



Universidad del País Vasco  
Euskal Herriko Unibertsitatea

KIMIKA FAKULTATEA  
FACULTAD DE QUÍMICA

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

*Grado en Química*

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Primera adición de Michael organocatalítica altamente enantioselectiva de N<sup>1</sup>-acil 2-benciltioimidazolonas a vinilsulfonas: un enfoque simple para la obtención de  $\alpha,\alpha$ -dialquil- $\alpha$ -aminoácidos cuaternarios.**

**Autora:** Ainhoa Rudi Endériz

**Director:** Aitor Landa Álvarez

San Sebastián/Donostia, Junio 2021

CAMPUS DE GUIPUZKOA

GIPUZKOAKO KANPUSA

Pº. Manuel de Lardizabal, 3

20018 DONOSTIA-SAN SEBASTIAN

GIPUZKOA



## Abreviaturas y acrónimos

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

*	Quiral / Centro de simetría
Ar	Arilo / Aromático
BB*	Base de Brønsted quirál
BB	Base de Brønsted
Bn	Bencilo
Bz	Benzoilo
Cat.	Catalizador
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
ee	Exceso enantiomérico
equiv.	Equivalente químico
Et	Etilo
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
Et <sub>2</sub> O	Éter de dietilo
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
<i>i</i> Bu	Isobutilo
<i>i</i> Pr	Isopropilo
<i>i</i> PrOH	Isopropanol
Me	Metilo
MeOH	Metanol
Nu	Nucleófilo

Ph	Fenilo
PTC	Catálisis de transferencia de fase
Py	Piridina
R	Radical (grupo)
Rac.	Racémico
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
r.t.	Temperature ambiente
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -Butilo
TMCS	Cloruro de trimetilsililo



## Resumen

El presente trabajo se ha realizado en el grupo de Investigación de Catálisis Asimétrica del departamento de Química Orgánica I bajo la supervisión del Dr. Aitor Landa Álvarez. La finalidad de este estudio es la síntesis estereoselectiva de  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos cuaternarios mediante la reacción de Michael asimétrica de N<sup>1</sup>-acil 2-benciltioimidazolonas a vinil sulfonas promovida por catalizadores orgánicos bifuncionales.

## Laburpena

Hemen aurkezten den lana Kimika Organikoa I Departamentuko Katalisi Asimetrikoaren Ikerketa taldean egin da, Aitor Landa Álvarez doktorearen zuzendaritzapean. Azterlan honek, katalizatzaile organiko bifuntzionalek bultzatzen duten N<sup>1</sup>-azil 2-benziltioimidazolonen eta binil sulfonen arteko Michael erreakzio asimetrikoaren bidez,  $\alpha$ -aminoazido  $\alpha,\alpha$ -diordezkatu kuaternarioen sintesi estereoselektiboa burutzea du helburu.

## Summary

The present work has been carried out in the Asymmetric Catalysis Research group of the Department of Organic Chemistry I under the supervision of Dr. Aitor Landa Álvarez. The purpose of this study is the stereoselective synthesis of quaternary  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids through the asymmetric Michael reaction between N<sup>1</sup>-acyl 2-benzylthioimidazolones and vinyl sulfones promoted by bifunctional organic catalysts.



# ÍNDICE

<b>1. Introducción</b> .....	10
<b>2. Objetivos y plan de trabajo</b> .....	23
<b>3. Resultados y discusión</b> .....	24
3.1 Desarrollo experimental.....	27
<b>4. Conclusiones</b> .....	34
<b>5. Experimental</b> .....	35
5.1 Técnicas y materiales.....	35
5.2 Procedimientos.....	37
5.2.1 Procedimiento general para la síntesis del nucleófilo .....	37
5.2.1.1 Síntesis de las 2-tiohidantoínas.....	37
5.2.1.2 Síntesis de la N-benzoil-2-tioxoimidazolidin-4-ona.....	38
5.2.1.3 Benzilación del S de la N <sup>1</sup> -azil tiohidantoínas.....	39
5.2.2 Procedimiento general para la síntesis del electrófilo.....	42
5.2.3 Reacciones de Michael asimétricas.....	43
5.2.4 Reacciones de Michael racémicas.....	45
5.2.5 Procedimiento general para la síntesis de catalizadores.....	45
5.2.5.1 Síntesis catalizador quiral.....	45
5.2.5.2 Síntesis catalizador aquiral.....	46
<b>6. Espectros de RMN</b> .....	47
<b>7. Cromatogramas HPLC</b> .....	58





# 1. Introducción

La quiralidad es la propiedad de un objeto de no ser superponible con su imagen especular. Los pares de isómeros que guardan entre sí una relación de imagen especular no superponible se llaman enantiómeros (del griego, *enantios*: opuesto) y pasar de una imagen a la otra, requeriría romper y volver a formar varios enlaces. Los enantiómeros tienen las mismas propiedades químicas y físicas, a excepción de la isomería óptica: uno de ellos desvía el plano de polarización hacia la derecha y el otro hacia la izquierda.<sup>1</sup>



*Figura 1: Un estereocentro y su imagen especular*

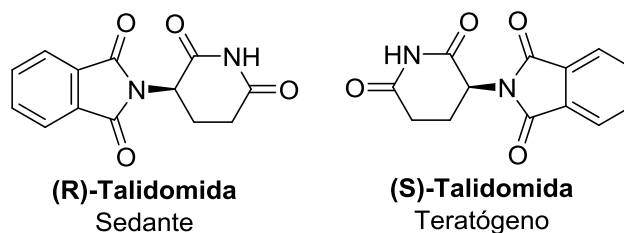
La quiralidad posee gran importancia en la naturaleza, ya que la mayoría de los compuestos biológicos son quirales ( $\alpha$ -aminoácidos, carbohidratos, terpenos, alcaloides, esteroides, etc.) y juega un papel clave en la ciencia y en la tecnología. En particular, la vida depende de la quiralidad molecular, en el sentido de que muchas funciones biológicas son inherentemente disimétricas.

Por ejemplo, los enantiómeros de un fármaco difieren en sus interacciones con los sistemas biológicos (enzimas, proteínas) debido a que los receptores quirales de éstos interactúan principalmente con moléculas de fármaco que tienen la configuración adecuada, lo que da como resultado diferencias marcadas en las actividades farmacológicas de los enantiómeros.<sup>2</sup> Un claro ejemplo es el de la Talidomida. La Talidomida se comercializó en forma racémica a las embarazadas para el tratamiento de las náuseas, pero los isómeros individuales tenían diferentes propiedades biológicas: el

<sup>1</sup> Todd, M. H. *Separation of Enantiomers: Synthetic Methods*, Wiley-VCH, 2014.

<sup>2</sup> a) Noyori, R. (Conferencia Nobel) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008–2022. a) McConathy, J.; Owens, M. J. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* **2003**, 5, 70–73. b) Kasprzyk-Hordern, B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4466–4503. c) *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action* (Lin, G.-Q. & You, Q.-D. & Chen, J.-F. ed., John Wiley & Sons, Inc.) 2011. d) *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, Vol. 3 (Luch, A. ed., Springer Heidelberg Dordrecht London New York) 2012, páginas 413–436.

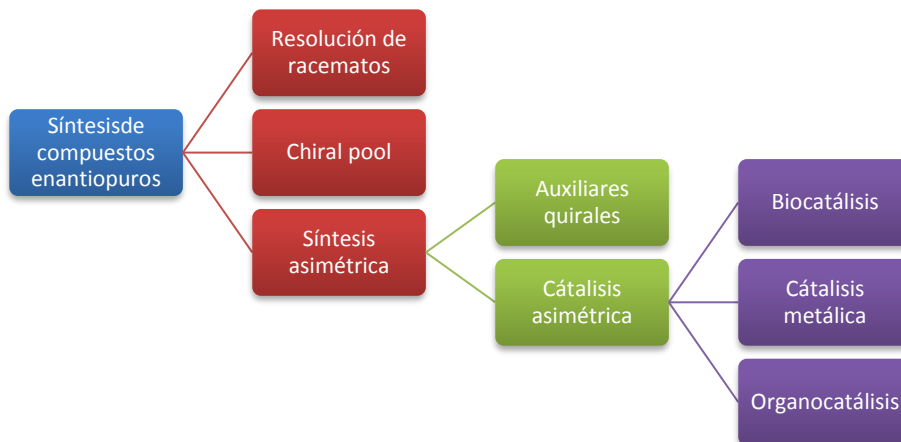
isómero R tiene efectos sedantes mientras que el isómero S produce malformaciones en los fetos de las embarazadas (Figura 2).<sup>3</sup>



**Figura 2:** Enantiómeros de la talidomida

Las razones para sintetizar materiales quirales ópticamente puros no sólo radican en la diferencia de actividad biológica de cada enantiómero, sino también en que la forma terapéutica no activa puede producir efectos secundarios no deseados o contribuir a la eficacia general del fármaco.<sup>4</sup>

En consecuencia, se han desarrollado diferentes métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, entre ellos, la resolución de racematos, “chiral-pool” y la catálisis asimétrica.<sup>5</sup>



**Figura 3:** Métodos para la obtención de compuestos enantiopuros

Entre los métodos que permiten obtener sustancias quirales enantiopuras destacan la síntesis enantioselectiva estequiométrica a través de auxiliares quirales, donde cada molécula del reactivo quiral genera una molécula de producto quiral,<sup>6</sup> y la

<sup>3</sup> Gordon, J.; Goggin, P. M. *Postgrad Med. Journal*, **2003**, 79, 127–132.

<sup>4</sup> Ariëns, E. J. *Eur. J. Clin Pharmacol.*, **1984**, 26, 663–668.

<sup>5</sup> Blaser, H.; Spindler, F.; Studer, M. *Applied Catalysis A: General*, **2001**, 221, 119–143.

<sup>6</sup> Brill, Z. G.; Condakes, M. L.; Ting, C. P.; Maimone, T. J. *Chem. Rev.*, **2017**, 117, 11753–11795.

catálisis asimétrica,<sup>7</sup> donde se alcanza una “multiplicación” de la quiralidad, ya que una molécula del catalizador quiral puede generar cientos o miles de moléculas quirales. Obviamente, este segundo método es muy atractivo pues permite, procesos simples y económicos atómicamente sin la necesidad de instalar y quitar el auxiliar quiral.

A lo largo de los años se ha demostrado que tres tipos de catalizadores son sintéticamente útiles: a) biocatalizadores, b) complejos metálicos y c) organocatalizadores. La catálisis asimétrica subestequiométrica con y sin metales, en comparación con la catálisis enzimática, permite un alcance de sustrato mucho más amplio y proporciona acceso a ambos enantiómeros de producto simplemente cambiando la quiralidad del catalizador. En los últimos años, los métodos basados exclusivamente en catalizadores orgánicos quirales libres de metales se han convertido en una herramienta muy competitiva frente a las reacciones catalizadas por metales.<sup>8</sup> Las razones de este inusitado interés han sido, en primer lugar, proceso con relativa poca toxicidad en comparación con la catálisis metálica,<sup>9</sup> en segundo lugar, la facilidad de manejo (las condiciones secas y la atmósfera inerte que normalmente no se requieren) y, por último, la disponibilidad de los catalizadores en ambas formas enantioméricas.

Los  $\alpha$ -aminoácidos juegan un papel clave en la maquinaria de la vida, por lo que la búsqueda de métodos directos y viables para su síntesis se ha convertido en un área muy importante para los químicos orgánicos sintéticos. Entre estos aminoácidos, los  $\alpha,\alpha$ -disustituidos (cuaternarios) constituyen una clase de compuestos altamente interesantes debido a que son fragmentos estructurales presentes en productos que presentan relevancia estructural y biológica.

Por un lado, aunque los péptidos y proteínas naturales tienen varias conformaciones en solución debido a su naturaleza flexible, solo unos pocos conformeros son responsables de sus propiedades biológicas. La incorporación de grupos funcionales para alterar o modular la conformación y, a su vez, las propiedades biológicas, es de gran interés y ha provocado la síntesis de una gran variedad de

---

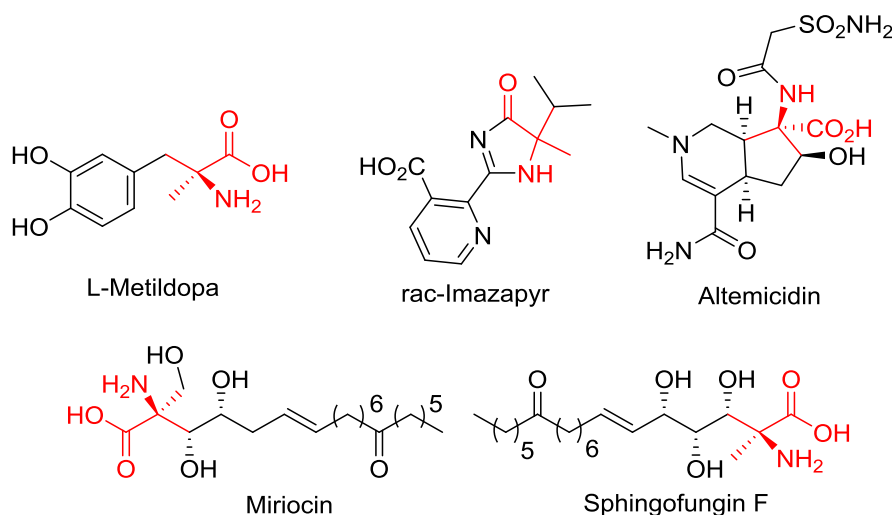
<sup>7</sup> a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (Jacobsen, E. N. & Pfaltz, A. & Yamamoto, H. ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York) 2000. b) *Fundamentals of Asymmetric Catalysis* (Walsh, P. J. & Kozlowski, M. C., ed., University Science Books) 2009. c) *symmetric Synthesis Vol. I-II* (Christmann, M. & Bräse, S. ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA) 2012. d) Juaristi, E. *Educ. Quím.*, **2011**, 22, 12–14.

<sup>8</sup> Shao-Hua Xiang, S-H.; Tan, B. *Nat. Commun.*, **2020**, 3786.

<sup>9</sup> Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 12150–12162.

aminoácidos no proteinogénicos. Una de las modificaciones más importantes ha consistido en introducir  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos (cuaternarios) como bloques de construcción ópticamente activos en las cadenas peptídicas (síntesis de peptidomiméticos).<sup>10</sup> Como carecen del hidrógeno de tamaño pequeño en el carbono  $\alpha$ , los péptidos que los contienen están restringidos estéricamente, lo que lleva a un plegamiento del péptido controlado estereoquímicamente. Además, los  $\alpha$ -aminoácidos cuaternarios son a menudo más resistentes a la degradación química y enzimática que los  $\alpha$ -aminoácidos convencionales.<sup>11</sup>

Por otro lado, los  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos se pueden encontrar en la naturaleza y han demostrado ser útiles como productos farmacéuticos (Figura 4).



**Figura 4:** Productos naturales bioactivos que contienen  $\alpha$ -aminoácidos cuaternarios

De este modo, el desarrollo de métodos verdaderamente eficientes para una preparación enantioméricamente pura de estos aminoácidos, se ha vuelto de gran importancia.<sup>12</sup>

Incorporar estereocentros carbonados con hibridación  $sp^3$  en la molécula con la configuración deseada es uno de los grandes desafíos de la síntesis asimétrica.<sup>13</sup> Hasta

<sup>10</sup> a) Toniolo, C.; Formaggio, F.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B. *Synlett*, **2006**, 1295–1310. b) Tanaka, M. *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, *55*, 349–358.

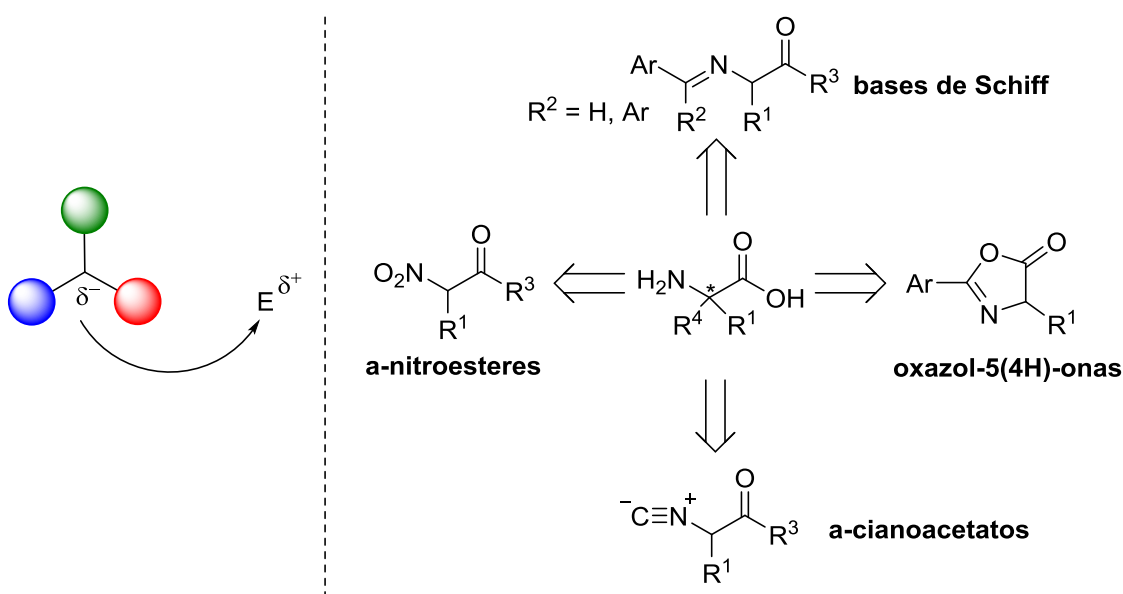
<sup>11</sup> Khosla, M.; Stachowiak, K.; Smeby, R.; Bumpus, F.; Piriou, F.; Lintner, K.; Femandjian, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1981**, *78*, 757–760.

<sup>12</sup> a) Namboothiri, I. *Asian J. Org. Chem.*, **2014**, *3*, 1234 – 1260; b) Cativiela, C. *Tetrahedron*, **2020**, *76*, 130875.

<sup>13</sup> a) Ling, T.; Rivas, F. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 6729–6777; b) Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *Nature*, **2014**, *516*, 181–191; c) Liu, Y.; Han, S. J.; Liu, W.B.; Stoltz, B. M. *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 740–751; d) Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis*, **2009**, *10*, 1583–1614.

hace poco, la formación estereocontrolada de estos centros ha tenido limitaciones importantes. Debido al impedimento estérico de estos compuestos, generalmente se han necesitado condiciones de reacción relativamente duras (alta temperaturas y tiempos de reacción excepcionalmente largos) para la adición del cuarto y último sustituyente. Esto ha provocado que solo se hayan podido llevar a cabo selectivamente mediante combinaciones limitadas de nucleófilos y electrófilos.

Hasta la fecha, uno de los enfoques más comunes para síntesis asimétrica de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -sustituidos ha consistido en la adición estereocontrolada de aniones terciarios (bases de Schiff, oxazol-5(4H)-onas,  $\alpha$ -nitroesteres y  $\alpha$ -cianoacetatos) a electrófilos (Figura 5).



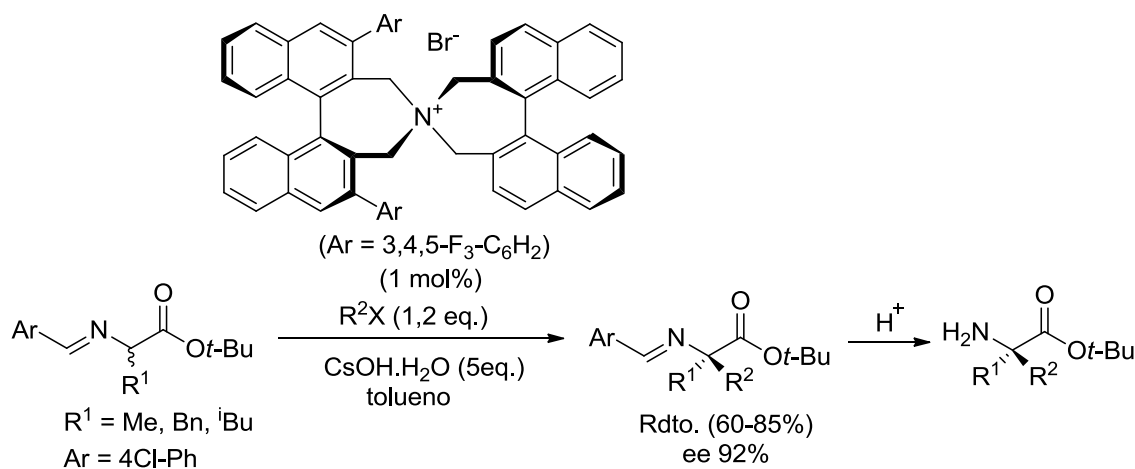
**Figura 5:** Métodos sintéticos comunes para la obtención de  $\alpha$ -aminoácidos- $\alpha,\alpha$ -disustituidos.

### 1- Bases de Schiff:

Un hito significativo en la catálisis asimétrica tuvo lugar en el año 2000 cuando el grupo de Maruoka describió la síntesis enantioselectiva de  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos mediante la doble alquilación de la base de Schiff de la glicina ( $R^1 = H$ ) utilizando por primera vez catalizadores de transferencia de fase (PTC) desprovistos de hidrógenos en la posición  $\beta$  a la sal de amonio.<sup>14</sup> Como era de esperar, la ampliación de la metodología a la alquilación asimétrica de los correspondientes  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha$ -sustituidos, DL-alanina ( $R^1 = Me$ ), DL-fenilalanina ( $R^1 = Bn$ ), y DL-leucina ( $R^1 = ^iBu$ ),

<sup>14</sup> Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228-5229.

rindió los correspondientes aminoácidos cuaternarios con unos rendimientos moderados y una inducción asimétrica excelente (Esquema 1).



*Esquema 1: Alquilación de la base de Schiff mediante PTC*

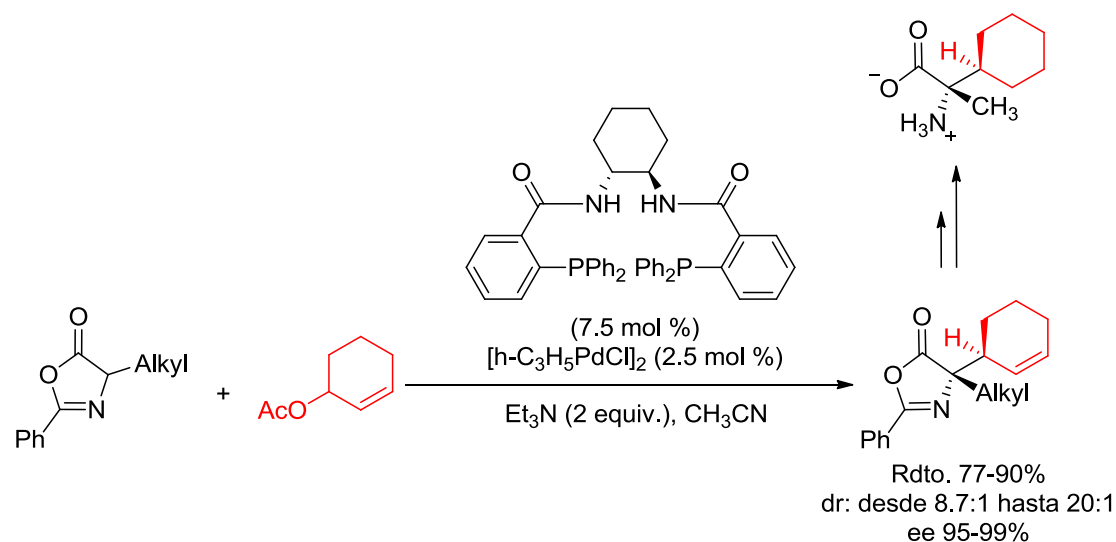
## 2- Oxazol-5(4H)-onas:

La alquilación enantioselectiva de oxazol-5 (4H)-onas (azlactonas)<sup>15</sup> seguida de su hidrólisis es otro método excelente para la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha, \alpha$ -disustituidos enantioméricamente enriquecidos.

Un hito significativo en la síntesis de estos aminoácidos tuvo lugar en el año 1999, cuando Trost y colaboradores describieron la alilación asimétrica de azlactonas utilizando un catalizador quiral del tipo Salen-Pd con alta diastereo- y enantioselectividades.<sup>16</sup> Como aplicación sintética, uno de los aductos obtenidos fue transformado eficazmente tras hidrólisis ácida con TMSCl en MeOH, en el correspondiente  $\alpha$ -aminoácido cuaternario (Esquema 2).

<sup>15</sup> Marra, I. F. S.; de Castro P. P.; Amarante, G. W. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 5830–5855.

<sup>16</sup> a) Trost, B.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 6818; b) Trost, B.; Ariza, X.. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 10727–10737.



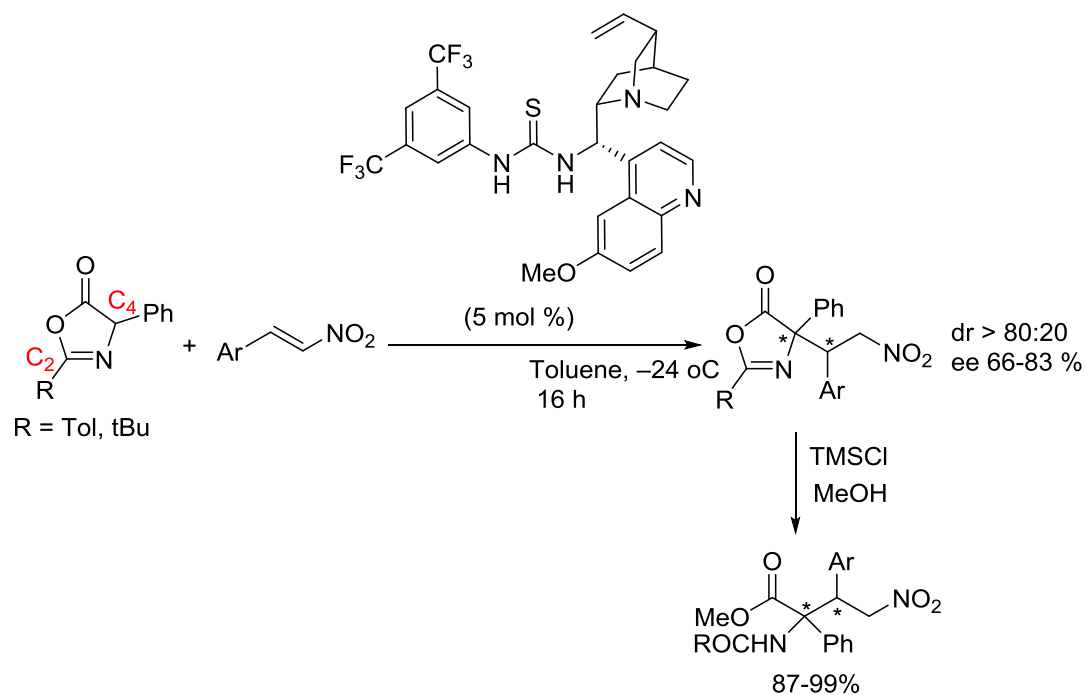
*Esquema 2: Alilaciones enantioselectivas de las azlactonas.*

No fue hasta 2008 cuando Jørgensen y colaboradores describieron el primer ejemplo organocatalítico de adición nucleofílica de azlactonas a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizada por 10 mol % del catalizador Jørgensen-Hayashi.<sup>17</sup> Un año después,<sup>18</sup> el mismo grupo extendió el estudio realizado a la adición de azlactonas a los nitroalquenos empleando como catalizadores tioureas bifuncionales derivadas de la Cinchona. Cuando se emplearon azlactonas con grupos voluminosos en la posición C-2 y un grupo aromático en la posición C-4, se obtuvieron exclusivamente los aductos de adición C-4 con estereoselectividades moderadas (Esquema 3). La posterior hidrólisis de los aductos de adición en medio ácido proporcionó los correspondientes aminoácidos N-prottegidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos con excelentes rendimientos.

<sup>17</sup> Cabrera, S.; Reyes, E.; Alemán, J.; Milelli, A.; Kobbelgaard, S.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 12031–12037.

<sup>18</sup> Alemán, J.; Milelli, A.; Cabrera, S.; Reyes, E.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10958–10966.





**Esquema 3:** Primera adición asimétrica de Michael organocatalítica de azlactonas a nitroalquenos.

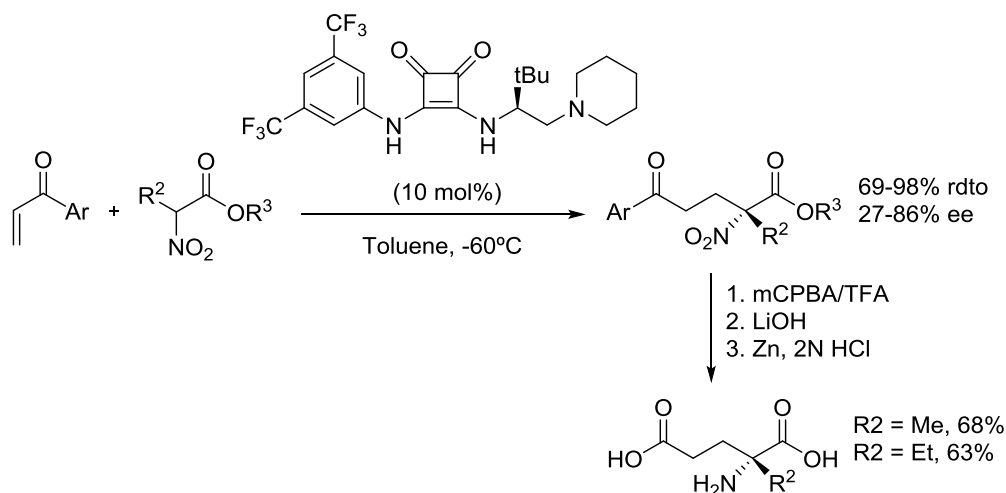
### 3- $\alpha$ -nitroésteres:

Otra de las estrategias directas empleadas para la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos ha consistido en la adición de  $\alpha$ -nitroésteres a distintos electrófilos seguido de la reducción del grupo nitro a la amina correspondiente.<sup>19</sup>

En el año 2016 el grupo de Namboothiri describió la adición conjugada de  $\alpha$ -nitrocarboxilatos a enonas en presencia de organocatalizadores bifuncionales del tipo base de Brønsted (BB)/donor de enlaces de hidrógeno.<sup>20</sup> Los  $\alpha$ -nitroésteres cuaternarios se formaron en general con buenos rendimientos y excesos enantioméricos de muy bajas a moderados (27-86%) (Esquema 4). Tras tres etapas sintéticas adicionales, reacción de *Baeyer-Villiger*, saponificación de los ésteres y reducción del grupo  $\text{NO}_2$  con Zn activado en medio ácido, se obtuvieron los  $\alpha$ -aminoácidos cuaternarios correspondientes con rendimientos globales superiores al 60%.

<sup>19</sup> Para ejemplos de adición de  $\alpha$ -nitroésteres  $\alpha$ -sustituidos a distintos electrófilos, utilizando organocatalizadores bifuncionales del tipo base de Brønsted (BB)/donor de enlaces de hidrógeno, donde no se sintetizaron los correspondientes  $\alpha$ -aminoácidos cuaternarios, ver: b) Manzano, R.; Andrés, J. M.; Álvarez, R.; Muruzabal, M. D.; de Lera, R. Á.; Pedrosa, R. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 5931–5938. c) Wen, L.; Yin, L.; Shen, Q.; Lu, L. *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 502–506. d) Martínez, J. I.; Uria, U.; Muñiz, M.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Beilstein, J. Org. Chem.*, **2015**, *11*, 2577–2583.

<sup>20</sup> Bera, K.; Satam, N. S.; Namboothiri, I. N. N. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 5670–5680.



**Esquema 4:** Adición enantioselectiva de Michael de  $\alpha$ -nitroésteres terciarios a vinilcetonas.

#### 4- $\alpha$ -cianoacetatos:

La adición conjugada estereoselectiva de  $\alpha$ -isocianoacetatos  $\alpha$ -sustituidos a electrófilos carbonados constituye un procedimiento adicional para la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dialquilados enriquecidos enantioméricamente.

Ito, Hayashi y colaboradores fueron pioneros en el campo al descubrir la primera alilación enantioselectiva catalizada por un complejo ópticamente activo de ferrocenilfosfina-Pd.<sup>21</sup> La reacción transcurrió a 0°C y proporcionó los correspondientes aductos con bajos rendimientos y enantioselectividades (< 39% ee).

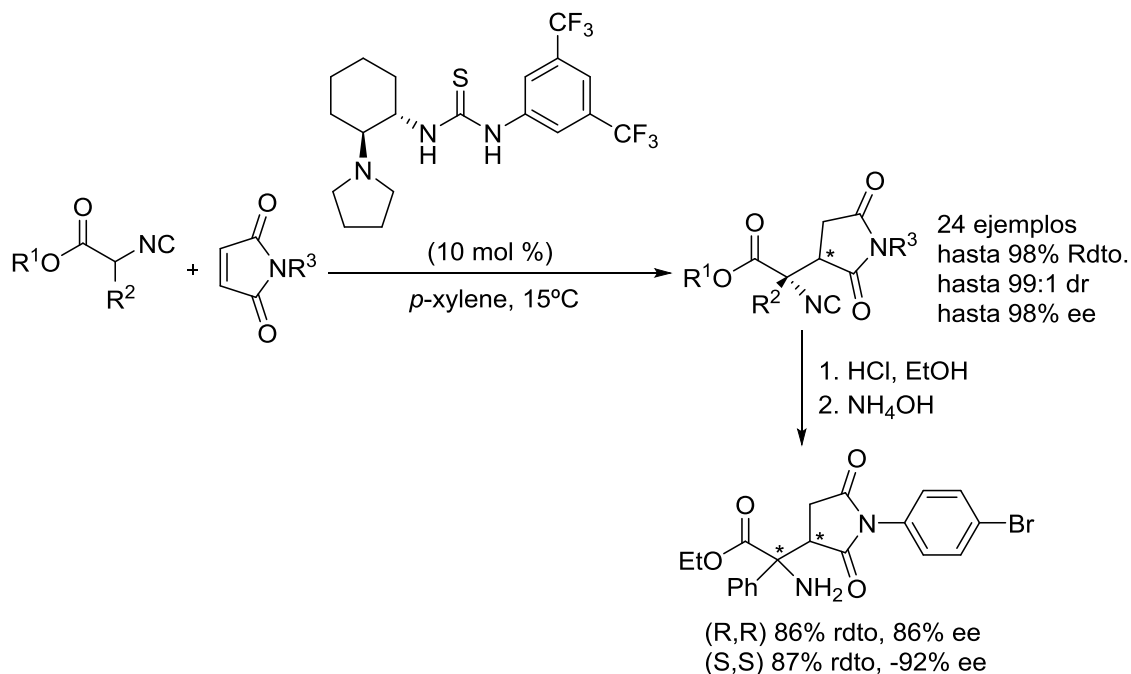
A partir de este trabajo, se han descrito infinidad de adiciones de isocianoacetatos a distintos electrófilos, como aldehídos, iminas, nitroalquenos, azodicarboxilatos y compuestos de carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturados, generando en la mayoría de los casos compuestos cíclicos debido a reacción de cicloadición [3+ 2]. Sin embargo, la adición de Michael enantioselectiva catalítica de  $\alpha$ -isocianoacetatos ha sido menos desarrollada.

El primer trabajo de adición de Michael organocatalítico lo describió en 2012 el grupo de Wang y Xu.<sup>22</sup> En este caso al hacer reaccionar isocianoacetatos  $\alpha$ -sustituidos y maleimidias en presencia de 10 mol % del catalizador bifuncional quiral de tiourea, se obtuvieron los correspondientes aductos de adición de Michael con buenos rendimientos, excelentes diastereoselectividades y buenos excesos enantioméricos

<sup>21</sup> Ito, Y.; Sawamura, M.; Matsuoka, M.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 4849–4852.

<sup>22</sup> Bai, J.-F.; Wang, L.-L.; Peng, L.; Guo, Y.-L.; Jia, L.-N.; Tian, F.; He, G.-Y.; Xu, X.-Y.; Wang, L.-X. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 2947–2953.

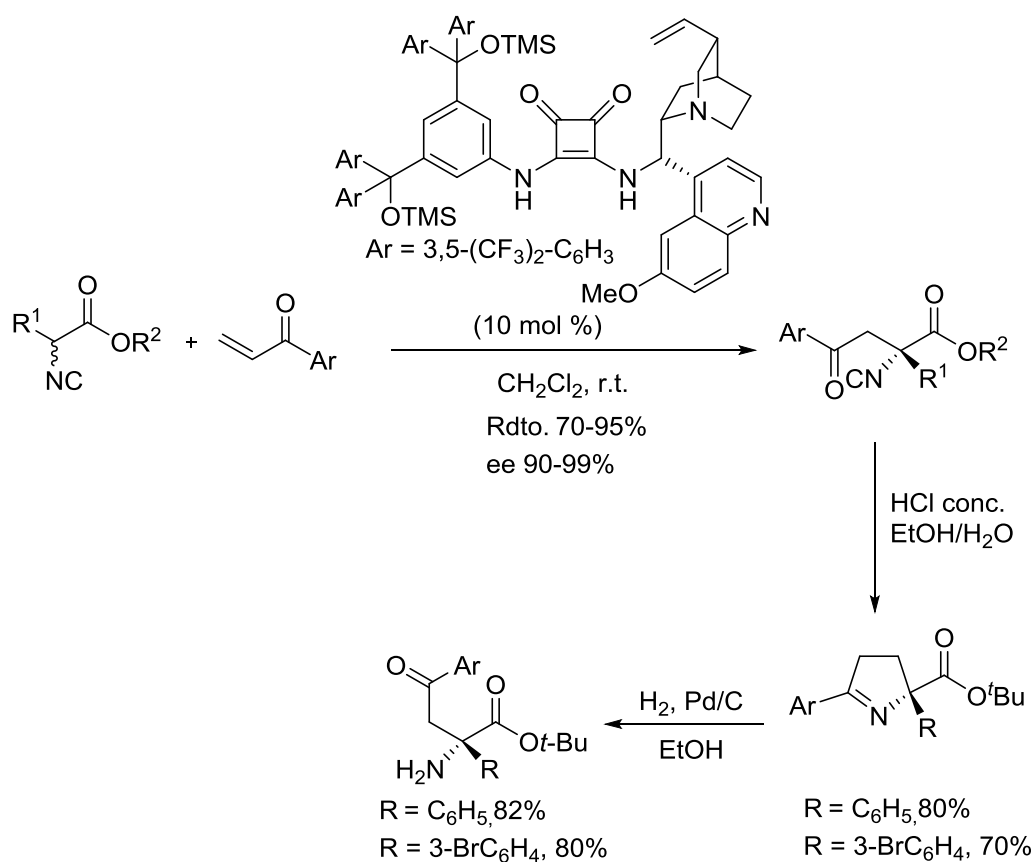
(Esquema 5). En dos ejemplos descritos, la hidrólisis de los aductos en medio ácido rindió las correspondientes aminas sin pérdida aparente de enantioselectividad y con rendimientos próximos a 90%.



**Esquema 5:** Reacción organocatalítica de Isocianoacetatos  $\alpha$ -sustituídos y Maleimidias.

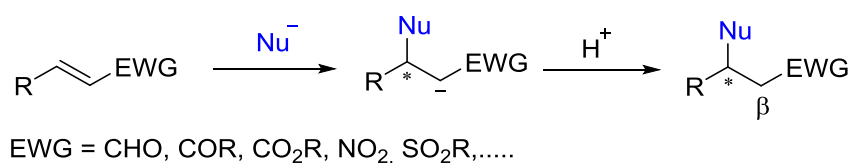
Recientemente, en nuestro grupo de trabajo se ha descrito la adición organocatalítica de iso(tio)cianoacetatos  $\alpha$ -sustituídos a vinil cetonas catalizada por un derivado quiral de la escuaramida muy voluminoso. Por lo general, se obtuvieron los correspondientes aductos de Michael con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos. La exposición de estos aductos a H<sub>2</sub> en presencia de Pd/C (10% en peso) mediante la escisión concomitante del enlace C-N bencílico rindió los correspondientes  $\alpha,\alpha'$ -amino-ésteres disustituídos con rendimientos en torno al 80% (Esquema 6).<sup>23</sup>

<sup>23</sup> Odriozola, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12758–12762.



**Esquema 6:** Adición organocatalítica de iso(tio)cianoacetatos  $\alpha$ -sustituídos a vinil cetonas.

Una limitación común a todos estos procedimientos descritos arriba radica en que, al tratarse de adiciones de Michael,<sup>24</sup> el aceptor de Michael condiciona la estructura del producto final que se va a obtener ya que pasa a formar parte de la estructura de la molécula final. De este modo, se obtienen moléculas funcionalizadas con grupos electrón atractores (EWG) en la posición  $\beta$  al punto de anclaje.

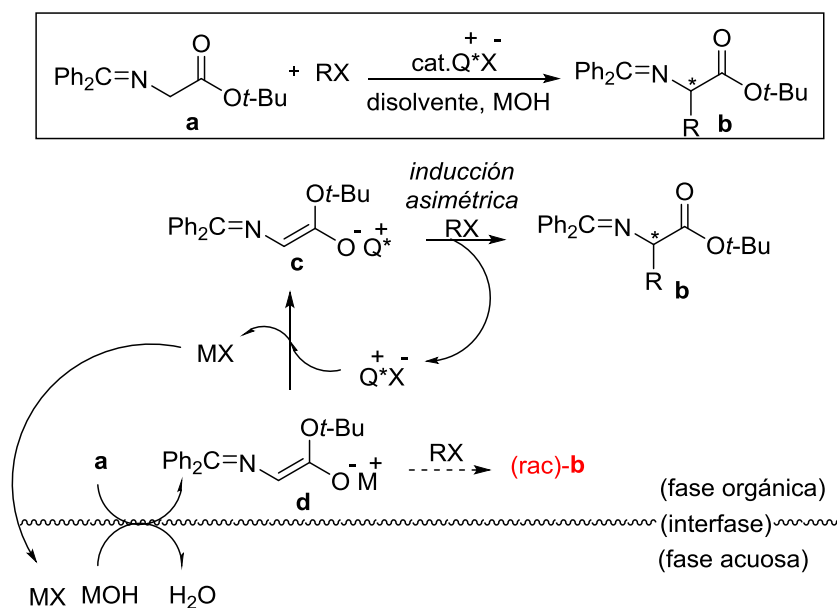


**Esquema 7.**

En el caso de querer obtener los correspondientes  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dialquilados libres de grupos funcionales adicionales en esa posición, solamente la

<sup>24</sup> a) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L.; Reyes, E. *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions*, RSC Publishing, Cambridge, 2010; b) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716.

alquilación de base de Schiff  $\alpha$ -sustituidas con haluros de alquilo utilizando catalizadores de transferencia de fase rendiría los correspondientes aductos de adición sin grupos funcionales en la posición  $\beta$  de su estructura. Sin embargo, por un lado, la necesidad de usar más de un equivalente de una base fuerte aquiral (CsOH, KOH, NaOH, *etc*) para atrapar el HX generado que pueda afectar a los sustratos de partida o inducir la reacción racémica, y por otro, la obligación de utilizar haluros de alquilo muy reactivos y poco impedidos la hace a veces difícil de aplicar.<sup>25</sup>

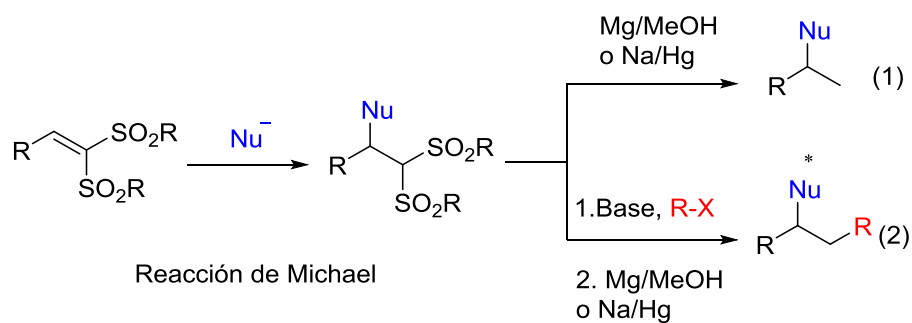


**Esquema 8:** Alquilación asimétrica de la base de Schiff mediante PTC.

Como alternativa sintética para hacer frente a los problemas mencionados, la química tradicional ha hecho uso de las vinil bis(sulfonas) correspondientes como aceptores de Michael, ya que, las alquilsulfonas obtenidas pueden funcionar como C-nucleófilos debido a la estabilización del carbanión por los grupos sulfonilos, mientras que, por otro lado, el grupo C-SO<sub>2</sub>Ar puede transformarse de varias formas, particularmente en C-H mediante desulfonación reductora. En consecuencia, los alcanos que llevan dos grupos sulfonilo geminales (gem-bis (sulfonilo)s) pueden considerarse equivalentes sintéticos de unidades alquilo (Esquema 9).<sup>26</sup>

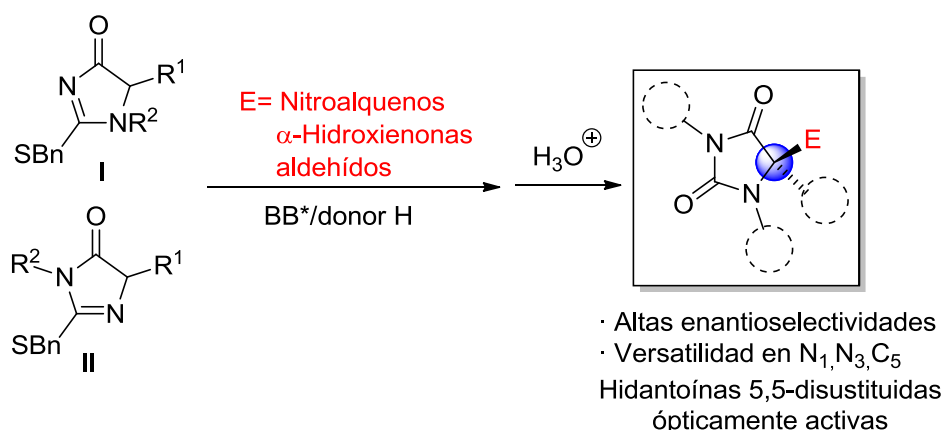
<sup>25</sup> a) *Asymmetric Phase Transfer Catalysis* (Maruoka, K. ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA) 2008. b) Schörghenmeyer, J.; Tiffner, M.; Waser, M. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, *13*, 1753–1769.

<sup>26</sup> a) Kundig, E.; Cuaningham, A. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6855–6860. b) Landa, A.; Puente, Á.; Santos, J. I.; Vera, S.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11954–11962.



**Esquema 9.**

En el último lustro, en nuestro grupo de trabajo hemos introducido las imidazolonas de tipo **I** y **II** como heterociclos nucleófilos, fáciles de desprotonar por una base de Brønsted quiral/donor de enlaces de hidrógeno ( $\text{BB}^*/\text{donor de H}$ ) bifuncional, y ser adicionados a distintos electrófilos (nitroalquenos,  $\alpha$ -hidroxienonas y aldehídos aromáticos) para obtener aminoácidos enmascarados (hidantoínas) con estereocentros cuaternarios en la posición  $\alpha$  al grupo carbonilo.<sup>27</sup>

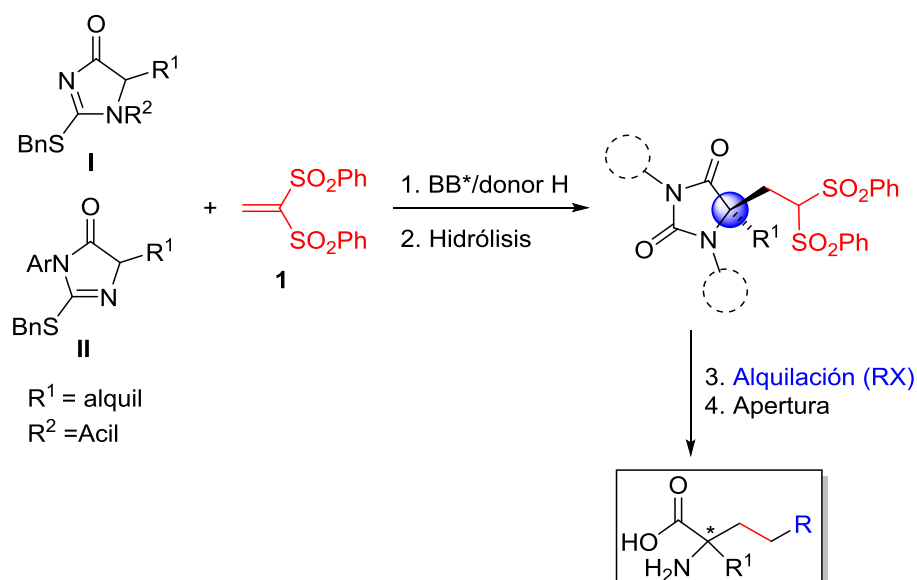


**Esquema 10.**

<sup>27</sup> a) Etxabe, J.; Izquierdo, J.; Landa, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 6883–6886. b) Izquierdo, J.; Etxabe, J.; Duñabeitia, E.; Landa, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 7217–7227. c) Izquierdo, J.; Demurget, N.; Landa, A.; Brinck, T.; Mercero, J. M.; Dinér, P.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 12431–12438.

## 2. Objetivos y plan de trabajo

Teniendo en cuenta la importancia estructural y biológica de los  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dialquil sustituidos y los precedentes existentes en el área, se planteó como objetivo principal de este trabajo de fin de grado, la optimización de la adición conjugada enantioselectiva entre imidazolonas de tipo **I** y **II** a la vinil bis(sulfona) **1** empleando para ello catalizadores orgánicos bifuncionales del tipo BB\*/donor de H. Como hemos mencionado, la sulfona 1,1-bis(fenilsulfonil)etileno **1** actuaría como equivalente sintético de un grupo etilo o grupos alquílicos. Ampliando así, el estudio ya efectuado previamente por otros grupos sobre la alquilación de bases de Schiff  $\alpha$ -sustituidas con haluros de alquilo mediante catálisis por transferencia de fase.



*Esquema 11*

### 3. Resultados y discusión

Como hemos comentado en la introducción, la química de las sulfonas las convierte en compuestos de gran valor en síntesis ya que el potencial de este grupo reside en su carácter electrón atrayente aumentando la electrofilia de los aceptores de Michael (Figura 6, izquierda) y la nucleofilia debido a la estabilización del carbanión de los reactivos portadores de esta funcionalidad (Figura 6, derecha). Por estos motivos, en los últimos años, se han desarrollado una gran variedad de adiciones organocatalíticas asimétricas con vinil sulfonas y su estudio se ha convertido en un campo de rápido crecimiento.<sup>28</sup>

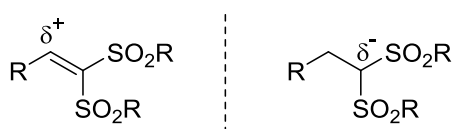


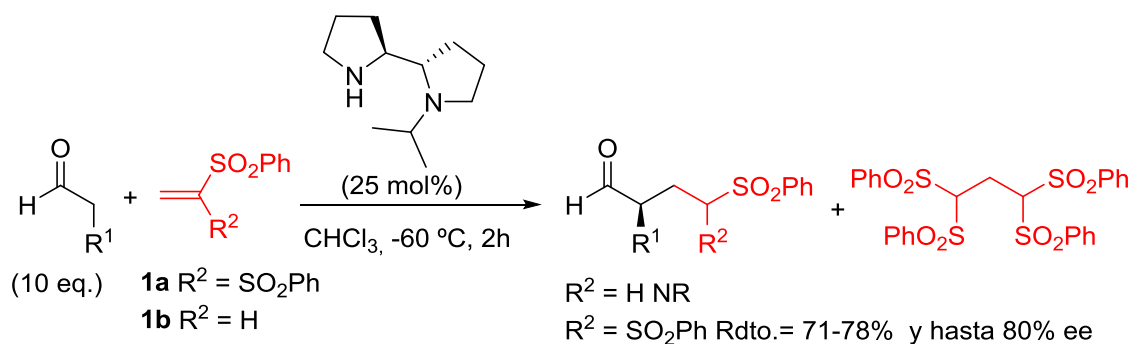
Figura 6

Alexakis y Quintard describieron la primera adición conjugada asimétrica de aldehídos a vinil sulfonas en el año 2005.<sup>29</sup> La reacción asimétrica fue catalizada a través de la pirrolidina quiral mostrada en el esquema 12, y se obtuvieron los aductos de adición con buenos rendimientos y enantioselectividades. Los resultados de este estudio mostraron que no hubo reacción con la vinil sulfona monosustituida **1b** y que con **1a** el procedimiento requiere una carga del 25% mol de catalizador para alcanzar conversiones completas. Además, el rendimiento de la reacción se vio limitado por la formación del subproducto producto de dimerización creado a partir de **1a** en medio básico.

<sup>28</sup> Para una revisión sobre las sulfonas, ver: Alba, A.; Companyó, X.; Rios, R.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2018–2033.

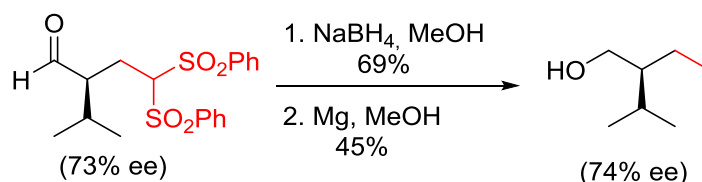
<sup>29</sup> Mossé, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2005**, 7, 4361–4364. Para la primera adición conjugada y organocatalítica de cianoésteres  $\alpha$ -sustituidos a **1b**, ver: b) H. Li, J. Song, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 65, 3139–3148.





*Esquema 12: Adición conjugada de aldehídos a vinil sulfonas.*

La doble desulfonación de uno de los aductos de adición, para acceder a los aldehídos  $\alpha$ -alquilados deseados, se realizó con rendimientos moderados a partir del alcohol correspondiente utilizando Mg en metanol y sin pérdida de integridad configuracional.



*Esquema 13: Determinación de la configuración absoluta del aducto mediante la síntesis del alcohol.*

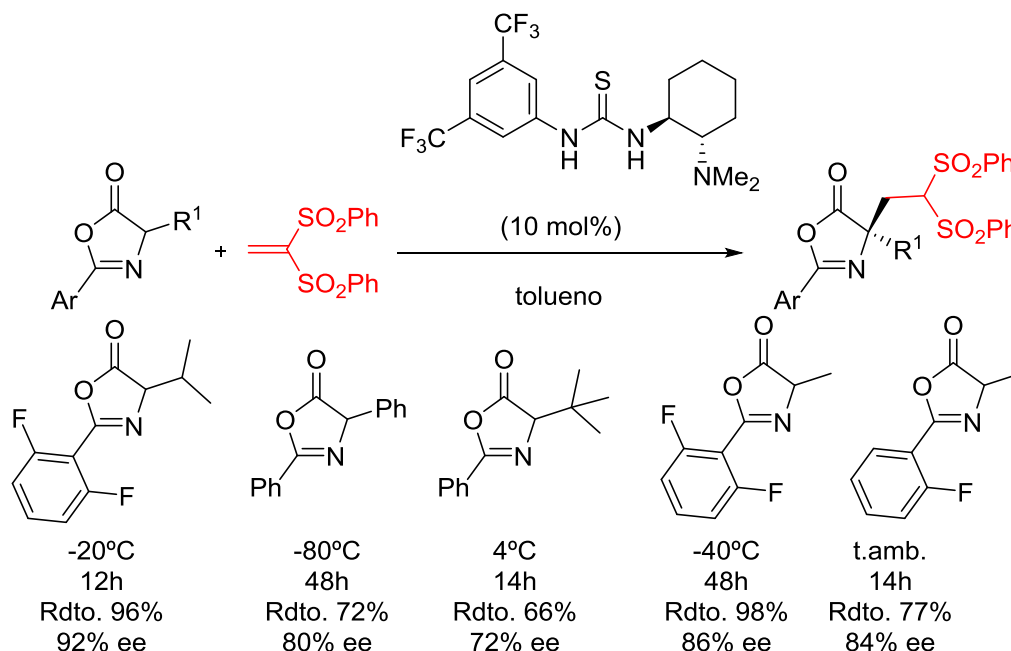
Este trabajo, pionero en el área de la organocatálisis, ha inspirado posteriormente el desarrollo de numerosas metodologías para la adición de compuestos enolizables a **1a** haciendo uso de organocatalizadores BB\*/donor de H quirales que puedan activar tanto el electrófilo como el nucleófilo al mismo tiempo.<sup>30</sup>

Al inicio de este proyecto, se realizó un análisis bibliográfico acerca de las reacciones de adición estereocontrolada de aniones terciarios (bases de Schiff, oxazol-5(4H)-onas,  $\alpha$ -nitroesteres y  $\alpha$ -cianoacetatos) a **1a** para obtener aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dialquilados y los pocos ejemplos descritos se recogen a continuación.

En 2010, Ríos, Moyano y colaboradores describieron la adición enantioselectiva de Michael entre azlactonas y la vinil bis(sulfona) **1a** promovida por el catalizador

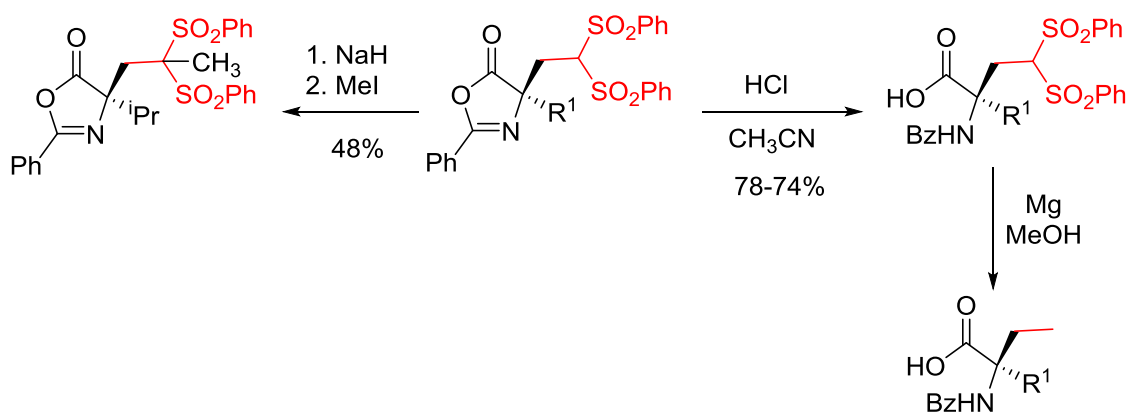
<sup>30</sup> Adición de cetonas via enamina, ver: a) Q. Zhu, L. Cheng and Y. Lu, Chem. Commun., **2008**, 6315-6317. Adición de oxindoles a **1a**, ver: b) Zhu, Q.; Lu, Y. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, 49 (42), 7753. Adición de cetonas  $\beta,\gamma$ -insaturadas, ver c) Urruzuno, I.; Mugica, O.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 9701-9709 y referencias citadas.

bifuncional del tipo base de Brønsted/donor de H de Takemoto.<sup>31</sup> Los excesos enantioméricos obtenidos fueron muy variables y altamente dependiente de los sustituyentes presentes en la posición C2 y C4 de la azlactona y de la temperatura.



**Esquema 14:** Adición enantioselectiva de Michael entre azlactonas y la vinil bis(sulfona) 1a.

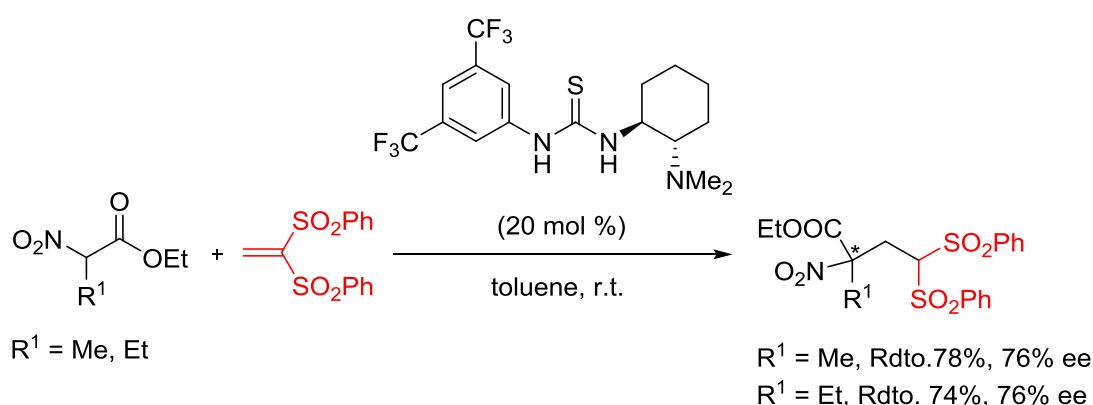
Afortunadamente, la apertura de los aductos de adición (en medio ácido), alquilación y desulfonilación (Mg/MeOH) se llevaron a cabo en todos los casos con buenos rendimientos (Esquema 15).



**Esquema 15:** Funcionalización de los aductos de Michael.

<sup>31</sup> a) R. Alba, A.; Company, X.; Valero, G.; Moyano, A.; Ríos, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5354–5361. Para información sobre el catalizador de Takemoto, ver: Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672–12673.

Un año después, el grupo de Alexakis describió la adición de Michael entre  $\alpha$ -nitroésteres y la vinil bis(sulfona) **1a** promovida también por el catalizador bifuncional de Takemoto (Esquema 16).<sup>32</sup> En los dos ejemplos descritos, se generaron los aductos deseados con buenos rendimientos y malas enantioselectividades.

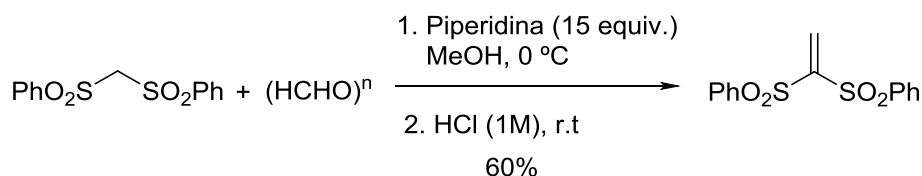


**Esquema 16:** Adición de  $\alpha$ -nitroésteres a *cis*-1,2-bis(fenilsulfonyl)eteno.

Viendo los pobres resultados obtenidos, pensamos que la adición de las entre imidazolonas de tipo **I** y **II**, previamente descritas en nuestro laboratorio, a la vinil bis(sulfona) **1a** podrían funcionar de forma eficiente y dar accesos a los  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dialquil sustituidos deseados con mejor enantioselectividad.

### 3.1 Desarrollo experimental.

En primer lugar, nos planteamos la obtención de la vinil bis(sulfona) **1a** en dos etapas siguiendo un procedimiento experimental descrito por Alexakis en el año 2011.<sup>33</sup> De esta manera, se obtuvo **1a** como un sólido blanco cristalino con un rendimiento global en dos etapas del 60 %.

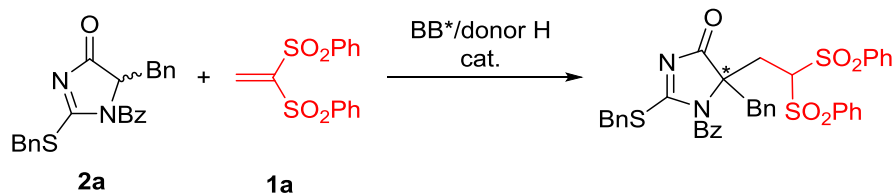


**Esquema 17.**

<sup>32</sup> Quintard, A.; Alexakis, A. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1407–1418.

<sup>33</sup> Quintard, A.; Alexakis, A. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 7212–7214.

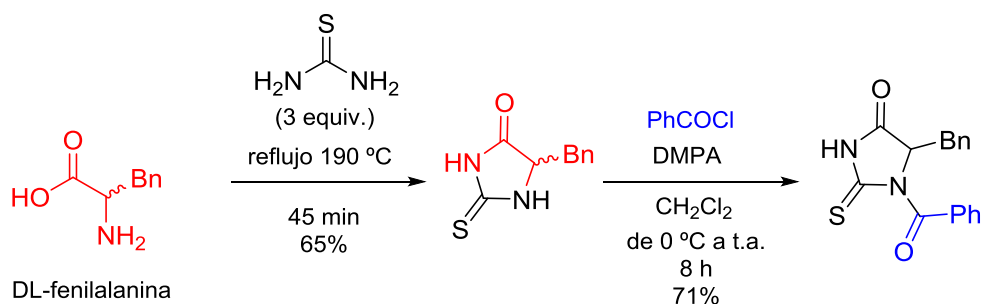
Las  $N_1$ -benzoil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona **2a**, debido a su reactividad y a que promueve las reacciones de Michael con buen estereocontrol (ver referencias 26), se estudió en primer lugar como modelo de reacción su adición a **1a** utilizando catalizadores bifuncionales del tipo base de Brønsted/donor de H (Esquema 18).



**Esquema 18.**

La síntesis de la  $N_1$ -acil-imidazolona **2a**, tal y como habíamos descrito previamente en nuestro laboratorio (ver referencia 26), se realizó en cuatro etapas como se muestra en los esquemas 19 y 20.

En primer lugar, la preparación de la tiourea cíclica se llevó a cabo con buen rendimiento mediante la condensación entre la fenilalanina racémica y 3 equivalentes de la tiourea siguiendo el procedimiento experimental de Wang.<sup>34</sup> Una vez obtenida la tiourea cíclica, en segundo lugar, se procedió a la preparación de la  $N_1$ -benzoil-tiohidantoina mediante una acilación del enolato con el correspondiente cloruro de benzoílo (Esquema 19). Así, sobre una suspensión de la tiourea cíclica y 1.05 equivalentes de la dimetilamino piridina (DAMP) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se goteó a la misma temperatura una disolución del cloruro de benzoílo (1.05 equivalentes.) en el mismo disolvente. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiental, y fue agitada vigorosamente durante 8 horas, lo que dio lugar a la correspondiente  $N_1$ -benzoil-tiohidantoina con un rendimiento del 71%.



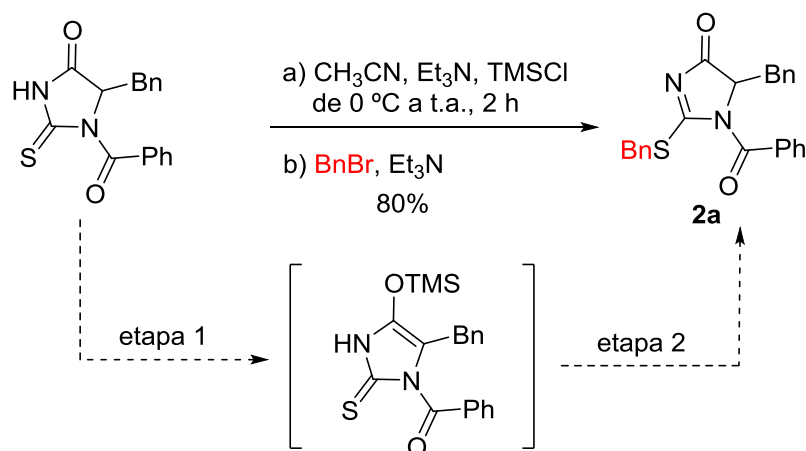
**Esquema 19.**

Por último, después de la *O*-sililación con trimetilclorosilano y trietilamina,<sup>35</sup> el crudo de reacción se trató tras dos horas de reacción nuevamente con  $\text{Et}_3\text{N}$  y bromuro

<sup>34</sup> Wang, Z. D.; Sheikh, S. O.; Zhang, Y. *Molecules.*, **2006**, *11*, 739–750.

<sup>35</sup> Esta etapa es necesaria para evitar la obtención del producto *O*-benzilado.

de bencilo (2 equiv.). Tras realizar la hidrólisis del enolato *O*-silitado se obtuvo la *N*<sub>1</sub>-benzoil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona **2a** como un sólido blanco estable a temperatura ambiente con un rendimiento global del 37% en cuatro etapas.

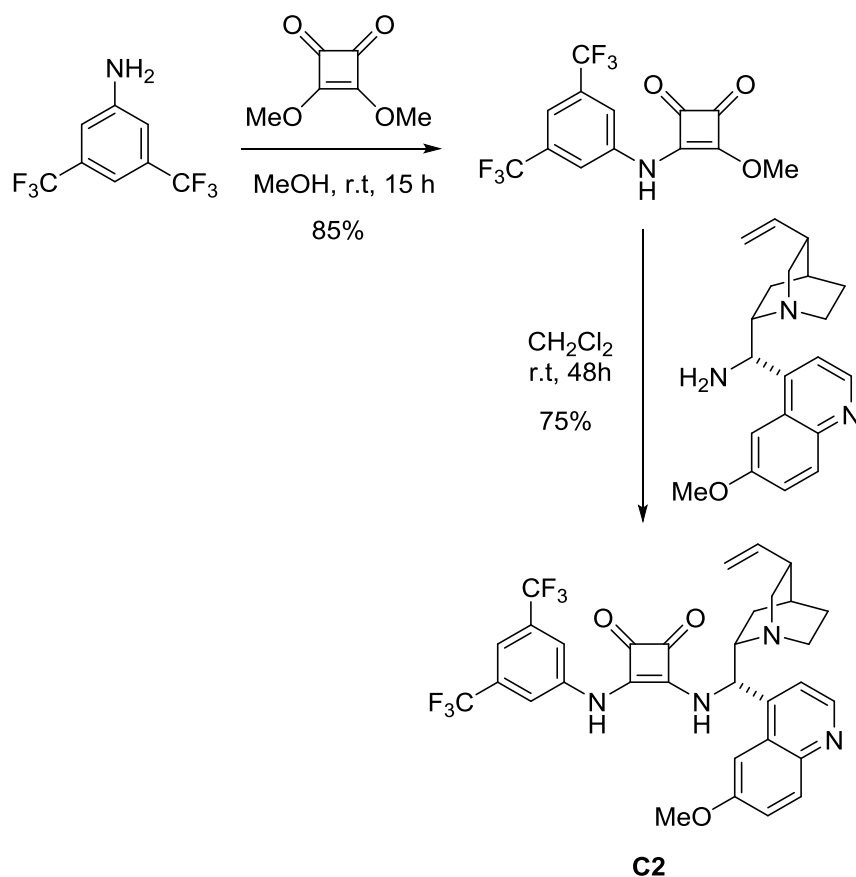


*Esquema 20: Síntesis del *N*<sub>1</sub>-acil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-ona **2a**.*

Una vez preparados el producto de partida **1a** y **2a**, evaluamos el alcance de la reacción utilizando catalizadores bifuncionales de tipo base de Brønsted/donador de H disponibles en el laboratorio. Tal como se muestra en la Tabla 1, la reacción de Michael a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 24 horas y utilizando una carga de catalizador de un 10 mol %, transcurre con conversiones y excesos enantioméricos muy variables. En el caso del catalizador de Takemoto **C1** se observa una conversión del 88% tras 24 h de reacción y el exceso enantiomérico fue solo de un 18% (entrada 1). Mucho mejores resultados se obtuvieron con catalizadores bifuncionales derivados de la escuaramida. El resultado más satisfactorio, se obtuvo al emplear el catalizador **C2** (entrada 2) que condujo al aducto deseado con una conversión del 95% tras 24 horas de reacción y con un exceso enantiomérico del 98%. El catalizador **C3**, rindió los aductos de adición con el mismo estereocontrol pero con una menor conversión probablemente debido a su mayor tamaño (entrada 3). El catalizador bifuncional base Brønsted basado en los ureidopéptidos **C4** resultó ser menos activo y selectivo (entrada 4).



La síntesis de dicho catalizador se realizó siguiendo el procedimiento descrito por Yang y colaboradores.<sup>36</sup> En la primera etapa, se añadió una disolución de 3,4-dimetoxi-3-ciclobutano-1,2-diona (1.2 equiv.) sobre una disolución de 3,5-bis(trifluorometil)anilina (1equiv.) en metanol a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 15 horas. En la segunda etapa, se realizó el acoplamiento del producto obtenido en la primera etapa con la 9-amino(9-deoxi)epiquinina (1.2 equiv.). La purificación del **C2** se efectuó triturando el crudo de reacción con Et<sub>2</sub>O (Esquema 21).



*Esquema 21*

Con el fin de comprobar el alcance de la adición enantioselectiva de Michael, se sintetizaron imidazolonas con diferentes sustituyentes en el C-5 (**2b-c**) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente (Esquemas 19-20). El **2d** no fue sintetizado ya que disponíamos de cantidad suficiente en el laboratorio.

<sup>36</sup> Yang, W.; Du, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450–5453.

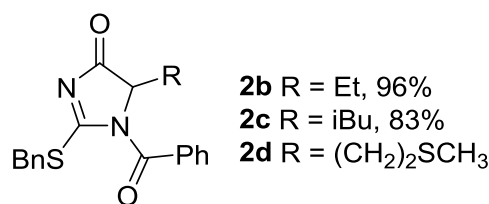
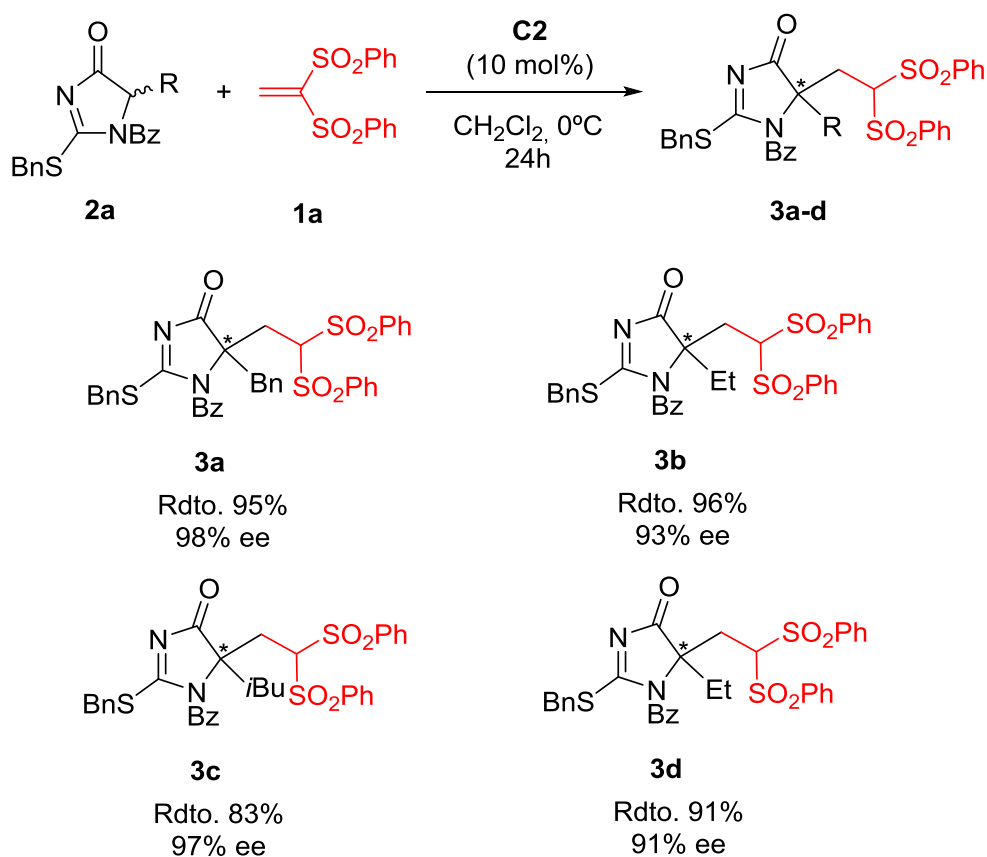


Figura 7

Llegados a este punto se procedió a estudiar el alcance de la versión asimétrica entre las distintas *N*<sub>1</sub>-benzoil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-onas **2b-d** y la vinil bis(sulfona) **1a** siguiendo el procedimiento previamente descrito. Afortunadamente la reacción se mostró igualmente efectiva independientemente del tamaño del sustituyente en la posición R, las conversiones fueron completas transcurridas 24 h en todos los casos y con excesos enantioméricos superiores al 90%.



La preparación de los aductos racémicos, se realizó siguiendo el mismo procedimiento general que para la reacción de adición asimétrica descrita arriba, empleando un 10 mol % del catalizador aquiral que se muestra en la Figura 8.



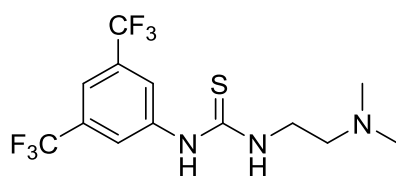
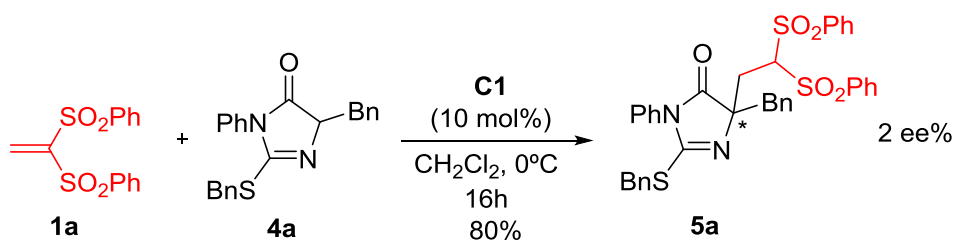


Figura 8

El siguiente objetivo fue realizar la reacción enantioselectiva entre la 5H-imidazol-4-ona de tipo **II** (**4a**) disponible en el laboratorio y vinil bis(sulfona) **1a**. La reacción trascurrió con un buen rendimiento, pero con una inducción asimétrica prácticamente nula (Esquema 22).



Esquema 22

Por falta de tiempo, decidimos parar el trabajo de grado en este punto. Quedaría pendiente:

- 1- Ampliar el alcance de la reacción a otras  $N_1$ -acil-1*H*-imidazol-4(5*H*)-onas **2**.
- 2- La modificación de los aductos **3a-d** a los compuestos objetivo señalados en el esquema 11.
- 3- Determinación de la configuración absoluta de los aductos obtenidos.

## 4. Conclusiones

Hemos desarrollado por primera vez de forma altamente enantioselectiva la adición conjugada entre las imidazolonas de tipo **I** y vinil sulfonas **1a**, que podrían permitir el acceso a  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dialquil sustituidos (cuaternarios). Se ha demostrado que el catalizador **C2** es el catalizador bifuncional del tipo base de Brønsted/donor de H más eficaz para promover la reacción, proporcionando excelentes rendimientos y enantioselectividades.

## 5. Experimental

### 5.1 Técnicas y materiales

#### *Destilaciones y secado de reactivos y disolventes*

Para secar los disolventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se destilaron sobre  $\text{CaH}_2$ . El resto de disolventes se adquirieron con calidad HPLC y se emplearon directamente sin previo secado.

El secado de las fases orgánicas se realizó por tratamiento con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y filtración. Para la eliminación de disolventes de reacción y/o extracción/cromatografía se hizo uso de rotavapores *Büchi R-110, R-200 y R-210* a presión reducida de trompa de agua (este último con una bomba de control de vacía *V-700*). Posteriormente los crudos se sometieron a bombas de vacío para eliminar completamente el disolvente (0,5 mm Hg aproximadamente).

#### *Resonancia magnética nuclear*

Los espectros  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN fueron registrados en un espectrómetro *Bruker advance DPX 300 MHz* (75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Se utilizó cloroformo deuterado como disolvente ( $\text{CDCl}_3$ ) a menos que se indique lo contrario. Los valores de desplazamientos químicos se han expresado en unidades de  $\delta$  (ppm), respecto a la señal interna de  $\text{CHCl}_3$  residual del disolvente ( $\delta=7,26$  ppm en  $^1\text{H}$  y  $\delta=77,16$  ppm en  $^{13}\text{C}$ ). Las constantes de acoplamiento de las señales  $J$  vienen dadas en Hz. Se han utilizado las siguientes abreviaturas para la descripción de las señales: m (multiplete), s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete).

Para realizar el procesado y editado de los espectros se utilizó el programa *MestReNova 5.1.0*.

#### *Cromatografía*

Para realizar el seguimiento de las reacciones y de las cromatografías se utilizó la técnica de Cromatografía en Capa Fina (TLC), mediante placas de aluminio que soportan gel de sílice (*Merck, Kiesegel 60 F-254*). El revelado de las placas se realizó con una lámpara de luz ultravioleta ( $\lambda=254$  nm) y/o por calefacción tras contacto con

una disolución de permanganato potásico preparada mezclando: H<sub>2</sub>O (300 mL), KMnO<sub>4</sub> (3,0 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,0 g) y una disolución acuosa de NaOH al 5 % (5 mL).

La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice como fase estacionaria (*Rocc*, 0,040-0,063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230-240 *mesh*) y mezclas en proporciones adecuadas de disolventes como fase móvil (AcOEt, hexano).

Para realizar la medida del exceso enantiomérico y de la relación diastereomérica se empleó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) de forma analítica. Se utilizó el cromatógrafo *Waters 600 E* acoplado a un detector UV de haz de diodos (DAD) y equipado con un monocromador. La columna de fase estacionaria fue de la marca *Daicel Chiralpack ID* de 25 cm de longitud, en la fase móvil se usaron los disolventes Hex/iPrOH/EtOH. Para la inyección en la columna, la muestra se preparó disolviendo 2,0 mg de producto en 2 mL de iPrOH y posteriormente filtrando con un filtro de 0,20 mm de poro.

#### *Pesada*

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

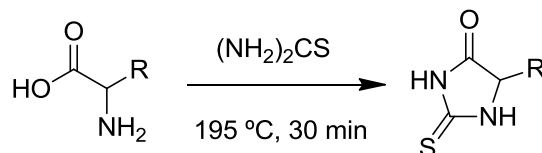
#### *Reactivos químicos y disolventes*

Los reactivos fueron adquiridos a diferentes casas comerciales: *Sigma-Aldrich*, *Alfa Aesar*, *Acros Organics*, *TCl*, etc.), y se utilizaron sin una purificación previa, a menos que estuviese indicado. Los reactivos se almacenaron siguiendo las indicaciones de cada casa comercial.

## 5.2 Procedimientos

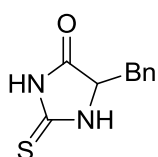
### 5.2.1 Procedimiento general para la síntesis del nucleófilo

#### 5.2.1.1 Síntesis de las 2-tiohidantoínas<sup>37</sup>



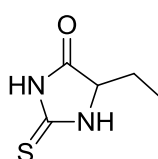
En un matraz de 100 ml, se añadieron sucesivamente el DL-aminoácido (1 equiv., 40 mmol) y la tiourea (3 equiv., 120 mmol). La mezcla se calentó a 190 °C y una vez fundida, se mantuvo a esta temperatura durante 45 minutos. A continuación, se enfrió a temperatura ambiente y sobre ella se añadieron sucesivamente AcOEt (100 mL) y H<sub>2</sub>O (100 mL). La fase orgánica se decantó y la acuosa se lavó con más AcOEt (3 x 50 ml). La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró por evaporación a vacío. La purificación del crudo de reacción se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex desde 5:1 a 3:1).

#### 5-Bencil-2-tioimidazolidin-4-ona



El producto se preparó a partir de D,L-fenilalanina (6.60 g, 40 mmol) siguiendo el procedimiento general. Sólido naranja. Rendimiento: 57% (4.73 g, 23.0 mmol). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ: 7.46 – 6.90 (m, 5H), 4.50 (dd, *J* = 5.6, 4.7 Hz, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 3H).

#### 5-Etil-2-tioimidazolidin-4-ona

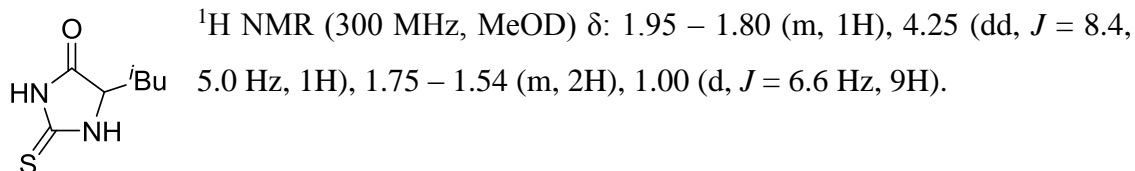


El producto se preparó a partir del ácido D,L-2-aminobutírico (4.12 g, 40 mmol). Rdto: 43% (2.5 g, 17.34 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD) δ: 4.21 (dd, *J* = 6.1, 5.0 Hz, 1H), 2.00 – 1.70 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

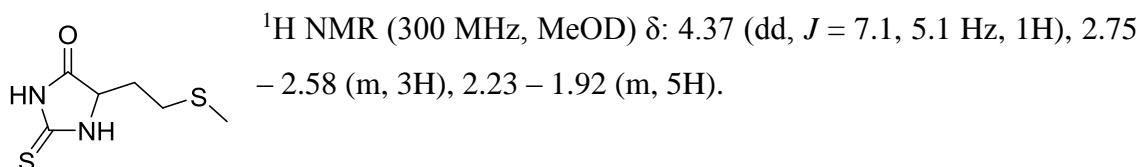
<sup>37</sup> Wang, Z.D.; Sheikh, S.O; Zhang, Y. *Molecules*. **2006**, *11*, 739-75

Las thioureas 5-isobutil y 2-(metiltio)etil no fueron sintetizadas ya que disponíamos de cantidad suficiente de ellas en el laboratorio.

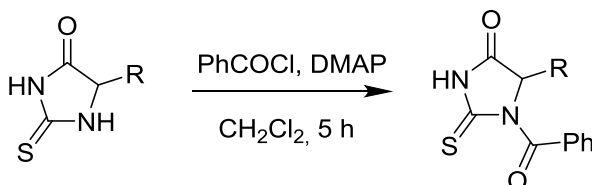
#### 5-Isobutil-2-tioimidazolidin-4-ona.



#### 5-(2-(metiltio)etil)-2-tioimidazolidin-4-ona

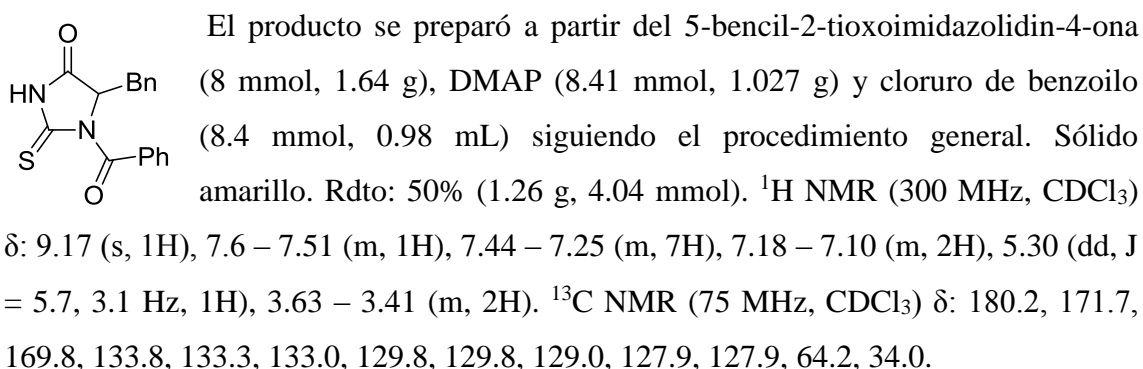


#### 5.2.1.2 Síntesis de la N-benzoil-2-tioimidazolidin-4-ona

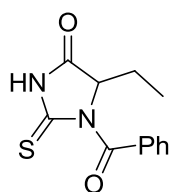


Sobre una disolución de la correspondiente 2-tiohidantoína (1 equiv., 8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (50 ml) enfriada a 0 °C, se añadió DMAP (1.05 equiv., 8.4 mmol, 1.02 g) y gota a gota cloruro de benzoilo (1.05 equiv., 8.4 mmol, 0.49 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y transcurrido ese tiempo se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El crudo obtenido fue purificado directamente por cromatografía en columna de gel de sílice a baja presión (eluyente Hex/AcOEt desde 3:1 a 1:1).

#### 1-Benzoil-5-benzil-2-tioimidazolidin-4-ona

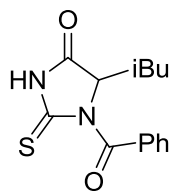


### 1-Benzoil-5-etil-2-tioimidazolidin-4-ona



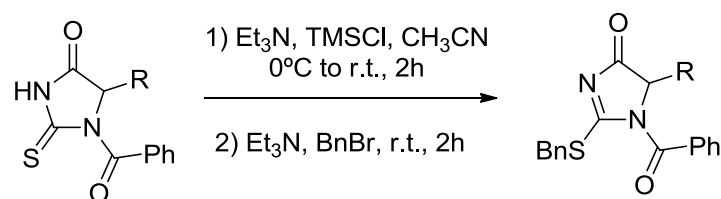
El producto se preparó a partir de la 5-etil-2-tioimidazolidin-4-ona (17 mmol, 2.5 g), DMAP ( 8.4 mmol, 1.03 g) y cloruro de benzoilo (18.2 mmol, 2.11 mL) siguiendo el procedimiento general.. Sólido amarillo. Rdto: 30% (5.04 mmol, 1.25 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.37 (s, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 5.08 (dd,  $J = 5.3, 4.0$  Hz, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 180.7, 172.3, 169.9, 133.7, 133.3, 129.8, 128.4, 64.3, 22.5, 8.2

### 1-Benzoil-5-isobutil-2-tioimidazolidin-4-ona



El producto se preparó a partir de la 5-isobutil-2-tioimidazolidin-4-ona (1.76 g, 9.98 mmol), DMAP (10.76 mmol, 1.31 g) y cloruro de benzoilo (10.76 mmol, 1.25 mL) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rdto: 50% (4.99 mmol, 1.38 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.18 (s, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 2H), 5.06 (dd,  $J = 7.2, 4.5$  Hz, 1H), 2.24 – 1.70 (m, 3H), 0.98 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 180.4, 172.7, 170.0, 133.5, 129.8, 128.5, 61.9, 38.9, 24.6, 23.1, 22.1.

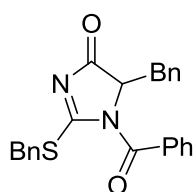
### 5.2.1.3 Benzilación del S de la N<sup>1</sup>-azil tiohidantoínas<sup>38</sup>



1<sup>a</sup> Etapa: Sobre una solución de la correspondiente tiohidantoína (1 equiv., 4.05 mmol, 1.25 g) en CH<sub>3</sub>CN anhídrido recién destilado (2 ml/mmol) a 0 °C, se añadió TMSCl recién destilado (1.2 equiv., 4.85 mmol, 0.61 mL). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas.

2<sup>a</sup> Etapa: Posteriormente, se añadieron trietilamina recién destilada (4 equiv., 16.18 mmol, 2.25 mL) y bromuro de bencilo (2 equiv., 8.09 mmol, 0.96 mL) a la misma temperatura. Una vez completada la reacción (2-3 h), la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. La disolución se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del crudo de reacción se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/Hex desde 5:1 a 3:1)

#### 1-Benzoil-5-bencil-2-(benciltio)-1H-imidazol-4(5H)-ona

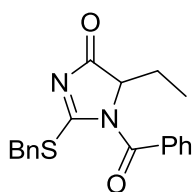


El producto se preparó a partir de la 1-benzoil-5-benzil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (4.04 mmol, 1.2543 g) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rdto: 79% (3.20 mmol, 1.28 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.34 – 7.02 (m, 10H), 4.63 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.32 – 4.22 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 185.4, 184.6, 166.9, 135.0, 133.3, 133.1, 132.8, 129.3, 129.2, 128.9, 128.6, 128.0, 127.7, 127.5, 66.2, 38.0, 35.7.

<sup>38</sup> Etxabe, J.; Izquierdo, J.; Landa, A; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 6883-6886

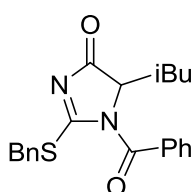


### 1-Benzoil-2-(benciltio)-5-etil-1H-imidazol-4(5H)-ona



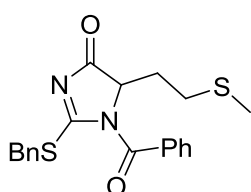
El producto se preparó a partir de la 1-benzoil-5-etil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (4.43 mmol, 1.50 g) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rdto: 84% (3.72 mmol, 1.26 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.64 – 7.18 (m, 10H), 4.65 (dd,  $J = 6.1$ , 2.7 Hz, 1H), 4.53 – 4.31 (m, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 1H), 1.36 – 1.28 (m, 1H), 0.69 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 185.8, 185.1, 167.1, 135.0, 133.3, 132.6, 129.4, 129.0, 128.7, 127.9, 127.2, 65.2, 38.2, 23.4, 6.8.

### 1-Benzoil-2-(benciltio)-5-isobutil-1H-imidazol-4(5H)-ona



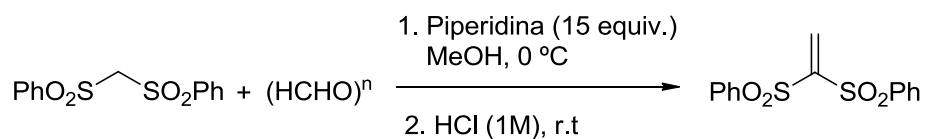
El producto se preparó a partir de la 1-benzoil-5-isobutil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (4.99 mmol, 1.38 g) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rdto: 69% (3.44 mmol, 1.26 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.62 – 7.30 (m, 10H), 4.67 – 4.61 (s, 1H), 4.58 – 4.46 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 1H), 1.51 – 1.40 (m, 2H), 0.73 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 0.67 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 185.5, 185.2, 167.3, 135.2, 133.5, 132.7, 129.6, 129.1, 128.9, 128.0, 127.6, 63.4, 39.6, 38.3, 23.5, 23.3, 21.8.

### 1-Benzoil-2-(benziltio)-5-(2-(metiltio)etil)-1H-imidazol-4(5H)-ona



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.60 – 7.23 (m, 10H), 4.78 (dd,  $J = 7.5$ , 3.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.39 (m, 2H), 2.55 – 2.22 (m, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.77 – 1.61 (m, 1H).

### 5.2.2 Procedimiento general para la síntesis del electrófilo<sup>39</sup>

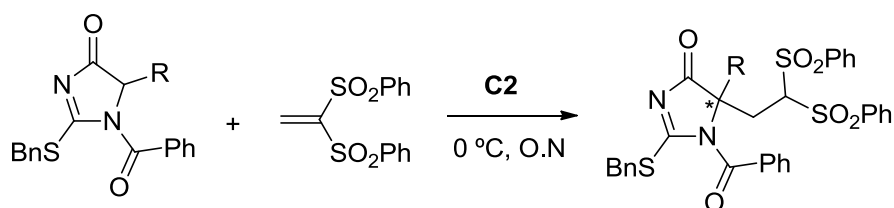


1ª Etapa: En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL, se añadieron sucesivamente una mezcla de paraformaldehído (40% en agua), (3 equiv., 42 mmol, 1.16 mL) y la piperidina (5 equiv., 70.2 mmol, 6.93 mL) en MeOH (30 mL) a 0°C. A continuación, se añadió lentamente el 1,1-bis(fenilsulfonil)metano (1 equiv., 14 mmol, 4.1178 g) y se mantuvo a esta temperatura durante 70 minutos. Una vez finalizada la reacción, se añadió una mezcla de H<sub>2</sub>O-hielo (70 mL) y la reacción se agitó durante 10 minutos más. El precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL).

2ª Etapa: Se transfirió la fase orgánica a un embudo de decantación, se añadió HCL (1M) (75 mL) y se agitó vigorosamente durante 3 horas. La fase acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x30 mL) y la fase orgánica se decantó. La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró por evaporación a vacío. El crudo resultante se recristalizó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclohexano. Sólido blanco. Rdto: 60% (2.6 g, 8.43 mmol). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 8.05-7.96 (m, 4H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 4H), 7.25 (s, 2H).

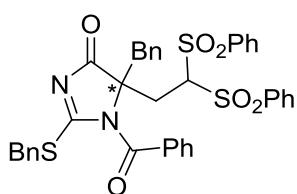
<sup>39</sup> Quitard, A.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7212-7214.

### 5.2.3 Reacciones de Michael asimétricas



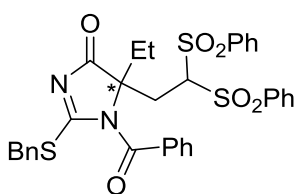
En un vial de fondo redondo y con tapón roscado, se añadieron sucesivamente la correspondiente 5H-tiazol-4-ona (1 equiv., 0.1 mmol) la vinil sulfona (1.2 equiv., 0.12 mmol, 37 mg) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). Sobre esta disolución, se añadió el catalizador **I** (0.01 mmol, 0.1 equiv., 6.3 mg) y la mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 24 h. La reacción se monitorizó mediante alícuotas de RMN y al observar la desaparición del producto de partida, se realizó la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex:EtOAc, 5:1 y 3:1).

#### 1-benzoil-5-bencil-2-(benziltio)-5-(2,2-bis(fenilsulfonil)etil)-1H-imidazol-4(5H)-ona



El producto se preparó a partir de la 1-benzoil-5-bencil-2-(benciltio)-1H-imidazol-4(5H)-ona (0.1 mmol, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rdto: 95% (0.095 mmol, 0.067 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.12-7.01 (m, 25 H), 5.67 (dd,  $J = 6.1, 3.0$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.54 (d,  $J = 13.7$  Hz, 3H), 3.33 (dd,  $J = 16.7, 3.0$  Hz, 1H), 2.35-3.19 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 186.22, 185.02, 168.23, 138.02, 137.04, 134.91, 134.71, 134.40, 133.96, 133.09, 132.99, 130.34, 130.20, 129.77, 129.32, 129.15, 128.89, 128.79, 128.77, 128.57, 127.99, 127.74, 77.58, 73.23, 41.25, 39.69, 31.58. MS: Calculada para  $\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_3$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ), 709.1501; detectada, 709.1490.

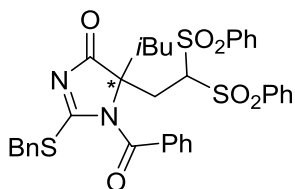
#### 1-benzoil-2-(benziltio)-5-(2,2-bis(fenilsulfonil)etil)-5-etil-1H-imidazol-4(5H)-ona



El producto se preparó a partir de la 1-benzoil-2-(benciltio)-5-etil-1H-imidazol-4(5H)-ona (0.1 mmol, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rdto: 96% (0.096 mmol, 0.062 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.15 - 7.12 (m, 20H), 5.56 (dd,  $J = 6.0, 3.0$  Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.13 (dd,  $J = 16.6, 3.0$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 0.72 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 186.35, 184.85, 167.92, 138.22, 136.89, 134.85, 134.66, 134.62,

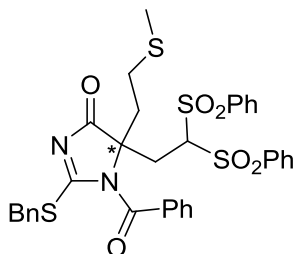
133.31, 133.18, 130.36, 130.25, 130.08, 129.87, 129.40, 129.31, 129.28, 129.12, 128.94, 128.87, 128.58, 128.13, 77.41, 72.84, 39.69, 31.45, 28.90, 8.18.

**1-benzoil-2-(benziltio)-5-(2,2-bis(fenilsulfonil)etil)-5-isobutil-1H-imidazol-4(5H)-ona**



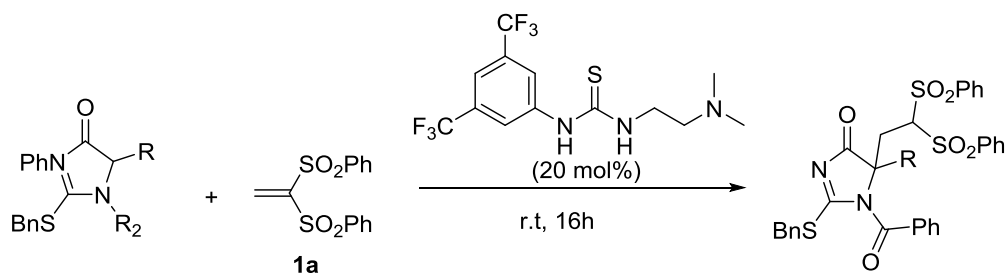
El producto se preparó a partir de la 1-benzoil-2-(benziltio)-5-isobutil-1H-imidazol-4(5H)-ona (0.1 mmol, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rdto: 83% (0.083 mmol, 0.056 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  8.21 – 7.16 (m, 20H), 5.51 (dd,  $J$  = 5.8, 2.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.14 (dd,  $J$  = 16.6, 2.9 Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J$  = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 2.22 – 2.04 (m, 3H), 0.75 (dd,  $J$  = 7.4, 6.6 Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 186.53, 184.43, 167.93, 138.27, 137.23, 134.82, 134.72, 134.60, 133.32, 133.09, 130.21, 130.11, 129.29, 129.24, 129.10, 128.84, 128.80, 128.74, 128.06, 77.49, 71.49, 43.01, 39.59, 32.78, 28.34, 24.94, 23.83, 22.79.

**1-benzoil-2-(benziltio)-5-(2,2-bis(fenilsulfonil)etil)-5-(2-(metiltio)etil)-1H-imidazol-4(5H)-ona**



El producto se preparó a partir de la 1-benzoil-2 (benziltio)-5-(2-(metiltio)etil)-1H-imidazol-4(5H)-ona (0.1 mmol, 1 equiv.) siguiendo el procedimiento general. Sólido blanco. Rdto: 91% (0.091 mmol, 0.063 g).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53–7.43 (m, 20H), 5.85 (dd,  $J$  = 5.9, 3.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.44 (dd,  $J$  = 16.6, 3.0 Hz, 1H), 3.35 – 3.21 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.30 (s, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 185.72, 184.71, 168.04, 138.10, 136.95, 134.98, 134.71, 134.58, 133.31, 133.11, 130.26, 130.12, 129.87, 129.36, 129.31, 129.17, 128.97, 128.91, 128.87, 128.58, 128.17, 77.32, 71.44, 39.72, 34.34, 31.74, 28.39, 15.60.

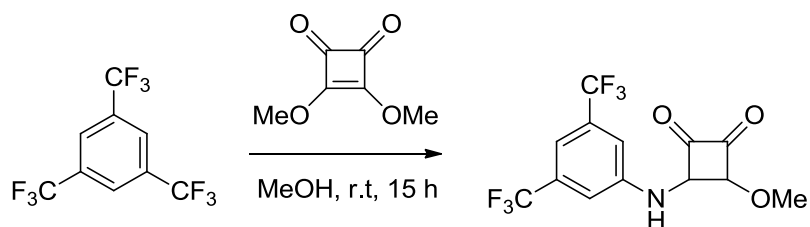
## 5.2.4 Reacciones de Michael racémicas



En un vial de fondo redondo y con tapón roscado, se añadieron sucesivamente la correspondiente 5H-tiazol-4-ona (0.2 mmol, 2 equiv.), la vinil sulfona **1a** (0.24 mmol, 2.4 equiv., 74 mg) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). Sobre esta disolución, se añadió el catalizador racémico (0.02 mmol, 0.2 equiv., 7.2 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se monitorizó mediante alícuotas de RMN y al observar la desaparición del producto de partida, se realizó la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex:EtOAc, 5:1 y 3:1). Sólido blanco.

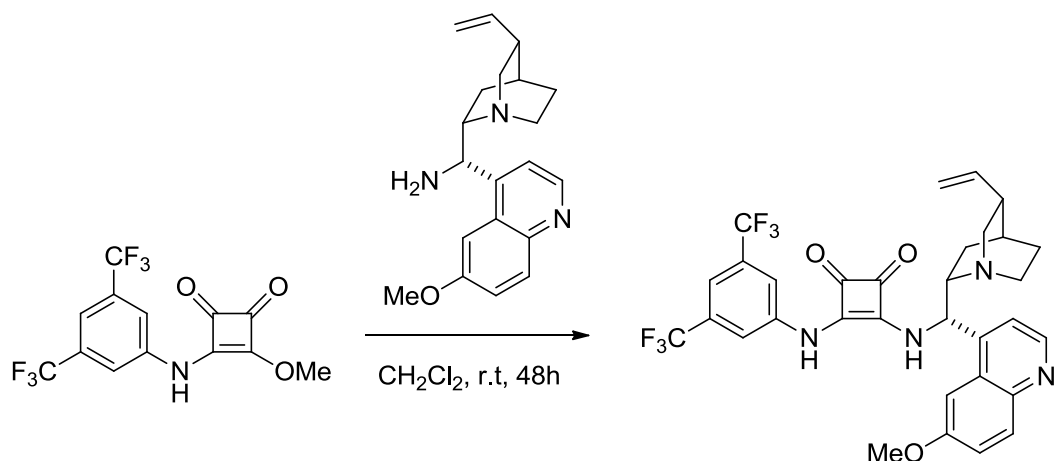
## 5.2.5 Procedimiento general para la síntesis de catalizadores

### 5.2.5.1 Síntesis catalizador quiral<sup>40</sup>



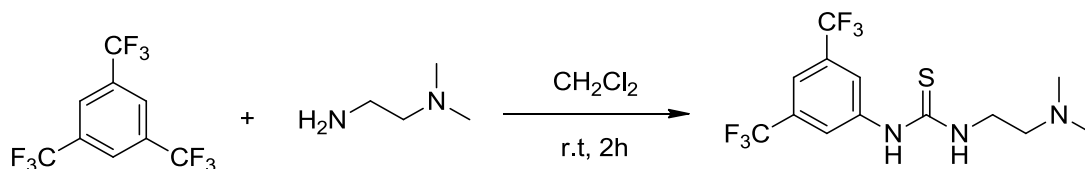
En un matraz de 100 mL se añadieron sucesivamente, 3,5-bis(trifluorometil)anilina (1 equiv., 17.5 mmol, 4 g) y una disolución de 3,4-dimetoxi-3-ciclobutano-1,2-diona (1.2 equiv., 20.9 mmol, 2.7 mL) en metanol a temperatura ambiente. Se mantuvo la agitación durante 15 horas. Sólido blanco.

<sup>40</sup> Yang, W.; Du, D. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5450–5453.



El producto (1 equiv., 4.42 mmol, 1.5 g), se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se agregó 9-amino(9-deoxi)epiquinina (1.2 equiv, 5.31 mmol, 1.63 g) para mantenerlo otras 48 horas en agitación. La purificación del crudo de reacción se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 90:10) y se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Sólido amarillento. Rdto: 75% (3.31 mmol, 2.09 g). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.

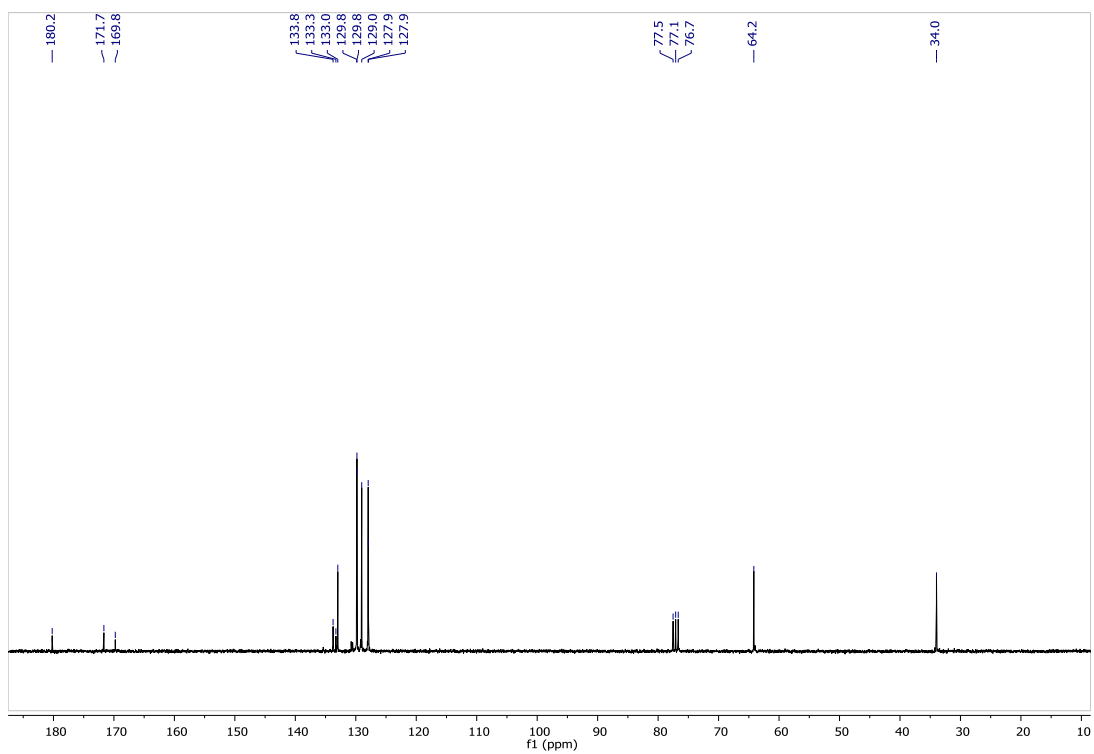
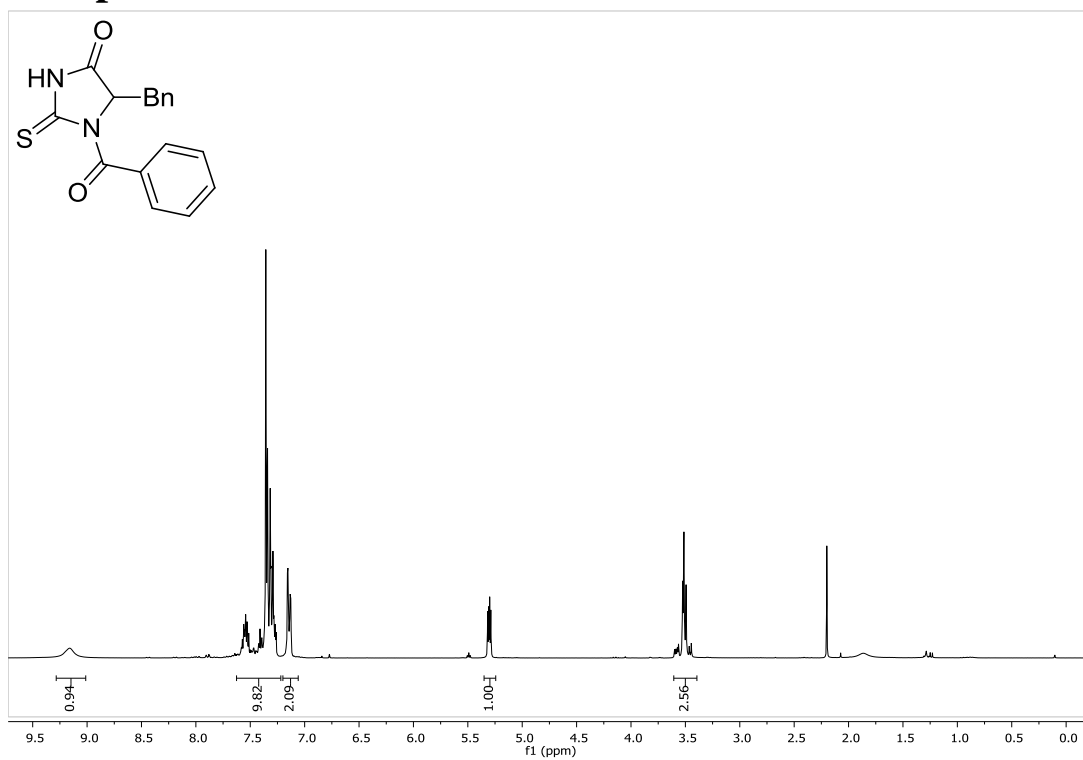
#### 5.2.5.2 Síntesis catalizador aquiral<sup>41</sup>

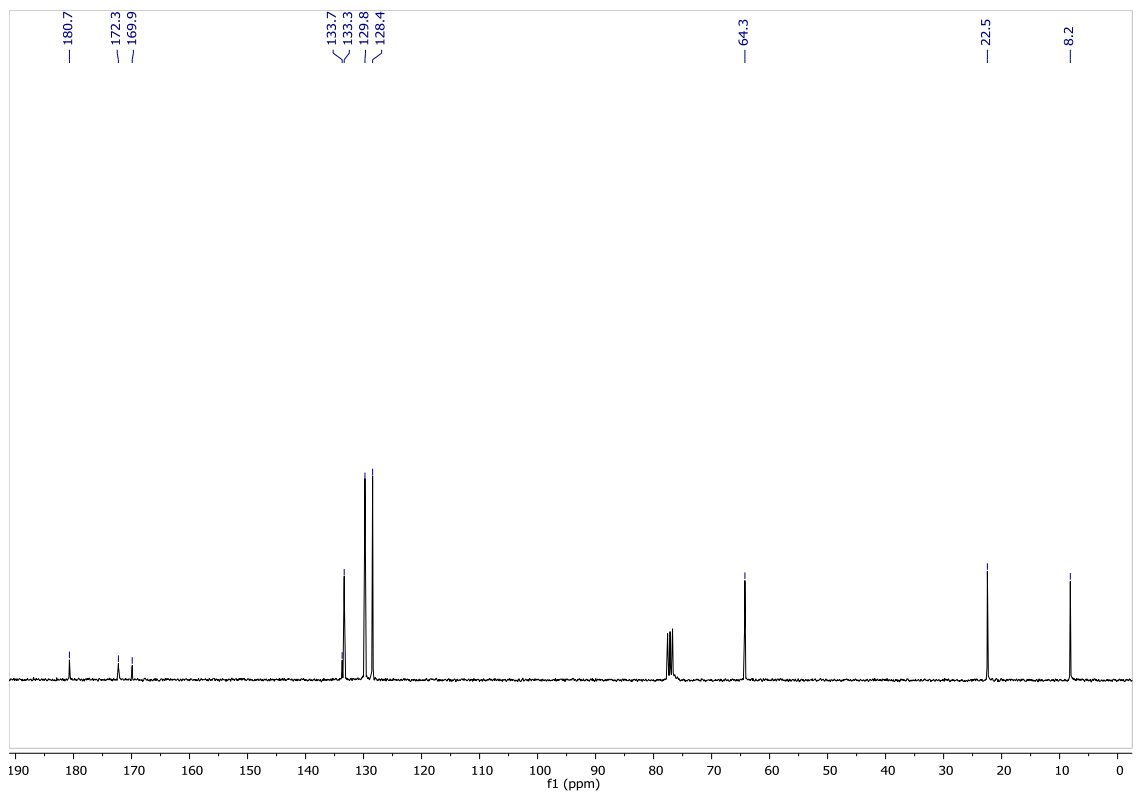
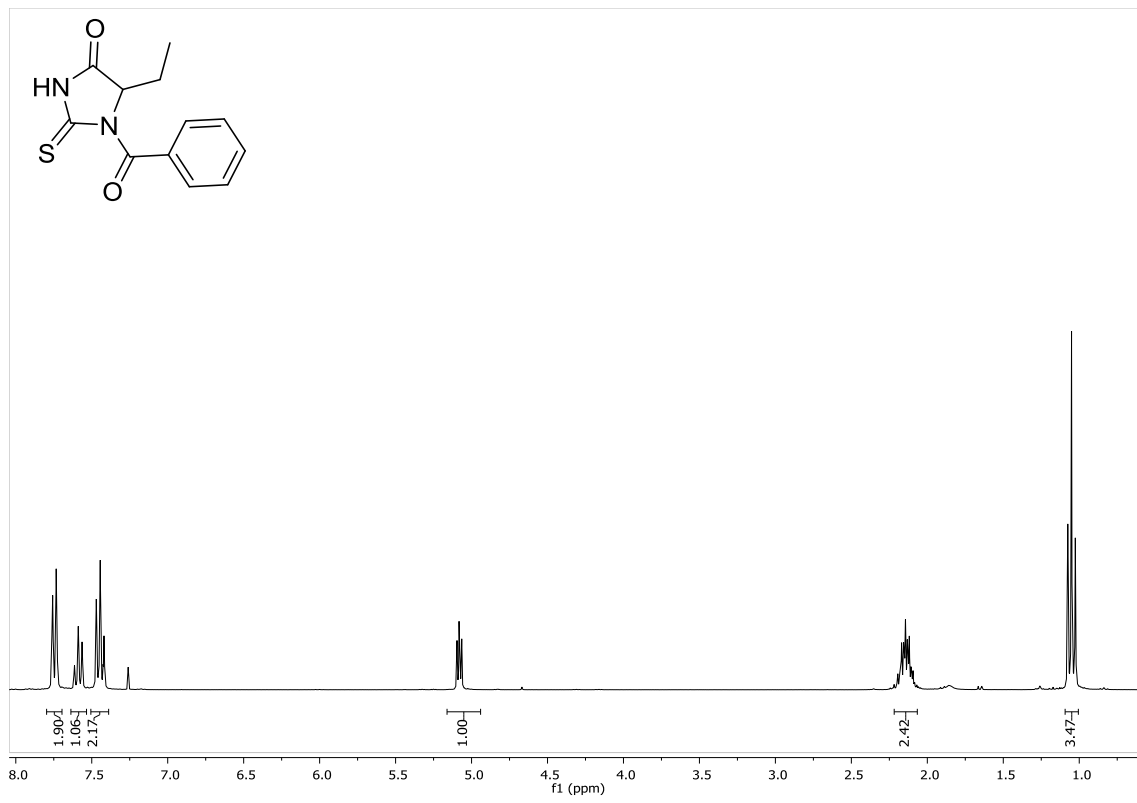


En un matraz de 100 mL se añadieron sucesivamente el 1-isotiocianato-3,5-bis(trifluorometil)benceno (1.33 g, 5 mmol, 1 equiv.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) y N,N-dimetiletano-1,2-diamina (440 mg, 3 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y se trituró con  $\text{Et}_2\text{O}$  para obtener el catalizador aquiral en forma de sólido blanco. Rdto.: 81% (0.87 g, 2.43 mmol). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.

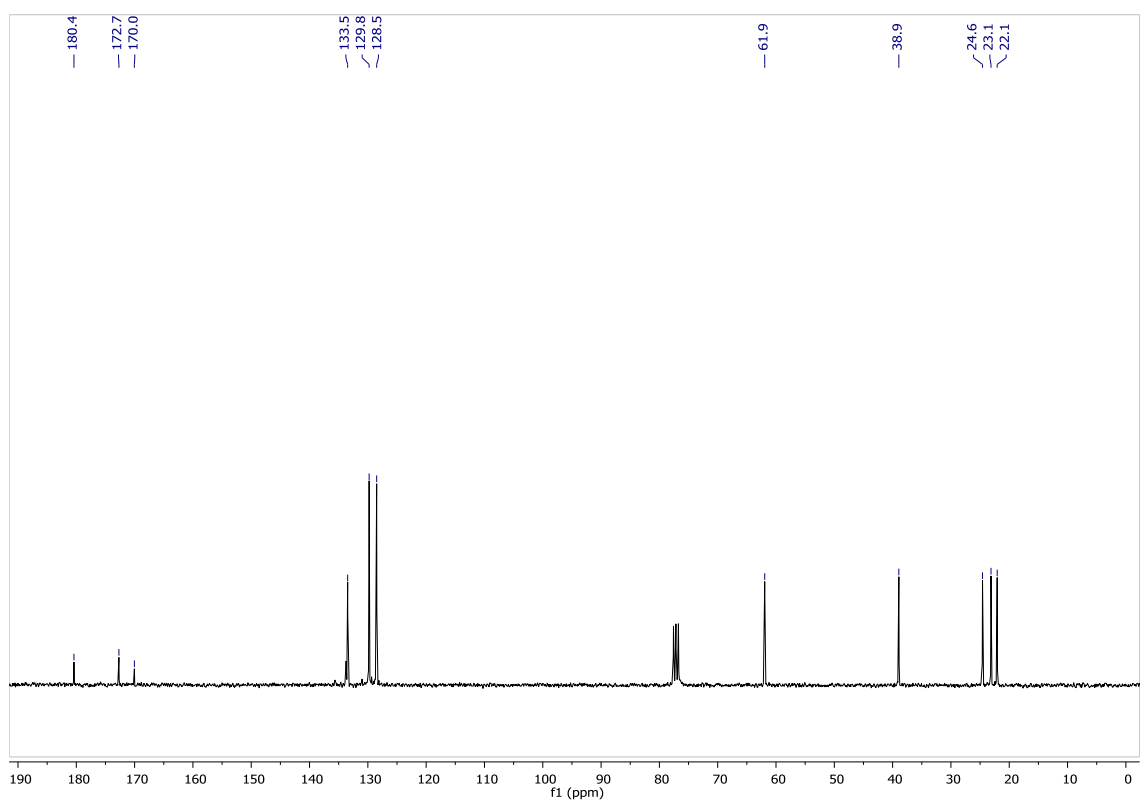
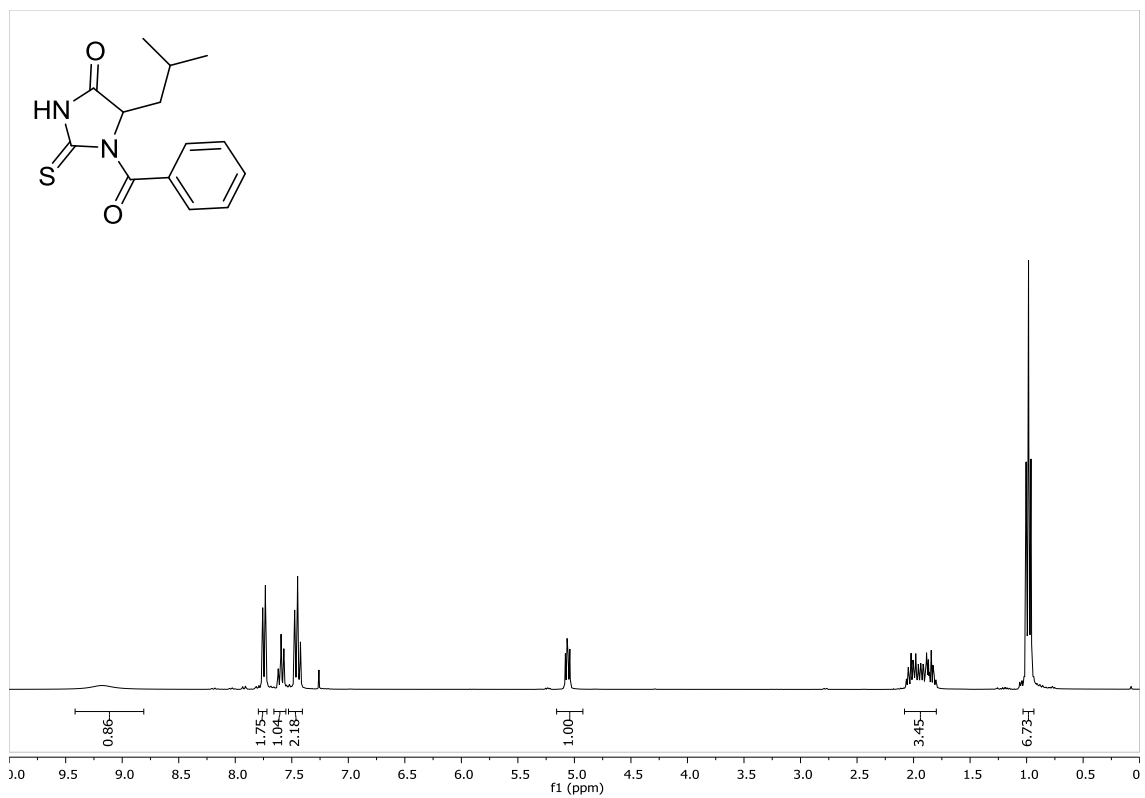
<sup>41</sup> a) Opalka, S. M.; Steinbacher, J. L.; Lambiris, B. A.; McQuade D. T. J. *Org. Chem.* **2011**, 76, 6503–6517. b) Datos espectroscópicos: Varga, S.; Jakab, G.; Drahos, L.; Holczbauer, T.; Czugler, M.; Soos, T. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5416-5419.

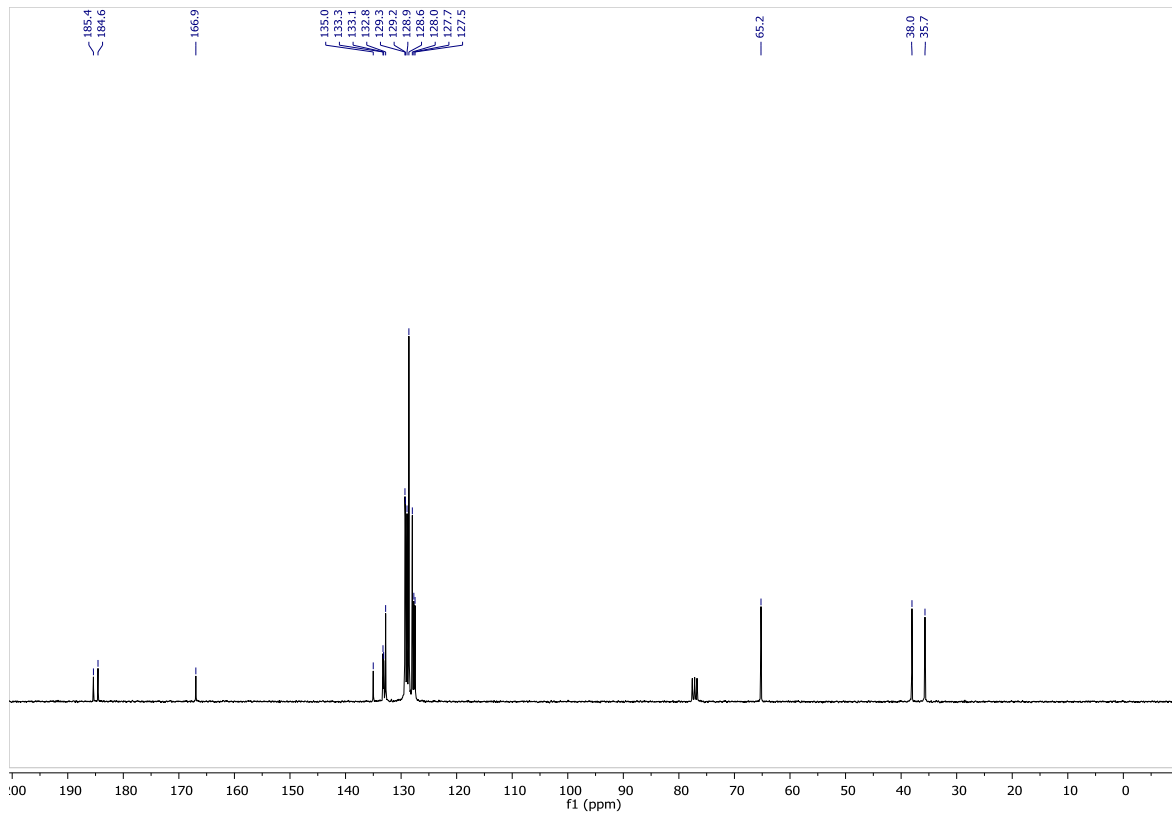
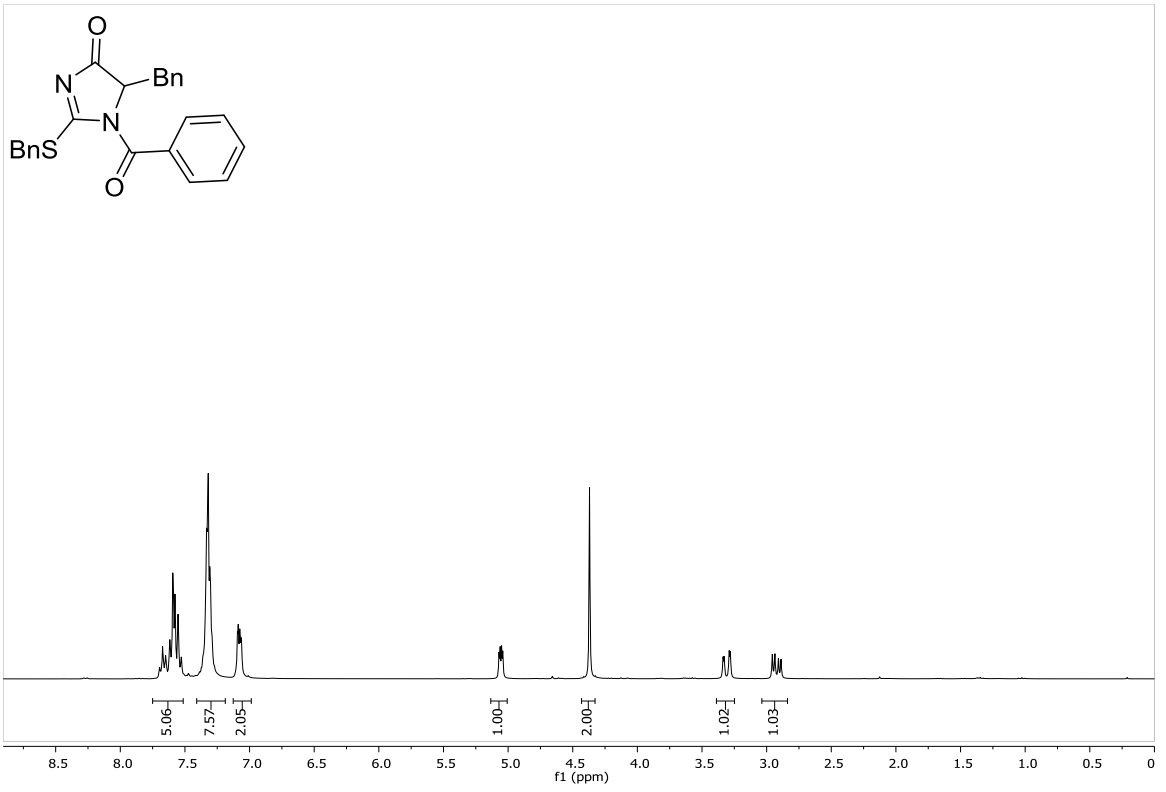
## 6. Espectros de RMN

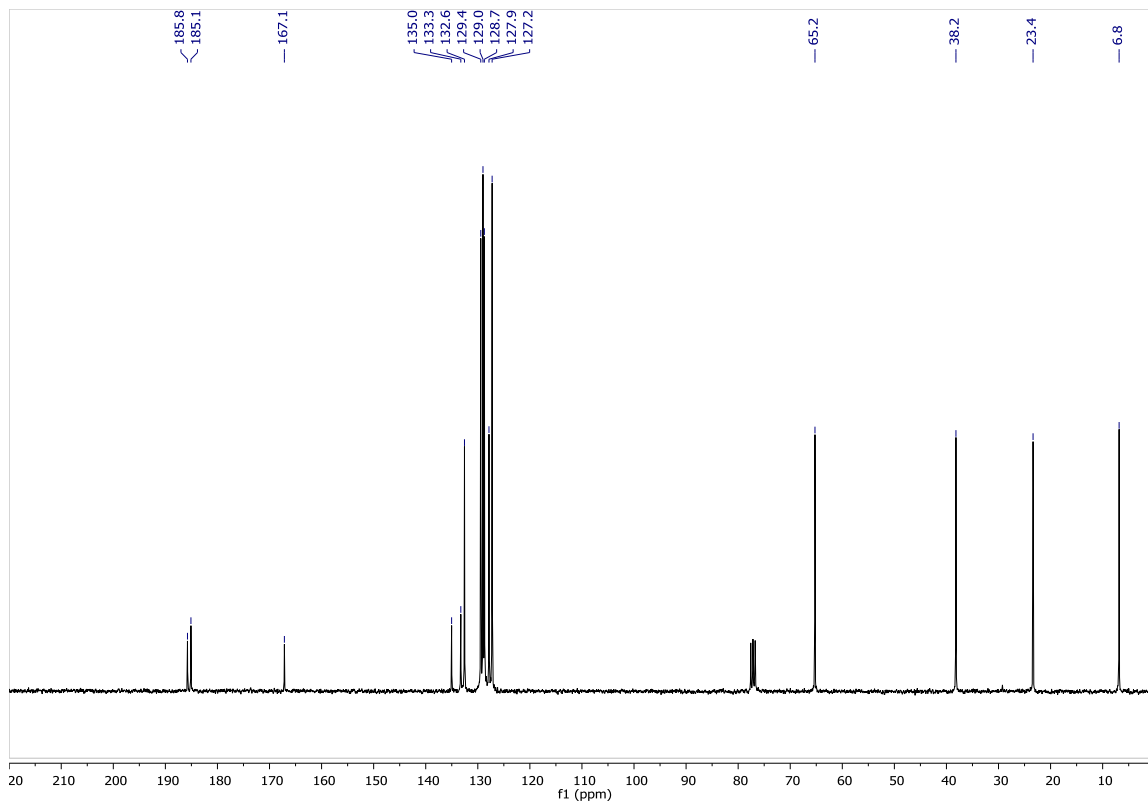
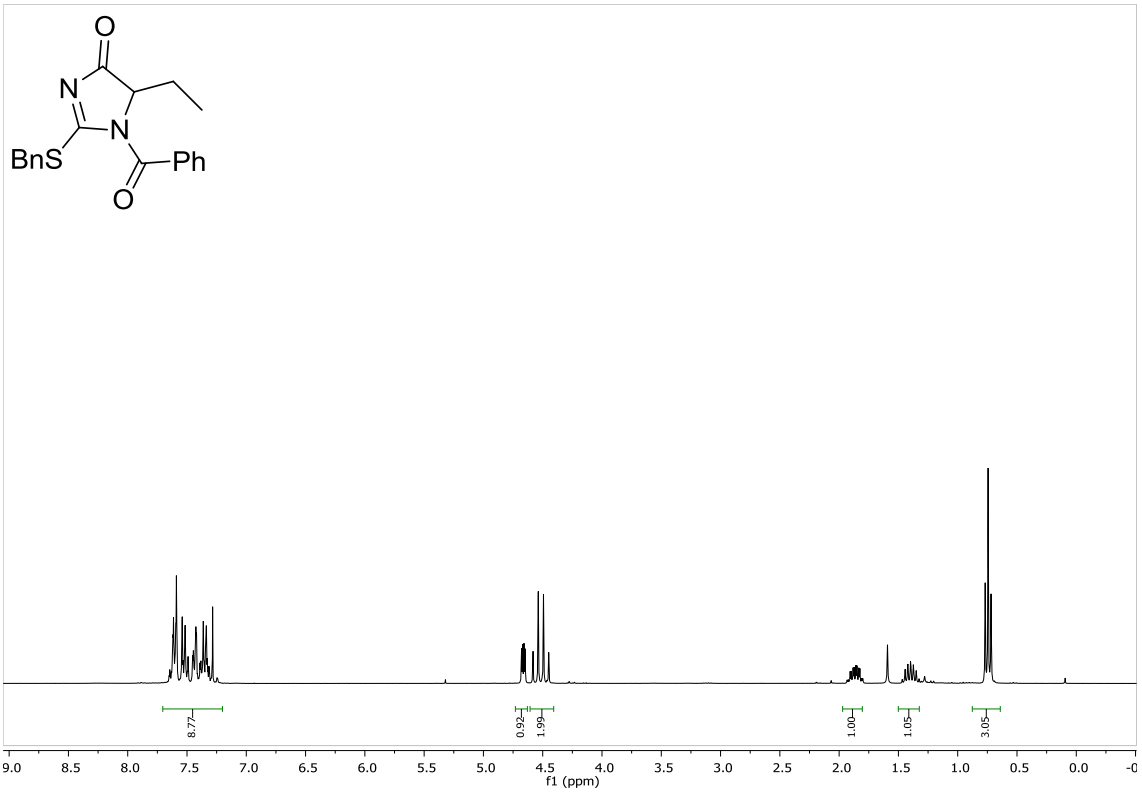


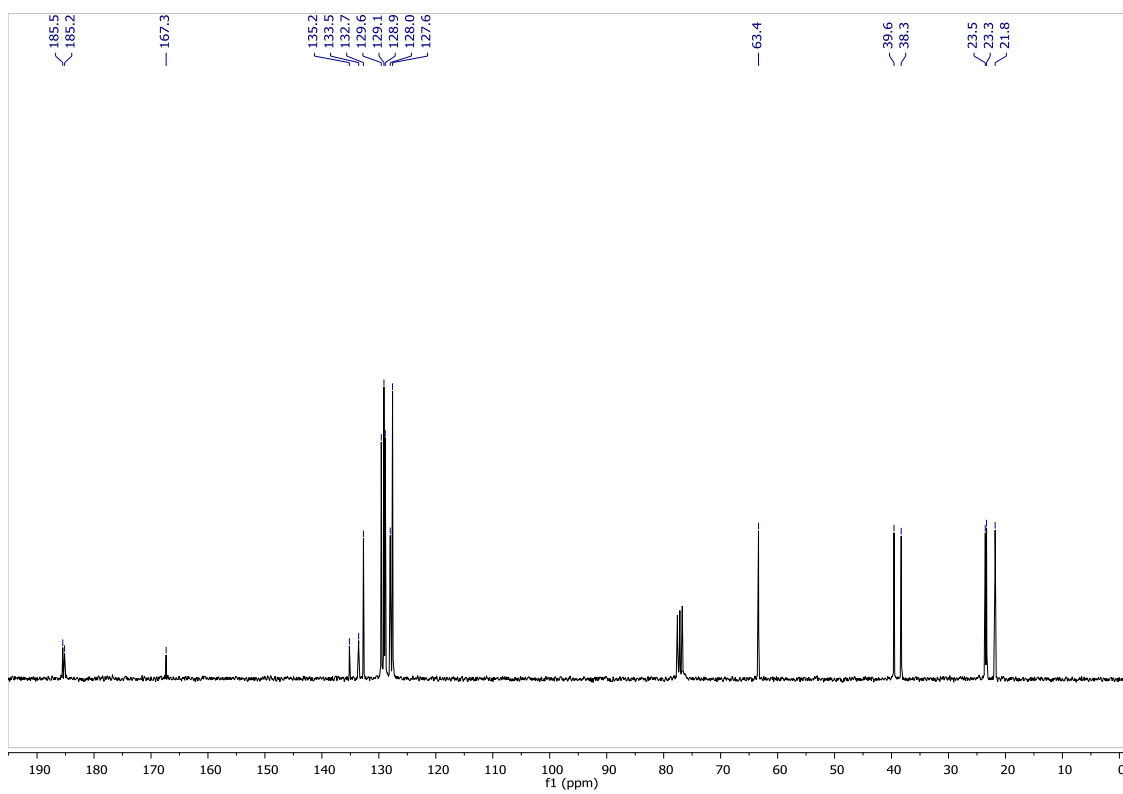
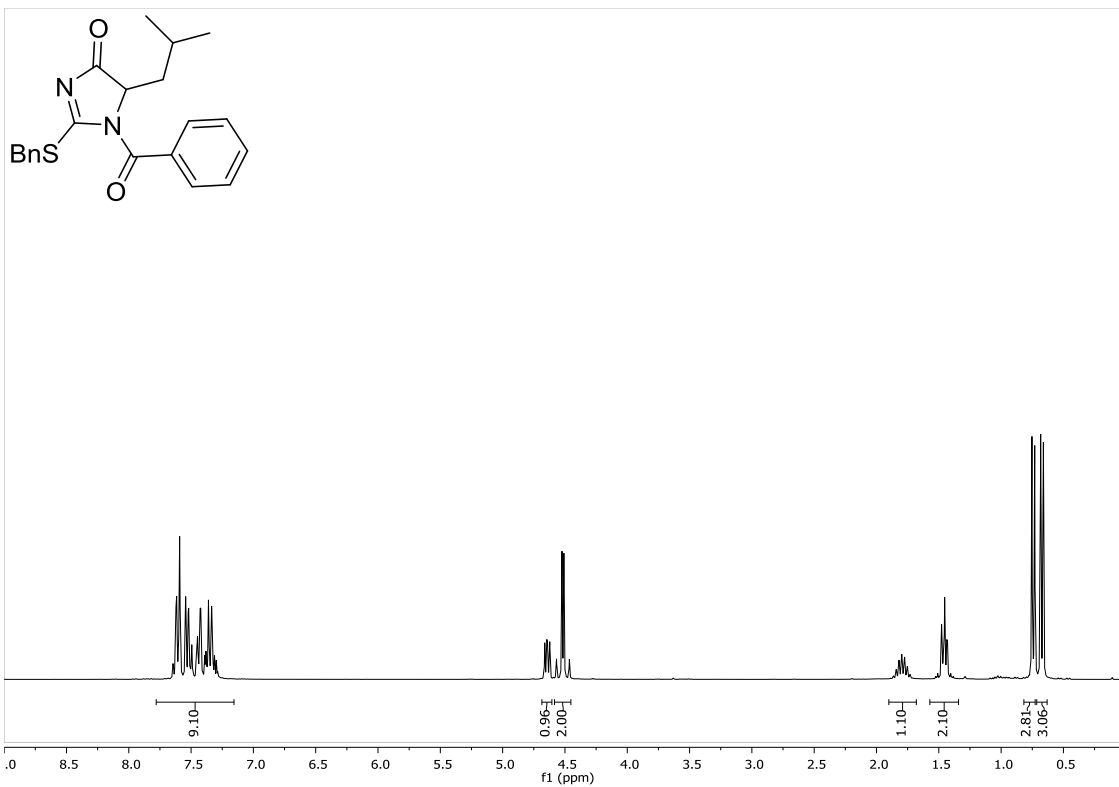


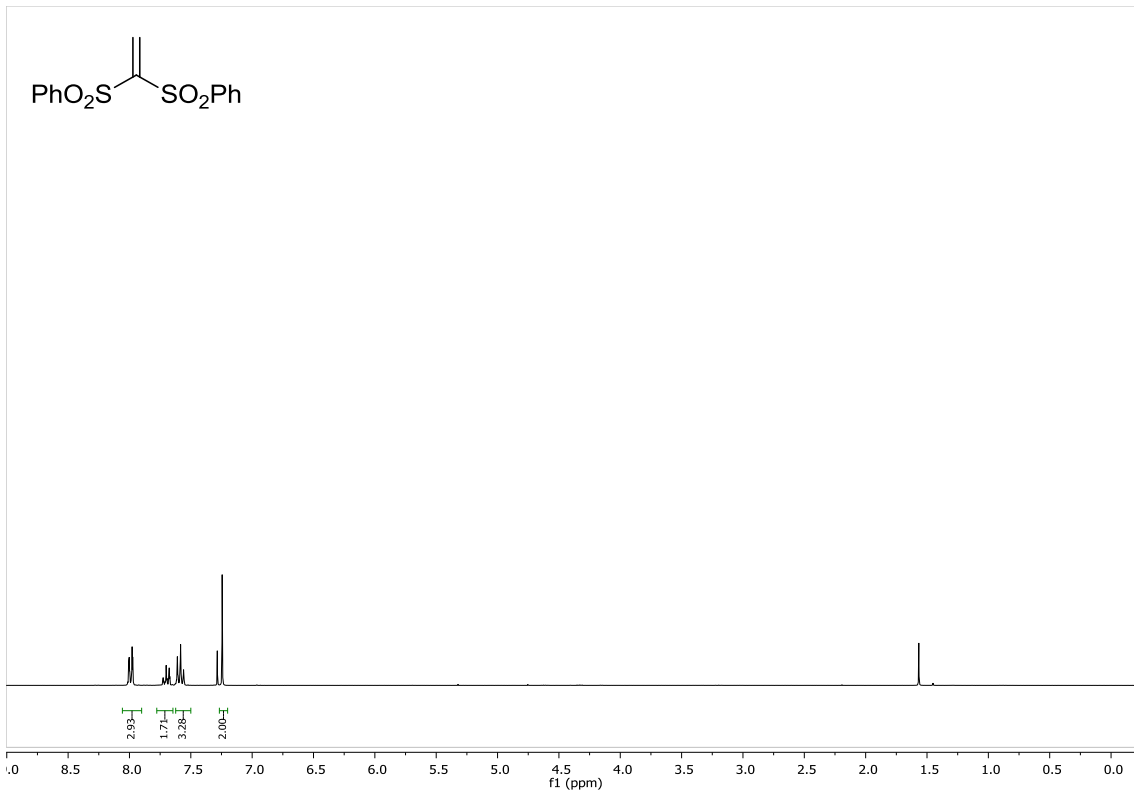


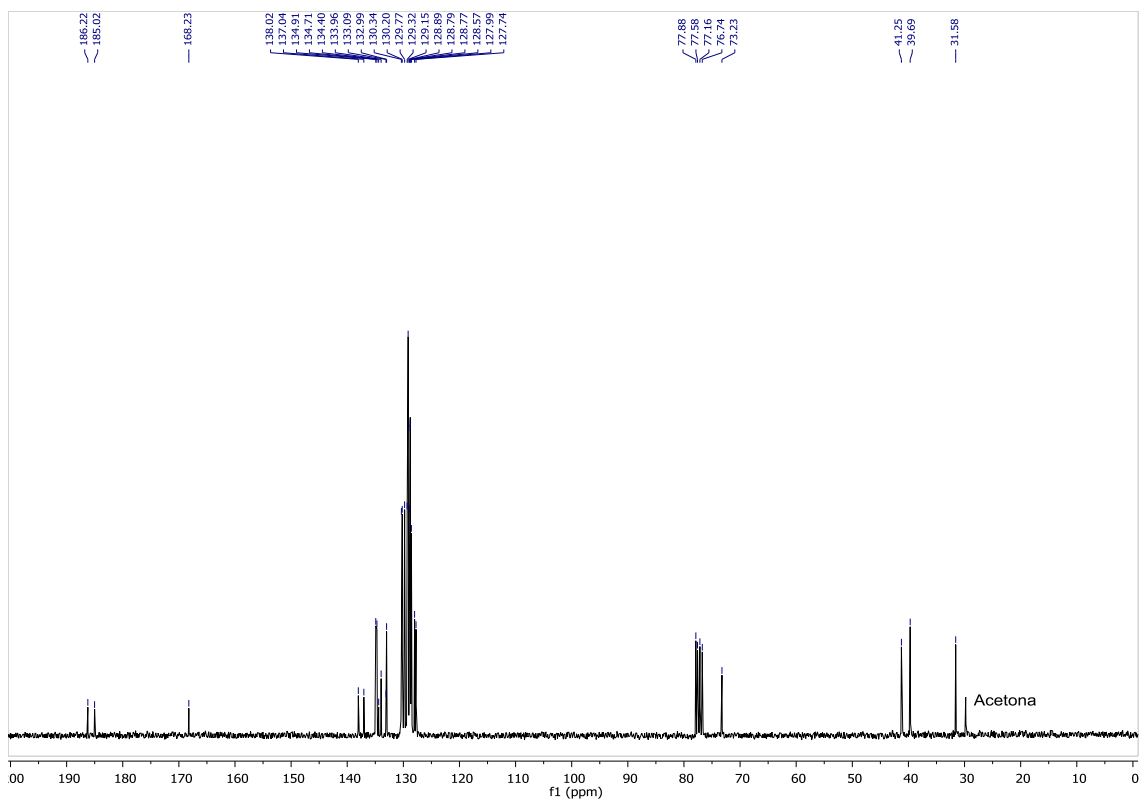
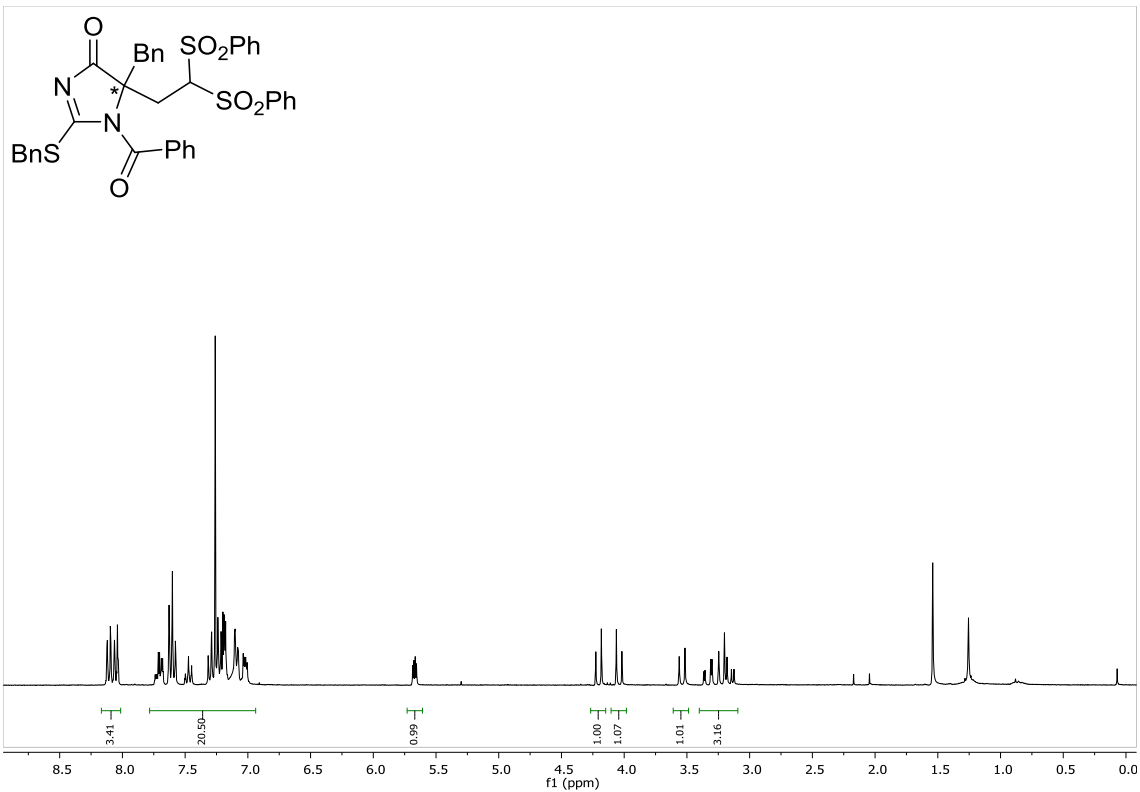


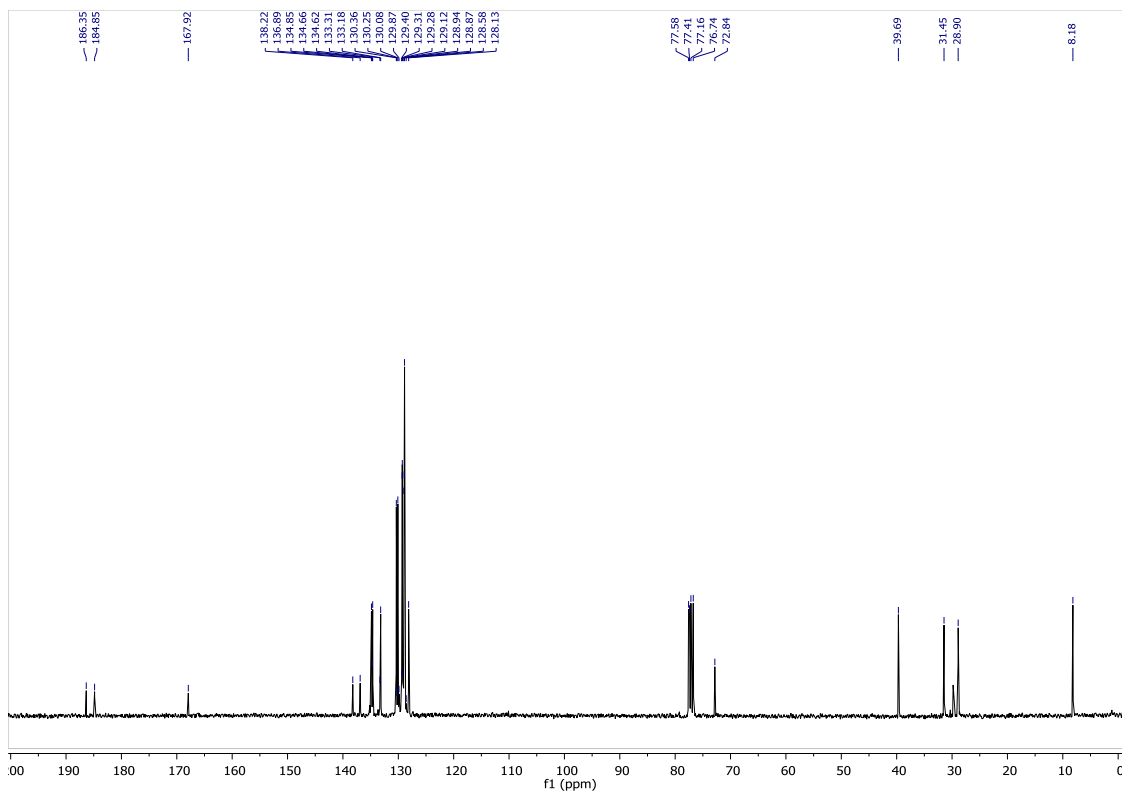
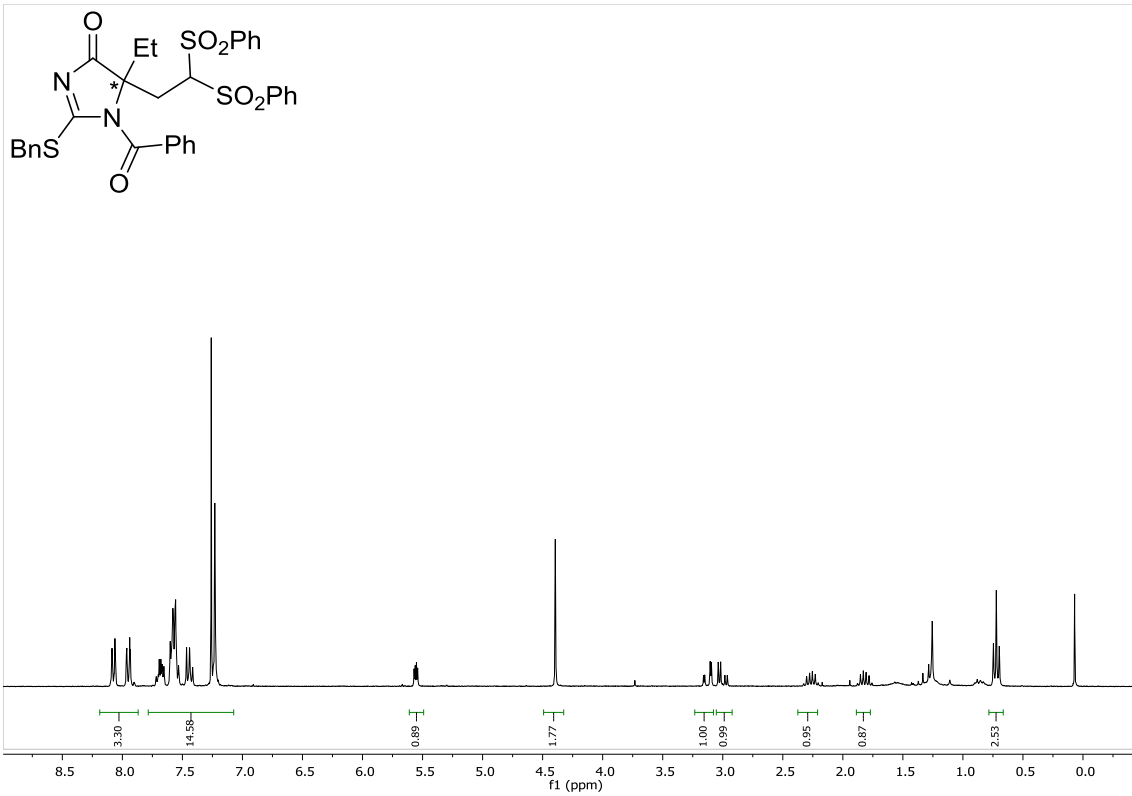


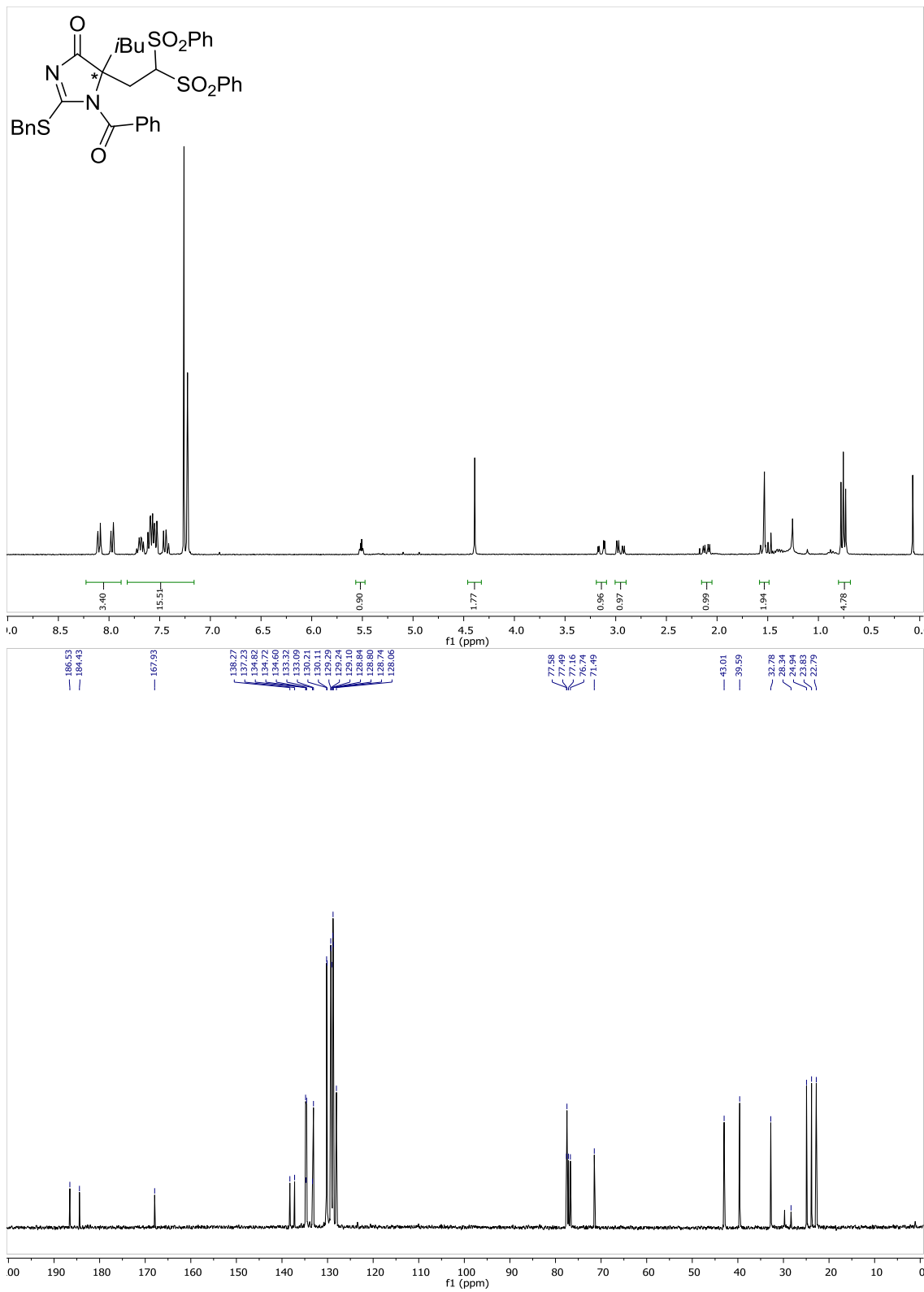




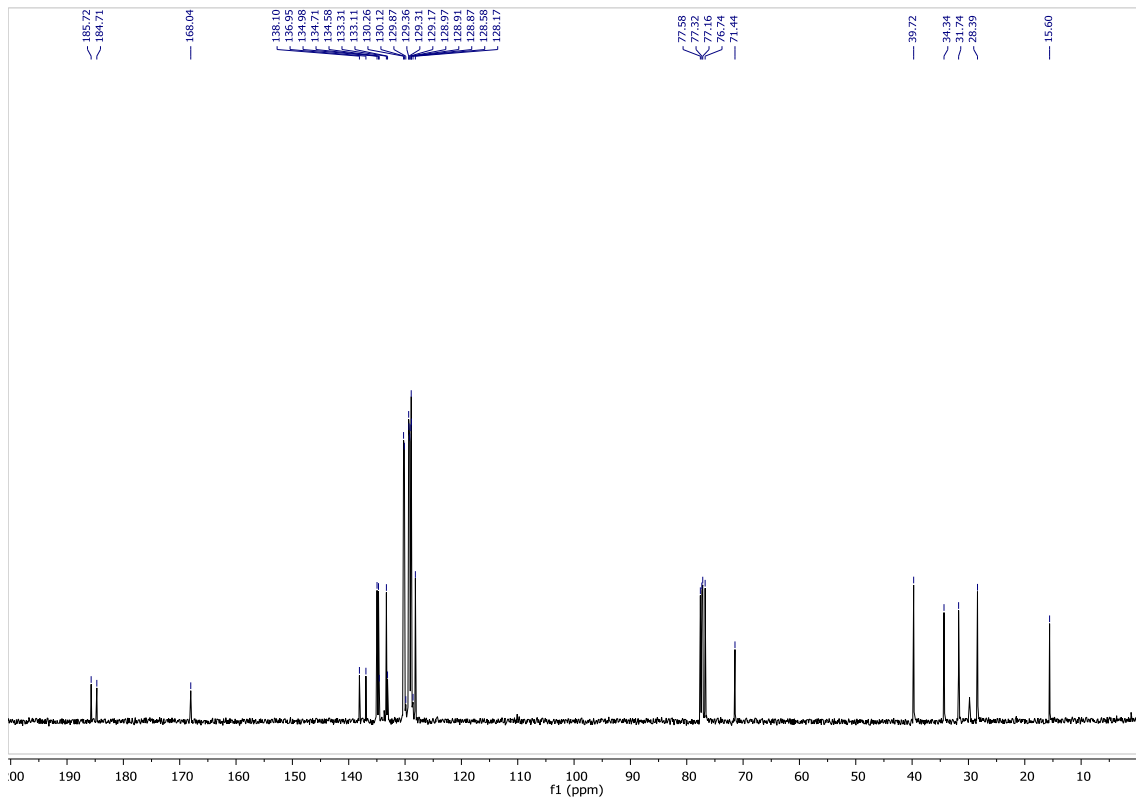
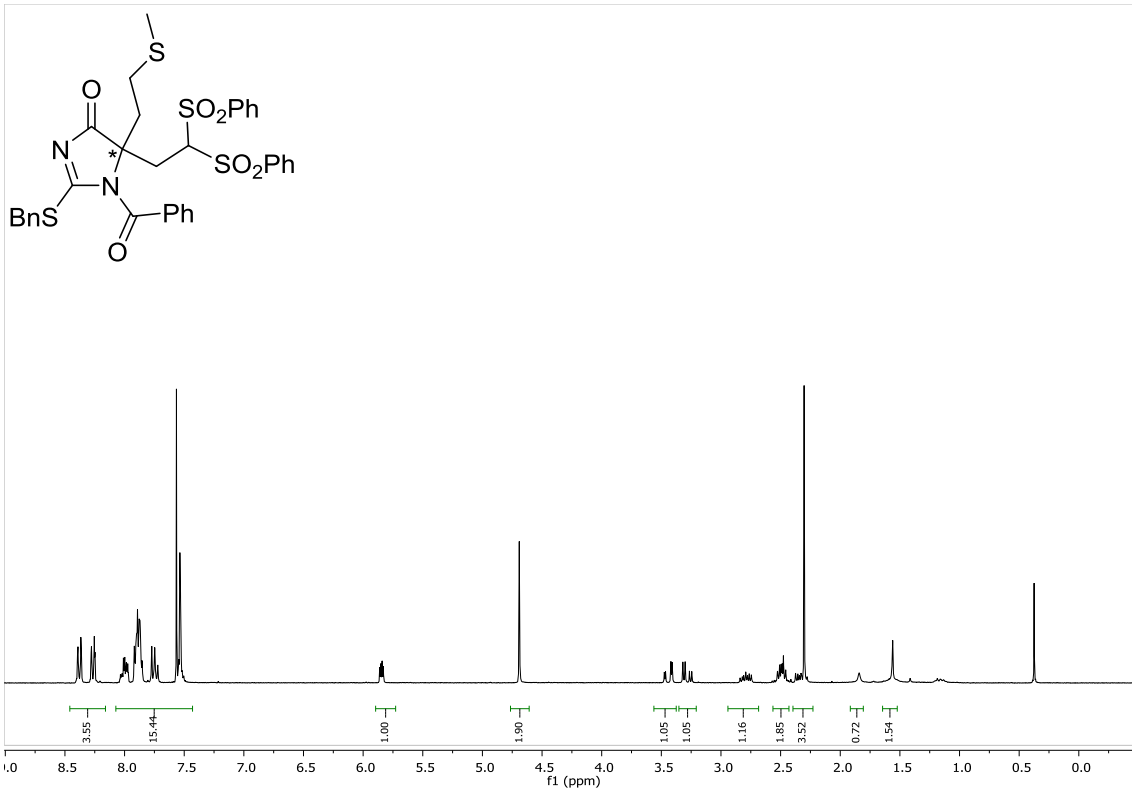




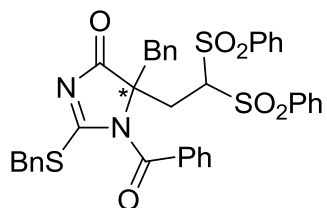




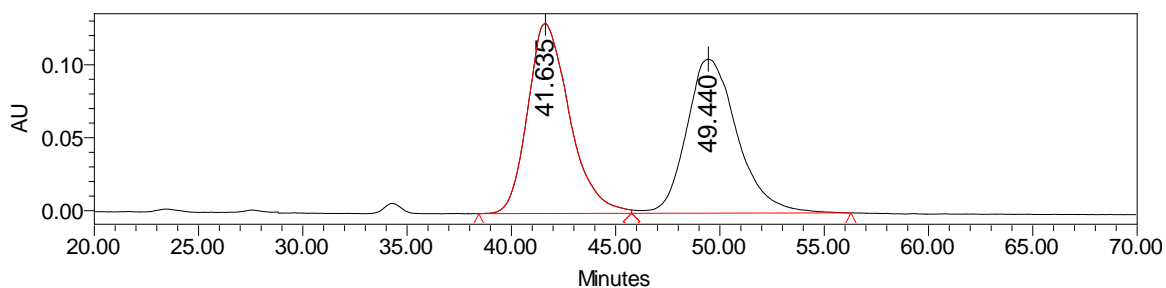




## 7. Cromatogramas HPLC

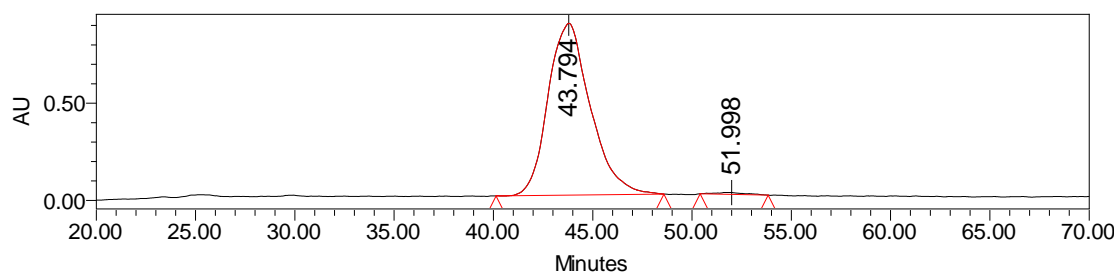


Col. IC Hex/iPr 30:70 F = 0.5

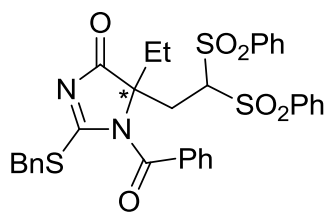


	Retention Time	% Area
1	41.635	50.40
2	49.440	49.60

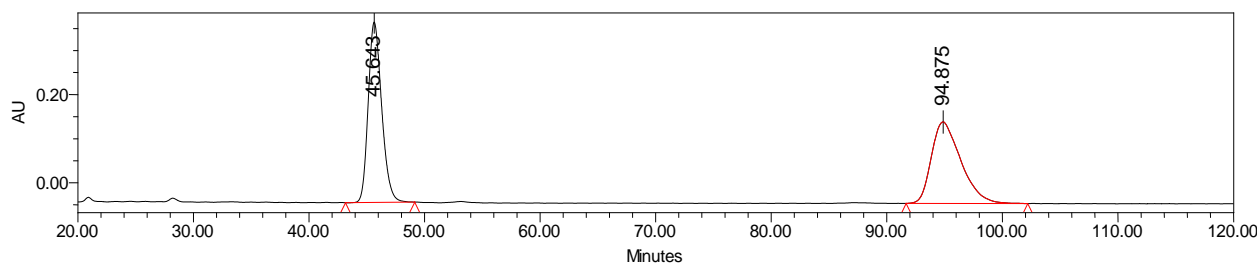
Col. IC Hex/iPr 30:70 F = 0.5



	Retention Time	% Area
1	43.794	99.22
2	51.998	0.78

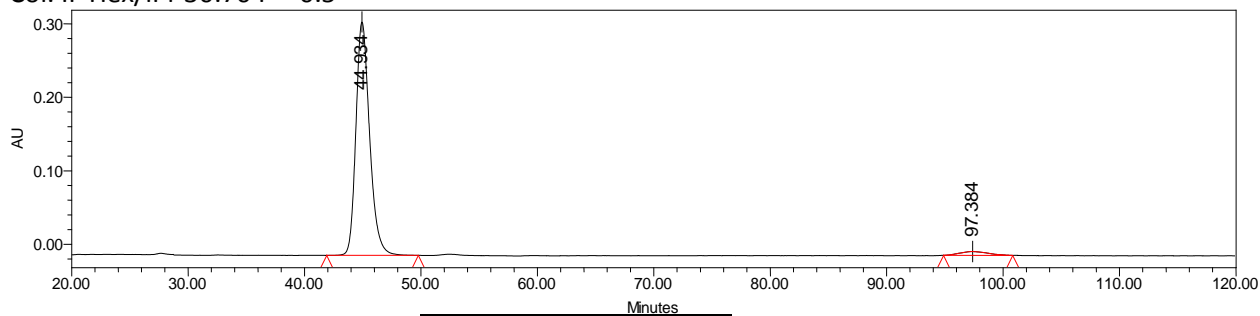


Col. IF Hex/iPr 30:70 F = 0.5

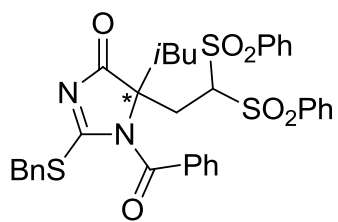


	Retention Time	% Area
1	45.643	50.12
2	94.875	49.88

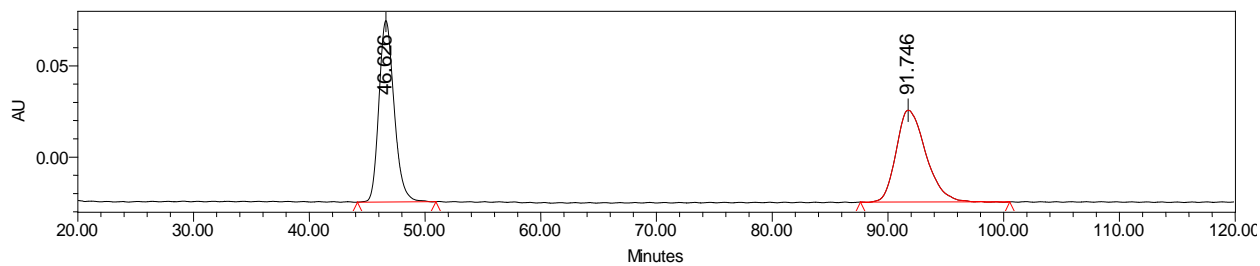
Col. IF Hex/iPr 30:70 F = 0.5



	Retention Time	% Area
1	44.934	96.71
2	97.384	3.29

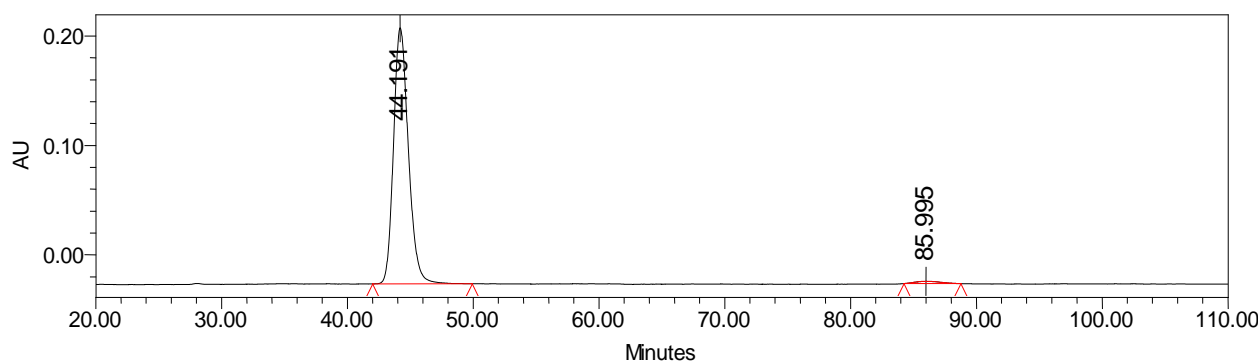


Col. IF Hex/iPr 30:70 F = 0.5

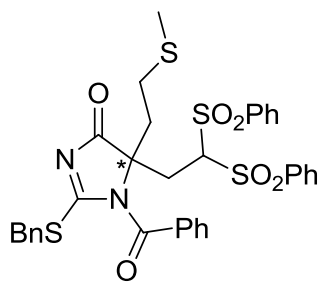


	Retention Time	% Area
1	46.626	50.17
2	91.746	49.83

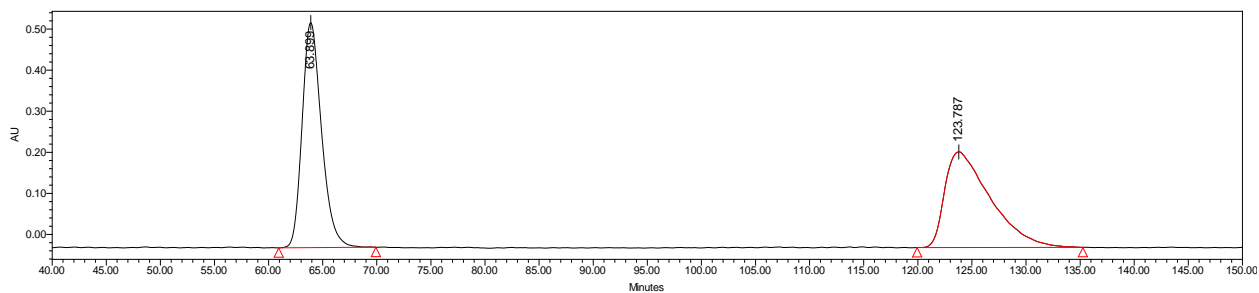
Col. IF Hex/iPr 30:70 F = 0.5



	Retention Time	% Area
1	44.191	98.55
2	85.995	1.45

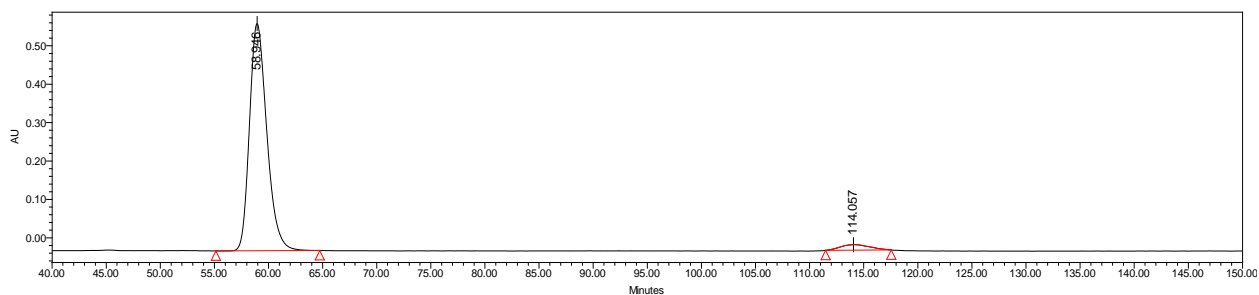


Col. IF Hex/iPr 30:70 F = 0.5

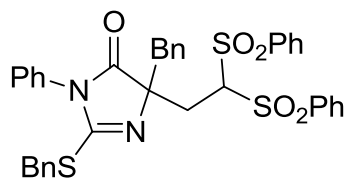


	Retention Time	% Area
1	63.899	50.10
2	123.787	49.90

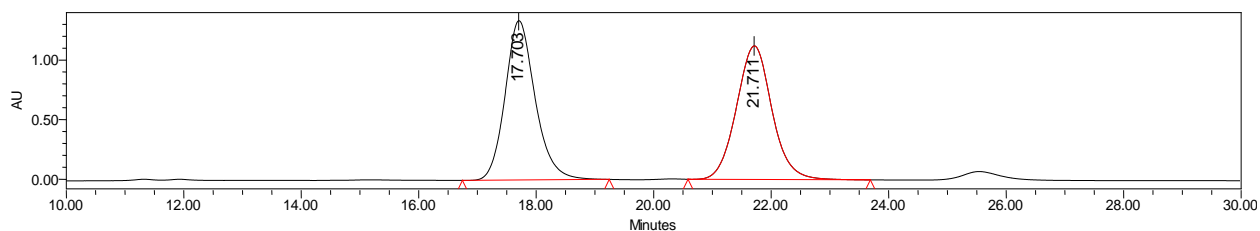
Col. IF Hex/iPr 30:70 F = 0.5



	Retention Time	% Area
1	58.946	95.98
2	114.057	4.02

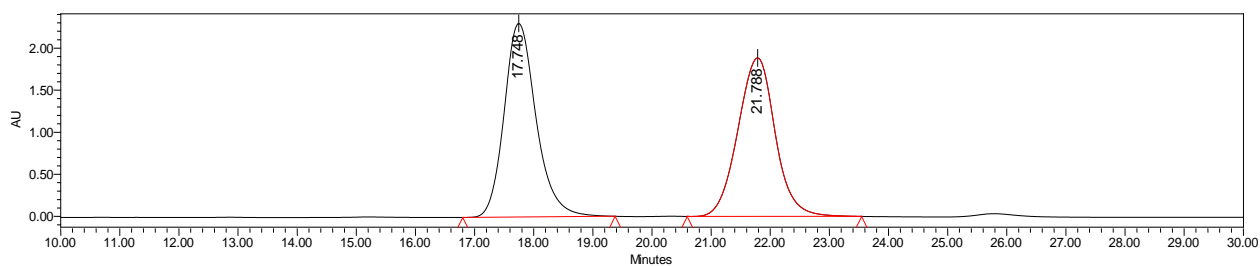


Col. IA Hex/iPr 50:50 F = 0.5



	Retention Time	% Area
1	17.703	50.28
2	21.711	49.72

Col. IA Hex/iPr 50:50 F = 0.5



	Retention Time	% Area
1	17.748	51.11
2	21.788	48.89