

1189423

226

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACEÚTICA

Nuevas aplicaciones de N-sulfiniliminas:

Síntesis de aziridinas y aminoalcoholes ópticamente puros.

2

51

PA R/DA

Memoria que presenta

Ana Alcudia Cruz

Para optar al grado de

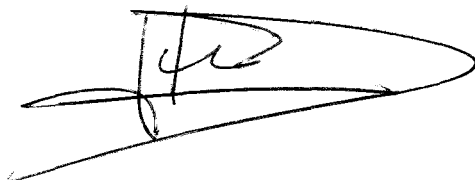
Doctora en Ciencias Químicas

Sevilla, Abril de 1999

La Dra. Inmaculada Fernández Fernández, Profesora Titular de Química orgánica y farmacéutica de la Universidad de Sevilla y el Dr. D. José Luis García Ruano, Catedrático de Química orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, directores del trabajo "Nuevas aplicaciones de N-sulfinilimas: Síntesis de aziridinas y aminoalcoholes ópticamente puros" realizado por la licenciada en Ciencias Químicas Ana Alcudia Cruz para optar al Grado de Doctora en Ciencias Químicas, autorizan la presentación del mismo al considerar que han alcanzado los objetivos inicialmente previstos.

Sevilla, 5 de Abril de 1999

Dra. Inmaculada Fernández F.



Dr. Jose Luis García Ruano



ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

d	doblete
DAG	diacetón- <i>D</i> -glucosa
DIBAL	hidruro de di-isobutilaluminio
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
e.d./ed	exceso diastereoisomérico
e.e./ee	exceso enantiomérico
eq	equivalente
h.	hora
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	di-isopropiletilamina
I.R.	Infrarrojo
LDA	di-isopropilamiduro de litio
LHMDS	hexametildisililamiduro de litio
MCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Ment	mentilo
min.	minuto
NOE	efecto nuclear overhauser
o.p.	ópticamente puro
Ph	fenilo
p.p.m.	partes por millón

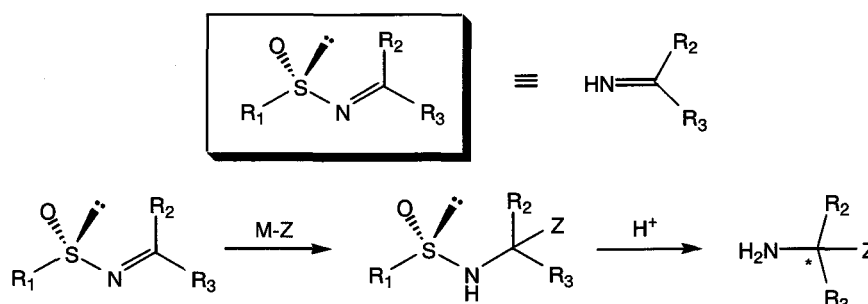
<i>p</i> -Tol/Tol	<i>p</i> -Tolilo
Py	piridina
RMN	resonancia magnética nuclear
Rto./rto.	Rendimiento
s	singlete
t.a.	temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
TFA	ácido trifluoracético
TFAA	anhidrido acético
THF	tetrahidrofurano

CONCLUSIONES

- **1.-** La utilización de la metodología de la DAG hace posible la síntesis de *terc-butanosulfonamidas o.p. epimeras en el azufre*, las cuales mediante tratamiento con metiluro de dimetilsulfoxonio rinden las *N-sulfonilaziridinas correspondientes o.p.*, que difieren en la configuración del C-2.
- **2.-** La adición de aniones de metil *p-tolil sulfóxido* y etil *p-tolil sulfóxido* a la *(benciliden)-p-toluenosulfonamida* en las condiciones adecuadas rinden *β -aminosulfóxidos o.p.* La posterior transformación en *β -aminoalcoholes o.p.* se lleva a cabo mediante una *Pummerer no-oxidativa*.
- **3.-** la reacción entre el carbanión del acetato de *t-butil p-toluenosulfonilo* y la *(benciliden)-p-toluenosulfonamida* rinde una mezcla de dos productos de adición (82% e.d.).

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

Las N-sulfiniliminas, cuya estructura se representa en el esquema 1.1, se pueden definir como sintones quirales de iminas de amoniaco, pues al adicionarse un organometálico (M-Z) a un enlace C=N se obtiene una sulfinamida, que posteriormente por hidrólisis da lugar a una amina primaria con un nuevo centro estereogénico. (Esquema 1.1)



Esquema 1.1

Las N-sulfiniliminas, también denominadas N-sulfinilaldiminas, tiooximas S-óxido o simplemente sulfiniminas, constituyen una poderosa herramienta sintética, debido a las buenas características que posee el grupo sulfinilo, por un lado es un grupo protector ideal que activa el doble enlace C=N para las adiciones nucleofílicas y, por otro lado, es un excelente auxiliar quiral que proporciona alta diastereoselectividad facial.

En efecto, las N-sulfiniliminas son sustratos adecuados que no presentan algunas limitaciones de las adiciones diastereoselectivas de organometálicos al doble enlace C=N de iminas quirales (bajos rendimientos, poca reactividad de las iminas y reacciones de acoplamiento de compuestos organometálicos). Esto se pone de manifiesto en las adiciones de carbaniones estabilizados al doble enlace imínico de la N-sulfinilimina, que transcurren con buenos rendimientos y alta diastereoselectividad (véase capítulo 3 y 4). Los resultados se explican por las diferencias estéricas y

estereoelectrónicas de los sustituyentes del átomo de azufre estereogénico: un par de electrones de no enlace, un oxígeno, un grupo carbonado y el nitrógeno imínico. Estos sustituyentes son capaces de fijar una conformación reactiva del sistema, con una marcada diferenciación entre las dos caras del centro reactivo.

En los últimos años se han publicado numerosos artículos sobre la investigación desarrollada en este campo. La aplicación más interesante es la síntesis de aminas primarias, que representan más del 75% de los fármacos comercializados y en fase de experimentación.

Tras estas consideraciones nos propusimos como objetivos de esta memoria los siguientes:

1) Síntesis estereoselectivas de N-sulfinilimas con distintos sustituyentes en el azufre sulfinílico, con las dos posibles configuraciones de este centro estereogénico. Debe señalarse que la finalidad de la síntesis de N-sulfinilimas con diferentes sustituyentes en el azufre era disponer de una serie, que permita efectuar el estudio de la influencia del volumen estérico del grupo sulfinilo sobre la estereoselectividad de las reacciones de aziridinización con algunos iluros de azufre representativos. Asimismo, para tal estudio era conveniente disponer de los dos posibles epímeros en el azufre, para la puesta a punto de la síntesis de aziridinas con diferente configuración. El camino sintético elegido para la síntesis de las N-sulfinilimas es a través de las reacciones de sustitución nucleofílica de arenosulfonatos y *tert*-butanosulfonatos de mentilo y de diacetón-*D*-glucosa (DAG), respectivamente.

La síntesis de N-sulfinilimas α,β -insaturadas, estaba encaminado al estudio de la competencia de los procesos de ciclopropanación y aziridinización en la reacción de tales sustratos con iluros de azufre.

2) Establecer una metodología de síntesis que nos permita tener acceso a las parejas de epímeros en C-2 de N-sulfinilaziridinas enantioméricamente puras. Para ello fue necesaria la síntesis de metiluros de dimetilsulfonio y dimetilsulfoxonio (agentes de transferencia de metileno $-\text{CH}_2-$), y su aplicación en reacciones de aziridinización de N-sulfinilimas con distintos sustituyentes en el azufre sulfinílico. En nuestro grupo de investigación se había observado, anteriormente, que un

cambio de metiluro de dimetilsulfonio a dimetilsulfoxonio producía un cambio en la estereoselectividad de la aziridinización de la (+)-(S)-(E)-N-(benciliden)-*p*-toluenosulfinamida. Así nos propusimos.

2.1) Evaluar la influencia de estos sustituyentes sobre la inducción asimétrica en dichas reacciones.

2.2) Determinar si la inversión en la estereoselectividad puede considerarse un fenómeno general para las N-sulfiniliminas.

2.3) Búsqueda de unos modelos que ayuden a explicar el cambio en la diastereoselección, en reacciones de aziridinización al cambiar de iluro o de tipo de sustituyente en el azufre estereogénico.

2.4) Estudio de las reacciones de estos metiluros con N-sulfiniliminas α,β -insaturadas, que poseen dos posibles centros de reacción (C=C) y (C=N), para determinar si transcurría con aziridinización o ciclopropanación.

3) Desarrollo de una metodología de síntesis estereoselectiva de β -(N-sulfinil)-aminosulfóxidos por condensación de α -sulfinilcarbaniones o.p. del tipo metil *p*-tolil sulfóxido y etil *p*-tolil sulfóxido, con la (S)-N-(benciliden)-*p*-toluenosulfinamida a distintas temperaturas, para establecer las condiciones óptimas de reacción. La asignación configuracional de los distintos diastereoisómeros, obtenidos en las mezclas de reacción, se estudiará por $^1\text{H-RMN}$. Adicionalmente, se llevarán a cabo experimentos de desulfinilación u oxidación de los β -(N-sulfinil)aminosulfóxidos, y transformación de los anteriores compuestos en los correspondientes β -aminoalcoholes, mediante la metodología desarrollada por Bravo, tipo Pummerer no-oxidativa.

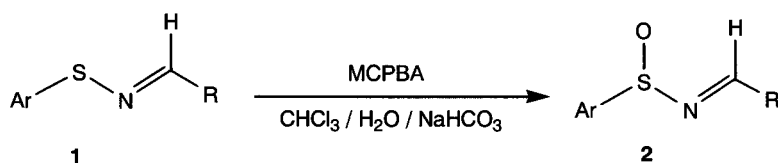
4) Una vez estudiadas las adiciones de α -sulfinil carbaniones derivados del metil *p*-tolil sulfóxido y etil *p*-tolil sulfóxido, epímeros en el azufre, a la (*S*)-(*N*)-benciliden-*p*-toluenosulfinamida, y dados los antecedentes encontrados en la literatura de adiciones a este mismo sustrato del acetato de metilo, nos propusimos llevar a cabo un estudio que aunara estos dos aspectos. Para ello utilizamos el acetato de *t*-butil *p*-tolil sulfóxido y formamos el anión correspondiente, en una etapa posterior lo adicionamos a la (*S*)-(*N*)-benciliden-*p*-toluenosulfinamida. Se tratará de determinar la configuración en los dos nuevos centros estereogénicos formados y los productos resultantes dependiendo de las condiciones.

CAPÍTULO 2: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE N-SULFINILIMINAS.

2.1. ANTECEDENTES

De los numerosos grupos de investigación, que han contribuido durante algo más de dos décadas al desarrollo de métodos eficaces de síntesis de N-sulfiniliminas, ha sido el grupo de Franklin A. Davis el que ha aportado los resultados más relevantes.

La síntesis de las primeras N-alkilidensulfiniliminas racémicas fue llevada a cabo por Davis y col. en 1974, por oxidación de las correspondientes sulfeniminas^{1,2} **1** con MCPBA (ácido m-cloroperbenzoico). En este proceso es necesario un medio ligeramente básico para evitar bajos rendimientos por formación de mezclas complejas de reacción, debido a la sensibilidad ácida del enlace S-N de la sulfenimina. Por su parte, las N-sulfeniminas precursoras se preparan mediante una síntesis desarrollada en un sólo paso mediante reacción de diarildisulfuros con compuestos carbonílicos en presencia de nitrato de plata, cuya principal dificultad radica en los bajos rendimientos.³ Es importante destacar que tanto las N-alkilidensulfenamidas **1** como las N-alkilidensulfiniminas pueden existir como mezclas de isómeros *Z* y *E*, pero la oxidación de las primeras transcurre con completa diastereoselectividad, obteniéndose sólo el isómero *E*. (Esquema 2.1)



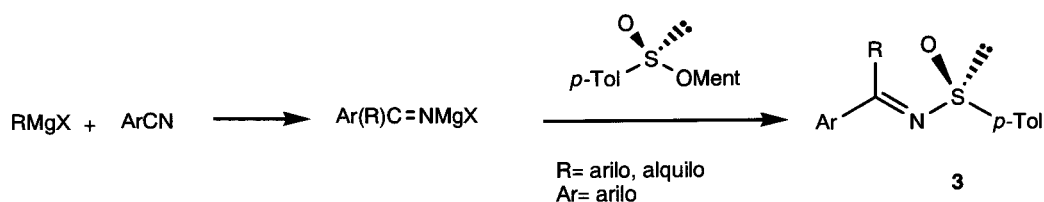
Esquema 2.1

¹ F. A. Davis, A. J. Friedman, E. W. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5000.

² a) F. A. Davis, J. M. Kaminski, E. W. Kluger, H. S. Freilich, *J. Org. Chem.*, **1975**, *97*, 7085; b) F. A. Davis, A. J. Friedman, U. K. Nadir, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2844.

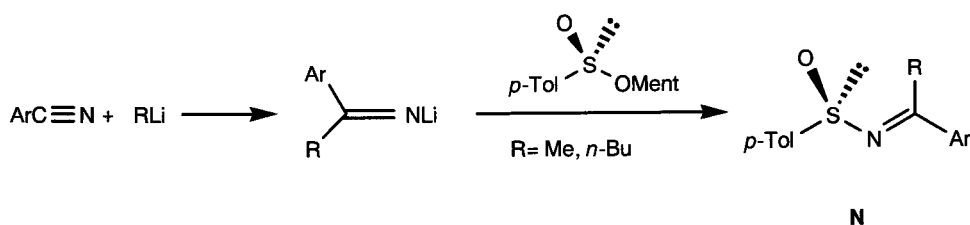
³ F. A. Davis, W. A. R. Slegeir, S. Evans, A. Schwartz, D. L. Goff, R. Palmer, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2809.

Las primeras N-sulfiniliminas enantioméricamente puras **3** se sintetizaron por Cinquini⁴ en 1982, a través de un procedimiento consistente en hacer reaccionar un magnesiano con un nitrilo aromático para dar un imino-Grignard que puede tratarse con el *p*-tolueno sulfinato de mentilo (reactivo de Andersen).⁵ Los rendimientos eran moderados (15-70%) y el método presenta la limitación de que no permite sintetizar las N-sulfiniliminas derivadas de aldehídos (Esquema 2.2, R=H)



Esquema 2.2

En 1991, Hua utiliza un procedimiento similar⁶ para obtener N-sulfiniliminas o.p. **3**, empleando alquilios como organometálicos (Esquema 2.3). de esta forma consigue mayores rendimientos, aunque el método, al igual que el de Cinquini, sólo es válido para la preparación de sulfinilicetiminas. La estereoquímica *E* del doble enlace imínico se determinó mediante el análisis de rayos-X



Esquema 2.3

En 1992, Davis pone a punto una oxidación asimétrica de sulfeniminas a N-sulfiniliminas⁷, usando la (+)- ó (-)-N-(fenilsulfonyl)(3,3-

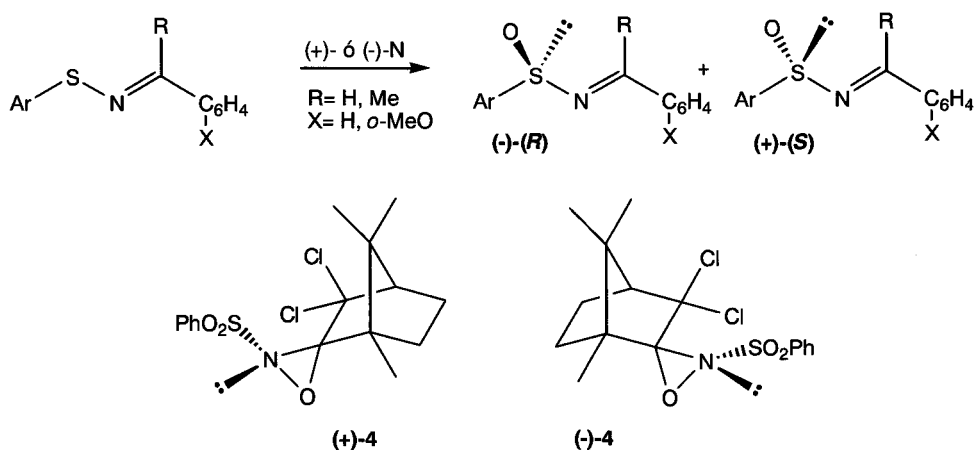
⁴ R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1982**, 339.

⁵ a) C. Mioskowski, G. Solladié, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 227. b) G. Solladié, *Synthesis*, **1981**, 185.

⁶ D. H. Hua, S. W. Miao, J. S. Chen, S. Iguchi, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4.

⁷ F. A. Davis, R. T. Reddy, R. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6387.

diclorocanforil) oxaziridina **4** (Esquema 2.4). Estas oxaziridinas habían sido utilizadas previamente para la oxidación de sulfuros y seleniuros a los correspondientes sulfóxidos y selenóxidos⁸ (95% e.e.).



Esquema 2.4

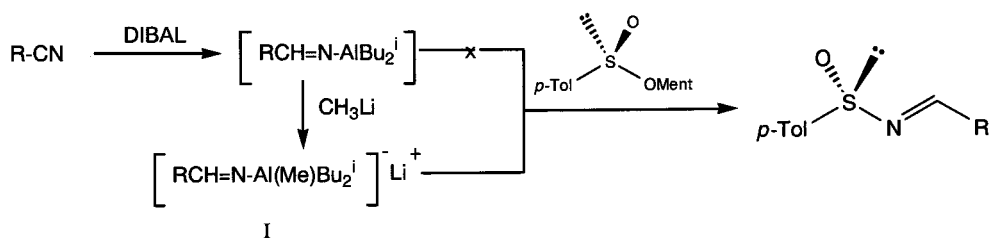
Aunque la inducción asimétrica del proceso de oxidación de las N-sulfiniliminas es del 90%, la pureza óptica se incrementa por cristalización hasta un 97% e.e.

Con esta metodología se conseguía preparar por vez primera N-sulfiniliminas enantioméricamente pura ($R=H$), con la configuración deseada en el azufre, escogiendo la oxaziridina adecuada (+)-**4** ó (-)-**4** con buenos rendimientos y un e.e. del 97%. El principal inconveniente de este método, es que queda restringido a compuestos cristalinos, al no ser posible la purificación enantiomérica de las N-sulfiniliminas líquidas.

En 1993, Davis describe dos nuevos procedimientos para la preparación de N-sulfiniliminas o.p., basados en la iminólisis asimétrica de sulfinatos:⁹

⁸ a) F. A. Davis, R. T. Reddy, W. Han, P. J. Carrol, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1428; b) F. A. Davis, R. T. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2599.

a) **A partir de nitrilos.** La reducción de nitrilos con DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio) para dar compuestos aldminoalumínicos, seguida de hidrólisis, es un método muy utilizado en la obtención de aldehidos.¹⁰ En una primera aproximación, la imina intermedia podría hacerse reaccionar con el reactivo de Andersen, obteniendo así la correspondiente N-sulfinilimina. Sin embargo, cuando se llevó a cabo esta reacción utilizando benzonitrilo como nitrilo de partida, no se pudo obtener la N-sulfinilimina deseada. Teniendo en cuenta que esto podría ser debido a que el derivado organoalumínico no era lo suficientemente nucleofílico para desplazar el alcóxido de mentilo, se procedió al tratamiento del intermedio I con metillitio, obteniéndose así el complejo iónico $(RCH=NAl(Me)Bu_2)^-Li^+$ que ahora sí era capaz de atacar al azufre sulfinílico del sulfinato de mentilo, para dar las correspondientes N-sulfiniliminas, como se indica en el esquema 2.5.¹¹ La reacción transcurre con total estereoselectividad, pero con rendimientos tan sólo moderados (33-56%). No obstante la limitación más importante deriva de que en el caso de los aldehidos alifáticos el metillitio actúa como base arrancando los protones en alfa de la especie aldminoalumínica, y por tanto sólo se pueden preparar N-sulfiniliminas derivadas de aldehidos aromáticos o α,β -insaturados.



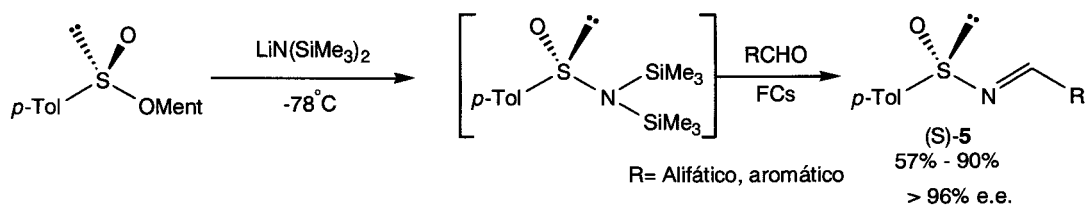
Esquema 2.5

⁹ F. A. Davis, R. E. Reddy, J. M. Szewczyk, P. S. Portonovo, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6229.

¹⁰ a) H. L. Goering, C. C. Tseng, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 5250; b) E. Winterfeldt, *Synthesis*, **1980**, 617.

¹¹ G. Zweifel, J. T. Snow, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 7139.

b) **A partir de aldehidos.** La ruta alternativa consiste en una síntesis en un sólo paso^{12,13,14}, en la que se hace reaccionar hexametildisililamido de litio con el reactivo de Andersen, para dar una sulfinamida que por tratamiento con exceso de aldehido (aromático o alifático) y una cantidad catalítica de fluoruro de cesio, rinde la correspondiente N-sulfinilimina **5** (Esquema 2.6), con buen rendimiento químico, siendo este el método más eficaz para la obtención de N-sulfiniliminas, derivadas de aldehidos alifáticos o aromáticos.¹²



Esquema 2.6

La presencia de la sal de cesio no parece ser indispensable para que la reacción se lleve a cabo, pues el mentóxido de litio **6** liberado puede reaccionar con la N,N-bis(trimetilsilil)-*p*-toluenosulfinamida **9** para generar el anión sililsulfinamida **10**, que ataca al carbono electrófilo del aldehido a través de un proceso similar al de la olefinación de Peterson,¹⁵ en la que tiene lugar una eliminación "syn", para dar el producto termodinámicamente más estable, el isómero *E*. (Esquema 2.7).

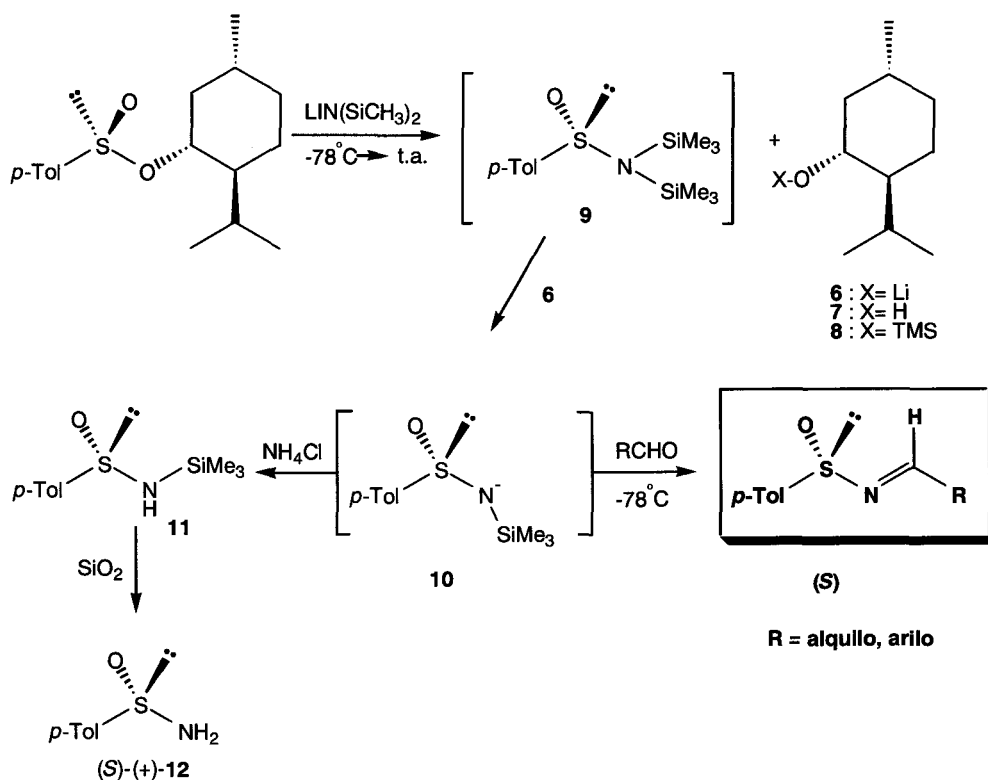
Todos los intentos por aislar el N-bis(trimetilsilil)-*p*-toluenosulfinamida **10** resultaron infructuosos, ya que la hidrólisis de **10**, con una disolución saturada de NH₄Cl rinde la (N)-(trimetilsilil)-*p*-toluenosulfinamida **11**, que en el proceso de purificación en columna sílica-gel se hidroliza dando la (+)-(*S*)-*p*-toluenosulfinamida **12** o.p.

¹² F. A. Davis, R. E. Reddy, J. M. Szewczyk, P. S. Portonovo, G. V. Reddy, H. Zhang, D. Fanelli, R. T. Reddy, P. Zhou, P. J. Carrol, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2555 y referencias aquí mencionadas.

¹³ a) D. J. Hart, K.-I. Kanai, D. G. Thomas, T.-K. Yang, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 289; b) E. W. Colvin, D. Mc Garry, M. J. Nugent, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4157.

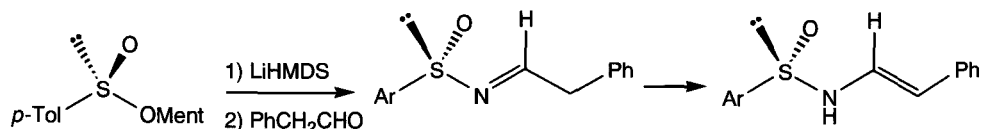
¹⁴ T. Morimoto, Y. Nezu, K. Achiwa, M. Sekiya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1584.

¹⁵ D. J. Ager, *Synthesis*, **1984**, 384.



Esquema 2.7

Es interesante resaltar que el tratamiento del *p*-toluenosulfonato de mentilo con bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, en vez de bis(trimetilsilil) amiduro de litio, conduce a racemización. Los aldehidos aromáticos dan los mejores rendimientos, aunque necesitan tiempos más largos de reacción, y la presencia de grupos atractores o dadores de electrones no tiene un efecto apreciable en los rendimientos. La N-sulfinilimina derivada del fenilacetaldehido no se ha podido obtener con un rendimiento aceptable, debido a que en todos los intentos de purificación con sílica gel ocurre fácilmente la isomerización. (Esquema 2.8)

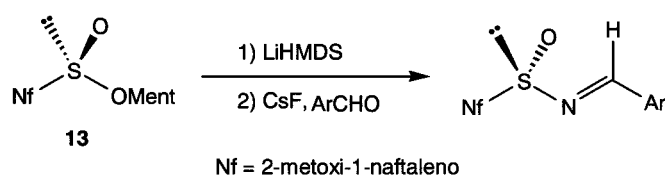


Esquema 2.8

En general los rendimientos son altos y pueden mejorarse por la presencia del CsF aunque, como se ha señalado anteriormente, no es imprescindible para la reacción.

Se pueden conseguir las N-sulfinilimas (*R*) y (*S*) enantiómeras, simplemente utilizando el (+)-(*R*)-*p*-toluenosulfonato de mentilo y (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfonato de mentilo, respectivamente.

Por otra parte, se han preparado otras N-sulfinilimas con sustituyentes diferentes al grupo *p*-tolilo sobre el azufre sulfinílico, tanto alifáticos como aromáticos. Así, las N-(benciliden)-2-metoxi-1-naftalenosulfinamidas se obtienen de manera similar a la descrita en el esquema general 2.7, partiendo del (-)-(*S*)-2-metoxi-1-naftalenosulfonato mentilo **13**.^{16,17,18} (Esquema 2.9)



Esquema 2.9

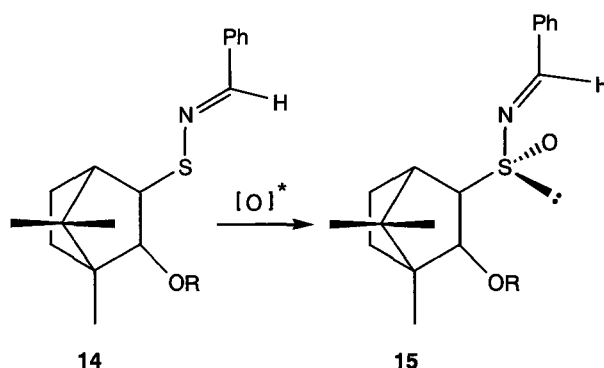
La oxidación diastereoselectiva de la sulfenamida **14**, con MCPBA en la que el inductor quiral se encuentra unido directamente al azufre sulfinílico, ha permitido preparar la correspondiente N-sulfinilimina, con altos rendimientos y con e.d. variables.¹⁹ Es de resaltar que cuando R = H, se obtiene diastereoisoméricamente pura **15**, tal como se indica en el esquema 2.10.

¹⁶ S. G. Pyne, A. R. Hajipour, K. Prabhakaran, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 645.

¹⁷ F. A. Davis, P. Zhou, C.-H. Liang, R. E. Reddy, *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, 1511.

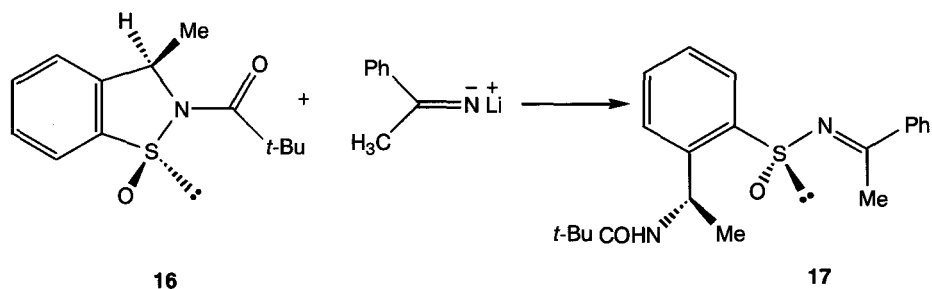
¹⁸ F. A. Davis, J. M. Szewczyk, R. E. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2222.

¹⁹ T.-K. Yang, R.-Y. Chen, D.-S. Lee, W.-S. Peng, Y.-Z. Jiang, A.-Q. Mi, T.-T. Jong, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 914.



Esquema 2.10

Por otra parte, la utilización del reactivo de transferencia de sulfenilo **16**, derivado de la (*R*)- α -metilbencilamina, desarrollado por M. Wills y col.,²⁰ le ha permitido preparar N-sulfeniliminas **17** enantiómericamente puras con buenos rendimientos. (Esquema 2.11)



Esquema 2.11

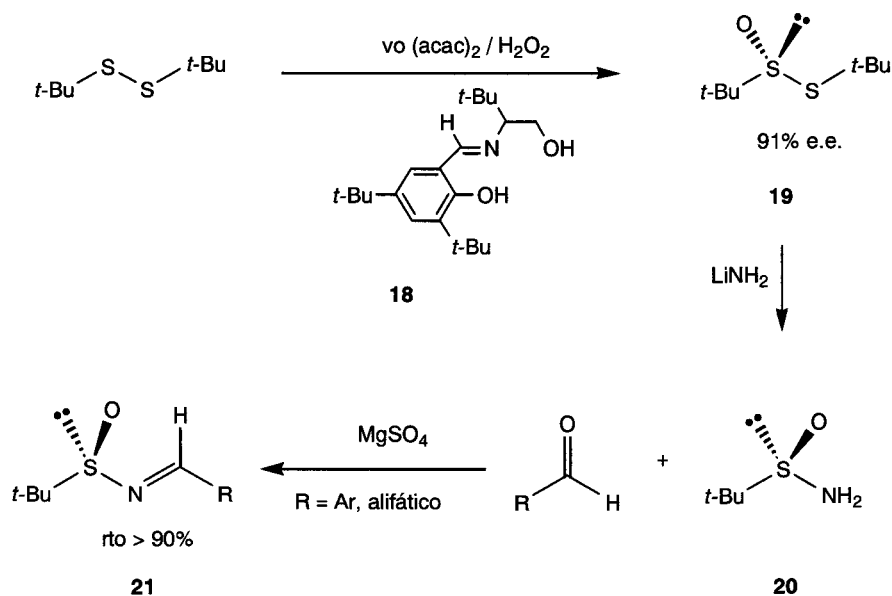
Recientemente J. A. Ellman y col.^{21,22}, han desarrollado un nuevo método de síntesis de (-)-*terc*-butanosulfenimina o.p. con buenos rendimientos globales, siendo el paso clave de esta metodología la oxidación asimétrica catalítica del *terc*-butildisulfuro. Para ello, se utiliza H₂O₂/ VO(acac)₂ como oxidante en presencia de la imina **18**, obteniendo el *terc*-butiltiosulfenato **19**, o.p. tras una cristalización con un

²⁰ a) D. R. J. Hose, T. Raynham, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 2159; b) D. R. J. Hose, M. F. Mahon, K. C. Molloy, T. Raynham, M. Wills, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1996**, 691.

²¹ G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9913.

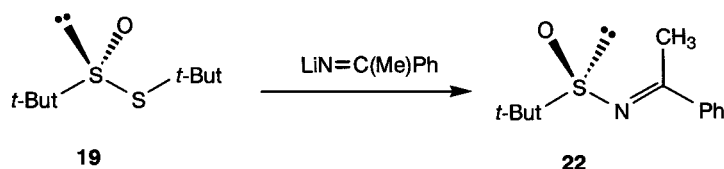
²² a) G. L. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *119*, 9913.

rendimiento del 75%. El tratamiento de **19** con amiduro de litio rinde la correspondiente *tert*-butanosulfinamida **20** que, a continuación se condensa con el aldehído, en presencia de sulfato magnésico, para obtener la correspondiente *tert*-butanosulfinimina (**21**), sin que se produzca racemización. (Esquema 2.12).



Esquema 2.12

Esta metodología permite obtener *N*-sulfiniliminas derivadas de aldehídos alifáticos con rendimientos excelentes, gracias a la presencia del grupo *tert*-butilo como sustituyente del azufre sulfinílico, al incrementar la nucleofilia del nitrógeno de la *N*-sulfinilimina y facilitar así la condensación con el aldehído. Así mismo, se pueden obtener las *N-tert*-butanosulfiniminas derivadas de cetonas o.p. **22** con mejores rendimientos que los descritos por Hua. (Esquema 2.13)



Esquema 2.13

Este método permite preparar a gran escala *terc*-butanosulfiniliminas o.p., de forma fácil y con altos rendimientos, pero tan sólo nos permite acceder a uno de los epímeros en el azufre. Por otra parte conviene tener en cuenta el elevado coste del catalizador utilizado en el proceso de oxidación.

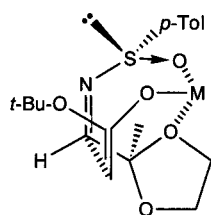
2.1 PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS DE LAS N-SULFINILIMINAS

- Las N-sulfiniliminas derivadas de aldehidos aromáticos son sólidas, mientras que las que provienen de los alifáticos suelen ser aceites.¹² En general las primeras son más estables que las segundas.
- Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón de las sulfiniliminas^{12,23} aromáticas presentan como característica un singulete a 8,7-9,0 ppm, correspondiente al protón imínico. En el caso de N-sulfiniliminas derivadas de aldehidos alifáticos esta señal aparece a campo más alto, 8,1-8,2 ppm. En lo referente a los espectros de ¹³C-RMN, la señal correspondiente al carbono imínico aparece a 158-160 ppm en las N-sulfiniliminas aromáticas y a 167-173 ppm en las alifáticas.
- En estos compuestos, las barreras de inversión planar ($\Delta G^\ddagger = 13-14$ Kcal/ mol) son bajas,²⁴ por lo tanto, las N-sulfiniliminas podrían existir como una mezcla de isómeros *E/Z* en equilibrio a t.a. Sin embargo, hasta ahora todas las N-sulfiniliminas preparadas a partir de aldehidos o cetonas se obtienen como un único isómero que, resulta ser el de geometría

²³ F. A. Davis, P. Zhou, B.-C. Chen, *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, 27, 13.

²⁴ F. A. Davis, E. W. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 302.

E (respecto al enlace imínico), y pueden isomerizarse en algun caso a la geometría *Z*, cuando se favorezca la quelación.²⁵ (Esquema 2.14)



Esquema 2.14

- En el estado sólido, el protón imínico se encuentra casi en disposición eclipsada con el oxígeno sulfinílico. Siendo la distancia entre ellos tan grande (2,376 Å), que no deben de existir entre ellas interacciones de tipo puente de hidrógeno.¹² La preferencia por la geometría *E*, se puede explicar admitiendo que el grupo R, proveniente del aldehído, y el sustituyente carbonado del grupo sulfinilo se sitúan en la conformación termodinámicamente más estable, que es la que presenta el menor número de interacciones no estéricas.

²⁵ T. Fujisawa, Y. Kooriyama, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3881.

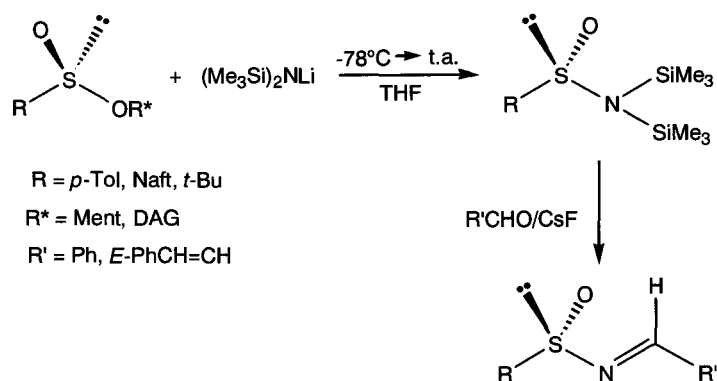
2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la presente memoria se han preparado diferentes N-sulfiniliminas, que difieren en la naturaleza del sustituyente del azufre sulfinílico o el aldehído de partida, y cuyas estructuras se encuentran indicadas en la tabla 1.

N-sulfinilimina	X	Y	R	R'
1	..	O	<i>p</i> -tol	Ph
2	..	O	Naf	Ph
3	..	O	<i>t</i> -Bu	Ph
4	O	..	<i>t</i> -Bu	Ph
5	..	O	<i>p</i> -Tol	<i>E</i> -Ph-CH=CH
6	..	O	<i>t</i> -Bu	<i>E</i> -Ph-CH=CH

Tabla 1

La síntesis de todas ellas se llevó a cabo utilizando la metodología de Davis descrita en el apartado anterior, mediante reacción del sulfinato o.p. correspondiente con LHMDS (hexametildisililamido de litio) y posterior tratamiento con un aldehído en presencia de FCs como catalizador, como se indica en el esquema 2.15



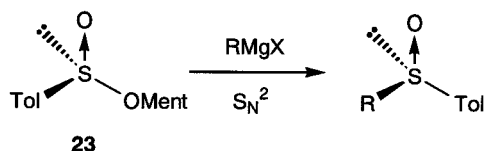
Esquema 2.15

En primer lugar comentaremos las metodologías utilizadas para la síntesis de los diferentes sulfinatos de partida enantioméricamente puros.

2.2.1. Síntesis de alquil y arilsulfinatos o.p.

2.2.1.1. (-)-(S)-*p*-Toluenosulfinato de mentilo **23**.⁵

El (-)-(S)-*p*-toluenosulfinato de mentilo es el agente sulfinilante más clásico y más utilizado en la reacción de Andersen²⁶ para la preparación de arilsulfóxidos o.p., (esquema 2.16). En los últimos años, se han descrito algunos agentes de sulfinilación con actividad superior, sin embargo a menudo implican métodos de preparación muy laboriosos y en algunos casos, figura el propio *p*-toluenosulfinato de mentilo **23** como producto de partida en el proceso de síntesis.²⁷

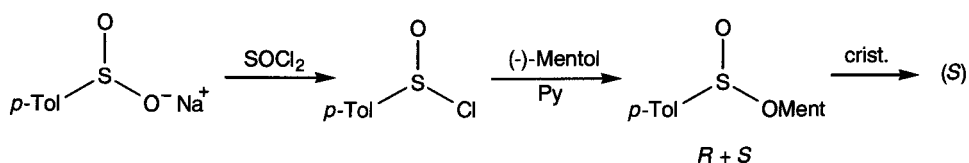


Esquema 2.16

En 1925, Phillips lo obtuvo por primera vez, por cristalización de la mezcla de diastereoisómeros resultantes en la reacción del cloruro de *p*-toluenosulfinilo con (-)-mentol, (Esquema 2.17) aunque con bajos rendimientos.

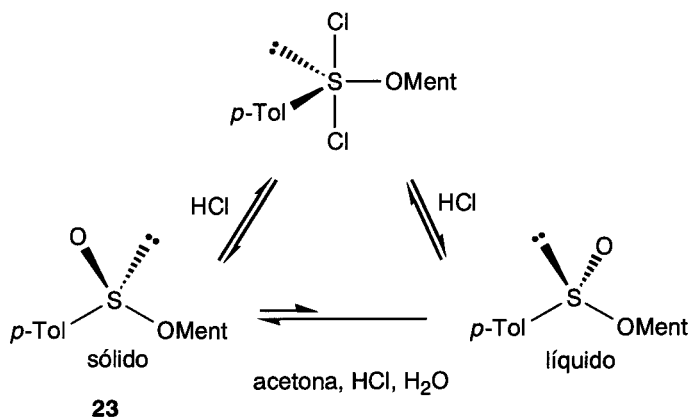
²⁶ a) K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 93; b) K. K. Andersen, W. Gafield, N. Papanicolau, J. W. Foley, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 5637.

²⁷ a) M. C. Carreño, *Chem. Review.*, **1995**, 95, 1717; b) J. L. García Ruano, R. Alonso, M. M. Zarzuelo, P. Noheda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1133; c) D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. Basaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5977; d) W. Oppolzer, O. Froelich, C. Wiaux-Zamar, G. Bernardelli, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2825.



Esquema 2.17

La modificación de esta metodología llevada a cabo por Solladié y Mioskowski⁵ supuso un gran avance desde el punto de vista práctico. Básicamente el procedimiento definido es el mismo pero una vez obtenido la mezcla de sulfinatos epímeros en el azufre, se procede a la cristalización en acetona, en presencia de ácido clorhídrico, como se indica en el esquema 2.18. De esta forma se consigue establecer un equilibrio entre los dos posibles sulfinatos en disolución, que se desplaza hacia el (*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo al ser este un sólido que cristaliza y por lo tanto se retira de dicho equilibrio. De esta forma se puede aislar **23** por filtración y repitiendo el proceso varias veces se consigue obtener el sulfinato o.p. con un rendimiento elevado (90 %).



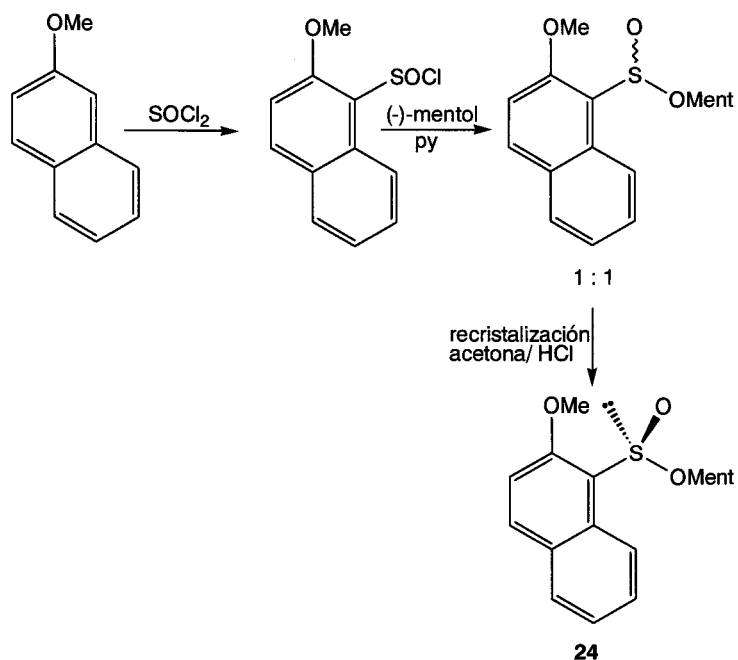
Esquema 2.18

La obtención del *p*-toluenosulfinato de mentilo o.p., siguiendo esta metodología, es un proceso no muy laborioso que permite obtener grandes cantidades de producto. Otra ventaja importante radica en que en ningún paso es necesario trabajar en atmósfera de argón, lo cual facilita en gran medida el proceso. Por otro lado, es un

producto bastante estable, pues se puede almacenar a bajas temperaturas durante largos periodos de tiempo, sin observarse descomposición alguna.

2.2.1.2. (-)-(*S*)-2-metoxi-1-naftalenosulfinato de mentilo 24.¹⁶

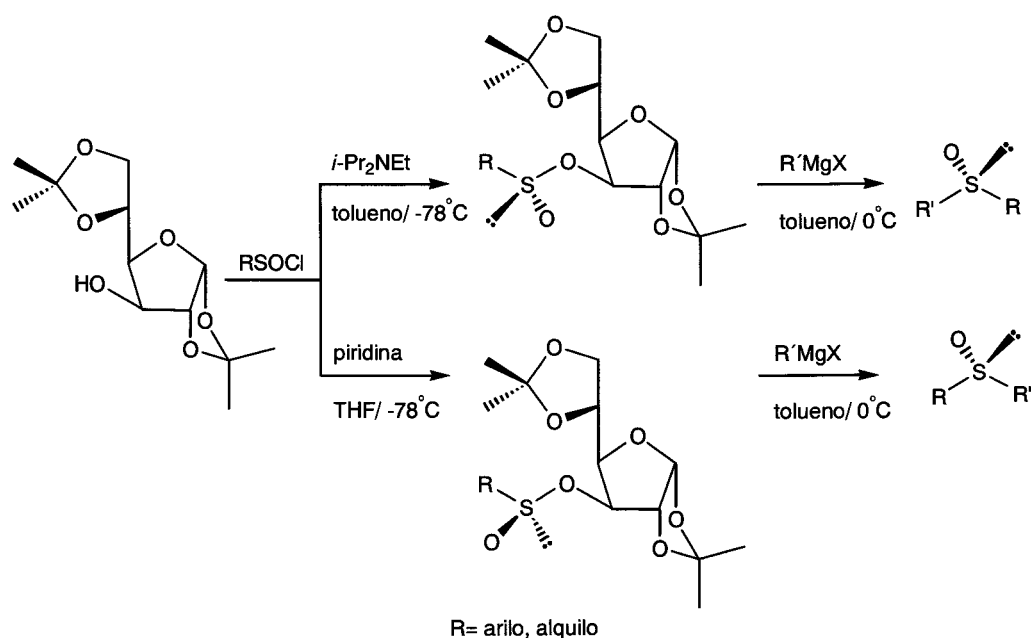
Se prepara siguiendo el procedimiento descrito por S. G. Pyne, (esquema 2.). La clorosulfonilación del 2-metoxi-1-naftaleno con el cloruro de tionilo rinde el cloruro de 2-metoxi-1-naftalenosulfonilo, el cual se hace reaccionar con (-)-mentol en piridina. Así, se obtiene una mezcla racémica de los dos posibles sulfonatos epímeros en el azufre. Tras varias cristalizaciones sucesivas en acetona, en presencia de unas gotas de ácido clorhídrico, se obtiene el sulfonato del título o.p. siguiendo un procedimiento análogo al descrito por Solladié para la síntesis del (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfonato de mentilo 23.



Esquema 2.19

2.2.1.2. (-) y (+)-*terc*-Butanosulfinato de diacetón-*D*-glucosa 25 y 26.²⁸

Para la síntesis de los *terc*-butanosulfinatos, utilizamos la “metodología de la diacetón-*D*-glucosa” (DAG), desarrollada en 1992 en nuestro laboratorio, que proporciona un procedimiento fácil, eficaz y general, para la síntesis de diaril, dialquil y aril alquil sulfóxidos enantioméricamente puros con la configuración deseada en el azufre sulfinílico.²⁹ (Esquema 2.20)



Esquema 2.20

En este método se utiliza como único inductor quiral un azúcar de bajo precio, la DAG, que por reacción con un cloruro de areno- o alcanosulfinilo, en presencia de la base adecuada (di-isopropiletilamina o piridina), permite la obtención del sulfinato de la configuración deseada. La aplicación de esta metodología nos ha permitido preparar el (*R*)- y (*S*)-*terc*-butanosulfinato de DAG o.p.¹⁶ Para la obtención del producto de partida, el cloruro de *terc*-butanosulfinilo, se oxida el *terc*-butildisulfuro³⁰ con

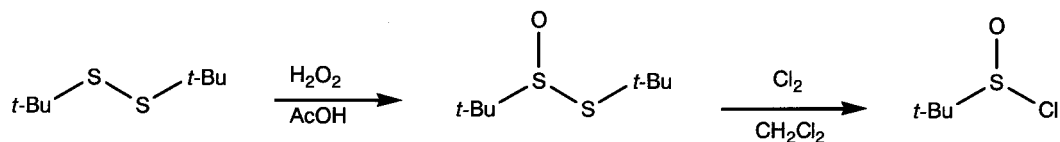
²⁸ N. Khiar, I. Fernández, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5719.

²⁹ a) I. Fernández, N. Khiar, J. M. Llera, F. Alcudia, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 9789;

b) I. Fernández, J. M. Llera, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 7229.

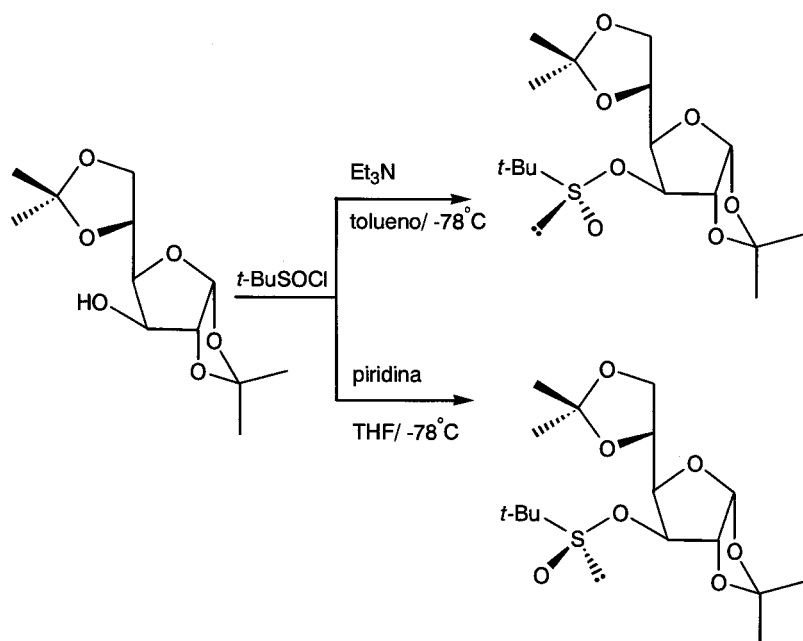
³⁰ Vogel's Text Book of Practical Chemistry. Longman 1978, p. 285.

$\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ obteniéndose el *terc*-butanotiosulfinato de *terc*-butilo, que mediante tratamiento con una corriente de cloro, generada por oxidación del ácido clorhídrico con permanganato potásico, rinde el correspondiente cloruro de *terc*-butanosulfinilo. (Esquema 2.21)



Esquema 2.21

El tratamiento de la DAG con cloruro de *terc*-butanosulfinilo en presencia de la base adecuada, conduce al sulfinato de la configuración deseada en el átomo de azufre sulfinílico. (Esquema 2.22)



Esquema 2.22

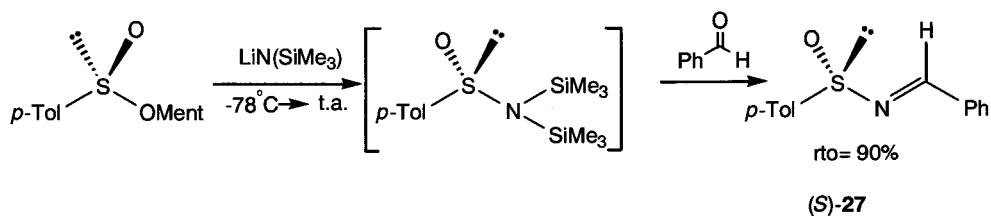
Aunque dicho procedimiento supone la purificación de los sulfinatos mediante columna cromatográfica, representa actualmente uno de los métodos más sencillos para la obtención de las *terc*-butilsulfinilderivados o.p. que no pueden ser obtenidos con la metodología de Andersen. Este es el único método que permite obtener

los dos *tert*-butanosulfonatos epímeros en el azufre, que cada vez se está utilizando más en procesos en síntesis asimétrica.³¹

2.3.2 Síntesis de N-sulfinilimas

Una vez obtenidas las correspondientes aril y alquilsulfonatos o.p. de partida. La aplicación de la metodología de Davis nos permitió acceder a las N-sulfinilimas deseadas de forma fácil y con buenos rendimientos.⁹ Respecto a los tiempos de reacción se observa que se incrementan al aumentar el volumen estérico del sustituyente sulfinílico y son independientes del aldehído con el que se haga la condensación.

En primer lugar se preparó la (+)-(*S*)-(*E*)-N-(benciliden)-*p*-toluenosulfonamida **27**,⁹ haciendo reaccionar el (*S*)-*p*-tolueno sulfonato de mentilo **23**, con LHMDs y benzaldehído, como se indica en el esquema 2.23 (R = Ph).

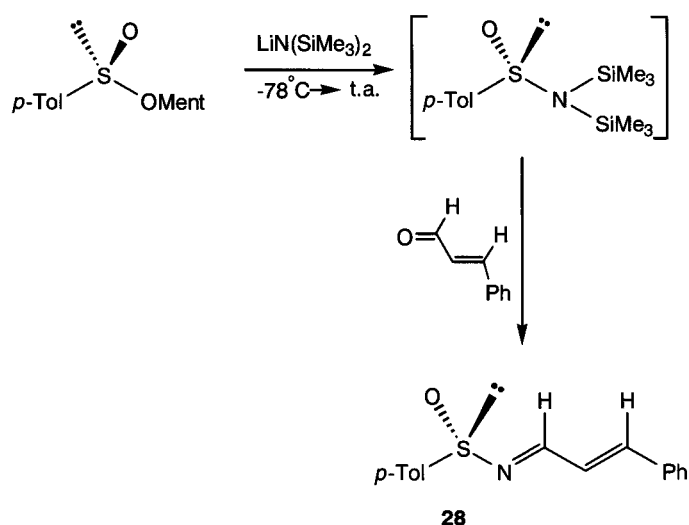


Esquema 2.23

Al transcurrir la reacción con altos rendimientos y ser los productos de partida fácilmente asequibles, esta N-sulfinilima se ha empleado frecuentemente como sustrato de referencia en los diferentes ensayos de reactividad de esta Tesis Doctoral.

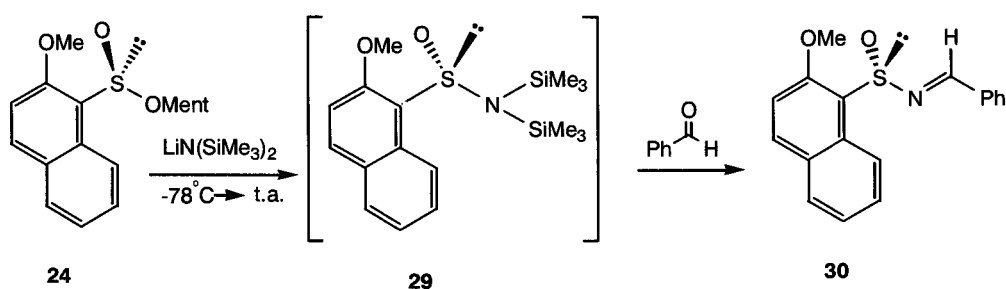
Cuando la reacción se llevó a cabo en idénticas condiciones utilizando *trans*-cinamaldehído, en lugar de benzaldehído, se obtuvo la (+)-(*S*)-(*E*)-N-(3-*E*-fenilpropeniliden)-*p*-toluenosulfonamida **28**,¹⁷ con excelentes rendimientos y en tiempos de reacción similares al anterior. (Esquema 2.24, R = *E*-PhCH=CH).

³¹ Poner aquí ref del review



Esquema 2.24

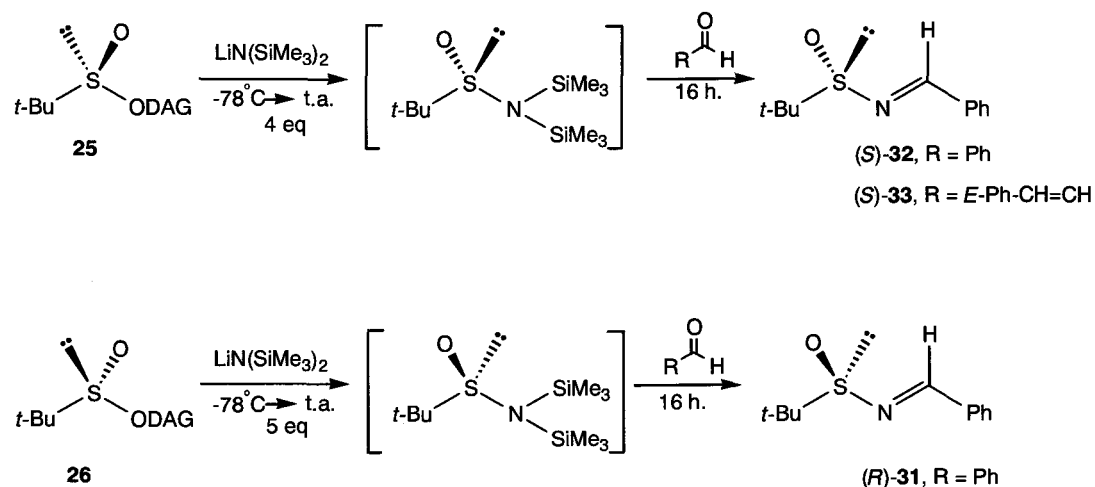
Cuando se utilizó la 2-metoxi-1-naftalenosulfinato de mentilo **24** como agente sulfinilante, se obtuvo la correspondiente (+)-(*S*)-*N*-(benciliden)-2-metoxi-1-naftalenosulfinaida **30**,³² según se indica en el esquema 2.25. El tratamiento del sulfinato **N** con LHMDs rinde la sulfinaida intermedia **29**. la mezcla de reacción se pasa, vía cánula, sobre una disolución de benzaldehído, en presencia de CsF, obteniéndose la *N*-sulfinilimina con alto rendimiento (75%). Cabe destacar que en este caso se requieren tiempos de reacción más prolongados, que los del *p*-toluenosulfinil derivado análogo, lo cual puede justificarse en base al mayor impedimento estérico del anillo aromático de 2-metoxi-1-naftaleno.



Esquema 2.25

³² Aunque F. A. Davis asegura que esta *N*-sulfinilimina se describe en el siguiente artículo, no hemos encontrado evidencia alguna en la parte experimental. F. A. Davis, P. Zhou, C.-H. Liang, R. E. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1511.

Para la síntesis de las (-) y (+)-(*E*)-*N*-(benciliden)-*tert*-butanosulfonamidas **31** y **32** se utilizaron como productos de partida (-) y (+)-*tert*-butanosulfonatos de DAG, (*S*)-**25** y (*R*)-**26**, que al igual que en los casos anteriores se hicieron reaccionar con LHMDS y posteriormente se adicionó la mezcla de reacción, vía cánula, sobre la disolución del aldehído en cuestión, esquema 2.26.



En el caso de efectuar la reacción en idénticas condiciones utilizando *trans*-cinamaldehído, en lugar de benzaldehído, se obtuvo el (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(3-*E*-fenilpropeniliden)-*tert*-butanosulfonamida **33**.

Independientemente del aldehído utilizado (benzaldehído o *trans*-cinamaldehído), debido al gran volumen estérico del grupo *tert*-butilo, los sulfonatos de partida son menos reactivos que los anteriores, siendo necesario utilizar cantidades superiores de LHMDS y mayores tiempos de reacción.

CAPÍTULO 3: SÍNTESIS DE AZIRIDINAS O.P.

3.1.ANTECEDENTES

Las aziridinas son heterociclos saturados de tres miembros con un átomo de nitrógeno, que fueron sintetizados por primera vez en 1888 por Gabriel.³³ (Figura 3.1)

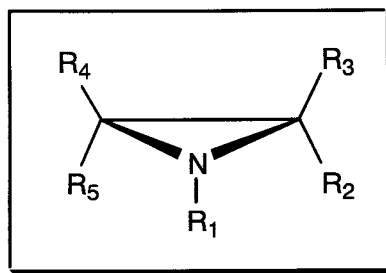


Figura 3.1

Debido a la tensión del anillo, inherente a un ciclo de tres miembros, las aziridinas pueden dar reacciones de apertura del anillo al reaccionar con distintos nucleófilos.³⁴ La reactividad de las aziridinas y el curso estereoquímico de estas reacciones depende en general de los sustituyentes del anillo.³³ Los derivados más reactivos son las denominadas "aziridinas activadas",³⁵ en las que el nitrógeno está unido a un grupo atractor de electrones, capaz de estabilizar la carga negativa que se forma en el heteroátomo cuando al reaccionar con un nucleófilo se produce la apertura del anillo nucleófilo. Las "aziridinas inactivadas" presentan un átomo de nitrógeno con

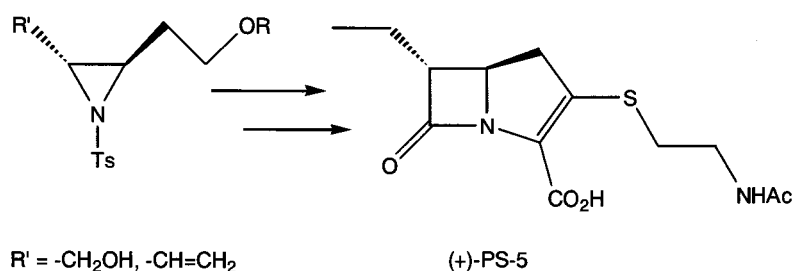
³³ Reviews: a) H. M. I. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1693; b) D. Tanner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 599.

³⁴ a) G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, C. Tomasini, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6953; b) L. Antolini, M. Bucciarelli, E. Caselli, P. Davoli, A. Forni, I. Moretti, F. Prati, G. Torre, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8784; c) A. S. Pepito, D. C. Dittmer, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7920; d) S.-K. Choi, J.-S. Lee, J.-H. Kim, W. K. Lee, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 743; e) K. Hori, T. Nishiguchi, A. Nabeya, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3081; f) B. G. M. Burgaud, D. C. Horwell, A. Padova, M. C. Pritchard, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13035; g) T. Hudlicky, X. T. K. Königsberg, R. Maurya, J. Rouden, B. Fan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10752; h) G. Righi, R. D'Achille, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6893; i) B. C. Kim, W. K. Lee, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 12117; j) M. Hayashi, K. Ono, H. Hoshimi, N. Oguni, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 7817; k) T. Lee, J. B. Jones, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 7331.

carácter básico, por lo que la reacción de apertura del anillo requiere que el nitrógeno previamente, se haya protonado o haya formado un aducto con un ácido de Lewis o una sal de amonio cuaternario.

Las aziridinas tienen un gran potencial sintético por el interés de los compuestos que se pueden preparar a partir de las mismas ^{36,37,38,39} y por su versatilidad como inductores quirales y catalizadores.⁴⁰ A modo de ejemplo se relacionan, a continuación, algunas de sus aplicaciones en síntesis asimétrica:

1) Como productos de partida en la preparación de antibióticos β -lactámicos,⁴¹ (esquema 3.1).



Esquema 3.1

En la naturaleza existen numerosas moléculas con actividad biológica que incorporan un anillo de aziridina a su estructura, tales como alcaloides, aminoazúcares, aminoácidos y β -lactamas. Así, las mitomicinas A, B y C, que se aíslan de la ``*Streptomyces verticillatus*`, presentan un gran poder antitumoral, debido a la

³⁵ G. E. Ham, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 3052.

³⁶ R. S. Coleman, A. J. Carpenter, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5813.

³⁷ P. Dauban, A. Chiaroni, C. Riche, R. H. Dodd, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2488.

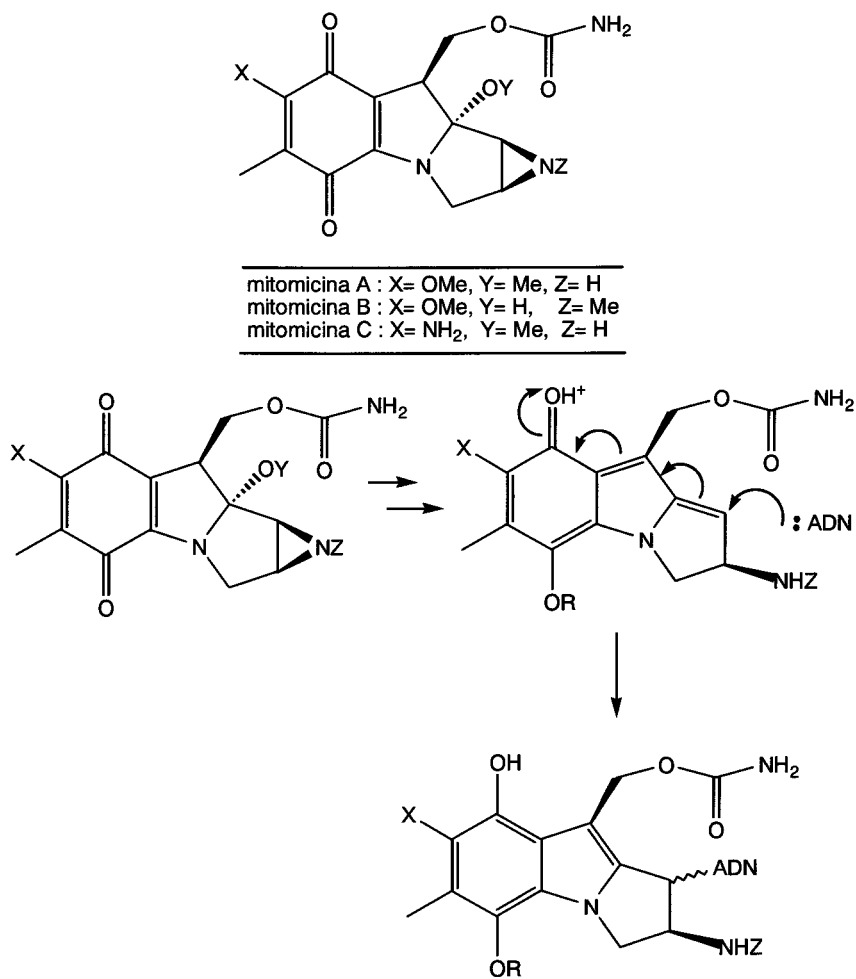
³⁸ M. A. Carr, P. E. Crenston, D. R. Hutchison, J. H. Kennedy, V. V. Khau, T. J. Kress, M. R. Leanna, J. L. Marshall, M. J. Martinelli, B. C. Peterson, D. L. Varie, J. P. Wepsiec, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8640.

³⁹ P. Wipf, S. Venkatraman, *Synlett*, **1997**, 1.

⁴⁰ W. A. J. Starmans, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 629.

⁴¹ D. Tanner, *Pure & Appl. Chem.*, **1993**, 65, 1319.

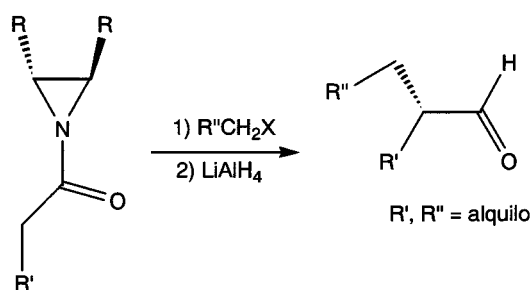
facilidad que posee un intermedio derivado del anillo de aziridina para unirse con el ADN.⁴² (Esquema 3.2)



Esquema 3.2

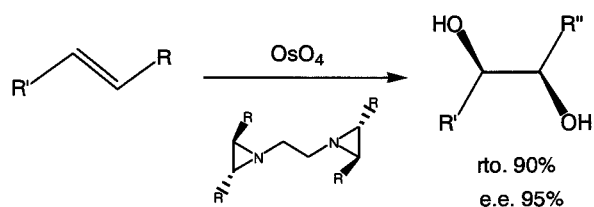
2) Como auxiliares quirales en reacciones de alquilación diastereoselectiva.^{41,43} (Esquema 3.3)

⁴² M. Kasai, M. kono, *Synlett*, **1992**, 778.



Esquema 3.3

3) Las bis(aziridinas) con geometría C_2 actúan como ligandos quirales en procesos de dihidroxilación de olefinas con OsO_4 .^{44,45} (Esquema 3.4)



Esquema 3.4

En cuanto a su preparación, mientras que las aziridinas racémicas son fácilmente accesibles, los procedimientos que permiten preparar aziridinas ópticamente puras no son muy numerosos. A continuación describiremos los métodos más importantes.

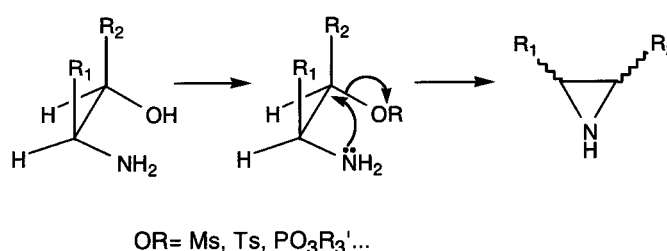
⁴³ D. Tanner, C. Birgersson, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2553.

⁴⁴ S. Fort, I. McCort, A. Dureault, J. C. Depezay, *Synlett*, **1997**, 1235.

⁴⁵ D. Tanner, P. G. Anderson, A. Harden, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4631.

1) A partir de aminoalcoholes quirales

Uno de los métodos más utilizados para la síntesis asimétrica de aziridinas implica la utilización de aminoalcoholes quirales, como productos de partida.^{46,47,48,49,50,51,52} La transformación del grupo hidroxilo en un buen grupo saliente (mesilato, tosilato, fosfato, etc.), seguida de una sustitución nucleofílica intramolecular en la que el nitrógeno del grupo amino libre o de su anión (cuando el nitrógeno forma parte de una amida, carbamato, etc.) actúa como nucleófilo, (esquema 3.5) rinde la correspondiente aziridina.



Esquema 3.5

2) A partir de epóxidos quirales

La oxidación asimétrica de alcoholes alílicos, por el método de Sharpless, permite la preparación estereoselectiva de los correspondientes epóxidos, que por reacción con azida sódica se pueden transformar en aziridinas de configuración

⁴⁶ S. Kato, H. Harada, T. Morie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 3219.

⁴⁷ A. Galindo, L. Orea F., D. Gnecco, R. G. Enríquez, R. A. Toscano, W. F. Reynolds, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 2877.

⁴⁸ T. Ibuka, N. Mimura, H. Aoyama, M. Akaji, H. Ohno, Y. Miwa, T. Taga, K. Nakai, H. Tamamura, N. Fujii, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 999.

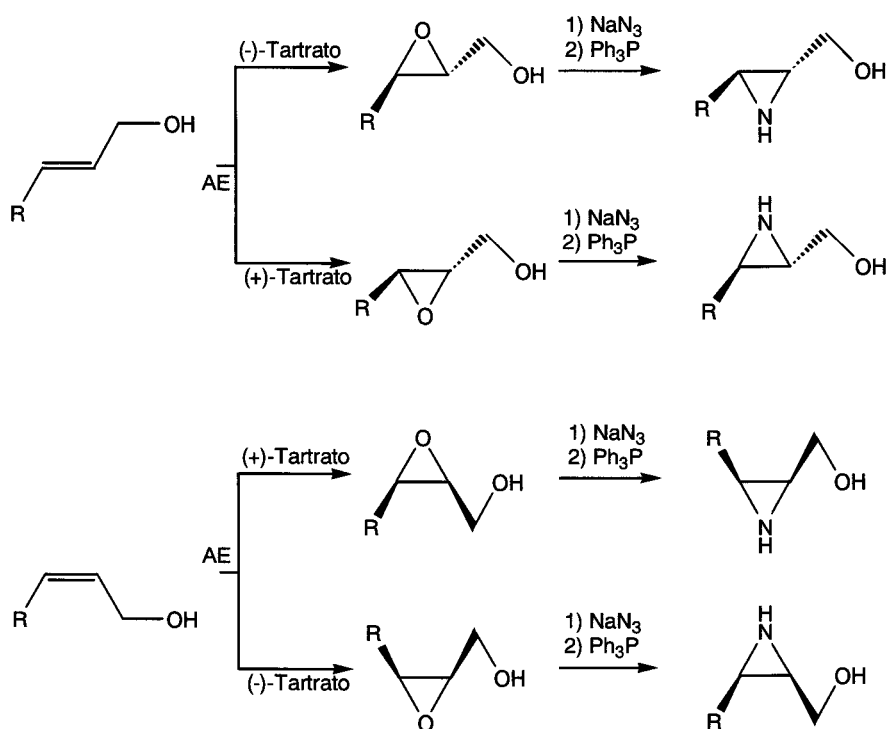
⁴⁹ G. V. Shustov, O. N. Krutius, V. N. Voznesensky, I. I. Chervin, A. V. Eremeev, R. G. Kostyanovsky, F. D. Polyak, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 6741.

⁵⁰ F. Carreaux, A. Dureault, J. C. Depezay, *Synlett*, **1992**, 527.

⁵¹ J. R. Henry, L. R. Marcin, M. C. McIntosh, P. M. Scola, G. Davis Harris, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5709.

⁵² S. C. Bergmeier, W. K. Lee, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 5019.

opuesta.^{33, 53} En el esquema 3.6 se representa la utilización de esta metodología, para la preparación de los cuatro estereoisómeros de 3-alkil-2-hidroximetilaziridina.

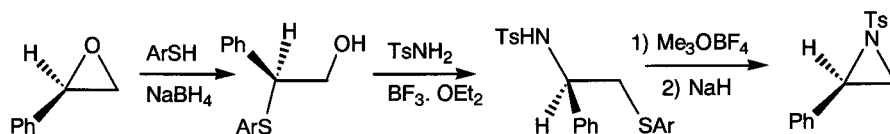


AE: epoxidación asimétrica. Alcóxido de titanio (IV), hidróxido de *tert*-butilo, tartrato de dietilo

Esquema 3.6

Cuando se desea obtener las N-tosilaziridinas con la misma configuración que los oxiranos de partida,³³ es necesario seguir una secuencia de reacciones, que se inicia con la apertura del oxirano con un arilmercaptano, seguida de la reacción del hidroxitioéter obtenido con *p*-toluenosulfonamida para generar el aminotioéter, que se transforma en la sal de sulfonio ciclando en medio básico para dar la aziridina. (Esquema 3.7)

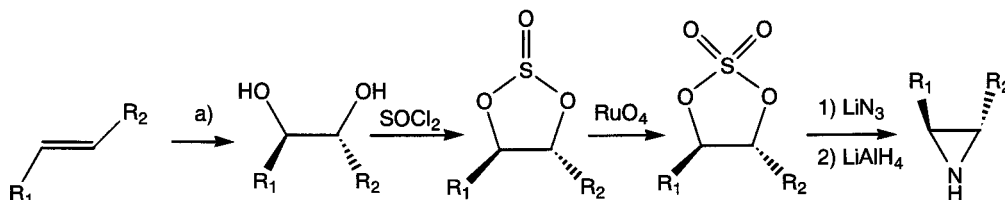
⁵³ F. J. Lakner, L. P. Hager, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 3547.



Esquema 3.7

3) A partir de alquenos.^{54, 55, 56}

Los alquenos que no poseen un grupo hidroxilo en posición alílica, pueden transformarse enantioselectivamente en *vic*-dioles por tratamiento con el reactivo de Sharpless modificado. La reacción de estos 1,2-dioles con cloruro de tionilo conduce a los sulfitos cíclicos, que posteriormente se oxidan a sulfatos. En la última etapa, el anión azida ataca al centro electrofílico y, tras reducirse hasta amino, conduce finalmente a la aziridina N, a través de una sustitución nucleofílica intramolecular.⁵⁷ (Esquema 3.8)



falta poner el reactivo

Esquema 3.8

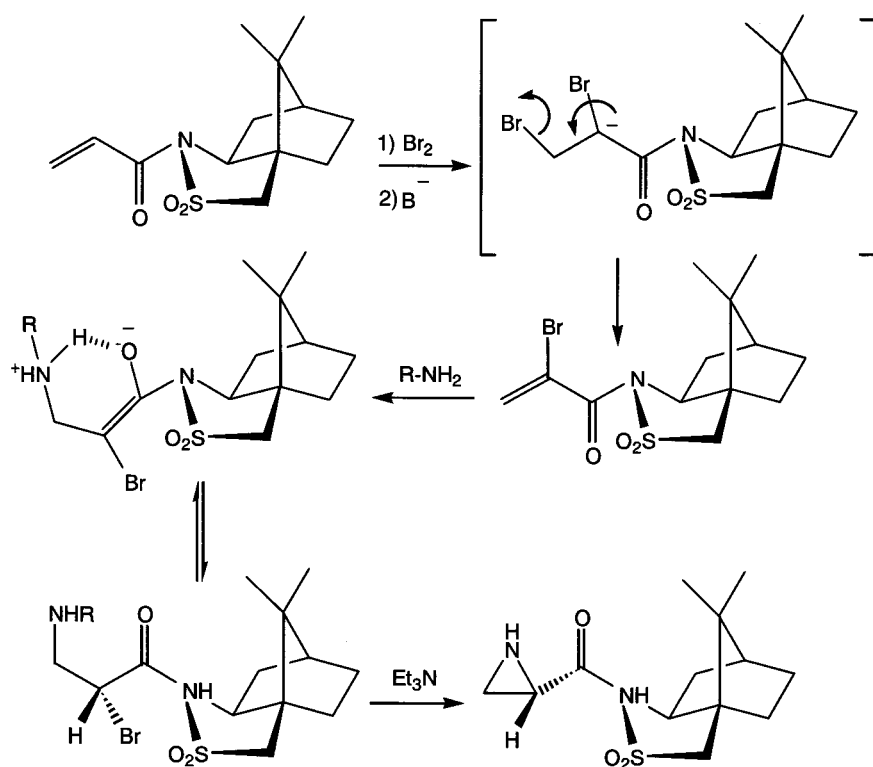
Otra alternativa, para la transformación estereoselectiva de alquenos en aziridinas, es la reacción de Gabriel-Cromwel, que implica la utilización de una sultama como inductor quiral, tal como se representa en el esquema 3.9.³³

⁵⁴ K. Jähnisch, *Liebigs Ann.*, **1997**, 757.

⁵⁵ A. Hassner, G. J. Matthews, F. W. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 5046.

⁵⁶ N. Furukawa, T. Yoshimura, M. Ohtsu, *Tetrahedron*, **1980**, 36, 73.

⁵⁷ B. B. Lohray, Y. Gao, K. Barry Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2623.



Esquema 3.9

4) A partir de azirinas

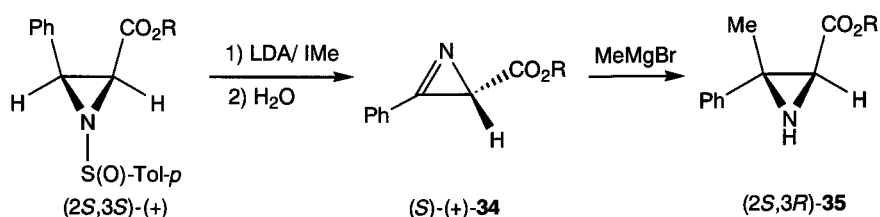
Las N-sulfinilaziridinas pueden transformarse en azirinas por reacción con una base como la LDA, en presencia de yoduro de metilo. Posteriormente la azirina **34**, por tratamiento con bromuro de metilmagnesio conduce a la aziridina **35**, o.p.^{58,59,60,61} (Esquema 3.10). El principal inconveniente de este método radica en que el producto de partida es ya una aziridina o.p.

⁵⁸ F. A. Davis, C.-H. Liang, H. Liu, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3796.

⁵⁹ R. S. Atkinson, M. P. Coogan, I. S. T. Lochrie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1997**, 897.

⁶⁰ R. S. Atkinson, M. P. Coogan, I. S. T. Lochrie, *Chem. Commun.*, **1996**, 789.

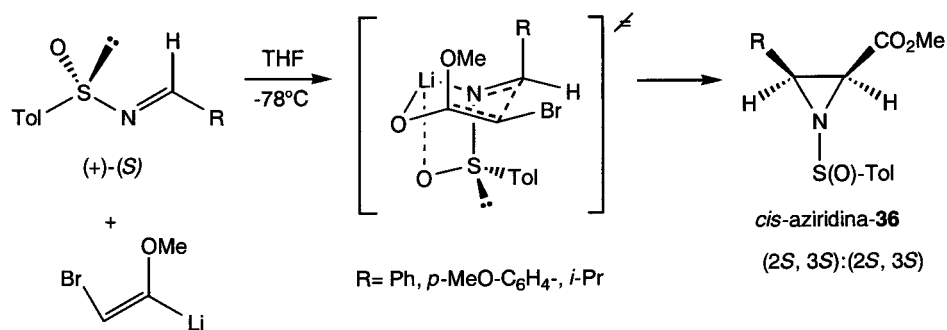
⁶¹ F. A. Davis, G. V. Reddy, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 3651.



Esquema 3.10

5) A partir de iminas

Cuando se lleva a cabo una Condensación tipo Darzens haciendo reaccionar una N-sulfinilimina enantioméricamente pura con los correspondientes enolatos de litio del bromoacetato de metilo, se obtiene la *cis*-aziridina carboxilada **36**,^{62,63,64,65} con altos e.d. Los resultados estereoquímicos obtenidos se explican admitiendo que se pasa por un estado de transición tipo silla N, oxígeno sulfinílico y el nitrógeno de la imina con el catión litio, como se indica en el esquema 3.11.



Esquema 3.11

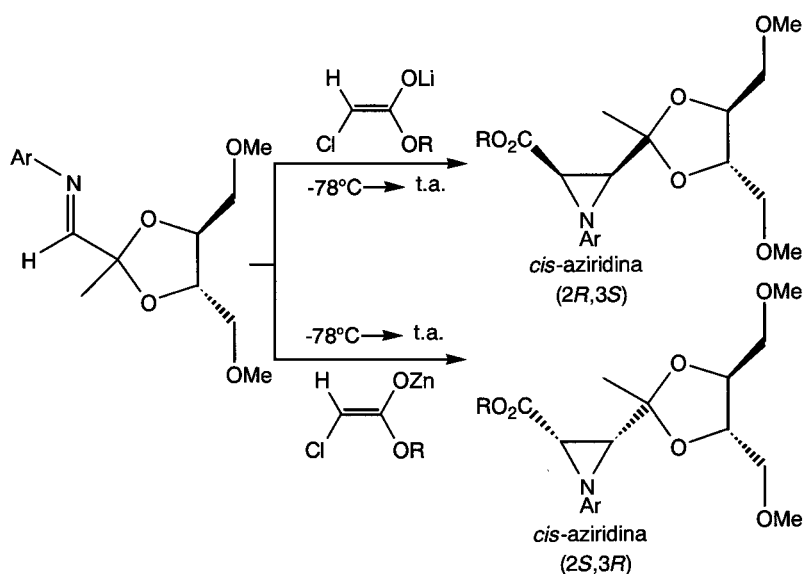
⁶² F. A. Davis, G. V. Reddy, C.-H. Liang, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5139.

⁶³ F. A. Davis, H. Liu, G. V. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5473.

⁶⁴ F. A. Davis, P. Zhou, C.-H. Liang, R. E. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1511.

⁶⁵ a) F. A. Davis, P. Zhou, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7525; b) F. A. Davis, P. Zhou, G. V. Reddy, *J. Org. Chem.*, **1996**, 59, 3243.

En otros casos se ha recurrido a la utilización de un auxiliar quiral unido al carbono de la imina, en lugar del nitrógeno, que mediante condensación con un enolato de litio o cinc, conduce a la obtención de *cis*-aziridinas.⁶⁶ Gracias a la diferente capacidad de coordinación de estos metales, es posible controlar el curso estereoquímico de la reacción, (esquema 3.12)



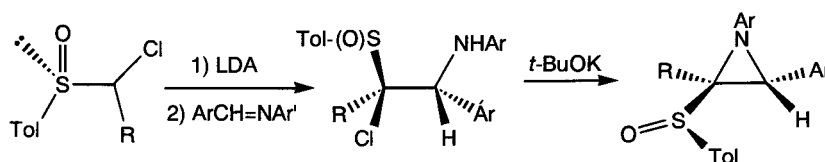
Esquema 3.12

Otro método desarrollado para obtener *cis*-aziridinas^{67,68} está basado en un ataque nucleófilo del anión del (*S*)-1-cloroalquil-*p*-tolilsulfóxido a una imina aquiral, que rinde una 2-cloroamina, que por eliminación de cloro mediante una ciclación intramolecular, da lugar a la correspondiente aziridina. La principal limitación de este procedimiento radica en que sólo es aplicable a aldiminas aromáticas y clorosulfóxidos derivados de arilalquilsulfóxidos, en otros casos aparecen problemas derivados de la presencia de hidrógenos con carácter ácido en los sustratos de partida. (Esquema 3.13)

⁶⁶ T. Fujisawa, R. Hayakawa, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7903.

⁶⁷ T. Satoh, T. Sato, T. Oohara, K. Yamakawa, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3973.

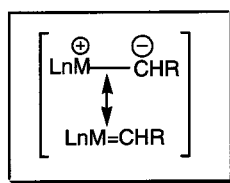
⁶⁸ T. Satoh, T. Oochara, K. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4093.



Esquema 3.13

3.1.1. Iluros como agentes de transferencia de metileno a iminas

Un iluro es un carbanión especialmente estabilizado por tener directamente unido un heteroátomo cargado positivamente.⁶⁹ Por su carácter nucleofílico tiene capacidad de transferir el grupo metileno a algunos compuestos con enlaces múltiples, como C=C, C=N, C=O y C=S. (Figura 3.2)



ILURO

Figura 3.2

Aunque los primeros iluros se obtuvieron en 1900, no se utilizan como reactivos de síntesis hasta 1953 en que se publica la reacción de Wittig.

Las reacciones de epoxidación y ciclopropanación con iluros están ampliamente descritas en la bibliografía.^{70,71,72,73,74,75} **No obstante existen muy pocos métodos que utilicen estos agentes de transferencia de metileno en la síntesis de aziridinas o.p.** Esto se debe, sin lugar a dudas, a que el ataque nucleofílico de un iluro a

⁶⁹ E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 1353.

⁷⁰ R. S. Bly, C. M. Dubose, G. B. Konizer, *J. Org. Chem.*, **1967**, 33, 2188.

⁷¹ C. E. Cook, R. C. Corley, M. E. Wall, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2789.

⁷² E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1640.

⁷³ E. J. Corey, S. Nozoe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3527.

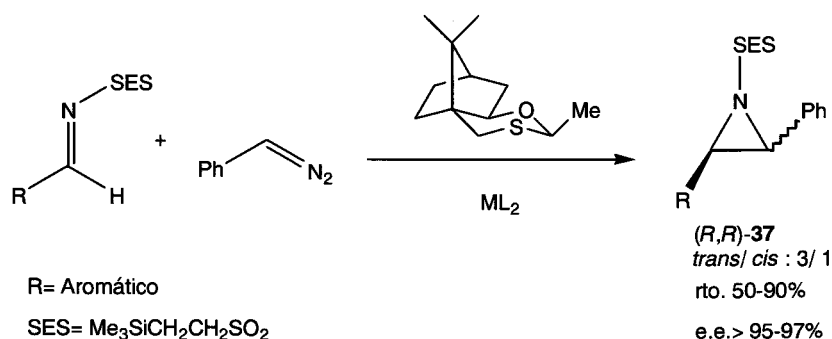
⁷⁴ A. W. Johnson, V. J. Hruby, J. L. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 86, 918.

⁷⁵ E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3782.

N-alquil (o N-aril)-iminas sustituidas está menos favorecido, que los que tienen lugar frente a compuestos carbonílicos, tanto saturados como α,β -insaturados.

Las reacciones de aziridinización llevadas a cabo con iluros pueden dividirse para su estudio en dos tipos: a) aziridinizaciones asimétricas controladas por el reactivo, en las que el inductor de quiralidad es el propio iluro y b) aziridinizaciones asimétricas controladas por el sustrato, donde el inductor de la quiralidad se encuentra en la imina

En lo referente al primer caso, sólo se encuentran en la literatura dos ejemplos de síntesis estereoselectivas de aziridinas controladas por el iluro. En este sentido Aggarwal y col.,⁷⁶ han descrito un método de catálisis asimétrica que genera "in situ" el iluro de azufre, a partir del sulfuro correspondiente y bencilcarbeno (obtenido por reacción del fenildiazometano con el catalizador), que atrapa a la imina y da lugar a las aziridinas **37** de forma enantioselectiva. (Esquema 3.14)



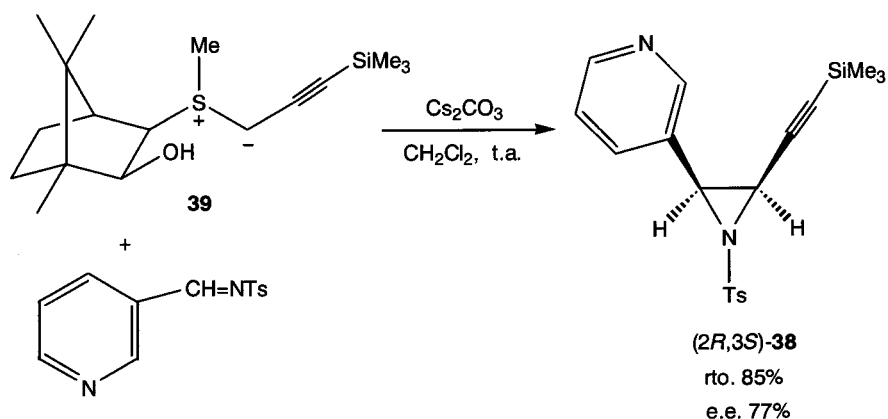
Esquema 3.14

El otro método de aziridinización controlada por el reactivo ha sido puesto a punto por Dai y col.,⁷⁷ mediante una reacción de cicloadición [2+2], en la que

⁷⁶ A.-H. Li, L.-X. Dai, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2341.

⁷⁷ a) A.-H. Li, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *Chem. Commun.*, **1996**, 491; b) A.-H. Li, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1996**, 867; c) A.-H. Li, L.-X. Dai, X.-L. Hou, M.-B. Chen, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4641; d) A.-H. Li, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1996**, 2725.

sólo se obtiene la *cis*-aziridina **38**. Para ello hace uso de un iluro de dimetilsulfonio tipo propargílico **39**, que se forma por reacción del correspondiente sulfuro con bromuro de 3-(trimetilsilil)propargilo, esquema 3.15. Se consiguen e.e. del 85%, que permite acceder a productos o.p. por cristalización. El aspecto más interesante de este método es su amplia aplicabilidad para heteroaldiminas, aldiminas tanto alifáticas como aromáticas y α,β -insaturadas e incluso cetiminas.

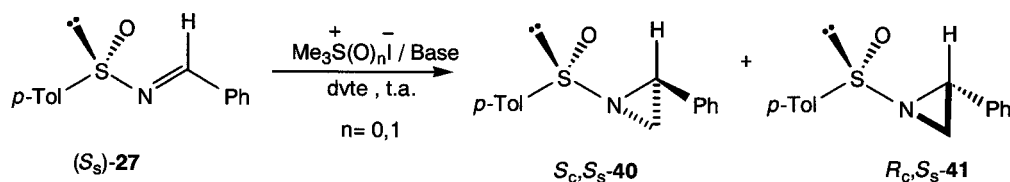


Esquema 3.15

En lo referente al segundo tipo de aziridinizaciones asimétricas controladas por el sustrato, nuestro grupo de investigación desarrolló la utilización de iluros de azufre aquiral, como agente de transferencia de metileno a una N-sulfinilimina quiral, para obtener la correspondiente aziridina o.p.⁷⁸

En concreto, se hicieron reaccionar los metiluros de dimetilsulfoxonio y de dimetilsulfonio, generados por el método de Corey con la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfinamida **27**, obteniéndose una mezcla de *N*-sulfinilaziridinas **40** y **41**, dependiendo de las condiciones como se indica en el esquema 3.16 y la tabla 3.1. Los resultados obtenidos se recogen en la tablas 3.1.⁷⁸

⁷⁸ J. L. García Ruano, I. Fernández, C. Hamdouchi, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 295.



Esquema 3.16

Entrada	n = 0, 1	Base	T ^a °C	Dvte.	2S:2R	Rto. %	ed
1	0	NaH	t.a.	DMF	43:57	79	14
2	0	NaH	-20	DMF	33:67	50	34
3	0	NaH	-25	THF	48:52	45	4
4	0	ⁿ BuLi	-25	THF	46:54	81	8
5	0	NaH	t.a.	DMSO	36:64	73	28
6	1	NaH	t.a.	DMSO	57:43	91	14
7	1	NaH	t.a.	THF	70:30	78	40
8	1	ⁿ BuLi	t.a.	THF	67:33	80	34
9	1	NaH	-20	THF	72:28	85	44
10	1	NaH	t.a.	DMF	58:42	85	16
11	1	NaH	t.a.	Tolueno	73:27	95	46

Tabla 3.1 : Reacción de la (*S*)-*N*-sulfinilimina **27** con metiluro de dimetilsulfonio (A) y con metiluro de dimetilsulfoxonio (B).

Del estudio de estos resultados se establecieron las siguientes conclusiones:

La estereoquímica del isómero mayoritario viene determinada por la naturaleza del iluro que se utiliza. Así, **41-(R)** es el isómero mayoritario cuando utilizamos el metiluro de dimetilsulfonio (A) y **40-(S)** es la aziridina que predomina cuando utilizamos el metiluro de dimetilsulfoxonio (B).

Cuando se utiliza el metiluro de dimetilsulfoxonio se favorece la diastereoselectividad al disminuir la polaridad del disolvente, (en la tabla 3.1, compare

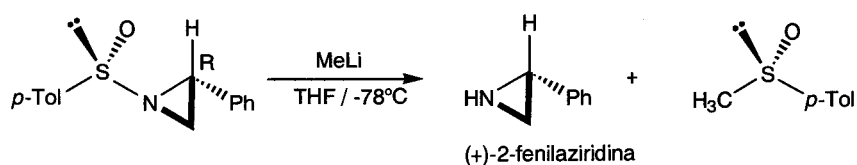
entradas 6 y 10 con 11). Por el contrario, el e.d. apenas se ve favorecido al aumentar la polaridad del disolvente con el iluro de dimetilsulfonio. con el iluro de dimetilsulfonio se favorece el e.d. aunque no sustancialmente, al aumentar la polaridad del disolvente (en la tabla 3.1, compárense entradas 1 y 5 con 3).

Es importante resaltar que al cambiar NaH por ⁿBuLi, los resultados no varían significativamente, lo que induce a pensar que la naturaleza del catión no es importante para el curso estereoquímico de la reacción (compare entradas 2 y 8 con 3 y 9, respectivamente en la tabla 3.1).

La temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción no influye de forma decisiva en la diastereoselección (compare entradas 1 y 7 con 2 y 9, respectivamente).

Aunque los excesos diastereoisoméricos son sólo moderados, la fácil separación cromatográfica de ambos diastereoisómeros, permitía la obtención de N-sulfinilaziridinas o.p. con buen rendimiento.

Por otra parte, se encontraron las condiciones óptimas para la eliminación del grupo sulfinilo, mediante tratamiento con MeLi. De esta forma se obtienen ópticamente puras las 2-fenilaziridinas y el (-)-metil *p*-tolil sulfóxido, (esquema 3.17).

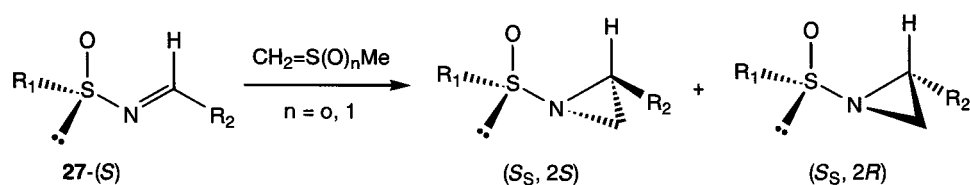


Esquema 3.17

Una publicación posterior de F. A. Davis, modificando ligeramente las condiciones anteriores permitía incrementar en cierta medida los e.d. En concreto, la utilización de NaHMDS como base obtenía la aziridina con un e.d. del 70%.

3.RESULTADOS Y DISCUSION

Alentados por los buenos resultados obtenidos en la adición de los metiluros de sulfonio y sulfoxonio sobre la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfonamida, decidimos estudiar de forma sistemática, la influencia del sustituyente del grupo sulfinilo sobre la inducción asimétrica en dichas reacciones (esquema 3.18 y tabla 3.2), con objeto de mejorar los excesos diastereoisoméricos y evitar así la separación cromatográfica en la purificación de las aziridinas.



R₁ = *p*-Tol, 2-OMe-Naft, *t*-Bu

R₂ = Ph, *E*-Ph-CH=CH

Esquema 3.18

Ent	N-sulfinilimina	Iluro	N-sulfinilaziridina mayoritaria	(<i>S</i> : <i>R</i>) %	Tiempo (h.)	Rto ^a	e d
1		A		40:60	2	73	20
2		B		73:27	48	95	46
3		A		42:58	2	82	16

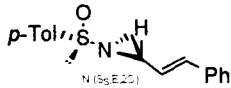
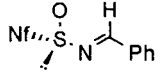
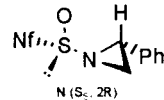
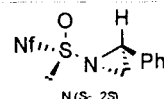
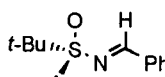
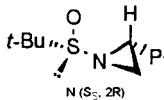
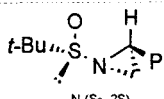
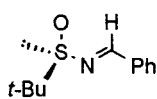
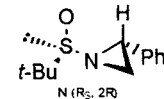
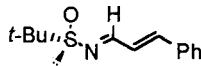
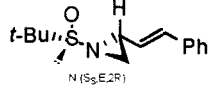
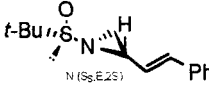
4		B		60:40	48	85	20
5		A		23:77	48	75	54
6		B		83:17	144	80	66
7		A		15:85	48	70	70
8		B		95:5	168	90	90
9		B		5:95	168	90	90
10		A		18:82	48	72	64
11		C		83:17	72	40	66

Tabla 3.2 : reacción del metiluro de de dimetilsulfonio (A, $n = 0$, esquema 3.), del metiluro de dimetilsulfoxonio (B, $n = 1$, esquema 3.18) y del metiluro de dimetilsulfonio generado in situ por tratamiento del yoduro de trimetilsulfoxonio con n -BuLi (C) en tolueno con N-sulfiniliminas. ^aLos rendimientos son la suma de los dos isómeros aislados.

En la tabla 3.2 Se indican los resultados obtenidos al llevar a cabo la adición de cada metiluro a las diferentes N-sulfiniliminas. Para ello se utilizaron las condiciones de reacción que habían proporcionado mejores resultados en el caso de la (+)-(*S*)-(*E*)-N-(benciliden)-*p*-toluenosulfinamida 27. Es decir, las adiciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, utilizando como disolventes tolueno en el caso del metiluro de dimetilsulfoxonio y dimetilsulfóxido con el metiluro de dimetilsulfonio. En todos los

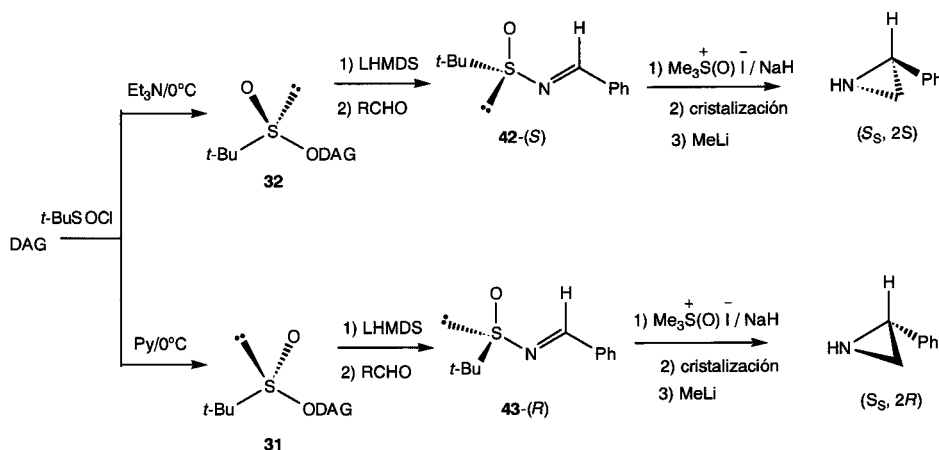
casos se utilizan 3 equivalentes del iluro, el cual se prepara mediante tratamiento del yoduro de trimetilsulfonio, con hidruro sódico o *n*-BuLi. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte y una vez generado el iluro se adiciona una disolución de la N-sulfinilimina agitando hasta que desaparece el producto de partida. El tiempo de reacción depende del sustrato utilizado en cada caso como se indica en la tabla 3.2. Según los resultados recogidos en la tabla 3.2, todos los sustratos se comportan de forma similar, obteniéndose una inversión en la diastereoselección del centro quiral creado en C-2, cuando se utiliza metiluro de dimetilsulfoxonio en lugar de metiluro de dimetilsulfonio. Así, cuando se utiliza una (*S*_S)-N-sulfinilimina como sustrato de partida, se obtienen las (*S*_S,*S*_C) aziridina como producto mayoritario con el metiluro de dimetilsulfoxonio, mientras que con el metiluro de dimetilsulfonio pasa a ser mayoritario el diastereoisómero de configuración (*S*_S,*R*_C).

En general, las reacciones de aziridinización con metiluro de dimetilsulfoxonio (B) son más lentas pero transcurren con mayor estereoselectividad que con el iluro de dimetilsulfonio (A).

En lo referente a la influencia del sustituyente del azufre sulfinílico sobre la diastereoselección de la reacción, de los resultados de la tabla 3.2 se desprende que un aumento en el volumen estérico del grupo sulfinilo (*p*-Tol < 2-OMe-Naft < *t*-Bu) determina un incremento significativo en la estereoselectividad, con ambos agentes de transferencia de metiluro (comparar entradas 1, 3, 5, 7 y 10 para el metiluro de sulfonio (A) y entradas 2, 4, 6, 8, y 11 con el metiluro de dimetilsulfoxonio (B)). En la reacción de la (benciliden)-2-metoxi-1-naftalenosulfinamida con metiluro de dimetilsulfoxonio (B) rinde mayoritariamente **44**, mientras que con el metiluro de dimetilsulfonio se obtiene predominantemente **45**. La mejora obtenida en los e.d. al pasar del *p*-tolil derivado **27** a la 2-metoxinaftalenosulfinimina **30**, se ve superada con las N-*terc*-butanosulfiniliminas, como era de esperar. Así, la aziridinización de la (*S*)-N-(benciliden)-*terc*-butanosulfinamida (*S*)-**32** con metiluro de dimetilsulfoxonio (B), rinde la N-*terc*-butanosulfinilaziridina **42** (*S*_S,*S*) con un exceso diastereoisomérico del 90% (entrada 8, tabla 3.2). Mediante una simple cristalización del crudo de reacción en hexano, obtenemos la N-sulfinilaziridina **42** (*S*_S,*S*) ópticamente pura, con un rendimiento del 75% sin necesidad de llevar a cabo una separación cromatográfica como el caso de los otros

sustratos. En el caso de llevar a cabo la aziridinización del **32** con metiluro de dimetilsulfonio se obtiene mayoritariamente la *N-terc*-butanosulfinilaziridina **46**.

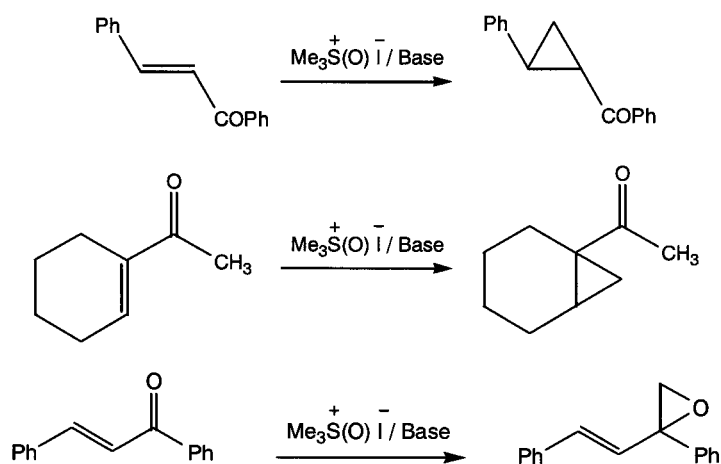
Gracias a la metodología de la DAG nos brinda la posibilidad de obtener ambas *N*-sulfiniliminas epímeras en el azufre, la *N-terc*-butanosulfinilaziridina **43** (*R_S,R*), de configuración contraria en C-2, se obtuvo de forma análoga a partir de (*R*)-**31**(entrada 9, tabla 3.2), esquema 3.19.



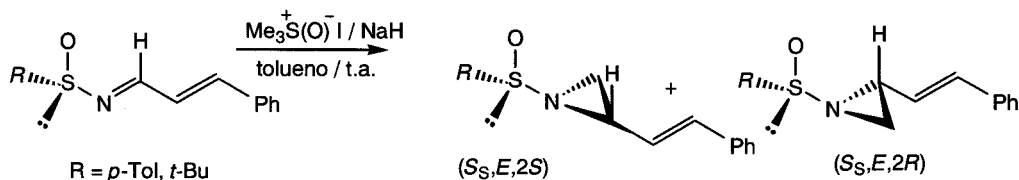
Esquema 3.19

En último lugar comentaremos los resultados obtenidos con las *N*-sulfiniliminas α,β -insaturados **28** y **33**. En estos resultados junto con la estereoselectividad podría aparecer un problema adicional de regioselectividad como consecuencia de la presencia de dos posibles centros de reacción, el doble enlace imínico C=N, que darían lugar a una aziridina o a un ciclopropano, respectivamente.

En el caso de las cetonas α,β -insaturados es bien conocido el diferente comportamiento de las mismas frente a los metiluros de sulfonio y de sulfoxonio, esquema 3.20. Mientras que con el primero se obtienen los epóxidos (productos de control cinético), los iluros de sulfoxonio rinden los productos de ciclopropanación del doble enlace C=C (productos de control termodinámico).

**Esquema 3.20**

Quando se hicieron reaccionar (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(3-*E*-fenilpropeniliden)-*p*-toluenosulfonamida **28** y (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(3-*E*-fenilpropeniliden)-*tert*-butanosulfonamida **33** con los agentes de transferencia de metiluro se observó que en todos los casos la reacción transcurría de forma totalmente regioselectiva, obteniéndose las correspondientes aziridinas resultado de la adición del reactivo sobre el doble enlace C=N, incluso en el caso del metiluro de dimetilsulfonio, esquema 3.21.

**Esquema 3.21**

La reacción entre (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(3-*E*-fenilpropeniliden)-*p*-toluenosulfonamida **28** y el metiluro de dimetilsulfoxonio (B) nos conduce a una mezcla de *N*-sulfinilaziridinas ($S_S, E, 2S$) **47** y ($S_S, E, 2R$) **48**. Para el caso de la aziridinización del *N*-(*tert*-butilsulfinil)-2(2'-fenilvinil)aziridina **33** con el metiluro de dimetilsulfoxonio (B), se obtiene una mezcla de *N*-sulfinilaziridinas ($S_S, E, 2S$) **49** y ($S_S, E, 2R$) **50**.

En cuanto a la estereoselectividad obtenida con estos sustratos, es en general inferior a la de los *N*-(benciliden) derivados **28** y **33**, siendo estas diferencias

más acusadas en las reacciones llevadas a cabo con el metiluro de dimetiloxosulfonio (comparar entradas 1, 2, 7 y 8 con 3, 4, 10, y 11, respectivamente).

Por otra parte los e.d. de la *N-terc*-butilsulfinilimina superan en gran medida los obtenidos con el *N-p*-tolil derivado análogo, como era de esperar (comparar entradas 3 y 4 con 10 y 11, respectivamente).

Por último conviene resaltar el interés de estas aziridinas funcionalizadas en la posición C-2 con un sustituyente de tipo vinílico, que mediante reacciones sencillas sobre el doble enlace permite obtener derivados convenientemente funcionalizados.

ASIGNACIÓN DE LOS DATOS ESPECTROSCÓPICOS DE ^1H -RMN

En todos los casos los excesos diastereoisoméricos se determinaron en los crudos de reacción, mediante integración de las señales adecuadas para uno y otro isómero, en los espectros de ^1H -RMN. Por consiguiente una de las tareas a realizar en primer lugar consistió en llevar a cabo la asignación de las señales que aparecen en los espectros para cada diastereoisómero.

Todas las *N*-sulfinilaziridinas obtenidas, así como la propia 2-fenilaziridina, presentan espectros de resonancia con idénticas características para los protones del anillo de aziridina, tabla 3.3.

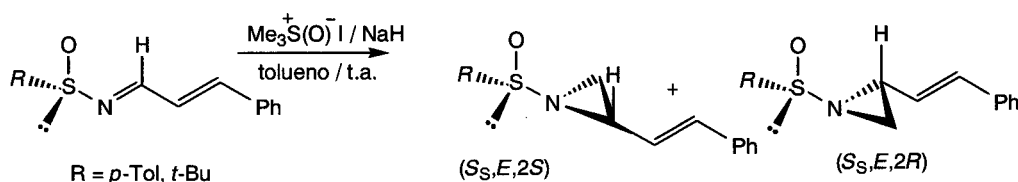


Tabla 3.3

Compuesto	R1	R2	H2 ppm (J Hz)	H3 ppm (J Hz)	H3' ppm (J Hz)
2-fenilaziridina	H	Ph	3,05	2,23	1,82
(<i>S_S</i> ,2 <i>S</i>)	<i>p</i> -Tol	Ph	3,44(7,0 y 3,9)	2,83(7,0)	1,81(3,9)
(<i>S_S</i> ,2 <i>R</i>)	<i>p</i> -Tol	Ph	3,55(8,3 y 4,1)	2,63(8,3)	2,30(4,1)
(<i>S_S</i> ,2 <i>S</i>)	2-OMe-Naft	Ph	3,45	3,45	2,29
(<i>S_S</i> ,2 <i>R</i>)	2-OMe-Naft	Ph	4,32(7,0 y 4,3)	2,75(7,0)	2,35(4,3)
(<i>S_S</i> ,2 <i>S</i>)	<i>t</i> -Bu	Ph	3,12 (6,4 y 4,0)	2,99(6,4)	2,01(4,0)
(<i>S_S</i> ,2 <i>R</i>)	<i>t</i> -Bu	Ph	3,60(4,0 y 7, 0)	2,44(7,0)	2,16(4,0)
(<i>S_S</i> ,2 <i>S</i>)	<i>p</i> -Tol	<i>E</i> -Ph-CH=CH	3,10(4,3 y 7,5)	2,73(7,5)	1,75(4,3)
(<i>S_S</i> ,2 <i>R</i>)	<i>p</i> -Tol	<i>E</i> -Ph-CH=CH	3,25(3,7 y 7,0)	2,58(7,0)	2,23(3,7)
	<i>t</i> -Bu	Ph			
	<i>t</i> -Bu	Ph			
	<i>t</i> -Bu	<i>E</i> -Ph-CH=CH			

Tabla 3.3

La señal más desapantallada (δ : 4,32-3,05 ppm) aparece como un multiplete y corresponde al protón en el carbono C-2 del anillo. En cuanto a los protones de la posición 3, aparecen algo más apantallados, como dos dobletes, con constantes de acoplamiento bien diferenciadas. En todos los casos, el doblete de menor constante de acoplamiento aparece a campo más alto.

Con objeto de asignar inequívocamente las señales correspondientes a los dos protones de la posición C-3 del anillo, llevamos a cabo un experimento NOE sobre uno de los sustratos, la (*S_S*,2*S*)-*N*-(*p*-tolilsulfinil)-2-fenilaziridina N, figura 3.3.

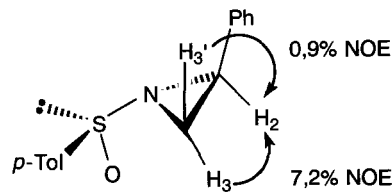
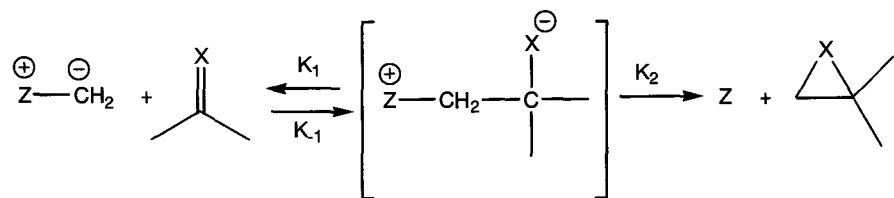


Figura 3.3

Al irradiar sobre H_2 , se observa un efecto NOE del 7,2% sobre el doblete de mayor constante de acoplamiento y tan sólo 0,9% de NOE para la señal más apantallada, con menor constante de acoplamiento. Por consiguiente, el doblete (de menor J) que aparece a campo más alto debe corresponder al protón H_3 , en posición *anti* respecto a H_2 y el otro doblete (de mayor J) al protón H_3 en disposición *sin* respecto a H_2 .

JUSTIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS ESTEREOQUÍMICOS

En las reacciones de adición de iluros a enlaces insaturados se propone un intermedio tipo betaína **51**, que se encuentra en equilibrio con los reactivos de partida, como se representa en el esquema 3.22.⁷⁰



51

Esquema 3.22

Este intermedio de tipo betaína se puso de manifiesto en los trabajos de epoxidación de aldehidos llevadas a cabo por C. R. Johnson en 1973,⁷⁴ según los cuales se llegaba a la conclusión de que los iluros de sulfonio presentaban importantes diferencias de comportamiento en cuanto a reactividad. Así, el ataque del metiluro de dimetilsulfoxonio a un centro carbonílico es un proceso reversible ($K_1 > K_2$), mientras

que el ataque de un iluro de sulfonio es irreversible ($K_1 \ll K_2$). Esto es debido a que los metiluros de dimetilsulfoxonio son más estables, que los de sulfonio, y por lo tanto son mejores grupos salientes, lo que facilita la reversibilidad de la reacción en el primer caso.

En nuestro caso, la inversión observada en la estereoselectividad al cambiar el agente de transferencia de metileno con las diferentes N-sulfinilimas estudiadas, se trata de un comportamiento general y en principio se puede justificar admitiendo una explicación similar a la encontrada en el caso de los compuesto carbonílicos. Por consiguiente, las reacciones de aziridinización con metiluro de dimetilsulfonio deben ser procesos con control termocinético, mientras que las adiciones al doble enlace C=N con el metiluro de dimetilsulfoxonio serán reacciones sujetas al control termodinámico.

Si esto es así, la diastereoselección en el primer caso es el resultado de la diferente velocidad de ataque del iluro A a cada una de las caras diastereotópicas del dooble enlace C=N de la N-sulfinilimina, mientras que con el iluro de sulfoxonio B será el reflejo de la diferente estabilidad relativa de los productos de adición.

Adición de metiluro de dimetilsulfonio a N-sulfinilimas

Con este agente de transferencia de metileno se obtiene como diastereoisómero mayoritario la aziridina ($S_S, 2R$) y según comentamos anteriormente, debemos racionalizar los resultados obtenidos en base a un mecanismo con "control cinético". Es decir, la obtención de la N-sulfinilaziridina ($S_S, 2R$) como producto mayoritario es el resultado del ataque preferente del reactivo al doble enlace C=N de la N-sulfinilimina por la cara menos impedida estéricamente, en la conformación más estable.

En principio hemos de considerar las dos conformaciones I y II que resultan de considerar el giro entorno al enlace N-S y se encuentran representadas en el figura 3.4 para cada N-sulfinilimina.

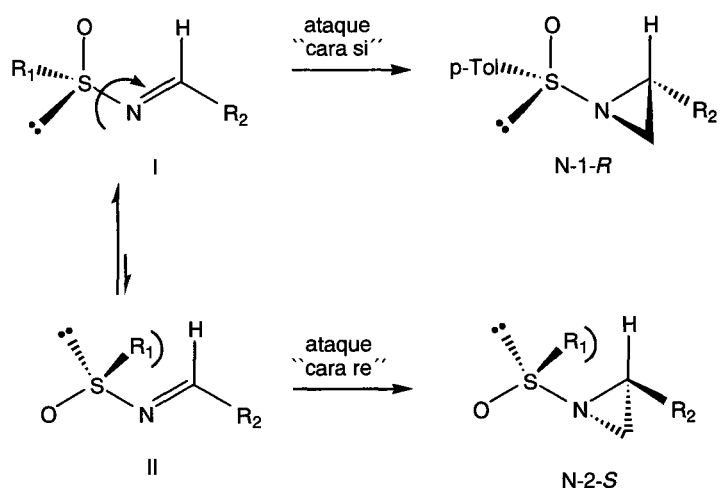


Figura 3.4

En la conformación I, el ataque preferente del iluro debe producirse por la cara *si* del enlace C=N, obteniéndose el diastereoisómero ($S_S, 2R$). Por el contrario en la conformación II la cara *re* presenta menor impedimento y el ataque del metiluro sobre ella daría lugar al isómero ($S_S, 2S$). Teniendo en cuenta factores estéricos y estereoelectrónicos el equilibrio conformacional debe encontrarse desplazado hacia el rotámero I, en el que le enlace S-O se encuentra en disposición *S-cis* y la aziridina que se obtiene como producto mayoritario es el resultado del ataque del metiluro de sulfonio por la cara menos impedida en esta conformación.

La participación del rotámero II, con el enlace S-O en disposición *S-trans*, debe ser menor cuanto mayor sea el volumen estérico de R_1 , obteniéndose una mayor proporción del isómero ($S_S, 2R$). Así, para el $R_1 = p\text{-Tol}$, la inducción asimétrica es tan sólo moderada ($\sim 20\%$ e.d.) como resultado de una participación considerable de II en el equilibrio conformacional (entradas 1, tabla 3.2). La estereoselectividad aumenta progresivamente al pasar al naftilderivado, 54% e.d. (entrada 5, tabla 3.2), y sobre todo en la *N-terc*-butilsulfinilimas 70% e.d., como se observa en la entrada 7, de la tabla 3.2.

En este caso, tanto la escasa capacidad del ión Na^+ , como agente quelante así como la naturaleza del disolvente utilizado (DMSO), capaces de estabilizar cationes, sugiere una escasa o nula participación de especies asociadas a la hora de justificar el curso estereoquímico de la reacción.

Adición de metiluro de dimetilsulfoxonio a N-sulfinilimas

En este caso, la situación es diferente ya que la estereoselectividad observada debe ser el resultado de la diferente estabilidad relativa de las dos betaínas intermedias. Se trataría, por lo tanto, de una reacción con control termodinámico y la obtención de la N-sulfinilaziridina ($S_S, 2S$), como producto mayoritario, deberá justificarse en base a la mayor estabilidad de la betaína que conduce a dicha aziridina.

Teniendo en cuenta que los dos centros quirales presentes en las betaínas intermedias se encuentran considerablemente separados en el espacio, resultaría muy difícil justificar una diferencia significativa de estabilidad entre ambos intermedios diastereoisómeros, a menos que consideremos la existencia de algún factor capaz de aproximar en el espacio dichos centros quirales. En este sentido, la asociación del catión metálico con el oxígeno sulfinílico podría ser dicho factor.

En la figura 3.5 se representa la conformación más estables para cada una de las dos posibles betaínas intermedias, con los tres heteroátomos quelados con el catión sodio. Teniendo en cuenta la interacción estérica desestabilizante (R_1/Me) presente en B (de configuración ($S_S, 2R$)), la betaína A (de configuración ($S_S, 2S$)) debe ser termodinámicamente más estable. Como consecuencia de esta diferencia de estabilidad la reacción transcurriría preferentemente a través de A, que evoluciona a la aziridina ($S_S, 2S$).

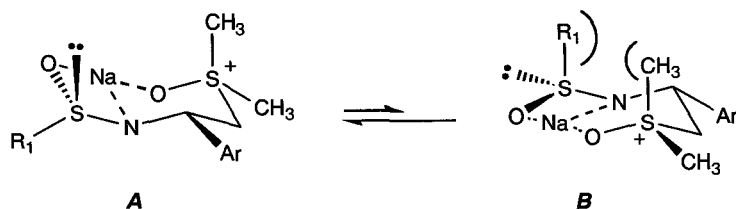


Figura 3.5

Una explicación alternativa que justifica la diastereoselección observada implica la participación de una especie pentacoordinada con estructura de

1,2 λ^6 -azatietano, (figura 3.6) análogos a los 1,2 λ^6 -oxatietano descritos recientemente por R. Okazaki.⁷⁹

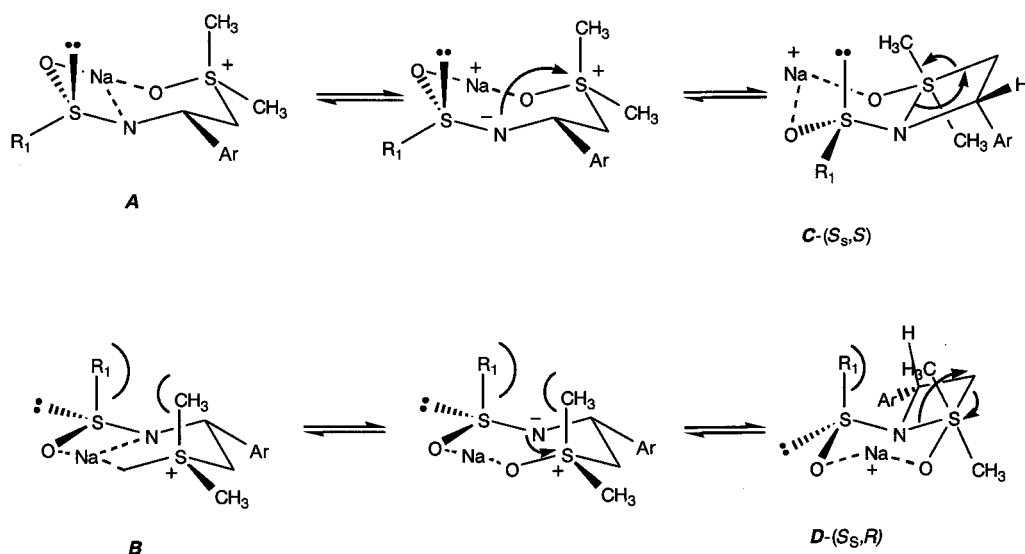


Figura 3.6

Estas especies se pueden generar como se indica, mediante ruptura del enlace $N\text{---}Na^+$ y ataque del nitrógeno nucleófilo (N) al azufre del grupo oxosulfonio (S^+), formándose los correspondientes intermedios pentacoordinados C y D, a partir de A y B respectivamente. Como puede observarse, en ambos intermedios el oxígeno se encontraría en disposición pseudoequatorial, en lugar de posición axial que generalmente ocupa, conservando así su quelación con el metal Na^+ .

Del análisis de la figura 3.6 se desprende que el intermedio C, de configuración ($S_S, 2S$), debe ser más estable que D, de configuración ($S_S, 2R$), atendiendo a factores de tipo estéricos.

Con independencia de cual sea el modelo aceptado, un incremento del volumen estérico del sustituyente R, debe provocar una mayor inestabilidad de B o D y como consecuencia debe observarse un aumento en la diastereoselectividad como de echo ocurre. (Tabla 3.2, entradas 2, 4, 6, 8 y 9).

⁷⁹ F. Ohno, T. Kawashima, R. Okazaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 697.

CAPÍTULO 4 : SÍNTESIS DE AMINOALCOHOLES OPTICAMENTE PUROS

4.1.-ANTECEDENTES

Los β -aminoalcoholes quirales son estructuras importantes debido a que están presentes en muchos compuestos biológicos⁸⁰:

- Agentes anticancerosos (taxol⁸¹, taxotere).
- Inhibidores de proteasas (pepstatina, bestatina, amastatina).^{82,83}
- Activos frente al virus responsable del SIDA.⁸⁴

Adicionalmente, se han empleado en síntesis asimétrica como ligandos quirales y como reactivos quirales.

- Ligando quiral: en el esquema 4.1 se indica que los complejos preparados *in situ* a partir de Ni(acac)₂ y aminoalcoholes del tipo (+)-*cis-endo-N,N*-dimetil-3aminoborneol ((+)-DAB) catalizan adiciones conjugadas de organometálicos.⁸⁵

⁸⁰ S.-K. Chung, D.-H. Kang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 3027.

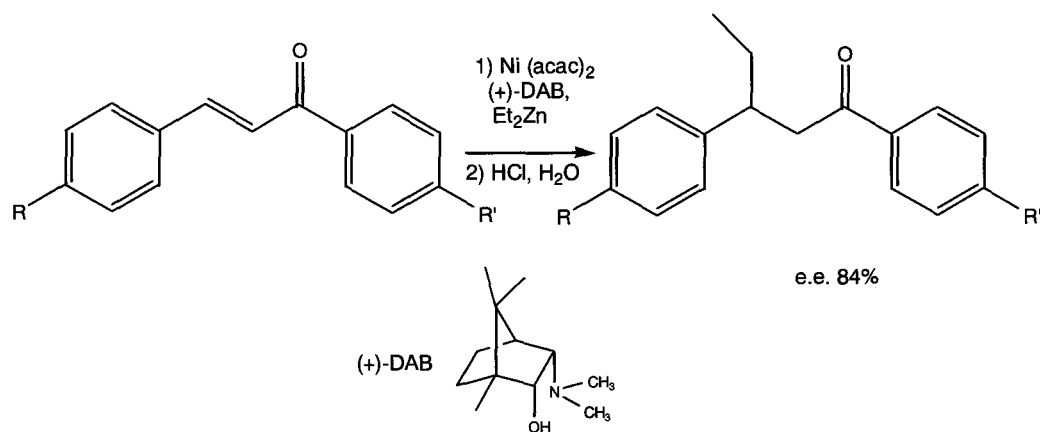
⁸¹ Poner aquí la ref del libro de nicolau

⁸² J. Maibaum, D. H. Rich, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 869.

⁸³ E. Dochiato, J. B. Jones, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 4199.

⁸⁴ P. L. Beaulieu, D. Wernic, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3635.

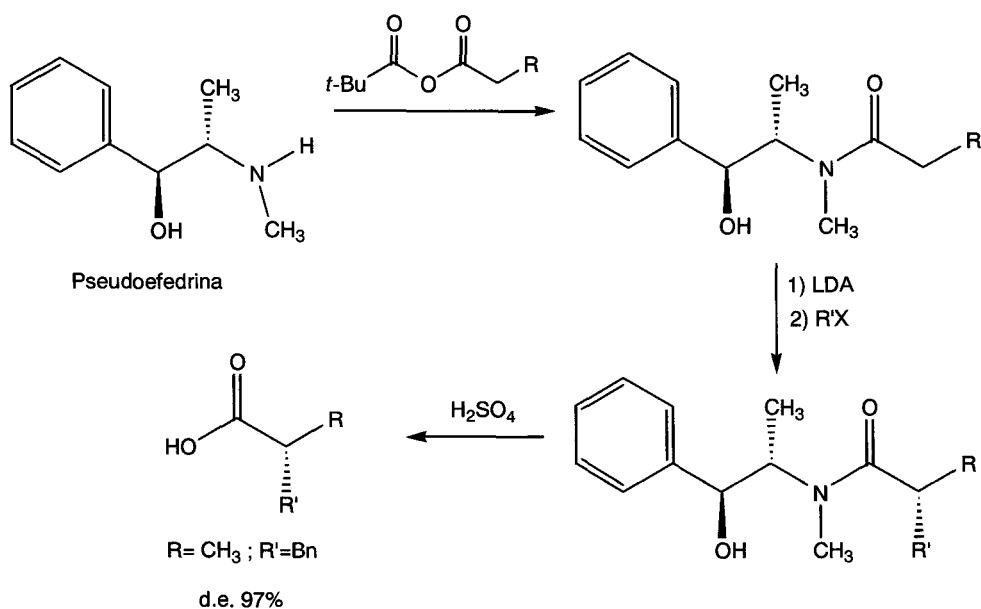
⁸⁵ A. H. M. de Vries, J. F. G. A. Jansen, J. B. L. Feringa, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4479.



Esquema 4.1

- Auxiliar quiral: la pseudoefedrina se utiliza como auxiliar quiral en reacciones de formación de ácidos carboxílicos ópticamente puros, como se indica en el esquema 4.2.⁸⁶ La amida formada, por acilación del aminoalcohol con anhídrido alquílico *tert*-butílico, por acción de una base rinde un enolato que se alquila posteriormente de forma diastereoselectiva en presencia de haluros de alquilo. Finalmente, una vez alquilada la amida, por hidrólisis nos conduce al ácido carboxílico correspondiente y la pseudoefedrina se recupera para una posterior utilización.

⁸⁶ A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6496.



Esquema 4.2

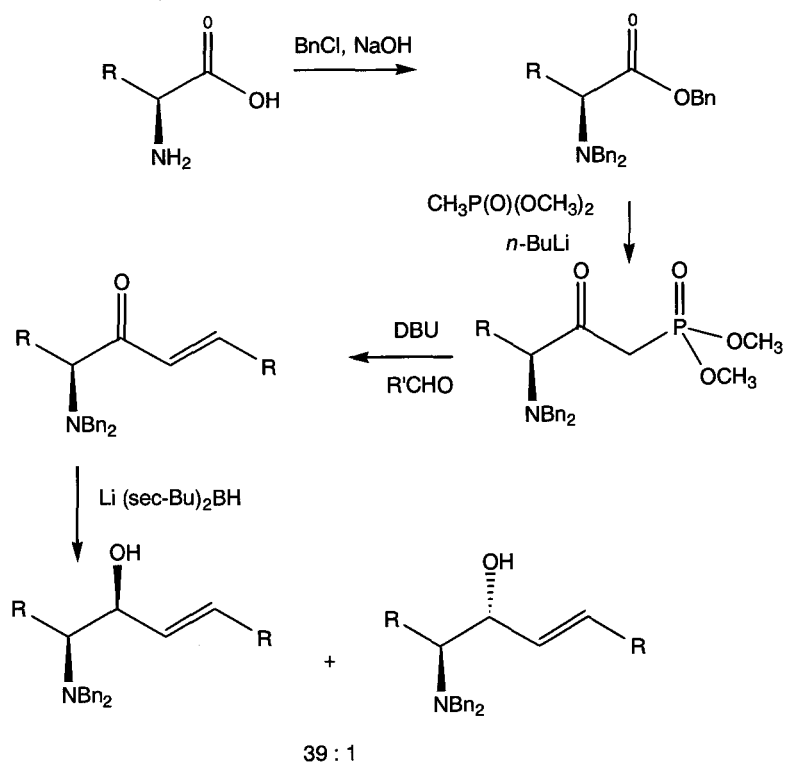
En algunos casos es posible obtener los aminoalcoholes quirales mediante resolución de racematos, pero la mayoría de los métodos desarrollados para la preparación de aminoalcoholes quirales utilizan la síntesis asimétrica o la transformación de precursores o.p. A continuación se detallan los ejemplos más representativos que se han descrito en la literatura:

-Reducciones.

Para la preparación de aminoalcoholes por reducción se puede partir de sustratos más oxidados tanto en la función oxigenada como en la de nitrógeno. Aunque los productos de partida más utilizados, debido a su disponibilidad, son los aminoácidos⁸⁷, también se emplean azido alcoholes⁸⁸ y aminoácidos N-protectados N-carboxianhidridos (UNCAS).⁸⁹

⁸⁷ Y. Hamada, M. Shibata, T. Sugiura, S. Kato, T. Shioiri, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1252.

Como ejemplo significativo, en el esquema 4.3, describimos la reducción de α -aminoenonas⁸⁰: los α -aminoácidos de partida se bencilan para obtener los N,N-dibencilaminoésteres bencílicos, que se transforman fácilmente en γ -amino- β -cetofosfonatos, por condensación con el anión derivado del metilfosfonato de dimetilo. La condensación de los β -cetofosfonatos con un aldehido R'CHO, en presencia de base, origina una α -aminoenona, que se reduce diastereoselectivamente con Li(sec-Bu)₃BH para rendir los correspondientes aminoalcoholes quirales.

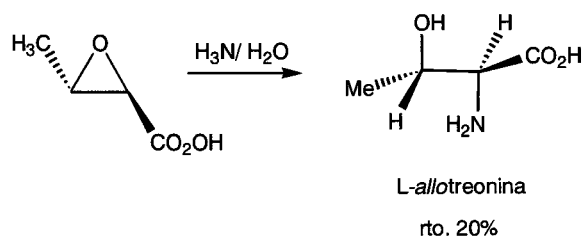


Esquema 4.3 (no entiendo el mecanismo)

⁸⁸ H.-T. Chang, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3219.

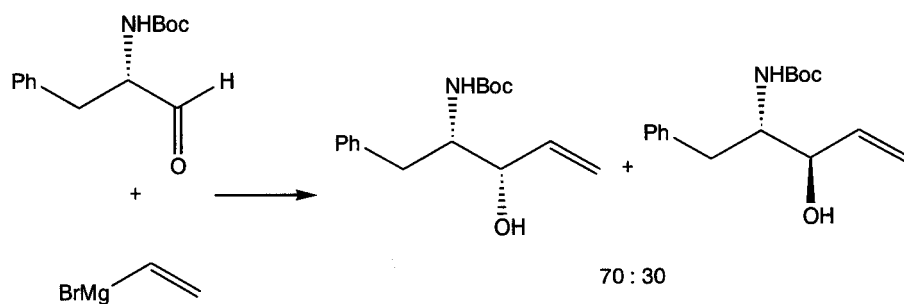
-Aperturas de heterociclos de tres miembros.

La apertura nucleofílica de epóxidos con amoníaco o aminas y la de aziridinas con agua da lugar en ambos casos a la formación de aminoalcoholes.⁹⁰ En el esquema 4.4 se muestra la apertura del ácido trans-epoxi butírico o.p., que rinde con bajo rendimiento la *allotreonina*.⁹¹

**Esquema 4.4****-Adiciones de organometálicos a aminoaldehdos o.p.**

Esta reacción se utiliza frecuentemente en la obtención de péptidos.

La adición del bromuro de vinilmagnesio al Boc-*L*-fenilalaninal rinde la correspondiente mezcla de alcoholes alílicos en las proporciones indicadas en el esquema 4.5.⁹²

**Esquema 4.5**

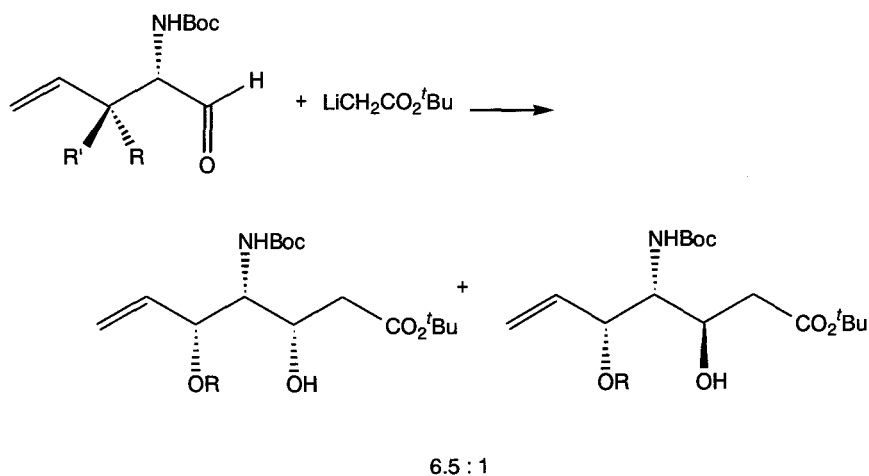
⁸⁹ J.-A. Fehrentz, J.-C. Califano, M. Amblard, A. Loffe, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 569.

⁹⁰ T. Kawabata, Y. Kiryu, Y. Sugiura, K. Fuji, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5127.

⁹¹ D. Pons, M. Savignac, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5023.

-Condensación aldólica.

La condensación del anión del acetato de *tert*-butilo con α -aminoaldehidos N-protegidos da lugar a una mezcla de alcoholes diastereoisoméricos^{†Error!Marcador no definido.} en las proporciones indicadas en el esquema 4.6.

**Esquema 4.6**

La metodología que hemos desarrollado consiste en la adición por primera vez de un sulfóxido quiral a una imina también quiral, y su posterior transformación en aminoalcohol o.p., utilizando la reacción de Pummerer no-oxidativa. En primer lugar detallaremos los antecedentes que existían de adiciones de sulfóxidos o.p. a iminas aquirales, en segundo lugar la metodología de Pummerer no-oxidativa puesta a punto por el grupo de Bravo para sustratos con sustituyentes fluoroalquilados y,

⁹² J. Jurczak, A. Golebiowski, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 149.

finalmente se hace un recopilatorio de otras adiciones asimétricas que se han llevado a cabo en *N*-sulfiniliminas.

En 1964 Corey lleva a cabo el primer estudio de formación de un carbanión en alfa de un sulfóxido,⁹³ concretamente el correspondiente al dimetilsulfóxido, utilizando como base hidruro sódico o *n*-butillitio y como disolvente DMSO o THF, respectivamente. Tiene carácter fuertemente básico, reacciona rápidamente con oxígeno, agua, y también es un buen nucleófilo, como se deduce de su alta reactividad con dióxido de carbono.

En el caso de sulfóxidos con dos sustituyentes diferentes, como es el caso del bencil metilsufóxido ($\text{PhCH}_2\text{SOCH}_3$), los protones metilénicos son diastereotópicos. Las reacciones de intercambio H/D, en medio básico y en presencia de D_2O son diastereoselectivas, como las de alquilación con ioduro de metilo, aunque los productos formados no tienen la misma estereoquímica, sino que tienen configuración opuesta en el estereocentro formado.⁹⁴

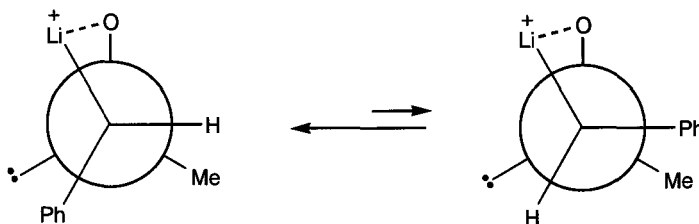
Biellmann⁹⁵ demostró que las condiciones de formación del anión, tales como, la temperatura, el disolvente y la presencia de criptatos, que secuestran al metal con el que se quela el oxígeno sulfinílico, determinan el curso estereoquímico de la reacción de formación del anión y la posterior adición de IMe. En particular, la quelación del metal fija las posibles conformaciones, siendo las diferentes interacciones presentes

⁹³ E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 1345.

⁹⁴ A. J. Walker, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 961.

⁹⁵ J. F. Biellmann, J. J. Vicens, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 34, 2915.

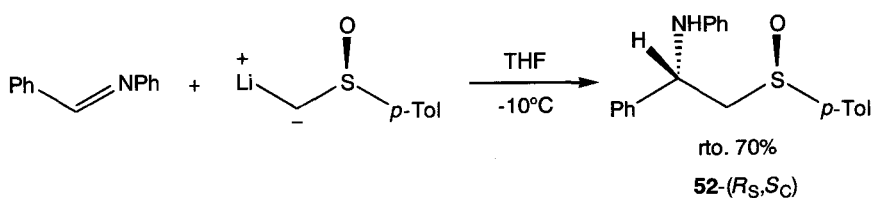
en las mismas las responsables de la alta diastereoselección con que transcurren las reacciones.⁹⁶ (Esquema 4.1)



Esquema 4.1

Los carbaniones derivados de sulfóxidos reaccionan con iminas dando lugar a enlaces C-C de forma estereoselectiva, siendo este proceso ampliamente utilizado en síntesis orgánica.⁹⁴

En 1973 el grupo de Tsuchihashi⁹⁷ describe por primera vez la estereoquímica de la adición de un carbanión α -sulfinilo ópticamente puro a una imina. Así, como se indica en el esquema 4.7, la reacción del anión del (*R*)-(+)-metil *p*-tolilsulfóxido o.p. con la *N*-bencilidenanilina, en THF a una temperatura de -10°C , transcurre con alta diastereoselectividad, permitiendo la formación del β -aminosulfóxido **57** diastereoisómicamente puro.

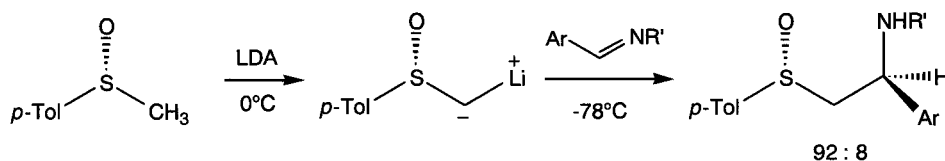


Esquema 4.7

⁹⁶ G. Chassaing, R. Lett, A. Marquet, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5, 471.

⁹⁷ G.-I. Tsuchihashi, S. Iriuchijima, K. Maniwa, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 36, 3389.

Posteriormente, en un estudio más riguroso realizado por Kagan,⁹⁸ pone de manifiesto que **52**, en las condiciones anteriormente descritas, se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros (R_S,S_C):(R_S,R_C) en la proporción 3:1. Al intentar optimizar las condiciones de reacción, se observa que, la temperatura de la formación del anión y la de adición a la imina influyen directamente en las proporciones relativas de los productos finales. En el esquema 4.8, se indican las condiciones más idóneas para la mayor diastereoselectividad que da lugar a la formación de los estereoisómeros en una proporción 92:8. Cuando esta reacción se lleva a cabo a 0°C, los autores indican que no existe coordinación entre el Li⁺ y la di-isopropilamina y, en consecuencia sólo se dará la quelación con el oxígeno sulfínico lo que hará aumentar la diastereoselectividad.

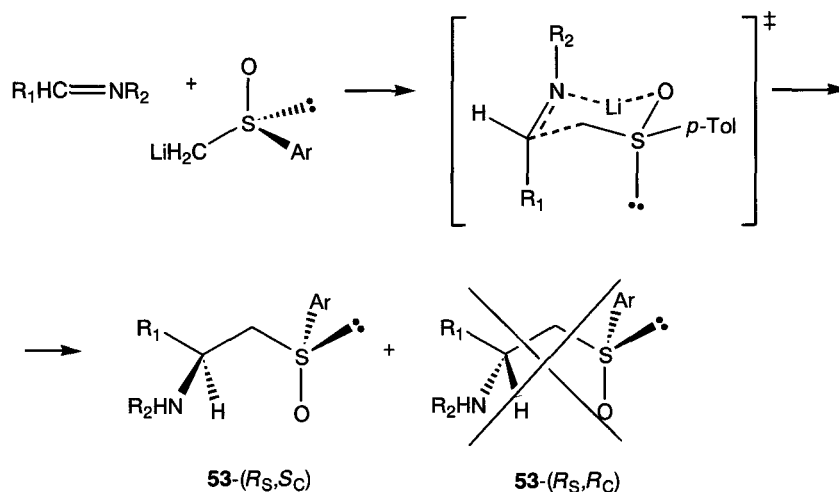


Esquema 4.8

Casi al mismo tiempo, Pyne^{99,100} investiga esta misma reacción en condiciones de control cinético y de termodinámico. Cuando se deja la reacción sólo 5 min., tras la adición a 0°C, se obtienen altos excesos diastereoisoméricos (86:14), mientras que cuando los tiempos de reacción son mayores, 12 h., como fruto de la equilibración entre los aductos formados en la adición, se obtendrán e.d. más bajos (57:43). Para justificar la formación preferente del aducto **53** de ha propuesto un estado un estado de transición tipo silla, ver esquema 4.9.

⁹⁸ B. Ronan, S. Marchalin, O. Samuel, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6101.

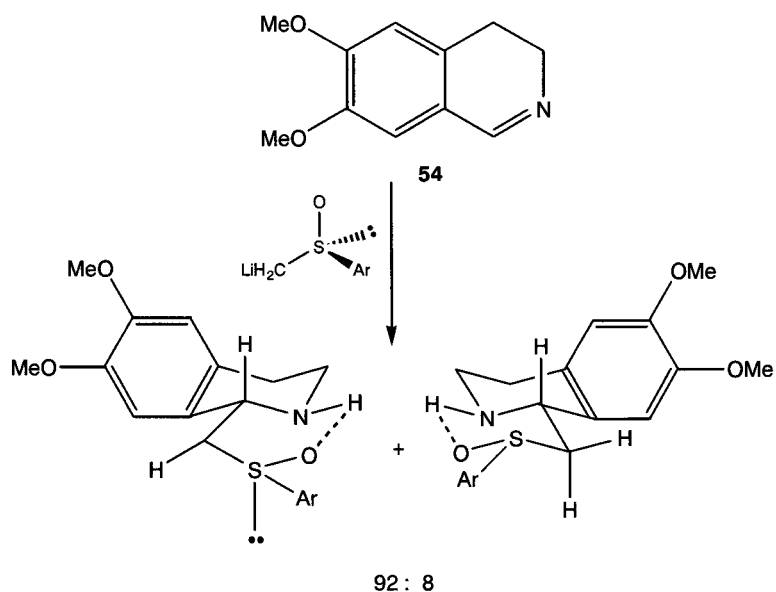
⁹⁹ S. G. Pyne, B. Dikic, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 826.



Esquema 4. 9

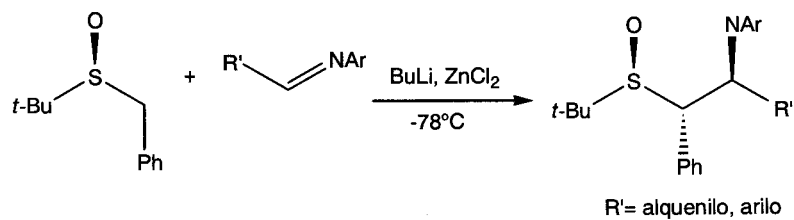
Así, al efectuar la reacción con N-metilbenzaldimina ($R_1=Ph$ y $R_2=CH_3$) en condiciones cinéticas, se obtiene un rendimiento del 89% con un e.d. del 82% con. La reacción del anión del *p*-tolilsulfóxido, con la dihidroisoquinolina **54**, esquema 4.10, constituye una excepción. Así, al efectuar la reacción en condiciones termodinámicas, 12h. a $0^\circ C$, se incrementa significativamente la diastereoselección, alcanzándose la proporción 92:8 en el crudo de reacción.

¹⁰⁰ S. G. Pyne, B. Dikic, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1932.



Esquema 4.10

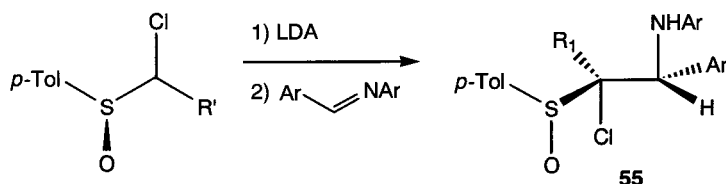
Para el anión derivado del *tert*-butil bencilsulfóxido se ha reportado que, en condiciones cinéticas como las indicadas en el esquema 4.11, la reacción con una N-arilimina da lugar al aducto *anti* como único diastereoisómero,¹⁰¹ mientras que con N-alquiliminas conduce a bajos excesos diastereoisoméricos.



Esquema 4.11

¹⁰¹ S. G. Pyne, G. Boche, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2663.

Mahidol y col. desarrollan en 1984 una síntesis¹⁰² de la cloramina **55** ópticamente pura con buenos rendimientos, como se indica en el esquema 4.12, por adición el anión del 1-cloroalquil *p*-tolil sulfóxido a la correspondiente N-arilimina.



Esquema 4.12

Tras la utilización del sulfóxido como grupo protector y auxiliar quiral, ha de realizarse su transformación. Un ejemplo interesante lo constituye la reacción de tipo Pummerer que implica un proceso tipo redox interno, en el que la función sulfóxido con hidrógenos en alfa se reduce a sulfuro, al mismo tiempo que se produce la oxidación del carbono α ,^{103,104,105} tal como se representa en el esquema 4.13. En el contexto de esta reacción, contrasta la extensa aplicación que se ha hecho de la misma en síntesis con los escasos ejemplos de su utilización como un proceso diastereoselectivo.^{106,103}

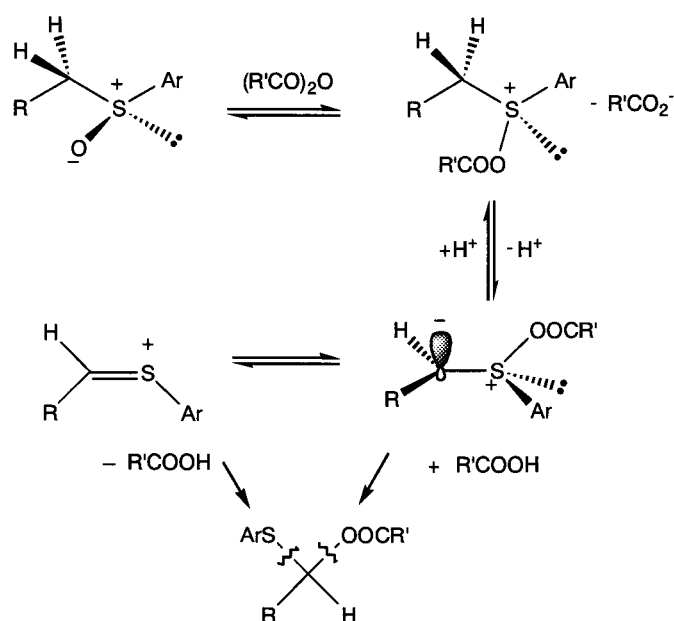
¹⁰² C. Mahidol, V. Reutrakul, V. Prapansiri, C. Panyachotipun, *Chem. Lett.*, **1984**, 969.

¹⁰³ M. C. Carreño, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1717.

¹⁰⁴ A. Volonterio, M. Zanda, P. Bravo, G. Fronza, G. Cavicchio, M. Crucianelli, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8031.

¹⁰⁵ J. March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, Ed. Wiley-Interscience, Fourth Edition, 1992.

¹⁰⁶ A. Dureault, F. Carreaux, J. C. Depazay, *Synthesis*, **1991**, 150.



Esquema 4.13

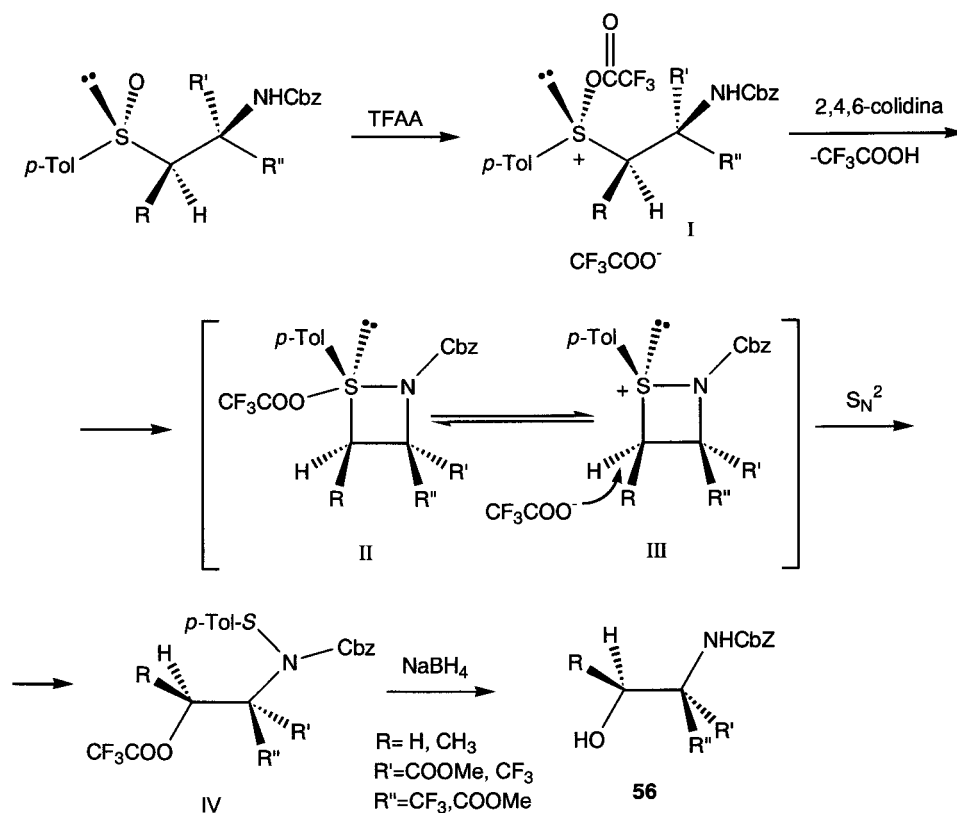
En 1995 el grupo de Bravo^{107,108,109} pone a punto la metodología de una variante de la reacción de Pummerer, denominada “**Reacción de Pummerer no-oxidativa**”, esquema 4.14. Este proceso permite la transformación de los β -aminosulfóxidos o.p. en β -aminoalcoholes enantioméricamente puros. El anhídrido trifluoroacético (TFAA), en presencia del β -aminosulfóxido, forma un catión de azufre tricoordinado I que, en una etapa posterior, por tratamiento con 2,4,6-colidina pierde un protón para formar el correspondiente anión amiduro. Este intermedio sufre una reacción intramolecular dando lugar al sulfurano cíclico II, que pierde el ión trifluoroacetato y

¹⁰⁷ A. Arnone, P. Bravo, L. Bruché, M. Crucianelli, L. Vichi, M. Zanda, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7301.

¹⁰⁸ P. Bravo, M. Zanda, C. Zappala, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6005.

¹⁰⁹ A. Arnone, P. Bravo, S. Capelli, G. Fronza, S. V. Meille, M. Zanda, G. Cavicchio, M. Crucianelli, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3375.

origina el catión sulfonio III. A continuación, el trifluoracetato ataca al carbono α del azufre en el anillo de cuatro miembros produciendo la ruptura del enlace C-S con inversión de la configuración en el C-3. En esta etapa se forma la sulfenamida IV, que con NaBH_4 conduce finalmente al 1,2-aminoalcohol **56** ópticamente puro.



Esquema 4.14

En resumen, la reacción de Pummerer no-oxidativa constituye un medio de utilización de los α -alquil sulfóxidos como sintones quirales de α -hidroxialquilos. Figura 4.2.

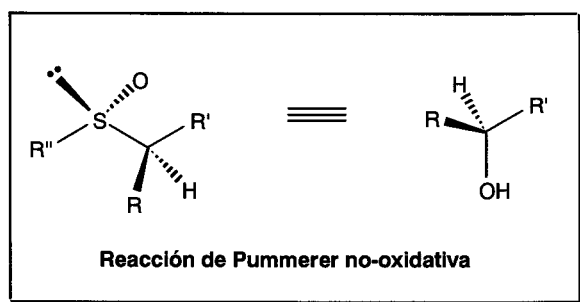
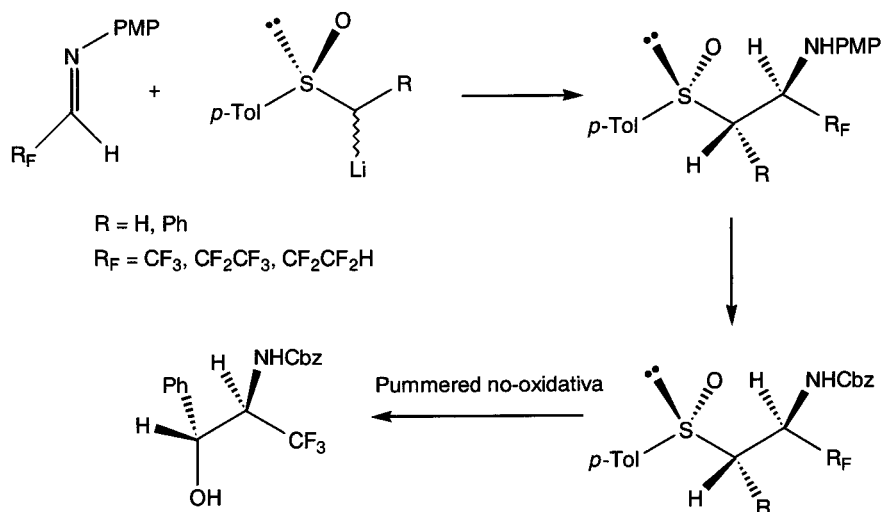


Figura 4.2

La existencia o no de fluorosustitución en un β -aminosulfóxido, según los autores, es la razón de que la reacción transcurra vía Pummerer no-oxidativa o Pummerer normal, respectivamente.

Un año más tarde este mismo grupo de investigación adiciona alquil *p*-tolilsulfóxido ($R = H, Ph$) a fluoroalquilaldiminas diastereoselectivamente¹¹⁰ (ed = 84-88 %), los β -aminosulfóxidos obtenidos en esta reacción se transforman en los correspondientes **β -aminoalcoholes** ópticamente puros tipo trifluoronorefedrina (*R,R*), utilizando la misma metodología, esquema 4.15. Los reacción transcurre con rendimientos cuantitativos y completa estereoselectividad.

¹¹⁰ P. Bravo, A. Farina, V. P. Kukhar, A. L. Markovsky, S. V. Meille, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, F. Viani, M. Zanda, C. Zappala, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3424.



Esquema 4.15

4.3.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La estrategia sintética para la preparación de β -(N-sulfinil)aminosulfóxidos implica un proceso en tres etapas: 1) síntesis de sulfóxidos o.p. con distinta configuración en el azufre sulfinílico, 2) reacción de adición de estos sulfóxidos con (*S*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfinamida y 3) su transformación final a β -aminoalcoholes.

4.3.1.-SÍNTESIS DE SULFÓXIDOS O.P.

Los numerosos procedimientos empleados para la síntesis de sulfóxidos ópticamente activos se pueden clasificar en los tres grupos siguientes:

- a) Oxidación diastereoselectiva de tioéteres quirales.^{111,112,113,114,115, 116,117,118,119}

¹¹¹ H. Takayama, A. Iyobe, T. Koizumi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1986, 771.

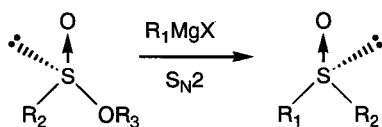
¹¹² H. Takayama, K. Hayashi, T. Koizumi, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5509.

¹¹³ T. K. Yang, T. F. Teng, D. S. Lee, *J. Chin. Chem. Soc.*, **1991**, 38, 375.

¹¹⁴ A. Waldner, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3061.

- b) Oxidación enantioselectiva de tioéteres enantiopuros con oxidantes quirales.^{120,121,122,123,124,125,126,127,128}
- c) Reacción de compuestos organometálicos con agentes sulfinilantes enantioméricamente puros.^{129,130,131,132}

En nuestro caso utilizaremos la reacción de organometálicos con agentes sulfinilantes enantioméricamente puros del tipo sulfinatos (R-SO-OR'), como se muestra en el esquema 4.16.¹³³

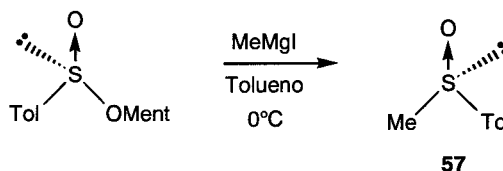


Esquema 4.16

- ¹¹⁵ a) K. Fugi, K. Tanaka, H. Abe, A. Itoh, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 179.
- ¹¹⁶ O. De Lucchi, M. Buso, G. Modena, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 28, 107.
- ¹¹⁷ O. De Lucchi, C. Marchioro, G. Modena, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 878.
- ¹¹⁸ O. De Lucchi, V. Lucchini, C. Marchioro, G. Valle, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 1457.
- ¹¹⁹ Y. Arai, T. Hayashi, T. Koizumi, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6143.
- ¹²⁰ P. Pitchen, E. Dunach, E. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 8188.
- ¹²¹ S. H. Zhao, O. Samuel, H. B. Kagan, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5135.
- ¹²² K. V. Baldenius, H. B. Kagan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, 1, 597.
- ¹²³ S. H. Di Furi, G. Modena, G. Seraglia, *Synthesis*, **1984**, 325.
- ¹²⁴ J. M. Brunel, H. B. Kagan, *Synlett*, **1996**, 404.
- ¹²⁵ F. Di Furia, G. Licini, G. Modena, R. Motterle, W. A. Nugent, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5175.
- ¹²⁶ S. Superchi, C. Rosini, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 349.
- ¹²⁷ A. L. Schwan, M. F. Pippert, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 131.
- ¹²⁸ W. Oppolzer, O. Froelich, C. Wiaux-Zamar, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 2825.
- ¹²⁹ S. C. Benson, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5885. Ya puesta en C-1
- ¹³⁰ F. Rebiere, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3659. Ya puesta en C-1
- ¹³¹ F. Rebiere, O. Samuel, L. Ricard, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5991. Ya puesta en c-1
- ¹³² D. A. Evans, M. M. Faul, L. Colombo, J. J. Bisaha, J. Clardy, D. Cherry, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5977. Ya puesta en c-1

4.3.1.1) Síntesis del (+)-(*R*)-metil-*p*-tolilsulfóxido 57.¹³³

Esta reacción se lleva a cabo entre el (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo y el ioduro de metilmagnesio, (ver tabla x, entrada 1) obteniéndose el sulfóxido que se muestra en el esquema 4.17.



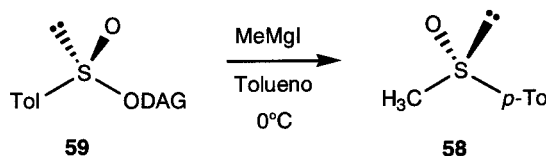
Esquema 4.17

Ent.	Sulfinato			Organometálico		sulfóxido		
	R	R'	Conf.	R ₁	X	R ₁	R	Conf.
1	Tol	Ment	<i>S</i>	Me	I	Me	Tol	<i>R</i>
2	Tol	DAG	<i>S</i>	Me	I	Me	Tol	<i>S</i>
3	Tol	Ment	<i>S</i>	Et	I	Et	Tol	<i>R</i>
4	Et	DAG	<i>S</i>	Tol	I	Et	Tol	<i>S</i>

Tabla 4.1

4.3.1.2) Síntesis de (-)-(*S*)-metil-*p*-tolilsulfóxido 58.¹³⁴

En este caso se hace reaccionar el (-)-(*S*)-metanosulfinato de diacetón-*D*-glucosa **59** (obtenido mediante metodología de la DAG, a partir de cloruro de metanosulfonilo con DAG y DIPEA (di-isopropilamina)) en tolueno a -78°C , con el ioduro de metilmagnesio como se indica en el esquema 4.18 (ver tabla 4.1, entrada 2).



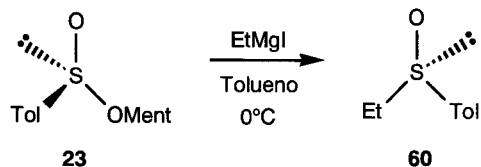
Esquema 4.18

¹³³ G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis*, **1987**, 173. Ya puestas en C-1

¹³⁴ I. Fernández, N. Khiar, J. M. Llera, F. Alcudia, *J. Org. Chem. Soc.*, **1992**, 57, 9789.. Ya puesto en C-1

4.3.1.3 Síntesis de (+)-(*R*)-etil-*p*-tolilsulfóxido **60**.¹³⁵

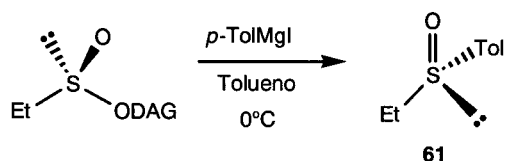
El (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo **23** se hace reaccionar con ioduro de etilmagnesio tal como se muestra en el esquema 4.19, para obtener el sulfóxido **60** o.p. (ver tabla 4.1, entrada 3).



Esquema 4.19

4.3.1.4 Síntesis de (-)-(*S*)-etil-*p*-tolilsulfóxido N.¹³⁴

Esta reacción se lleva a cabo entre el (-)-(*S*)-etanosulfinato de diacetón-*D*-glucosa **62** y ioduro de *p*-tolilmagnesio, como se indica en el esquema 4.20. (Ver tabla 4.1, entrada 4).



Esquema 4.20

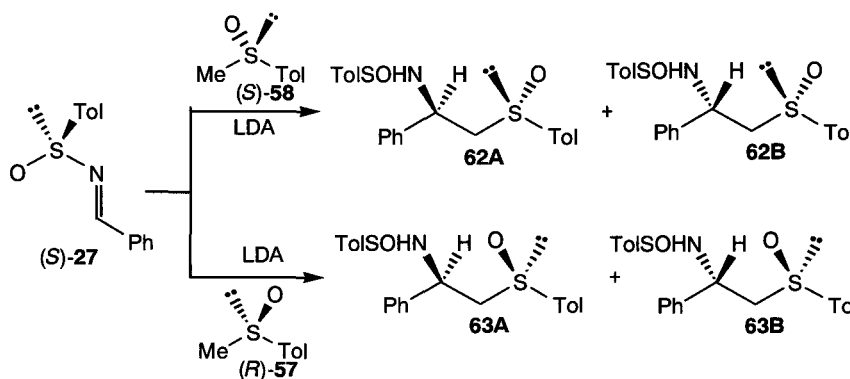
4.3.2 ADICIONES DE α -SULFINILCARBANIONES A LA (*S*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfínamida.

4.3.2.1 Adición del (+)-(*R*) y (-)-(*S*)-metil-*p*-tolilsulfóxido.

Las reacciones se llevaron a cabo por tratamiento de 2 equivalentes del correspondiente metil-*p*-tolilsulfóxido con 2 equivalentes de LDA (di-isopropil amido de litio), a -78°C de temperatura y en THF como disolvente. Una vez formado el anión se condensa con 1 equivalente de (*S*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfonamida a distintas temperaturas, tal como se recoge en la tabla 4.2. (Esquema 4.21).

Ent.	Sulfóxido	T ($^{\circ}\text{C}$)	Productos (%)	de	Yield (%)
1	(<i>S</i>)-58	-78	62A (90) + 62B (10)	80	96
2	(<i>S</i>)-58	0	62A (83) + 62B (17)	66	97
3	(<i>R</i>)-57	-78	63A	>98	99
4	(<i>R</i>)-57	0	63A (90) + 63B (10)	80	98

Tabla 4.2

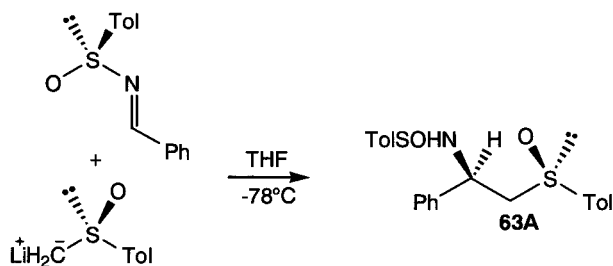


Esquema 4.21

La reacción con (*S*)-58 a -78°C , rinde una mezcla 90:10 de distereoisómeros **62A** y **62B** (ver tabla 4.2, entrada 1), mientras que con el (*R*)-57 a esta misma temperatura se obtiene un único producto, **63A** (tabla 4.2, entrada 3). (Esquema

¹³⁵ falta esta ref-----

4.22). En ningún experimento realizado a -78°C , se detectó la formación del diastereoisómero **63B**.



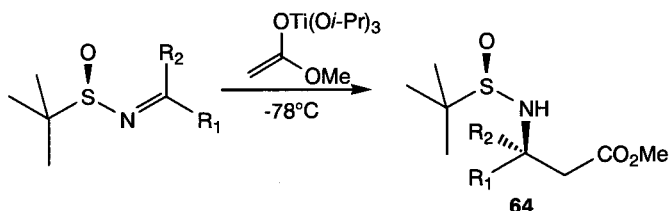
Esquema 4.22

Una vez formado el anión, al aumentar la temperatura a 0°C , se hace necesaria la adición rápida de la N-sulfinilimina y la subsiguiente hidrólisis para evitar la descomposición de los productos de reacción. En estas condiciones, la estereoselectividad disminuye, (comparare entradas 2 y 4 con 1 y 3, respectivamente), pues para el (*R*)-**57** obtenemos una mezcla 90:10 de diastereoisómeros **63A** y **63B** y con el enantiómero (*S*)-**58**, 83:17 de los productos **62A** y **62B**.

La diastereoselección se determina directamente en el crudo de reacción por integración de las señales correspondientes a NH, que aparecen a 5,26, 6,10, 6,21 y 5,67 respectivamente en **63A**, **63B**, **62A**, **62B**.

La asignación configuracional de estos productos se hace por ^1H -RMN. Un hecho destacable es que el producto mayoritario que se obtiene **62A** o **63A** tiene la misma configuración en el nuevo centro estereogénico, independientemente de la configuración del sulfóxido que se utilice como nucleófilo, Esto permite deducir que es el sulfóxido de la N-sulfinilimina de partida el que controla la estereoselectividad del proceso.

Recientemente, J. A. Ellman ha adicionado el enolato de triisopropóxido de titanio del acetato de metilo a la *t*-butanosulfinilimina obteniéndose el compuesto de adición **64**, representado en el esquema 4.23.¹³⁶ Este es el único caso encontrado en la literatura de adiciones a N-sulfiniliminas en el que la estereoquímica del nuevo centro estereogénico coincide con la propuesta por nosotros para **63A**.



Esquema 4.23

MODELO ESTEREOQUÍMICO PROPUESTO

Los carbaniones de litio de α -sulfinilos se estabilizan debido a la quelación entre el oxígeno sulfinílico y el litio, lo que permite postular la formación de especies como I_R y I_S, que se muestran en la figura 4.3.

¹³⁶ T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.*, **1994**, *64*, 12.

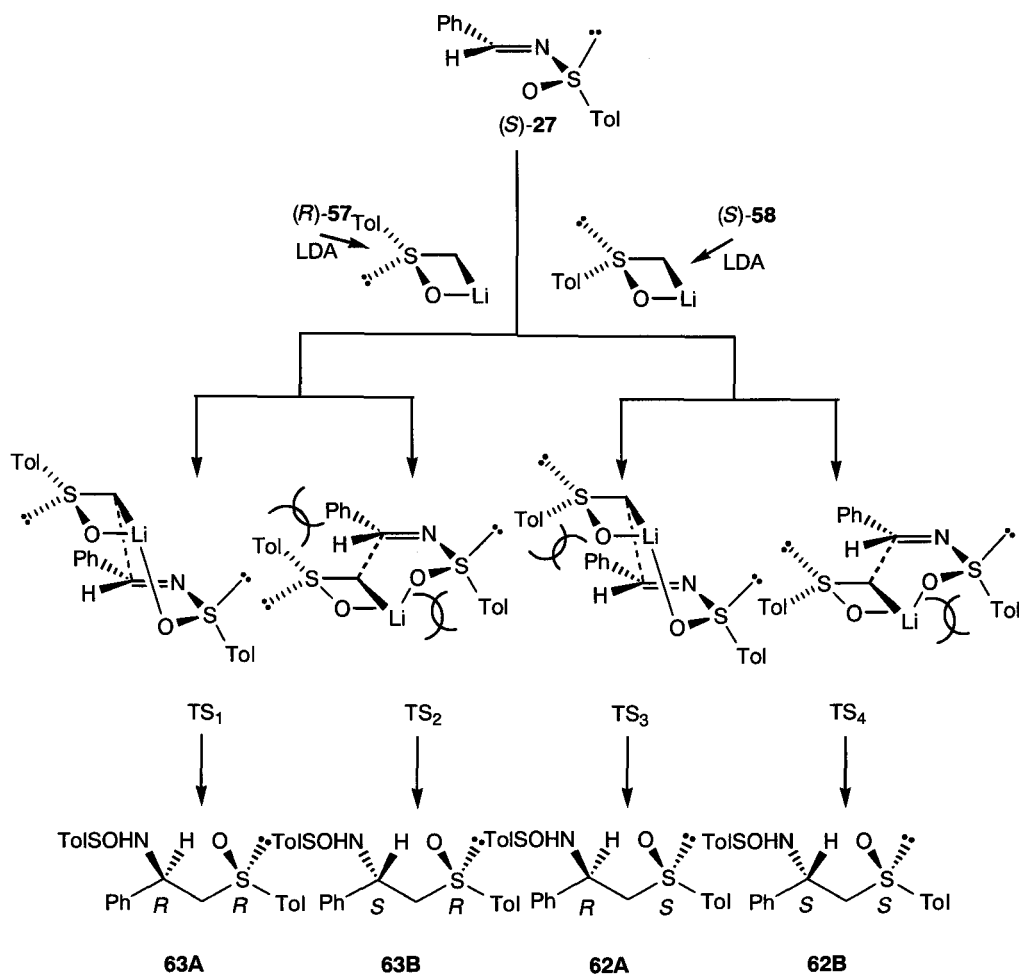


Figura 4.3

Cuando este nucleófilo se adiciona a la N-sulfinilimina tiene lugar una asociación adicional entre el litio de la especie I y el oxígeno sulfinílico de la N-sulfinilimina de partida. Esto da lugar a unos estados de transición en los que es posible una reacción intramolecular de ataque del carbanión α -sulfinilo con un ángulo de 104° (igual que el requerido para C=O) al enlace C=N, contenido en el plano definido por los grupos Ph-C=N-S.

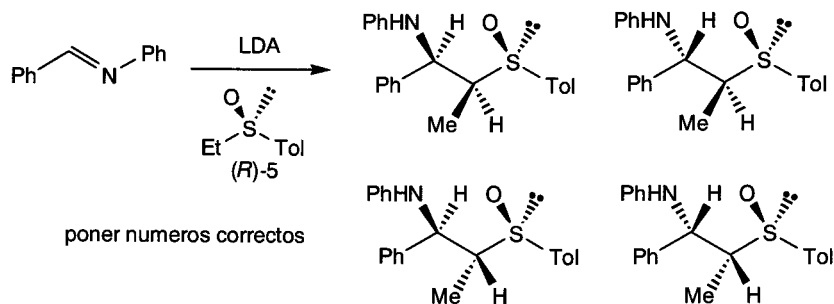
a) En el **par consonante ((S)-sulfinamida/(R)-sulfóxido)**, dependiendo si el ataque se produce por la cara ``Si'' de la imina o la ``Re'' se obtendrán los estados de transición TS₁ y TS₂, respectivamente. Hay una gran diferencia de estabilidad entre ellos lo que explica la alta o completa estereoselectividad de la reacción. Esto se debe a que en el TS₂ hay interacciones estéricas entre Ph-Tol y Li-Tol.

b) En el **par disonante, ((S)-sulfinamida/(S)-sulfóxido)**, no existen diferencias evidentes que favorezcan un estado de transición frente al otro. Es más, en el TS₃ hay una interacción en principio más importante (Ph-Tol) que la que pueda existir en el TS₄ (Li-Tol) lo que nos induce a pensar que el producto mayoritario debería ser el **62B**. Por el contrario, los datos experimentales permiten deducir que es **62A** el que se obtiene principalmente. La formación preferente de **62A**, frente a **62B**, se justifica teniendo en cuenta el principio de Hammond en el que en reacciones fuertemente exotérmicas, como es nuestro caso, los estados de transición tienen una similitud mayor con los productos de partida que con el producto final y por lo tanto estas interacciones serían insignificantes debido a que los sustituyentes estarían más alejados.

3.3.2.3) Adición del (+)-(*R*) y (-)-(*S*)-etil *p*-tolilsulfóxido.

En la bibliografía está descrito que las adiciones del anion del metil-*p*-tolilsulfóxido o.p. a iminas aromáticas transcurren con alta estereoselectividad.^{97,98} Para comprobar la aplicabilidad de esta reacción a alquilsulfóxidos diferentes de los de metilo, en primer lugar adicionamos el anión de (+)-(*R*)-etil-*p*-tolilsulfóxido a la bencilidenanilina a 0°C. Se obtienen cuatro

diastereoisómeros **65A**, **65B**, **65C** y **65D** en proporciones 32:11:45:12 como se indica en el esquema 4.24 y tabla 4.3.



Esquema 4.24

	7A	7B	7C	7D
$J_{\text{H,H}}$ (Hz)	3,90	9,20	2,80	6,20
J_{CHNHPh} (Hz)	4,81	4,13	4,86	4,60
$J_{\text{H,Me}}$ (Hz)	7,10	6,80	7,30	6,90
$\delta_{\text{Me,CH}}$ (ppm)	1,06	0,77	1,04	1,05

Tabla 4.3

La diastereoselección se determina por integración en el bruto de la reacción de las señales correspondientes al PhNH , que aparece a 4,81, 4,13, 4,86, 4,61 ppm en **65A**, **65B**, **65C** y **65D**, respectivamente.

ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL

La asignación configuracional absoluta se determina de forma inequívoca por comparación de los valores de las constantes de acoplamiento vecinal de la tabla 4.4 con los compuestos tipo-----ref 25.¹³⁷

tabla 4.4

A partir de los valores de $J_{H,H}$, se deduce que los de constantes pequeñas corresponderán a los tipo *eritro* (**65A** y **65C**), mientras que constantes grandes son *treo* (**65B** y **65D**)....completar cuando vea la ref 25.

A la vista de estos pésimos resultados decidimos utilizar aminas quirales, como la (*S*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfonamida, para intentar aumentar la estereoselectividad en las adiciones de aniones del etil-*p*-tolilsulfóxido. Así, la reacción de formación del anión se llevó a cabo por tratamiento de 2 equivalentes del correspondiente etil-*p*-tolilsulfóxido con 2 equivalentes de LDA, a -78°C . A continuación se adiciona 1 equivalente de (*S*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfonamida a distintas temperaturas, formándose los productos 66A-C, cuyas estructuras y proporciones se indican en la figura 4.4 y en la tabla 4.5, respectivamente.

Ent.	Sulfóxido	T ($^{\circ}\text{C}$)	Productos (%)	Yield
1	(<i>S</i>)- 61	-78	66A (35) + 66B (57) + 66C (8)	91
2	(<i>S</i>)- 61	0	66A (25) + 66B (63) + 66C (12)	89
3	(<i>R</i>)- 60	-78	67A (89) + 67B (3) + 67D (8)	80
4	(<i>R</i>)- 60	0	67A	97

¹³⁷ J. C. Carretero, J. L. García Ruano, M. C. Martínez, J. H. Rodríguez, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2419.

Tabla 4.5

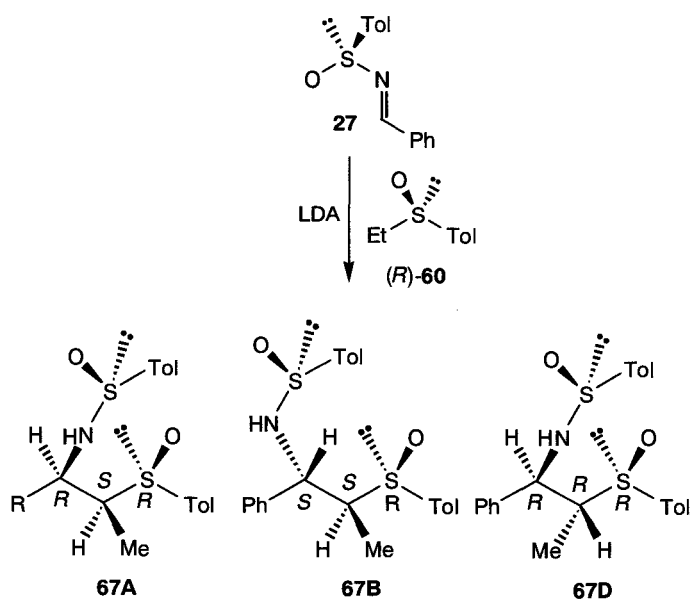
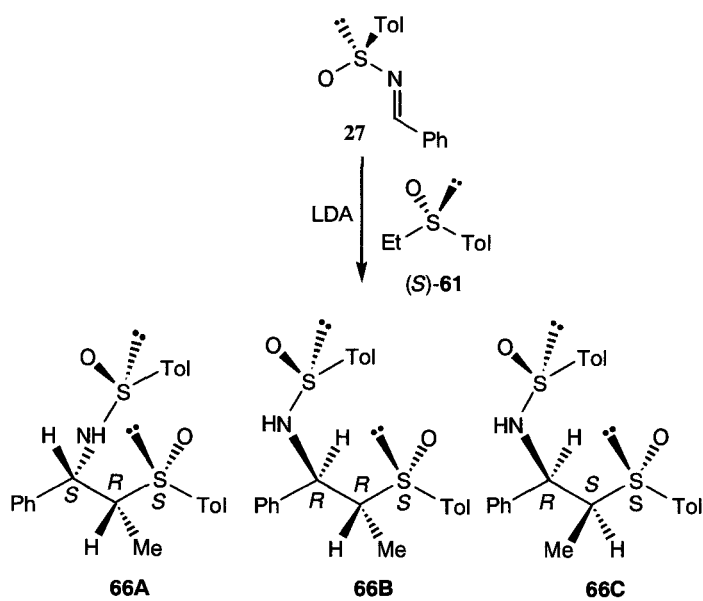
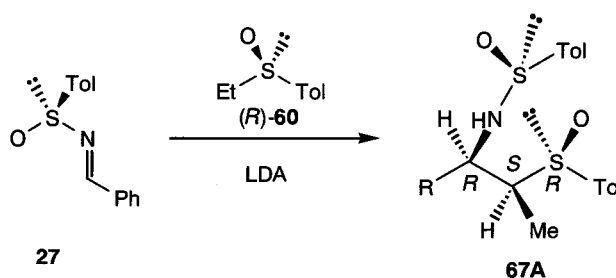


Figura 4.4

En el crudo de la reacción del anión del (*S*)-etil *p*-tolilsulfóxido se detectan hasta tres diastereoisómeros **66A**, **66B**, y **66C**, en diferentes proporciones dependiendo de la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción (ver tabla 4.5, entradas 1 y 2). Cuando se hace la reacción con el (*R*)-etil *p*-tolilsulfóxido, a 0°C, se obtiene sólo un diastereoisómero **67A** (esquema 4.25, entrada 4), mientras que a -78°C resulta una mezcla de tres diastereoisómeros **67A**, **67B** y **67D**. Estos resultados indican que el par consonante es el formado por (*R*)-sulfóxido y la (*S*)-sulfinilimina ya que en las condiciones óptimas se obtiene un único diastereoisómero. Además, debería señalarse el hecho sorprendente de que al bajar la temperatura de adición, la estereoselectividad disminuye (compárese en la tabla 4.5, las entradas 1 y 3 con 2 y 4, respectivamente).



Esquema 4.25

En todos los casos se obtienen buenos rendimientos y los tiempos de reacción son cortos. La diastereoselección se determina a partir del crudo de reacción, por integración de las señales correspondientes a NH. La asignación configuracional de estos compuestos se determina por ¹H-RMN y correlación química.

MODELO ESTEREOQUÍMICO PROPUESTO

Los aniones de litio del (*R*)- y (*S*)-etil *p*-tolilsulfóxido existen como dos especies queladas en equilibrio, (^tII y ^cII) tal como se representa en la figura 4.5.

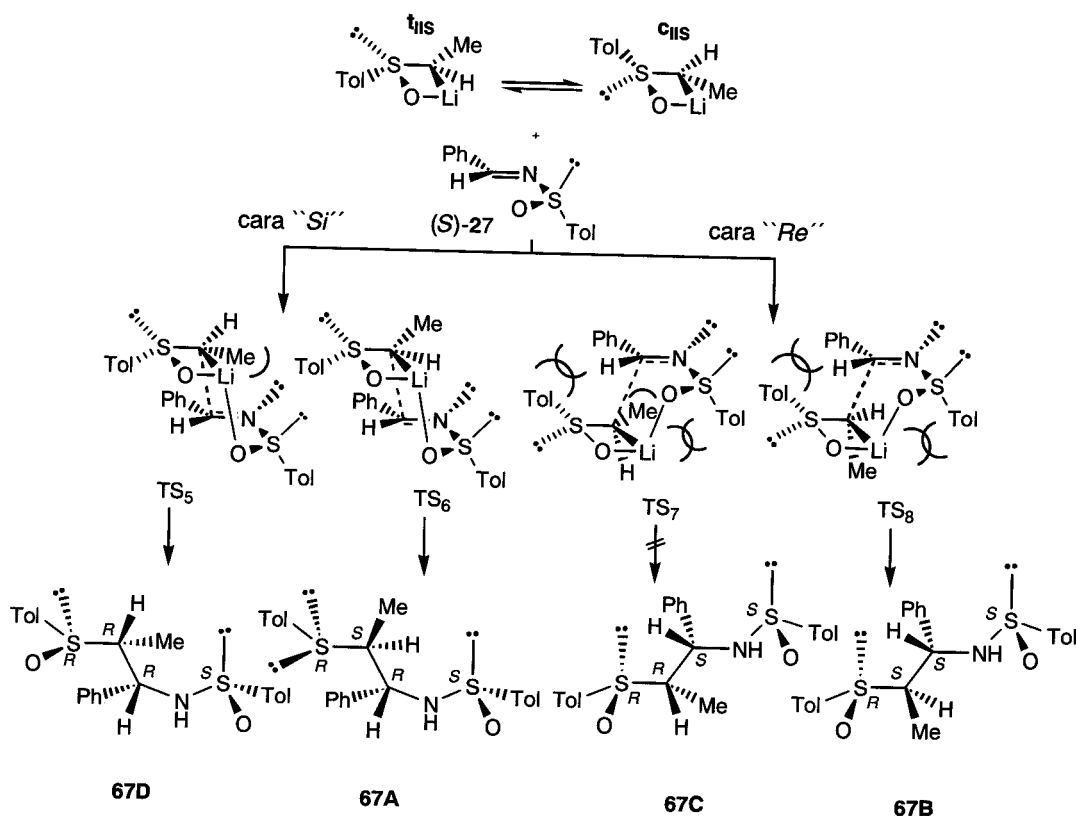


Figura 4.5

a) **Par consonante (matched pair): (*S*)-Sulfinamida/(*R*)-sulfóxido**

Del estudio de los estados de transición del (*R*) y (*S*)-metil *p*-tolilsulfóxido y la (*S*)-sulfinamida (figura 4.5, se deduce que, la aproximación del α -sulfinilcarbanión por la cara "Si" está favorecido. Asimismo, en la adición nucleofílica intramolecular del (*R*)-etil *p*-tolilsulfóxido a la *N*-sulfinilimina por la cara "Si" se pueden formular los estados de transición TS₅ y TS₆, que conducen a los productos mayoritarios

67D y **67A** respectivamente, ver figura 4.5. En TS_6 no existen interacciones desestabilizantes, pero en TS_5 el grupo metilo dificulta la formación del enlace C-C, esto explica la formación de **67A** como producto mayoritario. Para un análisis más completo tendremos en cuenta la aproximación por la cara "Re" en la que se proponen los estados de transición TS_7 y TS_8 . Así, en TS_7 existen numerosas interacciones, como Ph-Tol, Tol-Li y la del metilo que dificulta la formación del enlace C-C, que lo desestabilizan tanto que el producto **67C** no aparece en el crudo de la reacción. En el caso de TS_8 las interacciones Ph-Tol y Tol-Li hacen que sólo se encuentre el producto **67B** en un 3%.

b) Par disonante (mismatched pair): (S)-sulfonamida/(S)-sulfóxido

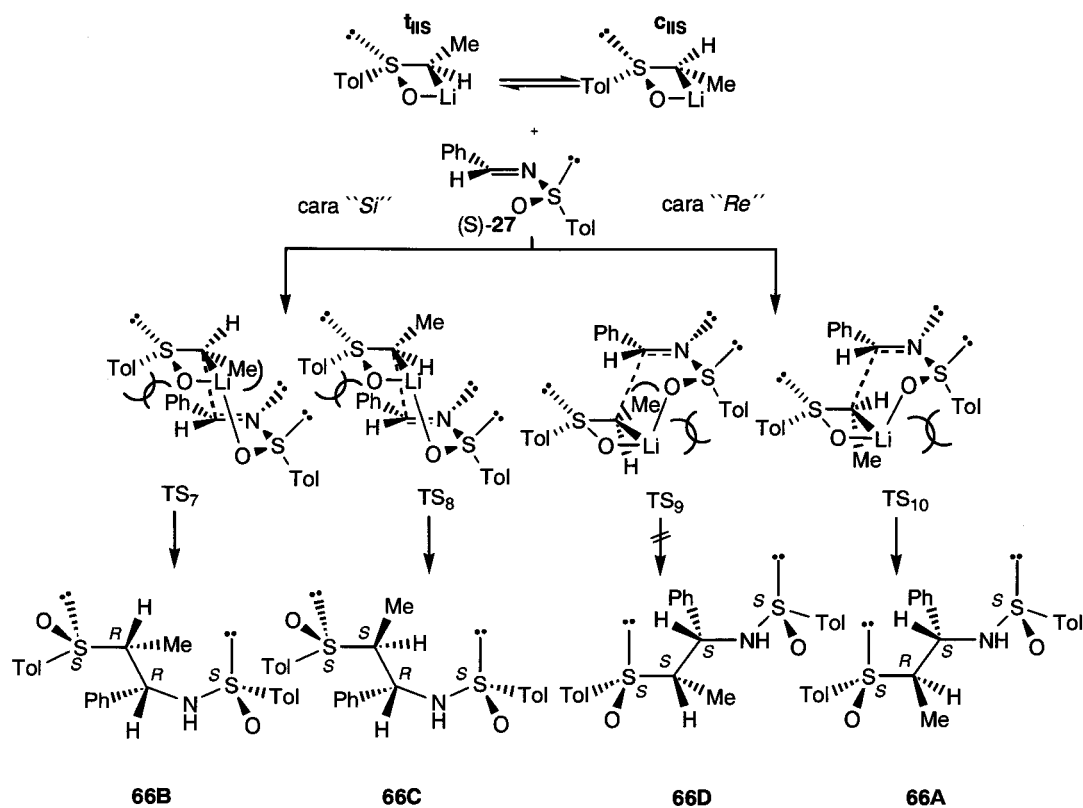
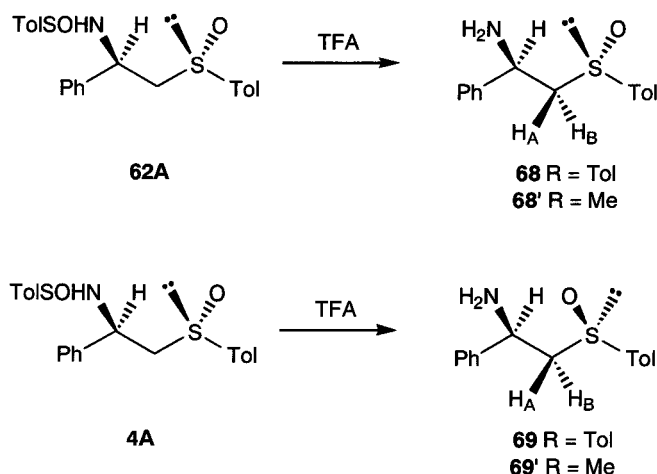


Figura 4.6

En este caso la explicación de los resultados obtenidos mediante los estados de transición propuestos entrañan varias dificultades (figura 4.6). Si el acercamiento nucleofílico se produce por la cara ``Re`` sólo obtenemos el compuesto 8A, ya que el TS₁₀ está más estabilizado que el TS₉, en el que el metilo del sulfóxido que se adiciona dificulta la formación del enlace C-C y además existe una interacción Tol-Li. Cuando se produce el ataque por la cara ``Si`` podemos considerar dos estados de transición TS₇ y TS₈. En el primero la disposición del metilo del nucleófilo dificulta la reacción intramolecular y existe una interacción desestabilizante Tol-Ph, mientras que en el TS₈ sólo encontramos la interacción Tol-Ph. Estas consideraciones inducen a pensar que el producto mayoritario debería ser el 66C, en contra de lo que ocurre realmente. En consecuencia, toda explicación coherente debería justificar una mayor estabilidad del TS₇ frente al TS₈. Tampoco se cumple en este caso que los productos mayoritarios sean los resultantes de la adición del sulfóxido por la cara ``Si``, como en todos los casos anteriores, ya que 66A aparece en mayor proporción que 66C.

ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL

La asignación configuracional de 62A y 63A, obtenidos como productos mayoritarios de la reacción de (S)-27 con (S)-58 y (R)-57, respectivamente se determina por correlación química. Para ello se desulfonilan los productos de adición respectivos, obteniéndose las aminas 68 y 69, que se indican en el esquema 4.26.



Esquema 4.26

En nuestro grupo de investigación se había llevado a cabo un estudio configuracional basado en los valores de las constantes de acoplamiento vecinal encontradas por $^1\text{H-RMN}$ en distintos disolventes, para los diastereoisómeros **68'** y **69'** del $\text{Ph-CH(NH}_2\text{)-CH}_2\text{-SOCH}_3$,¹³⁸ Estos compuestos sólo difieren de **68** y **69** en la naturaleza del sustituyente unido al azufre (metilo en lugar de fenilo), vease esquema 4.26. Por comparación de los parámetros de $^1\text{H-RMN}$ de estas dos parejas de compuestos, se puede concluir que **69** tiene idéntica configuración en los dos centros quirales (*RR* o *SS*) y como sabemos que el sulfóxido de partida es *R*, su configuración es *RR*. En el caso de **68**, la situación es la opuesta (*RS* o *SR*) e inequívocamente podemos asignarlo como *RS*, al conocer que la configuración del sulfóxido que se adiciona es *S*. Comparando los parámetros de **63A** y **62A** con **62B** y **63B**, respectivamente, comprobamos que son idénticos, lo que indica que son enantiómeros. Así **62B** tendrá una configuración (*S,S*) y la de **63B** será (*S,R*).

¹³⁸ E. Brunet, M. T. Gallego, J. L. García Ruano, F. Alcudia, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1423.

La asignación configuracional de los dos diastereoisómeros **66** y **67** se deduce de los siguientes factores. En primer lugar se oxidaron cuantitativamente las mezclas de reacción de las entradas 2 y 3 de la tabla 4.5, ver figura 4.7.

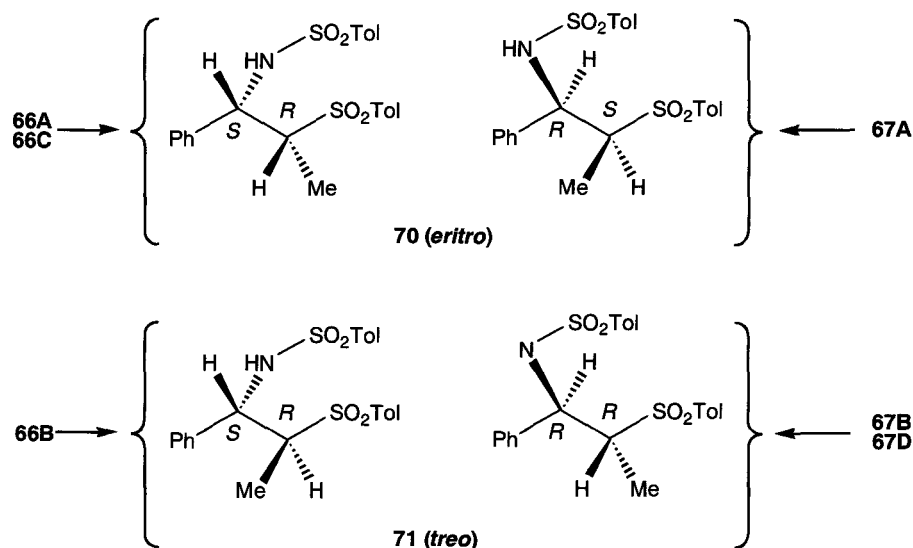


Figura 4.7

El tratamiento de la mezcla **66A+66B+66C** (25:63:12) con MCPBA rinde una mezcla de dos sulfonas, **70** y **71** (36:64). Esto supone que **66A** y **66C** se transforman en sulfonas N-sulfonílicas enantioméricas, **70** (con idénticos espectros de ¹H-RMN), y el compuesto **66B** evoluciona a **71**. La oxidación de la mezcla **67A+67B+67D** con MCPBA da lugar a una mezcla 89:11 de las sulfonas **70** y **71**, como se indica en el esquema 7 de la misma manera que en el caso anterior, **70** se correlacione con **70**, y las sulfonas **70B** y **70C** con **71**.

No hemos encontrado en la bibliografía ningún estudio conformacional de β-aminosulfóxidos o β-aminosulfonas con estructura del tipo 1-fenil-1-aminopropano. Sin embargo, es conocido que los β-aminotioderivados son el esqueleto de 1-feniletano tienen un comportamiento similar a los compuestos oxigenados

correspondientes. Además, se ha descrito que todas las series *eritro* de sulfonas β -oxigenadas derivadas del 1,2-difenil y 1,2-dimetiletano estudiadas tienen un valor de 3J menor ($< 4\text{Hz}$) que el correspondiente de las series *treo* ($^3J > 8\text{Hz}$). Los valores de las constantes vecinales $^3J_{\text{CH,CH}}$ (2,29 Hz para **70** y 8,6 para **71**) concuerdan con los datos de la bibliografía. Así, podemos afirmar que el compuesto **70** es *eritro* (*RS* o *SR*) y el **71** tiene una configuración *treo* (*RR* o *SS*). De este hecho se deduce que los sulfóxidos **8A**, **66C** y **67A** tienen configuración opuesta en los dos centros estereogénicos (*RS* o *SR*), mientras que en **66B**, **67B** y **67D** es idéntica (*RR* o *SS*).

Adicionalmente, las N-desulfonilaciones de las mezclas de compuestos **66A**, **66B** y **66C**, y la de **67A**, **67B** y **67D** con ácido trifluoracético (TFA), indicadas en el esquema X, proporcionan información sobre la configuración absoluta de los mismos productos.

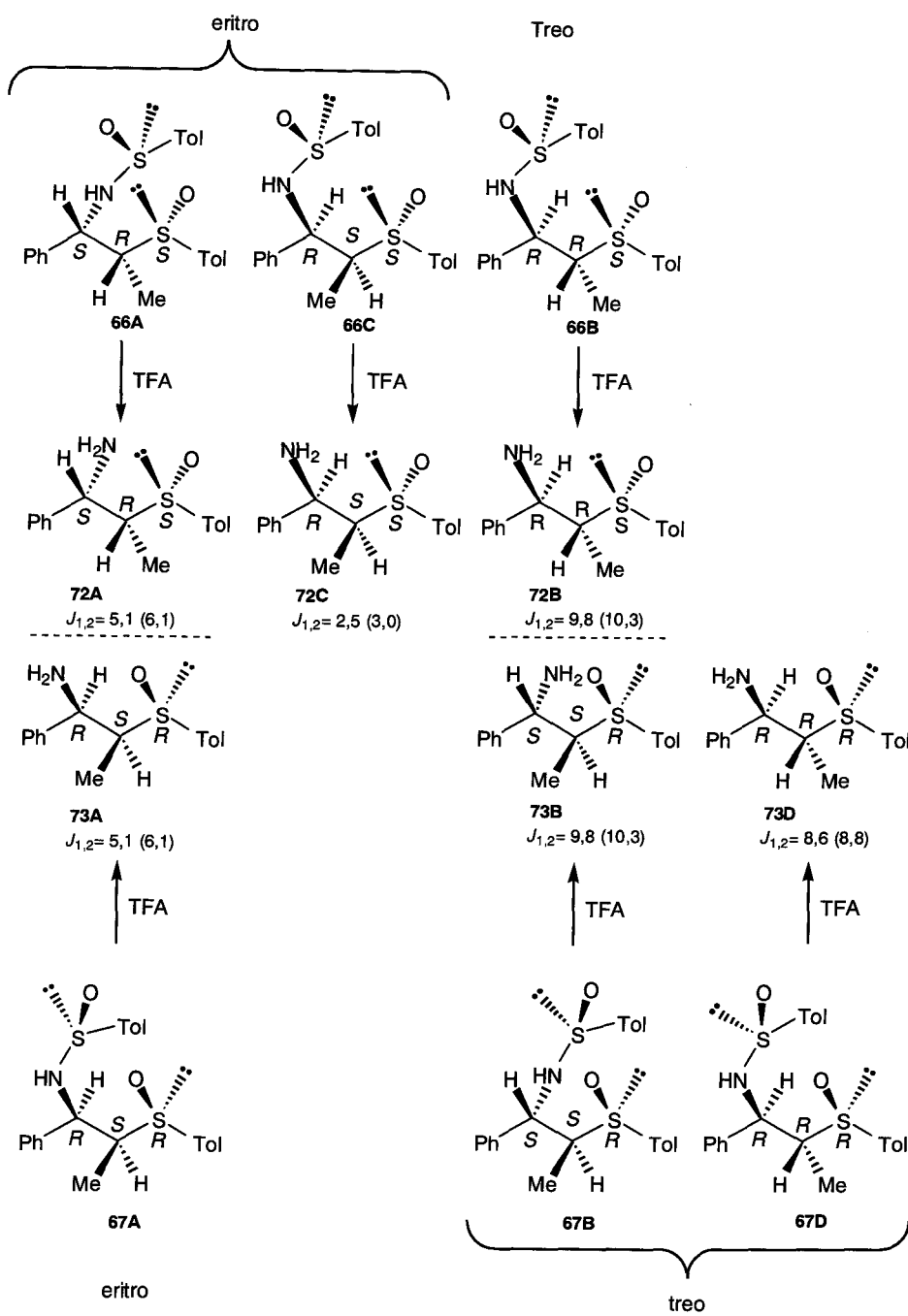


Figura 4.8

En las reacciones de desulfonilación se generan las mezclas de aminosulfóxidos **72** y **73** (se indican las constantes de acoplamiento de $^1\text{H-RMN}$ en CDCl_3 y DMSO-d_6 entra paréntesis), en las mismas proporciones que los β -(N-sulfinil)aminosulfóxidos de partida. Comparar los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de **72A** y **72B** con **73A** y **73B** respectivamente. De esto puede deducirse que **72A** y **72B** son enantiómeros, ya que no pueden ser el mismo compuesto porque en su preparación se parte de sulfóxidos de configuración opuesta. Así, pues **66A** y **67A**, constituye una pareja de diastereoisómeros con la misma conformación en el azufre de la N-sulfinilimina y configuración opuesta en los otros tres centros quirales. Un razonamiento paralelo nos lleva a deducir que **72B** y **73B** son enantiómeros y, en consecuencia los compuestos **66B** y **67B** tienen la misma configuración en C_1 y C_2 y en el azufre sulfínico.

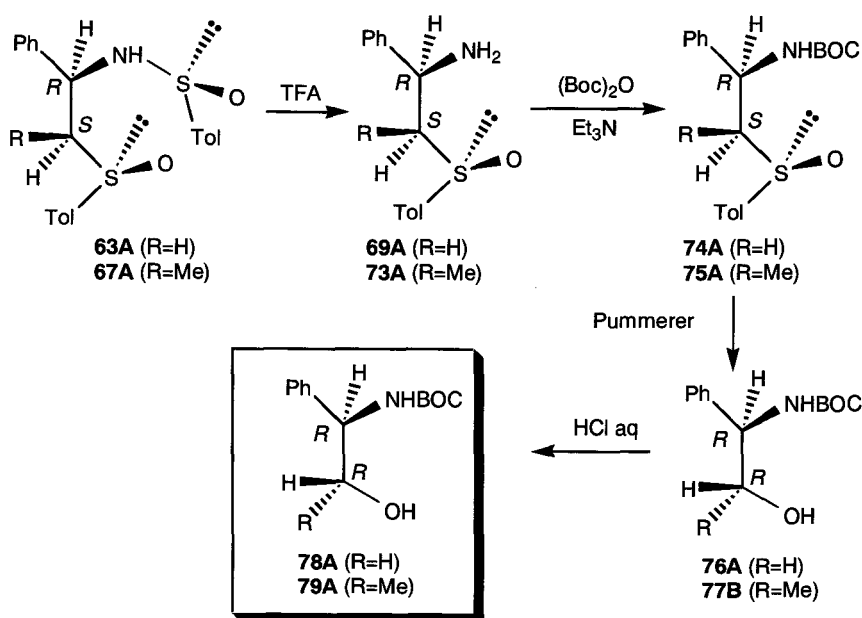
Como hemos visto anteriormente, los β -aminosulfóxidos presentan un comportamiento conformacional similar al de los β -hidroxisulfóxidos.^{139,140} Así, pueden compararse los β -aminosulfóxidos **72** y **73** con los *eritro* y *treo*-1-fenil-2-alkilsulfinil-1-propanol (y 3-alkilsulfinil-2-butanol) y admitir que en los aminosulfóxidos con diferente configuración en el azufre y en el carbono que lleva el grupo amino como sustituyente tiene la configuración *treo* (en el esqueleto carbonado) el que presenta el valor de $J_{\text{CH,CH}}$ más pequeño, independientemente de la polaridad del disolvente. Para los compuestos con configuración *eritro* en el esqueleto carbonado, y con la misma configuración en el azufre y el carbono que lleva el grupo amino (o hidroxilo) el valor de $J_{\text{CH,CH}}$ es alto y dependiente del disolvente. Por lo tanto, la

¹³⁹ F. Alcudia, E. Brunet, J. L. García Ruano, M. A. Hoyos, P. Prados, J. H. Rodríguez, *Org. Magn. Resonance*, **1983**, *21*, 643.

asignación configuracional se hace en base a la comparación de los valores de 3J de los compuestos **72** y **73**, con los análogos mencionados.

3.3.7) TRANSFORMACIÓN DE β -(N-SULFINIL)AMINOSULFÓXIDOS A β -AMINOALCOHOLES

La reacción de Pummerer no-oxidativa es una metodología desarrollada en el grupo de Bravo,^{104,107,108,109} que permite obtener β -aminoalcoholes o.p. a partir de β -aminosulfóxidos con sustituyentes fluoroalquílicos en el nitrógeno (ver esquema 4.27).



Esquema 4.27

En nuestro caso nos propusimos aplicar esta reacción a los productos de adición **63A** y **67A**, sintetizados estereoselectivamente en el apartado

¹⁴⁰ F. Alcudia, E. Brunet, M. C. Carreño, M. Gallego, J. L. García Ruano, *J. Chem. Soc., Perkin II*, **1983**, 937.

anterior. En primer lugar, los compuestos **63A** y **67A** se tratan con TFAA y 2,4,6-colidina para determinar si es posible utilizar en las reacciones de Pummerer no-oxidativa el grupo *p*-tolilsulfinilo (-SOTol) como grupo protector de la amina en vez de los correspondientes carbamatos descritos por Bravo. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto, que en lugar de la transformación de Pummerer, ocurren otras reacciones a través del sustituyente N-sulfinilo que dan lugar a una mezcla compleja de productos de descomposición. Por ello antes de llevar a cabo la reacción de Pummerer es necesario la desulfinilación de los compuestos **63A** y **67A** con TFA/MeOH. En esta reacción se forma cuantitativamente las aminas libres **69A** y **73A**, vease esquema 4.27.

Como grupo protector se utiliza el *terc*-butoxicarbonilo (Boc), para un fácil seguimiento de la reacción por ^1H -RMN. Así, el tratamiento de las aminas **69A** y **73A** con anhídrido (Boc_2O), en presencia de Et_3N se transforman respectivamente en **74A** y **75A** con rendimientos cuantitativos. Posteriormente, los compuestos **74A** y **75A** se tratan con TFAA y 2,4,6-colidina, como se indica en el esquema 4.27, rindiendo los correspondientes hidroxycarbamatos **76A** y **77A**. La desprotección del grupo N-*terc*-butoxicarbonilo de estos últimos productos se lleva a cabo con una disolución acuosa de HCl 1N y posterior tratamiento con una resina tipo Dowex de intercambio aniónico, obteniéndose (*R*)-2-amino-2-feniletanol **78A**, y (1*R*,2*R*)-1-amino-1-fenil-2-propanol **79A**.¹⁴¹ Así, hemos demostrado que las condiciones puestas a punto por Bravo para convertir β -aminosulfóxidos fluoroalquilados en los correspondientes β -aminoalcoholes, puede generalizarse para derivados alquílicos, por lo que la presencia de sustituyentes fluoroalquilados no es necesaria.

¹⁴¹ J. F. Dellaria, B. D. Santarsieiro, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6079.

Por otro lado, debido a que esta reacción de Pummerer transcurre con inversión de la configuración podemos relacionar **67A** con 17 (1*R*,2*R*)-1-amino-1-fenil-2-propanol¹⁴² y así confirmar que el producto de adición **67A** tiene configuración (1*R*,2*S*). A esta misma conclusión se llega mediante correlación química detallada anteriormente.

¹⁴² V. Prelog, S. Mutak, *Helvetica Chimica Acta*, **1983**, *66*, 2274.

CAPITULO 4: ADICIONES DE α -SULFINIL CARBANIONES ESTABILIZADOS

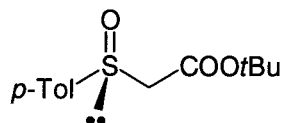
4.1.-INTRODUCCIÓN

Una vez estudiadas las adiciones de α -sulfinil carbaniones derivados del metil *p*-tolilsulfóxido y etil *p*-tolilsulfóxido, epímeros en el azufre, a la (*S*)-(*N*)-benciliden-*p*-toluenosulfinamida, y dados los antecedentes encontrados en la literatura de adiciones a este mismo sustrato del acetato de metilo, nos propusimos llevar a cabo un estudio que aunara estos dos aspectos. Para ello utilizamos el acetato de *t*-butil *p*-tolilsulfóxido y formamos el anión correspondiente, en una etapa posterior lo adicionamos a la (*S*)-(*N*)-benciliden-*p*-toluenosulfinamida. La determinación de la configuración en los dos nuevos centros estereogénicos formados y los productos resultantes dependiendo de las condiciones de adición se tratarán.

4.2.-Síntesis de acetato de *t*-butil (*R*)-(+)-2-*p*-tolilsulfinilo.

En lugar de organometálicos para la síntesis del siguiente estersulfóxido utilizaremos como carbono nucleófilo el anión del acetato de *terc*-butilo. En un principio utilizamos el método desarrollado por Solladié en 1975, en el que el bromuro de di-isopropilmagnesio actúa como base para formar el anión del acetato de *terc*-butilo, que en una etapa posterior se condensa con el (-)-(*S*)-sulfinato de metilo y se obtiene el compuesto del título o.p. con total inversión de la configuración del azufre sulfinílico y con un rendimiento del 60%. En un intento por superar este último, utilizamos como base la LDA, que evitaba el tener que hacer una transmetalación del litio por el magnesio,

obteniéndose el α -sulfinilester con un poder rotatorio idéntico, que indicaba que es o.p., y con un rendimiento del 96%. (ver esquema 4.)

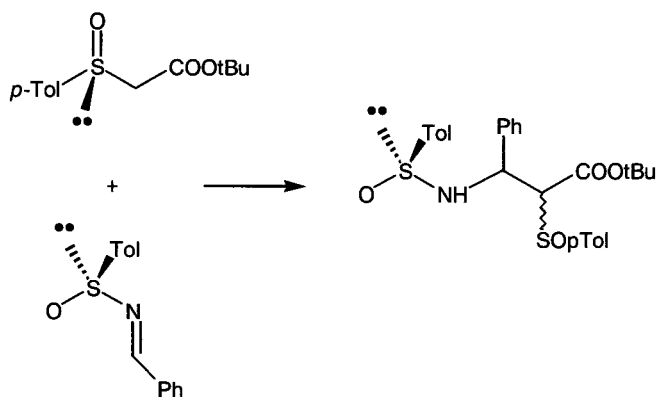


Esquema 4.

Hemos encontrado posteriormente en la bibliografía algunas citas recientes que utilizan esta misma metodología, para obtener este compuesto enantioméricamente puro.

4.3.-adiciones de α -sulfinilcarbaniones a la (*S*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfonamida

La reacción se llevó a cabo por tratamiento de 2 equivalentes del correspondiente acetato de *t*-butil (*R*)-(+)-2-*p*-tolilsulfinilo con 2 equivalentes de base (LDA, LHMDS, NaHMDS), una vez formado el carbanión se condensa con 1 equivalente de (*S*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfonamida según las condiciones de reacción indicadas en la tabla X. (Ver esquema 4.).



Esquema 5.1

Tabla X

Decidimos en primer lugar realizar la reacción de adición utilizando las condiciones que mejores resultados habían proporcionado al adicionar el metil p-tolilsulfóxido a la N-sulfinilimina. En el caso de utilizar como base la LDA para arrancar el protón en alfa al sulfóxido y THF como disolvente, si la reacción de adición se lleva cabo a -78°C (entrada 1, tabla X), no se produce reacción alguna. Al aumentar la temperatura hasta -40°C y dejarla que suba hasta t.a., se forma exclusivamente el producto **Determinar** (entrada 2, tabla X), lo mismo que resulta de adicionarle el estersulfóxido a 0°C y dejarlo 4 días a esta temperatura (entrada 4, tabla X). En el caso de dejarlo sólo 12 horas se obtiene una mezcla 60:40, de dos productos de reacción 1° y 2°, y una pequeña cantidad del producto **determinar**. El espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la mezcla de reacción permite diferenciar los dos diastereoisómeros a partir de la señal correspondiente al NH que posee cada uno. En el compuesto 1°, el hidrógeno resuena a campo más alto (δ :ppm) que en el 2° (δ :ppm).

La reacción de adición cuando se utiliza NaHMDS como base y éter como disolvente llevada a cabo a -78°C de temperatura durante 15 horas da lugar a una mezcla 56:44 de diastereoisómeros 1° y 2°, medida en el crudo de reacción (entrada 9, tabla X). En el caso de llevar a cabo la reacción a -40°C y dejarla subir lentamente hasta t.a., da lugar a la formación productos de descomposición, tal como se indica en la tabla X, entrada 11. Cuando se hace la adición a 0°C y se mantiene esta temperatura 15 horas se obtiene exclusivamente el producto **determinar**, (entrada 10, tabla X). La razón de utilizar esta base para valorar si producía algún efecto que incrementara la diastereoselección es debido a que en la literatura está descrito que cuando se forma la

base del acetato de metilo con NaHMDS en éter y se adiciona a -78°C a la N-sulfinilimina se obtiene sólo un diastereoisómero de los dos posibles.

A la vista de que no se obtenía resultados muy alentadores utilizando condiciones de reacción idénticas para sustratos similares, decidimos utilizar LHMDS como base y éter como disolvente. En el caso de efectuar la adición a -78°C , aún después de un largo tiempo de reacción no se observa evolución alguna de los productos de partida (entrada 5, tabla X). Por ello en un segundo ensayo se observó que a -40°C , durante 45 min. se obtenía una mezcla 32:68 de los productos de adición 1° y 2°. En un intento por superar el grado de selectividad se eleva la temperatura de -40°C a 0°C , la mezcla resultante contenía una proporción similar al caso anterior, como se indica en la tabla X, entrada X. Pero las mejores condiciones se obtuvieron al adicionar la N-sulfinilimina a -40°C y dejar que suba la reacción muy lentamente durante 5 horas hasta t.a. (entrada 8, tabla X), con lo cual se obtiene una mezcla 16:84 de los diastereoisómeros 1° y 2°. Los dos productos resultantes de los cuatro posibles, son fácilmente separables mediante cromatografía en sílica-gel, utilizando como eluyente acetato de etilo: hexano. Los rendimientos de los productos aislados son cuantitativos.

Como conclusión a este estudio tan detallado, se puede afirmar que las mejores condiciones de reacción son aquellas en la que se utiliza como base la LHMDS y éter como disolvente, la adición tiene lugar a -40°C y se deja subir la temperatura hasta t.a., con lo cual es posible una equilibración de los productos finales debida a un control termodinámico.

En algunas ocasiones se obtiene el producto **determinar**, exclusivamente o en proporciones considerables, que hemos comprobado que se forma a

partir de los productos de adición. Esto se demuestra haciendo poniendo la mezcla del crudo de reacción 56:44 de los productos 1° y 2° en presencia de 1 equivalente de LHMDS, a -40°C y dejando subir la temperatura hasta t.a., lo que se obtiene exclusivamente no es una equilibración, sino una transformación cuantitativa al producto **determinar**.

ESTUDIO CONFORMACIONAL

Una mezcla 40:60 de los dos productos de adición 1° y 2° se sometió a una desulfonilación selectiva del sulfóxido en alfa a la función ester, el proceso se llevó a cabo con $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ de forma cuantitativa. En el espectro del bruto de reacción se observa que sólo se obtiene un producto, lo que demuestra inequívocamente que al eliminar la quiralidad en el centro estereogénico X y obtener un solo producto, el centro estereogénico puro es el X.

Teniendo en cuenta las 6 posibles conformaciones que se pueden formular para este tipo de compuestos de adición, representados en la figura X.

Se observa que en la conformación 1 y 3 hay una interacción estérica Ph-SO, que las desestabilizan, sin embargo en la 2, no existen interacciones tan importantes, en este caso la disposición de los dos H es cis, lo que equivaldrá a que deberíamos encontrar una J pequeña ($J = \text{Hz}$), como es el caso.

Analizando las otras tres conformaciones, es evidente que para la 4 y la 6, existen interacciones estéricas que las desestabilizan notablemente (Ph-SO), en la 5 se adopta una disposición más cómoda. Esto supone que en esta debería existir una $J_{\text{H-H}}$,

grande, al encontrarse los dos protones en disposición trans, se comprueba experimentalmente que el diastereoisómero 2° tiene una $J = \text{Hz}$.

Comparando las dos conformaciones favorecidas, se pone de manifiesto que la 5, esta mas favorecida que la 2 (en esta el sustituyente CO_2tBu y el $\text{NHSO-}p\text{-Tol}$ se disponen hacia el mismo lado), correspondiendo a los diastereoisómeros mayoritario y minoritario respectivamente. Teniendo en cuenta la presencia de puentes de hidrógeno, tal como se indican la figura X, podemos proponer que los productos de adición tienen las configuraciones que aquí se indican.

Figura X.

2.4.-SINTESIS DE N-SULFINILAZIRIDINAS A PARTIR DE N-SULFINILIMINAS O.P.

Método A: procedimiento general para la adición del metiluro de dimetilsulfonio a N-sulfiniliminas

Sobre una disolución de 178 mg de yoduro de trimetilsulfonio (0,87 mmol, 3 eq) en 5 ml de DMSO, en atmósfera inerte, se añaden 21 mg de hidruro sódico (0,87 mmol, 3 eq). Tras agitar durante una hora a temperatura ambiente, se adiciona una disolución de 0,29 mmol de N-sulfinimina (1 eq). La mezcla de reacción es agitada hasta que se consume el sustrato de partida (ver tabla X). Se vierte sobre agua helada y se extrae con éter (4 x 20 ml). Se separan las dos fases y la fase orgánica se lava con disolución acuosa de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo:hexano).

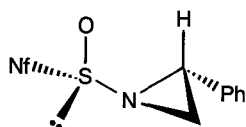
Método B: Procedimiento general para la adición del metiluro de dimetilsulfoxonio a N-sulfiniliminas

Sobre una disolución de 315 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,43 mmol, 3 eq) en 5 ml de tolueno en atmósfera inerte, se añade 34 mg de hidruro sódico (1,43 mmol, 3 eq). Tras agitar durante una hora a temperatura ambiente, se adiciona una disolución de 0,50 mmol de N-sulfinilimina (1 eq). La mezcla de reacción se agita hasta que se consume el sustrato de partida (ver tabla X). Se vierte sobre agua helada y se extrae con acetato de etilo (4 x 20 ml). Se separan las dos fases y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre

sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo:hexano)

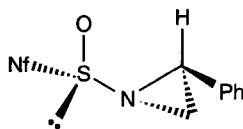
Ent	R1	R2	R3	iluro	Tiempo (h)	N-Sulfinil Aziridina	2S:2R	Rto	de %
1	<i>p</i> -Tol	..	(<i>E</i>)PhCH=CH	A	2	8	42:58	82	16
2	<i>p</i> -Tol	..	(<i>E</i>)PhCH=CH	B	48	8	60:40	85	20
3	Naft	..	Ph	A	48	9	23:77	75	54
4	Naft	..	Ph	B	144	9	83:17	80	66
5	<i>t</i> -Bu	..	Ph	A	48	10	15:85	70	70
6	<i>t</i> -Bu	..	Ph	B	168	10	95:5	85	90
7	..	<i>t</i> -Bu	Ph	B	168	10	5:95	85	90
8	<i>t</i> -Bu	..	(<i>E</i>)PhCH=CH	A	48	11	18:82	72	64
9	<i>t</i> -Bu	..	(<i>E</i>)PhCH=CH	C	72	11	83:17	40	66

N-(2-Metoxi-1-naftalenosulfinil)-2-fenilaziridina (N9), (*S_S*, 2*R*)



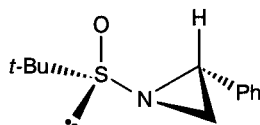
Se obtiene por el método A (véase entrada 3 de la tabla X), a partir de la (+)-(*S*)-(*E*)-N-(benciliden)-2-metoxi-1-naftalenosulfinaida N, como una mezcla de diastereoisómeros N9 (*S_S*, 2*S*) y N9 (*S_S*, 2*R*), (23:77). La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo:hexano,1:4) y se obtienen los dos diastereoisómeros con un rendimiento del 75%, que por el momento no hemos conseguido separar. Los datos de resonancia, están determinados en la mezcla de los dos enriquecida en N9 (*S_S*, 2*R*).

¹H-RMN: 9,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, C₁₀H₆), 7,95-7,15 (m, 10H, C₁₀H₆, C₆H₅), 4,32 (dd, *J* = 7,0, 4,3 Hz, 1H, H₂), 3,82 (s, 3H, OMe), 2,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H₃), 2,35 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, H'₃).

N-(2-Metoxi-1-naftalenosulfinil)-2-fenilaziridina (N9), (*S_S*, 2*S*).

Se obtiene por el método B (véase entrada 4 de la tabla X), a partir de la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(benciliden)-2-metoxi-1-naftalenosulfinamida **N**, como una mezcla de diastereoisómeros **N9** (*S_S*, 2*S*) y **N9** (*S_S*, 2*R*), (83:17). La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo:hexano,1:4) y se obtienen los dos diastereoisómeros con un rendimiento del 80%, que por el momento no hemos conseguido separar. Los datos de resonancia, están determinados en la mezcla de los dos enriquecida en **N9** (*S_S*, 2*S*).

¹H-RMN: 9,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, C₁₀H₆), 7,95-7,15 (m, 10H, C₁₀H₆, C₆H₅), 4,02 (s, 3H, OMe), 3,45 (m, 2H, H₂, H₃), 2,29 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H'₃).

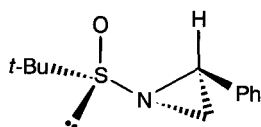
N-(*tert*-Butilsulfinil)-2-fenilaziridina (N10), (*S_S*, 2*R*)

Se obtiene por el método A (véase en la tabla X, la entrada5), a partir de la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(benciliden)-*tert*-butanosulfinamida **N**, como una mezcla de diastereoisómeros **N10** (*S_S*, 2*S*) y **N10** (*S_S*, 2*R*), (15:85). La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo:hexano, 1:6) y se obtienen los dos diastereoisómeros con un rendimiento del 70%, que por el momento no hemos

conseguido separar. Los datos de resonancia, que aquí se indican están determinados en la mezcla de los dos enriquecida en **N10** (*S_S*, *2R*).

¹H-RMN: 7,30-7,28 (m, 5H, Ph), 3,60 (dd, *J* = 7,0, 4,0 Hz, 1H, H₂), 2,44 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H, H₃), 2,16 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, H_{3'}), 1,17 (s, 9H, (CH₃)₃-C).

N-(*terc*-Butilsulfinil)-2-fenilaziridina (N10), (*S_S*, *2S*)



Se obtiene por el método B (véase en la tabla X, la entrada 6), a partir de la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(benciliden)-*terc*-butanosulfonamida **N**, como una mezcla de diastereoisómeros **N10** (*S_S*, *2S*) y **N10** (*S_S*, *2R*), (95:5). Se aísla del crudo de reacción por cristalización en hexano frío, con un rendimiento del 75%, como un sólido blanco.

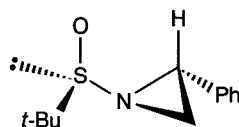
Rendimiento: 75%.

p.f.: 83-85°C.

[α]_D²⁰: +348° (c = 0,8, cloroformo).

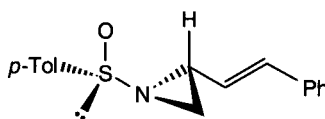
¹H-RMN: 7,28-7,24 (m, 5H, Ph), 3,12 (dd, *J* = 6,4, 4,0 Hz, 1H, H₂), 2,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H, H₃), 2,01 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, H_{3'}), 1,30 (s, 9H, (CH₃)₃-C).

¹³C-RMN: 137,7, 128,4, 127,7, 126,6, 126,3 (aromáticos), 57,4 (C-(CH₃)₃), 34,8 (CH-Ph), 28,6 (CH₂), 22,8 (C-(CH₃)₃).

N-(*tert*-Butilsulfinil)-2-fenilaziridina (N10), (*R*_S, 2*R*)

Se obtiene por el método B (véase tabla X, entrada 7), a partir de la (-)-(*R*)-(*E*)-N-(benciliden)-*tert*-butanosulfonamida **N**, como una mezcla de diastereoisómeros **N10** (*R*_S, 2*S*) y **N10** (*R*_S, 2*R*), (5:95). Del crudo de reacción se aisló por cristalización con hexano en frío, con un rendimiento del 85% como un sólido blanco.

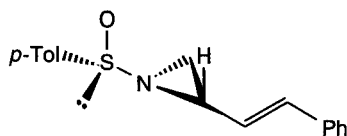
Rendimiento:	85%.
p.f.:	83-85°C.
$[\alpha]_D^{20}$:	-320° (c = 0,5, cloroformo).
¹ H-RMN:	7,28-7,24 (m, 5H, Ph), 3,12 (dd, <i>J</i> = 6,4, 4,0 Hz, 1H, H ₂), 2,99 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H, H ₃), 2,01 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H, H' ₃), 1,30 (s, 9H, (CH ₃) ₃ -C).
¹³ C-RMN:	137,7, 128,4, 127,7, 126,6, 126,3 (aromáticos), 57,4 (C-(CH ₃) ₃), 34,8 (CH-Ph), 28,6 (CH ₂), 22,8 (C-(CH ₃) ₃).
HRMS:	Calculado para C ₁₂ H ₁₇ NSO: 222,1025 Encontrado: 223,1031.

N-(*p*-Tolilsulfinil)-2-(2'-fenilvinil)aziridina (N8), (*S*_S, *E*, 2*R*)

Se obtiene por el método A (tabla X, entrada 1), a partir de la (+)-*(S)-(E)-N-(3-E-fenilpropeniliden)-p*-toluenosulfonamida **N**, como una mezcla de diastereoisómeros **N8** (*S*_S, *E*, *2S*) y **N8** (*S*_S, *E*, *2R*), (42:58). La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo:hexano,1:8) y se obtiene **N8** (*S*_S, *E*, *2R*), como un sólido amarillo con un rendimiento del 80%.

Rendimiento:	80%.
p.f.:	68-72°C.
[α] _D ²⁰ :	-163,7° (c = 0,8, cloroformo).
¹ H-RMN:	7,62-7,21 (m, 9H, C ₆ H ₄ , C ₆ H ₅), 6,45 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz, 1H, CH=CHPh), 5,95 (dd, <i>J</i> = 15,9, 8,1 Hz, 1H, CH=CHPh), 3,26 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 6,9, 4,1 Hz, 1H, H ₂), 2,60 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H, H ₃), 2,30 (s, 3H, C ₆ H ₄ -CH ₃), 2,22 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H, H' ₃).
¹³ C-RMN:	141,8, 141,7, 133,4, 129,5, 128,4, 127,7, 126,1, 125,7, 124,7, 30,7, 21,3.
HRMS:	Calculado para C ₁₇ H ₁₇ NSO: 282,97787 Encontrado: 283,1024.

N-(p-Tolilsulfinil)-2-(2'-fenilvinil)aziridina (N8), (*S*_S, *E*, *2S*)



Se obtiene por el método B (tabla X, entrada 2), a partir de la (+)-*(S)-(E)-N-(3-E-fenilpropeniliden)-p*-toluenosulfonamida **N**, como una mezcla de diastereoisómeros **N8** (*S*_S, *E*, *2S*) y **N8** (*S*_S, *E*, *2R*), (60:40). La mezcla de reacción se

purifica por cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo:hexano,1:8) y se obtiene **N8** (*S_S, E, 2S*), como un sólido amarillo con un rendimiento del 78%.

Rendimiento: 78%.

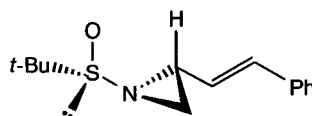
p.f.: 117-118°C.

$[\alpha]_{D}^{20}$: +277° (c = 0,8, cloroformo).

¹H-RMN: 7,62-7,21 (m, 9H, C₆H₄, C₆H₅), 6,75 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H, CH=CHPh), 5,95 (dd, *J* = 16,2, 8,1 Hz, 1H, CH=CHPh), 3,10 (ddd, *J* = 8,1, 7,5, 4,3 Hz, 1H, H₂), 2,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H₃), 2,41(s, 3H, C₆H₄-CH₃), 1,75 (d, *J* = 4,3, 1H, H'₃).

¹³C-RMN: 141,8, 141,8, 136,1, 133,7, 127,8, 126,1, 129,5, 128,5, 126,2, 124,6, 36,9, 24,6, 21,3.

N-(*terc*-Butilsulfinil)-2-(2'-fenilvinil)aziridina (N11), (*S_S, E, 2R*).

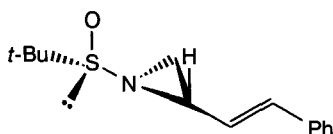


Se obtiene por el método A (tabla X, entrada 8), a partir de la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(3-*E*-fenilpropeniliden)-*terc*-butanosulfonamida **N**, como una mezcla de diastereoisómeros **N 11** (*S_S, E, 2S*) y **N11** (*S_S, E, 2R*), (18:82). La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo:hexano, 1:9) y se obtienen los dos diastereoisómeros con un rendimiento del 72%, que por el momento no hemos conseguido separar. Los datos de resonancia, están determinados en la mezcla de los dos enriquecida en **N11** (*S_S, E, 2R*).

Rendimiento: 72%.

$^1\text{H-RMN}$: 7,20-7,45 (m, 5H, C_6H_5), 6,65 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 5,91 (dd, $J = 15,9, 8,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 3,27 (ddd, $J = 3,8, 6,7, 8,5$ Hz, 1H, N-CHPh), 2,31 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H, H_3), 2,12 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, H'_3), 1,21 (s, 9H, $\text{C-(CH}_3)_3$).

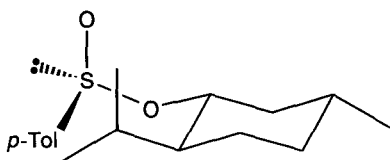
N-(*tert*-Butilsulfinil)-2-(2'-fenilvinil)aziridina (N11), ($S_S, E, 2S$)



Se obtiene por el método B (véase tabla X, entrada 9), con algunas modificaciones, utilizando THF en lugar de tolueno y sustituyendo *n*-BuLi por NaH, para evitar que se obtengan exclusivamente productos de descomposición en la reacción. Una vez generado el iluro, se hace reaccionar con la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(3-*E*-fenilpropeniliden)-*tert*-butanosulfonamida (**N**), para obtener una mezcla de diastereoisómeros **N11** ($S_S, E, 2S$) y **N11** ($S_S, E, 2R$), (83:17). La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo:hexano, 1:9) y se obtienen los dos diastereoisómeros con un rendimiento del 40%, que por el momento no hemos conseguido separar. Los datos de resonancia, están determinados en la mezcla de los dos enriquecida en **N11** ($S_S, E, 2S$).

Rendimiento: 40%.

$^1\text{H-RMN}$: 7,20-7,45 (m, 5H, C_6H_5), 6,73 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 5,90 (dd, $J = 15,9, 7,5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 2,84 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H, H_3), 2,75 (ddd, $J = 7,5, 6,7, 3,8$ Hz, 1H, N-CHPh), 1,93 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, H'_3), 1,23 (s, 9H, $\text{C-(CH}_3)_3$).

SÍNTESIS DE SULFINATOS.**(-)-(*S*)-*p*-Toluenosulfinato de mentilo 23.⁵**

Sobre una disolución de 300 mL de cloruro de tionilo (4 mol, 2,8 eq) en 600 mL de tolueno, enfriada a 0°C y bajo agitación, se adicionan lentamente (2 h.) 250 g de la sal sódica del ácido *p*-toluenosulfínico (1,4 mol, 1 eq), previamente secada mediante destilación azeotrópica con tolueno. Una vez finalizada la adición, se deja evolucionar la mezcla hasta temperatura ambiente y se destila el azeótropo de tolueno y cloruro de tionilo. Se añaden sucesivas cantidades de tolueno para eliminar todo el cloruro de tionilo.

Una vez formado el cloruro de ácido, se adicionan 600 mL de éter anhidro, apareciendo un precipitado blanco de NaCl. A continuación, sobre el medio de reacción a 0°C se adicionan lentamente (3 h.) 221 g de (-)-mentol (1,4 mol, 1 eq) disueltos en 300 mL de piridina y, posteriormente se deja subir la temperatura manteniendo la agitación durante 2 h..

La hidrólisis de la mezcla de reacción se efectúa a 0°C añadiendo 600 mL de agua. La fase orgánica se lava sucesivamente con disolución de HCl al 10% (2 x 300 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (2 x 200mL). La disolución etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite de color amarillento que se disuelve en 400 mL de acetona caliente. Sobre esta disolución se añaden 6 mL de ácido clorhídrico concentrado y se deja

crystalizar a baja temperatura (-20°C). El precipitado, obtenido como agujas blancas, se lava con hexano frío y se concentra posteriormente las aguas de cristalización. Con el concentrado se repiten las operaciones anteriores hasta un total de cuatro veces y las fracciones de precipitados obtenidas se recrystalizan sucesivamente de acetona, hasta obtener 294 g de un producto ópticamente puro.

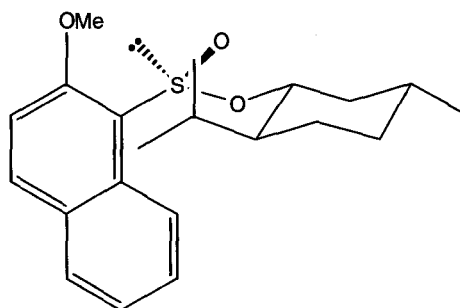
Rendimiento: 72%.

$[\alpha]_D^{20}$: -200° (c = 2, acetona). Lit.⁵ $[\alpha]_D^{20}$: -202° (c = 2, acetona).

p.f.: 110°C. Lit.⁵ p.f.: 112°C.

¹H-RMN: 7,59, 7,32 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄), 4,12 (dt, J = 10,7, 4,5 Hz, 1H, mentilo), 2,42 (s, 3H, CH₃-C₆H₄), 2,20 (m, 2H, mentilo), 1,77-0,80 (m, 6H, mentilo), 0,96, 0,86, 0,71 (d, d, d, J = 6,4, 6,9, 7,1 Hz, 3H, 3H, 3H, CH₃-CH, CH₃-CH, CH₃-CH).

(-)-(S)-2-Metoxi-1-naftalenosulfinato de mentilo 24.¹⁶



En un matraz de dos bocas (provisto de un tubo de CaCl₂ y un embudo de adición), se colocan 31,6 g de 2-metoxinaftaleno (0,2 mol, 1 eq) y sobre él se adicionan gota a gota a temperatura ambiente 29,2 mL de cloruro de tionilo (0,4 mol, 2 eq). El 2-metoxinaftaleno se disuelve en pocos minutos y comienza a desprenderse HCl. Tras agitar durante una hora, se obtiene un precipitado amarillo de cloruro de 2-metoxi-1-naftalenosulfinito, sobre el cual se adicionan 80 mL de tolueno y se calienta a reflujo

hasta que todo el producto se disuelve. La disolución se enfría a 5°C, durante 1 h., precipitando el cloruro de sulfinilo como un sólido amarillo, que se filtra a vacío, se lava sucesivamente con tolueno (80 mL) y pentano (80 mL), en atmósfera de argón, y se seca.

Sobre una disolución de 20,1 g de (-)-mentol (0,12 mol, 1,1 eq) en 150 mL de diclorometano, se adiciona gota a gota una disolución de 28,2 g de cloruro de 2-metoxinaftalenosulfinilo (0,11 mol, 1,0 eq) disueltos en 300 mL de diclorometano. Sobre la mezcla de reacción, enfriada a 0°C, se añaden 8,86 mL de piridina (0,12 mol, eq, 1,1 eq), y se agita a 0°C durante 2h. y a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se hidroliza con disolución acuosa de HCl al 10% (100 mL) y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se disuelve en acetona caliente y se deja cristalizar a -20°C. Los cristales se filtran y sobre las aguas madres concentradas se añaden 5 gotas de HCl concentrado, dejándolas cristalizar a -20°C. Se repite este proceso tres veces más.

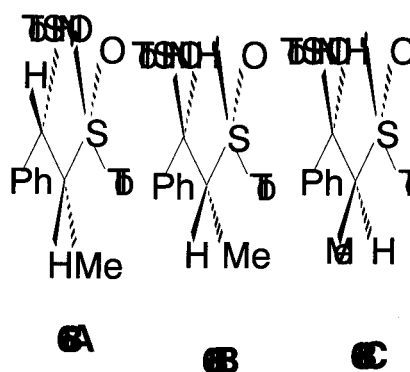
Rendimiento: 70%.

$[\alpha]_D^{20}$: -181° (c = 1, cloroformo). Lit.¹⁶ $[\alpha]_D^{20}$: -183° (c = 1.2, cloroformo).

p.f.: 100-102°C. Lit.¹⁶ p.f.: 103°C.

¹H-RMN: 9,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, C₁₀H₆), 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, C₁₀H₆), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, C₁₀H₆), 7,56 (dd, $J = 8,7$ y 7,0 Hz, 1H, C₁₀H₆), 7,41 (dd, $J = 7,0$ y 7,9 Hz, 1H, C₁₀H₆), 7,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, C₁₀H₆), 4,20 (dt, $J = 4,4$ y 10,7 Hz, 1H, mentilo), 4,01 (s, 3H, OCH₃), 2,27 (m, 2H, mentilo), 1,7-1,0 (m, 6H, mentilo), 0,93, 0,91 y 0,88 (d, d y d, $J = 6,3$, 7,0 y 6,9 Hz, 3H, 3H y 3H, CH₃CH, CH₃CH y CH₃CH).

(-)-(S)-terc-Butanosulfinato de diacetón-D-glucosa 25.²⁸



Sobre una disolución de 17 mL de *tert*-butildisulfuro (88,0 mmol, 1,0 eq) en 140 mL de ácido acético glacial, enfriada a 0°C, se adicionan 20 mL de peróxido de hidrógeno(poner aquí la concentración). La mezcla de reacción se agita durante 36 h. a 0°C, y se hidroliza con una mezcla de agua-hielo. Después de extraer con diclorometano (2 x 100 mL), la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución saturada de bicarbonato sódico (100 mL) y agua (100 mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida.

Sobre el *tert*-butanosulfonato de *tert*-butilo (*i*???)obtenido, una vez disuelto en 50 mL de diclorometano, se hace pasar una corriente de cloro³⁰ (generada mediante la adición de 189 mL de HCl al 35% a 10,8 g de permanganato potásico). A continuación, se elimina el disolvente y el cloruro de *tert*-butanosulfinilo obtenido se destila a presión reducida. (Punto de ebullición 74°-76° C (15 mm Hg)).

Sobre una disolución de 10 g de diacetón-*D*-glucosa (38,4 mmol, 1 eq) y 11,4 mL de trietilamina (76,8 mmol, 2 eq) en 200 mL de tolueno, enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añaden 11 g de cloruro de *tert*-butanosulfinilo (76,8 mmol, 2 eq) disueltos en 150 mL de tolueno. Tras agitar durante 3 h. a -78°C, se deja subir lentamente la temperatura hasta 0°C y se mantiene la agitación durante otras 12 h.

Tras la hidrólisis de la mezcla de reacción se hidroliza con 100 mL de agua, se separan las dos fases y la capa acuosa se extrae con diclorometano (3 x 50 mL). El conjunto de las fases orgánicas se lava sucesivamente con disolución saturada de bisulfito sódico, disolución acuosa de HCl al 10% (2 x 80 mL), disolución de bicarbonato sódico al 5% (100 mL) y disolución saturada de NaCl (100 mL). El residuo obtenido, tras

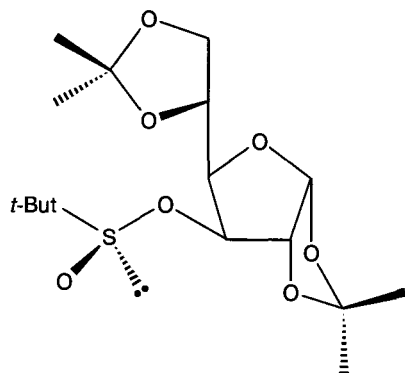
secar sobre sulfato sódico anhidro y eliminar el disolvente a presión reducida, se purifica por cromatografía en columna (éter etílico: hexano, 1:5, previamente neutralizada con una disolución al 5% de trietilamina en hexano).

Rendimiento: 51 %.

$[\alpha]_D^{20}$: -64° (c = 1,3, acetona). Lit. ²⁸ $[\alpha]_D^{20}$: -66° (c = 1,8, acetona).

¹H-RMN: 5,89 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-1), 4,72 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-3), 4,58 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-2), 4,37-4,26 (m, 2H, H-6 y H-6'), 4,13-3,94 (m, 2H, H-4 y H-5), 1,50, 1,42, 1,33, 1,31 (4s, 12H, OMe₂O), 1,20 (s, 9H, Me₃C-SO-).

(+)-(R)-*tert*-Butanosulfinato de diacetón-D-glucosa 26.²⁸



El procedimiento sintético seguido, es similar al descrito para la preparación del diastereoisómero *S*, utilizando piridina como base en lugar de trietilamina en la reacción el cloruro de *tert*-butanosulfinilo con la diacetón-D-glucosa, y THF como disolvente, en lugar de tolueno.

Rendimiento: 50%.

$[\alpha]_D^{20}$: $+8,0^\circ$ (c = 4,7, acetona). Lit. ²⁸ $[\alpha]_D^{20}$: $+8.5^\circ$ (c = 4,7, acetona).

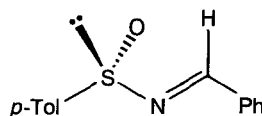
$^1\text{H-RMN}$: 5,87 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-1), 4,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H, H-3), 4,67 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-2), 4,12-4,07 (m, 3H, H-4, H-6 y H-6'), 4,95-3,88 (m, 1H y H-5), 1,47, 1,38, (2s, 6H, OCMe_2O), 1,27 (s, 6H, OCMe_2O), 1,19 (s, 9H, $\text{Me}_3\text{C-SO-}$).

SÍNTESIS DE N-SULFINILIMINAS.

Método general:

A una disolución de 3,4 mmol de sulfinato (1 eq) en 15 mL de THF seco, enfriada a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añade la cantidad adecuada en cada caso una disolución 1M en THF de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (ver tabla X) y se agita a temperatura ambiente hasta que se consume todo el producto de partida (T1). La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se adiciona, vía cánula, sobre a una disolución del aldehído correspondiente y CsF (en las proporciones indicadas en cada caso) en 10 mL de THF. Después de agitar a temperatura ambiente durante el tiempo adecuado (T2), la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrae con acetato de etilo (8 x 100 mL). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna, (acetato de etilo: hexano).

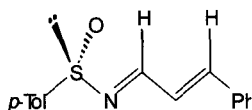
(+)-(S)-(E)-N-(Benciliden)-*p*-toluenosulfinamida 27.⁹



Cristalizado de hexano

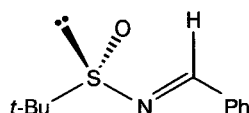
Rendimiento:	90%.
p.f.:	86-87°C.
$[\alpha]_D^{20}$:	+115° (c = 1, cloroformo). Lit. ⁹ $[\alpha]_D^{20}$: +117° (c = 1, cloroformo).
¹ H-RMN:	8,75 (s, 1H, N=CH), 7,86 (m, 2H, C ₆ H ₅), 7,65 y 7,32 (4H, AA'BB'), 7,5 (m, 3H, C ₆ H ₅), 2,42 (s, 3H, CH ₃ -C ₆ H ₄).

(+)-(S)-(E)-N-(Benciliden)-2-metoxi-1-naftalenosulfonamida 30.



Rendimiento:	75%.
Cristalizado de hexano/éter.	
$[\alpha]_D^{20}$:	+117° (c = 1, cloroformo).
IR (CHCl ₃) ν_{\max} :	3020, 1610, 1280, 1090 cm ⁻¹ .
¹ H-RMN:	9,07 (s, 1H, N=CH), 8,61 (d, J = 8,49 Hz, 1H, C ₁₀ H ₆), 8,02-7,81 (m, 4H, C ₁₀ H ₆ y C ₆ H ₅), 4,07 (s, 1H, OCH ₃).
¹³ C-RMN:	161,7 (C=N), 157,1, 134,5, 133,9, 132,2, 131,3, 129,3, 129,1, 129,1 (Aromáticos), 113,3(OMe).
Análisis Elemental:	Calculado para C ₁₈ H ₁₅ NO ₂ S: C 69,88%, H 4,89%, N 4,53%, S 10,36%. Encontrado: C 69,75%, H 5,12%, N 4,65%, S 10,12%.

(+)-(S)-(E)-N-(Benciliden)-terc-butanosulfonamida 32.



Rendimiento: 70%.

$[\alpha]_D^{20}$: +114° (c = 1, cloroformo).

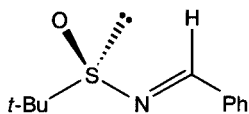
IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3030, 2950, 1610, 1580, 1360, 1160, 1100 cm⁻¹.

¹H-RMN: 8,59 (s, 1H, N=CH), 7,87-7,83 (m, 2H, C₆H₅), 7,51-7,47 (m, 3H, C₆H₅), 1,27 (s, 9H, (CH₃)₃-C).

¹³C-RMN: 162,6 (CH=N), 133,9, 132,3, 129,2, 128,8 (Aromáticos), 57,6 (C-(CH₃)₃), 22,5 ((C(CH₃)₃)-C).

Análisis Elemental: Calculado para C₁₁H₁₅NOS: C 63,11%, H 7,22%, N 6,72%, S 15,31%. Encontrado: C 63,05%, H 7,24%, N 6,77%, S 15,30%.

(-)-(R)-(E)-N-(Benciliden)-*tert*-butanosulfonamida 31.



Rendimiento: 50%.

$[\alpha]_D^{20}$: -101° (c = 1, cloroformo).

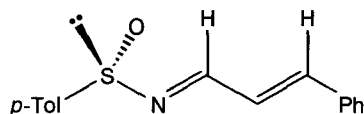
IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3030, 2950, 1610, 1580, 1360, 1160, 1100 cm⁻¹.

¹H-RMN: 8,59 (s, 1H, N=CH), 7,87-7,83 (m, 2H, C₆H₅), 7,51-7,47 (m, 3H, C₆H₅), 1,27 (s, 9H, (CH₃)₃-C).

¹³C-RMN: 162,6 (CH=N), 133,9, 132,3, 129,2 y 128,8 (Aromáticos), 57,6 (C-(CH₃)₃), 22,5 ((C(CH₃)₃)-C).

Análisis Elemental: Calculado para $C_{11}H_{15}NOS$: C 63,11%, H 7,22%, N 6,72%, S 15,31%. Encontrado: C 63,00%, H 7,29 %, N 6,71%, S 15,36%.

(+)-(S)-(E)-N-(3-E-Fenilpropeniliden)-p-toluenosulfinaida 28.¹⁷



Rendimiento: 80%.

Cristalizado de hexano.

p.f.: 110°C. Lit.¹⁷ p.f.: 112°C.

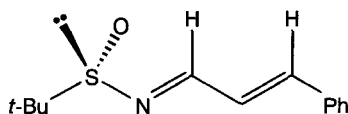
$[\alpha]_D^{20}$: +337° (c = 0,6, cloroformo). Lit.¹⁷ $[\alpha]_D^{20}$: +337° (c = 1,54, cloroformo).

IR (CHCl₃) ν_{max} : 3030, 2950, 1610, 1580, 1360, 1160, 1100 cm⁻¹.

¹H-RMN: 8,53 (d, J = 8,9 Hz, 1H, CH=N), 7,62-7,25 (m, 9H, C₆H₄ y C₆H₅), 7,26 (d, J = 15,8 Hz, 1H, CHPh=CH), 7,05 (dd, J = 15,8 y 8,9 Hz, 1H, CHPh=CH), 2,39 (s, 3H, CH₃-C₆H₄)

¹³C-RMN: 161,4 (CH=N), 146,8, 141,7, 134,8, 130,2, 129,8, 128,9, 127,8, 125,4, 124,5 (aromáticos y vinílicos), 21,4 (CH₃-C₆H₄).

(+)-(S)-(E)-N-(3-E-Fenilpropeniliden)-terc-butanosulfinaida 33.



Rendimiento:	56%.
p.f.:	48-50°C.
$[\alpha]_D^{20}$:	+331° (c = 1,4, cloroformo).
$^1\text{H-RMN}$:	8,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, 1H, CH=N), 7,34-7,51 (m, 5H, C ₆ H ₅), 7,21 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H, CHPh=CH), 7,05 (dd, $J = 15,8$ y 8,7 Hz, 1H, CHPh=CH), 1,20 (s, 9H, (CH ₃) ₃ -C).
$^{13}\text{C-RMN}$:	161,7 (CH=N), 146,3, 134,9, 130,1, 128,8, 127,8, 127,7, 125,4 (aromáticos y vinílicos) 57,5, 22,42.
HRMS:	M ⁺ Calculado para C ₁₃ H ₁₇ NOS: 235,1025 Encontrado: 235,1222 (5,7 ppm).

PARTE EXPERIMENTAL C-3

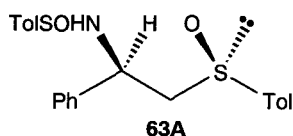
Método general de adiciones de aniones de alquil *p*-tolil sulfóxido a N-sulfinilimas

A una disolución de 3,43 mL de diisopropilamina (24,3 mmol, 2 eq) en 100 mL de THF en atmósfera inerte, y a una temperatura de -78°C, se añaden 10,12 mL de una disolución 2,4 M de *n*-BuLi en hexano (24,3 mmol, 2 eq). Transcurridos 20 min., se adiciona lentamente una disolución de alquil *p*-tolilsulfóxido (24,3 mmol, 2 eq) en 120 mL de THF, apreciándose inmediatamente un cambio de coloración de la mezcla volviéndose amarillo intensa. Tras agitar 30 min. a -78°C, se añade una disolución de 2,77 g de (+)-(S)-(E)-N-(benciliden)-*p*-toluenosulfenamida (12,1 mmol, 1 eq) en 160 mL de THF, a la temperatura Ta, indicada en la tabla X. Se mantiene agitando la mezcla un tiempo t₁ (que se indica en la tabla X) hasta que el producto de partida se ha consumido y se hidroliza con 50 mL de disolución saturada de NH₄Cl, se extrae con

acetato de etilo (3×200 mL), se seca sobre SO_4Na_2 y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se lava con etil *terc*-butil éter (5×25 mL) para eliminar el exceso de sulfóxido, y obtener así el correspondiente β -(*N*-sulfinil)aminosulfóxido.

(2*R*,*R*_s)-2-[*N*-(*S*)-(p-Tolilsulfinil)amino]-2-feniletil p-tolil sulfóxido, 63A (2*R*,*R*_s).

63A



Se obtiene siguiendo el método general, adicionando la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfinamida vía cánula sobre el anión de litio del (+)-(*R*)-metil-*p*-tolilsulfóxido, a la temperatura de -78°C (véase tabla X, entrada 1). El producto se obtiene como un sólido blanco, con rendimiento cuantitativo.

Rendimiento: 98%.
 p.f.: 161-162°C.
 $[\alpha]_D^{20}$: +216,5 (c. 0,9, acetona).

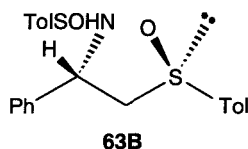
$^1\text{H NMR}$: 7,13-7,56 (m, 13H, C_6H_4 , C_6H_5), 5,26 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, NH), 4,93 (m, 1H, CH-Ph), 3,23 (fragmento AB de un sistema ABX, $J = 13,2, 8,2, 6,4$ Hz, $\Delta\nu = 82$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2,30 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{SONH}$), 2,37 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4\text{SOCH}_2$).

^{13}C NMR: 141,9, 141,2, 140,8, 140,5, 141,0, 130,0, 129,2, 128,7, 128,0, 127,0, 125,7, 124,1 (aromáticos), 64,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 53,1($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 21,4, 21,2.

Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$: C 66,46%, H 5,83%, N 3,52%. Encontrado: C 66,37%, H 5,99%, N 3,51%.

HRMS: M^+ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$: 397,1170. Encontrado 397,1166 (0,8 ppm).

(2*S*,*R*_S)-2-[*N*-(*S*)-(p-Tolilsulfinil)amino]-2-feniletil p-tolil sulfóxido, **63B** (2*S*,*R*_S). **63B**



Se obtiene siguiendo el método general, adicionando rápidamente la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfinamida mediante un embudo de adición compensada, sobre el anión de litio del (+)-(*R*)-metil *p*-tolilsulfóxido, a la temperatura de 0°C. Inmediatamente, para evitar productos de descomposición, se añade una disolución saturada de NH_4Cl , que se encontraba en otro embudo. Después de someterlo al procedimiento habitual, se obtiene una mezcla de diastereoisómeros **63A** y **63B**, en las proporciones indicadas en la tabla X, entrada 2, que por el momento no se han conseguido separar ni entre sí, ni del sulfóxido de partida. Los datos de ^1H NMR están determinados en el espectro de resonancia del crudo de reacción (sólo es posible indicar las señales correspondientes al NH).

Rendimiento: 98%.

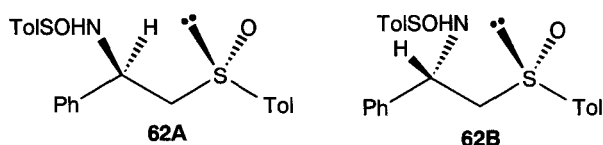
$^1\text{H NMR}$: 6,10 (d, $J = 4,98$ Hz, 1H, NH).

(2*R*,*S*_S)-2-[*N*-(*S*)-(*p*-Tolilsulfinil)amino]-2-feniletil *p*-tolil sulfóxido, 62A (2*R*,*S*_S).

62A

(2*S*,*S*_S)-2-[*N*-(*S*)-(*p*-Tolilsulfinil)amino]-2-feniletil *p*-tolil sulfóxido, 62 B (2*S*,*S*_S).

62B



Se obtiene siguiendo el método general, adicionando la (+)-(*S*)-(*E*)-

N-(benciliden)-*p*-toluenosulfonamida vía cánula sobre el anión de litio del (-)-(*S*)-metil *p*-tolilsulfóxido, a la temperatura de -78°C . Después de someterlo al procedimiento habitual, se obtiene una mezcla de diastereoisómeros 62A y 62B, en las proporciones indicadas en la tabla X (entrada3), que por el momento no se han conseguido separar ni entre sí, ni del sulfóxido de partida. Los datos de $^1\text{H NMR}$ están determinados en el espectro de resonancia del crudo de reacción (sólo es posible determinar algunas señales).

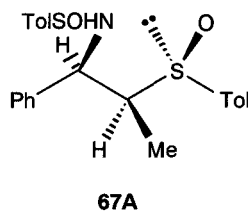
Rendimiento: 97%.

$^1\text{H NMR}$: 3A 6,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, NH), 4,93-4,80 (parte X del sistema ABX, m, 1H, CHPh).

$^1\text{H NMR}$: 3B 5,67 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, NH), 5,10-4,97 (parte X del sistema ABX, m, 1H, CHPh).

(1*R*,2*S*,*R*_S)-1-[N-(*S*)-(p-Tolilsulfinil)amino]-1-fenilprop-2-il p-tolilsulfóxido, 67A

(1*R*,2*S*,*R*_S). 67A



Se obtiene siguiendo el método general, adicionando la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfinamida vía cánula sobre el anión de litio del (+)-(*R*)-etil *p*-tolilsulfóxido, a la temperatura de 0°C (véase tabla X, entrada 1). Se somete al procedimiento habitual de hidrólisis y extracción, y se purifica lavando con etil *t*-butil éter en caliente (5 x 25 mL), para eliminar todo el sulfóxido restante. El producto se obtiene como un sólido blanco, con rendimiento cuantitativo.

Rendimiento: 85%.
 p.f.: 177-179°C.
 $[\alpha]_D^{20}$: +154,4 (c. 0,9, metanol).

$^1\text{H NMR}$: 7,51-6,93 (m, 13H, C_6H_4 , C_6H_5), 4,53 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, NH),
 3,12 (m, 1H, CHCH_3), 2,36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SONH}$), 2,32 (s, 3H,
 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SOCH}$), 1,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CHCH_3).

^{13}C NMR: 137,0, 136,9, 136,7, 134,9, 134,7, 125,4, 124,9, 124,1, 123,4,
122,7, 121,2, 120,0 (aromáticos), 61,4 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$) 54,1 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$),
16,9, 16,8, 1,2 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

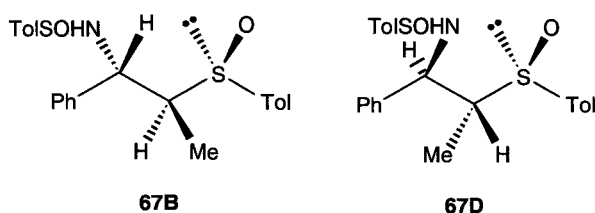
Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$: C 67,12%, H
6,12%, N 3,40%. Encontrado: C 67,00%, H 6,24%, N 3,25%.

(1*S*,2*S*,*R*_S)-1-[N-(*S*)-(p-Tolilsulfinil)amino]-1-fenilprop-2-il p-tolilsulfóxido, 67B

(1*S*,2*S*,*R*_S). 67B

(1*R*,2*R*,*R*_S)-1-[N-(*S*)-(p-Tolilsulfinil)amino]-1-fenilprop-2-il p-tolilsulfóxido, 67D

(1*R*,2*R*,*R*_S). 67D



Se obtienen siguiendo el método general (en la tabla X, véase entrada 1), adicionando la (+)-(*S*)-(*E*)-N-(benciliden)-p-toluenosulfinamida vía cánula sobre el anión de litio del (+)-(*R*)-etil p-tolilsulfóxido, a la temperatura de -78°C . Después de someterlo al procedimiento habitual, se obtiene una mezcla de diastereoisómeros 67A, 67B y 67D, en las proporciones indicadas en la tabla X (entrada X), que por el momento no se han conseguido separar ni entre sí, ni del sulfóxido de partida. Los datos de ^1H NMR están determinados en el espectro de resonancia del crudo de reacción (sólo es posible indicar algunas señales).

Rendimiento: 80%.

$^1\text{H NMR}$: 67B 5,95 (d, $J = 9,38$ Hz, 1H, NH), 4,72-4,65 (m, 1H, CHPh), 0,73 (d, $J = 6,90$ Hz, 3H, CHCH_3).

$^1\text{H NMR}$: 67D 6,12 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H, NH), 4,63 (dd, $J = 8,4, 5,8$ Hz, 1H, CHPh), 3,32-3,27 (m, 1H, CHCH_3), 0,59 (d, $J = 6,90$ Hz, 3H, CHCH_3).

(1*S*,2*R*,*S*_S)-1-[*N*-(*S*)-(*p*-Tolilsulfinil)amino]-1-fenilprop-2-il *p*-tolilsulfóxido, 68A

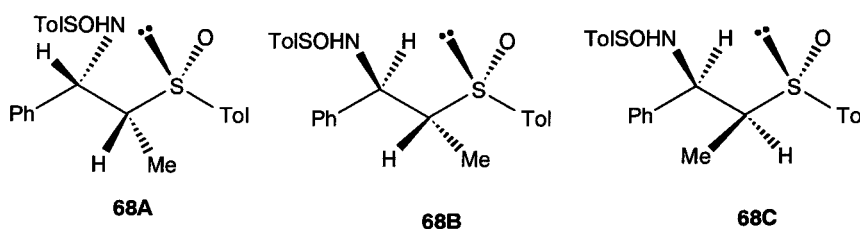
(1*S*,2*R*,*S*_S). 68A

(1*R*,2*R*,*S*_S)-1-[*N*-(*S*)-(*p*-Tolilsulfinil)amino]-1-fenilprop-2-il *p*-tolilsulfóxido, 68B

(1*R*,2*R*,*S*_S). 68B

(1*S*,2*S*,*S*_S)-1-[*N*-(*S*)-(*p*-Tolilsulfinil)amino]-1-fenilprop-2-il *p*-tolilsulfóxido, 68C

(1*S*,2*S*,*S*_S). 68C



Se obtienen siguiendo el método general, adicionando la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfonamida vía cánula sobre el anión de litio del (-)-(*S*)-etil *p*-tolilsulfóxido, a la temperatura de 0°C. Después de someterlo al procedimiento

habitual, se obtiene una mezcla de diastereoisómeros 68A, 68B y 68C, en las proporciones indicadas en la tabla X (entrada 3), que por el momento no se han conseguido separar ni entre sí, ni del producto de sulfóxido de partida. Los datos de ^1H NMR están determinados en el espectro de resonancia del crudo de reacción (sólo es posible indicar algunas señales).

Rendimiento: 80%.

^1H NMR: 68A(DMSO- d_6 / D_2O)4,33 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, CHPh).

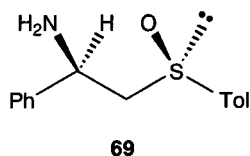
^1H NMR: 68B(DMSO- d_6 / D_2O)4,40 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, CHPh).

^1H NMR: 68C(DMSO- d_6 / D_2O)5,12 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, CHPh).

Método general de desulfinilación de β -(N-sulfinil)aminosulfóxidos

Sobre una disolución del β -(N-sulfinil)aminosulfoxido (12,4 mmol, 1 eq) en 124 mL de metanol, se adicionan 4,7 mL de TFA (61,8 mmol, 5 eq) y se deja agitando vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 horas. Pasado este tiempo se evapora el disolvente, se disuelve el residuo con 100 mL de CH_2Cl_2 , y se extrae con una disolución acuosa HCl al 10% (3×150 mL). La fase acuosa se neutraliza con Na_2CO_3 sólido a 0°C hasta pH 7, y se extrae con CH_2Cl_2 (3×150 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniendo el β -aminosulfóxido correspondiente.

(2*R*,*R*_S)-2-amino-2-feniletil *p*-tolil sulfóxido, **69** (2*R*,*R*_S). 63A
desulfinilado



Se obtiene siguiendo el método general a partir de 69 (2*R,R*_S), como un aceite amarillo que se precipita con éter frío como un sólido amarillo.

Rendimiento: 95%.

p.f.: 46-48°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +110,9 (c. 0,6, metanol).

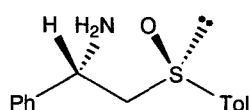
¹H NMR: 7,52-7,26 (m, 9H, C₆H₄, C₆H₅), 4,5 (dd, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H, CHPh), 3,00 (fragmento AB de un sistema ABX, *J* = 13,0, 8,4, 5,0 Hz, $\Delta\nu$ = 58,0 Hz, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 2,36 (s, 3H, CH₃C₆H₄).

¹³C NMR: 143,4, 141,2, 140,5, 129,6, 128,4, 127,4, 126,0, 123,6 (aromáticos) 66,1 (CH₂), 52,5 (CHPh) 21,0 (CH₃C₆H₄).

Análisis Elemental: Calculado: C₁₅H₁₇NOS: C 69,46%, H 6,60%, N 5,40%. Encontrado: C 69,39%, H 6,62%, N 5,36%, H 6,24%, N 3,25%.

HRMS: M⁺ calculado para C₁₅H₁₇NOS: 259,1030. Encontrado 259,1037 (-2,5 ppm).

(2*S,R*_S)-2-amino-2-feniletil *p*-tolil sulfóxido, 68B (2*S,R*_S). 63B
desulfínido



Se obtiene siguiendo el método general a partir de la mezcla de diastereoisómeros $N(2S,R_S)$ y $N(2R,R_S)$ (tabla X, entrada 3), aunque no se pudo aislar puro. Los datos que se indican corresponden a los deducidos a partir de la mezcla bruta de reacción.

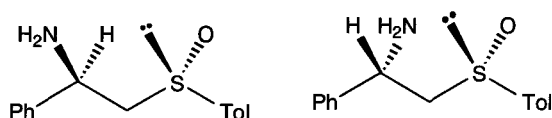
$^1\text{H NMR}$: 4B 4,25 (dd, $J = 10,5, 3,3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{Ph}$), 3,00 (fragmento AB del sistema ABX, $J = 13,2, 9,2, 4,1$ Hz, $\Delta\nu = 63,7$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}_2$), 2,38 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

$(2R,S_S)$ -2-amino-2-feniletíl *p*-tolil sulfóxido, 62A($2S,R_S$).

62A desulfínido

$(2S,S_S)$ -2-amino-2-feniletíl *p*-tolil sulfóxido, 62B($2S,S_S$).

62B desulfínido



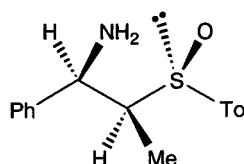
Se obtiene siguiendo el método general a partir de la mezcla de diastereoisómeros $N(2S,S_S)$ y $N(2R,S_S)$ (tabla X, entrada 3), aunque no se pudo aislar puro. Los datos que se indican corresponden a los deducidos a partir de la mezcla bruta de reacción.

$^1\text{H NMR}$: 3A 4,25 (dd, $J = 10,5, 3,3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{C}_6\text{H}_5$), 3,00 (fragmento AB del sistema ABX, $J = 13,2, 10,5, 3,3$ Hz, $\Delta\nu = 63,7$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}_2$), 2,38 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

$^1\text{H NMR}$: 4,5 (dd, $J = 8,4, 5,0$ Hz, 1H, CHPh), 3,00 (fragmento AB de un sistema ABX, $J = 13,0, 8,4, 5,0$ Hz, $\Delta\nu = 58,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 2,36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$).

(1*R*,2*S*,*R*_S)-1-amino-1-fenilprop-2-il *p*-tolilsulfóxido, 73A(1*R*,2*S*,*R*_S).
desulfínilado

73A



Se obtiene siguiendo el método general a partir de 67A(1*R*,2*S*,*R*_S), como un aceite amarillo que se precipita con éter frío como un sólido blanco.

Rendimiento: 96%.

p.f.: 113-115°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +110,0 (c. 0,7, metanol).

$^1\text{H NMR}$: 7,40-7,24 (m, 9H, C_6H_4 , C_6H_5), 4,50 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, CHPh), 2,69 (dq, $J = 5,1, 6,9$ Hz, 1H, CHCH_3), 2,34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, CHCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$: 142,9, 140,9, 139,0, 129,6, 128,5, 127,5, 126,5, 124,1 (aromáticos) 66,5 (CHPh), 56,6 (CHCH_3) 21,2, 4,1.

Análisis Elemental: Calculado: C₁₆H₁₉NOS: C 70,29%, H 7,00, N 5,12%. Encontrado: C 70,31%, H 7,12%, N 5,20%.

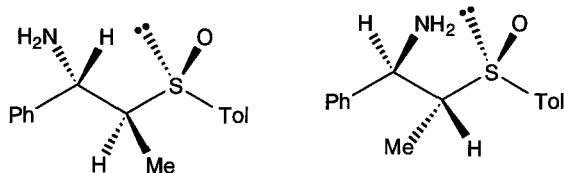
HRMS: M⁺ calculado para C₁₆H₁₉NOS: 273,1187. Encontrado: 273,1192 (-1,9 ppm).

(1*S*,2*S*,*R*_S)-1-amino-1-fenilprop-2-il *p*-tolilsulfóxido, 73B(1*S*,2*S*,*R*_S).

67B desulfínido

(1*R*,2*R*,*R*_S)-1-amino-1-fenilprop-2-il *p*-tolilsulfóxido, 73D(1*R*,2*R*,*R*_S).

67D desulfínido



Se obtienen siguiendo el método general a partir de la mezcla de diastereoisómeros 67A(1*R*,2*S*,*R*_S), 67B(1*S*,2*S*,*R*_S) y 67D(1*R*,2*R*,*R*_S), (tabla X, entrada 2), aunque no se pudo aislar puro. Los datos que se indican corresponden a los deducidos a partir de la mezcla bruta de reacción, (sólo es posible indicar algunas señales).

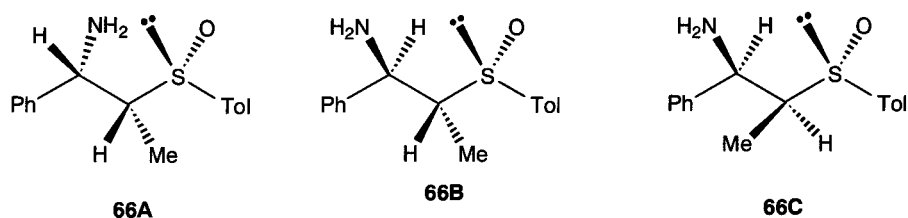
¹H NMR: 67B(3%) 4,18 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H, CHPh), 0,67 (d, *J* = 6,9, 1H, CHCH₃).

¹H NMR: 67D(8%) 4,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, CHPh), 0,65 (d, *J* = 6,9, 1H, CHCH₃).

(1*S*,2*R*,*S*_S)-1-amino-1-fenilprop-2-il *p*-tolilsulfóxido, 72A(1*S*,2*R*,*S*_S). 66A desulf

(1*R*,2*R*,*S*_S)-1-amino-1-fenilprop-2-il *p*-tolilsulfóxido, 72B(1*R*,2*R*,*S*_S). 66B desulf

(1*S*,2*S*,*S*_S)-1-amino-1-fenilprop-2-il *p*-tolilsulfóxido, 72C(1*R*,2*R*,*S*_S). 66C desulf



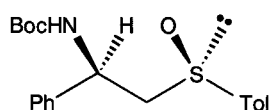
Se obtiene siguiendo el método general a partir de la mezcla de diastereoisómeros 66A(1*S*,2*R*,*S*_S), 66B(1*R*,2*R*,*S*_S) y 66C(1*S*,2*S*,*S*_S) (tabla X, entrada 3), aunque no se pudo aislar puro. Los datos que se indican corresponden a los deducidos a partir de la mezcla bruta de reacción, (sólo es posible indicar algunas señales).

¹ H NMR: 66A	4,50 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H, <u>CH</u> Ph).
¹ H NMR: 66B	4,18 (d, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H, <u>CH</u> Ph).
¹ H NMR: 66C	4,02 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H, <u>CH</u> Ph).

Método general de protección de β-aminosulfóxidos con Anhídrido de BOC

Sobre una disolución del correspondiente β-aminosulfóxido (12 mmol, 1 eq) en 180 mL de acetonitrilo y 4,2 mL de trietilamina (30 mmol, 2,5 eq), se añaden 3,4 gr de (*t*-BuOCO)₂ (15,6 mmol, 1,3 eq). La mezcla se mantiene 15 horas con agitación a temperatura ambiente y se hidroliza con 20 mL de HCl 10% y se extrae con acetato de etilo (4×100 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna (eluyente éter:hexano, 2:1) obteniéndose el correspondiente β-(*N*-BOC) aminosulfóxido.

(2*R*,*R*_S)-2-(*N*-(*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-feniletil *p*-tolil sulfóxido, 74A(2*R*,*R*_S).



Se obtiene según el método general a partir de **N(2R,R_S)**, como un

sólido blanco.

Rendimiento: 91%.

p.f.: 132-134°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +47,38 (c. 0,5, metanol).

$^1\text{H NMR}$: 5,49 (s señal ancha, 1H, NH), 5,01 (m, 1H, CHPh), 3,14 (fragmento AB de un sistema ABX, $J = 13,3, 9,6, 5,1$ Hz, $\Delta\nu = 48,0$ Hz, 2H, CH₂CHPh), 2,38 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1,39 (s, 9H, Boc).

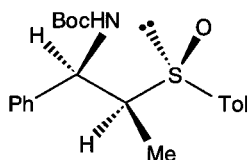
$^{13}\text{C NMR}$: 154,7, 141,4, 140,5, 139,9, 129,6, 128,3, 127,3, 126,0, 124,0 (aromáticos), 79,0 (C-(CH₃)₃), 63,9 (CH₂), 50,6 (CHPh) 27,9, 21,0.

Análisis Elemental: Calculado: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$: C 66,82%, H

7,00%, N 3,89%. Encontrado: C 66,65%, H 7,28%, N 3,88%.

(1R,2R,R_S)-1-[N-(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-fenilprop-2-il *p*-tolilsulfóxido,

75A(1R,2R,R_S).



Se obtiene según el método general a partir de N(1*R*,2*R*,*R*_s), como un sólido blanco.

Rendimiento: 93%.

p.f.: 164-166°C.

[α]_D²⁰: +76,5 (c. 0,6, metanol).

¹H NMR: 7,50-7,37 (m, 9H, C₆H₄, C₆H₅), 5,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, NH), 5,07 (m, 1H, CHPh), 2,94 (m, 1H, CHCH₃), 1,41 (s, 9H, C-(CH₃)₃), 1,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃C₆H₄).

¹³C NMR: 155,0, 141,4, 139,4, 129,8, 128,7, 127,7, 126,4, 124,5 (aromáticos), 65,3 (CHPh), 55,6 (CHCH₃), 28,3, 21,4, 5,5.

Análisis Elemental: Calculado: C₂₁H₂₇NO₃S: C 67,53%, H

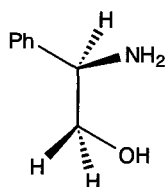
7,29%, N 3,75%. Encontrado: C 67,42%, H 7,68%, N 3,69%.

Método general de reacción de Pummerer y desprotección de β- N-BOC aminosulfóxidos: Síntesis de β-aminoalcoholes

Sobre una disolución del correspondiente β-(N-BOC) aminosulfóxido (11,4 mmol, 1 eq) y 2,67 mL de *sym*-collidina(ver esto como se escribe ¿??) (34,2 mmol, 3 eq) en 50 mL de acetonitrilo a 0°C, se añaden gota a gota 7,0 mL de TFAA (56,9 mmol, 5 eq). La mezcla se mantiene a la misma temperatura, con agitación 15 min, pasados los cuales se hidroliza con 5 mL de agua, se añade K₂CO₃ hasta pH 7 y se deja que se alcance temperatura ambiente, después de 5 min. se hidroliza con 50 mL de disolución saturada de NH₄Cl y se extrae con acetato de etilo (5×100 mL). El combinado de fases orgánicas se lava con 50 mL de HCl 10%, se seca con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente a presión reducida.

El crudo de la reacción se trata con una mezcla de 25 mL de HCl 1N y 4 mL de THF y se agita vigorosamente 48 h., se extrae con 20 mL de diclorometano y la fase acuosa se evapora a presión reducida. El residuo se pasa a través de una columna con una resina de intercambio iónico tipo Dowex 1X8-200, obteniéndose el β -aminoalcohol correspondiente con un rendimiento cuantitativo.

(R)-2-amino-2-feniletanol, 78A(R).



Se obtiene según el método general a partir de N(2R,R_S).

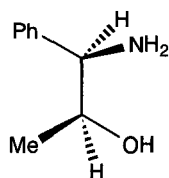
Rendimiento: 94%.

$[\alpha]_D^{20}$: -31 (c. 0,76, 1 N HCl). Lit $[\alpha]_D^{20}$: **falta**

$^1\text{H NMR}$: 7,30-7,12 (m, 5H, C₆H₅), 3,85 (dd, $J = 8,0, 4,6$ Hz, 1H, CHPh),
3,52 (fragmento AB de un sistema ABX, $J = 10,7, 8,0, 4,6$ Hz,
 $\Delta\nu = 32,0$ Hz, 2H, CH₂CHPh),

$^{13}\text{C NMR}$: 143,4, 129,5, 128,3, 127,9 (aromáticos), 68,9, 58,7.

(1R,2R)-1-amino-1-fenil-2-propanol, 79A(R,R).



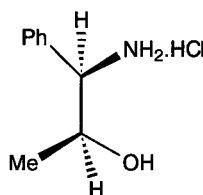
Se obtiene según el método general a partir de N(1R,2R,R_S).

Rendimiento: 94%.

^1H NMR: 7,28-7,11 (m, 5H, C_6H_5), 3,63 (dq, $J = 3,4, 6,2$ Hz, 1H, CHCH_3),
3,45 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H, CHPh), 0,82 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CHCH_3).

^{13}C NMR: 143,8, 129,5, 128,6, 73,2, 64,2, 20,7.

(1*R*,2*R*)-1-amino-1-fenil-2-propanol clorhidrato.N

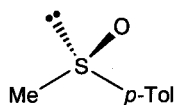


p.f.: 192-193°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: - 26 (c. 0,9, agua). Lit $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:

Síntesis de sulfóxidos ópticamente puros

(+)-(*R*)-Metil-*p*-tolilsulfóxido.57



Sobre una disolución de 60 g de (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfonato de mentilo (0,20 mol, 1 eq) en 200 mL de tolueno, se adicionan lentamente y manteniendo la temperatura a 0°C, 82 mL de una disolución 3 M de yoduro de metilmagnesio (0,245 mol, 1,2 eq) en éter etílico, y en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantiene agitando dos horas a temperatura ambiente, y a continuación se hidroliza con una mezcla de agua-hielo y se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico

anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida y se adiciona hexano caliente hasta observar turbidez y se deja a -20°C . Los cristales obtenidos se recrystalizan en éter-hexano y las aguas madres se concentran dos veces más.

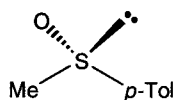
Rendimiento: 80%.

p.f.: $74^{\circ}\text{-}75^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+145$ (c. 2, acetona). Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+146^{\circ}$ (c. 2, acetona).

$^1\text{H NMR}$: 7,55, 7,35 (sistema AA'BB', 4H, C_6H_4), 2,70 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-SO}$), 2,45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$).

(-)-(S)-Metanosulfinato de diacetón-D-glucosa. 59 el que viene de la DAG



Sobre una mezcla de 11,4 mL de ácido acético (0,20 mmol, 2 eq) y 9,3 g de metil disulfuro (0,10 mmol, 1 eq), se añade lentamente mediante un embudo de adición a -40°C , 25,7 mL de cloruro de sulfurilo (0,31 mmol, 3 eq) durante 30 minutos y se mantiene dos horas a esta temperatura. Transcurrido este tiempo se deja que vaya subiendo lentamente la temperatura hasta que alcance t.a. y se mantiene así agitando unas dos horas. Posteriormente se calienta a 35°C , durante dos horas, y finalmente se evapora a presión reducida.

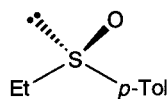
Después de este tratamiento, no es necesario destilar el cloruro y se utiliza directamente en la reacción de formación del sulfinato correspondiente: a una mezcla de 9,29 g de DAG (35,6 mmol, 1 eq) y 5,44 mL de DIPEA (42,72 mmol, 1.2 eq) en tolueno a -78°C y en atmósfera de Argón, se le adiciona lentamente 9 g de cloruro de etil sulfínico (91,4 mmol, 2.5 eq) con agitación vigorosa y se deja a esta temperatura unas tres horas, después de lo cual se trata la reacción con agua y se diluye con diclorometano.

La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución, de HCl al 10%, Na HCO₃ saturada y ClNa saturada y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida el bruto de reacción se cristaliza con hexano obteniéndose el sulfinato correspondiente **59** como un sólido blanco.

Rendimiento: 90%
 p.f.: 92°-94°C
 $[\alpha]_D^{20}$: -17° (c. 1, acetona). Lit. $[\alpha]_D^{20}$: +17° (c. 1, acetona).

¹H NMR: 5,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H, H-1), 4,78 (d, J = 1,8 Hz, H-3), 4,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H, H-2), 4,00-4,40 (m, 4H, H-4, H-5, H-6), 2,70 (s, 3H, CH₃S), 1,32, 1,34, 1,43, 1,52 (4s, 12H, OC(CH₃)₂O).

(-)-(*S*)-Metil-*p*-tolilsulfóxido. **61** EL QUE VIENE DE LA Dag



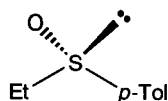
Sobre una disolución de 6 g (18,63 mmol, 1 eq) de (-)-(*S*)-metanosulfinato de diacetón-*D*-glucosa en 20 mL de tolueno, se adicionan lentamente y manteniendo la temperatura a 0°C, 7,4 mL de una disolución 3 M de yoduro de metilmagnesio (22,35 mmol, 1,2 eq) en éter etílico, y en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantiene agitando dos horas a temperatura ambiente. Se hidroliza con una mezcla de agua-hielo y se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida. Se adiciona hexano caliente hasta observar turbidez, se deja a -20°C, se filtra y los cristales obtenidos se recrystalizan en éter/ hexano, las aguas madres se concentran dos veces más.

Rendimiento: 90%.
 p.f.: 74°-75°C.
 $[\alpha]_D^{20}$: -145 (c. 1, acetona). Lit. $[\alpha]_D^{20}$: -146° (c. 2, acetona).

$^1\text{H NMR}$: 7,55, 7,35 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄), 2,70 (s, 3H, CH₃-SO),
2,45 (s, 3H, CH₃-Ar).

(+)-(R)-Etil-*p*-tolilsulfóxido. 60

el que viene de MENTOL



Sobre una disolución de 2,3 g (7,4 mmol, 1 eq) de (-)-(S)-*p*-toluenosulfinato de mentilo en 15 mL de tolueno, se adicionan lentamente y manteniendo la temperatura a 0°C, 3,13 mL de una disolución 3 M de ioduro de metilmagnesio (9,40 mmol, 1,2 eq) en éter etílico, y en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantiene agitando dos horas a temperatura ambiente.

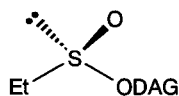
La mezcla de reacción, se hidroliza con una mezcla de agua-hielo y se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida, el bruto de reacción de purifica por cromatografía en columna (acetato de etilo), obteniéndose N como un aceite incoloro.

Rendimiento: 96%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +195° (c. 4, acetona). Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +198^\circ$ (c. 4, acetona).

$^1\text{H-NMR}$: 7,51, 7,33 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄), 2,84 (m, 2H, CH₂), 2,42 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH₃CH₂).

(-)-(S)-Etanosulfinato de diacetón-*D*-glucosa. 62



Sobre una mezcla de 3,92 mL de ácido acético (65,40 mmol, 2 eq) y 4 mL de dietil disulfuro (32,70 mmol, 1 eq), se añade lentamente mediante un

embudo de adición a -40°C , 8,27 mL de cloruro de sulfurilo (98,10 mmol, 3 eq) durante 30 minutos y se mantiene dos horas a esta temperatura. Transcurrido este tiempo se deja que vaya subiendo lentamente la temperatura hasta que alcance t.a. y se mantiene así agitando unas dos horas. Posteriormente se calienta a 35°C durante dos horas, y finalmente se evapora a presión reducida.

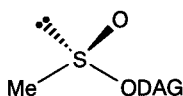
Después de este tratamiento, no es necesario destilar el cloruro y se utiliza directamente en la reacción de formación del sulfinato correspondiente: a una mezcla de 3,2g de DAG (12,44 mmol, 1 eq) y 4,7 mL de DIPEA (37,33 mmol, 1,2 eq) en tolueno a -78°C y en atmósfera de Argón, se le adiciona lentamente 3,5 g de cloruro de etil sulfinilo (31,11 mmol, 2,5 eq) con agitación vigorosa y se deja a esta temperatura unas tres horas, después de lo cual se trata la reacción con agua y se diluye con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución, de HCl al 10%, NaHCO_3 saturada y ClNa saturada y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida el bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna (eluyente éter:hexano, 3:7), obteniéndose el sulfinato correspondiente **62** como un aceite incoloro.

Rendimiento: 90%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -62° (c. 4,3, acetona). Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -63° (c. 4,3, acetona).

$^1\text{H NMR}$: 1,15-1,48 (m, 15 H, OCMe_2O , CH_3S), 2,77 (q, $J = 7,4\text{Hz}$, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 3,82-4,40 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 4,64 (d, $J = 7,3\text{ Hz}$, 1H, H-2), 4,72 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H, H-3), 5,88 (d, $J = 7,3\text{ Hz}$, 1H, H-1).

(-)-(S)-Etil-*p*-tolilsulfóxido. **61** *el que viene de la DAG.mirar el signo*



Sobre una disolución de 2,3 g (6,84 mmol, 1 eq) de (-)-(*S*)-etanosulfonato de diacetón-*D*-glucosa en 15 mL de tolueno, se adicionan lentamente y manteniendo la temperatura a 0°C, 2,7 mL de una disolución 3 M de ioduro de *p*-tolilmagnesio (8,2 mmol, 1,2 eq) en éter etílico, y en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantiene agitando dos horas a temperatura ambiente. Se hidroliza con una mezcla de agua-hielo y se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se elimina el disolvente a presión reducida, el bruto de reacción de purifica por cromatografía en columna (acetato de etilo), obteniéndose N como un aceite incoloro.

Rendimiento: 96%.

$[\alpha]_D^{20}$: -195° (c. 4, acetona). Lit. $[\alpha]_D^{20}$: -198° (c. 4, acetona).

$^1\text{H-NMR}$: 7,51, 7,33 (sistema AA'BB', 4H, C₆H₄), 2,84 (m, 2H, CH₂), 2,42 (s, 3H, CH₃C₆H₄), 1,19 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH₃CH₂).

$^1\text{H NMR}$: 1,15-1,48 (m, 15 H, OCMe₂O, CH₃S), 2,77 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH₃CH₂S), 3,82-4,40 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 4,64 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-2), 4,72 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-3), 5,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-1).

Falta poner lo de las oxidaciones a bissulfonas

PARTE EXPERIMENTAL C-4**Acetato de *t*-Butil (+)-(*R*)-2-*p*-tolilsulfinilo**

A una disolución de LDA (preparada a partir de 69 mmol, 2,5 eq de di-isopropilamina y 69 mmol, 2,5eq de *n*-BuLi, en 300 mL de THF) a -78°C de temperatura, se le adicionan 13,6 mL de acetato de *terc*-butilo (2 mmol, 2 eq). Después de agitar vigorosamente durante 20 min, se adicionan vía cánula 10 g de (-)-(*S*)-*p*-toluenosulfinato de mentilo (34 mmol, 1 eq), disueltos en 150 mL de THF y se deja que suba la temperatura hasta 0°C , y se deja 45 min agitando, hasta comprobar que no queda sulfinato de partida.

La reacción se hidroliza con disolución acuosa saturada de NH_4Cl (150 mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fases orgánicas se reúnen y se secan con sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica por cromatografía en gel de sílice, utilizando como eluyente acetato de etilo: hexano, 1:4, obteniéndose el compuesto del título como un aceite amarillento, con un rendimiento del 95%.

Rendimiento: 95%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +149 (c. 2,3, etanol). Lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: 150 (c. 2,3, etanol)

$^1\text{H NMR}$: 7,34-7,59 (sistema AA'BB', 4H, C_6H_4), 3,59 y 3,79 (sistema AB, $J = 13,7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2), 2,42 (s, 3H, CH_3 -Ph-SO), 1,40 (s, 9H, C-(CH_3)₃).

Método general de adición del acetato de *t*-butil (*R*)-*p*-tolilsulfinilo a la (+)-(*S*)-(*E*)-*N*-(benciliden)-*p*-toluenosulfinamida

A una disolución de ---mmol de la base (B), en -mL del disolvente (D), indicados en la tabla X, se le adiciona vía cánula el acetato de *t*-butil (*R*)-*p*-tolilsulfinilo, disuelto en (D), a la temperatura de -78°C, y se deja agitando durante 30 min. Una vez formado el anión se adiciona ---eq de (+)-(*S*)-(*E*)-N-(benciliden)-*p*-toluenosulfinamida en -mL de (D), a la temperatura (Ta), y se deja agitando vigorosamente un tiempo (T), según se indica en la tabla X. Se hidroliza con -mL de disolución acuosa saturada de NH₄Cl, se extrae con acetato de etilo (3 x---mL), se seca sobre sulfato sódico anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Dependiendo de las condiciones de reacción se obtendrán dos diastereoisómeros en distintas proporciones, el compuesto **determinar**, o una mezcla de los dos.

FQU 17/726



Ana Alcudia CBZ
Nuevas aplicaciones de N-sulfuriliminas:
síntesis de azindolinas y amidoalcoholes
ópticamente puros

Sobresaliente "Cua laude"

por unanimidad
28 junio

99

Ana Alcudia