)	5254(3)	8257(1)	65(1)
C(25)	2750(6)	5610(3)	8126(1)	73(1)
F(9)	60(5)	7097(3)	8513(2)	153(2)
C(32)	4688(7)	8769(3)	9311(2)	96(2)
C(28)	3311(5)	7871(2)	9888(2)	68(1)
C(30)	3710(7)	9094(3)	10094(2)	98(2)
C(19)	379(8)	6400(4)	8306(2)	100(2)
C(29)	4234(6)	8224(3)	10274(2)	94(2)
F(7)	-697(5)	5910(4)	8367(3)	243(4)
C(31)	3401(7)	8711(3)	9643(2)	99(2)
F(8)	299(7)	6608(5)	7884(2)	216(3)
F(10)	5101(10)	3998(3)	8035(2)	235(4)
C(26)	5001(8)	4754(5)	7940(2)	99(2)
F(11)	4606(8)	4799(4)	7525(1)	201(3)
C(33)	6013(8)	8181(5)	8677(3)	128(2)
C(34)	5576(17)	7817(6)	8226(3)	170(4)
C(35)	3472(9)	8462(4)	8578(3)	133(3)
C(36)	4003(16)	8036(8)	8152(3)	191(6)
F(12)	6369(7)	4960(6)	7914(2)	247(4)
H(2N)	840(50)	2270(20)	9412(12)	55(10)
H(1N)	270(50)	270(20)	9655(13)	68(12)
H(6)	-471	62	8878	69
H(4)	3158	1477	9162	71
H(14A)	940	4379	9207	92
H(14B)	2159	3724	9353	92
H(10)	-307	2736	10202	63
H(13)	-786	3870	9753	80
H(11A)	2842	3171	10149	82
H(11B)	1820	3126	10596	82
H(2)	2480	658	7899	82
H(12A)	490	4334	10395	97
H(12B)	1890	4524	10067	97
H(18A)	2369	3085	8555	127
H(18B)	1508	3925	8460	127

---

H(15A)	-1271	3948	8776	111
H(15B)	-1734	3149	9052	111
H(16A)	-1931	3135	8184	153
H(16B)	-1501	2309	8442	153
H(17A)	804	2361	8119	141
H(17B)	426	3229	7899	141
H(5N)	3920(50)	7250(20)	9322(14)	70(12)
H(4N)	4560(60)	5400(30)	9575(15)	76(14)
H(23)	5529	5111	8780	70
H(21)	1797	6418	9089	71
H(25)	2417	5558	7829	87
H(32A)	4762	9338	9206	115
H(32B)	5626	8637	9466	115
H(28)	2268	7777	9991	81
H(30A)	2812	9307	10243	118
H(30B)	4511	9507	10089	118
H(29A)	5316	8124	10250	113
H(29B)	3854	8085	10572	113
H(31)	2427	8884	9515	118
H(33A)	6725	7825	8835	153
H(33B)	6457	8728	8642	153
H(34A)	6209	8044	7988	203
H(34B)	5697	7219	8230	203
H(35A)	3464	9060	8539	160
H(35B)	2459	8280	8659	160
H(36A)	3403	7542	8095	230
H(36B)	3910	8406	7895	230

---

